



Fecha de presentación del Informe: Día Mes Año

Datos generales del Proyecto

Código del proyecto: 7928			
Título del proyecto: “Síntesis, Determinación Estructural por Difracción de Rayos X de Monocristal, y Diseño racional de fenil benzamidas sustituidas a partir del ácido pícrico. Análisis biológico preliminar para la evaluación de su potencial aplicación en el tratamiento de leucemia mielógena crónica y estudios en paralelo de las propiedades del ácido pícrico como promotor de reacciones de polimerización”			
Facultad o Instituto Académico: Facultad de Ciencias Naturales y Exactas			
Departamento o Escuela: Departamento Química			
Grupo (s) de investigación: Grupo de Cristalografía			
Investigadores ¹	Nombre	Tiempo asignado	Tiempo dedicado
Investigador Principal	Rodolfo Moreno-Fuquen	10h/s	10h/s
Coinvestigadores	Fabricio Mosquera	20h/s	20h/s
	Vanessa Melo	20h/s	20h/s
	Geraldine Hernández	20h/s	20h/s
	Héctor Fabio Zuluaga	2h/s	2h/s
Otros participantes			

¹ Todas las personas relacionadas en el informe y que participen en el proyecto deben haber suscrito el acta de propiedad intelectual de acuerdo con los formatos establecidos.



Santiago de Cali, Noviembre 27 de 2015

Profesor
William Lizcano
Jefe Dpto. de Química

Apreciado William:

Por medio de la presente me permito enviarle el informe final del proyecto 7928, **“Síntesis, Determinación Estructural por Difracción de Rayos X de Monocrystal, y Diseño racional de fenil benzamidas sustituidas a partir del ácido pícrico. Análisis biológico preliminar para la evaluación de su potencial aplicación en el tratamiento de leucemia mielógena crónica y estudios en paralelo de las propiedades del ácido pícrico como promotor de reacciones de polimerización”** .

Quedo atento a cualquier sugerencia que pueda presentarse.

Un cordial saludo

Rodolfo Moreno-Fuquen, Prof.

1. Resumen ejecutivo:

El proyecto realizado permitió la síntesis de un gran número de nuevos sistemas moleculares a partir del ácido pícrico utilizando un nuevo camino sintético. Se realizaron, 279 reacciones de síntesis orgánica, utilizando la química combinatoria, buscando, la formación primero de los ésteres de picrato y después, a partir de ellos, la obtención de los sistemas amida. La obtención de sistemas cristalinos y monocristalinos fue un poco más difícil debido que muchos de los productos eran amorfos, líquidos aceitosos o eran difíciles de purificar. Se obtuvo sin embargo una buena cantidad de sistemas éster y de amidas en estado cristalino.

La metodología usada para la obtención de estos nuevos compuestos se realizó de acuerdo a lo que estaba planteado en el proyecto, lo mismo que a metodologías específicas que fueron utilizadas y que se encuentran plasmadas en cada uno de los artículos que han sido publicados hasta el momento. Para develar los secretos de la información de cada sistema cristalino fue utilizada la técnica de difracción de rayos X de monocristal (DRX), que una vez que ésta radiación entra en interacción con el cristal, presenta resultados que conllevan a descifrar las relaciones de simetría inherentes a ese sistema. La intensidad de cada uno de los miles de puntos obtenidos y que se formaron por la existencia de planos que difractan de acuerdo al orden particular en que se encuentren los átomos en el cristal, permiten encontrar las posiciones atómicas y todo lo relacionado con la geometría molecular y cristalina.

El planteamiento general propuesto en el proyecto se cumplió muy bien: La elucidación del comportamiento estructural de nuevos materiales, utilizando diversas herramientas, como son la difracción de rayos X, la Química Supramolecular, la utilización de modelos teóricos que permiten aproximarse al comportamiento experimental. La utilización de la teoría de Hirshfeld para estudiar el comportamiento de las superficies intermoleculares y de esta manera visualizar el compromiso que cada una de las interacciones tiene en esas superficies, el acoplamiento molecular fue aplicado a varios de nuestros productos de síntesis.

Se encontraron nuevas e inesperadas propiedades en los sistemas nitrobenzoatos obtenidos en este proyecto, que permitieron revelar interacciones O...O a muy cortas distancias, incluso a menores valores que la suma de los radios de van der Waals de los átomos involucrados en la interacción. Este tipo de interacciones es rarísimo en química estructural.

La simulación del acoplamiento molecular presentada en el modelo proteína-ligando (docking) permitió encontrar un camino esperanzador para poder definir características estructurales que deben acompañar a esos ligandos en su papel de farmacóforos. Se aplicaron los cálculos de acoplamiento molecular a varias proteínas, entre ellas a la proteína responsable por la Leucemia Mielógena Crónica, específicamente sobre la **3CS9** (Código PDB) que guarda el comportamiento de la estructura de la proteína con uno de los medicamentos utilizados para controlar esta enfermedad, el Nilotinib.

Los objetivos generales y específicos que se tenían en el proyecto fueron cumplidos. Se obtuvo un buen número de nuevos sistemas moleculares, de los cuales han sido publicados 18 artículos en revistas especializadas de Cristalografía y Espectroscopia. Se espera continuar en este proceso de publicación. Se logró la formación de tres profesionales en el área de Química Estructural, que reforzarán el número de especialistas en nuestro país y servirán de punto de partida para que continúen sus estudios de posgrado en Colombia o en el exterior en esta área.

De los sistemas moleculares obtenidos en este trabajo de investigación y cuya información estructural fue enviada al Instituto Nacional del Cáncer, en USA, fueron seleccionados tres sistemas para seguir en la etapa *in vitro* que el Instituto contrasta contra 60 cepas de cáncer.

This project allowed the synthesis of a large number of new molecular systems from picric acid using a new synthetic route. 279 organic reactions using combinatorial chemistry were performed, searching, first the formation of esters picrate and then from esters, obtaining the amide systems. Obtaining crystalline and monocrystalline systems was a little more difficult because many of the products were amorphous, oily liquids or were difficult to purify. However, a good amount of ester and amide systems in crystalline state was obtained.

The methodology for producing these new compounds was performed according to the points

presented in the project, as well as to specific methodologies that were used in each of the materials that have been published so far. The technique of X-ray diffraction was used to unlock the secrets of the information for each crystal system, that once this radiation interacts with the crystal, show results that lead to unravel the relationships of symmetry inherent in that system. The intensity of the thousands of points obtained and formed by the existence of planes that diffract according to the particular order in which the atoms are in the crystal, allows to find the atomic positions and everything related to the molecular geometry and crystalline state.

The general statement proposed in the project was fulfilled very well: The elucidation of the structural behavior of new materials, using different tools, such as X-ray diffraction, the supramolecular chemistry, the use of theoretical models to approximate the experimental behavior. Using Hirshfeld theory to study the behavior of intermolecular surfaces and thus visualize the engagement that the interactions have on those surfaces. The molecular docking was applied to several of our synthesis products.

New and unexpected properties in systems nitrobenzoate were obtained in this project, which allowed revealing O ... O interactions at very short distances, even less than the sum of the van der Waals radii of the atoms involved in the interaction. This type of interaction is rare in structural chemistry.

The molecular docking simulation model presented in the protein-ligand (docking) allowed finding a hopeful way to define structural features that must accompany these ligands in their role as pharmacophores. Molecular docking calculations were applied to several proteins, including the protein responsible for Chronic Myelogenous Leukemia, specifically on 3CS9 (PDB code) that keeps the behavior of the structure of the protein with one of the drugs used to control this disease, Nilotinib.

The general and specific objectives in the project were fulfilled. A good number of new molecular systems have been obtained, from which 18 papers have been published so far in specialized journals. It is expected to continue in the process of publication. The formation of three professionals in the field of structural chemistry was achieved, which will enhance the number of specialists in our country.



Of the molecular systems obtained in this research and the structural information, which was sent to the National Cancer Institute in the USA, three systems were selected to continue on *in vitro* stage, which the Institute contrasts against 60 strains of cancer.

2. Síntesis del proyecto:

Tema

Se realizó la síntesis química de nuevos compuestos que envuelven reacciones inéditas y originales en donde el ácido 2,4,6-trinitrofenol (TNP) se convierte en su principal protagonista. Se descubrieron nuevas propiedades y comportamientos del ácido pícrico: Al conocer el comportamiento del (TNP) en la formación de diversos ésteres por reacciones normales, se planteó la síntesis novedosa de fenilbenzamidias a partir de sistemas éster de picrilo. Fue realizada una serie de síntesis utilizando química combinatoria, con el objetivo de cubrir la mayoría de posibilidades en la obtención de sistemas cristalinos. Fueron realizadas 279 síntesis de diversos compuestos durante el tiempo que duro este proyecto (ver anexo I). La mayoría de los productos sintetizados tuvieron un comportamiento amorfo, se encontraron en fase líquida o fue muy difícil su separación de impurezas, mostrando en este proceso que no es sencilla ni tan asequible la obtención de la fase sólida. Fue obtenido de todas formas un apreciable número de sistemas benzoato substituidos de picrilo (ver anexo II-Papers). Y a partir de estos sistemas, fueron obtenidos los sistemas benzamida por esta nueva vía de síntesis.

Los sistemas cristalinos que se forman en presencia del 2,4,6 trinitrofenol (ácido pícrico) con el ácido 2, 3, 4-nitrobenzóico presentan propiedades con altas densidades electrónicas en determinadas zonas de la estructura cristalina y pueden acomodarse en espacios relativamente reducidos para su volumen. Estas regiones que acogen átomos livianos (C, N, O, S), se pueden alojar en celdas unitarias que corresponden a sistemas cristalinos: triclínico (P-1, 3-NO₂), monoclinico (P2₁/c, 2-NO₂, P2₁/c, 4-NO₂). Se presenta a continuación una tabla de comparación de los tres sistemas 2,-3,-4-trinitrophenyl 2-nitrophenyl benzoate, 2,-3,-4-trinitrophenyl 3-nitrophenyl benzoate, 2,-3,-4-trinitrophenyl 4-nitrophenyl benzoate.

Tabla 1. Interacciones intermoleculares críticas en los sistemas trinitrophenyl 2,3,4-nitrophenyl benzoate.

Sistema	G. espacial	Volumen, Å ³	Z	N...O	O...O	C...O
2-NO ₂	P2 ₁ /c	1527	4	X	X	3.202(2)
3-NO ₂	P -1	746	2	X	X	3.364(3)
4-NO ₂	P2 ₁ /c	1540	4	2.894(3)	2.997(4)	3.317(3)

De los resultados presentados en la Tabla se puede concluir que a pesar de los sistemas tener una gran similitud en la síntesis, se presentan sin embargo en el estado cristalino con comportamientos totalmente diferentes.

Los sistemas 2-nitro y 4-nitro, aunque presentan igual grupo espacial y volumen de la celda unitaria similar, muestran un comportamiento cristalino diferente. Se puede ver entonces que el sistema éster formado por el 2,3,4-trinitrophenyl 4-nitrobenzoate presenta interacciones dramáticamente fuertes, que generan grandes tensiones en el estado cristalino. En este estado se observan interacciones con distancias de enlace N...O, O...O cuyos valores son menores que la suma de los radios de van der Waals. Las interacciones intermoleculares no enlazantes N...O, O...O y C...O presentan distancias de enlace N1...O9 de 2.894(3) Å, O2...O9 de 2.997(4) Å y C2...O9 de 3.317(3) Å respectivamente. Estos valores son menores que la suma de los radios de van der Waals cristalográficos [N...O= 3.22 Å y O...O= 3.16 Å] (Rowland, 1996) (ver Referencias en sección de anexos). Estos valores están basados en datos estadísticos a partir de la información cristalográfica de miles de compuestos orgánicos que se encuentran en la base de datos estructurales de Cambridge. Radios de Van der Waals con valores menores que los presentados por Rowland, son reportados por otros autores (Pauling, 1960; Batsanov, 1998), sin embargo, las distancias O...O o N...O del sistema 2,4,6-Trinitrophenyl 4-nitrobenzoate, continúan siendo menores a estos valores. Este comportamiento en la fase cristalina, permite visualizar acomodaciones moleculares y empaquetamientos cristalinos que no son muy comunes y son raramente reportados en la literatura. En lo relacionado con la energía del sistema, se puede observar un sistema cristalino con estados de energía mayores de los que se observan en sistemas afines y con sobretensiones que pueden influir en la estabilidad de la fase cristalina. En trabajos complementarios se recomienda realizar

estudios de comportamiento térmico, para valorar la posible existencia de fases adicionales que puedan presentar mayor estabilidad que la presentada por el presente sistema cristalino. A pesar de la existencia de estas interacciones fuertes, sin embargo se mantiene la estabilidad del presente sistema en el estado cristalino (ver Figura 1). Algún factor de estabilidad termodinámico predominó durante la cristalización lenta del sistema cristalino, que permitió la formación de esta fase con altas tensiones energéticas.

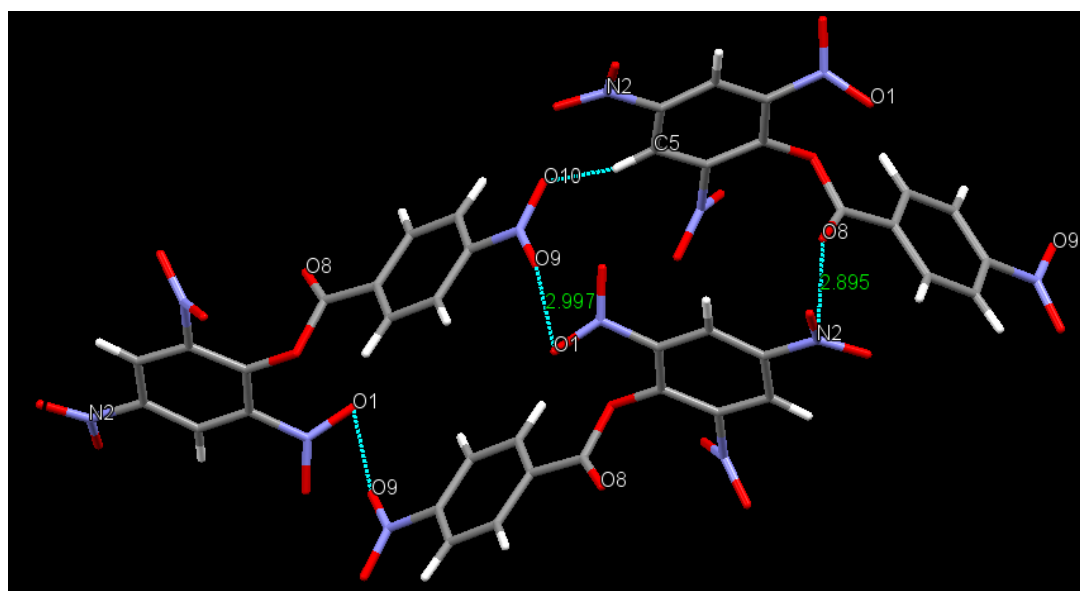


Figura 1. Empaquetamiento cristalino del sistema, 2,4,6-trinitrophenyl 4-nitrophenyl benzoate.

En la literatura se encuentra un comportamiento similar pero de más baja energía en la interacción O...O: el sistema pentafluorosulfanyl isocyanate (F_5SNCO) (Thrasher et al., 1984). En la Tabla 2, se presentan las interacciones O...O de este sistema cristalino, mostrando que la configuración eclipsada presenta una menor longitud de enlace y por tanto una mayor estabilidad energética que la configuración estrellada. Estos valores son sin embargo, mucho mayores que los observados en la estructura del éster a partir del ácido pírico.

Tabla 2. Parámetros geométricos y topológicos en interacciones O...O en el cristal de F₅SNCO

atomo(1)...atomo(2)	Op. simetría átomo 2	Distancia at(1)...at(2)
O(s)...O(s)	1-x,1-y,-z	3.312(3) Å
O(e)... O(s)	-x,2-y,-z	3.251(2) Å
O(e)...O(s)	1-x,2-y,-z	3.228(2) Å
O(e)...O(e)	-x,2-y,-z	3.103(3) Å

El manuscrito del sistema 2,4,6-trinitrophenyl 4-nitrobenzoato, se ha ido acompañando de un análisis que permita visualizar estas interacciones. El estudio del comportamiento de las superficies intermoleculares se pudo cuantificar a través del análisis de la huella dactilar (fingerprint) de cada interacción, permitiendo con ello visualizar con mayor propiedad las relaciones entre las moléculas, a través de la Teoría de Hirshfeld. Las especificidades presentadas en este sistema en particular debe exponer una profunda discusión sobre este tema que es muy poco común en el área estructural y debe enfrentar la natural resistencia de parte de especialistas en esta área.

Otros sistemas benzoatos de picrilo que han sido obtenidos y cuyas estructuras fueron dilucidadas en nuestro grupo de investigación, continúan en proceso de publicación: El sistema 2,4,6-Trinitrophenyl 2-nitrobenzoate, además de presentar un apreciable desorden en el grupo 4- nitro, revela la existencia de interacciones O...O muy próximas (que se encuentran por debajo de la suma de los radios de van der Waals (Desiraju, 1995). Se están preparando otros manuscritos que contienen la “Síntesis, determinación estructural del 4-benzoil -2,3-dimetilfenil benzoato”; “Synthesis, supramolecular study, Hirshfeld analysis and theoretical study of 4-Formyl-2-nitrophenyl 2-bromobenzoate” (ver anexo III).

Otras síntesis involucrando al ácido pícrico mostraron otros caminos de formación de diferentes productos, por ejemplo compuestos con transferencia de carga, como el encontrado para el sistema PNP + glicina (2:1). Este sistema formado por una molécula de ácido pícrico y dos de

glicina presenta en su formación cristalina una riqueza inesperada de enlaces de hidrógeno (37), con interacciones tipo O-H...O, N-H...O, C-H...O y distancias de enlace D...A que van desde 2.471(2) Å, con energías de enlace de hidrógeno bastante fuertes que promueven las propiedades físicas y químicas de este compuesto. Se sigue adelantando el manuscrito de este sistema.

-La reacción que se propuso para la obtención de una amida a partir de benzoatos sustituidos de picrilo y el ácido 4-hidroxibenzóico, conllevó a la obtención de un producto inesperado (hetero-éster) que fue dilucidado por espectroscopia y confirmado por difracción de rayos X (DRX) de monocristal (ver Fig. 2)

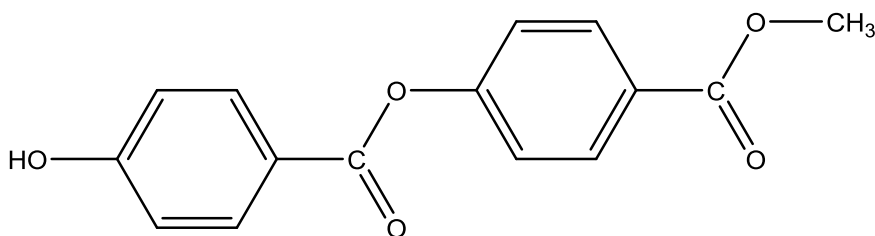


Figura 2. 4-(methoxycarbonyl)phenyl 4-hydroxybenzoate

La formación de este producto mostró indicios de comportamiento polimérico y por tal razón se le dedicó gran atención a este proceso, mediante análisis complementarios que se presentan en la sección de anexos (ver anexo IV).

- La realización de cálculos teóricos que involucraron comportamientos de varios sistemas moleculares que se obtuvieron por síntesis en la región del IR y UV-vis mostró excelente concordancia con las bases de cálculo escogidas. Se pudo entonces iniciar estudios teóricos por DFT con estos sistemas para tratar de encontrar modelos de comportamiento con ayuda de sus energías vibracionales y poder de esta forma prever más hacia el futuro posibles propiedades en sistemas similares. Esos cálculos mostraron la bondad de utilizar aproximaciones teóricas para poder visualizar una determinada propiedad.

El ordenamiento supramolecular mostrado por cada sistema cristalino permitió visualizar sus propiedades más allá de las propiedades moleculares. Los “synthons” o bases de construcción de la ingeniería de cristales mostraron sus bondades y comportamientos propios en cada

sistema. El ensamblaje que se va visualizando alrededor de la molécula “madre”, concede la posibilidad de analizar el cristal como una super-molécula que está gobernada por factores químicos y geométricos de moléculas individuales en donde todos los factores se complementan basados en el reconocimiento molecular. Esta característica se hace más evidente en el hecho de que todas las interacciones involucradas en este estudio sólo contemplan interacciones no covalentes. En cada estudio supramolecular se persigue encontrar relaciones confiables entre la unidad molecular y su ensamble supramolecular. Estos resultados de estudios supramoleculares se encuentran en cada uno de los trabajos y artículos publicados.

Uno de los objetivos presentados en este proyecto marcaba el inicio de cálculos de acoplamiento molecular (docking). Durante un buen tiempo, tanto el director del grupo como varios de nuestros estudiantes del grupo de Cristalografía, en forma autodidacta y con la participación en congresos de Bioquímica (universidad de Antioquia-ONU), en openLabs de Catálisis Enzimática (UIS), en grupos de investigación consolidados en esta área (grupo PECET, Programa de estudio y control de enfermedades tropicales Universidad de Antioquia), consiguieron llegar a realizar los cálculos de acoplamiento en forma totalmente independiente (ver anexo V). Los cálculos se están realizando en equipos que fueron adquiridos por el grupo de Cristalografía con los fondos derivados de la financiación de este proyecto. Son equipos con configuraciones apropiadas que permiten realizar los cálculos en ambientes Windows y Linux. Este hecho ha permitido la independencia del grupo de Cristalografía para realizar los cálculos tanto teóricos, como de acoplamiento molecular, ya que antes se dependía de otros servidores que generalmente no permitían concluir los cálculos.

Para el acoplamiento molecular, hubo necesidad de instalar software especializado y de uso libre y gratuito tanto en versión Windows como Linux en nuestros servidores. Para ello se instalaron del Scripps Research Institute (La Jolla-USA), los programas Vina, Autodock vina (ADT), Pymol, de la U. de California S.D. el programa Chimera. Se utilizaron los buscadores de aplicaciones en proteínas: PharmMapper Server y SwissTargetPrediction.

Se realizaron varios cálculos de acoplamiento molecular de diferentes ligandos-amida aplicada a la tirosina-kinasa responsable por procesos que desembocan en leucemia mielógena crónica (LMC). Se aplicaron los cálculos de acoplamiento a varias proteínas, entre ellas a la proteína

responsable por la LMC, específicamente sobre la **3CS9** que guarda la estructura de la proteína con uno de los medicamentos utilizados para controlar esta enfermedad, el Nilotinib. Se separó el ligando nilotinib de la estructura de la proteína y se incluyó en ella, la estructura obtenida por rayos X, de varios de nuestros sistemas amida. Estos cálculos permitieron conocer las energías de interacción ligando-enzima obteniéndose valores esperanzadores (-7.9 Kcal/mol) (Ver anexo VI) que indican que la estructura de uno de estos compuestos que contiene la función amida, va en el camino correcto para su aplicación como farmacóforo. Se debe sin embargo analizar otras variables que influyen sobre las interacciones: aumentar el número de anillos en la molécula, complementarlos con la presencia de nuevos grupos funcionales que permitan una mayor y más efectiva interacción ligando proteína, analizar más profundamente los ángulos de torsión en la molécula que puedan incidir sobre las diferentes poses que toma en las interacciones en el sitio activo y por ende con diferentes energías de enlace. Se está trabajando en este problema y por tal razón deben, hacia el futuro plantearse nuevos proyectos que cristalicen ese sueño de obtener mejores y más eficientes medicamentos que redunden en el bienestar del paciente crónico.

Se socializaron los resultados del presente proyecto a través de participaciones en congresos, simposios, openlab, visitas a laboratorios de Cristalografía, tanto nacionales como internacionales (ver documentación de participaciones, Anexo VII). Este hecho ha permitido el enriquecimiento de las discusiones y soluciones de problemas, además de la formalización de la cooperación con otros grupos de investigación.

3. Objetivos: general y específicos

3.1-Objetivo General

Realizar un estudio de diseño racional de fenil benzamidas sustituidas a partir de benzoatos de picrilo, empleando como principal técnica de caracterización la difracción de rayos X de cristal único. Posteriormente analizar su potencial aplicación como compuestos anticancerígenos. En paralelo a tal trabajo de ingeniería cristalina se estudiarán las posibles propiedades del ácido pícrico como promotor de reacciones de polimerización. Este estudio contribuirá al desarrollo y fortalecimiento de la investigación básica y aplicada en la universidad del Valle y a la formación de jóvenes investigadores de la más alta calidad académica a nivel nacional en las áreas de química estructural, cristalografía de difracción de rayos X y bioquímica.

Este objetivo se cumplió en su totalidad.

3.2- Objetivos Específicos

- Sintetizar los benzoatos de picrilo, precursores de la reacción de sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo para la obtención de amidas.
- Sintetizar fenil benzamidas sustituidas a través de una reacción de sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo y optimizar las condiciones de reacción de este nuevo modelo de reacción.
- Obtener material cristalino óptimo para el análisis por difracción de rayos X de cristal único de las fenil benzamidas sintetizadas.
- Caracterizar por difracción de rayos X de cristal único el material cristalino sintetizado.
- Estudiar de manera sistemática el detalle estructural de la plantilla molecular de la familia de compuestos de fenil benzamidas sintetizadas.
- Estudiar la actividad anticancerígena contra la leucemia mielógena crónica de las fenil benzamidas sustituidas a través de ensayos biológicos in vitro.
- Correlacionar la estructura molecular de los compuestos con la actividad anticancerígena a estudiar, empleando los datos cristalográficos, la química supramolecular y la química



combinatoria.

- Estudiar la posible propiedad del ácido pícrico como agente promotor de reacciones de polimerización para la obtención de poliésteres.
- Contribuir con este trabajo en la formación un químico especialista en cristalografía de difracción de rayos X y dos estudiantes de pregrado en Química.
- Publicar por lo menos seis (8) artículos a nivel internacional, en revistas especializadas en el tema e indexadas en el Current Contents.

Todos los objetivos específicos se han cumplido. Se anexan copias de las portadas de las tesis presentadas por los estudiantes, lo mismo que las correspondientes copias de Actas de Grado (Ver anexo VIII).

4. Metodología

4.1- Síntesis

La metodología de síntesis, se realizó siguiendo las pautas presentadas en el proyecto (ver Fig. 3). Esta información se puede encontrar también en cada uno de los artículos publicados cuya copia digital en extenso se anexa al presente informe. Para un caso específico, por ejemplo en el 2,4,6-Trinitrophenyl 4-chlorobenzoate, su síntesis se realizó en dos pasos. En un primer paso, se tomó en un matraz de fondo redondo de 100 ml, 0.270 g. (0.734 mmol) de ácido 4-clorobenzóico, al cual se adicionaron 10 ml de cloruro de tionilo y se puso la solución en reflujo durante una hora. Luego el cloruro de tionilo en exceso fue destilado a presión reducida para que el cloruro de 4-chlorobenzóico se purificara, obteniéndose un líquido translúcido amarillo pálido. Posteriormente en el mismo balón de reacción se adicionó gota a gota y en constante agitación, una solución de ácido pícrico (0.170 g, 0.734 mmol) en 10 ml de acetonitrilo (Fig. 4). La mezcla de la reacción fue dejada en reflujo por espacio de una hora. Un sólido de color amarillo pálido se formó después de dejar la solución en evaporación lenta del solvente. El sólido se lavó con agua destilada y metanol frío para eliminar las impurezas. Fueron crecidos en acetonitrilo, cristales de buena calidad y apropiados para el análisis por difracción de rayos X de monocristal. Se tomaron los espectros de IR, UV-vis, su punto de fusión y su rendimiento.

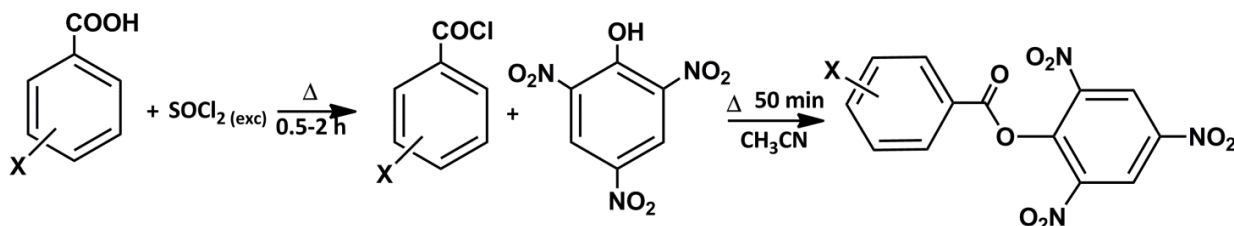


Figura 3. Modelo de la reacción de obtención de los X-benzoatos de 2,4,6-trinitrofenilo (X= -H, -Cl, -Br, -NO₂, -CH₃, -OCH₃).

En la formación de los sistemas amida, se siguió la metodología presentada en el proyecto (ver Fig.4)

El sistema éster se disolvió en tolueno, después de un tiempo razonable se fue adicionando la

anilina correspondiente. La solución se colocó en reflujo a 150 grados por espacio de 6, 9 o 12 h, según cada condición de reacción (ver bitácora del laboratorio, anexo I) después de las cuales se obtuvo la correspondiente amida.

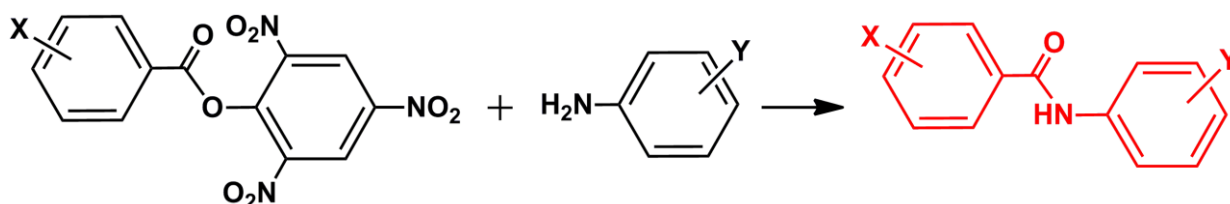


Figura 4. Modelo de síntesis de las fenil benzamidas.

4.2 –Cálculos Estructurales

Después de sometidos los cristales a la difracción de rayos X, se obtienen sendos archivos de salida, en donde se tiene la información de los parámetros de la celda unitaria y por ende el sistema cristalino al cual pertenece ese sistema. Este archivo es el que recibe el grupo GCRIS de nuestra universidad. A partir de este archivo se realizan en nuestros equipos de cálculo, la reducción de los datos, que conllevan a la obtención de los primeros archivos con las reflexiones (hkl , I , σ). Estos archivos son manipulados en suites especializadas de Cristalografía (WingX, Olex2) o manualmente. Se plantean las primeras propuestas estructurales, de acuerdo a la simetría que presente el archivo hkl con las reflexiones. Con la obtención de los mapas de densidades electrónicas se comienza a resolver la estructura molecular. Es muy frecuente encontrar comportamientos de reflexiones que no se acomodan directamente a una guía específica y se debe entonces analizar los datos de forma manual, que aunque más demorado es bastante confiable. La guía que lleva el cristalógrafo se basa en calidad de la muestra difractada, la simetría y elementos de simetría que se puedan descubrir en esas reflexiones. A partir de esos elementos se pueden comenzar a plantear soluciones estructurales. Otros parámetros de control como el R_{int} , R , R_w , GOOF (Goodness of Fit) además de la lógica química, ayudan en el camino para llegar a buen puerto, que es la obtención de la estructura molecular. Esta respuesta estructural obedece a la misma lógica matemática, que envuelven las reflexiones de un determinado sistema.

4.3 – Cálculos Teóricos

Los cálculos teóricos de distancias de enlace y de ángulos de enlace fueron realizados el método de Hartree–Fock (HF) con un conjunto de base 6-311++G(d,p) y por la Teoría del funcional de densidad (DFT) B3LYP, también con un conjunto de base 6-311++G(d,p). Los cálculos se realizaron inicialmente con los resultados que presentan experimentalmente los sistemas cristalinos. Es el punto de partida para lograr el comportamiento en la región del IR, UV-Vis. Los resultados obtenidos teóricamente fueron comparados y contrastados con los valores experimentales.

4.4- Simulación molecular

Se basa esta simulación en la predicción de la conformación preferida de una molécula para estar unida a otra y con ello formar un complejo estable. Como resultado de esta interacción se obtienen diferentes funciones de puntuación que indican la afinidad y la actividad que tiene el ligando en el complejo. Este es el camino señalado para indicar que posibles moléculas pueden representar una posible aplicación como fármacos. Se utilizaron los programas Vina, Autodock vina, autodock tools (ADT), Pymol, el programa Chimera de la U. de California S.D., LigPlot+, Rasmol. Además de ello, se utilizaron los buscadores de aplicaciones en proteínas: PharmMapper Server y SwissTargetPrediction.

5. Resultados obtenidos

- Se logró el control y manejo preciso de la síntesis de amidas a partir del precursor, benzoato de picrilo correspondiente. Se tiene por tanto, como producto de este proyecto, la inclusión de una nueva vía de síntesis para la obtención de amidas. Las condiciones de las reacciones realizadas en el proyecto se siguieron de acuerdo a la metodología presentada en el proyecto.
- Se realizaron 279 reacciones por medio de síntesis orgánica y química combinatorial. Los productos de muchas reacciones se encontraron en fase líquida, en forma de aceite o en forma sólida amorfa.
- Se encontraron nuevas e inesperadas propiedades en los sistemas nitrobenzoatos, que permiten prever interacciones O...O a muy cortas distancias, incluso a menores valores que la suma de los radios de van der Waals de los átomos involucrados en la interacción. Este tipo de interacciones es rarísimo en química estructural.
- El análisis del comportamiento de las superficies intermoleculares por la Teoría de Hirshfeld y del fingerprint (huella dactilar) en los sistemas cristalinos, permitió conocer más detalladamente y en forma cuantitativa la contribución que cada uno de los átomos involucrados realiza en esa interacción.
- Se logró, la formación de tres profesionales en la carrera de Química en nuestra universidad, específicamente en el área de Química Estructural. Ésta área del conocimiento, que es muy poco reconocida en nuestro medio, a pesar de ser una de las áreas neurálgicas para el desarrollo de la economía y de la ciencia de un país, debe verse fortalecida porque en nuestra universidad se ha venido realizando un trabajo de formación de especialistas, desde hace varios años. En un futuro cercano, esta actividad debe llevar a responder a diferentes expectativas de desarrollo científico que en otros países desarrollados se realiza en forma habitual. Dos de nuestros estudiantes (Fabricio, Geraldine) gozaron de sendas pasantías (dos meses) pagas por el Instituto de Física de São Carlos, de la Universidade de São Paulo, Brasil, en donde se familiarizaron con las técnicas cristalográficas y espectroscópicas con que cuenta en instituto y además ganaron la posibilidad de interactuar con especialistas reconocidos en el área de Cristalografía. La estudiante Vanessa Melo, participó en el OpenLab en Bucaramanga y

en el XI Congreso Argentino de Cristalografía, con cubrimiento casi total de los gastos.

-Se logró entrar en contacto y obtener la cooperación del grupo de investigación PECET (Programa de estudio y control de enfermedades tropicales) de la universidad de Antioquia. Una de nuestras estudiantes visitó este grupo en el mes de mayo de 2015, logrando interactuar con la vasta experiencia con que cuenta este grupo bajo la dirección del Dr. Carlos Muskus. Se realizaron cálculos por docking molecular de varias de nuestras moléculas con 60 enzimas relacionadas con enfermedades tropicales. Estos resultados deben plasmarse en algunas de nuestras publicaciones que se realizarán en un futuro cercano.

- Se logró dominar dentro del grupo de Cristalografía una nueva área de trabajo que incluye el acoplamiento molecular. Este paso es considerado fundamental en la posible aplicación de las propiedades de los sistemas cristalinos que se obtengan, fruto de la síntesis en este proyecto, específicamente en las áreas de Catálisis enzimática, Medicina, Bio-química y Farmacia.

- Se logró demostrar experimentalmente que el ácido pícrico no mediaba en la obtención de productos poliméricos a partir del ácido 4-hidroxibenzóico.

- Se contó con la participación de dos especialistas en síntesis orgánica con formación de doctorado que durante dos meses trabajaron en nuestro laboratorio, aprovechando su estadía en la universidad del Valle, antes de vincularse a la Universidad de los Andes. Como producto de este trabajo se publicó un artículo (ver Anexo-papers) y se tienen otros trabajos en preparación. Este trabajo realizado por los Químicos Juan Carlos Castillo y Diana Karina Becerra, ha servido para fortalecer los vínculos investigativos con otras universidades, ahora con el Departamento de Química de la universidad de los Andes.

- Se han publicado hasta el momento 18 artículos relacionados con los objetivos presentados dentro del proyecto. Esta información debe enriquecer la base de datos de Cambridge, CCDC, en el área de estructuras de ésteres y amidas. Nuevos artículos deben ir apareciendo en un futuro cercano. Este proceso es más lento y necesita decantar varias etapas, sobre todo la de discusión de resultados.

- Se realizaron estudios de acoplamiento molecular de los sistemas amida como ligandos en diferentes proteínas ligadas a la tirosina kinasa, responsable por procesos de leucemia



mielógena crónica (LMC).

- Tres nuevos sistemas, producto de síntesis en el presente proyecto, han sido elegidos por el Instituto Nacional del Cáncer (USA) para sus estudios *in vitro*. Se está a la espera de respuesta del NCI para iniciar los procesos *in vivo*.

6. Principales conclusiones y/o recomendaciones

- El estudio de la estructura interna de la materia cristalina es el objetivo principal de la cristalografía estructural. El descubrimiento de la simetría particular que cada sistema cristalino guarda en su interior, puede ser develada por las características y propiedades que puedan presentar los rayos X al pasar a través de esa muestra cristalina. La “posición” de cada punto, su intensidad en el difractograma son esenciales a la hora de iniciar la búsqueda de sus elementos de simetría y la relación que pueda haber entre ellos. Fue por tanto una decisión acertada la utilización del fenómeno de difracción para encontrar estas propiedades.
- El estudio supramolecular en cada uno de los sistemas obtenidos permitió el análisis detallado de las interacciones que hacen parte del crecimiento cristalino, de las direcciones de crecimiento, de los planos comprometidos en estas interacciones. Las interacciones intermoleculares que gobiernan la formación del cristal, permiten “ver” al detalle la formación del cristal, analizar por qué se tienen determinados ángulos entre los anillos de las moléculas, por qué tal o cuál configuración molecular consiguió formarse, cómo diversas interacciones intermoleculares priman sobre otras imponiendo un “orden” riguroso en esa formación, cómo van apareciendo unidades de ese crecimiento “synthons” que permiten ver ese proceso en forma integral y más fácil de comparar con otros crecimientos cristalinos, aún en moléculas diferentes. La formación de synthons y de anillos a lo largo de las direcciones de crecimiento, permiten plantear conclusiones sobre sus posibles propiedades físicas o químicas en el crecimiento del cristal. Estas conclusiones son fundamentales a la hora de emprender estudios sobre posibles aplicaciones físicas, químicas o biológicas en cada uno de los sistemas.
- El análisis de las superficies intermoleculares utilizando cálculos de Hirshfeld, permitió tener una visión clara sobre el carácter de estas interacciones en estas superficies, sobre la manera como pueden contribuir diferentes tipos de interacciones ya sea de orden de formación de enlaces de hidrógeno tipo O-H...O, N-H...O, o de otro tipo de interacciones más débiles C-H...O, C-H...N etc. y poder integrarlas en una visión más general sobre el crecimiento cristalino. La herramienta de la huella dactilar (fingerprint) en este análisis de Hirshfeld, es fundamental a la hora de diferenciar cuantitativamente cada tipo de interacción y sus posibles contribuciones a la energía general de interacción. Para el sistema 2-,4-,6-trinitrofenyl 4-nitrobenzoato ha sido



fundamental este análisis para poder visualizar las diferentes contribuciones de diferentes átomos a una interacción intermolecular, de carácter nocovalente.

- El estudio teórico por DFT o HF en algunos de los sistemas cristalinos obtenidos, fue esencial para calcular frecuencias vibracionales O UV-vis y relacionar características y propiedades de los sistemas analizados para después poder compararlos con los valores encontrados experimentalmente.

- El trabajo realizado allanó el camino para proponer el estudio de diferentes productos que se obtenían en síntesis, en un área tan extensa como la farmacología. Este paso marca un hito fundamental en el desarrollo del conocimiento en nuestro grupo de investigación ya que en épocas pasadas se dejaba este trabajo a medio camino: en la caracterización química, física de los compuestos y hoy se pueden proponer diferentes alternativas tanto de síntesis, de análisis estructural y alcances teóricos de diferentes farmacóforos obtenidos en nuestro grupo de investigación. Se plantea por tanto en un próximo proyecto de investigación la síntesis de compuestos que complementen las estructuras de aquellos sistemas que han sido aprobados en primeras instancias por el Instituto Nacional del Cáncer (USA).

7. Productos:

Tabla No. 1. Cantidad y tipo de productos pactados en el *Acta de Trabajo y Compromiso* y productos finalmente presentados

TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS		No. de PRODUCTOS PRESENTADOS	
Productos de nuevos conocimientos				
Artículo completo publicado en revistas A1 o A2	6		18	
Artículo completo publicados en revistas B				
Artículo completo publicados en revistas C				
Libros de autor que publiquen resultados de investigación				
Capítulos en libros que publican resultados de investigación				
Productos o procesos tecnológicos patentados o registrados				
☐ Prototipos y patentes				
☐ Software				
Productos o procesos tecnológicos usualmente no patentables o protegidos por secreto industrial				
Normas basadas en resultados de investigación				
Formación de recursos humanos	No. de estudiantes vinculados	No. de tesis	No. De estudiantes Vinculados	No. De tesis
Estudiantes de pregrado	2	2	2	2
Semillero de Investigación				
Estudiantes de maestría				
Estudiantes de doctorado				

TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS		No. de PRODUCTOS PRESENTADOS	
Productos de divulgación				
Publicaciones en revistas no indexadas				
Ponencias presentadas en eventos (congresos, seminarios, coloquios, foros)	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales
Propuesta de investigación	1		1	1
Propuestas presentadas en convocatorias externas para búsqueda de financiación.				

Tabla No. 2. Detalle de productos.

Tipo de producto:	Artículo
Nombre General:	Acta Crystallographica. Section E. (2013). E69, o570. doi: 10.1107/S1600536813007332
Nombre Particular:	2,4,6-Trinitrophenyl 4-chlorobenzoate
Ciudad y fechas:	Chester, UK. 17 de Marzo de 2013.
Participantes:	Rodolfo Moreno-Fuquen, Fabricio Mosquera, Javier Ellena, Juan C. Tenorio and Carlos A. De Simone
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.



Tipo de producto:	de	Artículo
Nombre General:		Acta Crystallographica. Section E. (2013). E69, o966. doi:10.1107/S1600536813013792
Nombre Particular:		2,4,6-Trinitrophenyl 3-chlorobenzoate
Ciudad y fechas:		Chester, UK. 19 de Mayo de 2013.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen, Fabricio Mosquera, Javier Ellena, C. A. De Simone and Juan C. Tenorio.
Sitio de información:		Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	de	Artículo
Nombre General:		Acta Crystallographica. Section E. (2013). E69, o1592. doi:10.1107/S1600536813026202
Nombre Particular:		N-(2-Nitrophenyl)furan-2-carboxamide
Ciudad y fechas:		Chester, UK. 23 de Septiembre de 2013.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen, Alexis Azcarate, Alan R. Kennedy, Denise Gilmour and Regina H. De Almeida Santos.
Sitio de información:		Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.



Tipo de producto:	de	Articulo
Nombre General:		Acta Crystallographica. Section E. (2013). E69, o1787. Doi:10.1107/S160053681303106
Nombre Particular:		2,4,6-Trinitrophenyl 4-bromobenzoate
Ciudad y fechas:		Chester, UK. 12 de Noviembre de 2013.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen.
Sitio de información:		Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	de	Articulo
Nombre General:		Acta Crystallographica. Section E. (2013). E69, o1682. doi:10.1107/S1600536813028274
Nombre Particular:		2,4,6-Trinitrophenyl furan-2-carboxylate
Ciudad y fechas:		Chester, UK. 14 de Octubre de 2013.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen, Fabricio Mosquera and Alan R. Kennedy.
Sitio de información:		Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.



Tipo de producto:	Artículo
Nombre General:	Acta Crystallographica. Section E. (2014). E70, o344. doi:10.1107/S1600536814003298
Nombre Particular:	4-Bromo-N-(2-nitrophenyl)benzamide.
Ciudad y fechas:	Chester, UK. 13 de Febrero de 2014.
Participantes:	Rodolfo Moreno-Fuquen, Alexis Azcárate and Alan R. Kennedy.
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	Artículo
Nombre General:	Acta Crystallographica. Section E. (2014). E70, o689. Doi:10.1107/S16005368140109
Nombre Particular:	- 2,4,6-Trinitrophenyl 3-bromobenzoate.
Ciudad y fechas:	Chester, UK. 13 de Mayo de 2014.
Participantes:	Rodolfo Moreno-Fuquen, Fabricio Mosquera, Javier Ellena and Juan C. Tenorio.
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.



Tipo de producto:	de	Artículo
Nombre General:		Acta Crystallographica. Section E. (2014). E70, o1261-o1262. doi:10.1107/S1600536814024696.
Nombre Particular:		- Crystal structure of 4-bromo-N-(2-hydroxyphenyl) benzamide
Ciudad y fechas:		Chester, UK. 10 de Noviembre de 2014.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen, Vanessa Melo y Javier Ellena.
Sitio de información:		Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	de	Artículo
Nombre General:		Acta Crystallographica. Section E. (2015). E71, o389-o390 doi: 10.1107/S2056989015008695.
Nombre Particular:		Crystal structure of 2-nitro-N-(2-nitrophenyl)benzamide
Ciudad y fechas:		Chester, UK. 5 de Mayo de 2015.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen, Alexis Azcárate y A. R. Kennedy.
Sitio de información:		Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.



Tipo de producto:	de	Artículo
Nombre General:		Acta Crystallographica. Section C. (2013). C69, 665-670. doi:10.1107/S0108270113011979
Nombre Particular:		Supramolecular study, Hirshfeld analysis and theoretical study of 6-methoxyquinoline N-oxide dehydrate
Ciudad y fechas:		Chester, UK. 1 de Mayo de 2013.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen, Alexis Azcárate y A. R. Kennedy.
Sitio de información:		Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	de	Artículo
Nombre General:		Acta Crystallographica. Section E. (2015). E71, o674. doi: 10.1107/S2056989015014620
Nombre Particular:		Crystal structure of 3-chloro-N-(2-nitro-phenyl)benzamide
Ciudad y fechas:		Chester, UK. 3 de Agosto de 2015.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen, Alexis Azcárate y A. R. Kennedy.
Sitio de información:		Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.



Tipo de producto:	de	Artículo
Nombre General:		Acta Crystallographica. Section E. (2015). E71, o856-o857. doi: 10.1107/S2056989015017879
Nombre Particular:		Crystal structure of 2-(4-chlorobenzamido)benzoic acid.
Ciudad y fechas:		Chester, UK. 23 de Septiembre de 2015.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen, Vanessa Melo and Javier Ellena
Sitio de información:		Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	de	Artículo
Nombre General:		Acta Crystallographica. Section E. (2015). E71, o882-o883. doi: 10.1107/S2056989015019192
Nombre Particular:		Crystal structure of 2-fluoro-N-(1,3-thiazol-2-yl)benzamide
Ciudad y fechas:		Chester, UK. 11 de Octubre de 2015.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen, Juan C. Castillo, Diana Becerra, Hernando Camargo and José A. Henao.
Sitio de información:		Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.



Tipo de producto:	Artículo
Nombre General:	Acta Crystallographica. Section E. (2015). E71, o940. doi: 10.1107/S205698901502006X
Nombre Particular:	Crystal structure of 4-formyl-2-nitrophenyl 4-chloro-2-nitrobenzoate
Ciudad y fechas:	Chester, UK. 22 de Octubre de 2015.
Participantes:	Rodolfo Moreno-Fuquen, Geraldine Hernández, Javier Ellena, Carlos A. De Simone and Juan C. Tenorio
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	Artículo
Nombre General:	Acta Crystallographica. Section E. (2015). E71, o943. doi: 10.1107/S2056989015020575
Nombre Particular:	Crystal structure of N-(2-hydroxy-5-methylphenyl)benzamide.
Ciudad y fechas:	Chester, UK. 29 de Octubre de 2015.
Participantes:	Rodolfo Moreno-Fuquen, Nory J. Mariño and Alan R. Kennedy
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.



Tipo de producto:	de	Estudiante Graduado
Nombre General:		Pregrado en Química
Nombre Particular:		Fabricio Mosquera
Ciudad y fechas:	y	Cali, Septiembre 2013.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen, Director
Sitio de información:	de	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	de	Estudiante Graduado
Nombre General:		Pregrado en Química
Nombre Particular:		Geraldine Hernández
Ciudad y fechas:	y	Cali, Abril de 2013.
Participantes:		Rodolfo Moreno-Fuquen, Director
Sitio de información:	de	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:		Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.



Tipo de producto:	Estudiante Pregrado
Nombre General:	Pregrado en Química
Nombre Particular:	Vanessa Melo Garcia
Ciudad y fechas:	Cali, Septiembre 2014.
Participantes:	Rodolfo Moreno-Fuquen, Director
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	Poster
Nombre General:	IV Simposio de Quimica
Nombre Particular:	Análisis estructural y supramolecular del 4-Bromo-N-(2-Hidroxifenil)benzamida(I) y del 2-Nitro-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)benzamida(II) mediante DRX de monocristal
Ciudad y fechas:	Cali, Octubre de 2014.
Participantes:	D. V. Melo García, D. F. Sánchez Obando ¹ , R. Moreno Fuquen ¹ , A. Azcarate Libreros
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.



Tipo de producto:	Ponencia Internacional
Nombre General:	XI Reunión anual de la Asociación Argentina de Cristalografía
Nombre Particular:	SÍNTESIS Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL DE FENILNITROBENZAMIDAS.
Ciudad y fechas:	La Plata, Argentina. 4-6 Noviembre de 2015
Participantes:	Diana Vanessa Melo
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	Ponencia
Nombre General:	IV Simposio de Química
Nombre Particular:	“100 años sorprendentes de la Cristalografía”
Ciudad y fechas:	Cali, Universidad del Valle
Participantes:	Rodolfo Moreno-Fuquen
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	Ponencia
Nombre General:	III Congreso Latinoamericano de Estudiantes de Química
Nombre Particular:	“El ácido pícrico como promotor de nuevas reacciones”
Ciudad y fechas:	Cali, Universidad Santiago de Cali.
Participantes:	Diana Vanessa Melo
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.



Tipo de producto:	Participación como Instructor
Nombre General:	http://www.iycr2014.org/events/openlabs/rigaku-openlab-colombia
Nombre Particular:	OpenLab-Rigaku
Ciudad y fechas:	Bucaramanga-UIS
Participantes:	Rodolfo Moreno-Diana Vanessa Melo-Nory Mariño-Ronald Rios
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	Pasantía
Nombre General:	Unidad de Biología Computacional y Molecular del grupo PECET-SIU Universidad de Antioquia
Nombre Particular:	Docking-Dinámica molecular, Osiris Property Explorer, Base de datos Zinc, Modelamiento de proteínas
Ciudad y fechas:	Medellin, 10 Abril de 2015.
Participantes:	Diana Vanessa Melo
Sitio de información:	Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo de Cristalografía, Universidad del Valle.

8. Impactos actual o potencial:

El presente proyecto permitió la formación de estudiantes en Química con énfasis en el área de Química Estructural, muy seguramente ellos deben continuar sus estudios de posgrado en esta área como lo han hecho otros estudiantes que han terminado en nuestro grupo de investigación, por ejemplo Richard D'Vries, renombrado especialista en Química estructural y que se encuentra haciendo un posdoctorado en el Brasil. Como él están otros egresados de nuestro grupo como Juan Carlos Tenorio, que está culminando su doctorado en el Instituto de Física IFSC, Brasil o Lina Aguirre que está terminando su doctorado en el CSIC, España, ambos en el área de Química Estructural.

Estos especialistas deben integrarse en varios centros educativos y de investigación en Colombia en un futuro cercano. Se espera más hacia el futuro por el apoyo de Colciencias para que nuestros estudiantes puedan hacer sus estudios de Doctorado aquí mismo en el grupo de Cristalografía de la Universidad del Valle.

Los nuevos sistemas sintetizados del grupo XVI ayudan a enriquecer la información cristalográfica y espectroscópica en la base internacional de datos cristalográficos de Cambridge.

Los resultados obtenidos en este proyecto son compartidos con otros pares académicos internacionales que trabajan con nuestro grupo de investigación hace ya dos décadas, específicamente con el laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Strathclyde, Glasgow, Escocia y el Laboratorio de Cristalografía de Moléculas Pequeñas del Instituto de Física de São Carlos, de la Universidad de São Paulo, Brasil. Esta cooperación debe fortalecerse aún más en el futuro. En Colombia se ha venido realizando el trabajo de cooperación con el grupo de Cristalografía de la UIS que dirige el profesor José Antonio Henao, debido a que este grupo cuenta ya con el difractómetro de rayos X de monocristal, primer equipo de difracción de monocristal adquirido por una universidad pública en Colombia.

Firma del investigador principal

VoBo. Vicedecano de Investigaciones

ANEXO I

INFORME DE REACCIONES REALIZADAS DESDE MAYO/2013 A JUNIO/2014 POR LA SÍNTESIS VÍA ESTERES

Reacciones del grupo carboxiamidas.

- N° reacciones realizadas: 38
- N° productos monocristalinos: 2 (reacción 197 y 201)
- N° productos publicados: 0 (reacción 197 pendiente publicación, y 201 pertenece a trabajo de grado de Diana Vanessa Melo pendiente por presentar).

4COOHPBz(4NO ₂)	201.4COOHPBz(3NO ₂)	211.4COOHPBz(2NO ₂)
204.3COOHPBz(4NO ₂)	202.3COOHPBz(3NO ₂)	212.3COOHPBz(2NO ₂)
205.2COOHPBz(4NO ₂)	203.2COOHPBz(3NO ₂)	226.2COOHPBz(2NO ₂)
198.4COOHPBz(4Br)	206.4COOHPBz(3Br)	227.4COOHPBz(2Br)
199.3COOHPBz(4Br)	207.3COOHPBz(3Br)	228.3COOHPBz(2Br)
200.2COOHPBz(4Br)	208.2COOHPBz(3Br)	229.2COOHPBz(2Br)
216.4COOHPBz(4Cl)	209.4COOHPBz(3Cl)	230.4COOHPBz(2Cl)
215.3COOHPBz(4Cl)	210.3COOHPBz(3Cl)	231.3COOHPBz(2Cl)
197.2COOHPBz(4Cl)	217.2COOHPBz(3Cl)	232.2COOHPBz(2Cl)
223.4COOHPBz(4OMe)	221.4COOHPBz(3OMe)	234.4COOHPBz(2OMe)
224.3COOHPBz(4OMe)	213.3COOHPBz(3OMe)	233.3COOHPBz(2OMe)
225.2COOHPBz(4OMe)	219.2COOHPBz(3OMe)	235.2COOHPBz(2OMe)
236.4COOHPBz(4Me)	220.4COOHPBz(3Me)	195.4COOHPBz(H)
237.3COOHPBz(4Me)	214.3COOHPBz(3Me)	196.3COOHPBz(H)
238.2COOHPBz(4Me)	218.2COOHPBz(3Me)	222.2COOHPBz(H)
publicadas por otros		
difractadas		
No realizadas		



Nº Rx	Fecha	Producto esperado	Condiciones de Rx	Observaciones	Espectros IR asociados	Re cristalizaciones funcionaron
n.n	09/05/2013	4COOHPBz(H)	3 horas Tolueno	Se obtuvieron producto del A-E Producto A: posible amida, fue el primer filtrado en caliente. Se recristalizó en acetonitrilo (no se obtiene cristal pero se logra confirmar amida) y heptano. Producto E: cristal naranja (polimorfo con datos de difracción) crecimiento en tolueno y purificado muchas veces.	A-E A1 y A2 (amida)	Heptano : NO Acetonitrilo: purifico pero no funciono.
n.n	28/05/2013	4COOHPBz (H)	6 horas Tolueno	Se obtuvieron los productos de A-F. A y B eran la amida esperada, filtraciones en caliente.	A-F	Heptano: NO Acetonitrilo: purifico pero re cristalizó.
n.n	05/05/2013	4COOHPBz (H)	6 horas Tolueno	Primer filtrado es un producto café: amida confirmada. Separación en dos fases. Fase acuosa: cristales rojos (polimorfos)	--	Agua Acetato, acetonitrilo, etanol , isopropanol
n.n	06/06/2013	3COOHPBz (H)	6 horas Tolueno	Se obtuvo una mezcla de todos los productos los cuales se logran separar con agua.		Acetato, acetonitrilo , etanol, isopropanol
n.n		4COOHPBz (4Br)	6 horas Tolueno			Acetato, acetonitrilo , etanol, isopropanol
n.n		3COOHPBz (4Br)	6 horas Tolueno			EtOH/acetonitrilo, acetonitrilo
n.n		2COOHPBz (4Br)	6 horas Tolueno			Acetato, acetonitrilo , etanol, isopropanol
n.n		2COOHPBz(4Cl)		No hay información, pero ya se tiene la difracción.		
201	12/09/2013	4COOHPBz (3NO ₂)	5 horas Tolueno	Se envía el producto de la filtración a IR. En fuente acuosa creció cristales podría ser ácido pícrico pero hay algo más. Parecido a producto 307-P30 (PABA + Ácido pícrico).	201-P10 (amida confirmada) 201-P26 (cristales en fase acuosa)	Agua Acetato, acetonitrilo, etanol , isopropanol
202	12/09/2013	3COOHPBz(3NO ₂)	5 horas Tolueno	Se filtró precipitado, se obtuvo sólido claro al parecer contaminado con un sólido naranja, el cual es insoluble en agua, se envía este sólido a IR (202-P9).	202-P9 (posible sal) 202-P14 202-P15 (amida confirmada)	Acetato, acetonitrilo, etanol, isopropanol EtOH/acetato
203	16/09/2013	2COOHPBz(3NO ₂)	6 horas Tolueno	Solución cristalina, se separa en dos fases. Fase acuosa fue sin impurezas, la fase orgánica debió ser filtrada por presencia de impurezas. Fase orgánica precipito sólido amida. Solución acuosa cristal rojo, complejo de transición, parecido a 309-P36.	203-P18 (amida confirmada) 203-P39 (cristal rojo)	Acetato, acetonitrilo, etanol, isopropanol
204	16/09/2013	3COOHPBz(4NO ₂)	6 horas Tolueno	Se filtró en caliente, precipitado blanco obtenido. Seguía cayendo sólido, se filtró de nuevo. Purificación en agua-etanol. Se separó en dos fases.	204-P19 (amida confirmada)	



205	19/09/2013	2COOHPBz(4NO ₂)	6 horas Tolueno	Al bajar la rx se dejó enfriar de un día para otro, precipito solido naranja. Al evaporarse tolueno dos solidos: Salmón (205-P37) Solido rojo (205-P38) Estos se lavaron en agua, obteniéndose solido amarillento remanente. Se disolvió este último en etanol para quitar el ester; se adiciono agua y crecieron agujitas, se filtró y se lavó repetidamente con agua. Solido 205-P50	205-P23 (solido naranja, posible sal) 205-P37 (mezcla de productos) 205-P38 (mezcla de productos) 205-P50 (amida)	
206	22/09/2013	4COOHPBz(3Br)	6 horas Tolueno	Se filtró solido levemente rosa en poca cantidad. Se separa en dos fases. Fase acuosa sólido.	206-P33 (amida) 206-P46 (PABA)	Acetato, etanol, acetonitrilo
207	22/09/2013	3COOHPBz(3Br)	6 horas Tolueno	Se obtuvo solido blanco en primera filtración.(207-P34) Se separó en dos fases	207-P34 (amida)	Acetato, etanol, acetonitrilo
208	25/09/2013	2COOHPBz(3Br)	6 horas Tolueno	Se dejo enfriar por 2 horas, se realiza separación en dos fases ya que no hay precipitado después de dos días. Fase orgánica: solido obtenido se re disolvió en etanol, poco solido insoluble (208-P55). De la solución en etanol se adiciono agua, observándose un producto blanco que se filtró en dos partes (208-P61)	208-P55 (ester) 208-P61 (amida)	Acetato, etanol, acetonitrilo
209	04/10/2013	4COOHPBz(3Cl)	6 horas Tolueno	Primer filtrado poco producto se disuelve en etanol-agua.(209-P48). Al evaporarse el tolueno se obtienen producto naranja (209-P58)	209-P48 (amida) 209-P58 (parecido a PABA)	Acetonitrilo y acetato
210	04/10/2013	3COOHPBz(3Cl)	6 horas Tolueno	Producto de la filtración se recrystaliza en etanol-agua. (Cayo rápido).	210-P49 (amida)	Acetonitrilo y acetato Etanol, metanol/hexano, acetona/acetato
211	07/10/2013	4COOHPBz(2NO ₂)	6 horas Tolueno	Se obtuvo precipitado abundante, se realizó filtración y se mandó a IR. De la evaporación de tolueno se obtuvo mezcla de productos.	211-P47 (amida) 211-P59 (PABA) 211-P60 (mezcla de productos)	Acetonitrilo y acetato
212	16/10/2013	3COOHPBz(2NO ₂)	6 horas Tolueno	Se filtró precipitado, y se envía a IR.	212-P51 (amida)	Acetonitrilo y acetato Etanol, metanol/hexano, acetona/acetato
213	17/10/2013	3COOHPBz(3OMe)	6 horas Tolueno	Cayó solido inicialmente y se recrystalizo en ET/OH. Producto naranja 213-P57, y otro 213-P67	213-P57 (No identificado) 213-P67 (amida confirmada) 213-P89 (compuesto de transferencia de carga, no sensible a la luz, relacionado con 214-P79)	Acetonitrilo, etanol, acetato



214	17/10/2013	3COOHPBz(3Me)	3 ½ horas Tolueno	Al bajar la reacción no se observó precipitado, se separó en dos fases adicionando agua. Se observó precipitado en fase orgánica, se lava con cloroformo residuos del éster.	214-P53 (Amida confirmada) 214-P79 (Placas naranjas, compuesto de transferencia de carga)	Acetonitrilo y acetato Etanol, metanol/hexano, acetona/acetato
215	17/10/2013	3COOHPBz(4Cl)	6 horas Tolueno	Precipitado blanco abundante luego de 3 horas. Lavado en etanol-agua. IR con tres bandas carbonilo.	215-P56 (amida confirmada) 215-P81 Compuesto naranja, al evaporar tolueno apareció.	Acetonitrilo, etanol , acetato
216	18/10/2013	4COOHPBz(4Cl)	6 horas Tolueno	Se obtuvo precipitado amarillo 216-P52 (parecía PABA). Repetición de reacción: Se filtró sólido blanco, 216-P68.	216-P52 (PABA) 216-P68 (amida confirmada) 216-P86 (éster asociado)	Acetonitrilo , etanol , acetato
217	18/10/2013	2COOHPBz(3Cl)	6 horas Tolueno	Precipitado se filtró. al secarse se fundió una parte, disminuyendo el porcentaje de rendimiento. De solución en tolueno (rojo) se disolvió en agua y se filtró líquido insoluble.	217-P72 (amida confirmada pero con impureza de éster)	
218	21/10/2013	2COOHPBz(3Me)	Rx nocturna 12 horas Tolueno	La reacción debió repetirse. Se separó en dos fases, fase acuosa sólido en forma de coliflor no cristalino (218-P75). Se obtuvo sólido naranja brillante de la solución de EtOH/agua se lavó con abundante agua (218-P71).	218-P71 (amida) 218-P75 (PABA modificado con algo más)	Acetonitrilo y acetato Etanol , metanol/hexano, acetona/acetato
219	21/10/2013	2COOHPBz(3OMe)	Rx nocturna 12 horas Tolueno	No hubo precipitado. Se adicionó agua para separar fases. Se dejó en reposos empezó a caer sólido, se filtró.	219-P62 (amida)	
220	21/10/2013	4COOHPBz(3Me)	Rx nocturna 12 horas Tolueno	Se obtuvo sólido de solución EtOH/agua y se envió a IR.	220-P60 (amida)	Acetonitrilo y acetato Etanol, metanol/hexano, acetona/acetato
221	22/10/2013	4COOHPBz(3OMe)	6 horas Tolueno	Lavado en solución EtOH/agua de sólido.	221-P65 (posible amida)	Acetonitrilo, etanol, acetato



222	22/10/2013	2COOHPBz(H)	12 horas Tolueno	Al evaporarse tolueno presencia de cristales rojos y blancos separados. Se re disolvió todo en agua-etanol. Quedo solido insoluble que se sometió a calentamiento antes de filtrar. (222-P85). En el lavado en agua crecieron solidos amorfos amarillos y aparte cristales naranjas en otro sector del vaso (222-P100) Crecieron en agua cristales rojos (222-P99)	222-P85 (amida) 222-P99 222-P100 (Compuestos de transferencia de carga diferentes).	Acetonitrilo, etanol, acetato
223	24/10/2013	4COOHPBz(4OMe)	8 horas tolueno	Al bajara la reacción no hubo presencia de precipitado, al adicionar agua se observo precipitado. Al evaporar el tolueno se filtro precipitado y se adiciono etanol con calentamiento debido a presencia de solido naranja, se filtro finalmente solido insoluble. Lavado con abundante agua.	223-P76 (amida con impureza de ester) 223-P87 (desecho que cayo después de filtrar la amida)	Acetonitrilo y acetato Etanol, metanol/hexano, acetona/acetato
224	24/10/2013	3COOHPBz(4OMe)	4 horas Tolueno	Al bajar reacción se filtró precipitado (224-P69) Al evaporarse el tolueno quedo solido naranja (224-P74)	224-P69 (amida)224-P74 (no identificado)	Acetonitrilo y acetato Etanol, metanol/hexano, acetona/acetato
225	24/10/2013	2COOHPBz(4OMe)	10 horas Tolueno	En tolueno no se obtuvo precipitado. Se adiciono agua para separar en dos fases. De la fase orgánica cayo mezcla de sólidos, se re cristalizó en etanol-agua (225-P84)	225-P84 (amida)	Acetonitrilo y acetato Etanol, metanol/hexano, acetona/acetato
226	28/10/2013	2COOHPBz(2NO ₂)	9 horas Tolueno	Mezcla de solidos (rojo a blanco) se re disolvieron en agua-etanol y se filtró en caliente. Cayo solido en forma de agujas al día siguiente, se filtró y envió a IR. (226-P90) Después cayo solido color salmón (226-P96)	226-P90 (posible éster) 226-P96 (amida)	Acetonitrilo y acetato Etanol, metanol/hexano, acetona/acetato
227	28/10/2013	4COOHPBz(2Br)	12 horas Tolueno	Al bajar la reacción no hubo sólido, se adiciono agua y se evidencio precipitado. Al evaporarse el tolueno se filtró y se adiciono etanol y calentamiento. Se filtró y lavo con abundante agua. Sólido salmón.	227-P77 (amida)	Acetonitrilo y acetato Etanol, metanol/hexano, acetona/acetato
228	28/10/2013	3COOHPBz(2Br)	12 horas Tolueno	Se obtuvo precipitado y se filtró, parecía impuro, re cristalización en etanol-agua. Sólido blanco a IR.	228-P83 (amida)	Acetonitrilo y acetato
229	28/10/2013	2COOHPBz(2Br)	12 horas Tolueno	Se obtuvo mezcla de solidos una vez evaporado el tolueno, se re disolvió en agua-etanol. Al otro día precipito un sólido (229-P88)	229-P88 (posible amida)	Acetonitrilo y acetato Etanol, metanol/hexano, acetona/acetato
230	31/10/2013	4COOHPBz(2Cl)	Rx nocturna 12 horas Tolueno	No se obtuvo precipitado al terminar la reacción. Al evaporarse tolueno se obtuvo sólido. El cual se re disolvió y se calentó un poco, al filtrarse se obtuvo poco solido el cual se re disolvió en agua-etanol. 230-P165	230-P105 (compuesto de transferencia de carga) 230-P165 (posible amida)	
231	31/10/2013	3COOHPBz(2Cl)	Rx nocturna 12 horas Tolueno	Al bajar la reacción se obtuvo abundante precipitado, el cual se filtró y se lavó en agua-etanol.	231-P73 (posible amida)	Etanol, metanol/hexano, acetona/acetato
232	31/10/2013	2COOHPBz(2Cl) Ya publicada	Rx nocturna 12 horas Tolueno	No se obtuvo precipitado al bajar la reacción, al evaporarse le tolueno se obtuvo mezcla de sólidos, se adiciono agua y luego etanol hasta disolución completa en frio se filtró y dejo en evaporación lenta. Sólido como blanco y naranja (posible impureza) recrystalizado en etanol-agua. 232-P166	232-P166 232-P162	
233	04/03/2014	3COOHPBz(2OMe)	6 horas Tolueno	Solución levemente opaca al bajar reacción, al enfriarse comienza a caer solido amarillo, se filtró. 233-P186	233-P186	
234	04/03/2014	4COOHPBz(2OMe)	6 horas Tolueno	Solución traslucida, al evaporarse se obtuvo solido naranja aparentemente impuro.	234-P185	

Reacciones faltantes:

- 235: 2COHPBz(2OMe) ya publicada
- 236 -238: 3 reacciones con éster 4-metilbenzoato

1. Reacciones del grupo hidroxiamidas.

- N° reacciones realizadas: 38
- N° productos monocristalinos: 1 (reacción 240)
- N° productos publicados: 1 (reacción 240)

2.4OHPBz(4NO ₂) 250.3OHPBz(4NO ₂) 249.2OHPBz(4NO ₂)	279.4OHPBz(3NO ₂) 251.3OHPBz(3NO ₂) 252.2OHPBz(3NO ₂)	276.4OHPBz(2NO ₂) 253.3OHPBz(2NO ₂) 254.2OHPBz(2NO ₂)
263.4OHPBz(4Br) 239.3OHPBz(4Br) 240.2OHPBz(4Br)	264.4OHPBz(3Br) 242.3OHPBz(3Br) 241.2OHPBz(3Br)	265.4OHPBz(2Br) 244.3OHPBz(2Br) 243.2OHPBz(2Br)
266.4OHPBz(4Cl) 248.3OHPBz(4Cl) 247.2OHPBz(4Cl)	275.4OHPBz(3Cl) 245.3OHPBz(3Cl) 246.2OHPBz(3Cl)	272.4OHPBz(2Cl) 271.3OHPBz(2Cl) 270.2OHPBz(2Cl)
2.4OHPBz(4OMe) 256.3OHPBz(4OMe) 255.2OHPBz(4OMe)	274.4OHPBz(3OMe) 257.3OHPBz(3OMe) 258.2OHPBz(3OMe)	262.4OHPBz(2OMe) 261.3OHPBz(2OMe) 260.2OHPBz(2OMe)
2.4OHPBz(4Me) 2.3OHPBz(4Me) 2.2OHPBz(4Me)	273.4OHPBz(3Me) 268.3OHPBz(3Me) 267.2OHPBz(3Me)	277.4OHPBz(H) 278.3OHPBz(H) 259.2OHPBz(H)
ya publicadas por otros ya difractadas No realizadas		

N° Rx	Fecha	Producto esperado	Condiciones de Rx	Observaciones	Espectros IR asociados
-------	-------	-------------------	-------------------	---------------	------------------------

239	07/11/2013	3OHPBz(4Br)	6 horas Tolueno	- Solución del éster se tornó color verde al adicionar hidroxianilina se torna amarilla. - Se obtuvo precipitado amarillo (239-P91), probablemente amida contaminada. Se realizó un lavado en agua del cual el sólido insoluble se filtro y se diluyo en etanol obteniéndose cristales de la amida (239-P101).El filtrado del lavado en agua al evaporarse se obtuvo cristales rojos (239-P102). - El filtrado de tolueno obtenido al bajar la reacción, se obtuvieron unas laminas transparente difíciles de separar (239-P103) las cuales se lavaron en agua. el sólido insoluble (239-P104), del filtrado en agua después de evaporarse solido amorfo. Sólido rojo insoluble en agua (239-P126).	239-P91 (amida contaminada) 239-P101 (cristales amida) 239-P102 (C.T está en polvo) 239-P103 (N.N.) 239-P104 (desecho) 239-P126
240	15/11/2013	2OHPBz(4Br)	6 horas Tolueno	- No se obtuvo precipitado al bajar la reacción. - Al evaporarse tolueno se obtuvo mezcla de productos, de los cuales se separo cristales negros para DRX (240-P92), el resto se disolvió en agua. Los sólidos insolubles se re disolvieron en etanol, obteniéndose cristales cafes (240-P159), del filtrado al evaporarse el agua se separo un sólido (240-P162).	240-P92 (amida confirmada y con DRX) 240-P159 (amida) 240-P162 C. T?
241	15/11/2013	2OHPBz(3Br)	6 horas Tolueno	- Solución rojiza, con abundante precipitado (241-P106) al bajar la reacción. Se realizo lavados en agua, filtrado acuoso se evaporo y no se obtuvo nada; lo que fue insoluble en agua se recrystalizo en acetonitrilo y en etanol. De la re cristalización en etanol se obtuvo cristales negros, laminas alargadas (241-P200), re cristalización en acetonitrilo se obtuvo (241-P199). - Del filtrado al evaporarse el tolueno se obtuvo solido negro verdoso paredes del recipiente (241-P107) y placas cuadrículadas (241-P119), este solido se re disolvió en agua/etanol, se obtuvo precipitado negro (podría ser amida amorfo) se recrystaliza en tolueno lo que no se disolvió (241-P160).	241-P106 (amida contaminada esta cristalina y creció en acetonitrilo) 241-P107 y <u>241-P119</u> <u>Cristales negros (son los mismos,</u> <u>posible amida)</u> <u>(mezcla de sólidos)</u> 241-P160 241-P199 241-P200 (son los mismos)

242	25/11/2013	3OHPBz(3Br)	5 horas Tolueno	- Al bajar la reacción solución naranja con precipitado (242-P108). - Al evaporarse el tolueno se obtuvo un sólido similar (242-P109). - Ambos sólidos anteriores son iguales, son la amida, se unen y se disuelven en etanol, obteniéndose cristales no tan buenos contaminados con una placa roja, se realiza lavado en agua caliente, sólido insoluble se re cristaliza de nuevo en etanol y se obtiene cristales bien definidos (242-P215). - Del filtrado en agua se obtienen cristales marrones (242-P196).	242-P108 Y 242-P109 (amida) 242-P215 (amida) 242-P196 C.T
243	26/11/2013	2OHPBz(2Br)	6 horas Tolueno	- Se obtuvo precipitado al bajar la reacción de color café brillante (243-P110). Al evaporarse el tolueno se obtuvo sólido café (243-P111). - Ambos se mezclaron y se hizo un lavado en agua, sólido café insoluble se recrystalizo en etanol, obteniéndose cristales amorfos, se re cristaliza nuevamente en acetonitrilo. No se obtienen cristales. Se intentó en tolueno caliente.	243-P110 (amida contaminada) 243-P111 (posible amida)
244	27/11/2013	3OHPBz(2Br)	15 horas Tolueno Rx nocturna	- Al bajar la reacción se obtuvo precipitado amarillo oscuro (244-P112) el cual se filtró y se re cristalizó en etanol. Al evaporarse tolueno se obtuvo mezcla de productos blancos, amarillos y rojos. - De la mezcla al evaporarse el tolueno se disolvió en acetonitrilo toda la mezcla, una vez evaporado este se obtuvo cristales con remanente café, se re disolvió en agua caliente. Lo insoluble se recrystalizo en etanol, la solución se colocó en baño de hielo y se obtuvo un precipitado café al evaporarse cristales rojos (244-P146).	244-P112 (mezcla de productos, amida contaminada) 244-P146 (probable amida) 244-P195 (re cristalización de P112 amida sucia en etanol, cristales) <u>244-P210</u> (re <u>cristalización</u> <u>de P146</u> <u>crecidos en</u> <u>agua</u>)

245	27/11/2013	3OHPBz(3Cl)	15 horas Tolueno Rx nocturna	- Al bajar la reacción presencia de precipitado café oscuro y blanco, posiblemente amida contaminada, se filtra (245-P113). Al evaporarse el tolueno se obtiene sólido amarillo (245-P114). - Ambos productos se unen y se lavan con agua, el sólido insoluble se recrystaliza en agua/etanol, cristales naranjas en forma de aguja (245-P211). La solución amarilla se desecha.	245-P113 (posible amida mezcla con otras cosas) 245-P114 (amida contaminada) <u>245-P211</u> <u>(cristales naranjas)</u>
246	2/12/2013	2OHPBz(3Cl)	15 horas Tolueno Rx nocturna	- Precipitado verde-ocre al bajar la reacción (246-P115), al evaporarse tolueno se obtienen cristales cafés (246-P116). - Se unen ambos productos y se re cristaliza en etanol/agua. Solución roja-naranja, precipitado cristalino se filtró, cristales laminares café-rojizos (246-P206).	246-P115 (mezcla de productos, incluyendo amida) 246-P116 (parece ser la amida más limpia) <u>246-P206</u> <u>(cristales amida)</u>
247	2/12/2013	2OHPBz(4Cl)	15 horas Tolueno Rx nocturna	- Precipitado verde-ocre al bajar reacción (247-P117), al evaporarse tolueno se obtiene precipitado color plata (247-P118). - Se unen ambos productos y se re cristalizan en etanol/agua. Se observa la solución verde y algunos cristales nadando en la solución de color negro (247-P203), se realizó segunda filtración (247-P204)	247-P117 (amida con muchas impurezas) 247-P118 (amida más pura) <u>247-P203 y</u> <u>247-P204</u> <u>(parecen ser la amida, solo que en P204 aparece banda clara N-H en 3406.29 cm⁻¹, ausencia de la misma en P203)</u>

248	21/01/2014	3OHPBz(4Cl)	6 horas Tolueno	- Se observa presencia de precipitado a los 20 minutos de haber iniciado la reacción. Al bajar reacción se filtro solido amarillo con visos brillantes (248-P121) y en las paredes quedo solido amarillo no brilla (248-P122). Al evaporarse el tolueno se obtuvo cristales transparente alargados y cuadrados (249-P132). - Los precipitados iniciales se unen y lavan en agua, el sólido insoluble (248-P194) se re cristaliza en etanol, cristales marrones (248-P202).	248-P121 y 248-P122 (posible amida, espectros iguales) 248-P132 (es el ácido carboxílico) <u>248-P194 (cristales en agua amida contaminada)</u> 248-P202 (amida)
249	21/01/2014	2OHPBz(4NO ₂)	6 horas Tolueno	- Se formó precipitado a los 10 min de haber iniciado la reacción y solido café en las paredes después de 2 horas. Al bajar la reacción se filtró solido (249-P123). Al evaporarse el tolueno crecieron cristales blancos (249-P127) y los mismos pero con recubrimiento café (249-P128). - El precipitado inicial se lava en agua, se obtienen solido marrón (249-P197) y solido amarillo tenue (249-P198). El sólido insoluble se re cristaliza en etanol, obteniéndose cristales parecidos a 249-P127, (249-P205). El producto 249-P128 se re cristaliza en agua/etanol, se desecha.	249-P123 (amida impura) <u>249-P127 (amida pura, crecidas en tolueno)</u> 249-P128 (amida impura) <u>248-P197 y 249-P198 (parecen ser la amida, pero el P197 contienen más bandas posibles impurezas, cristales crecidos en agua)</u> 249-P205 (Amida limpia y confirmada).
250	21/01/2014	3OHPBz(4NO ₂)	6 horas Tolueno	- Se obtuvo precipitado amarillo (250-P124) y solido blanco en las paredes del balón (250-P125). Al evaporarse tolueno se obtuvo cristales rojos (250-P129) y se obtuvieron cristales blancos en forma de aguja (250-P153). - Producto 205-P125 es la amida se lava con agua y se recrystaliza en acetonitrilo.	250-P124 (mezcla de productos incluyendo amida) 250-P125 (amida más pura) <u>250-P129 (no identificados)</u> 250-P153 (3-aminofenol)

251	23/01/2014	3OHPBz(3NO ₂)	7 horas tolueno	- Presencia de solido a los 10 min de iniciar reacción. Al bajar reacción se obtiene solido amarillo pálido y se filtró (251-P133). Sólido blanco adherido a paredes (251-P134), se realizó lavado en agua, el sólido se re cristalizó en etanol y acetonitrilo. En acetonitrilo se obtienen cristales en forma de aguja (251-P214). En etanol se obtienen placas cristalinas (251-P213). - Al evaporarse el tolueno se obtiene solido (251-P142), el cual se une con 251-P133, y se re cristalizan en agua/etanol. Aparecen cristales algo sucios, se lavan con agua. Se obtiene cristales (251-P216).	251-P133 (amida impura) 251-P134 (amida) 251-P142 (amida impura) <u>251-P213</u> <u>(cristales</u> <u>crecidos en</u> <u>etanol)</u> 251-P214 (cristales crecidos en acetonitrilo) <u>251-P216</u> <u>(cristales</u> <u>crecidos en</u> <u>agua/etanol)</u>
252	23/01/2014	2OHPBz(3NO ₂)	7 horas Tolueno	No se vio precipitado durante la reacción, solución amarillo-naranja. Al bajar la reacción y enfriarse solido amarillo, se filtró (252-P135). Se lavó en agua, el sólido insoluble se re disolvió en etanol, obtención de cristales. Sólido adherido a las paredes se recrystalizo en agua/etanol (252-P164). Al evaporarse el tolueno se obtuvo remanente de color plata-verde, el cual se recrystalizo en agua/etanol.	252-P135 (amida impura) 252-P155 y 252-P164 <u>(amida pura y</u> <u>cristalina</u> <u>crecida en</u> <u>agua/etanol)</u> <u>252-P201</u> <u>(amida no tan</u> <u>clara, tiene las</u> <u>bandas pero en</u> <u>menor</u> <u>intensidad,</u> <u>cristales</u> <u>crecidos en</u> <u>etanol)</u> <u>252-P212</u> <u>(parece la</u> <u>amida pero en</u> <u>mínima</u> <u>cantidad)</u>
253	23/01/2014	3OHPBz(2NO ₂)	6 horas Tolueno	Se obtuvo solido amarillo al bajar la reacción, se filtró (253-P136), se realizó un lavado en agua y el sólido insoluble se re cristalizó en etano, pero no crecieron cristales. De la solución acuosa crecieron cristales rojos en forma de placa, se separaron para DRX (no hay IR). Al evaporarse el tolueno no se obtuvo nada de interés, se desechó. Se debe repetir reacción, muy poco producto.	<u>253-P136</u> <u>(amida sucia)</u>



254	23/01/2014	2OHPBz(2NO ₂)	6 horas Tolueno	Al bajar la reacción se obtuvo sólido color ocre el cual se filtró (254-P137), se lavó con agua/etanol, se re disolvió en etanol, acetonitrilo y tolueno. Al evaporarse tolueno se obtuvo sólido verde-plata, se re recrystalizó en agua/etanol (254-P138)	254-P137 (amida sucia) 254-P138 (C.T?)
255	29/01/2014	2OHPBz(4OMe)	6 horas Tolueno	- Al bajar la reacción se obtuvo precipitado color café con visos amarillo (255-P138). No se pudo re disolver en agua/etanol. Al irse evaporando tolueno se obtuvo otro sólido el cual se decantó (255-P176), al evaporarse totalmente se obtuvo sólido café amorfo, se desechó. - Se cree que esta amida no se obtuvo, repetir reacción.	255-P138 (muy poco probable que sea la amida) 255-P176 (se observa la banda carbonilo en 1685 y 1645, posible amida pero con trazas de impurezas)
256	29/01/2014	3OHPBz(4OMe)	6 horas Tolueno	- Se obtuvo precipitado amarillo al bajar la reacción (256-139), el cual se re cristalizó en agua/etanol obteniéndose sólidos 256-P156 primera filtración y 256-P167 de la segunda filtración; al evaporarse el agua se obtuvieron cristales rojos, posible compuesto de transferencia de carga 256-P218 (no se encuentra este IR) en las paredes del balón había sólido grisáceo (256-140). - Sólidos 156 y 167 son iguales a 140. Por lo cual se unieron y se re cristalizaron en etanol, obteniéndose cristales en forma de aguja muy delgado y débiles, se re cristaliza de nuevo en tolueno caliente.	256-P139 (no es claro, no se sabe si hay presencia de amida) 256-P140 (posible amida banda carbonilo 1608) 256-P156 (posible amida) 256-P167 (posible amida) <u>256-218</u> <u>Cristales</u> <u>No hay IR</u>

257	29/01/2014	3OHPBz(3OMe)	6 horas Tolueno	- Al bajar la reacción se obtuvo solido amarillo (257-P140) el cual se lavó con agua. - Al evaporarse el tolueno se obtuvo unos cristales bien formados en forma de placas (257-P147) y otros en forma de erizo de color naranja (257-P148)	<u>257</u> <u>Cristales sin IR</u> 257-P141 (no aparece banda carbonilo característica de la amida) 257-P147 (amida pura) 257-P148 Parece ser la amida contaminada o acido pícrico cristalizado)
258	31/01/2014	2OHPBz(3OMe)	6 horas Tolueno	Al bajar la reacción se precipito solido color ocre el cual se filtró (258-P149), se lavó con agua. Al evaporarse el tolueno se obtuvieron cristales transparentes (258-P158).	<u>258</u> <u>Cristales sin IR</u> 258-P149 (Mezcla de productos) 258-P158 (amida confirmada)
259	31/01/2014	2OHPBz(H)	6 horas Tolueno	- Al bajar la reacción no se obtuvo precipitado, por lo cual se dejó en reposo por dos días, se filtró solido café (259-P154). Se lavó con agua/etanol, obteniéndose cristalitos en el fondo, se lavaron con agua, filtrara y re disolvió en acetonitrilo. - Se desechó todo???	259-P154 (Parece ser la amida, banda carbonilo 1641 y otra más intensa en 1608, posibles impurezas). Remante en vaso (sin IR) <u>CRISTALES</u> <u>EN</u> <u>TOLUENO</u> <u>SIN IR</u>

260	31/01/2014	2OHPBz(2OMe)	6 horas Tolueno	Al bajar la reacción se obtuvo precipitado ocre claro (260-P150). Al evaporarse el tolueno se obtuvo cristales bien en el fondo los cuales se decantaron (251-P151). El resto del filtrado se dejó evaporar totalmente obteniéndose sólido verdoso.	260-P150 (amida contaminada) 260-P151 (al parecer es la amida) REMANENTE DE VASO AL EVAPORARSE EL TOLUENO
261	12/02/2014	3OHPBz(2OMe)	6 horas Tolueno	Al bajar la reacción se obtuvo precipitado amarillo, el cual después de realizar la primera filtración siguió cayendo (261-P188). Segunda filtración sólido café brillante sobre papel (261-P189). Al evaporarse tolueno se obtuvo cristales al fondo del vaso en forma de hoja transparente (261-P168)	<u>261-P168 (Espectro limpio, podría ser la amida pero la banda carbonilo está desplazada a 1600cm⁻¹)??</u> 261-P188 y 261-P189 (espectros similares, se observa banda en 1606, dudo que sea amida) REMANENTE EN VASO
262	12/02/2014	4OHPBz(2OMe)	6 horas Dioxano	No hubo presencia de precipitado. Se obtuvo como aceite café. Se realizó un lavado en agua, el sólido insoluble (262-P170)	262-P170 (posible amida, banda carbonilo 1638cm⁻¹)
263	12/02/2014	4OHPBz(4Br)	6 horas Dioxano	No hubo presencia de precipitado. Al evaporarse dioxano se separó un sólido el cual se lavó con agua, lo insoluble (263-P161), de la solución acuosa al evaporarse sólido negro, el cual se lavó con agua (263-P172)	263-P161 (banda N-H en 3326cm⁻¹, y banda carbonilo intensa 1647cm⁻¹) 263-P172 (no hay presencia de bandas N-H, pero hay una banda en 1634 cm⁻¹)



264	14/02/2014	4OHPBz(3Br)	6 horas Dioxano	Al bajar la reacción no se obtuvo precipitado, al evaporarse el dioxano	No hay IR Polvo gris
265	14/02/2014	4OHPBz(2Br)	6 horas Dioxano	No hay información	No hay IR Polvo gris
266	14/02/2014	4OHPBz(4Cl)	6 horas Dioxano	No hay información	No hay
267	18/02/2014	2OHPBz(3Me)	6 horas Tolueno	No se obtuvo precipitado al bajar la reacción, al evaporarse el tolueno se obtuvo polvo.	No hay IR Polvo café
268	18/02/2014	3OHPBz(3Me)	6 horas Tolueno	Al bajar reacción no se obtuvo precipitado, al evaporar el tolueno se obtuvo como agujitas de color blanco.	No hay
269 (261) *	18/02/2014	3OHPBz(2OMe)	6 horas Tolueno	Se obtuvieron cristales similares a 261-P168 y 261-P169 pero más puros (269-P169).	<u>261-P169</u> (amida) Polvo naranja
270	20/02/2014	2OHPBz(2Cl)	6 horas Tolueno	Al bajar la reacción no hubo precipitado, al evaporarse el tolueno se obtuvieron cristales color ocre.	No hay IR Polvo verde
271	20/02/2014	3OHPBz(2Cl)	6 horas Tolueno	Al bajar la reacción no hubo precipitado, al evaporarse el tolueno se obtuvieron cristales sucios.	No hay IR Polvo cristalino amarillo
272	20/02/2014	4OHPBz(2Cl)	6 horas Dioxano	Se debe repetir en tolueno.	No hay
273	25/02/2014	4OHPBz(3Me)	6 horas Dioxano	- Se debe repetir en tolueno. - Repetición 21/05/2014 - Precipitado abundante después de bajar la reacción, se filtró sólido amarillo con hilachas blancas, se lavó con agua y se envió a IR (273-P217). - Al evaporarse el tolueno se observó sólido café, se lavó en agua caliente.	273-P217 (parece la amida contaminada, banda carbonilo en 1654 cm ⁻¹)
274	29/04/2014	4OHPBz(3OMe)	6 horas Tolueno	Solución naranja con cambio brusco de color en 10 min, amarillo pálido. Se obtuvo precipitado al bajar la reacción, se dejó reposar por 24 horas. Se filtró sólido grisáceo levemente cristalino (274-P)	274-P174 (no está IR)

275	03/03/2014	4OHPBz(3Cl)	6 horas Dioxano 6 horas Dioxano	- De la primera reacción no se obtuvo precipitado, una vez evaporado el dioxano se notó solido negro al fondo, se realizó lavado con agua caliente, se filtró solido cristalino al final con visos cristalinos (275-P173) - Repetición 29/04/2014 (Tolueno) - Se obtuvo precipitado al bajar la reacción, se dejó reposar por 24 horas. Se adiciono agua, presencia de solido negro levemente cristalino, se observó solido insoluble en solución parda. Después de filtrar se obtuvo solido ocre con visos cristalinos (275-P174). Al evaporarse solvente se obtuvo solido blanco (275-P175). Se lavó con agua/etanol.	<u>275-P173 (amida en dioxano)</u> <u>275-P174 y 275-P175 (amida en tolueno)</u> Para recrystalizar Los tres espectros son similares, tienen las mismas bandas en frecuencias similares.
276	03/03/2014	4OHPBz(2NO ₂)	6 horas Dioxano 6horas Tolueno	- Repetición 2/05/2014 - Al bajar reacción se obtuvo precipitado de color bronce, se filtró (276-P187). Al evaporarse tolueno no se obtuvo nada significativo, se desechó.	276-P187 (posible amida, banda carbonilo 1647cm⁻¹, extraño doblete 3282 cm⁻¹ y 3344 cm⁻¹)
277	13/03/2014	4OHPBz(H)	6 horas Tolueno	Remanente en el balón al bajar la reacción, solido gris (277-P191)	277-P191 (amida, banda carbonilo en 1647 cm⁻¹ y banda N-H en 3327 cm⁻¹)
278	13/03/2014	3OHPBz(H)	6 horas Tolueno	Se obtuvo solido amorfo, amarillo con visos naranjas en el balón (278-P190).	278-P190 (no parece amida, banda en 1608 cm⁻¹ y banda leve en 3483 cm⁻¹) Remanente tolueno
279	13/03/2014	4OHPBz(3NO ₂)	6 horas Tolueno	Al evaporarse tolueno cristales en la pared del balón (279-P193)	279-P193 (amida pura dos bandas características carbonilo a 1645 cm⁻¹ y banda N-H 3294 cm⁻¹) Recrystalizar

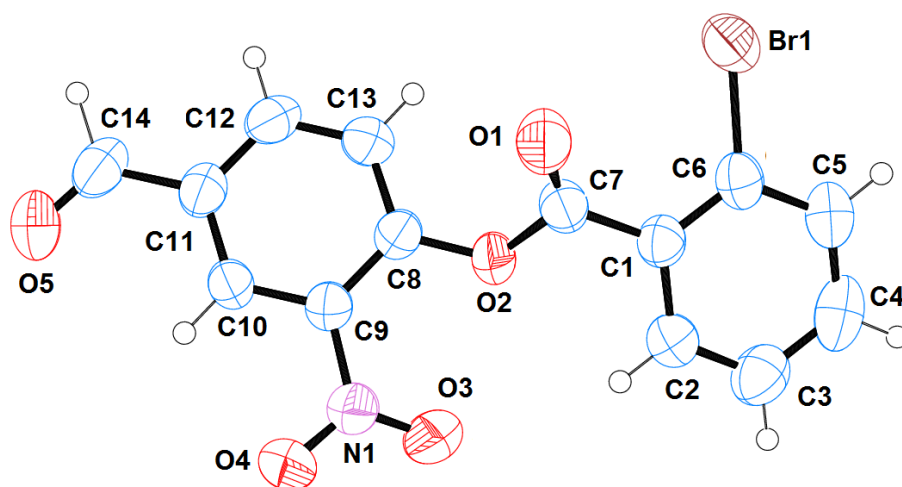
ANEXO II

Ver contenidos en PDF en CD.

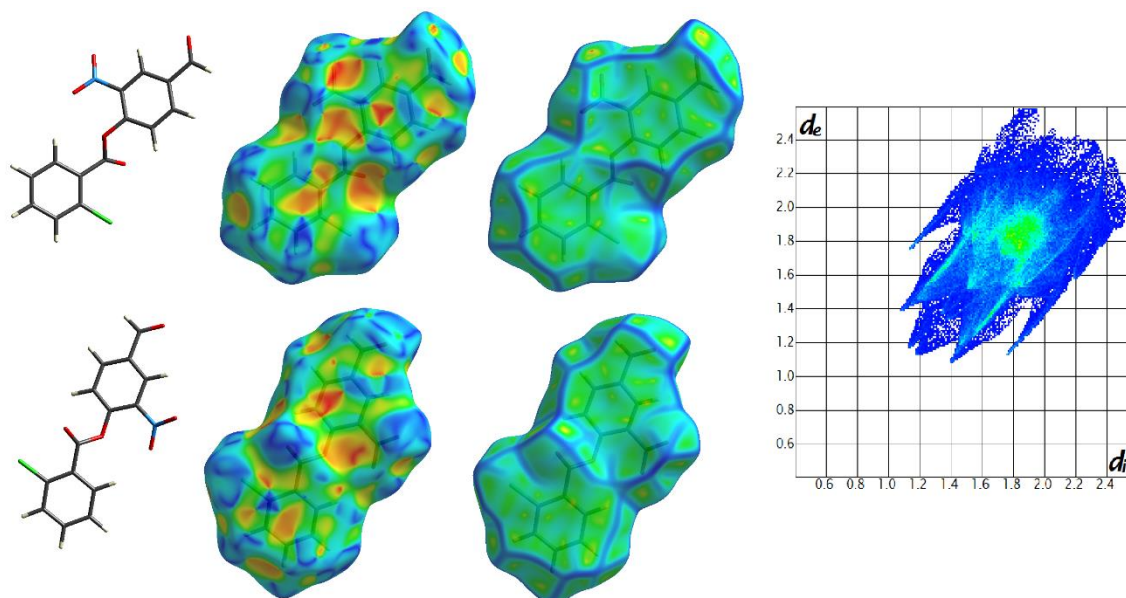
 1.-TNP3MB	22/08/2012 9:31 p....	Adobe Acrobat D...	332 KB
 2.-TNP4MB	13/10/2012 6:43 p....	Adobe Acrobat D...	389 KB
 3.-TNPB	30/11/2012 4:05 p....	Adobe Acrobat D...	390 KB
 4.-TNP4CIB	25/03/2013 7:47 p....	Adobe Acrobat D...	404 KB
 5.-TNP3CIB	28/05/2013 9:07 a. ...	Adobe Acrobat D...	370 KB
 6.-TNPFURAN	23/10/2013 9:05 p....	Adobe Acrobat D...	324 KB
 7.-TNP3BrB	21/05/2014 8:29 a. ...	Adobe Acrobat D...	449 KB
 8.-TNP4BA	20/11/2013 9:59 a. ...	Adobe Acrobat D...	379 KB
 9.-2N4CI	18/11/2015 10:55 a...	Adobe Acrobat D...	397 KB
 10.-2NFURAN	30/09/2013 11:38 ...	Adobe Acrobat D...	304 KB
 11.-2N4Br	22/02/2014 10:06 a...	Adobe Acrobat D...	421 KB
 12.-2NTHIAZOL	13/11/2014 3:59 p....	Adobe Acrobat D...	325 KB
 13.-4B2OH	14/11/2014 12:26 ...	Adobe Acrobat D...	367 KB
 14.-2N2N	09/05/2015 8:44 p....	Adobe Acrobat D...	454 KB
 15.-2N3CI	24/08/2015 8:55 a. ...	Adobe Acrobat D...	318 KB
 16.-4CIBA	19/10/2015 11:50 a...	Adobe Acrobat D...	280 KB
 17.-2FTHIAZOL	28/10/2015 10:17 a...	Adobe Acrobat D...	316 KB
 18.-2OH5M	18/11/2015 11:22 a...	Adobe Acrobat D...	366 KB
 19.-2NTHIOPHEN	28/04/2014 9:46 p....	Adobe Acrobat D...	394 KB
 20.-ANHYDRIDE	07/06/2015 1:35 p....	Adobe Acrobat D...	312 KB
 21.-BENZOATE	26/11/2015 12:58 ...	Adobe Acrobat D...	775 KB

ANEXO III

Synthesis, supramolecular study, Hirshfeld analysis and theoretical study of 4-Formyl-2-nitrophenyl 2-bromobenzoate



- **Fig. 2.** 4-Formyl-2-nitrophenyl 2-bromobenzoate .



- **Figura.** Analisis de las superficies de Hirshfeld del sistema 4-Formyl-2-nitrophenyl 2-bromobenzoate .

ANEXO IV

“Uso del ácido pícrico como posible promotor y/o iniciador de reacciones de polimerización. Reacción con Ácido 4-hidroxibenzoico”.

Se realizaron dos pruebas de reacción básicas para el desarrollo de esta parte del proyecto:

1. Reacción de polimerización del Ácido 4-hidroxibenzoico (4OHBA) en presencia del Ácido Pícrico (TNP).
2. Reacción de polimerización del ácido 4-hidroxibenzoico (4OHBA) en ausencia del ácido Pícrico (TNP).

Reacción de polimerización del Ácido 4-hidroxibenzoico (4OHBA) en presencia del Ácido Pícrico (TNP).

Metodología empleada

1. Se pesaron 0,1g de 4OHBA y se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo como solvente de reacción en un balón de 25 mL, y se colocó a constante agitación a una temperatura de 100°C por 10 minutos.
2. Transcurrido el tiempo, se le adicionó 0,1 mL de cloruro de tionilo (SOCl_2) en exceso y se dejó en agitación conectado a un condensador durante media hora.
3. Pasada la media hora, se dejó por 5 minutos evaporar una pequeña cantidad de solvente para eliminar el exceso de tionilo, y proceder con la reacción.
4. Previamente pesada, una cantidad equimolar (0,14g) de TNP se disolvió en 4 mL de acetonitrilo y se adicionó al balón de reacción. Se conectó al condensador y se puso a reflujo conectado a una trampa de agua durante un periodo de 6 horas.
5. Cada hora de reacción, se extraía del balón una alícuota de 1 mL en un vaso de precipitados de 25 mL, y se le adicionaba posteriormente 1 mL de metanol (MeOH).

Resultados

Los resultados del proceso de reacción se muestran en la tabla 1.

Tabla 3. Resultados de la reacción de polimerización del 4OHBA con TNP.

Tiempo reacción	No. alícuota	Observación	Observación adición 1 mL MeOH
1 hora	1	Solución de color amarilla clara	Adición de MeOH, solución de color amarillo intenso
2 horas	2	Solución de color amarilla clara	Adición de MeOH, solución de color amarillo intenso
3 horas	3	Solución de color amarilla clara	Adición de MeOH, solución de color amarillo intenso
4 horas	4	Solución de color amarilla clara	Adición de MeOH, solución de color amarillo intenso
5 horas	5	Solución de color amarilla	Adición de MeOH, solución de color amarillo intenso
6 horas	6	Solución de color amarilla	Adición de MeOH, solución de color amarillo intenso

Cada vaso, se dejó a evaporación del solvente por varios días. Una vez evaporado el solvente se obtuvo un sólido de color amarillo, el cual se le adicionó 2 mL de agua destilada. Los resultados de este proceso se muestran en la tabla 2.

Tabla 4. Resultados proceso de lavado con agua destilada.

No. Vaso	Observación lavado con agua destilada
1	Solución amarilla y sólido precipitado color blanco. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado color amarillo. Evaporación: Sólido amarillo, TNP.
2	Solución amarilla y sólido precipitado color blanco. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado color amarillo. Evaporación: Sólido amarillo, TNP.
3	Solución amarilla y sólido precipitado color blanco. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado color amarillo. Evaporación: Sólido amarillo, TNP.
4	Solución amarilla y sólido precipitado color blanco. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado color amarillo. Evaporación: Sólido amarillo, TNP.
5	Solución amarilla y sólido precipitado color blanco. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado color amarillo. Evaporación: Sólido amarillo, TNP.

6	Solución amarilla y sólido precipitado color blanco. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado color amarillo. Evaporación: Sólido amarillo, TNP.
---	--

Del proceso anterior se da como análisis:

1. Cada uno de los sólidos precipitados de color blanco (para cada alícuota) corresponde efectivamente al 4OHBA que no reaccionó.
2. Una vez evaporado cada filtrado, se obtuvo un sólido amarillo definido que corresponde al TNP el cuál no reaccionó.

Conclusión

La reacción de polimerización del 4OHBA en presencia de TNP, no resultó efectiva dado que se obtuvieron cada uno de los reactivos por separado después de los proceso de lavado y purificación.

De lo cual se afirma, que el TNP no es responsable de la polimerización del 4OHBA.

Reacción de polimerización del Ácido 4-hidroxibenzoico (4OHBA) en ausencia del Ácido Pícrico (TNP).

Metodología empleada

Se procedió de la misma manera que la prueba de reacción anterior, a excepción del paso No.3.

1. Se pesaron 0,5g de 4OHBA y se disolvieron en 10 mL de acetonitrilo como solvente de reacción en un balón de 50 mL, y se colocó a constante agitación a una temperatura de 100°C por 10 minutos.
2. Transcurrido el tiempo, se le adicionó 0,5 mL de cloruro de tionilo (SOCl_2) en exceso y se dejó en agitación conectado a un condensador durante un periodo de 10 horas de reacción.
3. Cada hora de reacción, se extraía del balón una alícuota de 1 mL en un vaso de precipitados de 25 mL, y se le adicionaba posteriormente 1 mL de metanol (MeOH).

Resultados

Los resultados del proceso de reacción se muestran en la tabla 3.

Tabla 5. Resultados de la reacción de polimerización del 4OHBA sin TNP.

Tiempo reacción	No. Alícuota	Observación	Observación adición 1 mL MeOH
1 hora	1	Solución de color amarilla	Solución amarilla clara
2 horas	2	Solución de color amarilla oscura	Solución amarilla clara
3 horas	3	Solución de color marrón	Solución marrón clara
4 horas	4	Solución de color marrón	Solución marrón clara
5 horas	5	Solución de color marrón	Solución marrón clara
6 horas	6	Solución de color marrón	Solución marrón clara
7 horas	7	Solución de color marrón	Solución marrón clara
8 horas	8	Solución de color marrón oscura	Solución marrón

De la misma manera para la prueba de reacción 1, cada vaso se dejó a evaporación del solvente por varios días. Una vez evaporado el solvente se obtuvo un sólido amarillo claro para los dos primeros casos (No. Vaso 1 y 2) y un sólido color marrón para el resto (No. 3 al 8), a los cuales se les adicionó 3 mL de agua destilada. Los resultados de este proceso se muestran en la tabla 4.

Tabla 6. Resultados proceso de lavado con agua destilada.

No. Vaso	Observación lavado con agua destilada
1	Solución traslúcida y sólido blanco precipitado. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado traslúcido. Evaporación: Sólido blanco.
2	Solución traslúcida y sólido blanco precipitado. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado traslúcido. Evaporación: Sólido marrón claro.
3	Solución traslúcida y sólido blanco precipitado. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado traslúcido. Evaporación: Sólido marrón.
4	Solución traslúcida y sólido blanco precipitado. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado traslúcido. Evaporación: Sólido marrón.
5	Solución traslúcida y sólido blanco precipitado. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado traslúcido. Evaporación: Sólido marrón.
6	Solución traslúcida y sólido blanco precipitado. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado traslúcido. Evaporación: Sólido marrón.
7	Solución traslúcida y sólido blanco precipitado. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado traslúcido. Evaporación: Sólido marrón.

8	Solución marrón clara y sólido blanco precipitado. Filtración: - Sólido blanco: 4OHBA. - Filtrado marrón claro. Evaporación: Sólido marrón oscuro.
---	--

Del proceso anterior se da como análisis:

1. Cada uno de los sólidos precipitados de color blanco (para cada alícuota) corresponde efectivamente al 4OHBA que no reaccionó, durante todo el periodo de tiempo.
2. De cada filtrado después de la evaporación del agua, se obtuvo un sólido los cuales se les realizó un análisis por medio de espectroscopia IR.

La tabla 5, muestra las observaciones del análisis IR. En los anexos se muestran los espectros IR para el 4OHBA y el 4OHDimero con los cuales se compararon. Igualmente los anexos muestran cada uno de los espectros IR para cada sólido analizado.

Tabla 7. Análisis de los sólidos obtenidos mediante espectroscopia IR.

No. vaso	Apariencia	Código espectro IR	Observación
1	Sólido blanco	P1	El espectro es idéntico al espectro IR del 4OHBA.
2	Sólido marrón claro	P2	Se observa la aparición de una banda poco intensa a $1734,00 \text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la tensión C(O)-O-Ph.
3	Sólido marrón	P3	Se observa más definida la banda de tensión C(O)-O-Ph a $1730,14 \text{ cm}^{-1}$, y la aparición de bandas similares al espectro IR del 4OHDimero.
4	Sólido marrón	P4	Se observa el mismo comportamiento que del vaso 3 (anterior).
5	Sólido marrón	P5	El espectro tiene similitud con el espectro IR el 4OHDimero. La banda tensión C(O)-O-Ph a $1730,14 \text{ cm}^{-1}$ es más intensa.
6	Sólido marrón	P6	El espectro presenta bandas idénticas al espectro IR del 4OHDimero.
7	Sólido marrón	P7	El espectro presenta bandas idénticas al espectro IR del 4OHDimero.
8	Sólido marrón oscuro	P8	El espectro es similar al espectro IR del 4OHDimero, las bandas de tensión características del compuesto son igual de intensas.

Conclusión

La reacción de polimerización del 4OHBA en ausencia de TNP, presentó resultados prometedores. La tabla 5, muestra efectivamente que el análisis por espectroscopia IR de cada sólido final está en concordancia con el espectro IR del 4OHDimero. Por lo tanto, se afirma que mediante este análisis la reacción de polimerización del 4OHBA resultó.

Conclusión final.

La primera prueba de reacción, *Reacción de polimerización del Ácido 4-hidroxibenzoíco (4OHBA) en presencia del Ácido Pícrico (TNP)*, resultó negativa dado que se obtuvieron para cada caso los reactivos de inicio por separado. Por lo cual, se concluye que el TNP no es iniciador de la reacción de polimerización del 4OHBA.

La segunda prueba de reacción, *Reacción de polimerización del Ácido 4-hidroxibenzoíco (4OHBA) en ausencia del Ácido Pícrico (TNP)*, resultó positiva dado que los análisis de los sólidos finales de la reacción (tabla 5) por espectroscopia IR dan como resultado similitud entre los espectros IR de los sólidos obtenidos con el espectro IR del 4OHDimero. Por lo cual, se concluye que posiblemente el 4OHBA se polimerizó durante la 10 horas de reacción sin emplear el TNP como iniciador.

Recomendaciones.

Cada una de las pruebas, se llevaron a cabo mediante reacciones sencillas de acilación de ácidos benzoícos (en este caso Ácido 4-hidroxibenzoíco, 4OHBA) con el fin de reproducir la síntesis del 4OHDimero que se tenía previo, objeto del desarrollo de esta investigación.

Aunque el resultado de la primera prueba de reacción fue negativo, concluyendo que el TNP no es iniciador de reacción de polimerización del 4OHBA, no se descarta totalmente que este reactivo pueda ser promotor de este tipo de reacciones.

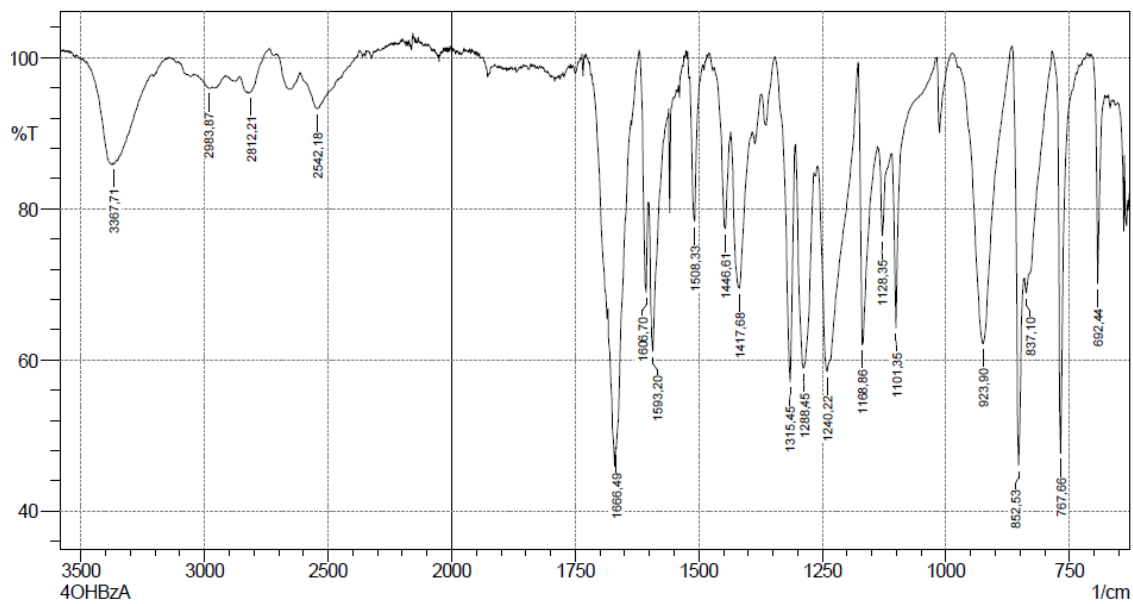
Se recomienda así buscar y aplicar mejores condiciones para realizar este proceso, así mismo como emplear los diferentes métodos de polimerización avanzados que existen, con el objetivo de obtener un mejor resultado sobre el TNP como iniciador o no de la reacción de polimerización planteada.

Anexos

Espectro IR del 4OHBA.



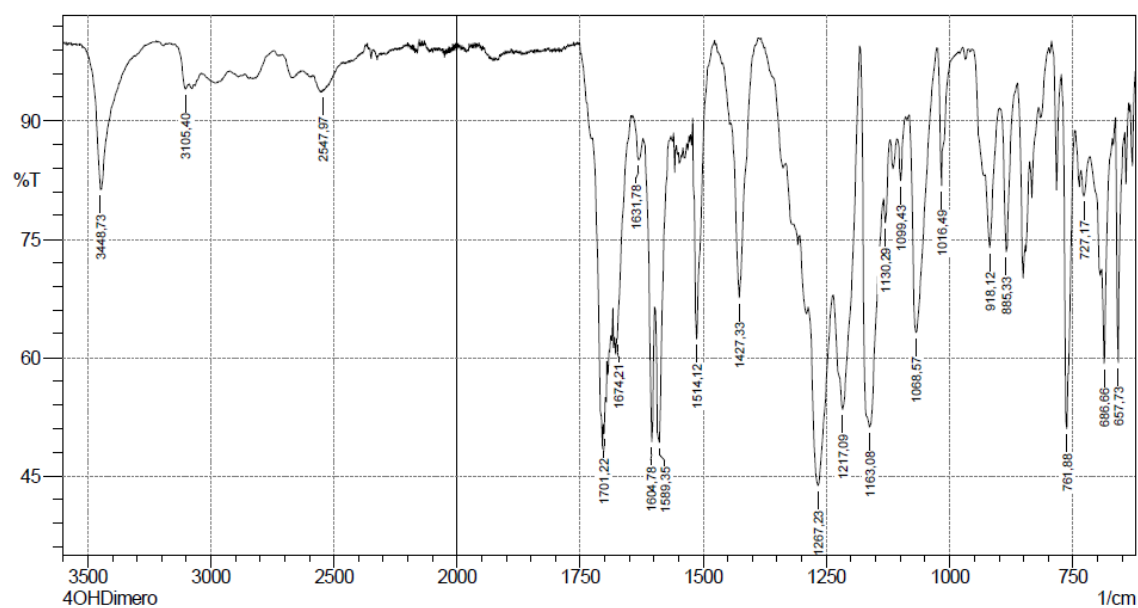
UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA
LABORATORIO DE ESPECTROSCOPIA



Espectro IR del 4OHDimer.



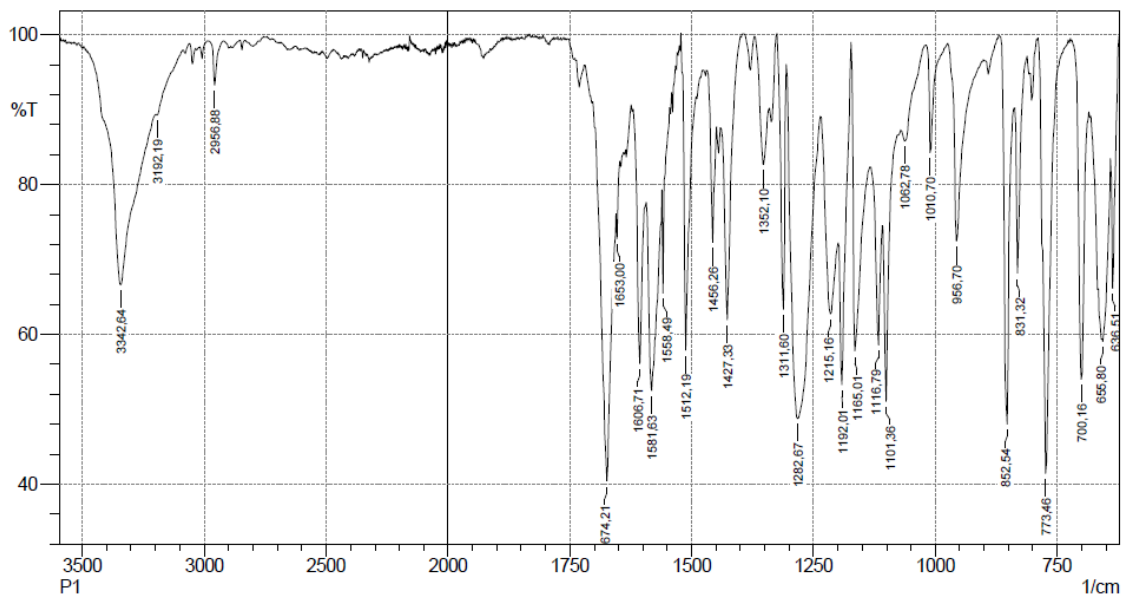
UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA
LABORATORIO DE ESPECTROSCOPIA



Espectro IR del P1.



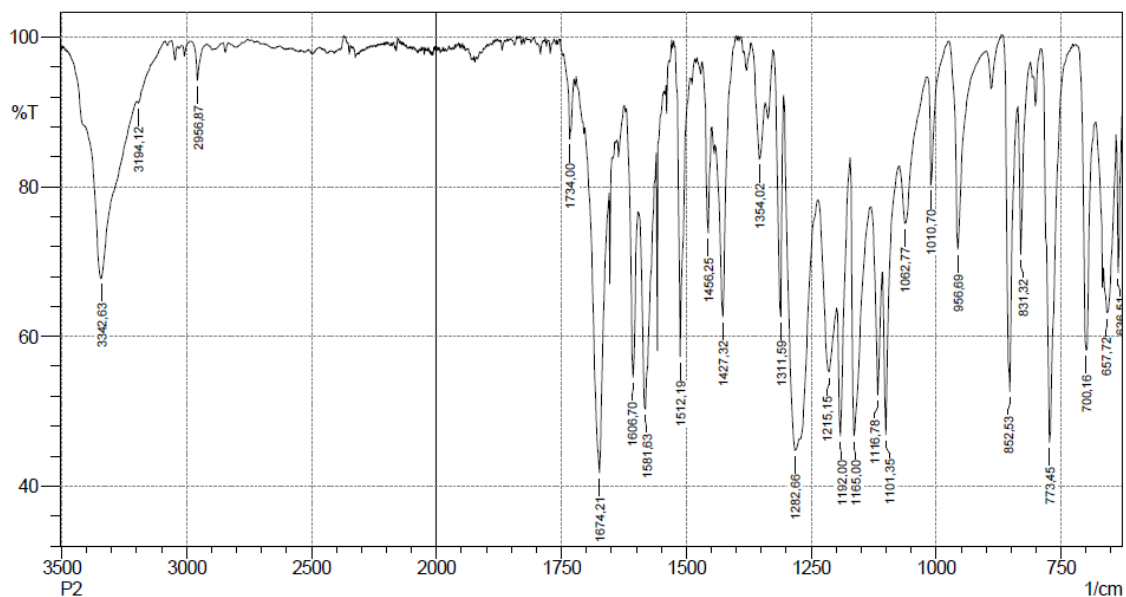
UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LABORATORIO DE ESPECTROSCOPÍA



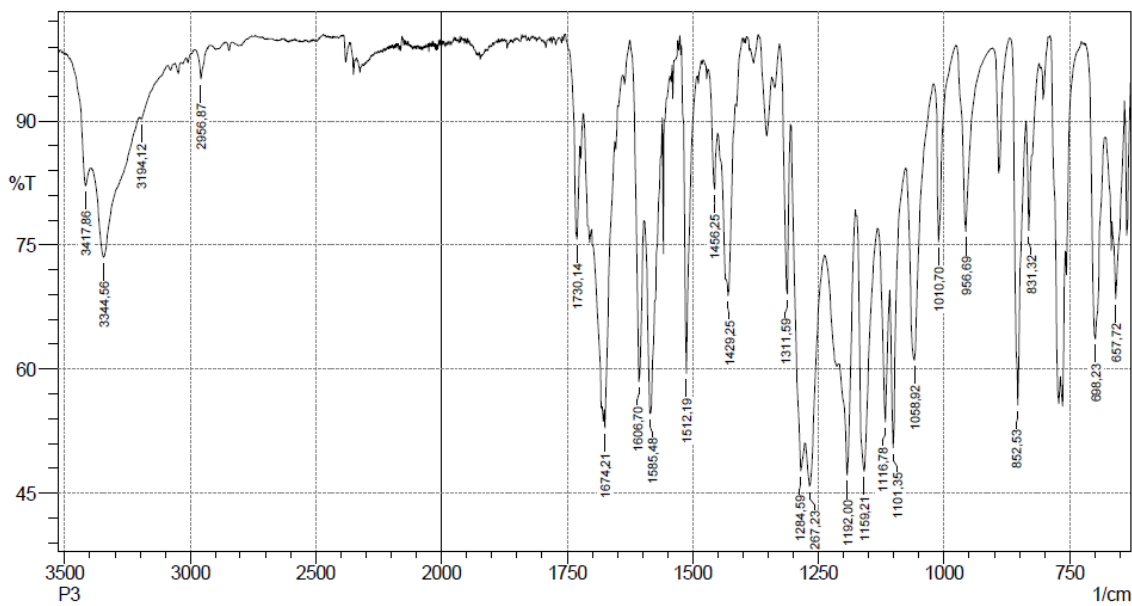
Espectro IR del P2.



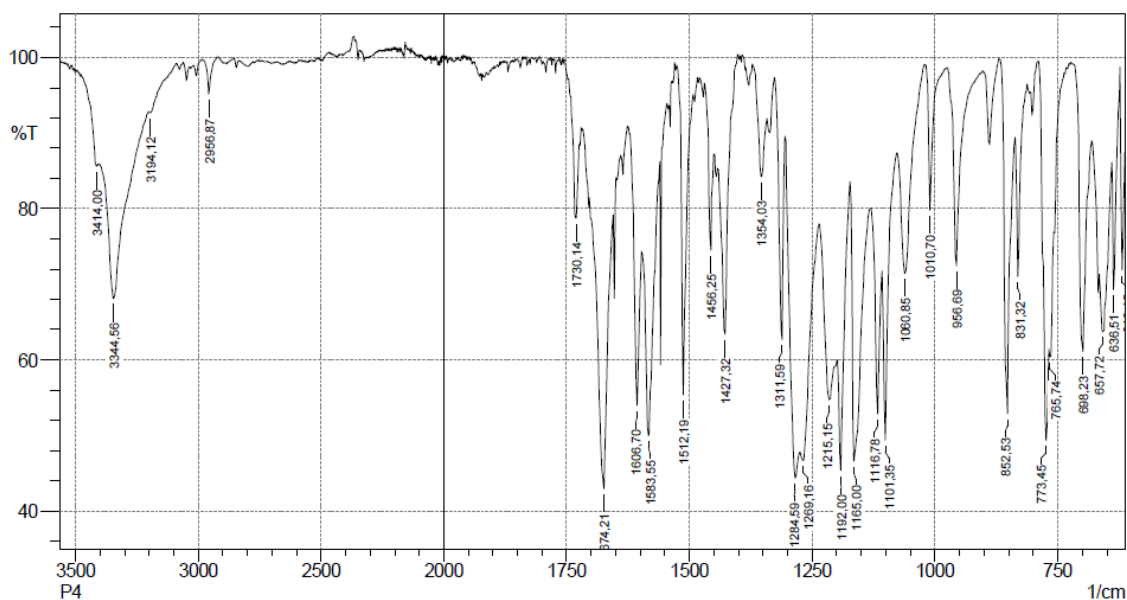
UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LABORATORIO DE ESPECTROSCOPÍA



Espectro IR del P3.



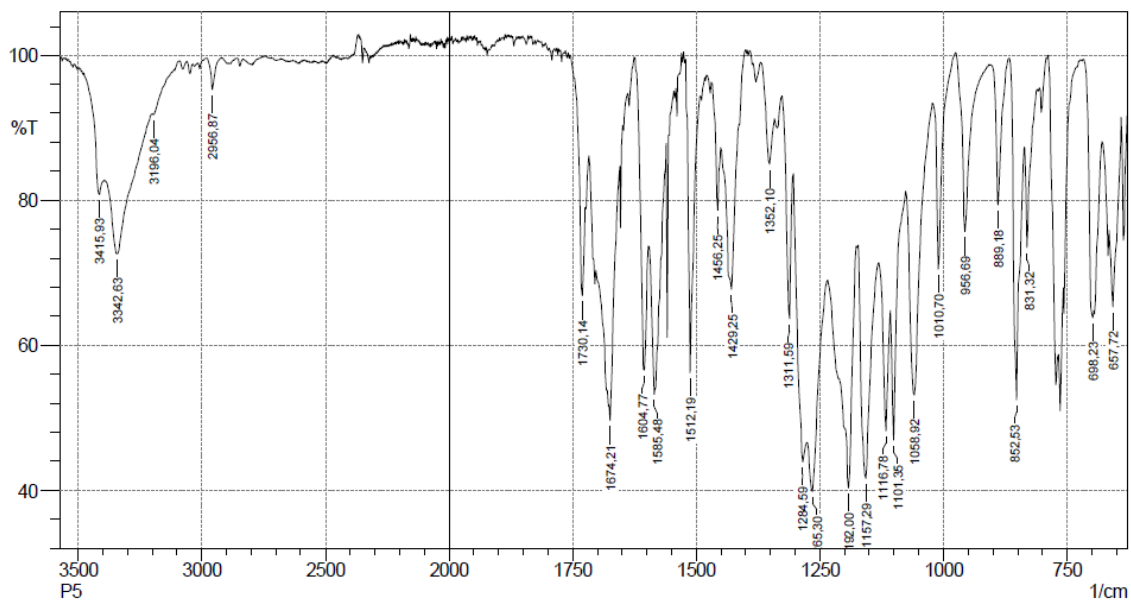
Espectro IR del P4.



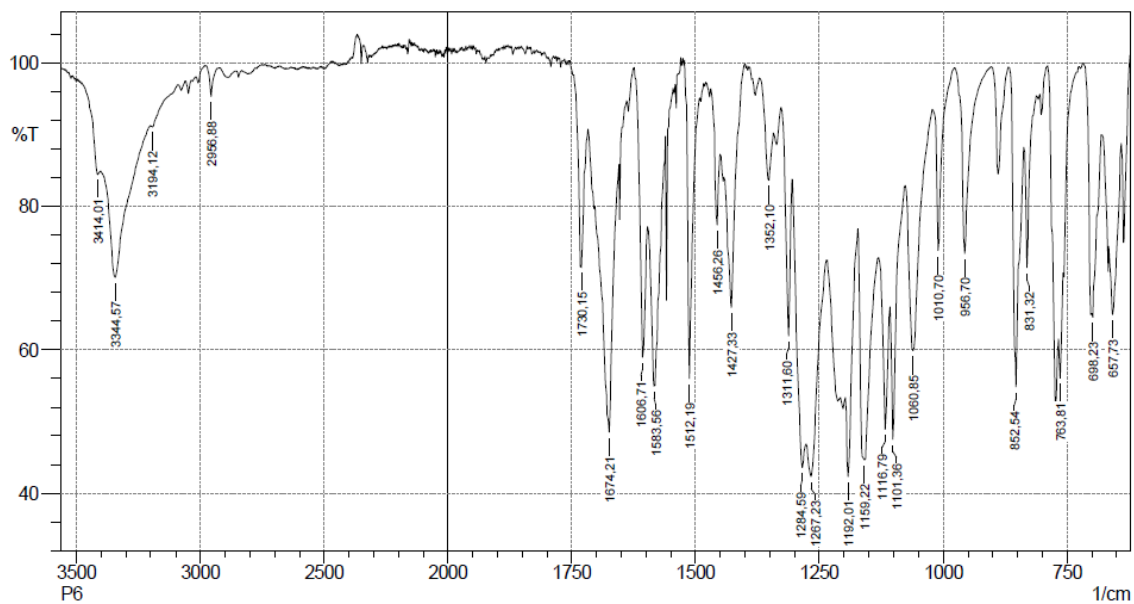
Espectro IR del P5.



UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LABORATORIO DE ESPECTROSCOPIA



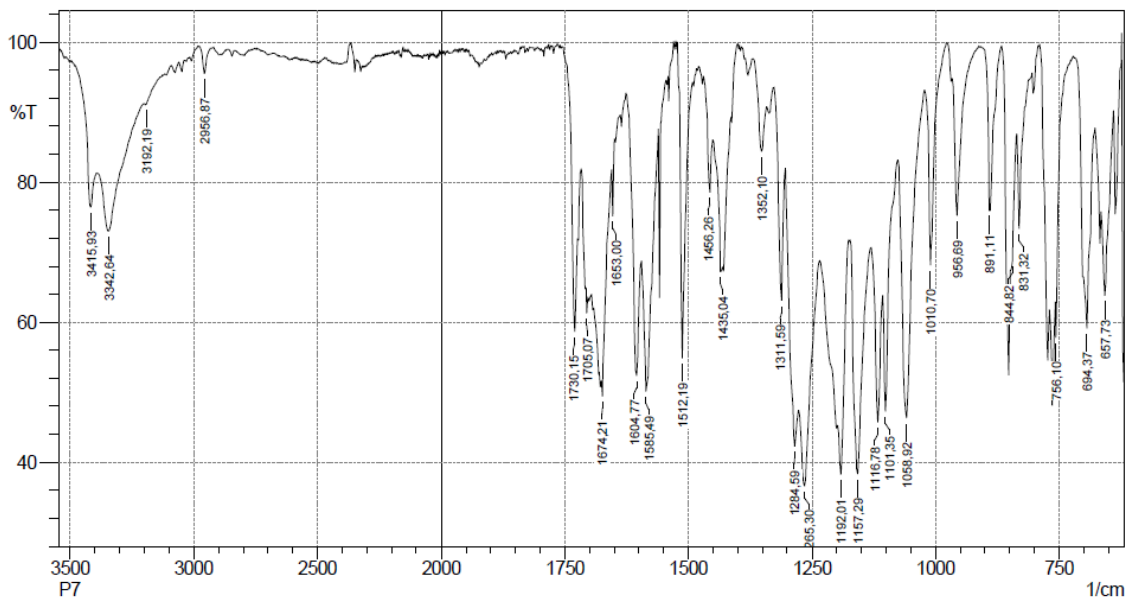
Espectro IR del P6.



Espectro IR del P7.



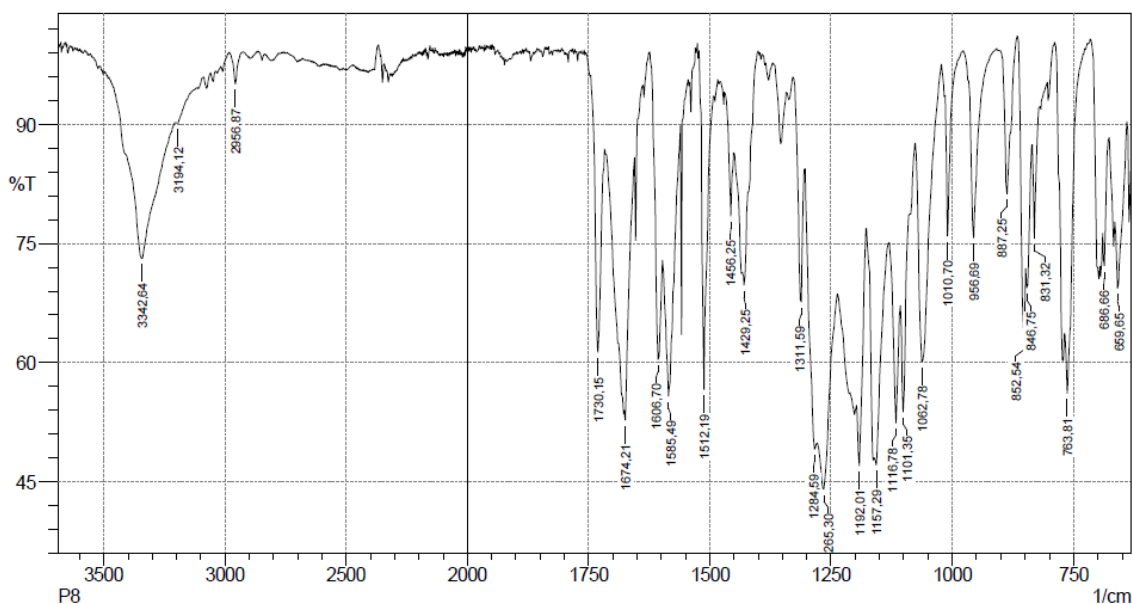
UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LABORATORIO DE ESPECTROSCOPÍA



Espectro IR del P8.



UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LABORATORIO DE ESPECTROSCOPÍA





Anexo V

La estudiante del grupo de Cristalografía Vanessa Melo, participó de una pasantía en la Universidad de Antioquia junto al grupo de investigación PECET.



PECET
Programa de Estudio y Control
de Enfermedades Tropicales

Medellín, 10 de Abril de 2015

A quien pueda interesar

Mediante la presente nos permitimos certificar que la estudiante **DIANA VANESSA MELO**, identificada con el número de cedula: 1.144.149.045 de Cali, realizó una pasantía de 30 horas durante la semana del 6 al 10 de Abril del presente año en la unidad de **Biología computacional y Molecular del grupo PECET-SIU- Universidad de Antioquia**, en la cual recibió un entrenamiento docking, dinámica molecular, Osiris property Explorer, base de datos ZINC¹², modelamiento de proteínas y bases teóricas de kinase drug Discovery, a partir de métodos de biología computacional *in silico*, como una herramienta innovadora para la búsqueda de nuevos compuestos químicos, con fines terapéuticos.

Cordialmente.

RUBEN EDUARDO VARELA. MSc, PhD.
Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales (PECET)
Unidad de Biología Molecular y Computacional
Sede de Investigación Universitaria - SIU
Calle 62 #52-59 Lab. 632 | Teléfono: (57+4)219 65 07
Fax: (57+4)219 65 11
Medellín, Colombia
Universidad de Antioquia

Sede de Investigación Universitaria -SIU- : laboratorio 632. Carrera 53 No. 61-30
Teléfono: 219 65 02 Fax: 219 65 11 Nit: 890.980.040-8
Medellín, Colombia

PARTICIPACIÓN DEL GRUPO DE CRISTALOGRAFIA EN EL OPENLAB DE CRISTALOGRAFIA DE LA UIS EN NOVIEMBRE DE 2014.

Crystallography matters ... more!

events and outcomes from the
international year of crystallography



2014

Event Name Rigaku OpenLab Colombia
Start Date 27th Oct 2014 8:30am
End Date 31st Oct 2014 6:00pm
Duration 4 days, 9 hours and 30 minutes
Description



Links

- [events by date](#)
- [events by country](#)
- [events by category](#)
- [opening ceremony](#)
- [closing ceremony](#)
- [openlabs](#)
- [summits](#)
- [crystal growing competition](#)
- [reports of events](#)
- [photos of events](#)



The IUCr-UNESCO OpenLab Colombia

Partners of IUCr and UNESCO for OpenLab Colombia: [Rigaku](#) | [Dectris](#)



Venue: Laboratorio de Rayos X, Parque Tecnológico Guatiguará (Piedecuesta), Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

This course is open to advanced undergraduate students, graduate students and young scientists from universities and government research institutes from Colombia, Venezuela and neighboring countries.

Participation in this OpenLab is limited to 30 students. We will accept applications on a first-come/first-served basis.

Invited Lecturers: Ami Sarjeant (Northwestern Univ.), Eric Reinheimer (Rigaku Corporation).

Instructors: Eric Reinheimer (RIGAKU, EUA), José Antonio Henao (UIS, Colombia), Alexander Briceño (IVIC, Venezuela), Graciela Díaz de Delgado (ULA, Venezuela), Miguel Delgado (ULA, Venezuela)

Practical sessions instructors: Rodolfo Moreno-Fuquén (UdeA, Colombia), Reinaldo Atencio (IVIC, Venezuela), Teresa González (IVIC, Venezuela), Julia Bruno-Colmenárez (IVIC-Zulia, Venezuela), Belkis Ramírez (ULA, Venezuela), Eric Reinheimer (RIGAKU, EUA), José Antonio Henao (UIS, Colombia), Alexander Briceño (IVIC, Venezuela), Graciela Díaz de Delgado (ULA, Venezuela), Miguel Delgado (ULA, Venezuela)

Organizers: José Antonio Henao (UIS-Colombia), Graciela Díaz de Delgado (ULA-Venezuela), Miguel Delgado (ULA-Venezuela), Akihiko Iwata (Rigaku Corporation)

Under the auspices of:

- Vicerrectoría de Investigaciones, Universidad Industrial de Santander
- Andina de Tecnologías S.A.S.

ANEXO VI

RESULTADOS DE DOCKING MOLECULAR CON UN SISTEMA AMIDA

```
#####  
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:      #  
#                                                            #  
# O. Trott, A. J. Olson,                                     #  
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking #  
# with a new scoring function, efficient optimization and    #  
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010) #  
# 455-461                                                     #  
#                                                            #  
# DOI 10.1002/jcc.21334                                       #  
#                                                            #  
# Please see http://vina.scripps.edu for more information. #  
#####
```

```
WARNING: The search space volume > 27000 Angstrom^3 (See FAQ)  
Detected 8 CPUs  
Reading input ... done.  
Setting up the scoring function ... done.  
Analyzing the binding site ... done.  
Using random seed: -231950176  
Performing search ... done.  
Refining results ... done.
```

```
mode |   affinity | dist from best mode  
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.  
-----+-----+-----+-----  
1      -7.9      0.000      0.000  
Writing output ... done.
```

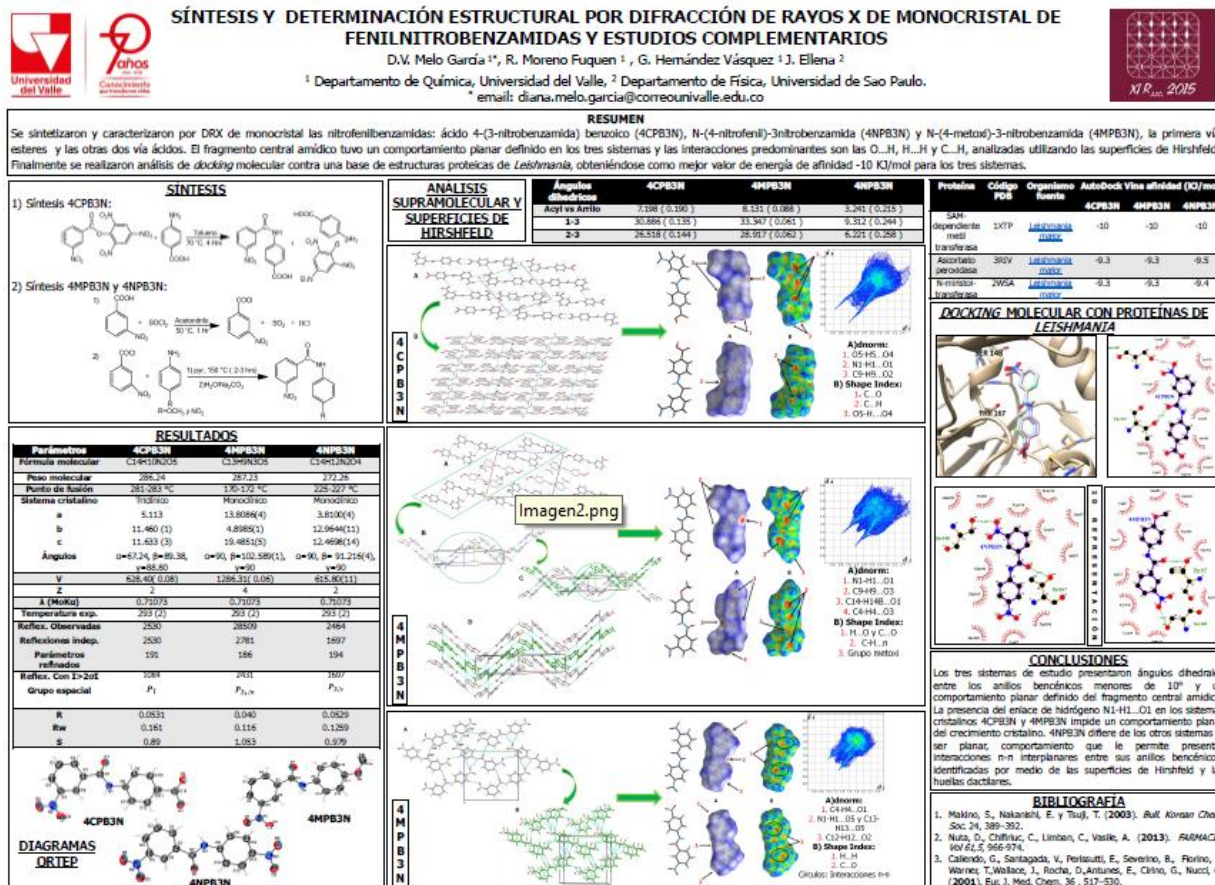
ANEXO VII

PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS NACIONALES

1. – III Congreso Latinoamericano de estudiantes de Química (CONLED). Universidad Santiago de Cali, Marzo 25, 26, 27 de 2015. Presentación de la ponencia:



POSTER presentado en la XI Reunión anual de la Asociación Argentina de Cristalografía





ANEXO VIII

SÍNTESIS, DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL Y ESTUDIO SUPRAMOLECULAR Y TEÓRICO DE SISTEMAS DERIVADOS DE LA QUINOLINA Y ESTERES DERIVADOS DEL 4-HIDROXI-3-NITROBENZALDEHIDO.

GERALDINE PAOLA HERNÁNDEZ VASQUEZ

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de Químico.

Director Rodolfo Moreno Fuquen. Dr.

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA
SANTIAGO DE CALI
2013



VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES
División de Proyectos

**FORMATO PARA LA ELABORACIÓN
DE INFORMES FINALES -
PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

**SÍNTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURAL Y SUPRAMOLECULAR EXHAUSTIVO DE
BENZOATOS DE FENILO DERIVADOS DEL 2,4,6-TRINITROFENOL POR MEDIO DE
DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE CRISTAL ÚNICO**

FABRICIO MOSQUERA GUAGUA

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

2013



**SÍNTESIS Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE
RAYOS X DE MONOCRISTAL DE FENILNITROBENZAMIDAS, ESTUDIO
SUPRAMOLECULAR, DE FRECUENCIAS VIBRACIONALES
Y ACOUPLE MOLECULAR CON PROTEÍNAS DE *LEISHMANIA***

DIANA VANESSA MELO GARCÍA

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

2015



REFERENCIAS

Batsanov, S.S., Van der Waals Radii of Elements Evaluated from the Morse Equation, Zh. Obshch. Khim., 1998, vol. 68, no. 4, pp. 529–534.

Desiraju, G. R. (1995). Angewandte Chemie, 34, (21), 2311-2327).

Morrison. R.T.; Boyd. R. N; Química Orgánica, Quinta Edición. Pearson Educación. México. 1998. Página 754.

Pauling, L., The Nature of the Chemical Bond, Ithaca: Cornell Univ., 1960, 3rd ed.

Rowland, R.S. and Taylor, R., Intermolecular Non-bonded Contact Distances in Organic Crystal Structures: Comparison with Distances Expected from van der Waals Radii, J. Phys. Chem., 1996, vol. 100, no. 18, pp. 7384–7391.

Thrasher, J. S., Howell, J. L. and Clifford, A. F. (1984). Chem. Ver. 117, 1707-1725.