



Universidad de Los Andes
Facultad de Ciencias
Departamento de Química
Laboratorio de Cristalografía



www.bdigital.ula.ve

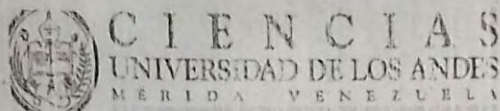
Trabajo especial de grado
Estudio de la estructura cristalina y molecular del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.

Br. Faviana I. Puentes G.
Tutor: Profa. Asiloé J. Mora R.
Cotutor: Prof. Gerzon E. Delgado A.

Mérida, Noviembre de 2019.

Reconocimiento-No comercial- Compartir igual

www.bdigital.ula.ve



ACTA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

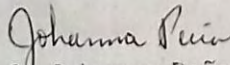
Los suscritos Miembros para integrar el Jurado examinador del Trabajo Especial de Grado de la Br. **Puentes Guillén, Faviana Isabel** titular de la cédula de identidad N° V-23.497.127, estudiante de la Facultad de Ciencias, especialidad Química, reunidos el día miércoles veintinueve (29) de enero del dos mil veinte (2020), en el Departamento de Química, hacemos constar que:

- a) Hemos leído y discutido el trabajo titulado:
"Estudio de la estructura cristalina y molecular del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarbóxico"
- b) En el día de hoy la candidata a Licenciada ha hecho Defensa Pública de su trabajo sobre el cual lo hemos examinado.

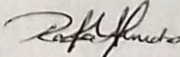
Por ello, declaramos en Mérida, a los veintinueve (29) días del mes de enero del dos mil veinte (2020).

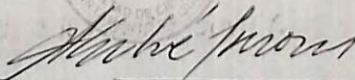
Aprobada con una calificación de Diez y Nueve (19) puntos.

FIRMA DEL JURADO


Prof. Johanna Peña




Prof. Rafael Almeida


Prof. Asiloé Mora
TUTORA

Este trabajo fue realizado bajo la cotutoría del Prof. Gerzon Deigado (Laboratorio de Cristalografía Facultad de Ciencias)

/Luz
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
Departamento de Química

Núcleo "Pedro Balcón Gutiérrez", Edificio "A", Facultad de Ciencias, Mérida 5101 - República Bolivariana de Venezuela.
Teléfono: 056-2743243123172411363 - Fax: 050136 - Web: www.ula.ve - Correo: e.dq@ula.ve

Agradecimientos

Dios, por tu amor y tu bondad que no tiene fin, me permites sonreír ante todos mis logros que son resultado de tu ayuda. Tus ojos me han seguido a donde voy siempre a mi cuidar y gracias a tus bendiciones esta meta está cumplida.

Agradezco a mi esposo Gil Astudillo por la ayuda que me ha brindado, ha sido sumamente importante, estuviste a mi lado inclusive en los momentos y situaciones más tormentosas, no fue sencillo culminar con éxito este trabajo de tesis, sin embargo, siempre fuiste muy motivador y esperanzador, me decías que lo lograría mismo así yo me incomodara.

Gracias a mis padres Isidro Puentes y Yrma Guillén, por ser los promotores de mis sueños, especialmente gracias a mi hermosa Madre que desde pequeña me enseñó a no darme por vecindad ante las adversidades, su fuerza y coraje han sido mi ejemplo para seguir.

Gracias a mis hermanos Heddy Puentes y Nestor Sánchez, por siempre estar para mí en momentos de dificultad.

Gracias a mi tutora de tesis y cotutor, Profa. Asiloé Mora y Prof. Gerzon Delgado, por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo a distancia. No tengo palabras para agradecer la paciencia y dedicación exclusiva para llevar a cabo la realización de mi tesis.

Gracias especialmente a la Profa. Marilia Guillén, por dedicarme tiempo y ser un apoyo incondicional en esta etapa, igualmente por la paciencia; y que ante dificultades de comunicación siempre busco la manera de orientarme y mostrarme la luz en tanta oscuridad.

Gracias a mi amigo y compañero de estudios Miguel Alejandro Rodríguez, por su apoyo incondicional y ayudarme a salir de mis dudas puntuales.

Gracias a mi amigo y hermano en Cristo Joinner Martínez por ser alguien en que contar a pesar de la distancia.

Gracias a mi hermano en Cristo Marco Aurelio por permitirme usar los espacios de la Iglesia de Cristo en Brasil, RJ para llevar a cabo mis presentaciones.

Gracias a la Universidad de los Andes y a todos los profesores que forman parte de este logro.

Resumen

Se caracterizó estructuralmente el ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico, mediante la técnica de difracción de rayos-X de cristal único. El compuesto cristaliza en un sistema monoclinico, con grupo espacial C2/c (No. 15), con parámetros de celda $a = 12,218(2)\text{Å}$, $b = 10,3282(2)\text{Å}$, $c = 13,278(2)\text{Å}$, β ($^\circ$)=113.973(3) y con ocho unidades fórmula por celda unidad ($Z = 8$). Después de la reducción de la data hasta un conjunto único de 1578 reflexiones, se verificó la buena calidad de esta a través del valor de auto consistencia $R_{int} = 3,1\%$. La caracterización estructural se realizó empleando los métodos directos implementados en el programa SHELXS, mientras que el refinamiento estructural se realizó por mínimos cuadrados empleando el programa SHELXL, cuyas figuras de mérito convergieron a valores de $R_I = 0,0532$, $wR = 0,1510$ y $S = 1,11$. Se analizaron las distancias para enlaces C=N, C-N y C=C, C-C realizando una búsqueda en la base de datos de Cambridge (CSD, 2019. Versión 5.40) para comparar las distancias obtenidas experimentalmente en este estudio con el promedio de las distancias reportadas. Se encontró que el compuesto bajo estudio presenta un patrón de distancias inusuales, con distancias de enlaces dobles mayores que las promedio y distancias de enlaces sencillos menores que las promedio. El análisis concluye que: 1. La estructura cristalina del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico existe en forma de amino en conformación tipo *sobre*, con ángulo de intersección entre los planos formados por N1C5C1C6 y C2C3C4 de $10,7(3)^\circ$. 2. El movimiento térmico libracional de la tapa del *sobre* del anillo de 5 miembros produce acortamiento de las distancias C2-C3 y C3-C4. 3. Hay un efecto de deslocalización de carga por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular N1—H2...S2. El hidrógeno H2 del grupo amino se orienta espacialmente hacia S2 para formar un enlace de hidrógeno intramolecular que permite hiperconjugación con participación del par electrónico libre de N1, y los enlaces π : C5=C1 del anillo ciclopentenilo y C6=S2 del grupo carboditioato, conformando un sistema conjugado que deslocaliza la carga sobre el anillo plano de 6 miembros que se forma emulando un anillo bencénico. Finalmente, el empaquetamiento cristalino está constituido por interacciones de enlaces de hidrógeno tipo intermolecular N1—H3...S2, que forma cadenas extendidas a lo largo del eje b , descritas por los grafos $C(6)$ y $C_2^1(4)$. Estas cadenas interactúan entre sí a través de interacciones $\pi \cdots \pi$ a pares entre los enlaces dobles C1=C5 de moléculas vecinas, obteniéndose un índice de empaquetamiento KPI de 67,6%.

Índice General

Introducción	12
CAPÍTULO I.....	13
I. Aspectos Generales	14
I.1 Química supramolecular e ingeniería de cristales	14
I.2. Enlace de Hidrógeno y el radio de Van der Waals	16
I.3 Tioles y ácidos ditiocarboxílicos	20
I.4 Tautomería Ceto-Enol.....	21
I.5 Enlaces de Hidrógeno que contienen Azufre.....	22
I.6 El ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico, como ligando base de Schiff	23
I.7 Síntesis del material	24
I.8 Diagrama de síntesis del posible equilibrio amino-imino.....	24
I.9 Antecedentes	25
I.9.1 Compuestos ditiocarbamatos.....	25
I.9.2 Complejos con Ligandos nitrógenos-sulfurados	26
I.9.3 Estructuras cristalinas que involucran el ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.....	28
I.10 Planteamiento del problema.....	32
I.11 Hipótesis	33
I.12 Objetivos	33
I.12.1 Objetivo General	33
I.12.2 Objetivos específicos.....	33
Referencias Bibliográficas	34
CAPÍTULO II.....	39
II. Fundamento teórico de la técnica de caracterización	39
II. 1 Fundamentos Cristalográficos	39
II. 1.1 Ley de Bragg - Red reciproca - Esfera de Ewald	43
II. 2. Estado Cristalino.....	46
II. 2.1 Redes y Simetrías Cristalinas	47

II. 3. Difracción de Rayos-X de monocristal	51
II. 3.1 Determinación y refinamiento de la estructura	54
Referencias Bibliohemerográficas	57
CAPITULO III	59
III. 1. Síntesis del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico	60
III. 2. Determinación y refinamiento de la estructura cristalina del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico por difracción de rayos-X de cristal único	62
III. 3. Descripción de la estructura molecular del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico	70
III.4. Análisis de las interacciones en el empaquetamiento cristalino del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.	75
Referencias Bibliohemerográficas	78
CAPITULO IV	79
Conclusiones	80

www.bdigital.ula.ve

Índice de Figuras

CAPÍTULO I. ASPECTOS GENERALES

Figura I.1. Formación de una supermolécula.....	12
Figura I.2. Sintones supramoleculares entre fragmentos de moléculas	14
Figura I.3. Parámetros geométricos del enlace bifurcado de hidrógeno	16
Figura I.4. Radio de Van der Waals del carbono en la molécula del CO ₂	17
Figura I.5. Perfil de energía en función de la distancia para una interacción bimolecular	¡Error! Marcador no definido.
Figura I.6. 1. R-cisteína, aminoácido que contiene el grupo tiol. 2. Compuesto en estudio.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura I.7. Formas tautoméricas.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura I.8. Reacción clásica vía base de Schiff.....	21
Figura I.9. Fórmula estructural del ácido ditiocarbamato	24
Figura I.10. Compuestos nitrógeno-sulfurados sintetizados por: (1) Takeshima <i>et al.</i> ; (2) Bordás <i>et al</i>	24
Figura I.11. Complejos de ligandos nitrógeno-sulfurados. (1) y (2) Raper <i>et al</i> ; (3) Bahradwaj <i>et al</i> ...	25
Figura I.12. Proligandos del tipo ácido <i>N</i> -alquil-2-amino-1-ditiocarboxílico sintetizados en el laboratorio de organometálicos: R = (1) isobutilo; (2) bencilo; (3) 2-(3,4-dimetoxifenil)etilo; (4) metilo; (5) propilo; (6) butilo; (7) hexilo; (8) octilo; (9) dodecilo	25
Figura I.13. Esqueleto molecular del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico	26

CAPÍTULO II. FUNDAMENTO TEÓRICO DE LA TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN

Figura II.1. Fotografía de la primera difracción de rayos-X firmada por Max von Laue. Esta difracción se realizó empleando un cristal de sulfato de cobre. La mancha central corresponde a la impresión de la placa fotográfica por el rayo directo mientras que el resto de las manchas fueron producidas por los rayos X difractados por los planos del cristal	38
Figura II.2. Expansión de un frente de ondas cuando un haz de rayos-X incide sobre átomos dispersos	39
Figura II.3. Reflexión de los rayos-X para dos planos en el cristal para una distancia <i>d</i>	40
Figura II.4. Vector recíproco.....	42

Figura II.5. Esfera de Ewald o de reflexión	42
Figura II.6. Esfera límite	43
Figura II.7. Asociación motivo-red por medio de vectores de traslación	44
Figura II.8. Parámetros que definen la celda unidad.....	44
Figura II.9. Redes de Bravais	45
Figura II.10. Ejes de rotación de distintos órdenes	46
Figura II.11. Eje de rotación - inversión orden 4	46
Figura II.12. Plano de reflexión m	47
Figura II.13. Ejes helicoidales.....	47
Figura II.14. Plano de desplazamiento	47
Figura II.15. Calidad de los cristales.....	49
Figura II.16. Diagrama esquemático de un difractor de cuatro círculos.....	49

CAPÍTULO III. CARACTERIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DEL ÁCIDO 2-AMINO-1-CICLOPENTENO-1-DITIOCARBOXÍLICO UTILIZANDO DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE MONOCRISTAL

Figura. III.1. Esquema de reacción para la preparación del compuesto ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico. En la etapa 3 se muestra el equilibrio amina-imina presente en el compuesto.....	58
Figura. III.2. Esqueleto de la estructura del compuesto del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico que muestra los átomos no-hidrógenos para el refinamiento isotrópico.....	60
Figura III.3. Búsqueda en la Base de Datos de Cambridge (CSD, 2019. Versión 5.40). Distancias de los enlaces: C=C y C-N con anillos de 5 miembros para compuestos amina (arriba); C-C y C=N con anillos de 5 miembros para compuestos imino (abajo).	62
Figura III.4. Unidad asimétrica del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.	66
Figura III.5. Intersección entre los planos N1C5C1S2C6S1 (azul) con C2C3C4 (verde) con ángulo de 10,7(3)°, se destacan las elipsoides de Temperatura alargadas de los átomos C2, C3 y C4 debido al movimiento libracional	68

Figura III.6. Histograma correspondiente a las distancias de los enlaces C-C en anillos de 5 miembros para compuestos amino para 464 entradas reportadas en la CSD..... 69

Figura III.7. (a) Estructura zwitteriónica propuesta por Miyamae y Oikawa en 1985 (b) Sistema conjugado producido por la formación del anillo de cinco miembros a partir de la interacción intramolecular N1—H2···S2, propuesto por Ávila E. 2010 71

Figura III.8. Interacciones de enlace de hidrogeno N1-H2···S2 de tipo intramolecular y N1-H3···S2 intermolecular del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico..... 72

Figura III.9. Vista tridimensional del empaquetamiento cristalino, se destacan las cadenas infinitas a lo largo del eje *b* y las interacciones $\pi\cdots\pi$ a pares 73

Figura III.10. Empaquetamiento compacto de esferas con el 67,6 % de espacio ocupado..... 73

www.bdigital.ula.ve

Índice de Tablas**CAPÍTULO I. ASPECTOS GENERALES**

Tabla I.1. Parámetros de celda y unidad asimétrica del ácido 2-iminociclopentano-ditioico. (DEFYUI)	26
Tabla I.2. Parámetros de celda y unidad asimétrica del Bis(2-aminociclopent-1-en-1-il)ditioperoxi-anhidrido. (ALENAI)	27
Tabla I.3. Parámetros de celda y unidad asimétrica del Tris(2-aminociclopent-1-eno-1-carboditioato)-galio. (LETCIZ)	27
Tabla I.4. Parámetros de celda y unidad asimétrica del Ácido 2-aminociclopenteno-1-ditiocarboxi-S-acético (ácido (((2-aminociclopent-1-en-1-il)carbonotioil)tio)acético). (COHZEF)	28
Tabla I.5. Parámetros de celda y unidad asimétrica del Éster metílico del ácido 2-aminociclopenteno-1-ditiocarboxi-S-acético((((2-aminociclopent-1-en-1-il)carbonotioil)tio) éster metílico del ácido acético). (COJBUZ)	28
Tabla I.6. Parámetros de celda y unidad asimétrica del (2-Aminociclopent-1-eno-1-carboditioato)-metil-mercurio(ii). (IHOLEW01)	29
Tabla I.7. Parámetros de celda y unidad asimétrica del Ácido 2-(N-bencilamino)ciclopenteno-1-ditiocarboxílico. (OGUREN)	29

CAPÍTULO II. FUNDAMENTO TEÓRICO DE LA TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN

Tabla. II.1. Sistemas Cristalinos	48
---	----

CAPÍTULO III. CARACTERIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DEL ÁCIDO 2-AMINO-1-CICLOPENTENO-1-DITIOCARBOXÍLICO UTILIZANDO DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE MONOCRISTAL

Tabla III.1 Data cristalográfica y condiciones de la toma de datos de intensidad	59
Tabla III.2. Comparación de algunas distancias derivadas de este estudio con estructuras similares reportadas en la Base de Datos de Cambridge (CSD, 2019. Versión 5.40)	63
Tabla III.3. Figuras de mérito del refinamiento estructural	64

Tabla III.4. Posiciones atómicas y parámetros de temperatura isotrópicos para el ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico	65
Tabla III.5. Parámetros de temperatura anisotrópicos de los átomos no-Hidrógeno	66
Tabla III.6. Distancias de enlace del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico	67
Tabla III.7. Ángulos de enlace del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico	67
Tabla III.8. Comparación de las distancias de enlaces del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico de este estudio con los estudios por difracción de rayos-X de Miyamae y Oikawa (1985) y los cálculos <i>ab initio</i> DFTB realizados en esta molécula por Edward E. Ávila en su tesis doctoral en 2010	70
Tabla III.9. Distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno intra e intermolecular, e interacciones $\pi \cdots \pi$	71

www.bdigital.ula.ve

Introducción

Jean-Marie Lehn en 1978 definió la química supramolecular como la química del enlace no covalente. Esta disciplina estudia la estructura de moléculas con una arquitectura definida y con capacidad de autoensamblarse² mediante el reconocimiento molecular; ejemplos son: las supermoléculas del tipo ambición-huesped y los ensamblajes supramoleculares³ presentes en las estructuras cristalinas, miscelas, etc. Para considerar un sistema supramolecular se debe tomar en cuenta las interacciones supramoleculares; las mismas pueden ser de distinta naturaleza y se clasifican en las interacciones electrostáticas, fuerzas de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones $\pi - \pi$, entre otras⁷⁻⁸. Tomando en cuenta estas propiedades surge la ingeniería de cristales, que busca crear estructuras cristalinas a través de la rigidez y fiabilidad de los sintones supramoleculares, homosintones y heterosintones, con la idea de predecir las características físicas y químicas del material formado¹⁴. Este trabajo se enfoca en el ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico, el cual posee propiedades antifúngicas³⁰ y a su vez es empleado como ligando para coordinar una gran variedad de metales de transición³³⁻³⁴. Este nuevo compuesto con un anillo heterocíclico se obtuvo mediante una síntesis de Schiff²⁵⁻²⁶, siendo factible que el mismo presente un equilibrio del tipo imina-amina. Estructuralmente, en el compuesto se puede ver enlaces de hidrógeno que implican azufre, lo que generalmente se consideran enlaces de hidrógeno débiles en comparación con los del tipo N—H \cdots O, O—H \cdots O y N—H \cdots N, debido a la baja electronegatividad del átomo de azufre. Este tipo de enlace está poco estudiado y puede ser de gran importancia en la química supramolecular, en particular en biomoléculas. Esto despierta la curiosidad de hacer el estudio detallado de la estructura, para así analizar las interacciones que conforman el cristal, por lo que en este trabajo se caracterizará la estructura del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.

Capítulo I
Aspectos Generales

www.bdigital.ula.ve

I. Aspectos Generales

I.1 Química supramolecular e ingeniería de cristales

La química molecular, la química del enlace covalente, se ocupa de descubrir y denominar reglas que rigen las estructuras, propiedades y transformaciones de las especies moleculares ¹. Por otra parte, a partir del estudio de la asociación de macromoléculas complejas con una arquitectura definida y con capacidad de auto ensamblarse, se ha desarrollado una nueva disciplina que va más allá del enlace covalente, conocida como la química supramolecular. Este término fue introducido por Jean-Marie Lehn (premio Nobel en química en 1987), quien en 1978 la definió como: “La química más allá de las moléculas o química del enlace no covalente.”²

La química supramolecular puede dividirse en dos amplias categorías las cuales pueden solaparse entre sí y estas son: 1. Las *supermoléculas*, las cuales son especies oligomoleculares discretas que resultan de la asociación intermolecular de unos pocos componentes; 2. Los *ensambles supramoleculares*, que son entidades polimoleculares que resultan de la asociación espontánea de un número indefinido de componentes dentro de una fase específica, teniendo características macroscópicas que dependen de su naturaleza, como por ejemplo; películas, membranas, vesículas, sólidos cristalinos, entre otros, y a su vez teniendo una organización microscópica bien definida³. Los bloques de construcción que utiliza la química supramolecular para la formación de una supermolécula pueden definirse con los términos de molécula anfitrión y molécula huésped, como se muestra a continuación en la figura I.1⁴:

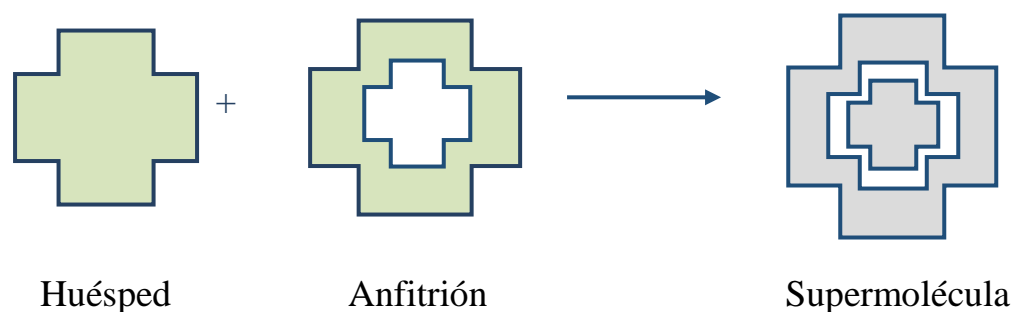


Figura I.1. Formación de una supermolécula.

Las relaciones a través de las cuales se forma un complejo anfitrión/huésped fueron definidas por Cram en 1986:

Los complejos son componentes formados por dos o más moléculas o iones, unidos por fuerzas electrostáticas no covalentes que mantienen una relación estructural iónica. Por lo que el componente anfitrión está definido como una molécula orgánica o ion cuyos sitios de unión convergen en el complejo; y el componente huésped es cualquier molécula o ion cuyos sitios de unión divergen en el complejo⁵.

Por esta razón es que la química supramolecular centra sus investigaciones en las uniones de los componentes mediante fuerzas intermoleculares⁶. Entonces, al considerar un sistema supramolecular es importante tener en cuenta las interacciones supramoleculares; las mismas pueden ser de distinta naturaleza y se clasifican en: electrostáticas (ion-ion, ion-dipolo, ion-dipolo inducido), fuerzas de van der Waals (dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, fuerzas de dispersión de London), enlaces de hidrógeno, interacciones $\pi - \pi$ y efectos hidrofóbicos^{7,8}.

A partir de estas interacciones, se puede preparar nuevos materiales en el estado sólido con propiedades químicas y físicas prediseñadas; a esta disciplina se le ha dado en llamarla “ingeniería de cristales”⁹.

G.R. Desirajú (1989) la definió como:

El entendimiento de interacciones intermoleculares en el contexto de empaquetamiento cristalino y la utilización de tal entendimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas¹⁰.

Un cristal orgánico presenta una mezcla de interacciones isotrópicas y anisotrópicas de distinta magnitud y polarizabilidad¹¹. Las primeras están representadas por interacciones van der Waals o de dispersión de London; y las segundas por enlaces de hidrógeno¹² cuyo rol en algunos cristales moleculares de naturaleza orgánica es preponderante. Por otro lado, en la ingeniería de cristales, los sólidos cristalinos se construyen basándose en la rigidez y fiabilidad de ciertos motivos que aparecen repetitivamente en estructuras cristalinas, conocidos como sintones supramoleculares, siendo considerados estos como los bloques de construcción a partir de los cuales se construyen los sólidos¹³.

Un sintón supramolecular es el modelo que predice las características físicas y químicas del material formado; este modelo se obtiene a partir de la frecuencia de aparición de subunidades estructurales, que son representativos no solo del cristal formado, sino también de los patrones que se desarrollan durante la cristalización¹⁴. Existiendo dos tipos de sintones, aquellos que son el resultado de la interacción entre grupos funcionales auto complementarios (homosintones) y aquellos que están compuestos por grupos

funcionales diferentes pero complementarios entre sí (heterosintones). La figura I.2 muestra algunos sintones supramoleculares representativos.

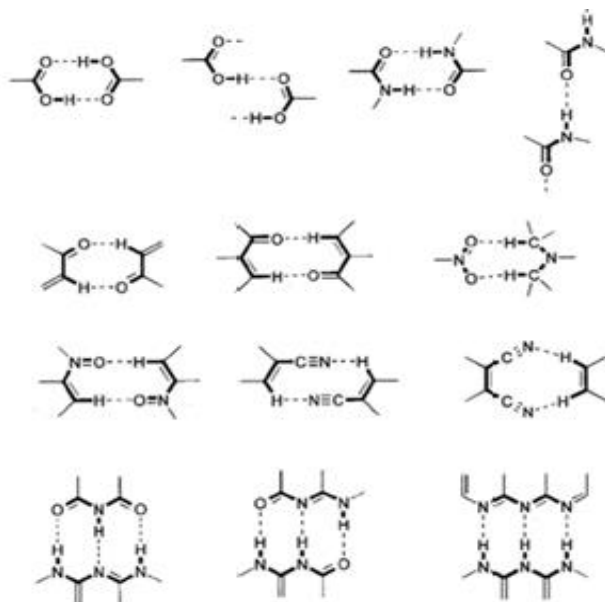


Figura I.2. Sintones supramoleculares entre fragmentos de moléculas.

La síntesis de cocristales ha sido uno de los logros más importantes del concepto de sintón supramolecular. Un cocrystal es una clase de sólido cristalino compuesto por más de una molécula y la unidad irreducible del cristal consiste en un heterosintón¹⁵. Cuando la formación del heterosintón predomina energéticamente sobre el homosintón se obtiene un cocrystal.

I.2. Enlace de Hidrógeno y el radio de Van der Waals

Entre las interacciones intermoleculares destaca el enlace de hidrógeno, al que se le atribuye un rol muy importante en la química supramolecular y en la ingeniería de cristales. Algunos consideran que no es un enlace propiamente dicho, sino una atracción dipolo-dipolo fuerte, en el cual un átomo de hidrógeno sirve como puente entre dos átomos electronegativos, sujetando a uno con un enlace covalente, y al otro, con fuerzas puramente electrostáticas. El enlace de hidrógeno fue propuesto por primera vez por Wendell Latimer y Worth Rodebush en 1920, quienes - usando la teoría del enlace de valencia de Lewis (1923) - explican la naturaleza de la molécula de agua como sigue:

Un par de electrones libres de una molécula de agua puede ejercer la fuerza necesaria sobre un átomo de hidrógeno ubicado en otra molécula de agua, de modo que, las dos moléculas de agua terminan juntándose. Tal explicación equivale a decir que el núcleo de hidrógeno se mantiene entre 2 octetos, constituyendo así un enlace débil.¹⁶

El enlace de hidrógeno está constituido por un donador de hidrógeno (X—H) y un aceptor (A) que interactúan de la forma X—H···A. Se reconoce que esta interacción se hace mayor con el aumento de la electronegatividad de X y A¹⁷. Cuando el hidrógeno se encuentra unido a un átomo muy electronegativo, la nube electrónica se distorsiona considerablemente hacia éste, exponiendo el núcleo del hidrógeno. La fuerte carga positiva del escasamente protegido núcleo del hidrógeno es atraída por la carga negativa del átomo electronegativo de una segunda molécula. Esta atracción tiene una fuerza de unas 5 Kcal/mol, por lo que es mucho más débil que el enlace covalente ~unas 50-100 Kcal/mol~ que lo mantiene unido al primer átomo electronegativo¹⁸. Es, sin embargo, bastante fuerte que otras atracciones dipolo-dipolo, de allí su importancia en el contexto de las interacciones intermoleculares.

Según Pauling (1928)¹⁹, para que un enlace por puente de hidrógeno sea importante, ambos átomos electronegativos deben ser del grupo F, O, N. Sólo es suficientemente positivo un hidrógeno enlazado a uno de estos elementos y sólo estos tres son suficientemente electronegativos para que exista la atracción necesaria. Estos tres elementos deben su efectividad especial a la carga negativa concentrada sobre sus átomos pequeños¹⁹.

En 1960, Pimentel y McClellan²⁰ amplían la definición de enlace de hidrógeno al no incluir en la misma suposición sobre la naturaleza de X y A, pudiendo estos tener baja o poca electronegatividad. De esta manera, se incluyen como enlace de hidrógeno interacciones, p. ej., del tipo C—H···O o C—H···π, denominados enlaces de hidrógeno no convencionales. Hoy día, la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) define el enlace de hidrógeno como una interacción atractiva entre un hidrógeno de una molécula o de un fragmento molecular X-H en el que X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos en la misma o diferente molécula, y en las que hay pruebas de la formación de un enlace²¹.

Un grupo X—H puede estar unidos a más de un aceptor A. Si estos aceptores son A₁ y A₂, entonces la interacción X—H···(A₁, A₂) se conoce como “enlace de hidrógeno bifurcado” (figura I.3); por ende, estos enlaces son descritos mediante las distancias r, d₁, d₂ y los ángulos θ₁, θ₂, θ₃. Asimismo, los enlaces de hidrógeno con tres aceptores se llaman “trifurcados”¹⁶.

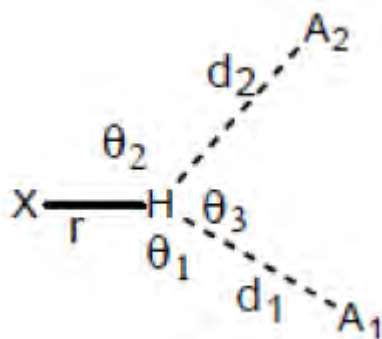


Figura I.3. Parámetros geométricos del enlace bifurcado de hidrógeno.

Las distancias de los enlaces de hidrógeno son asimétricas, es decir, el átomo de hidrógeno no necesariamente se encuentra localizado a la mitad de la distancia entre los átomos puenteados. Sus distancias de enlace varían (medidas desde el átomo de hidrógeno) entre 1,5 Å y 2,6 Å; y la distancia entre dos átomos unidos a través del hidrógeno varía entre 2,4 Å y 3,5 Å¹⁶.

Cada átomo tiene con respecto a otros con los que no esté unido (ya sea en otra molécula o en otra parte de esta) un “tamaño” efectivo, conocido como su radio de van der Waals. A medida que se acercan dos átomos no enlazados, aumenta la atracción entre ellos, que llega al máximo justamente cuando se “tocan”, es decir, cuando la distancia entre los núcleos es igual a la suma de los radios de van der Waals. Si son forzados a juntarse aún más, la atracción es rápidamente reemplazada por repulsión de van der Waals, de modo que los átomos no enlazados aceptan juntarse, pero resisten vigorosamente la sobrecarga¹⁸, esto es importante para comprender la estructura molecular.

Los radios de van der Waals son normalmente mucho mayores que los radios de enlace, ya que existen dos pares de electrones de valencia entre los átomos no enlazados, mientras que existe un solo par entre átomos enlazados. Se ha observado que los radios de van der Waals son próximos a los radios iónicos²².

Estos se emplean para fijar el tamaño de los átomos en los modelos moleculares de espacio lleno. Cada átomo se considera como una esfera truncada (figura I.4).

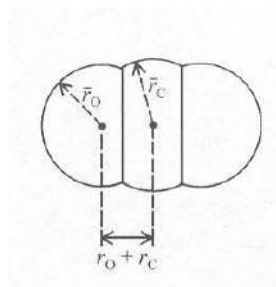


Figura I.4. Radio de Van der Waals del carbono en la molécula del CO_2 .

En la figura I.5 se muestra la tendencia de la energía de enlace de hidrógeno, con respecto a la distancia entre dos átomos, a cierta distancia d se muestra una interacción débil debido a fluctuaciones de la nube electrónica. Si estos átomos son acercados, habrá una fuerte repulsión entre ellos. En este punto de equilibrio atracción-repulsión, la energía potencial tiende a ser más negativa y se le conoce ya como radio de van der Waals²³.

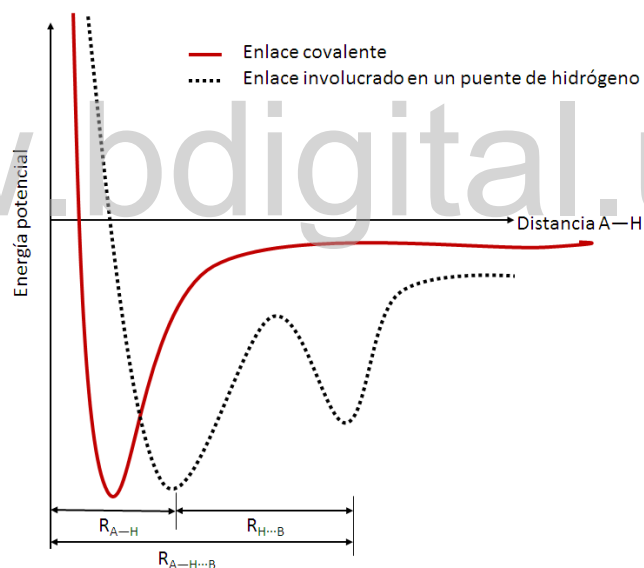


Figura I.5. Perfil de energía en función de la distancia para una interacción bimolecular.

I.3 Tioles y ácidos ditiocarboxílicos

Estos son compuestos orgánicos que contienen átomos de azufre enlazados a átomos de carbono. A menudo se asocian a malos olores, pero muchos de los compuestos más dulces conocidos son derivados de compuestos de este tipo siendo a su vez esenciales para la vida ya que dos de los 20 aminoácidos comunes se caracterizan por tener azufre en su estructura¹⁸.

El azufre pertenece al número atómico 16 de la tabla periódica (anfígenos o calcógenos) junto al oxígeno, esperándose que los compuestos con azufre tengan un comportamiento similar en sus propiedades químicas a los ácidos carboxílicos.

Estos compuestos en general se caracterizan por tener enlaces C—S—C. En comparación con los enlaces C—C, los enlaces C—S son más largos. Los tioles se caracterizan por contener el grupo funcional R-SH, siendo estos estructuralmente similares a los alcoholes; sin embargo, en sus propiedades químicas cambian un poco ya que estos son más nucleófilos, más ácidos y se oxidan con mayor facilidad. Cabe mencionar que a este tipo de compuestos se les denomina también mercaptanos, debido a que el grupo -SH se une fuertemente al elemento mercurio. El átomo de azufre de un tiol es muy nucleofílico, mucho más que el átomo de oxígeno del alcohol. El grupo tiol es bastante ácido, con el pKa habitualmente alrededor de 10 a 11. En la presencia de una base se forma un anión tioleto, que es un potente nucleófilo. Por lo general, los tioles se preparan a partir de halogenuros de alquilo por desplazamiento SN₂ con un nucleófilo de azufre como el anión hidrosulfuro, -SH¹⁸.

Los compuestos con doble enlace entre el carbono y el azufre (C=S) son relativamente poco comunes, pero son compuestos importantes el disulfuro de carbono, el sulfuro de carbonilo y el tiosfeno. Las tiocetonas (RC(=S)R') son poco comunes con sustituyentes alquilo, pero un ejemplo es la tiobenzofenona. Los tioaldehídos son aún más raros, reflejando su falta de protección estérica (el tioformaldehído existe como un trímero cíclico). Las tioamidas, de fórmula R₁C(=S)N(R₂)R₃ son más comunes¹⁸.

Algunos ejemplos de este tipo de compuestos se presentan a continuación en la figura I.6.



Figura I.6. 1. R-cisteína, aminoácido que contiene el grupo tiol. 2. Compuesto en estudio.

I.4 Tautomería Ceto-Enol

Un compuesto carbonílico con su átomo de hidrógeno en su carbono se equilibra rápidamente con su enol correspondiente. Esta rápida interconversión entre dos sustancias es un tipo especial de isomería conocida como tautomería (del griego *tauto* “el mismo”, y *meros* “parte”). Los isómeros individuales se conocen como tautómeros¹⁸.

No se puede confundir tautómeros con formas de resonancia. Los tautómeros son isómeros (compuestos diferentes) con una posición diferente de sus átomos. En condiciones apropiadas sin catalizador, se puede aislar cualquier forma tautomérica individual, como se muestra en la figura I.7.

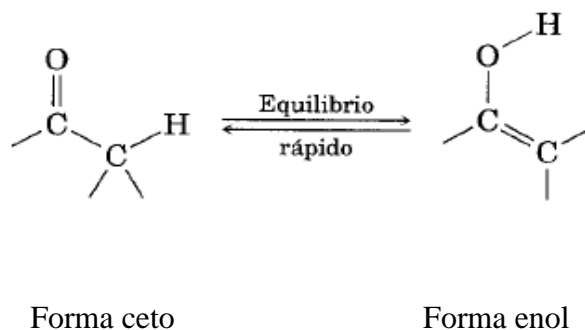


Figura I.7. Formas tautoméricas.

Las formas de resonancia son representaciones diferentes de una misma estructura, con todos los átomos situados en la misma posición, indicando deslocalización de electrones.

Cabe mencionar, que la tautomería ceto-enólica afecta a la estereoquímica en términos generales en las cetonas y aldehidos. Un átomo de hidrógeno en un carbono α se puede perder y volver a ganar a través de la tautomería ceto-enólica; a este hidrógeno se le denomina *eolizable*. Si un átomo de carbono asimétrico tiene un átomo de hidrógeno eolizable, una traza de ácido o de base permite que el carbono invierta su configuración, actuando el enol como intermediario. El resultado es una mezcla racémica (o bien una mezcla de diastereómeros en equilibrio)¹⁸.

Ahora bien, con respecto a la reactividad entre los iones enolato y enoles, los primeros son más útiles; ya que normalmente no es posible aislar los enoles puros. Por lo general se generan sólo como intermediarios de vida corta, en baja concentración. En cambio, las soluciones estables de iones enolato puros son fáciles de preparar a partir de la mayor parte de los compuestos carbonílicos mediante una reacción con una base fuerte y los iones enolato son bastantes más reactivos que los enoles presentando una diversidad de reacciones. Por otro lado los enoles son neutros; y los enolatos tienen carga negativa resultando mejores nucleófilos. Así, el átomo de carbono de un ion enolato es muy reactivo ante los electrófilos.

1.5 Enlaces de Hidrógeno que contienen Azufre

Los enlaces de hidrógeno que implican azufre generalmente se consideran enlaces de hidrógeno débiles en comparación con los $N-H\cdots O$, $O-H\cdots O$ y $N-H\cdots N$. Esto debido a la baja electronegatividad del átomo de azufre. Sin embargo, la definición dada por la IUPAC para el enlace de hidrógeno establece que: “El enlace de hidrógeno es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular X-H, en el que X marca una diferencia de electronegatividad ante el átomo de hidrógeno.” Por lo que al ir aumentando la electronegatividad del átomo X se aumenta la fuerza del enlace de hidrógeno²⁴. Con esto se quiere decir que, así como se forman los enlaces nombrados anteriormente, los cuales son de gran importancia en la química supramolecular y en el diseño de nuevas estructuras biomoleculares, se puede llevar a cabo la formación de enlaces de hidrógeno con el azufre; aunque siendo estos más débiles, al ser el azufre un átomo menos electronegativo.

En estudios recientes se investiga la formación de este enlace de hidrógeno por el caso que involucra a átomos de azufre buscando comprender sus propiedades, como son: direccionalidad, el carácter iónico o covalente y energías de enlace. Platts *et al.* (1996) sugieren que, en este tipo de enlace, los átomos de azufre del H_2S y el H_2CS son aceptores de enlaces de hidrógeno débiles comparados con el átomo de

oxígeno que se encuentra presente en la molécula de agua. Por otra parte, el azufre prefiere formar enlaces de hidrógeno perpendiculares, mientras que el oxígeno forma enlaces de hidrógeno lineales. La fuerza y aparición de este tipo de enlace también ha sido estudiada por Zhou *et al.* (2009), quienes analizaron los parámetros geométricos de 500 estructuras de proteínas que presentan este tipo de enlace, concluyendo que en el caso de dipéptidos que contienen metionina, los enlaces amida-N-H---SH son incluso más fuertes que los enlaces amida-N-H---O = CH. El azufre no solo es un posible aceptor de enlaces de hidrógeno, sino que el grupo S-H también es un donador muy bueno y es capaz de formar una variedad de enlaces de hidrógeno²⁴.

I.6 El ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico, como ligando base de Schiff

Una base de Schiff es una amina que se forma, por lo general, por la condensación de un grupo carbonilo y una amina, generando un doble enlace carbono-nitrógeno²⁵⁻²⁶ como se muestra en la figura I.8.

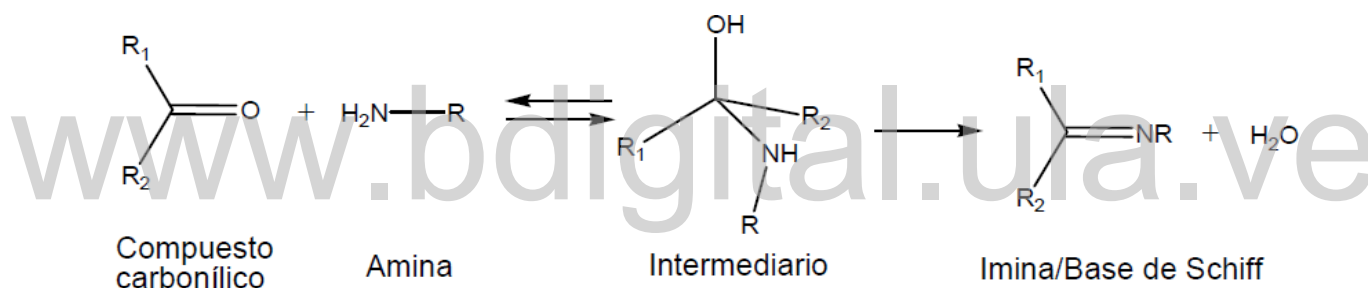


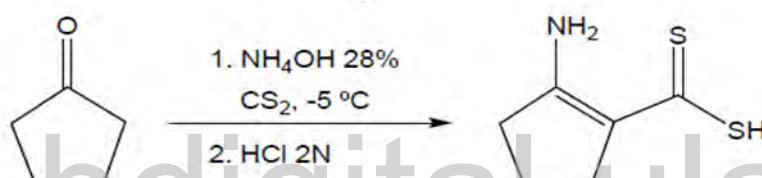
Figura I.8. Reacción clásica vía base de Schiff.

Los ligandos base de Schiff son muy importantes debido a que su síntesis es relativamente sencilla, son estables y además poseen nitrógeno, azufre o fósforo, dando origen a compuestos con diversidad de mordidas²⁷; esta cualidad permite interesantes aplicaciones ya que, además, puede acomplejarse con casi todos los metales de transición en distintos estados de oxidación. Cabe mencionar que los complejos de metales de transición que se forman a partir del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico, han recibido considerable atención desde inicios de la década de 1970, debido a sus diversas aplicaciones analíticas y propiedades antifúngicas. Sin embargo, su Química de Coordinación no ha sido del todo comprendida debido a su naturaleza bidentada ya que tiene posibilidad de coordinación tanto como $[\text{NS}]^{-1}$ como $[\text{SS}]^{-1}$. Aunque hay dos estudios cristalográficos, de Mackay *et al* (1978)²⁸ y de Bharadwaj *et al* (1987)²⁹ que demuestran la preferencia de quelación vía $[\text{SS}]^{-1}$ tanto

para átomos duros como para blandos. En base a este contexto la formación de este tipo de complejos presenta una gran variedad de aplicaciones, especialmente en catálisis y en reacciones enzimáticas de sistemas biológicos, así como modelos que simulen la actividad del sitio activo de una proteína.

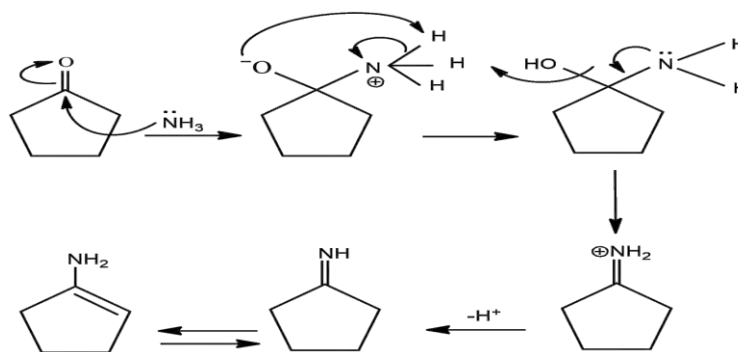
I.7 Síntesis del material

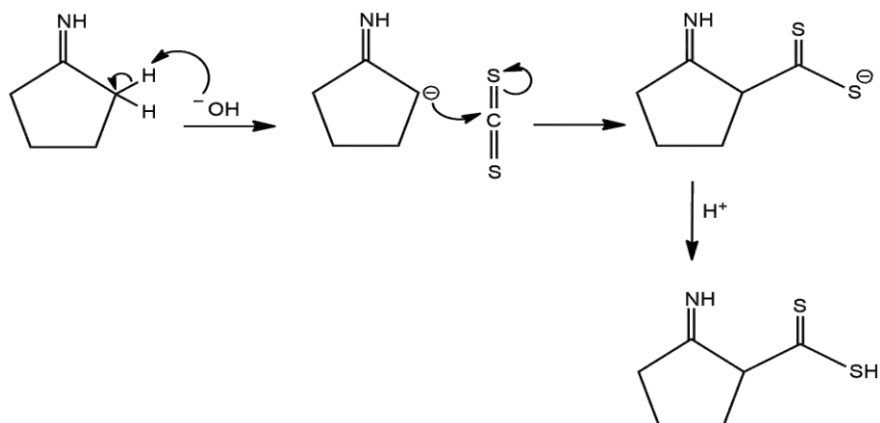
Esta síntesis, desarrollada por Contreras *et al.*⁴¹, en el laboratorio de organometálicos de la Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias, constó de dos pasos sucesivos: en el primer paso se obtendrá la sal de amonio mezclando 25 mL (0,3 mol) de ciclopentanona, disuelta en 100 mL de hidróxido de amonio (28%), con 28 mL (0,5 mol) de disulfuro de carbono. Después de 24 horas de reacción a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ con agitación constante, se obtendrá la sal de amonio. En el segundo paso el producto se disolverá en agua, se acidificará la solución hasta $\text{pH}\approx 4$ con HCl 2N, obteniéndose así el ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico, según la reacción:



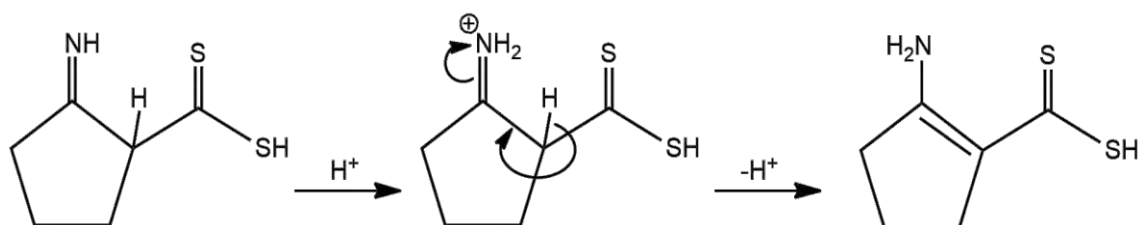
I.8 Diagrama de síntesis del posible equilibrio amino-imino

En principio, el compuesto en estudio puede existir en dos formas tautoméricas: en forma libre sin coordinación y a su vez tiene el potencial de coordinarse de manera bidentada con iones metálicos como se ha mencionado anteriormente. A continuación, se muestra el diagrama de reacción mediante el cual se obtiene el ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico. Tomándose en cuenta básicamente que, en condiciones adecuadas, el amoniaco o una amina primaria reaccionan con una acetona o un aldehído para formar una imina.

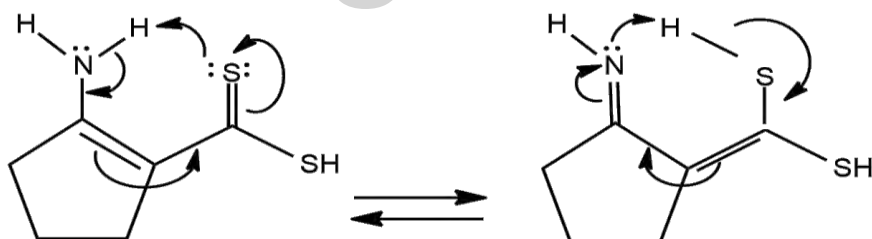




Seguidamente se lleva a cabo una reacción catalizada vía ácida, obteniéndose la estructura de interés:



Finalmente se lleva a cabo el equilibrio imina-enamina donde se observa que se intercambia un protón con el azufre, para así obtener el producto en estudio:



I.9 Antecedentes

I.9.1 Compuestos ditiocarbamatos

En investigaciones previas se ha encontrado que el ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico sintetizado por Takeshima y colaboradores ejerce una marcada acción antifúngica³⁰.

El ácido ditiocarbamato, H_2NCSSH (figura I.9), compuesto altamente inestable en su estado libre, fue sintetizado en la década de los años 20³¹ para acelerar la acción del azufre en los insecticidas.

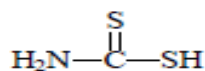
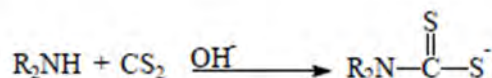


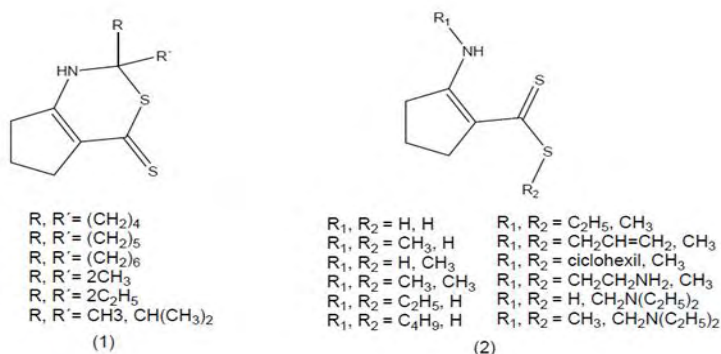
Figura I.9. Fórmula estructural del ácido ditiocarbamato.

Frear (1955), comprobó que algunos de sus derivados metálicos, más estables, presentaban propiedades antifúngicas. Estos derivados metálicos, denominados fungicidas ditiocarbamatos (DTC), son fácilmente producidos por tratamiento de aminas alifáticas primarias y secundarias, con disulfuro de carbono (CS_2) en solución alcalina, según la reacción³¹:



I.9.2 Complejos con Ligandos nitrógenos-sulfurados

La síntesis de compuestos nitrógeno-sulfurado ha sido objeto de estudio desde finales de la década de los sesenta con los trabajos de Takeshima³² y principios de los setenta con Bordás³⁰, quienes sintetizaron una familia de este tipo de compuestos (figura I.10).

Figura I.10. Compuestos nitrógeno-sulfurados sintetizados por: (1) Takeshima *et al.*; (2) Bordás *et al.*

En los noventa resaltan los trabajos de Raper *et al.* (1994)³³ y Bahradwaj *et al.* (1997)³⁴ donde se sintetizan novedosos proligandos nitrógeno-sulfurados y sus complejos de metales de transición (figura I.11). En todos los casos se ha aprovechado las herramientas que ofrece la síntesis orgánica moderna.

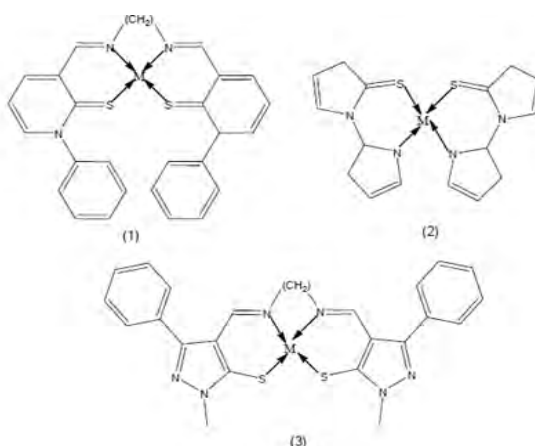


Figura I.11. Complejos de ligandos nitrógeno-sulfurados. (1) y (2) Raper *et al*; (3) Bahradwaj *et al*.

En el laboratorio de Organometálicos de La Universidad de los Andes, desde 1999, se ha desarrollado una línea de investigación con la finalidad de adelantar trabajos en la síntesis y caracterización de ligandos nitrógeno sulfurados tanto bidentados como tetradentados del tipo $[NS]^{1-}$, $[SS]^{1-}$ y $[N_2S_2]^{2-}$ y sus complejos con metales de transición. Dicha investigación, ha llevado a la síntesis de una serie de ligandos bidentados y tetradentados derivados de la ciclopentanona tipo *N*- y *N,N'*-alquil(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo, etilo, propilo, butilo, alilo y bencilo, reportados por Contreras *et al*. (2004)³⁵⁻³⁹

Adicionalmente se ha llevado a cabo la síntesis de proligandos del tipo ácido *N* alquil-2-amino-1-ditiocarboxílico, quedando abierto el estudio de su química de coordinación⁴⁰ (figura I.12).

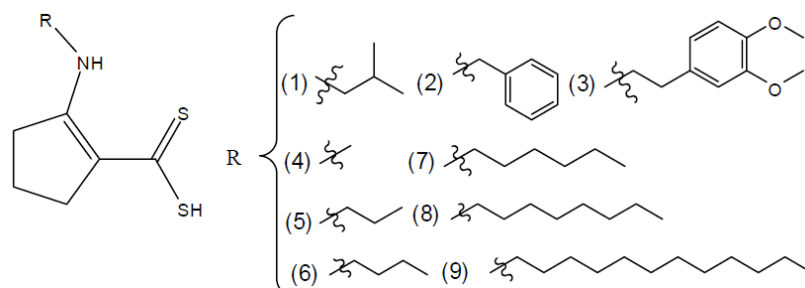


Figura I.12. Proligandos del tipo ácido *N*-alquil-2-amino-1-ditiocarboxílico sintetizados en el laboratorio de organometálicos: R = (1) isobutilo; (2) bencilo; (3) 2-(3,4-dimetoxifenil)etilo; (4) metilo; (5) propilo; (6) butilo; (7) hexilo; (8) octilo; (9) dodecilo.

I.9.3 Estructuras cristalinas que involucran el ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico

Se realizó una búsqueda en la base de datos de Cambridge (CSD, 2019. Versión 5.40) utilizando como esqueleto molecular el ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-tiocarboxílico mostrado en la siguiente figura I.13:

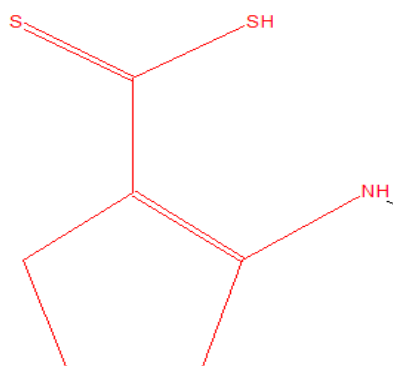


Figura I.13. Esqueleto molecular del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.

Se encontraron 38 reportes de estructuras de compuestos derivados del ácido en estudio como sustituyente y como ligando en compuestos de coordinación. A partir de estos se seleccionaron 7 estructuras cuyo nombre IUPAC (REFCODE) y parámetros de celda se describen en las siguientes tablas:

Tabla I.1. Parámetros de celda y unidad asimétrica del ácido 2-iminociclopentano-ditioico⁴¹. (DEFYUI).

Parámetros de celda	Unidad asimétrica
---------------------	-------------------

<p> $a = 13.265(1) \text{ \AA}$ $b = 10.310(1) \text{ \AA}$ $c = 12.198(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 114.03(1)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$ $V = 1523.64 \text{ \AA}^3$ $Z = 8$ Grupo espacial: $A2/a$ (N°15) Celda: Monoclónica </p>	
---	--

Tabla I.2. Parámetros de celda y unidad asimétrica del Bis(2-aminociclopent-1-en-1-il)ditioperoxidoanhidrido⁴². (ALENAI).

Parámetros de celda	Unidad asimétrica
<p> $a = 12.0283(13) \text{ \AA}$ $b = 8.2692(9) \text{ \AA}$ $c = 14.3216(15) \text{ \AA}$ $\beta = 102.017(2)^\circ$ $V = 1393.27(26) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$ Grupo espacial: $P2_1/n$ (N°14) Celda: Monoclónica </p>	

Tabla I.3. Parámetros de celda y unidad asimétrica del Tris(2-aminociclopent-1-eno-1-carboditioato)galio⁴³. (LETCIZ).

Parámetros de celda	Unidad asimétrica

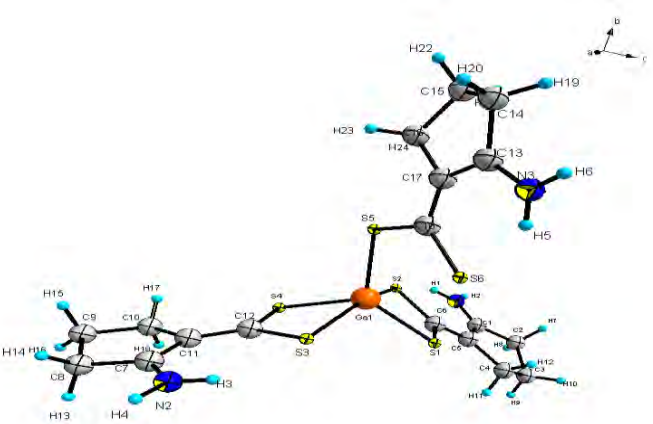
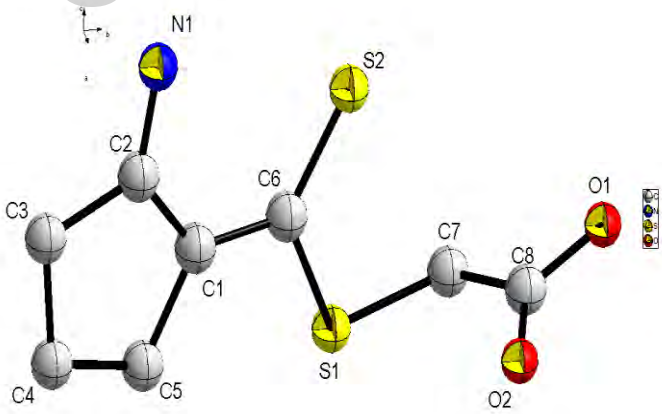
<p> $a = 12.6050(17) \text{ \AA}$ $b = 10.5038(15) \text{ \AA}$ $c = 17.814(2) \text{ \AA}$ $\beta = 98.654(3)^\circ$ $V = 2331.73(53) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$ Grupo espacial: $P2_1/c$ (N°14) Celda: Monoclónica </p>	
--	--

Tabla I.4. Parámetros de celda y unidad asimétrica del Ácido 2-aminociclopenteno-1-ditiocarboxi-S-

Parámetros de celda	Unidad asimétrica
<p> $a = 7.806(2) \text{ \AA}$ $b = 11.991(2) \text{ \AA}$ $c = 11.074(2) \text{ \AA}$ $\beta = 101.34(2)^\circ$ $V = 1016.31(37) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$ Grupo espacial: $P2_1/n$ (N°14) Celda: Monoclónica </p>	

acético (ácido (((2-aminociclopent-1-en-1-il)carbonotioil)tio)acético)⁴⁴. (COHZEF).

Tabla I.5. Parámetros de celda y unidad asimétrica del Éster metílico del ácido 2-aminociclopenteno-1-ditiocarboxi-S-acético((((((2-aminociclopent-1-en-1-il)carbonotioil)tio) éster metílico del ácido acético)⁴⁴. (COJBUZ).

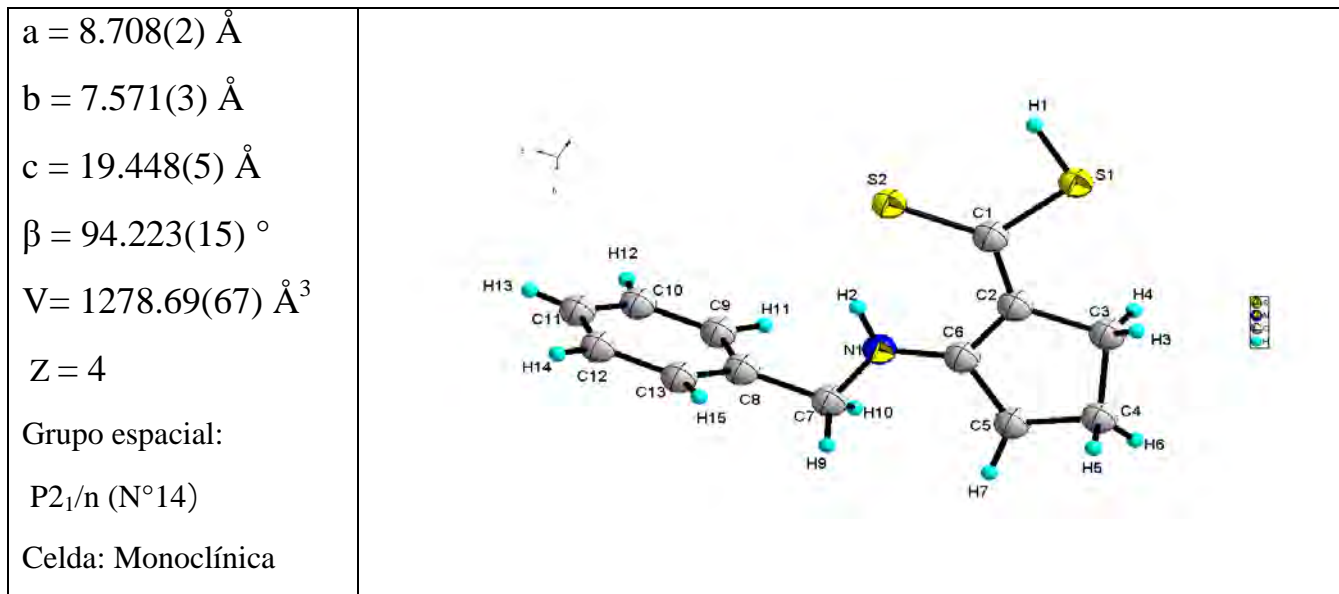
Parámetros de celda	Unidad asimétrica
$a = 7.844(2) \text{ \AA}$ $b = 8.388(3) \text{ \AA}$ $c = 17.488(6) \text{ \AA}$ $a/b = 0.9351$ $b/c = 0.4796$ $c/a = 2.2295$ $V = 1150.63(64) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$ Grupo espacial: $P2_12_12_1$ (N°19) Celda: Ortorrómbica	

Tabla I.6. Parámetros de celda y unidad asimétrica del (2-Aminociclopent-1-eno-1-carboditioato)-metil-mercurio(ii)⁴⁵. (IHOLEW01).

Parámetros de celda	Unidad asimétrica
$a = 7.4810(6) \text{ \AA}$ $b = 12.2434(10) \text{ \AA}$ $c = 10.8863(9) \text{ \AA}$ $\beta = 108.526(2)^\circ$ $V = 945.44(13) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$ Grupo espacial: $P2_1/n$ (N°14) Celda: Monoclónica	

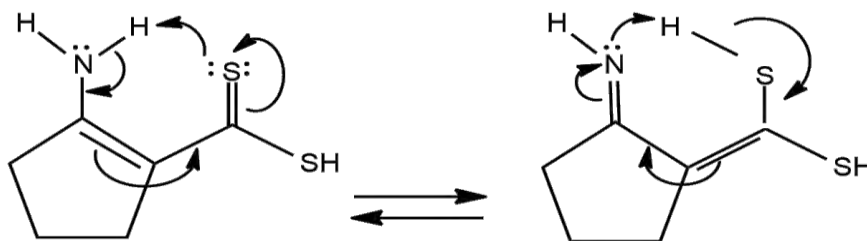
Tabla I.7. Parámetros de celda y unidad asimétrica del Ácido 2-(N-bencilamino)ciclopenteno-1-ditiocarboxílico⁴⁶. (OGUREN).

Parámetros de celda	Unidad asimétrica



I.10 Planteamiento del problema

En los antecedentes de este trabajo se hizo evidente que el estudio de compuestos que presenten grupos tiol o ácidos ditiocarboxílicos son de interés científico ya que pueden ser utilizados como ligandos para la formación de complejos metálicos. Estos complejos presentan una gran variedad de aplicaciones, especialmente en catálisis y en reacciones enzimáticas de sistemas biológicos. Además, provee modelos sencillos en los que se puede, p. ej. simular la actividad del sitio activo de una proteína³⁵⁻³⁹, o investigar la naturaleza y propiedades de las interacciones intermoleculares del tipo enlace de hidrógeno en las que el azufre actúa como donador o aceptor. Esta interacción difiere en algunos aspectos de los enlaces de hidrógeno más estudiados, aquellos en el que el átomo aceptor o donador es un átomo de O o de N²⁴. Por ello, se propone en este trabajo determinar la estructura molecular y cristalina del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico, empleando difracción de rayos-X de monocristal. Este nuevo compuesto se obtuvo mediante una síntesis base de Schiff²⁵⁻²⁶ por lo que es factible que el mismo presente un equilibrio del tipo imina-amina como se muestra en el diagrama siguiente:



Como puede verse en el diagrama de reacción, al establecerse el equilibrio imina-amina se afecta de alguna manera las características geométricas de la molécula del compuesto en estudio, haciendo que se acorten o alarguen enlaces y se modifiquen ángulos. Se puede dar el caso de que ambas formas tautoméricas coexistan en el cristal. Por lo tanto, se plantea el estudio detallado de la geometría de la molécula para indagar sobre la prevalencia de los tautómeros en la estructura cristalina. Además, es relevante analizar el empaquetamiento cristalino y estudiar posibles interacciones del tipo S—H···N, N—H···S, e interacciones de otra naturaleza, y su contribución a la formación del cristal.

I.11 Hipótesis

Con datos de difracción de rayos-X de suficiente calidad se hace posible el estudio detallado de la estructura molecular y cristalina del compuesto ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico, con el propósito de indagar sobre el equilibrio imina-amina y de la posible formación de enlace de hidrógeno que involucren átomos de azufre, así como de interacciones de otra naturaleza que contribuyan al empaquetamiento cristalino del mismo.

I.12 Objetivos

I.12.1 Objetivo General

Caracterizar estructuralmente el ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.

I.12.2 Objetivos específicos

1. Determinar la estructura cristalina del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico utilizando datos de difracción de rayos-X de monocristal.
2. Analizar estructuralmente el equilibrio imina-amina.
3. Estudiar su empaquetamiento cristalino.

www.bdigital.ula.ve

Referencias Bibliográficas

1. Lehn, J. M. (1988). Supramolecular chemistry scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English*, 27(1), 89-112.
2. Adabe, S. & Aramendia, P. (2004). *Química 2. Química en acción*. Ediciones Colihue SRL. Buenos Aires 366p.
3. Lehn, J. M. (1995). *Supramolecular chemistry. Concepts and Perspectives*. Ed. VCH. Weinheim.
4. Katsuhiko, A., & Kunitake, T. (2006). *Supramolecular Chemistry-Fundamentals and Applications*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 208p.
5. Steed, J. W., & Atwood, J. L. (2013). *Supramolecular chemistry*. John Wiley & Sons.

6. Stenke J. y Vilar R. Supramolecular Chemistry of Nanomaterials Dirección: <http://www.ch.ic.ac.uk/local/organic/tutorial/steinke/SP-Nano-lecture1.pdf> Fecha de consulta: 15/06/2018.
7. Glusker, J. P. (1995). Intermolecular interacciones around functional groups in crystals: data for modeling the binding of drugs to biological macromoleculas. *Acta Crystallographica Section D*, 51(4), 418-427.
8. Nangia, A., & Desiraju, G. R. (1998). Supramolecular structures – Reason and imagination. *Acta Crystallographica Section A*, 54(6-1), 934-944.
9. Medina, M. A., (2008). Síntesis y determinación de la estructura cristalina y molecular de derivados N-carbomilo e hidantoina de L-alanina: Química supramolecular e ingeniería de cristales. Interacciones no covalentes. Tesis Lic. Química. Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Mérida-Venezuela.
10. Desirajú, G. R., & Parshall, G.W. (1989). Crystal Engineering: The desing of organic solids. *Materials science monographs*, 54 p.
11. Desirajú, G. R., Vittal, J. J., & Ramanan, A. (2011). *Crystal engineering: a textbook*. World Scientific.
12. Ávila, E., & Mora, A. J. (2004). El enlace puente de Hidrógeno y sus aplicaciones. VII Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química. Mérida-Venezuela.
13. Desirajú, G. R. (2008). *The crystal as a supramolecular entity*. John Wiley & Sons.
14. Desirajú, G. R. (2010). Crystal engineering: A brief overview. *Journal of Chemical Sciences*, 122(5), 667-675.
15. A. Mukherjee. (2015). Building upon Supramolecular Synthons: Some Aspects of Crystal Engineering. *Crystal Growth & Design*, 15(6), 3076-3085.
16. Sarauz M. (2017). Síntesis y caracterización estructural del derivado de N-carbamilo del aminoácido natural L-isoileucina. Tesis Lic. Química. Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Mérida-Venezuela.
17. Vasudevan, D. M., & Sreekumari, S. (2012). *Texto de Bioquímica para Estudiantes de Medicina*. JP Medical Ltd. Sexta edición. Editorial Cuéllar Ayala. Guadalajara, Jalisco, México. 625 p.
18. Morrison y Boyd. (1998). *Química orgánica*. Quinta edición. Pearson Addison Wesley. New York.

19. Pauling, L. (1928). The shared-electron chemical bond. *Proceedings of the national academy of sciences*, 14(4), 359-362.
20. Pimentel, G. C., & Spratley, R. D. (1969). *Chemical bonding clarified through quantum mechanics*, Holden Day, Inc, San Francisco-E.U.A.
21. Arunan, E., Desiraju, G. R., Klein, R. A., Sadlej, J., Scheiner, S., Alkorta, I., & Kjaergaard, H. G. (2011). Defining the hydrogen bond: An account. *Pure and applied chemistry*, 83(8), 1637-1641.
22. Ira N. Levine. (2002). *Fisicoquímica*. Quinta edición. Mc Graw Hill, Madrid. 1131p.
23. Guillén, M., (2013). *Cristalización y caracterización estructural mediante técnicas de difracción de rayos-X del ácido 2-metilhipúrico y la picolinamida*. Tesis Lic. Química. Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Mérida-Venezuela.
24. Biswal, H. S. (2015). Hydrogen Bonds Involving Sulfur: New insights from ab initio calculations and gas phase laser spectroscopy. *In Noncovalent forces*. Springer, Cham, 15-45 pp.
25. Wade, L.G. (2004). *Química Orgánica*. Quinta edición, Pearson Educación y Prentice Hall. Madrid. 584 p.
26. Marcano, D., & Cortés L. (2004). *Química Orgánica*. Segunda edición. Torino. Caracas-Venezuela. 599 p.
27. Kannan, S., Ramesh, R. (2006). Synthesis, characterization, catalytic oxidation and biological activity of ruthenium(III) Schiff base complexes derived from 3-acetyl-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione. *Polyhedron* 25(16), 3095–3103.
28. Mackay, M. F., O'connor, M. J., & Oliver, P. J. (1978). Crystal and molecular structure of tris (2-aminocyclopentene-1 dithiocarboxylato)-cobalt(III) monoacetone. *Journal of Crystal and Molecular Structure*, 8(4), 161-174.
29. Bharadwaj, P. K., & Musker, W. K. (1987). A 1,1-Dithiocarboxylate ligand with an easily derivatizable group. Synthesis and structure of tris [2-(ethylamino) cyclopentent-1-ene-1-dithiocarboxylato]bismuth(III). *Inorganic Chemistry*, 26(9), 1453-1455.
30. Bordas, B., Sohár, P., Matolcsy, G., & Berencsi, P. (1972). Synthesis and antifungal properties of dithiocarboxylic acid derivatives. II. Novel preparation of 2-alkilamino-1-cyclopentene-1-dithiocarboxylic acids and some of the derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 37(11), 1727-1730.

31. Frear, D. E. (1955). *Chemistry of the pesticides*. D. Van Nostrand Co. Inc.: New York.
32. Takeshima, T., Yokoyama, M., Imamoto, T., Akano, M., & Asaba, H. (1969). Reaction of active methylene compounds with carbon disulfide in the presence of ammonia. III. Reaction of cyclopentanone and cycloheptanone. *The Journal of Organic Chemistry*, 34(3), 730-732.
33. Raper, E.S. (1994). Copper complexes of heterocyclic thioamides and related ligands. *Coordination chemistry reviews*, 129(1-2), 91-156.
34. Mandal S., Das G., Singh R., Shukla R., & Bharadwaj, P.K. (1997). Synthesis and studies of Cu (II)-thiolato complexes: bioinorganic perspectives. *Coordination Chemistry Reviews*, 160, 191-235.
35. Contreras R. R. (1999). Complejos del tipo N_2S_2 , Biomimética del entorno metálico en plastocianinas. Tesis Lic. Química. Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Mérida-Venezuela.
36. Colt G. C. (2002). Síntesis y caracterización de complejos del tipo [N-alkil-(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de etilo M (II), con M (II) = Cu, Ni y Co. Aplicaciones en biomimética de entornos metálicos. Tesis Lic. Química. Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Mérida-Venezuela.
37. Contreras, R. R., Fontal B., Bahsas A., Suárez T., Reyes M., Bellandi F., & Cancines, P. (2004). Synthesis of copper, nickel and cobalt complexes containing a new N_2S_2 ligand: benzyl-N, N'-alkylbis (2- amino -1-ciclopentencarbodithioate). *Transition metal chemistry*, 29(1), 51-55.
38. Contreras R. R. (2004). Síntesis, caracterización y Biomimética de nuevos complejos de cobre (II), níquel (II), cobalto (II), platino (II) y plomo (II) con 85 ligandos nitrógeno-sulfurados del tipo $[NS]^{1-}$ y $[N_2S_2]^{2-}$. Tesis doctoral. Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Mérida-Venezuela.
39. Contreras, R. R., Fontal B., Bahsas A., Reyes M., Bellandi F., Suárez T., & Cancines, P. (2006). Nueva estrategia de síntesis del 2-amino-1-ciclopentencarboditioato de propilo y de los proligandos derivados tipo $[N_2S_2]^{2-}$. *Avances en Química*, 1(2): 9-14pp.
40. Misal L. (2008). Síntesis vía microondas del proligando bidentado ácido N-bencil-2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico y estudio de su química de coordinación frente a: Cobalto(II), Níquel(II), Cobre(II) y Paladio(II). Tesis Lic. Química. Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Mérida-Venezuela.

41. Miyamae, H. & Oikawa, T. (1985). Structure of 2-iminocyclopentanedithioic acid. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 41(10), 1489-1490.
42. Samanta, S., Ray, S., Ghosh, A. B., & Biswas, P. (2016). 3, 6-Di (pyridin-2-yl)-1, 2, 4, 5-tetrazine (pytz) mediated metal-free mild oxidation of thiols to disulfides in aqueous medium. *RSC Advances*, 6(45), 39356-39363.
43. Ghosh, A. B., Saha, N., Sarkar, A., Dutta, A. K., Satra, J., & Adhikary, B. (2018). Single source precursor driven phase selective synthesis of Au–CuGaS 2 heteronanostructures: an observation of plasmon enhanced photocurrent efficiency. *Dalton Transactions*, 47(4), 1071-1081.
44. Garcia Montalvo, V., Santana Valdes, M. A., Hernandez Gonzalez, S., Espinosa Perez, G., & Cea Olivares, R. (2000). The crystal and molecular structure of 2-aminocyclopentene-1-dithiocarboxy-S-acetic acid and its methyl ester. *Indian Journal of Chemistry*. 39,177.
45. Lai, C. S., & Tiekink, E. R. (2003). Supramolecular association in organomercury (ii) 1, 1-dithiolates. Complementarity between Hg··· S and hydrogen bonding interactions in organomercury (ii) 2-amino-cyclopent-1-ene-1-carbodithioates. *CrystEngComm*, 5(44), 253-261.
46. Tarassoli, A., Asadi, A., & Hitchcock, P. B. (2002). Synthesis and crystal structures of new complexes of di- and tribenzyltin N-ethyl and N-benzyl-2-amino cyclopent-1-ene-1-carbodithioates. *Journal of organometallic chemistry*, 645(1), 105-111.

Capítulo II

Fundamento teórico de la técnica de caracterización

www.bdigital.ula.ve

II. Fundamento teórico 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. El desarrollo de la Cristalografía como una ciencia moderna es el resultado de un esfuerzo experimental y teórico que abarca más de trescientos años de investigación. Desde las primeras mediciones de las caras de cristales de cuarzo realizadas por Nicolaus Sentó en el siglo XVII hasta las recientes determinaciones de las estructuras cristalinas de complejas moléculas biológicas, los científicos han recorrido un apasionante camino en el que poco a poco se han ido revelando los secretos del orden y las propiedades de los cristales¹. Por lo que, a partir de estos avances significativos, en 1895, Wilhelm Conrad Röntgen, mientras experimentaba con un

Laboratorio de Cristalografía. 39

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 origen y su naturaleza, siendo galardonado con el Premio Nobel de Física en 1901².

Poco después, en 1906, Arnold Johannes, Wilhelm Sommerfeld y el discípulo de Max Planck, Max von Laue, se unieron al grupo de investigación sobre rayos-X. Uno de los objetivos que tenía este grupo era confirmar la naturaleza ondulatoria de los rayos-X mediante la determinación de su longitud de onda. El problema es que parecía que los rayos-X tenían una longitud de onda tan pequeña que no era posible fabricar una rejilla con las dimensiones necesarias para que se observara la difracción. Así, estaban las cosas cuando a principios de 1912, Laue comenzó a pensar sobre lo que ocurriría si se utilizara un cristal como una rejilla para difractar los rayos-X. Por lo que el experimento consistió en colocar un cristal de sulfato de cobre delante de un haz de rayos-X previamente colimado y ver qué es lo que quedaba impreso en unas placas fotográficas situadas detrás del cristal.

El resultado del experimento no dejó lugar a dudas: la placa fotográfica mostraba una distribución de manchas alrededor de una mancha central más grande producida por la incidencia directa del haz de rayos-X, figura II.1:

www.bdigital.ula.ve

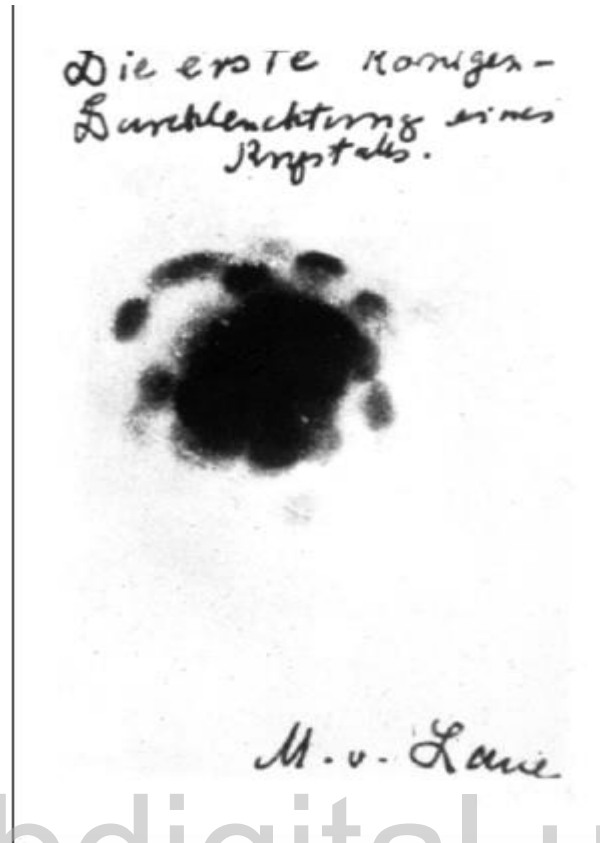


Figura II.1. Fotografía de la primera difracción de rayos-X firmada por Max von Laue. Esta difracción se realizó empleando un cristal de sulfato de cobre. La mancha central corresponde a la impresión de la placa fotográfica por el rayo directo mientras que el resto de las manchas fueron producidas por los rayos X difractados por los planos del cristal.

Según von Laue³, si se consideraba 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 μ , entonces cada uno de los átomos comenzarán a emitir radiación en forma de haces de ondas esféricas, como se muestra en la figura II.2. De esta manera, las ondas dispersadas desde los átomos se expandirán hasta que ellas interfieran las unas con las otras, dicha interferencia será constructiva cuando dos frentes de onda tengan una diferencia de camino recorrido igual a un número entero de longitudes de onda. Los ángulos de las ondas dispersadas dependerán solo de las diferentes relaciones periódicas entre los átomos que conforman un cristal¹.

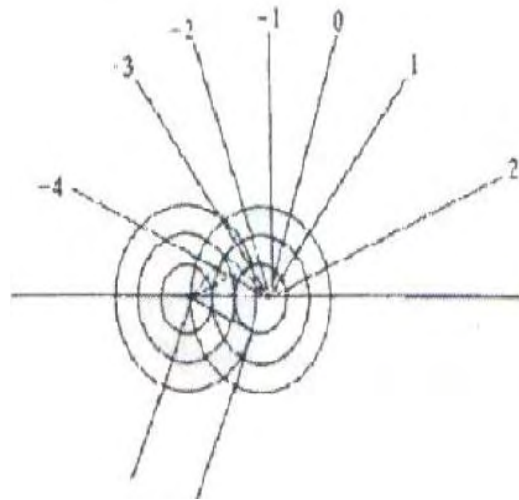


Figura II.2. Expansión de un frente de ondas cuando un haz de rayos-X incide sobre átomos dispersos.

De esta manera quedaban demostrados dos hechos fundamentales: 1. El carácter ondulatorio de los rayos-X y 2. El orden periódico de las estructuras de los cristales⁴.

La segunda de estas conclusiones del experimento de Laue ponía el broche experimental a toda la teoría cristalográfica desarrollada desde el siglo XVII, proporcionándole una sólida base física.

Por ello Max von Laue obtuvo el premio nobel de la Física en 1914, pero quedaba mucho por hacer.

Una vez que se había demostrado que los cristales estaban constituidos por una disposición ordenada y periódica de átomos, se planteó la posibilidad de determinar las posiciones de esos átomos. El principal problema con el que se enfrentaron entonces los cristalógrafos fue que no existía lentes para rayos-X y, por lo tanto, no se puede construir un microscopio que empleando los rayos difractados por los cristales sirva para obtener imágenes amplificadas de sus estructuras¹. Debido a ello, la reconstrucción de una estructura cristalina a partir de rayos que están difractados ha de hacerse mediante métodos matemáticos y los primeros que propusieron un modelo de estructura cristalina a partir de patrones de difracción experimentales fueron William Henry Bragg y su hijo William Laurence Bragg⁴.

Las aportaciones de los Bragg condujeron rápidamente al desarrollo de lo que hoy se conoce como cristalografía de rayos-X, una fructífera rama de la cristalografía que se ocupa de determinar las estructuras cristalinas de todos los compuestos, tanto de los que se encuentran en la naturaleza, como los que se sintetizan. Gracias al análisis de infinidad de patrones de difracción actualmente se conocen las estructuras cristalinas de aproximadamente un millón de compuestos químicos, los cuales se clasifican en minerales, aleaciones metálicas, compuestos inorgánicos, compuestos orgánicos más o

menos simples y macromoléculas biológicas. Toda esta información estructural se encuentra disponible en diversas bases de datos y constituye un conocimiento extraordinario sobre la organización de buena parte de la materia que forma el mundo en que vivimos.

II. 1.1 Ley de Bragg - Red reciproca - Esfera de Ewald

En 1912, los Bragg presentaron la ecuación que lleva su nombre y demostraron que mediante el análisis de las medidas de los ángulos y de las intensidades de rayos difractados por un cristal era posible obtener las posiciones de los átomos que lo constituían⁴.

En poco tiempo los Bragg determinaron parámetros y posiciones atómicas de las estructuras de compuestos sencillos como la sal común (NaCl), la blenda (ZnS) o el diamante. Por ello William Henry Bragg y William Laurence Bragg fueron galardonados con el Premio Nobel de Física en 1915⁵.

Para la deducción de la ecuación que lleva su nombre, los Bragg consideraron que un haz de rayos-X que incidía formaba un ángulo θ sobre un conjunto de planos paralelos, los cuales están distanciados entre sí por una distancia interplanar d , figura II.3. Se considera además electrones en los puntos B y D los cuales son forzados a vibrar debido al campo del haz incidente, irradiando así en todas las direcciones. Cuando los haces emergen con el mismo ángulo que el que forma el haz incidente con los planos, se puede considerar que estos son haces reflejados por los planos P_1 y P_2 , obteniéndose un haz de máxima intensidad cuando las ondas de los haces se encuentran en fase⁶.

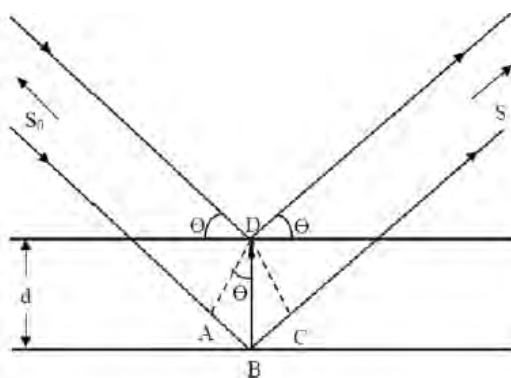


Figura II.3. Reflexión de los rayos-X para dos planos en el cristal para una distancia d .

La interferencia constructiva entre las dos ondas dispersadas, por los puntos de la red, da lugar a la aparición de haces de rayos-X difractados solo cuando los ángulos de incidencia satisfacen la ecuación de Bragg, la cual es la ecuación fundamental de la difracción de rayos-X:

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

Ecuación 1.

Siendo: n un número entero, λ la longitud de onda de los rayos-X, d la distancia entre los planos de la red cristalina y θ el ángulo entre los rayos incidentes y los planos de dispersión.

Ahora bien, los índices de Miller describen un vector perpendicular al plano de reflexión en el sistema de coordenadas definido por la red cristalina, para orientar los planos de un cristal, además de eso para representar un conjunto completo de planos paralelos espaciados igualmente⁷; y se identifican mediante tres números (h , k , l) iguales al número de intersecciones de los planos con los ejes (a , b , c) de la celda⁸.

Por lo que, para que un conjunto de planos de un haz difractado de intensidad suficiente como para poder observarlo, cada plano del conjunto debe poseer una densidad de electrones considerable, esto implica una densidad de átomos elevada, por lo que cada plano debe tener, a su vez, una gran densidad de puntos de la red. Como el número de conjuntos de planos que satisfacen esta condición es limitado, el número de valores de d_{hkl} está bastante restringido y la condición de Bragg solo se cumple para algunos valores de θ determinados. Por lo que en cristalografía de rayos-X es preferible escribir la ecuación 1 de la siguiente forma⁷:

$$2d_{nh,nk,nl} \sin \theta = \lambda$$

Ecuación 2.

Por otra parte, para interpretar el fenómeno de difracción de rayos-X en cristales, se introdujo el concepto de red recíproca, ya mencionado. La misma no es solo 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 establecida por la ecuación 1 para aquellos puntos de la red recíproca de un cristal y las características de radiación incidente. Este concepto permite reemplazar el conjunto de planos del espacio real del cristal, visualizado por Bragg, por un punto de la red recíproca⁹. Si se considera ABC como el plano más cercano al origen, perteneciente a los índices (hkl) del espaciado d_{hkl} tal como se observa en la figura II.4, y se traza un vector normal a dicho plano hasta un punto recíproco P_{hkl} , se tiene que el vector recíproco θ_{hkl} se puede expresar como:

$$\theta P_{hkl} = |\theta_{hkl}| |\sigma_{hkl}| = 1/d_{hkl}$$

Ecuación 3.

Donde θ_{hkl} , es el vector recíproco que representa la característica más importante del plano (hkl) de la red real. Así los parámetros de celda unidad recíprocos se designan convencionalmente como a^* , b^* , c^* ; y son perpendiculares a los planos que representan los ejes directos bc, ac, ab respectivamente⁶.

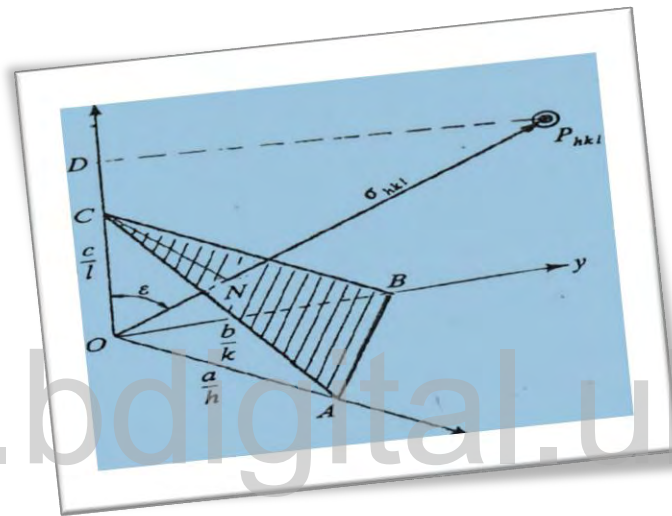


Figura II.4. Vector recíproco.

Así Ewald construye una esfera de radio $\frac{1}{\lambda}$ como se muestra en la figura II.5, basándose en la ecuación $d^* = (s - s_0)\lambda$, permitiendo trazar una esfera con dicho radio, en el cual el cristal se sitúa en el centro y la salida del rayo no difractado representa el origen de la red recíproca del cristal.

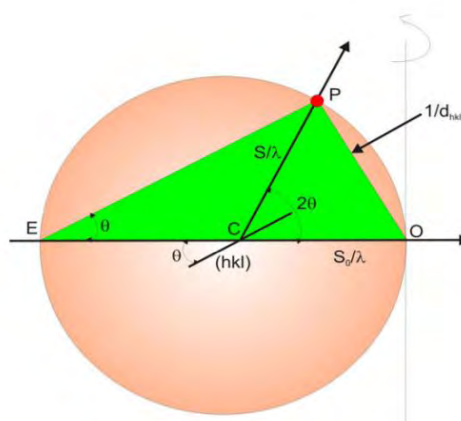


Figura II.5. Esfera de Ewald o de reflexión.

El vector de la red recíproca d^*_{hkl} es el vector diferencia de los vectores correspondientes de ondas difractadas e incidente. Si el cristal situado en 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 límite¹⁰ como se puede observar en la figura II.6 a continuación:

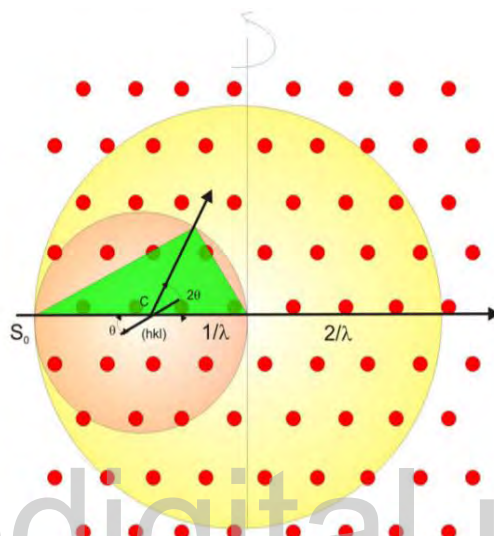


Figura II.6. Esfera límite.

II. 2. Estado Cristalino

Es conocido que la materia está formada por átomos (y/o iones) que en ocasiones se agrupan para formar lo que conocemos con el nombre de moléculas. Históricamente, estos agregados (atómicos, iónicos o moleculares) se han unido clasificándose en los tres estados fundamentales de la materia: gas, líquido y sólido¹¹. Pues bien, el denominado estado cristalino corresponde fundamentalmente al estado sólido, pero con unas características muy especiales, ya que el estado cristalino de la materia es el de mayor orden, es decir, donde las correlaciones internas son mayores¹².

De esta manera se puede sugerir la formación de un cristal por repetición regular de una unidad básica, que daría origen a caras cristalinas planas con orientaciones particulares produciendo la morfología de un cristal.

Un cristal puede ser descrito por un sistema de motivos ya mencionados, los cuales se encuentran ordenados de manera periódica en el espacio. Por lo que la materia se considera estrictamente cristalina

si los átomos, iones o moléculas que la componen se distribuyen en las tres direcciones independientes del espacio de un modo regular y repetitivo¹³.

II. 2.1 Redes y Simetrías Cristalinas

Los cristales, átomos, iones o moléculas se empaquetan y dan lugar a motivos (figura II.7) que se repiten de orden de 1 Ångstrom = 10^{-10} m, a esta repetitividad en el ordenamiento interno cristalino en tres dimensiones los matemáticos la denominaron red cristalina.

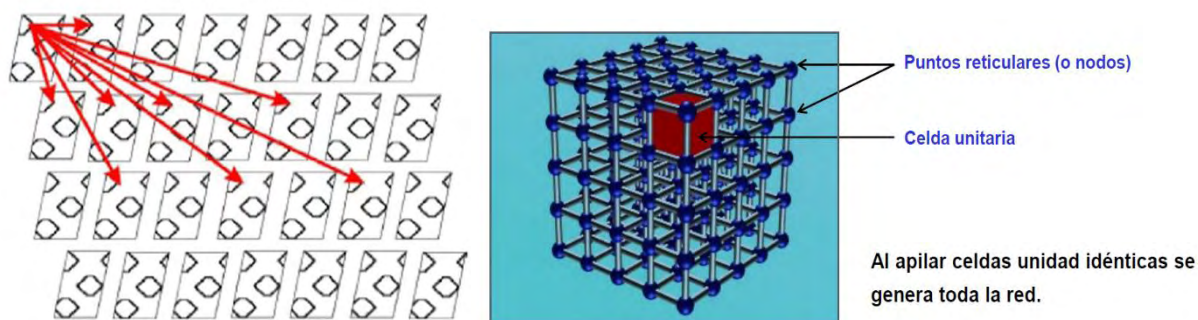


Figura II.7. Asociación motivo-red por medio de vectores de traslación.

Dicha red sólo considera la geometría de la repetición y no las propiedades que se repiten; por lo que, la periodicidad es una propiedad fundamental de la red cristalina y se define como la repetición de motivos en intervalos denominados de la misma².

La periodicidad interna de los cristales se describe por una celda unidad que se puede dividir en paralelepípedos idénticos, resultantes de unir los puntos de la red por medio de líneas rectas; y cada uno de estos paralelepípedos se le denomina celda unidad los cuales están definidos por tres distancias a , b y c , y tres ángulos α , β y γ (figura II.8)¹⁴⁻¹⁵.

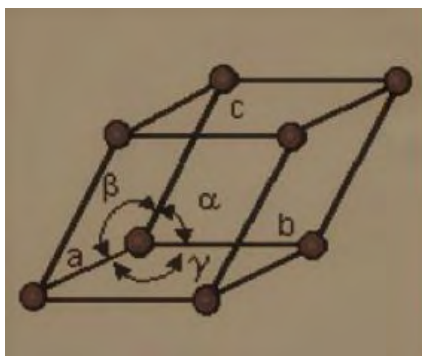


Figura II.8. Parámetros que definen la celda unidad.

Vale decir que en cristalografía se escoge la celda unidad de forma que ella presente la máxima simetría con el menor volumen posible compatible con la misma; el requerimiento de máxima simetría implica el mayor número posible de aristas perpendiculares entre sí en la celda unidad.

En dos dimensiones, una celda unidad es un paralelogramo con lados de longitud a y b , que forman un ángulo γ entre sí. En tres dimensiones, la celda unidad es un paralelepípedo con aristas de longitud a , b y c ; y ángulos α , β y γ como se mencionó anteriormente, donde α es el ángulo entre las aristas b y c .

En 1948, Bravais demostró que existen 14 clases diferentes de redes en tres dimensiones. Las celdas unidad de las 14 redes de Bravais se muestran en la (figura II.9). Las 14 redes se agrupan en siete sistemas cristalinos, basados en la simetría de la celda unidad. Las relaciones entre a , b y c y entre α , β y γ para los siete sistemas como se muestra en la misma (figura II.9)⁷.

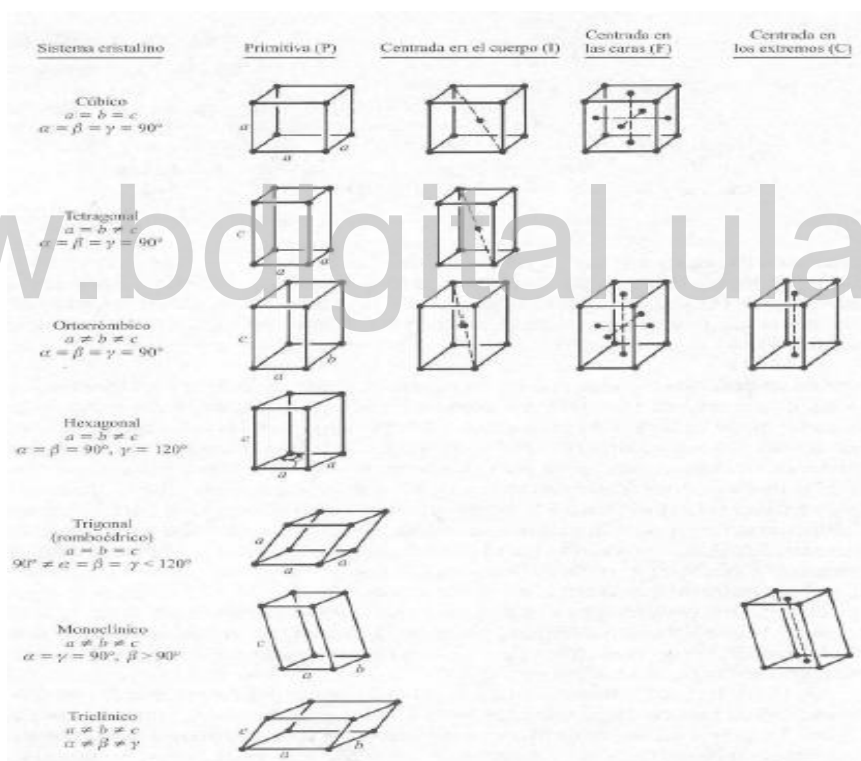


Figura II.9. Redes de Bravais.

Las celdas unidad que tienen puntos de la red únicamente en sus vértices se denominan celdas unidad primitivas (o simples). Siete de las redes de Bravais tienen celdas unidad primitiva (P). una red centrada en el cuerpo (representada por la letra I) tiene un punto de la red en el interior de la celda unidad además de los puntos en cada uno de los vértices de esta. Una red centrada en las caras (F) posee un punto de la red en cada una de sus seis caras, además de los puntos en los vértices. La letra

(C) representa una red centrada en los extremos, con un punto de la red en cada una de las dos caras delimitadas por las aristas de longitudes a y b . Las letras A y B tienen significados equivalentes⁷.

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 el material puede cristalizar.

Ahora bien, para poder obtener y comprender la naturaleza periódica de los cristales junto con las redes de Bravais se ha dicho anteriormente que se necesita de la máxima simetría, entendiendo por simetría aquella transformación que al aplicarse a un objeto hace que éste conserve todas sus dimensiones y lo deje en una posición indistinguible de su posición original¹², apareciendo de esta manera determinados elementos de simetría que pueden ser de dos tipos: puntual y con correspondencia traslacional, los cuales se dividen en¹⁶:

- **Eje de rotación, R** : este elemento deja al objeto coincidiendo consigo mismo luego de una rotación de $360^\circ/R$ alrededor de un eje. Donde, ($R = 1, 2, 3, 4$ o 6). (figura II.10).

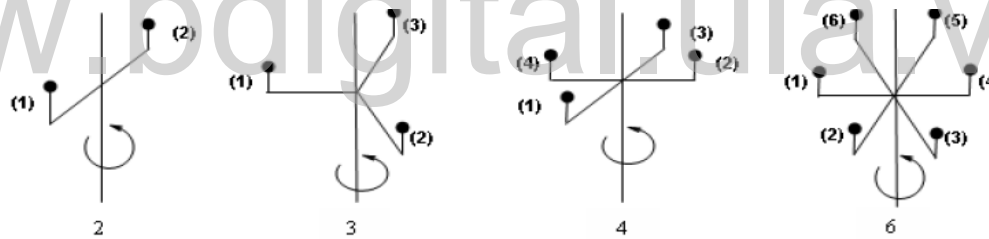


Figura II.10. Ejes de rotación de distintos órdenes.

- **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.11).

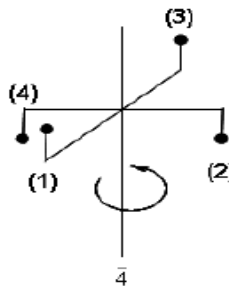
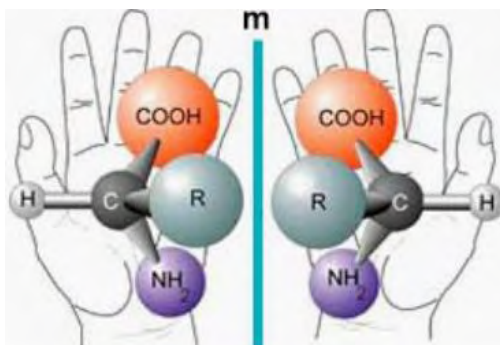


Figura II.11. Eje de rotación - inversión orden 4.

- **Planos de reflexión, m :** este elemento corresponde a una reflexión a través de un plano, equivalente a un eje de rotación de inversión orden 2. (figura II.12).

Figura II.12. Plano de reflexión m .

- **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.13).

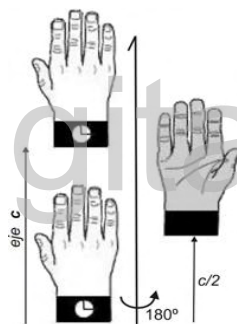


Figura II.13. Ejes helicoidales.

- **Planos de deslizamiento:** estos resultan de la combinación de una reflexión a través de un plano (m), seguido de una traslación (τ) paralela al plano de reflexión. Estos planos se les denota a , b o c cuando la traslación tiene lugar a lo largo de los ejes a , b , o c de la celda unidad, con una magnitud $a/2$, $b/2$ o $c/2$, respectivamente. Los planos de deslizamientos diagonal de símbolo general n , son aquellos planos de deslizamientos cuyas componentes representa la suma de cualquiera de los dos vectores siguientes: $(a+b)/2$, $(a+c)/2$ o $(b+c)/2$ (Figura II.14).

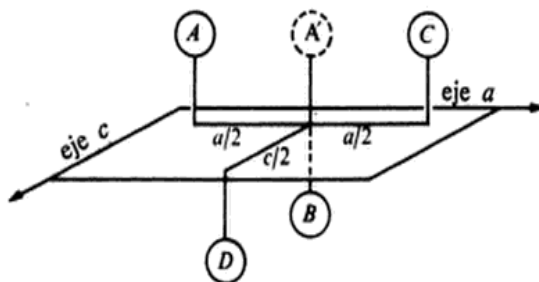


Figura II.14. Plano de desplazamiento.

Finalmente, la combinación de estos elementos de simetría y las redes de Bravais dan origen a 32 grupos puntuales divididos en grupos que solo toman en cuenta el eje de rotación, dando lugar a siete sistemas cristalinos, resumidos en la tabla II.1 a continuación:

Tabla. II.1. Sistemas Cristalinos.

Sistema Cristalino	Relación Axial	Ángulos Inter-axiales
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	$a=b\neq c$	$\alpha=\beta=\gamma\neq 90^\circ$
Ortorrómbico	$a\neq b\neq c$	$\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Monoclínico	$a\neq b\neq c$	$\alpha=\gamma=90^\circ \neq \beta$
Triclínico	$a\neq b\neq c$	$\alpha\neq\beta\neq\gamma\neq 90^\circ$

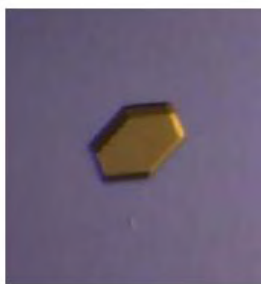
II. 3. Difracción de Rayos-X de monocristal

La difracción de rayos-X de monocristal es una técnica instrumental no destructiva para la determinación de estructuras cristalinas, que alcanza resolución atómica. El principio fundamental de la misma es caracterizar cualquier tipo de sustancia, independientemente de su composición química⁷.

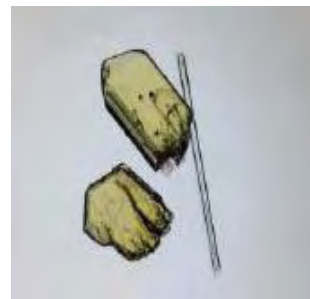
Cuando el haz de rayos-X incide sobre la muestra cristalina se produce el fenómeno de difracción debido a que la longitud de onda de esta radiación es del mismo orden de magnitud que las distancias interatómicas. Las intensidades y posiciones de los rayos difractados nos permiten obtener el mapa tridimensional de densidades electrónicas de la muestra después del tratamiento matemático de los datos recogidos. A partir de este mapa se infiere un modelo atómico que posteriormente debe ser comparado con los datos experimentales y refinado hasta que se alcancen unos buenos factores de

acuerdo y se conozca con la mayor precisión posible tanto la naturaleza como la posición de los átomos que componen el sólido cristalino analizado.

Como requisito para el análisis es necesario un cristal adecuado, un cristal único, el cual debe ser altamente puro, es decir que no presente fisuras, conglomerados, incrustaciones de otros materiales. Estos requerimientos pueden ser rápidamente observados utilizando un microscopio que esté provisto de luz polarizada. También es necesario contar con una muestra monocristalina de tamaño adecuado (al menos 0,2-0,4 mm en dos de sus tres dimensiones, dependiendo de su composición química y morfología), a su vez el cristal debe mostrar uniformidad al girarlo 90° bajo la luz (figura II.15)⁶.



Cristal de buena calidad



Cristal de mala calidad

Figura II.15. Calidad de los cristales.

En la técnica de difracción de rayos-X de monocristal, (figura II.16). Inicialmente hay que sintetizar la muestra como un monocristal y después se monta en el difractómetro. Éste tiene cuatro grados de libertad (ángulos o círculos) que permiten orientar el cristal a voluntad sobre la dirección del haz de rayos-X. Hay tres etapas bien diferenciadas:

1. Muestreo de máximos de difracción, al azar, para determinar la celda unidad y matriz de orientación del cristal en el difractómetro;
2. Toma de datos. Una vez determinada la celda unidad se orienta el cristal para tomar el conjunto de I_{hkl} (es la matriz de los datos $h k l$);
3. Resolución de la estructura aplicando programas computacionales. Actualmente no solo se determinan estructuras de compuestos químicos sencillos, sino que se puede estudiar las estructuras 3D de macromoléculas como enzimas e incluso de pequeños virus en casos excepcionales.

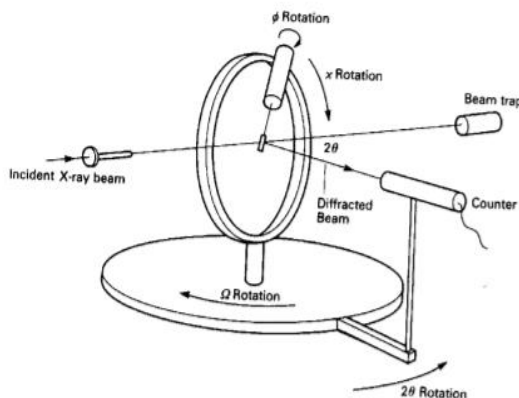


Figura II.16. Diagrama esquemático de un difractómetro de cuatro círculos.

Seguidamente 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 lo que cada onda difractada se describe a través del factor de estructura F_{hkl} , como se muestra en la siguiente ecuación¹⁰:

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

Ecuación 4.

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 onda y contiene información con respecto a las posiciones x, y, z de los átomos en el plano difractante.

Vale decir que el parámetro fundamental que relaciona la estructura cristalina con la intensidad de los picos es el factor F_{hkl} mostrado en la ecuación 4, dicho factor 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 ecuación anterior.

$$F_{hkl} = \int_v \rho(x, y, z) e^{2i\pi(hx_j + ky_j + lz_j)} dV$$

Ecuación 5.

En la ecuación 5 se observa la densidad electrónica $\rho(x, y, z)$ en términos de los factores de estructura, donde v es el volumen de la celda unidad. En resumen, conociendo los factores de estructura se puede determinar la densidad electrónica de cualquier punto xyz dentro de la celda unidad. Sin embargo, en

un experimento de difracción se mide, I_{hkl} y por lo tanto, se conoce solo $[F_{hkl}]$. Esto se conoce como el problema de las fases. En un experimento de difracción se determinan los valores de los factores de estructura (el módulo) pero no se puede determinar su fase. Esto se resuelve mediante potentes métodos matemáticos que permiten determinar la estructura.

II. 3.1 Determinación y refinamiento de la estructura

Para poder calcular la función de densidad electrónica (ecuación 5), y por lo tanto, poder saber la localización de los átomos en el interior de la celda unidad, se necesitaba conocer también el desfase entre las ondas en la (ecuación 4), y esta información se pierde durante el experimento de difracción, d , ya que no existían técnicas experimentales para medir esos desfases. Esto fue resuelto satisfactoriamente mediante los llamados métodos directos, una metodología que busca la reconstrucción de las fases a partir de las intensidades medidas, gracias a varios científicos a lo largo del siglo XX, especialmente Jerome Karle y Herbert A. Hauptmann, quienes compartieron el Premio Nobel de Química en 1985. El hecho de que: 1) la densidad electrónica deba ser cero o positiva, en cualquier punto de la celda cristalina, y 2) la densidad electrónica esté compuesta de átomos discretos que se conectan en regiones más o menos esféricas (atomicidad), genera ciertas limitaciones en la distribución de fases asociada a los factores de estructura¹⁷⁻¹⁸.

Por lo que, 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 distancias y ángulos de enlaces que pueden estar desviados de los valores reales; entonces, 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. En la actualidad se cuenta con ciertos paquetes computacionales, siendo uno de ellos el SHELX¹⁹ utilizado para la determinación de estructuras cristalinas de estructuras de moléculas pequeñas; el otro es SHELXL que se emplea para el refinamiento estructural utilizando el método de mínimos cuadrados.

En el caso del refinamiento estructural, se modifica reiterativamente el modelo y se compara el módulo de los factores de estructura F_c , calculados a partir del modelo con el de los factores de estructura experimentales F_o , hasta que la diferencia de sus valores cuadráticos sea mínima. La suma se realiza sobre todas las reflexiones hkl . Para ajustar los parámetros del modelo durante el refinamiento se emplea dos técnicas matemáticas: los mínimos cuadrados y la máxima verosimilitud. La cantidad que más comúnmente se minimiza para un refinamiento por mínimos cuadrados es:

$$D = \sum_{hkl} w_{hkl} (|F_o|^2 - |KF_c|^2)^2$$

Ecuación 6.

Donde w_{hkl} es la función de peso estadístico para una observación dada, F_o son los valores observados y F_c son los valores calculados; K es la constante de escala. El programa SHELX, uno de los más empleados en la determinación y refinamiento estructural, utiliza una función de peso estadístico que está dada por la ecuación 7.

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

Ecuación 7.

Cada vez que se introduce un ciclo de refinamiento en el programa se modifica un parámetro o conjunto de parámetros. La calidad del refinamiento se sigue con la evaluación de las figuras de mérito que en SHELX están definidas por las ecuaciones 8 y 9.

$$R = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}$$

Ecuación 8.

$$R_w = \left\{ \frac{\sum_i W_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum_i W_i (F_o^2)^2} \right\}^{1/2}$$

Ecuación 9.

También se puede evaluar una medida de bondad del ajuste (Goof o S) que está dada por la ecuación 10.

$$Goof = \left\{ \frac{\sum_i W_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - p} \right\}^{1/2}$$

Ecuación 10.

Siendo, 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, habiéndose logrado la convergencia, es decir, los parámetros dejan de variar de ciclo en ciclo, se puede obtener información estructural fiable a partir del modelo refinado, esto es: posiciones atómicas, factores de temperatura (isotrópicos y anisotrópicos), distancias de enlace, planos, ángulos de enlace y de torsión, enlaces de hidrógeno, entre otros. El programa PLATON²⁰, toma el modelo y calcula los parámetros geométricos de la estructura en estudio. Para la representación tridimensional de la estructura, se utilizará el programa DIAMOND²¹; 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.

Finalmente, gracias a los métodos directos hoy en día conocemos con detalle las estructuras moleculares de los medicamentos, desde la cotidiana aspirina hasta la de los fármacos modernos diseñados para combatir el VIH: “aquí un carbono y aquí el siguiente, a tanta distancia, otro; y este oxígeno está a su izquierda girando 112°, entre otras propiedades”. Así, podemos construir modelos de las moléculas como hacemos modelos a escala de barcos o de aviones. Este conocimiento nos sirve para entender cómo funcionan los fármacos, por ejemplo y así poder mejorarlos. Esa información tan valiosa se la debemos, en gran medida, a los dos científicos Jerome Karle y Herbert Hauptman, quienes resolvieron uno de los problemas más abstracto de la cristalografía.

Referencias Bibliohemerográficas

1. Pina, C. M. (2014). Los fundamentos de la Cristalografía: una reseña histórica. In *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, (4), 294-302.
2. Copley, J. R. D. (2001). *Fundamentals of Neutron Powder Diffraction*. NIST Recommended Practice Guide.
3. Kittel, C. (1995). *Introducción a la física del estado sólido*. Reverté.
4. Fonseca, J., (2017). Fonseca, J., (2017). Caracterización estructural por métodos espectroscópicos y de difracción de Rayos-X de la 1,5,5-Trimetilhidantoína. Tesis Lic. Química. Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Mérida-Venezuela.
5. Pickover, C. (2008). *Archimedes to Hawking: laws of science and the great minds behind them*. Oxford University Press.
6. Guillén, M., (2013). Cristalización y caracterización estructural mediante técnicas de difracción de rayos-X del ácido 2-metilhipúrico y la picolinamida. Tesis Lic. Química. Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Mérida-Venezuela.
7. Ira N. Levine. (2002). *Fisicoquímica*. Quinta edición. Mc Graw Hill, Madrid. 1135 p.
8. Vázquez Briseño, L., & de la Torre, I. (2002). *Índices de Miller*. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Azcapotzalco, División de Ciencias Básicas e Ingeniería, Departamento de Materiales.
9. Cano, V. J. E. (2006). *El método de Rietveld* (Vol. 9). Publicacions de la Universitat Jaume I. 67p.

10. Willis, B., & Arndt, U. (1966). *Single cristal diffractometry*. Monografía de Cambridge en Física. Impreso en Inglaterra, Cambridge. 8p.
11. Giacovazzo, C., Monaco, H. (1992). *Fundamentals of crystallograph international unión of crystallography*. Oxford University Express, New York, USA.
12. Raymond Chang & Williams College (2002). *Química*. Séptima edición. Mc Graw Hill, México. 429 p.
13. Jenkins, R., Snyder, R. L. (1996). *Introduction to X-ray power diffractometry*. Jhon Wiley & Sons. INC. New York, Usa. 1-3pp.
14. Díaz de Delgado, G.; Delgado, J. M. (1994). "Simetría y Difracción en Cristales". Laboratorio Nacional de Difracción de rayos X, Mérida, Venezuela.
15. Allen, F., Kennrad, O., Watson, J., Bramer, L., Orpen, A., Taylor, R. (1992). Tables International for Crystallography. *The International Union of Crystallography Kluwer Academic Publisheres*, Dordercht-Holanda, Volumen C, Segunda Edición.
16. Sands, D. (1977). *Introducción a la Cristalografía*, Editorial Reverté S. A., España
17. Kasper and Harker, D., J.S. (1948). Phases of Fourier coefficients directly from crystal diffraction data. *Acta Crystallographica*, 1(2), 70-75.
18. Stout, G., Jensen, L. (1989). X-ray structure determination a practical guide. 2da Edición. Jhon Wiley & Sons, INC. New York, USA. Capítulo 2,3,8.
19. Sheldrick, G. M. SHELX-97 Manual; Program for solution and refinement of the crystal structures from diffractometry. University of Göttingen. Alemania.
20. Spek, A. L. (2003). Single-crystal validation with the program PLATON. *J. Appl. Crystallogr.* 36, 7-13.
21. Brandenburg, K., & Berndt, M. (1999). DIAMOND, Version 2.1 e. *Crystal Impact GbR, Bonn, Germany*.

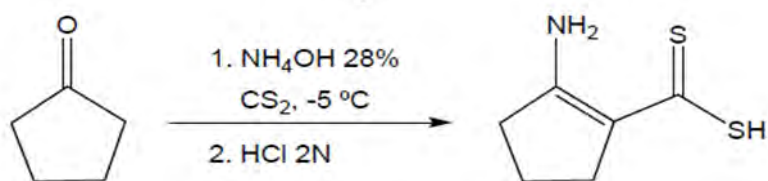
www.bdigital.ula.ve

Capítulo III

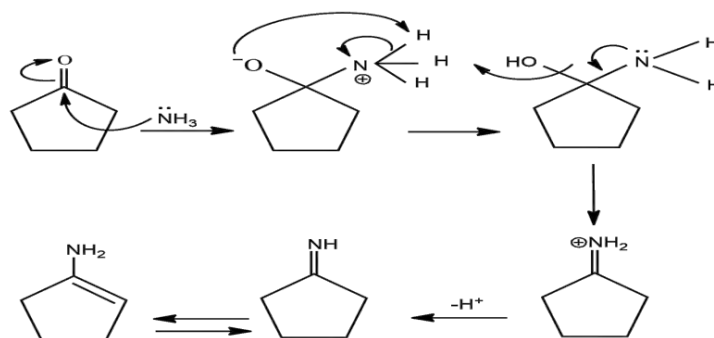
Caracterización de la estructura cristalina del Ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico utilizando difracción de rayos-X de monocristal

III. 1. Síntesis del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico

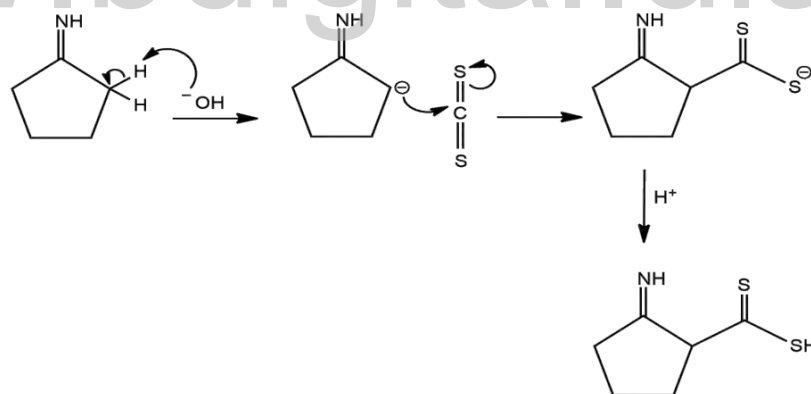
El ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico lo sintetizó inicialmente Takeshima y colaboradores¹. Contreras *et al*² sintetizó el material utilizado en este estudio en el Laboratorio de Organometálicos de la Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela... La síntesis se llevó a cabo en dos pasos sucesivos: en el primer paso se obtuvo la sal de amonio del ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico, mezclando 25 mL (0,3 mol) de ciclopentanona, disuelta en 100 mL de hidróxido de amonio (28%), con 28 mL (0,5 mol) de disulfuro de carbono. Después de 24 horas de reacción a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ con agitación constante, se obtuvo la sal de amonio. En el segundo paso el producto se disolvió en agua, se acidificó la solución hasta $\text{pH}\approx 4$ con HCl 2N, obteniéndose así el ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico, según la reacción:



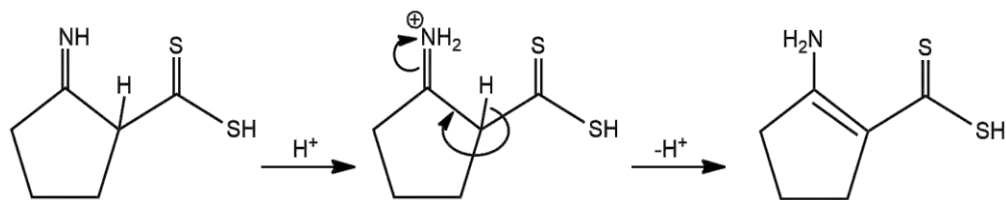
Siguiendo el siguiente diagrama de reacción, el cual está mejor detallado en el capítulo I:



Etapa 1.



Etapa 2.



Etapa 3.

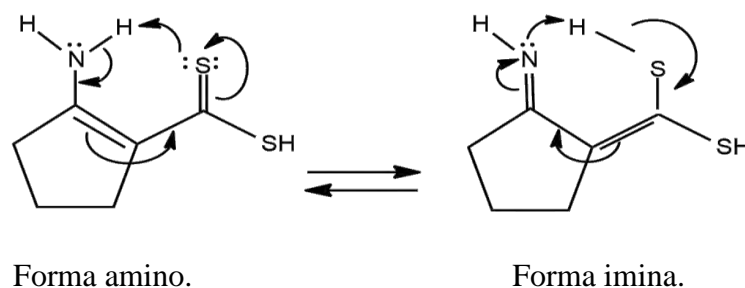


Figura. III.1. Esquema de reacción para la preparación del compuesto ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico. En la etapa 3 se muestra el equilibrio amina-imina presente en el compuesto.

El producto final consta de cristales de forma regular, incoloros, sin fisuras, ni incrustaciones, óptimos para su estudio por difracción de rayos-X.

III. 2. Determinación y refinamiento de la estructura cristalina del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico por difracción de rayos-X de cristal único

Se seleccionó un cristal que cumpliera con las características nombradas en la sección II.3. Se realizó la toma de los datos en el Laboratorio de Síntesis y Caracterización de Nuevos Materiales, Centro de Química del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Altos de Pipe-Venezuela, con un difractómetro RIGAKU AFC7S con detector CCD. En la tabla III.1 se resumen las condiciones en las que se realizó la toma de datos y los parámetros de la celda unidad de la estructura. Para la determinación estructural del compuesto en estudio se utilizó la rutina de métodos directos del programa SHELXS con el comando TREF en modo 'por defecto' y para el refinamiento estructural por el método de mínimos cuadrados se utilizó el programa SHELXL³, con el comando L.S.

Tabla III.1. Data cristalográfica y condiciones de la toma de datos de intensidad.

Fórmula química	C ₆ H ₉ NS ₂
Peso molecular/ (uma)	159.26
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c (No. 15)
a/ Å	12.218(2)
b/ Å	10.3282(2)
c/ Å	13.278(2)
β(°)	113.973(3)

V (Å ³)	1531.0(4)
Z	8
ρ_{cal} (g/cm ³)	1.382
μ (MoK α) (mm ⁻¹)	0.605
F (000)	672
Temperatura/ (K)	298
Radiación (Å)	MoK α (0.71073 Å)
$\theta_{\text{min}} - \theta_{\text{max}}$ (°)	2.7- 29.1
Rango <i>hkl</i>	$-16 \leq h \leq 15; -12 \leq k \leq 13; -16 \leq l \leq 16$
Tot., Uniq. Data, R _(int)	8672, 1578, 0.031
Observed Data (I > 2.0 σ (I))	1224

El ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico cristaliza en un sistema monoclinico con un grupo espacial C2/c (No. 15) y con ocho unidades fórmula por celda unidad, (Z=8). Durante la toma de datos de intensidad se tomaron 8672 reflexiones totales de las cuales 1578 son reflexiones independientes y 1224 son las observadas (I > 2.0 σ (I)), con un R_{int} = 3,1 %. La ecuación 1 que se muestra a continuación define el parámetro R_{int}, que evalúa la calidad del cristal comparando las intensidades de las reflexiones que son equivalentes por simetría.

$$R_{\text{int}} = \frac{\sum_{hkl \text{ equiv}} |F_{\text{observado}}^2 - F_{\text{promedio}}^2|}{\sum_{hkl \text{ equiv}} F_{\text{observado}}^2}$$

Ecuación 1.

Un valor bajo de 3.1% de R_{int} da cuenta de la buena calidad del cristal, ya que las diferencias entre reflexiones simétricamente equivalentes son pequeñas. La figura III.2 muestra la molécula del compuesto en estudio obtenido en el último mapa de densidad electrónica de Fourier, se observa en el esqueleto todos los átomos no-hidrógeno presentes en la molécula, siendo este el modelo crudo que luego será refinado por el método de mínimos cuadrados.

El refinamiento estructural se realizó en varias etapas, modificando a través de comandos las posiciones atómicas y parámetros térmicos de los átomos involucrados hasta llegar a un valor mínimo de R_1 que indica la convergencia entre los factores de estructura observado y calculado a partir del modelo modificado, como se indica en la ecuación 8 del capítulo anterior. Dicho refinamiento se llevó a cabo de la siguiente manera:

1. En el primer ciclo, se asignaron los átomos no hidrógeno de acuerdo con el etiquetado que se muestra en la figura III.2. Se refinaron sus posiciones y sus parámetros de temperatura isotrópicos.

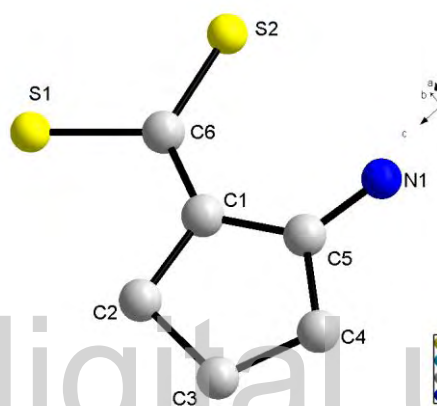
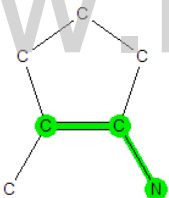


Figura. III.2. Esqueleto de la estructura del compuesto del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico que muestra los átomos no-hidrógenos para el refinamiento isotrópico.

2. Se realizó el refinamiento de los parámetros anisotrópicos utilizando el comando ANIS. El refinamiento anisotrópico convergió a valores de confiabilidad a $R_1 = 0.0810$.
3. En este punto se evaluaron las distancias entre átomos no-hidrógeno del modelo, encontrando que la distancia C1—C5 era de 1,419(4) Å, la distancia más corta dentro del anillo, y la distancia C5—N1 de 1,277(4) Å, pudiendo atribuirse a la estructura refinada características tanto de la estructura imino como de la estructura amino del compuesto. Esto complicó la siguiente etapa del refinamiento, que es colocar los átomos de hidrógeno en posiciones calculadas. ¿Cómo colocar los hidrógenos sobre el átomo de N1, siendo que puede ser amino con hibridación sp^3 y dos átomos de hidrógeno unidos a él, o, por el contrario, imino con hibridación sp^2 y un solo átomo de hidrógeno unido a él? Se hizo una búsqueda en la base de datos de Cambridge (CSD)⁴ para las distancias C=N y C-N en estructuras similares reportadas, con las siguientes restricciones: data cristalográfica de buena calidad con R_1 menor o igual a 5% y excluyendo estructuras que mostraran desorden. En la figura III.3 se muestran los

resultados de la búsqueda. La distancia experimental entre el C y el N obtenida de 1,277(4) Å coincide con el promedio para un enlace doble C=N propia de una imina; sin embargo, la distancia C-C adyacente al nitrógeno N1, dentro del anillo, es más corta, 1,419 Å, que la distancia de un enlace sencillo esperado si es imina (valor promedio de 1,510 Å), pero también más larga que un enlace doble C=C (valor promedio de 1,370 Å).

Amina		<p>DIST 1: C=C 260 resultados Distancia mínima: 1.309Å Distancia máxima: 1.448Å Promedio: 1.370Å Mediana: 1.364 Å</p> <p>DIST 2: C—N 260 resultados Distancia mínima: 1.280Å Distancia máxima: 1.457Å Promedio: 1.358Å Mediana: 1.355 Å</p>
-------	---	---

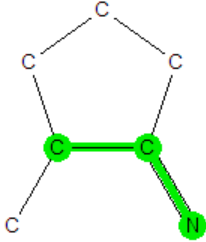
Imina		<p>DIST 1: C—C</p> <p>422 resultados</p> <p>Distancia mínima: 1.400Å</p> <p>Distancia máxima: 1.556Å</p> <p>Promedio: 1.510Å</p> <p>Mediana: 1.510 Å</p> <p>DIST 2: C=N</p> <p>422 resultados</p> <p>Distancia mínima: 1.208Å</p> <p>Distancia máxima: 1.381Å</p> <p>Promedio: 1.278Å</p> <p>Mediana: 1.273Å</p>
-------	---	---

Figura III.3. Búsqueda en la Base de Datos de Cambridge (CSD, 2019. Versión 5.40). Distancias de los enlaces: C=C y C-N con anillos de 5 miembros para compuestos amino (arriba); C-C y C=N con anillos de 5 miembros para compuestos imino (abajo).

- En este punto del análisis, se estableció la siguiente estrategia para evitar forzar el modelo hacia una de las estructuras posibles: buscar en el mapa de diferencias de Fourier densidad electrónica residual correspondiente a átomos de hidrógeno unidos al átomo N1 (2 hidrógenos si es amino y 1 si es imino), de forma similar se ubicó el átomo de hidrógeno unido a S1. También se buscó un posible átomo de hidrógeno unido a C1 que debería estar presente si existiera la forma imino. El resto de los átomos de hidrógenos unidos a los carbonos C2, C3 y C4 se colocaron en posiciones calculadas usando el modelo de cabalgadura o ‘*rinding model*’⁵ usando el comando HFIX 23, los cuales corresponden a los grupos metileno (-CH₂-) del anillo ciclopenteno, con distancia fija de 0,970 Å. En el resultado de este procedimiento se encontraron dos átomos de hidrógenos unidos a N1 y la ausencia de átomos de hidrógeno unidos a C1, lo que descarta la estructura imino; nótese, sin embargo, que la distancia C5—N1 sigue siendo corta comparada con estructuras similares mostradas en la Tabla III.2 en anillos de 5 miembros (ver Capítulo 1.

Sección I.9.3). Hay efectos electrónicos a considerar que pueden explicar esa anomalía. Se profundiza más sobre este punto en la discusión de la estructura molecular. Es de hacer notar que el refinamiento precedió hasta la convergencia.

5. El programa SHELXL sugirió refinar el parámetro de extinción en la data, disminuyendo así el factor de R1 en 0.003.
6. Se refinó el factor de escala de pesos, a partir de la ecuación 7 presentada en el capítulo anterior,

Tabla III.2. Comparación de algunas distancias derivadas de este estudio con estructuras similares reportadas en la Base de Datos de Cambridge (CSD, 2019. Versión 5.40).

Distancia	ORUGEN (Å)	IHOLEW01 (Å)	COJBUZ (Å)	ALENAI (Å)	COHZEF (Å)	LETCIZ (Å)	DEFYUI (Å)	ESTE ESTUDIO (Å)
C1—C5	1.397	1.403	1.417	1.390	1.387	1.390	1.399	1.419(4)
C5—N1	1.317	1.304	1.317	1.321	1.319	1.325	1.305	1,277(4)

La tabla III.3. muestra los valores de los factores de confiabilidad R1, wR2 y S para el último ciclo de refinamiento. Las ecuaciones que las define se muestran en la parte inferior de la tabla.

Tabla III.3. Figuras de mérito del refinamiento estructural.

Determinación	SHELXS (Métodos directos)
Refinamiento estructural	SHELXL (Método de mínimos cuadrados)
N° de reflexiones/N° de parámetros refinados	1578/95
R [I > 2.0 σ (I)]	0.0532
wR2 [I > 2.0 σ (I)]	0.1510
S (Goof)	1.11
Max. y Av. Shift/Error	0.00, 0.00
$\Delta\rho_{\min}, \Delta\rho_{\max}$ (eÅ ⁻³)	-0.37, 0.35

$$R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad R_w = \left\{ \frac{\sum_i W_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum_i W_i (F_o^2)^2} \right\}^{1/2} \quad S = Goof = \left\{ \frac{\sum_i W_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - p} \right\}^{1/2}$$

En la Tabla III.4 se asignan las posiciones atómicas en coordenadas fraccionarias de los átomos del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico y parámetros térmicos. En la Tabla III.5 se especifican los parámetros de estructura anisotrópicos de los átomos no hidrógeno.

Tabla III.4. Posiciones atómicas y parámetros de temperatura isotrópicos para el ácido 2-amino-1ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	U _{iso} (Å ²)
S1	0.48871(10)	0.32548(9)	0.60605(9)	0.0763(4)
S2	0.41675(9)	0.30335(9)	0.36893(8)	0.0681(4)
N1	0.2856(3)	0.0416(3)	0.2998(2)	0.0643(11)
C1	0.3686(2)	0.1191(3)	0.4877(2)	0.0424(8)
C2	0.3749(3)	0.0651(3)	0.5915(2)	0.0551(10)
C3	0.2993(4)	-0.0600(3)	0.5565(3)	0.0699(13)
C4	0.2703(3)	-0.0885(3)	0.4405(3)	0.0600(11)
C5	0.3078(2)	0.0296(3)	0.4020(2)	0.0462(9)
C6	0.4172(2)	0.2381(3)	0.4807(2)	0.0475(9)
H1*	0.505(4)	0.408(4)	0.560(4)	0.105(14)
H2*	0.317(4)	0.115(5)	0.289(4)	0.109(16)
H3*	0.239(4)	-0.027(4)	0.251(4)	0.108(15)
H2A	0.34130	0.12462	0.62796	0.0660
H2B	0.45697	0.04575	0.64079	0.0660
H3A	0.34381	-0.13167	0.60198	0.0840
H3B	0.22599	-0.04940	0.56741	0.0840
H4A	0.18523	-0.10402	0.40020	0.0720
H4B	0.31445	-0.16330	0.43304	0.0720

*Los átomos de hidrógeno fueron ubicados en el mapa de diferencia de Fourier.

Tabla III.5. Parámetros de temperatura anisotrópicos de los átomos no-Hidrógeno.

Átomo	U (1,1) or U	U (2,2)	U (3,3)	U (2,3)	U (1,3)	U (1,2)
S1	0.0868(8)	0.0632(6)	0.0786(7)	-0.0230(4)	0.0332(6)	-0.0195
S2	0.0795(7)	0.0630(6)	0.0719(7)	0.0207(4)	0.0410(5)	-0.0009
N1	0.081(2)	0.0710(19)	0.0438(16)	-0.0075(13)	0.0284(14)	-0.0112(1)
C1	0.0447(15)	0.0461(14)	0.0392(14)	0.0021(11)	0.0200(12)	0.0016(1)
C2	0.070(2)	0.0565(17)	0.0471(17)	0.0036(13)	0.0323(15)	0.0004(1)
C3	0.103(3)	0.0545(18)	0.068(2)	0.0079(15)	0.051(2)	-0.0061(1)
C4	0.074(2)	0.0470(16)	0.073(2)	-0.0060(14)	0.0444(18)	-0.0079(1)
C5	0.0493(16)	0.0479(15)	0.0463(17)	-0.0018(11)	0.0244(13)	0.0013(1)
C6	0.0452(15)	0.0472(15)	0.0528(17)	0.0050(12)	0.0226(13)	0.0029(1)

III. 3. Descripción de la estructura molecular del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico

La figura III.4 muestra la unidad asimétrica del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico hecha con el programa DIAMOND, versión 3.0⁶. En ella se muestra el etiquetado de los átomos y los elipsoides de temperatura representadas con un 50% de probabilidad.

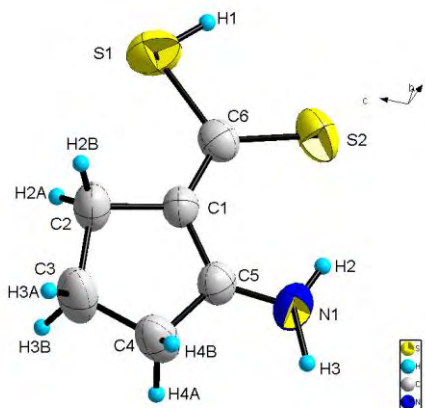


Figura III.4. Unidad asimétrica del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.

Las tablas III.6 y III.7, se muestran las distancias y ángulos de enlace respectivamente, que describe la estructura molecular del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.

Tabla III.6. Distancias de enlace del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
S1-C6	1.779(3)	C2-C3	1.546(5)
S2-C6	1.628(3)	C3-C4	1.463(5)
S1-H1	1.11(5)	C4-C5	1.466(4)
N1-C5	1.277(4)	C1-C2	1.460(4)
C1-C5	1.419(4)	N1-H2	0.89(5)
C1-C6	1.384(4)	N1-H3	0.97(4)

Tabla III.7. Ángulos de enlace del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.

Átomos	Ángulo (°)
C6-S1-H1	90(2)
C2-C1-C5	108.5(3)
C2-C1-C6	122.9(2)
C5-N1-H2	110(3)
C5-N1-H3	117(3)
C5-C1-C6	128.6(2)
H2-N1-H3	134(4)
C1-C2-C3	103.9(2)
C2-C3-C4	110.1(3)
C3-C4-C5	102.9(3)
N1-C5-C1	127.2(3)
N1-C5-C4	119.3(3)
C1-C5-C4	113.5(2)

S1-C6-C1	116.64(19)
S2-C6-C1	125.9(2)
S1-C6-S2	117.47(18)

A partir del análisis geométrico de los enlaces se puede obtener el tipo de hibridación de cada uno de los átomos. La distancia de los enlaces C1-C6 y C1-C5, de 1,384(4) Å y 1,419(4) Å, respectivamente, además del ángulo C5-C1-C6 de 128,6(2) °, son característicos de sistemas con enlaces π , por lo tanto, C6, C1 y C5 tienen hibridación sp^2 . Mientras que C2, C3 y C4 presentan hibridación sp^3 , corroborado por los ángulos formados por C3-C4-C5 de 102,9(3) ° y C1-C2-C3 de 103,9(2)°, que no se desvían de forma significativa con respecto al ángulo tetraédrico. Por consiguiente, el anillo ciclopenteno no presenta deformaciones o enlaces tensionados. Por otra parte, la figura III.5 muestra que la molécula no es plana, ya que el anillo de 5 miembros presenta una conformación tipo sobre; la intersección del plano formado por los átomos de la solapa del sobre -C2,C3,C4-, con C3 siendo la punta de la solapa, con el plano construido con el resto de los átomos que están todos en un plano por su hibridación sp^2 , es de 10,7(3)°⁷⁻⁸. Es de hacer notar que los valores promedios de los parámetros de temperatura isotrópicos de los 3 átomos de la solapa son \approx 30% mayores que el promedio del movimiento térmico de todo el anillo. Este movimiento, en el cual los elipsoides de temperatura presentan ejes más largos en la dirección perpendicular al anillo se asocia a movimiento térmico libracional, cuyo efecto más notable es el acortamiento de los enlaces C1-C2 y C4-C5, así como la ligera deformación de los enlaces alrededor del C3, siendo este el átomo el que presenta mayor movimiento libracional. Estos enlaces sencillos C-C de anillos de 5 miembros, deberían estar en el rango 1,51-1,54 Å como lo muestra la figura III.6.

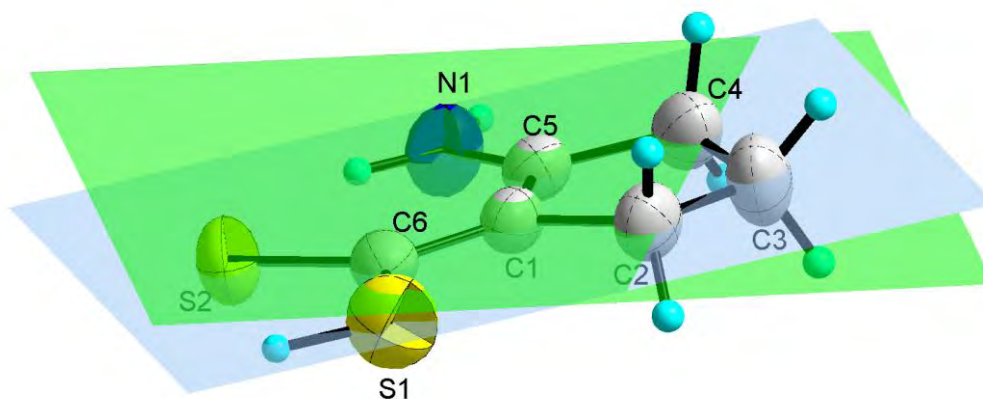


Figura III.5. Intersección entre los planos N1C5C1S2C6S1 (azul) con C2C3C4 (verde) con ángulo de $10,7(3)^\circ$, se destacan las elipsoides de Temperatura alargadas de los átomos C2, C3 y C4 debido al movimiento térmico libracional.

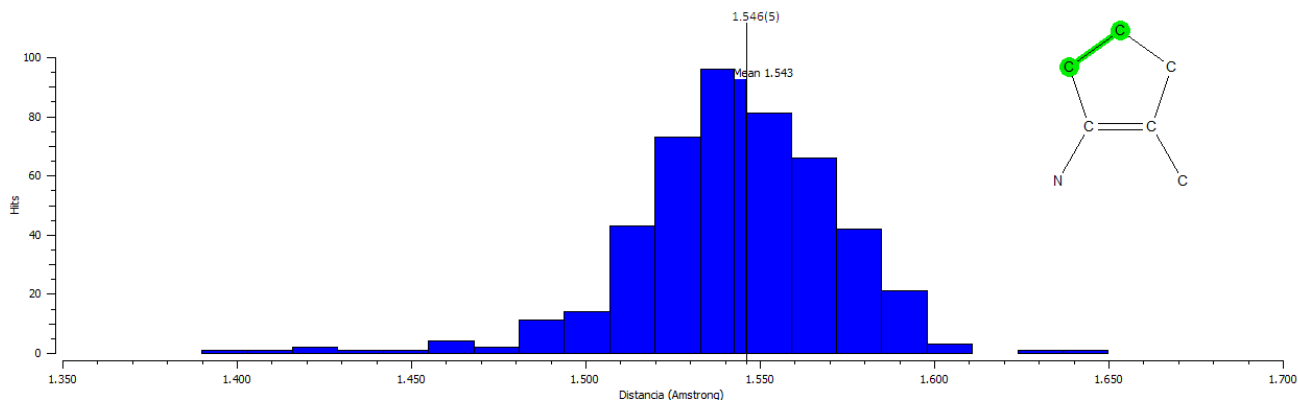
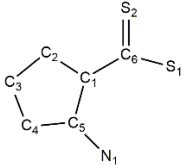


Figura III.6. Histograma correspondiente a las distancias de los enlaces C-C en anillos de 5 miembros para compuestos amino para 464 entradas reportadas en la CSD.

En la tabla III.8, se comparan las distancias de enlaces del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico de este estudio con los estudios por difracción de rayos-X de Miyamae y Oikawa (1985)⁹ y los cálculos *ab initio* DFTB realizados en esta molécula por Edward E. Ávila en su tesis doctoral en 2010¹⁰.

Tabla III.8. Comparación de las distancias de enlaces del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico de este estudio con los estudios por difracción de rayos-X de Miyamae y Oikawa (1985)⁹ y los cálculos *ab initio* DFTB realizados en esta molécula por Edward E. Ávila en su tesis doctoral en 2010¹⁰.

	DEFYUI, Miyamae y Oikawa (1985)	Cálculos DFTB, Ávila (2010)	Este trabajo
C6-S1	1,762(3)	1,770	1.779(3)
C6=S2	1,690(3)	1,704	1.628(3)
N1-C5	1,305(4)	1,336	1.277(4)
C1-C5	1,400(4)	1,406	1.419(4)
C1-C6	1,394(4)	1,416	1.384(4)
C1-C2	1,500(4)	1,508	1.460(4)
C2-C3	1,522(5)	1,526	1.546(5)
C3-C4	1,517(4)	1,523	1.463(5)
C4-C5	1,489(4)	1,492	1.466(4)

El grupo carboditioato presenta distancias S=C y S-C propias de estos compuestos con el azufre ácido S1 unido al hidrogeno H1, cuya característica más relevante es que no participa en enlaces de hidrógeno. Por otro lado, el hidrogeno H2 del grupo amino se orienta espacialmente hacia S2 para formar un enlace de hidrógeno intramolecular, las características geométricas del enlace se muestran en la tabla III.8. Esto permite la formación a un anillo de seis miembros. La participación del par de electrones libres de N1 y los enlaces π C5=C1 del anillo ciclopentenilo y C6=S2 del grupo carboditioato conforman un sistema conjugado que deslocaliza la carga tal como se muestra en la figura III.7. Esta parte de la molécula es perfectamente plana, y a esto se le atribuye el acortamiento acentuado del enlace N1-C5, esto contradice la propuesta de Miyamae y Oikawa⁹ quienes proponen

una estructura zwitteriónica donde N1 tiene una carga positiva y C1 posee una carga negativa, además N1 y C5 se unen a través de un doble enlace.

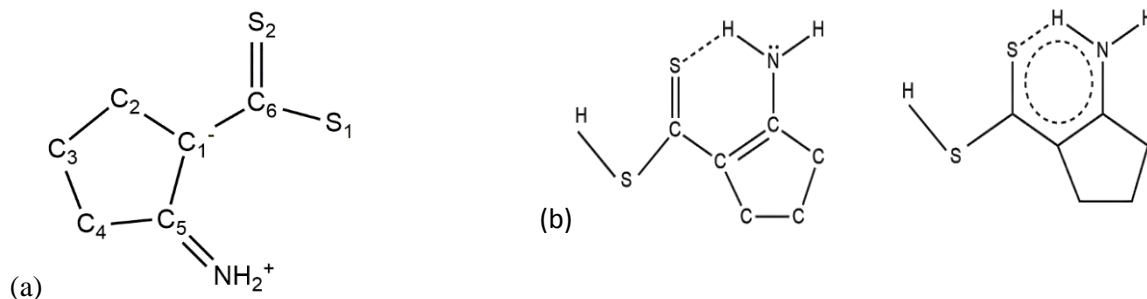


Figura III.7. (a) Estructura zwitteriónica propuesta por Miyamae y Oikawa en 1985 (b) Sistema conjugado producido por la formación del anillo de cinco miembros a partir de la interacción intramolecular N1—H2...S2, propuesto por Ávila E., 2010.

Tabla III.9. Distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno intra e intermolecular, e interacciones $\pi \cdots \pi$.

<u>Enlaces de hidrógeno</u>				
Enlace	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N1—H2...S2*	0.89(5)	2.31(5)	3.086(3)	146(4)
N1—H3...S2 ^(a)	0.97(4)	2.60(5)	3.562(3)	170(4)
<u>Interacciones $\pi \cdots \pi$</u>				
Cg...Cg	Cg...Cg(Å)	da (°)	d/perp (Å)	Desplazamiento(Å)
Cg1...Cg1 ^(b)	4,259(2)	0,0(2)	3,827(2)	1,868

Códigos de simetría: *intramolecular; intermoleculares: ^(a)1/2-x, -1/2+y, 1/2-z y ^(b) 1-x, -y, 1-z

III.4. Análisis de las interacciones en el empaquetamiento cristalino del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.

En la figura III.8 se pueden apreciar algunas de las interacciones que contribuyen el empaquetamiento cristalino del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico. En ella se muestra la interacción tipo enlace de hidrogeno N1—H3...S2 de tipo intermolecular con un valor de 2.60(5) Å y la interacción N1—H2...S2 intramolecular de 2.31(5) Å, ya discutida en la sección anterior. La interacción intermolecular participa en la formación de heterosintones entre el grupo carboxilato y el grupo

amina, entre moléculas vecinas y relacionadas por el código de simetría $1/2-x, -1/2+y, 1/2-z$ mostrado en la tabla III.9. A su vez, en el empaquetamiento cristalino del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico, visto en el plano cb , se puede apreciar la formación de anillos de seis miembros descritos por el grafo $S(6)$; adicional a

esto, también se observa la formación de cadenas infinitas en forma de zigzag unidos por enlaces de hidrógeno $N1-H3\cdots S2$ a lo largo del eje b , descritas por el grafo $C(6)$. Si la ruta del enlace se hace a través del enlace intramolecular $N1-H2\cdots S2$, entonces el grafo de segundo orden que describe la interacción es $C_2^1(4)$, en el que $S2$ actúa como aceptor bifurcado de dos hidrógenos, uno de la misma molécula y el otro de la molécula vecina.

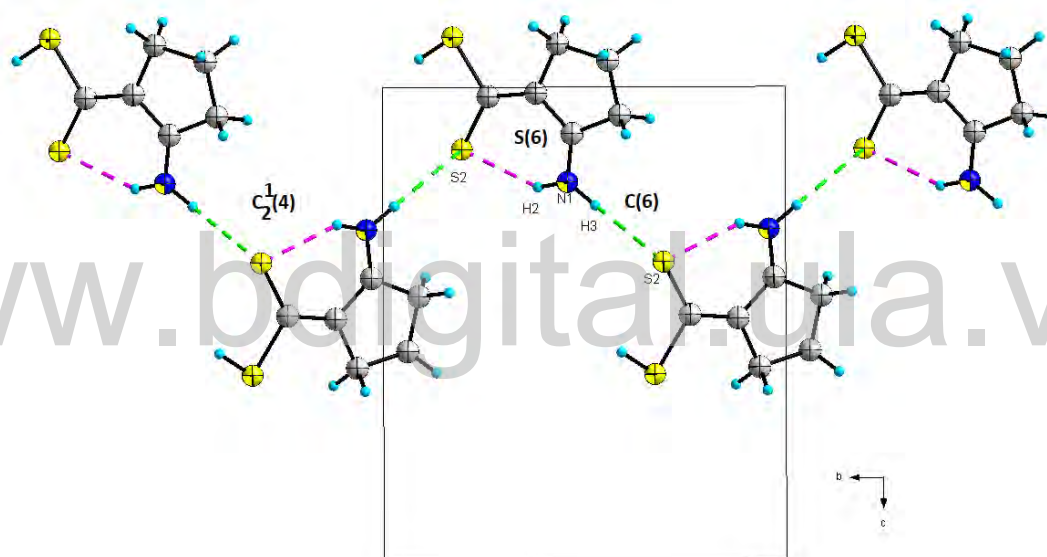


Figura III.8. Interacciones de enlace de hidrógeno $N1-H2\cdots S2$ de tipo intramolecular y $N1-H3\cdots S2$ intermolecular del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.

Adicionalmente, se tiene las interacciones del tipo $\pi\cdots\pi$ que se muestran en la figura III.10, en una vista tridimensional de la celda. Estas interacciones ocurren entre los enlaces dobles $C1=C5$ de anillos ciclopentenilos vecinos relacionados por la operación de simetría $1-x, -y, 1-z$ mostrados en la tabla III.8, lo que conduce a la formación de dímeros discretos de estas moléculas. Observando la estructura desde el punto de vista supramolecular, se puede ver que las supraestructuras de cadenas extendidas a lo largo del eje b , descritas con los grafos $C(6)$ y $C_2^1(4)$, interactúan entre sí a través de interacciones $\pi\cdots\pi$, ya descritas, que ayudan a un empaquetamiento eficiente de las moléculas con índice de empaquetamiento KPI de 67,6%. La figura III.10 muestra el empaquetamiento de esferas compacto.

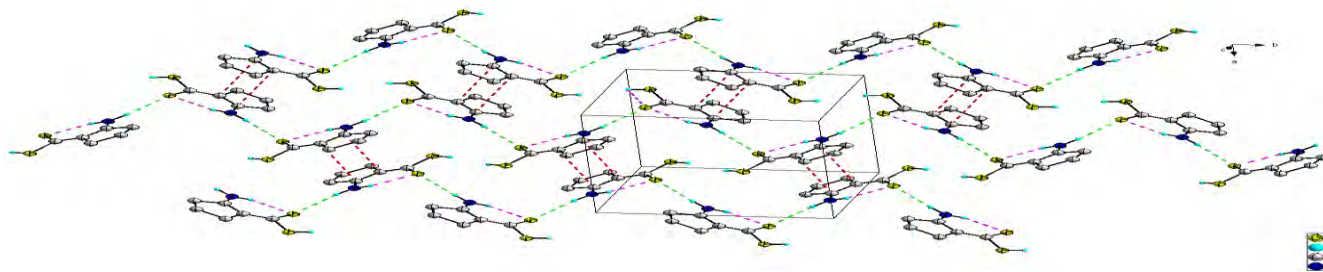


Figura III.9. Vista tridimensional del empaquetamiento cristalino, se destacan las cadenas infinitas a lo largo del eje *b* y las interacciones $\pi \cdots \pi$ a pares.

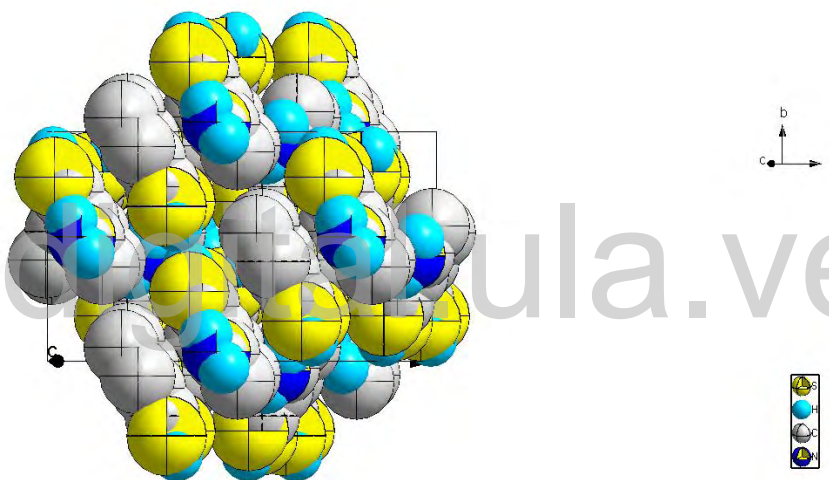


Figura III.10. Empaquetamiento compacto de esferas con el 67,6 % de espacio ocupado.

Referencias Bibliohemerográficas

1. Bordas, B., Sohar, P., Matolcsy G., & Berencsi, P. (1972). Synthesis and antifungal properties of dithiocarboxylic acid derivatives. II. Novel preparation of 2-alkylamino-1-cyclopentene-1-dithiocarboxylic acids and some of their derivatives. *The Journal of organic chemistry*, 37(11), 1727-1730.
2. Contreras, R. R., Fontal B., Bahsas A., Reyes M., Bellandi F., Suárez T., & Cancines, P. (2006). Nueva estrategia de síntesis del 2-amino-1-ciclopentencarboditioato de propilo y de los proligandos derivados tipo $[N_2S_2]^{2-}$. *Avances en Química*, 1(2): 9-14pp.
3. Sheldrick, G. M. (2002). SHELXS and SHELXL: Program for solution and refinement of the crystal structures from diffractometry. University of Göttingen, Alemania.
4. Groom, C. R., Allen, F. H. (2014). The Cambridge Structural Database in retrospect and prospect. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(3), 662-671.
5. Sheldrick, G. M. SHELX-97 Manual; Program for solution and refinement of the crystal structures from difracctometry. University of Göttingen. Alemania.
6. Brandenburg, K., & Berndt, M. (1999). DIAMOND, Version 2.1 e. *Crystal Impact GbR, Bonn, Germany*.
7. Spek, A.L. (2009) Structure validation in chemical crystallography, *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 65(2), 148-155.
8. Cremer, D. y Pople, J.A. (1975). General definition of ring puckering coordinates, *Journal of the American Chemical Society*, 97(6), 1354-1358.
9. Miyamae, H. & Oikawa, T. (1985). Structure of 2-iminocyclopentanedithioic acid. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 41(10), 1489-1490.
10. Avila, E. E. (2010) Estructuras moleculares y cristalinas de proligandos nitrogeno-sulfurados con aplicaciones en Biomimetica Inorganica. Tesis Doctoral, Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Quimica, Merida Venezuela, 58-77pp.

Capitulo IV

Conclusiones

www.bdigital.ula.ve

Conclusiones

- Se determinó mediante la técnica de difracción de rayos-X de cristal único la estructura cristalina y molecular del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico.
- El ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico cristaliza en un sistema monoclinico con grupo espacial centrosimétrico $C2/c$ ($N^{\circ}15$) y 8 unidades fórmula por celda unidad.
- Se realizó un análisis detallado de la geometría de los enlaces del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico, encontrándose que prevalece la estructura tipo amino del equilibrio imino-amino planteado.
- El anillo ciclopentenilo del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico, presenta una conformación tipo *sobre* con ángulo de intersección entre planos $N1C5C1C6$ y $C2C3C4$ de $10,7(3)^{\circ}$.
- Los átomos $C2$, $C3$ y $C4$ involucrados en la *solapa del sobre* presentan movimiento térmico libracional, generando un acortamiento de las distancias $C3-C4$, $C4-C5$ y $C1-C2$. Este efecto puede reducirse si se realiza la toma de datos de intensidad de difracción de Rayos-X de monocristal a bajas temperaturas.
- El alargamiento de la distancia $N1-C5$ se asocia a la formación de un sistema hiperconjugado originado por la deslocalización del par de electrones libres de $N1$ y de los enlaces π $C6=S2$ y $C1=C5$ por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular del tipo $N1-H2 \cdots S2$.
- El empaquetamiento cristalino del ácido 2-amino-1-ciclopenteno-1-ditiocarboxílico, está estabilizado por interacciones de enlace de hidrógeno tipo intermoleculares e intramoleculares, $N1-H3 \cdots S2$ y $N1-H2 \cdots S2$, respectivamente. Estas interacciones forman cadenas infinitas de moléculas del ácido extendidas a lo largo del eje b , descritas por los grafos $C(6)$ y $C_2^1(4)$. A su vez, las cadenas se unen entre sí a través de interacciones $\pi \cdots \pi$ a pares entre los enlaces dobles $C1=C5$ de moléculas vecinas.