



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



Estudio de la Estructura Cristalina y Molecular del Ligando 2-fenil-
1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tionea.

www.bdigital.ula.ve

Br. Carla M. Coy C.

Tutor: Profa. Asiloé J. Mora R.

Cotutor: Prof. Gerson Delgado

Mérida, noviembre 2021.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

ÍNDICE GENERAL

CAPITULO I: Aspectos generales	11
I.1 Química supramolecular.....	12
I.1.1 Reconocimiento molecular.....	13
I.1.2 Auto-ensamblaje molecular.....	14
I.2 Interacciones no-covalentes.....	15
I.2.1 Interacciones electrostáticas.....	16
I.2.1.1 Ion-Ion.....	16
I.2.1.2 Ion-Dipolo.....	17
I.2.2 Interacciones de van de Waals (dipolo-dipolo).....	17
I.2.3 Interacciones π	18
I.2.3.1 Interacciones π - π	19
I.2.3.2 Interacción Cation- π	19
I.2.3.3 Interacción Anión- π	20
I.2.3.4 Interacción CH... π	20
I.2.4 Interacciones Hidrófobas.....	20
I.2.5 Interacciones de enlaces de Hidrógeno.....	21
I.2.5.1 Definición energética.....	22
I.2.5.2 Definición geométrica.....	24
I.3 Ingeniería de Cristales.....	25
I.4 Tiazinas.....	27
I.5 Tionas.....	27
I.6 Síntesis del material.....	28
I.7 Mecanismo de síntesis.....	28
I.8 Antecedentes.....	29
I.8.1 Tiazinas.....	29
I.8.2 Compuestos nitrógeno-sulfurados.....	30
I.8.3 Antecedentes de la base de datos de Cambridge.....	32
I.9 Planteamiento del problema.....	33
I.10 Hipótesis.....	34
I.11 Objetivos.....	34
I.11.1 Objetivo general.....	34

I.11.2 Objetivos específicos.....	34
I.12 Plan de trabajo.....	34
CAPITULO II: Fundamentos Teóricos de las técnicas de caracterización.....	39
II.1. Técnica IR.....	39
II.2 Difracción de rayos-X.....	41
II.2.1 Ley de Bragg.....	42
II.2.2 Red Recíproca y esfera de Ewald.....	43
II.2.3. Construcción de la Esfera de Ewald.....	44
II.3 Estado Cristalino.....	46
II.4 Operaciones de Simetría.....	48
II.5 Técnicas de difracción de Rayos-X.....	51
II.5.1 Difracción de Rayos-X en Muestras Policristalinas.....	51
II.5.2 Difracción de Rayos-X de Monocristal.....	52
II.6 Proceso de Determinación Estructural.....	53
II.6.1 Factor de Estructura y el Problema de las Fases.....	53
II.6.2 Métodos Directos para la Resolución de Estructuras Cristalinas.....	54
II.6.3 Refinamiento Estructural a través de Mínimos Cuadrados en SHELXL.....	55
II.6.4 Superficies de Hirshfeld.....	56
CAPITULO III: Recristalización y Caracterización Estructural del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.....	62
III.1 Recristalización del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.	62
III.2 Caracterización del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona a Través de la Técnica de Espectroscopia IR.....	62
III.3 Determinación Estructural y Refinamiento del Compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.....	63
III.4 Análisis de la Estructura Molecular del Compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.....	72
III.5 Análisis del empaquetamiento cristalino del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.....	81
III.6 Análisis de la superficie de Hirshfeld.....	86
CAPITULO IV: CONCLUSIONES.....	91
ÍNDICE DE FIGURAS	
CAPITULO I: ASPECTOS GENERALES.....	11
Figura I.1. Compuestos macrocíclicos realizados por Curtis, Busch, Jäger y Padersen.....	12

Figura I.2. Reconocimiento molecular entre una molécula de resorcinareno y una de hexafluorofosfato unidas a través de interacciones C-H...Anión (Zhu, et al., 2008).....	13
Figura I.3. Estructuras de algunas moléculas huésped (Steed & Atwood, 2009).....	13
Figura I.4. Estructuras de algunas moléculas Anfitrionas de tipo macrocíclicos y acíclicas tipo pinza (Steed & Atwood, 2009).....	14
Figura I.5. Auto-ensamblaje de una combinación de componentes angulares bidentados lineales y tridentados (Olenyuk, et al., 1999).....	15
Figura I.6. Molécula de ADN (Alberts, et al., 2004).....	15
Figura I.7. Interacción ion-ion generada entre dos especies cargadas, ion Tetrabutilamonio y el ion Cloruro (Claramunt, et al., 2017).....	17
Figura I.8. Interacción Ion-dipolo generada entre un éter de Corona formando un complejo con el ion Na ⁺ (Claramunt, et al., 2017).....	17
Figura I.9. Interacciones dipolo-dipolo en carbonilos (Claramunt, et al., 2017).....	17
Figura I.10. Dipolo inducido sobre el átomo neutro de Ar por la molécula de HCl con dipolo permanente (ScienceStruck, s.f.).....	18
Figura I.11. Diagrama de acción de las fuerzas de dispersión de London (ScienceStruck, s.f.).....	18
Figura I.12. Diferentes conformaciones del dímero de benceno: conformaciones cara a cara (a) sándwich y (b) paralela, y conformaciones perpendiculares (c) forma de T y (d) forma de Y.....	19
Figura I.13. Esquema de la interacción Cation- π : (a la izquierda) la interacción básica que muestra un catión cualquiera posicionada sobre el benceno y (derecha) un modelo de relleno de espacio del catión, benceno complejo en su geometría optimizada, que muestra el esencialmente contacto van der Waals entre los dos (Ma & Dougherty, 1997).....	20
Figura I.14. Interacción Anión- π (Quiñonero, et al., 2007).....	20
Figura I.15. Diagrama de la interacción C-H... π en forma de T (Nishio, et al., 1998).....	20
Figura I.16. Interacción hidrófoba de lípidos en agua.....	21
Figura I.17. Diagrama de formación de la interacción de enlace de hidrógeno.....	21
Figura I.18. Esquema correspondiente a la energía del enlace de hidrógeno (Desiraju, 2002).....	24
Figura I.19. Parámetros geométricos para el enlace de hidrógeno de ϕ , θ , D, d y r (Avila & Mora, 2004).....	24
Figura I.20. El enlace de hidrógeno bifurcado. (a) Parámetros geométricos. (b) Definición del enlace de hidrógeno donador bifurcado (derecha) y aceptor bifurcado (izquierda) (Avila & Mora, 2004)....	25
Figura I.21. El dímero de ácido carboxílico utilizado como un sintón supramolecular en dos sistemas con diferentes tectones: (a) ácido benceno-p-dicarboxílico; (b) ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico..	26
Figura I.22. Tipos de sintones supramoleculares.....	26
Figura I.23. Isómeros de las Tiazinas: conformación 1,2 (1), conformación 1,3 (2) y conformación 1,4 (3) (Mohammad, 2015).....	27

Figura I.24. Compuestos con núcleos de 1,4-tiazinas, Fenotiazina (1) y benzotiazina (2) y una Cefalosporina con un núcleo 1,3-tiazina (3) (Mohammad, 2015; Choudhary, et al., 2014).....	27
Figura I.25. Estructura de las tionas.....	28
Figura I.26. Primera síntesis de la tiazina realizada por Barkenbus y Landis (Choudhary, et al., 2014).....	29
Figura I.27. Estructuras de los colorantes violeta de Lauth (1) y azul de metileno (2) (Choudhary, et al., 2014).....	30
Figura I.28. Rutas sintéticas para la obtención de 1,3-tiazinas propuestas por Meyers et al. (1) y Shutaley et al. (2) (Mohammad, 2015).....	30
Figura I.29. Familia de compuestos nitrógeno-sulfurados sintetizados por: (1) Takeshima et al.; (2) Bordás et al (Takeshima, et al., 1969; Bordas, et al., 1972).....	31
Figura I.30. Complejos de ligandos nitrógeno-sulfurados. (1) y (2) Raper et al; (3) Bahradwaj et al. (Raper, 1994) (Bharadwaj, et al., 1997).....	31
Figura I.31. Proligandos del tipo ácido N-alkil-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.....	32
Figura I.32.- Esqueleto molecular del 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.....	32
CAPITULO II: Fundamentos Teóricos de las técnicas de caracterización.....	39
Figura II.1. Esquema de las vibraciones de las moléculas activas en el IR: a) vibraciones de estiramiento. b) vibraciones de flexión (Skoog, et al., 2008).....	41
Figura II.2. incidencia del haz de rayos-X sobre una línea de átomos dispersores.	42
Figura II.3. Reflexiones de la Ley de Bragg.....	43
Figura II. 4. representación gráfica del vector $ohkl$	44
Figura II.5. (1) Generación de algunos puntos de la red recíproca a partir de la red real, (2) relación espacial entre las redes directa (con puntos azules) y recíproca (en verde) y (3) celda unidad en espacio real y recíproco.....	44
Figura II.6. Esquema de la construcción del modelo de Ewald.....	46
Figura II.7. Representación de la estructura interna de sólidos cristalinos y amorfos.....	46
Figura II.8. Parámetros dentro de la celda unidad.....	47
Figura II.9. Redes de Bravais.....	48
Figura II.10. Eje de rotación $360^\circ/R$	49
Figura II.11. Centro de inversión.....	49
Figura II.12. Plano de reflexión.....	50
Figura II.13. Eje de rotación-inversión.....	50
Figura II.14. Eje Helicoidal o de tornillo (R_n).....	50
Figura II.15. Plano de desplazamiento.....	50

Figura II.16. Difracción de rayos X en muestras policristalinas (Unruh & Forbes, 2019).....	51
Figura II.17. Determinación del patrón de polvos, (a) anillos de Scherrer y (b) patrón de difracción (Unruh & Forbes, 2019).....	52
Figura II.18. difractómetro de cuatro círculos.....	53
Figura II.19. Representación de las distancias d_i y d_e en la superficie de Hirshfeld en d_{norm} de la picolinamida.....	57
Figura II.20. Representación de los sitios de mayor y menor densidad electrónica en la superficie de Hirshfeld en Shape index de la picolinamida.....	58
CAPITULO III: Recristalización y Caracterización Estructural del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.....	62
Figura III.1. Espectro IR del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona (Romero, 2008).....	63
Figura III.2. Unidad asimétrica del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona, con átomos no-hidrógenos representados con elipsoides de temperatura al 50% de probabilidad....	73
Figura III.3. Estructuras de resonancia posibles en el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3-tiazina-4(5H) tiona.....	77
Figura III. 4. Denominación de los anillos de la estructura 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.....	77
Figura III.5. Vista de los planos 1 y 2 a través del anillo 1,3-tiazina.....	78
Figura III.6. Vista de los planos 3 y 4 a través de los átomos del anillo B.....	79
Figura III.7. Planos bisectantes 3 y 5, y 4 y 6 para las moléculas A y B respectivamente.....	80
Figura III.8. Interacciones de enlace de hidrógeno en el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.....	81
Figura III.9. Vista de los enlaces de hidrógeno del empaquetamiento cristalino característico del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.....	82
Figura III.10. Grafo C(6) generado para la interacción $N2-H2 \cdots S3$	83
Figura III.11. Grafo D(2) generado para la interacción $N1-H1 \cdots S3$	84
Figura III.12. Plano bc del empaquetamiento cristalino del compuesto en estudio, las moléculas A se muestran en azul pálido y las moléculas B se muestran en azul rey.....	85
Figura III.13. Vista frontal de la superficie de Hirshfeld en d_{norm} para la (a) molécula A y (b) molécula B de 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.....	88
Figura III.14. Vista del empaquetamiento cristalino de la 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona en el plano bc. En color verde se resaltan el contacto $H5A \cdots H1$ que mantiene unidas a las moléculas B, mientras que en amarillo se resalta el contacto $H4B \cdots H17A$ que mantiene unidas moléculas A con B a lo largo del eje b. Se omitió el grupo fenilo para mejorar la claridad del empaquetamiento.....	87
Figura III.15. Vista frontal de la superficie de Hirshfeld en shape index para la (a) molécula A y (b) molécula B de 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.....	88

Figura III.16. Vista del empaquetamiento cristalino de la 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tione en el plano ac. En color verde se representa la interacción tipo C14=S3...Cg3, en color rojo la interacción tipo C17—H17B...Cg7 y en color fucsia los enlaces de hidrógeno N1—H1...S3 y N2—H2...S3.....89

CAPITULO IV: CONCLUSIONES.....91

ÍNDICE DE TABLAS

CAPITULO I: Aspectos generales.....11

Tabla I.1. Resumen de las diferentes interacciones no-covalentes y sus respectivas fuerzas de enlace (Claramunt, et al., 2017).....16

Tabla I.2. Energías calculadas y distancias de equilibrio para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno (Avila & Mora, 2004).....22

Tabla I.3. Parámetros de celda y unidad asimétrica del compuesto con el código CACHIX, correspondiente al 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tione (Castiñeiras, et al., 1983).....32

Tabla I.4. Parámetros de celda y unidad asimétrica del compuesto con el código YIXSII, correspondiente al 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tione (Avila, et al., 2008).....33

Tabla I.6. Plan de trabajo.....34

CAPITULO II: Fundamentos Teóricos de las técnicas de caracterización.....39

Tabla II.1. Intensidades en el IR de algunos de los principales grupos funcionales.....40

Tabla II.2. Sistemas cristalinos.....47

CAPITULO III: Recristalización y Caracterización Estructural del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tione.....62

Tabla III.1. Asignaciones de las bandas características del espectro de absorción IR del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tione.....63

Tabla III.2. Datos iniciales y condiciones del experimento de difracción llevado a cabo para el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tione.....66

Tabla III.3. Valores de confiabilidad resultantes del refinamiento final de la data correspondiente al compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tione.....66

Tabla III.4. Coordenadas finales y parámetros de desplazamiento isotrópico de los átomos no hidrógenos.....67

Tabla III.5. Coordenadas finales y parámetros de desplazamientos isotrópicos de los átomos hidrógenos para el compuesto del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tione.....67

Tabla III.6. Parámetros de desplazamiento anisotrópico de los átomos no-hidrógeno para el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tione.....68

Tabla III.7. Distancias de enlace presentes entre los átomos del compuesto del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tione.....69

Tabla III.8. Valores correspondientes a los ángulos de enlace de la estructura del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.....	70
Tabla III.9. Valores correspondientes a los ángulos torsionales presentes en la estructura del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.....	70
Tabla III. 10. Comparación de las distancias de enlace de las moléculas A y B de la unidad asimétrica de la estructura cristalina del del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.....	73
Tabla III.11. Comparación entre distancias de enlace para compuestos que presentan la unidad estructural 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona y las reportadas en el estudio realizado por Allen (Allen, et al., 1987).....	76
Tabla III. 12. Parámetros geométricos de las interacciones de enlace de hidrógeno presentes en el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.....	81
Tabla III.13. Figuras representativas de los grafos en común para las diferentes estructuras que presentan el anillo 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, acotadas para el estudio del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.....	84
Tabla III.14. Parámetros geométricos del enlace N—H···S presente en los grafos de las diferentes estructuras acotadas.....	85
Tabla III.15. Resumen de los parámetros geométricos y espaciales de las interacciones H··· π y S··· π asociadas al compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.....	87
Tabla III.16. Contribuciones de contactos intermoleculares de las superficies de Hirshfeld de las moléculas A y B de 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.....	89
CAPITULO IV: CONCLUSIONES.....	91
ANEXOS.....	93
Tabla A.1. Matriz de análisis de cuerpo rígido en la molécula A.....	94
Tabla A.1. Matriz de análisis de cuerpo rígido en la molécula B.....	94

AGRADACIMIENTOS.

Al haber culminado esta etapa como el primer escalón de mi formación académica, tomare un espacio muy pequeño pero muy importante para agradecer:

- Primero a Dios, porque todo sucede gracias a él, comienza y termina en él.
- A mis padres, Juan Coy y Mayary Carrasquero por siempre estar por ser mi base y mi apoyo ya que por ellos soy quien soy y he llegado hasta acá.
- A mi Hermano Juan Coy por crecer junto a mí y darme la oportunidad de aprender a ser más grande para alguien.
- A mi abuelita Marleny Urdaneta, porque su amor mantiene vivo mi corazón.
- A La Universidad de Los Andes, porque durante muchos años fue más que una casa de estudios un hogar donde aprendí mucho de ciencia, de la vida y de mi misma.
- A mis hermanas: Diana El Masri, Claudia Castillo y Stefany Gallo por ser mi apoyo, por adoptarme como su hermana menor, por siempre estar, por enseñarme tanto y porque sin importar que rumbos tomen nuestras vidas siempre serán la familia que elegí. En especial a Claudia por llevarme de la mano y entre abrazos y empujones hasta el final.
- A mis compañeros de Carrera, los que se fueron y los que se quedaron hasta el final ya cada uno me dejo algo importante.
- A la Familia Urbina Gutiérrez por tanto cariño y apoyo por mucho tiempo.
- A la Familia Zambrano Delgado por su cariño sincero y apoyo en tiempos difíciles.
- A Ronald porque fuimos el bastón del pie cojo para el otro durante los últimos años de carrera, por su amistad incondicional, por superar juntos la pandemia, el apagón y por continuar a mi lado aún.
- A Mariale por todo su apoyo y su bonita amistad en tiempos difíciles.
- A mis tutores Asiloé J. Mora y Gerzon Delgado, por darme un espacio en el Laboratorio de Cristalografía donde lleve a cabo mi tesis.
- A la profesora Asiloé por tanto apoyo, por brindarme su hogar, sus tardecitas de torta y café, por enseñarnos tantas cosas con tanto cariño.
- A la Profesora Marilia Guillen, por todas las herramientas brindadas, por todos sus tips y por toda la paciencia y el cariño durante esta etapa.
- A cada uno de los profesores que han formado parte de mi formación profesional a lo largo de todo este camino; gracias por compartir sus conocimientos conmigo.
- A mí por superar tantos miedos y llegar de manera exitosa a la culminación de esta etapa, porque lo que queda por venir será menos difícil gracias a todo lo aprendido.

RESUMEN

El 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclo-penta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tione se recrystalizó en una mezcla 1:1 de acetato de etilo-hexano utilizando la técnica de evaporación lenta de solvente, lo que permitió obtener cristales puros de color amarillo opaco. El estudio de difracción de rayos-X de monocristal arrojó que cristaliza en un sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/n$ (No. 14), con parámetros de celda unidad: $a = 12,046(3) \text{ \AA}$, $b = 19,142(4) \text{ \AA}$, $c = 12,215(4) \text{ \AA}$, $\beta = 118,728(7)^\circ$ y $V = 2469,9(12) \text{ \AA}^3$. La determinación de la estructura del compuesto se realizó empleando los métodos directos implementadas en el programa SHELXS, mientras que el refinamiento estructural se llevó a cabo por el método de mínimos cuadrados utilizando el programa SHELXL (Sheldrick, 2002). El refinamiento anisotrópico final arrojó las figuras de mérito: R_1 , wR_2 y S de 0,0813; 0,2332 y 1,072; respectivamente. El compuesto cristaliza con dos moléculas independientes, A y B, ligeramente

diferentes entre sí. Las moléculas están conformadas por tres anillos. El anillo central 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tione tiene conformación media silla, pero con el átomo quiral del respaldo mostrando movimiento térmico por arriba y por debajo del anillo. El anillo ciclopentenil fusionado al anillo central presenta una conformación de sobre. El compuesto también tiene un anillo fenilo unido al anillo central por el carbono quiral en posición bisectante al sistema de anillos fusionados. Este sistema de anillos presenta acortamiento de las distancias C-C y alargamiento de las distancias C-N y C-S del átomo quiral, respecto a las reportadas en la literatura (Allen, et al., 1987). El empaquetamiento cristalino se encuentra estabilizado por enlaces de hidrógeno del tipo N—H...S. En la dirección perpendicular al eje b, se apilan de manera alternada filas de moléculas A y B a lo largo de la diagonal [101]. Las moléculas tipo B están conectadas por enlaces de hidrógeno N2—H2...S3 formando cadenas infinitas $C(6)$, mientras que las moléculas tipo A no interactúan entre sí, sino con moléculas tipo B formando dímeros $D(2)$ mediante el enlace N1—H1...S3 de la siguiente manera: una molécula A, interactúa con una molécula B de la cadena $C(6)$ superior, mientras que la siguiente molécula A lo hace con una molécula B de la cadena $C(6)$ inferior, repitiéndose este motivo sucesivamente hasta formar una estructura supramolecular tipo espina de pescado. Finalmente, un análisis de las Superficies de Hirshfeld del compuesto, permitió localizar las interacciones π : C14—S3...Cg3 y C17—H17B...Cg7. Así mismo, se hizo un análisis de todas las interacciones que cohesionan al cristal: H...H con 53,6% para la molécula A y 49,2% para B, S...H/H...S con 25,3% para A y 28,3% para B, C...H/H...C con 15,3% para A y 16,4% para B. El índice KPI del cristal que da cuenta de la eficiencia del empaquetamiento es de 66.2%

Capítulo I:

Aspectos Generales.

www.bdigital.ula.ve

I Aspectos generales.

I.1 Química supramolecular

Una clasificación alternativa y relativamente nueva divide la química en dos grandes áreas: la química molecular y la química supramolecular (West, 2014).

La química molecular, es la parte de la química que estudia el enlace covalente y se ocupa de describir y dominar las reglas que rigen las estructuras, propiedades y transformaciones de las especies moleculares. La química supramolecular, definida por Lehn en 1987 como ‘la química más allá de la molécula’, por su parte, involucra a las entidades organizadas de mayor complejidad que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas por fuerzas intermoleculares que van desde interacciones electrostáticas, el enlace de hidrógeno, hasta interacciones del tipo van der Waals (Lehn, 1988).

La química supramolecular es un campo muy joven que remonta a la década de los 60s. Gran parte de ella tiene sus raíces en el desarrollo de ligandos macrocíclicos como los mostrados en la Figura I.1, en los que se destacan estudios como el de los científicos Curtis, Busch y Jäger, por su desarrollo de macrociclos de base de Schiff; Charles Pedersen, por sus éteres corona; el trabajo de Donald Cram sobre ciclofanos macrocíclicos y esferas huésped; y la importante contribución de Jean-Marie Lehn, por su preparación de criptandos a fines de la década de 1960. Estos últimos tres científicos mencionados fueron ganadores del premio Nobel de química en el año 1987, por su trabajo en los avances de la química supramolecular (Steed & Atwood, 2009).

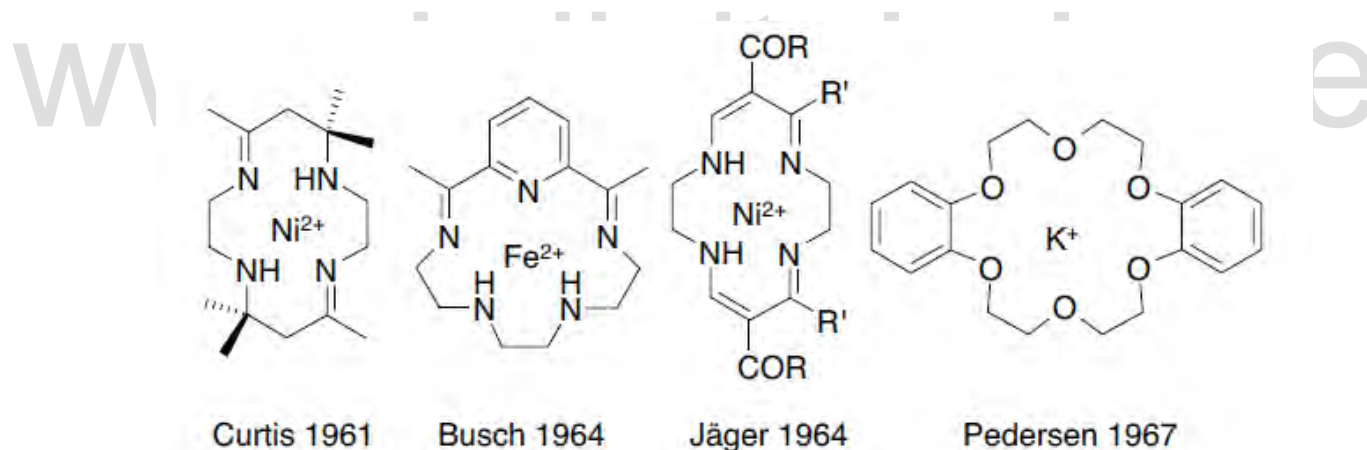


Figura I.1. Compuestos macrocíclicos realizados por Curtis, Busch, Jäger y Padersen.

La química supramolecular se puede dividir en dos áreas parcialmente superpuestas. La primera corresponde a las supermoléculas, que son especies oligo-moleculares discretas bien definidas que resultan de la asociación intermolecular de algunos componentes (un anfitrión y un huésped) fundamentada bajo el concepto de reconocimiento molecular. Y, en segundo lugar, están los ensamblajes supramoleculares, que son entidades moleculares que surgen de la asociación espontánea de un número indefinido de componentes en una fase específica que tiene una organización microscópica más o menos bien definida y características macroscópicas que dependen de su naturaleza. Ejemplos de ellos son: películas, capas, membranas, vesículas, micelas, fases mesomórficas, estructuras cristalinas en estado sólido, etc (Lehn, 1995).

I.1.1 Reconocimiento molecular

El reconocimiento molecular es el enfoque central de la química supramolecular, estudiando las supermoléculas huésped y anfitrión, su asociación y las interacciones involucradas en este proceso. Este es el fenómeno mediante el cual una especie química es reconocida e identificada selectivamente por un receptor adecuado (Claramunt, et al., 2017).

La química del huésped-anfitrión (o receptor-sustrato) se basa en tres conceptos históricos. En 1893, Alfred Werner plantea que la vinculación entre especies debe implicar afinidad entre el anfitrión y el huésped, basándose en sus estudios sobre química de coordinación. Un año más tarde, en 1894 Emil Fisher de acuerdo con sus estudios de unión receptor sustrato para enzimas, anuncia que esta unión debe ser selectiva, describiendo esto mediante una imagen de cerradura y llave de ajuste estérico en el que el huésped tiene un tamaño geométrico o complementariedad que se ajusta con el receptor o anfitrión como se observa en la Figura I.2. Este concepto sentó las bases para el reconocimiento molecular, es decir, la discriminación por parte de un anfitrión entre varios invitados diferentes. Y, por último, el concepto fue divulgado por Paul Ehrlich en 1906: las moléculas no es que reaccionan o actúan, sino que se unen, '*Corpora non agunt nisi fi xata*', introduciendo así el concepto de un receptor biológico.

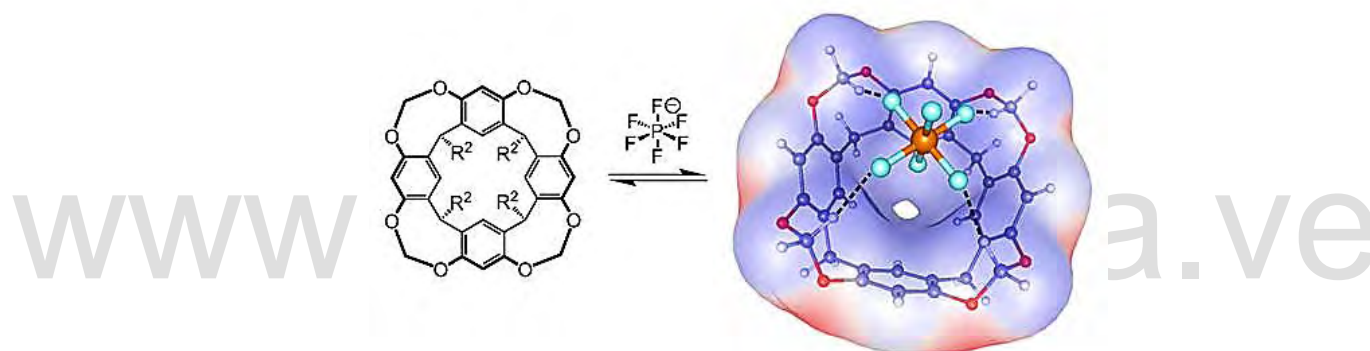


Figura I.2. Reconocimiento molecular entre una molécula de resorcinareno y una de hexafluorofosfato unidas a través de interacciones C-H...Anión (Zhu, et al., 2008).

La diferencia entre estos dos componentes es una cuestión de tamaño y forma. Si una molécula es significativamente más grande que otra y puede rodearla, entonces se denomina **anfitrión** y la molécula más pequeña es su **huésped**, que queda envuelta por este anfitrión. Las moléculas huésped pueden ser de diversa naturaleza, aminoácidos y sus derivados, moléculas orgánicas pequeñas, metales y aniones orgánicos como los que se muestran en la figura I.3. (Steed & Atwood, 2009).

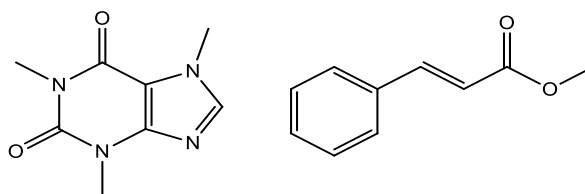


Figura I.3. Estructuras de algunas moléculas huésped (Steed & Atwood, 2009).

Los anfitriones son moléculas de gran tamaño y que generalmente poseen una cavidad, es decir, son moléculas tipo macrocíclico, aunque existen también anfitriones que no poseen cavidad, es decir, que son acíclicos o de cadena abierta conocidos como pinzas (Steed & Atwood, 2009), algunos ejemplos de ellos pueden apreciarse en la figura I.4.

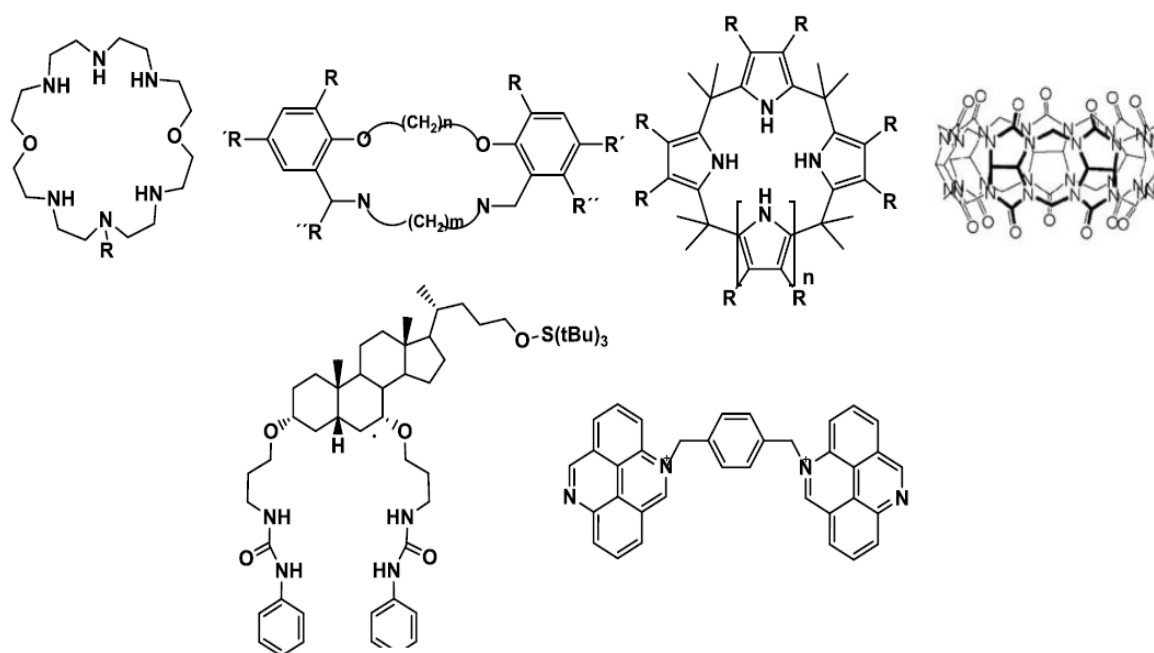


Figura I.4. Estructuras de algunas moléculas Anfitrionas de tipo macrocíclicos y acíclicas tipo pinza (Steed & Atwood, 2009).

I.1.2 Auto-ensamblaje molecular

En la asociación de especies donde no se exhibe una diferencia significativa en el tamaño y ninguna especie actúa como huésped de otra, la unión no covalente de estas se denomina auto-ensamblaje, que es un equilibrio entre dos o más componentes moleculares para producir un agregado con una estructura que depende solo de la información contenida dentro de sus componentes por separado.

El auto-ensamblaje es una estrategia utilizada por la química supramolecular que reduce el esfuerzo requerido para poder generar estructuras con arquitecturas complejas. Con él, en lugar de la tediosa síntesis covalente de múltiples pasos, los bloques de construcción simples se preprograman con los sitios de unión posicionados adecuadamente y, al mezclar las subunidades correctas, atacan espontáneamente sin ninguna contribución adicional del químico (Schalley, 2012; Steed, et al., 2007).

Por el término 'preprogramar' entendemos un sistema químico en el que la naturaleza misma de los bloques de construcción moleculares (en términos de tamaño, forma, simetría y las propiedades electrónicas de sus sitios de unión) contienen toda la información necesaria para producir selectivamente la superestructura deseada. El complejo supramolecular se ensambla a sí mismo, por lo tanto, podemos definir el auto-ensamblaje como la asociación espontánea y reversible de moléculas o iones para formar entidades supramoleculares más grandes y complejas de acuerdo con la información intrínseca contenida en las moléculas mismas (Steed & Atwood, 2009); tal como se muestra en la figura I.5.

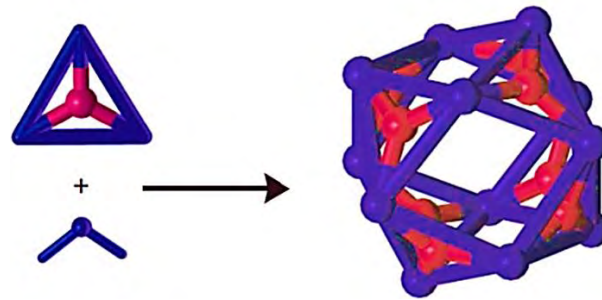


Figura I.5. Auto-ensamblaje de una combinación de componentes angulares bidentados lineales y tridentados (Olenyuk, et al., 1999).

A través de la síntesis preprogramada de bloques diseñados se puede llegar a ensamblajes de macroestructuras similares a las que se encuentran en la naturaleza. La estructura del ADN, figura I.6, es posiblemente el material de autoensamblaje más predecible y programable conocido, que experimenta una asociación rápida y de alta fidelidad de acuerdo con reglas simples de emparejamiento de las bases nitrogenadas. A través de un equilibrio cooperativo de enlaces de hidrógeno, apilamiento de interacciones π , y otras fuerzas no covalentes, una sola cadena de ADN puede encontrar su complemento en solución con una selectividad extraordinaria, proporcionando un código de ensamblaje preciso para definir cuales hebras se emparejarán, y da como resultado dobles hélices que son estructuralmente uniformes y bien caracterizadas (McLaughlin, et al., 2011)

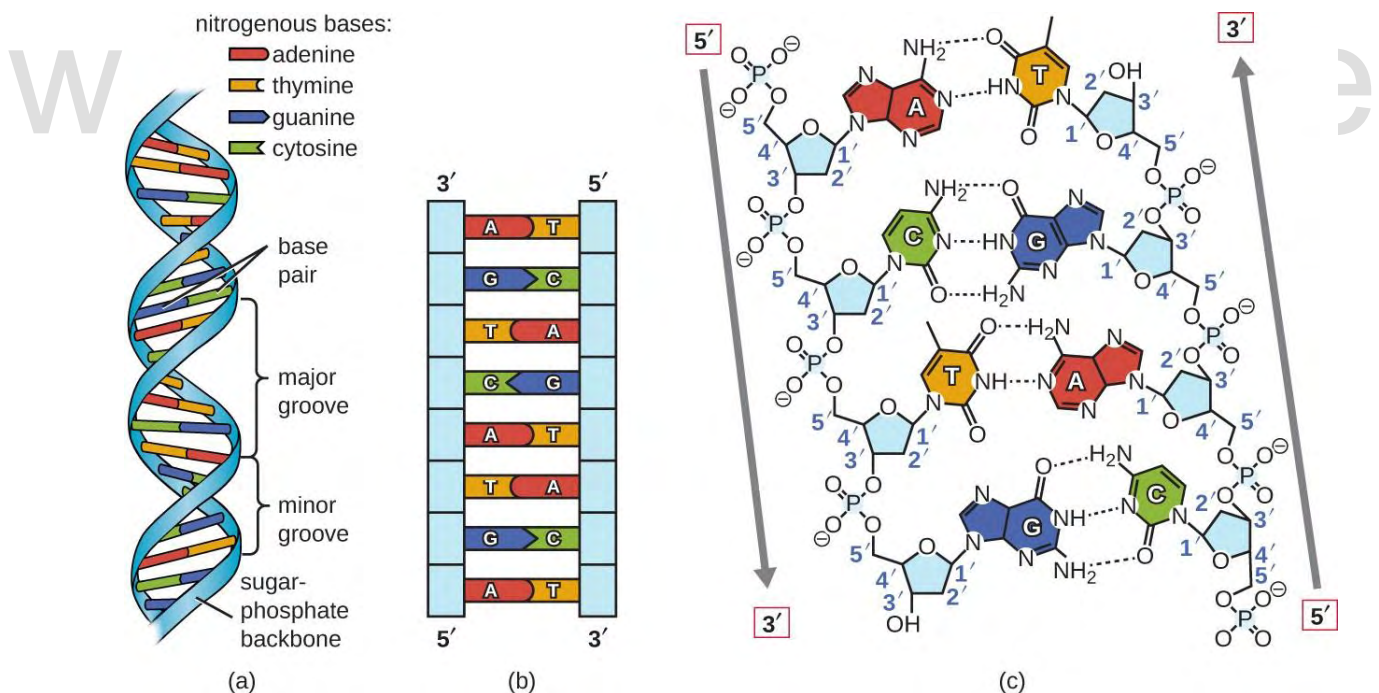


Figura I.6. Molécula de ADN (Alberts, et al., 2004).

I.2 Interacciones no-covalentes.

A pesar del tiempo de vida efímero de un enlace no-covalente aislado, muchas estructuras de orden superior son capaces de una existencia discreta en la escala temporal semejante a las especies covalentes, debido a un gran número de interacciones implicadas y su naturaleza cooperativa. Las interacciones no-covalentes son interacciones débiles respecto a las covalentes, con fuerzas de enlace

comprendidas entre 2-300 KJ.mol⁻¹, fueron reconocidas por van de Waals alrededor del siglo XIX y pueden observarse en la tabla 1, a través de un resumen de las principales interacciones no-covalentes con sus respectivas fuerzas de enlace (Steed & Atwood, 2009; Claramunt, et al., 2017; Steed, et al., 2007).

Tabla I.1. Resumen de las diferentes interacciones no-covalentes y sus respectivas fuerzas de enlace (Claramunt, et al., 2017).

Interacción	Fuerza (kJ/mol)
Ion-Ion	200-300
Ion-dipolo	50-200
Dipolo-dipolo	5-50
Enlace de hidrógeno	4-120
Catión π	5-80
π - π	0-50
van der Waals	<5
Hidrófoba	Energía de interacciones disolvente- disolvente.

I.2.1 Interacciones electrostáticas.

La interacción electrostática tiene lugar entre especies cargadas, abarcando las interacciones de tipo ion-ion e ion-dipolo y es proporcional al producto de los multipolos y el cuadrado de su distancia recíproca (Černý & Hobza, 2007), fundamentándose bajo la Ley de Coulomb, ecuación 1:

$$V = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}^n} \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde N_A y N_B son las cargas puntuales de las moléculas (A y B), q_i y q_j son las cargas de los átomos de cada molécula, ϵ_0 es la constante de permitividad eléctrica en el vacío y r_{ij} es la distancia entre las moléculas A y B.

I.2.1.1 Ion-Ion.

Es la interacción electrostática más fuerte, con magnitudes de fuerza de enlace cercano a los del tipo covalente, se dan cuando dos especies con cargas opuestas entran en contacto, figura I.7. Estas interacciones dependen altamente de la distancia entre iones y son de naturaleza no direccional, es decir, que ocurren independientemente de la orientación de las especies participantes (Steed & Atwood, 2009; Claramunt, et al., 2017).

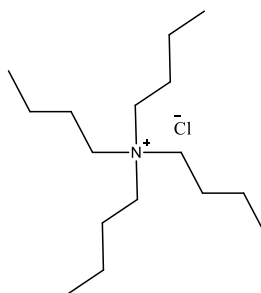


Figura I.7. Interacción ion-ion generada entre dos especies cargadas, ion Tetraetilamonio y el ion Cloruro (Claramunt, et al., 2017).

I.2.1.2 Ion-Dipolo

Esta interacción se establece entre una especie neutra y una cargada y dependen del inverso del cuadrado de la distancia entre ellas, también de la orientación del dipolo en la molécula neutra que al alinearse con la especie cargada forman las interacciones atractivas; un ejemplo de esta interacción se muestra en la Figura I.8 (Steed & Atwood, 2009; Claramunt, et al., 2017).

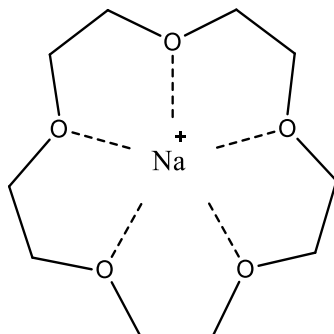


Figura I.8. Interacción Ion-dipolo generada entre un éter de Corona formando un complejo con el ion Na^+ (Claramunt, et al., 2017).

I.2.2 Interacciones de van de Waals (dipolo-dipolo).

Cuando un subsistema es neutro y esféricamente simétrico, la atracción es causada por la interacción entre los multipolos permanentes e inducidos, y esta energía de inducción (polarización) es generalmente más pequeña que en los casos anteriores (Černýa & Hobza, 2007).

Fueron reportadas por Johannes Diderik van der Waals en el año 1873, estas interacciones incluyen tres diferentes tipos de asociación entre dipolos y surgen a partir de las fluctuaciones de la distribución de electrones entre dos especies que se encuentran cercanas, debido a las variaciones aleatorias en la posición de los electrones alrededor de los núcleos, pueden inducir sobre dichos átomos la aparición de dipolos eléctricos transitorios y abarca tres tipos de fuerzas atractivas llamadas fuerzas de Keesom, de Debye y de dispersión de London (Claramunt, et al., 2017; Schoenborn & Featherstone, 1967).

Cuando los dipolos de dos especies se orientan adecuadamente, dependiendo del inverso del cubo de la distancia entre las moléculas, estas interacciones se clasifican en dos tipos: (I) cuando las moléculas alinean uno de sus dipolos y (II) cuando ambas moléculas alinean simultáneamente sus momentos dipolares, ver figura I.9, perteneciendo a la clasificación de **fuerzas de Keesom** (Steed, et al., 2007).

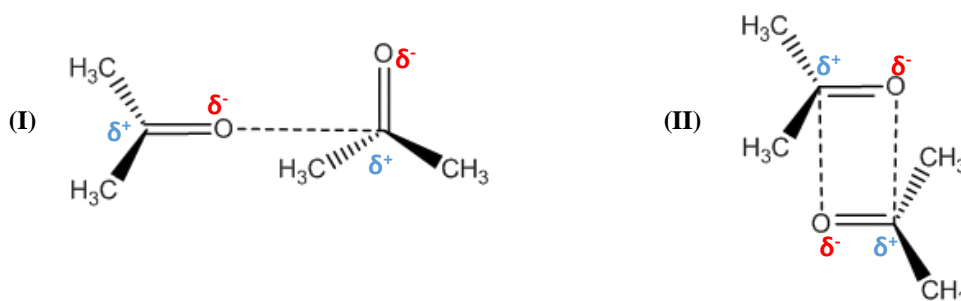


Figura I.9. Interacciones dipolo-dipolo en carbonilos (Claramunt, et al., 2017).

Las **Fuerzas de Debye**, que son interacciones donde una molécula con un dipolo permanente induce la redistribución de carga, es decir, la deslocalización de la nube de electrones de una molécula no polar debido al campo eléctrico del dipolo en otra molécula, ver figura I.10 (Schoenborn & Featherstone, 1967).

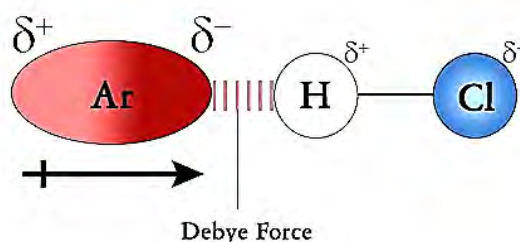


Figura I.10. Dipolo inducido sobre el átomo neutro de Ar por la molécula de HCl con dipolo permanente.

Dos moléculas o átomos con sistema apolar y esféricamente simétrico exhiben atracción también; a estas interacciones se les denomina **fuerzas de London** o de dispersión nuclear, las fluctuaciones en la nube de electrones conducen a cambios temporales en la distribución de carga (dipolos instantáneos) que a su vez inducen una redistribución de carga a las moléculas vecinas, la energía de dispersión es proporcional al producto de las polaridades del subsistema y una sexta potencia de distancia recíproca, ver figura I.11 (Černý & Hobza, 2007).

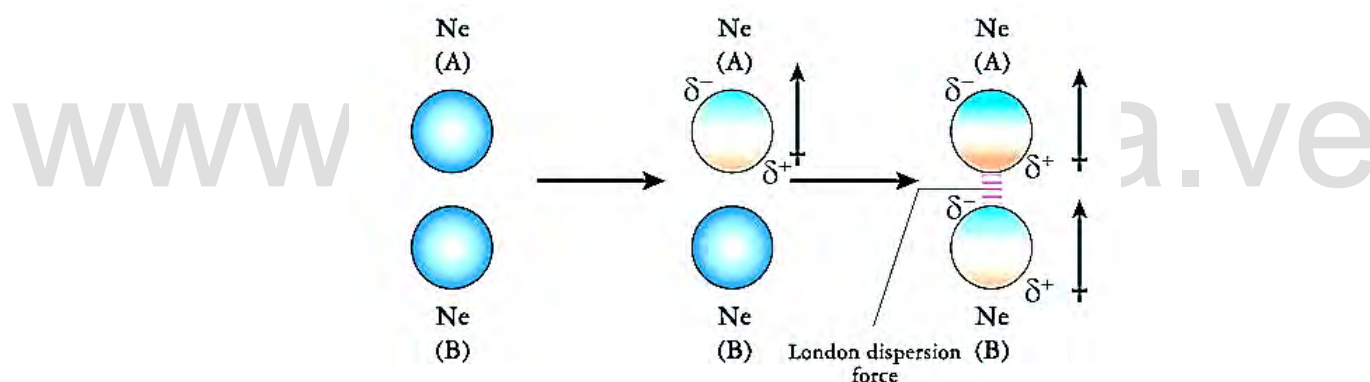


Figura I.11. Diagrama de acción de las fuerzas de dispersión de London (ScienceStruck, s.f.).

Las fuerzas de van der Waals son de muy corto alcance, solo actúan entre moléculas que se encuentran en contacto mínimo, es decir, entre sus superficies. Cada átomo tiene con respecto a otros a los que no esté unido, pudiendo ser átomos de otra molécula o que se encuentren en otras partes sobre sí mismo 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 cuando la distancia entre los núcleos de ambos átomos es igual a la distancia de van der Waals, ya que cuando son forzados a acercarse más ocurre el efecto inverso conocido como repulsión de van der Waals (Morrison & Boyd, 1998).

I.2.3 Interacciones π .

Las interacciones π , son interacciones de tipo no covalente que involucra sistemas π o sistemas ricos en electrones. De esta manera, similar a como ocurre en las interacciones electrostática, donde una región de carga negativa interactúa con una carga positiva, el sistema π rico en electrones puede interactuar con un metal (catiónico o neutro), un anión, otra molécula e incluso otro sistema π .

I.2.3.1 Interacciones π - π

Las interacciones π - π no se deben a una interacción electrónica atractiva entre los dos sistemas π , sino que ocurren cuando las interacciones atractivas entre los electrones de la nube π y el marco de los enlaces σ superan las contribuciones desfavorables, como la repulsión entre electrones y el sistema π (Hunter & Sanders, 1990).

Las interacciones aromáticas surgen de electrones π deslocalizados, y desempeñan un papel clave en una amplia gama de procesos naturales e industriales. Por ejemplo, plegamiento de proteínas, apilamiento de bases de ADN y ARN, reconocimiento de ácido nucleico de proteínas, diseño de fármacos y recuperación de petróleo, etc. Las interacciones electrostáticas favorables en estos sistemas ocurren cuando las moléculas están en una geometría paralela desplazada (PD) o perpendicular (T o Y) y compiten con las fuerzas atractivas de dispersión, que favorecen el contacto molecular máximo a través de una orientación paralela lineal "sándwich" (S), estos posibles arreglos, pueden observarse a través de las diferentes conformaciones del dímero de benceno planteadas en la figura I.12 (Headen, et al., 2010).

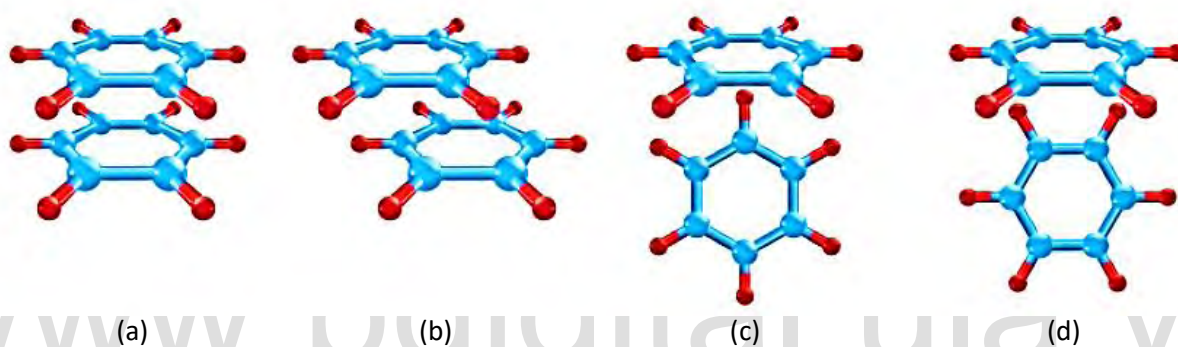


Figura I.12. Diferentes conformaciones del dímero de benceno: conformaciones cara a cara (a) sándwich y (b) paralela, y conformaciones perpendiculares (c) forma de T y (d) forma de Y.

I.2.3.2 Interacción Cation- π .

La interacción cation- π es de origen esencialmente electrostático, sucede entre la cara de un sistema π con un catión adyacente, figura I.13; la fuerza de este tipo de interacción es mayor que la de otras interacciones no-covalentes dependiendo de la polaridad del disolvente, de esta forma la fuerza de la interacción cation- π disminuye al aumentar la polaridad del medio (Sarmah & Bhattacharyya, 2016).

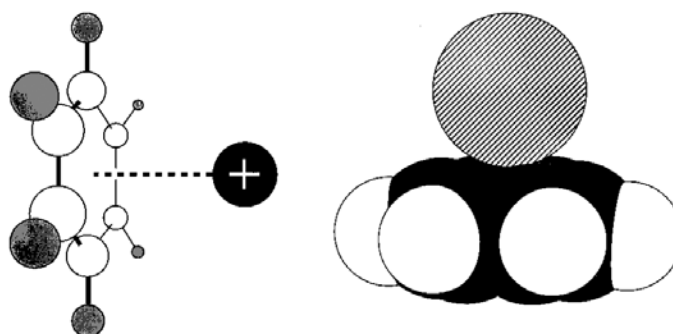


Figura I.13. Esquema de la interacción Cation- π : (a la izquierda) la interacción básica que muestra un catión cualquiera posicionada sobre el benceno y (derecha) un modelo de relleno de espacio del cation, benceno complejo en su geometría optimizada, que muestra el esencialmente contacto van der Waals entre los dos (Ma & Dougherty, 1997).

I.2.3.3 Interacción Anión- π

Es un tipo de interacción no covalente contraria a la catión- π , la interacción anión- π está dominada por términos de polarización electrostática e inducida por aniones. En esta interacción, una especie cargada negativamente es atraída al centro neutro de un anillo aromático deficiente en electrones como se muestra en la figura I.14. Se ha establecido que esta interacción es predominantemente no covalente, dominada por dos componentes: (i) atracción entre la carga negativa del anión y el campo eléctrico del areno y (ii) polarización inducida por el anión (Quiñonero, et al., 2007; Berryman, et al., 2007).

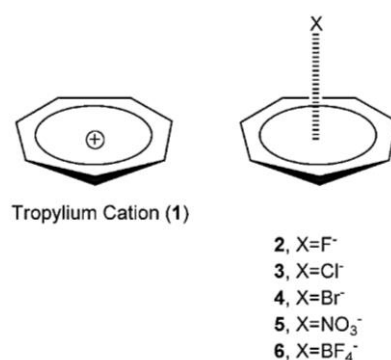


Figura I.14. Interacción Anión- π (Quiñonero, et al., 2007).

I.2.3.4 Interacción CH... π

Son interacciones no covalentes, que resultan de la atracción entre un enlace C-H y un sistema π . Para que se lleve a cabo este tipo de interacción, el enlace C-H debe encontrarse en una posición perpendicular a la nube π tal como se muestra en la figura I.15 (Nishio, et al., 1998).

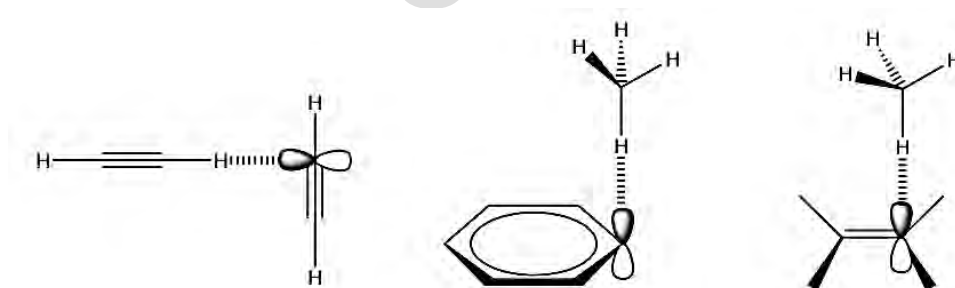


Figura I.15. Diagrama de la interacción C-H... π en forma de T (Nishio, et al., 1998).

I.2.4 Interacciones Hidrófobas.

Este tipo de interacción corresponde a la tendencia de compuestos apolares a autoasociarse en un ambiente acuoso, se producen cuando las zonas hidrófobas de una misma molécula o de moléculas diferentes se aproximan entre sí para disminuir el área de superficie de contacto con el agua (Claramunt, et al., 2017).

Esto se logra debido a que el agua que se encuentra en las adyacencias de las moléculas apolares adquieren conformaciones altamente arregladas, implicando en un descenso de la entropía del sistema y las moléculas apolares se unen formando pequeñas esferas a fin de minimizar el área de superficie expuesta al agua, formando capas alrededor de ellas a las cuales se les denominan como esferas de solvatación (Herrera, et al., 2014). Un ejemplo de esto se muestra en la figura I.16.

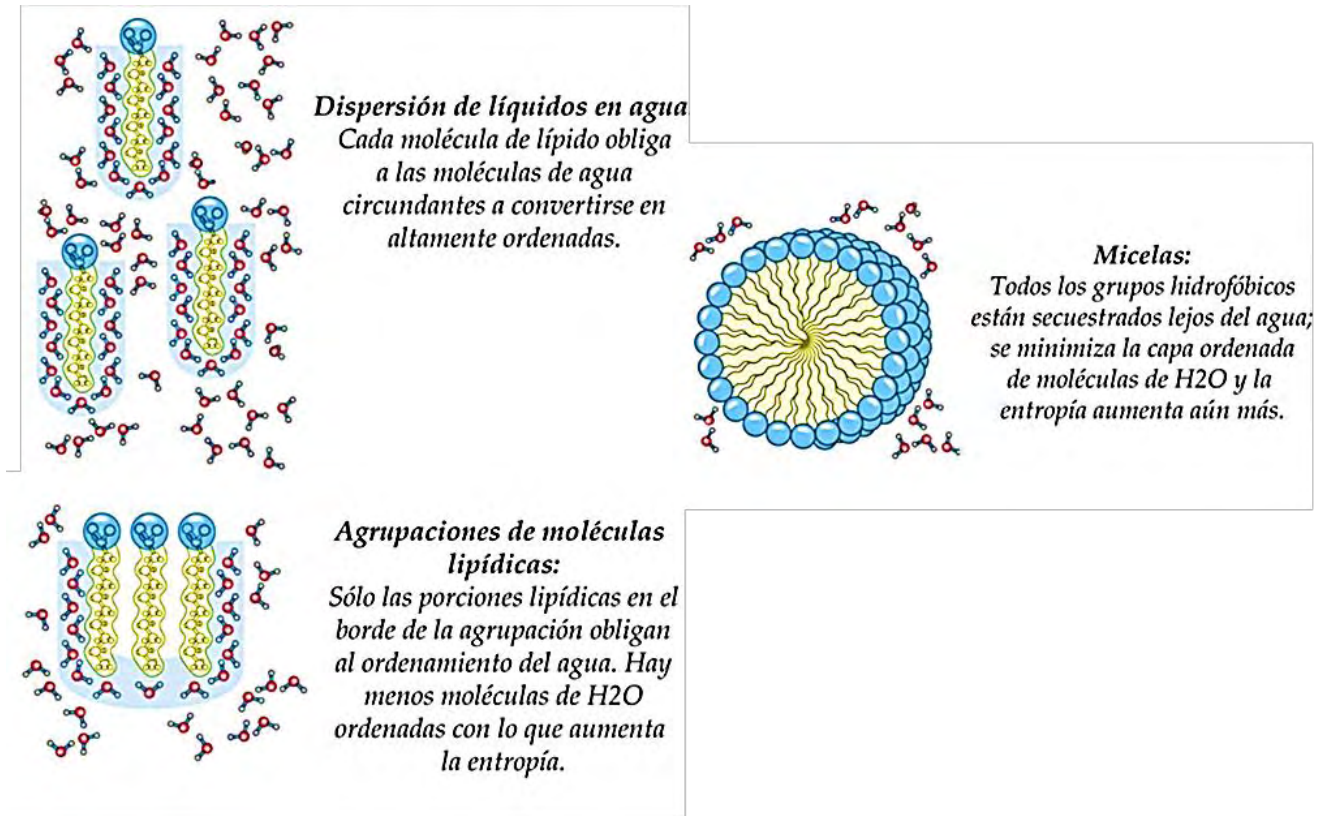


Figura I.16. Interacción hidrofoba de lípidos en agua.

I.2.5 Interacciones de enlaces de Hidrógeno.

En 2011, la IUPAC formaliza la definición de enlace de hidrógeno como ‘una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula, o un fragmento molecular X-H donde X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos en la misma o diferentes moléculas, donde se tiene evidencia de una formación de enlace’ (Arunan, et al., 2011).

Este se forma cuando el átomo de hidrógeno que se encuentra unido covalentemente al átomo más electronegativo X, distorsiona su nube electrónica ocasionando que su núcleo quede parcialmente expuesto permitiendo que el segundo átomo electronegativo Y, sea atraído por el átomo de hidrógeno deslocalizándose sobre un orbital parcialmente vacío de este (Desiraju, 2002).



Figura I.17. Diagrama de formación de la interacción de enlace de hidrógeno.

La energía del enlace de hidrógeno depende del ángulo y de la naturaleza de los átomos dador y aceptor, siendo máxima cuando los tres átomos (dador-hidrógeno-aceptor) están alineados y menor a medida que aumenta el ángulo entre ellos; por lo tanto, esta interacción maneja un amplio rango de magnitudes de energías valoradas entre -0,2 kcal/mol hasta cerca de -40 kcal/mol para los diferentes sistemas, esto puede apreciarse a través de la tabla 2 (Avila & Mora, 2004).

Tabla I.2. Energías calculadas y distancias de equilibrio para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno (Avila & Mora, 2004).

Enlace de Hidrógeno	$\Delta E/$ -Kcal.mol ⁻¹	D/ Å
[F—H- -F] ⁺	39	2,30
[NH ₄ ⁻ - -NH ₃] ⁺	24	2,85
[OH ₂ ⁻ - -OH] ⁻	23	2,44
NH ₄ ⁺ - -OH ₂	18,9	2,77
OH ₂ ⁻ - -Cl ⁻	13,5	3,27
[NH ₃ ⁻ - -NH ₂] ⁻	10,2	2,91
O=C—O—H- -O=C—O—H	7,4	-----
Cl—H- - -OH ₂	5,4	-----
OH ₂ ⁻ - -OH ₂	5,0	-----
N=C—H- - -OH ₂	3,8	3,12
Me—OH- - -Ph	2,8	-----
OH ₂ ⁻ - -F—CH ₃	2,4	-----
H—C≡C—H- - -OH ₂	2,2	-----
Cl—H- - -SeH ₂	2,0	-----
H—C≡C—H- - -C≡C—H	1,4	4,16
SH ₂ ⁻ - -SH ₂	1,1	-----
CH ₄ ⁻ - -OH ₂	0,6	-----
CH ₄ ⁻ - -SH ₂	0,4	-----
CH ₄ ⁻ - -FCH ₃	0,2	-----

El enlace de hidrógeno representa una de las interacciones más complejas e importantes, por ser de carácter anisotrópico, es decir que posee direccionalidad, proporcionándole ciertos atributos químicos adicionales a las especies que surgen de la distribución electrónica específica alrededor de los átomos.

La fuerza relativamente alta de estos enlaces y su direccionalidad hacen que sea indispensable para la cohesión de las macromoléculas, ayudan a estabilizar la estructura de las proteínas, actúan como transmisores de información genética mediante el ADN y como parte indispensable en el desarrollo del campo de la ingeniería de cristales (Brown, et al., 2004), mostrando una alta versatilidad dependiendo de las condiciones y entorno químico en el cual este se encuentre. Si son fuertes, presentan propiedades similares a la de los enlaces covalentes; mientras que los débiles presentan características similares a las interacciones de tipo van der Waals.

I.2.5.1 Definición energética.

Si tratamos de explicar las fuerzas de los enlaces de hidrógeno de varias moléculas solo desde el punto de vista electrostático, parece ser muy válida con respecto a la evidencia experimental de que este enlace se forma solo entre moléculas que contienen grupos polares; sin embargo, existen algunas dificultades al tratar de explicar las fortalezas de los enlaces de hidrógeno de varias moléculas solo desde el punto de vista electrostático (Tsubomura, 1954).

La energía de un enlace de hidrógeno puede, desde un punto de vista teórico, interpretarse como la suma algebraica de los siguientes términos: (1) interacción electrostática, (2) fuerza de dispersión o interacción de polarización, (3) repulsión de intercambio, (4) energía de deslocalización debido a la transferencia de electrones desde un aceptor de protones a un donante de protones (Tsubomura, 1954).

$$\Delta E = ES + PL + EX + CT + MIX$$

ES: Interacción Electroestática

PL: Interacción de Polarización

EX: Repulsión de Intercambio

CT: Transferencia de carga

MIX: Termino de Acoplamiento

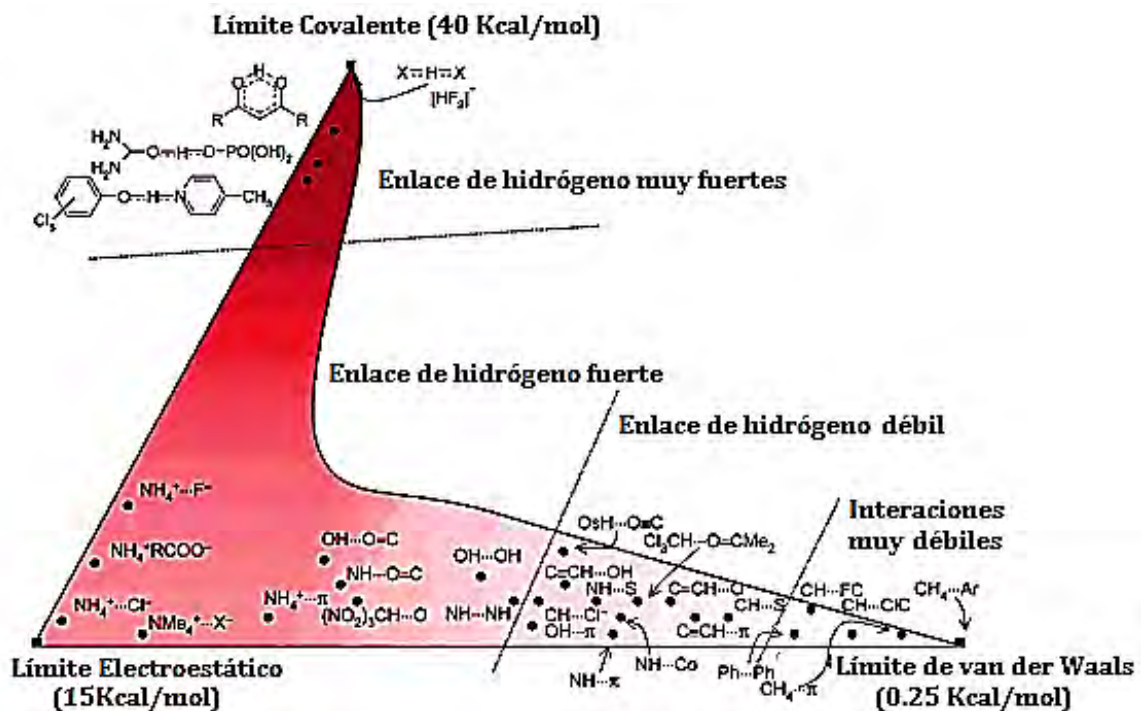


Figura I.18. Esquema correspondiente a la energía del enlace de hidrógeno (Desiraju, 2002).

La versatilidad del enlace de hidrógeno lo ubica en un amplio rango de fuerzas, manejándose entre tres condiciones extremas, un límite covalente donde se ubican los enlaces de hidrógeno más fuertes, un límite electrostático donde se ubican los de fuerza mediana o moderada, y el límite de van der Waals con las interacciones de enlace de hidrógeno más débiles. Esto se puede representar a través de una escala triangular colorimétrica mostrada en la figura I.20 (Umeyama & Morokuma, 1977).

I.2.2.4 Definición geométrica.

El enlace de hidrógeno requiere un mínimo de acercamiento entre el grupo donador de hidrógeno y grupo aceptor dado por las distancias de contacto de van der Waals y se puede describir geoméricamente en función de los siguientes parámetros: d , D , θ y r , donde d , θ y r son términos independientes y D es el parámetro auxiliar. De esta manera, si el enlace de hidrógeno se extiende sobre el grupo aceptor a lo largo de la línea entrecortada $X-H\cdots A-Y$, se puede definir un ángulo ϕ aceptor, $H\cdots A-Y$, como se muestra en la Figura I.18 (Avila & Mora, 2004).

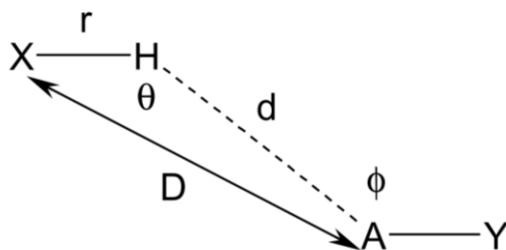


Figura I.19. Parámetros geométricos para el enlace de hidrógeno de ϕ , θ , D , d y r (Avila & Mora, 2004)

Un grupo X-H puede estar enlazado a la vez a más de un grupo aceptor A; por consiguiente, si hay dos grupos aceptores A1 y A2 se forma el enlace de hidrógeno bifurcado. Los enlaces de hidrógeno bifurcado están caracterizados por las distancias r , d_1 y d_2 y los ángulos θ_1 , θ_2 y θ_3 , así como se muestra en la figura I.20, donde se muestran los enlaces de hidrógeno bifurcados aceptor y donador (Avila & Mora, 2004).

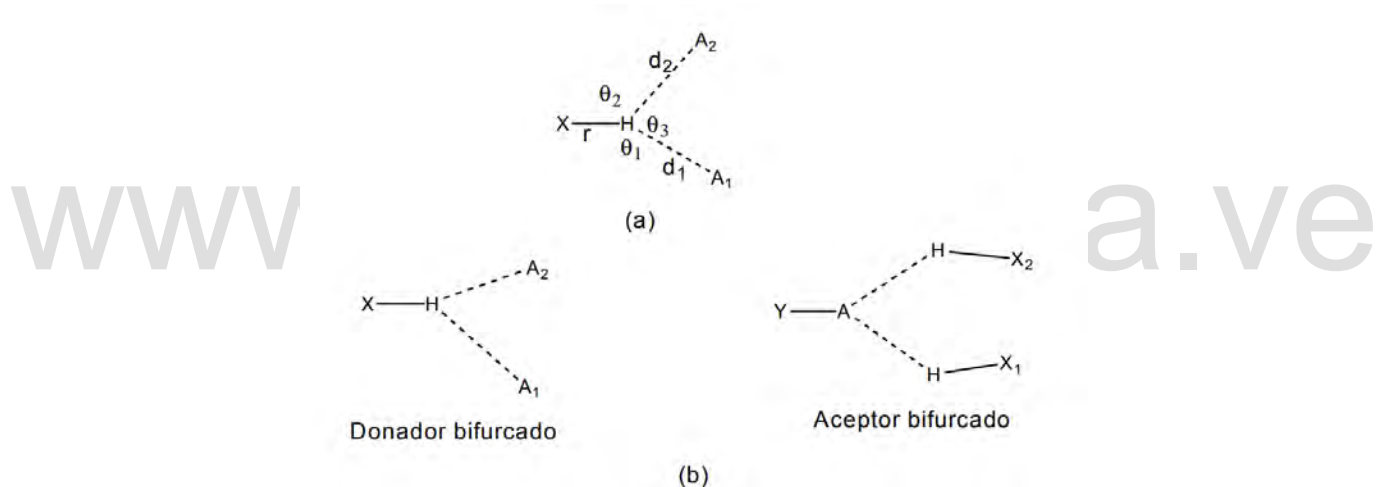


Figura I.20. El enlace de hidrógeno bifurcado. (a) Parámetros geométricos. (b) Definición del enlace de hidrógeno donador bifurcado (derecha) y aceptor bifurcado (izquierda) (Avila & Mora, 2004).

I.3 Ingeniería de Cristales.

El diseño de supermoléculas requiere una evaluación correcta de los atributos energéticos y espaciales de las fuerzas intermoleculares no covalentes que resultarán del ensamblaje de una estructura o estructuras moleculares determinadas. La comprensión de la naturaleza y las fuerzas de las interacciones intermoleculares son, por lo tanto, de fundamental importancia en la química supramolecular. Las interacciones intermoleculares pueden clasificarse como fuerzas isotrópicas, que definen la forma molecular, el tamaño y el empaquetamiento, y las fuerzas anisotrópicas, que son electrostáticas e involucran interacciones heteroatómicas (Desiraju, 1996).

La ingeniería cristalina tiene como objetivo ‘el ensamblaje espontáneo dirigido por reconocimiento de una cadena supramolecular’ (Desiraju, 1996). Se basa en estudios sistemáticos de estructuras conocidas para examinar patrones recurrentes de interacciones entre grupos funcionales con el fin de hacer predicciones generales sobre posibles características estructurales. Los motivos recurrentes entre grupos funcionales se denominan sintones supramoleculares (ver figura I.21) y los bloques de construcción moleculares de la estructura se denominan tectones (Steed, et al., 2007).

Existen dos tipos de sintones supramoleculares, aquellos que son el resultado de la interacción entre grupos funcionales idénticos o autocomplementarios que se denominan homosintones y aquellos que están compuestos por grupos funcionales diferentes pero complementarios entre sí denominados heterosintones; y estos pueden observarse en la figura I.22.

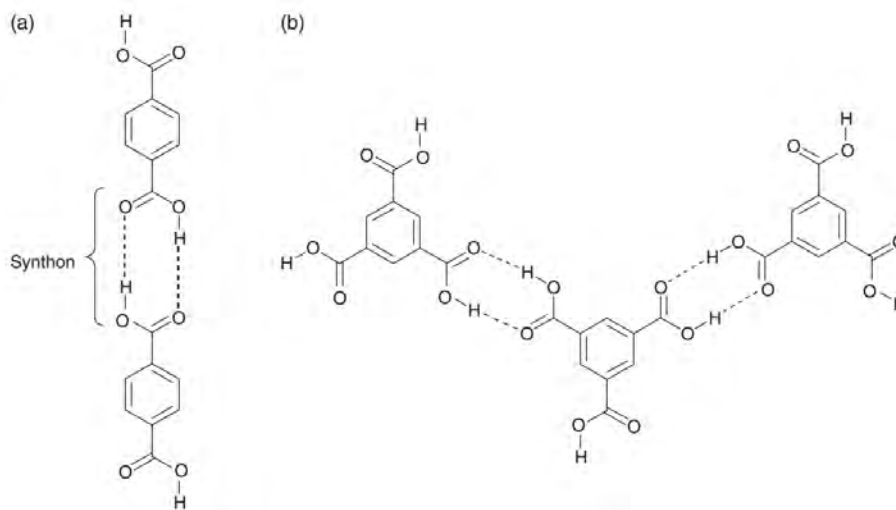


Figura I.21. El dímero de ácido carboxílico utilizado como un sintón supramolecular en dos sistemas con diferentes tectones: (a) ácido benceno-p-dicarboxílico; (b) ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico.

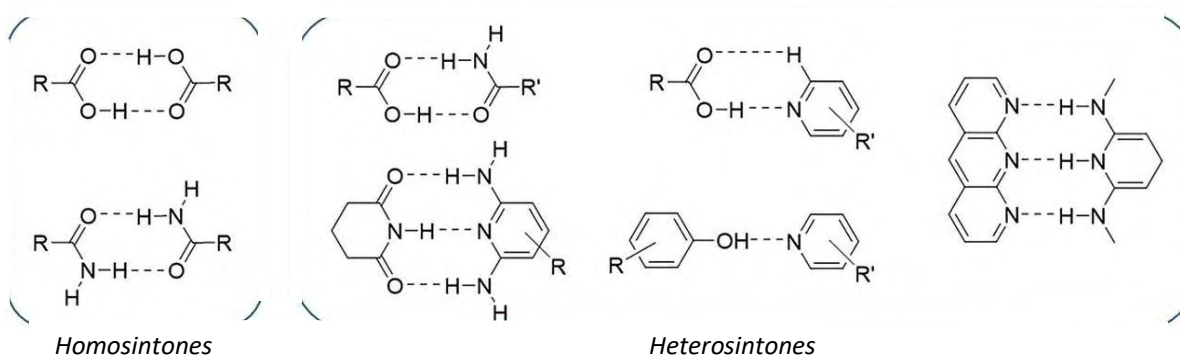


Figura I.22. Tipos de sintones supramoleculares.

El cristal es, en cierto sentido, la supermolécula por excelencia, un trozo de materia, de dimensiones macroscópicas, de millones de moléculas de largo, mantenidas juntas en una disposición periódica con el mismo tipo de interacciones que son responsables del reconocimiento molecular y la complejación en todos los niveles. De hecho, el proceso de cristalización en sí mismo es un despliegue impresionante de autoensamblaje supramolecular, que implica un reconocimiento molecular específico con un nivel de precisión sorprendente. Aunque no hay una forma rigurosa de hacer esto, la energía potencial de un cristal puede factorizarse en partes componentes y atribuirse a varios tipos de interacción: interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, interacciones donante-receptor, repulsiones estéricas, atracciones de van der Waals, entre otras (Desiraju, 1996).

I.4 Tiazinas

La tiazina es una clase de compuestos heterocíclicos con dos heteroátomos en su estructura, azufre y nitrógeno localizados en diferentes posiciones dentro de un anillo de seis miembros, dando lugar a tres formas isoméricas resultantes, siendo estas 1,2; 1,3 y 1,4 como pueden apreciarse en la figura I.23 (Mohammad, 2015).

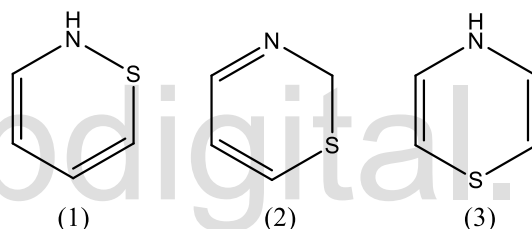


Figura I.23. Isómeros de las Tiazinas: conformación 1,2 (1), conformación 1,3 (2) y conformación 1,4 (3) (Mohammad, 2015).

Las 1,2-tiazinas son extremadamente raras, por otro lado, el núcleo 1,3-tiazinas forma parte del marco de las cefalosporinas (3,6-dihidro-2H, 1,3-tiazina) y también en algunos otros compuestos medicinales importantes como la Xilazina (que se usa para sedación, anestesia, relajación muscular y analgesia en animales), clormezanona (utilizada como ansiolítico y relajante muscular), etc, y la 1,4-tiazina que es ampliamente conocida por estar presente como núcleo principal de las benzotiazinas y fenotiazinas que forman parte de los conocidos colorantes violeta de Lauth y azul de metileno, que se muestran en la figura I.24 (Choudhary, et al., 2014).

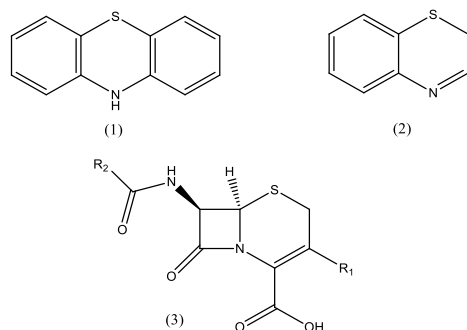


Figura I.24. Compuestos con núcleos de 1,4-tiazinas, Fenotiazina (1) y benzotiazina (2) y una Cefalosporina con un núcleo 1,3-tiazina (3) (Mohammad, 2015; Choudhary, et al., 2014).

I.5 Tionas

Las tiocetonas (también conocidos como tionas o tiocarbonilos), son compuestos orgánicos cuyo cuerpo estructural es parecido al de una cetona a diferencia que se sustituye el átomo de oxígeno por uno de azufre, ver figura I.25. La fórmula que corresponde a estos compuestos es $R_2C=S$, que se refleja en el prefijo "tio" al nombrar el grupo funcional.

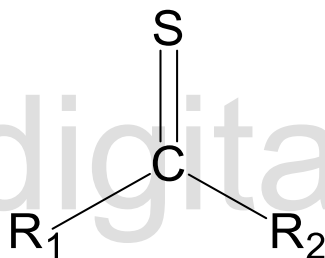


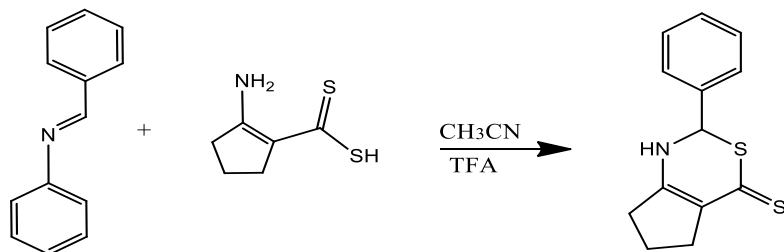
Figura I.25. Estructura de las tionas.

La química de las tiocetonas y los tioaldehídos se ha estudiado ampliamente ya que ofrecen rutas útiles para la incorporación de heteroátomos de azufre en la síntesis de heterociclos o productos naturales. Tienen altas reactividades asociadas con la pobre superposición orbitalaria del enlace pi de un débil enlace $C=S$ y la aptitud del azufre para estabilizar una carga adyacente o un centro radical, pudiendo sufrir una gran variedad de reacciones como: adición tiofílica de nucleófilos, adición de enetiolatos por Michael, oxidación a sulfinas, una gran variedad de reacciones de cicloadición 2-3 y 2-4, entre otras, y por lo tanto representan herramientas eficientes y bastante específicas y, de hecho, se han utilizado en esquemas sintéticos de múltiples etapas que conducen a diversos productos de interés biológico (McGregor & Sherrington, 1993).

I.6 Síntesis del material.

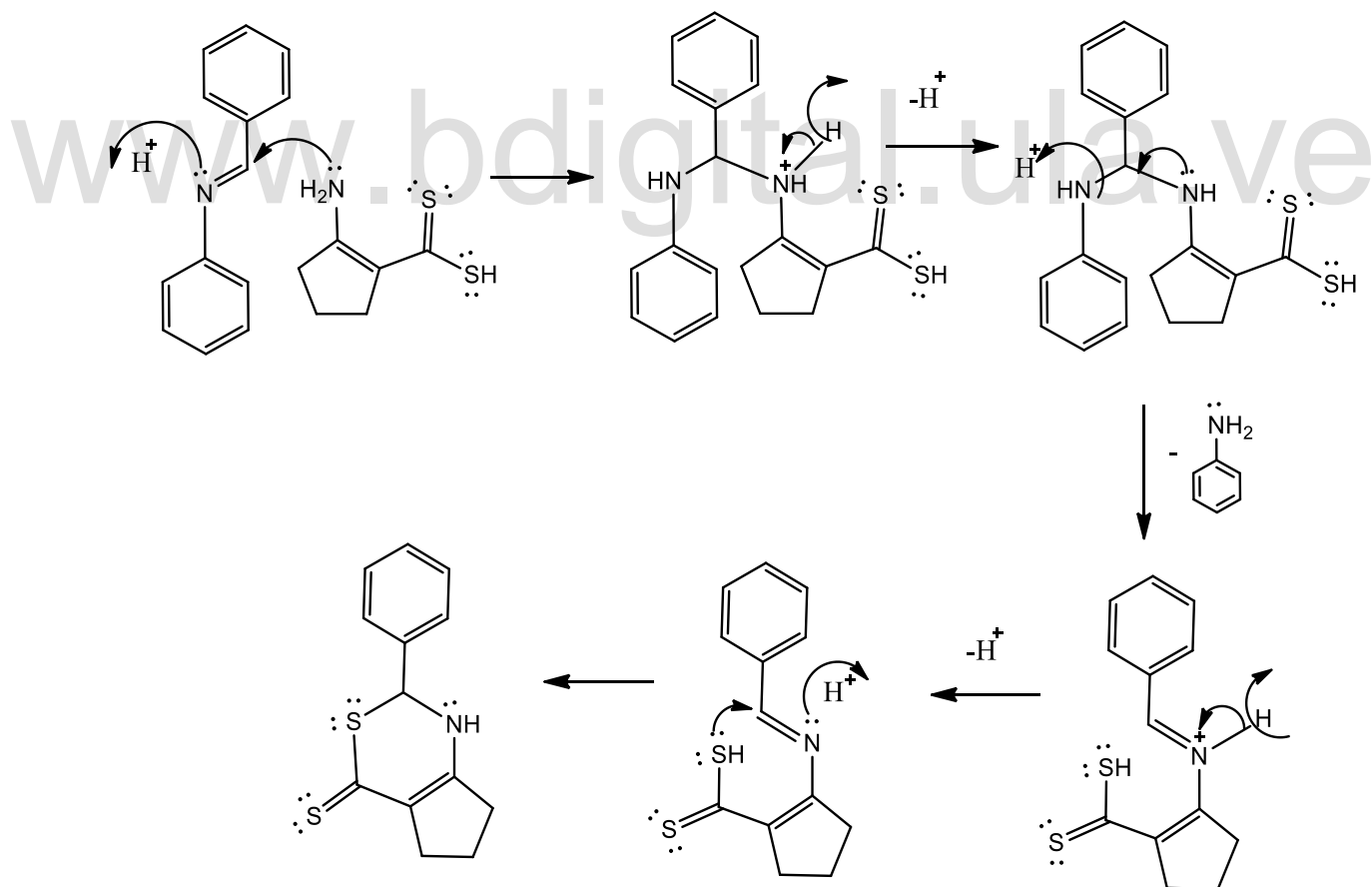
La síntesis fue llevada a cabo en el laboratorio de organometálicos de la Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias, haciendo reaccionar a temperatura ambiente el ácido 2-amino-1-ciclopenten-1-ditiocarboxílico con una imina base, en este caso benciliden anilina, estos se pesan en cantidades equimolares y se disuelven en acetonitrilo utilizando ácido

trifluoroacético como catalizador. El proceso fue monitoreado utilizando TLC, luego de 24 horas la solución de color amarillo cambio hasta naranja oscuro y las placas indican la aparición de un compuesto nuevo y el consumo total del ácido 2-amino-1-ciclopenten-1ditiocarboxílico (Canelón, 2009).



I.7 Mecanismo de síntesis.

El mecanismo ocurre a través de una reacción de trans-iminación inicial, lo que implica la pérdida de la unidad de anilina en la imina base. Luego la nueva imina generada, que es bastante reactiva, genera una reacción de ciclación intramolecular para generar el heterociclo en estudio (Canelón, 2009).



I.8 Antecedentes.

I.8.1 Tiazinas

La primera tiazina sintetizada de forma aislada data del año 1948, cuando Charles Barkenbus y Phillip S. Landis obtuvieron la 1,4-tiazina al reducir la tioglicolimida, a través de la reacción que se muestra en la figura 26 (Choudhary, et al., 2014):

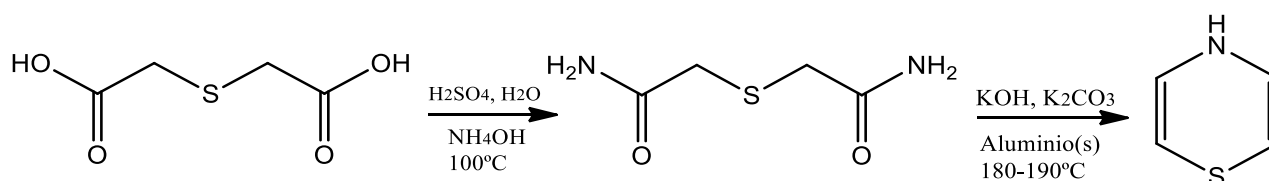


Figura I.26. Primera síntesis de la tiazina realizada por Barkenbus y Landis (Choudhary, et al., 2014).

Sin embargo en el año 1876, Lauth llevó a cabo una reacción de p-fenilendiamina con azufre, que en el tratamiento posterior con cloruro férrico produjo un tinte de color púrpura llamado violeta de Lauth y más tarde, la reacción sería repetida por Caro, pero esta vez usando p-aminodimetilanilina como reactivo, lo que dio un colorante azul, que se denominó azul de metileno los cuales poseen un núcleo de fenotiazina en su estructura, los cuales son señalados en la Figura 27 (Choudhary, et al., 2014).

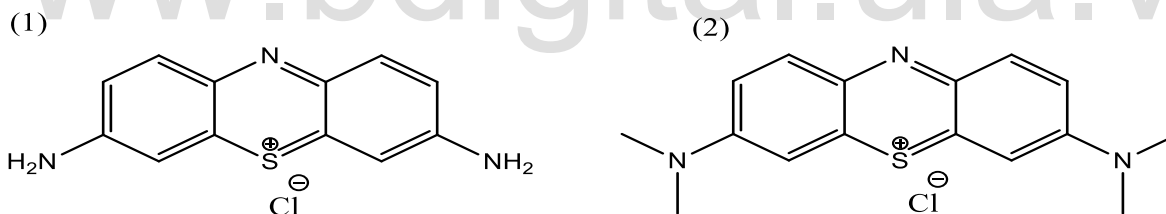


Figura I.27. Estructuras de los colorantes violeta de Lauth (1) y azul de metileno (2) (Choudhary, et al., 2014).

Entre los primeros antecedentes de síntesis de los isómeros de tiazina 1,3, se ubican los trabajos de Meyers *et al.* (1961) en el cual desarrollaron un esquema sintético para la obtención de algunas dihidro-1,3-tiazinas mediante el tratamiento de diferentes alcoholes terciarios con nitrilos en ácido sulfúrico concentrado, figura 28, y treinta años más tarde fue diseñado un nuevo esquema por Shutalev *et al.* (1991) para proporcionar 3,6-2H-1,3-tiazina-2-tiones mediante la reacción de aldehídos α , β -insaturados o cetonas con ácido ditiocarbámico, los cuales se muestran en la figura 28, y de allí han surgido diferentes rutas sintéticas para la obtención de tiazinas de núcleo 1,3 (Mohammad, 2015).

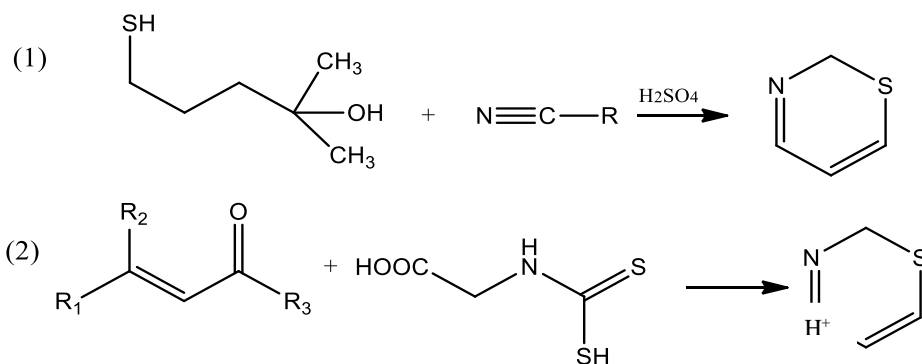


Figura I.28. Rutas sintéticas para la obtención de 1,3-tiazinas propuestas por Meyers *et al.* (1) y Shutaley *et al.* (2) (Mohammad, 2015).

Desde entonces surgieron numerosos estudios que conducían a la obtención de tiazinas a través de diversas rutas sintéticas. Los isómeros de tiazinas más estudiados hasta la fecha son aquellos que poseen un núcleo 1-3 y 1-4, destacándose como unidades muy útiles en los campos de la química industrial, medicinal y farmacéutica (Mohammad, 2015; Choudhary, et al., 2014).

I.8.2 Compuestos nitrógeno-sulfurados.

El inicio de estos compuestos data desde finales de la década de los sesenta (Takeshima, et al., 1969) y principios de los setenta (Bordas, et al., 1972), donde se sintetizaron una familia compuestos nitrógeno sulfurados, figura 29.

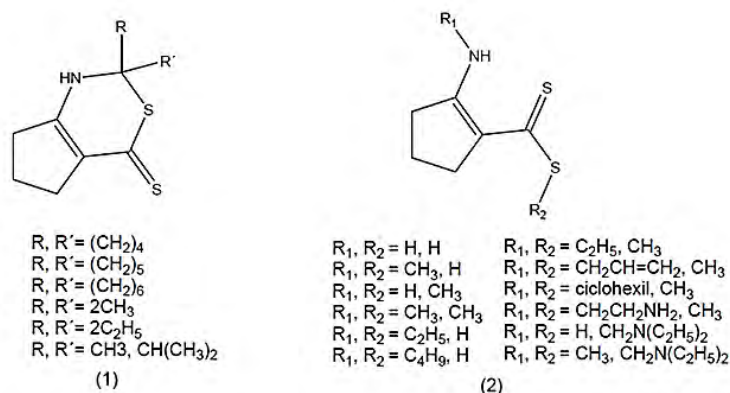


Figura I.29. Familia de compuestos nitrógeno-sulfurados sintetizados por: (1) Takeshima *et al.*; (2) Bordás *et al* (Takeshima, et al., 1969; Bordas, et al., 1972).

Otros trabajos de la misma línea de compuestos datan de los noventa (Raper, 1994) (Bharadwaj, et al., 1997) que muestran la síntesis de novedosos proligandos nitrógeno-sulfurados y sus complejos de metales de transición (ver figura 30).

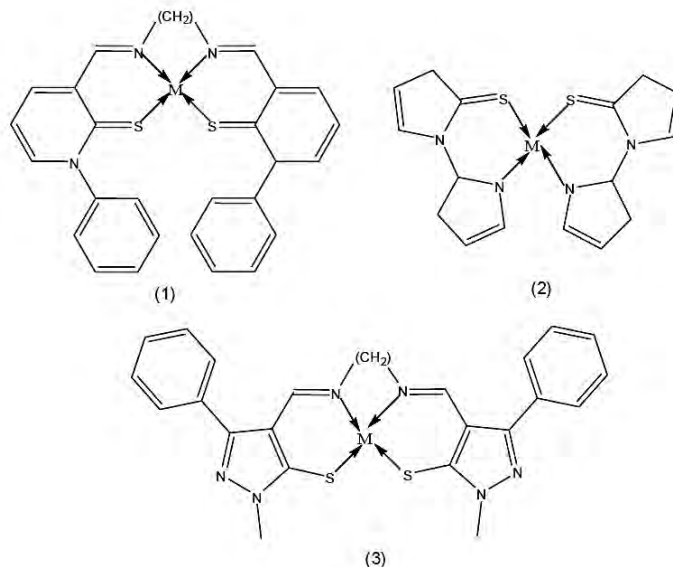


Figura I.30. Complejos de ligandos nitrógeno-sulfurados. (1) y (2) Raper *et al.*; (3) Bahradwaj *et al.* (Raper, 1994) (Bharadwaj, et al., 1997).

En el laboratorio de Organometálicos de La Universidad de los Andes, desde 1999 se ha desarrollado una línea de investigación cuyo objetivo principal consiste en la síntesis y caracterización de ligandos nitrógeno-sulfurados tanto bidentados como tetradentados del tipo [NS]1, [SS]1- y [N2S2]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, (Contreras, et al., 2006; Contreras, et al., 2004; Contreras, 1999; Colt, 2002; Pereira, 2007; Contreras, et al., 2004; Contreras, 2004; Rodríguez, 2005). Adicionalmente se ha llevado a cabo la síntesis de prolígandos del tipo ácido N alquil-2-amino-1-ditiocarboxílico, quedando abierto el estudio de su química de coordinación (Araque, 2007), que pueden diferenciarse en la figura 31.

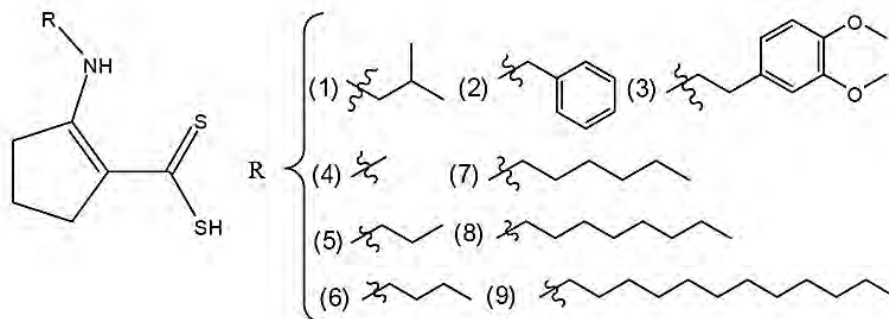


Figura I.31. Prolígandos del tipo ácido N-alquil-2-amino-1-ditiocarboxílico sintetizados en el laboratorio de organometálicos: R = (1) isobutilo; (2) bencilo; (3) 2-(3,4-dimetoxifenil)etilo; (4) metilo; (5) propilo; (6) butilo; (7) hexilo; (8) octilo; (9) dodecilo.

I.8.3 Antecedentes de la base de datos de Cambridge.

Al realizar una búsqueda en la base de datos de Cambridge CSD, versión 5.40; actualizada en agosto de 2019, se encontró seis compuestos que incluyen en su estructura el esqueleto molecular de la 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, que corresponde con la estructura base de nuestro compuesto en estudio, y se puede observar a continuación en la figura 32:

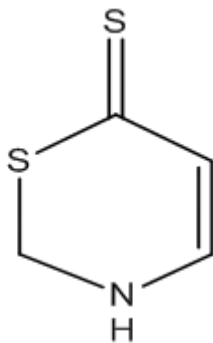


Figura I.32.- Esqueleto molecular del 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

De las seis estructuras reportadas fueron escogidas solo dos debido a que presentaban mayor similitud con el compuesto de interés, sirviendo como base de referencia comparativa para la discusión de los resultados experimentales obtenidos en este trabajo. En las tablas 3 y 4 se encuentra resumida la información de los parámetros de celda junto con la unidad simétrica correspondientes a dichos compuestos, los cuales son identificados a través de los códigos CACHIX y YIXSII, respectivamente (ver Tablas 3 y 4).

Tabla I.3. Parámetros de celda y unidad asimétrica del compuesto con el código CACHIX, correspondiente al 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tiona (Castiñeiras, et al., 1983).

PARÁMETROS DE CELDA	UNIDAD ASIMÉTRICA
$a = 11,059 (1) \text{ \AA}$	
$b = 20,348 (1) \text{ \AA}$	
$c = 11,578 (1) \text{ \AA}$	
$\alpha = 90,00^\circ$	
$\beta = 90,00^\circ$	
$\gamma = 90,00^\circ$	
$V = 2605,38 (35) \text{ \AA}^3$	
$Z = 8$	
Grupo Espacial: Pcab	
Grupo Espacial No: 61	
Celda: Ortorrómbica	
% R = 3,40	

Tabla I.4. Parámetros de celda y unidad asimétrica del compuesto con el código YIXSII, correspondiente al 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tiona (Avila, et al., 2008).

PARÁMETROS DE CELDA	UNIDAD ASIMÉTRICA
$a = 13,116 (0) \text{ \AA}$	
$b = 21,322 (0) \text{ \AA}$	
$c = 11,756 (0) \text{ \AA}$	
$\alpha = 90,00^\circ$	
$\beta = 113,99^\circ$	
$\gamma = 90,00^\circ$	
$V = 3003,57 (13) \text{ \AA}^3$	
$Z = 8$	
Grupo Espacial: P21/c	
Grupo Espacial No: 14	
Celda: Monoclínica	
% R: 5,00	

I.9 Planteamiento del problema

Normalmente, se encuentra que los compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, oxígeno y azufre son intermedios inventivos para la generación de materiales funcionales. Como tienen la capacidad de aceptar tanto agujeros como electrones, poseen alta versatilidad y una gran variedad de características químicas que resultan de interés en distintas áreas de investigación. Diversos estudios han revelado la importancia de este tipo de compuestos en la industria química, médica y farmacéutica, siendo utilizados como colorante, insecticidas, herbicidas y fungicidas, y presentan una amplia actividad farmacológica como agentes antiinflamatorios, anestésicos, analgésicos, antivirales, antitumorales, antituberculosos, etc., siendo de gran interés para las diversas áreas de la salud, el desarrollo de este tipo de compuestos son de gran atractivo para la comunidad científica y es por ello que permanecen como estudio vigente.

A raíz de la versatilidad de características químicas, en el siguiente trabajo se plantea determinar la estructura cristalina y molecular del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tione por medio de la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.

I.10 Hipótesis

Se puede obtener la estructura cristalina y molecular correspondiente al ligando 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tione a través del uso de la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.

I.11 Objetivos

I.11.1 Objetivo general

Caracterizar la estructura cristalina y molecular del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H) tiona por medio del uso de la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.

I.11.2 Objetivos específicos

1. Recristalizar el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H).
2. Estudiar el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H) por difracción de rayos-X de monocristal.
3. Determinar la estructura cristalina y molecular del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3] tiazina-4(5H) empleando los datos difractométricos obtenidos.

I.12 Plan de trabajo

En la tabla 4 que se muestra a continuación, se presenta de forma resumida el plan de trabajo que se llevará a cabo.

www.bdigital.ula.ve

Tabla I.6. Plan de trabajo

ACTIVIDAD	FECHA DE EJECUCIÓN
Revisión bibliográfica	Permanente
Elaboración del manuscrito del seminario 1	Octubre 2019- Enero 2019
Defensa del seminario 1	Julio 2020
Elaboración del manuscrito del seminario 2	Mayo 2020 – Julio 2020
Defensa del seminario 2	Julio 2020
Elaboración del manuscrito final	Julio 2020- Agosto 2020
Defensa del TEG	Septiembre 2020

Referencias.

Alberts, B. y otros, 2004. *Introducción a la biología celular*. Segunda ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana.

Araque, C., 2007. *Síntesis y caracterización de nuevos prolíngandos heterocíclicos nitrógeno-sulfurados derivados de cetonas alifáticas*, Mérida: Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.

Arunan, E. y otros, 2011. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure and Applied Chemistry*, Volumen 83, p. 1637–1641.

Atkins, P. & Jones, L., 2006. *Principios de química: los caminos del descubrimiento*. Tercera ed. Argentina: Ed. Médica Panamericana.

Avila, E. & Mora, A., 2004. *El enlace puente de hidrógeno y sus aplicaciones*. Merida, VI Escuela venezolana para la enseñanza de la química.

Avila, E. y otros, 2008. Molecular and crystalline structure of cycloheptanespiro-3'(4'H)-6',7',8',9'-tetrahydrocyclo-hexa[b][1,4]thiazole-2'(5'H)-thione from powder synchrotron X-ray diffraction data. *Acta Cryst*, pp. 217-222.

Berryman, O. y otros, 2007. Structural Criteria for the Design of Anion Receptors: The Interaction of Halides with Electron-Deficient Arenes. *Am. Chem. Soc.*, Volumen 1, pp. 45-58.

Bharadwaj, P. y otros, 1997. Synthesis and studies of Cu(II)-thiolato complexes: bioinorganic perspectives. *Elsevier*, Volumen 160, pp. 191-235.

Bordas, B., Sohár, 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 the derivatives. *J. Org. Chem*, Volumen 11, pp. 1727-1730.

Brown, T., LeMay, H., Bursten, B. & Burdge, j., 2004. *Química: La ciencia central*. Novena ed. México: Pearson Educación.

Canelón, I., 2009. *Síntesis y Caracterización de Ligandos Tipo Base de Schiff con Donadores Nitrogenados, Oxigenados y Sulfurados y sus Complejos de Metales de Transición*, Mérida: Tesis de Maestría, Universidad de Los Andes.

Castiñeiras, A., Ruiz, A., Martínez, S. & García, S., 1983. Structure of 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-3,1-benzothiazine-2(1H)-spirocyclohexane-4-thione, C₁₃H₁₉NS₂. *Acta Cryst*, pp. 1094-1096.

Černý, J. & Hobza, P., 2007. Non-covalent interactions in biomacromolecules. *Phys. Chem. Chem. Phy.*, Volumen 39, pp. 5291-5303.

Choudhary, A. y otros, 2014. Phenazines and Thiazine: Green Synthesis, Photophysical Properties and Dichroic Behavior in Nematic Host. *Canadian Chemical Transactions*, 2(4), pp. 365-380.

Claramunt, R. y otros, 2017. *Química Bioorgánica y Productos Naturales*. Madrid: UNED.

Colt, G., 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*, Mérida: Tesis de Licenciatura; Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias.

Contreras, R., 1999. *Complejos del tipo N₂S₂, Biomimética del entorno metálico en plastocianinas.*, Mérida: Tesis de Lic.; Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias.

Contreras, 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 [N₂S₂]2-.*, Mérida: Tesis doctoral, Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias.

Contreras, R. y otros, 2004. Synthesis of copper, nickel and cobalt complexes containing a new N₂S₂ ligand: benzyl -N,N'- alkylbis (2- amino -1- cyclopentencarboxidithioate).. *Transition Metal Chemistry*, Volumen 29, pp. 51-55.

Contreras, R. y otros, 2006. Nueva estrategia de síntesis del 2-amino-1-ciclopentencarboxiditioato de propilo y de los prolígandos derivados tipo [N₂S₂]2-. *Avances en Química*, Volumen 1, pp. 9-14.

Contreras, R. y otros, 2004. Synthesis of copper, nickel and cobalt complexes containing a new N₂S₂ ligand: benzyl -N,N'- alkylbis (2- amino -1-cyclopentencarboxidithioate). *Trans. Met. Chem*, Volumen 29, pp. 51-55.

Cortés, H., Martínez, P. & Valencia, H., 2006. *Fundamentos de Cristalografía*. Colombia: Ediciones Elizcom.

Desiraju, G., 1996. *The Crystal as a Supramolecular Entity: Perspectives in Supramolecular Chemistry*. Segunda ed. New York: John Wiley & Sons Ltd.

Desiraju, G., 2002. Hydrogen Bridges in Crystal Engineering: Interactions without Borders. *Ac. Chem. Res.*, Volumen 7, p. 565-573.

Headen, T. y otros, 2010. Structure of π - π Interactions in Aromatic Liquids. *J. Am. Chem. Soc.*, Volumen 16, p. 5735-5742.

Herrera, E., Ramos, M., Roca, P. & Viana, M., 2014. *Bioquímica básica*. Primera ed. Madrid: ELSEVIER.

Hunter, C. & Sanders, J., 1990. The nature of π - π interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, Volumen 24, p. 5525-5534.

Lehn, J., 1988. Supramolecular Chemistry: Scope and Perspectives Molecules, and Molecular Devices (Novel Lecture). *Angew Chem. Inr Ed. Engl*, 27(1), pp. 89-112.

Lehn, J.-M., 1995. *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*. Weinheim: VCH.

Ma, J. & Dougherty, D., 1997. The Cation- π Interaction. *Chem. Rev.*, Volumen 5, p. 1303-1324.

McGregor, W. & Sherrington, D., 1993. Some recent synthetic routes to thioketones and thioaldehydes. *Chemical Society Reviews*, Volumen 3, p. 199.

McLaughlin, C., Hamblin, G. & Sleiman, H., 2011. Supramolecular DNA assembly. *Chemical Society Reviews*, Volumen 40, pp. 5647-5656.

Mohammad, A., 2015. Chemical and Pharmacological Potential of Various Substituted Thiazine Derivatives. *J. Pharm. Appl. Chem.*, 1(2), pp. 49-64.

Mora, A., ND. *Arquitectura de las moléculas: Breve introducción a la Cristalografía*. Mérida: s.n.

Morrison, R. & Boyd, R., 1998. *Química Orgánica*. Quinta ed. México: Addison Wiley Longman.

Nishio, M., Hirota, M. & Umezawa, Y., 1998. *The C-H/ π Interaction: Evidence, Nature, and Consequences*. New York: Wiley-VCM.

Olenyuk, B., Whiteford, J., Fechtenko, A. & Stang, P., 1999. Self-assembly of nanoscale cuboctahedra by coordination chemistry. *Nature*, Volumen 398, p. 796–799.

Pereira, F., 2007. *Síntesis y caracterización de complejos de Zinc (II), Cobre (II) y Níquel (II) con nuevos ligandos del tipo N,N'-alquil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboxilato) de alilo. Biomimética de los aceites esenciales organosulfurados de la especie Allium sativum*, Mérida: Tesis de Licenciatura; Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias.

Quiñonero, D. y otros, 2007. A Theoretical Study of Anion- π Interactions in Seven-Membered Rings. *ChemPhysChem*, Volumen 8, p. 1182–1187.

Raper, E., 1994. Copper complexes of heterocyclic thioamides and related ligands. *Elsevier*, Volumen 129, pp. 91-156.

Rodríguez, A., 2005. *Síntesis y Caracterización de complejos de carbonilo de molibdeno con ligandos bidentados derivados del ácido 2-aminociclopenteno-1-ditiocarboxílico*, Mérida: Tesis de Licenciatura; Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias.

Sarmah, N. & Bhattacharyya, P., 2016. Behaviour of cation- π interaction in presence of external electric field. *RSC Adv.*, Volumen 102, p. 100008–100015.

Schalley, C., 2012. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Segunda ed. Weinheim: WILEY-VCM.

Schoenborn, B. & Featherstone, R., 1967. Molecular Forces in Anesthesia. *Adv. in Pharm.*, p. 1–17.

ScienceStruck, s.f. ScienceStruck. [En línea] Available at:

<https://sciencestruck.com/intermolecular-forces-whit-examples> [Último acceso: 12 Febrero 2020]

Steed, J. & Atwood, J., 2009. *Supramolecular chemistry*. Segunda ed. Chichester: John Wiley & Sons.

Steed, J., Turner, D. & Wallace, K., 2007. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*. Chichester: John Wiley & Sons.

Takeshima, T. y otros, 1969. The reaction of active methylene compounds with carbon disulfide in the presence of ammonia. III. The reaction of cyclopentanone and cycloheptanone. *J. Org. Chem.*, Volumen 34, pp. 730-732.

Tsubomura, H., 1954. The Nature of the Hydrogen-Bond. I. The Delocalization Energy in the Hydrogen-Bond as Calculated by the Atomic-orbital Method. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, Volumen 7, p. 445–450.

Umeyama, H. & Morokuma, K., 1977. The origin of hydrogen bonding. An energy decomposition study. *J. Am. Chem. Soc.*, Volumen 5, p. 1316–1332.

West, A., 2014. *Solid State Chemistry and its Applications*. Segunda ed. Sheffield: John Wiley & Sons.

Zhu, S. y otros, 2008. Anion Binding to Resorcinarene-Based Cavitands: The Importance of C-H...Anion Interactions. *Angew. Chem. Int. Ed*, Volumen 47, p. 788 –792.

www.bdigital.ula.ve

Capítulo II:

Fundamentos Teóricos de las Técnicas de Caracterización.

II. Fundamentos Teóricos de las técnicas de caracterización.

II.1. Técnica IR.

La radiación IR fue descubierta en el año 1800 por William Herschel en un intento por determinar el calor asociado a las diferentes regiones del espectro de radiación visible. Herschel encontró una radiación invisible, más allá del extremo rojo del espectro solar, a la cual denominó radiación infrarroja en la región del espectro electromagnético que abarca las longitudes de onda entre 0,7 y 1.000 μm (Faraldos & Goberna, 2011).

Para absorber radiación infrarroja una molécula debe sufrir un cambio neto en el momento dipolar cuando vibra o gira, ya que las posiciones relativas de los átomos en una molécula se mantienen generando fluctuaciones constantemente. De esta manera, la técnica resulta sensible ante la presencia de grupos funcionales, que son fragmentos estructurales con propiedades químicas en común (Faraldos & Goberna, 2011; Skoog, et al., 2008).

Tabla II.1. Intensidades en el IR de algunos de los principales grupos funcionales.

Enlace	Tipo de compuesto	Número de onda, cm^{-1}
C—H	Alcanos	(3000-2850)
	—CH ₃	1450 y 1375
	—CH ₂	1465
	Alquenos	(3100-3000) (1000-650)
	Aromáticos	(3150-3050) (900-690)
	Alquinos	3300
C=C	Aldehido	(2900-2700)
	Alqueno	(1680-1600)
C≡C	Aromático	1600 y 1475
	Aminas y amidas (primarias y secundarias)	(3500-3100) (1640-1550)
N—H		
C—N	Aminas	(1350-1000)
C=N	Iminas, oximas	(1690-1640)
S—H	Mercaptanos	2250

De acuerdo a las fluctuaciones características que presentan las moléculas, pueden distinguirse dos categorías básicas de vibraciones: de estiramiento y flexión. En una vibración de estiramiento hay un cambio continuo en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos. Las vibraciones de flexión se caracterizan por un cambio en el ángulo entre dos enlaces y son de cuatro tipos: de tijereteo, balanceo, aleteo y torsión, que pueden apreciarse en la figura II.1 (Skoog, et al., 2008).

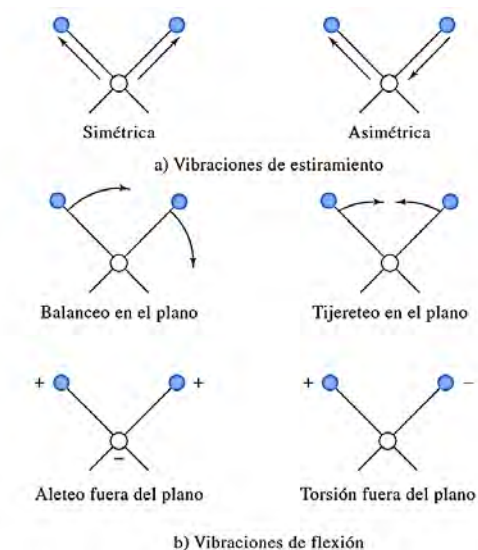


Figura II.1. Esquema de las vibraciones de las moléculas activas en el IR: a) vibraciones de estiramiento. b) vibraciones de flexión (Skoog, et al., 2008).

II.2 Difracción de rayos-X.

La cristalografía es la rama de la ciencia que se ocupa de estudiar las estructuras internas de materiales cristalinos en el estado sólido, pudiendo discernir sobre la orientación de los átomos y cómo estos se encuentran enlazados entre sí, también medir las longitudes y ángulos que existen entre estos, y determinar la geometría y características espaciales de las redes en las cuales el material cristaliza. Se basa, en gran medida, en el análisis de la difracción de rayos-X, fenómeno mediante el cual los cristales actúan como rejillas ópticas permitiendo determinar las características antes mencionadas de una gran variedad de moléculas, inclusive tan grandes y complejas como las proteínas y el ADN (Britannica, 2018; Atkins & Jones, 2006).

Los rayos-X son un tipo de radiación electromagnética de longitud de onda muy corta, alrededor de 1\AA , y una alta frecuencia, alrededor de 10^{16} Hz (Stark, 2020). Se producen al bombardear un metal con electrones de alta energía que al penetrar en éste sufren una desaceleración que provoca la emisión de radiación. Se registran picos de alta intensidad que tienen su origen en la interacción entre los electrones incidentes y los electrones de las capas internas de los átomos del metal que se encuentran en su trayectoria. De esta manera, durante la colisión un electrón es expulsado y uno de mayor energía desciende a esa vacante emitiendo el exceso de energía en forma de fotón de rayos-X durante el proceso (Cortés, et al., 2006). Este tipo de radiación fue reconocida y nombrada por Wilhelm Roentgen en 1895, cuando experimentaba con la producción de rayos catódicos en tubos de descarga cubiertos con papel negro en el cual podía observarse la producción de una radiación de muy baja intensidad a la cual denominó rayos-X (Cortés, et al., 2006), valiéndole así el Premio Nobel a la Física en el año 1901.

En 1912, a pesar de que no existía evidencia directa de la naturaleza ondulatoria de la luz o de la estructura de los cristales, había razones para creer que las estructuras cristalinas poseían disposiciones o arreglos periódicos de los átomos que los componían. Es entonces cuando Max von Laue, basándose en tres hipótesis, sugiere que la estructura periódica de un cristal podría usarse para difractar los rayos-X, tal como las redes se usaban para producir patrones de difracción con luz visible: 1. Los cristales son periódicos, 2. Los rayos-X son ondas y 3. La longitud de onda de los rayos-X es del mismo orden de magnitud que la distancia que se repite en los cristales (Sands, 1993). Esta teoría se confirmó gracias a la prueba experimental realizada por Friedrich y Knipping al irradiar un cristal de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, demostrando así que los rayos-X poseían naturaleza ondulatoria y que podían ser difractados por un cristal (Friedrich, et al., 1913; Laue, 1913).

Laue consideró una línea de átomos equidistanciados a una distancia d como se muestra en la figura II.2, el haz de rayos-X incide sobre estos con un ángulo θ y se difractan en un conjunto de haces formando una esfera de radiación (Sands, 1993).

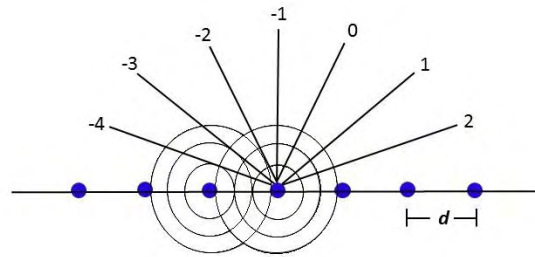


Figura II.2. incidencia del haz de rayos-X sobre una línea de átomos dispersores.

De esta manera, las ondas de cada uno de los átomos se expandirán hasta que ocurra el fenómeno de interferencia entre ellas, que será constructiva cuando dos frentes de onda tengan una diferencia de camino recorrido igual a un número entero de longitudes de onda y destructiva en el caso contrario (Sands, 1993).

II.2.1 Ley de Bragg

El descubrimiento del fenómeno de difracción generó un gran impacto en la comunidad científica, impulsando a William Henry Bragg y William Lawrence Bragg (Bragg, 1913), padre e hijo, a desarrollar una expresión más sencilla para comprenderlo, que consistió en imaginar la difracción como una reflexión de los rayos-X originada por "espejos" imaginarios formados por planos de átomos de la red cristalina. Para la deducción de dicha expresión, Bragg consideró que un haz de rayos-X incidía formando un ángulo θ sobre un conjunto de planos paralelos, que estaban distanciados entre sí por una distancia interplanar d , tal como se muestra en la Figura II.3. Consideró, además, electrones en los puntos **B** y **F** que son forzados a vibrar debido al campo oscilante del haz incidente, irradiando así en todas las direcciones.

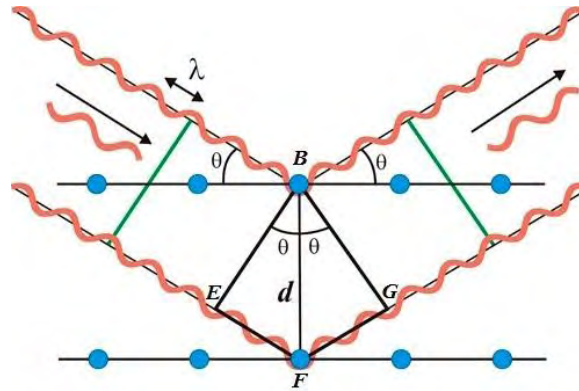


Figura II.3. Reflexiones de la Ley de Bragg

De esta manera, al trazar perpendiculares entre **B**, **E** y **G**, podemos ver que, los ángulos **E-B-F = G-B-F = θ**, por lo tanto, **EF=FG**. Los haces emergentes estarán en fase si la diferencia de camino **EF + FG = 2EF**, corresponde a un número entero de longitudes de onda **nλ**, que puede ser expresado en la siguiente ecuación:

$$2EF = n\lambda$$

Sabiendo que por definición $EF/d \equiv \text{sen}\theta$ podemos sustituir en la ecuación anterior para obtener:

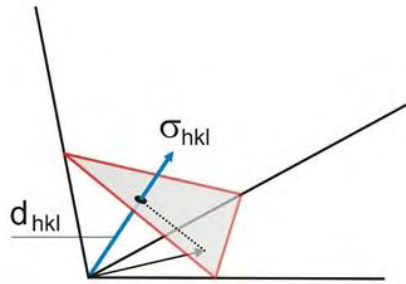
$$2d\text{sen}\theta = n\lambda$$

Esta última expresión es la conocida ley de Bragg.

II.2.2 Red Recíproca y esfera de Ewald.

A pesar de que la ley de Bragg simplifica en gran medida la comprensión del fenómeno de difracción, el análisis de planos bidimensionales no podía ser utilizado para explicar la naturaleza tridimensional de la red de un cristal. Sin embargo, en 1913, P. P. Ewald desarrolló un método que explica correctamente la manifestación de la tercera dimensión cuando introdujo el concepto de la *red recíproca* (Ewald, 1921). Esta red representa una transformación matemática inversa de todos los planos de la red real del cristal, tal como se muestra en el inciso 1 de la figura 5. La red recíproca preserva, además, las relaciones de simetría que muestra el cristal en el espacio real, en la que cada punto o nodo de la red representa el inverso del vector normal al plano hkl correspondiente a la red bidimensional de Bragg (Klug & Alexander, 1954).

Las familias de planos cristalinos se conforman por planos atómicos paralelos y equiespaciados a una distancia d_{hkl} , donde cada una de las familias de planos pueden representarse a través de un vector en la red recíproca y se relacionan con dicha distancia interplanar. Este vector corresponde al vector σ_{hkl} , que se muestra en la figura II.4, parte desde el origen de la red recíproca y tiene componentes (h, k, l) que son precisamente denominados índices de Miller.

Figura II. 4. representación gráfica del vector σ_{hkl} .

De esta manera el vector σ_{hkl} puede ser definido a través de la ecuación:

$$\sigma_{hkl} = \frac{1}{d_{hkl}}$$

Es posible realizar la construcción gráfica de la red recíproca a partir de la *red real*, cuyas traslaciones primitivas son \mathbf{a} , \mathbf{b} y \mathbf{c} , a partir de puntos imaginarios donde tal como se explica en el segmento anterior, cada punto tiene una relación recíproca con un plano real que estarían representados por los puntos \mathbf{a}^* , \mathbf{b}^* y \mathbf{c}^* y los ángulos recíprocos interaxiales α^* , β^* y γ^* , tal como se muestra en los incisos (1) y (2) de la Figura II.5, donde también podemos apreciar cómo se representaría la celda unidad en ambos espacios correspondiendo al inciso (3).

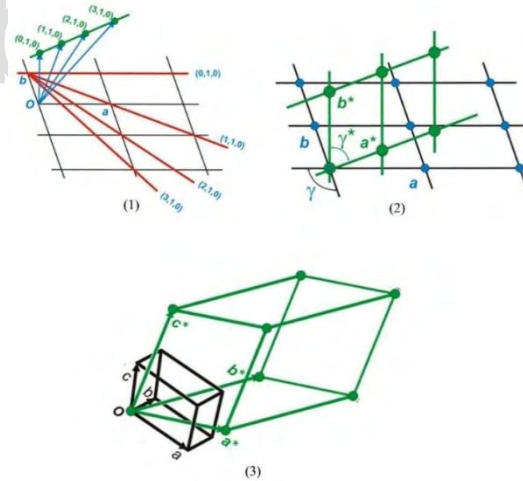


Figura II.5. (1) Generación de algunos puntos de la red recíproca a partir de la red real, (2) relación espacial entre las redes directa (con puntos azules) y recíproca (en verde) y (3) celda unidad en espacio real y recíproco.

II.2.3. Construcción de la Esfera de Ewald

La construcción de la esfera de Ewald permite demostrar que el espectro de difracción de una red cristalina es su red recíproca y se lleva a cabo de la siguiente manera:

1. Se dibuja el vector de onda \mathbf{S}_0 que lleva la misma dirección al haz de rayos-X incidente, que sale desde el punto \mathbf{A} y posee una longitud de onda $1/\lambda$.
2. Donde el haz choca con los planos del cristal \mathbf{C} se define el radio de la esfera. Por otro lado, la punta del vector \mathbf{S}_0 , representa el origen de la red recíproca señalado como el punto \mathbf{O}^* .
3. El vector \mathbf{S} por su parte, corresponde al haz difractado por los planos del cristal y también tiene una longitud $1/\lambda$, este va desde el cristal hasta un punto \mathbf{P}^* cualquiera dentro de la superficie de la esfera en el espacio recíproco de Ewald cuyo límite se alcanza en $2/\lambda$.
4. Finalmente, el vector que va desde el punto \mathbf{O}^* al punto \mathbf{P}^* , representado por d^* , completa el triángulo cuyo ángulo de 2θ corresponde a la ley de Bragg (Le Bail, 2008).

El vector de la red recíproca d_{hkl}^* es el vector diferencia de los vectores correspondientes a las ondas difractada e incidente y todos los nudos de la red recíproca que cortan a la esfera de Ewald corresponden a planos cristalinos, que satisfacen tanto las ecuaciones de Laue como la ley de Bragg, y que por tanto dan rayos difractados.

Teniendo en cuenta que el módulo del vector de la red recíproca está relacionado con el espaciado interplanar por la expresión $d_{hkl} = 1 / |d_{hkl}^*|$ que la condición de difracción viene dada por la expresión $|\mathbf{S} - \mathbf{S}_0| = 2 \text{ sen}\theta$, se obtiene que:

$$\frac{1}{\lambda} (2 \text{ sen}\theta) = \frac{1}{d_{hkl}}$$

o sea, $2 d_{hkl} \text{ sen}\theta = \lambda$, que es precisamente la ecuación de Bragg, la cual es equivalente a las tres condiciones de difracción de Laue, y que ambas están representadas gráficamente por medio de la construcción de Ewald

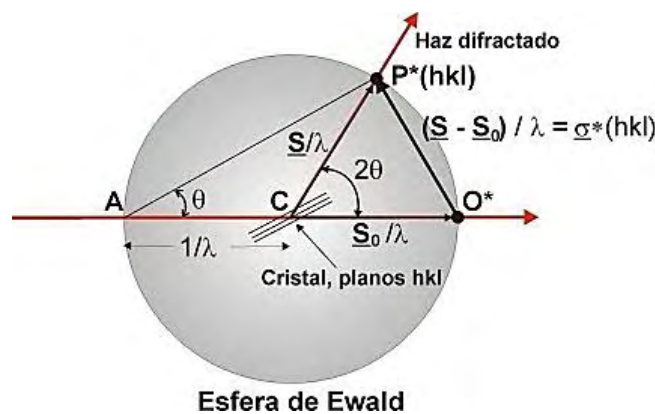


Figura II.6. Esquema de la construcción del modelo de Ewald.

II.3 Estado Cristalino.

En general, los materiales en estado sólido poseen, como característica común, rigidez, volumen y forma definida, asociadas a un alto grado de ordenamiento de las unidades o motivos (átomos, iones o moléculas) que lo conforman.

Cuando indagamos en el estudio de estos materiales, se puede observar que se encuentran separados en dos categorías, cristalinos y amorfos. Los sólidos cristalinos son aquellos que tienen un ordenamiento riguroso y una estructura periódica que se extiende en las tres direcciones del espacio a la cual se le conoce como red cristalina, presentando una forma física invariante a menos que experimente alguna fuerza externa que pueda deformarlo. Luego, se encuentran los sólidos amorfos que son materiales que carecen de total orden en el espacio luego de pasar por una cadena intermedia que corresponde a materiales con diferentes grados de orden o cristalinidad¹⁴ y pueden diferenciarse en la figura II.7.

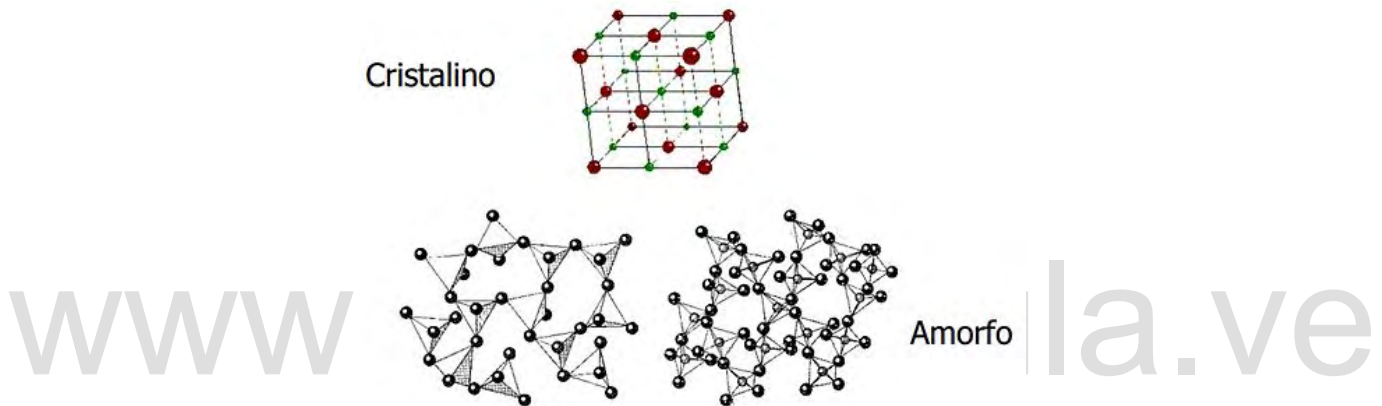


Figura II.7. Representación de la estructura interna de sólidos cristalinos y amorfos.

Dentro de esta red, existe una unidad base mínima que contiene en ella la información espacial sobre el ordenamiento interno de la estructura total del cristal; de esta manera, al repetirla en todas las direcciones del espacio en formas específicas se obtiene el cristal en sí y se denomina celda unidad. Esta consta de seis parámetros constituidos por tres longitudes axiales (**a**, **b** y **c**) y tres ángulos interaxiales (α , β y γ), que pueden observarse en la Figura II.8 y definen su tamaño y forma.

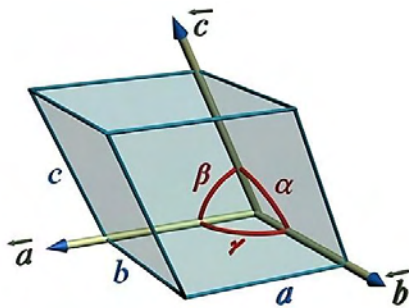


Figura II.8. Parámetros dentro de la celda unidad.

Las redes cristalinas al ser periódicas tienen la particularidad de llevar de manera intrínseca operaciones que relacionan a cada uno de los puntos reticulares de la red, estas se denominan “operaciones de simetría” representando a ciertos movimientos de rotación, traslación y combinación de ambos, que se repiten dentro de la celda. Estas simetrías características permite agrupar a los materiales de acuerdo al tipo de simetría cristalina que posea su celda unidad. De acuerdo a esto, se ha encontrado que existen siete tipos de celdas unidad que dan origen a siete sistemas cristalinos conocidos, cuyas características se encuentran resumidas en la tabla II.2.

Tabla II.2. Sistemas cristalinos

Sistema	Simetría	Parámetros
Triclínico	Ninguna	$a \neq b \neq c$; $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Monoclínico	1 eje de orden 2 paralelo a b	$a \neq b \neq c$; $\alpha = \gamma = 90^\circ$; $\beta \neq 90^\circ$
Ortorrómbico	3 ejes de orden 2 perpendiculares entre sí	$a \neq b \neq c$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	1 eje de orden 4 paralelo a c	$a = b \neq c$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Trigonal	1 eje de orden 3 paralelo a c	$a = b = c$; $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	1 eje de orden 6 paralelo a c	$a = b \neq c$; $\alpha = \beta = 90^\circ$; $\gamma = 120^\circ$
Cúbico	4 ejes de orden 3 paralelos a las cuatro diagonales principales de la celda	$a = b = c$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

Los siete sistemas cristalinos principales son aquellos en que los vértices o esquinas de la celda unitaria se encuentran ocupados por los motivos (átomos, iones o moléculas) que constituyen el sólido y se les denomina redes primitivas (**P**). Sin embargo, existen configuraciones en las cuales estos motivos pueden ocupar posiciones adicionales dentro de la celda unidad, específicamente en el centro de la celda o en el centro de la cara. Con la suma de estos posibles arreglos, se da origen a un total de 14 celdas unitarias diferentes para los 7 sistemas cristalinos y se les conoce como redes de Bravais, ya que fueron descubiertas a mediados del siglo XIX por el científico francés Auguste Bravais. Podemos observar a las 14 redes de Bravais en la Figura II.9.

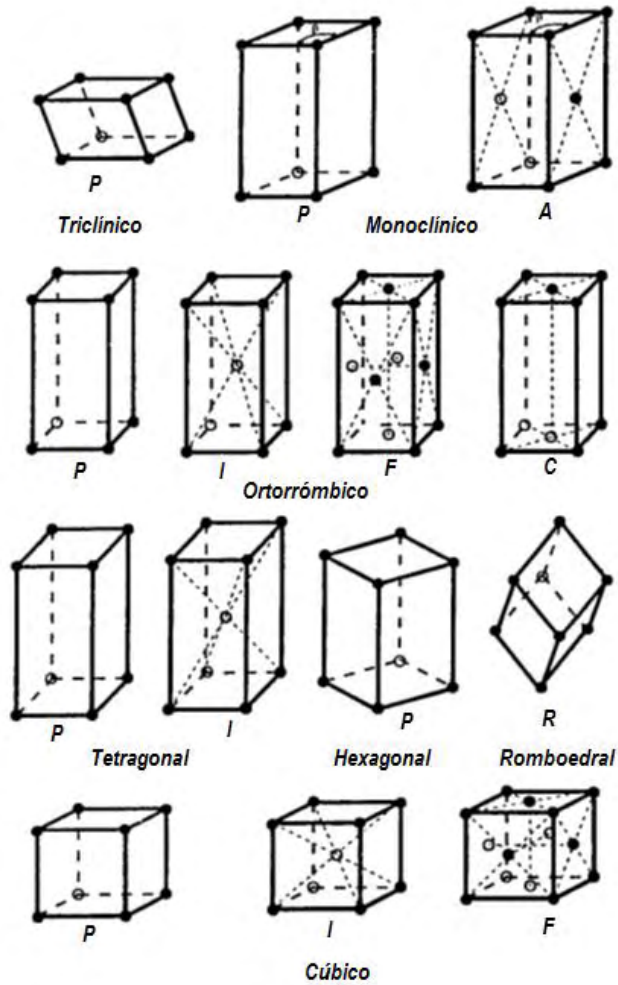


Figura II.9. Redes de Bravais.

II.4 Operaciones de Simetría.

Se dice que un objeto tiene simetría si algún movimiento del objeto lo deja en una posición indistinguible desde su posición original (Sands, 1993). Para comprender la naturaleza periódica y ordenada de los cristales es necesario conocer las operaciones que pueden efectuarse sobre ellos, o más específicamente sobre sus celdas unidad (Giacovazzo, et al., 2002). Estas operaciones de simetría son movimientos de traslación, rotación o roto-traslación que se realizan a través de puntos, ejes o planos específicos denominados elementos de simetría.

Estos elementos corresponden, en primer lugar, a aquellos que implican movimientos a través de un punto fijo como ejes de rotación (R), ejes de rotación-inversión (\bar{R}), planos de reflexión (m) y centros de inversión (i). En segundo lugar, aquellos movimientos con componente traslacional que corresponden a ejes helicoidales o de tornillo (R_n) y planos de deslizamiento. Todos ellos serán brevemente explicados a continuación:

- **Eje de rotación (R):** Deja al objeto indistinguible de su posición original luego de aplicar una rotación de $360^\circ/R$ alrededor de un eje y en sentido contrario a las agujas del reloj, entre el número de motivos involucrados, esto se encuentra representado en la Figura II.10.

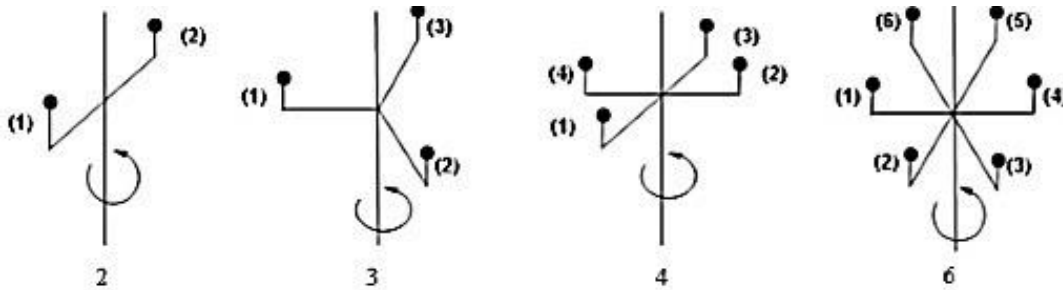


Figura II.10. Eje de rotación $360^\circ/R$

- **Centro de inversión (i):** En este el objeto se invierte a través de un punto, Figura II.11.

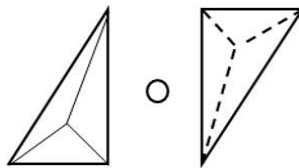


Figura II.11. Centro de inversión.

- **Plano de reflexión (m):** Consiste en una reflexión a través de una línea o de un plano siendo equivalente a un eje de rotación-inversión de orden 2 como se muestra en la Figura II.12.

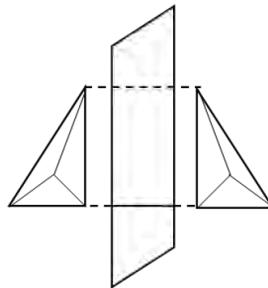


Figura II.12. Plano de reflexión.

Eje de rotación-inversión (\bar{R}): Implica una rotación de $360^\circ/R$ en el sentido contrario a las agujas del reloj, seguido de una inversión a través del origen, ver Figura II.13.

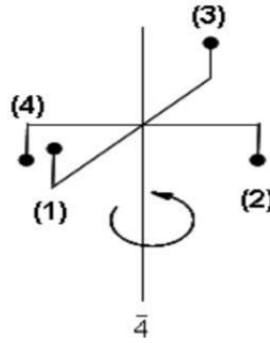
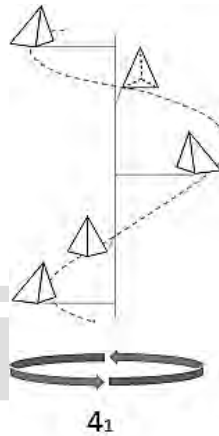


Figura 13. Eje de rotación-inversión.

- **Ejes helicoidales o de tornillo (R_n):** Como se muestra en la Figura II.14, consisten en una rotación de $360^\circ/R$ seguido de una traslación n/R a lo largo del eje de rotación.

Figura II.14. Eje Helicoidal o de tornillo (R_n).

- **Planos de deslizamiento:** Este elemento de simetría consiste en la combinación de una reflexión a través de un plano (m) seguido de una traslación paralela al plano de reflexión tal como puede apreciarse en la Figura II.15.



Figura II.15. Plano de desplazamiento.

De forma general, la combinación de los elementos de simetría puntual da origen a 32 grupos puntuales, los cuales al combinarse con las 14 redes de Bravais permite generar 230 grupos espaciales, que tienen la particularidad de describir cómo estos objetos pueden ser distribuidos en una red tridimensional infinita (Mora, ND).

II.5 Técnicas de difracción de Rayos-X

En la difracción de rayos-X empleada para la determinación de estructuras cristalinas, los métodos utilizados se reúnen en dos grandes grupos, aquellos basados en el estudio de cristales únicos y aquellos que se llevan a cabo sobre polvos cristalinos (Muñoz, et al., 1991).

II.5.1 Difracción de Rayos-X en Muestras Policristalinas.

La difracción de rayos-X en muestras policristalinas fue descubierta en 1916 por P. Debye y P. Scherrer, de manera independiente. Se basa en hacer incidir un haz de rayos-X (1) sobre una muestra pulverizada (2) que se encuentra en un soporte, y la intensidad de los haces difractados por la muestra se mide a medida que el detector (3) se mueve en diferentes ángulos θ . Este arreglo geométrico puede observarse en la figura II.16 (Atkins & Jones, 2006). Los materiales policristalinos están orientados aleatoriamente, de modo que se puede acceder simultáneamente a todos los planos atómicos generando los denominados conos de difracción. Para cada familia de planos atómicos con índices hkl , se crea un cono de difracción, con ángulo apical θ y eje central dado por el haz incidente, que satisface la ley de Bragg, ver Figura II.16.

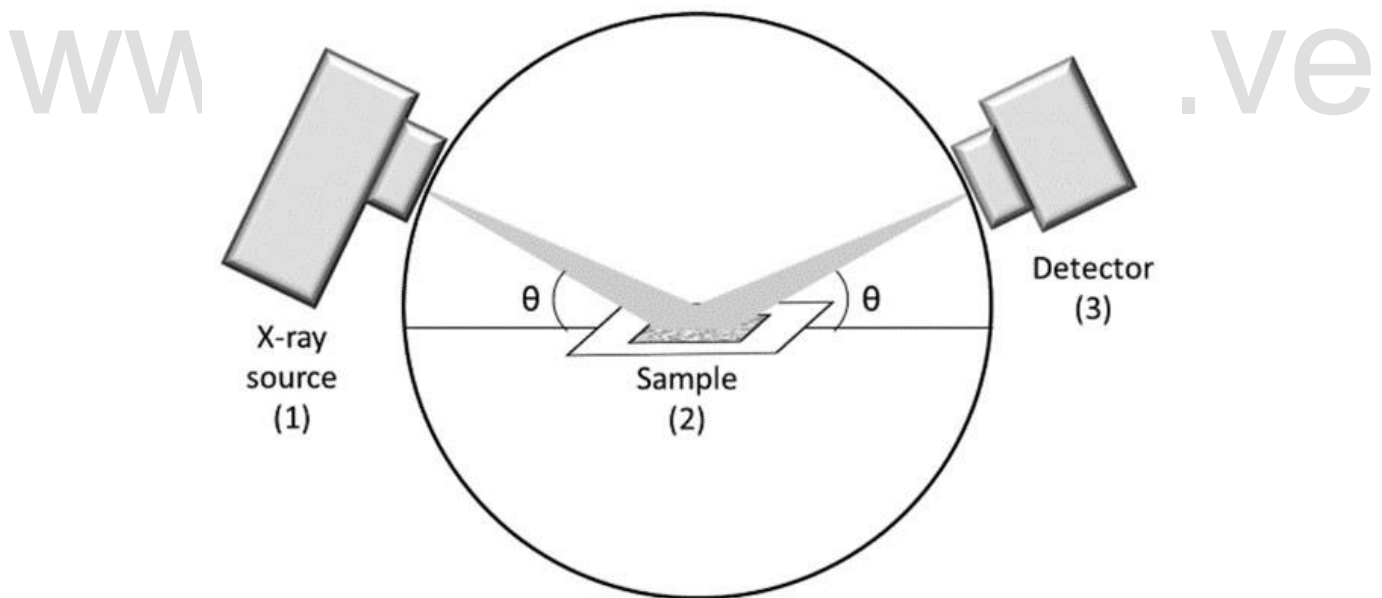


Figura II.16. Difracción de rayos X en muestras policristalinas (Unruh & Forbes, 2019).

De esta manera, si se coloca un detector bidimensional perpendicular al haz de rayos-X incidente, se puede observar una serie de círculos concéntricos, que se conocen como anillos de Debye-Scherrer, correspondientes a los conos de difracción, tal como se observan en la Figura II.16a. Si se realiza un corte a través de estos anillos se obtiene en un patrón típico de difracción de rayos-X de polvo, Figura II.17.b (Unruh & Forbes, 2019).

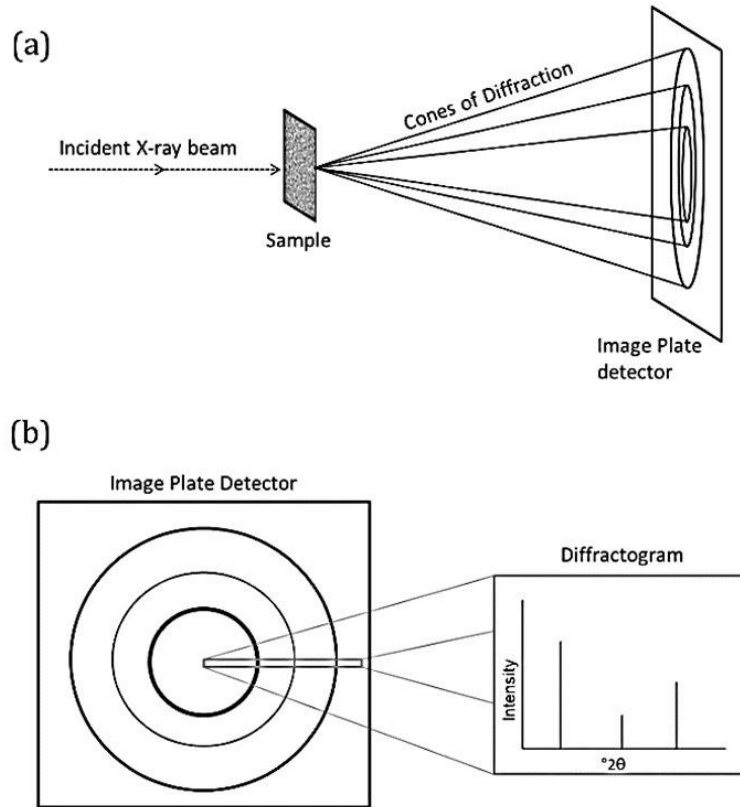


Figura II.17. Determinación del patrón de polvos, (a) anillos de Scherrer y (b) patrón de difracción (Unruh & Forbes, 2019).

La aplicación rutinaria de técnicas de difracción de polvo para la identificación de materiales policristalinos data de 1938, cuando se publicó el trabajo pionero de Hanawalt, Rinn y Freve, cuyas ventajas y simplicidad fueron señaladas en 1919 por A. W. Hull, quien enfatizó que: (1) el patrón de difracción de polvo es característico de la sustancia, (2) cada sustancia en una mezcla produce su patrón independientemente de los demás, (3) el patrón de difracción indica el estado de combinación química de los elementos en el material, (4) solo se requiere una pequeña cantidad de muestra, y (5) el método es capaz de desarrollarse como un método cuantitativo de análisis (Klug & Alexander, 1954).

II.5.2 Difracción de Rayos-X de Monocristal.

A lo largo de los años, las técnicas usadas para medir los ángulos e intensidad de los haces de difracción, llegando de esta manera a finales de la década de 1970 cuando, luego de la introducción de equipos digitales computarizados, aparecen las técnicas goniométricas. Los difractómetros de monocristal utilizan goniómetros de 3 o 4 círculos, los cuales se refieren a los cuatro ángulos 2θ , χ , ω y Ω , que definen la relación entre la red cristalina, el rayo incidente y el detector, tal como se muestra en la figura II.18.

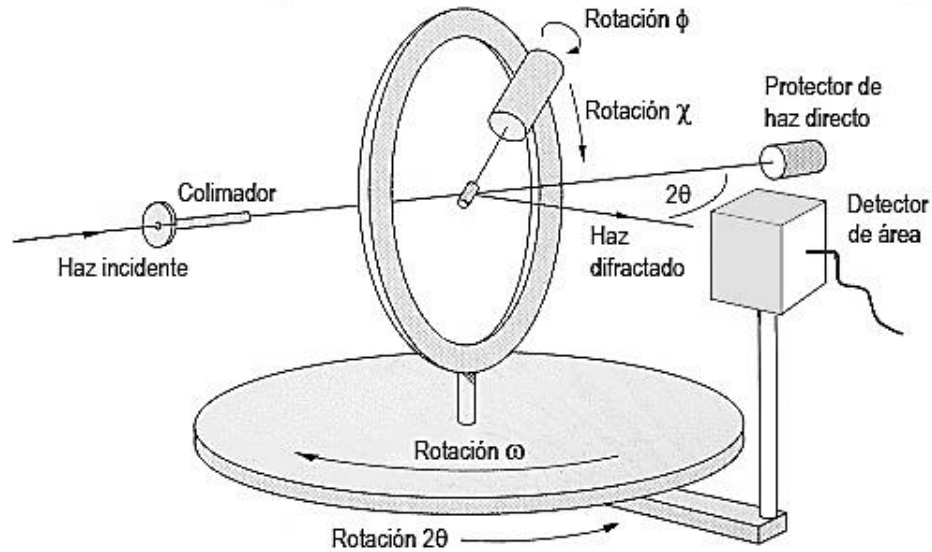


Figura II.18. difractómetro de cuatro círculos.

En esta figura, también pueden apreciarse todas las rotaciones disponibles dentro del sistema del goniómetro, en primer lugar se puede observar la rotación sobre Φ , que representa el giro sobre el eje de la cabeza goniométrica, también la rotación χ que indica el balanceo sobre el círculo cerrado y la rotación ω que permite el giro total del goniómetro, al final se encuentra el cuarto círculo que representa el giro del detector con magnitud 2θ que cumple con la ley de Bragg.

A través de esta técnica, es posible obtener un análisis detallado, accediendo a información precisa sobre el arreglo molecular del material cristalino, es decir: (1) determinar los parámetros que definen el tamaño y la forma de la celda unidad, (2) el grupo espacial cristalográfico que muestra la simetría cristalina, (3) las coordenadas atómicas, que definen las posiciones de cada uno de los átomos que constituyen el material, (4) la ocupación de cada sitio atómico en caso de que una posición esté sólo parcialmente ocupada por dos o más especies en desorden.

II.6 Proceso de Determinación Estructural.

II.6.1 Factor de Estructura y el Problema de las Fases.

El objetivo de un análisis estructural es obtener la distribución de la densidad de electrones atómicos en la celda unitaria a partir de los datos de difracción. Antes de considerar los diferentes métodos empleados para definir el refinamiento estructural, es necesario establecer los criterios que nos permitan evaluar e ir moldeando los datos de tal forma que vayan tomando coherencia respecto a los resultados experimentales (Giacovazzo, et al., 2002). Si se conoce la estructura cristalina del compuesto, el factor de estructura corresponde a la sumatoria de la cantidad de movimiento ondulatorio y oscilatorio del sistema, y se describe a través de la relación matemática de onda difractada que se muestra en la ecuación 1:

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^n f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad \text{Ec. 1}$$

Dónde: F_{hkl} representa el factor de estructura, f_j es la amplitud de la onda difractada por el conjunto de planos hkl y el término $e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)}$ hace referencia a la fase de la onda indicando las coordenadas de cada átomo en la celda unidad (Stout & Lyle, 1990).

Debido a que los rayos-X son dispersados por los electrones de los átomos, el factor de estructura también puede determinarse realizando un tratamiento matemático de las densidades electrónicas arrojadas durante el estudio, la cual indica la ubicación de los átomos que componen el cristal en aquellos puntos donde su valor sea máximo, se representa por la letra griega ρ , tiene un valor específico para cada punto (x, y, z) de la celda unidad y viene representada por la ecuación 2 (Stout & Lyle, 1990; Müller, et al., 2006).

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

Obtener el factor de estructura resulta un trabajo complejo, ya que posee un módulo y una fase y solo es posible relacionar el cuadrado de su módulo con la intensidad difractada, $I_{hkl} \propto |F_{hkl}|^2$. Debido a que la técnica de difracción se basa en la acumulación de intensidades de reflexión en el tiempo sin tomar en cuenta la fase de la onda difractada, surge lo que se conoce como el problema de la fase, que se refiere a la dificultad de determinar directamente dichos factores de estructura. Una solución parcial a este problema es a través de los métodos directos tal como veremos más adelante.

II.6.2 Métodos Directos para la Resolución de Estructuras Cristalinas.

Los métodos directos hacen referencia a todas aquellas relaciones matemáticas que intentan derivar las fases de los factores de estructura directamente desde las amplitudes cuadráticas observadas (o intensidades) a lo largo del análisis realizado por medio de la técnica de difracción de rayos-X. Estas relaciones matemáticas fueron establecidas por Harper y Kasper (Stout & Lyle, 1990; Harker & Kasper, 1948), y desarrolladas por Karle y Hauptman (Karle & Hauptman, 1950), con la finalidad de darle solución al problema de las fases relacionando la fase de la onda con su amplitud, considerando que:

1. La densidad electrónica es siempre positiva $\rho(x,y,z) \geq 0$.
2. La densidad electrónica está compuesta de átomos discretos.

Karle y Hauptman, al establecer los conceptos básicos y los fundamentos probabilísticos de los métodos directos, son galardonados con el Premio Nobel en Química en el año 1985.

En la actualidad, existe una gran variedad de programas a través de los cuales, utilizando métodos directos, es posible llegar a la resolución de estructuras cristalinas complejas por medio de paquetes ejecutables, un ejemplo de esto es el usado para llevar a cabo el análisis en el presente trabajo especial de grado *SHELX* (Müller, et al., 2006).

II.6.3 Refinamiento Estructural a través de Mínimos Cuadrados en SHELXL.

Una vez resuelto el problema de las fases, se cuenta con los argumentos necesarios para estimar la calidad de la determinación estructural. Los resultados arrojados en el estudio representan la primera aproximación de la estructura real que debe ser ajustada de manera tal que el modelo concuerde con los datos experimentales, esto se logra a través del uso del método de mínimos cuadrados (Müller, et al., 2006).

El refinamiento estructural se lleva a cabo realizando una comparación entre la amplitud de los factores de estructura calculados y observados en las que se lleva al mínimo el valor del término D descrito en la ecuación 3:

$$D = \sum_{hkl} w_{hkl} (|F_o|^2 - |kF_c|^2)^2 \quad Ec. 3$$

Este se encuentra relacionado directamente con el parámetro de peso estadístico que se muestra en la ecuación 4.

$$w_{hkl} = \frac{1}{\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP} \quad Ec. 4$$

Donde σ es la desviación estándar, a y b son parámetros modificables y P viene dado por la ecuación 5:

$$P = \frac{[2 F_c^2 + \max(F_o^2)]}{3} \quad Ec. 5$$

En el caso de SHELXL, la calidad del modelo de refinamiento se puede juzgar con la ayuda de varios factores residuales o "factores R", que deben converger al mínimo durante el refinamiento y se encuentran descritos por las ecuaciones 6 y 7 mostradas a continuación.

$$R_1 = \frac{\sum_i ||F_o| - |F_c||}{\sum_i |F_o|} \quad Ec. 6$$

$$wR = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum_i w_i (F_o^2)} \right\} \quad Ec. 7$$

Los factores R1 y wR expresan el grado de confiabilidad que tiene el refinamiento del modelo (posiciones atómicas y factores de temperatura) en contra de las intensidades de las reflexiones medidas durante el experimento de difracción. De esta manera, después de cada ciclo de refinamiento, las diferencias cuadráticas entre las intensidades calculadas y medidas se van disminuyendo haciendo que el valor de R1 tienda hacia la convergencia. Se considera un valor aceptable para R1 todo valor inferior a 0,10. Por otra parte, wR presentará un valor de, aproximadamente, tres veces R1, indicando de esta manera que el refinamiento se ha llevado a cabo de manera satisfactoria. Finalmente está la figura de mérito Goof o S, denominada bondad de ajuste, que se expresa mediante la ecuación 8.

$$S = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - F_c^2)}{n - p} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad \text{Ec. 8}$$

En la ecuación 8, **n** es el número de reflexiones y **p** indica el número total de parámetros refinados. Para indicar que estadísticamente el modelo refinado tiene alguna validez, S debe tender a 1. Si no se observen variaciones en los valores de los parámetros refinados después de un ciclo, y las figuras de mérito convergen hacia los valores mínimos arriba indicados, se dice que se alcanzó la convergencia y el refinamiento se considera terminado.

Con las posiciones atómicas del modelo, se puede proceder a caracterizar estructuralmente la molécula mediante su descripción geométrica y espacial, así como indagar cómo el material estudiado se empaqueta en el estado cristalino.

II.6.4 Superficies de Hirshfeld.

Una *superficie de Hirshfeld* que rodea a una molécula en su estructura cristalina define el límite donde la contribución de la densidad electrónica de los átomos que conforman la molécula es igual a la de su entorno cristalino. Las densidades en cada caso se aproximan mediante la superposición de densidades electrónicas de los átomos, denominada *densidad promolecular*, en función de la suma de la densidad electrónica de todos los átomos, definida como *densidad del procrystal* (Spackman & Byrom, 1997); la cual puede ser descrita mediante una función de peso:

$$w_A(r) = \frac{\sum_{i \in \text{molécula}} \rho_i^{\text{at}}(r)}{\sum_{i \in \text{cristal}} \rho_i^{\text{at}}(r)} = \frac{\rho_{\text{promolécula}}(r)}{\rho_{\text{procrystal}}(r)} \quad (\text{Ecuación 1})$$

Las distancias del átomo hacia la superficie y la forma de la superficie en sí misma, proporcionan información cualitativa sobre los sitios de la molécula que son susceptibles a formar interacciones intermoleculares. El análisis de las superficies de Hirshfeld en d_{norm} relaciona los radios de van der Waals de los átomos con las distancias d_i (entre la superficie y el átomo dentro de la superficie) y d_e (entre la superficie y el átomo fuera de la superficie), mediante la siguiente ecuación:

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \text{ (Ecuación 2)}$$

En la figura 1 se representa esquemáticamente d_e y d_i en la superficie de Hirshfeld en d_{norm} para la picolinamida. En general, para que exista una interacción atractiva, la suma de las distancias $d_e + d_i$ deben ser menores o aproximadamente igual a la suma de radios de van der Waals de los átomos involucrados y esto gráficamente se observa como una región de color rojo en la superficie; por el contrario, si la suma $d_e + d_i$ supera la suma de los radios de van der Waals significa que los átomos involucrados carecen de contacto y se marcan con regiones extendidas de color azul. Las regiones en color blanco indican distancias límites a la suma de los radios de van der Waals. Esta superficie resulta de gran utilidad para evaluar los sitios susceptibles a formar enlaces de hidrógeno y contactos H···H de naturaleza dispersiva.

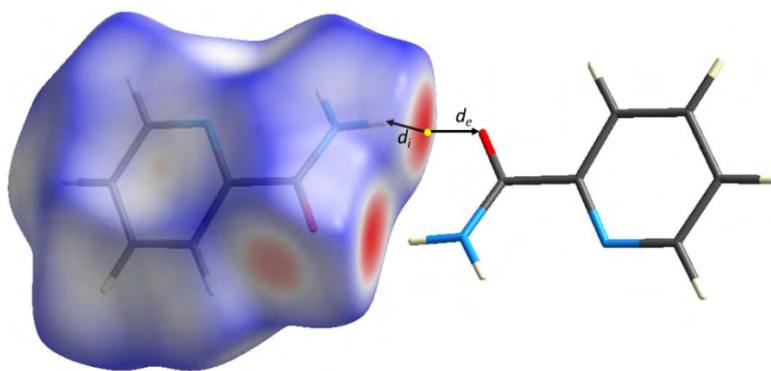


Figura II.19.- Representación de las distancias d_i y d_e en la superficie de Hirshfeld en d_{norm} de la picolinamida.

Adicional a esto, los mapas de huellas digitales 2D proporcionan información sobre las contribuciones de todos los contactos en la superficie y está representado como d_e vs. d_i .

Por otro lado, las superficies de Hirshfeld en *shape index* se basan en el estudio de la superficie local con dos vectores ortonormales κ_1 y κ_2 , denominados curvaturas principales, que abarcan el plano tangente a la superficie y la describen mediante concavidades y convexidades en un rango de $[-1, +1]$; se representan en pares complementarios que se ajustan como *sello* y *molde* (Spackman & Mckinnon, 2002), teniendo en cuenta la siguiente ecuación:

$$S = \frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{\kappa_1 + \kappa_2}{\kappa_1 - \kappa_2} \right) \text{ (Ecuación 3)}$$

Si la región es cóncava (color rojo, valor negativo) corresponde a sitios de mayor densidad electrónica capaz de actuar como aceptor, mientras que una región convexa (color azul, valor positivo) corresponde a un grupo donador. En la figura 2 se muestra la superficie de Hirshfeld en *Shape index* para la picolinamida en la cual se identifican los sitios de mayor y menor densidad electrónica. Esta superficie es útil para analizar interacciones π donde dobles

enlaces y anillos aromáticos actúan como aceptores, por ejemplo, interacciones tipo: C—H $\cdots\pi$, C=O $\cdots\pi$ o C=S $\cdots\pi$.

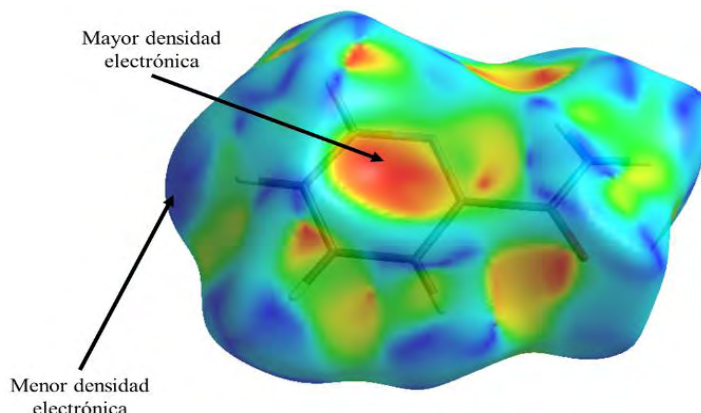


Figura II.20.- Representación de los sitios de mayor y menor densidad electrónica en la superficie de Hirshfeld en *Shape index* de la picolinamida.

Referencias.

Atkins, P. & Jones, L., 2006. *Principios de química: los caminos del descubrimiento*. Tercera ed. Argentina: Ed. Médica Panamericana.

Bragg, W. H., 1913. The Reflection of X-Rays by Crystals. *Nature*, Issue 91, p. 477–477.

Britannica, T. E. O. E., 2018. *Britannica*. [En línea] Available at: <https://www.britannica.com/science/crystallography> [Último acceso: 6 8 2020].

Cortés, H., Martínez, P. & Valencia, H., 2006. *Fundamentos de Cristalografía*. Colombia: Ediciones Elizcom.

Ewald, P., 1921. VII. Das “reziproke Gitter” in der Strukturtheorie.. *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials*, Volumen 56, pp. 1-6.

Faraldos, M. & Goberna, C., 2011. *Técnicas de análisis y caracterización de materiales*. Segunda ed. España: Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Friedrich, W., Knipping, P. & Laue, M., 1913. Interferenzerscheinungen bei Röntgenstrahlen. *Annalen der Physik*, Issue 346, p. 971–988.

Giacovazzo, C. y otros, 2002. *Fundamentals of crystallography*. Oxford: Oxford University Press.

Harker, D. & Kasper, J., 1948. Phases of Fourier coefficients directly from crystal diffraction data. *Acta Crystallographica*, Volumen 1.

Karle, J. & Hauptman, H., 1950. The phases and magnitudes of the structure factors. *Acta Crystallographica*, Volumen 3, p. 181–187.

Klug, H. P. & Alexander, L. E., 1954. X-ray Diffraction Procedures for Polycrystalline and Amorphous Materials. Volumen 7.

Laue, M., 1913. Eine quantitative Prüfung der Theorie für die Interferenzerscheinungen bei Röntgenstrahlen. *Annalen der Physik*, Issue 346, p. 989–1002.

Le Bail, A., 2008. In *Powder Diffraction Theory and Practice*; Dinnibier, RE and Billinger, S.JL. 142 ed. UK: Eds. RSC: Cambridge.

Mora, A., ND. *Arquitectura de las moléculas: Breve introducción a la Cristalografía*. Merida: s.n.

Müller, P. y otros, 2006. *Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL*, s.l.: Oxford Scholarship Online.

Muñoz, P., González, F. & Jimenez-Castellano, J., 1991. *XC aniversario del primer Premio Nobel de Física Roentgen y los rayos-X en Medicina y en farmacia* [Entrevista] 1991.

Sands, D., 1993. *Introduction to Crystallography*. New York: Courier Corporation.

Skoog, D., Stanley, C. & Holler, J., 2008. *Principios de analisis instrumental / Principles of Instrumental Analysis*. Sexta ed. Mexico: Cengage Learning.

Stark, G., 2020. *Encyclopedia Britannica*. [En línea] Available at: <https://www.britannica.com/science/X-ray> [Último acceso: 6 8 2020].

Stout, G. & Lyle, J., 1990. X-Ray Structure Determination: A Practical Guide. *Journal of Chemical Education*, Volumen 67.

Unruh, D. & Forbes, T., 2019. Spectroscopy: X-ray diffraction techniques . En: *Analytical geomicrobiology : a handbook of instrumental techniques*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 215-237.

Spackman, M. A. & Mckinnon, J. J., 2002. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystal. *CrystEngComm Journal*, Volumen 4, pp. 378-392.

Spackman, M. & Byrom, P., 1997. A novel definition of molecule in crystal. *Chemical Physics Letters*, Volumen 267, pp. 215-220.

Capítulo III:

Recristalización y Caracterización Estructural del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tióna.

III. Recristalización y Caracterización Estructural del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.

El proceso de recristalización se llevó a cabo disolviendo el 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona en una cantidad mínima de una mezcla 1:1 de acetato de etilo/hexano; luego se procedió a tapar el recipiente que lo contenía con una película delgada de papel parafinado con pequeños orificios en la parte superior que permitió la evaporación del solvente a temperatura ambiente. Una vez que se evaporó suficientemente el solvente, se observó que en el fondo del recipiente se depositaron cristales en forma de paralelepípedos de color amarillo-naranja opaco.

III.2 Caracterización del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona a Través de la Técnica de Espectroscopia IR.

La caracterización del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona por medio de espectroscopia IR fue reportada en el trabajo de maestría de Romero (Romero, 2008). El espectro vibracional se registró en un espectrofotómetro de marca Perkin Elmer, serie 1600 en pastillas de KBr, en el laboratorio de docencia de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, dando como resultado el espectro que se muestra en la Figura III.1, cuyas señales se desglosan en la tabla III.1.

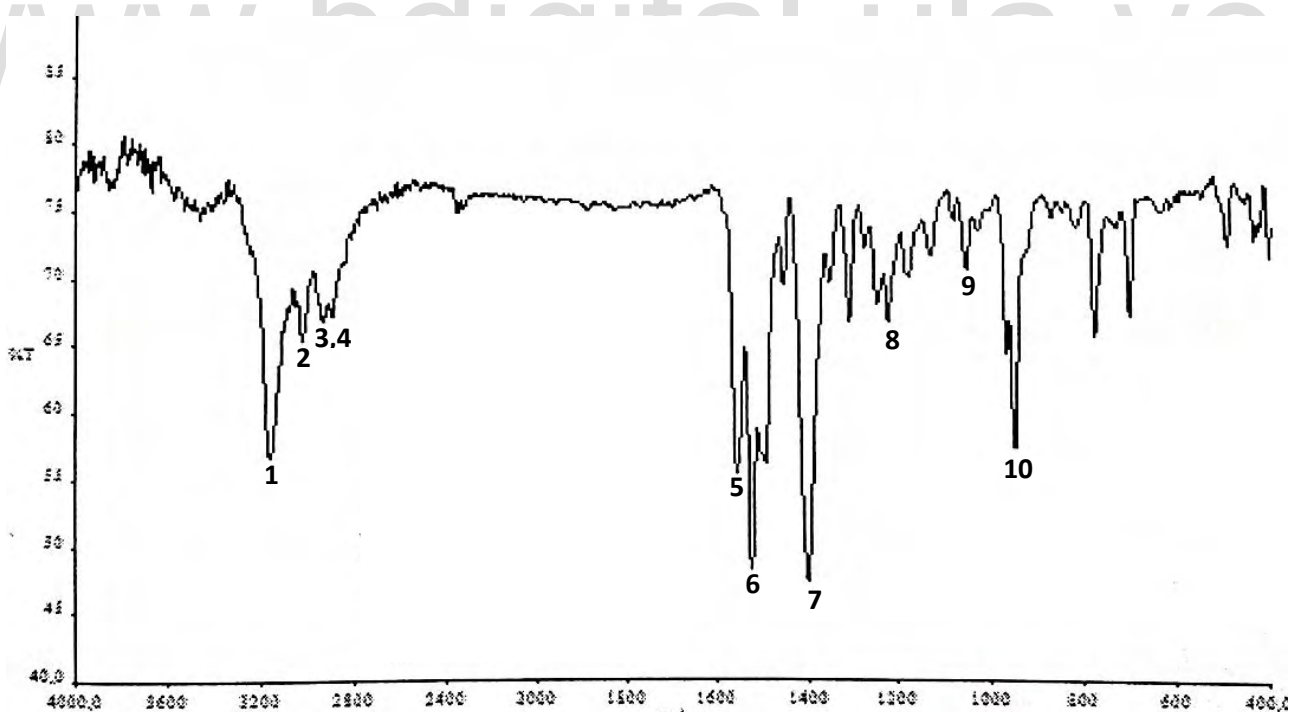


Figura III.1. Espectro IR del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona (Romero, 2008).

Tabla III.1. Asignaciones de las bandas características del espectro de absorción IR del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.

Señal	ν (cm ⁻¹)	Asignación
2	3033,74	Tensión C-H aromático.
3	2949,32	Tensión C-H alifático.
4	2901,23	Tensión C-H alifático.
5	1556,86	Tensión C=C alqueno cíclico.
6	1523,18	Tensión C=S.
7	1491,14	Tensión C=C.
8	1050,30	Tensión C-H aromático en el plano.
9	774,43	Tensión C-S.
10	680,2	Tensión C-H aromático fuera del plano.

Al analizar el espectro vibracional de espectroscopia infrarroja, se observan las siguientes señales: 1) Una banda de mediana intensidad a 3169,19cm⁻¹, que evidencia la presencia de la amina secundaria también señalada en la figura adjunta en la tabla. Luego, en la señal 2) se aprecia un pico de baja intensidad que corresponde a las vibraciones C-H del anillo aromático en el plano en 3033,74cm⁻¹, seguido de las señales 3 y 4 a 2949,32cm⁻¹ y 2901,23cm⁻¹, respectivamente, que se atribuyen a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del grupo C-H alifáticos. La banda a 1556,86cm⁻¹ que emite la señal 5), se asigna a la vibración C=C del anillo ciclopentadienilo. A 1523,18cm⁻¹ está la banda de la señal 6) que corresponde a la unidad ditiocarboxílica C=S. A 1491,14cm⁻¹ se encuentra la banda correspondiente a la señal 7) que indica una vibración de tensión C=C del anillo aromático. En la zona de huella dactilar también se aprecian bandas que corroboran las señales del anillo aromático y estas son: la banda a 1050,30cm⁻¹ que corresponde a la flexión C-H dentro del plano, mientras que a 680,20cm⁻¹ aparece la banda de la flexión fuera del plano aromático. En una zona intermedia, a 774,43cm⁻¹, se estima que esté la señal que corresponde a la vibración de tensión C-S (Pavia, et al., 2001).

III.3 Determinación Estructural y Refinamiento del Compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.

Para la escogencia del monocristal en estudio, se utilizó un microscopio de luz polarizada marca Nikon, modelo SMZ-U, con ZOOM 1:10, perteneciente al Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes. La toma de datos de intensidades de difracción, se realizó en difractor Rigaku, modelo AFC7S, del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), ubicado en Los Teques, Estado Miranda. La determinación y refinamiento de la estructura cristalina y molecular del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona se llevó a cabo siguiendo detalladamente el diagrama mostrado en la figura III.2.

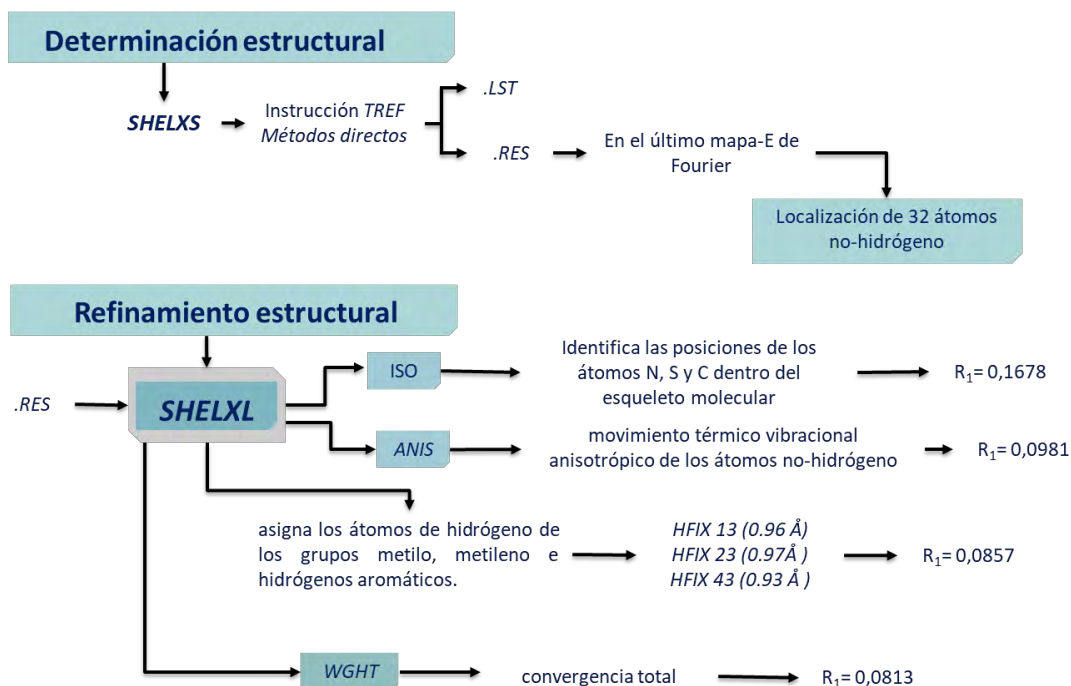


Figura III.2. Determinación y refinamiento estructural del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.

- Se inicia el análisis partiendo de los datos crudos obtenidos del experimento de difracción que son las intensidades de las reflexiones hkl y sus desviaciones estándar suministradas en un archivo **.HKL**. Se genera un archivo de entrada **.INS** que contiene datos sobre el material objeto de estudio, tales como nombre del compuesto, dimensiones y simetría de la celda unidad, los tipos de átomos que contiene, su fórmula química, etc. Este archivo de entrada también contiene comandos para ejecutar rutinas de programas. La última instrucción de este archivo es **HKLF** en donde se le indica al programa cuál es el formato en que va a leer la lista de intensidades del archivo **.HKL**. Los archivos **.INS** y **.HKL** se utilizarán a lo largo del análisis estructural y se leerán automáticamente cada vez que se ejecute el programa.
- Primero se llevó a cabo la determinación estructural a través de métodos directos utilizando el programa **SHELXS** que se activan a través del comando **TREF**. Se genera un mapa de densidad electrónica en el cual se localizaron los 32 átomos no hidrógenos de las dos moléculas que conforman la unidad asimétrica. La conectividad entre estos átomos no-hidrógeno siguiendo reglas estereoquímicas, generan un modelo molecular que será el punto de partida del refinamiento. Al final de la corrida se generan dos archivos: **.RES** y **.LST**
- La salida **.RES** generada por **SHELXS** contiene las posiciones atómicas de todos los átomos del modelo generado por métodos directos. Este archivo sirve de entrada al programa **SHELXL** (Sheldrick, 2002) para el refinamiento por mínimos cuadrados. Este proceso consiste en refinar las posiciones de los átomos no hidrógeno dentro del esqueleto molecular. Es importante destacar que la unidad base del compuesto en

estudio poseía dos unidades moleculares independientes en su estructura. En este punto del refinamiento, se asignan correctamente los átomos de azufre por su alto peso molecular y el resto de los átomos se toman temporalmente como átomos de carbono. Luego de terminar el primer ciclo de refinamiento para este estudio el valor de confiabilidad R_1 es 0,1800.

- Luego se procedió a asignar los átomos de N en ambos esqueletos moleculares de la unidad asimétrica y se obtuvo un valor de R_1 de 0,1678.
- Luego se procedió a refinar los parámetros anisotrópicos generados por el movimiento térmico vibracional de los átomos no-hidrógeno a través de la instrucción **ANIS**, arrojando un R de 0,0981.
- Luego se procedió a asignar los átomos de hidrógeno de los grupos CH, CH₂ y NH en posiciones calculadas, empleando el modelo de cabalgadura a través de los comandos **HFIX 13**, **HFIX 23** y **HFIX 43**, respectivamente. Estos comandos generan las posiciones de los átomos de hidrógeno con restricciones geométricas. Después de este ciclo, R_1 bajó a 0,0857.
- Se procedió a refinar el esquema de peso de las reflexiones utilizando la instrucción **WGHT**, que hace referencia al peso estadístico y su refinamiento se llevó a cabo sobre los parámetros a y b de la ecuación 4, repitiendo el ciclo de refinamiento hasta lograr la convergencia total entre los valores de cada ciclo, generando un factor de confiabilidad R_1 de 0,0813
- Para finalizar con el refinamiento, se utilizó la instrucción **ACTA 50** que resulta en tres nuevos archivos de salida **.res**, **.lst** y **.cif**; el archivo **.res** contiene las posiciones atómicas y los factores de temperatura finales de todos los átomos, el **.lst** contiene la información específica del ciclo final de refinamiento y el **.cif** contiene toda la información en formato para la base de datos CSD, correspondiente a los parámetros de celda, simetría del cristal, información sobre la toma de datos de intensidad, el número de reflexiones utilizadas para el refinamiento, posiciones atómicas, así como también distancias y ángulos de enlace.
- Una vez finalizado el refinamiento, se realizó el análisis de resultados del archivo **.cif** a través de **PLATON** (Spek, 2003), que es un programa de colección de herramientas para análisis estructurales de data de monocristal compatible con **SHELX** (Sheldrick, 2002), que genera los archivos de salida **.sup** y **.lis**. Mientras que los diagramas moleculares y de los empaquetamientos cristalinos se obtuvieron a través del programa **DIAMOND3** (Brandenburg & Berndt, 1999) que usa como archivo de entrada el archivo **.res**.

En la tabla III.2, pueden observarse los datos cristalográficos iniciales y las condiciones a las cuales se llevó a cabo el experimento de difracción de rayos-X en el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona. Por otro lado, en la tabla III.3, se muestran los valores correspondientes a los factores de confiabilidad obtenidos en el ciclo final del refinamiento estructural.

Tabla III.2. Datos iniciales y condiciones del experimento de difracción llevado a cabo para el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tionea.

Fórmula Química	C ₁₃ H ₁₃ NS ₂
Peso Fórmula/ uma	247,36
Sistema Cristalino	Monocíclico
Grupo Espacial	P21/n (No. 14)
a (Å)	12,046 (3)
b (Å)	19,142 (4)
c (Å)	12,215 (4)
$\alpha = \gamma$ (°)	90
β (°)	118,728(7)
V (Å³)	2469,9(12)
Z	8
ρ(calc.) (g/cm³)	1,331
μ(MoKa) (/mm)	0,402
F(000)	1040
Difractómetro	Rigaku AFC7S
Radiación	MoKa
Longitud de onda ($\lambda/\text{Å}$)	0,71070
Temperatura (K)	293
2θ min. - 2θ max. (°)	2,1-27,9
Máx. y Mín. de Densidad Residual (e/Å³)	-15;13; -22;22; -15;15
Reflexiones Totales	26272
Reflexiones Únicas [$I > 2\sigma$]	4830
Reflexiones Observadas [$I > 2.0\sigma(I)$]	3568
R_{int.}	0,034

La tabla III.4 recoge los valores de las posiciones atómicas y los desplazamientos isotrópicos los átomos no-hidrógeno, la tabla III.5 los mismos valores para los átomos de hidrógeno, la tabla III.6 muestra los desplazamientos anisotrópicos, la tabla III.7 contiene las distancias de los enlaces, la tabla III.8 resume los ángulos de enlace y, finalmente, la tabla III.9 presenta los ángulos de torsión presentes en el compuesto estudiado.

Tabla III.3. Valores de confiabilidad resultantes del refinamiento final de la data correspondiente al compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tionea.

R₁	wR₂	S
0,0813	0,2332	1,027

Tabla III.4. Coordenadas finales y parámetros de desplazamiento isotrópico de los átomos no hidrógenos.

Átomo	X(Å)	Y(Å)	Z(Å)	U_{iso}(Å²)
S1	0,63835 (16)	-0,12945 (8)	0,98936 (15)	0,0879 (6)
S2	0,79107 (12)	-0,08855 (7)	0,87577 (12)	0,0657 (4)

S3	0,74601 (11)	0,11897 (6)	0,51981 (11)	0,0649 (5)
S4	0,51551 (12)	0,19570 (7)	0,46553 (12)	0,0649 (5)
N1	0,6758 (3)	0,01209 (19)	0,7024 (3)	0,0568 (12)
C1	0,6526 (4)	-0,0778 (2)	0,8885 (4)	0,0580 (17)
C2	0,5630 (4)	-0,0294 (2)	0,8097 (4)	0,0601 (17)
C3	0,4356 (5)	-0,0172 (3)	0,8009 (5)	0,0697 (17)
C4	0,3756 (5)	0,0401(3)	0,7034(5)	0,0717 (19)
C5	0,4597 (4)	0,0525 (3)	0,6447 (5)	0,0642 (17)
C6	0,5764 (4)	0,0103 (2)	0,7221 (4)	0,0492 (12)
C7	0,8004(7)	-0,0104(4)	0,7975(3)	0,113(3)
C8	0,8888(6)	-0,0235(4)	0,7438 (6)	0,081 (2)
C9	0,9999(8)	0,0137(4)	0,7944 (6)	0,104 (3)
C10	1,0835(7)	0,0041(5)	0,7505 (9)	0,115 (3)
C11	1,0608(8)	-0,0414 (5)	0,6611 (8)	0,105 (3)
C12	0,9563(9)	-0,0778 (4)	-0,6103 (7)	0,104 (3)
C13	0,8686(6)	-0,0701 (4)	-0,6522 (4)	0,095 (3)
N2	0,4533(4)	0,28615 (19)	0,2758 (4)	0,0605 (12)
C14	0,6411 (4)	0,1813 (2)	0,4347 (4)	0,0536 (14)
C15	0,6461 (5)	0,2206 (2)	0,3401 (4)	0,0610 (17)
C16	0,7445 (5)	0,2148 (3)	0,2991 (5)	0,0711 (17)
C17	0,7136 (5)	0,2736 (3)	0,2061 (5)	0,0727 (19)
C18	0,5775 (6)	0,2921 (3)	0,1624 (6)	0,088 (2)
C19	0,5526 (4)	0,2668 (2)	0,2640 (4)	0,0556 (14)
C20	0,4409 (10)	0,2690 (6)	0,3770 (10)	0,206 (6)
C21	0,3300 (6)	0,2917 (3)	0,3888 (6)	0,083 (2)
C22	0,2146 (8)	0,2625 (4)	0,3164 (6)	0,102 (3)
C23	0,1138 (7)	0,2822 (5)	0,3302 (9)	0,119 (3)
C24	0,1254 (9)	0,3308 (6)	0,4135 (10)	0,119 (4)
C25	0,2382 (11)	0,3599 (4)	0,4867 (8)	0,118 (4)
C26	0,3417 (7)	0,3413 (4)	0,4760 (7)	0,100 (3)

Tabla III.5. Coordenadas finales y parámetros de desplazamientos isotrópicos de los átomos hidrógenos para el compuesto del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.

Átomo	X(Å)	Y(Å)	Z(Å)	$U_{iso}(Å^2)$
H1	0,66610	0,02690	0,63190	0,0680
H3A	0,44470	-0,00230	0,88070	0,0840
H3B	0,38480	-0,05940	0,77480	0,0840
H4A	0,29170	0,02600	0,64010	0,0860
H4B	0,36790	0,08270	0,74230	0,0860
H5A	0,41850	0,03700	0,55850	0,0770
H5B	0,48030	0,10170	0,64730	0,0770
H7	0,83690	0,02680	0,85990	0,1350

H9	1,01800	0,04550	0,85850	0,1240
H10	1,15800	0,02990	0,78430	0,1370
H11	1,12010	-0,04760	0,63380	0,1260
H12	0,94070	-0,10890	0,54590	0,1250
H13	0,79530	-0,09700	0,61740	0,1130
H2	0,39480	0,31040	0,21720	0,0720
H16A	0,73950	0,16990	0,26020	0,0850
H16B	0,82880	0,22040	0,36930	0,0850
H17A	0,76790	0,31350	0,24530	0,0870
H17B	0,72520	0,25850	0,13640	0,0870
H18A	0,56460	0,34220	0,15120	0,1060
H18B	0,52230	0,26900	0,08410	0,1060
H20	0,50060	0,30360	0,43410	0,2470
H22	0,20460	0,22900	0,25730	0,1230
H23	0,03540	0,26160	0,28080	0,1430
H24	0,05510	0,34430	0,42070	0,1430
H25	0,24600	0,39310	0,54560	0,1410
H26	0,41990	0,36180	0,52710	0,1210

Tabla III.6. Parámetros de desplazamiento anisotrópico de los átomos no-hidrógeno para el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.

Átomo	U (1,1)	U (2,2)	U (3,3)	U (2,3)	U (1,3)	U (1,2)	U _{eq} (obs)
S1	0,1032(11)	0,0918(10)	0,0828(10)	0,0341(8)	0,0559(9)	0,0069(8)	0,0879(6)
S2	0,0640(7)	0,0736(8)	0,0618(8)	0,0196(6)	0,0322(6)	0,0175(6)	0,0656(4)
S3	0,0617(7)	0,0559(7)	0,587(7)	0,0087(5)	0,0261(6)	0,0036(5)	0,0599(4)
S4	0,0689(8)	0,0684(8)	0,0645(8)	0,0206(6)	0,0378(7)	0,0090(6)	0,0649(5)
N1	0,053(2)	0,066(2)	0,056(2)	0,0149(17)	0,0299(8)	0,0110(17)	0,0568(12)
C1	0,068(3)	0,058(3)	0,053(3)	0,002(2)	0,033(2)	-0,001(2)	0,058(17)
C2	0,061(3)	0,064(3)	0,064(3)	0,010(2)	0,037(2)	0,008(2)	0,0601(17)
C3	0,067(3)	0,082(3)	0,076(3)	0,003(3)	0,047(3)	0,000(2)	0,0697(17)
C4	0,058(3)	0,074(3)	0,089(4)	0,011(3)	0,040(3)	0,009(2)	0,0717(19)
C5	0,054(3)	0,069(3)	0,065(3)	0,011(2)	0,025(2)	0,009(2)	0,0642(17)
C6	0,053(2)	0,046(2)	0,052(2)	0,0012(17)	0,028(2)	0,0024(17)	0,0492(12)
C7	0,105(5)	0,138(6)	0,123(6)	0,053(5)	0,076(5)	0,043(4)	0,1132(3)
C8	0,081(4)	0,104(4)	0,080(4)	0,039(3)	0,056(3)	0,042(3)	0,0811(2)
C9	0,136(6)	0,080(4)	0,077(4)	0,000(3)	0,037(5)	0,016(4)	0,1036(3)
C10	0,072(4)	0,117(6)	0,135(7)	0,030(5)	0,034(5)	-0,015(4)	0,1146(3)
C11	0,090(5)	0,130(6)	0,119(6)	0,043(5)	0,070(5)	0,042(5)	0,1048(3)
C12	0,132(6)	0,105(5)	0,082(5)	-0,007(4)	0,056(5)	0,024(5)	0,1044(3)
C13	0,074(4)	0,098(5)	0,084(4)	0,017(4)	0,016(4)	-0,017(3)	0,0945(3)
N2	0,066(2)	0,059(2)	0,058(2)	0,0153(17)	0,031(2)	0,0097(18)	0,0605(12)
C14	0,059(3)	0,049(2)	0,051(2)	0,0006(18)	0,025(2)	0,0061(18)	0,0536(14)
C15	0,066(3)	0,059(3)	0,063(3)	0,011(2)	0,035(3)	0,002(2)	0,061(17)

C16	0,073(3)	0,077(3)	0,074(3)	0,010(3)	0,044(3)	0,003(3)	0,0771(17)
C17	0,093(4)	0,066(3)	0,075(3)	0,001(2)	0,053(3)	-0,009(3)	0,0727(19)
C18	0,098(4)	0,102(4)	0,081(4)	0,038(3)	0,056(4)	0,019(3)	0,0883(2)
C19	0,064(3)	0,051(2)	0,050(2)	0,0062(18)	0,026(2)	-0,005(2)	0,0556(14)
C20	0,223(10)	0,263(12)	0,247(11)	0,208(10)	0,206(10)	0,189(10)	0,2056(6)
C21	0,081(4)	0,100(4)	0,085(4)	0,045(4)	0,054(4)	0,036(3)	0,0828(2)
C22	0,117(6)	0,084(4)	0,078(4)	0,000(3)	0,025(4)	0,027(4)	0,1021(3)
C23	0,072(4)	0,124(6)	0,136(7)	0,034(6)	0,031(5)	0,005(4)	0,1186(3)
C24	0,120(6)	0,155(8)	0,125(7)	0,073(6)	0,093(6)	0,074(6)	0,1191(4)
C25	0,181(9)	0,093(5)	0,097(6)	0,013(4)	0,081(6)	0,046(6)	0,1178(4)
C26	0,100(5)	0,090(5)	0,096(5)	0,014(4)	0,035(4)	-0,019(4)	0,1004(3)

Tabla III.7. Distancias de enlace presentes entre los átomos del compuesto del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.

Átomos	Distancia de enlace (Å)	Átomos	Distancia de enlace (Å)
S1-C1	1,652(5)	N2-C20	1,355(12)
S2-C1	1,760(6)	N2-C19	1,325(7)
S2-C7	1,808(8)	C10-C11	1,319(13)
S3-C14	1,685(5)	C11-C12	1,306(14)
S4-C14	1,748(6)	C12-C13	1,386(14)
S4-C20	1,735(11)	C14-C15	1,404(6)
N1-C6	1,330(7)	C15-C16	1,496(9)
N1-C7	1,453(9)	C15-C19	1,381(6)
C1-C2	1,397(6)	C16-C17	1,513(8)
C2-C6	1,384(6)	C17-C18	1,502(10)
C2-C3	1,504(9)	C18-C19	1,491(8)
C3-C4	1,522(8)	C20-C21	1,476(15)
C4-C5	1,515(9)	C21-C26	1,383(10)
C5-C6	1,498(7)	C21-C22	1,358(11)
C7-C8	1,516(12)	C22-C23	1,357(14)
C8-C13	1,358(10)	C23-C24	1,336(15)
C8-C9	1,373(12)	C24-C25	1,337(16)
C9-C10	1,362(14)	C25-C26	1,362(17)

Tabla III.8. Valores correspondientes a los ángulos de enlace de la estructura del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.

Átomos	Ángulos de enlace (°)	Átomos	Ángulos de enlace (°)
C1-S2-C7	104,6(3)	C19-N2-C20	122,2(7)
C14-S4-C20	103,7(5)	S3-C14-S4	116,7(3)
C6-N1-C7	121,4(5)	S4-C14-C15	118,5(4)
S1-C1-C2	126,0(4)	S3-C14-C15	124,8(4)
S2-C1-C2	117,9(4)	C14-C15-C19	123,6(5)
C7-C8-C9	117,1(7)	C14-C15-C16	126,2(5)

S1-C1-S2	116,0(3)	C16-C15-C19	110,1(4)
C7-C8-C13	125,5(7)	C15-C16-C17	104,3(5)
C1-C2-C3	125,2(4)	C16-C17-C18	106,0(5)
C1-C2-C6	124,0(5)	C17-C18-C19	104,5(5)
C3-C2-C6	110,7(4)	C15-C19-C18	110,1(5)
C2-C3-C4	104,6(5)	N2-C19-C18	123,6(4)
C3-C4-C5	108,0(5)	N2-C19-C15	126,3(5)
C4-C5-C6	104,8(4)	S4-C20-N2	120,9(9)
C2-C6-C5	111,2(5)	S4-C20-C21	113,5(8)
N1-C6-C5	121,7(4)	C8-C9-C10	119,9(7)
N1-C6-C2	127,1(4)	C9-C10-C11	121,0(9)
S2-C7-N1	111,4(5)	C10-C11-C12	121,0(10)
S2-C7-C8	109,1(5)	C11-C12-C13	120, (8)
N1-C7-C8	111,9(6)	C8-C13-C12	120,5(7)
C9-C8-C13	117,5(7)	N2-C20-C21	121,3(9)
C20-C21-C22	120,4(7)	C22-C23-C24	121,1(9)
C22-C21-C26	118,5(8)	C23-C24-C25	120,0(11)
C20-C21-C26	121,0(8)	C24-C25-C26	120,7(9)
C21-C22-C23	120,1(7)	C21-C26-C25	119,6(8)

Tabla III.9. Valores correspondientes a los ángulos torsionales presentes en la estructura del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.

Átomos	Ángulos de torsión (°)	Átomos	Ángulos de torsión (°)
C7-S2-C1-S1	-163,6 (3)	C9-C8-C13-C12	-1,6 (11)
C7-S2-C1-C2	19,2 (4)	C8-C9-C10-C11	-1,2 (13)
C1-S2-C7-N1	-37,5 (5)	C9-C10-C11-C12	1,2 (15)
C1-S2-C7-C8	-161,6 (5)	C10-C11-C12-C13	-1,5 (13)
C20-S4-C14-C15	-8,8 (5)	C11-C12-C13-C8	1,8 (12)
C14-S4-C20-N2	23,3 (10)	C20-N2-C19-C15	9,1 (9)
C14-S4-C20-C21	-179,7 (6)	C20-N2-C19-C18	-172,0 (7)
C20-S4-C14-S3	172,8 (4)	C19-N2-C20-S4	-25,4 (11)
C6-N1-C7-C8	163,7 (5)	C19-N2-C20-C21	179,4 (7)
C6-N1-C7-S2	41,2 (7)	S3-C14-C15-C16	-0,6 (7)
C7-N1-C6-C2	-20,8 (7)	S3-C14-C15-C19	173,8 (3)
C7-N1-C6-C5	160,8 (5)	S4-C14-C15-C16	-178,9 (4)
S1-C1-C2-C6	-176,6 (3)	S4-C14-C15-C19	-4,6 (6)
S2-C1-C2-C3	175,2 (4)	C14-C15-C16-C17	-174,0 (4)
S2-C1-C2-C6	0,3 (6)	C19-C15-C16-C17	11,1 (5)
S1-C1-C2-C3	-1,6 (7)	C14-C15-C19-N2	7,2 (7)
C3-C2-C6-N1	-179,2 (4)	C14-C15-C19-C18	-171,9 (4)
C3-C2-C6-C5	-0,6 (5)	C16-C15-C19-N2	-177,7 (4)
C1-C2-C6-N1	-3,6 (7)	C16-C15-C19-C18	3,2 (5)
C1-C2-C3-C4	179,8 (4)	C15-C16-C17-C18	-20,7 (6)

C6-C2-C3-C4	-4,6 (5)	C16-C17-C18-C19	22,6 (6)
C1-C2-C6-C5	175,0 (4)	C17-C18-C19-N2	164,6 (4)
C2-C3-C4-C5	8,0 (6)	C17-C18-C19-C15	-16,3 (6)
C3-C4-C5-C6	-8,4 (6)	S4-C20-C21-C22	-85,1 (9)
C4-C5-C6-C2	5,7 (5)	S4-C20-C21-C26	92,8 (9)
C4-C5-C6-N1	-175,7 (4)	N2-C20-C21-C22	71,8 (12)
S2-C7-C8-C13	64,7 (9)	N2-C20-C21-C26	-110,3 (10)
N1-C7-C8-C9	122,6 (7)	C20-C21-C22-C23	178,1 (8)
N1-C7-C8-C13	-59,1 (9)	C26-C21-C22-C23	0,1 (11)
S2-C7-C8-C9	-113,6 (7)	C20-C21-C26-C25	-178,4 (8)
C7-C8-C9-C10	179,8 (7)	C22-C21-C26-C25	-0,4 (11)
C13-C8-C9-C10	1,4(11)	C21-C22-C23-C24	0,7 (14)
C7-C8-C13-C12	-179,9 (7)	C22-C23-C24-C25	-1,3 (16)
C24-C25-C26-C21	-0,2 (13)	C23-C24-C25-C26	1,1 (15)

www.bdigital.ula.ve

III.4 Análisis de la Estructura Molecular del Compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.

En la información provista en la tabla III.2 se indica que el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona, cristaliza en un sistema monoclinico, con grupo espacial centrosimétrico P21/n (No.14). La celda unidad está constituida por 8 unidades fórmula, es decir $Z=8$ y con su unidad asimétrica conformada por dos moléculas independientes, tal como se muestra en la figura III.3. Para facilitar la discusión etiquetaremos las dos moléculas de la unidad asimétrica como A y B. Cada una de las moléculas posee un anillo tiazínico de seis miembros de configuración 1,3-tiazina y presenta como sustituyentes: 1) un grupo tiona, en C1 para A y C14 para B, de hibridación sp^2 ; 2) un anillo de 5 miembros fusionado al anillo tiazínico entre los carbonos C2 y C6 para A y C15 y C19 para B por medio de un enlace con hibridación sp^2-sp^2 ; 3) un anillo fenólico aromático sobre un carbono quiral sp^3 representado como C7 para la molécula A de configuración S en el fragmento tomado como base de estudio y C20 para la molécula B de configuración R. Debemos mencionar que la molécula carece de actividad óptica debido a que se trata de una mezcla racémica cristalizada en un grupo espacial centrosimétrico.

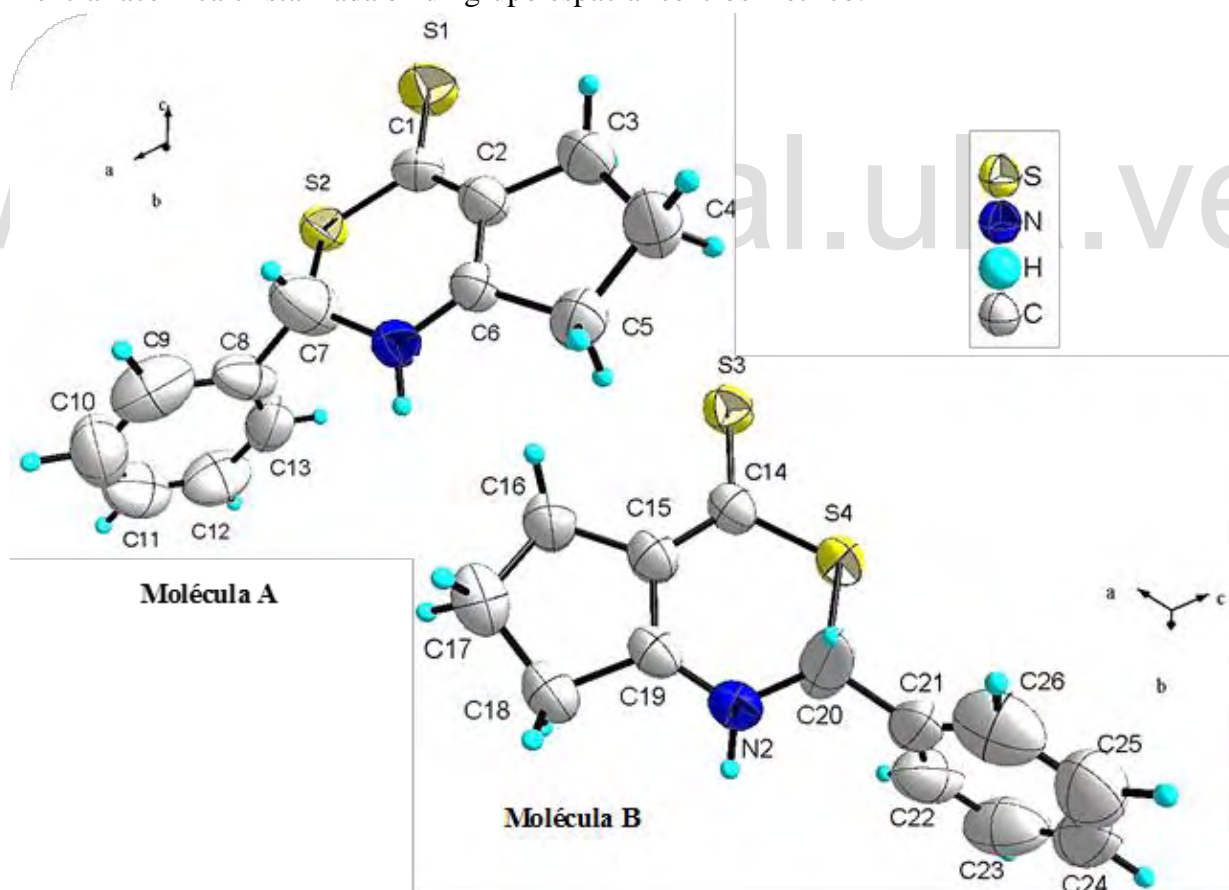


Figura III.3. Unidad asimétrica del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona, con átomos no-hidrógenos representados con elipsoides de temperatura al 50% de probabilidad.

Ahora bien, la tabla III.10 hace una comparación de las distancias de enlace entre las moléculas A y B de la unidad asimétrica, nótese que las diferencias entre las distancias de enlace mayores están localizadas alrededor de los carbonos quirales C7 y C20 y el fragmento del grupo tiona S1=C1, las diferencias se encuentran en el orden de 7 a 8 desviaciones estándar. Las discrepancias alrededor de los átomos quirales para ambas moléculas se ven reforzadas al analizar sus ángulos de enlace, presentando un valor de $9,50^\circ$ para la mayor diferencia de ángulo entre ellos, ya que para el enlace S2-C7-N1 en A el ángulo es de $111,4(5)^\circ$ y el ángulo para S4-C20-N2 en B se presenta un valor de $120,9(9)^\circ$. De esta manera es posible notar que las moléculas A y B de la unidad asimétrica se encuentran regidas por distintos efectos térmicos que varían las características de enlace de cada una.

Tabla III. 10. Comparación de las distancias de enlace de las moléculas A y B de la unidad asimétrica de la estructura cristalina del del 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.

Molécula A	Distancia (Å)	Molécula B	Distancia(Å)	Diferencia	Diferencia/sigma
S1-C1	1,652(5)	S3-C14	1,685(5)	-0,0330	4,6669
S2-C1	1,760(6)	S4-C14	1,748(6)	0,0120	1,4142
S2-C7	1,808(8)	S4-C20	1,735(11)	0,0730	5,3671
N1-C6	1,330(7)	N2-C19	1,325(7)	0,0050	0,5051
N1-C7	1,453(9)	N2-C20	1,355(12)	0,0980	6,5333
C1-C2	1,397(6)	C14-C15	1,404(6)	-0,0070	0,850
C2-C3	1,504(9)	C15-C16	1,496(9)	0,0080	0,6285
C2-C6	1,384(6)	C15-C19	1,381(6)	0,0030	0,3535
C3-C4	1,522(8)	C16-C17	1,513(8)	0,0090	0,7955
C4-C5	1,515(9)	C17-C18	1,502(10)	0,0130	0,9663
C5-C6	1,498(7)	C18-C19	1,491(8)	0,0070	0,6585
C7-C8	1,516(12)	C20-C21	1,476(15)	0,0400	2,0823
C8-C9	1,373(12)	C21-C22	1,358(11)	0,0150	0,9214
C8-C13	1,358(10)	C21-C26	1,383(10)	-0,0250	1,7678
C9-C10	1,362(14)	C22-C23	1,357(14)	0,0050	0,2525
C10-C11	1,319(13)	C23-C24	1,336(15)	-0,0170	0,8564
C11-C12	1,306(14)	C24-C25	1,337(16)	-0,0310	1,4581
C12-C13	1,386(14)	C25-C26	1,362(17)	0,0240	1,0898

En la tabla III.4, se puede observar que los elipsoides de temperatura que describen el movimiento térmico de los átomos no hidrógenos de ambas moléculas independientes presentan valores U_{iso} (promedio) de $0,0812\text{Å}^2$ para A y $0,0896\text{Å}^2$ para B. Así mismo se debe recalcar que todos los átomos no hidrógeno presentan valores en el rango dentro del promedio, de $0,0492\text{Å}^2$ a $0,0879\text{Å}^2$. La excepción está en los carbonos quirales C7 y C20, los cuales presentan valores elevados para los componentes U_{11} , U_{22} y U_{33} del elipsoide de temperatura, lo que se manifiesta en un aumento del valor de U_{eq} respecto al valor promedio: 1,4 veces mayor para la molécula A cuya magnitud es de $0,113(3)\text{Å}^2$ y 2,3 veces mayor para

la molécula B cuya magnitud es de 0.206(6)Å. Donde U_{eq} viene dado por la siguiente ecuación (Fischer & Tillmanns, 1988).

$$U_{eq} = \frac{1}{3} \left[U_{22} + \frac{1}{\text{sen}^2\beta} (U_{11} + U_{33} + 2U_{13}\cos\beta) \right]$$

Observando los elipsoides de temperatura mostrados en la figura III.2, se puede notar que el C7 quiral y el grupo fenilo unido a él, muestran movimiento térmico, con este átomo moviéndose de manera perpendicular al anillo fenilo, mientras que existe un movimiento acoplado de cuerpo rígido en el plano de este anillo. Este movimiento térmico es mucho más acentuado en la molécula B (Dunitz & White, 1973).

La evidencia de este efecto se muestra en el mapa matricial de cuerpos rígidos mostrado en las tablas del anexo A.1 donde los átomos involucrados en él se encuentran resaltados en amarillo. Como se mencionó anteriormente, los cuerpos rígidos involucran el fragmento que incluye al átomo de carbono quiral y su sustituyente fenilo, que corresponde a los átomos C7 y desde C8 hasta C13 de la molécula A, y a C20 y desde C21 hasta C26 de la molécula B (Rosenfield, et al., 1978).

Una búsqueda en la base de datos de Cambridge (CSD versión 5.41), basada en el anillo 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, permitió hacer un estudio comparativo de distancias de enlace con nuestro compuesto, 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona, que se muestra en la tabla III.11. Las estructuras de referencia que muestran similitudes con el compuesto en estudio son: el compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, estudiado por Claudia Castillo en su trabajo de licenciatura (Castillo, 2020) en la misma línea de investigación que el trabajo objeto de este estudio, y que aún no se encuentra disponible en la CSD, seguido de los compuestos: 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tiona (Castiñeiras, et al., 1983) con RECODE CACHIX y el compuesto 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tiona (Avila, et al., 2008) con el JRECODE YIXSII

Tabla III.11. Comparación entre distancias de enlace para compuestos que presentan la unidad estructural 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona y las reportadas en el estudio realizado por Allen (Allen, et al., 1987).

Enlace	Distancia de Enlace (Å)										
	Distancia reportada por Allen (Allen, et al., 1987)	Molécula A		Molécula B		Molécula Castillo		Molécula CACHIX		Molécula YIXSII	
		Enlace	Distancia	Enlace	Distancia	Enlace	Distancia	Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
Csp ³ -Csp ³	1,530	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Csp ² -Csp ³	1,507	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Csp ² -Csp ²	1,460	C1-C2	1,397(6)	C14-C15	1,404(6)	C1-C2	1,406(3)	C1-C2	1,408(3)	C1-C2	1,449(9)
Csp ² =Csp ²	1,316	C2=C6	1,384(6)	C15=C19	1,381(6)	C2=C3	1,399(3)	C2=C6	1,388(3)	C2=C6	1,381(9)
Csp ³ -Ssp ³	1,819	C7-S2	1,808(8)	C20-S4	1,735(11)	S2-C4	1,829(2)	S2-C7	1,834(2)	S2-C7	1,830(8)
Csp ² -Ssp ³	1,751	C1-S2	1,760(6)	C14-S4	1,748(6)	S2-C1	1,741(2)	S2-C1	1,739(3)	S2-C1	1,722(9)
Csp ² -Ssp ²	1,611	C1=S1	1,652(5)	C14=S3	1,685(5)	S1=C1	1,691(2)	S1=C1	1,684(2)	S1=C1	1,692(9)
Csp ³ -Nsp ³	1,469	C7-N1	1,453(9)	C20-N2	1,355(12)	N1-C4	1,460(3)	N1-C7	1,456(3)	N1-C7	1,451(8)
Csp ² -Nsp ³	1,416	C6-N1	1,330(7)	C19-N2	1,325(7)	N1-C3	1,333(3)	N1-C6	1,343(3)	N1-C6	1,370(1)
Csp ² -Nsp ²	1,355	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En esta tabla, se señalan los acortamientos respecto a los valores reportados en la literatura (Allen, et al., 1987) en rojo y los alargamientos en verde. Se puede notar que tanto las moléculas A y B del compuesto en estudio como las estructuras de referencia, presentan el mismo patrón de alargamiento o acortamiento en los mismos enlaces, con la excepción del acortamiento en el enlace Csp³-S del átomo de carbono quiral, C7, para A y C20, para B, y el alargamiento en el enlace C1-S2 que sólo está presente en la molécula A.

La desviación respecto a los valores estipulados en la literatura (Allen, et al., 1987) de las distancias de enlace del compuesto en estudio, se pueden atribuir a un efecto de resonancia en la unidad estructural 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, que se muestra en la figura III.4. El resultado de la deslocalización de densidad electrónica son distancias de enlace con valores intermedios entre enlaces sencillos y dobles. Por otro lado, respecto a la distancia del enlace C7-S2 para A y C20-S4 para B, que no participa en el efecto de resonancia, el acortamiento observado puede atribuirse al movimiento térmico vibracional mostrado por los carbonos quirales.

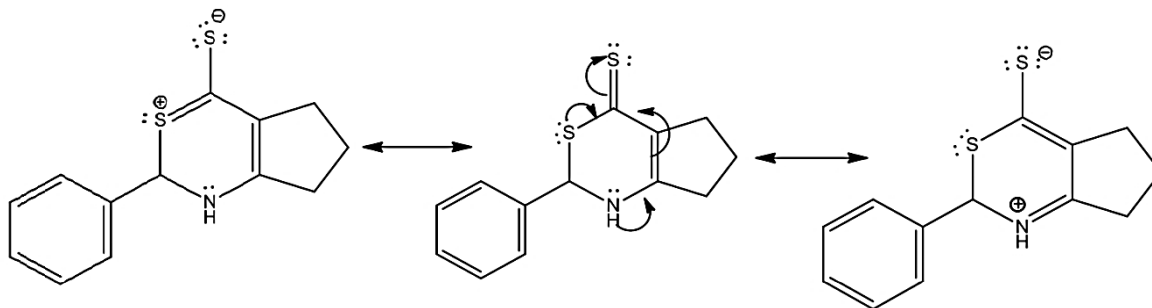


Figura III.4. Estructuras de resonancia posibles en el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3-tiazina-4(5H) tiona.

La planaridad de las moléculas se verificó mediante la construcción de los planos atómicos mostrados en las figuras III.6 – III.8. En la figura III.5 se observa que el compuesto en estudio presenta tres anillos en su estructura, un anillo central 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona que será denominado anillo **A**, un anillo de cinco miembros que será denominado anillo **B**, fusionado al anillo **A** mediante un enlace doble, y un anillo de seis miembros que corresponde al sustituyente fenil denominado anillo **C**.

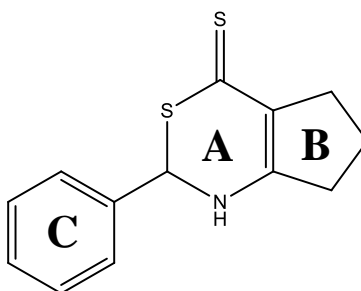


Figura III. 5. Denominación de los anillos de la estructura 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.

La figura III.5 muestra los planos a través de los átomos que conforman los anillos **A** para ambas moléculas de la unidad asimétrica. El plano 1, en color lila, está conformado por los átomos C1, C2, C6, C7, N1 y S2 de la molécula A y el plano 2, en color rosa, está constituido por los átomos C14, C15, C19, C20, N2 y S4 de la molécula B.

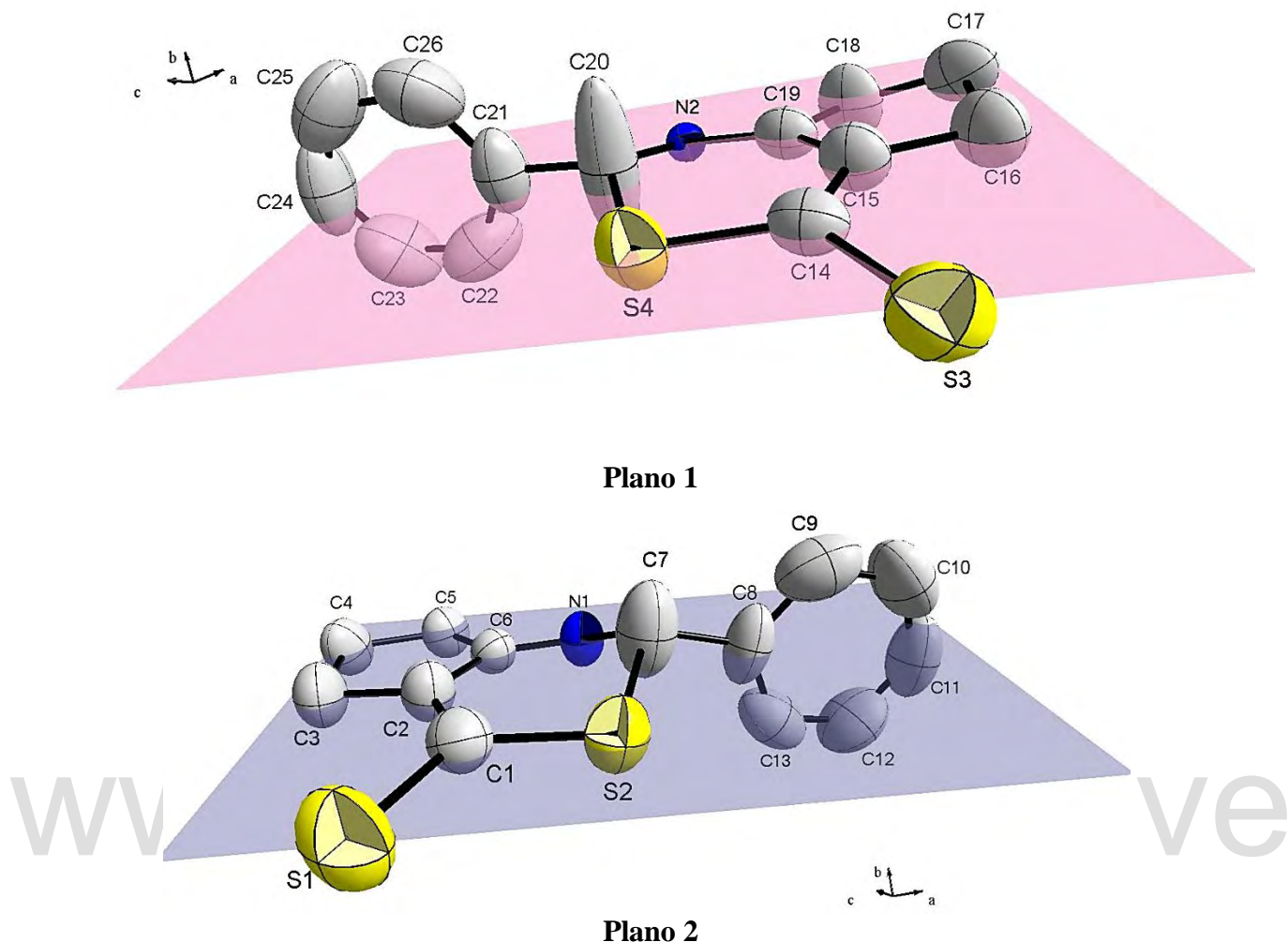
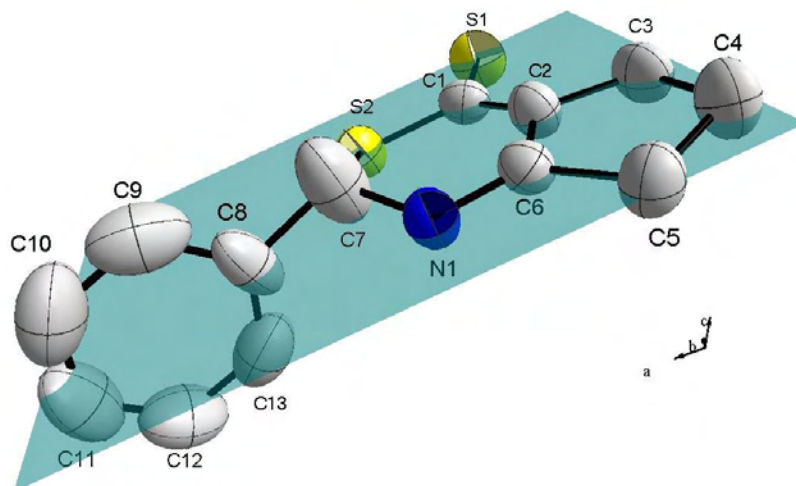


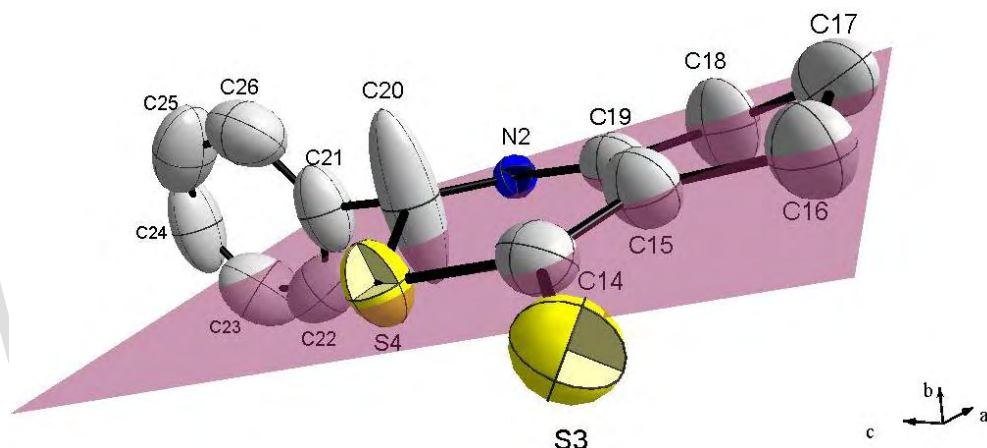
Figura III.6. Vista de los planos 1 y 2 a través del anillo 1,3-tiazina.

Los átomos que más se desvían de los planos 1 y 2 corresponden a los carbonos quirales C7 y C20 que se disponen a $0.265(8) \text{ \AA}$ y $0.154(11) \text{ \AA}$, respectivamente, por encima de los planos de los anillos **A** en ambas moléculas. Comparando con la estructura 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, que posee este mismo anillo, se esperaría que él adoptara conformación de media silla con el respaldo en el carbono quiral. Sin embargo, en el caso en estudio, debido al movimiento térmico observado en el átomo quiral se puede decir que el respaldo de la silla puede estar por arriba o por debajo del plano medio del resto de los átomos que conforman el anillo.

En la figura III.6 se muestra los planos 3 y 4 que pasan por los átomos que constituyen los anillos **B**. El plano 3 pasa a través de los átomos C2, C3, C4, C5 y C6, mientras que el plano 4 a través de los átomos C15, C16, C17, C18 y C19. Se puede observar que los átomos que más se desvían de estos planos son C4 en la molécula A que está a $0.052(6) \text{ \AA}$ y el átomo C17 de la molécula B que se coloca a $0.138(6) \text{ \AA}$, ambos por encima de los planos medios de anillos **B**.



Plano 3

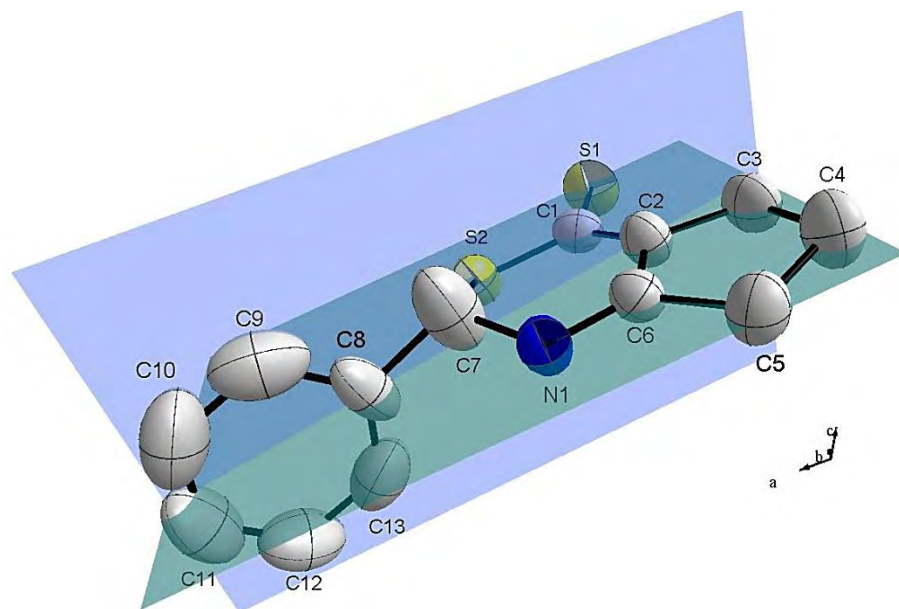


Plano 4

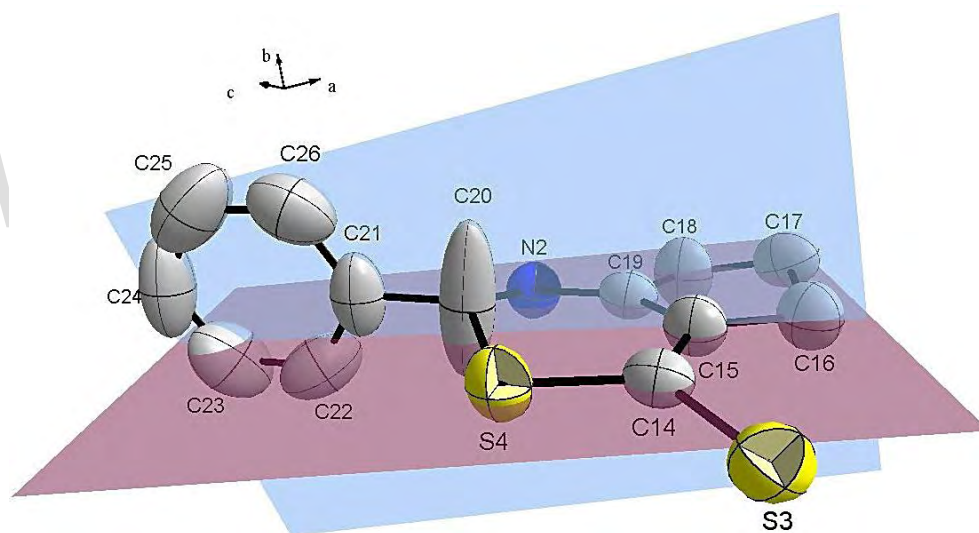
Figura III.7. Vista de los planos 3 y 4 a través de los átomos del anillo **B**.

El análisis de simetría de los anillos tipo **B** basado en los criterios de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1975) es el siguiente: En ambas moléculas A y B, los anillos **B** presentan simetría del tipo plano espejo, C_s : para la molécula A, colocado sobre el átomo C4 y que pasa por el medio del enlace doble C2=C6; para la molécula B, colocado en el átomo C17 e interceptando el enlace doble C19=C15. Los ángulos formados son: C3-C4-C5 de $108,0(5)^\circ$ y C16-C17-C18 de $106,0(5)^\circ$. Esta simetría corresponde a una conformación del tipo sobre con la solapa localizada en los átomos C4 y C17, respectivamente.

La figura III.7 muestra los anillos **C**, que son bisectantes a los anillos fusionados **A** y **B** formando ángulos de $89.1(3)^\circ$ y $86.8(3)^\circ$, respectivamente, para la molécula A, y de $84.0(3)^\circ$ y $82.7(3)^\circ$, respectivamente, para la molécula B. Por otro lado, entre los planos **A** y **B** para ambas moléculas hay un ángulo agudo de $6.9(3)^\circ$ para la molécula A y de $8.6(3)^\circ$ para la molécula B. Estos dos anillos fusionados se encuentran prácticamente coplanares.



Intercención Plano 3 y 5



Intercención Planos 4 y 6

Figura III.8. Planos bisectantes 3 y 5, y 4 y 6 para las moléculas A y B respectivamente.

III.5 Análisis del empaquetamiento cristalino del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.

El empaquetamiento cristalino del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona se encuentra regido por interacciones intermoleculares de enlace de hidrógeno del tipo aceptor bifurcado entre un átomo de azufre donador, el azufre S3 correspondiente al grupo tiona de la molécula A, y los átomos donadores de hidrógeno N1 y N2 de grupos amina de moléculas A y B, respectivamente, generando las interacciones N1—H1···S3 y N2—H2···S3, que se identifican en la figura III.8 a través de enlaces entrecortados en colores ciruela y lavanda, respectivamente. Esta interacción bifurcada es fundamental en la cristalización de este compuesto y actúa como directriz en la formación de las estructuras supramoleculares que detallaremos más adelante. Los parámetros geométricos que corresponden a las distancias: donador-hidrógeno (D—H), hidrógeno-aceptor (H···A), donador-aceptor (D···A), así como el ángulo donador-hidrógeno-aceptor (D—H···A) se muestran en la tabla III.12. La figura III.9 es una vista 3D del arreglo espacial de la molécula del compuesto en estudio.

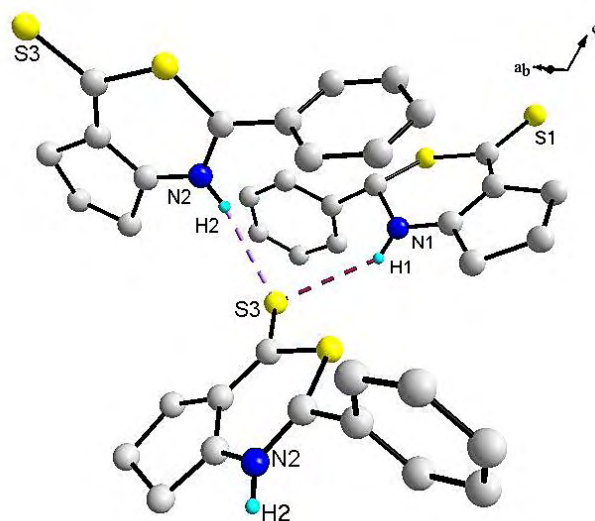


Figura III.9. Interacciones de enlace de hidrógeno en el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.

Tabla III. 12. Parámetros geométricos de las interacciones de enlace de hidrógeno presentes en el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.

D—H···A	D—H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D—H···A (°)
N1—H1···S3	0,86	2,68	3,419(4)	145
N2—H2···S3*	0,86	2,59	3,436(5)	169

* Código de Simetría [4454.02]: $-1/2-x, 1/2+y, -1/2-z$

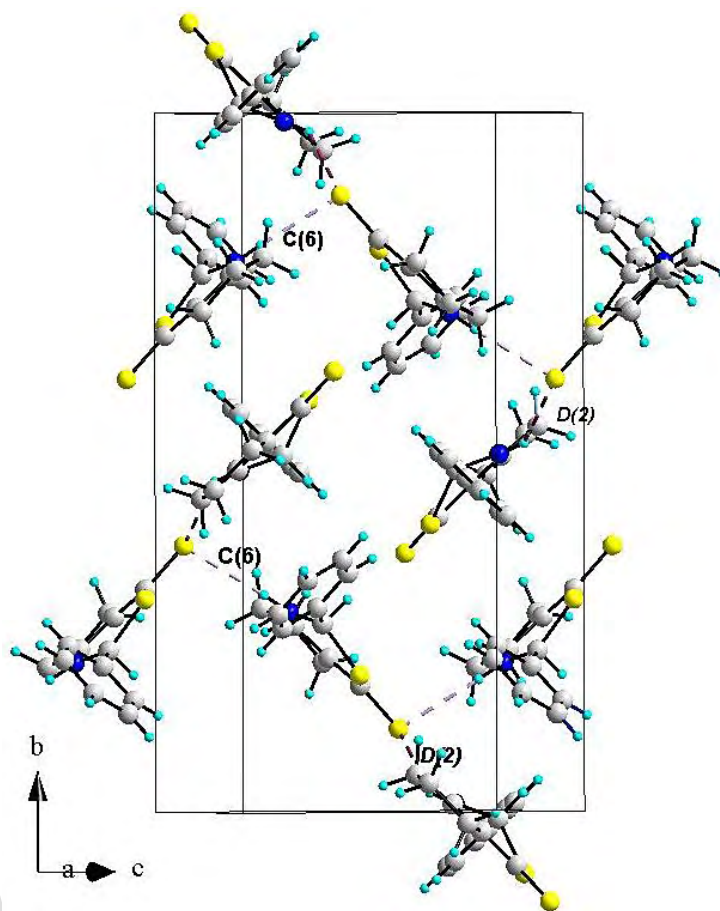


Figura III.10. Vista de los enlaces de hidrógeno del empaquetamiento cristalino característico del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahydrocyclopenta[d]-1,3-thiazina-4(5H)-tione.

La teoría de grafos representa un método práctico utilizado para categorizar los motivos de enlaces de hidrógeno de manera que los patrones regulares generados por ellos tridimensionalmente en la red de un compuesto sólido puedan descodificarse de forma sistemática y coherente. Se basa en ver patrones generados por cada uno de los tipos de enlaces de hidrógeno topológicamente como si fueran redes entrelazadas con las moléculas como nodos y los enlaces de hidrógeno como líneas (Etter, et al., 1990).

De esta manera, en un grafo se especifica el designador del patrón de la red de enlace de hidrógeno (G), su grado (r) que corresponde al número de átomos que se repiten en el patrón y por el número de donantes (d) y aceptores (a), representándose de la siguiente manera (Etter, et al., 1990):

$$G_d^a(r)$$

Donde G , se puede describir por medio de cuatro asignaciones diferentes: S, C, R y D. S especifica los enlaces de hidrógeno intramoleculares, mientras que para los enlaces intermoleculares se utilizan: C para referir a las cadenas infinitas, R para la formación de

anillos y D para identificar dímeros no cíclicos y a otros conjuntos de enlaces de hidrógeno finitos (Etter, et al., 1990).

De acuerdo a esto, el empaquetamiento cristalino del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona presenta en su red matriz dos tipos de interacciones de hidrógeno que corresponden a dos tipos de grafos. En primer lugar, presenta un grafo $C(6)$ que está constituido por cadenas infinitas de moléculas B que se extienden de manera zigzagueante y en forma paralela sobre la diagonal [101], este grafo se genera cada 6 átomos, con un átomo aceptor S3 y un átomo donador N2 que corresponde al enlace de hidrógeno $N2-H2 \cdots S3$ tal como se muestra en la figura III.10:

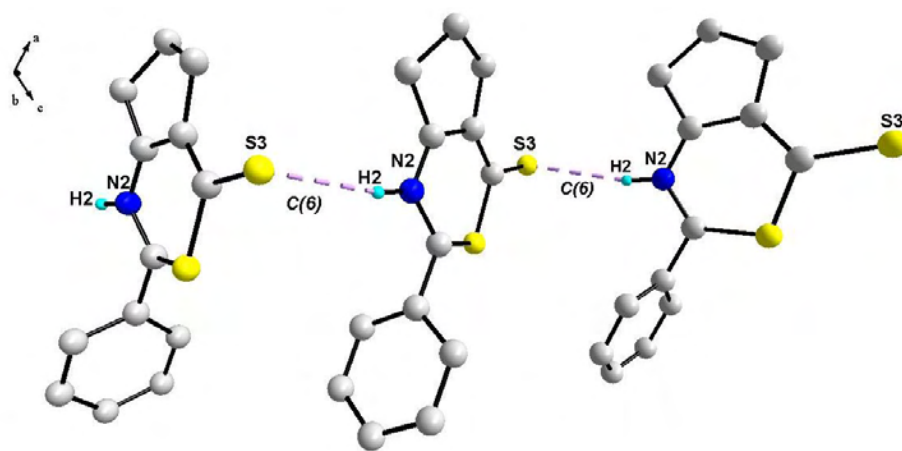


Figura III.11. Grafo $C(6)$ generado para la interacción $N2-H2 \cdots S3$.

El segundo grafo generado en el empaquetamiento cristalino del compuesto en estudio es una interacción a pares, característico para dímeros $D(2)$. La figura III.11 muestra al dímero $D(2)$ que refiere al enlace de hidrógeno $N1-H1 \cdots S3$ y corresponde a la unión de una molécula A y una molécula B. En la figura III.12 se tiene una vista que permite apreciar como en la dirección perpendicular al eje b, se apilan de manera alternada filas de moléculas A y B a lo largo de la diagonal [101]. Las hileras de moléculas tipo B están conectadas por enlaces de hidrógeno $N2-H2 \cdots S3$ formando la cadena infinita $C(6)$, mientras que las moléculas tipo A no interactúan entre sí, sino con moléculas tipo B formando dímeros $D(2)$ descrito en la parte superior del párrafo, de la siguiente manera: una molécula A, interactúa con una molécula B de la cadena $C(6)$ superior, mientras que la siguiente molécula A lo hace con una molécula B de la cadena $C(6)$ inferior, repitiéndose sucesivamente el mismo patrón. De esta manera se forma un entramado tridimensional muy estable. El hecho de que el empaquetamiento este formado por dos moléculas diferentes en la unidad asimétrica y que las moléculas A no estén unidas por cadenas infinitas, hace que este empaquetamiento tenga una eficiencia de 66,2% de espacio ocupado, menor que el esperado para un empaquetamiento compacto de esfera que es de 74%.

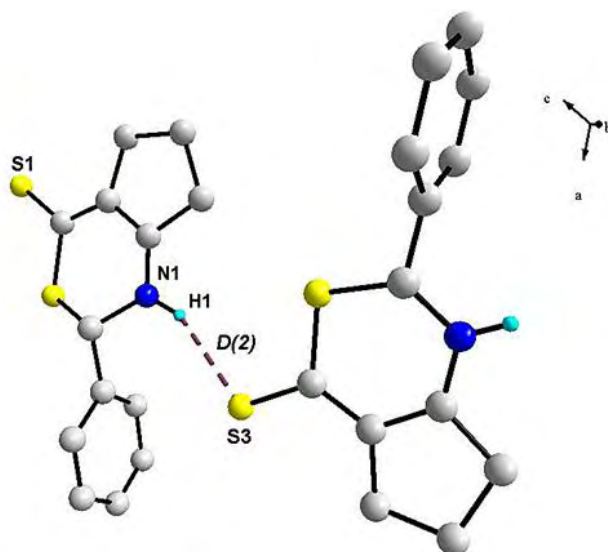


Figura III.12. Grafo $D(2)$ generado para la interacción $N1-H1 \cdots S3$.

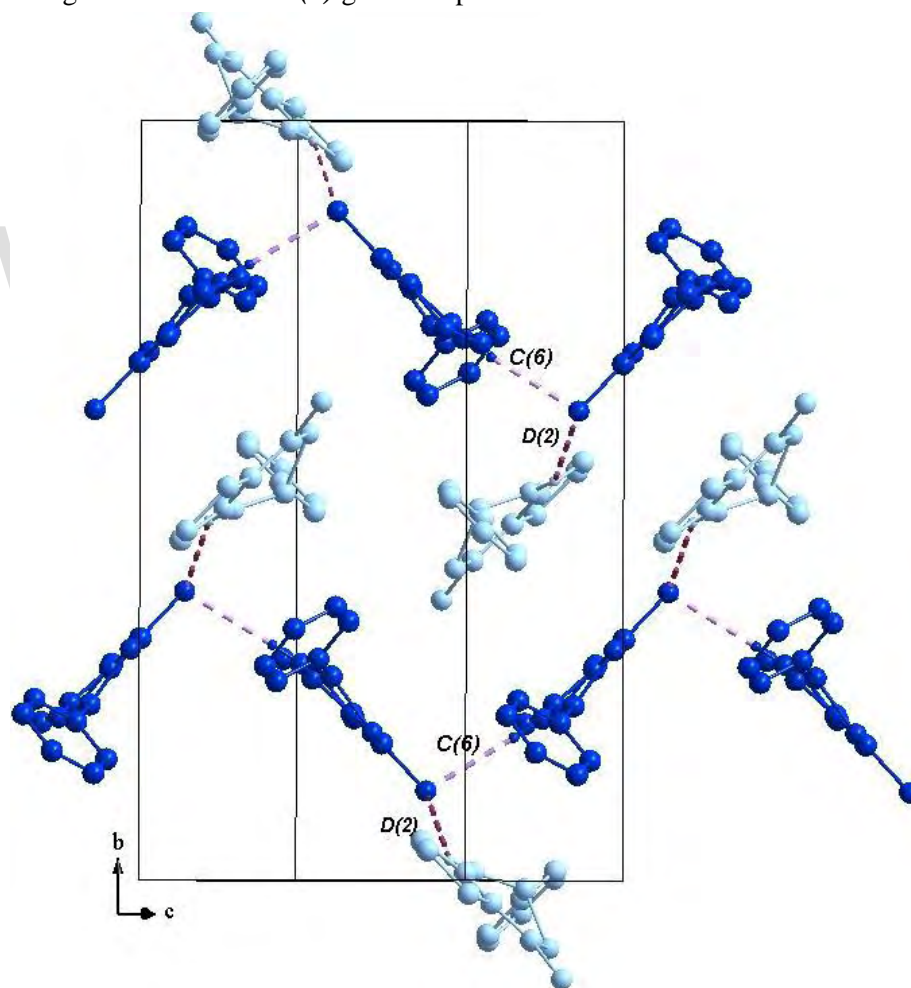


Figura III.13. Plano bc del empaquetamiento cristalino del compuesto en estudio, las moléculas A se muestran en azul pálido y las moléculas B se muestran en azul rey.

Con la finalidad de conseguir una tendencia en el empaquetamiento de este tipo de compuestos, se analizan los grafos en común que se presentan tanto en las estructuras utilizadas como referencias como el compuesto en estudio, encontrándose como característica común grafos de cadena lineal del tipo C que se repiten entre un átomo de azufre aceptor de hidrógeno y un átomo de nitrógeno donador de hidrógeno. En la tabla III.15 se encuentran señaladas brevemente y la tabla III.16 muestra la geometría de los enlaces de hidrógeno involucradas en estos grafos estas interacciones.

Tabla III.13. Figuras representativas de los grafos en común para las diferentes estructuras que presentan el anillo 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, acotadas para el estudio del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.

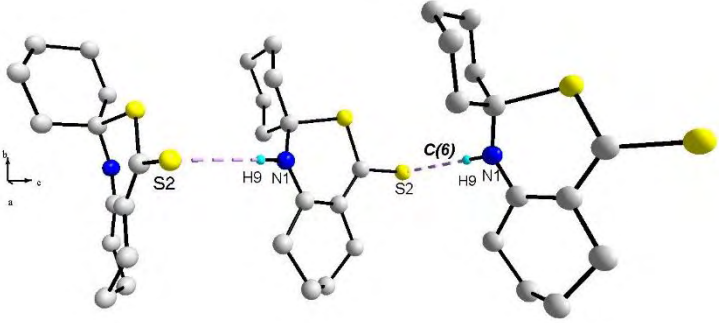
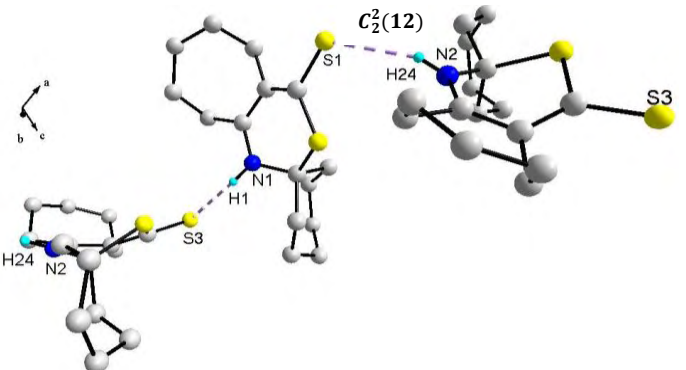
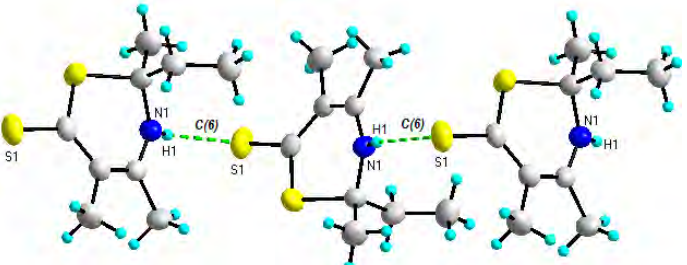
Vista de los grafos de cadena para los diferentes compuestos.	Tipo de grafo y Nombre del compuesto (RECODE CSD)
	<p>Grafo $C(6)$, de la estructura 5,6,7,8-tetrahydro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tiona. RECODE (CACHIX)</p>
	<p>Grafo $C_2^2(12)$, de la estructura 4,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tiona. RECODE (YIXSSI)</p>
	<p>Grafo $C(6)$, de la estructura 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona. Presentada por Castillo en su trabajo especial de grado.</p>

Tabla III.14. Parámetros geométricos del enlace N—H···S presente en los grafos de las diferentes estructuras acotadas.

Estructura	D—H···A	D—H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D—H···A (°)
En estudio	N1—H1···S3*	0,86	2,68	3,419(4)	145
	N2—H2···S3	0,86	2,59	3,436(5)	169
ACHIX	N1—H9···S2	0,91	2,61	3,516(3)	175
Castillo	N1—H1···S1	0,86	2,63	3,455(2)	161
YIXSII	N1—H1···S3*	0,86	2,69	3,450(8)	149
	N2—H2···S1*	0,86	2,63	3,424(7)	154

* Grafos dados entre dos moléculas diferentes.

Se puede notar que todas las estructuras tienen en común la presencia de grafos intermoleculares de cadena infinita por interacciones de enlace de hidrógeno N—H···S, bien sea entre la misma molécula como en el caso del grafo $C(6)$ de la estructura CACHIX y la estructura presentada por Castillo, que se muestran en la figura III.12 y III.13 respectivamente, tal como en la estructura en estudio o entre moléculas diferentes como en el caso del grafo $C_2^2(12)$ para la estructura YIXSSI, este último grafo surge de tener dos moléculas diferentes en la unidad asimétrica que interactúan entre sí de manera intercalada formando las cadenas infinitas $\cdots ABAB \cdots$ que se muestra en la figura III.14.

Se puede notar que los valores para los parámetros geométricos de las estructuras mencionadas se presentan magnitudes muy cercanas específicamente en las distancias D—H y H···A, la variación en las magnitudes de la distancia D···A y el ángulo D—H···A se debe a las características del empaquetamiento particular de cada una de las moléculas.

III.6 Análisis de la superficie de Hirshfeld.

Se utilizó el programa *CrystalExplorer v.3.1* (Wolff, et al., 2012) para obtener las superficies de Hirshfeld de las moléculas A y B de 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tionea, utilizando como entrada las coordenadas atómicas contenidas en el archivo *.cif*. Se obtuvieron superficies en d_{norm} y *shape index* que proporcionan información sobre sitios susceptibles a formar interacciones intermoleculares.

En la figura III.14 (a), se muestra una vista frontal de la superficie de Hirshfeld en d_{norm} para la molécula A y molécula B del compuesto en estudio. En la superficie de la molécula A (figura 3a) se observa una región de color rojo intenso correspondiente al enlace de hidrógeno N1—H1···S3, cuyos parámetros geométricos se describen en la tabla III. 14. El análisis de mapa de huellas digitales para la superficie muestra que los contactos H···S/S···H tienen una contribución de 25,3% de la superficie total con $d_e + d_i \approx 2.89\text{Å}$.

Adicional a esto, se observan tres regiones de color rojo de menor intensidad y tamaño asociadas a contactos del tipo H···H de naturaleza dispersiva: el contacto H1···H5A con distancia de 2.38 Å permite la interacción entre moléculas A con la operación de simetría $I-$

x , $-y$, $1-z$. Por otra parte, el contacto $H4B \cdots H17A$ con distancia de 2.33 \AA (operación de simetría: $-1/2+x$, $1/2-y$, $1/2+z$) une anillos ciclopentilo de moléculas A y B en los puntos más próximos de cadenas $C(6)$ apiladas en a lo largo del eje b , tal como se muestra en la figura 4. La contribución de contactos $H \cdots H$ es de $53,6\%$.

Por otro lado, en la superficie d_{norm} para la molécula B, figura III.14 (b) se observan dos regiones de color rojo intenso correspondientes al enlace de hidrógeno $N2-H2 \cdots S3$, cuyos parámetros geométricos también se describen en la tabla III. 14. Esta interacción forma cadenas infinitas entre moléculas B a lo largo de la diagonal $[101]$. La contribución de contactos $S \cdots H/H \cdots S$ es de 28.3% de la superficie total con $d_e + d_i \approx 2.42 \text{ \AA}$.

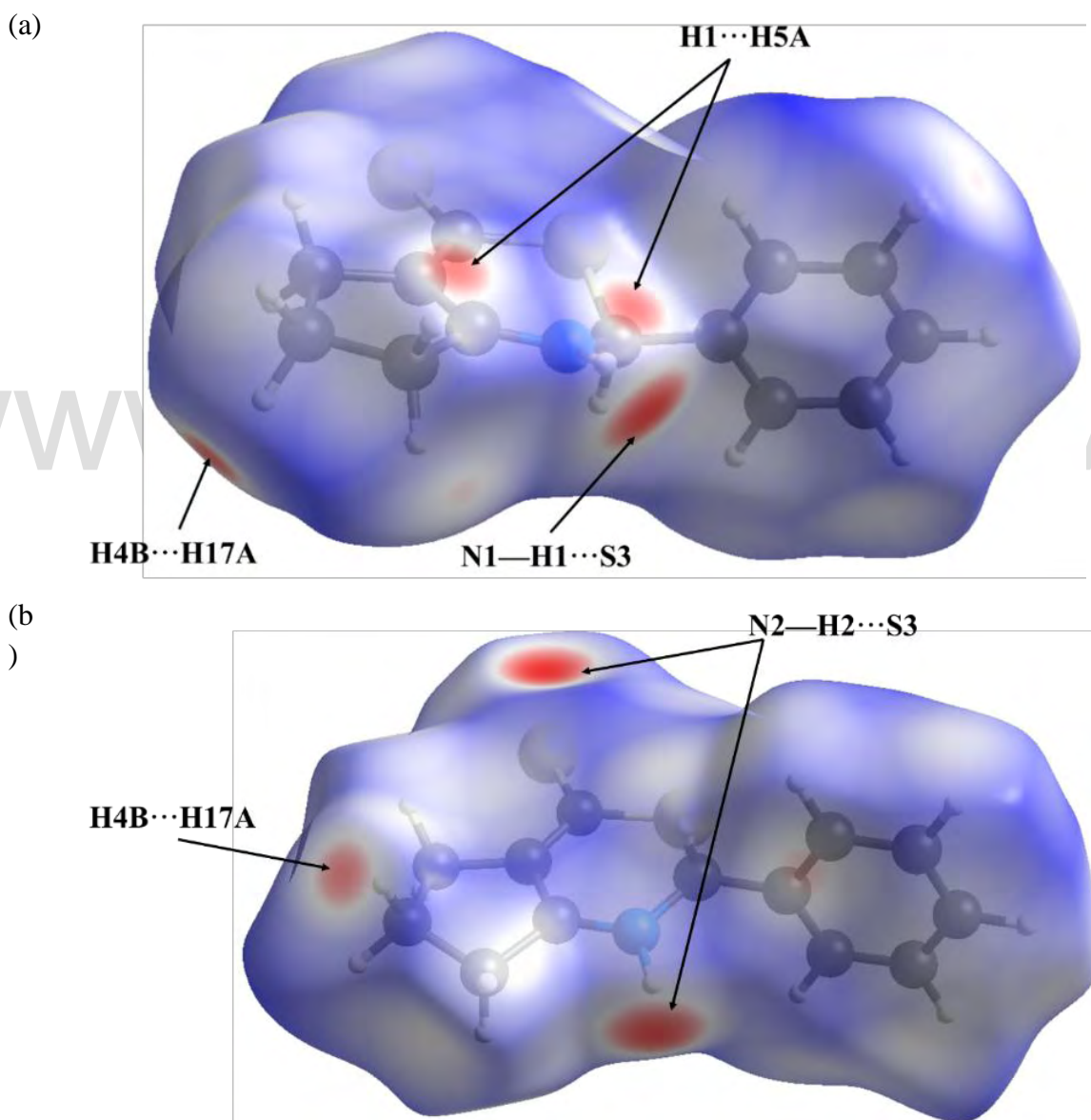


Figura III.14. Vista frontal de la superficie de Hirshfeld en d_{norm} para la (a) molécula A y (b) molécula B de 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.

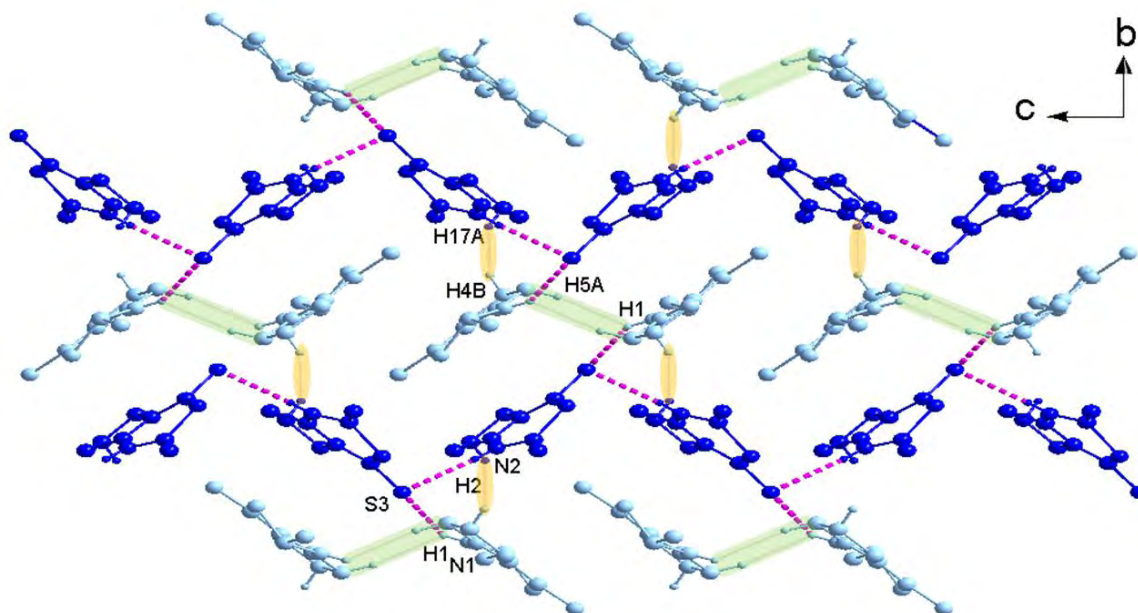


Figura III.15. Vista del empaquetamiento cristalino de la 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona en el plano bc . En color verde se resaltan el contacto $H5A \cdots H1$ que mantiene unidas a las moléculas B, mientras que en amarillo se resalta el contacto $H4B \cdots H17A$ que mantiene unidas moléculas A con B a lo largo del eje b . Se omitió el grupo fenilo para mejorar la claridad del empaquetamiento.

Con respecto a las superficies de Hirshfeld en *shape index* para la molécula A, figura III.16 (a) se observa una región cóncava en el centro del anillo $C8C9C10C11C12C13$ ($Cg3$) asociada a una interacción tipo $C14=S3 \cdots Cg3$ con una distancia $3.889(4)$ Å, dicha interacción tiene lugar entre dímeros formados por moléculas A y B que se unen en la diagonal $[101]$, tal como se observa en la figura 6. El porcentaje de contribución de los contactos $S \cdots C/C \cdots S$ es de 3.3% de la superficie total con distancia $d_e + d_i \approx 3.62$ Å.

Con respecto a la superficie de la molécula B, figura III.16 (b) se observa una región cóncava en el centro del anillo $C21C22C23C24C25C26$ ($Cg7$) asociada a una interacción tipo $C17-H17B \cdots Cg7$, la cual representa el contacto más cercano entre cadenas $C(6)$ de moléculas B con una distancia de 3.17 Å (ver figura 6). El porcentaje de contribución de los contactos $H \cdots C/C \cdots H$ es de 16.4% de la superficie total con distancia $d_e + d_i \approx 2.78$ Å. En la tabla III.17, se muestran los parámetros asociados a estas interacciones anteriormente mencionadas

Tabla III.15. Resumen de los parámetros geométricos y espaciales de las interacciones $H \cdots \pi$ y $S \cdots \pi$ asociadas al compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.

Interacción enlace- C_g	Operación	Distancia $X \cdots C_g$ (Å)	$C-X \cdots C_g$ (°)
$C14=S3 \cdots Cg3$	X, Y, Z	3,889 (4)	176,78 (16)
$C17-H17B \cdots Cg7$	$-\frac{1}{2}+X, \frac{1}{2}-Y, \frac{1}{2}+Z$	3,173	169,9

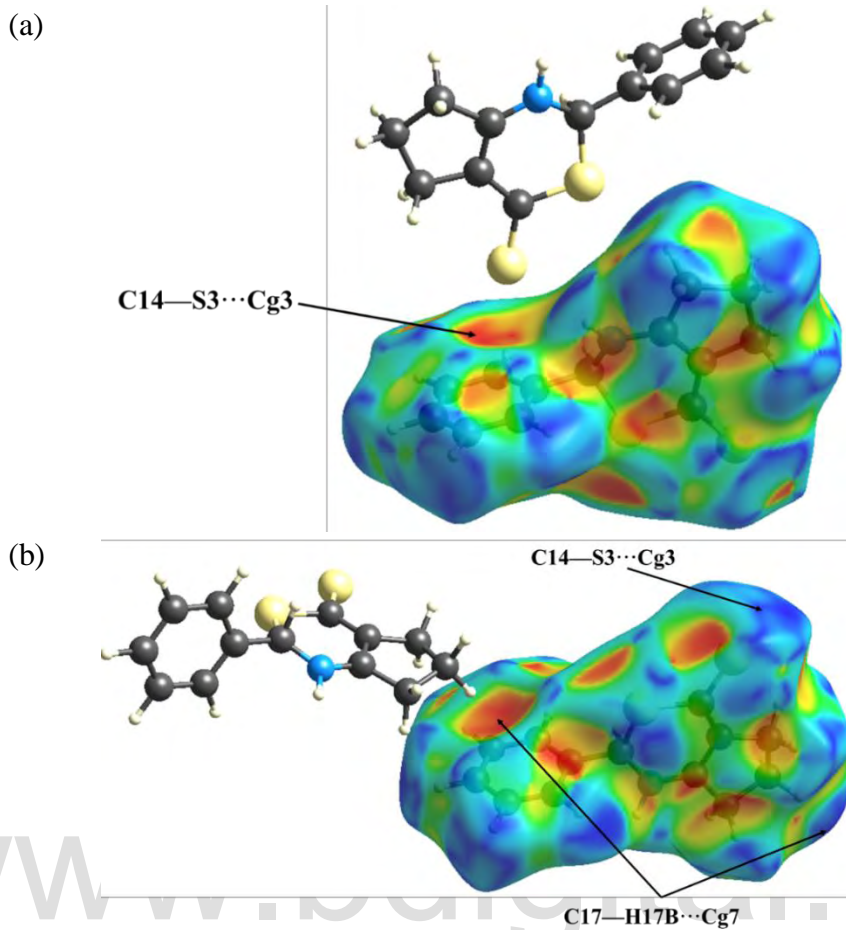


Figura III.16. Vista frontal de la superficie de Hirshfeld en *shape index* para la (a) molécula A y (b) molécula B de 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidroclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona.

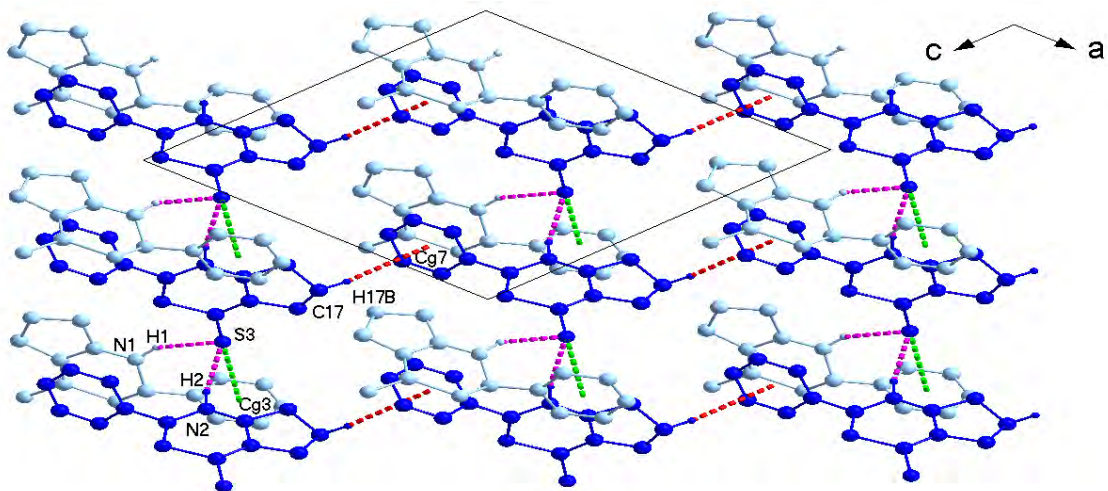


Figura III.17. Vista del empaquetamiento cristalino de la 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidroclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tiona en el plano *ac*. En color verde se representa la interacción tipo C14=S3...Cg3, en color rojo la interacción tipo C17—H17B...Cg7 y en color fucsia los enlaces de hidrógeno N1—H1...S3 y N2—H2...S3.

En la tabla III.16, se resumen las contribuciones de los contactos de las moléculas A y B de 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tione, los contactos por debajo del 1% de las contribuciones totales en ambas superficies indican que el empaquetamiento cristalino del compuesto en estudio carece de contactos del tipo S...S, N...S, N...H y N...C.

Tabla III.16. Contribuciones de contactos intermoleculares de las superficies de Hirshfeld de las moléculas A y B de 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3tiazina-4(5H)-tione.

Contribución	Molécula A (%)	Molécula B (%)
S...S	0,1	0,1
S...C/C...S	3,3	3,8
S...N/N...S	0,3	0,3
S...H/H...S	25,3	28,3
C...H/H...C	15,3	16,4
N...C/C...N	0,5	0,5
C...C	1,4	1,3
N...H/H...N	0,3	0,1
H...H	53,6	49,2

Referencias.

Allen, F. H. y otros, 1987. Tables of Bond Lengths Determined by X-Ray and Neutron Diffraction. Part 1. Bond Lengths in Organic Compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, 2(12).

Avila, E. y otros, 2008. Molecular and crystalline structure of cycloheptanespiro-3'(4'H)-6',7',8',9'-tetrahydrocyclo-hexa[b][1,4]thiazole-2'(5'H)-thione from powder synchrotron X-ray diffraction data. *Acta Cryst*, pp. 217-222.

Brandenburg, K. & Berndt, M., 1999. Diamond Version 2.1. *Crystal Impact GbR*.

Canelón, I., 2009. *Síntesis y Caracterización de Ligandos Tipo Base de Schiff con Donadores Nitrogenados, Oxigenados y Sulfurados y sus Complejos de Metales de Transición*, Mérida: Tesis de Maestría, Universidad de Los Andes.

Castillo, C., 2020. *Estudio de la Estructura Cristalina y Molecular del 2-Etil-2,4,5-Trimetil-2h-1,3-Tiazina-6(3h)-Tione*, Mérida: Tesis de Licenciatura. Universidad de los Andes.

Castiñeiras, A., Ruiz, A., Martínez, S. & García, S., 1983. Structure of 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-3,1-benzothiazine-2(1H)-spirocyclohexane-4-thione, C₁₃H₁₉NS₂. *Acta Cryst*, pp. 1094-1096.

- Cremer, D. & Pople, J. A., 1975. General Definition of Ring Puckering Coordinates. *Journal of the American Chemical Society*, 97(6), p. 1354–1358.
- Dunitz, J. & White, D., 1973. Non-Rigid-Body Thermal-Motion Analysis. *Acta Cryst. Section A*, Volumen 29, p. 93–94.
- Etter, M. C., MacDonald, J. C. & Bernstein, J., 1990. Graph-Set Analysis of Hydrogen-Bond Patterns in Organic Crystals. *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, 46(2), p. 256–262.
- Fischer, R. X. & Tillmanns, E., 1988. The Equivalent Isotropic Displacement Factor. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, Volumen 4, p. 775–776.
- Müller, P. y otros, 2006. *Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL*, s.l.: Oxford Scholarship Online.
- Pavia, D., Lampman, G. & Kriz, G., 2001. *Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry*. 3 ed. s.l.:Harcourt College Publishers.
- Romero, I., 2008. *Síntesis y Caracterización de Ligandos Tipo Base de Schiff con Donadores Nitrogenados, Oxigenados y Sulfurados y sus Complejos de Metales de Transición*, Mérida: Universidad de Los Andes.
- Rosenfield, R. E. J., Trueblood, K. N. & Dunitz, J. D., 1978. A Test for Rigid-Body Vibrations Based on a Generalization of Hirshfeld's 'rigid-Bond' Postulate. *Acta Cryst. Section A*, Volumen 34, p. 828–829.
- Sheldrick, G., 2002. *SEHLX-97 Manual: Program for Solution and Refinement of the Crystal Structures from Difractometry Data*. s.l.:University of Göttingen.
- Spek, A., 2003. Single-Crystal Structure Validation with the Program PLATON. *Journal of Applied Crystallography*, Volumen 1, pp. 7-13.
- Wolff, S. y otros, 2012. *Crystal Explorer 3.1*, University of Western Australia.

Capítulo IV:

Conclusiones

IV. CONCLUSIONES

- Se recrystalizó el compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclo-penta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona utilizando la técnica de evaporación lenta de solvente.
- Se determinó la estructura cristalina y molecular del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclo-penta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona por medio de la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.
- El compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclo-penta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona cristaliza en un sistema monoclinico con grupo espacial P21/n (No. 14), con ocho unidades fórmula por celda unidad (Z=8) donde la unidad asimétrica está conformada por dos moléculas independientes.
- Se determinó que las distancias de enlace del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclo-penta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona se encuentran influenciadas por efectos de resonancia y movimiento térmico de vibración de cuerpos rígidos.
- El empaquetamiento cristalino del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclo-penta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona puede ser descrito por dos grafos: cadenas infinitas **C(6)** de moléculas tipo B conectadas por enlaces de hidrógeno N2—H2···S3, con frecuencia presente en estructuras 1,3-tiazina, y un grafo del tipo dímero **D(2)** discreto por interacciones N1—H1···S3 que conecta moléculas A y B. El átomo de S3 de moléculas B es un aceptor bifurcado que conecta las hileras de moléculas apiladas a lo largo del eje B.
- Se determinó que la estructura empaqueta en forma de espina de pescado con la cadena infinita y zigzagueante de moléculas B como columna central y las moléculas A dispuestas de manera intercalada hacia arriba y hacia abajo a lo largo de la cadena **C(6)** de moléculas B.
- A través de las superficies de Hirshfeld en d_{norm} y *shape index* se corroboraron las interacciones de enlace de hidrógeno del tipo N—H···S, así como se identificaron interacciones de contacto H···H y S···Cg que contribuyen a mantener unidas las estructuras del tipo espina de pescado que se apilan de forma perpendicular al eje b. Estas interacciones actúan fundamentalmente a lo largo del eje c de la celda y completan el entramado tridimensional de interacciones que le confieren estabilidad a la estructura cristalina, y que arroja un índice de eficiencia del empaquetamiento de 66.2%.
- A través del mapa de huellas dactilares que provee el análisis de superficies de Hirshfeld, se determinó que las interacciones que presentan mayor contribución al empaquetamiento cristalino son las interacciones H···H con 53,6% para moléculas A y 49,2% para B, seguida por las interacciones S···H/H···S, más fuertes, que representan un 25,3% para A y 28,3% para B. Finalmente, las interacciones C···H/H···C contribuyen al empaquetamiento cristalino con 25,3% para A y 16,4% para B.

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS

ANEXOS

A.1 Matriz de prueba para las vibraciones del cuerpo rígido de acuerdo al modelo de Hirshfeld.

Tabla A.1. Matriz de análisis de cuerpo rígido en la molécula A.

Átomo	Nro.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
S3	1	0	2	3	-5	2	6	7	3	0	3	3	35	25	3	33	69
S4	2	3	0	1	-2	2	1	4	2	0	-4	6	30	19	5	18	61
N2	3	5	3	0	8	6	5	8	4	-6	-13	4	91	43	6	29	72
C14	4	-2	-2	3	0	0	1	3	1	5	8	7	46	27	7	32	74
C15	5	3	3	2	-1	0	-1	3	1	-1	6	5	69	37	6	38	77
C16	6	3	4	4	3	-1	0	0	0	1	5	5	73	42	6	43	75
C17	7	5	5	4	4	2	-2	0	-4	4	6	10	79	39	19	43	67
C18	8	5	5	2	4	2	2	-2	0	-1	3	9	83	46	15	27	59
C19	9	4	3	-1	2	-1	2	2	-1	0	3	8	83	42	11	32	72
C20	10	4	-2	-1	3	3	4	5	4	2	0	-1	48	32	2	4	4
C21	11	6	3	2	4	4	6	6	5	4	-1	0	-1	1	0	3	-2
C22	12	6	3	3	5	5	7	7	6	4	2	-1	0	-10	8	2	4
C23	13	7	5	4	6	6	8	8	7	6	4	2	-1	0	-3	1	8
C24	14	8	5	5	7	7	9	9	7	6	4	3	2	-1	0	-6	11
C25	15	8	5	5	6	7	8	8	7	6	4	2	3	2	-1	0	-1
C26	16	6	4	3	5	5	7	7	6	5	2	-1	2	3	2	-1	0

Tabla A.2. Matriz de análisis de cuerpo rígido en la molécula B.

Átomo	Nro.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
S1	1	0	2	3	-5	3	4	4	1	1	29	1	84	30	5	40	50
S2	2	3	0	1	-3	0	5	1	1	0	-34	1	77	24	8	35	56
N1	3	5	3	0	2	2	1	4	5	-1	-45	5	97	38	10	41	85
C1	4	-2	-2	3	0	-6	1	6	5	5	30	2	96	35	9	46	67
C2	5	3	3	2	-1	0	-2	1	1	-3	29	4	99	40	11	50	78
C3	6	3	4	4	3	-2	0	-9	3	1	28	5	99	43	12	55	75
C4	7	5	5	4	4	2	-2	0	-4	2	28	2	98	42	6	48	70
C5	8	5	5	2	4	2	2	-2	0	0	31	0	89	34	1	41	65
C6	9	4	3	-1	2	-1	2	2	-1	0	34	4	99	40	10	50	84
C7	10	4	-2	-1	3	3	4	5	4	2	0	-27	71	20	11	13	34
C8	11	6	3	2	4	4	6	6	5	4	-2	0	-13	2	14	5	-11
C9	12	6	4	4	5	5	7	7	6	5	2	-1	0	-8	3	4	11
C10	13	8	5	5	6	7	8	8	7	6	4	2	-1	0	-20	9	5
C11	14	8	5	5	7	7	8	9	7	6	4	3	2	-1	0	-5	4
C12	15	7	5	4	6	6	8	8	7	6	4	2	3	2	-1	0	-20
C13	16	6	3	3	5	5	6	7	5	4	3	-1	2	3	2	-1	0