

**SÍNTESIS, ESTUDIO ESTRUCTURAL Y SUPRAMOLECULAR POR
DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL DE AMIDAS DERIVADAS
DEL 2-AMINO-5-NITROTHIAZOL Y ESTUDIOS TEÓRICOS
COMPLEMENTARIOS POR DFT**

DIEGO FERNANDO SÁNCHEZ OBANDO



**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SANTIAGO DE CALI
2015**

**SÍNTESIS, ESTUDIO ESTRUCTURAL Y SUPRAMOLECULAR POR
DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL DE AMIDAS DERIVADAS
DEL 2-AMINO-5-NITROTHIAZOL Y ESTUDIOS TEÓRICOS
COMPLEMENTARIOS POR DFT**

DIEGO FERNANDO SÁNCHEZ OBANDO

Trabajo de Grado presentado como requisito para optar al título de Químico.

Director

RODOLFO MORENO FUQUEN, Dr.

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SANTIAGO DE CALI**

2015

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme alcanzar este gran logro y por estar presente en todo momento, situación y dificultad.

A mi Madre por ser mi luz, brindarme siempre su apoyo en toda decisión, por enseñarme todo en la vida, ser mi consejera y amiga, llenar de amor mi vida y estar presente en todo momento. La quiero y amo con todo mi corazón.

A la Universidad del Valle por formarme como el futuro profesional en química con tan amplios conocimientos en el área y en la investigación.

Al profesor Rodolfo Moreno Fuquen, director del trabajo de grado, por su orientación durante el desarrollo de este proyecto y por sus consejos.

Al profesor José Guillermo López por aceptar ser el evaluador de este trabajo de grado.

A mis amigos Kevin Benavides, Diana Vanessa Melo, Edwin Polo, Mónica Hidalgo, Gustavo Rodríguez y Jonathan Rojas por brindarme su amistad, estar presente en todo momento y situación difícil, servir de consuelo y ser mis consejeros, por su compañía y por los grandes momentos vividos que quedan como grandes y hermosos recuerdos. Los quiero mucho y que Dios los bendiga.

A los grupos de investigación SIMERQO y GSIOMCA por su colaboración con equipos, reactivos, material de vidrio y por brindarme el apoyo con asesorías en sus áreas de investigación.

Al Laboratorio de Espectroscopia por su colaboración y pronta respuesta con los resultados de los Espectros de IR.

A profesor Javier Ellena del Instituto de Física de São Carlos de la Universidad de São Paulo-Brasil por su colaboración en el tratamiento por Difracción de rayos X de monocristal de cada uno de los sistemas cristalinos obtenidos.

A mis compañeros del grupo de investigación en Cristalografía Geraldine Hernández, Fabricio Mosquera, Ronald Ríos y Nory Mariño por su compañía y consejos durante toda mi formación académica.



UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
ACTA DE EVALUACION DE TRABAJO DE GRADO
PROGRAMA ACADEMICO DE QUIMICA.

JURADO CONFORMADO POR:

1. DR. RODOLFO MORENO FUQUEN
2. DR. JOSÉ GUILLERMO LÓPEZ

El día 17 de Febrero de 2015 a las 11:00 A.M se llevó a cabo la ENTREGA DE LA EVALUACION () SUSTENTACION (X) del INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO titulado **"SÍNTESIS, ESTUDIO ESTRUCTURAL Y SUPRAMOLECULAR POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL DE AMIDAS DERIVADAS DEL 2-AMINO-5-NITROIAZOL Y ESTUDIOS TEÓRICOS COMPLEMENTARIOS POR DFT"** Presentado por el estudiante **DIEGO FERNANDO SÁNCHEZ OBANDO**, código 0742399 bajo la dirección del Dr. RODOLFO MORENO FUQUEN.

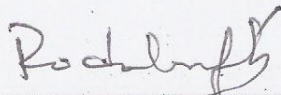
Candidato a Grado para la ceremonia de:

RESULTADO DE LA EVALUACION:

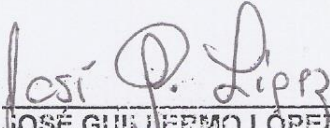
- ☒ APROBADO.
☐ RECOMENDACIÓN DE DISTINCION DE MERITORIO.
☐ RECOMENDACIÓN DE DISTINCION DE LAUREADO.
☐ REPROBADO.

Se recomienda modificaciones: SI () NO ☒.

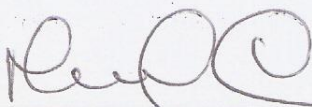
OBSERVACIONES



RODOLFO MORENO FUQUEN
DIRECTOR DEL TRABAJO



JOSÉ GUILLERMO LÓPEZ
JURADO



MANUEL CHAUR
DIRECTOR PROGRAMA ACADEMICO

RESUMEN

Se sintetizaron dos amidas cristalinas derivadas del 2-amino-5-nitrotiazol (2A5NT), la 2-nitro-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)benzamida (2N5NTB) y la furamida N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)furan-2-carboxamida (5NTFC). El sistema 2N5NTB se obtuvo mediante la reacción de acilación del cloruro de 2-nitrobenzoilo con el 2A5NT, y el sistema 5NTFC de la acilación del cloruro de 2-furoilo con el 2A5NT, ambas reacciones en acetonitrilo como solvente. El sistema 2N5NTB cristalizó en acetonitrilo y el sistema 5NTFC cristalizó en metanol. Los sistemas 2N5NTB y 5NTFC se les realizó la determinación estructural por difracción de rayos X de monocristal, y se presentó su análisis supramolecular en este trabajo.

Los sistemas 2N5NTB y 5NTFC cristalizan dentro del sistema monoclinico y pertenecen al grupo espacial $P2_1/c$. Fueron caracterizados por espectroscopia de IR, sus puntos de fusión fueron de 240-244°C y 232-235°C (para 2N5NTB y 5NTFC respectivamente), y se les realizó un estudio de optimización geométrica por DFT y cálculos de frecuencias vibracionales usando el intercambio de correlación B3LYP con método base 6-311G++(d,p) comparando los resultados con los datos experimentales. Los resultados de análisis de cada uno de los sistemas mostraron concordancia entre los datos teóricos y experimentales.

El sistema 2N5NTB presenta enlaces de hidrógeno N-H...O e interacciones débiles de hidrógeno C-H...O formando cadenas de moléculas en dirección al eje *c* y al eje *b* respectivamente. La combinación de estas interacciones generan una red bidimensional de moléculas paralelas al plano (100), y anillos fusionados $R^4_4(28)$.

El sistema 5NTFC presenta enlaces de hidrógeno N-H...O e interacciones débiles de hidrógeno C-H...O que forman cadenas de moléculas en dirección al eje *c*. En adición, otros contactos débiles C-H...O generan cadenas de crecimiento en dirección al eje *a*. La combinación de estas interacciones forman una red bidimensional de moléculas paralelas al plano (010) y anillos fusionados $R^4_3(27)$, $R^4_4(16)$ y $R^2_2(8)$.

Palabras claves: 2-amino-5-nitrotiazol, cloruro de benzoilo, difracción de rayos X, monocristal, DFT, N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)benzamida.

CONTENIDO

	Pág.
LISTA DE FIGURAS.	ix
LISTA DE TABLAS.	x
1. INTRODUCCIÓN.	1
2. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	2
3. MARCO TEÓRICO.	4
3.1. Cristales	4
3.1.1. Celda unidad.	5
3.1.2. Sistemas cristalinos y redes de Bravais.	5
3.1.3. Índices de Miller.	6
3.2. Simetría.	7
3.2.1. Elementos de simetría.	7
3.2.2. Grupos espaciales.	7
3.3. Rayos X.	8
3.3.1. Producción de rayos X.	8
3.4. Difracción de rayos X.	10
3.4.1. Mecanismo de la difracción y Ecuaciones de Laue.	10
3.4.2. Ecuación de Bragg.	12
3.4.3. Red recíproca y esfera de Ewald.	13
3.4.4. Factores de estructura y función de densidad electrónica.	14
3.4.5. Problema de la fase.	15
3.4.6. Refinamiento estructural.	15
3.4.7. Análisis supramolecular.	16
4. OBJETIVOS.	17
4.1. Objetivo general.	17
4.2. Objetivos específicos.	17
5. SECCIÓN EXPERIMENTAL.	18
5.1. Reactivos y solventes.	18
5.2. Equipos.	18

5.3. Metodología experimental.	18
5.3.1. Síntesis de la 2-nitro-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)benzamida (2N5NTB).	18
5.3.2. Síntesis de la furamida N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)furan-2-carboxamida.	19
5.3.3. Crecimiento y análisis preliminar de los sistemas obtenidos.	20
5.3.4. Estudio por difracción de rayos X de monocristal.	20
5.3.5. Determinación y refinamiento estructural de los sistemas monocristalinos.	20
5.3.6. Estudio supramolecular.	22
5.3.7. Estudios teóricos de optimización geométrica y de frecuencia vibracional por DFT.	22
6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.	23
6.1. Mecanismo de reacción para la síntesis.	23
6.2. Análisis cristalográfico de los monocristales 2-nitro-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)Benzamida y N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)furan-2-carboxamida.	24
6.3. Análisis supramolecular de los sistemas 2N5NTB y 5NTFC.	26
6.3.1. Análisis de las distancias y ángulos de enlace de 2N5NTB y 5NTFC.	29
6.4. Análisis espectroscópico por IR y su comparación con los resultados obtenidos de los cálculos para frecuencia vibracional por DFT.	32
6.4.1. Análisis espectroscópico del sistema 2N5NTB.	32
6.4.2. Análisis espectroscópico del sistema 5NTFC.	32
7. CONCLUSIONES.	37
8. PROYECCIONES.	38
9. LOGROS.	38
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	39

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Esquema de a) 2A5NT, y b) benzamidas derivadas del 2A5NT.	3
Figura 2. a) Red de puntos en el espacio tridimensional, b) celda unidad.	5
Figura 3. Las 14 redes de Bravais.	6
Figura 4. Tubo para la generación de rayos X.	8
Figura 5. Espectro continuo de rayos X.	9
Figura 6. Esquema de las transiciones electrónicas en un átomo.	9
Figura 7. Espectro de rayos X con radiación monocromática para el molibdeno y el cobre.	10
Figura 8. Representación del mecanismo de difracción.	11
Figura 9. Cono formado por conjunto de haces difractados.	11
Figura 10. Representación de los haz incidentes en cada plano (hkl).	12
Figura 11. Difracción sistema rómbico observando índices de miller en cada punto de difracción.	13
Figura 12. a) Representación de la esfera de Ewald, b) Origen de la red recíproca.	13
Figura 13. Esquema de reacción de obtención de 2N5NTB.	19
Figura 14. Esquema de reacción de obtención de 5NTFC.	19
Figura 15. Mecanismo de reacción para la síntesis de los compuestos objetivo.	23
Figura 16. Estructuras químicas de compuestos sintetizados y obtenidos como monocristal a) 2-nitro-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)benzamida (2N5NTB) y b) N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)furan-2-carboxamida (5NTFC).	24
Figura 17. Estructuras de las moléculas en modelo ORTEP3 elipsoides de vibración térmica con 50% de contornos de probabilidad, a) sistema 2N5NTB y b) sistema 5NTFC.	26
Figura 18. Interacciones intermoleculares involucradas en crecimiento cristalino de 2N5NTB.	27
Figura 19. Interacciones intermoleculares involucradas en crecimiento cristalino de 5NTFC.	28
Figura 20. Efecto de resonancia por el grupo carbonilo.	31
Figura 21. Espectros de IR del sistema 2N5NTB, a) experimental, y b) calculado.	33
Figura 22. Espectro de IR del sistema 5NTFC, a) experimental, y b) calculado.	35

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Datos cristalográficos de los sistemas 2N5NTB y 5NTFC.	24
Tabla 2. Geometría de los enlaces de hidrógeno del sistema 2N5NTB (Å, °).	26
Tabla 3. Geometría de los enlaces de hidrógeno del sistema 5NTFC (Å, °).	28
Tabla 4. Distancias de enlace del sistema 2N5NTB, 5NTFC y el sistema de referencia TIZ.	29
Tabla 5. Ángulos de enlace de los sistemas 2N5NTB y 5NTFC.	30
Tabla 6. Bandas de frecuencia vibracional experimental y teóricas para el espectro de IR del sistema 2N5NTB.	33
Tabla 7. Asignación de bandas de frecuencia vibracional de los espectros IR del sistema 5NTFC.	35

1. INTRODUCCIÓN

Muchos de los conocimientos actuales sobre la disposición atómica y molecular de diversos compuestos, resultan de las investigaciones realizadas con ayuda de la técnica de difracción de rayos X que tiene una gran importancia para el desarrollo e identificación de nuevos materiales. El descubrimiento de los rayos X en 1895 por Wilhelm Conrad Röntgen, el desarrollo en el medio cristalino por Max von Laue en 1912 y su aplicación para la determinación estructural por W. L. Bragg y W. H. Bragg en 1913, han incrementado el desarrollo de la difracción de rayos X como una técnica muy potente y de gran utilidad para la determinación estructural de compuestos orgánicos, inorgánicos, organometálicos e inclusive para la elucidación de compuestos de mayor orden de magnitud como son las macromoléculas. Su desarrollo en la química y la bioquímica es tan amplio que ha permitido con exactitud realizar análisis químicos y estructurales de compuestos como la hemoglobina y el ADN, como también el estudio de todo tipo de materiales como el cemento, minerales, refractarios, polímeros, ya sea para su caracterización, identificación, análisis de control de calidad y proceso, o simplemente para su desarrollo académico e investigación.^{1,2}

El grupo de investigación en Cristalografía de la Universidad del Valle centra sus estudios en la determinación estructural de nuevos materiales orgánicos con propiedades monocristalinas. Entre las ramas de investigación destacadas se encuentra la síntesis de compuestos de transferencia de carga con piridinas N-óxido³, las N-fenilmaleimidas⁴, compuestos azufrados como tioéteres y tioésteres⁵, y compuestos de tipo carbonilo como las benzofenonas, ésteres y amidas^{6,7,8}. Como complemento a estas líneas de investigación, se realizan estudios teóricos por H-F (Hartree-Fock) y DFT (Density Functional Theory), estudios de las interacciones intermoleculares por medio de las superficies de Hirshfeld, y como línea futura de investigación se desean realizar estudios de simulación/acople molecular (más conocido como Docking) para análisis de propiedades farmacológicas de los compuestos con posible actividad biológica.

En el presente trabajo, se realizará un estudio estructural por difracción de rayos X de monocristal de amidas derivadas del 2-amino-5-nitrotiazol (ver figura 2a) de carácter cristalino, y con los resultados obtenidos realizar el análisis supramolecular de cada sistema con el fin de estudiar el crecimiento cristalino. En paralelo, se hará uso de la técnica de espectroscopia IR para identificación de los compuestos sintetizados y además de estudios teóricos complementarios por DFT para optimización geométrica de la molécula y frecuencia vibracional.

2. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Por su alta aplicación en las áreas de la medicina, farmacología y la bioquímica, las fenilbenzamidas y los compuestos orgánicos heterocíclicos han resultado ser de gran interés por la comunidad científica por su alto desarrollo y aplicaciones en cada uno de los campos, principalmente por su actividad como antiinflamatorios⁹, antihelmíntico, antitumorales¹⁰, antimicrobiales¹¹. Los compuestos orgánicos heterocíclicos son de gran relevancia en el campo bioquímico, dado que hacen parte de un sin número de compuestos biológicos como las bases púricas y pirimidínicas del código de ADN, las vitaminas, drogas y antibióticos¹². Los 1,3-azoles son heterocíclicos aromáticos de cinco miembros que contienen un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo que puede ser azufre, nitrógeno u oxígeno. El imidazol y el tiazol son dos de los 1,3-azoles de mayor importancia ya que el primero se encuentra en el aminoácido histidina y en la hormona histamina, y el segundo como centro activo de la coenzima de la vitamina B₁ (tiamina).¹³

Derivados del tiazol, como el 2-aminotiazol y 2-amino-5-nitrotiazol (2A5NT) se han empleado en la síntesis de compuestos con actividades biológicas como antibacterial y antiparasitario¹⁴. De acuerdo a esta característica, ¿será posible emplear el compuesto 2A5NT para sintetizar derivados con estas mismas u otras propiedades biológicas?, de ser así, ¿se podrá emplear para la obtención de benzamidas con diversas propiedades farmacológicas? En la figura 1, se observan los esquemas del 2A5NT y de la estructura

general de benzamidas derivadas de este compuesto, objeto de estudio en el presente trabajo.

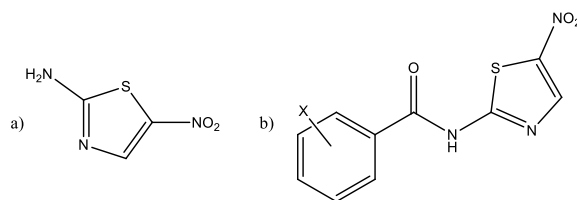


Figura 1. Esquema de a) 2A5NT, y b) benzamidas derivadas del 2A5NT.

Las benzamidas derivadas de este compuesto han sido de amplio estudio por sus fascinantes propiedades como antiprotozoarios contra infecciones intestinales causadas por diversas bacterias. En 1976, Rossignol y colaboradores¹⁵ sintetizaron dos benzamidas derivadas del 2-benzamido-5-nitrotiazol (ver figura 1b, con X = H): la 2-(2'-acetoxi)-benzamido-5-nitro-tiazol (conocida como nitaxozanide, NTZ), y la 2-(2'-propionyloxy)-benzamido-5-nitro-tiazol, las cuales fueron patentadas como potentes agentes antiparasitarios, fungistáticos y molusquicidas. Así, para el año 2000 Rossignol y colaboradores¹⁶ sintetizaron otro derivado 2-(hydroxy)-N-(5-nitro-2-thiazolyl)benzamide (conocida como Tizoxanide, TIZ) el cual presentó las mismas propiedades biológicas de los derivados mencionados anteriormente. No obstante otros investigadores aprovecharon la potente actividad biológica de estos compuestos, y realizaron un sin número de estudios biológicos empleando los compuestos NTZ y TIZ.

Se destaca los estudios de Korba y colaboradores¹⁷ donde reportan la actividad antiviral del NTZ y TIZ como potentes inhibidores del proceso de replicación del virus de hepatitis B y C. Otros trabajos de relevancia reportan al NTZ como inhibidor no competitivo de la enzima PFORs actuando como antiparasitario contra el *Helicobacter pylori* (Hoffmann, *et.al.*, 2006)¹⁸, y como inhibidor de la señal mTORC1 en la proliferación intracelular de la *Mycobacterium Tuberculosis* (Lam, *et.al.*, 2012)¹⁹.

Dado a la amplia evidencia de síntesis de derivados de estos compuestos, se plantea en el presente trabajo la síntesis de benzamidas derivadas del 2A5NT variando el sustituyente en

cada una de las posiciones anulares del anillo fenilo (sustituyente X, de la figura 1b). De acuerdo con este planteamiento, ¿tendrán estos compuestos carácter cristalino?, de ser así ¿estos cristales tendrá propiedades de monocristal que permitan realizar su estudio por difracción de rayos X de cristal único?, ¿resultará alguna evidencia cristalina de compuestos del tipo benzamida derivados del 2A5NT?.

En el año 2010 y 2013, Bruno y colaboradores^{20,21} publicaron el estudio estructural por difracción de rayos X de monocristales de los compuestos NTZ y TIZ en conjunto con un estudio de la actividad antiparasitaria de estos compuestos contra infecciones intestinales causada por diversos protozoarios. Empleando la base de datos de Cristalografía de Cambridge (la CCDC) se realizó una amplia búsqueda de posibles estructuras cristalinas publicadas para compuestos con el esquema estructural de la figura 1b. Se encontró un reporte actual de 4 estructuras con propiedades de monocristal y estudiados estructuralmente por difracción de rayos X, en las que está incluida el NTZ y el TIZ, además del TIZ piridin solvatado (Zheng, *et.al.*, 2012)²² y el N-(5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamida (Liu, *et.al.*, 2013)²³.

Los resultados del estudio por difracción de rayos X de este tipo de compuestos proporciona buena evidencia para lograr los objetivos que se plantean en este trabajo, además de usar la información de los trabajos previos con índices de comparación estructural entre los sistemas objetivos que presenten propiedad monocristalina, y los reportados en las bases de datos correspondientes.

3. MARCO TEÓRICO.

3.1. Cristales.

Un cristal se compone de átomos, iones o moléculas que se repiten de manera ordenada y paralela cuya distribución espacial muestra diversas relaciones de simetría siendo así *la periodicidad*, su propiedad más característica. Si la periodicidad se extiende a través una

buena parte del material, se habla de un material *monocristalino*. Si la periodicidad es irregular y el material se compone por granos cristalinos de tamaño variable, se les denomina *policristales*. En la actualidad, existen materiales que presentan un orden no periódico en el espacio y sin simetría traslacional alguna, los cuales se denominaron *cuasicristales*. De esta manera, la repetición paralela de grupos de elementos (átomos, iones o moléculas) entre sí a distancias repetitivas específicas, forman una red cristalina, en la cual existe una parte de espacio cristalino que se denomina *celda unidad*.^{24,25}

3.1.1. Celda Unidad.

En la figura 2a, se considera un red de puntos en las tres dimensiones del espacio donde ese arreglo es igual de punto a punto, la cual se puede dividir en unidades más pequeñas. Esta pequeña unidad de la red se le denomina *celda unidad* (ver figura 2b), y está descrita por la interrelación entre las longitudes a , b y c y los ángulos axiales α , β y γ (α es el ángulo entre b y c , β es el ángulo entre a y c , y γ es el ángulo entre a y b), que se denominan *parámetros de red*.²⁶

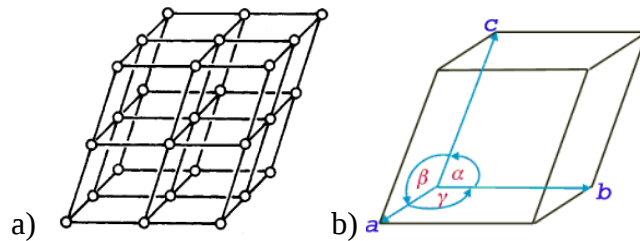


Figura 2. a) Red de puntos en el espacio tridimensional, b) celda unidad.²⁶

3.1.2. Sistemas cristalinos y redes de Bravais.

Son conocidos siete sistemas cristalinos: *Triclínico*, *Monoclínico*, *Ortorrómbico*, *Tetragonal*, *Hexagonal*, *Trigonal o romboédrico*, y *Cúbico*; los cuales dependen de sus parámetros de red y su arreglo en el espacio tridimensional.²⁶

²⁶ Para más detalle de los sistemas cristalinos y sus parámetros de red, ver la tabla 3 de la página 25 del libro de Suryanarayana, *et.al.* X-Ray diffraction. A practical approach.

Sin embargo, Auguste Bravais, en 1848, demostró que son posibles 14 redes de puntos, a las que se le denominaron *las 14 Redes de Bravais*. Cada red de Bravais está identificada por un sistema cristalino y una subdivisión que identifica a la celda unidad: Tipo P (Celda primitiva), Tipo F (Celda centrada en las caras), Tipo I (Celda centrada en el cuerpo), y Tipo C (Celda centrada en la base), (En la figura 3 se muestran las 14 redes de Bravais).²⁶

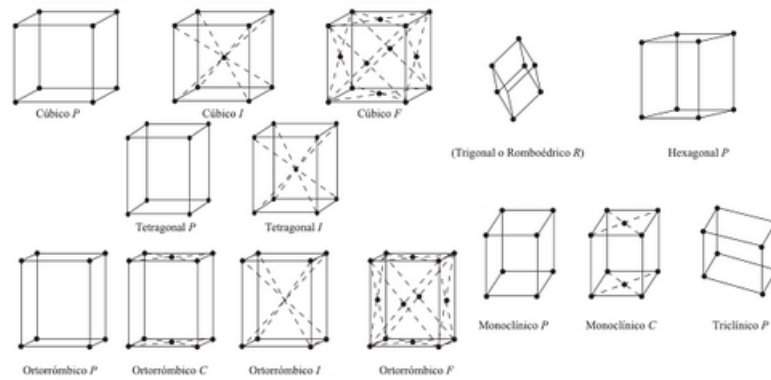


Figura 3. Las 14 redes de Bravais.²⁷

3.1.3. Índices de Miller.

Una familia de planos atómicos paralelos queda definido por el vector normal de uno de ellos. El vector más usado (h,k,l) escrito en la base de vectores que forman la celda unidad, corresponde a los índices de Miller (hkl) . Estos últimos están definidos de forma tal que h , k y l son enteros, y se calculan fácilmente debido a que corresponden a la cantidad de planos de la familia que cortan, dentro de la celda unitaria, al eje x , y y z respectivamente. El plano que se encuentra más cercano al origen corta a los ejes en coordenadas $(\frac{a}{h}, 0, 0)$, $(0, \frac{b}{k}, 0)$ y $(0, 0, \frac{c}{l})$, donde a , b y c son los parámetros de red de la celda. El recíproco de estos ejes de coordenadas da como resultado a los índices de Miller h,k,l que indica el plano cristalino que se está estudiando en la celda unidad, y se denotan entre paréntesis (hkl) .²⁸

3.2. Simetría.

Un objeto o figura tiene simetría si algún movimiento o alguna operación sobre este lo deja en una posición indistinguible de su posición original. El lugar geométrico que ayuda a la visualización de la simetría de una distribución ordenada de este objeto o figura recibe el nombre de *elemento de simetría*.²⁹

3.2.1. Elementos de simetría.

Los elementos de simetría puntual, sin traslación son:

- Plano de simetría (m) o de reflexión, refleja el objeto a través de un plano dejando a ambos lados caras cristalinas idénticas del objeto.
- Eje de rotación (n), gira el objeto $360^\circ/n$ alrededor de un eje de orden n.
- Centro de inversión (i) o de simetría, invierte al objeto a través de una línea recta.

La combinación de estos elementos de simetría originan los ejes de rotación impropios:

- Eje de rotorreflexión, giro de $360^\circ/n$ seguido de reflexión en un plano $\perp$ al eje de rotación.
- Eje de rotoinversión, giro de $360^\circ/n$ seguido de inversión en un punto del eje de rotación.

Las traslaciones se dan por el desplazamiento un eje de la celda unidad a iguales distancias de las dimensiones de esta, dejándola en una posición indistinguible de la original.²⁹

3.2.2. Grupos espaciales.

La combinación de los elementos de simetría, sin la traslación, genera 32 formas distintas de agrupación, dando lugar a 32 clases cristalinas o grupos puntuales. La asociación de estos 32 grupos puntuales con los siete sistemas cristalinos y los elementos de simetría de

traslación, da origen a los denominados *230 grupos espaciales*, en los cuales se pueden clasificar los sistemas cristalino.²⁴

3.3. Los Rayos X.

Los rayos X son radiación electromagnética de alta energía que van en un rango de energías alrededor de 200 eV a 1 MeV, situados entre los rayos γ y la radiación UV en el espectro electromagnético.³⁰ Los rayos X fueron descubiertos accidentalmente por *Wilhelm Conrad Röntgen* en 1895 cuando experimentaba la producción de rayos catódicos en tubos de descarga cubiertos con papel negro. Descubrió que el haz de electrones producido en el cátodo incidía en el vidrio del tubo y producía una radiación X de pequeña intensidad.³¹

3.3.1. Producción de rayos X.

Los rayos X se producen en un tubo de rayos X que consiste de dos electrodos metálicos encerrados en una cámara de vacío, como se muestra en la figura 3. Electrones son producidos por calentamiento de un cátodo con filamento de tungsteno y son acelerados hacia el ánodo donde chocan, y la pérdida de energía al impactar se manifiesta como rayos X.³²

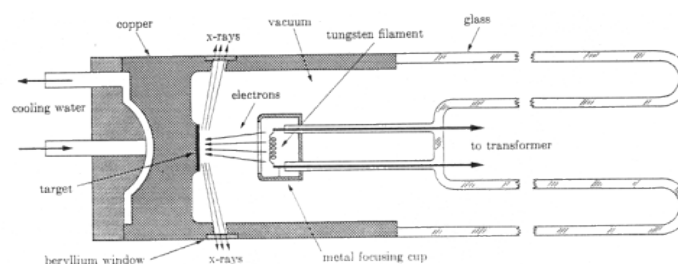


Figura 4. Tubo para la generación de rayos X.³³

En la figura 5 se muestra un espectro característico de rayos X, donde se observa el rango de longitudes de ondas generado por la pérdida de energía de los electrones debido a las colisiones con los átomos de la muestra.

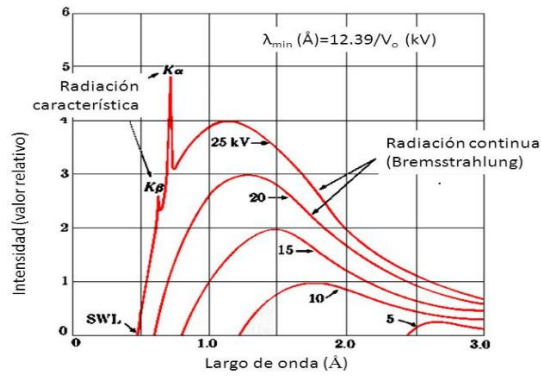


Figura 5. Espectro continuo de rayos X.³²

La incidencia de los electrones con suficiente energía expulsa un electrón de un nivel interior, dejando el átomo en un estado excitado. Ese nivel es ocupado por un electrón de otro nivel y un fotón de rayos X es producido con una energía igual a la diferencia de energía de esos niveles. Los picos generados se llaman *líneas características* los cuales se superponen en el espectro continuo (ver figura 5). La figura 6 muestra el esquema de transiciones electrónicas en un átomo.³²

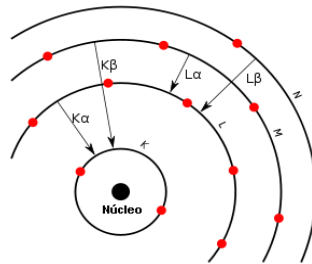


Figura 6. Esquema de las transiciones electrónicas en un átomo.³⁴

La transición al nivel K del nivel L genera rayos X - $K\alpha$, y del nivel M genera rayos X - $K\beta$. Las transiciones de subniveles L_I , L_{II} y L_{III} en el nivel L generan la división de dos tipos de rayos X - $K\alpha$ ($K\alpha_1$ y $K\alpha_2$), que son las líneas características de mayor relevancia para los estudios por rayos X. La figura 7 muestra el espectro de rayos X para el molibdeno y el cobre con radiación monocromática.³²

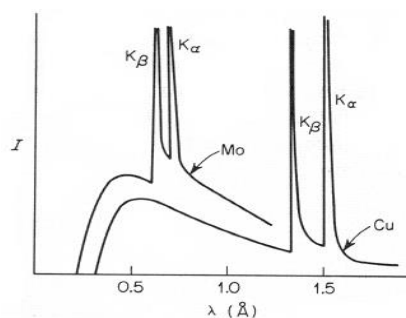


Figura 7. Espectro de rayos X con radiación monocromática para el molibdeno y el cobre.³⁴

3.4. Difracción de rayos X.

Con el descubrimiento de los rayos X en 1895 por Röntgen, Max von Laue en 1912 demostró que si los rayos X tenían una longitud de onda similar al espacio de los planos atómicos en un cristal, se debe de originar la difracción de estos rayos X y así obtener la información acerca del arreglo de los átomos en un cristal.³⁵ Esto se basa en tres hechos importantes: El medio cristalino es periódico, los rayos X son ondas, y su longitud de onda es del mismo orden de magnitud que la distancia de repetición de los objetos en el cristal.

3.4.1. Mecanismo de la difracción y Ecuaciones de Laue.

Cuando se incide un haz de rayos X sobre un cristal, este choca con los átomos haciendo que los electrones que se encuentren en su trayectoria vibren con frecuencia idéntica a la de la radiación incidente y actúen como fuentes secundarias de nuevos frentes de onda de rayos X con igual longitud de onda y frecuencia. Cuando un cristal difracta rayos X, las ondas dispersas interfieren entre si constructivamente en algunas direcciones con ángulo θ como se observa en la figura 8, donde los rayos 1 y 2 estarán en fase y se producirá difracción cuando la distancia AB sea un número entero de la longitud de onda $AB = n\lambda$.³⁶

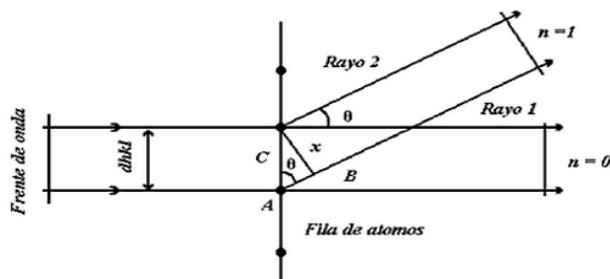


Figura 8. Representación del mecanismo de difracción.³⁷

Como el ángulo θ es constante para cada $n\lambda$, el conjunto de los rayos difractados forman un cono alrededor de un eje formado por la fila de átomos, como se observa en la figura 9.

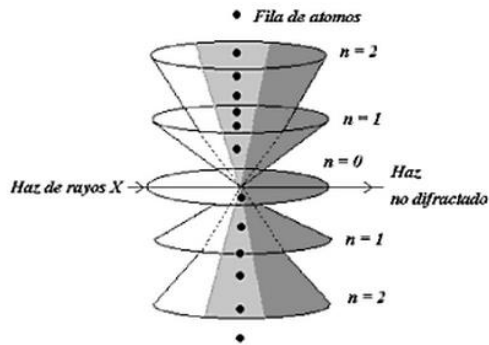


Figura 9. Cono formado por conjunto de haces difractados.³⁷

Así, para que la difracción tenga origen en cada uno de las tres dimensiones del cristal es necesario que se satisfagan tres ecuaciones conocidas como *Ecuaciones de Laue*:

$$a(\cos \alpha_1 - \cos \alpha_2) = h\lambda \quad \text{Ecuación 1.}$$

$$b(\cos \beta_1 - \cos \beta_2) = k\lambda \quad \text{Ecuación 2.}$$

$$c(\cos \gamma_1 - \cos \gamma_2) = l\lambda \quad \text{Ecuación 3.}$$

Donde:

a, b, c son las distancias reticulares en las tres dimensiones.

h, k, l son números enteros.

$(\alpha, \beta, \gamma)_1$ es el ángulo entre el haz incidente y la fila de átomos.

$(\alpha, \beta, \gamma)_2$ el ángulo entre la fila de átomos y el haz difractado en cada una de las dimensiones.³⁶

3.4.2. Ecuación de Bragg.

En 1913, *W. L. Bragg* y *W. H. Bragg* se dieron cuenta que los rayos X dispersados por los puntos de la red en un plano (hkl) deben estar en fase para que las ecuaciones de Laue se satisfagan, y la dispersión por los planos sucesivos debe estar en interferencia constructiva. Para observar el haz difractado, la diferencia de camino óptico entre esos planos debe ser un número entero de la longitud de onda del rayo X.^{36,38}

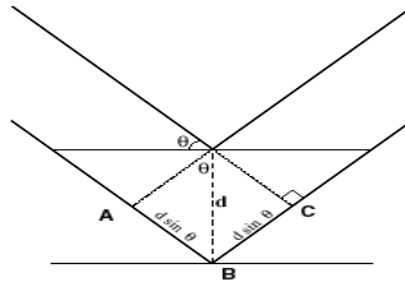


Figura 10. Representación de los haz incidentes en cada plano (hkl).³⁷

La figura 10 muestra la difracción del haz incidente por los planos sucesivos (hkl) a una distancia interplanar d , donde la condición máxima de difracción se representa por la ecuación 4. Al asociar el término n con la distancia interplanar se obtiene la ecuación 5, conocida como la *Ley de Bragg*. Las trayectorias de difracción en los cristales solo son posibles cuando se cumpla esta ley.³⁸

$$2d_{h,k,l} \sin \theta = n\lambda \quad \text{Ecuación 4.}$$

$$2d_{nh,nk,nl} \sin \theta = \lambda \quad \text{Ecuación 5.}$$

3.4.3. Red recíproca y Esfera de Ewald.

La red recíproca es una red cuyas dimensiones son recíprocas a las de la celda original y cuyo tamaño determina la intensidad de la reflexión.

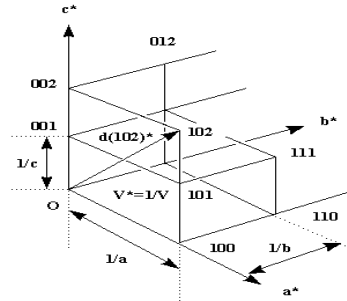


Figura 11. Difracción sistema rómbico observando índices de miller en cada punto de difracción.³⁷

Las dimensiones de la red recíproca se relacionan con la red ($a^*=1/a$, $b^*=1/b$, $c^*=1/c$ y las distancias $d(hkl)^*$, como se observa en la figura 11). Una herramienta útil para conocer donde aparecerán los puntos de difracción es la denominada *Esfera de Ewald*. La figura 12a representa la esfera de Ewald, en la cual se dibuja una esfera de radio $1/\lambda$ alrededor del cristal y el origen de la red recíproca está dado por la marca del haz transmitido en el borde de la esfera como se observa en la figura 12b.

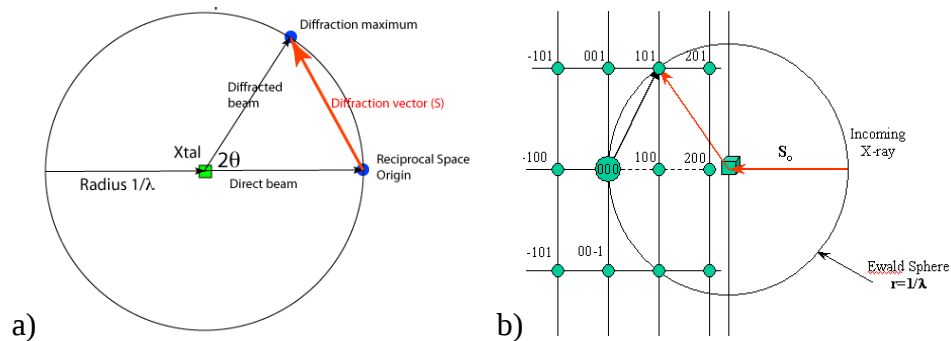


Figura 12. a) Representación de la esfera de Ewald, b) Origen de la red recíproca.³⁷

Los máximos de difracción se observarán cuando los haces de rayos X transmitidos cumplan con la Ley de Bragg (ecuación 5) o se satisfagan las Ecuaciones de Laue (ecuaciones 1, 2, 3), y la intensidad de ese haz de rayo X dependerá de un factor de

dispersión atómica f , que es una medida de la contribución de todos los electrones que rodean a un núcleo en la dispersión de la radiación incidente, la cual es función del ángulo θ ; si θ es pequeño, el valor de f tenderá al valor de Z (Número atómico) y las ondas difractadas estarán en fase, a medida que θ aumenta, f disminuye pues las ondas difractadas se desfasan.

$$f = \int_0^{\infty} 4\pi r^2 \rho(r) dr \quad \text{Ecuación 6.}$$

Los puntos de difracción observan correspondencia con la dimensión del punto de la red recíproca, por lo cual, la intensidad observada $I_{(hkl)}$ es proporcional al factor $|F_{(hkl)}|^2$, que se conoce como *Factor de estructura*.^{39,40}

3.4.4. Factores de estructura y función de densidad electrónica.

El factor de estructura $F_{(hkl)}$ describe el efecto de la estructura del cristal en la intensidad del rayo difractado, y es medido como la amplitud de la onda difractada en la reflexión hkl debido a la contribución de todos los átomos de la celda unidad. El factor de estructura se define con la ecuación 7.

$$F_{(hkl)} = \sum_{j=1}^{\text{átomos}} f_{(j)} e^{[2\pi i(hx_{(j)} + ky_{(j)} + lz_{(j)})]} \quad \text{Ecuación 7.}$$

La estructura de la celda unidad está contenida en el factor de estructura F y depende de los átomos presentes (f) y de sus posiciones (mediante el hkl), por lo tanto, $I_{(hkl)} \propto |F_{(hkl)}|^2$. Al definir estas relaciones se puede conocer la *función de densidad electrónica* representada por la ecuación 8, la cual representa tridimensionalmente la densidad electrónica de la molécula que se usa para determinar su estructura.⁴¹

$$\rho(r) = \sum_{hkl} F_{hkl} e^{-2\pi i(hx + ky + lz)} \quad \text{Ecuación 8.}$$

3.4.5. Problema de la fase.

El problema central en la Cristalografía de los rayos X es la obtención de la fase en los conjuntos medidos. Los detectores de rayos X miden las intensidades de las reflexiones acumulativas en el tiempo, por lo cual no se detectan las diferentes fases y únicamente puede determinar los módulos que componen el factor de estructura F (sección 3.4.4). Se conocen muchos métodos tradicionales para solucionar el problema de la fase (Mapas de Paterson, Métodos directos, Sustitución isomorfa, etc), que proporcionan una solución parcial a la estructura. Los más ampliamente usados para moléculas pequeñas son:

- Mapas de Paterson: Utiliza las intensidades $I_{(hkl)}$ en vez del factor de estructura. Se obtiene un mapa de separaciones de átomos en la celda unidad.
- Métodos directos: Basado en procedimientos estadísticos y depende de la probabilidad de tratar átomos de la celda unidad en una distribución al azar.⁴¹

3.4.6. Refinamiento estructural.

Mediante el software SHELXL por el método de mínimos cuadrados, se realiza el refinamiento de la estructura molecular. Un indicador de un buen proceso de la determinación estructural es el *factor de discordancia* R , que indica la concordancia entre los factores de estructura observados y los calculados que indica la cercanía entre modelo estructural propuesto (durante el proceso de refinamiento) con los datos experimentales. El factor de discordancia R está dado por:

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

Donde F_o y F_c son los módulos de los factores de estructura observado y calculado respectivamente, así un valor de R bajo indica una aceptada determinación estructural. El parámetro de discordancia ponderado wR dado por la ecuación 11, proporciona un mejor

criterio de validez para la estructura propuesta, donde w es una función ponderada escogida por el programa para refinar todos los F con el mismo factor de peso y se define por la ecuación 12, siendo σ la desviación de F_o y g un valor escogido que mantiene constante los valores en el refinamiento.

$$wR = \left(\frac{\sum |w|F_o| - w|F_c||^2}{\sum w|F_o|^2} \right)^{1/2} \quad \text{Ecuación 11.} \quad w = \frac{1}{\sigma^2(F_o) + g|F_o|^2} \quad \text{Ecuación 12.}$$

El factor *bondad de ajuste* S , evalúa la calidad del ajuste del modelo propuesto, y se define por:

$$S = \left(\frac{\sum |w|F_o| - w|F_c||^2}{(n - p)} \right)^{1/2} \quad \text{Ecuación 13.}$$

Donde n y p son las reflexiones medidas y parámetros refinados respectivamente. Un valor de S cercano a la unidad, indica una correcta asignación de los pesos para el refinamiento estructural.⁴²

3.4.7. Análisis supramolecular.

La química supramolecular es la rama de la química que estudia los enlaces intermoleculares que permite analizar el empaquetamiento molecular de los sistemas cristalinos en términos de las fuerzas que une a los objetos, ya sean débiles o fuertes entre sí. En el análisis de las interacciones intermoleculares de sistemas cristalinos se tienen en cuenta: Los enlaces de hidrógeno y los contactos débiles.

Los enlaces de hidrógeno se dan entre átomos de N, O y S que actúan como donores (D), y átomos de N, O, S y hasta halógenos que actúan como aceptores (A) con al menos un par de electrones libre. Las distancias de un enlace de hidrógeno son menores o cercanas a 3.5 Å y su ángulo D-H...A debe ser cerca a 180°. Los contactos débiles de hidrógeno se dan entre otros átomos capaces de participar en el enlace de hidrógeno como son las

interacciones C-H...O, C-H...N, entre otros. Los valores de distancia y ángulos son similares al de un enlace de hidrógeno, sin embargo, sus energías de unión son menores a estos lo que provoca distancias y ángulos muchos mayores.⁴³

4. OBJETIVOS.

4.1. Objetivo general.

Realizar el estudio estructural y supramolecular de amidas derivadas del 2-amino-5-nitrotiazol por difracción de rayos X monocristal, y estudios teóricos complementarios por DFT.

4.2. Objetivos específicos.

1. Sintetizar amidas derivadas del 2-amino-5-nitrotiazol mediante reacción con cloruros de benzoilo y cloruro de furoilo.
2. Caracterizar mediante espectroscopia de IR los sistemas sintetizados.
3. Obtener monocristales de buena calidad de cada uno de los sistemas obtenidos para su posterior análisis mediante DRX de monocristal.
4. Realizar el estudio por difracción de rayos X de monocristal de cada uno de los sistemas cristalinos obtenidos.
5. Determinar la estructura de cada sistema cristalino difractado empleando los programas de SHELXS-2014 y SHELXL-2014 para determinación y refinamiento estructural respectivamente.
6. Realizar el estudio supramolecular de cada uno de los sistemas cristalinos haciendo uso de los programas WinGX, PARST, PLATON, MERCURY y ORTEP.
7. Realizar un estudio teórico de frecuencia vibracional de cada sistema cristalino, mediante el método de DFT.

5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.1. Reactivos y solventes.

Los siguientes reactivos y solventes usados para la síntesis y cristalización de los sistemas objetivo fueron adquiridos del Aldrich Chemical Co., y usados sin purificación previa:

Cloruro de 2-furoilo 96%, Cloruro de 2-nitrobenzoilo 97%, 2-amino-5-nitrotiazol 97%, Acetonitrilo 99.5%, Metanol 99%, Etanol 99.9%, Etanol 96%, Agua destilada.

5.2. Equipos.

- Fusiómetro electrotérmico PHG Rundfunk-Fernsehen Niederdorf (Laboratorio de Cristalografía Universidad del Valle).
- Estereoscopio Olympus sz-11 (Laboratorio de Cristalografía Universidad del Valle).
- Espectrofotómetro Shimadzu FTIR Affinity-1 de transformada de Fourier (Laboratorio de Espectroscopia, Departamento de Química Universidad del Valle).

5.3. Metodología experimental

El presente trabajo de investigación se desarrolló según el procedimiento que se describirá enseguida, el cual tomó un tiempo de 12 meses en ser ejecutado.

5.3.1. Síntesis de la 2-nitro-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)benzamida (2N5NTB).

La figura 13, muestra el modelo experimental para la síntesis de la 2N5NTB. Para la síntesis, se usaron cantidades equimolares de cloruro de 2-nitrobenzoilo y del 2-amino-5-nitrotiazol en un pequeño volumen de acetonitrilo como solvente.

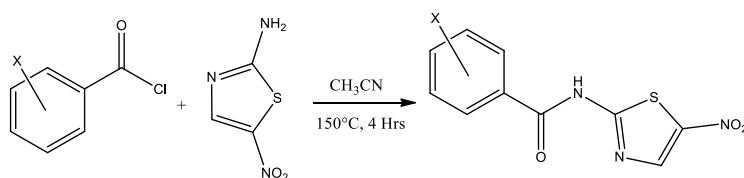


Figura 13. Esquema de reacción de obtención de 2N5NTB.

En un vaso de precipitados se pesa 0.1g de 2-amino-5-nitrotiazol y se disuelven en 6-7 mL de acetonitrilo. Luego, se vierte en un balón de 25 mL y se le adiciona la cantidad equivalente (en gramo o mililitro) del cloruro de x-benzoilo, e inmediatamente se conecta al sistema de reflujo unido a una trampa de agua bajo campana de extracción como se muestra en la figura 2. Se deja en agitación constante y a una temperatura de 150 °C durante un tiempo de 3 horas. Durante este lapso de tiempo se observa un burbujeo constante. Una vez culminada las 3 horas de reacción, se disminuye la temperatura a 100°C y se deja durante una hora en constante agitación. La solución final se filtra, obteniéndose un sólido marrón y una solución amarilla. El sólido marrón es filtrado, se lava con agua destilada y luego con metanol frío para eliminar impurezas.

5.3.2. Síntesis de la furamida N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)furan-2-carboxamida (5NTFC).

En la figura 14, se muestra el modelo experimental para la síntesis de la 5NTFC. Para la síntesis, se usaron cantidades equimolares de cloruro de 2-furoilo y del 2-amino-5-nitrotiazol en un pequeño volumen de acetonitrilo como solvente.

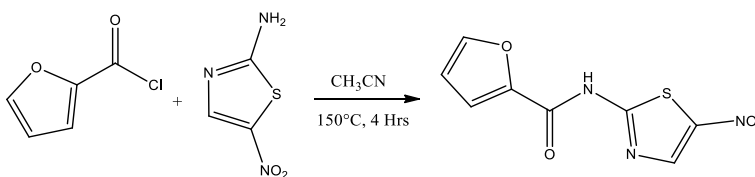


Figura 14. Esquema de reacción de obtención de 5NTFC.

En un vaso de precipitados se pesa 0.1g de 2-amino-5-nitrotiazol y se disuelven en 6 mL de acetonitrilo. Se sigue el mismo procedimiento experimental de la sección anterior, pero

adicionando una cantidad equimolar (en mililitro) del cloruro de 2-furoilo. La solución final se filtra, obteniéndose un sólido marrón claro y una solución amarilla. El sólido marrón se lava con agua destilada para eliminar impurezas.

5.3.3. Crecimiento y análisis preliminar de los sistemas obtenidos.

El sólido marrón obtenido en cada síntesis, se disuelve en pequeña cantidad de acetonitrilo para el sistema 2N5NTB y en metanol para el sistema 5NTFC, y se deja en la campana de extracción por varios días. Una vez evaporado el solvente, se obtiene un sólido cristalino definido de color marrón. Se analiza preliminarmente por medio de espectroscopia de infrarrojo (FT-IR) y su punto de fusión para determinar el éxito de la reacción. Usando un estereoscopio de luz polarizada se evaluó la propiedad monocristalina de los cristales obtenidos, y se seleccionaron para su posterior estudio por difracción de rayos X de monocristal.

5.3.4. Estudio por difracción de rayos X de monocristal.

Usando un difractómetro de rayos X de monocristal, se realizó un análisis del material monocristalino, donde una serie de datos (reflexiones) se obtuvieron y generaron a partir de la incidencia del haz de rayos X sobre el material cristalino en estudio. Estos análisis se realizaron en el Instituto de Física de São Carlos de la Universidad de São Paulo-Brasil, con el cual el grupo de investigación en cristalografía de la Universidad del Valle tiene convenio.

5.3.5. Determinación y refinamiento estructural de los sistemas monocristalinos.

Del análisis realizado por la difracción de rayos X de monocristal, se adquiere un archivo de reflexiones (hkl) el cual se usó posteriormente para la solución de la estructura. De cada plano de difracción hkl se seleccionan las intensidades que cumplan con la condición $I > 2\sigma(I)$, con las cuales se hallan las denominadas extinciones sistemáticas. El tipo de red de

Bravais (ver sección 3.1.2) y el grupo espacial al que corresponde el sistema cristalino, se asignan considerando los parámetros establecidos de la celda cristalina y los resultados obtenidos de las extinciones sistemáticas.⁴⁴

Una vez determinado el grupo espacial y la red de Bravais, se procede a resolver la estructura haciendo uso del programa SHELXS-2014⁴⁵, el cual presenta un mapa de probabilidad de densidad electrónica mediante la determinación de las fases de los factores de estructuras usando como base a los Métodos Directos. Con este modelo previo y empleando valores de ángulos estándar y longitudes de enlace promedio para cada uno de los tipos de enlace presentes, se plantea una estructura molecular del sistema donde se localizan cada uno de los elementos de la molécula a excepción de los átomos de hidrógeno.⁴⁵

Una vez asignados los parámetros atómicos asociados a los máximos de densidad electrónica del mapa de probabilidad determinado, se procede a realizar un refinamiento estructural haciendo uso del programa SHELXL-2014⁴⁵. El programa toma las coordenadas atómicas, factores de escala y parámetros de vibración térmicos isotrópicos (U_{eq}) y realiza un refinamiento por mínimos cuadrados. Una vez terminada la etapa de reconocimiento de los átomos livianos en la estructura, se somete a una etapa de refinamiento de modo anisotrópico.

Después se asignan a la estructura los átomos de hidrógeno correspondientes haciendo uso de modelos geométricos calculados, donde sus posiciones y factores de vibración quedan determinados en función de cada uno de los átomos a los cuales se encuentran asociados. Por último, se realizan varios ciclos de refinamiento hasta que el factor de discordancia (R) converge a un valor mínimo (ecuación 10). Los parámetros como wR (ecuación 11), bondad de ajuste de datos S (ecuación 13) o la densidad remanente, permiten concluir el proceso de refinamiento.⁴⁵

5.3.6. Estudio supramolecular.

Terminado el proceso de determinación y refinamiento de la estructura de los sistemas cristalinos, se realizó el estudio supramolecular donde se observa detalladamente en las tres dimensiones del espacio, el empaquetamiento de las moléculas en el sistema cristalino. Empleando los programas de WinGX⁴⁶, PARST⁴⁷, PLATON⁴⁸ y MERCURY⁴⁹, se evalúan con detalle cada una de las interacciones intermoleculares e intramoleculares (enlaces de hidrógeno, contactos débiles de hidrógeno, etc.) que gobiernan el crecimiento cristalino de las moléculas en cada una de las direcciones.

5.3.7. Estudios teóricos de optimización geométrica y de frecuencia vibracional por DFT.

Como complemento a la información obtenida por la difracción de rayos X y del estudio estructural y supramolecular realizado a los sistemas cristalinos obtenidos, se realizó un estudio teórico mediante el método de DFT.

Haciendo uso del programa Gaussian 09⁵⁰, se realizaron cálculos teóricos de optimización geométrica y de frecuencia vibracional usando el método de DFT con el funcional de intercambio y correlación B3LYP y usando la base 6-311G++(d,p), la cual se determinó previamente realizando varios cálculos de energía para una molécula sencilla (de estructura similar a la molécula objetivo) utilizando diferentes bases de estudio. Cada cálculo presenta un valor de energía para dicha molécula empleada dependiendo de la base utilizada para dicho estudio. Se escoge el cálculo con el menor valor de energía (dado que es el valor que indica el estado más estable de la molécula) y el menor tiempo de cálculo, y la base asociada a ese estudio se toma para realizar los cálculos para optimización geométrica y para frecuencia vibracional de la molécula objetivo. Los resultados obtenidos por el cálculo para frecuencia vibracional de los sistemas estudiados, se analizaron usando el programa VEDA 4⁵¹ que permite elucidar espectros de IR teóricos y los modos de vibración normal de la molécula, los cuales se usan para asignar correctamente las bandas de frecuencia

vibracional al espectro de IR experimental correspondiente y permite observar los porcentajes de contribución de las frecuencias vibracionales de los enlace que contribuyen a la aparición de la banda de vibración en el espectro IR correspondiente..

6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

6.1. Mecanismos de reacción para la síntesis.

La Figura 15, muestra el mecanismo de reacción general para la síntesis de los sistemas 2N5NTB y 5NTFC, a partir de los cloruros de acilo correspondiente.

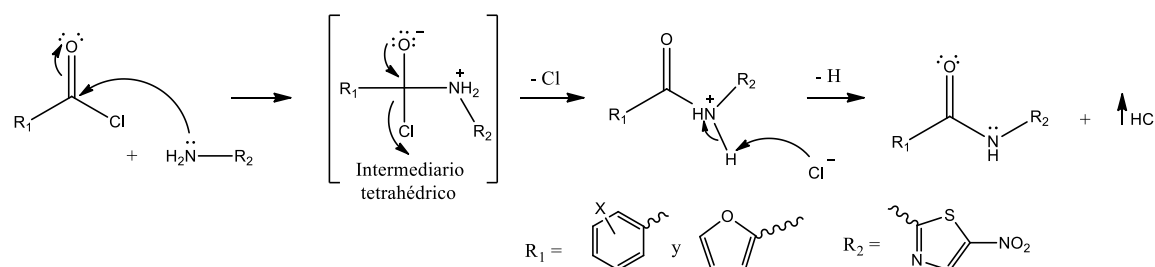


Figura 15. Mecanismo de reacción para la síntesis de los compuestos objetivo.

El átomo de halógeno de un haluro de acilo sustrae inductivamente densidad electrónica del átomo de carbono del grupo carbonilo, aumentando su naturaleza electrofílica y haciendo a los haluros de acilo particularmente reactivos respecto a la sustitución nucleofílica, y a su vez el ion haluro actúa como un buen grupo saliente.

El mecanismo de reacción comienza con el ataque nucleofílico de la amina al carbono del grupo carbonilo del cloruro de acilo, formándose un intermediario tetrahédrico. Rápidamente se genera el doble enlace entre el átomo de oxígeno y carbono del carbonilo seguido de la eliminación del ion cloruro que actúa como buen grupo saliente. Finalizando la reacción, el ion cloruro actúa como nucleófilo en la desprotonación del nitrógeno amido y se libera como cloruro de hidrógeno, que se puede evidenciar por la generación de burbujas en la trampa de agua adaptada.⁵²

En la Figura 16, se observan los compuestos sintetizados siguiendo las metodologías de las secciones 5.3.1 y 5.3.2. Los compuestos a-b se obtuvieron como sólidos marrones cristalinos, confirmados por espectroscopia IR y se seleccionaron los mejores cristales para su posterior estudio por difracción de rayos X. Se obtuvieron los resultados de la difracción de rayos X de los compuestos *a* y *b* donde se desarrollará con detalle su análisis estructural y supramolecular en la sección 6.3.

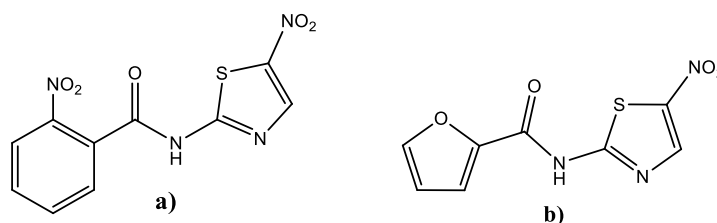


Figura 16. Estructuras químicas de los compuestos sintetizados y obtenidos como monocristal a) 2-nitro-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)benzamida (2N5NTB) y b) N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)furan-2-carboxamida (5NTFC).

6.2. Análisis cristalográfico de los monocristales 2-nitro-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)benzamida y N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)furan-2-carboxamida.

En la tabla 2 se observan los resultados obtenidos del análisis de los monocristales 2-nitro-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)benzamida (2N5NTB) y N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)furan-2-carboxamida (5NTFC), los cuales fueron determinados después de su refinamiento estructural por medio del programa WinGX donde se obtuvo el tipo de celda, sus parámetros y otros datos de importancia.

Tabla 1. Datos cristalográficos de los sistemas 2N5NTB y 5NTFC.

Parámetros	2N5NTB	5NTFC
Fórmula molecular	C ₁₀ H ₆ N ₄ O ₅ S	C ₈ H ₅ N ₃ O ₄ S
Peso molecular	294.25	239.20
Punto de fusión	240-244 °C	232-235 °C
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico

a	9.6949 (2)	12.8126 (4)
b	12.4192 (2)	13.0399 (5)
c	9.8763 (2)	5.6276 (1)
ángulos	$\alpha=90$, $\beta=94.80(10)$, $\gamma=90$	$\alpha=90$, $\beta=98.02(2)$, $\gamma=90$
V	1184.70 (4)	931.03 (5)
Z	4	4
Posiciones equivalentes	x, y, z -x, y+1/2, -z+1/2 -x, -y, -z x, -y-1/2, z-1/2	x, y, z -x, y+1/2, -z+1/2 -x, -y, -z x, -y-1/2, z-1/2
ρ	1.650	1.707
λ (MoK α)	0.71073	0.71073
Temperatura exp.	293 (2)	293 (2)
Reflex. Observadas	2546	1922
Reflexiones indep.	2424	1885
Parámetros refinados	181	145
Reflex. Con $I > 2\sigma I$ Extinciones sistemáticas Grupo espacial	1784 hkl: no conditions; h0l: l=2n; 0kl: k=2n P2 ₁ /c	1480 hkl: no conditions; h0l: l=2n; 0kl: k=2n P2 ₁ /c
R	0.0463	0.0474
R _w	0.1257	0.1362
S	0.983	1.100

Las moléculas 2N5NTB y 5NTFC cristalizan en el sistema monoclinico y pertenecen al grupo espacial P2₁/c, y sus valores de R son 0.0463 y 0.0474, respectivamente. El factor de discordancia R, el factor de discordancia ponderado R_w y el factor de ajuste de bondad S tienen buen comportamiento y son apropiados en el rango permitido, lo que indica una buena concordancia con los datos obtenidos de la difracción de rayos X.

6.3. Análisis supramolecular de los sistemas 2N5NTB y 5NTFC.

En la Figura 17, se muestran las estructuras de los sistema 2N5NTB (figura 17a) y 5NTFC (figura 17b) en modelo de ORTEP3 de elipsoides de vibración térmica con un 50% de contornos de probabilidad.

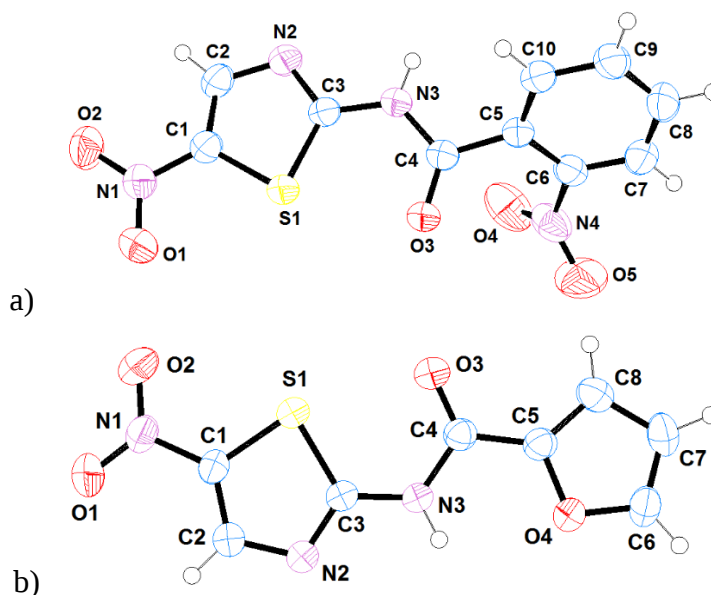


Figura 17. Estructuras de las moléculas en modelo ORTEP3 elipsoides de vibración térmica con 50% de contornos de probabilidad, a) sistema 2N5NTB y b) sistema 5NTFC.

En la tabla 3, se muestran las interacciones intermoleculares que representan el crecimiento cristalino del sistema 2N5NTB. En la figura 18, se observa una parte del crecimiento cristalino del sistema 2N5NTB donde se representan las interacciones intermoleculares, sus direcciones de crecimiento y la formación de anillos fusionados $R^4_4(28)$.

Tabla 2. Geometría de los enlaces de hidrógeno del sistema 2N5NTB (Å, °).

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i> (Å)	<i>H...A</i> (Å)	<i>D...A</i> (Å)	<i>D-H...A</i> (°)
N3-H3...O3 ⁱ	0.86	2.09	2.949(2)	175
C9-H9...O2 ⁱⁱ	0.93	2.59	3.193(3)	123

Códigos simetría: (i) $x, -y+1/2, z-1/2$; (ii) $x, y-1, z$.

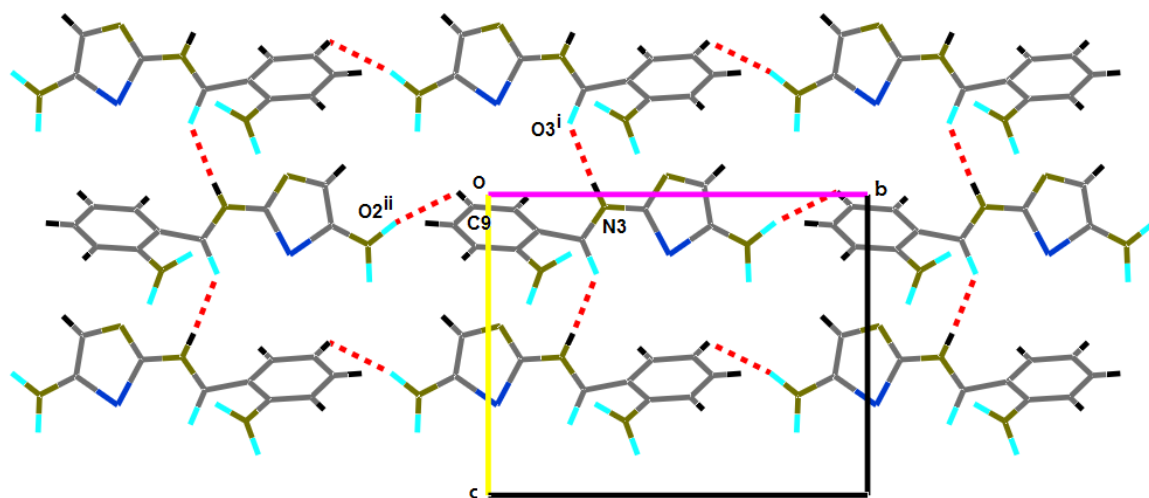


Figura 18. Interacciones intermoleculares involucradas en el crecimiento cristalino de 2N5NTB.

El grupo central amida C3-N3-C4(=O3)-C5 es esencialmente planar y forma ángulos dihedrales de $12.48(7)^\circ$ y $46.66(9)^\circ$ con el anillo tiazol y el anillo benceno respectivamente. Los grupos nitro O1-N1-O2 y O4-N4-O5 forman ángulos dihedrales de $4.07(11)^\circ$ y $47.09(11)^\circ$ con el anillo tiazol y el anillo benceno al que están unidos, respectivamente.

El enlace de hidrógeno N3-H3...O3ⁱ forma cadenas unidimensionales en la dirección del eje *c*. El grupo N3-H3 de la amida actúa como donador de enlace de hidrógeno al átomo O3 del grupo carbonilo en la molécula. Adicionalmente, el enlace débil de hidrógeno C9-H9...O2ⁱⁱ forma cadenas de moléculas en dirección del eje *b*. El grupo C9-H9 del anillo benceno actúa como donador de enlace de hidrógeno al átomo O2 del grupo nitro del anillo tiazol. Esta interacción es la causante de la rotación del anillo benceno con respecto al grupo central amida [$46.66(9)^\circ$], y a su vez provoca la torsión del grupo nitro del anillo benceno [$47.09(11)^\circ$]. La combinación de estas interacciones generan anillos fusionados del tipo R₄⁴(28).

En la tabla 4, se muestran las interacciones intermoleculares que representan el crecimiento cristalino del sistema 5NTFC. En la figura 19, se observa una parte del crecimiento

cristalino del sistema 5NTFC donde se representan las interacciones intermoleculares, sus direcciones de crecimiento y la formación de anillos fusionados $R^2_2(8)$, $R^4_4(16)$ y $R^4_3(27)$.

Tabla 3. Geometría de los enlaces de hidrógeno del sistema 5NTFC (Å, °).

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i> (Å)	<i>H...A</i> (Å)	<i>D...A</i> (Å)	<i>D-H...A</i> (°)
N3-H3...N2 ⁱ	0.86	2.26	3.0792(1)	160
C2-H2...O4 ⁱ	0.93	2.52	3.1070(1)	122
C6-H6...O1 ⁱⁱ	0.93	2.47	3.3611(1)	161
C7-H7...O1 ⁱⁱⁱ	0.93	2.54	3.3653(1)	148

Códigos simetría: (i) -x, -y+2, -z+1 ; (ii) x+1, +y, +z ; (iii) x+1, +y, +z+1.

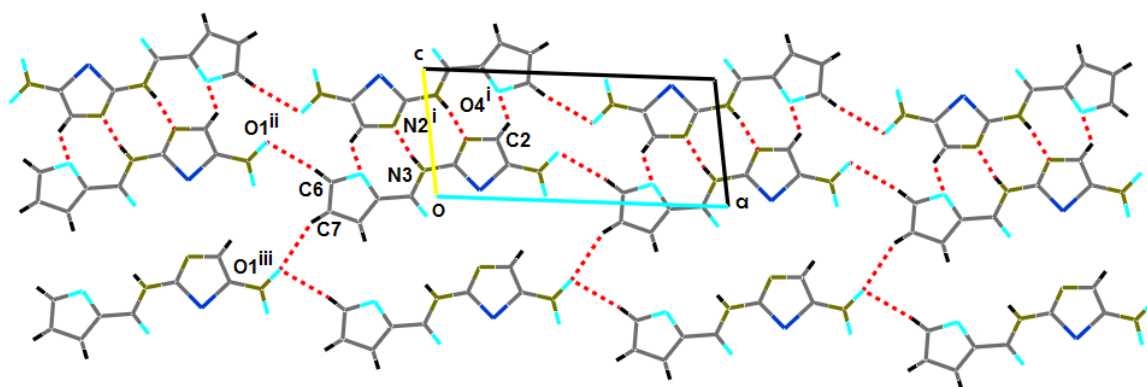


Figura 19. Interacciones intermoleculares involucradas en el crecimiento cristalino de 5NTFC.

El grupo central amida C3-N3-C4(=O3)-C5 es esencialmente planar y forma ángulos dihedrales de 8.572(12)° y 4.172(13)° con el anillo furano y el anillo tiazol, respectivamente.

El enlace de hidrógeno N3-H3...N2ⁱ y el contacto débil de hidrógeno C2-H2...O4ⁱ permiten la formación de dímeros en dirección al eje *c*. Estas interacciones son las responsables de la planaridad de la molécula, La unión de estas interacciones generan anillos fusionados del tipo $R^2_2(8)$. El grupo N3-H3 en la molécula con simetría (x,y,z) de la amida actúa como donador de enlace de hidrógeno al átomo N2 en la molécula con simetría (-x,-y+2,-z+1) del anillo tiazol. El grupo C2-H2 en la molécula con simetría (x,y,z) del anillo

tiazol actúa como donador de enlace de hidrógeno al átomo O4 (-x,-y+2,-z+1) del anillo furano. Estas interacciones se complementan con contactos débiles de hidrógeno C6-H6....O1ⁱⁱ y C7-H7....O1ⁱⁱⁱ, que forman cadenas de moléculas en dirección al eje *a*. El grupo C6-H6 en la molécula con simetría (x,y,z) del anillo furano actúa como donador de enlace de hidrógeno al átomo O1 (x+1,+y,+z) del grupo nitro del anillo tiazol; parejo a este, el grupo C7-H7 en la molécula con simetría (x,y,z) del anillo furano actúa como donador de enlace de hidrógeno al átomo O1 (x+1,+y,+z+1) del grupo nitro del anillo tiazol. La combinación de estas interacciones generan anillos fusionados del tipo R⁴₄(16) y R⁴₃(27).

6.3.1. Análisis de las distancias y ángulos de enlace de 2N5NTB y 5NTFC.

En la tabla 5 y la tabla 6, se muestra en resumen las distancias y ángulos de enlace respectivamente, más importante para los sistemas 2N5NTB y 5NTFC obtenidos experimentalmente de los resultados de la difracción de rayos X y su comparación con los resultados teóricos de la optimización geométrica por DFT y con el sistema de referencia TIZ²¹. Las diferencias que se pueden observar entre los valores calculados por DFT y los valores experimentales se atribuye a que el cálculo se lleva a cabo tomando la molécula aislada en la fase gaseosa, y los valores experimentales se basan en el conjunto de moléculas en su estado cristalino.

Tabla 4. Distancias de enlace del sistema 2N5NTB, 5NTFC y el sistema de referencia TIZ.

Enlace	2N5NTB		5NTFC		Sistema de referencia
	Experim. (Å)	DFT (Å)	Experim. (Å)	DFT (Å)	TIZ (Å)
S1-C1	1.720(2)	1.749	1.724(1)	1.751	1.723(2)
S1-C3	1.720(2)	1.746	1.740(1)	1.748	1.725(2)
O3-C4	1.227(2)	1.213	1.219(1)	1.216	1.222(2)
N1-C1	1.424(3)	1.432	1.427(1)	1.430	1.424(1)
N2-C3	1.317(2)	1.312	1.313(1)	1.314	1.325(2)
N2-C2	1.362(3)	1.359	1.360(1)	1.358	1.364(2)
N3-C3	1.384(3)	1.380	1.369(1)	1.375	1.367(1)

N3-C4	1.357(3)	1.378	1.381(1)	1.390	1.384(1)
-------	----------	-------	----------	-------	----------

Tabla 5. Ángulos de enlace de los sistemas 2N5NTB y 5NTFC.

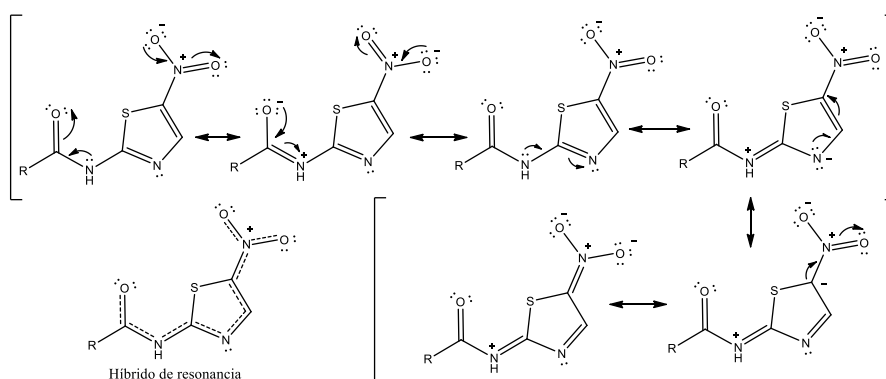
	2N5NTB		5NTFC		Sistemas de referencia
Ángulo enlace	Experim. (°)	DFT (°)	Experim. (°)	DFT (°)	TIZ (°)
C3-S1-C1	89.39(10)	89.11	89.09(1)	89.13	86.39(7)
O3-C4-N3	121.59(19)	122.39	121.23(1)	121.17	119.20(1)
C4-N3-C3	123.71(17)	125.04	122.21(1)	124.87	122.1(1)
N3-C3-S1	123.06(15)	123.24	121.95(1)	123.46	122.26(1)
N3-C3-N2	119.67(18)	119.84	121.39(1)	119.72	121.00(1)
S1-C3-N2	117.22(16)	116.90	116.65(1)	116.80	116.7(1)

El enlace carbonilo O3-C4 para el sistema 2N5NTB [1.227(2)Å] es más largo en comparación con el 5NTFC [1.219(1) Å] y el TIZ [1.222(2) Å], consecuencia de la fuerte interacción N3-H3...O3 (ver tabla 3) presente en 2N5NTB que provoca un aumento en la distancia de enlace.

El enlace N3-C4 (enlace amida) es más corto en 2N5NTB que en 5NTFC y TIZ que presentan valor similar; este enlace varía de la forma 2N5NTB < 5NTFC < TIZ. Consecuencia de la interacción N3-H3...O4 en 2N5NTB provoca una disminución en esta distancia, así mismo como se favorece los efectos de resonancia que ocurren en la molécula (ver figura 20) entre los átomos O3-C4-N3, que otorga un carácter de doble enlace en N3-C4 y por lo tanto una disminución en la distancia de ese enlace. En 5NTFC, el átomo N3 está involucrado en una interacción N3-H3...N2 (ver tabla 4) que provoca que se alargue la distancia N3-C4. En el TIZ el aumento de esta distancia es consecuencia del fuerte enlace de hidrógeno intramolecular N10-H10...O7 (ver tabla 3, en Bruno, *et.al.* 2013)²¹.

Al variar las distancias de enlace en una parte de la molécula, los otros enlaces varían en sus distancias (aumentando o disminuyendo su valor) con el fin de adquirir la conformación más estable de la molécula en el cristal.

El enlace N3-C3 en 2N5NTB [1.384(3) Å] es más largo que en 5NTFC y TIZ [1.369(1) Å y 1.367(1) Å, respectivamente] presenta valores próximos, consecuencia de la variación en el enlace N3-C4. Este enlace varía de la forma TIZ < 5NTFC < 2N5NTB, contrario al comportamiento presentado con el enlace N3-C4. También se puede observar esta tendencia en el ángulo de enlace C4-N3-C3, el cual es mayor en 2N5NTB [123.71(17)°] seguido de 5NTFC [122.21(1)°] y TIZ [122.1(1)°].



Figuraa 20. Efecto de resonancia por el grupo carbonilo.

Las distancias de enlace en el anillo tiazol varían generalmente de la forma TIZ > 2N5NTB > 5NTFC, lo que indica que el anillo tiazol en el TIZ es más abierto que en 2N5NTB y más cerrado en 5NTFC. No obstante al cambiar una distancia de enlace, las otras presentes cambian igualmente para que el anillo adquiera una conformación más adecuada y estable.

En el sistema 2N5NTB, las distancias de enlace S1-C1 y S1-C3 [1.720(2)Å, para ambas] son más cortas, provocando que el ángulo C1-S1-C3 [89.39(10)°] sea mayor con respecto a 5NTFC [89.09(1)°] pero igual a TIZ [89.39(7)°], y el anillo sea un poco más cerrado. En TIZ, las distancias de enlace S1-C1 y S1-C3 [1.723(2) Å y 1.725(2) Å, respectivamente] son más largas con respecto a 2N5NTB pero más cortas con respecto a 5NTFC. Así mismo, las distancias N2-C2 y N2-C3 aumentan en la misma tendencia TIZ > 2N5NTB > 5NTFC.

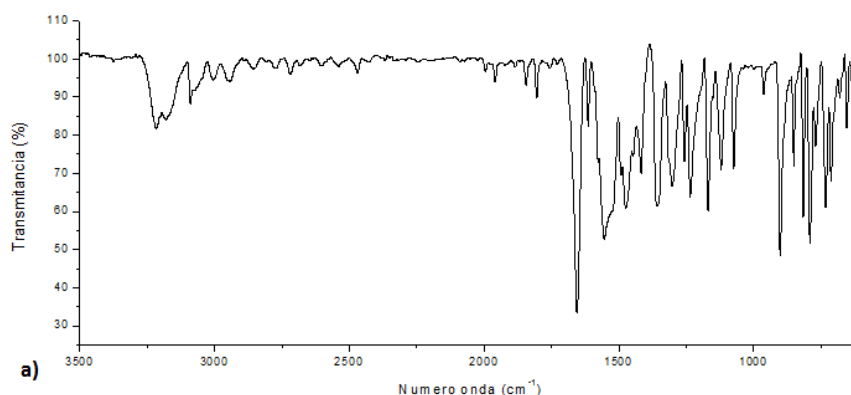
El enlace N1-C1 para los tres sistemas es más corto comparados con el valor por DFT (ver tabla 5), siendo en 2N5NTB = TIZ < 5NTFC, consecuencia del efecto de resonancia provocado en el anillo tiazol (ver figura 20), que otorga un carácter de doble enlace a N1-C1.

6.4. Análisis espectroscópico por IR y su comparación con los resultados obtenidos de los cálculos para frecuencia vibracional por DFT.

La asignación de las bandas de frecuencia para el espectro de IR experimental haciendo uso del espectro de IR calculado por DFT como comparación, se facilita mediante el uso del programa VEDA4 que permite visualizar los modos normales de vibración teóricos de la molécula previamente calculados por DFT para su uso en la correcta asignación de las bandas de frecuencia vibracional (ver sección 5.3.7).

6.4.1. Análisis espectroscópico del sistema 2N5NTB.

En la figura 21 se muestra el espectro de IR a) experimental y b) calculado por DFT del sistema 2N5NTB.



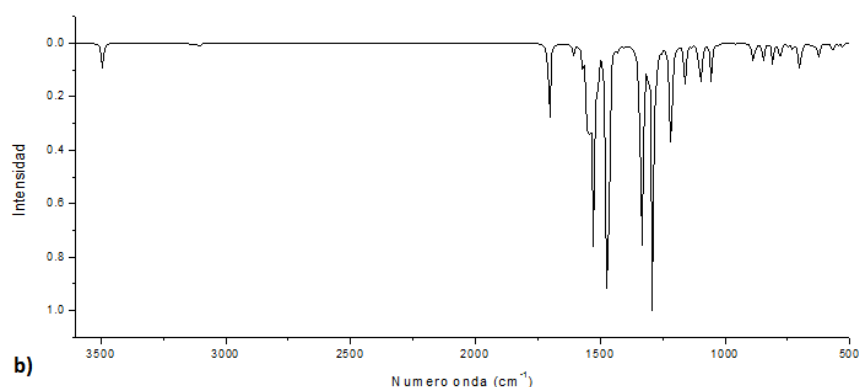


Figura 21. Espectros de IR del sistema 2N5NTB, a) experimental, y b) calculado.

En la tabla 7, se muestran los resultados de asignación de las bandas más importantes para el espectro de IR el sistema 2N5NTB tomando con base de comparación las bandas de IR determinadas por los cálculos para frecuencia vibracional y su porcentaje de contribución , y su comparación con el sistema de referencia TIZ²¹.

Tabla 6. Bandas de frecuencia vibracional experimental y teóricas para el espectro de IR del sistema 2N5NTB.

Tipo vibración y porc. Contribución(%)	Bandas IR exp. (cm⁻¹)	Bandas IR calculadas (cm⁻¹)	Bandas IR del TIZ (cm⁻¹)
ν N3-H3 (100%)	3217.55	3493.77	3253.8
ν C-H aromático	3089.40	3131.71	3115.9
ν C4-O3 carbonilo (86%)	1655.48	1704.00	1673.9
ν C=C aromático	1609.81	1614.30	1604.3
ν_{as} O4-N4-O5	-----	1592.65	-----
ν_{as} O1-N1-O2 (66%)	1553.98	1572.51	1539.6
δ H-C-C anillo benceno	1474.16	1470.36	1483.7
ν_s O4-N4-O5	-----	1376.88	-----
ν_s O1-N1-O2 (83%)	1358.69	1368.61	1359.3
ν N3-C3 + ν N2-C2 (57%)	1301.57	1308.64	-----
ρ H-C-C anillo benceno	1168.65	1189.60	1160,3
ν N3-C4 (38%)	1120.22	1125.80	----
ν_s C-C aromático	1073.29	1058.73	1084.7

La frecuencia vibracional para la tensión (ν) del N-H para las amidas secundarias se encuentra en un rango de 3500-3100 cm^{-1} . Este valor depende principalmente de las interacciones, el medio en que se encuentre y como se comporte estructuralmente la molécula.⁵³ La frecuencia de vibración de tensión del enlace N3-H3 de la molécula experimental está a un valor de 3217.55 cm^{-1} , un valor muy por debajo con respecto al calculado (3493.77 cm^{-1}), pero en similitud al valor del sistema de referencia TIZ (3253.8 cm^{-1}). La causa de la aparición de esta banda a frecuencias bajas se debe al fuerte enlace de hidrógeno que presenta la molécula 2N5NTB [N3-H3...O3, 2.949(2) Å] comprometido en el crecimiento cristalino del sistema en la dirección *c*, lo que provoca una disminución en la frecuencia de vibración de tensión del enlace N-H de la amida²¹ y por lo tanto un desplazamiento a frecuencias más bajas. La banda a 3089.40 cm^{-1} corresponde a la tensión C-H aromático. La banda a 1655.48 cm^{-1} corresponde claramente a la tensión del enlace C-O del carbonilo. Las bandas a 1553.98 cm^{-1} y 1358.69 cm^{-1} (bandas intensas) corresponden a la tensión de vibración asimétrica y simétrica del grupo nitro (-NO₂) respectivamente. Las bandas a 1609.81 cm^{-1} , 1120.22 cm^{-1} y 1073.29 cm^{-1} corresponden a las tensiones de vibración de los enlaces C=C aromático (anillo benceno y anillo tiazol), N3-C4 (enlace amida) y C-C aromático, respectivamente.

6.4.2. Análisis espectroscópico del sistema 5NTFC.

En la figura 22 se muestra el espectro de IR a) experimental y b) calculado por DFT del sistema 5NTFC.

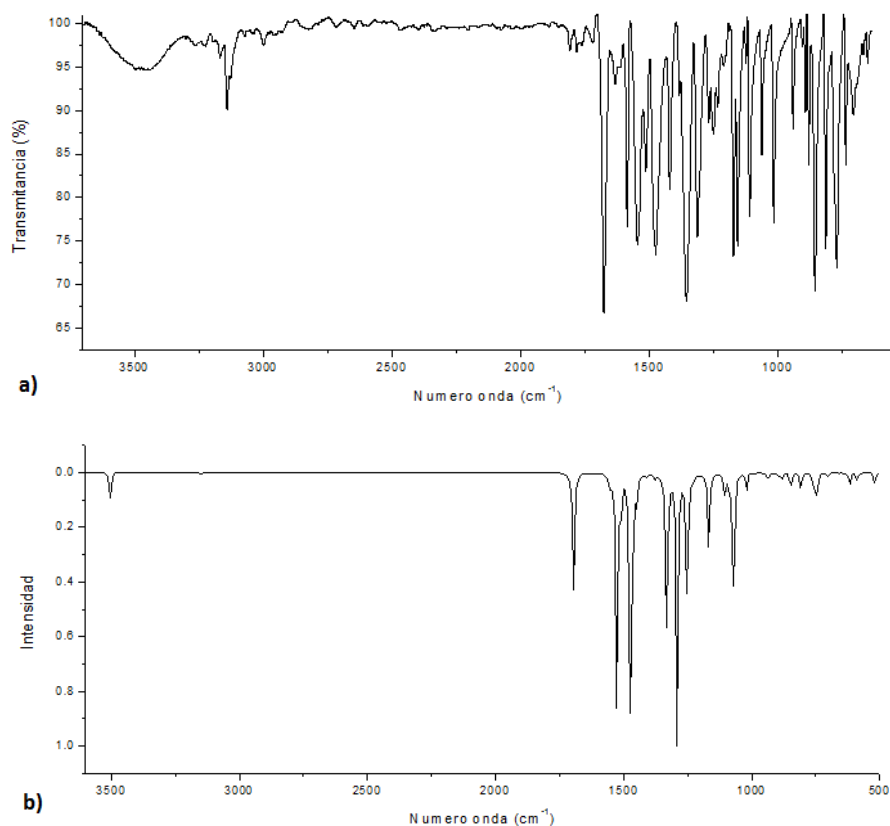


Figura 22. Espectro de IR del sistema 5NTFC, a) experimental, y b) calculado.

En la tabla 8, se muestran los resultados de asignación de las bandas más importantes para el espectro de IR del sistema 5NTFC.

Tabla 7. Asignación de bandas de frecuencia vibracional del espectro IR del sistema 5NTFC.

Tipo de vibración y porc. Contribución (%)	Bandas IR exp. (cm ⁻¹)	Bandas IR calculadas (cm ⁻¹)
ν N3-H3 (100%)	3439.72	3504.82
ν C-H aromático	3140.40	3148.67
ν C4-O3 carbonilo (78%)	1676.95	1695.29
ν_{as} C6-C7 + ν_{as} C8-C5 anillo furano (62%)	1585.76	1594.21
ν_{as} O1-N1-O2 (67%)	1545.31	1570.83
ν_s N3-C3 + ν_s C2-C1 (64%)	1513.74	1513.47
ν C2-C1 anillo tiazol	1475.27	1491.16
ν_s O1-N1-O2 (67%)	1355.62	1369.18
ν_{as} N3-C3 + ν_{as} N2-C2 (48%)	1313.69	1313.84
ν N3-C4 (41%)	1110.41	1099.81

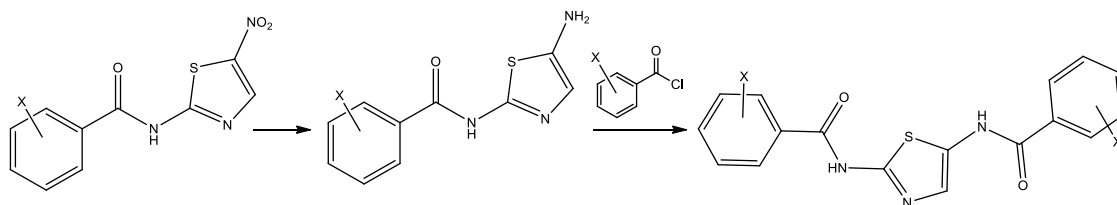
La banda de tensión del enlace N3-H3 de la molécula experimental está a un valor de 3439.72 cm^{-1} (3504.82 cm^{-1} para el valor calculado). La banda a 3140.40 cm^{-1} corresponde a la tensión C-H aromático. La banda 1676.95 cm^{-1} corresponde a la tensión del enlace C-O del carbonilo. Las bandas a 1545.31 cm^{-1} y 1355.62 cm^{-1} (bandas intensas) corresponden a las tensiones de vibración asimétrica y simétrica del grupo nitro ($-\text{NO}_2$) respectivamente. Las bandas a 1585.76 cm^{-1} , 1475.25 cm^{-1} y 1110.41 cm^{-1} corresponden a las tensiones de vibración de los enlaces C=C (tensión asimétrica de los enlaces C6-C7 + C8-C5, del anillo furano), C=C (tensión enlace C1-C2, anillo tiazol) y N3-C4 (enlace amida), respectivamente.

7. CONCLUSIONES.

- Los sistemas 2N5NTB y 5NTFC cristalizan en el sistema monoclinico y pertenecen al grupo espacial $P2_1/c$.
- Los sistemas 2N5NTB y 5NTFC presentaron un valor de R de 0.0463 y 0.0474 respectivamente, lo que indica una buena concordancia entre el sistema propuesto durante el refinamiento y el determinado por la difracción de rayos X.
- El crecimiento cristalino del sistema 2N5NTB se caracteriza por la presencia del enlace de hidrógeno N-H...O e interacciones débiles de hidrógeno C-H...O, que forman una red bidimensional de moléculas paralelas a (100) y generan anillos fusionados $R^4_4(28)$.
- El crecimiento cristalino del sistema 5NTFC se caracteriza por la presencia enlaces de hidrógeno N-H...N e interacciones débiles C-H...O, las cuales forman una red de moléculas paralelas al plano (010) y generan anillos fusionados $R^4_3(27)$, $R^4_4(16)$ y $R^2_2(8)$.
- La tendencia en el enlace amida N3-C4 varía de la forma 2N5NTB < 5NTFC < TIZ, consecuencia de las interacciones intermoleculares e intramoleculares en la molécula donde se involucra el átomo N3 (átomo del enlace amida).
- El enlace N3-C3 (enlace N amida y anillo tiazol) varía de forma contraria al enlace amida N3-C4 y su tendencia es TIZ < 5NTFC < 2N5NTB.
- Las variaciones en las distancias y ángulos de enlace en el anillo tiazol varían de la forma TIZ > 2N5NTB > 5NTFC, por lo tanto el anillo tiazol en el TIZ es más abierto que en 2N5NTB y más cerrado en 5NTFC.
- La asignación de las bandas en los espectros IR de los sistemas 2N5NTB y 5NTFC con ayuda de los cálculos teóricos por DFT para frecuencia vibracional mostraron similitudes entre sí, los cuales permitieron con facilidad asignar el tipo de frecuencia vibracional a la cual estaban asociada.
- El desplazamiento de la banda de tensión N-H del sistema 2N5NTB a región de menor energía se atribuye a la fuerte interacción intermolecular N3-H3...O4 presente en la molécula, que disminuye la frecuencia de vibración del enlace N-H.

8. PROYECCIONES.

- Se desea continuar la síntesis de otros sistemas con los mismos sustituyentes en otras posiciones anulares del anillo benceno (ver figura 1b), con el fin de completar las familias, lograr obtenerlos como monocristales para luego realizar sus estudios estructurales y supramoleculares por difracción de rayos X, estudios teóricos complementarios por DFT, y utilizarlos para análisis comparativos.
- De los compuestos sintetizados se propone realizar la reducción del grupo nitro del anillo tiazol a grupo amino con el objetivo de lograr emplearla en reacciones con cloruros de acilo para obtener amidas y extender la molécula, como se puede observar en el siguiente esquema:



9. LOGROS.

Como resultado de la investigación realizada en el presente trabajo, se logró publicar en la revista *Acta Crystallographica Section E*, el sistema cristalino 2-Nitro-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)benzamida con la siguiente referencia:

Moreno-Fuquen, R., Sánchez, D. F., Ellena, J. *Acta Cryst.* **2014**. E70, o1252. doi: 10.1107/S1600536814024374.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Callister, W. D. Jr. Introducción a la ciencia e ingeniería de los materiales, volumen 1. Editorial Reverte. Barcelona, España. 1995. p. 55-58.
2. Castellanos Román, M. A. Importancia de la difracción de los rayos X en la Química. *Educ. química*, **1992**, 4, 208–217.
3. Moreno-Fuquen, R., Ellena, J., Theodoro, J. E. *Acta Cryst.*, **2009**, E65, o1680–o1681.
4. Moreno-Fuquen, R., Pardo-Botero, Z., Ellena, J. *Acta Cryst.*, **2008**, E64, o932.
5. Moreno-Fuquen, R., Grande, C., Zuluaga, F., Ellena, J., De Simone, C. A. *Acta Cryst.*, **2010**, E66, o2614.
6. Moreno-Fuquen, R., Mosquera, F., Kennedy, A. R., Morrison, C. A., De Almeida Santos, R. H. *Acta Cryst.*, **2012**, E68, o3493.
7. Moreno-Fuquen, R., Hernández, G., Ellena, J., De Simone, C. A., Tenorio, J. C. *Acta Cryst.*, **2013**, E69, o501.
8. Moreno-Fuquen, R., Azcarate, A., Kennedy, A. R., Gilmour, D., De Almeida Santos, R. H. *Acta Cryst.*, **2013**, E69, o1592.
9. Caliendo, G., and *et al.* *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 517–530.
10. Sakkiyah, S., and *et al.* *PloS one*, **2013**, 8(1), e51429.
11. Ertan, T., and *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15(5), 2032-2044.
12. Ravelo Socas, J. L. Química orgánica avanzada. Compuestos heterocíclicos. p. 12-13. <http://datateca.unad.edu.co/contenidos/401590/t9-compuestos-heterociclicos.pdf>. Consultado 8 de Diciembre de 2014.
13. Joule, J. A., Mills, K., Smith, G. F., Thornes, S. Ampliación de la química orgánica avanzada. Química de heterocíclicos. Capítulo 4: Azoles. 1972. p. 2.
14. Ballard, T. E. and *et.al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3537-3539.
15. Rossignol, J.-F., Cavier, R. S.P.R.L. Phavic. United States Patent No. 3,950,351. 13 de Abril, 1976.
16. Rossignol, J.-F. Romark Laboratories, LC. United States Patent No. 6,020,353. 1 de Febrero, 2000.

17. Korba, B. E., Montero, A. B., Farrar, K., Gaye, K., Mukerjee, S., Ayers, M. S., Rossignol, J.-F. *Antivir. Res.* **2008**, 77, 56–63.
18. Hoffman, P. S.; Sisson, G.; Croxen, M. a; Welch, K.; Harman, W. D.; Cremades, N.; Morash, M. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, 51, 868–876.
19. Lam, K. and *et.al.* *PLoS Pathoq.* **2012**, 8(5), e1002691.
20. Bruno, F. P.; Caira, M. R.; Monti, G. a.; Kassuha, D. E.; Sperandeo, N. R. *J. Mol. Struct.* **2010**, 984, 51–57.
21. Bruno, F. P.; Caira, M. R.; Martin, E. C.; Monti, G. a.; Sperandeo, N. R. *J. Mol. Struct.* **2013**, 1036, 318–325.
22. Zheng, H., Deng, H., Chen, Y., Li, D. *Acta Cryst.* **2012**, E68, o1453.
23. Liu, X.-W., Zhang, H., Yang, Y.-J., Li, J.-Y., Zhang, J.-Y. *Acta Cryst.* **2013**, E69, o943.
24. Cristalografía – UNAM. <http://www.ibt.unam.mx/computo/pdfs/met/Cristalografia.pdf>. Consultada el 8 de diciembre de 2014.
25. Cano, F.H., Foces-Foces, C., Martínez-Ripoll, M. *Cristalografía*. Editorial Raycar. Madrid, España. 1995. p. 311-314.
26. Suryanarayana, C., Grant Norton, M. *X-Ray diffraction. A practical approach*. Plenum Press editorial. New York, United States of America. 1998. p. 23-26.
27. Fuentes Cobas, L. E., Fuentes Montero, M. E. *La relación estructura-simetría-propiedades en Cristales y policristales*. Editorial reverté. España, 2008. p. 5.
28. Franchino Viñas, S. A. and *et.al.* *Determinación de los índices de Miller de planos en cristales de Cu y GaP*. Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de la Plata. p. 3-4.
29. Sands, D. E. *Introducción a la cristalografía*, Editorial Reverté, S. A. Barcelona, España. 1993. p. 14-22.
30. Suryanarayana, C. *op.cit.* p. 3.
31. Cortes Fernández, H. F., Martínez Yepes, P. N., Valencia Sánchez, H. A. *Fundamentos de cristalografía*. Ediciones Elizcom. Armenia, Colombia. 2006. p. 81.
32. Suryanarayana, C. *op.cit.* p. 5-14.

33. Fernández Ruíz, R. Introducción a los rayos X. https://www.uam.es/personal_pas/txrf/introrx.html. Consultado el 27 de Diciembre de 2014.
34. Martínez Tellez, A. La espectroscopia de rayos X. <http://la-mecanica-cuantica.blogspot.com/2009/08/la-espectroscopia-de-rayos-x.html>. Consultado 27 de Diciembre de 2014.
35. Suryanarayana, C. *ibid.* p. 19.
36. Cortes Fernández, H. F. *op.cit.* p. 82-86.
37. Ecuaciones de Laue – Ley de Bragg. http://www.uned.es/cristamine/cristal/drx_ec.htm. Consultada el 27 de Diciembre de 2014.
38. Suryanarayana, C. *op.cit.* p. 51-52.
39. Cortes Fernández, H. F. *op.cit.* p. 88-90.
40. Brown, F. C., Brow, F. Física de los sólidos. Editorial Reverté, S.A. Barcelona, España. 1970. p. 82-83.
41. Cortes Fernández, H. F. *op.cit.* p. 92-93.
42. Moreno Esparza, R. La difracción de rayos X y la densidad electrónica. Interpretación de las estructuras cristalinas. Facultad de Química, UNAM. México. 2007.
43. Desijaru, G. R. Crystal engineering: A brief overview. *J. Chem. Sci.* **2010**, 122(5), 667-675.
44. Díaz Peña, M., Roig Muntaner, A. Química Física 1. Ausencias o extinciones sistemáticas. Determinación del grupo espacial. Editorial Alhambra, S.A. 1ra Edición. Madrid, España. 1989. p.374-375.
45. Sheldrick, G. M. SHELX-2014. *Acta Cryst.*, **2008**, A**64**, 112-122.
46. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **2012**, **45**, 849-854.
47. Nardelli, M. *J. Appl. Cryst.* **1995**, **28**, 659.
48. Spek, A. L. *Acta Cryst.* **2009**, D**65**, 148-155.
49. Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M., van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* **2006**, **39**, 453-457.
50. Frisch, M. J. and *et.al.* Gaussian09, Revision D.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

51. Jamroz, M. H. Vibrational Energy Distribution Analysis VEDA 4, Warsaw, 2004-2010.
52. Wade, L. C. Química orgánica. Quinta edición. Pearson Educación, S.A. Madrid, España. 2009. p. 942-945.
53. Zuluaga, F., Insuasty, B., Yates, B. Análisis orgánico clásico y espectral. Departamento de Química, Universidad del Valle. Santiago de Cali, Colombia. 2000. p. 141-144.