

Agradecimientos

Hoy, al ver culminado esta meta tan importante y poder decir lo he logrado, siento cumplido uno de mis más anhelados deseos, hoy me siento tan orgulloso; pero esto no hubiese sido posible sin:

A Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mi MADRE dedico este triunfo, por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional que me ha enseñado a no desfallecer ni rendirme ante nada y siempre perseverar a través de sus sabios consejos, TE AMO MAMITA.

A mis hermanos, que con sus consejos me han ayudado a afrontar los retos que se me han presentado a lo largo de mi vida, los AMO.

A mis sobrinos que son mis pilares los amo con todo mi corazón, gracias por ser parte de mi vida.

A mis tíos, que me han brindado su apoyo incondicional, por compartir conmigo buenos y malos momentos.

A mis primos, por ser parte importante de mi formación tanto personal como profesional.

A mis amigos que entre risas, bromas y enojos han formado parte de esta meta tan importante en mi vida.

A mis tutores, gracias por ayudarme a culminar esta etapa tan importante en mi vida, que con su paciencia y sabiduría me impulsaron a formarme como profesional.

Al CDCHTA-ULA C-1999-17-08-F por el financiamiento para el desarrollo de este proyecto.

Resumen

Con el interés de estudiar estructuras supramoleculares en moléculas biológicas pequeñas de interés farmacológico, en este trabajo se sintetizó un nuevo compuesto, la hidantoína D,L-valina. El compuesto se caracterizó por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR) y por difracción de rayos-X en muestras policristalinas y de cristal único arrojando que el compuesto cristaliza en el sistema monoclinico, con un grupo espacial $P2_1/c$ (N°14), con parámetros de celda unidad de: $a=5,493(3)$ Å $b=23,53(2)$ Å $c=6,254(3)$ Å y $\beta=115,09(4)^\circ$, volumen de $732,1(9)$ y $z=4$, la determinación estructural de la hidantoína D,L-valina y su refinamiento estructural por mínimos cuadrados, se realizó mediante uso del paquete de programas SHELX-97; arrojó valores de confiabilidad R_1 , wR_2 y S de 0,0760; 0,2128 y 1,22 respectivamente. El anillo hidantóico es casi plano que pasa por los átomos con hibridación sp^2 N1, C1, O1, N2, C2 y O2 y por el carbono C5 con hibridación sp^3 , formando un ángulo de $42,3(2)^\circ$ con el enlace C5—C6, que une el grupo isopropilo al anillo. El empaquetamiento cristalino está estabilizado por enlaces de hidrógeno fuertes del tipo N—H \cdots O entre los anillos hidantóicos vecinos; formando los siguientes grafos: $C(5)$, $R_2^2(8)$, y $R_4^4(16)$; además, la estructura cristalina presenta enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo intramolecular: C7—H7A $\cdots\pi$, e intermolecular: C5—H5 \cdots O2 y $\pi\cdots\pi$; la interacción de todos estos tipos de enlaces de hidrógeno, junto a fuerzas dispersivas presentes en las regiones donde se encuentran los grupos isopropilos, estabilizan el eficiente empaquetamiento de la estructura con un índice espacio ocupado de 66,3%. Finalmente, existe un pseudopolimorfo de la hidantoína D,L-valina, que es la hidantoína L-valina monohidratada, y en este estudio se compararon ambas estructuras.

Índice General

Agradecimientos.....	1
Resumen	3
CAPITULO I.....	12
ASPECTOS GENERALES.....	12
I. Introducción	13
I.1. Química supramolecular.....	15
I.1.1. Interacciones Supramoleculares.....	16
I.1.1.1. Ión-ión	16
I.1.1.2. Ión-dipolo	16
I.1.1.3. Fuerzas de van der Waals	17
I.1.1.4. Fuerzas de Keesom (dipolo-dipolo)	17
I.1.1.5. Fuerzas de dispersión o Fuerzas de London.....	18
I.1.1.6. Interacciones π - π	18
I.1.1.7. Fuerzas hidrofóbicas.....	19
I.2. Ingeniería cristalina	19
I.3. Enlace de Hidrógeno	21
I.3.1. Definición del enlace de hidrógeno.....	21
I.3.2. Definición del Enlace de Hidrógeno en Términos de Geometría y Energía	23
I.3.2.1. Definición geométrica del enlace de hidrógeno	23
I.3.2.2. Definición energética del enlace de hidrógeno.....	24
I.4. Aminoácidos.....	25
I.4.1. DL-Valina.....	26
I.5. Hidantoínas.....	28
I.5.1. Síntesis de hidantoínas	29

I.5.1.1.	Síntesis de hidantoínas a partir de aminoácidos	29
I.5.2.	Usos y aplicaciones de las hidantoínas	30
I.6.	Antecedentes de estructuras cristalinas de hidantoínas	31
I.7.	Planteamiento del problema	34
I.8.	Hipótesis	34
I.9.	Objetivos.....	35
I.9.1.	Generales.....	35
I.9.2.	Específicos	35
I.10.	Metodología.....	35
I.10.1.	Preparación del derivado hidantoico de la D,L-valina.....	35
I.10.2.	Cristalización de la hidantoína-D,L-valina	36
I.10.3.	Caracterización de la hidantoína-D,L-valina	36
I.10.3.1.	Infrarrojo (FT-IR).....	36
I.10.3.2.	Difracción de Rayos-X en policristales	37
I.10.3.3.	Difracción de Rayos-X en monocristales	38
I.11.	Referencias Bibliográficas.....	39
CAPÍTULO II.....		43
FUNDAMENTOS DE LAS TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN		43
II.1.	Espectroscopia Infrarroja.....	44
II.2.	Fundamentos Cristalográficos	46
II.3.	Elementos de simetría.....	47
II.3.1.	Eje de Rotación, R	47
II.3.2.	Ejes de rotación-inversión, \bar{R}	47
II.3.3.	Plano de Reflexión, m	47
II.3.4.	Ejes helicoidales o Tornillo, R_n	48

II.3.5. Centro de inversión, i	48
II.3.6. Planos de deslizamiento	49
II.4. Fenómeno de difracción de Rayos-X	52
II.5. Ley de Bragg, red recíproca y esfera de Ewald	53
II.6.1. Técnica de difracción de Rayos-X en muestra policristalinas	56
II.6.2. Técnica de difracción de cristal único. Métodos difractométricos.....	57
II.7. Determinación de la estructura. Métodos directos. SHELXS.....	59
II.9. Referencias bibliográficas	63
CAPITULO III	64
SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LA HIDANTOÍNA D,L-VALINA	64
III.1. Síntesis de la hidantoína D,L-valina.	65
III.2. Caracterización de la hidantoína D,L-valina	67
III.2.1. Análisis por espectroscopia Infrarroja (FT-IR).....	67
III.2.2. Análisis por difracción de rayos-X en muestras policristalinas.	69
III.3. Determinación y Refinamiento de la estructura de la Hidantoína D,L-valina.....	72
III.4. Análisis estructural cristalino de la hidantoína D,L-valina.....	76
III.5. Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina.....	86
III.6. Comparación entre las estructuras molecular y cristalinas de la hidantoína de la L-valina monohidratada e hidantoína de la D,L-valina.....	93
III.7. Referencias Bibliográficas	96
CAPÍTULO IV	98
CONCLUSIONES.....	98
IV.1. Conclusiones	99

Índice de figuras

Figura I.1. Interacción ión-dipolo en una solución acuosa de NaCl, los iones Na^+ Cl^- están rodeados de moléculas de agua	15
Figura I.2. Interacciones de las fuerzas van der Waals de atracción, repulsión y equilibrio	16
Figura I.3. Atracción dipolo-dipolo entre moléculas de HCl	16
Figura I.4. Fuerzas de dispersión de London, atracción entre moléculas de etano	17
Figura I.5. Estructura cristalina de un trinitrofluoreno atrapado en pinzas moleculares a través de interacciones π - π	17
Figura I.6. Incorporación de moléculas no polares a la estructura del agua en un proceso energéticamente desfavorable ($\Delta G^\circ > 0$)	18
Figura I.7. Tipos de sintones a) Homosintones b) Heterosintones	20
Figura I.8. Parámetros geométricos d , D , r , Θ y Φ para un enlace de hidrógeno	22
Figura I.9. Enlaces de hidrógeno bifurcado (a) parámetros geométricos (b) definición del enlace de hidrógeno donador bifurcado y (c) aceptor bifurcado	23
Figura I.10. Esquema de energía del enlace de hidrógeno	24
Figura I.11. Representación general de los aminoácidos	24
Figura I. 12. Aminoácidos en su forma ácido, neutro y básico	25
Figura I.13. Estructura del aminoácido Valina	25
Figura I.14. Nomenclatura R o S de dos enantiómeros	26
Figura I.15. Isomería espacial de los aminoácidos	27
Figura I.16. Estructura de Hidantoína	27
Figura I.17. Síntesis propuesta por Marron <i>et al.</i> , para el estudio de fungicidas	28
Figura I.18. Síntesis propuesta por Seijas et al., Delgado et al., de los derivados N-carbamoil-L-prolina (I) e hidantoin-L-prolina (II)	29
Figura I.19. Compuesto 5,5-difenilhidantoína utilizado para la epilepsia	30
Figura I.20. Compuestos espirohidantoínas	30
Figura I.21. Representación de la síntesis del derivado hidantoína-D,L- valina	35
Figura I.22. Infrarrojo (FT-IR) Perkin Elmer serie 1600	36
Figura I.23. Difractómetro SIEMENS D5005 con geometría Bragg-Brentano Θ : Θ	37

Figura I.24. Difractómetro Rigaku AFC-7S Bruker	37
Figura II.1. Enlaces más fuertes vibran a frecuencias más altas	44
Figura II.2. La frecuencia de la vibración disminuye al aumentar la masa atómica	44
Figura II.3. Modos vibracionales	45
Figura II.4. Ejes de rotación de orden 2, 3, 4 y 6	46
Figura II.5. Eje de rotación inversión de orden 4	46
Figura II.6. Plano de reflexión	47
Figura II.7. Ejes helicoidales o de tornillo	47
Figura II.8. Centro de inversión	48
Figura II.9. Planos de deslizamiento a y b	48
Figura II.10. Plano de deslizamiento n	48
Figura II.11. Las catorce redes de Bravais. Celdas (P= primitiva, C= centradas en dos caras, I= centrada en el cuerpo, F= centradas en todas las caras y R= primitiva, con ejes iguales y ángulos iguales o hexagonal doblemente centrada en el cuerpo	50
Figura II.12. Funcionamiento interno del espectrómetro de rayos-X	52
Figura II.13. Representación geométrica de la derivación de la ecuación de Bragg	52
Figura II.14. Definición del plano recíproco, \mathbf{d}_{hkl}^*	54
Figura II.15. Representación de la esfera de Ewald	55
Figura II.16. Conos de difracción producidos por una muestra policristalina plana	55
Figura II.17. Difractograma de patrón de polvo crudo de la hidantoína D,L-valina	56
Figura II.18. Goniómetro de cuatro círculos	57
Figura III.1. Ruta de síntesis de la hidantoína D,L-valina compuesto en estudio	65
Figura III.2. Espectro FT-IR de la hidantoína D,L-valina. Reportado por la base de datos SDDBS	66
Figura III.3. Espectro IR experimental de la hidantoína D,L-valina	67
Figura III.4. Difractómetro SIEMENS D5005 con geometría Bragg-Brentano $\Theta:\Theta$	68
Figura III.5. Gráfica de intensidad versus 2θ del refinamiento Le Bail de los parámetros de celda para la hidantoína D,L-valina. Rojo: intensidad observada, negro: intensidad calculada, azul: posiciones de Bragg, verde: diferencia entre la intensidad observada y la calculada	71
Figura III.6. Proceso de resolución y refinamiento estructural	72

Figura III.7. Unidad asimétrica y etiquetado para cada átomo de la Hidantoína D,L-valina	75
Figura III.8. Conformación plana que adopta el anillo de la hidantoína D,L-valina	78
Figura III.9. Representación de la estructura cristalina de la hidantoína D,L-valina. Interacción del tipo enlace de hidrógeno N2-H1...O1, Grafo $R_2^2(8)$	86
Figura III.10. Grafo C(5) de la estructura cristalina de la D,L-valina. Tipo de interacción N1—H1...O2	86
Figura III.11. Patrón de enlace de hidrógeno de la hidantoína D,L-valina: Grafo $R_4^4(16)$	87
Figura III.12. Patrones de enlaces de hidrógeno de la hidantoína D,L-valina	88
Figura III.13. Patrón de enlaces de hidrógeno no convencional del tipo C7—H7A... π	89
Figura III.14. Patrón de enlaces de hidrógeno no convencional de C5—H5...O2	89
Figura III.15. Interacciones π ... π desfasada entre los anillos hidantóicos	90
Figura III.16. Empaquetamiento cristalino tridimensional de la hidantoína D,L-valina vista a lo largo del eje <i>c</i>	91
Figura III.17. Empaquetamiento cristalino tridimensional de la hidantoína D,L-valina vista en el plano <i>bc</i>	91
Figura III.18. Proyecciones de Newman a lo largo del enlace C5—C6 de la hidantoína de la D,L-valina en estudio e hidantoína de la L-valina monohidratada reportada	92
Figura III.19. Vista a lo largo del eje <i>b</i> del empaquetamiento cristalino de la hidantoína L-valina monohidratada	93

Índice de tablas

Tabla I.1. Información estructural de la Hidantoína de la glicina (Imidazolina-2,4-diona)	31
Tabla I.2. Información estructural de la Hidantoína de la L-fenilalanina ((S)-5- fenilimidazolidina-2,4-diona monohidratada)	31
Tabla I.3. Información estructural de la Hidantoína de la L-valina monohidratada (5-Isopropilimidazolidina-2,4-diona monohidrata)	32
Tabla I.4. Información estructural de la 1,5,5-trimetilhidantoína	33
Tabla II.1. Intervalos de las regiones del infrarrojo	43
Tabla II. 2. Características de los siete sistemas cristalinos	49
Tabla III.1. Asignaciones de las bandas características de la hidantoína D,L-valina	67
Tabla III.2. Parámetros de celda unidad obtenidos para la hidantoína D,L-valina	69
Tabla III.3. Indexado de las 20 primeras reflexiones del difractograma de la hidantoína D,L-valina	70
Tabla III.4. Condiciones experimentales para la toma de datos cristalográficos de la hidantoína D,L-valina obtenidos por difracción de rayos-X de cristal único	73
Tabla III.5. Comandos para la asignación de átomos de hidrógenos en la estructura de la hidantoína D,L-valina	74
Tabla III.6. Factores de confiabilidad obtenidos del refinamiento de la hidantoína D,L-valina	75
Tabla III.7. Posiciones atómicas y factores de temperatura isotrópicos de los átomos no hidrógeno de la hidantoína D,L-valina	76
Tabla III.8. Factores de temperatura anisotrópico de los átomos no hidrógeno de la hidantoína D,L-valina	77
Tabla III.9. Posiciones atómicas y parámetros de temperatura isotrópicos para los átomos de hidrógeno de la hidantoína D,L-valina	77
Tabla III.10. Distancias de enlace de la hidantoína D,L-valina	79
Tabla III.11. Ángulos de enlace no hidrógeno de la hidantoína D,L-valina	79

Tabla III.12. Ángulos de torsión del anillo hidantóico de la hidantoína D,L-valina	79
Tabla III.13. Algunas distancias y ángulos de enlace de ciclos tensionados	81
Tabla III.14. Estructura molecular de hidantoínas reportadas en la CSD y la 1,5,5-trimetilhidantoína	83
Tabla III.15. Distancias de enlace reportadas para el heterociclo de las hidantoínas reportados en la CSD y la 1,5,5-trimetilhidantoína	84
Tabla III.16. Ángulos de enlace reportados para el heterociclo de las hidantoínas reportados en la CSD y la 1,55-trimetilhidantoína	84
Tabla III.17. Distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno presentes en la hidantoína D,L-valina	85
Tabla III.18. Interacciones $\pi \cdots \pi$ presentes en el empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina	89
Tabla III.19. Ángulos de torsión reportados para la hidantoína L-valina monohidratada y D,L-valina en estudio	92
Tabla III.20. Parámetros de celda unidad para cada pseudopolimorfo de la valina	94

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO I

www.bdigitalula.ve
ASPECTOS GENERALES

I. Introducción

El primer aminoácido fue descubierto a principio del siglo XIX por los químicos franceses Louis-Nicolas Vauquelin y Pierre Jean Robiquet ^[1], quienes aislaron el primer aminoácido de un espárrago.

Un aminoácido es una molécula orgánica que está constituida por un grupo amino (-NH₂) y un grupo carboxilo (-COOH). Todos los aminoácidos fundamentales son L-α-aminoácidos; esto significa que el grupo amino está unido al carbono vecino al grupo carboxilo (carbono alfa); por lo tanto, el carboxilo y el grupo amino están unidos a un mismo carbono que también tiene unido un hidrógeno y una cadena de estructura variable que determina la identidad y las propiedades de cada uno de los diferentes aminoácidos ^[2].

Los aminoácidos se pueden clasificar en tres grupos de acuerdo a las propiedades que contiene la cadena lateral: los ácidos con carga negativa, los neutros que se clasifican en polares y apolares, y los básicos con carga positiva.

Emil Fisher en 1901 aisló la valina a partir de la caseína -un tipo de proteína presente en la leche- ^[3], siendo uno de los veinte aminoácidos codificados por el ADN. La valina forma parte del tejido muscular, puede ser usado para conseguir energía para los músculos en ejercitación, posibilita un balance de nitrógeno positivo e interviene en el metabolismo muscular y en la reparación de tejidos.

La hidantoína fue aislada por primera vez en 1861 por el químico alemán Adolf von Baeyer mientras estudiaba el ácido úrico. Las hidantoínas han mostrado una importante actividad farmacológica ^[4]. Este tipo de compuestos han sido utilizados como anticonvulsivos en el tratamiento de la epilepsia ^[5], en el tratamiento de la arritmia cardíaca ^[6] y como componente activo de medicamentos antivirales ^[7].

Con el descubrimiento de los rayos-X a fines del siglo XIX, y del fenómeno de la difracción de los rayos-X a comienzos del siglo XX, la Cristalografía evolucionó con gran rapidez, permitiendo estudiar el estado cristalino más allá de la morfología de los minerales, llegando a elucidarse la estructura interna de los mismos, la cual estaba constituida por entidades discretas y periódicas construyendo redes tridimensionales. Estos

avances transformaron a la Cristalografía en una de las disciplinas básicas de gran utilidad para muchas ramas de la Ciencia, en especial para la Química, la Física de la materia condensada, la Biología y la Biomedicina.

En laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, se estudian estructuras supramoleculares con el propósito de preparar nuevos materiales y estudiar las formaciones de estructuras, se han utilizado moléculas biológicas pequeñas como: aminoácidos, lactamas, carbamoilos y las hidantoínas para construir estructuras supramoleculares interesantes. Bajo este concepto, en este trabajo especial de grado se utilizará la D,L-valina como partida, para estudiar las posibles formaciones de estructuras supramoleculares en el cristal del derivado de la hidantoína de la D,L-Valina (5-isopropilimidazolin-2,4-diona), caracterizado por difracción de rayos-X en monocristal, difracción de polvo y espectroscopia FT-IR.

www.bdigital.ula.ve

I.1. Química supramolecular

La química supramolecular fue propuesta por Jean-Marie Lehn en 1978, quien la define como “la química de los enlaces intermoleculares no covalentes” o “la química más allá de las moléculas”, que estudia las estructuras y funciones de las entidades formadas por asociaciones de dos o más especies químicas^[8].

La química supramolecular tiene como objetivo, desarrollar sistemas químicos altamente complejos a partir de componentes que interactúan por fuerzas intermoleculares no covalentes^[8]. En el último siglo se ha convertido en un campo importante de la Investigación, induciendo numerosos avances en la química, biología y física^[9], lo que ha dado lugar a la aparición y establecimiento de la ciencia y la tecnología supramolecular, como un amplio dominio multidisciplinario e interdisciplinario que proporciona creatividad a los científicos de todos los orígenes, ya que tiene muchas aplicaciones; por ejemplo, la síntesis de estructuras complejas que puedan tener aplicaciones en química analítica, catálisis, química farmacéutica, entre otros^[10]. La asociación de dos o más especies químicas a través de interacciones no-covalentes o fuerzas intermoleculares, las cuales pueden tener diferentes grados de fuerza y direccionalidad (fuerzas electrostáticas, enlace de hidrógeno, interacciones π - π , fuerzas de van der Waals, efectos hidrofóbicos, etc.), permiten la formación de nuevas especies químicas. La química supramolecular posee dos elementos principales que están parcialmente solapados, y estos son: (1) Las supermoléculas, que son especies oligomoleculares discretas que resultan de la asociación intermolecular de unos pocos componentes; (2) Los ensamblajes supramoleculares, que son entidades polimoleculares que resultan de la asociación espontánea de un número indefinido de componentes dentro de una fase específica^[11], teniendo más o menos, una organización microscópica bien definida y características macroscópicas que dependen de su naturaleza, como por ejemplo películas, membranas, vesículas, micelas, fases mesomórficas, estructuras cristalinas^[12], entre otros.

I.1.1. Interacciones Supramoleculares

Las interacciones supramoleculares permiten entender como las moléculas se mantienen unidas entre sí, mediante interacciones no covalentes. La clasificación se hace de acuerdo a la polaridad de las moléculas que están interaccionando y la naturaleza de los elementos que la conforman; de este modo se puede decir que las fuerzas intermoleculares se definen de la siguiente manera.

I.1.1.1. Ión-ión

Este tipo de interacción -de naturaleza coulombica- se manifiesta cuando están en contacto dos especies con cargas netas opuestas ^[13].

I.1.1.2. Ión-dipolo

Las fuerzas ión-dipolo también están regidas por la ley de Coulomb; en la que las especies, el ion y el dipolo se atraen entre sí (ver Figura I.1.). La fuerza de atracción depende del tamaño y la carga del ión, así como de la magnitud del momento dipolar y el tamaño de la molécula ^[13].

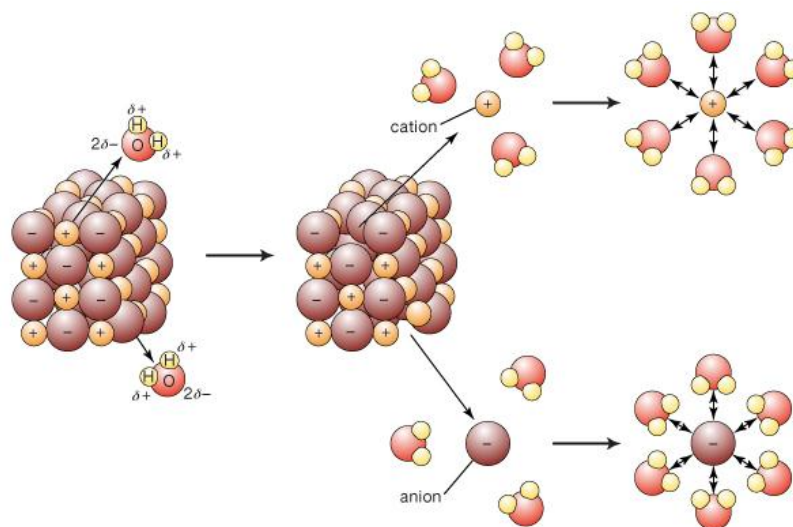


Figura I.25. Interacción ión-dipolo en una solución acuosa de NaCl, los iones Na⁺ Cl⁻ están rodeados de moléculas de agua ^[14]

I.1.1.3. Fuerzas de van der Waals

Todas las moléculas presentan fuerzas de van der Waals debido a la atracción débil de las moléculas, permitiendo que se cree repulsión y atracción entre ellas, permitiendo que se alcance un equilibrio (ver Figura I.2.). Este tipo de interacción ocurre a distancias muy cortas ^[15].

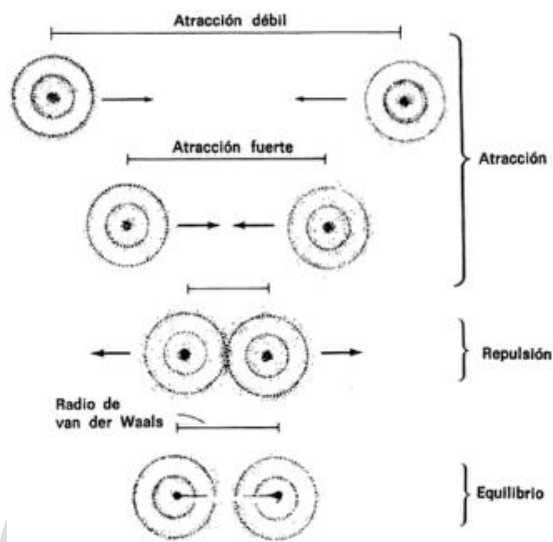


Figura I.26. Interacciones de las fuerzas van der Waals de atracción, repulsión y equilibrio ^[15]

I.1.1.4. Fuerzas de Keesom (dipolo-dipolo)

Son fuerzas de atracción entre moléculas polares, es decir entre moléculas que poseen momentos dipolares distintos (polos opuestos); a mayor momento dipolar mayor fuerza de atracción ^[13] (ver Figura I.3.).

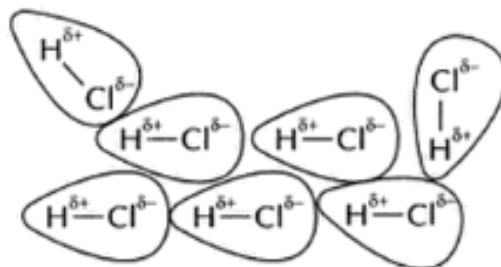


Figura I.27. Atracción dipolo-dipolo entre moléculas de HCl ^[16]

I.1.1.5. Fuerzas de dispersión o Fuerzas de London

Las fuerzas de London son las interacciones entre moléculas no polares más débiles que existen; ocurren por la generación de pequeñas cargas instantáneas –positivas y negativas- que se atraen entre sí ^[13] (ver Figura I.4.).

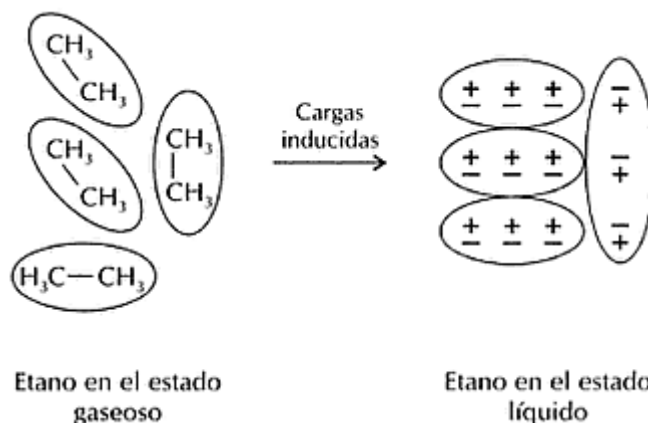


Figura I.28. Fuerzas de dispersión de London, atracción entre moléculas de etano ^[16]

I.1.1.6. Interacciones π - π

En la química supramolecular, las interacciones π - π son del tipo no covalente y ocurren por el solapamiento intermolecular de los orbitales p en los sistemas conjugados π , haciéndose cada vez más fuerte conforme el número de electrones π incrementa ^[17]. (Ver Figura I.5.) muestra interacciones π - π mostradas en moléculas tipo pinza.

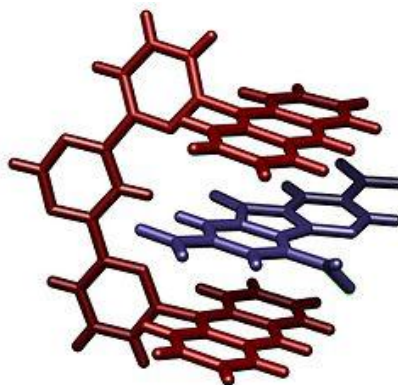


Figura I.29. Estructura cristalina de un trinitrofluoreno atrapado en pinzas moleculares a través de interacciones π - π ^[18]

I.1.1.7. Fuerzas hidrofóbicas

Las interacciones hidrofóbicas permiten explicar el comportamiento de las moléculas de agua frente a moléculas no polares (moléculas con muy bajas solubilidad en agua), por ejemplo, hidrocarburos, que usualmente tienen cadenas carbonadas muy largas que no interactúan con las moléculas de agua; dichas moléculas disminuyen su entropía debido a que las moléculas de agua las rodean; incrementando el orden del soluto y la entropía del solvente ^[19, 20] (ver Figura I.6.).

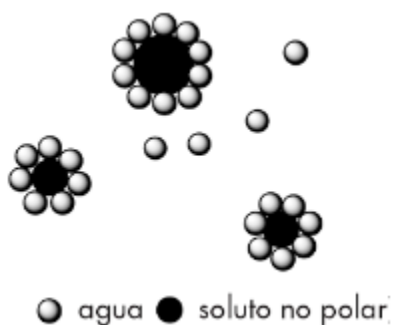


Figura I.30. Incorporación de moléculas no polares a la estructura del agua en un proceso energéticamente desfavorable ($\Delta G^\circ > 0$) ^[19]

I.2. Ingeniería cristalina

La ingeniería cristalina se define como la disciplina que busca entender y desarrollar el conocimiento de las interacciones intermoleculares en el empaquetamiento cristalino y el uso de dicho conocimiento en el modelaje, diseño y síntesis de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas específicas o sintonizables ^[21]. La ingeniería cristalina se describe como una ciencia que se basa en interacciones no covalentes entre moléculas o componentes iónicos, para sintetizar materiales que pueden poseer propiedades eléctricas, magnéticas y ópticas. En la última década se ha observado un crecimiento exponencial y continuo de aplicaciones en áreas como: catálisis, almacenamiento de energía, electrónica y farmacéutica. Dicha ingeniería utiliza ideas de la química supramolecular para considerar al cristal como una entidad supramolecular; además, por ser una ciencia interdisciplinaria, emplea conceptos de distintas áreas tradicionales de la ciencia como, por ejemplo, la química orgánica, química inorgánica, química

organometálica, química teórica, cristalografía ^[22]. Esta disciplina se ha desarrollado exponencialmente con la utilización de técnicas cristalográficas modernas y la posibilidad de la resolución de estructura mediante el uso de datos de difracción en polvo ^[23].

La ingeniería de cristales tiene dos conceptos importantes: (1) La predicción de las estructuras cristalinas de compuestos orgánicos. (2) Empaquetamiento de los motivos sub-estructurales a través de fuerzas intermoleculares ^[24]. En los cristales orgánicos es posible observar una gran diversidad de arreglos espaciales que facilitan las interacciones que mantienen unidas a las moléculas. Sin embargo, se han observado ciertos arreglos espaciales que se repiten en una gran cantidad de estructuras cristalinas; a estos se les denomina "sintones supramoleculares" o bloques de construcción ^[25], que permiten el diseño y elaboración de nuevas estructuras que tienen funciones específicas. Dichos sintones están asociados a los grupos funcionales de las moléculas, basados en las distancias intermoleculares y cualidades direccionales entre estos grupos, que se repiten de estructura en estructura dentro de una familia de moléculas. En ellos se codifica toda la información esencial al reconocimiento de las moléculas para generar estructuras supramoleculares en estado sólido, es decir, cristales. Estos sintones supramoleculares son más representativos en el empaquetamiento cristalino que las interacciones individuales ^[26]. Existen dos tipos de sintones supramoleculares tales como:

Homosintones: son las interacciones que ocurren entre grupos funcionales idénticos o autocomplementario (ver Figura I.7.).

Heterosintones: están compuestos por grupos funcionales diferentes o complementario (ver Figura I.7.).

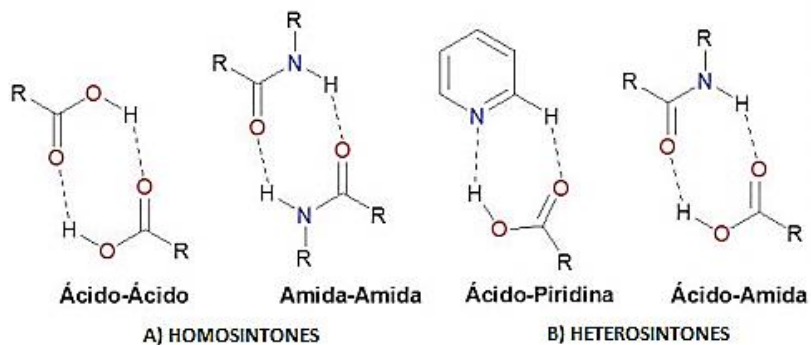


Figura I.31. Tipos de sintones a) Homosintones b) Heterosintones ^[27]

I.3. Enlace de Hidrógeno

I.3.1. Definición del enlace de hidrógeno

El concepto de enlace de hidrógeno nace por Alfred Werner en 1902 ^[24], quien sugirió que las propiedades de las sales de amonio pueden explicarse mejor suponiendo que el protón se encuentra entre la molécula de amoníaco y el anión, ($\text{H}_3\text{N} \cdot \text{H}$), denominando a este arreglo Nebenvaleanz (valencia secundaria). Moore y Winmill (1912), coincidió con Werner al asignar al hidróxido de trimetilamonio la estructura de una unión débil ($\text{Me}_3\text{N}-\text{H}-\text{OH}$), lo que explica la debilidad de esta sustancia como base cuando se compara con hidróxido de tetrametilamonio ^[28].

Pauling durante décadas realizó estudios más detallados sobre el enlace de hidrógeno, en los cuales propuso una serie de definiciones basadas en la electronegatividad y la teoría mecánico cuántica del enlace de valencia. Pauling propuso que solo los átomos electronegativos tenían la capacidad de formar enlaces de hidrógeno, pudiendo concluir que la fuerza del enlace formado dependerá de la electronegatividad de los átomos a los cuales el hidrógeno esté enlazado ^[26].

Pauling, 1939 definió el enlace de hidrógeno de la siguiente manera:

La unión del hidrógeno ocurre entre un grupo protón-donante $A-H$ y un grupo aceptor de protones B , donde A es un átomo electronegativo, O, N, S, X (F, Cl, Br, I) o C , y el grupo aceptor es un par solitario de un átomo electronegativo o un enlace π de un sistema de enlace múltiple (insaturado). En general, un enlace H

puede caracterizarse como un protón compartido por dos electrones solitarios o pares.

La definición dada por Pimentel y McClellan (1960) en su libro “El enlace del hidrógeno” es ^[28]:

Existe un enlace de hidrógeno [A—H...B] entre un grupo funcional A—H y un átomo o un grupo de átomos B en la misma o una diferente molécula cuando (a) allí es evidencia de la formación de enlaces (asociación o coordinación) y (b) hay prueba de que este nuevo vínculo que une A—H y B específicamente implica al átomo de hidrógeno ya unido a A.

Steiner (2002), hace un aporte respecto a la definición de Pimentel y McClellan, haciendo la siguiente definición ^[29]:

Una interacción X—H...A es llamada enlace de hidrógeno si 1) si está constituida por un enlace local, y 2) X...H actúa como un donador de protón a A.

La IUPAC, en 2011, define al enlace de hidrógeno en los siguientes términos ^[30]:
El enlace de hidrógeno es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o fragmento molecular X—H, en el cuál X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos en la misma o en diferentes moléculas, en el cuál existe evidencia de formación de enlace.

Hoy en día, los resultados muestran que los enlaces de hidrógeno 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.

El enlace de hidrógeno sigue siendo tema de discusión debido a las muchas técnicas experimentales utilizadas para su estudio y debido a las muchas implicaciones en Química, Bioquímica y Ciencia de los Materiales.

I.3.2. Definición del Enlace de Hidrógeno en Términos de Geometría y Energía

I.3.2.1. Definición geométrica del enlace de hidrógeno

El enlace de hidrógeno está constituido por un donador (X—H) y un aceptor (A) que interactúan de la forma (X—H···A); puede ser definido en términos geométricos a partir de interacciones de estructuras cristalinas; de este modo puede ser descrito en parámetros d , D , r , θ y ϕ , tal como se observa en la figura 8. Dichos parámetros geométricos han sido considerados en la caracterización del enlace de hidrógeno. Uno de los principales criterios que se toman en cuenta para la caracterización del enlace de hidrógeno es la distancia (D), ya que todas las interacciones X—H···A deberían ser menores a la suma de los radios de van der Waals de los átomos X y A ^[31].

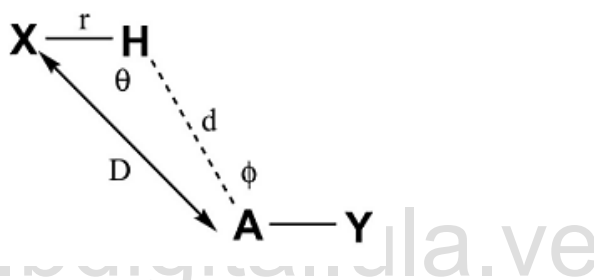


Figura I.32. Parámetros geométricos d , D , r , θ y ϕ para un enlace de hidrógeno ^[28]

Si el enlace de hidrógeno está constituido por un donador (X—H) y aceptores (A_1 , A_2) que interactúan de la forma X—H··· (A_1 , A_2), se conoce como enlace de hidrógeno bifurcado y los enlaces de hidrógenos con tres aceptores se conocen como trifurcados, estos enlaces son descritos por las distancias r , d_1 y d_2 , y los ángulos θ_1 , θ_2 y θ_3 . La elevación del átomo de hidrógeno con respecto al plano formado con los átomos X, A_1 y A_2 es inverso a la eficacia del enlace bifurcado. El término bifurcado permite la distinción de dos tipos de geometrías, la del donador bifurcado y la del aceptor bifurcado, como se puede observar en la figura I.9. Esta descripción observada (ver Figura I.8.) es importante ya que experimentalmente pueden ser medidos los parámetros (d , D , r , θ y ϕ) por difracción de rayos-X ^[29].

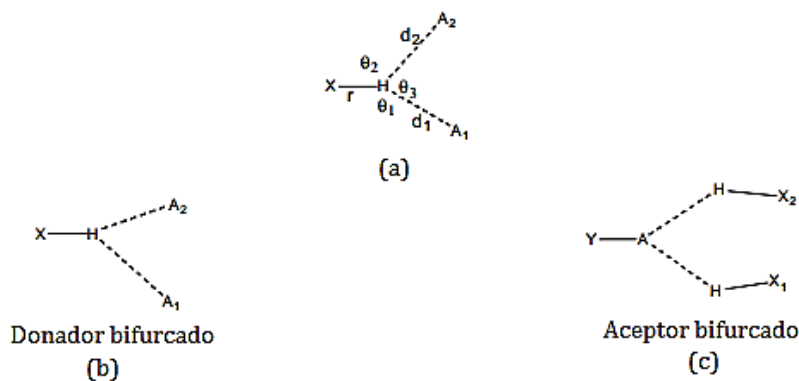


Figura I.33. Enlaces de hidrógeno bifurcado (a) parámetros geométricos (b) definición del enlace de hidrógeno donador bifurcado y (c) aceptor bifurcado ^[28]

I.3.2.2. Definición energética del enlace de hidrógeno

En la figura I.10 se observa esquemáticamente la interpretación de tres situaciones de energía para el enlace de hidrógeno que Umeyama y Desiraju ^[32, 33], describieron mediante la escala de colores para intentar proporcionar una escala visual de energías. Dicho esquema sirve como guía para interpretar el límite electrostático, covalente y fuerzas de van der Waals del enlace de hidrógeno. La ecuación siguiente contiene todas las contribuciones energéticas al enlace de hidrógeno:

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

ES= Interacción electrostática PL= Interacción de polarización

EX= Repulsión de intercambio CT= Transferencia de carga

MIX= Término de acoplamiento

Las interacciones energéticas del enlace de hidrógeno se debe a las distintas contribuciones: ES, PL, EX, CT y MIX; todas estas contribuciones conllevan a la energía total del enlace de hidrógeno. Un enlace de hidrógeno fuerte se debe a la contribución de las interacciones de polarización (PL) de la nube electrónica, acercándose al límite covalente como es el caso en grupos cetónicos y halógenos. Un enlace de hidrógeno intermedio está asociado a la contribución de las fuerzas, acercándose así al límite electrostático; por ejemplo, en los grupos carboxilatos y aminos. En un enlace de hidrógeno débil, la mayor contribución se debe a las fuerzas repulsivas y dispersivas; por ejemplo, en el grupo $CH \cdots \pi$, acercándose a los límites de las fuerzas de van der Waals.

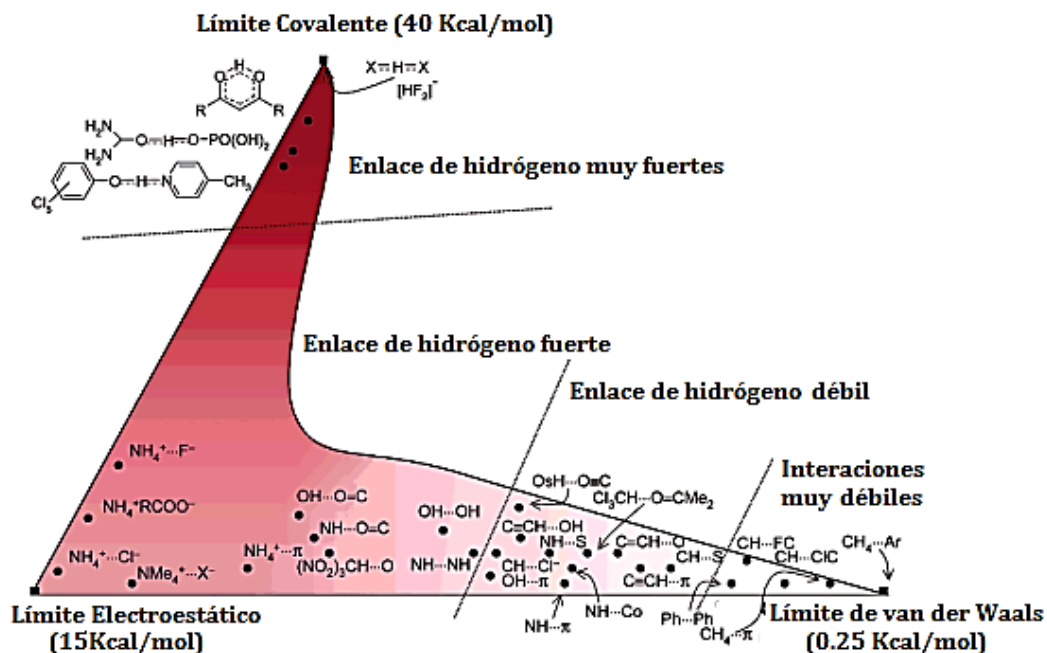


Figura I.34. Esquema de energía del enlace de hidrógeno ^[32]

I.4. Aminoácidos

Los aminoácidos fueron descubiertos a principios del siglo XIX. Se conocen cientos de aminoácidos, de los cuales 20 son esenciales en las proteínas. Los aminoácidos se producen a partir de otros compuestos fisiológicamente activos (antibióticos, hormonas, péptidos, etc.) o se producen en estado libre en plantas o animales ^[33]. El término aminoácido define a cualquier molécula que contiene un grupo amino ($-NH_2$) y un grupo ácido carboxílico ($-COOH$) ^[34], como se puede observar en la figura I.11.

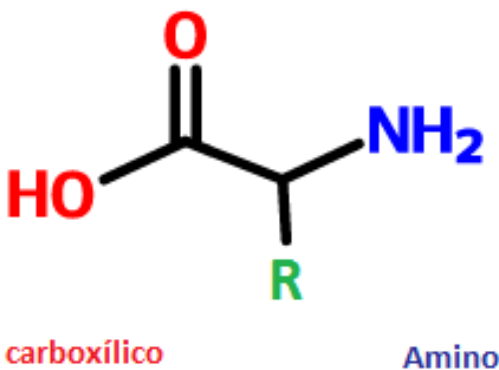


Figura I.35. Representación general de los aminoácidos. Elaboración propia.

Los aminoácidos se clasifican en tres grupos de acuerdo a sus cadenas laterales: aromáticos, neutros, ácidos y básicos. En la figura I.12 se observa cómo se comportan los aminoácidos a pH bajo (ácido) y pH alto (básico). Cuando el pH es igual al punto isoeléctrico se puede decir que el aminoácido forma un Zwitterión, -carga neta neutra-.



Figura I. 36. Aminoácidos en su forma ácido, neutro y básico ^[36]

I.4.1. DL-Valina

La valina o mejor conocido por la IUPAC como ácido 2-amino-3-metilbutanoico es uno de los veinte aminoácidos codificados por el ADN y fue descubierta por Emil Fisher en 1901^[1], quien la aisló de la caseína (ver Figura I.13.). La valina, como todos los aminoácidos esenciales con la excepción de la glicina, es un compuesto ópticamente activo, es decir posee quiralidad.

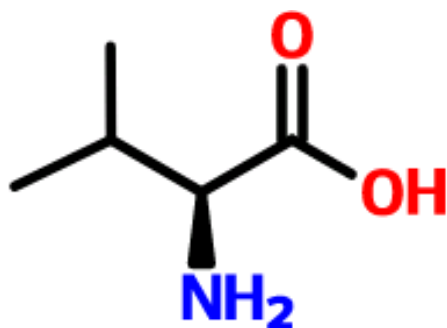


Figura I.37. Estructura del aminoácido Valina. Elaboración propia.

El término quiral proviene de la palabra griega *kheir* (χείρ), cuya traducción es mano, lo que indica que la mano derecha no es especular de la izquierda y viceversa ^[35].

Emil Fischer en 1919 propuso como asignar D o L a los aminoácidos o carbohidratos de acuerdo a estándares específicos de estructura: Cuando rota la luz polarizada en el sentido contrario a las agujas del reloj el compuesto es L (levógiro) y si hace lo contrario el D (Dextrógiro). Pero hoy día se utiliza la notación R-S para asignar la quiralidad de la molécula más complejas o derivadas de los anteriores. De acuerdo a esta nomenclatura, se establece el siguiente orden de prioridad ^[37]:

1. Se asigna al carbono asimétrico (R o S) de acuerdo a los átomos que lo rodean; el orden de prioridad se hace de acuerdo al número atómico -entre mayor sea su número atómico, mayor es su prioridad-.
2. Para dos o más átomos iguales unidos al centro quiral, se da prioridad al átomo siguiente de mayor número atómico.
3. La asignación se hace en forma de sentidos de las agujas del reloj (R) y en sentido contrario (S).

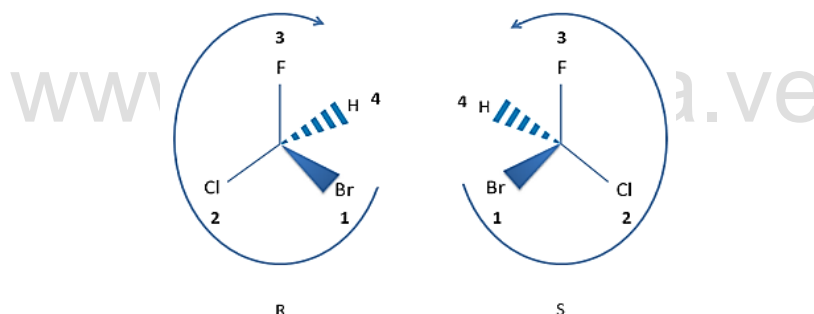


Figura I.38. Nomenclatura R o S de dos enantiómeros ^[37]

La valina de manera natural presenta isomería L en la que el grupo amina está a la izquierda del carbono. Esta situación se representa con el signo (-) ^[38], como se observa en la figura I.15. Lo contrario ocurriría para el isómero D. Es frecuente observar también la mezcla racémica D,L.

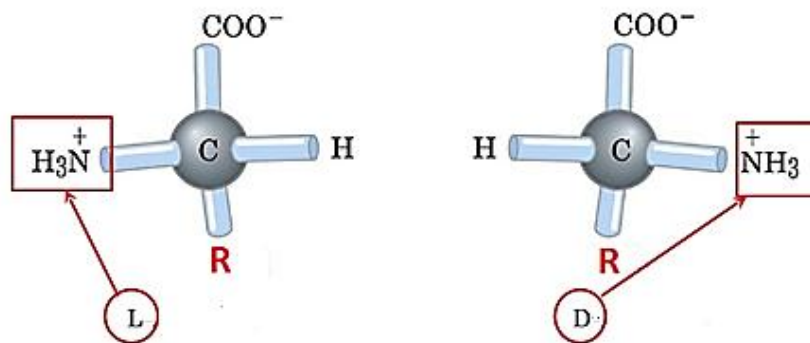


Figura I.39. Isomería espacial de los aminoácidos ^[39]

I.5. Hidantoínas

La primera hidantoína fue aislada por primera vez por Baeyer (1861), aunque su estructura no fue asignada correctamente hasta 1870 por Strecker. Las hidantoínas también son conocidas por la IUPAC como imidazolin-2,4-diona, estos compuestos han atraído la atención durante mucho tiempo debido a sus propiedades biológicas y farmacológicas, tales como la actividad antitumoral, la actividad antiviral, las propiedades insulínótropicas (estimula o afecta la producción de insulina) y los inhibidores de EGFR (receptor de factor de crecimiento epidérmico) ^[40]. Las hidantoínas están conformadas por un anillo de cinco miembros tipo imidazol con carbonilos sustituyentes en la posiciones 2 y 4, como se observa en la figura I.16.

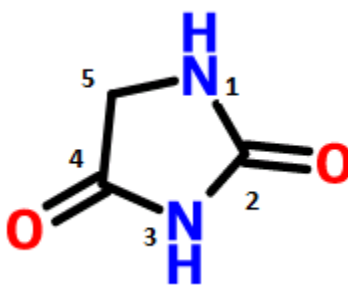


Figura I.40. Estructura de Hidantoína. Elaboración propia.

Las hidantoínas son sólidos cristalinos de alto punto de fusión; esto es especialmente cierto en aquellos compuestos hidantóicos que no tienen sustituidos los nitrógenos, porque permite de esta manera se la asociación intermolecular por enlace de

hidrógeno. Las hidantoínas son ácidos débiles que se disocian en el protón tres de acuerdo a la enumeración dada en la figura 16 siendo el átomo N—3H el que permite la deslocalización más eficiente de los electrones que en el N—1H ^[41].

I.5.1. Síntesis de hidantoínas

I.5.1.1. Síntesis de hidantoínas a partir de aminoácidos

Desde décadas atrás se han estudiado las síntesis de hidantoínas a partir de aminoácidos por sus grandes propiedades biológicas, farmacológicas, pesticidas, fungicidas entre otros, que han permitido desarrollar grandes avances en la humanidad. A continuación mencionaremos las síntesis de hidantoínas que fueron la base que permitieron el desarrollo de este trabajo especial de grado partiendo del aminoácido D,L-valina para obtener la D,L-hidantoína de dicho aminoácido, realizando algunas modificaciones en las síntesis propuestas por estos autores.

Marton *et al.*, (1993) ^[42] sintetizaron hidantoínas a partir de aminoácidos para determinar la actividad fungicida en enfermedades agrícolas. La síntesis se llevó a cabo con una mezcla de aminoácido, urea y agua con agitación y en reflujo durante 12 horas. La solución se enfrió en un baño de agua-hielo y se añadió ácido sulfúrico, se continuó el calentamiento por una hora, la mezcla se dejó en reposo por una hora entre (0-5) °C en un refrigerador, el producto cristalino se recogió por filtración.

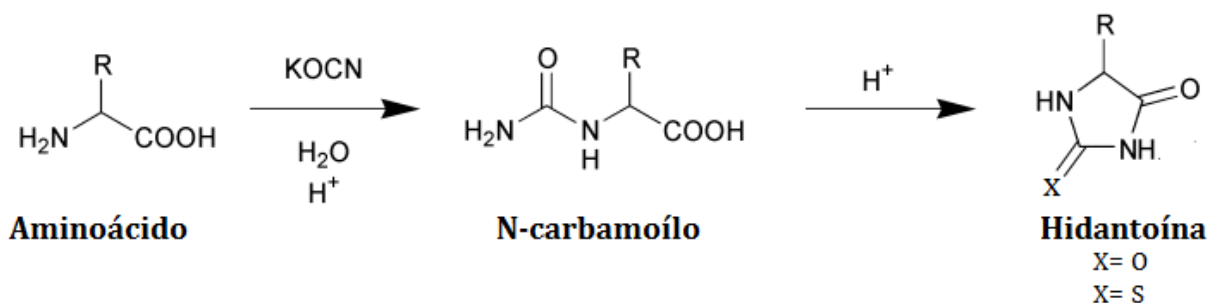


Figura I.41. Síntesis propuesta por Marron *et al.*, para el estudio de fungicidas ^[42]

Taillades *et al.*, 2001 ^[43] realizaron una serie de síntesis de N-carbamoilos partiendo de aminoácidos para estudiar la reactividad del cianato dependiendo del pH para la formación de N-carbamoilos. Taillades afirmó que si el N-carbamoilo se acidifica a un pH < 2 se generaría fácilmente ciclación irreversible de la hidantoína con ácido clorhídrico (HCl) como la síntesis propuesta por Marton ^[43].

Seijas *et al.*, (2006) ^[44] Delgado *et al.*, (2012) ^[45] realizaron la siguiente síntesis: disolvieron la L-prolina en agua acidificada con HCl (37% v/v) por debajo del punto isoeléctrico; luego añadieron KOCN calentando hasta 60°C en una proporción 1:3 con respecto al aminoácido, con agitación continua por tres horas; dicha solución se dejó enfriar para acidificar a pH= 3-4 hasta la precipitación del N-carbamoilo. Una parte del precipitado se disolvió en HCl hasta pH= 1-2, luego sometiéndolo a reflujo durante cuatro horas obteniendo la hidantoína.

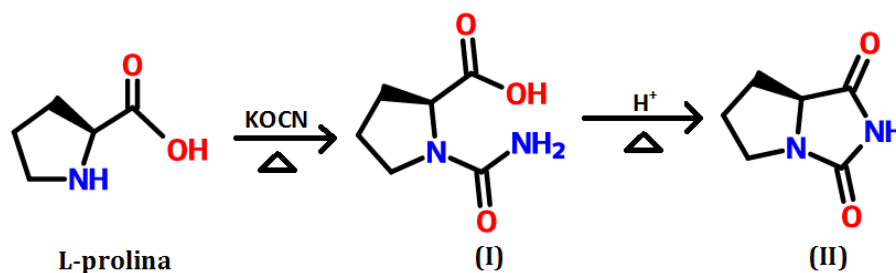


Figura I.42. Síntesis propuesta por Seijas *et al.*, Delgado *et al.*, de los derivados N-carbamoil-L-prolina (I) e hidantoin-L-prolina (II) ^[44, 45]

I.5.2. Usos y aplicaciones de las hidantoínas

Las hidantoínas desde años atrás han presentado grandes aplicaciones sobre todo en el área de la medicina, aunque el anillo hidantóico no presenta actividad medicinal ^[46], en cambio las hidantoínas disustituídas han encontrado gran aplicación en la medicina como la 5,5-difenilhidantoina que es aplicada desde 1938 por Merritt y Putman para tratamiento de epilepsia. Debido a su alto efecto regulador sobre la actividad bioeléctrica del sistema nervioso, se utiliza como anticonvulsivo y arritmia cardíaca ^[40].

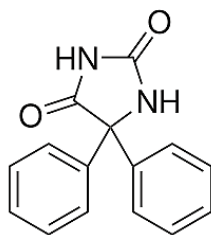


Figura I.43. Compuesto 5,5-difenilhidantoína utilizado para la epilepsia ^[40]

Muchas hidantoínas se han reportado con alta actividad antidiabética del tipo espirohidantoínas, que además actúan como potentes inhibidores de aldosa reductasa y de la acumulación de sorbitol, siendo de gran utilidad en el tratamiento de complicación diabética crónica ^[40].

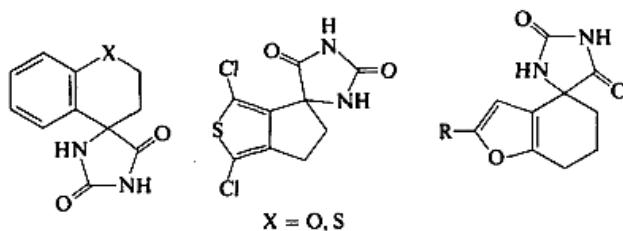


Figura I.44. Compuestos espirohidantoínas ^[40]

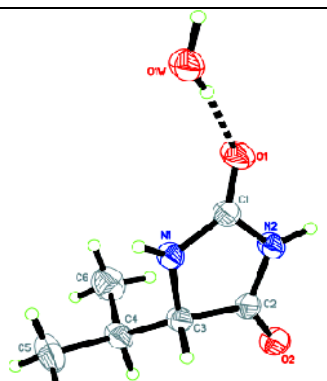
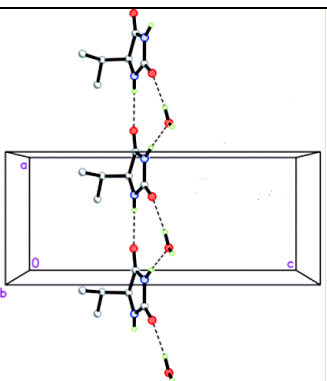
I.6. Antecedentes de estructuras cristalinas de hidantoínas

En la base de datos cristalográfica de Cambridge (CSD versión 5.38; Mayo 2017), se encontraron 184 estructuras reportadas con anillos hidantóico, de las cuales cinco son derivados de aminoácidos naturales. A continuación se presenta la información estructural de estas últimas cinco.

Yu *et al.*, (2004) ^[47] reportaron la estructura cristalina de la hidantoína de la glicina, la recristalización se realizó mediante la difusión de vapor de ácido acético en muestras hidantóicas de glicina en una solución de hidróxido de sodio al 12,5% se obtuvieron agujas pegajosas. La estructura molecular de este compuesto se estabiliza a través de enlaces de hidrógeno del tipo N—H⁺⋯O formando homosintones y estructuras lineales en forma sinusoidal (ver tabla I.1).

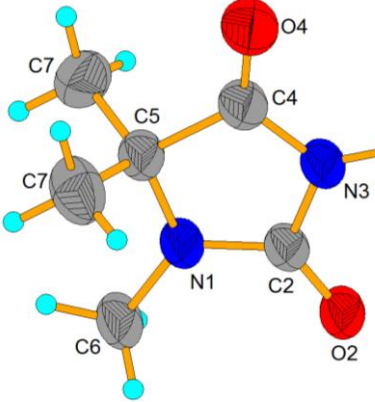
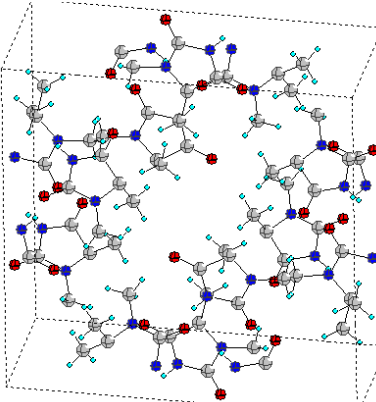
Abdel *et al.*, (2012) ^[49] reportaron la estructura cristalina de la hidantoína L-valina monohidratada; la cual fue recristalizada por evaporación lenta de solvente (etanol), obteniendo cristales incoloros a temperatura ambiente y sus estructura cristalina fue determinada por difracción de rayos-X. El empaquetamiento cristalino se rige por enlaces de hidrógeno del tipo N—H···O y O—H···O formando enlaces intermoleculares (ver tabla I.3).

Tabla I.3. Información estructural de la Hidantoína de la L-valina monohidratada (5-Isopropilimidazolidina-2,4-diona monohidrata)

Unidad asimétrica	Empaquetamiento Cristalino	Datos cristalográficos	
		Sistema cristalino Grupo espacial Z Parametros de celda unidad	Ortorrómbico P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ 4 a=6,2688Å b=9,2387Å c=14,8280Å

Fonseca (2017) ^[50] en su reciente trabajo especial de grado, estudió la estructura cristalina de la 1,5,5-trimetilhidantoína; siendo refinada por difracción de rayos-X de cristal único. La recristalización se realizó por evaporación lenta solvente en metanol, obteniendo cristales incoloros adecuados. El ensamblaje molecular se rige por enlaces intermoleculares del tipo N—H···O formando cadenas unidimensionales infinitas (ver tabla I.4).

Tabla I.4. Información estructural de la 1,5,5-trimetilhidantoína

Unidad asimétrica	Empaquetamiento Cristalino	Datos cristalográficos	
		<p>Sistema cristalino Tetragonal</p> <p>Grupo espacial I4/m</p> <p>Z 8</p> <p>Parámetros de celda a=15,554(2)Å b=15,554(2)Å c=6,623(6)Å</p>	

I.7. Planteamiento del problema

Se pretende sintetizar el derivado hidantoína de la D,L-valina a partir del aminoácido, para determinar su estructura cristalina y molecular utilizando difracción de rayos-X de cristal único.

I.8. Hipótesis

Si la D,L-valina reacciona con el KOCN en medio ácido con calentamiento para formar el derivado N-carbamoilo; y si al realizar un reflujo en medio ácido se puede conseguir el derivado hidantoína de la D,L-valina, entonces se estudiará su estructura molecular y cristalina por medio de difracción de rayos-X.

I.9. Objetivos

I.9.1. Generales

Determinar la estructura cristalina y molecular del derivado hidantóico de la D,L-valina.

I.9.2. Específicos

1. Sintetizar la hidantoína D,L-valina a partir del aminoácido D,L-valina y KOCN en medio ácido.
2. Recristalizar el derivado hidantóico de la D,L-valina mediante la técnica de evaporación lenta de solvente.
3. Caracterizar el derivado hidantóico de la D,L-valina por espectroscopia infrarroja (FT-IR).
4. Caracterizar el derivado hidantóico de la D,L-valina por difracción de polvo.
5. Determinar la estructura cristalina de la hidantoína utilizando la técnica de difracción de rayos-X de cristal único.
6. Analizar la estructura cristalina del derivado hidantóico de la D,L-valina y los patrones de enlace de hidrógeno formados.

I.10. Metodología

I.10.1. Preparación del derivado hidantóico de la D,L-valina

El derivado se sintetizó realizando una modificación de las rutas sintéticas propuestas en la literatura por Taillades *et al.*, 2001^[43], Seijas *et al.*, (2006)^[44] y Delgado *et al.* 2013^[45]. Se solubilizaron 4mmol de la D,L-valina en 20 mL de agua y se acidificó con unas gotas de HCl concentrado (37%) hasta alcanzar un pH por debajo de su punto isoeléctrico. A continuación se añadió 12 mmol KOCN en una relación 1:3 respecto a la valina. Esta solución se sometió a calentamiento y agitación constante durante 4 horas a 60°C. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar la solución y se acidificó

nuevamente con HCl a pH 1 hasta la formación del N-carbamoilo; el precipitado se filtró y se lavó con abundante agua.

Una parte del precipitado del N-carbamoil-D,L-valina se disolvió en HCl hasta alcanzar un pH ácido ($\text{pH} \approx 1-2$); esta síntesis se llevó a cabo mediante la modificación de algunos procedimientos propuestos en la literatura Marton *et al.*, (1993) ^[42]. En este caso, se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas a 60 °C, con agitación constante, obteniéndose la hidantoína.

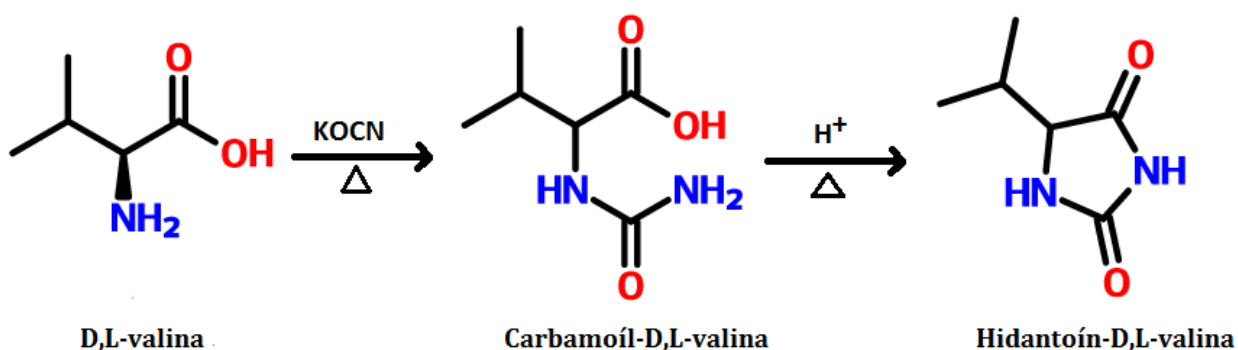


Figura I.45. Representación de la síntesis del derivado hidantoína-D,L- valina. Elaboración propia.

I.10.2. Cristalización de la hidantoína-D,L-valina

La recristalización se hizo mediante evaporación lenta de solvente; por medio de pruebas de solubilidad, se encontró que el mejor solvente era una mezcla de etanol: agua, obteniéndose cristales de buen tamaño para ser caracterizados por rayos-X.

I.10.3. Caracterización de la hidantoína-D,L-valina

I.10.3.1. Infrarrojo (FT-IR)

La hidantoína obtenida se caracterizó mediante la técnica de espectroscopia infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR) manejando un equipo Perkin Elmer serie 1600, mostrado en la Figure 25, utilizando pastillas de KBr; este equipo permitió observar las bandas de absorción obtenidas en la región media del infrarrojo a frecuencias

comprendidas entre $(4000-400\text{ cm}^{-1})$. Se identificaron los desplazamientos en las frecuencias vibracionales de los grupos funcionales característicos del compuesto.



Figura I.46. Infrarrojo (FT-IR) Perkin Elmer serie 1600

I.10.3.2. Difracción de Rayos-X en policristales

Los patrones de difracción de muestras policristalinas de la síntesis de la hidantoína se registraron en el difractómetro de polvo del laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, en un equipo difratométrico modelo SIEMENS D5005.



Figura I.47. Difractómetro SIEMENS D5005 con geometría Bragg-Brentano $\Theta:\Theta$

I.10.3.3. Difracción de Rayos-X en monocristales

El estudio de difracción de rayos-X en muestras de monocristal se realizó en un Difractómetro Rigaku AFC-7S Bruker del Instituto de Investigaciones Científicas IVIC. Para ello, se seleccionó del producto de la reacción un cristal de buen tamaño y morfología utilizando un microscopio de luz polarizada, marca Nikon, modelo SMZ-U ZOOM 1:10 del Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.



Figura I.48. Difractómetro Rigaku AFC-7S Bruker

I.11. Referencias Bibliográficas

1. Gurskaya, G. V. (2012). *The molecular structure of amino acids: determination by X-ray diffraction analysis*. Springer Science & Business Media.
2. Damodaran, S. (2000). Aminoácidos, péptidos y proteínas. *Química de alimentos*, 2, 490.
3. Elk, S. B. (1999). Orismology (the science of defining words) and the geometrical foundations of chemistry 7 Amino acids. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 489(2), 177-188.
4. Kleinpeter, E. (1997). The structure of hydantoins in solution and in the solid state. *Structural Chemistry*, 8(2), 161-173.
5. S. Bogoch and J. Dreyfus, "The broad range of use of diphenylhydantoin", Dreyfus Medical Foundation, NY (1970).
6. Penry, J. K., & Newmark, M. E. (1979). Drug Spotlight Program The Use of Antiepileptic Drugs. *Annals of Internal Medicine*, 90(2), 207-218.
7. Gütschow, M., Hecker, T., & Eger, K. (1999). A new one-pot synthesis of 5, 5-disubstituted hydantoins from diethyl acetamidomalonates and ureas. *Synthesis*, 1999(03), 410-414.
8. Lehn, J. M. (2002). Toward complex matter: supramolecular chemistry and self-organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(8), 4763-4768.
9. Cano, M. (2013). Organizaciones supramoleculares de compuestos con estructura "tipo banana": Preparación y caracterización.
10. Avram, M. and Mateescu, G. "Infrared spectroscopy Applications in organic chemistry". Wiley-Interscience. New York (1972).
11. Lehn, J. M. (1993, May). Supramolecular chemistry—molecular information and the design of supramolecular materials. In *Makromolekulare Chemie. Macromolecular Symposia* (Vol. 69, No. 1, pp. 1-17). Hüthig & Wepf Verlag.
12. Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. J., & Bryce, D. L. (2014). *Spectrometric identification of organic compounds*. John Wiley & Sons.
13. Chang, R. (2006). Principios esenciales de química general, Raymond Chang.
14. Steven S. Zumdahl, Susan A. Zumdahl, (1993). Chemistry, Cengage Learning. Belmont, USA.
15. Armstrong, F. B., & Bennett, T. P. (1982). *Bioquímica*. Reverté.
16. Acuña Arias, F. (2006). *Química orgánica* (No. 547 A184q). San José, CR: EUNED

17. Grimme, S. (2008). Do Special Noncovalent π - π Stacking Interactions Really Exist?. *Angew. Chem. Int. Ed*, 47, 3430-3434.
18. A. Petitjean, R. G. Khoury, N. Kyritsakas and J. M. Lehn (2004). «Dynamic Devices. Shape Switching and Substrate Binding in Ion-Controlled Nanomechanical Molecular Tweezers». *J. Am. Chem. Soc.* **126** (21): 6637-6647.
19. M., Pilar, C. M. M., Pilar, C. R., Consuelo, E. L., Soledad, E. S., Angeles, F. M., Marta, P. T., & Dionisia, S. D. C. (2012). *Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental. Química verde*. Editorial UNED.
20. Lewin, B., & López, A. A. (1996). *Genes. Volumen I* (Vol. 1). Reverte
21. Atkinson, M. B., Mariappan, S. S., Bučar, D. K., Baltrusaitis, J., Friščić, T., Sinada, N. G., & MacGillivray, L. R. (2011). Crystal engineering rescues a solution organic synthesis in a cocrystallization that confirms the configuration of a molecular ladder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(27), 10974-10979.
22. Sheldrick, G. M. "SHELX-97 Manual: Program for the Solution and Refinement of the Crystal.
23. Tumanov, N. A., Boldyreva, E. V., & Shikina, N. E. (2010). Two new structures in the glycine-oxalic acid system. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 66(6), o279-o283.
24. Desiraju, G. R., & Steiner, T. (2001). *The weak hydrogen bond: in structural chemistry and biology* (Vol. 9). Oxford University Press Demand.
25. Allen, F. H. (2002). The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 58(3), 380-388.
26. Vangala, V. R., Bhogala, B. R., Dey, A., Desiraju, G. R., Broder, C. K., Smith, P. S. & Wilson, C. C. (2003). Correspondence between molecular functionality and crystal structures. Supramolecular chemistry of a family of homologated aminophenols. *Journal of the American Chemical Society*, 125(47), 14495-14509.
27. Balderas, M. M. S., Lemus, O. Z., Reyna, D. O., & González, J. S. G. (2014, July). Los cocristales farmacéuticos: Conceptos generales. In *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* (Vol. 80, No. 2).
28. Ávila, S., Edward, E., & Mora, A. J. (2004). VII Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química.-El enlace puente hidrógeno y sus aplicaciones.
29. Gilli, G., & Gilli, P. (2009). *The nature of the hydrogen bond: outline of a comprehensive hydrogen bond theory* (Vol. 23). Oxford University Press.

30. Arunan, E., Desiraju, G. R., Klein, R. A., Sadlej, J., Scheiner, S., Alkorta, I. & Kjaergaard, H. G. (2011). Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 83(8), 1619-1636.
31. Pauling, L. (1960). *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: an introduction to modern structural chemistry* (Vol. 18). Cornell University Press.
32. Umeyama, H., & Morokuma, K. (1977). The origin of hydrogen bonding. An energy decomposition study. *Journal of the American Chemical Society*, 99(5), 1316-1332.
33. Desiraju, G. R. (2002). Hydrogen bridges in crystal engineering: interactions without borders. *Accounts of chemical research*, 35(7), 565-573.
34. Gurskaya, G. V. (2012). *The molecular structure of amino acids: determination by X-ray diffraction analysis*. Springer Science & Business Media.
35. Wade Jr, L. G. (2004). *Química Orgánica*. 5ª edición, Editorial Pearson.
36. Basquetteur (2014). Aminoácido en sus diferentes formas: catiónica, zwitteriónica y aniónica. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Zwitterionball-es.svg>.
37. Campbell, P. N., Smith, A. D., & Peters, T. J. (2006). *Bioquímica ilustrada. Bioquímica y biología molecular en la era pos genómica 5ª Ed.*
38. Nieto Ortega, B. (2014). Quiralidad en Estructuras Supramoleculares: Espectroscopias de Dicroísmo Circular (ECD, VCD y ROA).
39. Asturnatura D. B., (2004 – 2017). Estereoisomería de los aminoácidos. <https://www.asturnatura.com/articulos/proteinas/aminoacidos-estereoisomeria.php>
40. Gurskaya, G. V. (2012). *The molecular structure of amino acids: determination by X-ray diffraction analysis*. Springer Science & Business Media.
41. Avendaño, C., & Menéndez, J. C. (2000). Hydantoin and Its Derivatives. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*.
42. Marton, J., Enisz, J., Hosztafi, S., & Timar, T. (1993). Preparation and fungicidal activity of 5-substituted hydantoins and their 2-thio analogs. *Journal of agricultural and food chemistry*, 41(1), 148-152.
43. Taillades, J., Boiteau, L., Beuzelin, I., Lagrille, O., Biron, J. P., Vayaboury, W. & Commeyras, A. (2001). A pH-dependent cyanate reactivity model: application to preparative N-carbamoylation of amino acids. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (7), 1247-1254.
44. L.E Seijas, G.E. Delgado, A.J. Mora, A. Bahsas, J. Uzcátegui. "Síntesis y caracterización de los derivados N-carbamóilo e hidantoína de la L-prolina", *Avances en Química*, 1(2), 3-7 (2006).

45. Delgado, G. E., Seijas, L. E., & Mora, A. J. (2012). Synthesis and crystal structure determination of hydantoin-L-proline. *Journal of Chemical Crystallography*, 42(9), 968-971.
46. Lopez, C. A., & Trigo, G. G. (1985). The chemistry of hydantoins. *Advances in heterocyclic chemistry*, 38, 177-228.
47. Yu, F. L., Schwalbe, C. H., & Watkin, D. J. (2004). Hydantoin and hydrogen-bonding patterns in hydantoin derivatives. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 60(10), o714-o717.
48. Cassady, R. E., & Hawkinson, S. W. (1982). Structure of 5, 5-dimethylhydantoin. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 38(5), 1646-1647.
49. Abdel-Aziz, A. M., El-Azab, A. S., Al-Obaid, A. M., Hemamalini, M., & Fun, H. K. (2012). 5-Isopropylimidazolidine-2, 4-dione monohydrate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 68(2), o533-o533.
50. Fonseca C. José L. Caracterización estructural por métodos espectroscópicos y de difracción de Rayos-X de la 1,5,5-Trimetilhidantoina (2017).

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO II

www.bdigital.ula.ve

FUNDAMENTOS DE LAS TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

II.1. Espectroscopia Infrarroja

Los espectrofotómetros con transformada de Fourier (FT-IR) han revolucionado la región infrarroja, ya que han permitido acceder a la región lejana del espectro, pudiendo dar una mejor resolución del mismo; el infrarrojo se encuentra por debajo de la luz visible pero por encima de las ondas microondas ^[1]. Dicha herramienta ha permitido identificar tanto compuestos orgánicos como inorgánicos; cada compuesto tiene un espectro específico, excepto las moléculas que poseen quiralidad en el estado cristalino, ya que es una técnica molecular y no distingue entre un compuesto de quiralidad d- o l-, o una mezcla racémica d,l-.

La región infrarroja es un tipo de radiación electromagnética que no tiene suficiente energía para producir transiciones electrónicas, pero sí permite que las moléculas vibren y roten, dichas vibraciones se hacen notar cuando las moléculas absorben la radiación infrarroja pero a ciertas longitudes de onda y frecuencias. El espectro infrarrojo se divide en tres regiones lejano, medio y cercano. En la tabla II.1 se puede visualizar los intervalos de cada región. El infrarrojo lejano posee una baja energía y puede ser usado en espectroscopia rotacional, el infrarrojo medio es usado para estudiar vibraciones y la estructuras rotacionales-vibracionales, mientras que el infrarrojo cercano puede excitar sobretonos y vibraciones armónicas.

Tabla II.1. Intervalos de las regiones del infrarrojo

Región	Intervalo de longitud de onda λ (μm)	Intervalo de número de onda (cm^{-1})	Intervalo de frecuencia ν (Hz)
Cercano	0.78-2.5	12800-4000	$3,8 \times 10^{14}$ - $1,2 \times 10^{14}$
Medio	2.5-5.0	4000-200	$1,2 \times 10^{14}$ - $6,0 \times 10^{12}$
Lejano	50-100	200-10	$6,0 \times 10^{12}$ - $3,0 \times 10^{11}$

La frecuencia de vibración depende de la masa de los átomos y la rigidez del enlace; los átomos más pesados vibran más lentamente que los ligeros (la frecuencia disminuye al aumentar la masa atómica) y los enlaces más fuertes necesitan mayor energía para poder alcanzar sus modos vibracionales (enlaces más fuertes vibran a frecuencias más altas), en las figuras II.1 y II.2 se observan estas dos tendencias ^[2].

ENLACES MÁS FUERTES VIBRAN A FRECUENCIAS MÁS ALTAS		
$C\equiv C$	$C=C$	$C-C$
2150 cm^{-1}	1650 cm^{-1}	1200 cm^{-1}

Figura II.19. Enlaces más fuertes vibran a frecuencias más altas

LOS ENLACES ENTRE ÁTOMOS MÁS PESADOS VIBRAN A FRECUENCIAS MÁS BAJAS					
$C-H$	$C-C$	$C-O$	$C-Cl$	$C-Br$	$C-I$
3000 cm^{-1}	1200 cm^{-1}	1100 cm^{-1}	750 cm^{-1}	600 cm^{-1}	500 cm^{-1}

Figura II.20. La frecuencia de la vibración disminuye al aumentar la masa atómica

La espectroscopia infrarroja es una técnica que arroja información acerca de la naturaleza del compuesto, ya que posee una longitud de onda característica para cada grupo funcional permitiendo estudiar los modos vibracionales de tensión y flexión. Las vibraciones de tensión se deben a la variación de la longitud del enlace siendo simétrica o asimétrica, como se observa en la figura II.3. Las vibraciones de flexión permiten que ocurra un cambio en el ángulo entre dos enlaces observándose dos tipos: en el plano y fuera del plano, generándose así cuatro tipos de modos vibracionales: balanceo, tijera, aleteo y torsión (ver figura II.3).

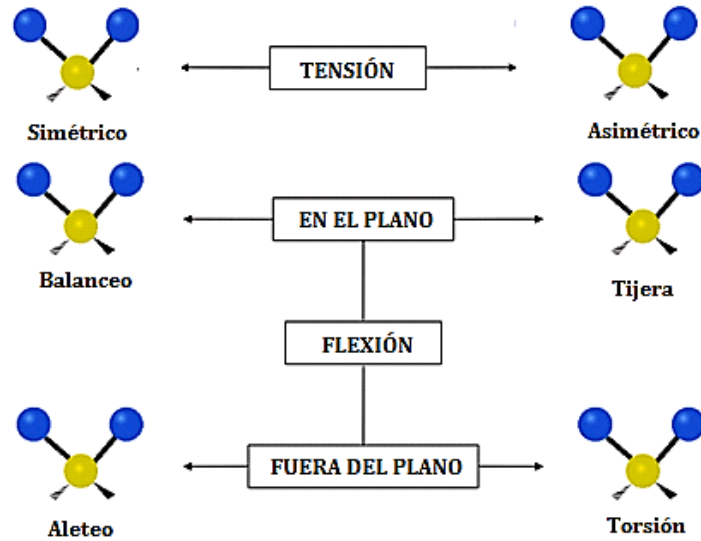


Figura II.21. Modos vibracionales

II.2. Fundamentos Cristalográficos ^[3]

Con el descubrimiento de los rayos-X a fines del siglo XIX, y del fenómeno de la difracción de los rayos-X a comienzos del siglo XX, la Cristalografía evolucionó con gran rapidez, permitiendo estudiar el estado cristalino más allá de la morfología de los minerales, llegando a elucidarse la estructura interna de los mismos, la cual estaba constituida por entidades discretas y periódicas construyendo redes tridimensionales. Estos avances transformaron a la Cristalografía en una de las disciplinas básicas de gran utilidad para muchas ramas de la Ciencia, en especial para la Química, la Física de la materia condensada, la Biología y la Biomedicina. El descubrimiento de la estructura helicoidal del ADN por Watson y Crick representó un enorme avance de la Ciencia y esto se logró gracias al conocimiento adquirido por estos investigadores a través de experimentos de difracción en cristales de ADN. Hoy día, la cristalografía ya permite desarrollar materiales con propiedades prediseñadas, desde catalizadores, placas de vitrocerámicas, materiales de gran dureza para uso quirúrgico, el diseño de fármacos que está basado en el conocimiento de las estructuras, entre otros. Además, se conoce las estructuras cristalinas de proteínas y virus, y otros complejos proteicos. Los cristales presentan periodicidad y simetría. A continuación se hace un resumen de los elementos de simetría presentes en cristales.

II.3. Elementos de simetría

II.3.1. Eje de Rotación, R

Este elemento deja al objeto concordando consigo mismo al girar $360^\circ/R$ alrededor de un punto o eje de rotación; donde R toma valores 1, 2, 3, 4 ó 6, como se observa en la figura II.4.

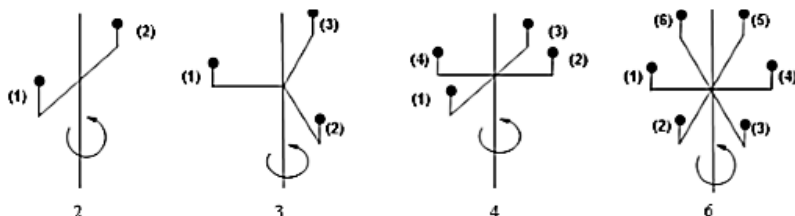


Figura II.22. Ejes de rotación de orden 2, 3, 4 y 6

II.3.2. Ejes de rotación-inversión, \bar{R}

Este elemento equivale a una rotación de $360^\circ/R$ en sentido contrario de las agujas del reloj, seguido de una inversión a través del origen como se observa en la figura II.5.

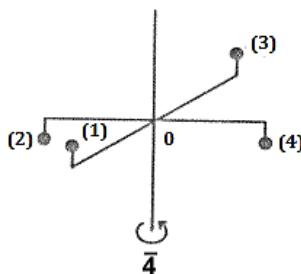


Figura II.23. Eje de rotación inversión de orden 4

II.3.3. Plano de Reflexión, m

Este elemento corresponde a una reflexión a través de un plano (ver figura II.6).

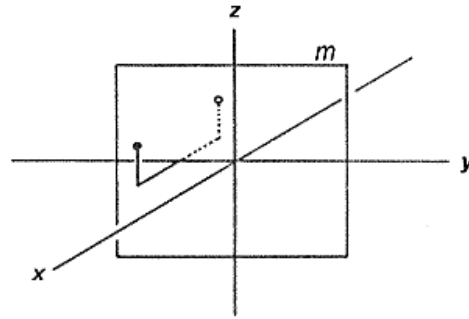


Figura II.24. Plano de reflexión

II.3.4. Ejes helicoidales o Tornillo, R_n

Se debe a la combinación de una rotación de $360^\circ/R$ seguida de una traslación de n/R veces de la unidad repetitiva a lo largo del eje de rotación; donde R toma valores de 1, 2, 3, 4 ó 6, como se observa en la figura II.7.

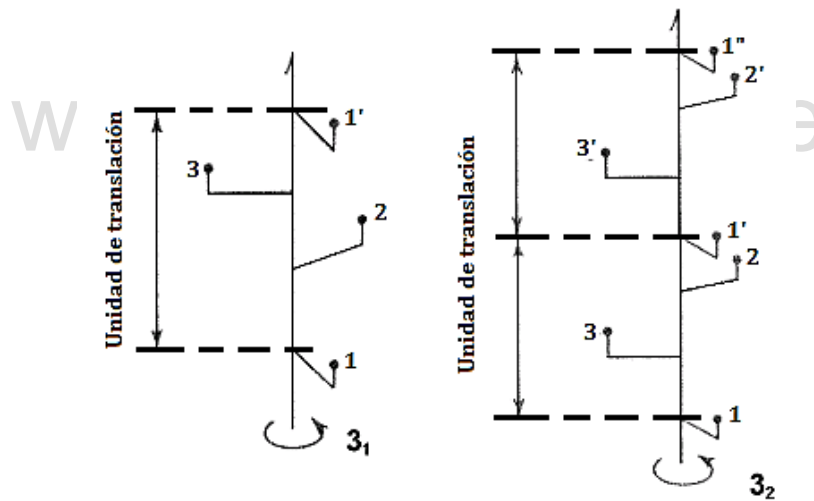


Figura II.25. Ejes helicoidales o de tornillo

II.3.5. Centro de inversión, i

Elemento de simetría que invierte al objeto a través de un punto (ver figura II.8).

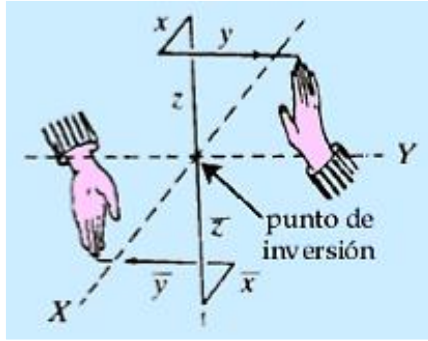


Figura II.26. Centro de inversión

II.3.6. Planos de deslizamiento

Estos elementos de simetría resultan de la combinación de una reflexión a través de un plano (m), seguido de una traslación (τ) paralela al plano de reflexión. A estos planos se les denota como a , b o c cuando la traslación tiene lugar a lo largo del eje a , b o c de la celda unidad, con una magnitud $a/2$, $b/2$ ó $c/2$, respectivamente.

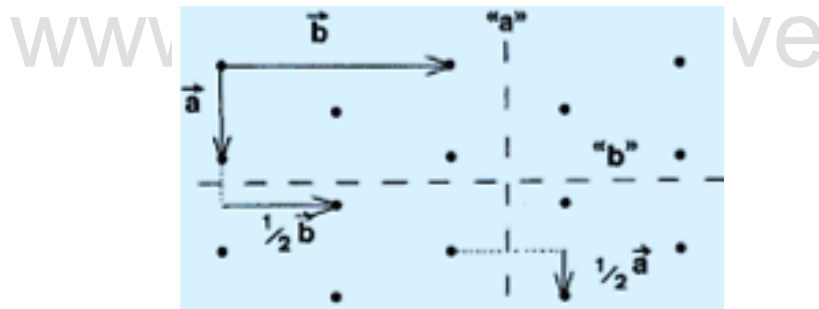


Figura II.27. Planos de deslizamiento a y b

Cuando la traslación tiene componentes $(a+b)/2$, $(a+c)/2$ ó $(b+c)/2$ se representa con la letra n.

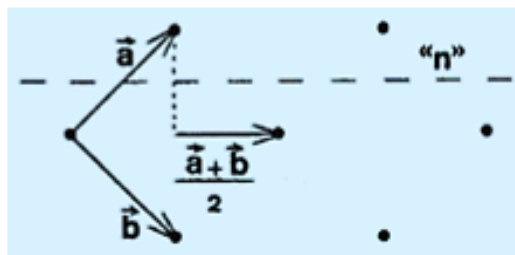


Figura II.28. Plano de deslizamiento n

Los elementos de simetría pueden operar tridimensionalmente por encima y por debajo del plano de proyección por la combinación de los elementos R , \bar{R} y m , dando lugar a siete sistemas cristalinos (celda unidad) en los que puede cristalizar un material. Los siete sistemas cristalinos se clasifican de la siguiente manera: cúbico, monoclinico, triclínico, hexagonal, ortorrómbico, tetragonal y trigonal. A continuación, en la tabla 2 se observa con detalles los sistemas cristalinos.

Tabla II. 2. Características de los siete sistemas cristalinos

Sistema Cristalino	Requerimientos de simetría	Parámetros de celda
Triclínico	Ninguno	$a \neq b \neq c, \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Monoclinico	$2 \parallel b$	$a \neq b \neq c, \alpha = \gamma; \beta \neq 90^\circ$
Ortorrómbico	Tres $2 \perp$ entre sí ($\parallel a, b$ y c)	$a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$4 \parallel c$	$a = b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Trigonal	$3 \parallel c$	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	$6 \parallel c$	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Cúbico	Cuatro $3 \parallel \langle 111 \rangle$	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

El francés A. Bravais demostró que solo eran posible 14 tipos de redes de traslación tridimensional y homogénea, es decir, solo hay catorce posibilidades de asociar átomos, iones o moléculas que cumplan con las características de simetría de cada sistema cristalino, ver figura II.10. La combinación de las distintas operaciones de simetría da origen a 32 grupos puntuales que al ser combinado con las 14 redes de Bravais da origen a los 230 grupos espaciales en el cual un material puede cristalizar (ver figura II.11).

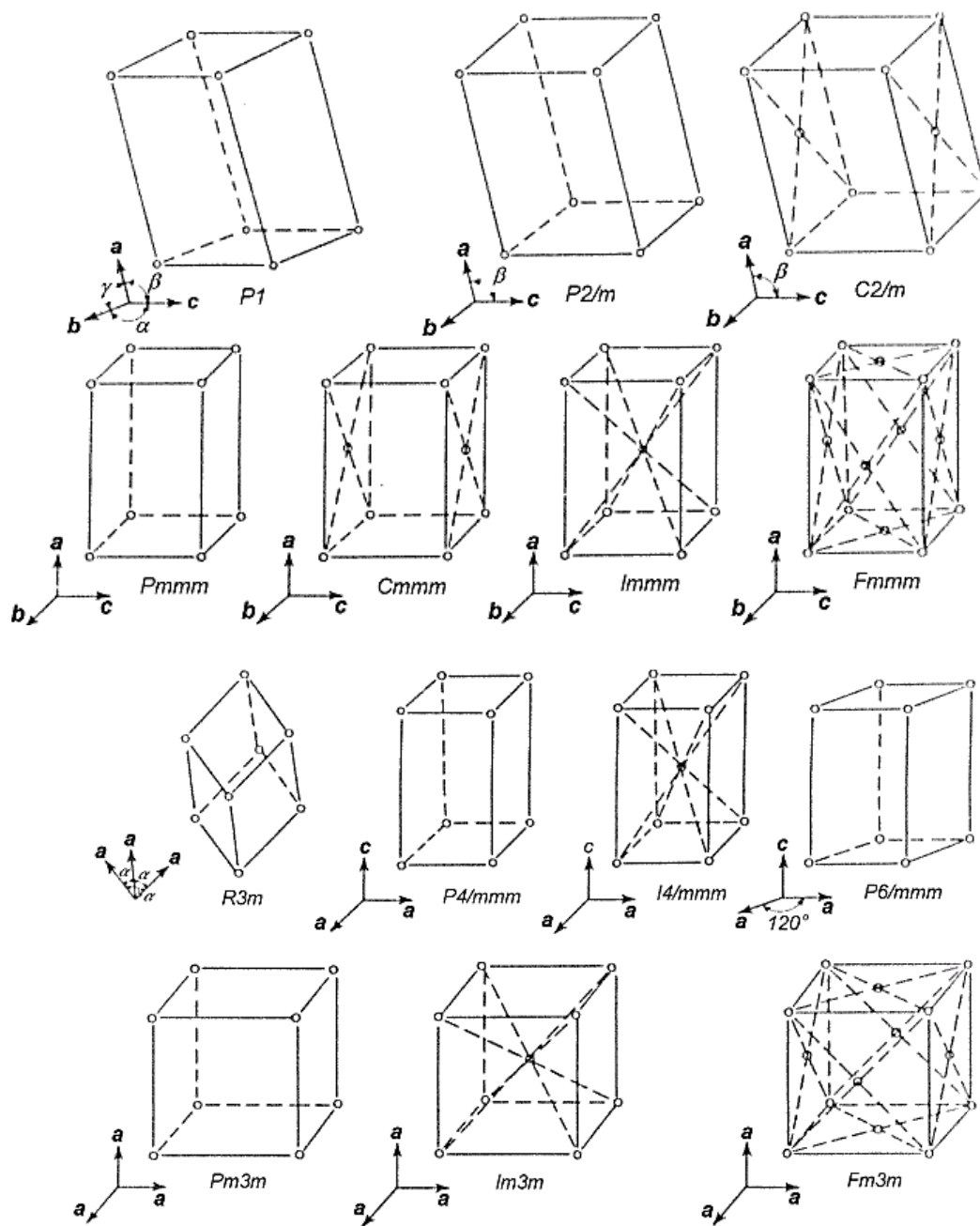


Figura II.29. Las catorce redes de Bravais. Celdas (P= primitiva, C= centradas en dos caras, I= centrada en el cuerpo, F= centradas en todas las caras y R= primitiva, con ejes iguales y ángulos iguales o hexagonal doblemente centrada en el cuerpo)

II.4. Fenómeno de difracción de Rayos-X

Los rayos-X fueron descubiertos por Wilhelm Röntgen en 1895^[4] cuando experimentaba con corrientes eléctricas en el seno de un tubo de rayos catódicos y observó accidentalmente la emisión de luz desde una muestra de platinocianuro de bario que se encontraba cerca del tubo. Además, la radiación desconocida, a la que denominó rayos-X por sus extrañas propiedades, era capaz de velar las placas fotográficas y Röntgen mismo intuyó la posibilidad de la aplicación de su descubrimiento a la Medicina, llevando a cabo la primera observación radiográfica de los huesos. Años más tarde, Max von Laue sugirió que estos rayos podrían ser difractados al pasar a través de un cristal, realizando un experimento en el que se hacía incidir un haz de rayos-X sobre cristales de sulfato de cobre. Este experimento confirmó la naturaleza ondulatoria de los rayos-X y la existencia de un arreglo periódico en cristales.^[5 y 6]

En la actualidad se pueden obtener rayos-X a escala de laboratorio a partir de tubos generadores de rayos-X sellados al vacío construidos con ánodos metálicos y enfriados con un sistema de agua circulante. Su funcionamiento es el siguiente: electrones acelerados por alto voltaje chocan contra el ánodo metálico del tubo; los rayos-X se generan cuando electrones con suficiente energía cinética extraen electrones de las capas más internas del metal del cual está construido el ánodo: cobre, molibdeno, cobalto, etc.; el descenso de electrones de capas más externas para ocupar las vacancias de las capas más internas del metal produce emisión de fotones con longitudes de onda corta en la región de los rayos-X; estos rayos-X son filtrados para hacerlos monocromáticos y colimados para dirigirlos hacia el cristal colocado en el goniómetro de un difractómetro, por ejemplo, con la geometría mostrada en la Figura II.12. El haz incidente choca con el cristal a un ángulo Θ ; los planos cuyo espaciado interplanar es cercano a la longitud de onda de los rayos-X incidentes desvía el haz y el detector colocado a un ángulo 2Θ registra la intensidad y la posición del haz difractado.

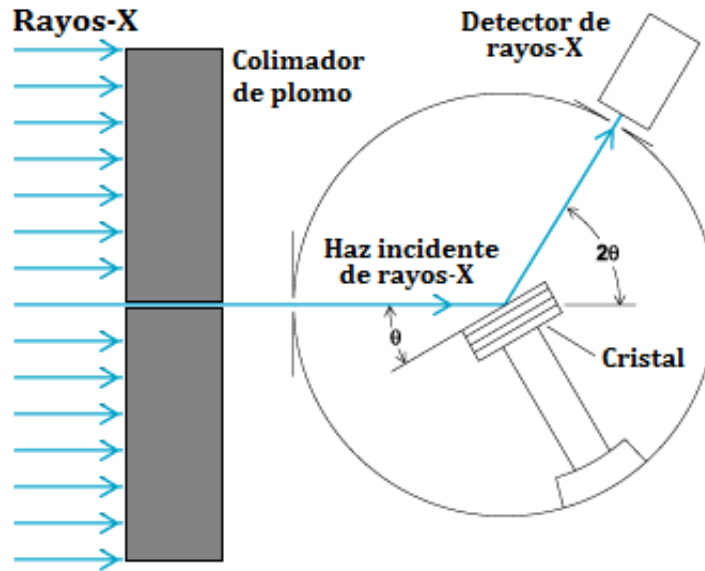


Figura II.30. Funcionamiento interno del espectrómetro de rayos-X

II.5. Ley de Bragg, red recíproca y esfera de Ewald ^[8 y 9]

Los Bragg, padre e hijo, en 1913 explicaron el fenómeno de la difracción de manera muy sencilla, como un proceso que se produce cuando los haces incidentes en el cristal salen de él como si fueran reflejados; esta simple explicación es conocida como la Ley de Bragg.

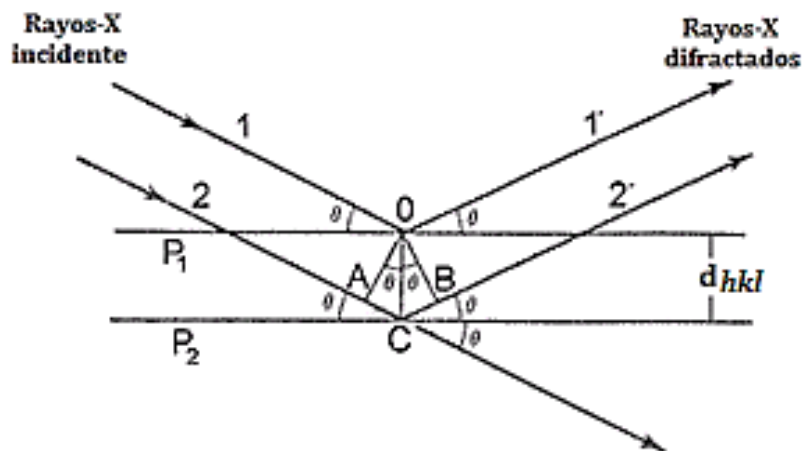


Figura II.31. Representación geométrica de la derivación de la ecuación de Bragg

En la Figura II.13, haces de rayos-X 1 y 2 inciden con ángulo Θ sobre planos cristalinos paralelos P_1 y P_2 , separados a una distancia interplanar d (ver figura II.13); electrones situados en los puntos O y C interactúan con el campo eléctrico de los haces de rayos-X hasta que son forzados a vibrar por acción del campo oscilante del haz incidente, irradiando en todas las direcciones. Cuando haces salen con el mismo ángulo de incidencia como si fuesen reflejados por los planos paralelos P_1 y P_2 , se consigue un haz de máxima intensidad en la dirección Θ , cuando las ondas de los haces difractados en 1' y 2' se encuentran en fase. Esto ocurre cuando la diferencia de camino recorrido por los haces 2 y 2' con respecto a los haces 1 y 1' es múltiplo entero de la longitud de onda de los rayos-X incidentes. En términos geométricos esto se expresa como:

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin \theta_{hkl} \quad \text{Ecuación 1}$$

dónde:

n = es un número entero (1, 2, 3, ...)

λ = longitud de onda de la radiación incidente

d_{hkl} = distancia entre los planos de la red cristalina

θ_{hkl} = ángulo entre los rayos incidentes y los planos de dispersión

La ley de Bragg también puede expresarse de la siguiente manera. Supongamos el orden de difracción, n , igual a 1.

$$\mathbf{d}_{hkl}^* = 1/d_{hkl} = 2 \sin \theta_{hkl} / \lambda \quad \text{Ecuación 2}$$

Esta relación es importante, ya que introduce el concepto de espacio recíproco en el que la ecuación está representada por el vector \mathbf{d}_{hkl}^* , que representa al plano d_{hkl} en el espacio recíproco, donde \mathbf{a}^* , \mathbf{b}^* y \mathbf{c}^* son los parámetros de la celda recíproca, y se define como:

$$\mathbf{d}_{hkl}^* = h \mathbf{a}^* + k \mathbf{b}^* + l \mathbf{c}^* \quad \text{Ecuación 3}$$

El vector \mathbf{d}_{hkl}^* es perpendicular a la familia de planos con índices de Miller que interceptan los ejes unitarios en a/h , b/k y c/l siendo h, k, l , números enteros.

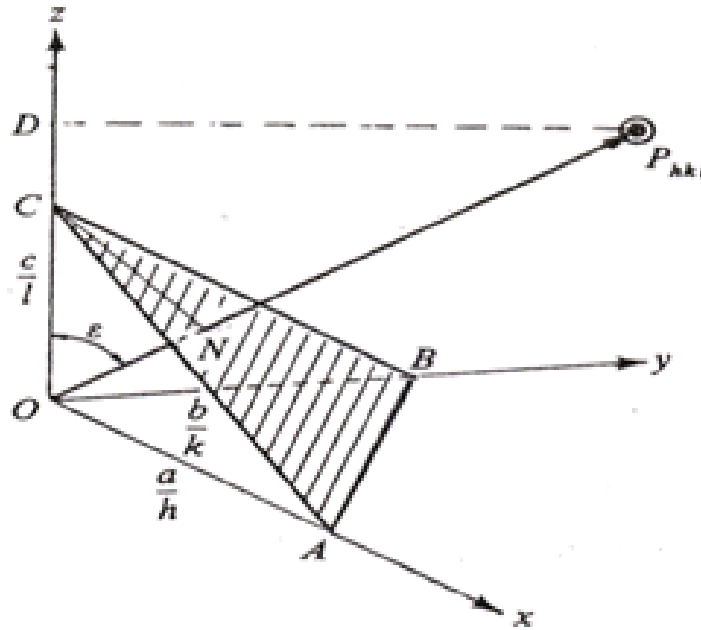


Figura II.32. Definición del plano recíproco, \mathbf{d}_{hkl}^*

Ewald ^[10] basándose en la definición del vector recíproco se imaginó una esfera de reflexión cuyo diámetro es $2/\lambda$. Supuso a la radiación S_0 entrando por la izquierda e incidiendo sobre el cristal situado en el centro de la esfera (C); el haz -si no es desviado - sale por la derecha en la dirección \mathbf{CO} como lo muestra la Figura II.15. Atada al cristal se encuentra la red recíproca cuyo origen, punto \mathbf{O} en la figura II.15, coincide con la salida del haz de rayos-X sin desviar. En el experimento de difracción, se gira el cristal y con él lo hace la red recíproca. Si en ese giro se hace chocar un punto de la red recíproca con la superficie de la Esfera de Ewald, geoméricamente se cumple con la Ley de Bragg e inmediatamente sale un haz difractado en la dirección \mathbf{CP} . Geométricamente, se obtiene $\text{sen}\theta_{hkl} = (\mathbf{d}_{hkl}^*/2) / (1/\lambda)$, que por despeje de \mathbf{d}_{hkl}^* se hace idéntica a la Ecuación 2.

La construcción de la esfera de Ewald es particularmente útil para explicar los fenómenos de difracción en cualquier tipo de geometría. La ventaja principal es que evita explicar dicho fenómeno de manera abstracta y en su lugar nos permite visualizarlo tal y como en realidad se ejecutan los experimentos de difracción.

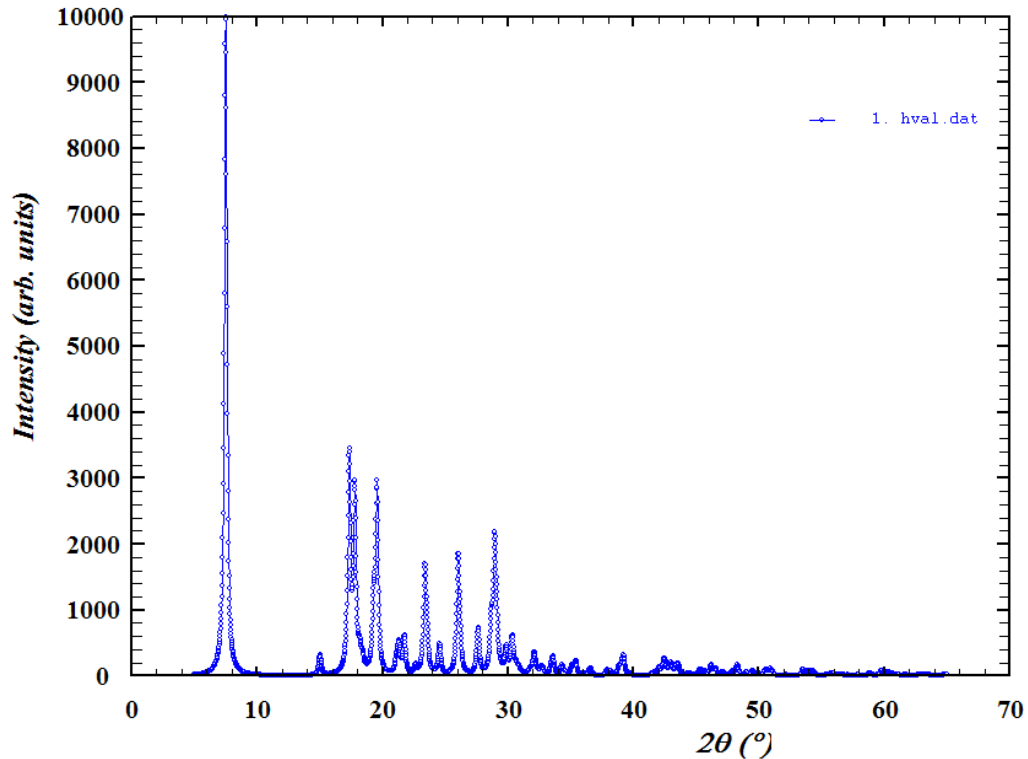


Figura II.35. Diffractograma de patrón de polvo crudo de la hidantoína D,L-valina

II.6.2. Técnica de difracción de cristal único. Métodos difractométricos.

La técnica de monocristal permite obtener datos de difracción que dependerán de la calidad del cristal. El cristal apropiado para la caracterización es aquel que no presenta fisuras, conglomerados, incrustaciones de materiales extraños, entre otros. El tamaño apropiado del cristal debe estar entre 0,3-0,5 mm (en su máxima dimensión). Con la ayuda del microscopio de luz polarizada, se pueden escoger los cristales que extingan el haz de luz sistemáticamente cada 90° al ser rotados en el microscopio; un buen cristal, cuando se examina bajo la luz polarizada, presentan zonas iluminadas y oscuras alternadas cada 90° . Si dos o más zonas del cristal se extinguen o iluminan en forma diferente al rotar, se dice que el cristal está deformado.

Una vez seleccionado el cristal adecuado para el experimento de difracción, este se pega al extremo de una fibra de vidrio para ser montado en la cabeza goniométrica, que se

coloca en el centro óptico del difractómetro de cuatro círculos. El experimento consiste en registrar todos los haces difractados por el cristal al ser bañados con haces monocromáticos de rayos-X. La detección de los haces difractados es electrónica que luego se digitalizada y por ellos estos métodos se les denomina difractométricos. El funcionamiento del difractómetro de cuatro círculos mostrado en la Figura II.18 se describe a continuación: el cristal se orienta específicamente para lograr que el haz incidente y el haz reflejado para un plano hkl en particular caiga en el plano ecuatorial de la esfera de Edward; en ese plano se mueve el detector para interceptar el haz reflejado moviéndose alrededor del eje 2θ . Ahora bien, para lograr llevar el haz reflejado al plano ecuatorial el cristal se debe mover en los tres ejes eulerianos del goniómetro ϕ , χ y ω . En la computadora se registran cientos o miles de reflexiones, precisando para cada una de ellas su posición (índices hkl) y sus intensidades I_{hkl} ^[10].

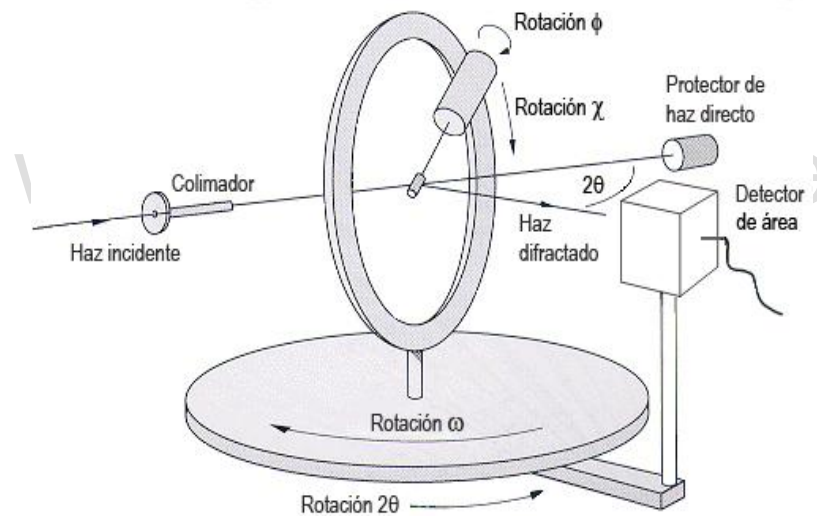


Figura II.36. Goniómetro de cuatro círculos

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

$$F_{hkl} = \sum A_j e^{2i\pi(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad \text{Ecuación 4}$$

Dónde:

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

$e^{2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)}$ representa la fase de la onda y contiene información con respecto a las posiciones x , y y z de los átomos que componen el cristal.

El factor de estructura también puede ser considerado como la suma de las ondas difractadas por todos los elementos infinitesimales de la densidad electrónica en la celda unidad, sin hacer suposiciones acerca de la distribución de esta densidad y se expresa mediante la ecuación 5.

$$F_{hkl} = \int_V \rho(x, y, z) e^{2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)} dV \quad \text{Ecuación 5}$$

La ecuación 5, muestra los factores de estructura en términos de densidad electrónica, si se toma la transformada de Fourier de esta ecuación, obtenemos la ecuación 6, que muestra la densidad electrónica $\rho(x,y,z)$ en términos de los factores de estructura, siendo V el volumen de la celda unidad.

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)} \quad \text{Ecuación 6}$$

Entonces, si se conoce la amplitud y la fase de los factores de estructura F_{hkl} , las posiciones de los átomos se pueden determinar con la ecuación 5. También conociendo la distribución de las densidades electrónicas en el cristal, $\rho(\mathbf{r})$, se puede calcular los factores de estructura relaciona a la densidad electrónica con el factor de estructura (ecuación 6).

II.7. Determinación de la estructura. Métodos directos. SHELXS.

Durante el experimento de difracción, las fases de las ondas difractadas no se pueden medir, porque sólo registra la intensidad integrada, I_{hkl} , siendo ésta proporcional a $|F_{hkl}|^2$, es decir, al módulo del factor de estructura al cuadrado. Esta limitación se conoce como el problema de las fases^[11], y la determinación de las fases perdidas es la clave para encontrar una solución estructural de un determinado material cristalino.

Para resolver el problema de las fases perdidas se han diseñado métodos para resolver las estructuras cristalinas de moléculas pequeñas (≈ 150 átomos en la unidad asimétrica) y estos son los métodos directos, implementados inicialmente por Karle y Hauptman (1953) ^[12], quienes establecieron los conceptos básicos y los fundamentos probabilísticos de los métodos directos, recibiendo el Premio Nobel en Química en 1985. En los métodos directos se intenta derivar las fases de los factores de estructuras directamente de las amplitudes observadas a través de relaciones matemáticas. En general, la fase y la amplitud de una onda son cantidades diferentes, pero en el caso de la difracción de los rayos-X es posible relacionar estas dos cantidades, considerando dos propiedades importantes de la función de densidad electrónica:

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

En la actualidad, existen programas que permiten la implementación de los métodos directos para obtener una solución al problema de las fases y así obtener un modelo de la estructura cristalina. Por ejemplo, el programa SHELX-97 [REF] el cual está constituido de una serie de programas ejecutables: 1) SHELXS que permite obtener una solución estructural por métodos directos utilizando el comando TREF, 2) SHELXL que es usado para el refinamiento estructural por métodos de mínimos cuadrados.

II.8. Refinamiento por Mínimos Cuadrados SHELXL ^[13]

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

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

La mayoría de los programas utilizados en el refinamiento estructural, realizan la comparación entre la amplitud de los factores de estructura calculado y observado, en lugar de los parámetros de los modelos en el espacio real, por lo tanto la cantidad que más comúnmente se minimiza para un refinamiento por mínimos cuadrados es la ecuación 7:

$$D = \sum_{hkl} w_{hkl} (|F_o|^2 - |kF_c|^2)^2 \quad \text{Ecuación 7}$$

Dónde:

F_o : factor estructura observado.

F_c : factor estructura calculado.

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

k : constante de escala.

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

Dentro de SHELX-97, el programa de SHELXL se encarga de ejecutar la rutina de refinamiento de la estructura por mínimos cuadrados y utiliza una función de peso estadístico que está dado por la ecuación 8.

$$w_{hkl} = \frac{1}{\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP} \quad \text{Ecuación 8} \quad P = \frac{[2F_c^2 + \max(F_o^2)]}{3} \quad \text{Ecuación 9}$$

Dónde:

σ : es error o desviación estándar asociado a la medida observada F_o

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

Cada vez que se introduce un ciclo de refinamiento en el programa se modifica un conjunto de parámetros, donde la calidad del refinamiento se sigue con la evaluación de las figuras de mérito que en SHELXL están definidos por las siguientes Ecuaciones 10 y 11:

$$R1 = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad \text{Ecuación 10}$$

$$wR = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w_i (F_o^2)} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad \text{Ecuación 11}$$

También se puede evaluar una medida de la bondad del ajuste (Goof o S) que está dada por la ecuación 12.

$$S = \text{Goof} = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n-p} \right\}^{1/2} \quad \text{Ecuación 12}$$

Dónde:

n: es el número de reflexiones independientes

p: es el número de parámetros refinados.

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

Una vez concluido el refinamiento y que se ha logrado la convergencia, es decir, los parámetros dejan de variar de ciclo en ciclo, se puede obtener información estructural fiables a partir del modelo refinado esto es: posiciones atómicas, factores de temperatura (isotrópicos y anisotrópicos), distancias, planos, ángulos de enlace y torsión, enlaces de hidrógeno, entre otros. El programa PLATON^[14], toma el modelo y calcula los parámetros geométricos del enrejado cristalino en particular para la representación tridimensional de la estructura, el programa DIAMOND^[15]; se representa la estructura molecular, el contenido de la celda unidad, el empaquetamiento cristalino y los patrones de enlace de hidrógeno.

II.9. Referencias bibliográficas

1. Wade, L. G., Pedrero, Á. M., & García, C. B. (2004). *Química orgánica* España: Pearson prentice hall.
2. Skoog, D. A., West, D. M., & Holler, F. J. (1997). *Fundamentos de química analítica* (Vol. 2). Reverté.
3. Martínez, A. (2009). La Mecánica Cuántica. Recuperado de <http://la-mecanica-cuantica.blogspot.com/2009/08/introduccion-a-la-cristalografia.html>
4. Martínez, A. (2009). La Mecánica Cuántica. Recuperado de <http://la-mecanica-cuantica.blogspot.com/2009/08/la-espectroscopia-de-rayos-x.html>
5. Atkins, P. W. (1998). *Química-Física*, Ediciones Omega. Sexta edición
6. Díaz de Delgado, G., Delgado, J. M. (1994). *Simetría y Difracción en Cristales*.
7. Amigó, J. M. (2002). La difracción de rayos X de materiales policristalinos desde la época del Profesor Amorós hasta la actualidad. *Boletín de la Real Sociedad Española de Historia Natural (Sección Geológica)*, 97, 97-112.
8. J. M. Delgado, G. Díaz de Delgado (2004). *Caracterización de materiales cristalinos mediante técnicas de difracción de rayos-X*.
9. Mora, A. J. (1994). Arquitectura de las Moléculas. *I Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química. Universidad de los Andes. Ediciones CELCIEC*, 1-24.
10. Willis, B., & Arndt, U. (1966). Single cristal diffractometry. Monografía de Cambridge en Física. Impreso en Inglaterra, Cambridge. Capítulo I. Pág.8
11. Sheldrick, G. M., edit by Moras, D.; Thierry A. D. (1992). Crystallographic Computing, IUCr y OUP, University Press, Oxford. UK. Pág. 145.
12. Karle, J., Hauptamn, H. (1950). The phases and magnitudes of the structures factors. *Acta Cryst.* 3, 181-187
13. Sheldrick, G. M. SHELX-97 Manual; Program for solution and refinement of the crystal structures from difracctometry. University of Göttingen. Alemania.
14. Spek, A. L. (2003). Single-crystal structure validation with the program PLATON. *Journal of Applied Crystallography*, 36(1), 7-13.
15. Brandenburg, K., & Berndt, M. (1999). DIAMOND, Version 2.1 e. *Crystal Impact GbR, Bonn, Germany*.

CAPITULO III

www.bdigital.ula.ve

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LA HIDANTOÍNA D,L-VALINA

III.1. Síntesis de la hidantoína D,L-valina.

La síntesis mostrada en la Figura III.1 se llevó a cabo solubilizando 4mmol de la D,L-valina (ALDRICH 99%) en 20 mL de agua destilada y se acidificó con dos gotas de HCl concentrado (37% v/v) hasta alcanzar un pH por debajo de su punto isoeléctrico (PI=6,0). A continuación se añadió 12 mmol KOCN (ALDRICH 96%) en una relación 1:3 respecto a la valina. La solución se sometió a calentamiento y agitación constante durante 4 horas a 60 °C. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar la solución, se acidificó nuevamente con HCl concentrado a pH 1 hasta la formación del N-carbamóilo; el precipitado se filtró y se lavó con abundante agua fría para evitar la solubilidad del compuesto. Una parte del precipitado del N-carbamóil-D,L-valina se disolvió en HCl (37% v/v) hasta alcanzar un pH ácido ($\text{pH} \approx 1-2$); se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas a 60 °C con agitación constante, obteniéndose la formación de un precipitado(hidantoína). Obtenido la hidantoína se procedió a recristalizarlo utilizando el método de evaporación lenta de solvente procediendo de la siguiente manera: en un vaso de precipitado, se disuelve el precipitado obtenido de la reacción en la mínima cantidad de una mezcla 1:1 de etanol: agua; se cubre el vaso de precipitado con película delgada de poliestireno; se hacen pequeños orificios en la película para propiciar la evaporación lenta del solvente a lo largo de un periodo prolongado hasta que obtienen cristales de tamaño adecuado; en el caso en estudio los cristales eran incoloros y de forma de paralelepípedos. Se seleccionaron los mejores cristales con tamaño adecuados para el análisis de difracción de rayos-X con la ayuda del microscopio de luz polarizada marca Nikon, modelo SMZ-U ZOOM 1:10 del Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.

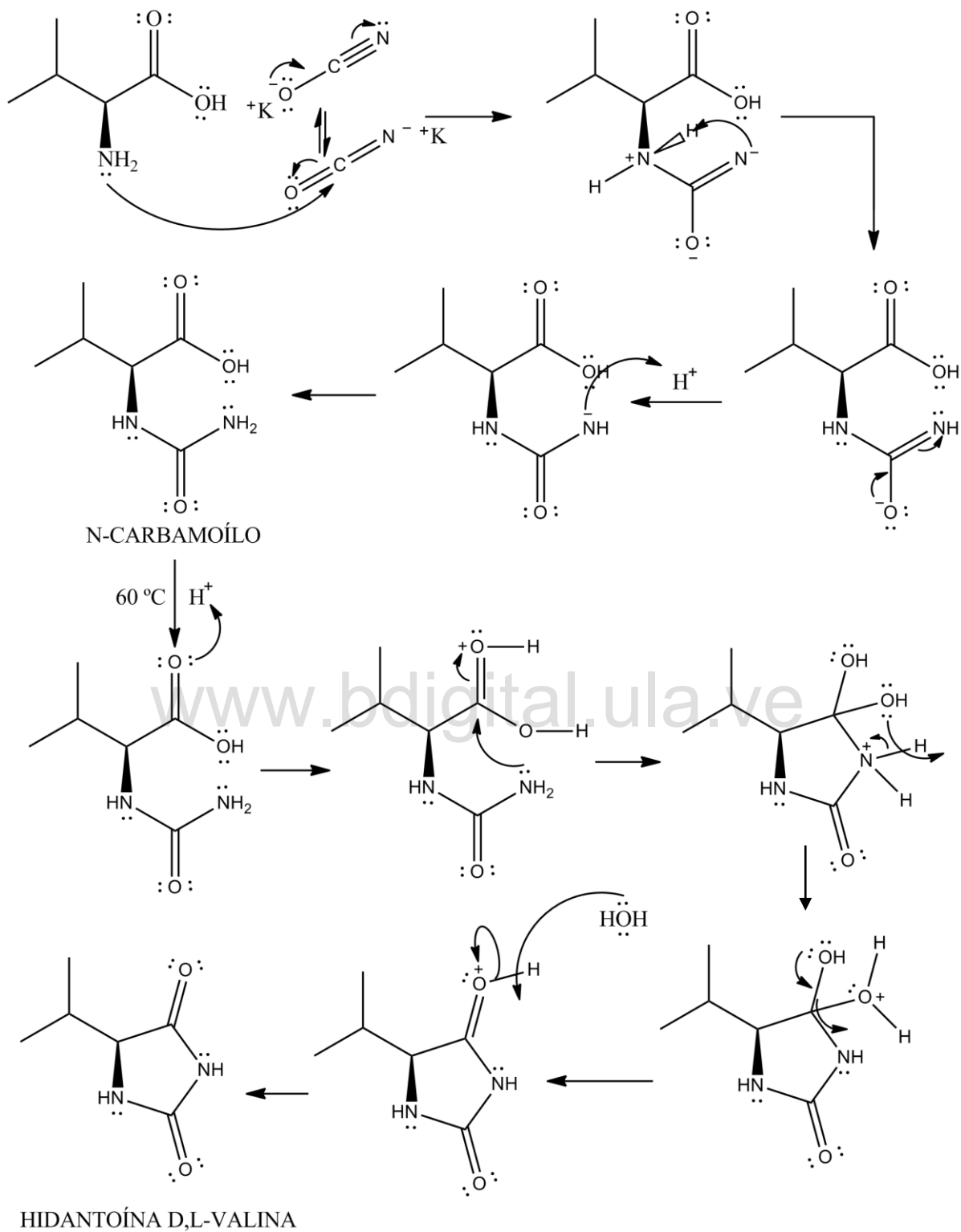


Figura III.1. Ruta de síntesis de la hidantoína D,L-valina compuesto en estudio

III.2. Caracterización de la hidantoína D,L-valina

La hidantoína obtenida se caracterizó mediante tres técnicas de análisis: espectroscopia FT-IR, difracción rayos-X en polvo y en monocristal.

III.2.1. Análisis por espectroscopia Infrarroja (FT-IR)

El estudio FT-IR se realizó en un equipo Perkin Elmer, serie 1600, utilizando pastillas de KBr; la pastilla se preparó mezclando la hidantoína con KBr en un mortero hasta formar una mezcla uniforme; luego suficiente cantidad de la mezcla se colocó en un troquel y se comprimió con una presión de 800 a 1000 Kg/cm². La Figura III.2 muestra el espectro FT-IR para el compuesto en estudio tal y como está reportado en la base de datos SDBS^[1], mientras que la Figura III.3 muestra el espectro experimental con su correspondiente asignación de las bandas vibracionales más relevantes contenidas en la Tabla III.1.

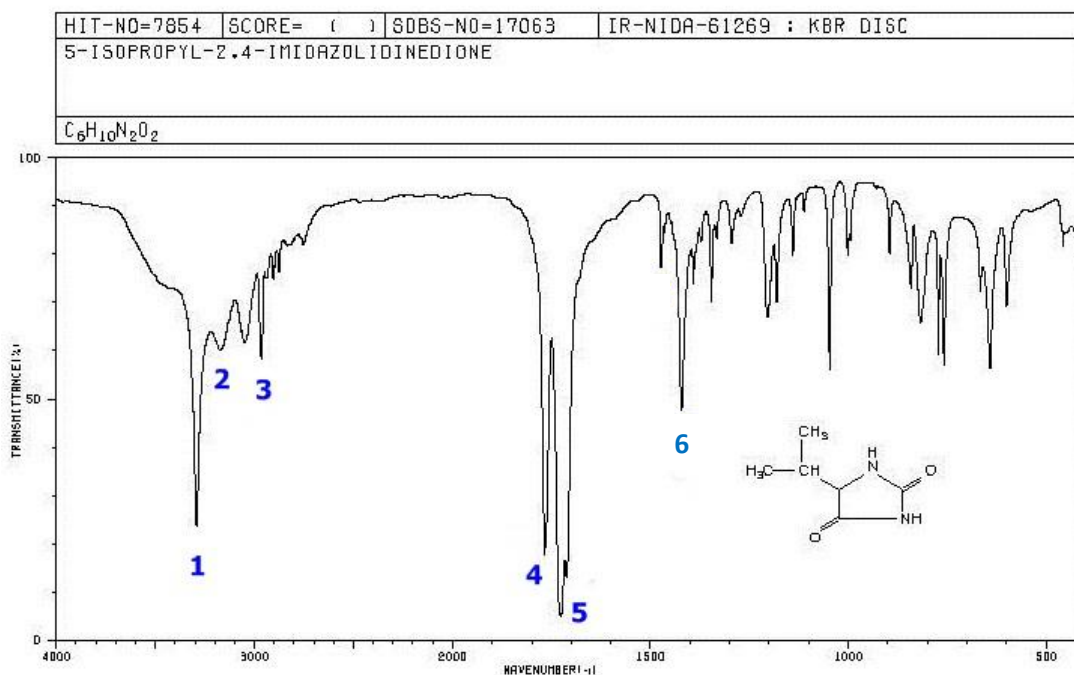


Figura III.2. Espectro FT-IR de la hidantoína D,L-valina. Reportado por la base de datos SDBS^[1]

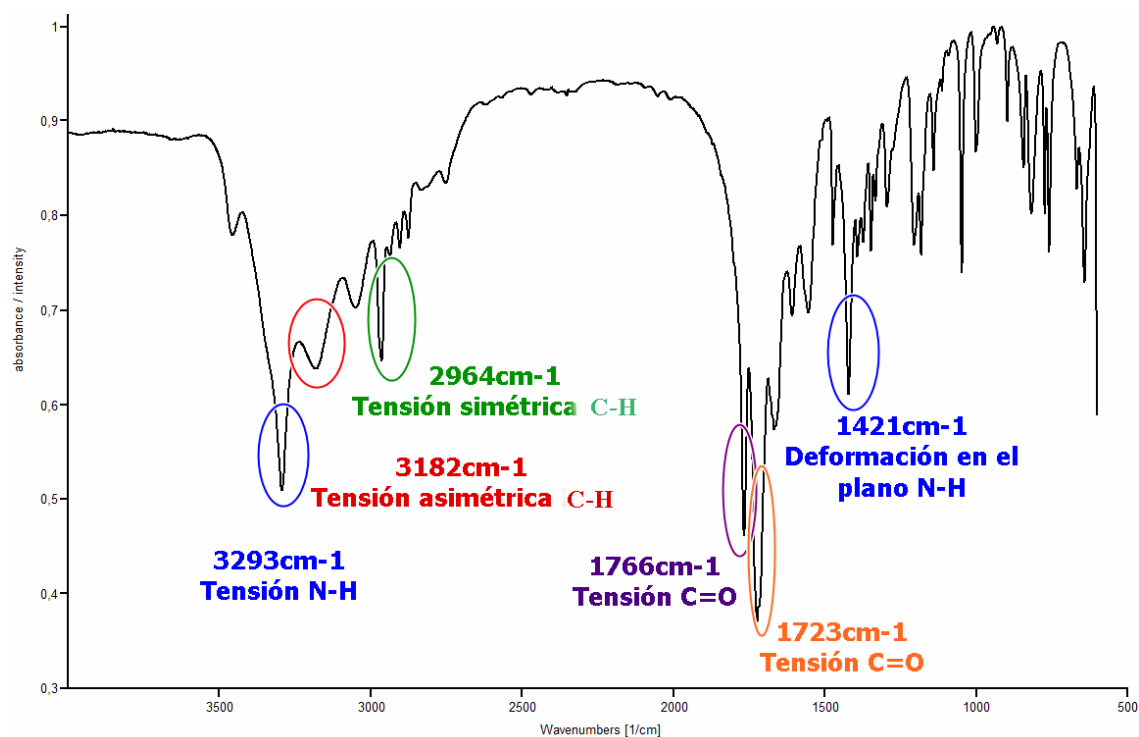


Figura III.3. Espectro IR experimental de la hidantoína D,L-valina

www.bdigital.ula.ve

Tabla III.1. Asignaciones de las bandas características de la hidantoína D,L-valina

Banda	Frecuencia (cm ⁻¹)	Asignación
1	3293	Tensión N-H
2	3182	Tensión asimétrica C-H
3	2964	Tensión simétrica C-H
4	1766	Tensión C=O
5	1723	Tensión C=O
6	1421	Deformación N-H en el plano

El espectro infrarrojo visto en la figura III.3 permite observar las señales de las vibraciones fundamentales de los grupos funcionales presentes en la hidantoína. En la tabla III.1 se resumen las bandas de absorción más significativas de dicho espectro; la tensión correspondiente al grupo imida N-H (ubicado dentro de los dos grupos carbonilos) se puede encontrar en 3293cm⁻¹. También se aprecian bandas de absorción que corresponden a vibraciones de tensión de los enlaces C-H de los metilos (CH₃) presentes en el grupo isopropil, tanto asimétrico como simétrico en 3182cm⁻¹ y 2964cm⁻¹.

En el espectro se observa las señales de las bandas correspondiente a la vibración de tensión de los dos grupos carbonilos C=O del compuesto en 1766cm^{-1} y 1723cm^{-1} ; la primera se debe al carbonilo unido a un solo nitrógeno, mientras que la de menor frecuencia se debe al carbonilo unido a los dos nitrógenos; el desplazamiento de esta banda a menor frecuencia se debe a la contribución de dos estructura de resonancia con los pares libres del nitrógeno, haciendo que el doble enlace del carbonilo se debilite alargando la distancia C=O y ensanchando la banda. Además, se aprecia la señal de flexión débil del grupo N—H a una frecuencia de 1421cm^{-1} .

III.2.2. Análisis por difracción de rayos-X en muestras policristalinas.

Para la medida y registro del difractograma de polvo a temperatura ambiente se utilizó el difractómetro SIEMENS D5005 equipado con un tubo de rayos-X con radiación $\text{CuK}\alpha$ del Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias, de la Universidad de Los Andes; dicho equipo tiene una geometría BRAGG-BRENTANO $\Theta:\Theta$, como se observa en la figura III.4. La muestra para este experimento se pulverizó utilizando un mortero de ágata.

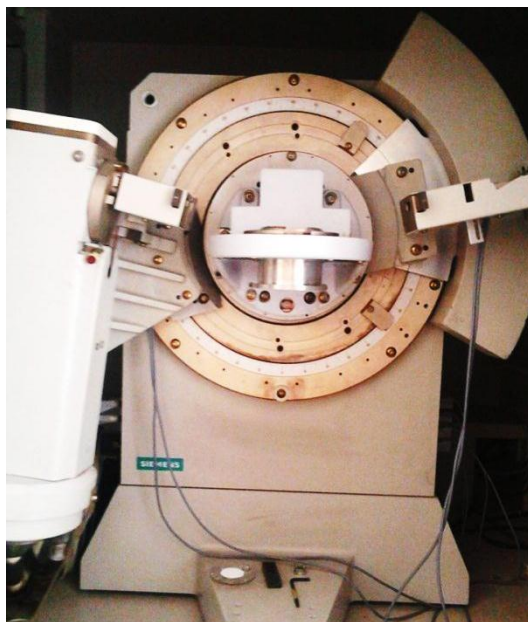


Figura III.4. Difractómetro SIEMENS D5005 con geometría Bragg-Brentano $\theta:\theta$

La toma de los datos se realizó en el rango de 5,00-65,00° en 2θ con pasos de 0,02° y un tiempo de conteo de 10s por paso.

Del patrón de difracción se escogieron los primeros 20 picos y se introdujeron en orden creciente de 2θ en el programa Dicvol06 ^[2], indicando que el compuesto cristaliza en una celda monoclinica con los parámetros de celda indicados en la tabla III.2, en donde también se indica las figuras de mérito del indexado: $M_{(20)}$ ^[3], que permite verificar la calidad del indexado y $F_{(20)}$ ^[4], que adicionalmente evalúa la calidad del patrón de difracción. La mejor solución se obtuvo extrayendo del conjunto de propuestas de celdas que arroja el programa Dicvol06 ^[2], aquella con el menor volumen y con las mejores figuras de mérito, es decir las de más alto valor (ver tabla III.2).

Tabla III.2. Parámetros de celda unidad obtenidos para la hidantoína D,L-valina

Hidantoína	a (Å)	b (Å)	c (Å)	β (°)	V (Å ³)	$M_{(20)}$	$F_{(20)}$
D,L-valina	5,4917	23,5226	6,2546	115,09	731,73	35,0	47,1 (0,0048)

En la tabla III.3 se muestra la lista de las 20 veinte primeras reflexiones del patrón de difracción en polvo con sus correspondientes índices *hkl*, sus distancias interplanares observadas y calculadas, ángulos de difracción 2θ observados y calculados, y las diferencias.

Tabla III.3. Indexado de las 20 primeras reflexiones del difractograma de la hidantoína D,L-valina

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	D_{OBS}	D_{CAL}	D_{OBS}-D_{CAL}	2Θ_{OBS}	2Θ_{CAL}	DIF. 2Θ
0	2	0	11,76501	1,176750	-0,00249	7,508	7,506	0,002
0	4	0	5,88226	5,88219	0,00007	15,049	15,049	0,000
1	2	0	5,10264	5,10458	-0,00194	17,365	17,358	0,007
0	0	1	4,97541	4,97465	0,00076	17,812	17,815	-0,003
1	3	0	4,59279	4,59255	0,00024	19,310	19,311	-0,001
1	2	-1	4,53218	4,53147	0,00071	19,571	19,574	-0,003
1	3	-1	4,16317	4,16183	0,00135	21,325	21,332	-0,007
1	4	0	4,08054	4,08040	0,00014	21,762	21,763	-0,001
0	4	1	3,79705	3,79813	-0,00108	23,409	23,402	0,007
1	5	0	3,61968	3,61967	0,00002	24,573	24,573	0,000
0	5	1	3,41762	3,41826	-0,00064	26,051	26,046	0,005
1	6	0	3,22417	3,22410	0,00007	27,644	27,645	-0,001
1	1	1	3,10898	3,10873	0,00025	28,690	28,692	-0,002
0	6	1	3,07915	3,07931	-0,00017	28,974	28,972	0,002
2	2	-1	2,98637	2,98694	-0,00058	29,895	29,889	0,006
0	8	0	2,94126	2,94070	0,00057	30,364	30,370	-0,006
0	7	1	2,78479	2,78474	0,00005	32,115	32,116	-0,001
2	3	0	2,66497	2,66409	0,00089	33,601	33,612	-0,012
2	6	0	2,29555	2,29603	-0,00048	39,212	39,204	0,008
0	10	1	2,12517	2,12661	-0,00144	42,502	42,472	0,030
1	7	-2		2,12629	-0,00112		42,479	0,023

Para confirmar los parámetros de celda encontrados por DicVol06, se realizó un refinamiento del patrón de difracción mediante el método Le Bail ^[5] utilizando el programa Fullprof ^[6]. Con este método se calcula un patrón calculado localizando las posiciones de las reflexiones con los parámetros de celda, modelando tanto la forma de los picos con una función de forma de pico del tipo pseudo-Voigt ^[6] como la radiación de fondo mediante una función polinómica con seis coeficientes en términos de cosenos ^[6]. La línea inferior casi plana en la Figura III.5, que representa la diferencia punto a punto entre el patrón observado y el patrón calculado, muestra el buen ajuste logrado y el correcto indexado del patrón de difracción.

Hidantoina D,L-valina

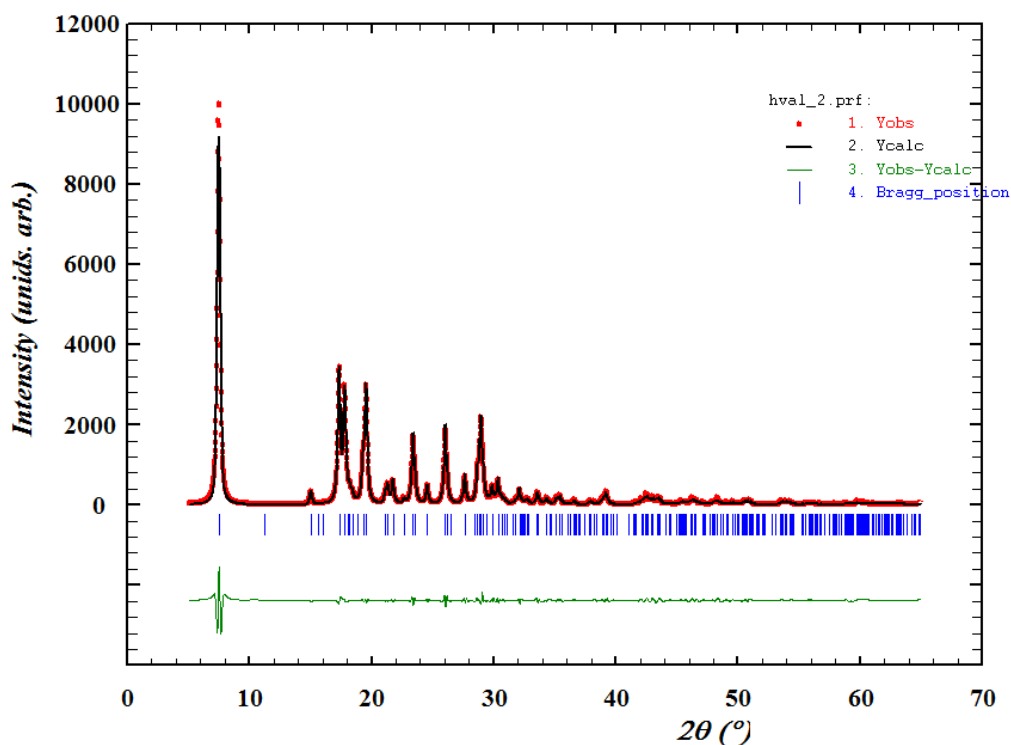


Figura III.5. Gráfica de intensidad versus 2θ del refinamiento Le Bail de los parámetros de celda para la hidantoina D,L-valina. Rojo: intensidad observada, negro: intensidad calculada, azul: posiciones de Bragg, verde: diferencia entre la intensidad observada y la calculada

III.3. Determinación y Refinamiento de la estructura de la Hidantoina D,L-valina

La toma de intensidad para la determinación estructural de la hidantoina D,L-valina, por difracción de cristal único se realizó en un Difractómetro Rigaku AFC-7S Bruker del Instituto de Investigaciones Científicas (IVIC), Altos de Pipe, Caracas.

La determinación de la estructura del compuesto en estudio se llevó a cabo por métodos directos utilizando para ello el programa SHELXS ^[7] con el comando TREF usado de manera estándar; mientras que el refinamiento estructural se llevó a cabo basándose en el método de mínimos cuadrados utilizando el programa SHELXL ^[7], de acuerdo al procedimiento que se muestra en la Figura III.6. De la mejor solución propuesta por SHELXS, se localizaron en el mapa de Fourier con coeficientes E todos los átomos no

hidrógeno. Luego se procedió a refinar sus posiciones atómicas y sus factores de temperatura isotrópicos. Se puede apreciar en la Tabla III.4 un resumen de los parámetros experimentales de la toma de datos.

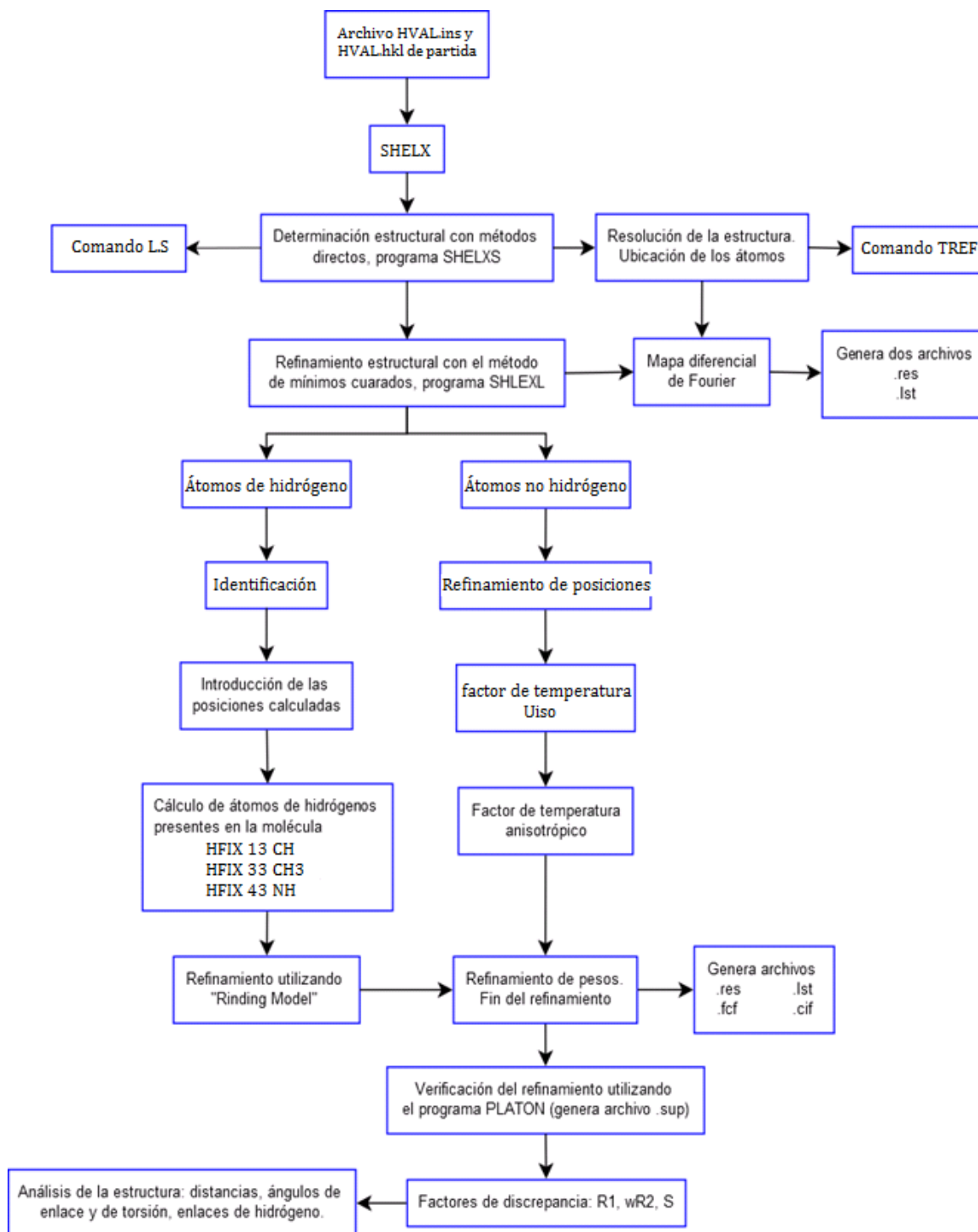


Figura III.6. Proceso de resolución y refinamiento estructural

Tabla III.4. Condiciones experimentales para la toma de datos cristalográficos de la hidantoína D,L-valina obtenidos por difracción de rayos-X de cristal único

Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P21/c (No. 14)
a/Å	5,493(3)
b/Å	23,53(2)
c/Å	6,254(3)
β	115,09(4)
V/Å³	732,1(9)
Formula química	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂
Peso fórmula	142,16
Z	4
ρ_(calc) (g/cm³)	1,290
Difractómetro	Rigaku AFC-7S
F(000)	304
Radiación	MoKα
Longitud de onda λ/(Å)	0,71070
2θ min. - 2θ max.	1,7; 28,1
Reflexiones totales	5241
Reflexiones únicas	1237
R_{int}, R_σ	0,065; 0,0526
Temperatura (°K)	293
$R_{int} = \frac{\sum F_0^2 - \langle F_0^2 \rangle }{\sum F_0^2} \qquad R_{\sigma} = \frac{\sum \sigma(F_0^2)}{\sum F_0^2}$	

(Nota: Estas ecuaciones se aplican a reflexiones simétricamente equivalentes con factores de estructura Fo y medidas de manera redundante durante la toma de datos).

Se midieron 5241 reflexiones, 63 rechazadas, con índices *h*, *k*, *l* máximos de 7, 27 y 7, con 2θ máximos igual a 56,25°. Después de promediar las reflexiones equivalentes se redujeron a 1237 reflexiones únicas, de las cuales 920 fueron observadas con $F^2 > 2\sigma(F^2)$.

El refinamiento isotrópico de todos los átomos no hidrógeno convergió a factores de confiabilidad R₁=0,2025. Luego se realizó el refinamiento anisotrópico que convergió a valores de confiabilidad a R₁=0,1464. En este punto se colocaron los átomos de hidrógeno en posiciones calculadas utilizando los comandos HFIX tal y como se muestra en el flujograma de la Figura III.5, para la asignación de átomos de hidrógeno idealizados de los

grupos metínicos (CH), metílicos (CH₃) del grupo isopropilo y el grupo (NH), con el fin de generar las posiciones de los átomos de hidrógeno por constricción geométrica (ver tabla III.5 de comandos). Para los átomos hidrógeno solo se refinaron sus factores de temperatura isotrópicos utilizando el modelo de cabalgadura o “riding model” donde el hidrógeno tiene un factor de temperatura que cabalga sobre el átomo no hidrógeno al que está unido; por lo tanto su movimiento térmico en el cristal es idéntico al del átomo vecino al que está unido y, por ser un átomo terminal, su U_{iso} es 1,5 veces el U_{iso} del átomo no hidrógeno sobre el que cabalga, sea este un carbono o un nitrógeno. Finalmente, se cambió el esquema de peso estadístico W hasta lograr convergencia total. El último mapa de diferencia de Fourier mostró el pico más alto y el hueco más profundo con densidades electrónicas de + 0,178 y - 0,184 electrón/Å³, respectivamente. Esto indica que toda la densidad electrónica ha sido correctamente asignada. En el último ciclo de refinamiento los valores de confiabilidad R_1 convergieron a 0,0760. El número total de parámetros refinados fue de 92. El refinamiento del modelo convergió a valores de los factores de confiabilidad que nos permiten decir que el modelo concuerda con la estructura real y estos se encuentran resumidos en la Tabla III.6. Finalmente, la representación gráfica de la estructura se realizó utilizando el programa DIAMOND [3]. Los aspectos geométricos de la estructura molecular y del empaquetamiento cristalino del compuesto en estudio se evaluaron con la ayuda del programa PLATON.

Tabla III.5. Comandos para la asignación de átomos de hidrógenos en la estructura de la hidantoína D,L-valina

Comando	Grupo
HFIX 13	Csp ² -H
HFIX 43	N-H
HFIX 33	Csp ³ -H

Una vez concluido el refinamiento estructural se obtuvieron los siguientes valores de confiabilidad R_1 , wR_2 y S , a continuación se presenta dichos valores:

Tabla III.6. Factores de confiabilidad obtenidos del refinamiento de la hidantoína D,L-valina

Determinación	SHELXS-02 Métodos Directos
Refinamiento	SHELXL-02 Mínimos Cuadrados
N ^o Reflexiones/N ^o de Parámetros refinados	1237/92
R (F) [I>4σ(I)]	0,0760
w R (F ²)	0,2128
GOF	1,22
Δρ _{min} /e.Å ⁻³	-0,184
Δρ _{max} /e.Å ⁻³	0,178

$$R1 = \frac{\sum (|Fo| - |Fc|)}{\sum (|Fo|)} \quad wR = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w_i (F_o^2)^2} \right\}^{1/2} \quad Goof = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - P} \right\}^{1/2}$$

III.4. Análisis estructural cristalino de la hidantoína D,L-valina

La hidantoína D,L-valina cristaliza en un sistema monoclinico en un grupo espacial P2₁/c (No. 14), centro simétrico, con 4 unidades fórmula por celda unidad (Z=4). La unidad asimétrica está constituida por un anillo heterocíclico de cinco miembros; con dos grupos carbonilos en las posiciones 2 y 4, dos nitrógenos en las posiciones 1 y 3 y sustituido en la posición 5 por un grupo isopropilo, forma un enlace de hidrógeno no convencional entre el grupo isopropilo y el anillo hidantóico; como se muestra en la figura III.7.

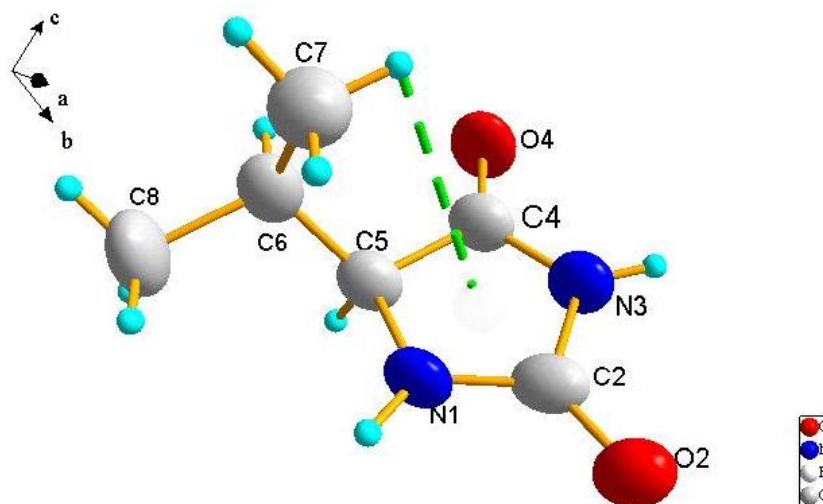


Figura III.7. Unidad asimétrica y etiquetado para cada átomo de la Hidantoína D,L-valina

En la Tabla III.7 se muestran las posiciones atómicas en coordenadas fraccionarias de los átomos no hidrógeno y los factores de temperatura isotrópicos. Todos los elipsoides de temperatura fueron analizados usando el programa Platón, no encontrándose evidencia alguna de movimiento térmico anómalo asociado al desorden de los grupos terminales CH₃, aparte del ligero movimiento térmico vibracional correspondiente al grupo CH₃ del carbono C8 como lo evidencia su elipsoide de temperatura; por el contrario, el grupo CH₃ terminal del carbono C7 muestra un elipsoide propio del movimiento isotrópico probablemente atribuido al anclaje de este grupo terminal por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular no convencional del tipo C—H···π (Ver tabla III.17). Este enlace de hidrógeno es carácter débil pero suficientemente importante como para modificar el comportamiento térmico del segundo grupo terminal CH₃ del isopropilo.

En la Tabla III.8 se muestra los factores de temperatura anisotrópicos. La Tabla III.9 contiene las posiciones atómicas y factores de temperatura isotrópicos para los átomos de hidrógeno, cuyas posiciones fueron calculadas siguiendo el modelo del “átomo cabalgando”.

Tabla III.7. Posiciones atómicas y factores de temperatura isotrópicos de los átomos no hidrógeno de la hidantoína D,L-valina

Átomo	x (Å)	y (Å)	z (Å)	U _{eq} Å ²
O2	0,4013(7)	0,48318(10)	0,6952(6)	0,0581(11)
O4	-0,0612(8)	0,40599(12)	1,0810(6)	0,0682(14)
N1	0,0448(7)	0,42126(11)	0,5750(6)	0,0491(13)
N3	0,2126(7)	0,45114(12)	0,9422(6)	0,0517(13)
C2	0,2350(9)	0,45447(13)	0,7297(8)	0,0487(15)
C4	0,0038(9)	0,41792(14)	0,9236(8)	0,0511(16)
C5	-0,1321(9)	0,39872(14)	0,6719(7)	0,0487(16)
C6	-0,1785(10)	0,33451(15)	0,6428(8)	0,0556(16)
C7	0,0831(11)	0,30178(17)	0,7326(10)	0,074(2)
C8	-0,3647(12)	0,3194(2)	0,3890(10)	0,075(2)

$$\text{Nota: } \langle U \rangle_{eq} = \frac{8}{3} \pi^2 (U_{11} h^2 a^{*2} + U_{22} k^2 b^{*2} + U_{33} l^2 c^{*2} + 2U_{13} h l a^* c^* \cos \beta^*)$$

Tabla III.8. Factores de temperatura anisotrópico de los átomos no hidrógeno de la hidantoína D,L-valina

Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
O2	0,072(2)	0,0637(15)	0,051(2)	-0,0008(11)	0,038(2)	-0,0056(13)
O4	0,086(3)	0,093(2)	0,037(2)	-0,0063(13)	0,037(2)	-0,0179(16)
N1	0,062(3)	0,0611(18)	0,030(2)	-0,0017(12)	0,025(2)	-0,0030(13)
N3	0,065(3)	0,0599(18)	0,036(2)	-0,0063(12)	0,027(2)	-0,0062(14)
C2	0,064(3)	0,0475(18)	0,044(3)	0,0045(14)	0,032(3)	0,0096(15)
C4	0,061(3)	0,058(2)	0,040(3)	-0,0003(14)	0,027(3)	0,0021(15)
C5	0,051(3)	0,061(2)	0,040(3)	0,0011(15)	0,025(2)	0,0032(15)
C6	0,059(3)	0,068(2)	0,044(3)	-0,0033(17)	0,026(3)	-0,0076(17)
C7	0,088(4)	0,061(2)	0,065(4)	-0,0008(19)	0,025(4)	0,005(2)
C8	0,067(4)	0,093(3)	0,054(4)	-0,015(2)	0,014(3)	-0,020(2)

Tabla III.9. Posiciones atómicas y parámetros de temperatura isotrópicos para los átomos de hidrógeno de la hidantoína D,L-valina

Átomo	x (Å)	y (Å)	z (Å)	$U_{\text{iso}} \text{Å}^2$
H1	0,02930	0,41410	0,43490	0,0590
H3	0,31830	0,46810	1,06970	0,0620
H5	-0,30620	0,41800	0,59600	0,0590
H6	-0,27050	0,32340	0,74070	0,0670
H7A	0,19250	0,31220	0,89360	0,1110
H7B	0,17660	0,31060	0,63730	0,1110
H7C	0,04610	0,26180	0,72380	0,1110
H8A	-0,52750	0,34110	0,33970	0,1130
H8B	-0,40670	0,27960	0,37890	0,1130
H8C	-0,27760	0,32790	0,28840	0,1130

La figura III.8, muestra el pseudo-plano que pasa por los átomos con hibridación sp^2 N1, C1, O1, N2, C2 y O2 que forman parte del anillo heterocíclico. Nótese que ellos descansan sobre el plano con pequeñas desviaciones encontrándose que el C4 muestra la mayor desviación del plano de 0,025 (4) Å. El carbono C5, con hibridación sp^3 , completa el anillo hidantóico y está muy cerca del plano con una desviación de tan solo 0,118 (4) Å. Las desviaciones de la planaridad del anillo también pueden ser evaluadas con los ángulos torsionales alrededor del anillo mostrados en la tabla III.12, en particular, el ángulo torsional N1-C2-N3-C4 con un valor de 2,4(4)° muestra la casi planaridad del anillo hidantóico. La figura III.7 también muestra el ángulo que forma el enlace C5-C6, que une el grupo isopropilo al anillo, con un valor de 42,3(2)°.

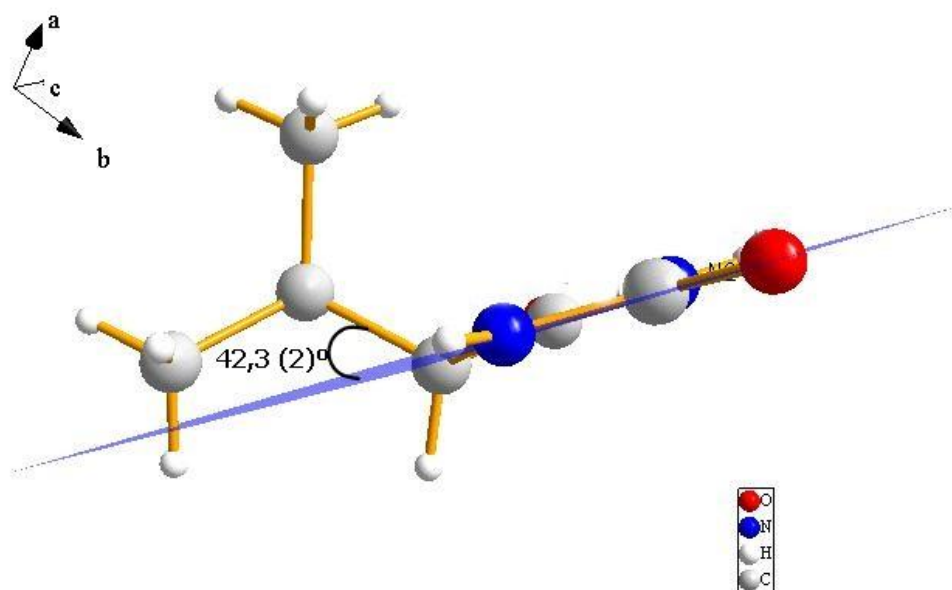


Figura III.8. Conformación plana que adopta el anillo de la hidantoína D,L-valina

Las distancias de enlace, los ángulos de enlace y los ángulos de torsión del compuesto hidantoína D,L-valina se muestran en las tablas III.10, III.11 y III.12, respectivamente.

Tabla III.10. Distancias de enlace de la hidantoína D,L-valina

Átomos	Distancia de enlace (Å)	Átomos	Distancia de enlace (Å)
O2-C2	1,227(6)	C6-C8	1,522(7)
O4-C4	1,214(6)	C5-H5	0,9800
N1-C2	1,335(6)	C6-H6	0,9800
N1-C5	1,446(6)	C7-H7A	0,9600
N3-C2	1,388(6)	C7-H7B	0,9600
N3-C4	1,352(6)	C7-H7C	0,9600
N1-H1	0,8600	C8-H8A	0,9600
N3-H3	0,8600	C8-H8B	0,9600
C5-C6	1,530(5)	C8-H8C	0,9600
C6-C7	1,513(8)		

Tabla III.11. Ángulos de enlace no hidrógeno de la hidantoína D,L-valina

Átomos	Ángulo de enlace (°)	Átomos	Ángulo de enlace (°)
C2-N1-C5	111,7(4)	O4-C4-C5	126,6(4)
C2-N3-C4	111,5(4)	C4-C5-C6	114,0(3)
N1-C2-N3	107,5(4)	N1-C5-C6	114,8(4)
O2-C2-N3	125,1(4)	N1-C5-C4	101,9(4)
O2-C2-N1	127,4(4)	C5-C6-C7	112,0(4)
O4-C4-N3	126,5(4)	C5-C6-C8	111,1(3)
N3-C4-C5	107,0(4)	C7-C6-C8	112,4(4)



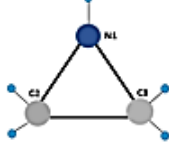
Tabla III.12. Ángulos de torsión del anillo hidantóico de la hidantoína D,L-valina

Átomos involucrados	Ángulo (°)
C5-N1-C2-N3	6,0(4)
C4-N3-C2-N1	2,4(4)
C2-N3-C4-C5	2,0(4)

Los grupos carbonilos del anillo hidantóico muestran distancias de enlace diferentes; la distancia C2—O2 es de 1.227(6) Å, siendo más larga que la del C4—O4 de 1.214(6) Å; esta diferencia de distancia de enlace se debe al efecto resonante que existe entre el par de nitrógenos vecinos al carbonílico C2=O2; el C2 se encuentra compartiendo dos estructuras de resonancia que corresponden a la formación de dobles enlaces entre el C2—N1 y C2—N3 debilitando el carácter de doble del respectivo carbonilo; este efecto se observa en el espectro FT-IR (ver Figura III.1), con un ensanchamiento en la banda de tensión del grupo C2=O2 desplazada a 1723cm⁻¹. En el caso del carbonilo C4=O4 el efecto resonante solo ocurre con el nitrógeno N3 vecino, por lo que no se ve tan afectado como el carbonilo del grupo ureido, pero cuyo enlace C4—O4 también se alarga si se toma en cuenta el valor de referencia para enlaces C=O que es 1,18 Å para el gas CO₂.^[8]

Se conoce que las distancias de enlaces sencillo y doble del C—N reportados son, en promedio, 1,47 Å y 1,29 Å ^[8]. En la tabla III.10, se muestra estas distancias para el compuesto en estudio; en particular, los enlaces C2—N1, C2—N3 y C4—N3, poseen distancias de 1,337(5) Å, 1,389(6) Å y 1,354(6) Å, respectivamente, diferentes a las distancias reportadas. Es evidente que los valores arrojados para el cristal en estudio son intermedios entre enlaces sencillos y enlaces dobles. Por otra parte, los átomos N1, C2, N3 C4, O2 y O4 presentan hibridación sp², y el átomo C5 presenta hibridación sp³; en consecuencia, se esperaba que las distancias de enlace y ángulos para estos átomos del anillo correspondan a las características geométricas de los orbitales sp² y sp³; esto no se observa en la estructura estudiada, evidenciando la elevada deslocalización de carga detectada en el anillo heterociclo; por lo tanto, no se puede considerar que los átomos en este anillo presentan hibridaciones puras sp² y sp³, sino situaciones intermedias. Además, todos los ángulos de enlace en el anillo heterociclo mostrados en la tabla III.11 permiten predecir que el anillo se encuentra tensionado, ya que los ángulos ideales para hibridación sp² y sp³ son de 120° y 109,5°, respectivamente; en el compuesto estudiado los ángulos de enlace en el anillo heterocíclico son menores a los esperados. Estos anillos con distancias de enlace atípicas y ángulos de enlaces cerrados son anillos tensionados y ejemplos de ellos se muestran en la Tabla III.13.

Tabla III.13. Algunas distancias y ángulos de enlace de ciclos tensionados ^[9,10]

Tipo de análisis	Ácido (S)-(-)-4-oxo-2-azetidinocarboxílico	Ácido 3-azetidinocarboxílico	Aziridina
Distancia N1-C3(Å) N1-C1(Å) N1-C2(Å) Ángulos C-N-C(°) N1-C1-C2(°) N1-C2-C1(°) N1-C2-C3(°)	 1.378 1.483 94.7 87.9	 1.462 1.460 90.4 92.6	 1.467 59.8 60.1

En la tabla III.13, se observa que el ángulo C—N—C del ácido (S)-(-)-4-oxo-2-azetidinocarboxílico ^[9], ácido 3-azetidinocarboxílico ^[9] y la aziridina ^[10] son de 94.7°, 90.4° y 59.8°, respectivamente, por lo que se desvían del ángulo tetraédrico ideal, 109.5°, en 14.8°, 19.1° y hasta 49.7°, respectivamente. Por otra parte, también se desvían del ángulo correspondiente a la hibridación sp³ ideal del nitrógeno, 120°, en 25.3°, 29.6° y 60.2°, respectivamente, por lo que, al igual que el anillo hidantóico en estudio, existe tensión en los anillos de estos compuestos heterocíclicos.

La estructura en estudio se comparó con tres hidantoínas de la base de datos cristalográficos de Cambridge (CSD, versión 5.38; Mayo 2017) ^[11] y con la 1,5,5-trimetilhidantoína estudiada por Fonseca ^[12] en su reciente tesis de grado. En tabla III.14 se muestran las cuatro estructuras de hidantoínas y el compuesto en estudio; la hidantoína de la glicina ^[13], sin sustituyentes en el anillo (patrón), y el resto con sustituyentes similares tanto en posición 1 como en posición 5 del anillo hidantóico, ellas son: la 5,5-dimetilhidantoína ^[14], la 1,5,5-trimetilhidantoína ^[12], la 5-isopropilhidantoína

monohidratada ^[15] y 5-isopropilhidantoína (hidantoína D,L-valina), compuesto objeto de este estudio. Las tablas III.15 y III.16 muestran las distancias y ángulos de enlace de cada hidantoína; además se observa el efecto sobre la asimetría del anillo por la presencia de sustituyentes en el anillo. Como se observa en la tabla III.16, tanto para la hidantoína de la glicina (no sustituida), como para las hidantoínas sustituidas los ángulos de enlace presentan valores similares propios de anillos tensionados; mientras que analizando los enlaces, en el anillo hidantóico se observa un cambio en el patrón de asimetría entre la hidantoína de la glicina y las sustituidas por grupos metilo e isopropilo, siendo el enlace más afectado por la sustitución del anillo hidantóico el correspondiente al enlace N1—C2 que se acorta comparado con al anillo no sustituido del derivado de la glicina, con una diferencia de 0,04 Å. Además, las distancias de los enlaces del anillo de la hidantoína de la glicina son más largas que los que presentan sustituciones en el anillo; para la hidantoína en estudio el átomo C5 del anillo se une al N1 a una distancia de 1,446 Å, a su vez se une al C4 a una distancia de 1.498(6) Å, estas son más cortas que la mismas distancias observadas en la hidantoína de la glicina cuyas distancias de enlace son 1,457 (33)Å para N1—C5 y 1.513(3)Å para C5—C4.

www.bdigital.ula.ve

Tabla III.14. Estructura molecular de hidantoínas reportadas en la CSD ^[13,14,15,16] y la 1,5,5-trimetilhidantoína ^[12]

Hidantoínas	Unidad asimétrica
Hidantoína de la glicina (PAHYO)	
5,5-dimetilhidantoína	
1,5,5-trimetilhidantoína	
Hidantoína L-valina monohidratada (GARGEN)	
Hidantoína D,L-valina	

Tabla III.15. Distancias de enlace reportadas para el heterociclo de las hidantoínas reportados en la CSD ^[13,14,15,16] y la 1,5,5-trimetilhidantoína ^[12]

Átomos	Hidantoína de la glicina(Å)	5,5-dimetil hidantoína(Å)	1,5,5-trimetil hidantoína(Å)	Hidantoína L-valina monohidratada(Å)	Hidantoína D,L-valina(Å)
C2-O2	1,222	1,227	1,219	1,226	1,227
C4-O4	1,225	1,204	1,208	1,210	1,214
N1-C2	1,371	1,330	1,336	1,329	1,335
N3-C2	1,393	1,380	1,386	1,384	1,388
N3-C4	1,367	1,363	1,352	1,357	1,352
N1-C5	1,457	1,460	1,452	1,454	1,446

Nota: Columna sombreada en azul corresponde a la hidantoína objeto de este estudio.

Tabla III.16. Ángulos de enlace reportados para el heterociclo de las hidantoínas reportados en la CSD ^[13,14,15,16] y la 1,5,5-trimetilhidantoína ^[12]

Átomos	Hidantoína de la glicina(°)	5,5-dimetil hidantoína(°)	1,5,5-trimetil hidantoína(°)	Hidantoína L-valina monohidratada(°)	Hidantoína D,L-valina(°)
C5-N1-C2	109,4	113,4	112,6	112,5	111,7
N1-C2-N3	107,4	107,7	107,8	107,6	107,5
C2-N3-C4	111,7	111,8	111,7	111,8	111,5
O2-C2-N1	128,2	127,7	127,0	128,3	127,4
O2-C2-N3	124,4	124,4	125,0	124,0	125,1
O4-C4-N3	125,3	126,7	127,0	126,4	126,5
O4-C4-N3	127,9	126,1	125,8	126,8	126,6

Nota: Columna sombreada en azul corresponde a la hidantoína objeto de este estudio

El átomo C5 en la estructura de la hidantoína de la D,L-valina une el anillo hidantóico con el grupo isopropilo. y al poseer hibridización sp^3 puede generando torsión de la molécula alrededor del enlace C5—C6. Esta rotación alrededor de C5 permite que la molécula pueda estabilizarse en distintas disposiciones espaciales en el estado sólido, inducida muchas veces a la rotación alrededor de ese carbono para favorecer la formación

de enlaces de hidrógeno. Por otro lado, este átomo de carbono posee quiralidad que propicia la formación de enantiómeros, por este motivo se analiza a continuación los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de la hidantoína de la DL-valina.

III.5. Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina

En la tabla III.17, se puede observar los tipos de enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina de la hidantoína D,L-valina, que es evaluados utilizando la teoría de grafos.

Tabla III.17. Distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno presentes en la hidantoína D,L-valina

D—H···A	D—H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D—H···A (°)	Código de Simetría
N1—H1···O2	0,8600	1,9800	2,817(5)	164,00	<i>I-x, I-y, 2-z</i>
N3—H3···O4	0,8600	2,0600	2,912(5)	171,00	<i>x, y, -I+z</i>
C7—H7A···π*	0,9600	2,8500	2,9970(5)	89,00	<i>x, y, z</i>
C5—H5···O2*	0,9800	2,4800	3,2950(7)	140,00	<i>-I+x, y, z</i>

*Interacciones tipo enlaces de hidrógeno no convencionales

La estructura cristalina de la hidantoína D,L-valina se estabiliza a través de la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares del tipo N3—H3···O2, formando un dímero amida-amida como se observa en la figura III.9, definido por un grafo del tipo $R_2^2(8)$, que permite observar un anillo que está formado por dos aceptores y dos donadores, y ocho átomos involucrados en el anillo.

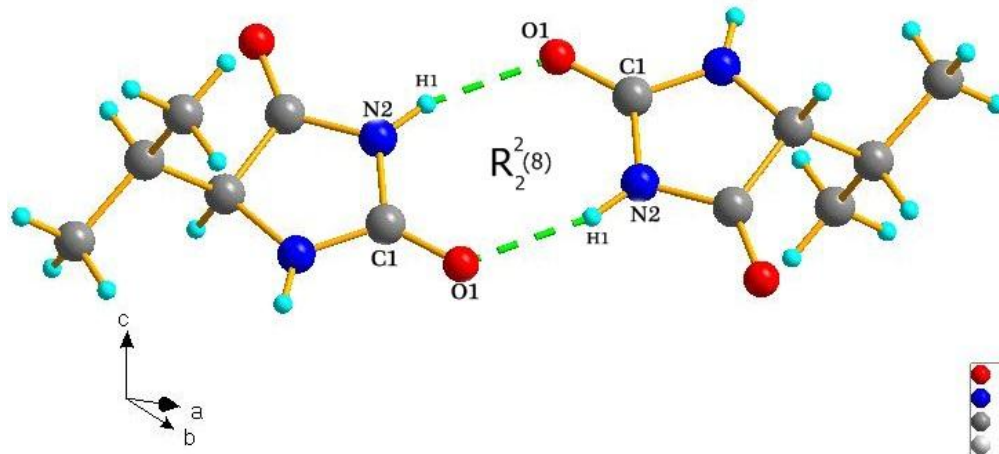


Figura III.9. Representación de la estructura cristalina de la hidantoína D,L-valina. Interacción del tipo enlace de hidrógeno N2—H1···O1, Grafo $R_2^2(8)$

En la figura III.10, se observa un grafo del tipo $C(5)$, formado por una interacción intermolecular del tipo N1—H1···O4, constituido por un aceptor y un donador de enlace de hidrógeno que construye cadenas lineales que se repite cada 5 átomos, y que corre a lo largo de la dirección [100].

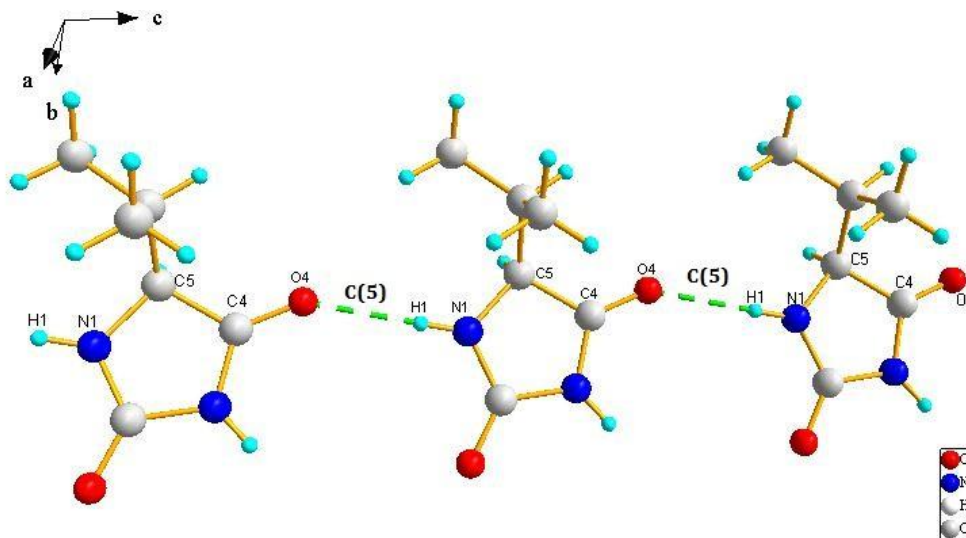


Figura III.10. Grafo $C(5)$ de la estructura cristalina de la D,L-valina.

Tipo de interacción N1—H1···O2

En la figura III.11, se aprecia un grafo de segundo orden $R_4^4(16)$, constituido por interacciones $N1-H1\cdots O2$ y $N2-H2\cdots O1$, y por cuatro aceptores y cuatro donadores de enlaces de hidrógeno, formando un ciclo que involucra cuatro moléculas vecinas y 16 átomos en total.

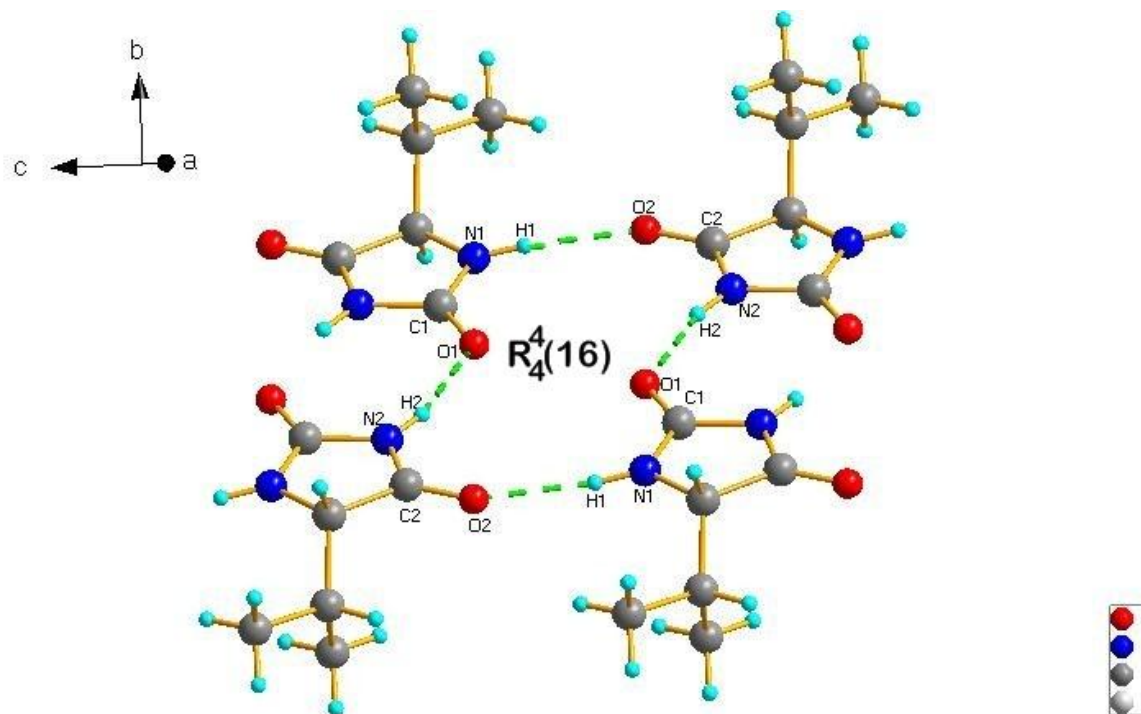


Figura III. 11. Patrón de enlace de hidrógeno de la hidantoína D,L-valina: Grafo $R_4^4(16)$

En la figura III.12, se observan los tres tipos de grafos presentes en el empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina.

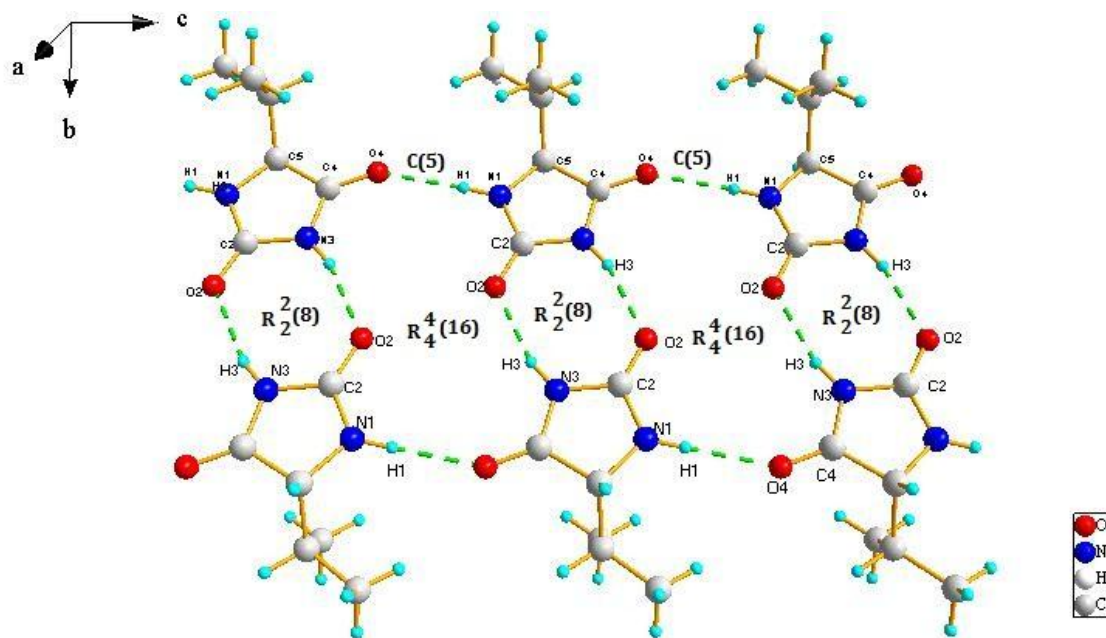


Figura III.12. Patrones de enlaces de hidrógeno de la hidantoína D,L-valina

La tabla III.17 se muestran dos interacciones no convencionales presentes en la hidantoína D,L-valina, en ella se destaca la formación de un enlace de hidrógeno no convencional del tipo $C7-H7A \cdots \pi$ en el que el grupo isopropilo está anclado a la nube π del anillo hidantóico a una distancia de $2,997(5)\text{\AA}$ (ver figura III.13). Así como la formación del enlace de hidrógeno no convencional $C5-H5 \cdots O2$, el cual permite mantener unidas las cadenas de dímeros a una distancia de $2,4800\text{\AA}$ (ver figura III.14). La tabla III.18, se generan interacciones $\pi \cdots \pi$ entre los anillos hidantóicos a una distancia de $4,571(4)\text{\AA}$. Las Figuras muestran estas interacciones que contribuyen a la conformación molecular y empaquetamiento de la estructura.

Tabla III.18. Interacciones π — π presentes en el empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina

Interacción	Distancia (Å)	Deslizamiento (Å)	Simetría
π — π	4,571(4)	3,274	-x, 1-y, 1-z

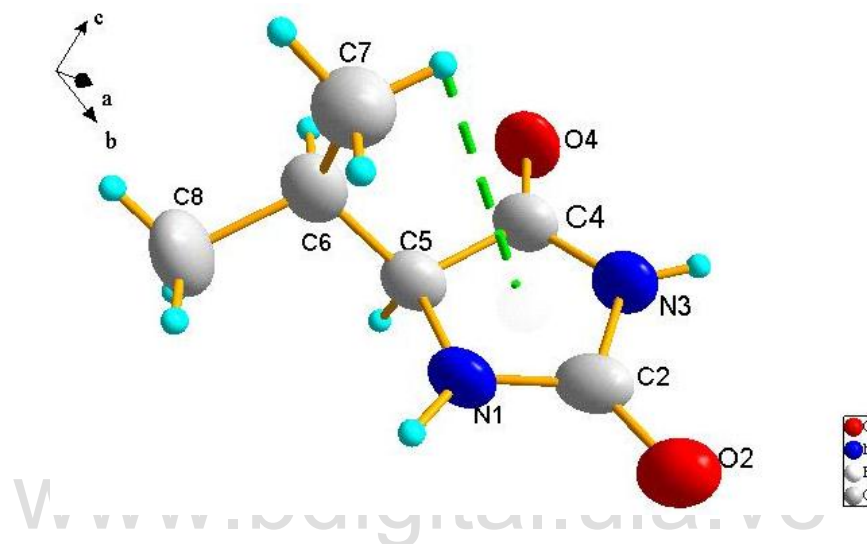


Figura III.13. Patrón de enlaces de hidrógeno no convencional del tipo C7—H7A \cdots π

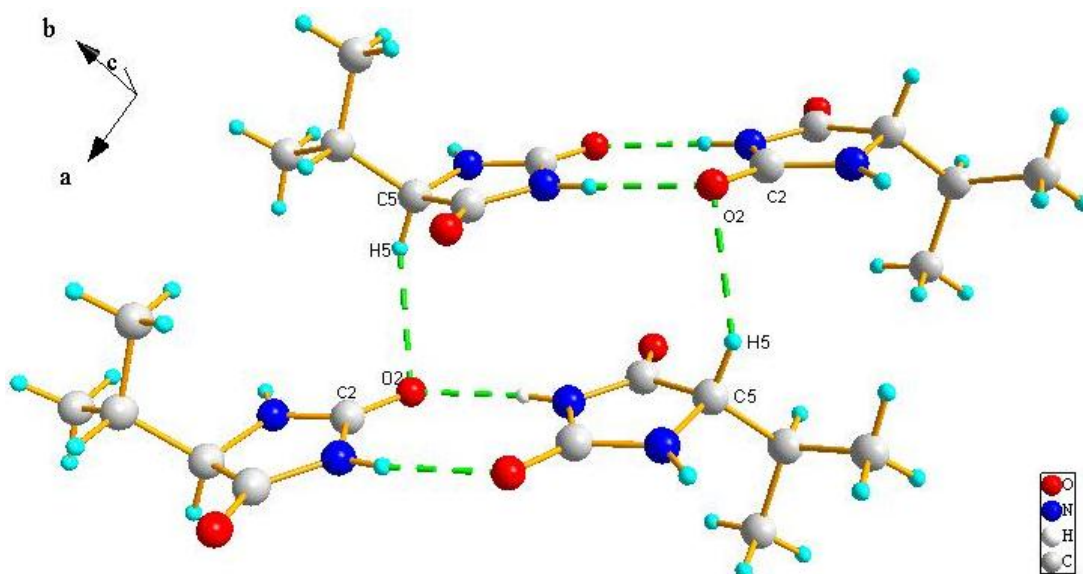


Figura III.14. Patrón de enlaces de hidrógeno no convencional de C5—H5 \cdots O2

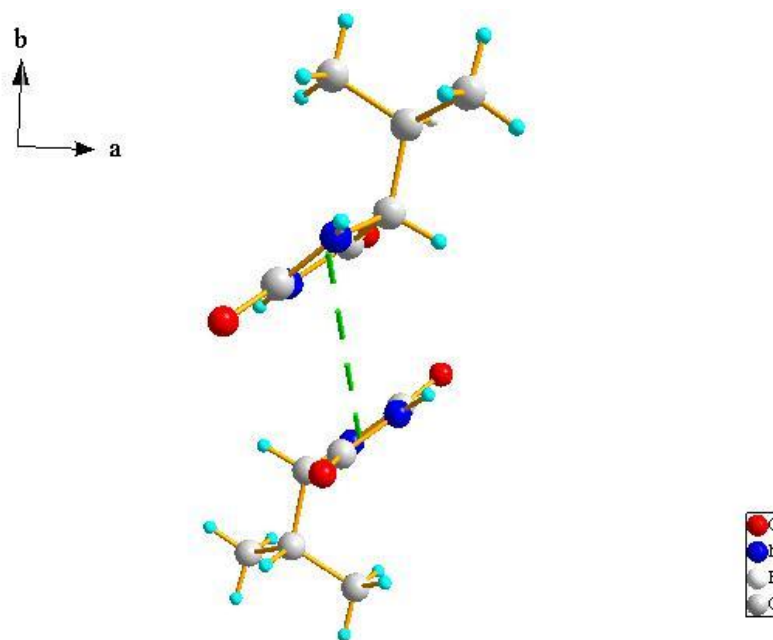


Figura III.15. Interacciones $\pi \cdots \pi$ desfasada entre los anillos hidantóicos

Todas las interacciones tipo enlace de hidrógeno presentes en el compuesto de la hidantoína de la D,L-valina permite formar un empaquetamiento cristalino tridimensional (ver Figura III.16.) descrito por cintas que crecen infinitamente a lo largo del eje c mediante los enlaces de hidrógeno: $N1-H1 \cdots O2$ (grafo del tipo $C(5)$), $N2-H1 \cdots O1$ (grafo del tipo $R_2^2(8)$) y $N1-H1 \cdots O2$ y $N2-H2 \cdots O1$ (grafo $R_4^4(16)$), estas cintas se repiten por el centro de inversión. La Figura III.17, muestra una vista del plano bc resaltando dos regiones: una hidrofílica estabilizada en enlaces de hidrógeno y una hidrofóbica formada por interacciones dispersivas alternándose a lo largo del eje b del cristal. Finalmente, el apilamiento de capas a lo largo del eje a tiene el aspecto de una onda, como se muestra en la Figura III.16.

El empaquetamiento cristalino es eficiente y cercano al empaquetamiento compacto de esferas (74%), con un porcentaje de espacio ocupado de 66,3%.

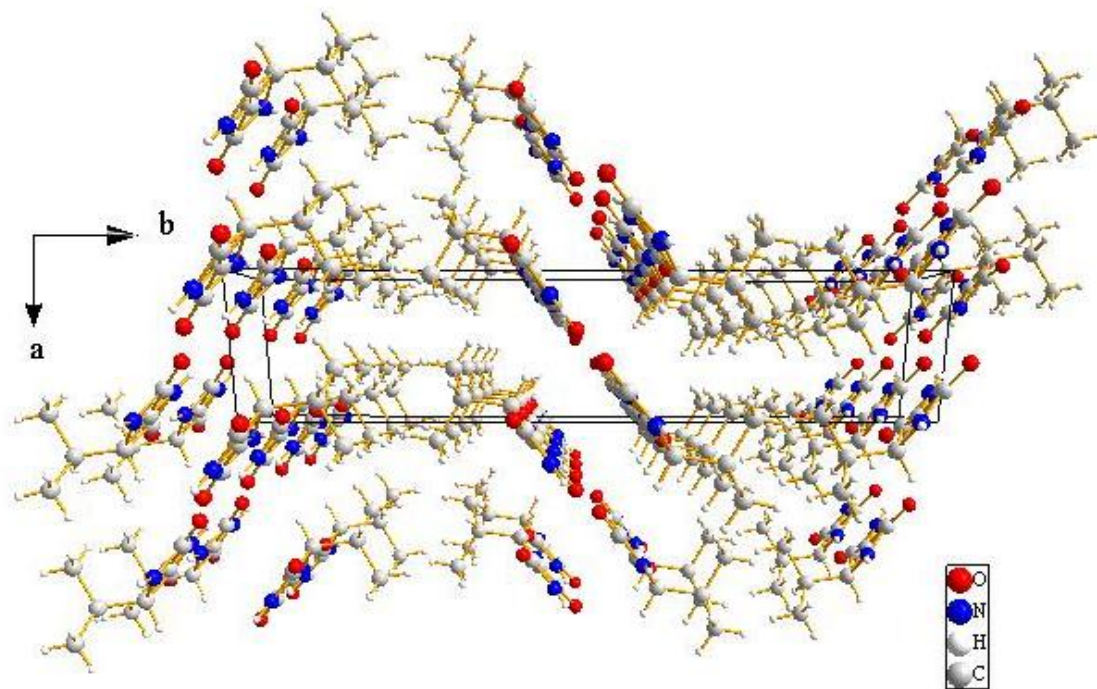


Figura III.16. Empaquetamiento cristalino tridimensional de la hidantoína D,L-valina vista a lo largo del eje c

www.bdigital.ula.ve

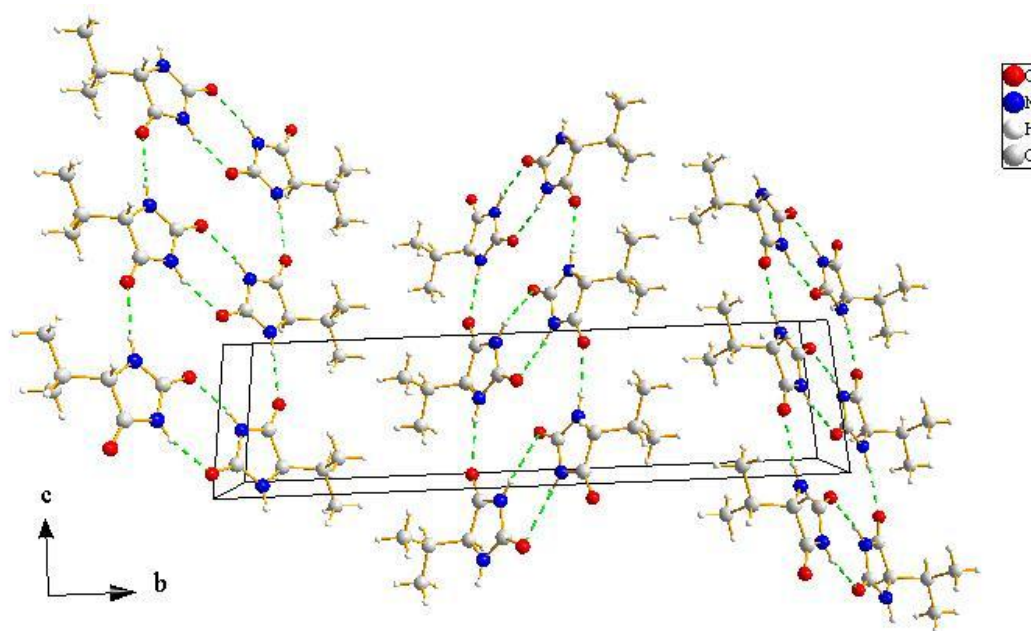


Figura III.17. Empaquetamiento cristalino tridimensional de la hidantoína D,L-valina vista en el plano bc

III.6. Comparación entre las estructuras molecular y cristalinas de la hidantoína de la L-valina monohidratada e hidantoína de la D,L-valina.

Al realizar una proyección de Newman de la hidantoína de la D,L-valina a través del enlace C5—C6, se muestra que los grupos CH₃ unidos al carbono C6 se encuentran en una posición oblicua con respecto al grupo N—H unido al carbono C5 del anillo hidantóico, formando un ángulo de torsión de 52,2(5)° para C7—C6—C5—N1 y -74,3(6)° para C8—C6—C5—N1, tal como se muestra en la figura III.18. Esta conformación se comparó con la hidantoína de la L-valina monohidratada reportada por Abdel *et al.*, (2012) [15] encontrando ligeras diferencias en la conformación espacial de estos grupos cuyos ángulos son 58,5 (2)° y -67,6(2)°, respectivamente. Los ángulos de torsión de la hidantoína de la L-valina monohidratada y D,L-valina en estudio se muestran en la tabla III.19.

Tabla III. 19. Ángulos de torsión reportados para la hidantoína L-valina monohidratada y D,L-valina en estudio

Átomos	Hidantoína L-valina monohidratada (°)	Hidantoína D,L-valina (°)
C7—C6—C5—N1	58,5 (2)	52,2 (5)
C8—C6—C5—N1	-67,6 (2)	-74,3 (6)
C4—C5—C6—C7	-57,0(2)	-64,8(6)

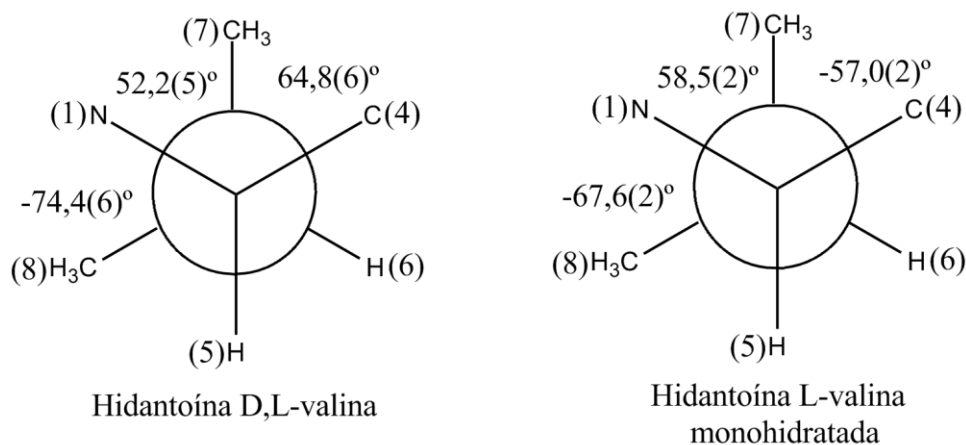


Figura III.18. Proyecciones de Newman a lo largo del enlace C5—C6 de la hidantoína de la D,L-valina en estudio e hidantoína de la L-valina monohidratada reportada

Estas diferencias se atribuyen al ambiente químico de cada molécula, la hidantoína de la D,L-valina cristaliza sus dos enantiómeros en forma anhidra mientras que, la hidantoína de la L-valina cristaliza al enantiómero L con una molécula de agua, razón por la cual genera patrones de enlace de hidrógeno y empaquetamientos cristalinos diferentes. La hidantoína de la L-valina monohidratada cristaliza en un grupo espacial no centrosimétrico ($P2_12_12_1$ N°19), mostrando un empaquetamiento cristalino similar en algunos aspectos al compuesto en estudio; en particular, en lo referente a la presencia de regiones hidrofóbicas estabilizadas por fuerzas dispersivas e hidrofílicas con presencia de enlaces de hidrógeno; en esta última región, las moléculas de agua juegan un papel fundamental como donadores en la formación de enlaces de hidrógeno del tipo $O3-H11\cdots O1$ y $O3-H12\cdots O1$, y a su vez actuando como aceptores en enlaces de hidrógeno del tipo $N2-H10\cdots O3$. Esto forma tres anillos adyacentes descritos por el grafo $R_3^3(10)$ que une las moléculas de hidantoína de la L-valina en forma de cintas infinitas a lo largo del eje a (ver figura III.19).

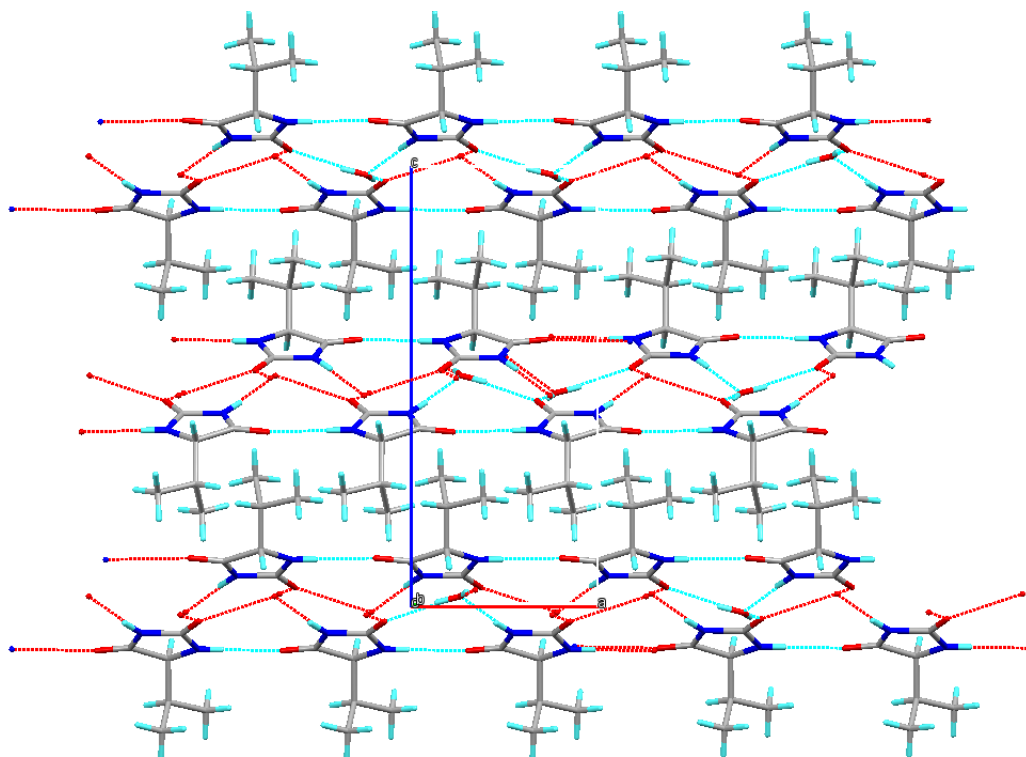


Figura III.19. Vista a lo largo del eje b del empaquetamiento cristalino de la hidantoína L-valina monohidratada

La existencia de varias fases cristalinas debido a variaciones espaciales que pueden adoptar las moléculas es un fenómeno que se conoce como *polimorfismo* ^[17]. Estas variaciones en el empaquetamiento molecular permiten que polimorfos de un mismo compuesto tengan diferentes propiedades físicas y químicas tales como: solubilidad, punto de fusión y ebullición, color, entre otros. ^[18] También existe el *pseudopolimorfismo* en donde moléculas de un mismo compuesto interactúan con el solvente en el empaquetamiento cristalino reportado por Seijas *et al.*, (2010) ^[19], quienes reportaron un pseudopolimorfo de la L-prolina y realizaron una comparación con la L-prolina monohidratada, D,L-prolina anhidra y D,L-prolina monohidratada.

En este estudio la hidantoína de la D,L-valina anhidra es un *pseudopolimorfo* de la hidantoína L-valina monohidratada, en la tabla III.18 se muestran los parámetros de celda unidad para cada *pseudopolimorfo* de la valina.

Tabla III.20. Parámetros de celda unidad para cada pseudopolimorfo de la valina

	Hidantoína D,L-valina (en estudio)	Hidantoína L-valina monohidratada (GARGEN)
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ /c (N°14)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (N°19)
Z	4	4
D_{cal} (g/cm³)	1,290	1,239
Parámetros de celda	a/Å=5,493(3)	a/Å=6,2688(3)
	b/Å=23,53(2)	b/Å=9,2387(4)
	c/Å=6,254(3)	c/Å=14,8280(7)
	β= 115,09(4)°	
Volumen (Å³)	732,1(9)	858,77(7)

III.7. Referencias Bibliográficas

1. Yamaji, T., Saito, T., Hayamizu, K., Yanagisawa, M., Yamamoto, O., Wasada, N., ...& Tanabe, K. (2014). Spectral database for organic compounds, SDBS. *Electronic resource: http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre_index.cgi*.
2. Boulton, A. & Louer, D. J. APPL. CRYST. (2004) 37, 724-731.
3. Wolff, P. M. de (1968). J. Appl. Cryst. 1, 108-113.
4. Smith, G. S. & Snyder, R. L. (1979). J. Appl. Cryst. 12, 60-65.
5. Le Bail, A.; Duroy, H. and Fourquet, J.L. Mat. Res. Bull. 23, 447-452 (1988)
6. Rodriguez-Carvajal, J. Fullprof: (version 3.2, 2005), Laboratoire Léon Brillouin (CEA-CNRS), France.
7. Sheldrick, G. M. "SHELXS and SHELXL: Program for solution and refinement of the crystal structures from diffractometry" University of Göttingen, Alemania (2002).
8. John McMurry (2012). Química orgánica, Cengage learning editores, pág 17.
9. Mora, A. J., Brunelli, M., Fitch, A. N., Wright, J., Báez, M. E., & López-Carrasquero, F. (2006). Structures of (S)-(-)-4-oxo-2-azetidincarboxylic acid from powder synchrotron diffraction data. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 62(4), 606-611.
10. Mitzel, N. W., Riede, J., & Kiener, C. (1997). The crystal structure of aziridine. *Angewandte Chemie International Edition*, 36(20), 2215-2216.
11. Allen, F. H., Bellard, S., Brice, M. D., Cartwright, B. A., Doubleday, A., Higgs, H., Hummelink, T., Hummelink-Peters, B. G., Kennard, O., Motherwell, W. D. S., Rodgers, J. R., Watson, D. G. "The Cambridge Crystallographic Data Centre: computer-based search, retrieval, analysis and display of information". *Acta Cryst. B* 58, 380 (2002).
12. Fonseca C. José L. Caracterización estructural por métodos espectroscópicos y de difracción de Rayos-X de la 1,5,5-Trimetilhidantoina (2017).
13. Yu, F., Schwalve, C., Watkin, D. "Hydantoin and hydrogen-bonding patterns in hydantoin derivatives"; *Acta Cryst. C* 60, o714-o717 (2004).
14. Cassidy, R. E., & Hawkinson, S. W. (1982). Structure of 5, 5-dimethylhydantoin. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 38(5), 1646-1647.

15. Abdel-Aziz, A. M., El-Azab, A. S., Al-Obaid, A. M., Hemamalini, M., & Fun, H. K. (2012). 5-Isopropylimidazolidine-2, 4-dione monohydrate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 68(2), o533-o533.
16. Allen, F. H.; Bellard, S.; Brice, M. D.; Higgs, H.; Rodgers, J. R.; Watson, D. G., (1979). The Cambridge Crystallographic Data Centre: computer-based search, retrieval, analysis and display of information.
17. Halebian, J., & McCrone, W. (1969). Pharmaceutical applications of polymorphism. *Journal of pharmaceutical sciences*, 58(8), 911-929.
18. Bernstein, J. (2002). *Polymorphism in molecular crystals* (Vol. 14). Oxford University Press.
19. Seijas, L. E., Delgado, G. E., Mora, A. J., Fitch, A. N., & Brunelli, M. (2010). On the crystal structures and hydrogen bond patterns in proline pseudopolymorphs. *Powder Diffraction*, 25(3), 235-240.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

www.bdigital.uisa.ve

IV.1. Conclusiones

1. Se sintetizó la hidantoína D,L-valina a partir del aminoácido natural D,L-valina, siguiendo el mecanismo propuesto por Urech y Karaday.
2. Se cristalizó el compuesto hidantoína D,L-valina mediante la técnica de evaporación lenta de solvente con una mezcla 1:1 etanol: agua.
3. Se identificaron las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en la hidantoína D,L-valina mediante espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR).
4. Se determinaron los parámetros de celda de la hidantoína D,L-valina mediante difracción de rayos-X en muestras policristalinas
5. Se determinó la estructura molecular y el empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina mediante la técnica de difracción de rayos-X de cristal único, encontrándose que cristaliza en un sistema monoclinico con un grupo espacial $P2_1/c$.
6. Se identificaron las interacciones intermoleculares que estabilizan el arreglo tridimensional de la hidantoína D,L-valina encontrándose que son enlaces de hidrógeno del tipo $N-H\cdots O$, enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo $C7-H7A\cdots\pi$, $C5-H5\cdots O2$, interacciones $\pi\cdots\pi$ y fuerzas dispersivas de carácter hidrofóbico entre grupos isopropilos; además, las interacciones se estudiaron a través de teoría de Grafos; se encontró que la estructura empaqueta por apilamientos de bloque a lo largo de la dirección b separados entre sí por fuerzas dispersiones dispersivas del tipo van Der Waals, cada bloque construido por interacciones de enlaces de hidrogeno extendido infinitamente en las otras dos direcciones del cristal.
7. Se identificó que la hidantoína D,L-valina tiene un *pseudopolimorfo* en la hidantoína L-valina monohidratada.