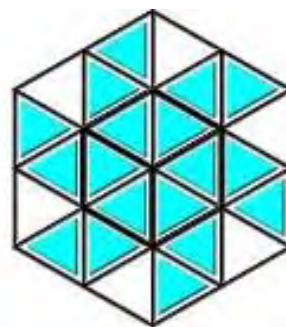




**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUIMICA**  
**LABORATORIO DE CRISTALOGRAFIA**



**Estudio de la estructura cristalina y molecular de la chalcona (E)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Prof. Gerzon E. Delgado**  
**Tutor**

**Br. Ruby Zerpa**

**Profa. Lusbely Belandria**  
**Co-tutora**

**Mérida, Noviembre de 2018**

### Agradecimientos

La sensación de satisfacción al ver culminado mi meta más anhelada, por ahora, es indescriptible y maravillosa, donde lo único que te limita es tu mente, con constancia y disciplina todo es posible sin que la solución nunca es rendirse. También es el momento perfecto para mirar hacia atrás y darme cuenta de que el esfuerzo valió la pena, que siempre todo sacrificio conlleva a una recompensa, y por ello quiero agradecer:

A Dios, por estar conmigo en cada momento, darme la salud, la fuerza y la sabiduría para enfrentar cada situación y por poner en mí ese amor tan grande hacia esta ciencia tan maravillosa.

A mi madre Alianda por su amor incondicional y confianza, por estar allí en todo momento, por reír y llorar conmigo, por enseñarme a ser mejor persona cada día, por tus consejos, madrugadas y traspasadas. Eres la fuerza de mi vida, gracias, madre mía ¡Te amo!

A mi padre Eusebio por tu amor y apoyo incondicional. Por ser mi ejemplo a seguir y demostrarme que el no puedo solo está en la mente, pero teniendo disciplina, ganas nada es imposible, por más difícil sea el camino y jamás olvidar dar gracias Dios todos los días. Gracias papa. Este éxito te pertenece ¡Te amo!

A mi hermano Robin, por entenderme, por la paciencia. ¡Te amo!

A Joel, quien, sin su apoyo, motivación, amor y confianza a la distancia, culminar la carrera no hubiese sido posible. ¡Gracias por tu paciencia! ¡Te amo!

A mis amigas Geraldine y Andrea, mis queridas gracias por los traspasos, las risas, por compartir a mi lado el día a día, por la motivación, confianza y cariño. Hicieron de mi estadía en la universidad única e inolvidable. Gracias ¡Las amo!!

A mi amigo incondicional José Nino, que desde el primer día de clases me orientaste, me ayudaste en el transcurso de toda la carrera, haciendo de ello un lazo de amistad tan fuerte ¡Te amo gran amigo gracias por tanto!

A las profesoras Asiloé Mora y Marilia Guillen, gracias por el apoyo, por todo el tiempo que dedicaron a ayudarme, por sus consejos y demás. Dios las bendiga, agradecida de por vida. ¡Las Quiero Muchísimo!

Al profesor y tutor Gerzon Delgado y la profesora y cotutora Lusbelly Belandria por su ayuda y asesoría siempre que lo necesite.

A la Universidad de Los Andes y todos los profesores que formaron parte de mi educación

académica y marcaron cada etapa vivida durante la carrera. ¡Orgullosa de ser Ulandina!

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Resumen

Se recristalizó el compuesto chalcona a partir de una muestra el polvo suministrada por Jamalis y colaboradores, en acetato de etilo por medio de evaporación lenta de solvente, para posteriormente obtener pequeños cristales con forma rectangular e incoloros de la chalcona en estudio. El compuesto se caracterizó por difracción de rayos-X de cristal único, arrojando que cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/n(14^\circ)$  con 4 unidades formula por celda unidad ( $Z=4$ ), y cristaliza con una única molécula en la unidad asimétrica, con los parámetros de celda indicados a continuación;  $a= 4,0056(2)\text{Å}$ ,  $b= 13,4966(9)\text{Å}$ ,  $c= 23,4184(17)\text{Å}$  y  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 94,285(6)$ ,  $V= 1262,51(14)\text{Å}^3$ .

La caracterización por difracción de rayos-X de cristal único permitió la determinación estructural, molecular y cristalina de la (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propenona-1, utilizando los métodos directos implementados por el programa SIR2014. El refinamiento estructural basado en mínimos cuadrados, se realizó utilizando el programa SHELXL, arrojando valores de convergencia con factores de confiabilidad de  $R_1= 0,0437$ ,  $wR(F^2) = 0,1157$  y  $Goof o S= 1.06$ .

La estructura de la chalcona muestra dos anillos heterocíclicos de cinco miembros, un anillo diclorotiofeno y otro bromotiofeno, unidos por un sistema cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada y presenta un empaquetamiento eficiente de moléculas con índice de empaquetamiento de 71,4%, por lo que, las distintas orientaciones que adquieren las moléculas dentro del cristal, construyen lo que en cristalografía se conoce como el empaquetamiento “espina de pescado”. El empaquetamiento cristalino muestra un intrincado conjunto de interacciones intermoleculares de distinta naturaleza. Cabe destacar que hay interacciones del tipo: hidrógeno no convencionales, hidrogeno-halógeno, halógeno- halógeno, halógeno- $\pi$  y finalmente interacciones  $\pi \cdots \pi$ . Todas ellas contribuyen en distintas medidas a la estabilización de la estructura en el estado sólido. se observaron dentro de las interacciones de hidrógeno no convencionales que forman cadenas alrededor de ejes de tornillo  $2_1$ , extendidas a lo largo del eje *b*, con grafo C(8).

**Índice General**

<b>Índice General</b>	<b>IV</b>
<b>Índice de Esquemas</b>	<b>VI</b>
<b>Índice de Figuras</b>	<b>VII</b>
<b>Índice de Gráficos</b>	<b>IX</b>
<b>Índice de Tablas</b>	<b>X</b>

**Índice General**

<b>Capítulo I. Aspectos Generales</b>	<b>1</b>
<b>I.1. Introducción</b>	<b>2</b>
<b>I.1.1. Aspectos generales sobre las chalconas</b>	<b>3</b>
<b>I.1.1.1. Propiedades y aplicaciones</b>	<b>5</b>
<b>I.1.2. Características estructurales</b>	<b>6</b>
<b>I.1.3. Tipos de chalconas</b>	<b>6</b>
<b>I.1.4. Origen de las chalconas</b>	<b>8</b>
<b>I.2. Antecedentes cristalográficos</b>	<b>13</b>
<b>I.2.1. Estructuras cristalinas con anillos de diclorotiofeno y bromotiofeno reportadas</b>	<b>13</b>
<b>I.3. Química supramolecular e ingeniería de cristales</b>	<b>20</b>
<b>I.3.1. Enlace de hidrógeno</b>	<b>24</b>
<b>I.3.2. Enlace de halógeno</b>	<b>27</b>
<b>I.4. Planteamiento del problema</b>	<b>28</b>
<b>I.5. Hipótesis y objetivos</b>	<b>29</b>
<b>I.5.1. Hipótesis</b>	<b>29</b>
<b>I.5.2. Objetivos</b>	<b>29</b>
<b>I.6. Plan de trabajo</b>	<b>29</b>
<b>I.6.1. Metodología</b>	<b>30</b>
<b>I.6.2. Caracterización por difracción de rayos-X en monocristal (cristal único)</b>	<b>30</b>
<b>I.7. Referencias Bibliográficas</b>	<b>31</b>
<b>Capítulo II. Fundamentos teóricos de la técnica de caracterización</b>	<b>40</b>

II.1.	Fundamentos Cristalográficos.	41
II.1.1.	Ley de Bragg, Red Recíproca y Esfera de Ewald.	42
II.2.	Estado Cristalino.	46
II.3.	II.3.- Redes y simetría cristalinas.	47
II.4.	II.4. Experimento de difracción.	52
II.4.1.	II.4.1.-Técnica de Difracción de Cristal Único.	53
II.5.	II.5.-Determinación de la estructura. Métodos directos. SHELXL.	55
II.5.1.	II.5.1. Refinamiento por Mínimos Cuadrados.	56
II.6.	II.6.- Referencias Bibliográficas	58
Capítulo III.	Síntesis y caracterización de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona mediante difracción de rayos-X en cristal único.	61
III.1.	Síntesis de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.	62
III.2.	Determinación y refinamiento de la estructura cristalina de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.	63
III.2.1.	Selección, montaje y toma de datos de monocristal de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.	63
III.2.2.	Determinación y refinamiento de la estructura de la ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona	66
III.3.	Análisis y discusión de resultados de la estructura cristalina de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.	73

<b>III.4</b>	<b>Análisis de las interacciones en el empaquetamiento cristalino de la chalcona (E)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona</b>	<b>76</b>
<b>III.5.</b>	<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>85</b>
<b>Capítulo IV</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>87</b>
<b>Apéndice</b>		<b>89</b>

### Índice de Esquemas

<b>Capítulo I.</b>	<b>Aspectos Generales</b>	<b>1</b>
<b>I.1.</b>	<b>Condensación de Claisen-Schmidt de una chalcona</b>	<b>9</b>
<b>I.2.</b>	<b>Condensación de Claisen-Schmidt catalizada con fosfato natural y sal de amonio para la síntesis de chalconas</b>	<b>10</b>
<b>I.3.</b>	<b>Síntesis de una chalcona a través de técnica de molienda con diferentes sustituyentes</b>	<b>11</b>
<b>I.4.</b>	<b>Acoplamiento de Susuki-Miyura para la síntesis de chalconas</b>	<b>12</b>
<b>I.5.</b>	<b>Reacción de Heck para la síntesis de chalconas</b>	<b>12</b>
<b>I.6.</b>	<b>Olefinación de Julia-Kocienski para la síntesis de chalconas</b>	<b>13</b>
<b>I.7.</b>	<b>Representación esquemática del enlace de halógeno</b>	<b>27</b>
		<b>61</b>
<b>Capítulo III.</b>	<b>Síntesis y caracterización de la chalcona (E)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona mediante difracción de rayos-X en cristal único.</b>	
<b>III.1.</b>	<b>Síntesis del 3-acetil-2,5-diclorotiofeno</b>	<b>62</b>
<b>III.2.</b>	<b>Síntesis de la (E)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona</b>	<b>62</b>

### Índice de Figuras

<b>Capítulo I.</b>	<b>Aspectos Generales</b>	<b>1</b>
<b>I.1.</b>	<b>Diagrama que resume la síntesis, origen y aplicaciones de las chalconas</b>	<b>3</b>

I.2.	Estructura clásica de una chalcona	6
I.3.	Ejemplo de la estructura de una chalcona heterocíclica	6
I.4.	Chalconas reportadas por Chacón, M. P. A., y colaboradores (2018), a) 2',3,4-trihydroxychalcone, b) <i>Phloretin</i> (2',4,4',6'-tetrahydroxy-dihydrochalcone) y c) <i>Calomelanone</i> (2',6'-dihydroxy-4,4'-dimethoxy-dihydrochalcone)	8
I.5.	Estructura de la 2',4,4',6-tetrahidroxichalcona	9
I.6.	Relación anfitrión-huésped para formar una supermolécula. Estructura cristalina p-xilendiamonio cucurbituril	21
I.7.	Algunos tipos de sintones supramoleculares representativos	22
I.8.	Tipos de sintones supramoleculares	23
I.9.	Tipos de enlaces de hidrógeno	25
I.10.	Contribución energética del enlace de hidrógeno	26
II.11.	Esqueleto molecular de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propen-1-ona propuesto por por Jamalis y colaboradores (2015)	30
		40
Capítulo II.	Fundamentos teóricos de la técnica de caracterización	
II.1.	Expansión de un frente de ondas cuando un haz incide sobre átomos dispersores.	41
II.2.	Esquema para la derivación de ley de Bragg.	42
II.3.	Planos en espacio directo (a) se representan como nodos en el espacio recíproco (b).	44
II.4.	Construcción de la esfera de Ewald y esfera de reflexión.	45
II.5.	Asociación motivo-red por medio de vectores de traslación.	47
II.6.	(a) Conjunto de puntos que conforman la red. (b) Representación de una Celda Unidad y de los Parámetros que la definen.	48
II.7.	Eje de rotación de distintos órdenes.	49

II.8.	Ejes helicoidales.	49
II.9.	Eje de rotación inversión de orden 4.	49
II.10.	Plano de reflexión.	50
II.11.	Operación de un plano de deslizamiento.	50
II.12.	Redes de Bravais.	52
II.13.	Calidad de los cristales	53
II.14.	Goniómetro de cuatro círculos	54
		61
Capítulo III.	Síntesis y caracterización de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona mediante difracción de rayos-X en cristal único.	
III.1.	Microscopio óptico de luz polarizada Nikon del Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias-ULA.	64
III.2.	Montaje del cristal en la cabeza goniométrica.	65
III.3.	Modelo de molécula obtenida con Sir2014 <sup>[3]</sup> que se aproxima a la estructura real.	67
III.4.	Unidad asimétrica de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona	73
III.5.	Representación de un plano a través de los 17 átomos que conforman la molécula de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona, mostrándose casi plana.	74
III.6.	vista tridimensional del empaquetamiento cristalino observándose las interacciones $\pi$ - $\pi$ (Cg $\cdots$ Cg)	76
III.7.	Vista tridimensional del empaquetamiento cristalino conocido como “espina de pescado”	77

III.8.	a) Vista del empaquetamiento a lo largo de $a$ sobre el plano $bc$ . b) Vista del empaquetamiento a lo largo de $b$ sobre el plano $ac$ .	79
III.9.	Vista individual de la interacción halógeno-halógeno $X\cdots X$ ( $X=Cl$ ) entre dos moléculas.	80
III.10.	Vista en tres dimensiones de la interacción intermolecular hidrógeno-halógeno y la interacción de hidrógeno no-convencional $C-H\cdots O$ .	81
III.11.	a) Representación del empaquetamiento en tres dimensiones de las interacciones intermoleculares $X\cdots\pi$ ( $X=Br, Cl$ , $\pi= Cg$ ) b) Representación de las interacciones intermoleculares $X\cdots\pi$ entre dos moléculas.	81
III.12.	Empaquetamiento compacto de esferas con una eficiencia del 71,4%.	82
III.13.	Representación de empaquetamiento “espina de pescado” a) $(E)$ -1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (enona) (KUYXAE) y b) $(2E)$ -3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-propen-1-ona (CIQBAG), con sistema cristalino monoclinico y grupo espacial $P2_1/n$ , vista en el plano $cb$	84
Conclusiones		87
IV.1	Enlaces de hidrógeno descritos por los grafos a) $R_2^2(8)$ , b) $C(4)$ , c) $D$ y e) $S(6)$ .	89

### Índice de Gráficos

I.1.	a) Incremento en el número de publicaciones reportadas en Google Scholar desde 1900-2018. b) Incremento en el número de publicaciones reportadas en Science Direct 1994-2018.	4
------	---	---

## Índice de Tablas

<b>Capítulo I</b>	<b>Aspectos Generales</b>	
<b>I.1.</b>	<b>Chalconas representativas de fuentes naturales</b>	<b>5</b>
<b>I.2.</b>	<b>Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la 3- acetil-2,5-diclorotiofeno.</b>	<b>12</b>
<b>I.3.</b>	<b>Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la (E)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona.</b>	<b>13</b>
<b>I.4.</b>	<b>Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la (E)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-en-1-ona</b>	<b>14</b>
<b>I.5.</b>	<b>Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la (2E)-1-(2,5,dicloro-3-tienil)-3-(6-metoxi-2-naftil)prop-2-en-1-ona.</b>	<b>15</b>
<b>I.6.</b>	<b>Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la (2E)-3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-propen-1-ona.</b>	<b>18</b>
<b>I.7.</b>	<b>Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1- (2E)-3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-propen-1-ona.</b>	<b>19</b>
<b>I.8.</b>	<b>Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-metoxifenil)-2-propen-1-on</b>	<b>20</b>
		<b>40</b>
<b>Capitulo II.</b>	<b>Fundamentos teóricos de la técnica de caracterización</b>	
<b>II.1.</b>	<b>Sistemas Cristalinos</b>	<b>50</b>
		<b>61</b>
<b>Capitulo III.</b>	<b>Síntesis y caracterización de la chalcona (E)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona mediante difracción de rayos-X en cristal único.</b>	

III.1.	Datos cristalográficos y condiciones experimentales utilizadas para el estudio por difracción de rayos-X de monocristal de la ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)-2-propen-1-ona.	65
III.2	Factores de confiabilidad obtenidos del refinamiento de la ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.	69
III.3.	Posiciones atómicas y factores de temperatura isotrópicos de los átomos no hidrógenos en ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.	69
III.4.	Factores de temperatura anisotrópicos de los átomos no hidrógeno en la ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.	70
III.5	Posiciones atómicas y factores de temperatura isotrópicos de los átomos hidrógeno en ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona	71
III.6.	Distancia de enlaces de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.	71
III.7	Ángulos de enlaces de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.	71
III.8.	Ángulos de torsión de la chalcona ( <i>E</i> )-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.	72
III.9.	Desviaciones del plano que contiene los 17 átomos no hidrógeno del compuesto en estudio. $D = PX + QY + RZ - S$	74
III.10	Comparación de las distancias de enlace del compuesto en estudio con [KUYXAE], [KUYXEI], [NUQKUG], [QUZNEF].	75
III.11.	Comparación de las distancias de enlace del compuesto en estudio con: [CIQBAG], [PEYFOP] y [VETLOW]	75

III.12	Distancias, radios y diferencias de interacciones intermoleculares halógeno-halógeno, $X \cdots X$ ( $X=Cl$ )	77
III.13.	Distancias y ángulos de interacciones intermoleculares de hidrogeno no convencionales, $C-H \cdots O$ .	78
III.14.	Distancia, ángulos, radios y diferencias de enlaces intermoleculares de hidrogeno-halógeno; $C-H \cdots X$ ( $X=Br$ )	78
III.15	Distancias y ángulos de interacciones intermoleculares halógeno- $\pi$ ; $C-X \cdots Cg$ . ( $X=Br$ )	78
III.16.	Distancias, ángulos y desplazamientos de interacciones intermoleculares $\pi$ - $\pi$ ; $Cg \cdots Cg$	78
III.17.	Centroides de los anillos de diclorotiofeno y bromotiofeno de la molécula en estudio.	79
III.18.	Comparación de las interacciones intermoleculares del compuesto en estudio con: [KUYXAE], [KUYXEI], [NUQKUG], [QUZNEF].	83
III.19.	Comparación de las interacciones intermoleculares del compuesto en estudio con: [CIQBAG], [PEYFOP] y [VETLOW]	83

**Capítulo I**

**Aspectos generales**

www.bdigital.ula.ve

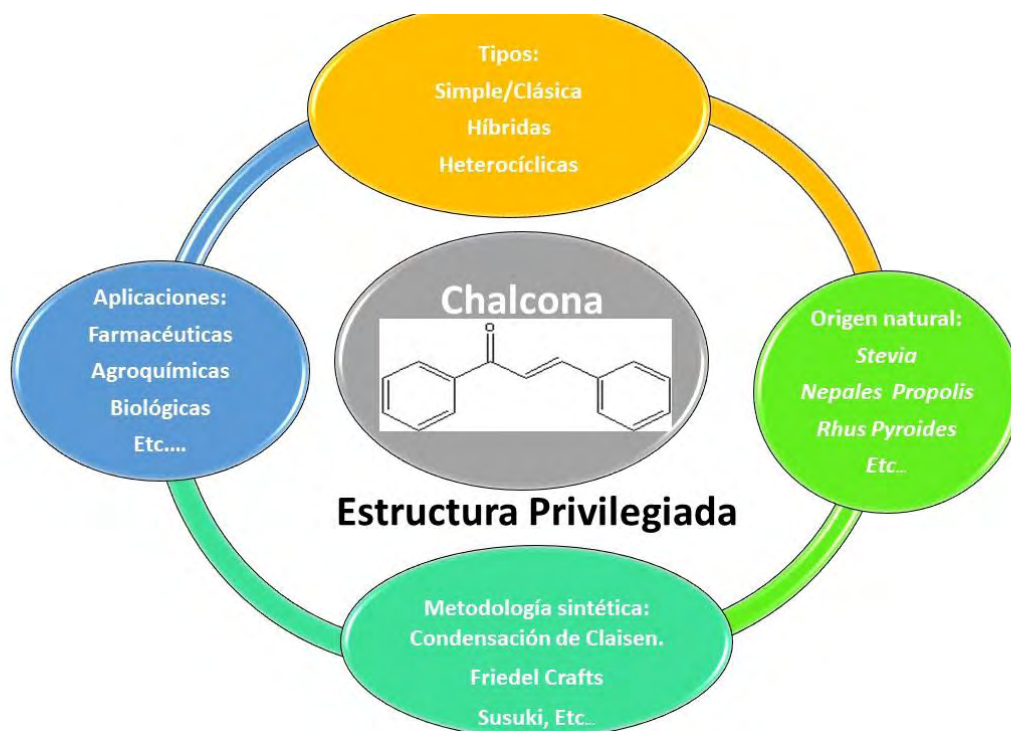
## I.1.-Introducción

Las chalconas son estructuras privilegiadas que cuentan con actividad biológica de gran importancia en la química medicinal para el desarrollo de nuevos fármacos. Estos materiales son comunes encontrarlos en la naturaleza, por ejemplo, en plantas y árboles. También pueden ser preparadas de forma sintética usando métodos simples para su obtención, tales como la condensación de Claisen-Schmidt, irradiación microondas, irradiación con ultrasonido, técnica de molienda, reacción Susuki, entre otros <sup>[1]</sup>.

Estos productos naturales y sintéticos han presentado una numerosa actividad biológica con potencial clínico contra diversas enfermedades <sup>[1]</sup>, y han atraído el interés no solo desde las perspectivas sintéticas y biosintéticas, sino también debido a sus amplias e interesantes actividades biológicas. Las aplicaciones terapéuticas de las chalconas se remontan a miles de años a través del uso de plantas para el tratamiento de diferentes trastornos médicos, como el cáncer, la inflamación y la diabetes, entre otras <sup>[2-6]</sup>.

La búsqueda de nuevas rutas de síntesis de compuestos a través de métodos más sencillos y de bajo costo, ha llevado al estudio de diferentes metodologías para la síntesis de productos naturales. Las chalconas, derivadas de productos naturales con estructura general C6-C3-C6, es decir, dos anillos aromáticos de seis carbonos unidos entre sí por un sistema de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturado, tienen la característica de producir compuestos como los flavonoides, que cuentan con diversas actividades biológicas, dependiendo de la sustitución en los anillos que la componen. En la actualidad es un tema de gran interés las síntesis de las chalconas, utilizando materia prima renovable, con catalizadores amigables al medio ambiente, así como métodos más rápidos y eficientes para el estudio de las diferentes actividades biológicas que se le puedan atribuir a estos compuestos <sup>[7]</sup>.

En el siguiente diagrama se describe de forma general y resumida la clasificación, rutas sintéticas y aplicaciones de las chalconas;



**Figura I.1.-** Diagrama que resume la síntesis, origen y aplicación de las chalconas.

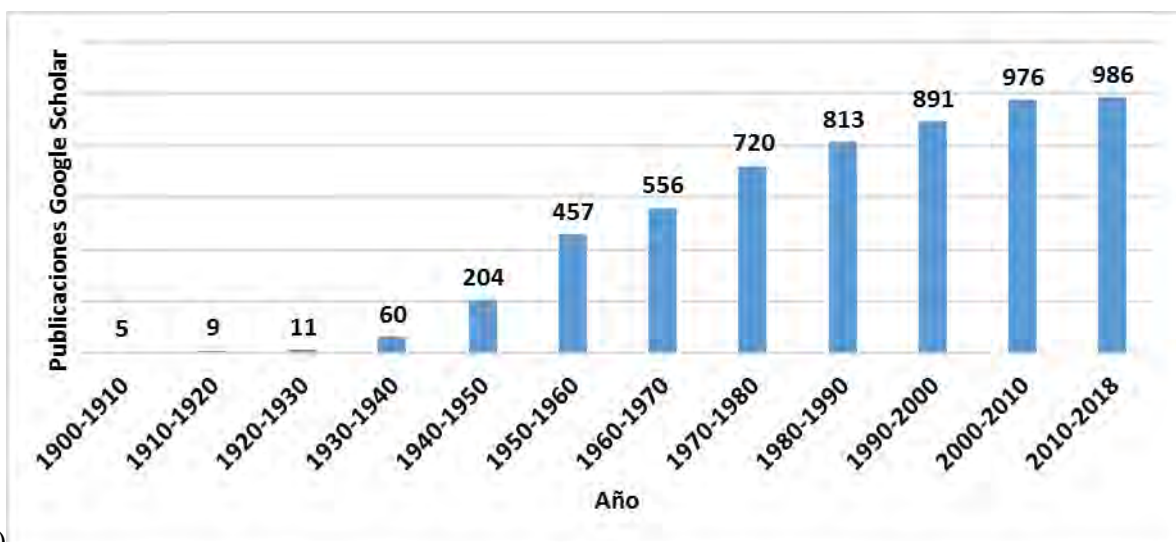
### I.1.1.-Aspectos Generales sobre las chalconas

La palabra “chalcona” se deriva de la palabra griega “*chalcos*”, que significa “*bronce*” siendo el color de la mayoría de las chalconas naturales <sup>[5]</sup>, y presenta un sistema químico con una cetona  $\alpha,\beta$  insaturada <sup>[1]</sup>.

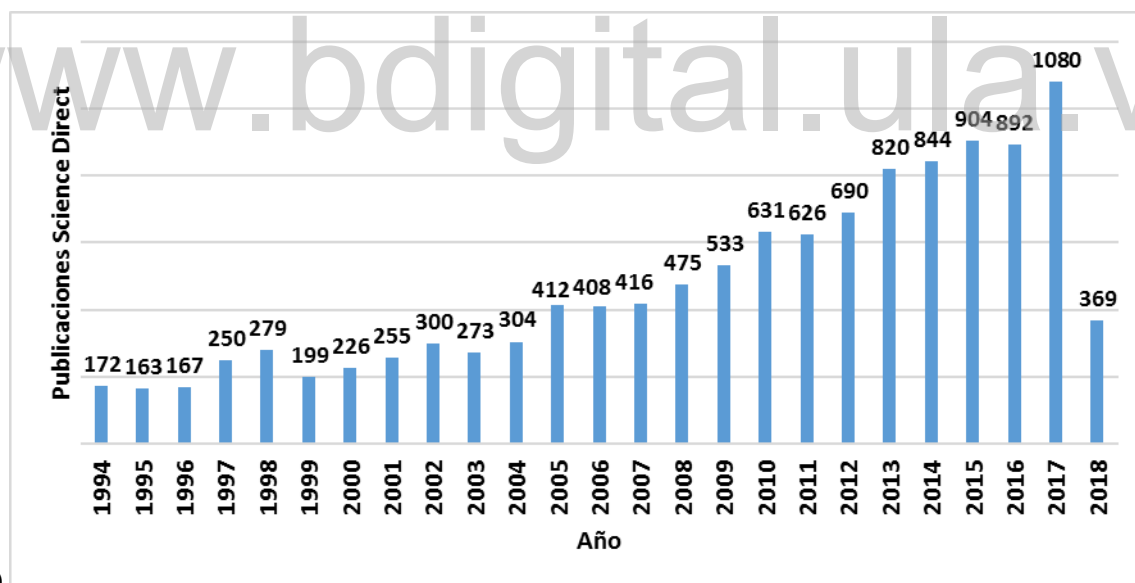
Estos materiales orgánicos se le han llamado de diferentes maneras, siguiendo las normas de la IUPAC 1,3-diaril-2-popen-1-ona, también se les conoce como; bencilidenacetofenonas, benzalacetofenonas, fenilcetonas, diarilpropenonas <sup>[29]</sup>, pero su nombre común por lo cual son mejor conocidas es Chalconas.

Zhuang C y colaboradores (2017) <sup>[1]</sup> nombran a las chalconas como estructuras privilegiadas debido a la cantidad de publicaciones, trabajos realizados y avances en los últimos 10 años sobre estos compuestos, dando gran importancia en el campo medicinal debido a su gran variedad de actividades biológicas que pueden ser aprovechadas en el tratamiento de diversas enfermedades tales como la malaria, el cáncer, tuberculosis, entre otras.

Usando los buscadores de reportes científicos Google Scholar y Science Direct se encontró como ha incrementado el número de investigaciones publicadas sobre las Chalconas desde el año 1900 hasta lo que va del año 2018 (ver Gráficos I a y b). Esto es debido a la gran cantidad de productos que se derivan de estos compuestos orgánicos y sus numerosas aplicaciones en diferentes áreas como: biológica, farmacéutica, agroquímica entre otras.



(a)



(b)

**Gráficos I.1.** (a) Incremento en el número de publicaciones reportadas en Google Scholar desde 1900-2018. (b) Incremento en el número de publicaciones reportadas en Science Direct desde 1994-2018.

### I.1.1.1.-Propiedades y aplicaciones

Las chalconas presentan una gran diversidad de propiedades y aplicaciones de las cuales se reconocen su potencial actividad antidepresiva, anticancerígena, actividad antiinflamatoria, antibacteriana, antituberculosa, antidiabética, antioxidante, antimicrobiana, antifúngica, antiviral, antimalárica, efectos neuroprotectores, entre otros. [2-28]. Estas diversas propiedades biológicas están íntimamente relacionadas con los sustituyentes sobre los anillos aromáticos en la estructura de la chalcona [29].

A estos compuestos también se les atribuye propiedades medicinales en el tratamiento de mordeduras de serpientes, tumores, enfermedades de la piel, entre otras, por los que presentan propiedades curativas [30]. Hasta la fecha se han reportado en la literatura numerosos compuestos naturales con características de una chalcona, por ejemplo, dos extraídos de las plantas *Bacopa monnieri* [31] y *Bahuinia variegata*: arboles pequeños que se encuentran en gran parte de la India, en donde se les atribuye estas propiedades curativas [30]. Algunas chalconas son utilizadas como fotoprotectores de plásticos en cremas solares o en aditivos alimenticios [32].

Estas sustancias también se le han encontrado importantes aplicaciones en el campo de los agroquímicos, ya que presentan gran actividad para el control de insectos [32].

Thirunarayanan G. y colaboradores (2003) realizaron un estudio sobre la síntesis de diferentes chalconas, donde encontraron que especialmente clorochalconas y bromochalconas, como por ejemplo las 3,4,4'-triclороchalcona presentan una considerable actividad antialimentaria a una concentración de 200 ppm frente a *Caster semilloper* y *Achoea janata L*, que es un tipo de plaga de polilla [33-36]. En el campo de la agricultura las chalconas presentan actividad alelopática [37] y también como insecticida y fungicidas [38].

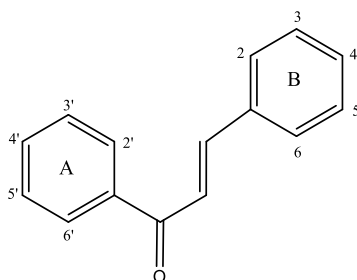
Algunas chalconas tienen actividad sobre los mosquitos, y mediante el uso de QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) han podido predecir la actividad larvicida contra *Culex quinquefasciatus* a partir de chalconas sintetizadas las cuales poseen uno o ambos anillos sustituidos [39].

Naznin y colaboradores muestran que la mayoría de las chalconas hidroxiladas tienen cierta toxicidad para las larvas *Culex quinquefasciatus*, siendo la estructura más favorable para la

actividad larvicida, es decir, la sustitución de un hidroxilo en la posición 2 del anillo A o del B <sup>[37]</sup>.

### I.1.2.-Características Estructurales

Las chalconas o también conocidas como 1,3-diaril-2-propen-1-ona se caracterizan generalmente por poseer en su estructura base 15 átomos de carbono dispuestos de la siguiente forma: C6-C3-C6, es decir, dos anillos aromáticos A y B unidos entre sí por un sistema  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado <sup>[5, 29,37]</sup>, como se muestra en la siguiente figura;

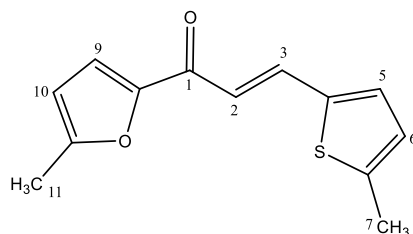


**Figura I.2.-** Estructura Clásica de una chalcona

### I.1.3.-Tipos de Chalconas

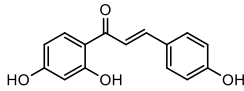
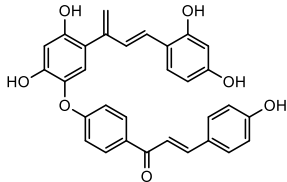
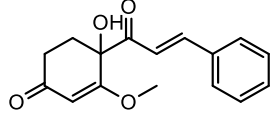
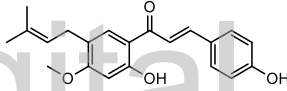
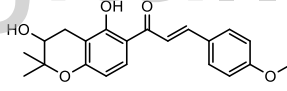
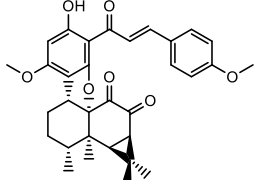
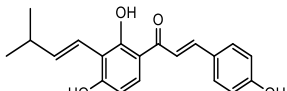
Las familias de chalconas tienen una gran diversidad estructural, las cuales pueden ser clasificadas aproximadamente en dos categorías: chalconas simples/clásicas y chalconas híbridas con un andamio central 1,3-diaril-2 propen-1-ona <sup>[1]</sup>.

En estudios reportados en la literatura, se han encontrado chalconas con heteroátomos formando anillos, pero no hacen que pierdan la aromaticidad de estos y manteniendo el sistema de una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado. A estos materiales se les conoce como chalconas heterocíclicas a los que se les ha atribuido también gran cantidad de actividad biológica importante para la humanidad, en la Figura I.3 se muestra una chalcona heterocíclica.



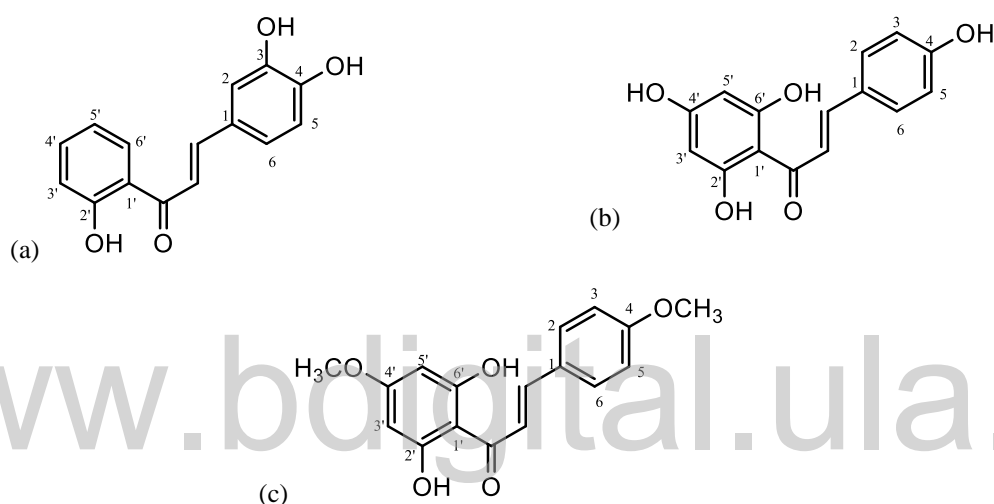
**Figura I.3.-** Ejemplo de la Estructura de una Chalcona Heterocíclica.

**Tabla I.1** Chalconas representativas de fuentes naturales <sup>[1]</sup>

Tipo	Nombre	Estructura	Actividad	Fuente Natural
Chalcona Clásica	Isoliquiritigenin		Anticancerígeno Quimiopreventivo del Cáncer Antioxidante Antiinflamatorio	<i>Nepalese propolis</i>
Bichalcona/dihidrochalcona	Rhuschalcona II		Citotóxica	<i>Rhus pyroides</i>
Chalcona mímica/ Chalcona fusionada	4-cinnamoil-4-hidroxi-3-metoxiciclohex-2-enona		Producción de óxido nítrico Actividad inhibidora	<i>Nepalese propolis</i>
Chalcona clásica	Bavachalcona		Antibacterial	<i>Psoralea corylifolia</i>
Bichalcona/dihidrochalcona	Fleminchalcona		Inhibidor de la tirosinasa	<i>Flemingia philippinensis</i>
Chalcona mímica/ Chalcona fusionada	Nardoaristolona		Efectos protectores sobre la lesión miocárdica inducida por H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<i>Nardostachys chinensis</i>
Chalcona clásica	Isobavachalcona		Antioxidante Actividad inhibidora de la $\alpha$ -glucosidasa Anticancerígeno Antibacterial Antifungico	<i>Psoralea corylifolia</i> (Leguminosae) <i>Kadsura ananosma</i>

En Venezuela se han hecho trabajos sobre las chalconas, por ejemplo, en el caso de un estudio hecho en La Universidad de Los Andes, en el laboratorio de productos naturales realizado por

Chacón, M. P. A., y colaboradores (2018) <sup>[40]</sup>, donde encontraron y aislaron tres chalconas presentes en un extracto de acetona de hojas secas y tallos de *Stevia lucida* Lagasca (Asteraceae) recolectada en el “Paramo de La Negra, Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida”, la especie de *Stevia* más común en los páramos venezolanos. Estos compuestos fueron caracterizados estructuralmente por análisis de datos espectroscópicos (1D y 2D NMR). Las estructuras encontradas fueron una chalcona y dos dihidrochalconas. Estas fueron: 2',3,4-trihydroxychalcone, *Phloretin* (2',4,4',6'-tetrahydroxy-dihydrochalcone) y *Calomelanone* (2',6'-dihydroxy-4,4'-dimethoxy-dihydrochalcone). Estas chalconas son las primeras reportadas para el género *Stevia*.



**Figura I.4.-** Chalconas reportadas por Chacón, M. P. A., y colaboradores (2018), a) 2',3,4-trihydroxychalcone, b) *Phloretin* (2',4,4',6'-tetrahydroxy-dihydrochalcone) y c) *Calomelanone* (2',6'-dihydroxy-4,4'-dimethoxy-dihydrochalcone) <sup>[40]</sup>.

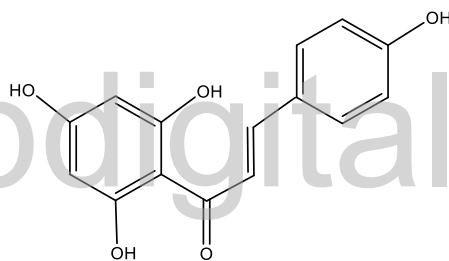
#### I.1.4.-Origen de las Chalconas

Este tipo de compuestos orgánicos se obtienen de manera natural y sintética. Las chalconas de procedencia natural han atraído la atención durante décadas, debido a las propiedades biológicas interesantes <sup>[1]</sup>. Científicos han encontrado en un árbol llamado *Rhus pyroides*, que es nativa de Sur África, contiene dos chalconas en una sola estructura a las cuales se le llaman bichalconas <sup>[41]</sup>. Las Dihidrochalconas encontradas en plantas con flores pertenecientes a la familia de las leguminosas Fabaceae, *Flemingia philippinensis* es un tipo de compuesto que tienen el doble enlace  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturado reducido <sup>[42]</sup>.

Existen imitaciones de chalconas y chalconas fusionadas por ejemplo la piperlonguminas <sup>[43]</sup> y oxifadichalconas <sup>[44]</sup> respectivamente que no son chalconas tradicionales estructuralmente, aunque tienen un sistema de cetona  $\alpha, \beta$  insaturado similar.

Los tipos de chalconas antes mencionadas que han sido estudiadas a lo largo del tiempo, han presentado un amplio espectro de actividades biológicas y aplicaciones debido a sus estructuras.

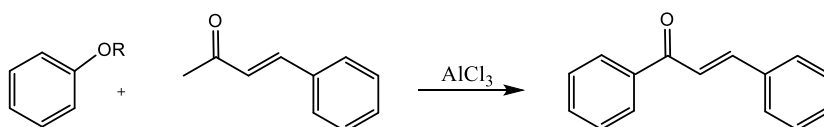
Como se ha mencionado, numerosas chalconas provienen de fuentes naturales, siendo estos metabolitos secundarios en las plantas antecesoras de los flavonoides (a través de rutas biosintéticas), lo que las hace una sustancia de gran interés y muy abundantes en la naturaleza, con una amplia distribución en legumbres, frutas, hortalizas, también en el té, vino aceites y especias <sup>[46-48]</sup>. Un ejemplo es la 2',4',4'',6''-tetrahidroxichalcona (Figura I.5) <sup>[42-43]</sup>.



**Figura I.5.-** Estructura de la 2',4',4'',6''-tetrahidroxichalcona.

La síntesis más común para la obtención de chalconas en presencia de una base acuosa (porque permite la formación de enlaces carbono-carbono) <sup>[49]</sup>, es a través de la condensación de **Claisen-Schmidt**.

La reacción Claisen-Schmidt es llamada así después que dos investigadores R. L. Claisen <sup>[50]</sup> y J. G. Schmidt <sup>[51]</sup> descubrieron un proceso en el cual un benzaldehído y una metilcetona se condensaban en presencia de catalizadores (esquema 1)

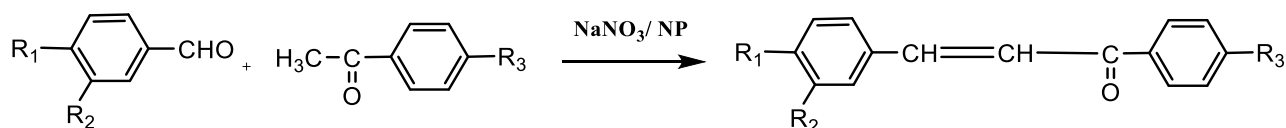


**Esquema I.1.** Condensación de Claisen- Schmidt de una chalcona.

Generalmente estas sustancias son preparadas por este tipo de reacciones de condensación vía catálisis básica o catálisis ácida. Las chalconas son fácilmente sintetizables para dar una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada a través de este método. [1].

El principal inconveniente de la síntesis por condensación de Claisen-Schmidt es la baja velocidad de reacción; generalmente, se requiere de varios días para completarla. De la reacción podría resultar una mezcla compleja que contiene el producto deseado, subproductos, y a veces materiales de partida [52,53]. Sin embargo, esta reacción ha sido empleada en más publicaciones por su simplicidad experimental y formación altamente eficiente del doble enlace carbono-carbono con poca restricción a la complejidad de las moléculas. Generalmente la condición de base es más común en la síntesis de chalcona.

Se ha encontrado en la literatura que los fosfatos son unos catalizadores interesantes, capaces de promover reacciones de Friedel-Crafts, de Michael, hidratación de nitrilos, entre otras. Sebtí y colaboradores (2001), reportaron que la condensación de Claisen-Schmidt puede ser catalizada por fosfato natural, solo o activado con una sal de amonio tal como se muestra en el esquema I.2. A pesar de los buenos resultados que obtuvieron, la utilidad de este método está limitado por la necesidad de usar una gran cantidad de catalizador [54].

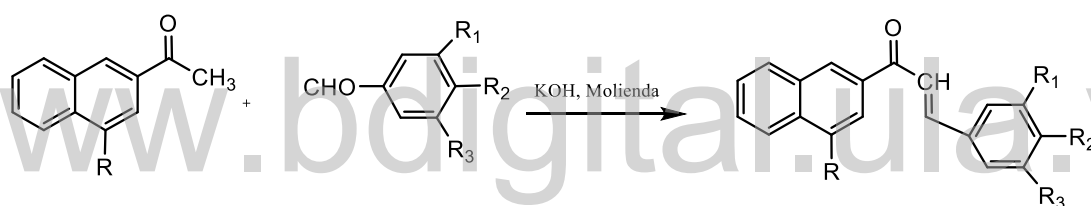


**Esquema I.2.-** Condensación de Claisen-Schmidt catalizada fosfato natural y sal de amonio para la síntesis de chalconas.

Otro método de síntesis para las chalconas es a través de la **irradiación de microondas**. Se descubrió que el óxido de calcio es un catalizador básico sólido eficaz para la síntesis de chalcona bajo condiciones de microondas. Este método fue empleado por Kulkarni (2015) para la síntesis de varias chalconas de diversas cetonas y aldehídos sustituidos, incluyendo o-hidroxicetona y o-amino cetona. Los méritos de este método son: el catalizador básico sólido económico y de fácil acceso, el tiempo de reacción más corto, el alto rendimiento en comparación con otros métodos reportados, evita el uso de reactivos tóxicos y la condición libre de solvente, y son aplicables a grupos funcionales sensibles a bases [55].

Las chalconas también se han sintetizado bajo **irradiación con ultrasonido**. Li y colaboradores (2002), publicaron un estudio en el que reportan mejoras de la síntesis de chalconas bajo este método, donde llevaron a cabo varias síntesis entre acetofenona y varios aldehídos aromáticos las cuales fueron catalizadas con hidróxido de potasio pulverizado y fluoruro de potasio compatible con alumina bajo ultrasonido. Ellos concluyeron que bajo irradiación con ultrasonido el tiempo de reacción fue relativamente corto obteniendo mejores rendimientos comparado con la síntesis sin aplicar este fenómeno <sup>[56]</sup>.

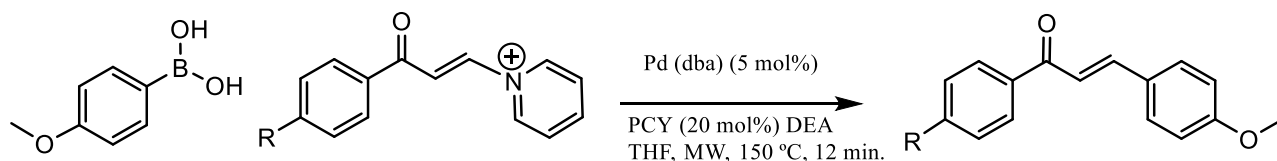
A continuación en el esquema I.3, muestra una reacción eficiente y operacionalmente simple entre 2-acetil-1-naftol / 2-acetil-1-naftol sustituido y diferentes sustituyentes a través de la **técnica de molienda**. Los benzaldehídos en presencia de base proporcionan chalconas en un rendimiento cuantitativo utilizando esta la técnica. En este procedimiento las condiciones de reacción son suaves, no emplearon catalizadores y el proceso es ambientalmente más seguro, dando excelentes rendimientos en un tiempo de reacción corto, que son ventajas de este método <sup>[57]</sup>.



**Esquema I.3-** Síntesis de una chalcona a través de técnica de molienda con diferentes sustituyentes

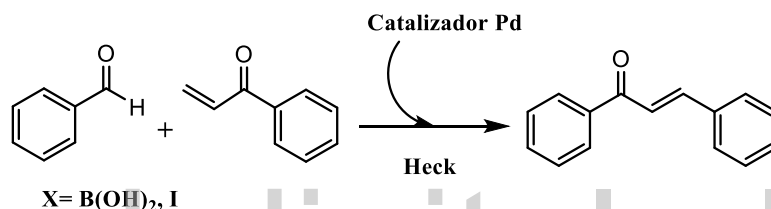
El proceso de condensación de Claisen-Schmidt algunas veces conduce a una mezcla compleja que es difícil de purificar para el compuesto de chalcona deseado, otras reacciones bien conocidas han sido exploradas para la síntesis de chalconas, incluido el acoplamiento cruzado (por ejemplo, reacción de Suzuki, reacción de Heck, Juli-Kocienski reacción, y la reacción de Wittig), y acilación de Friedel-Crafts <sup>[1]</sup>.

**El acoplamiento o reacción Susuki** fue reportado por primera vez en 1979 por Akira Susuki quien compartió el premio Nobel de química en 2011 Richard F. Heck y Ei-ichi Negishi para acoplamientos cruzados catalizados por paladio. El acoplamiento Susuki es un poderoso catalizador de paladio que produce una reacción de formación de enlace carbono-carbono. Fue aplicado por primera vez para síntesis de chalconas en 2003 <sup>[58]</sup>. Buszek y Brown (2007) primero informaron un ejemplo interesante de Suzuki-Miyaura acoplamiento para la síntesis de chalconas a partir de N-vinilpiridinio sal de tetrafluoroborato con rendimientos de 60-81% (esquema I.4) Estas sales representan una nueva clase de catalizador de paladio <sup>[59]</sup>.



Esquema I.4.-Acoplamiento de Susuki- Miyaura para la síntesis de chalconas

Estructuralmente, la chalcona es también un estilbeno, que se puede obtener mediante la **reacción clásica de Heck** de un ácido arilborónico o yoduro de arilo y una cetona insaturada en presencia de una base y un catalizador de paladio (Esquema I.5) <sup>[59]</sup>. Cavarischia y colaboradores (2003) primero informaron la síntesis de arilo vinilcetonas y acoplamiento directo con yoduros de arilo para acelerar y proporcionar derivados de chalcona en excelentes rendimientos (75-96%) en condiciones catalíticas [Pd (OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, CH<sub>3</sub>CN, TEA] <sup>[60]</sup>.



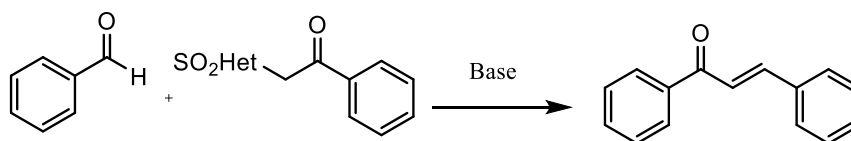
X= B(OH)<sub>2</sub>, I

Esquema I.5.- Reacción de Heck para la síntesis de chalconas.

**La reacción de Wittig o La olefinación Wittig** es otro método fácil de crear compuestos de alqueno. En el intento inicial se usó trifenilbenzoilmetileno fosforano y benzaldehído y requirió 3 días de reflujo en benceno o 30 h en THF con un rendimiento razonable de 70% <sup>[61,62]</sup>. El desarrollo adicional ha indicado que la la tasa de reacción podría mejorarse significativamente a través de la irradiación de microondas. Por ejemplo, Huang y colaboradores (1995) informaron la síntesis de diversas chalconas usando ocho aldehídos aromáticos. Se obtuvieron buenos rendimientos (> 80%) para todos los sustratos estudiados, y la reacción podría terminarse en 5-6 minutos usando irradiación de microondas <sup>[63]</sup>.

**La olefinación Julia-Kocienski** (Esquema I.6), es una modificación de la reacción de olefinación Julia, se aplicó por primera vez para sintetizar chalconas por Kumar y compañeros de trabajo en 2010 <sup>[64]</sup>. La Heteroaril-sulfonil feniletanona fue preparada siguiendo el método de Jorgensen. <sup>[65]</sup> Fueron treinta y uno las chalconas que obtuvieron por la olefinación de los reactivos de Julia y benzaldehído en medios básicos. Esta reacción fue influenciada por varios factores, como la base, la temperatura, el reactivo de Julia, y solvente 1,8-Diazabicyclo [5.4.0]

undec-7-eno (DBU) fue la base más eficiente, mientras que el reactivo Julia con el benzotiazol siendo el heteroarilo fue el mejor <sup>[64,66]</sup>.



**Esquema I.6.-** Olefinación de Julia-Kocienski para la Síntesis de Chalconas.

Con el uso de un catalizador ácido, como tricloruro de aluminio se pueden sintetizar chalconas a través del método de acilación **Friedel-Crafts** con un éter aromático y cloruro de cina-moilo. Este método fue estudiado por Shotter y colaboradores en 1978, con cuatro chalconas de las cuales obtuvieron buenos rendimientos <sup>[61]</sup> sin embargo esta reacción no es de uso común para la síntesis de chalcona.

La chalcona se ha utilizado ampliamente en la síntesis orgánica para establecer aductos Michael altamente enantioselectivos <sup>[67-71]</sup>. El primer intento de lograr una adición Michael enantioselectiva fue en 1978. Wynberg y compañeros de trabajo emplearon fluoruro de N-dodecil-N-metilefedrina como catalizador para la adición 1,4 de nitrometano a chalcona para formar aductos ligeramente enantio enriquecidos (exceso enantiomérico [ee] 23%) <sup>[71]</sup>, aunque la enantioselectividad no era muy alta, este trabajo pionero alentó a las personas a explorar más estrategias y catalizadores. La adición enantioselectiva a la cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada de chalconas ha resultado recientemente en grandes éxitos con diferentes reactivos y catalizadores.

## I.2.-Antecedentes Cristalográficos

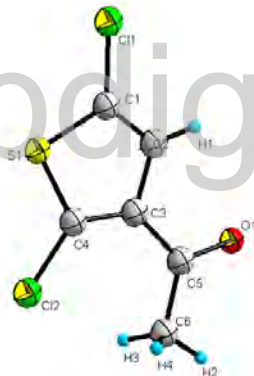
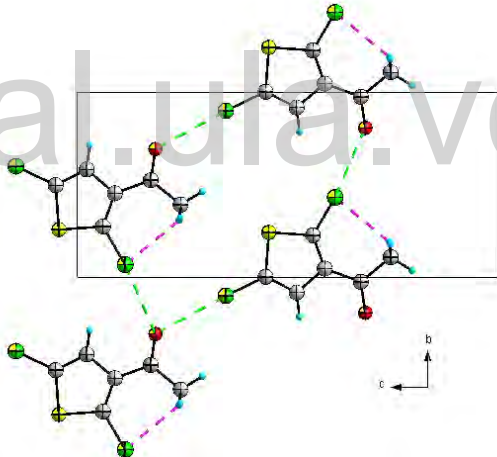
### I.2.1.- Estructuras cristalinas con anillos de diclorotiofeno y bromotiofeno reportadas

Se realizó una búsqueda en la base de datos Cambridge Structural Database (CSD, versión 5.37) <sup>[72]</sup> lo cual se hallaron una serie de estructuras reportadas relacionadas con fragmentos con anillos diclorotiofeno y bromotiofeno. Analizando los resultados obtenidos y tomando en cuenta este tipo de moléculas con valores promedios experimentales encontrados para estructuras similares a las de 3- acetil-2,5-diclorotiofeno (KUYXEI) <sup>[73]</sup>, (E)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (enona) (KUYXAE) <sup>[74]</sup>, (E)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-[4-(dimetil amino)fenil]pro-2-en-1-ona (NUQKUG)<sup>[75]</sup> y (2E)-1-(2,5,dicloro-3-

tienil)-3-(6-metoxi-2-naftil)prop-2-en-1-ona (QUZNEF) [76], y (2E)-3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-propen-1-ona (CIQBAG) [77], 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona (PEYFOP) [78] y 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona (VETLOW) [79].

Harrison y colaboradores (2010) reportaron el compuesto 3- acetil-2,5-diclorotiofeno etanona (KUYXEI), el grupo acetilo es casi coplanar con el anillo de tiofeno [ángulo diedro = 4,01 (2)°]. En el cristal, contactos cortos O...Cl intermoleculares unen las moléculas en infinito. Esta estructura cristaliza en una celda ortorrómbica con grupo espacial *Pbca* [73]. Los datos cristalográficos son presentados en la Tabla I.2.

**Tabla I.2.-** Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la 3- acetil-2,5-diclorotiofeno.

Datos Cristalográficos	Unidad Asimétrica	Empaquetamiento Cristalino
Sistema: Ortorrómbico Grupo espacial: <i>Pbca</i> Parámetros de celda: $a = 13,0980 (3) \text{ \AA}$ $b = 7,1790 (1) \text{ \AA}$ $c = 16,3290 (3) \text{ \AA}$ $V = 1535,42 (5) \text{ \AA}^3$ $Z = 8$		

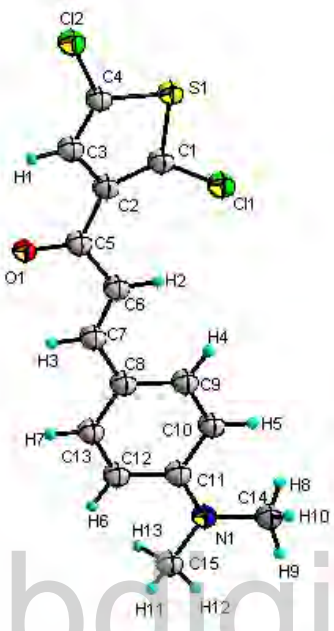
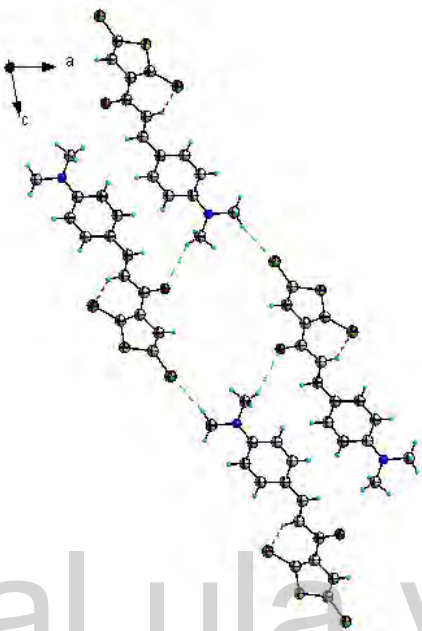
Harrison y colaboradores (2010) reportaron el compuesto (E)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (KUYXAE), que es un compuesto casi plano [C-C-C-O= 2,2 (4)°] y tiene ángulos diedros de 11,9 (2)° y 11,0 (2)° con los anillos de tiofeno y benceno respectivamente. Un ángulo diedro entre dos anillos aromático de 3,47 (16)°. Esta estructura cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial *P2<sub>1</sub>/n* [74]. Los datos cristalográficos se presentan en la Tabla I.3.

**Tabla I.3.-** Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la (E)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona.

Datos Cristalográficos	Unidad Asimétrica	Empaquetamiento Cristalino
Sistema: Monoclínico Grupo espacial: $P2_1/n$ Parámetros de celda: $a = 8,9331 (2) \text{ \AA}$ $b = 8,9997 (2) \text{ \AA}$ $c = 18,8210 (5) \text{ \AA}$ $V = 1489,29 (6) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$		

Dutkiewicz y colaboradores (2010) reportaron el compuesto (E)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-[4-(dimetil amino)fenil]pro-2-en-1-ona (NUQKUG) donde observaron en este estudio que el benceno y los anillos de tiofeno forman un ángulo diedro de  $10,8(1)^\circ$ . Los sustituyentes dimetilamino y el grupo carbonilo insaturado son casi coplanares con respecto al anillo aromático, formando ángulos diedros de  $4,73 (3)^\circ$  y  $5,0 (2)^\circ$ , respectivamente. La estructura cristaliza en una celda monoclínica y grupo espacial  $P\bar{1}$  [75]. Los datos cristalográficos se presentan en la Tabla I.4.

**Tabla I.4.-** Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la (E)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-[4-(dimetilamino)fenil]pro-2-en-1-ona

Datos Cristalográficos	Unidad Asimétrica	Empaquetamiento Cristalino
Sistema: Triclínico Grupo espacial: $P\bar{1}$ Parámetros de celda: $a = 7,2637 (9) \text{ \AA}$ $b = 8,1136 (9) \text{ \AA}$ $c = 13,478 (2) \text{ \AA}$ $V = 747,2 (2) \text{ \AA}^3$ $Z = 2$		

Jasinski y colaboradores (2010) reportaron el compuesto (2E)-1-(2,5,dicloro-3-tienil)-3-(6-metoxi-2-naftil)prop-2-en-1-ona (QUZNEF) en el que observaron que entre el anillo de tiofeno y el sistema de anillo naftaleno, un ángulo diedro de  $2,13 (4)^\circ$ . En el cristal, los pares de enlaces de hidrogeno débiles intermoleculares C-H...O forman diedros centrosimétricos lo que contribuyen a la estabilidad del cristal. La estructura cristaliza en una celda monoclinica y grupo espacial  $P2_1/c$  [76]. Los datos cristalográficos son presentados en la Tabla I.5.

**Tabla I.5.-** Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la (2E)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-(6-metoxi-2-naftil)prop-2-en-1-ona.

Datos Cristalográficos	Unidad Asimétrica	Empaquetamiento Cristalino
Sistema: Monoclínico Grupo espacial: $P2_1/c$ Parámetros de celda: $a = 7,3237 (5) \text{ \AA}$ $b = 9,4919 (6) \text{ \AA}$ $c = 22,4037 (15) \text{ \AA}$ $V = 1548,35 (18) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$		

Narayana y colaboradores (2007) reportaron el compuesto (2E)-3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-hidroxifenil)-2-propen-1-ona (CIQBAG), observaron que los parámetros geométricos del compuesto se encuentran dentro de los rangos habituales. La molécula es esencialmente plana, con desviaciones para todos los átomos no hidrógeno de  $0,069 \text{ \AA}$  y presenta configuración *trans* con respecto al doble enlace C=C del sistema de cetona insaturada. El cristal se encuentra estabilizado por enlaces de hidrógeno intermoleculares O-H...O. La estructura cristaliza en una celda ortorrómbica y con grupo espacial  $Pbca$ <sup>[77]</sup>.

Los datos cristalográficos son presentados en la tabla Tabla I.6.

**Tabla I.6.-** Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la (2E)-3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-propen-1-ona.

Datos Cristalográficos	Unidad Asimétrica	Empaquetamiento Cristalino
Sistema: Monoclínico Grupo espacial: <i>Pbca</i> Parámetros de celda: $a = 13,2344 (8) \text{ \AA}$ $b = 11,0471 (8) \text{ \AA}$ $c = 16,1466 (9) \text{ \AA}$ $V = 2360,66(26) \text{ \AA}^3$ $Z = 8$		

Pastil y colaboradores (2007), reportaron el compuesto 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona (PEYFOP) <sup>[78]</sup>, donde observaron que cristaliza con dos moléculas en la unidad asimétrica, en ambas, los valores de distancias y ángulos se encuentran dentro de los rangos normales, por ejemplo, un ángulo diedro entre los anillos de benceno y tiofeno de 25,58 (14)° en molécula A y 4,92 (15)° en la molécula B. Las moléculas están estabilizadas por interacciones intermoleculares C-H...O e interacciones cortas de halógeno Br...O. La estructura cristaliza en una celda monoclínica y grupo espacial  $C_{1C1}$  <sup>[78]</sup>.

Los datos cristalográficos son presentados en la Tabla I.7.

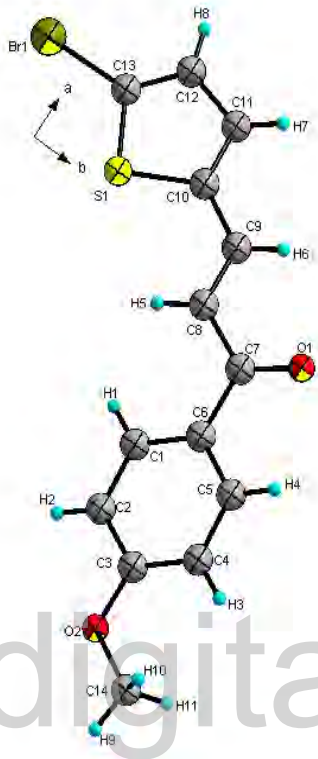
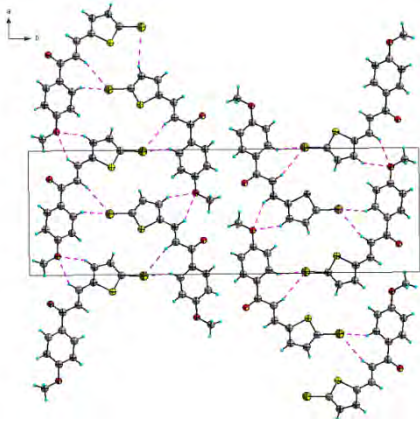
**Tabla I.7.-** Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona (2E)-3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-propen-1-ona.

Datos Cristalográficos	Unidad Asimétrica	Empaquetamiento Cristalino
Sistema: Monoclínico Grupo espacial: $C_{1c1}$ Parámetros de celda: $a = 6,3062 (2) \text{ \AA}$ $b = 30,3062 (8) \text{ \AA}$ $c = 13,1854 (4) \text{ \AA}$ $V = 2512,02 (13) \text{ \AA}^3$ $Z = 8$		

Pastil y colaboradores (2006), reportaron el compuesto 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona (VETLOW) <sup>[79]</sup>, el cual se encuentra desviado de la planaridad con un ángulo diedro de  $27,18 (11)^\circ$  entre los anillos. La estructura cristalina está estabilizada por interacciones intermoleculares C-H...O e interacciones de halógeno C-H...Br. Esta estructura cristaliza en un sistema ortorrómbico con grupo espacial  $Pna2_1$ .

Los datos cristalográficos son presentados en la Tabla I.8.

**Tabla I.8.-** Datos cristalográficos, unidad asimétrica y empaquetamiento de la 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona.

Datos Cristalográficos	Unidad Asimétrica	Empaquetamiento Cristalino
Sistema: Ortorrómbico Grupo espacial: $Pna2_1$ . Parámetros de celda: $a = 10,1774 (2) \text{ \AA}$ $b = 31,8924 (6) \text{ \AA}$ $c = 3,9078 (1) \text{ \AA}$ $V = 1268,40 (5) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$		

### I.3.-Química Supramolecular e Ingeniería de Cristales

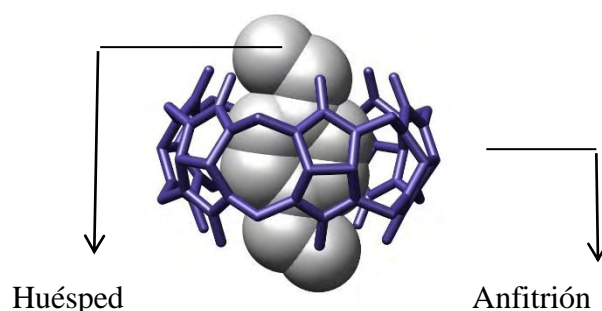
Durante los últimos años se ha expandido rápidamente el estudio de las interacciones entre átomos con la idea de obtener nuevas moléculas. Hace relativamente poco tiempo se comenzó a adquirir interés en el estudio de las interacciones intermoleculares y con ello un nuevo campo altamente interdisciplinario denominado Química Supramolecular, esta área también se le denomina la química del enlace no-covalente y se basa en las diferentes formas de empaquetamiento de las moléculas en el estado sólido, lo cual brinda una importante información acerca de estas interacciones que se exhiben en diversos conjuntos atómicos.

Las interacciones intermoleculares o no-covalentes son, por lo tanto, fundamentales en todos los procesos de “reconocimiento molecular”, lo cual no es más que la selectividad que muestra una determinada molécula por otra. Este concepto introducido por J. M. Lehn <sup>[80]</sup>, sentó la base de lo que hoy día se conoce como la “Química Supramolecular”. Su trabajo en este campo le permitió obtener el premio Nobel en Química del año 1987. Lehn también

*Br. Ruby E. Zerpa C.*

definió la Química Supramolecular como la “química de los enlaces intermoleculares” o la “química de las moléculas”, abriendo un campo multidisciplinario de estudio en Ciencia e Ingeniería de Materiales, Bioquímica, Biotecnología, Nanotecnología, entre otros. Por estas razones, en la Química Supramolecular resulta esencial la naturaleza de las interacciones no covalentes como lo son las interacciones del tipo electrostático (ion-ion, ion-dipolo, ion-dipolo inducido), Van der Waals (dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, fuerzas de dispersión), efectos hidrofóbicos y enlaces de hidrógeno <sup>[81,82]</sup>. Entre todas ellas, el enlace de hidrógeno es quizás, la interacción no covalente más importante que existe en la naturaleza.

La química supramolecular puede dividirse en dos amplias áreas parcialmente solapadas, una de ellas está compuesta por las supermoléculas y la otra está relacionada con los ensambles moleculares. Una supermolécula es una entidad organizada y compleja, que se crea a partir de la asociación de dos o más especies químicas, que se mantienen unidas por fuerzas intermoleculares; por ejemplo, las moléculas que se asocian entre sí para formar una supermolécula fueron denominadas inicialmente por D. Cram (1986)<sup>[83]</sup> en términos receptor y sustrato o bien anfitrión y huésped, generalmente se utiliza receptor o anfitrión a la molécula más grande que pudiera a llegar a envolver (total o parcial) geoméricamente a la otra molécula, el sustrato o huésped. Cuando se habla que el receptor o anfitrión “envuelve” a la molécula llamada huésped o sustrato se quiere decir que el primero (anfitrión) presenta una cavidad en la cual se puede introducir total o parcialmente la molécula huésped. Cuando el receptor u anfitrión presenta una cavidad intramolecular se denomina endoreceptor, siendo este caso el más común, siguiendo los principios del reconocimiento molecular, tal como se destaca en la Figura I.6.



**Figura I.6.** Relación anfitrión-huésped para formar una supermolécula. Estructura cristalina p-xilendiamonio-cucurbituril.

Un anfitrión puede ser una enzima o compuesto cíclico sintético. El huésped puede ser un catión monoatómico, anión inorgánico simple, ion orgánico, moléculas neutras, o una molécula más sofisticada como lo es una hormona neurotransmisora, etc. <sup>[81]</sup>.

El área que está relacionada con ensamblajes supramoleculares, tiene que ver con entidades poliméricas que resultan de la asociación espontánea de un número indefinido de componentes dentro de una fase específica, teniendo más o menos, una organización microscópica bien definida y características macroscópicas que dependen de su naturaleza, como, por ejemplo, películas, membranas, micelas, estructuras cristalinas, etc. <sup>[80]</sup>

En la química supramolecular el auto-ensamblaje o la auto-organización se basan en la idea del “reconocimiento molecular”, que no es más que la selectividad que presenta una determinada molécula por otra y depende fundamentalmente de la geometría de ambos. El auto-ensamblaje consiste en un proceso espontáneo mediante el cual los bloques de construcción o sintones se asocian a través de enlaces no covalentes para generar agregados estables. En el proceso de auto-ensamblaje lo que se produce es un reconocimiento entre los bloques de construcción de manera que esto da origen a la formación de una supramolécula <sup>[84]</sup>.

Por otra parte, la obtención de nuevos materiales en el estado sólido ha motivado el estudio de las interacciones intermoleculares en el diseño de sólidos moleculares con propiedades físicas y químicas particulares, lo que se conoce como “Ingeniería de Cristales”. Este término fue utilizado inicialmente por G. M. J. Schmidt al estudiar de forma sistemática una serie de reacciones en el estado sólido <sup>[84]</sup>, y el concepto continúa siendo un tema de gran interés en la actualidad <sup>[84,85]</sup>. En la Figura 1.1 se observan algunos de los sintones supramoleculares más representativos.

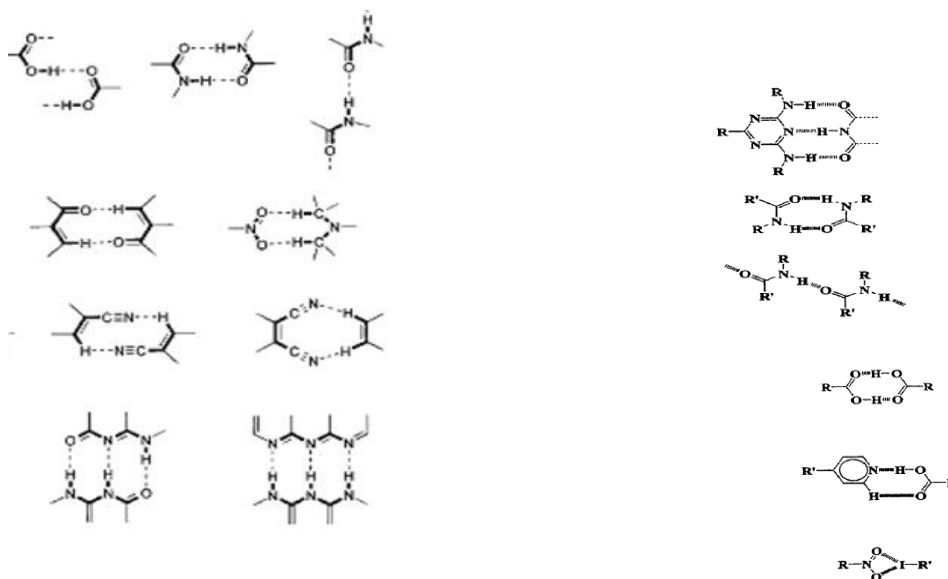


Figura I.7.-Algunos tipos de sintones supramoleculares representativos.

Existen dos tipos de sintones supramoleculares, aquellos que son el resultado de la interacción entre grupos funcionales complementarios, homosintones y aquellos que están compuestos por grupos funcionales diferentes pero complementarios, heterosintones [86]. (Figura I.8).



a) Homosintones.

Dimeros acido-acido y amida-amida

b) Heterosintones

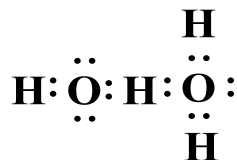
Dimero amida-acido

Figura I.8.- Tipos de sintones supramoleculares.

### I.3.1.-Enlace de Hidrógeno

La definición de enlace de hidrógeno por primera vez, en el campo de la química, fue introducida independientemente por Latimer y Rodebush [87] y Huggins [88], basándose en la teoría de Lewis. Según ellos: “Un par de electrones libres en una molécula de agua es capaz

de ejercer suficiente fuerza sobre un átomo de hidrógeno, para que éste sea atrapado por un par de electrones libres de otra molécula de agua para así quedar unidas”. Esta definición puede representarse estructuralmente como:

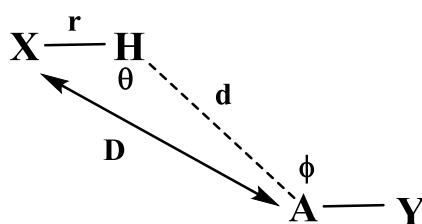


Posteriormente, Pauling, define el enlace de hidrógeno en términos de diferencias de electronegatividad de los átomos enlazados <sup>[89]</sup> y de la teoría mecánico-cuántica del enlace de valencia <sup>[90]</sup>. Estudiando la estructura y entropía del hielo, Pauling encontró no solo que las distancias de enlace O-H eran cercanas a 0.95 Å y el ángulo de H-OH a 105°, sino también que cada molécula de agua está orientada de modo que sus dos átomos de hidrógeno apuntan hacia dos de los cuatro átomos de oxígeno vecinos con los cuales forma enlaces con distancias de 1.76 Å. De esta manera concluyó que la atracción entre dos átomos en la formación del enlace de hidrógeno se debe, en gran medida, a interacciones del tipo electrostático. Y el hidrógeno involucrado en el enlace tendrá una coordinación 2. Pimentel y McClellan <sup>[91]</sup> en 1960, proveen una definición más amplia de enlace de hidrógeno diciendo que “Un enlace de hidrógeno existe entre un grupo funcional X-H y un átomo o grupo de átomos A que se encuentren en la misma molécula o en moléculas diferentes cuando: a) se tenga la evidencia de la formación del enlace de hidrógeno y b) este nuevo enlace acopla específicamente al grupo X-H y al A involucrando al átomo de hidrógeno enlazado directamente a X. Es decir, este enlace existe si un átomo de hidrógeno está enlazado a dos o más átomos”. La definición de Pimentel y McClellan puede representarse estructuralmente de la siguiente manera:



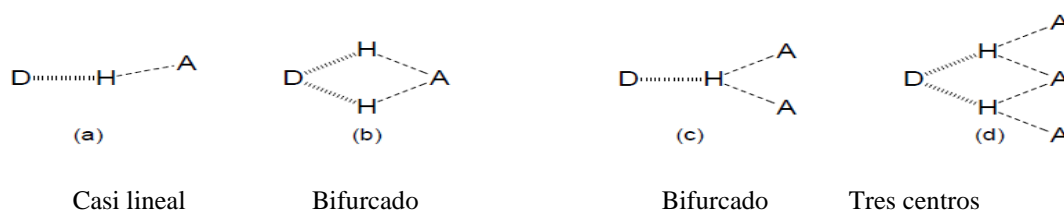
En donde X y A pueden ser cualquiera de los siguientes elementos: O, N, C, F, Cl, S, P <sup>[93]</sup>. Los átomos electronegativos involucrados en el enlace tendrán una distancia mínima de acercamiento que estará definida por los radios de Van der Waals. Según la definición de Pimentel y McClellan, la formación del enlace de hidrógeno puede entonces ser explicada en términos tanto geométricos (topológicos) como energéticos. Desde el punto de vista

geométrico, el enlace de hidrógeno puede ser descrito en función de los siguientes parámetros:  $d$ ,  $D$ ,  $\theta$  y  $r$ , como se muestra en la figura siguiente



Donde  $d$ ,  $r$  y  $\theta$  son parámetros independientes.  $\theta$  corresponde al ángulo  $X-H\cdots A$  y  $\phi$  al ángulo aceptor  $H\cdots A-Y$ . De esta manera, topológicamente los enlaces de hidrógeno pueden clasificarse en: intramoleculares e intermoleculares <sup>[93]</sup>.

Existen distintos enlaces de hidrógenos los cuales están basados en sus geometrías. Además, el enlace de hidrógeno tiende a ser lineal, es decir, el valor del ángulo  $\theta$  entre el aceptor y el donador debe estar cercano a  $180^\circ$  para alcanzar la máxima estabilidad, tal como se muestra en la Figura I.9.a a este enlace de hidrógeno se le llama monodentado porque se refiere a dos centros. En la Figura I.9.b el átomo aceptor recibe dos hidrógenos del átomo donador en un arreglo tipo quelato. En la figura I.4.c se representa el enlace de hidrógeno bifurcado tricentrado. En la Figura I.9.d se representa el enlace doble tricentrado <sup>[94]</sup>.



**Figura I.9.-.** Tipos de Enlaces de Hidrógeno.

Desde el punto de vista energético, los enlaces de hidrógeno poseen desde muy bajas energías comparables a las de una interacción de Van der Waals ( $-0.6$  Kcal/mol en  $CH_4\cdots OH_2$ ) hasta energías comparables con enlaces covalentes débiles ( $-39$  Kcal/mol en  $F\cdots H\cdots F$ ) <sup>[92]</sup>.

La Figura I.10 muestra el enlace de hidrógeno como una interacción compleja desde el punto de vista energético, el cual comprende distintas contribuciones como lo son: polarización, electrostáticas, acoplamiento, entre otras, donde dicho enlace se encuentra entre los extremos

de un enlace covalente, una interacción pura electrostática y una interacción pura Van der Waals. Por ejemplo, un enlace de hidrógeno fuerte su mayor contribución se debe a la polarización de la nube electrónica, acercándose al límite covalente por ejemplo los grupos ceto-enólicos y halógenos. Ahora bien, un enlace de hidrógeno intermedio su mayor contribución se debe a las fuerzas electrostáticas acercándose al límite electrostático por ejemplo los grupos ácidos y aminos. Finalmente, un enlace de hidrógeno débil su mayor contribución se debe a las fuerzas dispersivas y repulsivas acercándose al límite de Van der Waals por ejemplo los grupos  $\text{CH}_4 \cdots \pi$ . El enlace de hidrógeno clásico se ubica en la región central del diagrama [95].

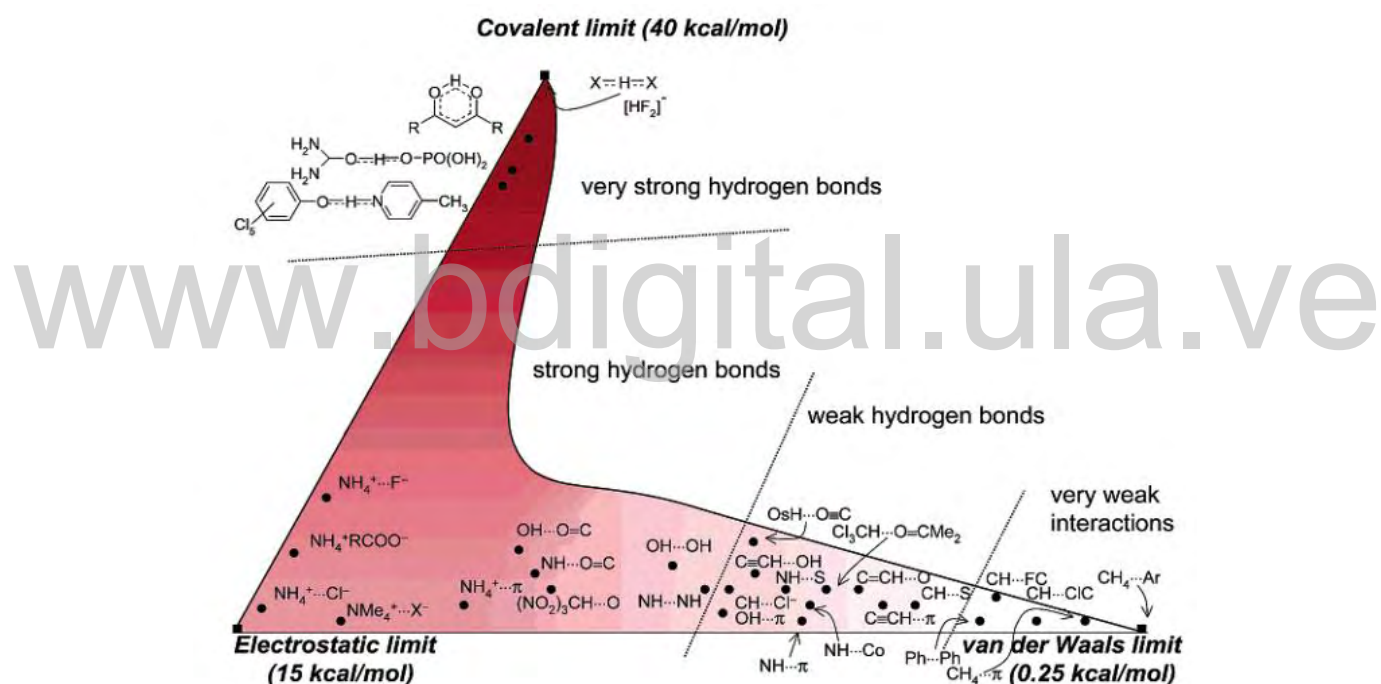


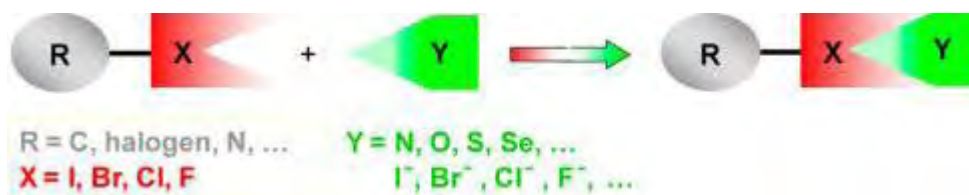
Figura I.10. Contribución energética del enlace de hidrógeno [95].

### I.3.2.-Enlace de Halógeno

El enlace de halógeno ocurre cuando hay evidencia de una interacción de red atractiva entre una región electrofílica asociada con un átomo de halógeno en una entidad molecular y una región nucleofílica en otra, o la misma entidad molecular <sup>[96]</sup>.

Los átomos de halógenos en los compuestos halo-orgánicos son típicamente considerados como sitios de alta densidad electrónica por su alta electronegatividad. Es comúnmente aceptado que los átomos de halógeno puedan formar interacciones atractivas por el funcionamiento de sitios donadores de electrones (nucleófilos). La habilidad de los átomos de halógeno de trabajar como aceptadores de enlaces de hidrogeno fue reconocida tan temprano en el año de 1920 <sup>[97]</sup> y los átomos de halógeno de halo-carbonos pueden funcionar como sitios donadores de electrones también como otros tantos elementos, por ejemplo, cuando se coordinan un catión metal alcalino o un metal alcalinoterro, de todas formas, la densidad del electrón en los átomos de halógeno es anisotrópicamente distribuidos cuandoquiera que el átomo es covalentemente enlazado a uno o más átomos <sup>[98]</sup>. En los compuestos en donde el átomo de halógeno es involucrado en la formación de un enlace covalente, y por lejos el caso más común, hay una región de una densidad más alta de electrón, en donde el potencial electrostático es negativo, en casi todos los casos, lo cual forma un cinturón ortogonal al enlace covalente, y una región de densidad de electrones inferior (el llamado hueco  $\sigma$ ) donde el potencial es frecuentemente positivo, principalmente en los halógenos más pesados, lo cual genera un tapón de densidad de electrones mermado en la elongación de la unión covalente. Esta región puede formar interacciones atractivas con sitios ricos en electrones, y la habilidad general de que los átomos de halógeno interactúen atractivamente con sitios donadores de electrones (nucleófilos) ha sido totalmente reconocida y comprensivamente entendida solo recientemente <sup>[99]</sup>.

En el 2009 la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) comenzó un proyecto (proyecto Nro 2009-032-1-100) “teniendo como objetivo una visión comprensiva de las interacciones intermoleculares que involucran halógenos como especies electrofílicas y clasificarlas”. Una recomendación de la IUPAC definió estas interacciones como los enlaces de halógenos en 2013 cuando el proyecto fue concluido: esta definición declara que “un enlace de halógeno ocurre cuando hay evidencia de una interacción de red atractiva entre la región electrofílica asociada con un átomo de halógeno en una entidad molecular” una representación esquemática es dada a continuación <sup>[100,101]</sup>.



**Esquema I.7.-** Representación esquemática del enlace de halógeno <sup>[97]</sup>.

La definición de IUPAC categoriza inequívocamente una interacción responsable de la formación de aductos preparados ya en 1814, pero que se había pasado por alto durante décadas. Esta interacción se convirtió en una herramienta rutinaria y predecible para dirigir los fenómenos de autoensamblaje en todas las fases solo después de que se demostró su efectividad en la ingeniería de cristal a finales de la década de 1990 <sup>[102]</sup>.

#### I.4.-Planteamiento del problema

Las chalconas son compuestos orgánicos presentes en la naturaleza, compuestas por anillos aromáticos de cinco o seis miembros unidos entre sí por una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada por lo que, en las últimas décadas, se ha incrementado el estudio de estos compuestos por poseer numerosas aplicaciones en biotecnología, tales como:

- ❖ Antioxidantes
- ❖ Anticancerígenas
- ❖ Antimaláricas
- ❖ Antituberculosas
- ❖ Antibacterianas
- ❖ Antifúngica, entre otras.

También presentan interesantes arreglos supramoleculares. Existen reportadas al día de hoy en la CSD\* 208 chalconas; por lo tanto, resulta interesante estudiar y analizar la estructura cristalina y molecular de una nueva chalcona que lleva como nombre (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.

## **I.5.- Hipótesis y Objetivos**

### **I.5.1.- Hipótesis**

El estudio estructural de la chalcona la (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propenona-1 pudiera mostrar interesantes patrones de empaquetamiento, enlaces de hidrogeno y enlaces de halógeno en virtud de los grupos funcionales que propician su formación a través de sintones supramoleculares.

### **I.5.2.- Objetivos**

#### **I.5.2.1.- Generales**

- ✓ Determinar la estructura cristalina y molecular de la (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propenona-1 utilizando la técnica de difracción de rayos-x de monocristal.

#### **I.5.2.2.- Específicos**

- ✓ Recristalizar la (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propenona-1.
- ✓ Determinar la estructura cristalina y molecular de la (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propenona-1 utilizando datos de difracción de rayos-X de monocristal.
- ✓ Analizar la estructura cristalina y molecular, y los patrones de enlaces de hidrogeno y halógeno en la (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propenona-1

## **I.6.- Plan de Trabajo**

Revisión bibliográfica: Permanente

Recristalización de los derivados: Junio de 2017

Toma de datos difractométricos: Julio de 2017

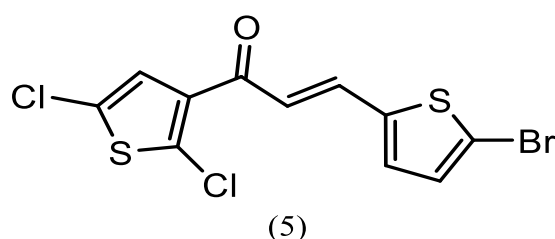
Determinación estructural: Octubre de 2017

Análisis e interpretación de los resultados: En curso

### I.6.1.- Metodología

#### Recristalización de la la (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)-2-propenona-1:

A partir de una muestra de la síntesis realizada se tomó 30-40 mg del compuesto para realizarle pruebas de solubilidad en algunos solventes orgánicos (agua, acetato de etilo, etanol y metanol) resultando totalmente soluble en acetato de etilo y parcialmente soluble en el resto de los solventes usados. Mediante evaporación lenta del solvente, se esperó por la formación de cristales en estudio para proceder a la elección de los mejores y así poder seguir con el estudio de caracterización por difracción de rayos-X.



**Figura I.11.-** Esqueleto molecular de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)-2-propen-1-ona propuesto por por Jamalis y colaboradores (2015) <sup>[100]</sup>.

### I.6.2.-Caracterización por Difracción de rayos-X en monocristales (cristal-único):

La toma de datos de intensidad se realizará en el difractor Rigaku Rigaku Pilatus 200K, del Laboratorio de rayos-X del Parque Tecnológico Guatiguará (PTG), de la Universidad Industrial de Santander (UIS), Colombia.

## I.7. - Referencias Bibliográficas

- [1] Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., Miao, Z., (2017). Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chem. Rev.*, 117,7762-7810.
- [2] Zhou, B.; Xing, C., (2015). Diverse molecular targets for chalcones with varied bioactivities. *Med. Chem.*, 8, 388-404.
- [3] Batovska, D. I.; Todorova, I. T., (2010). Trends in utilization of the pharmacological significance of chalcones. *Curr. Clin. Pharmacol.*, 5, 1-29.
- [4] Sahu, N.K., Balbhadra, S.S., Kohli, D.V., (2012). Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr. Med. Chem.*,19, 209-225.
- [5] Singh, P.; Anand, A.; Kumar, V., (2014). Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review. *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 758-777.
- [6] Karthikeyan, C.; Moorthy, N. S.; Ramasamy, S.; Vanam, U.; Manivannan, E.; Karunagaran, D; Trivedi, P., (2015). Advances in chalcones with anticancer activities. *Recent Pat. Anti-Cancer .Drug Discovery*, 10, 97-115.
- [7] Ramírez, M., Barajas, L., Pérez, C., Sáenz, A., Silva, S. (2012). Síntesis y actividad biológica de chalconas. *Rev. Mex. Cienc. Farm.*7-14.
- [8] Xin, S.; Ying, C. Q.; Yue, C.; Rui, P. Z.; Yin, F. X.; Li, P. G., (2011). Synthesis and studies on antidepressant activity of 20, 40, 60-trihydroxychalcone derivatives. *Med. Chem.Res.*, 9640.
- [9] Boumendjel, A., Ronot, X., Boutonnat, J., (2009). Chalcones derivatives acting as cell cycle blockers: potential anticancer drugs? *Curr. Drug. Targets*. 10,363-371.
- [10] Aurangzeb, H., Lubna, R., Abdul, M., (2007). Synthesis and characterization of variably halogenated chalcones and flavonoids and their antifungal activity. *Asian. J. Chem.*, 19, 937-948.
- [11] Go, M. L., Wu, X., Liu, X. L., (2005). Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. *Curr. Me. Chem.*, 12, 483- 499.
- [12] Mahapatra, D., K.; Asati, V., Bharti, S. K., (2015). Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: structural and pharmacological perspectives. *Eur. J. Med. Chem.*, 92, 839-865.
- [13] Mahapatra, D. K., Bharti, S. K., Asati, V., (2015). Chalcones scaffolds as anti-infective agents: structural and molecular target perspectives. *Eur. J. Med. Chem.*, 101, 496-524.
- [14] Mahapatra, D. K., Bharti, S. K., Asati, V., (2015). Anti-cancer chalcones structural and molecular target perspective. *Eur. J. Med. Chem.*, 98, 69-114.

- [15] Mahapatra, D. K., Bharti, S. K., (2016). Therapeutic potential of chalcones as cardiovascular agents. *Life Sci.*, 148, 154-172.
- [16] Kontogiorgis, C., Mantzanidou, M., Hadjipavlou-Litina, D., (2008). Chalcones and their potential role in inflammation. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 8, 1224-1242.
- [17] Kumar, D., Kumar, M., Kumar, A., Singh, S. K., (2013). Chalcone and curcumin derivatives, as way ahead for malarial treatment. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 13, 2116-2133.
- [18] Orlikova, B., Tasdemir, D., Golais, F., Dicato M., Diederich, M., (2011). Dietary chalcones with chemopreventive and chemotherapeutic potential. *Genes Nutr.*, 6, 125-147.
- [19] Hameed, A., Abdullah, M. I., Ahmed, E., Sharif, A., Irfan, A., Masood, S., (2016). Anti-HIV cytotoxicity enzyme inhibition and molecular docking studies of quinoline based chalcones as potential nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRT). *Bioorg. Chem.*, 65, 175-182.
- [20] Casano, G., Dumetre, A., Pannecouque, C., Hutter, S., Azas, N., Robin, M., (2010). Anti-HIV and antiplasmodial activity of original flavonoid derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 6012-6023.
- [21] Cole, A. L., Hossain, S., Cole, A. M., Phanstiel, O. T., (2016). Synthesis and bioevaluation of substituted chalcones, coumaranones and other flavonoids as anti-HIV agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 24, 2768-2776.
- [22] Deng, J., Sanchez, T., Al-Mawsawi, L. Q., Dayam, R., Yunes, R. A., Garofalo, A., Bolger, M. B., Neamati, N., (2007) Discovery of structurally diverse HIV-1 integrase inhibitors based on a chalcone pharmacophore. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 4985-5002.
- [23] Mishra, L., Sinha, R., Itokawa, H., Bastow, K. F., Tachibana, Y., Nakanishi, Y., Kilgore, N., Lee, K. H., (2001). Anti-HIV and cytotoxic activities of Ru(II)/Ru(III) polypyridyl complexes containing 2,6-(2'-benzimidazolyl)-pyridine/chalcone as co-ligand. *Bioorg. Med. Chem.*, 9, 1667-1671.
- [24] Wu, J. H., Wang, X. H., Yi, Y. H., Lee, K. H., (2003). Anti-AIDS agents 54. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus desmos. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 1813-1815.
- [25] Aboul-Fadl, T., El-Shorbegi, A. N., Hozien, Z. A., Sarhan, A. W., (2000). Investigation of alkylating, antineoplastic and anti-HIV potentials of the chalcones: 2-(3-arylpropenoyl)benzimidazole and their corresponding N1-methyl derivatives. *Boll. Chim. Farm.* 139, 228-234.

- [26] Yang, M., Li, N., Li, F., Zhu, Q., Liu, X., Han, Q., Wang, Y., Chen, Y., Zeng, X., Lv, Y., Zhang, P., Yang, C., Liu, Z., (2013). Xanthohumol, a main prenylated chalcone from hops, reduces liver damage and modulates oxidative reaction and apoptosis in hepatitis C virus infected *Tupaia belangeri*. *Int. Immunopharmacol.*, 16, 466–474.
- [27] Park, J. Y., Ko, J. A., Kim, D. W., Kim, Y. M., Kwon, H. J., Jeong, H. J., Kim, C. Y., Park, K. H., Lee, W. S., Ryu, Y. B., (2016). Chalcones isolated from *Angelica keiskei* inhibit cysteine proteases of SARS-CoV. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31, 23–30.
- [28] Wan, Z., Hu, D., Li, P., Xie, D., Gan, X., (2015). Synthesis, Antiviral Bioactivity of Novel 4-Thioquinazoline Derivatives Containing Chalcone Moiety. *Molecules*, 20, 11861–11874.
- [29] Insuasty-Obando, B., (2016). Las chalconas y su uso como precursores en la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados. *Rev. Acad. Colomb. Cienc. Exact. Fis. Nat.*, 40, 234-243.
- [30] Maheswara, M.; Rao, Y. K.; Siddaiah, V.; Rao, C. V. (2006). Isolation of new chalcone from the leaves of *Bauhinia variegata*. *Asian J Chem.*; 18,419-422.
- [31] Stanley, A. L.; Ramani, V. A. (2010) Isolation and identification of a chalcone from *Baccopa monnieri*. *Asian J Chem.*; 22, 965-970.
- [32] Climent, M. J., Corma, A.A., Iborra, S., Primo, J. (1995) Base catalysis for fine chemicals production: Claisen-Schmidt condensation on zeolites and hydrotalcites for the production of chalcones and flavanones of pharmaceutical interest. *J. Catal.*; 151, 60-66.
- [33] Miranda, C.L., Aponso, G. M. L., Stevens, J. F., Deinzer, M. L., Buhler, D. R. (2000) Prenylated chalcones and flavanones as inducers of quinone reductase in mouse heap 1C1C7 cells. *Cancer Lett.*; 149,21-29.
- [34] Monostory, K., Tamási, V., Vereczkey, L., Perjési, P. (2003) study on CYP1A inhibitory action of E-2-(4'-methoxybenzylidene)-1-benzosuberone and some related chalcones an cyclic chalcone analogues. *Toxicology.*; 184, 203-210.
- [35] Nowakowska, Z. (2007) A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur. J. Med. Chem.*; 42, 125-137.
- [36] Thirunarayanan G., Surya, S., Srinivasan S., Vanangamudi, G., Sathiyerdinan, V. (2010) Synthesis and insect antifeedant activities of some substituted styryl 3,4-dichlorophenyl ketones. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.*; 75, 152-156.

- [37] Pasquale, G., A., (2014). Síntesis sustentable de compuestos de interés agroquímico: chalconas, benzodiazepinas y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina.
- [38] Jin, H., Geng, Y., Zhiyi, Y., Tao, K., Hou, T. (2009) Lead optimization and anti-plant pathogenic fungi activities of daphneolone analogues from *Stellera chamaejasme* L. *Pest. Biochem. Physiol.*; 93, 133-137.
- [39] Pasquale, G., Romanelli, P., Autino, J., Garcia, J., Ortiz, E., Duchowicz, P. (2012) Quantitative structure-activity relationships of mosquito larvicidal chalcone derivatives. *J. Agric. Food Chem.*; 60, 692-697.
- [40] Chacon, M. P.A., Santiago, D. C., Amaro, L. J. M. (2018). 2',3,4-trihydroxychalcone, phloretin and calomelanone from *Stevia lucida*. The first chalcones reported in *Stevia* Genus. *Biochem. Syst. Ecol.*, 77, 57-60.
- [41] Mdee, L., K.; Yeboah, S. O., Abegaz, B. M. (2003). Rhuschalcones II-VI, five new bichalcones from the root bark of *Rhus pyroides*. *J. Nat. Prod.* 599-604.
- [42] Wang, Y.; Curtis-Long, M. J.; Lee, B. W. Yuk, H. J.; Kim, D. W.; Tan, X. F.; Park, K. H. (2014). Inhibition of tyrosinase activity by polyphenol compounds from *Flemingia philippinensis* roots. *Biorg. Med. Chem.* 1115-1120.
- [43] Raj, L.; Ide, T.; Gurkar, A. U.; Foley, M.; Schenone, M.; Li, X.; Tolliday, N. J.; Golub, T. R.; Carr, S.A.; Shamji, A. F.; Stern, A.M.; Mandinova, A.; Schreiber, S. L.; Lee, S. W. (2011). Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS. *Nature*. 231-234.
- [44] Zhang, X. J.; Li, L. Y.; Wang, S. S.; Que, S.; Yang, W. Z.; Zhang, F. Y.; Gong, N. B.; Cheng, W.; Liang, H.; Ye, M.; Jia, Y.X.; Zhang, Q.Y. (2013). Oxyfadichalcones A-C: three chalcone dimers fused through a cyclobutene ring from Tibetan medicine *Oxytropis falcata* Bunge. *Tetrahedron*. 11074-11079.
- [45] Eddarir, S., Cotelle, N., Bakkour, Y., Rolando, C., (2003). An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Letters*, 44, 5359-5363.
- [46] Narender, T., Papi, Reddy, K., (2007). A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron Lett.*, 48, 3177-3180.
- [47] Harborne, J.B., Williams, C. A., (2000). Advances in flavonoid research science 1992. *Phytochemistry*, 55, 481-504.

- [48] Aherne, S. A., O'Brien, N. M., (2002). Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*, 18, 75-81.
- [49] Powers, D.G., Casebier, D.S., Fokas, D., Ryan, W.J., Troth, J.R., Coffen, D.L., (1998). Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries. *Tetradron Letters*, 54, 4085-4096.
- [50] Claisen, L., Claparède, A. (1881) Condensationen von ketonen mit aldehyden. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*; 14, 2460-2468.
- [51] Schmidt, J. G. (1881) Ueber die einwirkung von acetone auf furfurol und auf bittermandelöl in gegenwart von alkalilauge. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*; 14, 1459-1461.
- [52] Nielsen, A. T., Houlihan, W. J. (2011) The aldol condensation. *Org. React.*; 16, 1-438.
- [53] Mukaiyama, T. (1982) The directed aldol reaction. *Org. React.*; 28, 203- 331.
- [54] Sebt, S., Solhy, A., Tahib, R., Boulaajag, S., Mayoral, J.A., Fraile, J.M., Kossir, A., Oumimoun, H., (2001). Calcined sodium nitrate/natural phosphate: an extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneous media. *Tetrahedron Letters*, 42, 7953-7955.
- [55] Kulkarni, Pramod, (2015). Calcium oxide catalyzed synthesis of chalcone under microwave condition. *Curr. Micro. Chem.*, 2, 144-149.
- [56] Li, J.T., Yang, W-Z., Wang, S.X., Li, S.H., Li, T.S. (2002) Improved synthesis of chalcones under ultrasound irradiation. *Ultrason. Sonochem.*; 9, 237-239.
- [57] Zangade, S., Mokle, S., Vibhute, A., Vibhute, Y., (2011). An efficient and operationally simple synthesis of some new chalcone by using grinding technique. *J. Chem. Sci.*, 1-6.
- [58] Buszek, K. R., Brown, N. (2007) N-vinylpyridinium and ammonium tetrafluoroborate salts: new electrophilic coupling partners for Pd(0)-catalyzed Suzuki cross-coupling reactions. *Org. Lett.*; 9, 707-710.
- [59] Heck, R. F., Nolley, J. P. (1972) Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J. Org.Chem.*; 37, 2320-2322.
- [60] Bianco, A., Cavarischia, C., Farina, A., Guiso, M., Marra, C. (2003) A new synthesis of flavonoids via Heck reaction. *Tetrahedron. Lett.*; 44, 9107-9109.
- [61] Bestmann, H. J., Arnason, B. (1962) Reaktionen mit phosphine-alkylenen, II. C-Acylierung von phosphine-alkylenen. Ein neuer Weg zur synthese von ketonen. *Chem. Ber.*, 95, 1513-1527.

- [62] Ramirez, F., Dershowitz, S. (1957) Phosphinemethylenes. 1 II triphenylphosphineacetylmethylenes. *J. Org. Chem.*, 22, 41-45.
- [63] Xu, C., Chen, G., Huang, X. (1995) Chalcones by the Wittig reaction of a stable ylide with aldehydes under microwave irradiation. *Org. Prep. Proced. Int.*, 27, 559-561.
- [64] Kumar, A., Sharma, S., Tripathi, V. D., Srivastava, S. (2010) Synthesis of chalcones and flavanones using Julia-Kocienski olefination. *Tetrahedron*. 66, 9445-9449.
- [65] Nielsen, M., Jacobsen, C. B., Holub, N., Paixao, M. W., Jorgensen, K. A., (2010) Asymmetric organocatalysis with sulfones. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 49, 2668-2679.
- [66] Alonso, D. A., Fuensanta, M., Najera, C., Varea, M. (2005) 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl sulfones in the direct Julia-Kocienski olefination. *J. Org. Chem.*, 70, 6404-6416.
- [67] Dalko, P. I., Moisan, L. (2004) In the golden age of organocatalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 43, 5138-5175.
- [68] Li, H., Song, J., Deng, L. (2009) Catalytic enantioselective conjugate additions with  $\alpha,\beta$ -unsaturated sulfones. *Tetrahedron*, 65, 3139-3148.
- [69] Krause, N., Hoffmann-Röder, A. (2001) Recent advances in catalytic enantioselective Michael additions. *Synthesis*, 2001, 0171-0196.
- [70] Ballini, R., Bosica, G., Fiorini, D., Palmieri, A., Petrini, M. (2005) Conjugate additions of nitroalkanes to electron-poor alkenes: recent results. *Chem. Rev.*, 105, 933-971.
- [71] Colonna, S., Hiemstra, H., Wynberg, H. (1978) Asymmetric induction in the base-catalysed Michael addition of nitroethane to chalcone. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 6, 238-239.
- [72] Groom, C. R., Allen, F. H. (2014). The Cambridge Structural Database in retrospect and prospect. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 662-671.
- [73] Harrinson, W. T. A., Kumar, C. S. C., Yathirajan, H. S., Mayekar, A. N., Narayana, B. (2010) 1-(2,5-dichloro-3-thienyl)ethanone: infinite sheets mediated by O $\cdots$ Cl halogen bonds. *Acta Cryst.* E66, o2480.

- [74] Harrinson, W. T. A., Kumar, C. S. C., Yathirajan, H. S., Mayekar, A. N., Narayana, B. (2010) (E)-1-(2,5-dichloro-3-thienyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)pro-2-en-1-one. *Acta Cryst.* E66, o2479.
- [75] Dutkiewicz, G., Kumar, C. S. C., Yathirajan, H. S., Narayana, B., Kubicki, M. (2010) (E)-1-(2,5-dichloro-3-thienyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]pro-2-en-1-one. *Acta Cryst.* E66, o1139.
- [76] Jasinski, J. P., Pek, A. E., Kumar, C. S. C., Yathirajan, H. S., Mayekar, A. N. (2010) (2E)-1-(2,5-dichloro-3-thienyl)-3-(6-methoxy-2-naphthyl)pro-2-en-1-one. *Acta Cryst.* E66, o1717.
- [77] Narayana, B., Lakshmana K., Sarojini, B.K., Yathirajan, H.S., Michael Bote. (2007). (2E)-3-(5-bromo-2-thienyl)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-propen-1-ona. *Acta Cryst.* E63, o4552.
- [78] Patil, P. S., Rosli, M.M., Hoong-Kun F., Razakb, I. A., Dharmaprakasha, S. M. (2007). 3-(5-Bromo-2-thienyl)-1-(4-nitrophenyl)-prop-2-en-1-one. *Acta Cryst.* E63, o785–o786
- [79] Patil, P. S., Rosli, M.M., Hoong-Kun F., Razakb, I. A., Dharmaprakasha, S. M. (2007). 3-(5-Bromo-2-thienyl)-1-(4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-one. *Acta Cryst.* E63, o59–o60
- [80] Lehn, J. M. (1995). *Supramolecular chemistry. Concepts and perspectives.* Ed. VCH. Weinhein. Pag 121.
- [81] Glusker, J. (1995). Intermolecular interactions around functional groups in crystals: data for modeling the binding of drugs to biological macromolecules. *Acta Cryst.* D51, 418-427.
- [82] Desiraju, G. R., Nangia, A., (1998). *Supramolecular structures- Reason and imagination.* *Acta Cryst.* A51, 934-944.
- [83] Atwood, J. L., Steed, J. W. (2009). *Supramolecular chemistry.* second edition. John Wiley & Sons. Pag 941.
- [84] Desiraju, G.R. (1996). *The crystal as a supramolecular entity.* Jhon Wiley & Sons.
- [85] Schmidt, G. M. J. (1971). Photodimerization in the solid state. *Pure Appl. Chem.* 27, 647-678.
- [86] Desiraju, G. R. (1989). *Crystal engineering. The design of organic solids.* Elsevier: Asterdam.

- [87] Braga, D., Orpen, A. G. (1999). Crystal engineering and crystals to materials. NATO ASI series Kluwer: Dordrecht. Netherlands.
- [88] Desiraju, G. R., Vittal, J.J., Ramanan, A. (2011). Crystal engineering a text book. World Scientific. Pag 213.
- [89] Latimer, W., Rodebush, N. (1920). Polarity and ionization from stand point of the Lewis theory of valance. *J. Am. Chem. Soc.* 42, 1419-1433.
- [90] Huggins, M., Angew. (1922). *Chem. Int. Ed.* 10, 147.
- [91] Pauling, L. (1935). The structure and entropy of ice and of other crystals with some randomness of atomic arrangement. *J. Am. Chem. Soc.* 57, 2680- 2684.
- [92] Pauling, L. (1928). The shared-electron. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 54, 354-362.
- [93] Pimentel, G., McClellan, A. (1968). The hydrogen bond. Editorial W. N. Freeman & Comp., San Francisco- E.U.A.
- [94] Taylor, R., Kennard, O. (1982). Crystallographic evidence for the existence of CH $\cdots$ O, CH $\cdots$ N and CH $\cdots$ Cl hydrogen bonds. *J. Am. Chem. Soc.* 104, 5063-5070.
- [95] Steiner, (2002). The hydrogen bond in the solid state. *Angew Chem. Int.* 41, 48-76.
- [96] Gilli, G. & Gilli, P. (2002). The nature of the hydrogen bond outline of a comprehensive hydrogen bond theory. Oxford University Press. New York- United States. Pag 337.
- [97] Desiraju, G. R. (2002). Hydrogen bridges in crystal engineering: interactions without borders. *Accounts of Chemical Research.* 35, 565-573.
- [98] Cavallo, G., Metrangolo, P., Milani, R., Pilati, T., Priimagi, A., Resnati, G., Terraneo, G. (2016). The halogen bond. *Chem. Rev.*, 116, 2478-2601.
- [99] Metrangolo, P., Resnati, G. (2013). Metal-bound halogen atoms in crystal engineering. *Chem. Commun.*, 49, 1783-1785.
- [100] Metrangolo, P., Resnati, G. (2008). Halogen bonding. Fundamentals and applications. Eds.; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg.
- [101] Metrangolo, P., Resnati, G. (2001). Halogen bonding: a paradigm in supramolecular chemistry. *Chem. Eur. J.*, 7, 2511-2519.
- [102] Al-Maqtari, H.M., Jamalis, J., Sirat, H.M. (2015). Synthesis and characterization of heterocyclic chalcones containing halogenated thiophenes. *Jurnal Teknologi*, 77, 55-59

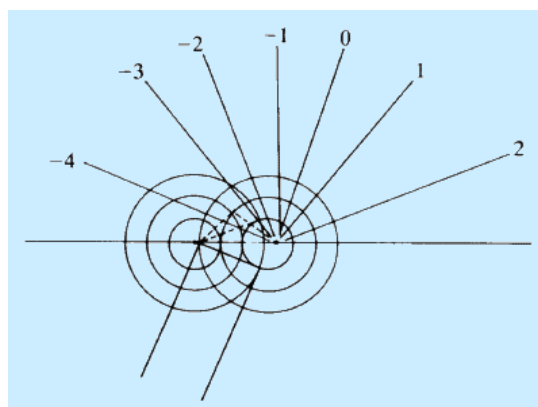
www.bdigital.ula.ve

**Capítulo II**  
**Fundamentos teóricos de la técnica de caracterización**

## II.1.- Fundamentos Cristalográficos

La cristalografía es la ciencia que estudia la estructura, propiedades y formación de los cristales, así como la interacción de éstos con la radiación. Esta fue una rama de la mineralogía hasta hace casi dos siglos. Posteriormente, se estableció que el estado cristalino no está limitado solo a las sales minerales y que es más bien un estado común de la materia <sup>[1]</sup>.

En 1895, Wilhelm Conrad Röntgen <sup>[2]</sup>, mientras experimentaba con un tubo de rayos catódicos en su laboratorio, observó una extraña radiación que era capaz de atravesar los sólidos e impresionar placas fotográficas; a esta radiación la llamó “rayos-X”, pues desconocía su naturaleza. El descubrimiento de este tipo de radiación le hizo merecedor del Premio Nobel de Física en 1901. Por otra parte, no fue hasta el año 1912 cuando se demostró de forma irrefutable que los átomos en el interior de los cristales se disponían según redes tridimensionales y, por lo tanto, podían ser utilizados como rejillas de difracción. En 1914, Max von Laue trabajó con un método para medir la longitud de onda de los rayos-X, en el cual utilizó un cristal de sal de sulfato de cobre para producir difracción de los rayos-X. Gracias a dicho trabajo recibió el premio Nobel de Física en 1914. Según von Laue, si se considera una línea de átomos idénticos, separados a una distancia  $a$ , y si se supone que un haz de rayos-X incide sobre esta línea de átomos a un ángulo  $\mu$ , entonces cada uno de estos átomos comenzarán a emitir radiación en forma de haces de ondas esféricas, tal como se muestra en la Figura II.1. De esta manera, las ondas dispersadas desde los átomos se expandirán hasta que ellas interfieran las unas con las otras, por tanto, su interacción producirá interferencia constructiva en determinados ángulos <sup>[3]</sup>.



**Figura II.1.-** Expansión de un frente de ondas cuando un haz incide sobre átomos dispersores.

Actualmente, la cristalografía es una disciplina fundamental para el desarrollo de otras ciencias como la Física, Química, Geología y Biología. También los conocimientos de la

crystalografía son esenciales para el diseño de nuevos materiales, fármacos, o dispositivos electrónicos, así como también para el descubrimiento de materiales nanoestructurados, del grafeno o de los cuasicristales.

### II.1.1.- Ley de Bragg, Red Recíproca y Esfera de Ewald.

En 1912 Max von Laue mostró que el fenómeno de la difracción de rayos-X por cristales podía ser descrito en términos de una red tridimensional de centros difractantes. Pero William. L. Bragg en 1913 notó que el fenómeno de la difracción podía ser descrito como una reflexión. De esta manera, tratando el fenómeno de la difracción como una reflexión de planos en la red dedujo una sencilla expresión que explica este fenómeno <sup>[3,4]</sup>. A continuación, la Figura II.2 muestra las condiciones necesarias para la difracción de rayos-X por una disposición ordenada de átomos de acuerdo con la interpretación de Bragg:

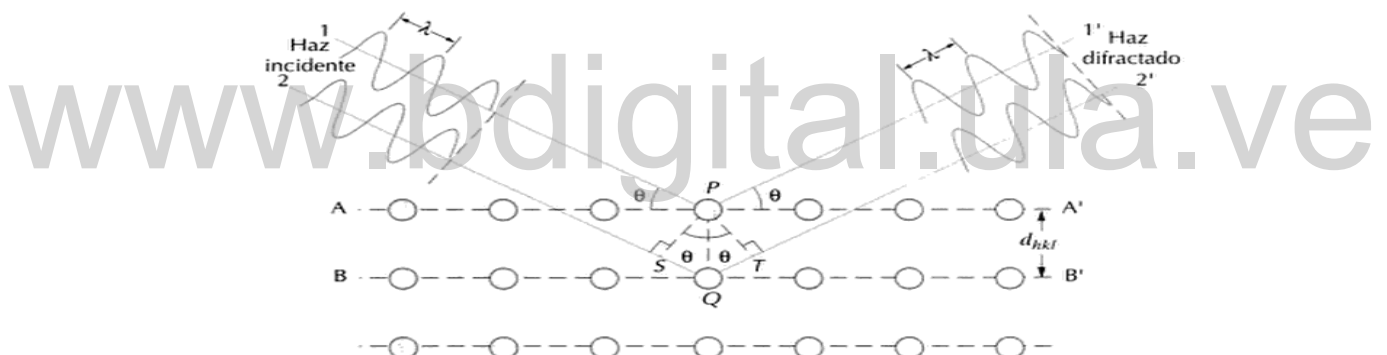


Figura II.2.- Esquema para la derivación de ley de Bragg

Los índices de Miller describen un vector perpendicular al plano de reflexión en el sistema de coordenadas definido por la red cristalina. Se identifican mediante tres números  $h$ ,  $k$  y  $l$  iguales al número de intersecciones de los planos con los ejes  $a$ ,  $b$  y  $c$  de la celda. Los índices de Miller se utilizan para identificar planos y direcciones de las celdas. En la Figura II.2 se consideran dos planos paralelos de átomos A-A' y B-B' que poseen los mismos índices de Miller  $h$ ,  $k$  y  $l$  y están separados por una distancia interplanar  $d_{hkl}$ . Se supone que un haz paralelo, monocromático y coherente (en fase) de rayos X de longitud de onda  $\lambda$  incide en estos dos planos según un ángulo  $\theta$ . Dos rayos de este haz (1 y 2) son dispersados por los átomos P y Q.

Según un ángulo  $\theta$  con los planos, ocurre una interferencia constructiva de los rayos dispersados 1' y 2', siempre que las diferencias de recorrido entre 1-P-1' y 2-Q-2'

(Por ejemplo  $\overline{SQ} + \overline{TQ}$ ) equivalgan a un número entero,  $n$ , de longitud de onda. Es decir, la condición para la difracción es:

Al trazar perpendiculares PS y PT puede verse que, los ángulos  $\angle SPQ = \angle TPQ = \theta$ , por lo tanto,  $SQ = TQ$ .

Los haces 1 y 2 estarán en fase si la diferencia de camino  $SQ + TQ = 2SQ$  es un número entero de longitudes de onda. Esto puede ser expresado en la siguiente ecuación:  $2SQ = n\lambda$  sabiendo que por definición:  $\text{sen}\theta = SQ/d_{hkl}$ , podemos sustituir en la ecuación anterior, obteniendo así:  $\text{sen}\theta = n\lambda/2d_{hkl}$  se tiene que la Ley de Bragg <sup>[5]</sup> para la difracción de cristales es:

$$2d_{h,k,l} \text{sen } \theta = n\lambda \quad \text{Ec.1}$$

Dónde:  $n$  es el orden de difracción, que puede ser cualquier número entero (1, 2, 3...) siempre que  $\text{sen}\theta$  no exceda la unidad,  $\lambda$  es la longitud de onda de la radiación incidente,  $\theta$  es el ángulo en el cual aparece el máximo de difracción o ángulo de Bragg. Así se obtiene una simple expresión que relaciona la longitud de onda de rayos-X y la distancia interatómica con el ángulo de incidencia del haz difractado <sup>[6]</sup> Los Bragg fueron galardonados con el Premio Nobel de Física en 1915 por sus trabajos en la determinación de la estructura cristalina del NaCl, ZnS y el diamante.

Por otra parte, para interpretar el fenómeno de difracción de rayos-X en cristales, se introdujo el concepto de red recíproca. Ésta no es sólo útil para mostrar los planos de la red de un cristal, sino también es utilizado para la descripción de un experimento de difracción. La esfera de Ewald (1921) es una construcción que permite determinar las direcciones en las que se cumple la condición de difracción para aquellos puntos de la red recíproca de un cristal y las características de la radiación incidente. Este concepto permite reemplazar el conjunto de planos del espacio real del cristal, visualizado por Bragg, por un punto de la red recíproca <sup>[5]</sup>.

La construcción gráfica de la red recíproca se realiza trazando normales a todos los posibles planos de la red directa (**hkl**), partiendo de un punto que se toma como origen. Cada normal termina a una distancia  $1/d_{hkl}$  a partir del origen.  $d_{hkl}$  es la distancia perpendicular entre el conjunto de planos con índices de Miller (**hkl**). Usualmente, los puntos de la red recíproca al igual que el conjunto de planos relacionados y las reflexiones generadas por esos planos se denotan con las letras **h**, **k** y **l**, los llamados índices de Miller. Además, puede demostrarse que el conjunto de puntos obtenidos de esta manera forma una red. Para identificar los puntos de la red recíproca se les asignan los índices de los planos que representan. Para diferenciar los

índices correspondientes a un conjunto de planos en el espacio directo de una dirección de difracción o nudo del espacio recíproco, se simbolizan los primeros encerrados entre paréntesis como **(hkl)** y los segundos como **hkl**. El proceso de construcción de una red recíproca bidimensional a partir de planos de la red directa se ilustra en la Figura II.3.

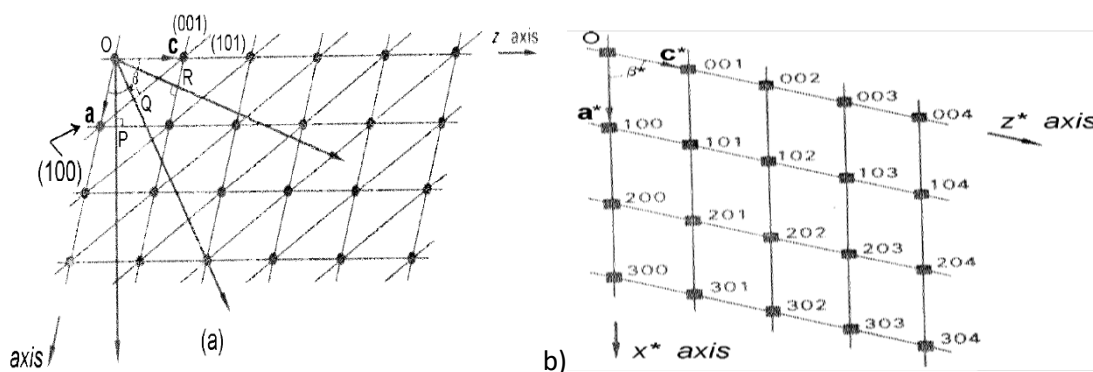


Figura II.3.-Planos en espacio directo (a) se representan como nodos en el espacio recíproco (b).

www.bdigital.ula.ve

Se puede definir la red recíproca de la siguiente manera. Teniendo una red cristalográfica definida por los ejes  $a_1, a_2$  y  $a_3$  (o más comúnmente  $a, b$  y  $c$ ), su red recíproca asociada se define por los ejes  $a_1^*, a_2^*$  y  $a_3^*$  (o simplemente,  $a^*, b^*$  y  $c^*$ ), tal que para cada uno de esos ejes se cumple que,

$$a_i^* \cdot a_j = a_i \cdot a_j^* = \delta_{ij} \quad \text{con } i, j = 1, 2, 3$$

Donde el delta de Kronecher,  $\delta_{ij}$ , se define de la manera usual

$$\delta_{ij} = 1 \text{ para } i=j \quad \text{y} \quad \delta_{ij} = 0 \text{ para } i \neq j$$

La distancia  $d_{hkl}$  entre planos paralelos viene dada por:  $d_{hkl} = 1/d^*$

El vector de posición de un punto cualquiera de la red recíproca puede expresarse en términos de sus componentes en el sistema de ejes  $a^*, b^*, c^* \rightarrow d_{hkl}^* = ha^* + kb^* + lc^*$

Resolviendo el producto escalar  $d_{hkl}^* \cdot d_{hkl}^*$  y agrupando términos se tiene:

$$(d_{hkl}^*)^2 = 1/ (d_{hkl})^2 = h^2 a^{*2} + k^2 b^{*2} + l^2 c^{*2} + 2 hk a^* b^* \cos \gamma^* + 2 kl b^* c^* \cos \alpha^* + 2lh a^* c^* \cos \beta^*$$

Ec.2

En todos los sistemas, excepto en el triclinico, esta expresión puede simplificarse. En realidad, es una solución geométrica de las condiciones de Laue y de la ecuación de Bragg.

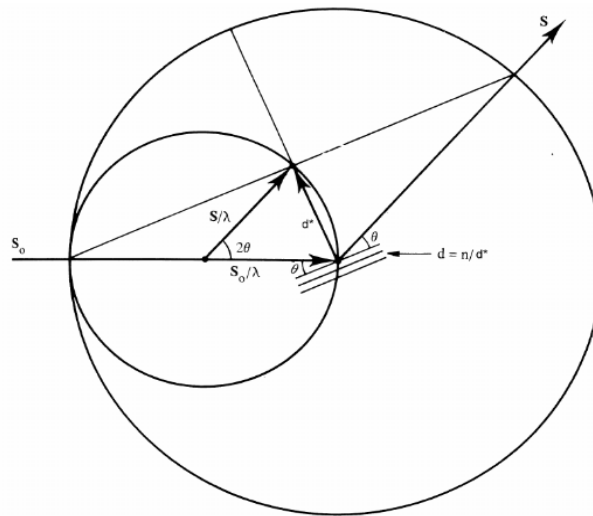


Figura II.4.- Construcción de la esfera de Ewald y esfera de reflexión.

$$\mathbf{a} (\mathbf{S}-\mathbf{S}_0) = h\lambda$$

$$\mathbf{b} (\mathbf{S}-\mathbf{S}_0) = k\lambda$$

$$\mathbf{c} (\mathbf{S}-\mathbf{S}_0) = l\lambda$$

Si multiplicamos escalarmente, podemos escribir las ecuaciones anteriores como:

$$aa^* (\mathbf{S}-\mathbf{S}_0) = ha^*\lambda$$

$$bb^* (\mathbf{S}-\mathbf{S}_0) = kb^*\lambda$$

$$cc^* (\mathbf{S}-\mathbf{S}_0) = lc^*\lambda$$

De donde:

$$\frac{1}{\lambda} (\mathbf{S} - \mathbf{S}_0) = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^* = \mathbf{d}^* \quad (\text{vector de la red recíproca})$$

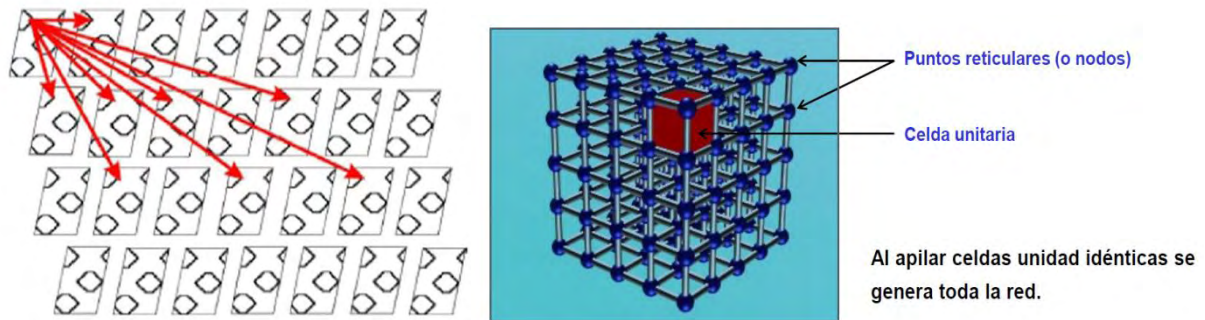
La construcción de Ewald hizo posible demostrar que el espectro de difracción de una red cristalina es una red recíproca. Para el funcionamiento de la esfera de Ewald, esta basa en la ecuación  $\mathbf{d}^* = (\mathbf{S} - \mathbf{S}_0)/\lambda$ ; lo que nos permite trazar una esfera de radio  $1/\lambda$ , en el cual el cristal se sitúa en el centro y la salida del rayo no difractado representa el origen de la red recíproca de este cristal. El vector de la red recíproca  $\mathbf{d}_{hkl}^*$  es el vector diferencia de los vectores correspondientes de ondas difractadas e incidente. Si el cristal situado en el centro de la esfera gira, también gira la red recíproca. El desplazamiento de esta esfera alrededor del origen de la red recíproca genera otra esfera de radio  $2/\lambda$ , denominada esfera límite [7].

## II.2.- Estado Cristalino

La materia frecuentemente se clasifica en tres estados: gas, líquido y sólido. Los gases están compuestos por partículas aisladas, que tienden a ocupar todo el volumen del recipiente que lo contiene, viéndose ésta afectada por los cambios de presión <sup>[3]</sup>. En los líquidos, la atracción existente entre partículas es bastante grande como para mantenerlas unidas, debido a esto, los líquidos pueden comprimirse ligeramente; no obstante, el movimiento térmico tiene suficiente energía para llevar a las moléculas fuera del campo de atracción de sus moléculas vecinas, por lo tanto, las partículas no permanecerán siempre unidas, sino más bien incrementa la fluidez. Al reducirse el movimiento térmico de un líquido las moléculas se unirán más entre sí haciéndose más estables. Por lo tanto, las moléculas tienden a unirse en cúmulos dando lugar a las propiedades macroscópicas observadas en los cuerpos rígidos, es decir, forman el estado sólido, en donde las partículas se encuentran fuertemente enlazadas entre sí, como un cristal; sin embargo, la ordenación dentro del sólido no es regular; por ejemplo, el vidrio ordinario (de ventanas y botellas), la cera de abejas y muchos plásticos. Los sólidos se pueden clasificar en dos tipos; sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Los sólidos cristalinos son aquellos en donde las partículas existen formando un patrón regular y tridimensional, denominado red cristalina, mientras que los sólidos amorfos no presentan ordenamiento alguno <sup>[3,8]</sup>. Un cristal puede ser descrito por un sistema de motivos (átomos, iones o moléculas), los cuales se encuentran ordenados de manera periódica en el espacio. Así, la propiedad característica y definitoria del medio cristalino es ser periódico, es decir que, a lo largo de cualquier dirección en el espacio, y dependiendo de esta, la materia que lo forma se halla a distancias específicas y paralelamente orientadas. Expresado de otra forma, un cristal es una sustancia homogénea, esencialmente anisótropa y que se manifiesta con formas externas poliédricas, aunque esta última condición no es de carácter imprescindible. Los cristales poseen formas poliédricas características, limitadas por caras planas. Sin embargo, las caras pueden no ser lisas, o pueden destruirse, y no son esenciales para una definición moderna de un cristal. Sin embargo, la materia no es totalmente ordenada o desordenada (cristalina o no cristalina) y nos podemos encontrar con toda una degradación continua del orden (grados de cristalinidad) en los materiales, que nos lleva desde los perfectamente ordenados (cristalinos) hasta los completamente desordenados (amorfos) <sup>[8]</sup>.

### II.3.- Redes y simetría cristalinas

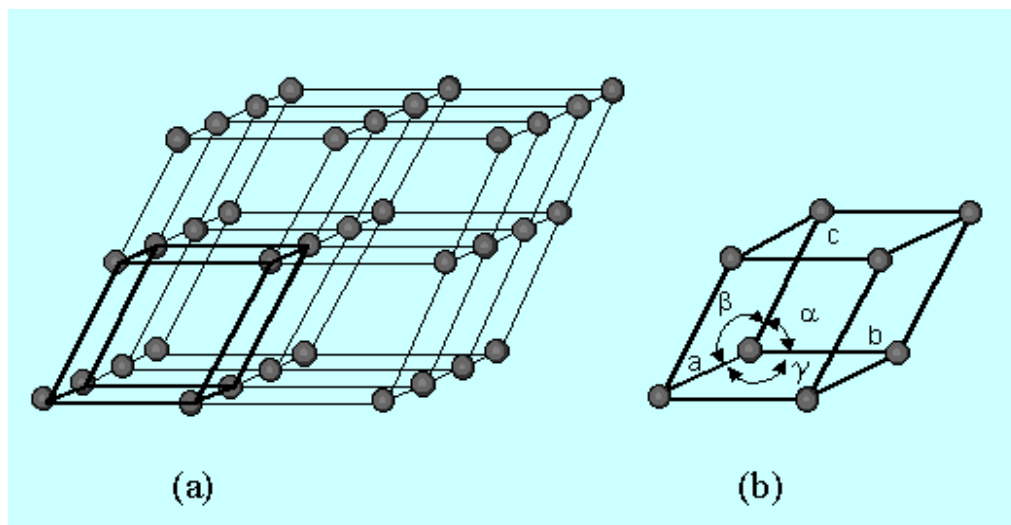
Para entender el ordenamiento interno cristalino, es necesario definir que es el motivo; éste es una repetición periódica tridimensional de un grupo de átomos, la relación de puntos homólogos entre motivos con vectores de traslación se define como red cristalina (ver Figura II.5.), los extremos de estas relaciones son llamados nodos <sup>[9]</sup>.



**Figura II.5.-** Asociación motivo-red por medio de vectores de traslación.

Se conoce como red cristalina a la repetitividad, en las tres dimensiones, de los motivos que conforman un cristal. En la red cristalina, todos los puntos o nodos tienen exactamente los mismos contornos, siendo idénticos en la posición con la relación al patrón o motivo que se repite <sup>[9]</sup>.

La red cristalina resalta la repetición del contenido de la celda unidad dentro del cristal. La celda unidad es la mínima parte de una estructura que se puede repetir indefinidamente en las tres dimensiones, para generar todo el sistema. Se puede dividir cualquier red cristalina en celdas parecidas a cajas. La celda unidad es siempre un paralelepípedo definido por tres distancias  $a$ ,  $b$  y  $c$ , y tres ángulos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . La llamada celda unidad se refiere a aquella que presenta el menor volumen y la mayor simetría a partir de la cual se puede construir un cristal <sup>[10,11]</sup>.



**Figura II.6.-**(a) Conjunto de puntos que conforman la red. (b) Representación de una Celda Unidad y de los Parámetros que la definen.

Ahora bien, la simetría rige el mundo de los cristales. Dicho término se expresa a continuación:

*“Se dice que un objeto o figura tiene simetría si algún movimiento de la figura o alguna operación sobre la figura la dejan en una posición indistinguible de su posición original. Es decir, la inspección del objeto de sus alrededores no revelará si la operación se ha llevado a cabo o no”* <sup>[12]</sup>.

Entonces, se dice que un objeto es simétrico cuando posee al menos dos orientaciones indistinguibles. Al intercambiarlas no se genera un cambio con respecto a la orientación original. La simetría de las moléculas se define en términos de operaciones de simetría y elementos de simetría. Cuando se habla de operaciones de simetría se refiere a movimiento que, realizado sobre un cuerpo cualquiera, conduce a una configuración indistinguible a la inicial, pero no necesariamente idéntica. Cuando se habla de elemento de simetría se refiere a las entidades geométricas (puntos, líneas y planos) respecto de las cuales se realizan las operaciones de simetría.

Los distintos elementos de simetría puntual y con componente traslacional ( $\tau$ ) <sup>[6]</sup> son:

**1.- Eje de rotación R:** Este elemento deja al objeto coincidiendo con sí mismo luego de una rotación de  $360/R$  grados en el sentido contrario de las agujas del reloj (con  $R = 1, 2, 3, 4$  ó  $6$ ), alrededor del punto o eje de rotación (Figura II.7).

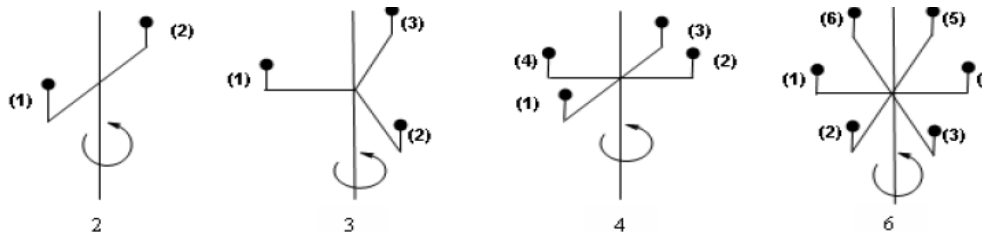


Figura II.7.-Eje de rotación de distintos órdenes.

2.- **Ejes helicoidales o de tornillo,  $R_n$** : estos resultan de la combinación de una rotación de  $360^\circ/R$  seguida de una traslación  $n/R$  veces la unidad repetitiva a lo largo del eje de rotación.

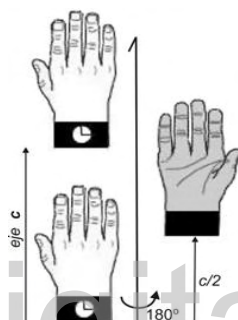


Figura II.8.- Ejes helicoidales.

3.- **Ejes de rotación inversión,  $\bar{R}$** : este elemento equivale a una rotación de  $360^\circ/R$  en el sentido contrario a las agujas del reloj, seguido de una inversión a través del origen (Figura II.9).

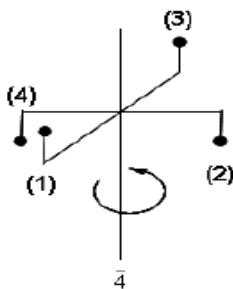


Figura II.9.- Eje de rotación inversión de orden 4.

4.- **Plano de reflexión,  $m$** : este elemento corresponde a una reflexión a través de un plano. Este elemento es equivalente a un eje de rotación inversión de orden 2 (Figura II.10).



Figura II.10.- Plano de reflexión.

**5.- Planos de deslizamientos:** estos resultan de la combinación de una reflexión a través de un plano ( $m$ ), seguido de una traslación ( $\tau$ ) paralela al plano de reflexión. Estos planos se les denota  $a$ ,  $b$  ó  $c$  cuando la traslación tiene lugar a lo largo de los ejes  $a$ ,  $b$ , o  $c$  de la celda unidad, con una magnitud  $a/2$ ,  $b/2$  ó  $c/2$ , respectivamente. Los planos de deslizamientos diagonal de símbolo general  $n$ , son aquellos plano de deslizamientos cuya componentes representa la suma de cualquiera de los dos vectores siguientes:  $(a+b)/2$ ,  $(a+c)/2$  ó  $(b+c)/2$  (Figura II.11).

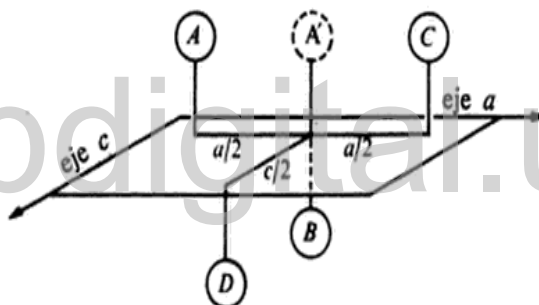


Figura II.11.- Operación de un plano de deslizamiento.

Los sólidos cristalinos se construyen a partir de la repetición en el espacio de una estructura elemental paralelepípedica denominada celda unitaria. Existen siete formas básicas que pueden adoptar las celdas unitarias, ya que ésta se puede definir geoméricamente por seis parámetros de red: tres ejes cristalográficos ( $a$ ,  $b$  y  $c$ ) y tres ángulos interaxiales ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ). Variando los parámetros de red se obtienen los siete sistemas cristalinos que permiten clasificar a los cristales (Tabla II.1.): cúbico, hexagonal, tetragonal, romboédrico (trigonal), ortorrómbico, monoclinico y triclínico.

Tabla II.1.- Sistemas Cristalinos

Sistema Cristalino	Relación Axial	Ángulos Interaxiales
Cúbico	$a=b=c$	$\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$

Hexagonal	$a=b \neq c$	$\alpha=\beta=90^\circ, \gamma=120^\circ$
Tetragonal	$a=b \neq c$	$\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Romboédrico	$a=b=c$	$\alpha=\beta=\gamma \neq 90^\circ$
Ortorrómbico	$a \neq b \neq c$	$\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$
Triclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$

Las redes más sencillas en cada uno de los sistemas cristalinos poseen puntos o motivos solo en las esquinas de la celda unidad, por lo tanto, hay un solo motivo por unidad de celda. Este tipo de red se llama primitiva y se denota con la letra P (o R para el sistema romboedral). Además, existen 7 redes primitivas, una para cada sistema cristalino. Así mismo, en 1948, el Francés A. Bravais encontró 7 celdas no-primitivas. Si la celda está centrada en el cuerpo se denota por la letra I. Una celda centrada en todas las caras se denota F y las centradas en caras paralelas entre sí y perpendiculares a los ejes a, b o c se denota como celdas A, B o C, respectivamente <sup>[13]</sup>. Estos sistemas cristalinos están dispuestos en 14 tipos de redes, Bravais demostró que solo eran posible 14 redes de traslación tridimensionales y homogénea, compatibles con las características de simetría de cada sistema cristalino (Figura II.12), lo que implica que solo hay 14 posibilidades diferentes de asociar átomos, iones o moléculas para formar un cristal <sup>[3,10,11]</sup>. La combinación de las distintas operaciones de simetría da origen a 32 grupos puntuales de los cristales que al combinarlos con las 14 redes de Bravais origina los 230 grupos espaciales en los que un material puede cristalizar.

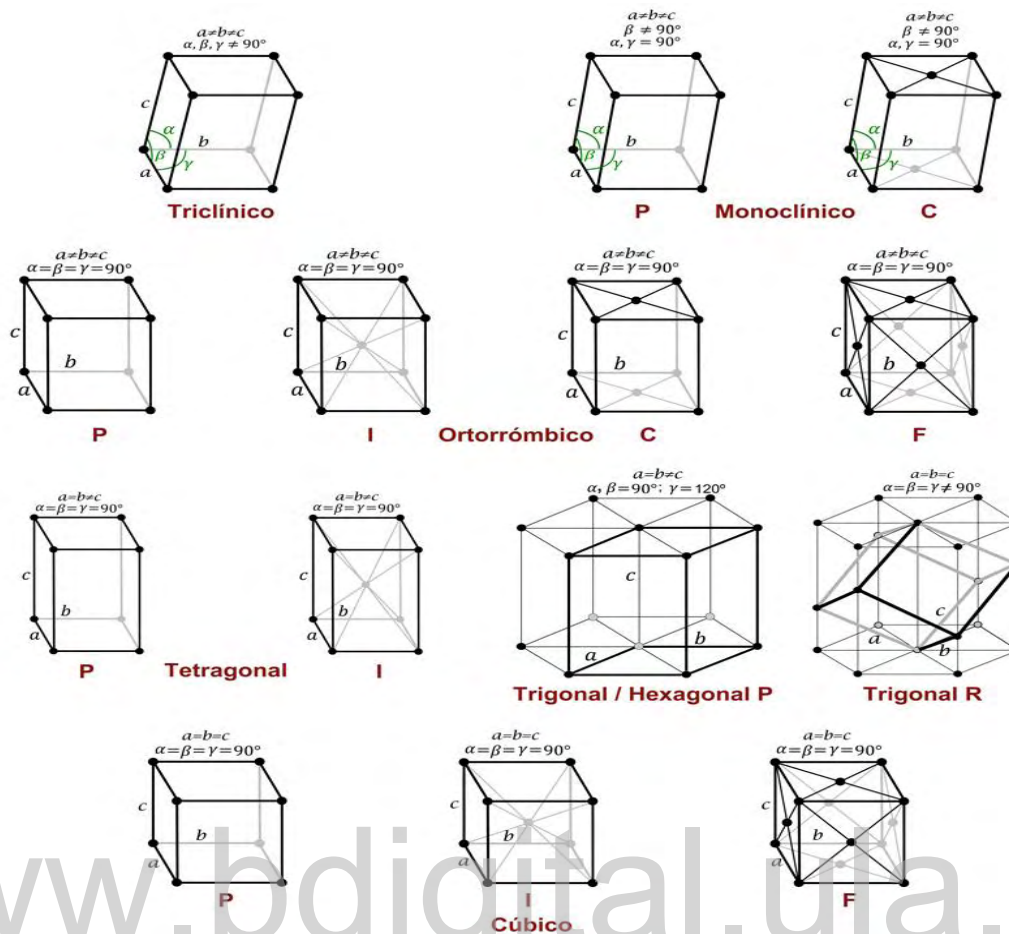


Figura II.12. - Redes de Bravais

#### II.4. Experimento de difracción <sup>[13]</sup>

En el experimento de difracción de rayos-X se registran las posiciones e intensidades de los haces difractados por todos los planos del cristal. El registro puede hacerse sobre películas sensibles a los rayos-X o por medio de detectores electrónicos. Dependiendo de las características cristalinas del material bajo estudio se podrá hacer uso de una de las dos técnicas difractométricas conocidas:

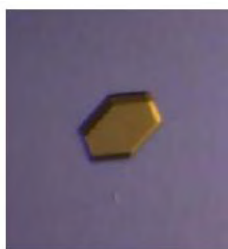
- Sí el material crece en forma de cristales con dimensiones lo suficientemente grande ( $>100\mu$ ) como para observar una morfología definida en ellos, se utiliza la técnica de cristal único.
- Si el material crece en forma de policristales, con tamaños inferiores a los  $50\mu$ , entonces se utiliza la técnica de muestras policristalinas.

El método de cristal único constituye la técnica de difracción por excelencia para la determinación estructural de materiales cristalinos. Un análisis detallado de la difracción permite obtener información precisa sobre el arreglo atómico y molecular del material cristalino. El análisis consiste en encontrar:

1. Los parámetros que definen el tamaño y forma de la celda unitaria.
2. El grupo espacial cristalográfico que muestra la simetría de la red cristalina.
3. Las coordenadas atómicas, referidas a la celda unidad, que definen las posiciones.
4. La ocupación de cada sitio atómico en caso de que una posición este solo parcialmente ocupada por dos o más especies en desorden.
5. Los parámetros que describen la vibración térmica de cada átomo respecto a su posición de equilibrio.

#### II.4.1.-Técnica de Difracción de Cristal Único <sup>[14,15]</sup>.

El método de difracción de rayos-X para el estudio de monocristales, comienza con la selección de un cristal adecuado cristal único, el cual debe ser altamente puro, es decir que no presente fisuras, conglomerados, incrustaciones de otros materiales, etc. Estos requerimientos pueden ser rápidamente observados utilizando un microscopio que este provisto de luz polarizada. Un buen cristal debe mostrar uniformidad en el brillo al girarlo 90° bajo la luz (Figura II.13). Por otra parte, el cristal debe tener un tamaño adecuado el cual debe estar comprendido entre 0.2 - 0.5 mm, aproximadamente.



Cristal de buena calidad



Cristal de mala calidad

**Figura II.13.** Calidad de los cristales.

Una vez seleccionado el cristal adecuado para el experimento de difracción, este se pega al extremo de una fibra de vidrio que luego se monta sobre una cabeza goniométrica, se coloca en el centro óptico del difractómetro de cuatro círculos. El experimento consiste en registrar

todos los haces difractados por el cristal al ser bañados con haces monocromáticos de rayos-X. La detección de los haces difractados es electrónica que luego se digitaliza. Por ello a estos métodos se les denomina difractométricos. El funcionamiento del difractómetro de cuatro círculos mostrado en la Figura II.14 se describe a continuación: el cristal se orienta específicamente para lograr que el haz incidente y el haz reflejado para un plano  $hkl$  en particular caiga en el plano ecuatorial de la esfera de Ewald, en ese plano se mueve el detector para interceptar el haz reflejado moviéndose alrededor del eje vertical  $2\theta$ . Ahora bien, para lograr llevar el haz reflejado al plano ecuatorial el cristal se debe mover en los tres ejes eulerianos del goniómetro  $\phi$ ,  $\chi$  y  $\omega$ . En la computadora se registran cientos o miles de reflexiones, precisando para cada una de ellas su posición (índices  $hkl$ ) y sus intensidades  $I_{hkl}$  [15].

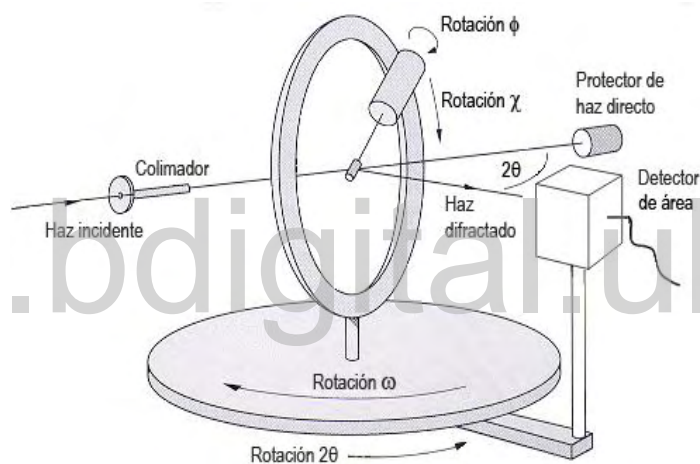


Figura II.14. Goniómetro de cuatro círculos.

Cuando alguno de los planos  $hkl$  del cristal cumple con la condición de Bragg, se genera una reflexión  $hkl$  que llega al detector y se registra su intensidad  $I_{hkl}$ . Por otra parte, cada onda difractada se describe a través del factor de estructura  $F_{hkl}$ , definido por:

$$F_{hkl} = \sum A_j e^{2i\pi(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad \text{Ec. 3}$$

Donde:

$A_j$  es la amplitud de las ondas difractadas por el conjunto de planos de los índices de Miller  $hkl$ ,

$e^{2i\pi(hx_j + ky_j + lz_j)}$  Representa la fase de la onda y contiene información con respecto a las posiciones  $x$ ,  $y$  y  $z$  de los átomos en la familia de planos difractante.

El factor de estructura también puede ser considerado como la suma de las ondas difractadas por todos los elementos infinitesimales de la densidad electrónica en la celda unidad, sin hacer suposiciones acerca de la distribución de esta densidad y se expresa mediante la Ec. 4.

$$F_{hkl} = \int_V \rho(x, y, z) e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} dv \quad \text{Ecu.4}$$

La Ec. 4 muestra a los factores de estructura en términos de la densidad electrónica, si se toma la transformada de Fourier de esta ecuación, obtenemos la Ec. 5, la cual muestra a la densidad electrónica  $\rho(x, y, z)$  en términos de los factores de estructura, donde V es el volumen de la celda unidad.

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad \text{Ec. 5}$$

Entonces, si se conoce la amplitud y la fase de los factores de estructura  $F_{hkl}$ , las posiciones de los átomos se pueden determinar (Ec. 3). Si se conocen los factores de estructura y las fases son correctas, es posible hallar la función de densidad electrónica  $\rho(x, y, z)$ , que muestra una distribución de máximos interpretable y compatible con una estructura de sentido estereoquímico (Ec. 5).

### II.5.-Determinación de la estructura. Métodos directos.

Sin embargo, durante el experimento de difracción, las fases de las ondas difractadas no se pueden medir, porque sólo se registra la intensidad integrada,  $I_{hkl}$ , que esta es proporcional a  $|F_{hkl}|^2$ , es decir, al módulo del factor de estructura al cuadrado. Esta limitación se conoce como el problema de la fase, y la determinación de las fases perdidas es la clave para encontrar una solución estructural de un determinado material cristalino [15].

Actualmente la herramienta más ampliamente utilizada para la resolución de estructuras cristalinas medianamente complejas son los denominados Métodos Directos [16,17]. Los métodos directos, son todos aquellos métodos que intentan derivar las fases de los factores de estructura directamente de las amplitudes observadas a través de relaciones matemáticas. En general la fase y la amplitud de una onda son cantidades diferentes, pero en el caso de la difracción de rayos-X es posible relacionar estas dos cantidades, considerando dos propiedades importantes de la función de densidad electrónica.

1. La densidad electrónica es siempre positiva  $\rho(x, y, z) \geq 0$  (positividad).
2. La densidad electrónica está compuesta de átomos discretos que se concentran en regiones más o menos esféricas (atomicidad).

Las primeras relaciones matemáticas capaces de dar información acerca de las fases, fueron obtenidas en forma de inequaciones, establecidas por Harper y Kasper <sup>[17,18]</sup> en 1948, y desarrolladas más tarde por Karle y Hauptman[5]. Estos últimos establecieron los conceptos básicos y los fundamentos probabilísticos de los métodos directos, por lo que se hicieron merecedores en 1985 del Premio Nobel en Química.

En la actualidad, existen paquetes de programas que permiten la implementación de los métodos directos para obtener una solución al problema de las fases y así obtener un modelo de la estructura cristalina. Por ejemplo, uno de estos programas es Sir2014 <sup>[19]</sup> el cual es el último de la serie SIR para la resolución de estructuras cristalinas y para el estudio de sus mapas tridimensionales de densidad electrónica y, está constituido de una serie de programas ejecutables. El ejecutable Sir2014 como se mencionó anteriormente, permite realizar una rutina, donde es posible obtener una solución estructural por métodos directos. El SHELXL <sup>[16]</sup> es usado para el refinar estructuras desde moléculas sencillas hasta proteínas por los métodos de los mínimos cuadrados.

### II.5.1. Refinamiento por Mínimos Cuadrados. SHELXL <sup>[16,20,21]</sup>

Los modelos obtenidos en la determinación estructural por métodos directos representan una primera aproximación de la estructura real. Esta primera aproximación es una versión cruda de la molécula y por lo tanto tiene distancia y ángulos de enlaces que pueden estar desviados de los valores reales; por lo tanto, el modelo debe ser ajustado de manera tal que concuerde con los datos experimentales que, en el caso de monocristal, son las intensidades medidas durante el experimento de difracción. El método utilizado en cristalografía para el ajuste del modelo es el método de mínimos cuadrados.

Si se tiene un modelo conteniendo un conjunto de parámetros, a partir de los cuales se pueden derivar una serie de valores ( $F_c$ ), estos valores calculados son comparados con un conjunto de observaciones experimentales ( $F_o$ ). En el refinamiento estructural se busca un conjunto de parámetros que describan el modelo y que el conjunto de valores ( $F_c$ ) que se calculen a partir de estos se ajustan mejor al conjunto de observaciones experimentales ( $F_o$ ).

La mayoría de los programas utilizados en el refinamiento estructural, realizan la comparación entre la amplitud de los factores de estructura calculado y observado, en lugar de

modelos en el espacio real, por lo tanto, la cantidad que más comúnmente se minimiza para un refinamiento por mínimos cuadrados es la mostrada en la Ec. 6

$$D = \sum_{hkl} w_{hkl} (|F_o|^2 - |kF_c|^2)^2 \text{ Ec. 6}$$

Donde:

$F_o$ : factor estructura observado.

$F_c$ : factor estructura calculado

$w_{hkl}$ : función del peso estadístico para una observación dada.

$k$ : constante de escala.

Como puede verse la función  $D$  que debe minimizarse durante el refinamiento mide las diferencias cuadráticas medias entre los factores de estructura observados y calculados.

Dentro de SHELX-97 [20], el programa de SHELXL se encarga de ejecutar la rutina de refinamiento de la estructura por mínimos cuadrados y utiliza una función de peso estadístico que está dado por la Ec.6.

$$w_{hkl} = \frac{1}{\sigma^2 (F_o^2) + (aP)^2 + bP} \text{ Ecu.7}$$

$$P = \frac{[2F_o^2 + \max(F_o^2)]}{3} \text{ Ecu.8}$$

Donde:

$\sigma$ : es error asociado a la medida observado  $F_o$ .

$a$  y  $b$  son valores que se reajusta después de cada ciclo de cálculo, generalmente,  $b$  se aproxima a cero.

Cada vez que se introduce un ciclo de refinamiento en el programa se modifica un conjunto de parámetros, donde la calidad del refinamiento se sigue con la evaluación de las figuras de mérito que en SHELXL están definidos por las siguientes Ec. 8 y 9:

$$R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \text{ Ecu.9}$$

$$wR = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w_i (F_o^2)} \right\}^{\frac{1}{2}} \text{ Ecu.10}$$

También se puede evaluar una medida de bondad del ajuste (Goof o S) que está dada por la ecuación 11.

$$S = \text{Goof} = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n-p} \right\}^{1/2} \quad \text{Ecu.11}$$

Donde:

n: es el número de reflexiones independientes

p: es el número de parámetros refinados.

Una estructura está adecuadamente determinada y refinada cuando el valor de  $R(F)$  está por debajo de 0.05,  $wR(F^2)$  es de dos a tres veces  $R(F)$ , mientras que el parámetro S tiene un valor cercano a la unidad.

Una vez concluido el refinamiento y alcanzada la convergencia, es decir, cuando los parámetros dejan de variar de ciclo en ciclo, se puede obtener información estructural fiables a partir del modelo refinado esto es: posiciones atómicas, factores de temperatura (isotrópicos y anisotrópicos), distancias, planos, ángulos de enlace y torsión, enlaces de hidrógeno, entre otros. El programa PLATON <sup>[21]</sup>, toma el modelo y calcula los parámetros geométricos del enrejado cristalino en particular. Para la representación tridimensional de la estructura, se utilizará el programa DIAMOND <sup>[22]</sup>; a través de este programa se representa la estructura molecular, el contenido de la celda unidad, el empaquetamiento cristalino y los patrones de enlace de hidrógeno.

## II.6.- Referencias Bibliográficas

- [1] Martínez, C. M. P. (2014). Los fundamentos de la Cristalografía una reseña histórica. *An. Quim.* 4, 294-302.
- [2] Fiedrich, W., Knipping, P., Laue, M. (1912). Interferenz-erscheinungen bei Rotgenstrahlen. *Sitz. Math. Phys. Klasse-bayer. Akad. Wiss.*, 303-322.
- [3] Giacovazzo, C., Monaco, H. (1992). Fundamentals of crystallography international unión of crystallography. Oxford University Express, New York, USA.
- [4] Bragg, W. H., Bragg, W. L. (1913). The reflection of X-rays by crystals. *Proc. R. Soc. Lond. A. Math. Phys. Sci.* 88, 428-438.
- [5] Cano, V. J. E. (2006). El método de Rietveld. (Vol. 9). Publicacions de la Universitat Jaume I. Pág. 67.
- [6] Sands, D. (1977). Introducción a la Cristalografía, Editorial Reverté S. A., España
- [7] Willis, B., & Arndt, U. (1966). Single cristal diffractometry. Monografía de Cambridge en Física. Impreso en Inglaterra, Cambridge. Capítulo I. Pág.8
- [8] Jenkins, R., Snyder, R. L. (1996). Introduction to X-ray powder diffractometry. Jhon Wiley & Sons. INC. New York, Usa. Capitulo I. Pag. 1-3.
- [9] Hernández, H., Yepes, P., & Sánchez, H. A. V. (2006). Fundamentos de Cristalografía. ELIZCOM SAS. Armenia-Colombia. Capítulo I. Pág. 11
- [10] Díaz de Delgado, G.; Delgado, J. M. (1994). "Simetría y Difracción en Cristales". Laboratorio Nacional de Difracción de Rayos X, Mérida, Venezuela.
- [11] Allen, F., Kennrad, O., Watson, J., Bramer, L., Orpen, A., Taylor, R. (1992). Tables International for Crystallography. *The International Union of Crystallography Kluwer Academic Publishers*, Dordercht-Holanda, Volumen C, Segunda Edición.
- [12] Sands, D. E. (1993). Introducción a la cristalografía. Reverté. Pág. 14.
- [13] Mora, A. (2006). Arquitectura de las moléculas. Breve introducción a la Cristalografía. I Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química. Ediciones CELCIEC. Mérida-Venezuela. Pág. 26.
- [14] Stout, G.; Jensen, L. (1989). X- ray Structure Determination a Practical Guide. 2da Edición. John Wiley & Sons, INC. New York, USA, Capitulo 2, 3, 8.
- [15] Willis, B.; Arndt, U. (1966). "Single crystal diffractometry". Monografías de Cambridge en Física. Impreso en Inglaterra, Cambriedg Reino Unido, Capitulo I.

- [16] Karle, J., Hauptman, H. (1950). The phases and magnitudes of the structure factors. *Acta Cryst.* 3, 181-187
- [17] Kasper and Harker, D., J.S.(1948) Phases of fourier coefficients directly from crystal diffraction data. *Act. Cryst.* 1, 70-75.
- [18] Stout, G., Jensen, L. (1989). X-ray structure determination a practical guide. 2da Edicion. Jhon Wiley & Sons, INC. New York, USA. Capítulo 2, 3,8.
- [19] Burla, M. C., Caliendo, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Coucci, C., Giacovazzo, C., Mallamo, M., Mazzone, A., Polidori, G. (2012). SIR2014: A package for cristal structure determination and refinement. *J. Appl. Cryst.* 45, 357–361
- [20] Sheldrick, G. M. SHELX-97 Manual; Program for solution and refinement of the crystal structures from difracctometry. University of Göttingen. Alemania.
- [21] Spek, A. L. (2003). Single-crystal validation with the program PLATON. *J. Appl. Crystallogr.* 36, 7-13.
- [22] Brandenburg, K., & Berndt, M. (1999). DIAMOND, Version 2.1 e. *Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.*

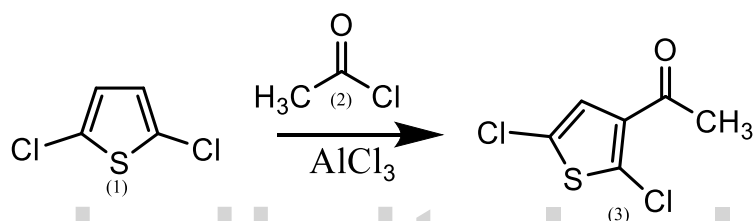
www.bdigital.ula.ve

### Capítulo III

Síntesis y caracterización de la chalcona (E)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona mediante difracción de rayos-X en cristal único.

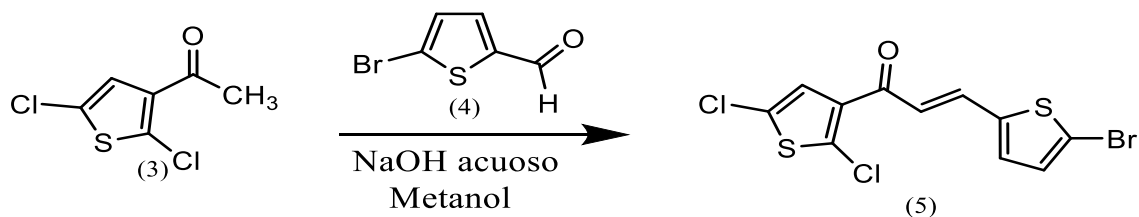
### III.1.- Síntesis de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.

La chalcona fue sintetizada inicialmente por Jamalis y colaboradores en 2015 <sup>[1]</sup>. La síntesis de la chalcona fue realizada de la siguiente manera: el primer paso fue sintetizar el 3-acetil-2,5-diclorotiofeno como cetona heterocíclica usando la acilación Friedel-Crafts <sup>[2]</sup> (Esquema III 1). Se mezcló 2,5-diclorotiofeno (1) (100 mmol), cloruro de acetilo (2) (10mL) y disulfuro de carbono (10mL). El cloruro de aluminio anhidro se añadió lentamente a la mezcla durante quince minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y luego se enfrió y se vertió en agua con hielo. La capa de disulfuro de carbono se separó y se lavó tres veces con agua y el disolvente se evaporó para dar el producto sólido 3-acetil-2,5-diclorotiofeno, con un rendimiento 76.7%



Esquema III.1.- Síntesis del 3-acetil-2,5-diclorotiofeno (3)

Luego el segundo paso para obtener la chalcona deseada se partió del producto anterior 3-acetil-2,5-diclorotiofeno, éste se sintetizó por el método de condensación de Claisen-Schmidt <sup>[2]</sup> (Esquema III.2). Una mezcla de 3-acetil-2,5-diclorotiofeno (3) (0.03 mol) con 5-bromo-2-tiofenocarbozaldehído (4) (0.03 mol) se disolvió en metanol (25mL). Se agregó gota a gota hidróxido de sodio acuoso (15mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se recogió, se secó y se purificó por recristalización en etanol para dar la respectiva tiofeno chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona (5), con un rendimiento de 83.6% y un punto de fusión de (100-102) °C.



Esquema III.2.- Síntesis de la (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona (5).

Jamalis y colaboradores caracterizaron el producto obtenido por medio de espectroscopia IR-TF, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

A partir de una muestra de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona enviada por estos científicos desde la Universidad Tecnológica de Malasia, se realizó una recristalización donde se tomó 30-40 mg del compuesto (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)-2-propenona-1 para realizarle pruebas de solubilidad en algunos solventes orgánicos (agua, acetato de etilo, etanol y metanol) resultando totalmente soluble en acetato de etilo y parcialmente soluble en el resto de los solventes usados. La solución resultante se selló con papel parafinado y se dejó en evaporación lenta del solvente, se obtuvo cristales incoloros de forma rectangular. Algunos de estos cristales fueron seleccionados para la realización del análisis por difracción de rayos-X.

### **III.2. Determinación y refinamiento de la estructura cristalina de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.**

#### **III.2.1. Selección, montaje y toma de datos de monocristal de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.**

El producto crudo obtenido en la síntesis se recristalizó disolviendo en una pequeña cantidad de este en una solución de acetato de etilo. La solución resultante fue sellada con papel parafinado al que se le abrió un pequeño agujero para permitir la evaporación lenta del solvente. Posteriormente se separaron de la solución pequeños cristales ( $\approx 0.32$  mm en su mayor dimensión) con forma rectangular e incoloros. Los cristales se examinaron bajo un microscopio provisto con luz polarizada, de donde se escogieron los cristales que poseían las características descritas en el capítulo II.4.1. La selección del cristal adecuado para el análisis se realizó en el microscopio óptico NIKON, perteneciente al Laboratorio de Cristalografía-ULA, tomando en cuenta la homogeneidad del material cristalino obtenido (sin incrustaciones), uniformidad, tamaño y comportamiento adecuado frente a la luz polarizada.



**Figura III.1.-** Microscopio óptico de luz polarizada Nikon del Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias- ULA.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

El cristal seleccionado se montó con pegamento de rápido secado en el extremo de una fibra de vidrio de un grosor aproximado de 0.3 mm, la cual se encontraba colocada dentro de un cilindro de bronce perforado de 15 mm de alto por 2 mm de ancho. Posteriormente el cilindro de bronce junto con el cristal se colocó en una cabeza goniométrica mostrada en la Figura III.2, la cual a su vez se colocó en el centro óptico de un goniómetro de cuatro círculos del difractor Rigaku Pilatus 200K del Laboratorio de rayos-X del Parque Tecnológico Guatiguará (PTG), de la Universidad Industrial de Santander (UIS), Colombia.

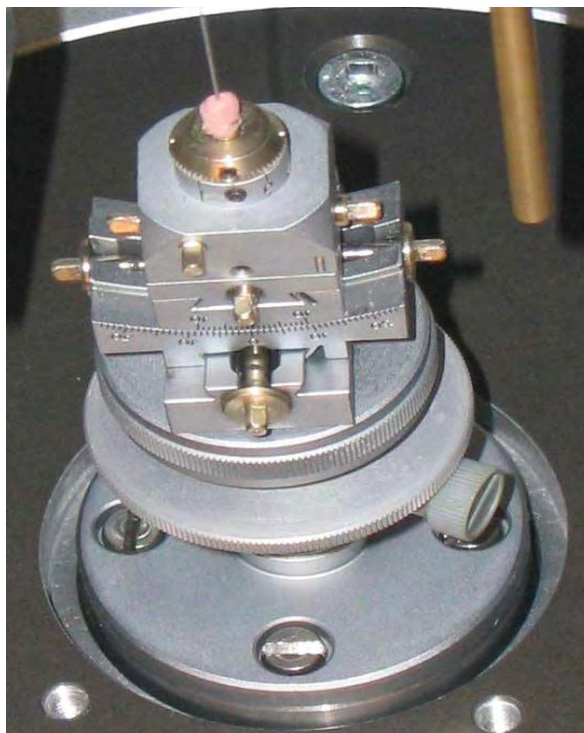


Figura III.2.- Montaje del cristal en la cabeza goniométrica.

Las intensidades de los máximos de difracción proporcionan información acerca del tipo de los átomos que conforman el cristal, así como la disposición en el espacio tridimensional. El detector de área CCD (Charge-Coupled Device), permite registrar simultáneamente un número importante de reflexiones lo que disminuye considerablemente el tiempo de registro de los datos de intensidad.

Los parámetros de celda unidad se determinaron por refinamiento de mínimos cuadrados de 11886 reflexiones en el rango de  $2\theta$  comprendido entre  $3.0^\circ$  y  $27.6^\circ$ . La Tabla III.1 resume las características experimentales de la toma de datos de intensidad.

**Tabla III.1.-** Datos cristalográficos y condiciones experimentales utilizadas para el estudio por difracción de rayos-X de monocristal de la (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)-2-propen-1-ona.

<b>Sistema cristalino</b>	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	P21/n (No. 14)
<b>a/ Å</b>	4,0056 (2)
<b>b/Å</b>	13,4966 (9)

$c/\text{\AA}$	23,4184 (17)
$V(\text{\AA}^3)$	1262,51(14)
<b>Fórmula química</b>	C11 H5 Br Cl2 O S2
<b>Peso molecular / uma</b>	368.07
$\mu/\text{mm}^{-1}$	3,986
<b>Z</b>	4
$\rho_{\text{cal}}/(\text{g}/\text{cm}^3)$	1,936
<b>Radiacion</b>	MoKa
<b>Longitud de onda (<math>\lambda</math>)/\AA</b>	0,71073
<b>F (000)</b>	720
<b>Uniq. Data; <math>R_{\text{int}}</math></b>	2137; 0,038
<b>Temperatura/K</b>	293

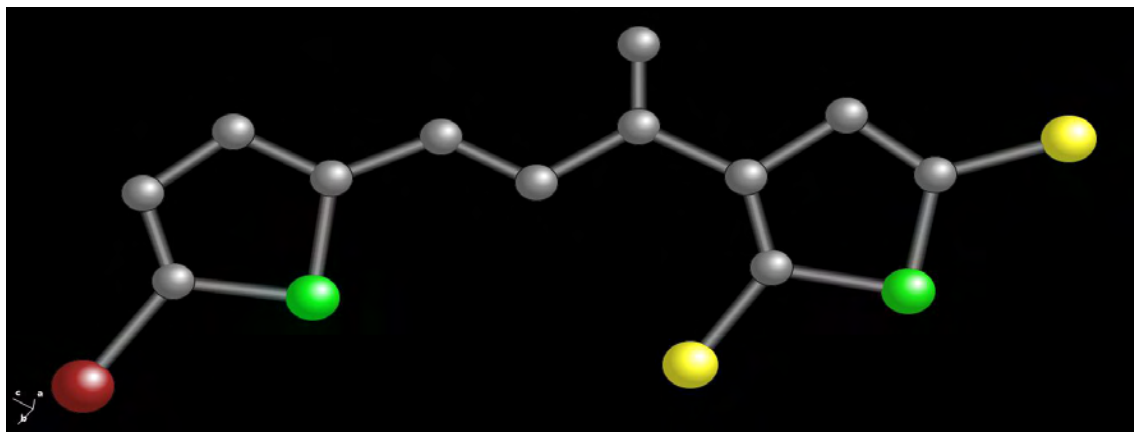
### III.2.2. Determinación y refinamiento de la estructura de la (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.

La resolución de la estructura cristalina de la (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona se realizó con el uso de los métodos directos implementados en el paquete informático Sir2014 [3]. En el proceso de resolución se promediaron 2836 reflexiones de las cuales 699 fueron rechazadas, tomando como reflexiones independientes 2137. Los datos obtenidos arrojaron un  $R_{(\text{int})} = 3,80\%$ . La Ecuación 1 define en  $R$  interno. Mientras más bajo sea este valor, mayor será la calidad del cristal y de los datos medidos.

$$R_{\text{int}} = \frac{\sum |F_o^2 - F_o^2(\text{promedio})|}{\sum F_o^2} \quad \text{Ecu.1}$$

Donde  $F_o$  son los valores observados.

Una vez resuelto el problema de las fases, es decir, luego de que se haya determinado en forma aproximada las posiciones de los átomos dentro de la celda unidad, se ha obtenido un modelo estructural que representa una primera aproximación de la estructura real (Figura III.3). Luego se procede a ajustar los parámetros atómicos hasta obtener el mejor acuerdo posible entre los factores de estructura calculados y observados. Este proceso se conoce como Refinamiento Estructural.



**Figura III.3.** Modelo de molécula obtenida con Sir2014 <sup>[3]</sup> que se aproxima a la estructura real.

El método utilizado en cristalografía para el ajuste del modelo es el método de mínimos cuadrados <sup>[4]</sup>. En el refinamiento estructural se busca un conjunto de parámetros que describan el modelo y que el conjunto de valores que se calculen a partir de estos se ajuste mejor al conjunto de observaciones experimentales. La mayoría de los programas utilizados en el refinamiento estructural, realizan la comparación entre la amplitud de los factores de estructura calculado y observado.

El refinamiento estructural se realizó empleando el método de mínimos cuadrados, usando el programa SHELXL-97 <sup>[5]</sup>; para el refinamiento de la estructura se llevaron a cabo los siguientes pasos:

1. En el primer ciclo se refinaron las posiciones de los átomos no hidrógeno, estos fueron localizados en el mapa de diferencias de Fourier obtenido para la mejor solución.
2. Una vez hallados todos los átomos no hidrógenos se procedió a refinar en primer lugar sus posiciones atómicas y los factores de temperatura isotrópicos.

El refinamiento isotrópico de todos los átomos no hidrógeno convergió a factores de confiabilidad  $R_1=0.0685$ .

3. Posteriormente se hizo el refinamiento de los parámetros anisotrópicos utilizando el comando ANIS. El refinamiento anisotrópico convergió a valores de confiabilidad a  $R_1=0.0437$
4. En el siguiente ciclo de refinamiento se calcularon los átomos de hidrógeno para:

- Las posiciones de los átomos de hidrógeno correspondiente a los grupos CH, utilizando la instrucción HFIX 13, con el fin de generar las posiciones de los átomos

de hidrógeno por construcción geométrica. Para los átomos hidrógeno solo se refinaron sus factores de temperatura isotrópicos utilizando el modelo de cabalgadura “riding model” donde el hidrógeno tiene un factor de temperatura que cabalga sobre el átomo no hidrógeno al que está unido.

5. Finalmente se refinó el factor de escala de pesos cuya ecuación está definida de la siguiente manera:

$$w_{hkl} = \frac{1}{\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP} \text{ Ecu. 2}$$

$w_{hkl}$  representa la función de peso estadístico para una observación dada,  $F_o^2$  son los valores observados del factor de estructura al cuadrado,  $\sigma$  es la desviación estándar,  $a$  y  $b$  son parámetros, y  $P$  se describe por la ecuación 3

$$P = \frac{[2F_{calculado}^2 + \max(F_o^2)]}{3} \text{ Ecu. 3}$$

Donde  $F_c^2$  y  $F_o^2$  son los factores de estructura al cuadrado, calculado y observado respectivamente.

Al culminar el refinamiento de la estructura se obtuvo los factores de confiabilidad ( $R_1$ ,  $wR_2$  y  $S$ ), los cuales indican que tan bueno fue el refinamiento. Estos factores se muestran en la Tabla III.2. El factor  $R_1$  se define en la ecuación 4, donde  $|F_o|$  y  $|F_c|$  representan el módulo del factor de estructura observado y calculado. El  $R_1$  obtenido es de 0,0437, este valor es aceptable, ya que mientras más cercano a cero sea este valor, mejor es la concordancia del modelo con los datos experimentales.

El factor  $wR_2$  se describe en la ecuación 5, donde  $w$  representa la función de peso estadístico para una observación dada,  $F_o^2$  y  $F_c^2$  son los valores observados y calculados del factor de estructura al cuadrado. Este valor se muestra en la Tabla III.2. Y el factor de confiabilidad  $S$  o bondad del ajuste se define en la ecuación 6, donde  $n$  es el número de reflexiones utilizadas y  $p$  es el número total de parámetros refinados, mientras más cercano a uno sea la bondad del ajuste mejor es la exactitud de la estructura propuesta.

**Tabla III.2.-** Factores de confiabilidad obtenidos del refinamiento de la (E)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona

<b>Determinación</b>	Sir2014 Métodos Directos
<b>Refinamiento</b>	SHELXL-02 Mínimos cuadrados
<b>N° Reflexiones/N° de Parámetros refinados</b>	2137/154
<b>Tot.; Uniq.Data.; R(int)</b>	11886; 2137; 0,038
<b>R(F<sup>2</sup>) [I &gt; 2σ(I)]</b>	0,0436
<b>wR(F<sup>2</sup>) [I &gt; 2σ(I)]</b>	0,1145
<b>S (Goof)</b>	1,06
<b>Δρ<sub>min</sub>/e·Å<sup>-3</sup></b>	-0,53
<b>Δρ<sub>max</sub>/e·Å<sup>-3</sup></b>	0,77

$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}$$

Ecu. 4

Ecu. 5

Ecu. 6

En la Tabla III.3 muestran las posiciones atómicas en coordenadas fraccionarias de los átomos no hidrógeno y los factores de temperatura isotrópicos. En la Tabla III.4 muestra sus factores de estructura anisotrópicos. La tabla III.5 contiene las posiciones y factores de temperatura isotrópicos para los átomos de hidrógeno.

**Tabla III.3.** Posiciones atómicas y factores de temperatura isotrópicos de los átomos no hidrógenos en (E)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona

Átomo	x/[Å]	y/[Å]	z/[Å]	U <sub>iso</sub> / [Å <sup>2</sup> ]
Br1	0,70478(12)	0,24144(3)	0,72460(2)	0,0512(2)
Cl1	0,7268(3)	-0,10500(9)	0,47937(5)	0,0550(4)
Cl2	1,1759(4)	-0,47165(10)	0,39686(6)	0,0665(5)

S1	0,8751(3)	-0,27618(9)	0,41291(5)	0,0522(4)
S2	0,8609(3)	0,05028(8)	0,65919(4)	0,0405(3)
O1	1,3467(10)	-0,3085(3)	0,60844(13)	0,0626(13)
C1	0,9055(10)	-0,2200(3)	0,47790(17)	0,0384(12)
C2	1,0765(10)	-0,2738(3)	0,52027(16)	0,0354(11)
C3	1,1952(9)	-0,3714(3)	0,49872(14)	0,0318(11)
C4	1,0899(11)	-0,3750(3)	0,44045(18)	0,0425(12)
C5	1,1722(11)	-0,2496(3)	0,58062(18)	0,0410(14)
C6	1,0661(11)	-0,1573(3)	0,60654(17)	0,0449(14)
C7	1,1589(11)	-0,1348(3)	0,66023(17)	0,0403(12)
C8	1,0774(10)	-0,0477(3)	0,69155(16)	0,0373(11)
C9	1,1599(11)	-0,0277(3)	0,74768(16)	0,0421(14)
C10	1,0510(11)	0,0651(3)	0,76560(17)	0,0429(14)
C11	0,8873(10)	0,1144(3)	0,72197(17)	0,0381(12)

**Tabla III.4.** Factores de temperatura anisotrópicos de los átomos no-hidrógeno en la (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona

Átomo	U <sub>(1,1)</sub>	U <sub>(2,2)</sub>	U <sub>(3,3)</sub>	U <sub>(2,3)</sub>	U <sub>(1,3)</sub>	U <sub>(1,2)</sub>
Br1	0,0515(3)	0,0431(3)	0,0590(3)	-0,0086(2)	0,0045(2)	0,0050(2)
Cl1	0,0683(8)	0,0440(6)	0,0518(6)	0,0037(5)	-0,0015(5)	0,0121(5)
Cl2	0,0876(10)	0,0554(7)	0,0579(7)	-0,0244(6)	0,0143(6)	-0,0003(7)
S1	0,0620(8)	0,0544(7)	0,0396(6)	-0,0008(5)	0,0005(5)	-0,0034(6)
S2	0,0487(6)	0,0407(6)	0,0315(5)	-0,0020(4)	0,0000(4)	0,0003(4)
O1	0,096(3)	0,0466(19)	0,0420(17)	0,0052(15)	0,0157(17)	0,0193(19)
C1	0,042(2)	0,037(2)	0,036(2)	0,0009(16)	0,0021(17)	0,0044(17)
C2	0,043(2)	0,0319(19)	0,0313(19)	0,0022(15)	0,0030(16)	0,0038(16)
C3	0,037(2)	0,0361(19)	0,0228(16)	0,0099(14)	0,0063(14)	0,0126(16)
C4	0,049(2)	0,039(2)	0,040(2)	0,0043(17)	0,0063(18)	0,0027(18)
C5	0,051(3)	0,035(2)	0,037(2)	0,0020(16)	0,0024(18)	0,0045(19)
C6	0,057(3)	0,040(2)	0,037(2)	0,0019(17)	0,0011(19)	0,004(2)
C7	0,047(2)	0,039(2)	0,035(2)	0,0020(17)	0,0033(17)	0,0043(18)
C8	0,044(2)	0,034(2)	0,0341(19)	0,0006(15)	0,0036(17)	0,0059(17)
C9	0,056(3)	0,040(2)	0,0297(19)	0,0003(16)	0,0012(17)	0,0037(19)

C10	0,055(3)	0,041(2)	0,0326(19)	0,0053(17)	0,0024(18)	0,0048(19)
C11	0,038(2)	0,037(2)	0,040(2)	0,0057(17)	0,0072(17)	0,0043(17)

**Tabla III.5.** Posiciones atómicas y factores de temperatura isotrópicos de los átomos hidrógeno en (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona

Átomo	x/[Å]	y/[Å]	z/[Å]	U <sub>iso</sub> /[Å <sup>2</sup> ]
H3	131,480	-0,41980	0,51990	0,0380
H6	0,93020	-0,11350	0,58470	0,0540
H7	129,370	-0,18110	0,68030	0,0490
H9	127,820	-0,07180	0,77210	0,0500
H10	108,710	0,08950	0,80270	0,0520

**Tabla III.6.** Distancia de enlaces de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.

Átomos	Distancias/ [Å]	Átomos	Distancias/ [Å]
Br1 -C11	1.867(4)	C5 -C6	1.463(6)
C11 -C1	1.711(4)	C6 -C7	1.320(6)
C12 -C4	1.707(4)	C7 -C8	1.436(6)
S1 -C1	1.697(4)	C8 -C9	1.358(5)
S1 -C4	1.689(4)	C9 -C10	1.401(6)
S2 -C8	1.725(4)	C10 -C11	1.348(6)
S2 -C11	1.703(4)	C3 -H3	0.9300
O1 -C5	1.215(6)	C6 -H6	0.9300
C1 -C2	1.371(6)	C7 -H7	0.9300
C2 -C3	1.501(6)	C9 -H9	0.9300
C2 -C5	1.473(6)	C10 -H10	0.9300
C3 -C4	1.399(5)		

**Tabla III.7.** Ángulos de enlaces de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.

Átomos	Ángulos [°]	Átomos	Ángulos [°]
C1 -S1 -C4	90.6(2)	S2 -C8 -C9	110.5(3)
C8 -S2 -C11	90.78(19)	C7 -C8 -C9	127.5(4)
C11 -C1 -S1	114.9(2)	C8 -C9 -C10	114.1(4)
C11 -C1 -C2	130.8(3)	C9 -C10 -C11	111.0(4)

S1	-C1	-C2	114.3(3)	Br1	-C11	-S2	119.8(2)
C1	-C2	-C3	112.0(3)	Br1	-C11	-C10	126.7(3)
C1	-C2	-C5	131.1(4)	S2	-C11	-C10	113.5(3)
C3	-C2	-C5	116.8(3)	C2	-C3	-H3	127.00
C2	-C3	-C4	106.2(3)	C4	-C3	-H3	127.00
Cl2	-C4	-S1	119.7(3)	C5	-C6	-H6	119.00
Cl2	-C4	-C3	123.4(3)	C7	-C6	-H6	119.00
S1	-C4	-C3	116.9(3)	C6	-C7	-H7	116.00
O1	-C5	-C2	117.9(4)	C8	-C7	-H7	116.00
O1	-C5	-C6	120.5(4)	C8	-C9	-H9	123.00
C2	-C5	-C6	121.6(4)	C10	-C9	-H9	123.00
C5	-C6	-C7	121.4(4)	C9	-C10	-H10	124.00
C6	-C7	-C8	128.1(4)	C11	-C10	-H10	124.00
S2	-C8	-C7	121.9(3)				

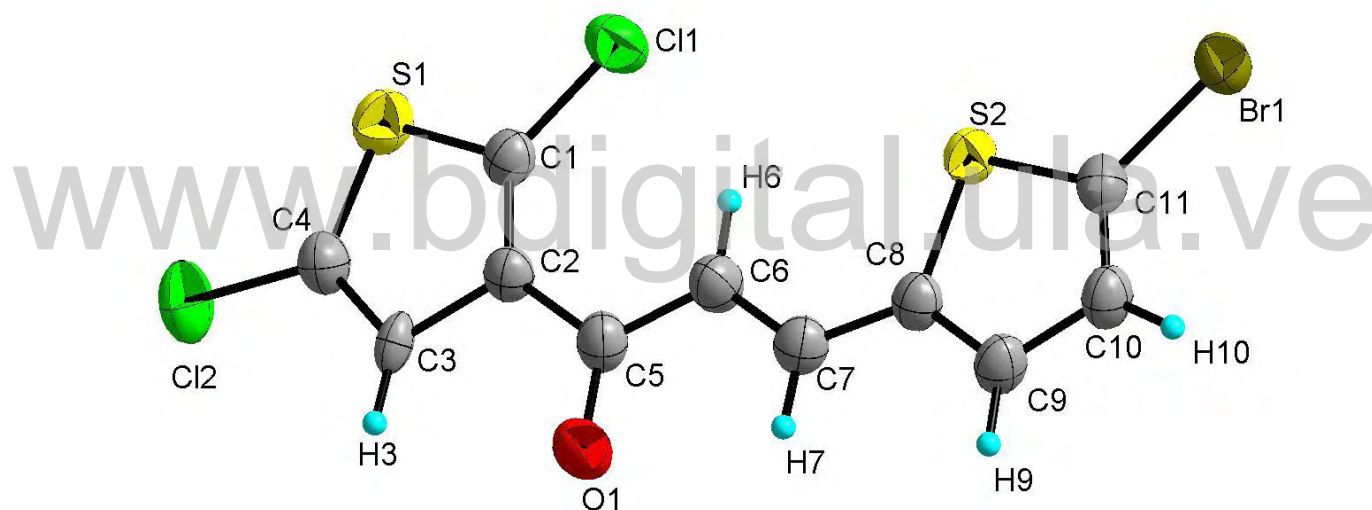
**Tabla III.8.** Ángulos de torsión de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.

Átomos	Ángulos[°]	Átomos	Ángulos[°]
C4 -S1 -C1 -		C1 -C2 -C5 -O1	-174.8(4)
Cl1	179.0(3)	C1 -C2 -C5 -C6	4.4(7)
C4 -S1 -C1 -C2	0.4(3)		
C1 -S1 -C4 -		C3 -C2 -C5 -O1	1.8(6)
Cl2	-178.7(3)	C3 -C2 -C5 -C6	-179.0(4)
C1 -S1 -C4 -C3	-0.2(4)	C2 -C3 -C4 -Cl2	178.5(3)
C11 -S2 -C8 -		C2 -C3 -C4 -S1	-0.1(4)
C7	-178.5(4)	O1 -C5 -C6 -C7	0.8(7)
C11 -S2 -C8 -		C2 -C5 -C6 -C7	-178.4(4)
C9	-0.2(3)	C5 -C6 -C7 -C8	179.8(4)
C8 -S2 -C11 -		C6 -C7 -C8 -S2	-5.8(7)
Br1	178.9(3)	C6 -C7 -C8 -C9	176.3(5)
C8 -S2 -C11 -		S2 -C8 -C9 -	
C10	0.0(3)	C10	0.3(5)
C11 -C1 -C2 -C3	-178.8(3)	C7 -C8 -C9 -	
Cl1 -C1 -C2 -C5	-2.1(7)	C10	178.5(4)
S1 -C1 -C2 -C3	-0.5(5)	C8 -C9 -C10	
S1 -C1 -C2 -C5	176.3(4)	C11	-0.3(6)
C1 -C2 -C3 -C4	0.3(5)		
C5 -C2 -C3 -C4	-176.9(4)		

Todos los cálculos geométricos se realizaron utilizando el programa PLATON [6]. En la Tabla III.6 se muestra las distancias de enlace, la Tabla III.7 muestra los ángulos de enlace y en la Tabla III.8 los ángulos de torsión para el compuesto de estudio.

### III.3. Análisis y discusión de resultados de la estructura cristalina de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.

La chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona cristaliza en el sistema cristalino monoclinico con grupo espacial centrosimétrico  $P2_1/n$  (N° 14), con 4 unidades fórmula por celda unidad ( $Z=4$ ), por lo que implica una red primitiva (Tipo P), la unidad asimétrica, su etiquetado y elipsoides de temperatura se muestran en la figura III.4

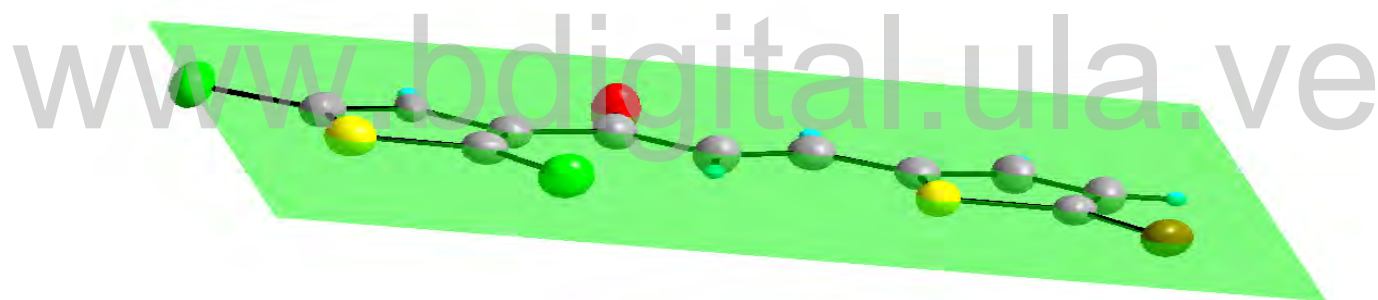


**Figura III.4.** Unidad asimétrica de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona.

La figura III.4 muestra que la chalcona en estudio cristaliza con una única molécula en la unidad asimétrica. La estructura muestra dos anillos heterocíclicos de cinco miembros, un anillo diclorotiofeno y otro bromotiofeno, unidos por un sistema cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada a través de los carbonos C2 y C8. La molécula existe en configuración *E* con respecto al grupo central propen-ona, es decir con el anillo de bromotiofeno del lado opuesto al grupo cetona. El ángulo torsional C5-C6-C7-C8 de  $-179,8(4)^\circ$  cercanos a  $180^\circ$ , corrobora el carácter de doble enlace  $\alpha,\beta$ -insaturado entre C6 y C7 con distancia de  $1,320(6)\text{Å}$ , y los ángulo de C5-C6-C7 de  $121,4(4)^\circ$  y C6-C7-C8 de  $128,1(4)^\circ$  haciendo que el grupo 2-propen-1-ona sea

plano. Así mismo, los torsionales C4-C3-C2-C5 de 176.9(4)° y C10-C9-C8-C7 de 178.5(4)°, muestran que el sistema de los tiofenos presentan también planaridad respecto al grupo conector 2-propen-1-ona. Se debe resaltar que para compuestos 1,3-diaril-2-propen-1-ona existen la forma *cis* y la forma *trans*, siendo la más favorecida termodinámicamente la forma *trans*., esta forma era la esperada como producto de síntesis por Jamalis y colaboradores <sup>[1]</sup>, pero el estudio cristalográfico muestra es la forma *cis* como está representado en la figura III.4.

La figura III.5 muestra que la molécula en estudio es prácticamente plana con desviaciones mayores al plano promedio mostrado en la tabla III.9. Se nota que los átomos que mayormente se desvían del plano son; por arriba del plano, los átomos terminales Cl2 con 0.081(2)Å, Br1 con 0.066(1)Å y O1 con 0.063(4)Å, y por debajo del plano los átomos C6 con -0.055(4)Å y C2 con -0.049(4)Å.



**Figura III.5.-** Representación de un plano a través de los 17 átomos que conforman la molécula de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona, mostrándose casi plana.

**Tabla III.9.-**Desviaciones del plano que contiene los 17 átomos no hidrógeno del compuesto en estudio.

$$D = PX + QY + RZ - S$$

P= 3,5056(11), Q=5,630(5), R= -7,256(10), S=-1,294(7)			
Átomo	Desviación/ [Å]	Átomo	Desviación/ [Å]
Br(1)	0,066(1)	C(4)	0,007(4)
Cl(1)	-0,028(1)	C(5)	-0,015(4)
Cl(2)	0,081(2)	C(6)	-0,055(4)

S(1)	0,011(1)	C(7)	0,007(4)
S(2)	0,012(1)	C(8)	-0,016(4)
O(1)	0,063(4)	C(9)	-0,021(4)
C(1)	-0,038(4)	C(10)	-0,010(4)
C(2)	-0,049(4)	C(11)	+0,010(4)
C(3)	-0,026(4)		

Para poder realizar una comparación estructural con nuestro compuesto en estudio, fueron seleccionados de la base de datos cristalográficos de Cambridge (CDS versión 5,39. Nov. 2017)<sup>[7]</sup> cuatro estructuras con anillos de diclorotiofeno que son : 3- acetil-2,5-diclorotiofeno (KUYXEI)<sup>[8]</sup>, (*E*)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (enona) (KUYXAE)<sup>[9]</sup>, (*E*)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-[4-(dimetil amino)fenil]pro-2-en-1-ona (NUQKUG)<sup>[10]</sup> y (*2E*)-1-(2,5,dicloro-3-tienil)-3-(6-metoxi-2-naftil)prop-2-en-1-ona (QUZNEF)<sup>[11]</sup>, y tres estructuras relacionadas con bromotiofeno: (*2E*)-3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-propen-1-ona (CIQBAG)<sup>[12]</sup>, 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona (PEYFOP)<sup>[14]</sup> y 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona (VETLOW)<sup>[14]</sup>.

Todas las distancias y ángulos de enlaces están dentro de los rangos normales reportados en la CSD<sup>[7]</sup>, algunos de los cuales se encuentran mostrados en la tabla III.10 y III.11. En las mismas se observan de manera general y sistemática distancias de enlace que se encuentran en el rango más corto entre las estructuras reportadas que usamos en la comparación, con desviaciones del promedio que van desde  $1\sigma$  hasta  $6\sigma$ . Las más afectadas son las correspondientes a las distancias C-S en el anillo de diclorotiofeno. Esto puede ser atribuido a la calidad de la data o a movimiento térmico.

**Tabla III.10.-** Comparación de las distancias de enlace del compuesto en estudio con [KUYXAE], [KUYXEI], [NUQKUG], [QUZNEF].

Tipo enlace	Este estudio/ [Å]	[KUYXAE]/ [Å]	[KUYXEI]/ [Å]	[NUQKUG] /[Å]	[QUZNEF] [Å]	Promedio/ [Å]
C1-C11	1,7106(42)	1,7130(2)	1,7156(2)	1,7172(23)	1,7148(12)	1,7142
C1-S1	1,6966(42)	1,7170(2)	1,7303(19)	1,7166(21)	1,7231(11)	1,7167
C4-C12	1,7073(44)	1,7180(3)	1,7180(3)	1,7176(22)	1,7148(12)	1,7151
C4-S1	1,6888(43)	1,720(3)	1,7181(19)	1,7174(25)	1,7220(12)	1,7133

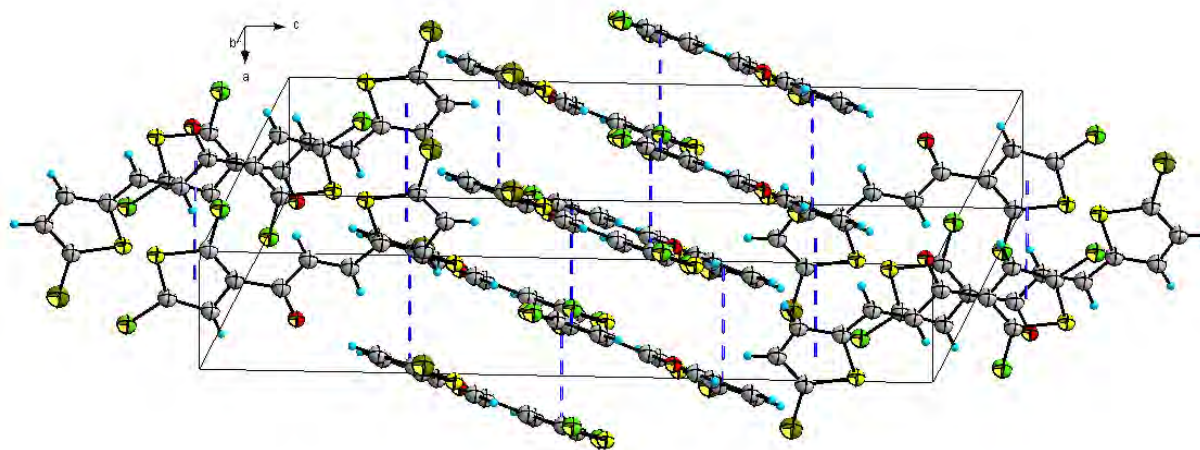
Nota: ver diagramas de estructuras de las moléculas en la capítulo I, paginas 13-16.

**Tabla III.11.-** Comparación de las distancias de enlace del compuesto en estudio con: [CIQBAG], [PEYFOP] y [VETLOW]

Tipo enlace	Este estudio / [Å]	[CIQBAG] /[Å]	[PEYFOP] /[Å]	[VETLOW] /[Å]	Promedio/ [Å]
C11-CBr	1,8668(41)	1,881(2)	1,870(30)	1,8738(19)	1,880(2)
C11-S2	1,7025(41)	1,730(2)	1,7220(30)	1,7123(20)	1,717(2)
C8-S2	1,7254(41)	1,744(2)	1,7330(32)	1,7348(17)	1,734(2)

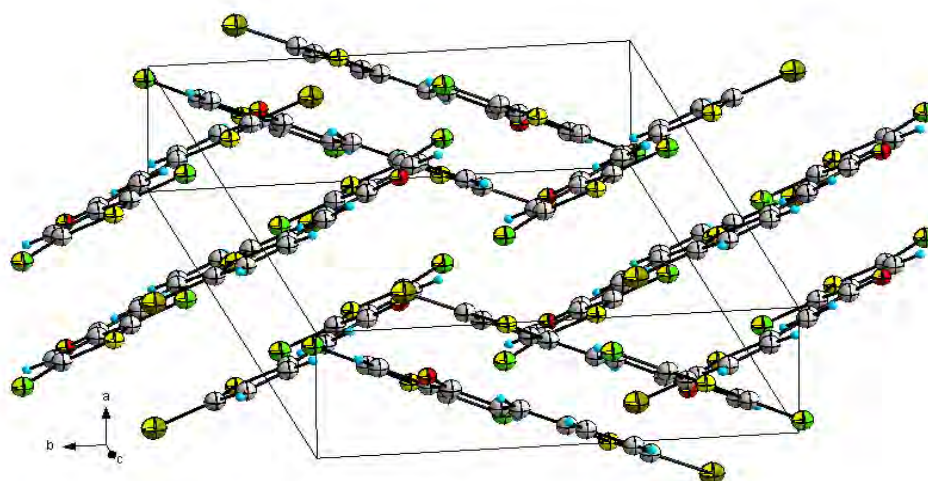
### III.4.-Análisis de las interacciones en el empaquetamiento cristalino de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona

La figura III.6 muestra una vista tridimensional del empaquetamiento cristalino del compuesto en estudio. En esta se muestra como las moléculas se organizan dentro de la estructura, apilándose en direcciones alternadas y en dos direcciones diferentes del cristal. Además, esta figura muestra interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos de tiofeno de moléculas adyacentes, jugando un papel importante en la manera en que estas moléculas se organizan. Se pudiera hacer una analogía de la estructura con apilamientos de libros en una biblioteca. Estos podrían apilarse decanto o descansando sobre algunas de sus caras. Volviendo a la figura III.6, se puede ver moléculas apiladas en una dirección, vecinas a otras apiladas en otra dirección.



**Figura III.6.-** vista tridimensional del empaquetamiento cristalino observándose las interacciones  $\pi$ - $\pi$  ( $C_g \cdots C_g$ )

Otra vista del empaquetamiento mostrada en la figura III.7, muestra de forma más clara las orientaciones distintas que adquieren las moléculas dentro del cristal, construyendo lo que en cristalografía se conoce como el empaquetamiento “espina de pescado”.



**Figura III.7.-**Vista tridimensional del empaquetamiento cristalino conocido como “espina de pescado”

El empaquetamiento cristalino muestra un intrincado conjunto de interacciones intermoleculares de distinta naturaleza. Cabe destacar que hay interacciones del tipo: hidrógeno no convencionales C-H...O, hidrogeno-halógeno C-H... X (X=Br), halógeno-halógeno X...X (X=Cl), halógeno- $\pi$  C-X... $\pi$  (X= Br, Cl;  $\pi$ = Cg) y finalmente interacciones  $\pi$ ... $\pi$  (Cg...Cg). Todas ellas contribuyen en distintas medidas a la estabilización de la estructura en el estado sólido. La descripción geométrica de estas interacciones está resumida en las tablas III.12-III.17.

**Tabla III.12.-** Distancias, radios y diferencias de interacciones intermoleculares halógeno-halógeno, X...X (X=Cl)

Enlace	X...X/ [Å]	Suma rad. V.d.W [Å]	Diferencias [Å]
C11...C11 <sup>i</sup>	3,540(2)	3,50	+0,04
C11...C11 <sup>ii</sup>	3,666(2)	3,50	+0,17

Nota: Operaciones de simetría i) 1-x,-y,1-z; ,ii) 2-x,-y,1-z. X...X; distancias entre átomos de halógenos. Suma rad. V.d.W; mide la interpenetración de los volumen Van der Waals. Entre más negativa sea la diferencia, habrá mayor interpenetración y mayor interacción.

**Tabla III.13.-** Distancias y ángulos de interacciones intermoleculares de hidrogeno no convencionales, C-H...O.

Enlace	H...A/ [Å]	D...A/ [Å]	D-H...A (°)
C10-H10...O1 <sup>i</sup>	2.49	3.406(5)	167

Nota: Operaciones de simetría; i)  $5/2-x, 1/2+y, 3/2-z$ . A; aceptor. D; donador.

**Tabla III.14.-** distancia, ángulos, radios y diferencias de enlaces intermoleculares de hidrogeno-halógeno; C-H...X(X=Br)

Enlace	H...Br/ [Å]	C-H...X (°)	Suma rad. V.d.W [Å]	Diferencias [Å]
C7-H7...Br1 <sup>i</sup>	3,07	157	3,05	0,02
C9-H9...Br1 <sup>ii</sup>	3,18	104	3,05	0,13

Nota: Operaciones de simetría; i)  $5/2-x, -1/2+y, 3/2-z$  ; ii)  $3/2-x, -1/2+y, 3/2-z$ .

**Tabla III.15.-** Distancias y ángulos de interacciones intermoleculares halógeno- $\pi$ ; C-X... Cg. (X=Br)

Enlace	X...Cg/ [Å]	Y-X...Cg (°)
C1-Cl1...Cg1 <sup>i</sup>	3,866(2)	70,90(1)
C11-Br1...Cg2 <sup>i</sup>	3,980(2)	67,60(2)

Nota: Operaciones de simetría; i)  $-1+x, y, z$ .

**Tabla III.16.-** Distancias, ángulos y desplazamientos de interacciones intermoleculares  $\pi$ - $\pi$ ; Cg...Cg

Enlace	Cg(I)...Cg(J)/ [Å]	Gamma (°)	Desplazamiento/ [Å]
Cg1...Cg1 <sup>i</sup>	4,006(2)	28,8	1,932
Cg1...Cg1 <sup>ii</sup>	4,006(2)	28,8	1,932
Cg1...Cg1 <sup>iii</sup>	5,501(2)	58,5	4,690
Cg2...Cg2 <sup>i</sup>	4,006(2)	28,8	1,886
Cg2...Cg2 <sup>ii</sup>	4,006(2)	28,8	1,886

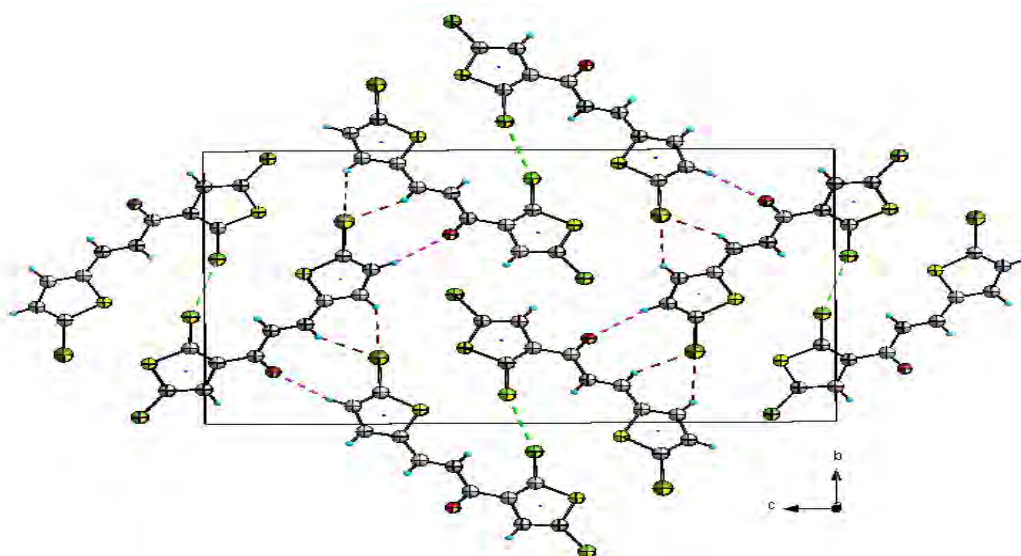
Nota: Operaciones de simetría; i)  $-1+x, y, z$ ; ii)  $1+x, y, z$ ; iii)  $2-x, -1-y, 1-z$ . Gamma; se define como el ángulo entre el vector Cg(I)...Cg(J) y la normal al plano de (J). El desplazamiento se define como la distancia entre Cg(I) y la proyección perpendicular de Cg(J) en el anillo I (Å).

**Tabla III.17.-** Centroides de los anillos de diclorotiofeno y bromotiofeno de la molécula en estudio.

Cg	X/ [Å]	Y/ [Å]	Z/ [Å]
Cg1	1,0284(4)	-0,3031(28)	0,47005(7)
Cg2	1,0073(4)	0,0309(12)	0,71720(7)

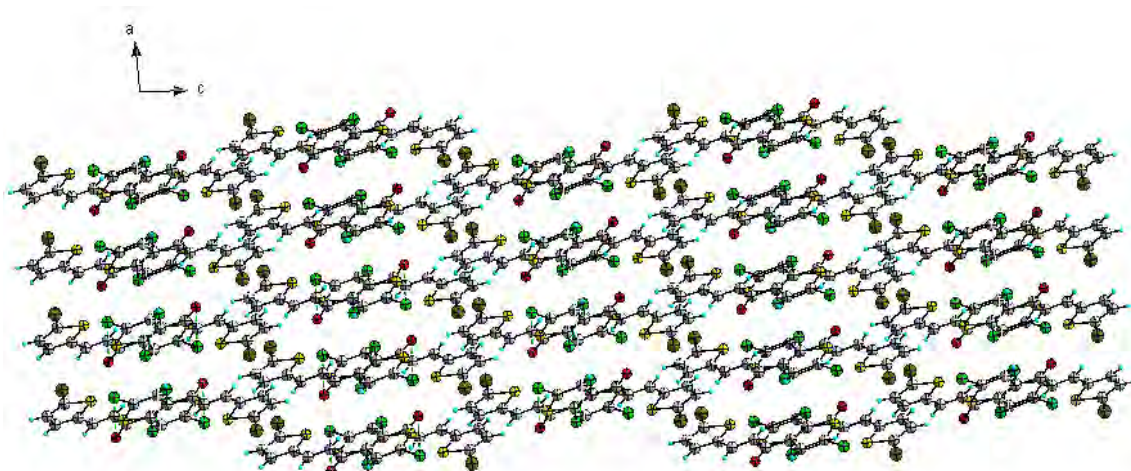
Para discutir las interacciones se construyeron proyecciones a lo largo de los ejes principales del cristal. La figura III.8 a, muestra una vista a lo largo del eje más corto de la celda, el eje. *a*, a través de la vista en proyección sobre el plano *bc*. En primer lugar se observan las interacciones C10-H10...O1 ( $5/2-x, 1/2+y, 3/2-z$ ) formando cadenas alrededor de ejes de tornillo  $2_1$ , extendidas a lo largo de *b*, con grafo C(8)<sup>[15]</sup>. Además, se observan interacciones Cl(1)...Cl(1) (ver tabla III.12) que unen cadenas adyacentes. Una representación de estas interacciones entre dos moléculas se observa en la figura III.9.

En la figura III.8 también se pueden observar dos interacciones intermoleculares C-H...Br, en este caso el mismo átomo de bromo se encuentra interactuando con hidrógenos de diferentes moléculas, en diferentes planos. Las distancias correspondientes a estas interacciones se pueden observar en la tabla III.14. A simple vista pareciera que fuera con la misma molécula, pero no resulta de esta manera cuando se hace una proyección en tres dimensiones, como se puede observar en la figura III.10.

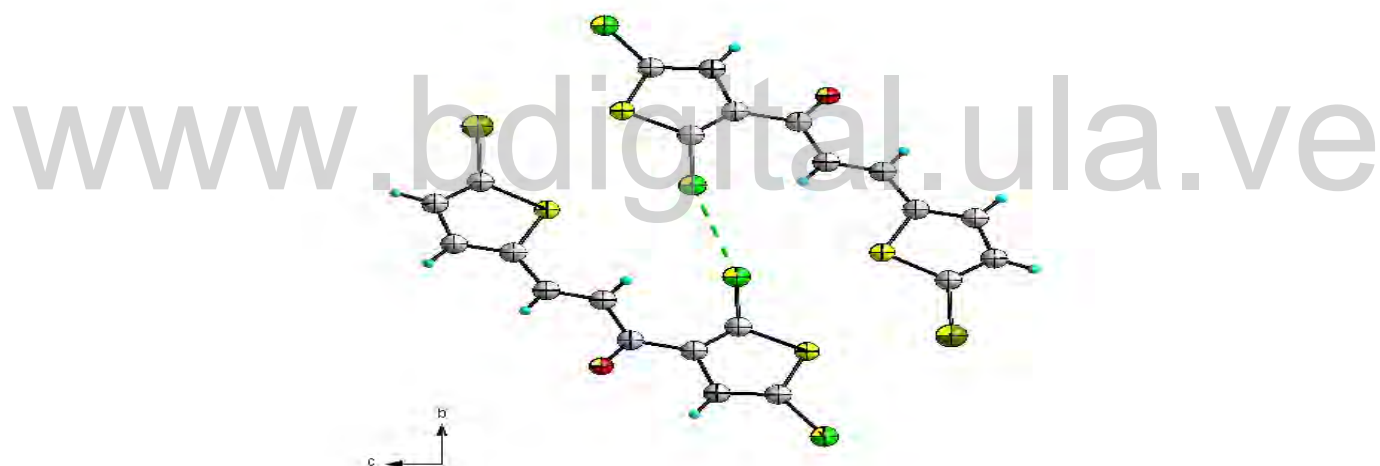


a)

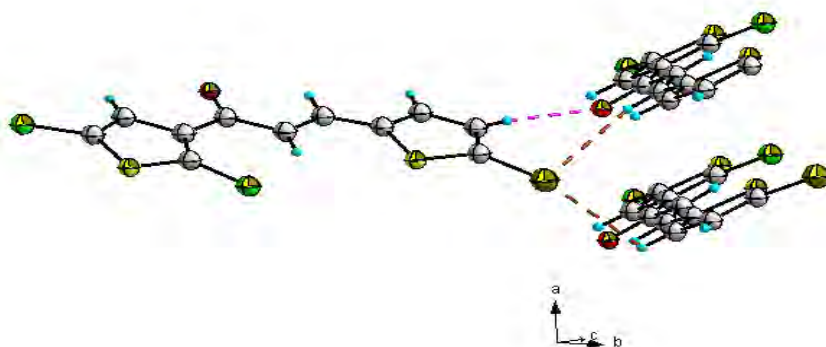
b)



**Figura III.8.-** a) Vista del empaquetamiento a lo largo de  $a$  sobre el plano  $bc$ . b) Vista del empaquetamiento a lo largo de  $b$  sobre el plano  $ac$ .



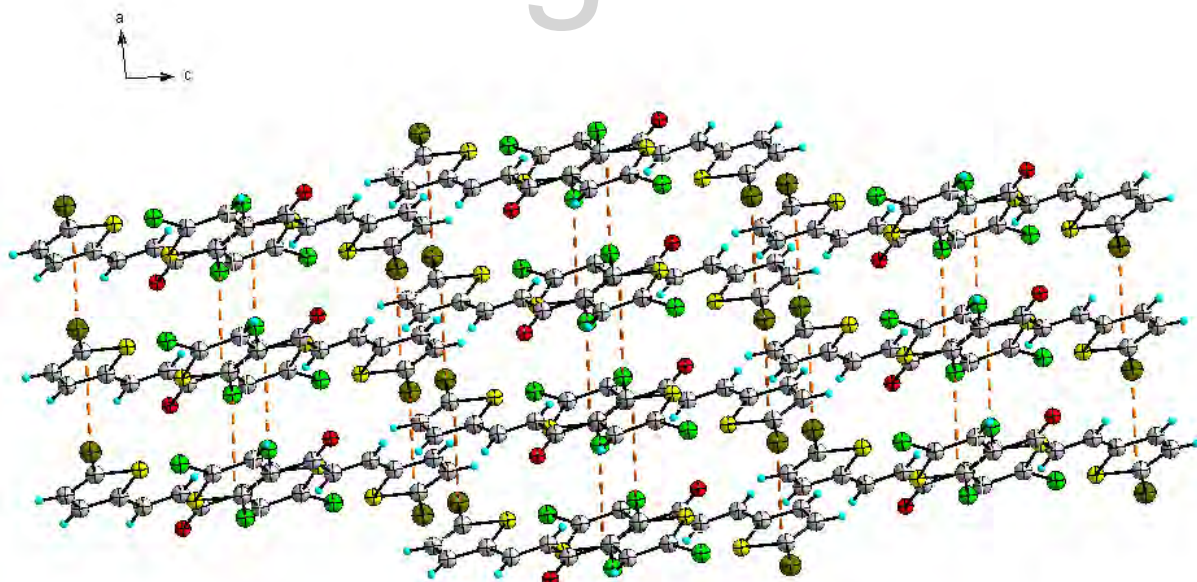
**Figura III.9.-** Vista individual de la interacción halógeno-halógeno  $X \cdots X$  ( $X=Cl$ ) entre dos moléculas.

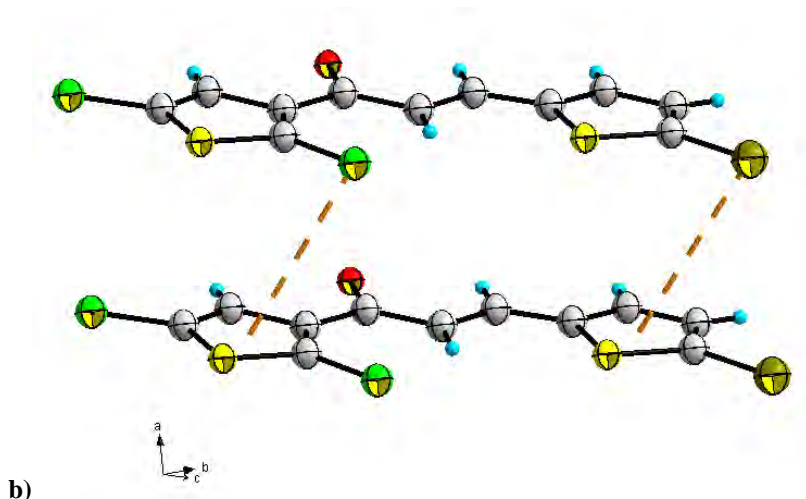


**Figura III.10-** Vista en tres dimensiones de la interacción intermolecular hidrógeno-halógeno y la interacción de hidrógeno no-convencional C-H...O.

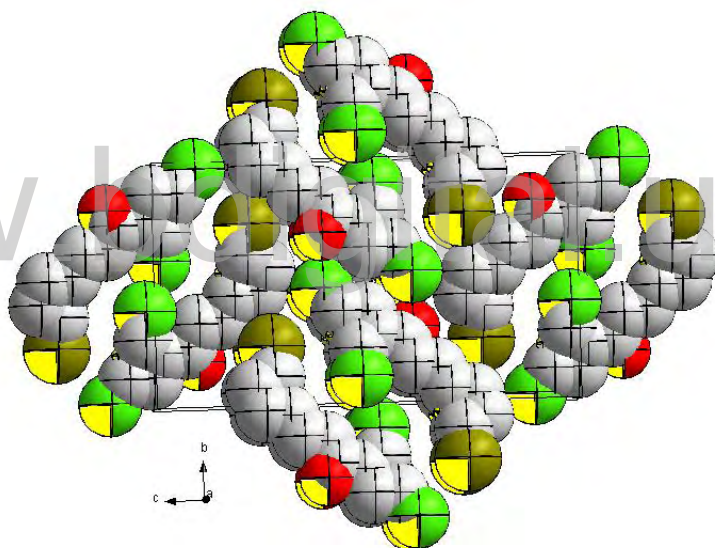
La figura III.11 muestra como las interacciones  $X \cdots \pi$  ( $X = \text{Br}, \text{Cl}$ ,  $\pi = \text{Cg}$ ) ayudan a apilar moléculas a lo largo de la celda. Adicionalmente las interacciones  $\pi$ - $\pi$  descritas en la tabla III.16, contribuyen también al apilamiento de las moléculas. La combinación de todas estas interacciones hace que el empaquetamiento tenga una eficiencia de 71,4% de espacio ocupado, cercano al empaquetamiento compacto de esfera que es de 74%, esto se representa de una manera más clara en la figura III.12.

www.bdigital.ula.ve





**Figura III.11.-** a) representación del empaquetamiento en tres dimensiones de las interacciones intermoleculares  $X \cdots \pi$  ( $X = \text{Br}, \text{Cl}$ ,  $\pi = \text{Cg}$ ) b) Representación de las interacciones intermoleculares  $X \cdots \pi$  entre dos moléculas.



**Figura III.12.-** Empaquetamiento compacto de esferas con una eficiencia del 71,4%.

Entre las estructuras obtenidas en la búsqueda CSD\* se encontraron similitudes en el empaquetamiento cristalino respecto a nuestro compuesto en estudio. Todas estas estructuras presentaron apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre anillos de diclorotiofeno y bromotiofeno, interacciones de hidrogeno no convencionales. En las tablas III.18 y III.19 se observa la geometría de las interacciones intermoleculares para cada caso, notándose que dichas distancias no presentan diferencias significativas. No todas las estructuras presentaron las mismas interacciones intermoleculares, sin embargo, los compuestos, (*E*)-1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (enona) (KUYXAE) y (2*E*)-3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-hidroxifenil)-2-propen-1-ona (CIQBAG), con sistema cristalino monoclinico y grupo espacial  $P2_1/n$ ,

Br. Ruby E. Zerpa C.

presenta un patrón de empaquetamiento similar al compuesto en estudio, es decir, un empaquetamiento de “espina de pescado” en el plano *cb*. (Ver figura III.13)

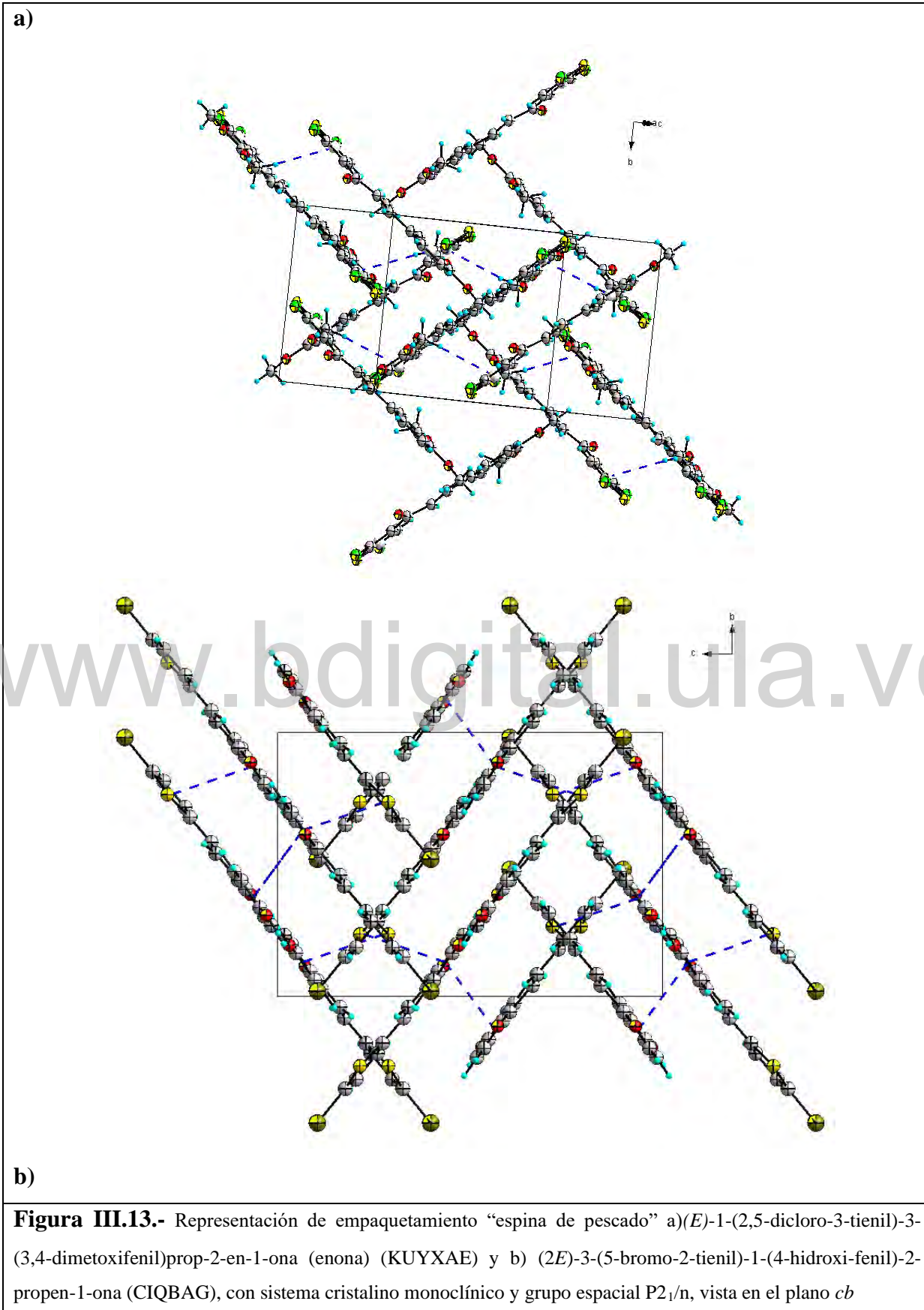
La estructura 3- acetil-2,5-diclorotiofeno (KUYXEI) presenta una interacción intermolecular halógeno-heteroátomo (O...Cl) con distancia 2,9494(14)Å, y una diferencia entre la distancia experimental y la suma de los radios de Van der Waals que mide -0,32 Å. Esta diferencia se le denota como Del, que entre más negativo sea, mayor interpenetración y mayor interacción habrá. Esta interacción comparada en la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona está geoméricamente favorecida con distancia 3,6281(43)Å y Del +0,17. Para la chalcona en estudio, el programa PLATON<sup>[6]</sup> no la reconoce ya que el valor es positivo.

**Tabla III.18.-** Comparación de las interacciones intermoleculares del compuesto en estudio con: [KUYXAE], [KUYXEI], [NUQKUG], [QUZNEF].

Tipo interacción n	Este estudio / [Å]	[KUYXAE] / [Å]	[KUYXEI] / [Å]	[NUQKUG] / [Å]	[QUZNEF] / [Å]
Cg1...Cg1	4,006(2)	3,8722(15)	3,5423(8)	3,6568(13)	3,6573(7)
C-H...O	2,49	2,91	2,82	2,75	2,77

**Tabla III.19.-** Comparación de las interacciones intermoleculares del compuesto en estudio con: [CIQBAG], [PEYFOP] y [VETLOW]

Tipo interacción	Este estudio / [Å]	[CIQBAG] / [Å]	[PEYFOP] / [Å]	[VETLOW] / [Å]
Cg2...Cg2	4,006(2)	3,6090(13)	3,6458(15)	3,9078(13)
C-H...O	2,49	1,80	2,67	2,78
C-H...Br	3,07	3,16	3,18	2,97



### III.5.- Referencias Bibliográficas

- [1] Al-Maqtari, H.M., Jamalis, J., Sirat, H.M. (2015). Synthesis and characterization of heterocyclic chalcones containing halogenated thiophenes. *Jurnal Teknologi*, 77, 55-59.
- [2] Kumar, C., Loh, W.-S., Ooi, C. W., Quah, C. K., Fun, H.-K. (2013). Heteroaryl chalcones: design, synthesis, X-ray crystal structures and biological evaluation. *Molecules.*, 18,12707-12724.
- [3] Burla, M. C., Caliendo, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Coucci, C., Giacovazzo, C., Mallamo, M., Mazzone, A., Polidori, G. (2012). SIR2014: A package for cristal structure determination and refinement. *J. Appl. Cryst.* 45, 357–361.
- [4] Giacovazzo, C., Monaco, H., Viterbo, D., Gilli, G., Zanotti, G., and Catti, M. (1992). “Fundamentals of Crystallography”, International Union of Crystallography-Oxford University Express, New York. USA.
- [5] *Sheldrick* J. Ak, G. M. SHELX-97 Manual; Program for solution and refinement of the crystal structures from difracctometry. University of Göttingen. Alemania.
- [6] Speak, A. L. (2013). Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J.Appl.Cryst.*, 7,7-13.
- [7] Groom, C. R., Allen, F. H. (2014). The Cambridge Structural Database in retrospect and prospect. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 662-671.
- [8] Harrinson, W. T. A., Kumar, C. S. C., Yathirajan, H. S., Mayekar, A. N., Narayana, B. (2010) 1-(2,5-dichloro-3-thienyl)ethanone: infinite sheets mediated by O···Cl halogen bonds. *Acta Cryst.* E66, o2480.
- [9] Harrinson, W. T. A., Kumar, C. S. C., Yathirajan, H. S., Mayekar, A. N., Narayana, B. (2010) (E)-1-(2,5-dichloro-3-thienyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)pro-2-en-1-one. *Acta Cryst.* E66, o2479.
- [10] Dutkiewicz, G., Kumar, C. S. C., Yathirajan, H. S., Narayana, B., Kubicki, M. (2010) (E)-1-(2,5-dichloro-3-thienyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]pro-2-en-1-one. *Acta Cryst.* E66, o1139.
- [11] Jasinski, J. P., Pek, A. E., Kumar, C. S. C., Yathirajan, H. S., Mayekar, A. N. (2010) (2E)-1-(2,5-dichloro-3-thienyl)-3-(6-methoxy-2-naphthyl)pro-2-en-1-one. *Acta Cryst.* E66, o1717.

- [12] Narayana, B., Lakshmana K., Sarojini, B.K., Yathirajan, H.S., Michael Bote. (2007). (2*E*)-3-(5-bromo-2-thienyl)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-propen-1-ona. *Acta Cryst.* E63, o4552.
- [13] Patil, P. S., Rosli, M.M., Hoong-Kun F., Razakb, I. A., Dharmaparakasha, S. M. (2007). 3-(5-Bromo-2-thienyl)-1-(4-nitrophenyl)-prop-2-en-1-one. *Acta Cryst.* E63, o785–o786
- [14] Patil, P. S., Rosli, M.M., Hoong-Kun F., Razakb, I. A., Dharmaparakasha, S. M. (2007). 3-(5-Bromo-2-thienyl)-1-(4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-one. *Acta Cryst.* E63, o59–o60
- [15] Etter, M.C., MacDonald, J.C., & Bernstein, J. (1990). Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystal. *Acta Cryst B*46, 256

www.bdigital.ula.ve

www.bdigital.ula.ve

**Capítulo IV**

**Conclusiones**

## Conclusiones

- ❖ 1.-Se recristalizó el compuesto chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona mediante la técnica de evaporación lenta de solvente.
- ❖ 2.-Se determinó a través de la difracción de rayos-X de cristal único la estructura cristalina y molecular, así como la disposición espacial de los átomos presentes dentro del cristal.
- ❖ 3.-El compuesto chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona cristalizó en el sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/n$  (No.14).
- ❖ 4. El compuesto chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona, presenta interacciones intermoleculares de distinta naturaleza. En particular esta versátil molécula muestra interacciones C-H...O, C-H...Br y  $\pi$ - $\pi$  que han sido estudiadas profusamente por métodos teóricos y experimentales. Además de éstas, el compuesto presenta interacciones de enlace X...X del tipo Cl...Cl, es decir, el átomo de Cl poseen la capacidad de aceptar o donar densidad electrónica.
- ❖ El compuesto chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofen-2-ilo)-1-(2,5-diclorotiofen-3-ilo)-2-propen-1-ona, puede considerarse una vitrina para el estudio de las interacciones intermoleculares de distinta naturaleza que van, desde enlaces de hidrógeno no convencionales, interacciones  $\pi$ - $\pi$  hasta enlaces de halógeno, esto la hace de interés para estudio teóricos avanzados

## Apéndice

### Teoría de grafos

Los enlaces de hidrógeno pueden ser descritos fácilmente con el uso de la teoría de grafos, mediante una nomenclatura desarrollada por Etter (1990)<sup>1</sup>. En estos grafos se asignan, utilizando una letra mayúscula (G), el motivo que corresponde a cada uno de los tipos de enlaces de hidrógeno presentes, y luego se describe la red (r) que me indica el número de átomos en un anillo o la longitud de una cadena que se repite. También el grafo incluye el número de átomos donadores (d) y aceptores (a) de enlaces de hidrógeno.

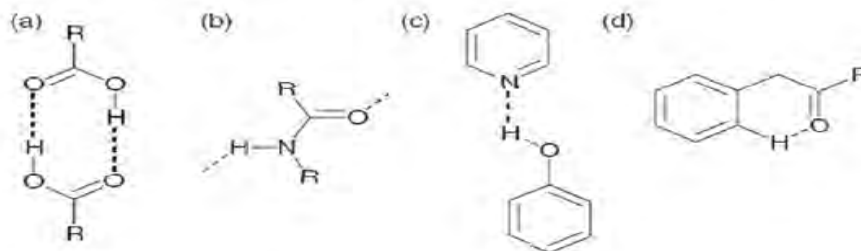
Normalmente un solo motivo asignado es suficiente para generar al patrón total escogido. En general el grafo se denota de la siguiente manera:

$$G_b^a(r)$$

El símbolo **G**, se refiere al patrón de enlace de hidrógeno, presentando cuatro opciones diferentes dependiendo si el enlace de hidrógeno es inter o intramolecular. Estos símbolos denotan:

- S: un enlace de hidrógeno intramolecular.
- C: cadena infinitas de enlaces de hidrógeno.
- R: anillos (como ácidos carboxílicos en forma de dímeros).
- D: dímeros no cíclicos y otros enlaces de hidrógeno finitos.

La **figura IV:1** describe los enlaces de hidrógeno de algunos compuestos químicos a través de teorías de grafos



<sup>1</sup> Etter, M.C., MacDonald, J.C., & Bernstein, J. (1990). Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystal. *Acta Cryst B*46, 256

**Figura IV.1.** Enlaces de hidrógeno descritos por los grafos a)  $R_2^2(8)$ , b) C(4), c) D y e) S(6).

www.bdigital.ula.ve