



Universidad de Los Andes.

Facultad de Ciencias.

Departamento de Química.

Laboratorio de Cristalografía.



**Trabajo Especial de Grado.**

*Estudio de la estructura cristalina y molecular de la sal formada por el ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico y el ácido trifluoroacético, empleando difracción de rayos-x.*

Autor: Br. Moisés. A. Morales. D.

Tutor: Profa. Asiloé. J. Mora. R.

Cotutor: Prof. Gerzon. E. Delgado. A.

Mérida, 11 de Agosto del 2020.

### Dedicatoria.

**Este trabajo especial de grado está dedicado a mis padres quienes me enseñaron que incluso la tarea más grande se puede lograr si se hace un paso a la vez.**

**Con constancia y dedicación la gota rompe la piedra.**

### Agradecimientos.

En la vida, cada logro es posible gracias a las personas que te motivan día a día, te ayudan a crecer y te acompañan en cada instante.

- A Dios, por darme el valor, convicción y sabiduría para seguir siempre adelante. A mis padres que me han ayudado y apoyado en todo mi proceso, Manuel y Betty infinitas gracias, por darme la vida, cuidar de mis necesidades, enseñarme a través del ejemplo a ser un buen ser humano, por encontrar la manera de brindarme felicidad y plenitud a pesar de las limitaciones, ser refugio en la tormenta y corrección en los errores, por entenderme y amarme incluso en esos días que ni yo lo logro hacer. Gracias por tanto, si alguna vez fallo, jamás se sientan mal, ya que ustedes lo han hecho de maravilla. A mi padrastro Arcángel por ser ejemplo de trabajo y brindarme su apoyo en todo momento.
- A mis tutores, Asiloé Mora, Gerzon Delgado y a la profesora Marília Guillen por abrirme las puertas del laboratorio de Cristalografía y permitirme la realización de este proyecto, a ustedes gracias por su tiempo, apoyo, conocimientos y ayuda en cada momento que los necesité, los tendré siempre presentes en mis buenos deseos.
- A los profesores y técnicos de las distintas materias que curse y fomentaron las bases para la realización de este trabajo especial de grado, me aportaron su tiempo y conocimientos en lo académico y algunas recomendaciones de vida, entre ellos destaco con admiración a mis tutores y jurados. Intentare honrar lo enseñado siendo el mejor profesional posible.
- Así mismo, deseo expresar mi reconocimiento a la institución Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias por todas las atenciones y formación académica, gracias por ser cuna de conocimientos y darme la oportunidad de coincidir en sus instalaciones con excelentes seres humanos y profesionales entre las que destaco a María J, Micaela, María A, Leo, Oscar, Jesús, Eliana, la Coral de Ciencias, la lista es larga, gracias por el cariño y las experiencias compartidas, son lo máximo. Hicieron de mi estadía en la universidad única e inolvidable.
- A mi familia: En especial mis tías Rosi, Elena, Marisol, María A, Elvira, Lourdes, Roxana, Gracias por ser luz en mi camino. A mis Primos: En especial Solmari, Yerson, German, Karen, Kelly, Mario, Juan C, Any, Dalay, Dayana. Gracias por todos los momentos compartidos ¡Los Quiero¡.
- A mis mejores amigos José B, Cheydys, Stephanie, Sebastián, Wilmer, Lorena, Maurin, Yuby, Laura, Carla F, Manuel V, Gracias por ser de esos amigos que trascienden con en el tiempo. Por estar en cada instante inspirándome confianza y brindándome su afecto. Grato es saber que, sin importar la ubicación o el tiempo transcurrido estamos conectados por el afecto y la admiración.
- A mis amigas y compañeras de laboratorio, las rosas más lindas del jardín, Claudia, Carla C, Duvela y Yuby. Gracias por hacerme más llevaderos los días complicados, serán momentos inolvidables en mi vida. A todos mis amigos, vecinos y futuros colegas que me ayudaron de una manera desinteresada, gracias infinitas por toda su ayuda y buena voluntad.

## Resumen.

Se caracterizó estructuralmente la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio, mediante la técnica de difracción de rayos-X de cristal único. El compuesto cristaliza en un sistema triclinico, en el grupo espacial  $P\bar{1}$  (No. 2), con parámetros de celda  $a=6,4058(17)$  Å,  $b=9,016(3)$  Å,  $c=10,747(3)$  Å,  $\alpha=71,458(9)^\circ$ ,  $\beta=75,099(9)^\circ$  y  $\gamma=85,932(9)^\circ$ ; con dos unidades fórmula por celda unidad ( $Z=2$ ). Después de la reducción de la data hasta un conjunto único de 1.681 reflexiones observadas, la búsqueda de una solución estructural se realizó empleando los métodos directos implementados en el programa SHELXS, mientras que el refinamiento estructural se realizó por mínimos cuadrados empleando el programa SHELXL, cuyas figuras de mérito convergieron a valores de  $R_1=0,0724$ ,  $wR=0,2022$  y  $S=1,040$ . Se analizaron las distancias para enlaces C=O, C-O, C-N, C-F, C-C. Realizando una búsqueda en la base de datos de Cambridge (CSD, 2019. Versión 5.40) para comparar las distancias obtenidas experimentalmente en este estudio con el promedio de las distancias reportadas y las distancias encontradas en estructuras generadas con los reactivos aminoácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico y ácido trifluoroacético. Se encontró que el compuesto bajo estudio presenta un patrón de distancias acorde a las reportadas y son congruentes con un aminoácido en forma catiónica y un anión trifluoroacetato. El análisis concluye que: 1. En la estructura cristalina del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio el catión se encuentra en conformación tipo silla. 2. Los sustituyentes  $p$ - en el anillo, están en posición axial el grupo carboxilo COOH y en ecuatorial el catión de amonio primario  $NH_3^+$ . 3. El movimiento térmico libracional del enlace C-F produce acortamiento de las distancias F1-C9 y F2-C9. Además, se observan elipsoides de temperatura con ejes grandes en los átomos de flúor acorde a los antecedentes encontrados y propios de movimiento térmico a la temperatura a la que se realizó la toma de datos. 4. Finalmente, el empaquetamiento cristalino está constituido por seis tipos de enlaces de hidrógeno: uno intramolecular no convencional C-H $\cdots$ O y el resto intermolecular donde destaca, el enlace no convencional C-H $\cdots$ F. Estos enlaces de hidrógeno generan nueve grafos que describen el empaquetamiento cristalino en forma de escaleras relacionadas por centros de inversión con grafo de orden superior  $R_4^4(24) \times R_5^5(23)$ , encontrándose que el dímero cabeza cola de grafo  $R_2^2(16)$  es la unidad básica de construcción. Un análisis de superficies de Hirshfeld en  $d_{norm}$  permitió identificar 2 nuevos enlaces, uno no convencional C-H $\cdots$ F y un contacto F $\cdots$ F los cuales generan un grafo  $R_3^3(10)$  que une escaleras adyacentes con lo cual se describe por completo el empaquetamiento cristalino de 69% en este nuevo material.

**Índice general**

Dedicatoria.....	I
Resumen.....	II
Índice general.....	III
Índice de figuras.....	V
Índice de tablas.....	VIII
Capítulo I: Aspectos Generales.....	1
I.1. Cristalografía.....	1
I.2. Química supramolecular.....	2
I.2.1. Reconocimiento molecular.....	2
I.2.2. Auto-ensamblaje.....	3
I.3. Interacciones no covalentes.....	3
I.4. Interacciones electrostáticas o coulómbicas.....	4
I.4.1. Interacciones ion-ion.....	4
I.4.2. Interacciones ion-dipolo.....	5
I.4.3. Interacciones ion-dipolo inducido.....	5
I.5. Interacciones de van der Waals.....	6
I.5.1. Interacciones dipolo permanente – dipolo permanente (fuerzas de Keesom).....	7
I.5.2. Interacciones dipolo permanente - dipolo inducido (fuerzas de Debye).....	7
I.5.3. Interacciones entre dos dipolos instantáneos (Dispersión de London).....	8
I.6. Interacciones $\pi$ .....	8
I.7. Efectos Hidrofóbicos.....	9
I.8. El enlace de hidrógeno.....	10
I.8.1. Descripción Geométrica del enlace de hidrógeno.....	12
I.8.2. Energía del enlace de hidrógeno.....	13
I.9. Efecto cooperativo.....	15
I.10. Ingeniería de cristales.....	16
I.10.1. Cristales multi-componentes.....	17
I.11. Ácido trifluoroacético.....	19
I.12. Aminoácidos.....	19
I.13. Antecedentes.....	22
I.13.1. Estructuras cristalinas que involucran el ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico.....	22

I.13.2. Estructuras cristalinas que involucran el ácido trifluoroacético. ....	23
I.14. Planteamiento del problema. ....	24
I.15. Hipótesis. ....	24
I.15.1 Justificación. ....	25
I.16. Objetivos. ....	25
I.16.1. Objetivo General. ....	25
I.16.2. Objetivos Específicos. ....	25
I.17. Metodología. ....	25
I.17.1. Síntesis y cristalización del cristal multi-componente ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico: ácido trifluoroacético. ....	25
I.17.2. Caracterización por difracción de Rayos-X de cristal único. ....	25
Bibliografía. ....	26
Capítulo II: Fundamentos teóricos de las técnicas de caracterización. ....	31
II.1. Radiación electromagnética y espectroscopia. ....	31
II.2. Espectroscopia Infrarroja con Transformadas de Fourier (FT-IR). ....	31
II.3. Estado sólido, cristal, redes cristalinas. ....	33
II.4. Simetría. ....	35
II.5. Difracción de rayos-X. ....	39
II.6. Ley de Bragg, índices de Miller, red recíproca y esfera de Ewald. ....	40
II.7. Técnica de difracción de cristal único. ....	43
II.8. Determinación y refinamiento estructural, problema de las fases. ....	45
Bibliografía. ....	48
Capítulo III: Parte experimental. Síntesis y caracterización. ....	50
III.1. Síntesis y cristalización del cristal multicomponente ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico: ácido trifluoroacético. ....	50
III.2. Análisis por Espectroscopia Infrarroja con Transformadas de Fourier. ....	50
III.3. Selección del cristal. ....	56
III.4. Toma de datos de intensidad del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio. ....	57
III.5 Determinación y refinamiento de la estructura cristalina del cristal multicomponente. ....	58
III.6. Análisis de la estructura molecular del cristal multicomponente. ....	63
III.6.1 Ion trifluoroacetato. ....	66
III.6.2. Ion cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio. ....	68
III.7. Empaquetamiento cristalino de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio. ...	72

III.7.1. Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino del Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio siguiendo la teoría de grafos. ....	72
III.7.2. Enlace de hidrógeno intramolecular. ....	74
III.7.3. Grafo tipo sándwich $R_2^2(16)$ .....	75
III.7.4. Grafo $R_3^3(10)$ en el empaquetamiento cristalino de la sal.....	76
III.7.5. Grafo $C_2^2 10$ de cadenas infinitas.....	77
III.7.6. Grafo de cadenas infinitas convencional $C_1^1(8)$ .....	78
III.8 Análisis de las superficies de Hirshfeld del Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio. ....	79
Bibliografía.....	84
CONCLUSIONES. ....	86

### Índice de figuras

Figura I.1. (a) Estructura del carbón grafito. (b) Estructura del carbón diamante. ....	1
Figura I.2. Modelo llave cerradura de Fisher. ....	3
Figura I.3. Estructura del ADN. Se muestran los enlaces de hidrógeno punteados.....	3
Figura I.4. Enlace iónico en el cloruro de sodio.....	5
Figura I.5. Orientación de las moléculas de agua alrededor de los iones $Na^+$ y $Cl^-$ en una solución acuosa de NaCl.....	5
Figura I.6. Inducción de polaridad de un ion cloruro sobre el hexano apolar.....	6
Figura I.7. Interacción de van der Waals entre dos moléculas de agua y su representación usando los radios van der Waals. ....	6
Figura I.8. (a) Interacciones dipolo-dipolo (siguen la regla general de cargas opuestas se atraen y cargas iguales se repelen), a mayor momento dipolar mayor fuerza de atracción. (b). Atracción dipolo-dipolo entre moléculas de HCl .....	7
.....	7
Figura I.9. Ilustración de la fuerza de atracción tipo Debye. ....	8
Figura I.10. (a) Distribución al azar de las cargas cuando las moléculas están separadas. (b) Dipolos instantáneos complementarios al estar en contacto las moléculas. ....	8
Figura I.11. Geometrías de las interacciones $\pi$ . (a) interacción catión- $\pi$ (b) Ordenamiento cara-cara y (c) ordenamiento borde-cara.....	9
Figura I.12. Esquema representativo del efecto hidrofóbico. ....	10
Figura I.13. Representación de Lewis de moléculas de agua unidas por enlace de hidrógeno.....	11
Figura I.14. Parámetros geométricos involucrados en un enlace de hidrógeno. ....	12

Figura I.15. (a) Enlace de hidrógeno (punteado en verde) intermolecular tipo N-H•••O que permite el empaquetamiento cristalino de la 2-piridincarboxamida. (b) Enlace de hidrógeno Intramolecular del equilibrio ceto-enólico.....	13
Figura I.16. Geometrías de los puentes de hidrógeno: (a) lineal; (b) inclinado; (c) donador bifurcado; (d) aceptor bifurcado; (e) donador trifurcado; (f) tres aceptores bifurcados. Un enlace de hidrógeno con tres átomos aceptores es raramente encontrado, por impedimento estérico. ....	13
Figura I.17 Escala colorimétrica de energía del enlace de hidrógeno.....	14
Figura I.18. Formación de sintónes supramoleculares entre ácidos y amidas. (a) Homosintónes supramolecular de dímeros ácido-ácido y amida-amida. (b) Heterosinton supramolecular del dímero ácido-amida. ....	16
Figura I.19. Algunos sintones representativos. ....	17
Figura 1.20. Diagrama de cristales multi-componentes.....	17
Figura I.21. (a) Forma dimérica entre ácidos carboxílicos. (b) Diagrama molecular del ácido trifluoroacético. ....	19
Figura I.22. Clasificación de los aminoácidos según la posición del grupo amino en su estructura. ....	20
Figura I.23. Representación de las formas posibles encontradas en un aminoácido dependiendo del medio en que se encuentre; el punto isoeléctrico corresponde a la forma zwitteriónica. ....	20
Figura I.24. Esquemas de enlaces de hidrógeno para el grupo $\text{NH}_3^+$ . Los patrones (a) y (b) son los más comunes, (c) menos común y el patrón (d) es el menos común debido a las repulsiones estéricas entre los grupos aceptantes de hidrógeno.....	21
Figura I.25. Diagrama molecular del ácido cis-4-aminociclohexancarboxílico. ....	22
Figura II.1. Modos de vibración normales en una molécula. (a) tensión simétrica (b) tensión asimétrica (c) deformación simétrica en el plano (tijera) (d) deformación simétrica fuera del plano (torsión) (e) deformación asimétrica en el plano (balanceo) (f) deformación asimétrica fuera del plano (aleteo). ....	32
Figura II.2. (a) Empaquetamiento ordenado del cuarzo, cristal de $\text{SiO}_2$ , los átomos de silicio en verde y los oxígenos en rojo (b) vidrio o $\text{SiO}_2$ desordenado, cristal líquido.....	33
Figura II.3. Parámetros de celda unidad.....	34
Figura II.4. Redes que pueden representar la disposición periódica de bloques (motivos). La más adecuada de menor volumen y mayor simetría es la amarilla de la derecha. ....	34
Figura II.5. Representación gráfica de un cristal formado por repeticiones a través de un eje helicoidal de la celda unidad estableciendo una red cristalina real.....	35
Figura II.6. Redes de Bravais. ....	38
Figura II.7. Proceso de dispersión de una onda incidente como consecuencia de la vibración de los electrones de un átomo.....	39
Figura II.8. (a) Esquema básico de generación de rayos-X. (b) Goniómetro de un difractor. ....	40

Figura II.9. (a) Familia de planos con índices de Miller <b>122</b> ; <b>122</b> etc. (b) Plano de índice de Miller 111. (c) Distancia interplanar de la familia de planos.....	41
Figura II.10. Descripción geométrica de la ley de Bragg.....	41
Figura II.11. (a) Relación entre una celda real (negro) y su respectiva red recíproca (verde). (b) Relación entre la red directa (negro) y recíproca (verde) los ejes <b>c</b> y <b>c*</b> son perpendiculares al plano de la pantalla. ....	42
Figura II.12. Esfera de Ewald el centro de la red recíproca se dibujó en el límite de la esfera para ilustrar que en un principio solo (101) y (10-1) dan lugar a una reflexión, al rotar la red el punto (201) entrara a la esfera creando un máximo de difracción el cual será registrado.....	43
Figura II.13. (Izquierda) Cristales de buena calidad, (derecha) Cristales de mala calidad. ....	44
Figura II.14. Difractómetro de rayos-x monocristal. ....	44
Figura III.1. Mecanismo de reacción ácido base de formación del Trifluoroacetato de cis-4-carboxiciclohexanaminio. ....	50
Figura III.2. Espectro infrarrojo del ácido trifluoroacético en película líquida y su diagrama molecular	51
Figura III.3 Espectro del aminoácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico en pastillas de KBr y diagrama molecular .....	52
Figura III.4. Espectro Infrarrojo de la sal Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio en pastillas de KBr .....	53
Figura III.5. Espectros Ir de los compuestos de partida a) ácido trifluoroacético b) ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico zwitteriónico y c) cristal multi-componente en estudio.....	56
Figura III.6 (a). Microscopio NIKON con luz polarizada del Laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes. (b) Montaje del cristal en la cabeza goniométrica del difractómetro. ....	57
Figura III.7. Difractómetro Bruker Smart Apex II con detector CCD perteneciente al Centro de Investigación en Ciencias Aplicadas y Tecnología Avanzada (CICATA) del Instituto Politécnico Nacional de México. ....	57
Figura III.8 resolución y refinamiento por mínimos cuadrados de la estructura usando el paquete cristalográfico SHELX.....	58
Figura III.9. Parte del documento .hkl visto con el programa Kedit.....	59
Figura III.10. Vista del archivo .ins originado por el difractómetro visto con el programa Kedit .....	59
Figura III.11. Parte del mapa de densidades de Fourier visto mediante el programa KEDIT. ....	60
Figura III.12. Unidad asimétrica de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio mostrando el etiquetado de los átomos y los elipsoides de desplazamiento térmico al 50% de probabilidad.....	63
Figura III.13. Diagrama molecular de los iones trifluoroacetato de las referencias. a) trifluoroacetato de L-argininio (ADIHOI), b) trifluoroacetato de glicinio (IHEPOA), c) trifluoroacetato de DL-valinio	

(QEMGIZ), d1 y d2) trifluoroacetato de L-histidinio (QAYTEQ), e1 Y e2) trifluoroacetato de L-argininio (INEFIQ) y f1 Y f2) trifluoroacetato de L-Licinio (KIWKIL).....	68
Figura III.14. Estructuras moleculares de los antecedentes. a) cis4carboxiciclohenaminio hidratado b) carboxiciclohenamino (deshidratado), c) oxalato de cis4carboxihexanaminio( C4-OX). .....	69
Figura III.15. a) Conformación de silla de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio. b) Posiciones de los sustituyentes. c) Disposición del grupo ácido carboxílico respecto al anillo de ciclohexano.....	71
Figura III.16. Tipos de grafos empleados para la descripción de enlaces de hidrógeno.....	73
Figura III.17. Empaquetamiento cristalino del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio: a) solo cationes cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio. b) solo aniones trifluoroacetato. Se muestra el enlace intramolecular C6-H6B···O2, grafo S(5). .....	74
Figura III.18. Grafos tipo sándwich $R_2^2(16)$ que describe un dímero con dobles unión cabeza cola del cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio del empaquetamiento cristalino de la sal en estudio. ....	75
Figura III.19. Estructura supramolecular de segundo orden $R_3^3(10)$ $R_2^2(16)$ tipo bloque que constituye parte de la estructura en el compuesto en estudio. ....	76
Figura III.120. Grafo de segundo orden $R_4^4(24)$ resultante de la combinación de los grafos $R_3^3(10)$ y $R_2^2(16)$ .....	77
Figura III.21. Cadenas infinitas rizadas $C_2^2(10)$ que unen a dos estructuras sándwiches $R_2^2(16)$ mediante un anión trifluoroacetato intercalado.....	77
Figura III.22. a) Grafo que describe la unión por cadenas infinitas $C_2^1(8)$ de los anillos $R_3^3(10)$ a lo largo del eje a mediante el enlace de hidrógeno N1-H1A···O3 y b) grafo de orden superior $R_2^4(20)$ resultado de dicha unión. ....	78
Figura III.23 Empaquetamiento cristalino del Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio visto por el plano <i>cb</i> en el que se evidencia un empaquetamiento tipo escalera.....	79
Figura III.24.- Superficie de Hirshfeld en $d_{norm}$ del ión trifluoroacetato mostrando las regiones de contacto más importantes .....	81
Figura III.25. Superficie de Hirshfeld en $d_{norm}$ del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.mostrando las regiones de contacto más importantes (a) frontal (b) Trasera. ....	82
Figura III. 26.Mapa de huellas digitales 2D de la superficie de Hirshfeld con las contribuciones más importantes del trifluoroacetato de cis1-carboxiciclohexan 4-aminio. ....	83

## Índice de tablas

Tabla I.1. Algunas interacciones intermoleculares encontradas en estructuras cristalinas supramoleculares. ....	4
Tabla I.2. Estructura molecular de los cristales multicomponentes estudiados en el laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes.....	17
Tabla I.3. Clasificación de aminoácidos en base a su solubilidad a pH = 7. ....	21

Tabla I.4. Reportes en la base de datos CSD (versión 5.40 Aug. 2.019) de estructuras relacionadas con el ácido cis-4-aminociclohexancarboxílico. ....	22
Tabla I.5. Reportes en la base de datos CSD (Versión 5.40 Aug. 2019) de estructuras relacionadas con cristales multi-componentes entre aminoácidos y el ácido trifluoroacético. ....	23
Tabla II.1. Espectro electromagnético según la longitud de onda. ....	31
Tabla II.2. Divisiones del espectro infrarrojo. ....	33
Tabla II.3. Definición y representación gráfica de las operaciones de simetría de primera clase (básicas).....	35
Tabla II.4. Definición y representación gráfica de las operaciones de simetría de segunda clase.....	36
Tabla II.5. Definición y representación gráfica de las operaciones de simetría de deslizamiento.....	36
Tabla II.6. Sistemas cristalinos .....	37
Tabla III.1. Características de los componentes.....	50
Tabla III.2. principales bandas de absorcion del reactivo ácido trifluoroacetico TFA .....	51
Tabla III.3 Principales bandas de absorción del reactivo de partida ácido cis4aminociclohexanocarboxilico C4AM.....	52
Tabla III.4. Bandas de absorción del espectro de la sal Trifluoroacetato cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.....	53
Tabla III.5. Desplazamiento de las bandas en el infrarrojo para los reactivos de partida TFA y C4AM, y del nuevo material, Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio .....	55
Tabla III.6 parte de los datos generados en el archivo .lst para interpretar el mapa de densidades de Fourier .....	60
Tabla III.7. Datos cristalográficos del estudio difractométrico de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.....	62
Tabla III.8. Figuras de mérito obtenidos para el refinamiento del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.....	63
Tabla III.9. Posiciones atómicas de los átomos no-hidrógeno y los factores de desplazamiento térmico isotrópicos .....	64
Tabla III.10. Posiciones atómicas y factores de desplazamiento térmico isotrópicos de los átomos de hidrógeno.....	65
Tabla III.11. Distancias de enlace de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio .....	65
Tabla III.12. Factores de desplazamiento térmico anisotrópicos de los átomos no-hidrógenos.....	66
Tabla III.13. Distancias de enlace reportadas para distintas hibridaciones.....	66
Tabla III.14. Comparación de las distancias de enlace C-F en el trifluoroacetato de las referencias y la sal sintetizada. ....	67

Tabla III.15. Ángulos de torsión entre los átomos unidos de manera covalente en la sal Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.....	68
Tabla III.16. Comparación de las distancias de enlace entre: el aminoácido oxalato, aminoácido hidratado y deshidratado con la sal en estudio trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio ..	69
Tabla III.17 Ángulos de enlace entre los átomos de la sal Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio .....	70
Tabla III.18. Criterios de simetría aportados por el programa PLATON para la determinación de la conformación del anillo de ciclohexano en el catión cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.....	71
Tabla III.19. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.. .....	73
Tabla III.20 Radios de van der Waals para los átomos encontrados en la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio .....	81
Tabla III.21. Geometría del enlace halógeno-halógeno encontrado en la superficie de Hirshfeld .....	82
Tabla III.22 Análisis de las componentes energéticas de la unión F···F de la superficie de Hirshfeld...	82
Tabla III.23. Geometría de los enlaces de hidrógeno no convencionales encontrados en la superficie de Hirshfeld.....	82
Tabla III.24.- Resumen de las contribuciones en la superficie de Hirshfeld del compuesto trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.....	83

www.bdigital.ula.ve

## Capítulo I: Aspectos Generales.

### I.1. Cristalografía.

Desde las primeras mediciones de las caras de cristales de cuarzo realizadas por Nicolás Steno en 1.669, hasta las recientes determinaciones de estructuras cristalinas para complejas moléculas biológicas, la Cristalografía (ciencia que estudia la estructura, propiedades y formación de los cristales, así como la interacción de éstos con los rayos-X), se ha venido desarrollando hasta convertirse en un área importante del conocimiento <sup>[1]</sup>. El cristal es el medio donde se encuentra la información más precisa sobre la estructura de la materia, a partir de la cual se estudia la correlación estructura-propiedad, que permite explicar sus características químicas; por ejemplo, la reactividad química, las propiedades catalíticas, etc.; y las propiedades físicas, entre ellas, propiedades tensoriales, propiedades térmicas, conductividad eléctrica, entre otras, de muchas sustancias de interés. El conocimiento de las propiedades de una sustancia es clave para su identificación, caracterización y aplicabilidad en diversos campos científicos. Estas propiedades dependen de su composición química (naturaleza y proporción relativa de las especies constituyentes) y de su estructura (disposición de sus entidades químicas en el espacio), pero realmente es la estructura la que en última instancia, dicta las propiedades de las sustancias <sup>[2]</sup>.

En el año 1.723, el físico suizo Moritz Anton Cappeller (1685-1769) publica *Prodromus Crystallographiae* en Lucerna, siendo este el primer tratado sobre forma y geometría de las estructuras cristalinas. Y es a Cappeller a quien se le atribuye la introducción del término cristalografía <sup>[3]</sup>.

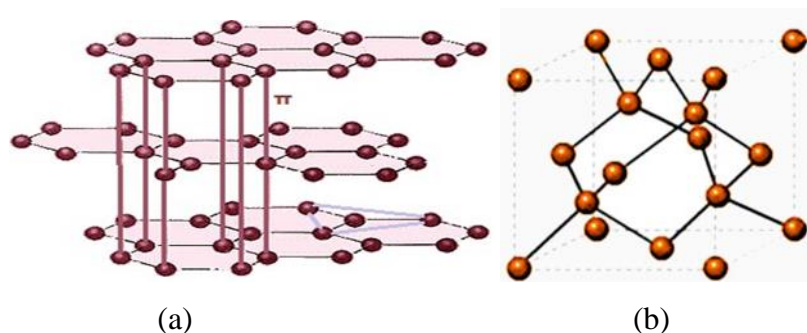


Figura I.1. (a) Estructura del carbón grafito. (b) Estructura del carbón diamante.

El ejemplo clásico de la relación estructura-propiedad está representado en dos alótropos del carbono, el diamante y el grafito, mostrados en la figura I.1 <sup>[4]</sup>. El diamante es uno de los materiales más duros que se conoce, mientras que el grafito es tan suave que se utiliza en la fabricación de lápices y como lubricante. Las notables diferencias entre uno y otro se explican al analizar sus respectivas estructuras cristalinas. En el diamante, los átomos de carbono enlazados covalentemente se ensamblan

en una red compacta tridimensional cúbica, mientras que en el grafito los carbonos también están enlazados covalentemente pero se encuentran dispuestos en capas paralelas de redes hexagonales, separadas por interacciones débiles del tipo van der Waals <sup>[4]</sup>.

## I.2. Química supramolecular.

Es un área de la química que se encarga del estudio de las interacciones no covalentes presentes entre moléculas distintas o del mismo tipo, ya sea en estado sólido o en solución. Estas interacciones se llevan a cabo entre los sitios de reconocimiento de las moléculas (grupos funcionales) de forma selectiva y son las responsables de los diferentes arreglos supramoleculares adoptados <sup>[5]</sup>. Esta área del conocimiento surge en los años 60 con los trabajos de los norteamericanos Charlie J. Pedersen, quien sintetizó éteres corona selectivos a iones como el sodio ( $\text{Na}^+$ ) generando compuestos organometálicos y Donald J. Cram, quien modificó la estructura de los éteres corona y los denominó esferandos haciéndolos más selectivos. Finalmente, el francés Jean M. Lehn, sintetiza moléculas orgánicas 1.200 veces más selectivas denominándolas criptandos. Estos tres científicos recibieron en 1987 el Premio Nobel de Química por el desarrollo de la química supramolecular como un nuevo campo de estudio <sup>[6]</sup>. La química supramolecular puede dividirse en dos amplias categorías las cuales pueden solaparse entre sí y estas son:

### I.2.1. Reconocimiento molecular.

Corresponde a la capacidad que tienen las moléculas de reconocerse mutuamente, la interacción entre las dos entidades moleculares se basa en la afinidad entre ambas en cuanto a forma, tamaño, conformación, polaridad, polarizabilidad, fuerzas de van der Waals, enlaces de hidrógeno, etc. Esta afinidad o complementariedad conduce y dirige la construcción de supermoléculas <sup>[7]</sup>.

Las supermoléculas son especies discretas que resultan de la asociación intermolecular de unos pocos componentes, basada en el reconocimiento molecular, cuyas uniones se desarrollan de manera específica. Las moléculas que logran un reconocimiento eficiente y selectivo se llaman moléculas anfitrión las cuales pueden ser compuestos cíclicos llamados macrociclos que tienen cavidades de tamaños específicos en su interior, útiles para albergar a otras moléculas (reconocidas) más pequeñas definidas como huésped. Otro concepto concreto que implica el reconocimiento molecular es el modelo de llave-cerradura propuesto en 1.894 por el bioquímico alemán E. Fisher, el cual plantea una analogía entre la interacción de las enzimas con su sustrato como el funcionamiento de una especie de llave que se complementa específicamente con una respectiva cerradura como se aprecia en la figura I.2. <sup>[8-9]</sup>.

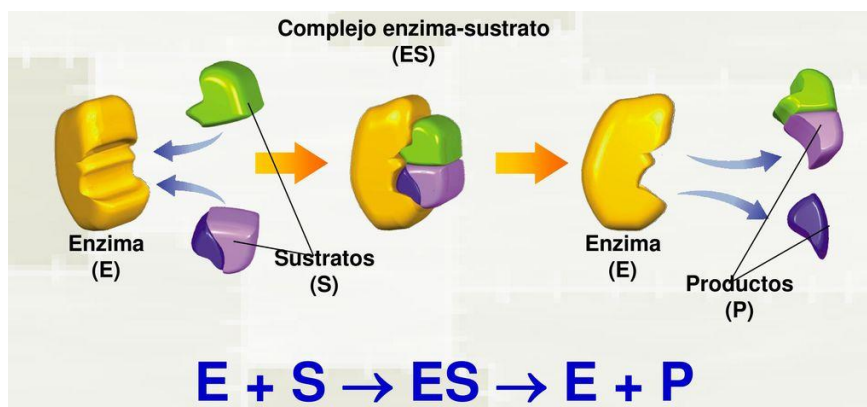


Figura I.2. Modelo llave cerradura de Fisher.

### I.2.2. Auto-ensamblaje.

El auto-ensamblaje se puede definir como la asociación espontánea y reversible de un número indefinido de entidades pequeñas en condiciones de equilibrio, para la formación de agregados estables y perfectamente estructurados en una fase específica denominados ensamblajes supramoleculares [10]. Estos ensamblajes tienen características macroscópicas definidas y una organización microscópica regular y periódica; por ejemplo: películas, membranas, vesículas celulares, sólidos cristalinos, y el más representativo de todos, las cadenas en forma de hélice del ADN (ver figura I.3) [11].

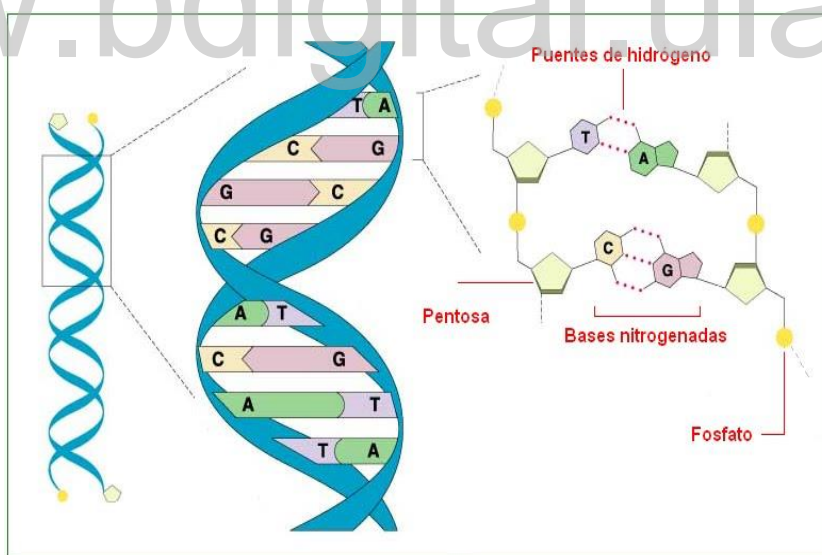


Figura I.3. Estructura del ADN. Se muestran los enlaces de hidrógeno punteados.

### I.3. Interacciones no covalentes.

Las interacciones no covalentes son las fuerzas que unen las moléculas. La clasificación de estas fuerzas se realiza de acuerdo a la polaridad y naturaleza de las moléculas que están interaccionando y los elementos que las conforman. Son débiles con respecto al enlace covalente que

une átomos para formar moléculas. El término “no covalente” incluye un amplio rango de atracciones y repulsiones, algunas de estas y sus energías de enlace se resumen en la tabla I.1 <sup>[12]</sup>:

Tabla I.1. Algunas interacciones intermoleculares encontradas en estructuras cristalinas supramoleculares.

Interacción	Energía de enlace (KJ/mol)	Ejemplo
Ion-ion	200-300	Cloruro de tetrabutilamonio
Ion-dipolo	50-200	Sal en agua
Dipolo-dipolo	5-50	Acetona
Enlace de hidrógeno	4-120	Agua
$\pi$ - $\pi$	0-50	Benceno en el grafito
Van der Waals	$\leq 5$ varía respecto al área	Argón con HCl
Efecto hidrofóbico	Energía de interacción con el solvente	Inclusión de compuestos en ciclo dextrinas

La energía típica de un enlace covalente se mantiene entre 150 a 450 kJ/mol para enlaces sencillos, alcanzando los 942 KJ/mol en el enlace triple del N<sub>2</sub>. Por otra parte, la energía de muchas de las interacciones no-covalentes usadas en la química supramolecular van desde los 2 kJ/mol en las fuerzas de dispersión, desde 4 a 120 kJ/mol para el enlace de hidrógeno, hasta aproximadamente 250 kJ/mol para una interacción ion-ion. La química supramolecular se basa en la combinación de un gran número de estas interacciones débiles, dando origen a la llamada “cooperatividad” para poder formar especies estables <sup>[13]</sup>.

## I.4. Interacciones electrostáticas o coulómbicas.

### I.4.1. Interacciones ion-ion.

Este tipo de interacción de naturaleza coulómbica se manifiesta cuando están en contacto dos especies con cargas netas opuestas, ocurren a nivel catión-anión, que tienden a formar una unión electrostática, lo que dependerá en gran medida de la electronegatividad de los elementos constitutivos. Es la más fuerte de todas y puede compararse con el enlace covalente al tener una magnitud de energía de 300 kJ/mol. Este tipo de interacciones no son direccionales. En la figura I.4 se ilustra esta interacción entre el catión sodio y el anión cloruro <sup>[14]</sup>.

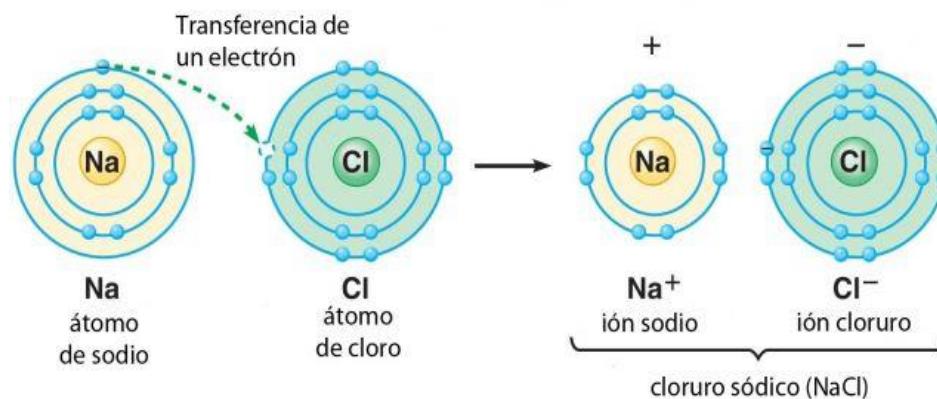
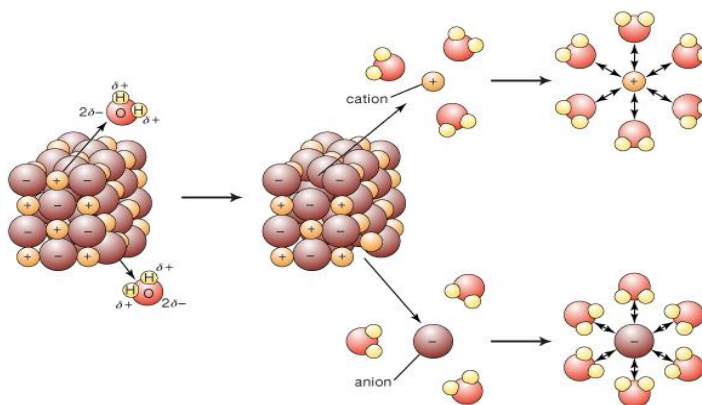


Figura I.4. Enlace iónico en el cloruro de sodio.

### I.4.2. Interacciones ion-dipolo.

Este tipo de interacción se genera por la atracción entre un ion con carga neta y el extremo de una molécula polar (neutra). Las fuerzas ion-dipolo también están regidas por la ley de Coulomb. Es de tipo direccional, es decir, se requiere que las moléculas se orienten entre sí, de tal manera que solo se presenta cuando ambas especies se encuentran en la dirección óptima. La energía resultante se encuentra entre los 50-200 kJ/mol, la cual depende del tamaño, la carga sobre el ion ( $Q$ ), el momento dipolar ( $\mu$ ), la distancia del centro del ion al punto medio del dipolo ( $d$ ) y el tamaño de la molécula polar <sup>[15]</sup>. Por ejemplo, la orientación de las moléculas de agua alrededor de los iones Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> en una disolución acuosa de la sal NaCl, tal como se muestra en la figura I.5.

Figura I.5. Orientación de las moléculas de agua alrededor de los iones Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> en una solución acuosa de NaCl

### I.4.3. Interacciones ion-dipolo inducido.

Las interacciones ion-dipolo inducido tienen lugar entre un ion y una molécula apolar como se ilustra en la figura I.6; la proximidad del ion provoca una distorsión en la nube electrónica de la

molécula apolar que la convierte de modo transitorio en una molécula polarizada; en este momento, se produce una atracción entre el ion y la molécula polarizada <sup>[16]</sup>.

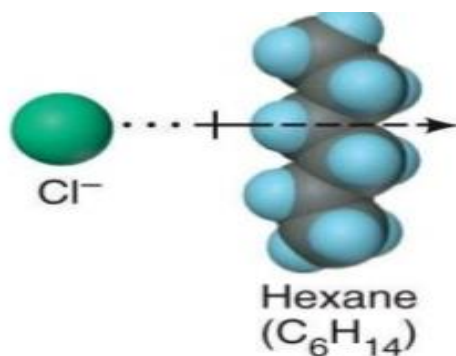


Figura I.6. Inducción de polaridad de un ion cloruro sobre el hexano apolar.

### I.5. Interacciones de van der Waals.

Todas las moléculas presentan fuerzas de van der Waals permitiendo que se cree repulsión y atracción entre ellas y se alcance un equilibrio. Este tipo de interacciones son de corto alcance <sup>[17]</sup>.

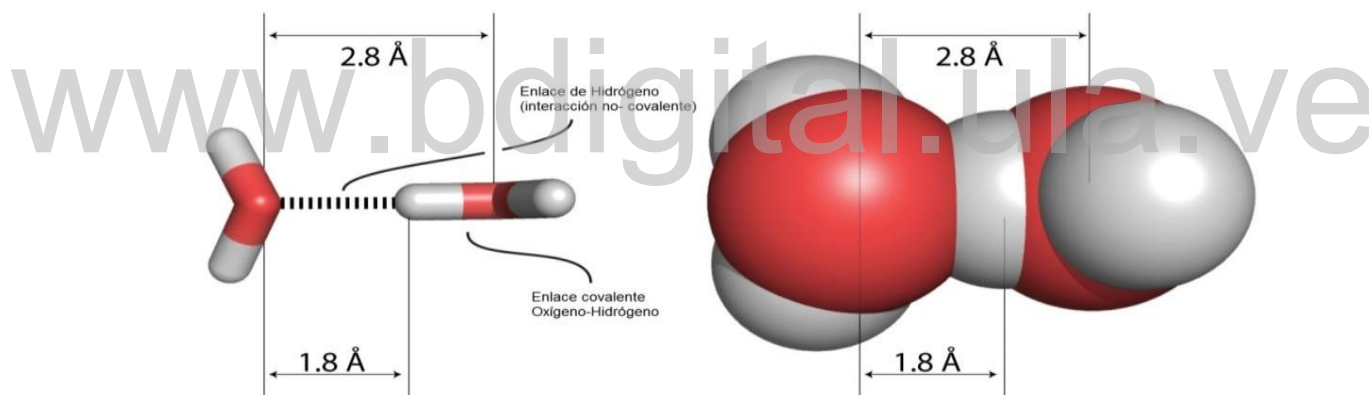


Figura I.7. Interacción de van der Waals entre dos moléculas de agua y su representación usando los radios van der Waals.

Los núcleos y electrones se encuentran en constante movimiento en átomos o moléculas, lo cual conduce a la formación de dipolos que pueden atraerse entre sí como se muestra en la figura I.7. Estos dipolos pueden ser permanentes, inducidos o instantáneos <sup>[18]</sup>. Los valores de energía oscilan entre los 0.4 y 5 kJ/mol y la fortaleza de las atracciones de van der Waals dependen de la facilidad con la cual pueda deformarse o polarizarse la distribución electrónica en una molécula. La facilidad de polarización a su vez depende principalmente del tamaño de la molécula; es decir, las moléculas de gran tamaño, en las cuales los electrones están más alejados del núcleo, se polarizan con mayor facilidad, mientras que en moléculas pequeñas el efecto del núcleo atómico ejerce mayor dominio en la

posición de los electrones, siendo más difícil la polarización. Las fuerzas de van der Waals se ven afectadas por acción de la presión y temperatura. Un aumento de presión produce un mayor acercamiento de las moléculas contribuyendo al aumento de la energía. Sin embargo, con el aumento de la temperatura disminuye la energía de las fuerzas de van der Waals, ya que crece la agitación molecular <sup>[19]</sup>. La contribución de las fuerzas de van der Waals comprende una componente repulsiva y otra atractiva. Esta última consiste en tres tipos:

### I.5.1. Interacciones dipolo permanente – dipolo permanente (fuerzas de Keesom).

Una molécula es un dipolo cuando existe una distribución asimétrica de los electrones debido a que, la molécula, está formada por átomos de distinta electronegatividad generalmente algún átomo más electronegativo que carbono e hidrógeno. Como consecuencia de ello, los electrones se encuentran preferiblemente en las proximidades del átomo más electronegativo. Se crean así dos regiones (o polos) en la molécula, una con carga parcial negativa que atraerá a otra molécula en su región con carga parcial positiva <sup>[20]</sup> como se ilustra en la figura I.8.

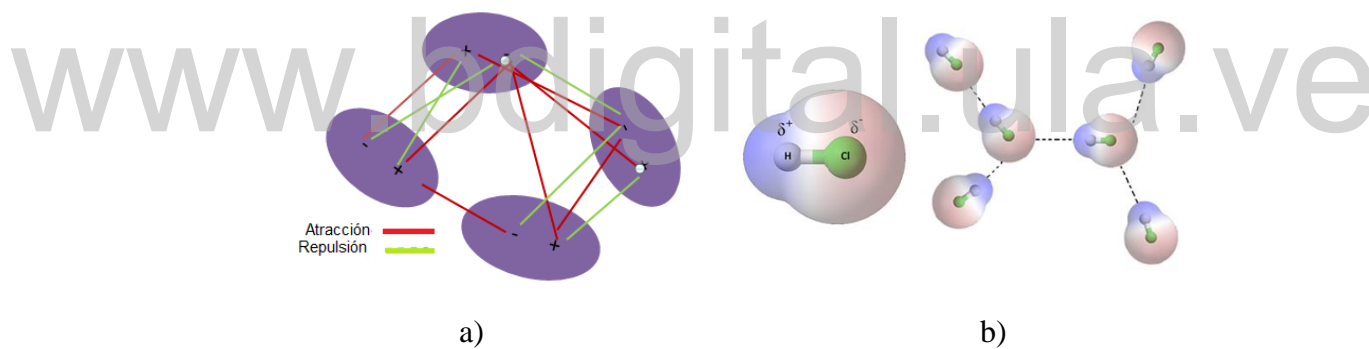


Figura I.8. (a) Interacciones dipolo-dipolo (siguen la regla general de cargas opuestas se atraen y cargas iguales se repelen), a mayor momento dipolar mayor fuerza de atracción. (b). Atracción dipolo-dipolo entre moléculas de HCl

Desempeñan un papel en la orientación de hidrocarburos polares que se agregan para formar micelas y bicapas lipídicas, que son los precursores de las células biológicas <sup>[21]</sup>.

### I.5.2. Interacciones dipolo permanente - dipolo inducido (fuerzas de Debye).

En este caso, una molécula polar provoca una distorsión en la nube electrónica de una molécula apolar y la convierte, de modo transitorio, en un dipolo. En este momento se establece una fuerza de atracción entre las moléculas. Gracias a esta interacción, gases apolares como el O<sub>2</sub>, el N<sub>2</sub> o el CO<sub>2</sub>, se pueden disolver en agua <sup>[22]</sup> este proceso se aprecia en la figura I.9.

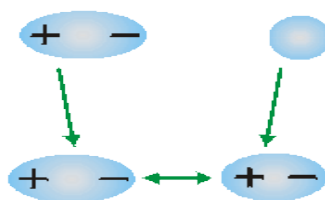


Figura I.9. Ilustración de la fuerza de atracción tipo Debye.

### I.5.3. Interacciones entre dos dipolos instantáneos (Dispersión de London).

Estas interacciones actúan en todo tipo de moléculas y sus fuerzas atractivas crecen cuando aumenta la nube electrónica de los átomos interactuantes. Los electrones de cualquier molécula o átomo están en constante movimiento a una frecuencia característica, tal movimiento crea dipolos que fluctúan de tal forma que se crean campos eléctricos alternos permitiendo la atracción entre las moléculas. En un momento dado, si se pudiera congelar la distribución de carga en un átomo o molécula, este momento dipolar instantáneo se podría observar como una zona con densidad de carga positiva y otra con densidad de carga negativa, producto de la repulsión entre electrones. Los movimientos de la nube electrónica en un átomo o molécula influirán en el movimiento de la nube electrónica de sus vecinos cercanos como se ilustra en la figura I.10 <sup>[23]</sup>.

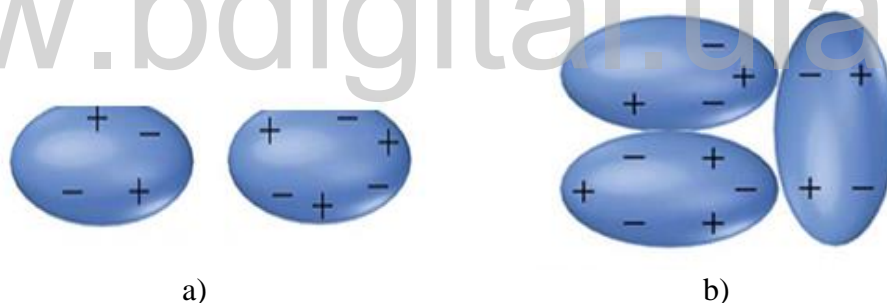


Figura I.10. (a) Distribución al azar de las cargas cuando las moléculas están separadas. (b) Dipolos instantáneos complementarios al estar en contacto las moléculas.

Estas fuerzas explican la existencia de interacciones entre moléculas apolares en una fase condensada, por ejemplo en el heptano. Estos dipolos temporales solo duran una fracción de segundo y cambian continuamente de orientación. Sin embargo, se correlacionan de forma que su fuerza neta es de atracción. Esta fuerza de atracción depende del contacto superficial entre las moléculas y por tanto es proporcional al área molecular. La intensidad depende de algunos factores, que en general, están relacionados con el número de electrones que se encuentren en el átomo o en la molécula. Así, bajo dicha base, el número de electrones, generalmente, determina la facilidad con la que se puede polarizar la densidad del electrón y a mayor polarización, son más intensas las fuerzas de dispersión.

### I.6. Interacciones $\pi$ .

Existen dos tipos de interacciones  $\pi$  que se presentan en los sistemas supramoleculares: interacción catión- $\pi$ , e interacción  $\pi$ - $\pi$ . La interacción catión- $\pi$  es bien conocida en el campo de la química organometálica, en donde grupos olefínicos se enlazan a metales de transición, aunque este caso no es considerado como interacción no covalente. Por otro lado, los metales alcalinos y alcalinotérreos también pueden interactuar con sistemas que contienen dobles enlaces, con energías de enlace de 5-89 kJ/mol, por ejemplo, la interacción de los iones sodio ( $\text{Na}^+$ ) con benceno como se muestra en la figura I.11. (a) [24-25].

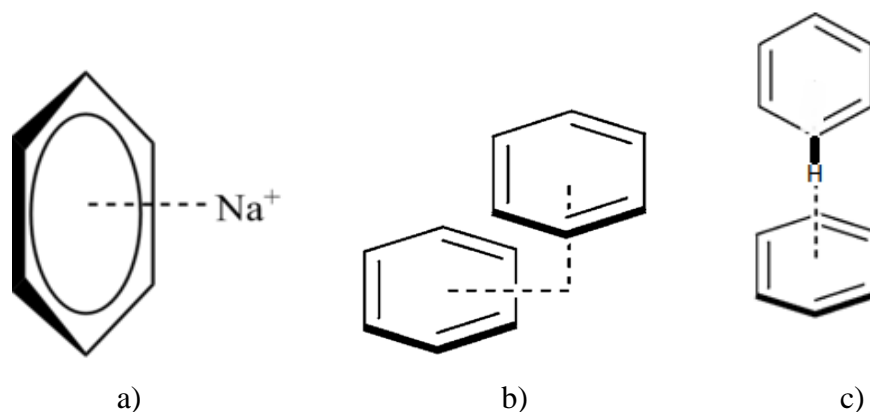


Figura I.11. Geometrías de las interacciones  $\pi$ . (a) interacción catión- $\pi$  (b) Ordenamiento cara-cara y (c) ordenamiento borde-cara.

Por otro lado, las interacciones  $\pi$ - $\pi$  ocurren entre sistemas que contienen anillos aromáticos y surgen por el traslape intermolecular de los orbitales p en los sistemas conjugados  $\pi$ , así que se hacen más fuertes conforme el número de electrones  $\pi$  se incrementa. Se presentan generalmente de dos formas:

El primer tipo es la interacción cara-cara, en donde dos sistemas de anillos aromáticos paralelos, separados por una distancia no mayor de 3,5 Å, se encuentran desplazadas uno del otro de tal manera que la interacción se da entre el centro de un anillo y la esquina del otro (figura I.11. (b)).

El segundo tipo ocurre cuando hay un ordenamiento borde-cara, en donde un átomo de hidrógeno de uno de los anillos interactúa en orientación perpendicular con respecto al centro del otro anillo; La interacción H- $\pi$  se da justo en la mitad de los dobles enlaces involucrados (figura I.11. (c))

### I.7. Efectos Hidrofóbicos.

Una sustancia es hidrofóbica si no es miscible con el agua. Muchas moléculas no poseen la capacidad de formar enlaces de hidrógeno u otras interacciones atractivas basadas en cargas

complementarias. Estos son a menudo compuestos formados por carbono e hidrógeno, siendo ejemplos típicos los hidrocarburos lineales y sistemas de anillos aromáticos. Aunque pueden ocurrir algunas interacciones tales como apilamiento  $\pi$ - $\pi$ , el principal efecto de estas moléculas es de interactuar mediante la exclusión de grupos cargados polares, especialmente agua.

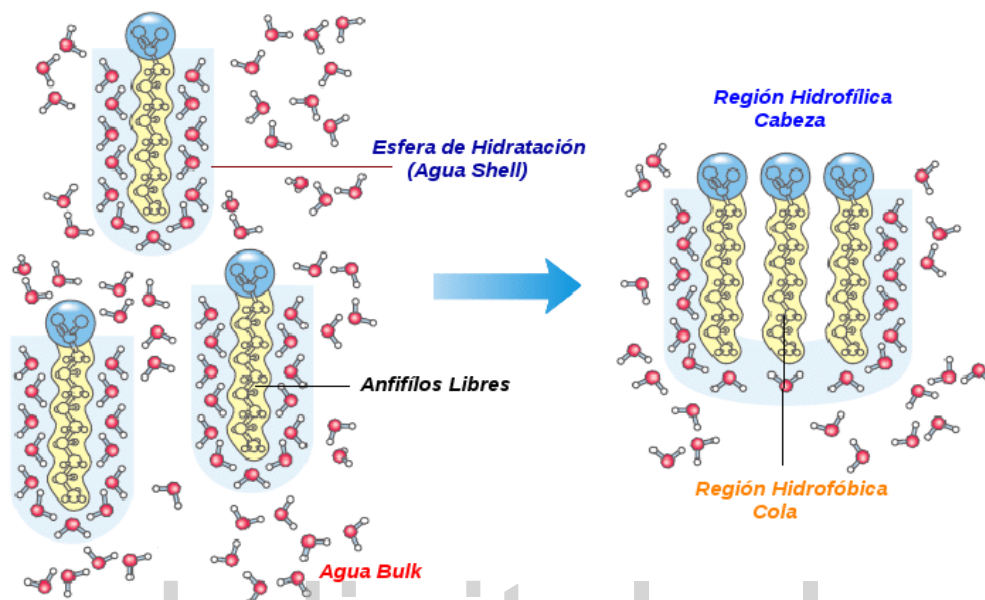


Figura I.12. Esquema representativo del efecto hidrofóbico.

El efecto hidrofóbico puede ser dividido en dos componentes energéticos denominados: efecto hidrofóbico entálpico donde las interacciones se producen cuando un huésped reemplaza el agua dentro de una cavidad y efecto hidrofóbico entrópico donde estas interacciones se producen cuando hay dos o más moléculas orgánicas en solución acuosa, la combinación de estas moléculas originan un agujero en el agua para formar un complejo supramolecular, en el cual, se disminuye el área superficial en contacto con el agua tal como se observa en la figura I.12 [26].

### I.8. El enlace de hidrógeno.

Desde su descubrimiento por Hantzsch y Werner en 1902, el enlace de hidrógeno se ha transformado a lo largo de los años en una herramienta sintética de carácter no covalente para el desarrollo de nuevos materiales como polímeros, cristales y nano estructuras. Es por ello que en la actualidad el interés en el enlace de hidrógeno, y en sus diversas manifestaciones, es constante, y son numerosos los ejemplos en la literatura en los cuales se estudia desde varias perspectivas.

El enlace de hidrógeno fue propuesto por primera vez por Wendell Latimer y Worth Rodebush en 1920, los cuales compararon en sus estudios las moléculas de  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{HCl}$  y emplearon la

teoría del enlace de valencia de Lewis (1.915) para explicar la naturaleza de la molécula de agua como sigue:

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

La estructura de Lewis correspondiente se ilustra en la figura I.13 <sup>[27-28]</sup>.

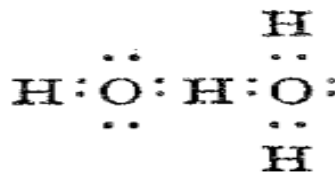


Figura I.13. Representación de Lewis de moléculas de agua unidas por enlace de hidrógeno.

Pauling durante décadas realizó estudios más detallados sobre el enlace de hidrógeno, en los cuales propuso una serie de definiciones basadas en la electronegatividad y la teoría mecánico cuántica del enlace de valencia. Pauling propuso que sólo los átomos electronegativos tenían la capacidad de formar enlaces de hidrógeno, pudiendo concluir que la fuerza del enlace formado dependerá de la electronegatividad de los átomos a los cuales el hidrógeno esté enlazado. Pauling en 1939 definió el enlace de hidrógeno de la siguiente manera:

‘La unión del hidrógeno ocurre entre un grupo protón-donante X—H y un grupo aceptor de protones A, donde X es un átomo electronegativo, O, N, S, halógenos (F, Cl, Br, I) y el grupo aceptor es un par de electrones solitario de un átomo electronegativo’ <sup>[29]</sup>.

Posteriormente, en 1.960, Pimentel y McClellan incluyen como enlace de hidrógeno interacciones, del tipo C-H···O y C-H···π, denominados enlaces de hidrógeno no convencionales ampliando la definición de enlace de hidrógeno al no incluir en la misma suposición sobre la naturaleza de X y A, pudiendo estos tener baja o poca electronegatividad <sup>[30]</sup>.

Hoy día, la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) define el enlace de hidrógeno como:

‘Una interacción atractiva entre un hidrógeno de una molécula o de un fragmento molecular X-H en el que X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos en la misma o diferente molécula, llamada aceptor A entre las que existen pruebas de la formación de enlaces’ <sup>[31]</sup>.

El enlace de hidrógeno sigue siendo tema de discusión debido a las muchas técnicas experimentales utilizadas para su estudio y debido a las diversas implicaciones en química, bioquímica y ciencia de los materiales. Los átomos electronegativos involucrados en el enlace tendrán una distancia mínima de acercamiento que es definida por los radios de van der Waals.

### I.8.1. Descripción Geométrica del enlace de hidrógeno.

El enlace de hidrógeno tiende a ser lineal, es decir los átomos aceptor, hidrógeno y donador alcanzan la máxima estabilidad cuando el ángulo formado entre ellos es igual o cercano a  $180^\circ$ . Para describir las interacciones del enlace de hidrógeno desde el punto de vista geométrico, se definirán los siguientes parámetros:  $d$ ,  $D$ ,  $\theta$ ,  $\phi$  y  $r$ , que se muestran en la figura I.14.

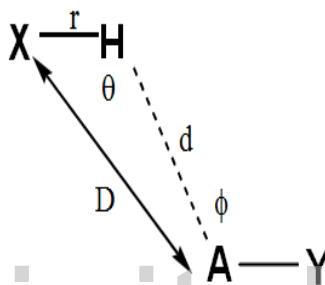


Figura I.14. Parámetros geométricos involucrados en un enlace de hidrógeno.

Dónde:  $d$  es la distancia H-A que forma un ángulo externo,  $\phi$  es el ángulo H-A-Y,  $D$  es la distancia X-A,  $r$  es la distancia X-H y  $\theta$  es el ángulo interno X-H-A <sup>[32]</sup>.

Existen dos tipos de enlaces de hidrógeno: Inter e intramoleculares. El enlace de hidrógeno intermolecular ocurre por el efecto de interacción entre dos o más moléculas que poseen grupos donadores y aceptores de hidrógeno, como es el caso del agua. Este tipo de enlace tiene gran importancia en la asociación de aminoácidos y proteínas (figura I.16 (a)). <sup>[33]</sup> Por otro lado, el enlace de hidrógeno intramolecular se forma dentro de la misma molécula para darle mayor estabilidad; por ejemplo, en estructuras que exhiben tautomería ceto-enol, donde el enlace de hidrógeno participa en la formación de un pseudoanillo de seis miembros, tal como se muestra en la figura I.16 (b).

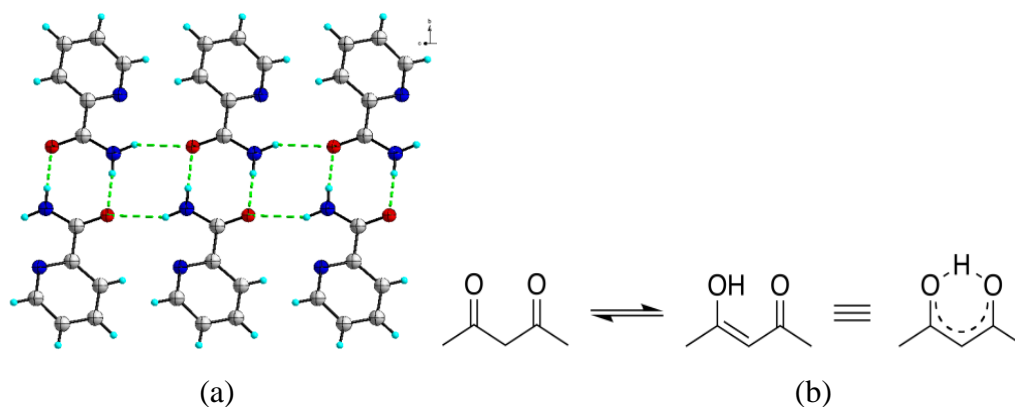


Figura I.15. (a) Enlace de hidrógeno (punteado en verde) intermolecular tipo N-H...O que permite el empaquetamiento cristalino de la 2-piridincarboxamida. (b) Enlace de hidrógeno Intramolecular del equilibrio ceto-enólico.

Las distintas geometrías observadas de enlace de hidrógeno se ilustran en la figura I.15 <sup>[34]</sup>:

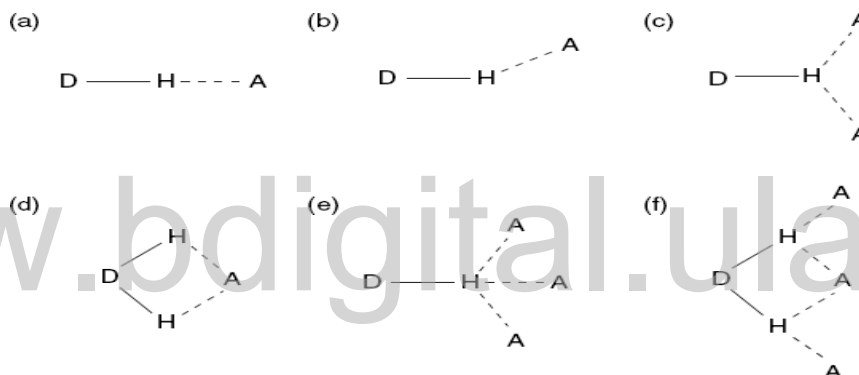


Figura I.16. Geometrías de los puentes de hidrógeno: (a) lineal; (b) inclinado; (c) donador bifurcado; (d) aceptor bifurcado; (e) donador trifurcado; (f) tres aceptores bifurcados. Un enlace de hidrógeno con tres átomos aceptores es raramente encontrado, por impedimento estérico.

### I.8.2. Energía del enlace de hidrógeno.

El estado sólido es un medio extraordinario para observar y estudiar el enlace de hidrógeno, por ejemplo, en cristales orgánicos donde se hace posible grado de comprensión cuantitativo, permitiendo que las interacciones puedan ser examinadas y evaluadas con fiabilidad. La energía del enlace de hidrógeno depende de una serie de contribuciones asociadas a los siguientes términos:

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

Ecuación I.1 Contribuciones energéticas en el enlace de hidrógeno <sup>[35]</sup>.

Donde:

ES es la contribución electrostática, e incluye las interacciones de todas las cargas permanentes, como dipolo-dipolo. Puede ser atractiva o repulsiva.

PL es la interacción de polarización, el efecto de distorsión de la distribución electrónica; es decir, las interacciones inducidas y es siempre atractiva.

EX es la repulsión de intercambio de corto alcance debido al acercamiento de electrones.

CT es la interacción de transferencia de carga o deslocalización de electrones; es decir, la interacción causada por la transferencia de carga desde un orbital molecular vacío a uno lleno

MIX, el término de acoplamiento, es la diferencia entre el total de energía de interacción y la suma de los cuatro componentes anteriores, y es un factor de escala<sup>[35]</sup>.

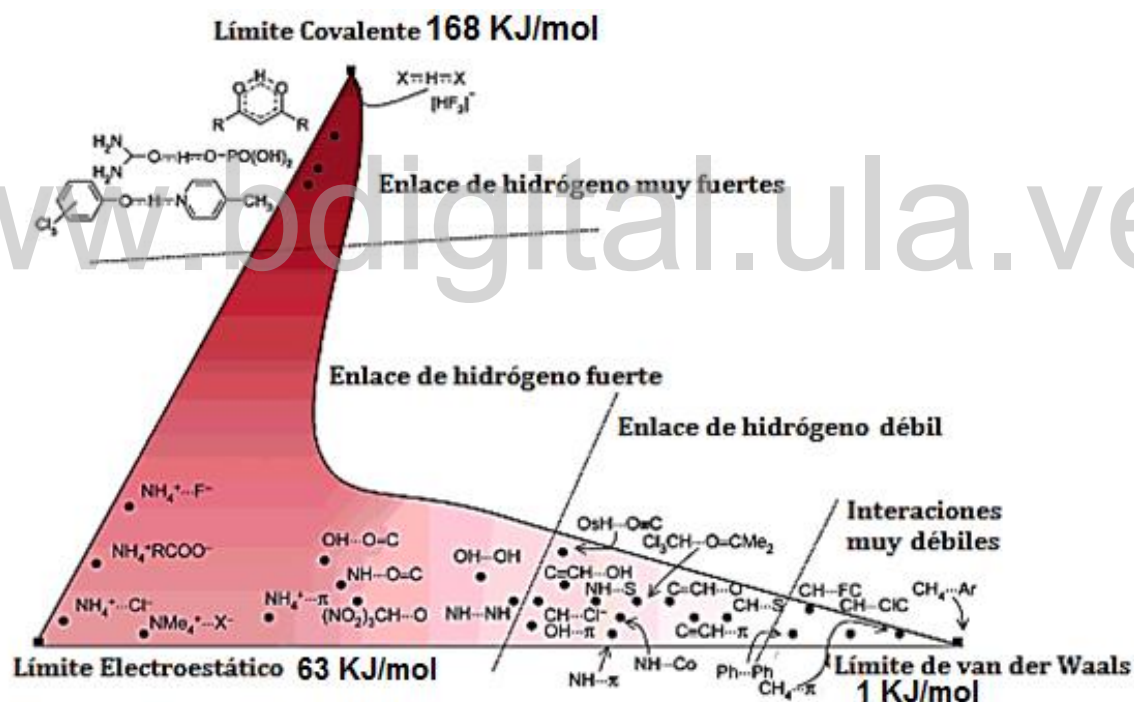


Figura I.17 Escala colorimétrica de energía del enlace de hidrógeno.

En la figura I.17 se puede observar un diagrama esquemático que muestra el enlace de hidrógeno como una interacción que se encuentra entre los extremos de un medio covalente, un medio electrostático y uno de van der Waals, donde, a través de la variación del color se intenta proporcionar una escala visual de energías. Los enlaces de hidrógeno muy débiles, se encuentran en el dominio del

carácter van der Waals. Así, a medida que el enlace se hace más fuerte, este aumenta su energía, variando hacia el límite electrostático o hacia la covalencia.

### I.9. Efecto cooperativo.

Las interacciones intermoleculares en compuestos orgánicos se presentan de dos tipos: fuerzas de mediano alcance o isotrópicas, que tienen que ver con la forma, tamaño y el cierre en el ensamblaje molecular, y las fuerzas de largo alcance o anisotrópicas, de carácter electrostático, las cuales incluyen los enlaces del hidrógeno e interacciones de heteroátomo. Entonces, la arquitectura tridimensional observada en el cristal es el resultado de la interacción entre las fuerzas isotrópicas de van der Waals, cuya magnitud es proporcional al tamaño de la molécula, y de las anisotrópicas arriba mencionadas [36]. El efecto cooperativo se genera principalmente, por cambios de polaridad de una molécula cuando se une por enlaces no covalentes a otra. Esta primera unión facilita la unión de otras sub-unidades, lo que conduce a una asociación muy fuerte entre moléculas.

Las interacciones tipo enlace de hidrógeno pueden formar parte del efecto cooperativo no aditivo en formaciones cristalinas, cuando resulta el establecimiento de dos o más enlaces de hidrógeno entre dos moléculas de una sustancia. Por razones geométricas, el establecimiento del primer enlace de hidrógeno incrementa gradualmente la posibilidad de que se forme el segundo. Una vez que se ha establecido este, se incrementa la probabilidad de que se forme un tercero y así sucesivamente.

La cooperatividad del enlace de hidrógeno en las macromoléculas depende de las posiciones relativas de los grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno, generando estructuras moleculares extendidas. De acuerdo a lo mencionado anteriormente, como el efecto cooperativo en los enlaces de hidrógeno puede formar estructuras extendidas, en el caso particular de los cristales forman arreglos periódicos moleculares de carácter bi- y tri-dimensional [37]. Debido a la polarizabilidad o a la transferencia de carga de estas estructuras extendidas construidas con  $n$  moléculas unidas por enlaces de hidrógeno, la energía de este enlace en esas estructuras es mayor que la suma de los enlaces individuales; por lo tanto, la cooperatividad no es aditiva. Cabe destacar, que el efecto cooperativo no aditivo puede entenderse a partir de la unión de una tercera molécula a un dímero, cuya primera unión modifica la polaridad y distribución electrónica de cada molécula si es estudiada de manera individual. La unión de esta tercera molécula genera la redistribución electrónica que da lugar a la unión de otros monómeros, la cual se puede comparar con una interacción dipolo-dipolo inducido. Una vez formado el conglomerado molecular, las moléculas que están más alejadas del primer dímero formado no perciben los cambios de polaridad, lo que indica la estabilización energética de todo el conjunto [38].

## I.10. Ingeniería de cristales.

La obtención de nuevos materiales en el estado sólido ha motivado al estudio de las interacciones intermoleculares para el diseño de sólidos moleculares con propiedades químicas y físicas específicas, lo que se conoce como ingeniería de cristales. Este término fue definido de forma más amplia por G. R. Desirajú (1.989) como:

‘El entendimiento de interacciones intermoleculares en el contexto de empaquetamiento cristalino y la utilización de tal entendimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas’ [39].

La ingeniería de cristales utiliza como punto de partida las estructuras cristalinas conocidas para identificar patrones de interacciones que se repiten de manera sistemática en ellas, dichos patrones se denominan sintones supramoleculares. Luego, estos patrones repetitivos pueden ser utilizados para el diseño de nuevos cristales. También la ingeniería de cristales puede intentar modificar un empaquetamiento cristalino conocido y estable, utilizando estrategias y argumentos químicos aceptables para obtener nuevos arreglos cristalinos debido a la comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto de empaquetamiento cristalino y sobre reacciones en química del estado sólido.

El término de sintón se introdujo por primera vez en el año de 1967 por Corey, de la siguiente manera:

‘Los sintones supramoleculares son unidades estructurales dentro de supermoléculas que pueden formar ensambles supramoleculares por operaciones sintéticas concebibles bajo el control de interacciones intermoleculares’ [40].

Existe dos tipos de sintones supramoleculares, aquellos que son el resultado de la interacción entre grupos funcionales auto-complementarios (Homosintones) figura I.18(a) y aquellos que están compuestos por grupos funcionales diferentes pero complementarios entre sí (Heterosintones) figura I.18 (b).



Figura I.18. Formación de sintones supramoleculares entre ácidos y amidas. (a) Homosintónes supramoleculares de dímeros ácido-ácido y amida-amida. (b) Heterosintónes supramoleculares del dímero ácido-amida.

Se ha observado que ciertos bloques de construcción, sintones supramoleculares, exhiben un patrón molecular determinado con interacciones características y tienden a cristalizar en arreglos favorecidos energéticamente. Estos pueden coexistir con eficiencia en un empaquetamiento cristalino compacto. Los sintones supramoleculares más comunes se representan en la figura I.19 [41].

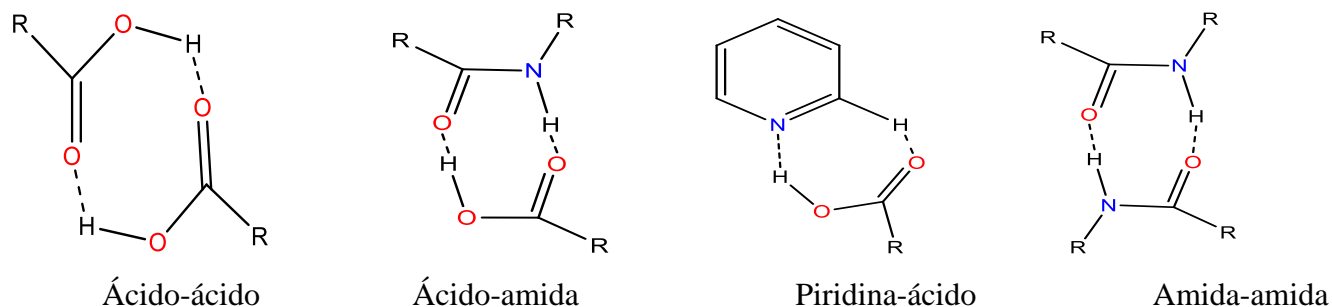


Figura I.19. Algunos sintones representativos.

### I.10.1. Cristales multi-componentes.

Los cristales multi-componentes constituyen un grupo particular de cristales formados entre moléculas de diferentes sustancias dentro de un mismo arreglo molecular, definidos en términos de cooperatividad molecular y enlaces no-covalentes. Dentro de esta familia de cristales se encuentran: las sales, los solvatos, los co-cristales y los compuestos de inclusión. A continuación se muestra un diagrama que explica la clasificación de cristales multi-componentes [42]:

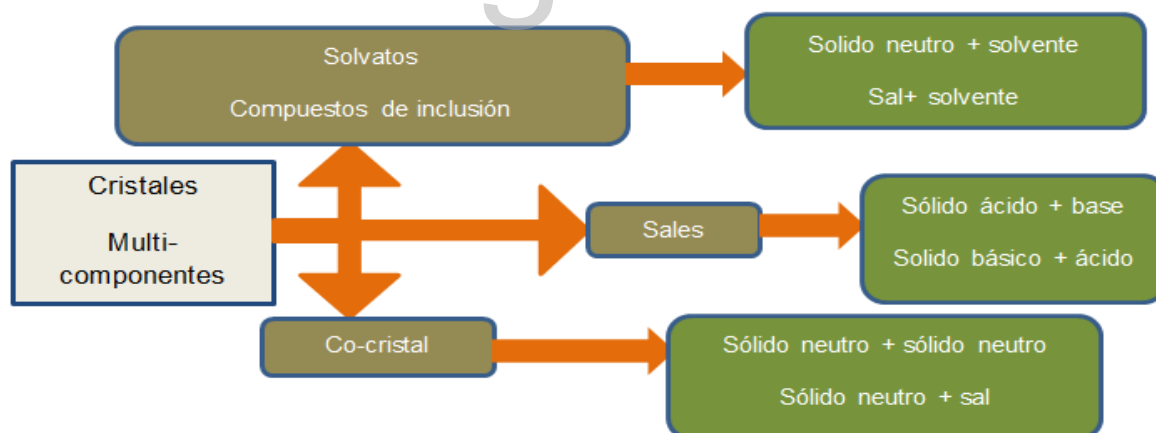


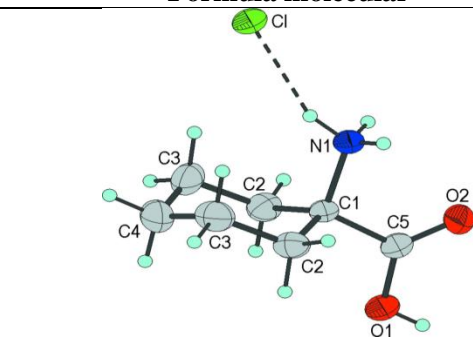
Figura 1.20. Diagrama de cristales multi-componentes

En la tabla I.2 se muestra la estructura molecular de algunos cristales multicomponentes estudiados en la línea de investigación del laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes.

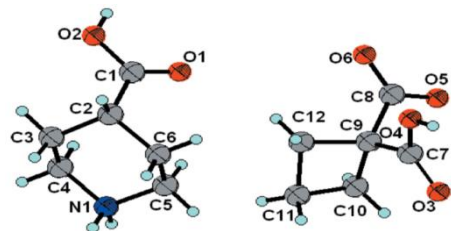
Tabla I.2. Estructura molecular de los cristales multicomponentes estudiados en el laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes.

## Formula molecular

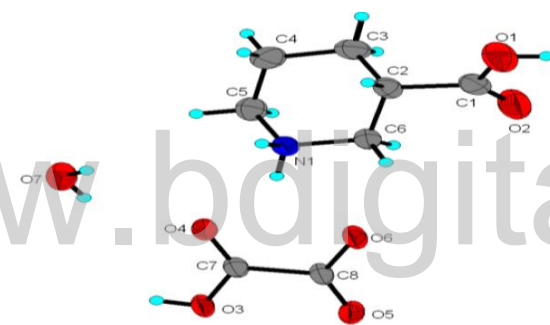
## Nombre



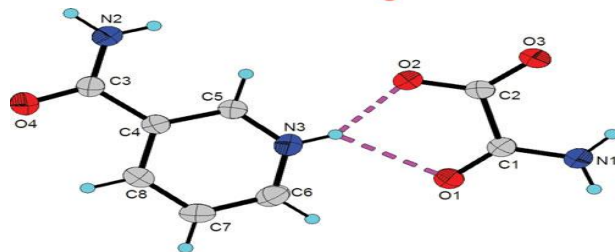
cloruro de 1-amino-1-carboxiciclohexano <sup>[43]</sup>



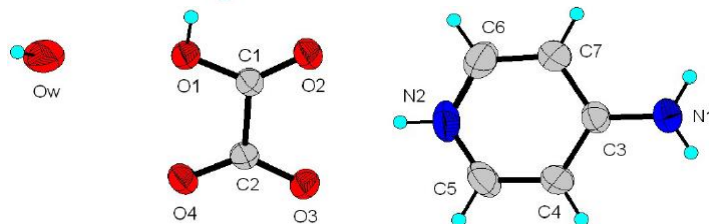
4-carboxipiperidinio 1-carboxiciclobutano-1-carboxilato <sup>[44]</sup>



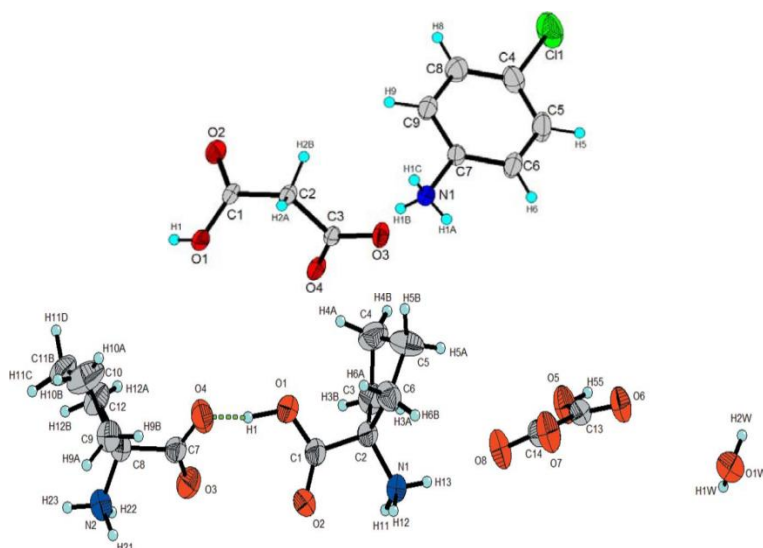
semi-oxalato de 3-carboxipiperidinio mono hidrato <sup>[45]</sup>



nicotinamidio Oxamato <sup>[46]</sup>



4-aminopirifino hemidratosemioxalato <sup>[47]</sup>



sal de ácido malónico con p-cloroanilina [48]

ácido 1-aminociclopentano carboxílico, ácido oxálico y agua [49]

### I.11. Ácido trifluoroacético.

Los ácidos carboxílicos constituyen una amplia familia de compuestos orgánicos caracterizados por contener al menos un grupo carboxilo ( $-\text{COOH}$  o  $\text{CO}_2\text{H}$ ). La presencia de dos átomos de oxígeno en el grupo carboxilo los hace atractivos para formar compuestos supramoleculares mediante la formación de enlaces de hidrógeno como el dímero cíclico que se muestra en la figura I.21 (a) [50].

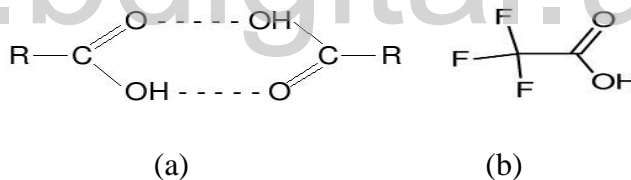


Figura I.21. (a) Forma dimérica entre ácidos carboxílicos. (b) Diagrama molecular del ácido trifluoroacético.

El ácido empleado en este estudio es el ácido trifluoroacético, el cual fue descubierto por Frédéric Swarts en 1.922. Es ampliamente empleado en síntesis orgánica como disolvente. También se utiliza como catalizador ácido para diferentes transformaciones orgánicas tales como solvolisis, oxidaciones, reducciones, trifluorometilaciones, entre muchas otras aplicaciones encontradas en la literatura. El ácido trifluoroacético (TFA) es un ácido carboxílico fuerte debido a la electronegatividad del grupo trifluorometilo, un sustituyente que estabiliza al ion carboxilato, favoreciendo la disociación. En la figura I.21 (b) se muestra el diagrama molecular del ácido trifluoroacético [51].

### I.12. Aminoácidos.

Un aminoácido es una molécula que contiene un grupo carboxilo (-COOH) y un grupo amino (-NH<sub>2</sub>). Dependiendo de la posición del grupo amino este tipo de compuesto se les asigna los nombres de  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -aminoácidos, tal como se ilustra en la figura I.22. [52].

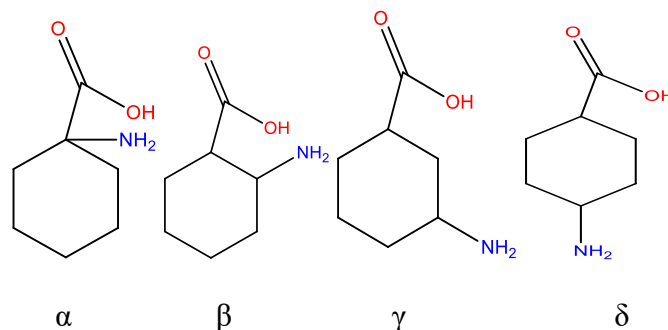


Figura I.22. Clasificación de los aminoácidos según la posición del grupo amino en su estructura.

Los aminoácidos en su gran mayoría son sustancias cristalinas. Se conoce un gran número de aminoácidos, pero sólo veinte de ellos son de origen natural y forman a las proteínas uniéndose mediante enlaces covalentes conocidos como enlaces peptídicos. Las plantas pueden sintetizar todos los aminoácidos pero nuestro cuerpo solo sintetiza 16.

Los aminoácidos se caracterizan por ser bifuncionales, contienen un grupo amino básico y un grupo carboxilo ácido, sufren reacciones ácido-base y se encuentran principalmente en forma de un ion dipolar llamado zwitterion [53]. El punto en el que ocurre la electro neutralidad se le denomina punto isoeléctrico (pI), cuyo valor se encuentra en la mitad de los valores de pK<sub>a1</sub> y pK<sub>a2</sub>, según el equilibrio representado en la figura I.23.

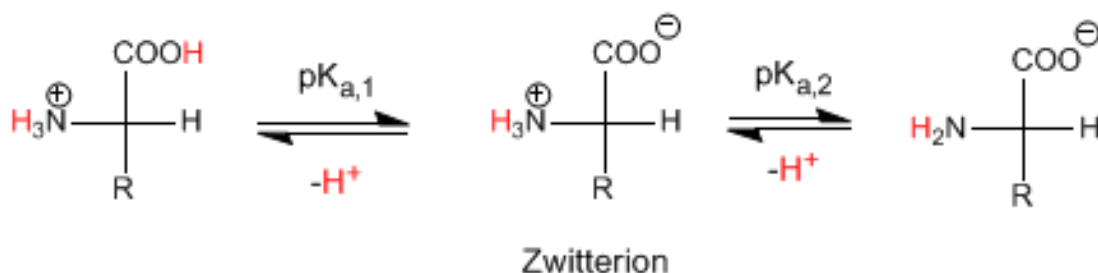


Figura I.23. Representación de las formas posibles encontradas en un aminoácido dependiendo del medio en que se encuentre; el punto isoeléctrico corresponde a la forma zwitteriónica.

Por lo tanto, cuando los aminoácidos alcanzan su punto isoeléctrico presentan menos solubilidad y cristalizan con facilidad. Los veinte aminoácidos naturales suelen clasificarse en cuatro grupos en base a su solubilidad: aminoácidos con grupos R no polares o hidrofóbicos, aminoácidos con

grupos R polares sin carga, aminoácidos cuyos grupos R están cargados positivamente y aquellos en los que se encuentran cargados negativamente<sup>[54]</sup>. Esta clasificación se observa en la tabla I.3.

Tabla I.3. Clasificación de aminoácidos en base a su solubilidad a pH = 7.

No Polares	Polares	Cargados positivamente	Cargados negativamente
Alanina	Glicina	Lisina	Ácido aspártico
Valina	Serina	Arginina	Ácido glutámico
Leucina	treonina	Histidina	
Isoleucina	Cisteína		
Prolina	Asparagina		
Metionina			
Fenilalanina			
Triptófano			

Los aminoácidos naturales están clasificados en esenciales y no esenciales y esto depende del procedimiento mediante el cual nuestro cuerpo los obtiene. Los aminoácidos esenciales son nueve, y el hombre los debe obtener de la dieta ya que no los puede producir su propio organismo; estos son: histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los aminoácidos no esenciales son aquellos que pueden ser elaborados por el organismo a partir de otros aminoácidos y otros nutrientes que se obtienen de la dieta diaria. Debido a la gran cantidad de procesos biológicos en los que se encuentran involucrados los aminoácidos, estos compuestos son de especial interés para el diseño y producción de importantes sustancias químicas y fármacos.

Estudios estructurales en el estado sólido muestran que sustancias con el grupo  $\text{NH}_3^+$  interactúan entre sí o con otras moléculas, esencialmente a través de enlaces de hidrógeno. Los patrones de enlaces de hidrógeno se hacen muy variados y complejos. Sin embargo, se pueden identificar fácilmente patrones de enlaces de hidrógeno en los que participa el grupo amino ( $\text{NH}_3^+$ ), como se ilustra en la figura I.24<sup>[55]</sup>,

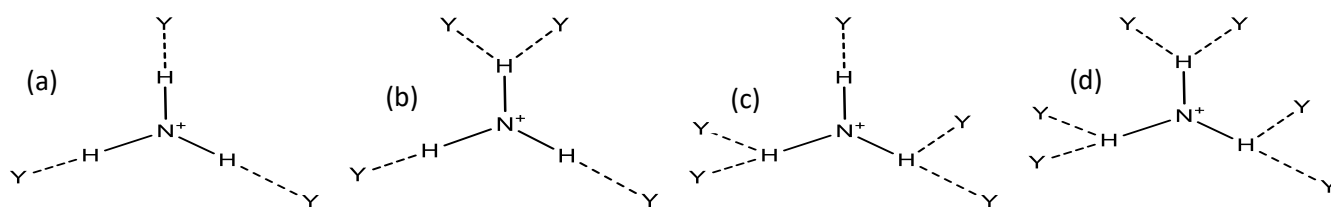


Figura I.24. Esquemas de enlaces de hidrógeno para el grupo  $\text{NH}_3^+$ . Los patrones (a) y (b) son los más comunes, (c) menos común y el patrón (d) es el menos común debido a las repulsiones estéricas entre los grupos aceptantes de hidrógeno.

Por otra parte, existen los aminoácidos sintéticos o no naturales, que permiten imitar el papel que juega un aminoácido natural en la activación de alguna función biológica, lo cual se denomina biomimética química, área del conocimiento de suma importancia en la actualidad. De allí la importancia de la línea de investigación del Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias, la cual trata de estudiar la estructura cristalina y molecular de aminoácidos sintéticos y sus derivados, entre ellos el ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico objeto de estudio en este trabajo especial de grado, cuyo diagrama molecular se muestra en la figura I.25 y fue reportado por Ávila y colaboradores [56]. El ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico puede usarse en la síntesis de nuevos análogos de la arginina vasopresina (AVP) [57], en la síntesis del ácido cis-4-[[[(2-cloroetil)nitrosoamino]carbonil]metilamino] ciclohexanocarboxílico], una nitrosourea con actividad latente contra tumores pulmonares [58]; así mismo se emplea para mejorar el potencial inmunoterapéutico del péptido (CLG), un epítipo subdominante del virus de Epstein-Barr (EBV) [59].

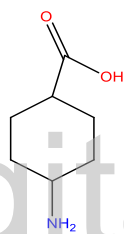


Figura I.25. Diagrama molecular del ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico.

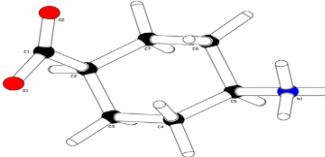
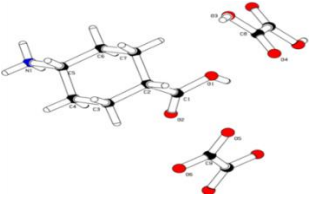
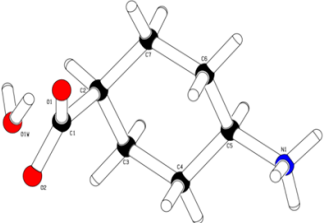
### I.13. Antecedentes.

#### I.13.1. Estructuras cristalinas que involucran el ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico.

Se realizó una búsqueda relacionada con el ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico en la base de datos de Cambridge CSD (versión 5.40 Aug. 2.019). Se encontraron seis reportes de estructuras de compuestos derivados del aminoácido en estudio. A partir de estos se seleccionaron tres estructuras destacando que todas ellas pertenecen al Laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes y se ilustran en la tabla I.4.

Tabla I.4. Reportes en la base de datos CSD (versión 5.40 Aug. 2.019) de estructuras relacionadas con el ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico.

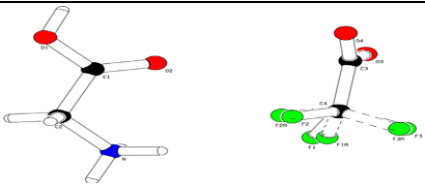
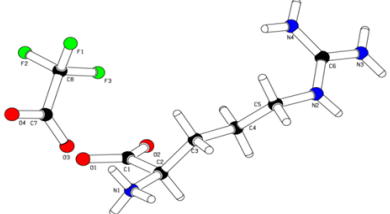
Nombre del compuesto y CSD REFCODE	Parámetros de celda	de	Grupo espacial	Factores de discrepancia	Diagrama

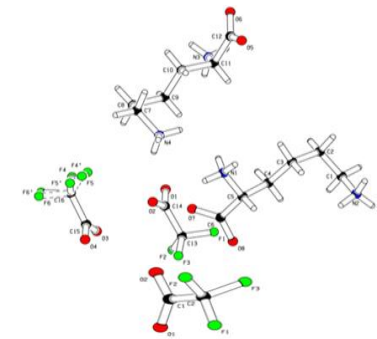
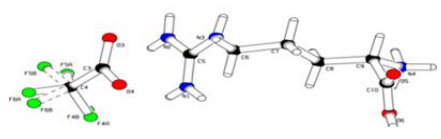
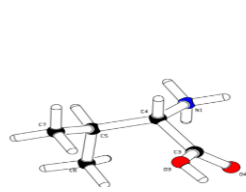
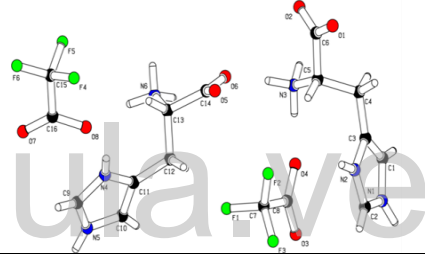
cis-4-amonio ciclohexano (HICRUI) <sup>[56]</sup>	carboxilato	a=13.5616(2)Å b=6.2490(1)Å c=9.8058(2)Å β=112.2° V=769.40(35)Å <sup>3</sup> Z=4	P2 <sub>1</sub> /n (14) monoclínico	R= 5.89%	
bis(cis-4- carboxiciclohexanamino) ácido oxálico (HICSAP) <sup>[60]</sup>		a=6.286(3)Å b=8.879(4)Å c=9.839(4)Å α=93.63° β=98.81(0)° γ=956° V=538.36(62)Å <sup>3</sup> Z=2	P -1 (2) triclínico	R= 5.84%	
cis-4- amoniociclohexanocarboxilat o hidratado (PAJDOU) <sup>[60]</sup>		a=19.871(4)Å b=6.1614(11)Å c=13.475(2)Å β=104.45° V=1597.58(133)Å <sup>3</sup> Z=8	C2/c (15) monoclínico	R=4.73%	

### I.13.2. Estructuras cristalinas que involucran el ácido trifluoroacético.

Se realizó una búsqueda en la base de datos de Cambridge CSD (versión 5.40 Aug. 2019) de cristales multi-componentes con el ácido trifluoroacético. Se encontraron en la base de datos dieciséis estructuras donde el ácido desprotonado actúa como anión para la formación de sales; a partir de estos, se seleccionaron aquellos resultados de cristales multi-componentes entre aminoácidos y el ácido trifluoroacético desprotonado, los cuales se muestran en la tabla I.5.

Tabla I.5. Reportes en la base de datos CSD (Versión 5.40 Aug. 2019) de estructuras relacionadas con cristales multi-componentes entre aminoácidos y el ácido trifluoroacético.

Nombre del compuesto y CSD REFCODE	Parámetros de celda	Grupo espacial	Factores de discrepancia	Diagrama
Trifluoroacetato de glicinio (IHEPOA) <sup>[61]</sup>	a=4.9598(6)Å b=12.239(2)Å c=12.015(8)Å β= 106.67(7)° V=698.69(7) Å <sup>3</sup> Z=4	P2 <sub>1</sub> /n (14) monoclínico	R= 3.00%	
Trifluoroacetato de L-Arginino (ADIHOL) <sup>[62]</sup>	a=10.586(0)Å b=5.688(0)Å c=10.878(0)Å β=106.77(0)° V=627.14(20) Å <sup>3</sup> Z=2	P 2 <sub>1</sub> (4) monoclínico	R= 5.95%	

Trifluoroacetato de L-Licinio (KIWKIL) <sup>[63]</sup>	a= 5.6985(2) Å b=23.5430(8) Å c= 8.5007(3) Å β= 95.18(1)° V=1139.99(9) Å <sup>3</sup> Z=4	P 2 <sub>1</sub> (4) monoclínico	R=4.42%	
L-argininio bis trifluoroacetato (INEFIQ) <sup>[64]</sup>	a= 9.8457(9) Å b= 5.7677(13) Å c= 14.5035(12) Å β=95.18(1)° V= 820.25(56) Å <sup>3</sup> Z=2	P 2 <sub>1</sub> (4) monoclínico	R=4.44%	
Trifluoroacetato de DL-Valinio (QEMGIZ) <sup>[65]</sup>	a=6.7282(6)Å b=9.0830(4) Å c=9.2148(7) Å α= 98.46(0)° β= 91.99(0)° γ=101.05(0)° V=545.53(25)Å <sup>3</sup> Z=2	P-1 (2) triclínico	R=7.31%	
Trifluoroacetato de L-Histidinio (QAYTEQ) <sup>[66]</sup>	a= 5.1724(6) Å b=8.8183(12) Å c=12.481(3) Å α= 96.19(2)° β= 99.85(1)° γ= 102.11(1)° V=542.27(271) Å <sup>3</sup> Z=2	P -1 (2) triclínico	R=3.84%	

#### I.14. Planteamiento del problema.

Los aminoácidos desde su descubrimiento han sido objeto de investigación por poseer numerosas aplicaciones biológicas e interesantes arreglos supramoleculares. En ese sentido, resulta de interés determinar la estructura molecular y cristalina del cristal multi-componente formado entre el ácido cis- 4-aminociclohexanocarboxílico y el ácido trifluoroacético empleando difracción de rayos-X de monocristal.

#### I.15. Hipótesis.

Sí los aminoácidos poseen grupos funcionales que tienen la capacidad de formar interacciones intermoleculares, entonces, esto permitirá obtener novedosos cristales.

### **I.15.1 Justificación.**

Con datos de difracción de rayos-X de suficiente calidad se hace posible la determinación y el estudio detallado de la estructura molecular y cristalina del cristal formado entre el ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico y el ácido trifluoroacético.

### **I.16. Objetivos.**

#### **I.16.1. Objetivo General.**

Caracterizar estructuralmente el cristal formado entre el ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico y el ácido trifluoroacético.

#### **I.16.2. Objetivos Específicos.**

1. Determinar la estructura y empaquetamiento cristalino del cristal multi-componente formado entre el ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico y el ácido trifluoroacético utilizando datos de difracción de rayos-X de mono cristal.
2. Analizar la naturaleza del enlace de hidrógeno u otras interacciones relevantes en la estructura cristalina de este nuevo material.
3. Manejar de manera eficiente los programas computacionales químicos para la determinación y refinamiento de estructuras.

### **I.17. Metodología.**

#### **I.17.1. Síntesis y cristalización del cristal multi-componente ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico: ácido trifluoroacético.**

Se disolvió por separado en agua (2 mL) el aminoácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico, luego se mezcló con el ácido trifluoroacético en una proporción estequiométrica 1:1 con agitación magnética continua por una hora a temperatura ambiente. La solución resultante se selló con papel parafinado y se dejó reposar en sitio seguro. La evaporación lenta de solvente durante 3 semanas permitió obtener cristales para realizar la caracterización del nuevo material.

#### **I.17.2. Caracterización por difracción de Rayos-X de cristal único.**

Los datos de intensidad se tomaron en el difractoro Bruker Smart Apex II ubicado en el centro de investigación en Ciencias Aplicada y Tecnología Avanzada (CICATA) del Instituto Politécnico Nacional de México, ubicado en la Av. Luis Enrique Erro S/N, Nueva Industrial Vallejo, Gustavo A. Madero, 07738 Ciudad de México, CDMX, México.

## Bibliografía

1. Pina, C., (2014). Los fundamentos de la Cristalografía: una reseña histórica. An. Quím, vol. 110 (4), 294-302.
2. Burke, J., (1966). Origins of the science of crystals. USA: University of California Press.
3. Amorós, J., (1978). La gran aventura del cristal. Naturaleza y evolución de la ciencia de los cristales. Madrid, España: Universidad Complutense.
4. Méndez, Ma. G., Rosu, H., Torres, L., (2012). Grafeno: el alótropo más prometedor del carbono. Acta Universitaria [Internet].; Vol.22(3), 20-23. Recuperado el 3 de diciembre del 2019 de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=41622592003> .
5. Steed, J., Atwood, J., (2009). Supramolecular Chemistry. UK: John Wiley & Sons.
6. The Nobel Prize in Chemistry. (1987). Recuperado el 3 de diciembre del 2019 de: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/press-release/>.
7. Robles, C., (1997). Reconocimiento molecular: diseño y síntesis de una nueva familia de módulos estructurales [Tesis de Doctorado]. Universidad de La Laguna, España.
8. Katsuhiko, A., Kunitake, T., (2006). Supramolecular chemistry-fundamentals and Applications. Berlin, Alemania: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
9. González, N., (s.f.). Enzimas. Recuperado el 4 de diciembre del 2019 de: <http://www.botica.com.py/prospecto-digital/2017/05/17/enzimas/>
10. Lenh, J., (1990). Perspectives in supramolecular chemistry-from molecular recognition towards molecular Information processing and self-organization. Angew. Chem. Int. Ed. Engl, vol. 29, 1304-1319
11. Tanaka, Y., Katagiri, H., Furusho, Y., Yashima, E. (2005). A Modular Strategy to Artificial Double Helices. Angewandte Chemie, 117(25), 3935–3938.
12. Valera, K., (2012). Síntesis y caracterización estructural de co-cristales de aminoácidos sintéticos/ácidos carboxílicos con aminas/amidas. [Tesis de Licenciatura.]. Universidad de Los Andes, Venezuela.
13. Miranda de la Rosa, A., (2010). Estudios de reconocimiento molecular de aminoácidos básicos por receptores tipo ciclofano mediante calorimetría de titulación isotérmica y resonancia magnética nuclear de protón. [Tesis de Maestría]. Universidad de Sonora, México.
14. Medina, M., (2008). Síntesis y determinación de la estructura cristalina y molecular de derivados N-carbamoilo e hidantoina de L-alanina. [Tesis de Licenciatura]. Universidad de Los Andes, Venezuela.

15. Zumdahl, S. S., Zumdahl, S. A., (1993). Chemistry. Belmont, USA: Cengage Learning.
16. Calahorro, C., (1994). Química general introducción a la química teórica. (1° Ed). Salamanca, España: Universidad de Salamanca
17. Askeland, D., Fulay, P., Wright, J., (2012). Ciencia e ingeniería de materiales. (6° Ed). Ciudad de México, México: Cengage Learning
18. McMurry, J., (2008). Química Orgánica. (7° Ed). México: Cengage Learning.
19. Levine, I., (2002). Fisicoquímica. (5° Ed), Madrid, España: Mc Graw Hill.
20. Peña, A., Arroyo, L., Gómez, J., Tapia, G., (2004). Bioquímica. (5° Ed), México :Editorial Limusa
21. Israelachvili, J., (2011). intermolecular and surface forces. (3°Ed), Santa Bárbara California, USA: University of california.
22. Arias, F., (2006). Química orgánica. San José, Costa Rica: Universidad Estatal a Distancia.
23. Noyes, K., Coope, M., (2019). Investigating student understanding of London dispersión forces: a longitudinal study. J. Chem. Educ. Vol. 96 (9),1821-1832
24. Grimme, S., (2008). Do special noncovalent  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions really exist?. Angew. Chem. Int. Ed. 47, 3430-3434.
25. Tsuzuki, S., Honda, K., Uchimaru, T., Mikami, M., Tanabe, K., (2002). Origin of attraction and directionality of the  $\pi/\pi$  interaction: model chemistry calculations of benzene dimer interaction. J. Am. Chem. Soc. vol. 124 (1),104-112
26. Sarauz, M., (2017). Síntesis y caracterización estructural del derivado de N-carbamilo del aminoácido natural L-isoleucina. [Tesis de Licenciatura.] Universidad de Los Andes, Venezuela.
27. Vangala, V., Bhogala, B., Dey, A., Desiraju, G., Broder, C., Smith, P., Wilson, C. (2003). Correspondence between molecular functionality and crystal structures. Supramolecular chemistry of a family of homologated aminophenols, J. Am. Chem. Soc. Vol. 125 (47), 14495-14509.
28. Latimer, W., Rodebush, W., (1920). Polarity and ionization from the standpoint of the Lewis theory of valence. J. Am. Chem. Soc. Vol. 42(7),1419-1433
29. Pauling, L. (1960). The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: an introduction to modern structural chemistry (Vol. 18). Cornell university press. Cap 12.
30. Pimentel, G., Spratley, R., (1969). Chemical bonding clarified through quantum mechanics., San Francisco, E.U.A: Holden Day, Inc.

31. Arunan, E., Desiraju, G., Klein, R., Sadlej, J., Scheiner, S., Alkorta, I., Kjaergaard, H., (2011). Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report). Pure Appl. Chem. Vol. 83(8), 1637-1641.
32. Vilorio, P., (2007). Estructura y enlace en aminoácidos del tipo 1,1 Acc4 y 1,1Acc5 [Tesis de Licenciatura]. Universidad de Los Andes, Venezuela
33. Steed, J., Turner, D., Wallace, K., (2007). Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry. (1° Ed), Great Britain: Wiley ed.
34. Guillen, M. (2013). Cristalización y caracterización estructural mediante técnicas de difracción de rayos del ácido 2-metilhipúrico [Tesis de Licenciatura] Universidad de Los Andes, Venezuela.
35. Umeyama, H., Morokuma, K., (1977). The Origin of Hydrogen Bonding. An Energy Decomposition. Study. J. Am. Chem. Soc. vol. 99(5), 1316-1332
36. Karpfen, A., (2002). Cooperative effects in hydrogen bonding. USA: John Wiley & Sons, Inc.
37. Ávila, E., Mora, A., (2004). El enlace puente de hidrógeno y sus aplicaciones. VII Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química. Mérida- Venezuela.
38. Stokelya, K., Mazzaa, M., Stanley, H., Franzese, G., (2010). Effect of hydrogen bond cooperativity on the behavior of water. PNAS. Vol. 107(4), 1301-1306
39. Desiraju, G., y Parshall, G., (1989). Crystal Engineering: The design of organic solids. Materials science monographs. Alemania: Elsevier.
40. Blagden, N., Matas, P., Gavan, P., (2007). Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. Advanced Drug Delivery Reviews. Vol. 59, 617-630
41. Corey, E., (1967). General methods for the construction of complex molecules. Pure Appl. Chem. Vol. 14, 19-37.
42. Grothe, E., Meeke, H., Vlieg, E., Horst, J., Gelder, R., (2016). Solvates, Salts, and Cocrystals: A Proposal for a Feasible Classification. System Cryst. Growth Des. Vol. 16, 3237-3243.
43. Belandria, L., Delgado, G., Mora, A., Seijas, L., González, T., (2009). Redetermination of 1-carboxycyclohexan-1-aminium chloride. Acta Cryst. Vol. E (65), o245.
44. Belandria, L., Delgado, G., Mora, A., Briceño, A., (2012). 4-Carboxypiperidinium 1-carboxycyclobutane-1-carboxylate. Acta Cryst. Vol. C (68), o88-o91.
45. Belandria, L., Mora, A., González, T., Delgado, G., (2013). Hydrogen bond patterns in 3-carboxypiperidinium semi-oxalate monohydrate. Avances en Química. vol. 8 (1), 3-7.
46. Delgado, G., Varela, K., Mora, A., Colmenárez, J., Atencio, R., (2015). Synthesis, Thermal Studies, Spectroscopy Characterization, and Crystal Structure of Nicotinamidium Oxamate. Molecular Crystals and Liquid Crystals. Vol. 609(1), 218-227.

47. Chacón, C., Colmenárez, J., Jamalis, J., Delgado, G., (2017). Synthesis termal studies and crystal structure of 4-aminopyridinium semi-oxalatehemihydrate. *St. Cerc. St. CICBIA*. Vol. 18 (2), 111-119.
48. Delgado, G., Belandria, L., Mora, A., Colmenárez, J., y Marroquín, G., (2017). Síntese e caracterização estrutural do sal de transferencia de próton de ácido malónico 1:1 com p-cloroanilina. *Periódico Tche química*. Vol. 14(28), 66-71.
49. Belandria, L., Delgado, G., Mora, A., Seijas, L., Lunar, A., Almeida, R., (2017). Non-covalent interactions in the multicomponent crystal of 1-aminocyclopentane carboxylic acid, oxalic acid and water: a crystallographic and a theoretical approach. *Acta Cryst*. Vol. B73, 968–980
50. Weast, R., Astle, M., (1983). *Handbook of chemistry and physicals*. Florida: CRC Press.
51. Patai, S. (1969). *The chemistry of carboxylic acids and esters*. London : Interscience
52. Carey, F., Giuliano, R., (2011). *Organic Chemistry*. (8° Ed) New York: McGraw-Hill.
53. Morrison, R., Boyd, R., (1976). "Química Orgánica".(3° Ed) U.S.A: Fondo Educativo Interamericano.
54. Boyer, R., (2000) "Conceptos de Bioquímica". (2° Ed). México: Thomson.
55. Belandria, L., (2010). Estudio cristalográfico y patrones de enlace de hidrógeno en co-cristales de ácidos carboxílicos y aminoácidos sintéticos. [Tesis de Postgrado] Universidad de Los Andes, Venezuela.
56. Sobolewski, D., Prahl, A., Derdowska, I., Kwiatkowska, A., Slaninová, J., y Lammek, B., (2007). Influence of conformationally constrained amino acids replacing positions 2 and 3 of arginine vasopressin (AVP) and its analogues on their pharmacological properties. *Protein & Peptide Letters*. Vol.14( 3), 213-217
57. Johnston, J., McCaleb, S., Rose, W., Montgomery, J., (1984). cis-4-[[[(2-Chloroethyl)nitrosoamino]carbonyl]methylamino]cyclohexanecarboxylic Acid, a Nitrosourea with Latent Activity against an Experimental Solid Tumor. *Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 27 (1), 97-99.
58. Marastoni, M., Bazzaro, M., Micheletti, F., Gavioli, R., Roberto, T., (2002). Cytotoxic T Lymphocyte Epitope Analogues Containing cis- or trans-4-Aminocyclohexanecarboxylic Acid Residues. *Bioorg. Med. Chem*. Vol. 10, 3061–3066
59. Mora, A., Belandria, L., Ávila, E., Seijas, L., Delgado, G., Miró, A., Almeida, R., Brunelli, M., Fitch, A., (2013). Investigating the Stability of Double Head to Tail Dimers and Ribbons in

- Multicomponent Crystals of cis-4-Aminocyclohexanecarboxylic Acid with Water and Oxalic Acid. *Cryst.Growth Des.* Vol. 13, 1849–1860.
60. Ávila, E., Mora, A., Delgado, E., Ramírez, B., Bahsas, A., Koteich, S., (2004). Hydrogen-bonding patterns in cis-4-ammoniocyclohexanecarboxylate Hemihydrate. *Acta Crystallogr.* Vol. 60, o759-o761
61. Rodrigues, V., Paixaão, J., Costa, R., Beja, M., (2002). Glycinium trifluoroacetate. *Acta Cryst.* Vol. c(58), o658-o660
62. Suresh, J., Krishnakumar, V., Natarajan, S., (2006). L-Argininium trifluoro-acetate. *Acta Cryst.* Vol. 62(7),o3127-o3129
63. Sun, Z., Fan, J., Zhang, G., Wang, X., Xu, D., (2008). L-Lysinium trifluoro-acetate. *Acta Cryst.* Vol.,64(pt2),o393-0394
64. Silva, M., Paixao, J., Beja, A., (2003). L-Argininium bis(trifluoroacetate). *Acta Cryst.* vol. E (59), o1912-o1914
65. Suresh, J., y Natarajan, S., (2006). DL-Valinium trifluoroacetate. *Acta Cryst.* vol. E(62), o3331–o3333
66. Raj, S., Kumar, R., Mohan, R., Jayavel, R., (2006). L-Histidinium trifluoroacetate. *Acta Cryst.* Vol. E(62), o5–oz.

## Capítulo II: Fundamentos teóricos de las técnicas de caracterización.

### II.1. Radiación electromagnética y espectroscopia.

La radiación electromagnética, comprende un conjunto de ondas que se propagan a través del espacio, incluso en el vacío, donde se alcanza la máxima velocidad de 300.000 km/s (velocidad de la luz), la cual disminuye cuando se propaga en otros medios (agua, aire, etc.). Se comporta como ondas en fenómenos como la difracción y se comporta como una partícula elemental desprovista de masa llamada fotón, cuando interactúa con la materia para transferir una cantidad fija de energía.

De acuerdo a la longitud de onda, ver tabla II.1 <sup>[1]</sup>, se ordena en el llamado espectro electromagnético, el cual es continuo y las posiciones exactas de las líneas divisorias entre las diferentes regiones son arbitrarias. En la zona intermedia se encuentra la radiación de infrarrojo que influye en las vibraciones moleculares. En la región de menor longitud de onda se encuentran los rayos-X, los cuales son empleados en cristalografía para la determinación estructural de compuestos sólidos y en medicina para la toma de radiografías <sup>[2]</sup>.

Tabla II.1. Espectro electromagnético según la longitud de onda.

Longitud de onda cm	Nombre	Energía KJ/mol	Efecto molecular
$10^{-9}$	Rayos gamma	$4,18 \cdot 10^6$	
$10^{-8}$	Rayos-X	$4,18 \cdot 10^4$	Ionización
$10^{-5}$	UV en el vacío	$4,18 \cdot 10^2$	
$10^{-4}$	UV cercano	41,8	Transiciones electrónicas
$10^{-3}$	Visible	4,18	
$10^{-1}$	Infrarrojo	$4,18 \cdot 10^{-2}$	Vibraciones moleculares
$10^2$	Microondas	$4,18 \cdot 10^{-4}$	Movimiento rotacional
$10^4$	Radio	$4,18 \cdot 10^{-6}$	Transiciones de espín nuclear

La espectroscopia comprende el estudio de la interacción entre la radiación electromagnética y la materia. Los métodos espectroscópicos detectan la absorción o emisión de radiación a ciertas longitudes de onda, correspondientes a su vez, a niveles de energía implicados en una transición cuántica, originada en alguna estructura química. Se denomina espectro al gráfico generado por algún análisis espectroscópico, en el que se grafica la distribución de la intensidad absorbida, medida en transmitancia (cociente entre la intensidad incidente y la detectada \*100) en función de la longitud de onda, expresada en número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) <sup>[3]</sup>

### II.2. Espectroscopia Infrarroja con Transformadas de Fourier (FT-IR).

Esta técnica se origina por las vibraciones naturales de los enlaces y proporciona principalmente información de los grupos funcionales presentes. Cuando incide la luz infrarroja y la frecuencia incidente, coincide con la frecuencia de vibración de un enlace dado, el enlace absorbe esta energía y

aumenta la amplitud de vibración. Al volver la molécula al estado fundamental, la energía se emite en forma de calor. En un espectro, el fenómeno descrito, se detecta como la aparición de bandas correspondientes al proceso de absorción. La energía vibracional está cuantizada por lo que las moléculas sólo absorben radiaciones de ciertas longitudes y el registro de tales absorciones constituye el espectro infrarrojo de la sustancia [4].

Para un enlace no suele aparecer una sola señal de absorción, ya que pueden presentarse varias formas de perturbación del enlace. Estas se conocen como los modos fundamentales de vibración y se les clasifican en estiramientos y deformaciones. Los estiramientos (alargamientos o tensiones) generan cambios en la longitud de enlace manteniendo los ángulos constantes. Se pueden dar de dos formas: cuando están en fase uno respecto al otro (tensión simétrica), o cuando se perturban sin estar en fase (tensión asimétrica). También se producen las vibraciones de flexión en las cuales las longitudes de enlace permanecen constantes, sin embargo los ángulos varían. Se clasifican en deformaciones en el plano y fuera del plano, y se distinguen cuatro modos vibracionales: aleteo, tijereteo, balanceo y torsión. Estos modos fundamentales se pueden observar en la figura II.1 [5-6].

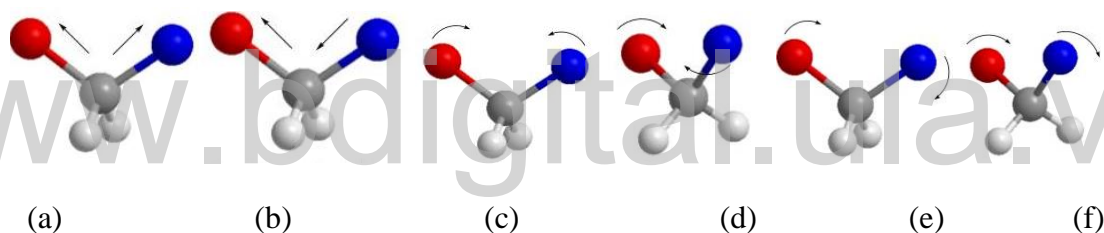


Figura II.1. Modos de vibración normales en una molécula. (a) tensión simétrica (b) tensión asimétrica (c) deformación simétrica en el plano (tijera) (d) deformación simétrica fuera del plano (torsión) (e) deformación asimétrica en el plano (balanceo) (f) deformación asimétrica fuera del plano (aleteo).

La intensidad de la banda depende de la diferencia entre la magnitud del momento dipolar, siendo mayor la intensidad cuanto mayor sea esta diferencia. En cambio, si no hay polaridad o esta se anula por simetría, no se observará señal en el espectro. Los enlaces con una alta polaridad producirán señales intensas (O-H, C-O) mientras que los de baja polaridad (C-H, C-C) producirán señales débiles [7].

La frecuencia de vibración depende de las masas de los átomos y de la rigidez del enlace, estableciéndose que en un grupo con energías de enlace similares, la frecuencia disminuye al aumentar la masa atómica. Por otro lado, cuando un grupo de átomos que tengan masas similares, la frecuencia se incrementa con el aumento de la energía de enlace. La radiación infrarroja se le atribuye a Sir Frederick Herschel (1738-1822), quien en 1800 los definió como rayos caloríficos. Se divide en tres

regiones mostradas en la Tabla II.2. Los espectrofotómetros de infrarrojo trabajan en el infrarrojo medio y hacen un barrido desde los  $4000\text{ cm}^{-1}$  hasta los  $400\text{ cm}^{-1}$  [8].

Tabla II.2. Divisiones del espectro infrarrojo.

Región	Intervalo de longitud de onda $\lambda$ ( $\mu\text{m}$ )	Intervalo del número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intervalo de frecuencia $\nu$ (Hz)
Cercano	0.78-2.5	12800-4000	$3.8 \times 10^{14}$ - $1.2 \times 10^{14}$
Medio	2.5-50	4000-200	$1.2 \times 10^{14}$ - $6.0 \times 10^{12}$
Lejano	50-1000	200-10	$6.0 \times 10^{12}$ - $3.0 \times 10^{11}$

El espectro infrarrojo es una de las propiedades más características de un compuesto, ya que no existen dos espectros iguales. Al momento de analizar un espectro, se puede dividir este en dos regiones: una de ellas es la llamada región de los grupos funcionales comprendida entre  $4000\text{cm}^{-1}$  a  $1300\text{ cm}^{-1}$ , en la que la posición del pico de absorción es mayor o menor dependiendo solamente del grupo funcional donde llega la absorción; y la región dactilar, entre  $1300\text{ cm}^{-1}$  a  $670\text{cm}^{-1}$ , en la que la posición de los picos depende de la estructura molecular completa. Es importante resaltar que la presencia de interacciones del tipo enlaces de hidrógeno disminuyen y ensanchan las frecuencias de vibración de los grupos funcionales que intervienen en la formación de dichos enlaces [9].

### II.3. Estado sólido, cristal, redes cristalinas.

En su estado natural, un sólido posee un volumen y una forma definida ofreciendo resistencia a cualquier modificación de ellos debido a la rigidez de los componentes que lo forman.

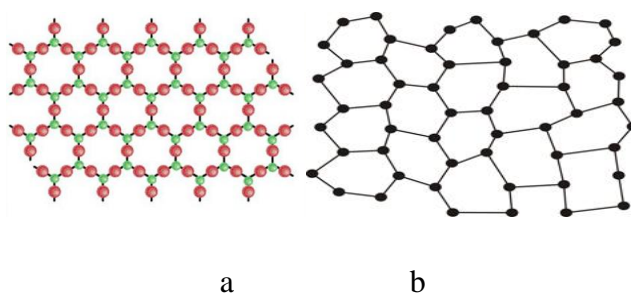


Figura II.2. (a) Empaquetamiento ordenado del cuarzo, cristal de  $\text{SiO}_2$ , los átomos de silicio en verde y los oxígenos en rojo (b) vidrio o  $\text{SiO}_2$  desordenado, cristal líquido.

Los sólidos cristalinos tienen una estructura interna ordenada a larga distancia, es decir, que los constituyentes se repiten en las tres dimensiones. Sin embargo, la materia, no siempre es totalmente ordenada o totalmente desordenada, (cristalina o no cristalina), así que, encontramos toda una

degradación continua del orden (grados de cristalinidad) en los materiales, que nos lleva desde los perfectamente ordenados (cristalinos), como los ejemplos mostrados en la figura II.2 (a), hasta los completamente desordenados (amorfos), tal como se aprecia en la figura II.2 (b) <sup>[10]</sup>

Un cristal formalmente se define como una porción homogénea de materia en una sola fase, que posee una estructura microscópica interna, empaquetada y ordenada; que puede representarse en un modelo de tipo repetitivo y periódico a través de traslaciones en las tres direcciones del espacio; es decir, puede considerarse como un apilamiento de bloques idénticos. Cada bloque posee la misma forma, descrita por la celda unidad, la cual es un paralelepípedo, cuyo origen es uno de sus vértices. La celda unidad queda descrita, entonces, por las direcciones y los módulos de los vectores no coplanares unitarios **a**, **b** y **c**, los cuales definen los ejes cristalográficos reticulares y los ángulos inter axiales  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  generados entre dichos vectores (estos son los que definen la forma). A todo este conjunto se le llama parámetros de celda y se ilustran en la figura II.3. <sup>[11]</sup>

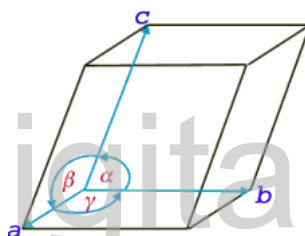


Figura II.3. Parámetros de celda unidad.

Un medio ordenado periódicamente como un cristal, puede ser representado por una red, como se muestra en la figura II.4. La red cristalina es un esquema de puntos, en la que cada punto representa una unidad material que se repite periódicamente (átomos, moléculas o iones contenidos en la celda unidad) denominado motivo. La diferencia fundamental entre cristal y red consiste en que el cristal es un medio continuo, mientras que la red es discontinua; además, el cristal está definido por una fórmula química, mientras la red sólo se usa para representar una distribución. <sup>[12]</sup>

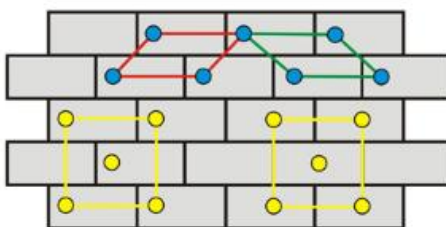


Figura II.4. Redes que pueden representar la disposición periódica de bloques (motivos). La más adecuada de menor volumen y mayor simetría es la amarilla de la derecha.

Finalmente, la celda unidad, que engloba las características del sistema cristalino y contiene la mayor simetría y el menor volumen, se repite tridimensionalmente por movimientos, generando la red y a su vez describiendo el cristal tal como se visualiza en la figura II.5. [11-12]

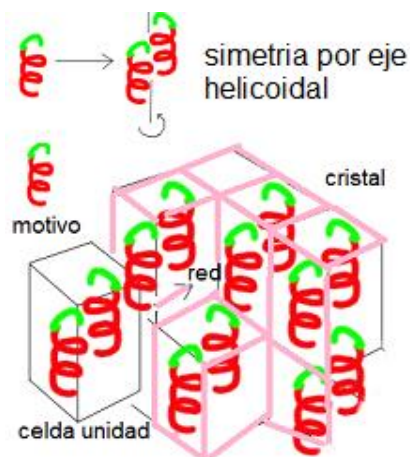
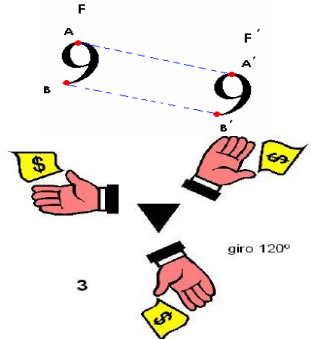
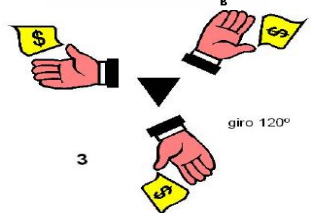


Figura II.5. Representación gráfica de un cristal formado por repeticiones a través de un eje helicoidal de la celda unidad estableciendo una red cristalina real.

#### II.4. Simetría.

Las operaciones de simetría son movimientos realizados a los motivos y dejan un cristal, y en general a cualquier objeto, en una configuración indistinguible respecto a la configuración original. Se realizan alrededor de un punto, línea, plano; tales entidades geométricas se denominan elementos de simetría. Las operaciones de simetrías de primera clase, relacionan motivos mediante movimientos de rotación simple, traslación o combinación de ambos. Los elementos de simetría de primera clase se muestran a continuación en la tabla II.2. Cabe mencionar que hay distintos tipos de notación para las operaciones de simetría, las principales son las de Schoenflies y la de Hermann-Mauguin, siendo esta última la empleada en cristalografía [13].

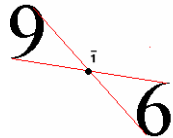
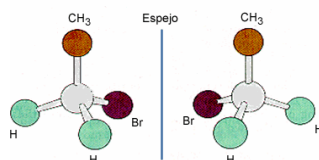
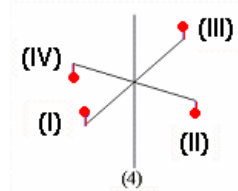
Tabla II.3. Definición y representación gráfica de las operaciones de simetría de primera clase (básicas).

Operación	Descripción	Ejemplo
Traslación	Dos puntos del objeto experimentan igual desplazamiento en la misma dirección. (t).	
Rotación propia alrededor de un eje	Giros de $360^\circ/n$ en el sentido contrario a las agujas del reloj. Solo puede tomar los valores 1, 2, 3, 4, ó 6. Ejemplo un eje de orden 3 (ternario) produce 3 repeticiones del motivo, una cada 120 grados de giro.	

Con las operaciones de simetría de segunda clase se ponen en coincidencia pares de motivos

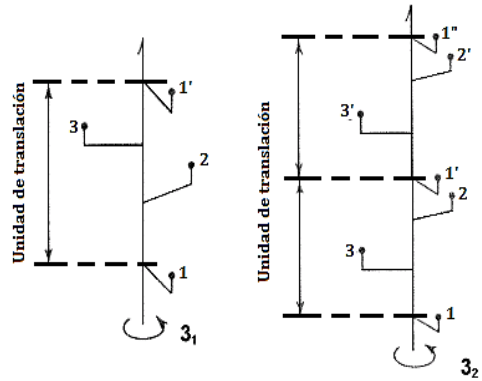
enantiomórfos, es decir, los que están relacionados entre sí como un objeto y su imagen especular no superponible, como se muestra en la Tabla II.3 <sup>[13]</sup>

Tabla II.4. Definición y representación gráfica de las operaciones de simetría de segunda clase

Operación	Definición	Ejemplo
Inversión notación $\bar{1}$ .	Invierte al objeto a través de un punto Implica un cambio de coordenadas x,y,z a -x,-y,-z.	
Reflexión m.	Corresponde a una reflexión a través de un plano cuando colocamos un objeto frente a un espejo.	
Eje de rotación-inversión ( $\bar{n}$ ).	Es producto de una rotación alrededor de un eje seguido de una inversión con respecto a un punto sobre el eje. Su notación es un numero con una barra que coincide con el número del eje principal $\bar{4}$	

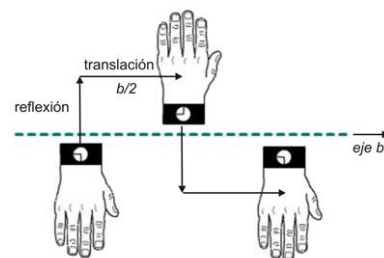
Combinando los elementos de simetría del tipo ejes de rotación y planos de reflexión, con las traslaciones características de un cristal, surgen nuevos elementos de simetría con componentes de deslizamiento mostrados en la Tabla II.4 <sup>[14]</sup>.

Tabla II.5. Definición y representación gráfica de las operaciones de simetría de deslizamiento.

Operación	Definición	Ejemplo
Eje helicoidal o de tornillo	Resultan de la combinación de una rotación de $360/n$ seguida de una traslación $k/n$ veces la unidad repetitiva a lo largo del eje de rotación. Un eje helicoidal del tipo $3_1$ representa que en cada una de las 3 rotaciones, la traslación asociada es de $1/3$ de la periodicidad en la dirección del eje de la celda elemental.	
Operación	Definición	Ejemplo

Plano de deslizamiento

Combinación de una reflexión a través de un plano (m), seguido de una traslación ( $\tau$ ) paralela al plano de reflexión.



Plano de deslizamiento axial tipo b perpendicular al plano 010

En función de los parámetros de la celda unidad, longitudes de sus lados y ángulos que forman, se distinguen siete sistemas cristalinos cuyas características se describen en la tabla II.5 [15].

Tabla II.6. Sistemas cristalinos

Sistema cristalino	Requerimientos mínimos de simetría	Parámetros de celda	Volumen
Cubico	Cuatro $3 \parallel \langle 111 \rangle$	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$V = a^3$
Tetragonal	$4 \parallel c$	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$V = a^2c$
Ortorrómbico	Tres $2 \perp$ entre sí ( $\parallel a, b$ y $c$ )	$a \neq b \neq c \neq a$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$V = a^2c \sin(60^\circ)$
Hexagonal	$6 \parallel c$	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$	Referido a los ejes romboédricos $V = a^3(1 - \cos\alpha) \sqrt{1 + 2\cos\alpha}$ Referido a los ejes hexagonales $V = a^2c \sin(60^\circ)$
Trigonal o romboédrico	$3 \parallel c$	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	$V = abc \sin\beta$
Monoclínico	$2 \parallel b$	$a \neq b \neq c \neq a$ $\alpha = \gamma = 90^\circ; \beta \neq 90^\circ$	$V = abc \sqrt{1 - \cos^2\alpha - \cos^2\beta - \cos^2\gamma + 2\cos\alpha \cdot \cos\beta \cdot \cos\gamma}$
Triclínico	Ninguno	$a \neq b \neq c \neq a$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma; \alpha, \beta, \gamma \neq 90^\circ$	

En 1848, el francés A. Bravais demostró que sólo era posible la formación de 14 redes de traslación tridimensional y homogénea, compatibles con las características de simetría de cada sistema cristalino, es decir, que solo hay catorce posibilidades de asociar átomos, iones o moléculas para formar un cristal. Estas estructuras se denominan redes de Bravais, y se observan en la figura II.6<sup>[16]</sup> donde

- P: Celda primitiva o simple en la que los puntos reticulares son sólo los vértices del paralelepípedo.
- F: Celda centrada en las caras, que tiene puntos reticulares en las caras, además de en los vértices. Si sólo tienen puntos reticulares en las bases, se designan con las letras A, B o C según sean las caras que tienen los dos puntos reticulares.
- I: Celda centrada en el cuerpo, que tiene un punto reticular en el centro de la celda, además de los vértices.
- C: Primitiva con ejes iguales y ángulos iguales ó hexagonal doblemente centrada en el cuerpo, además de los vértices. <sup>[16]</sup>

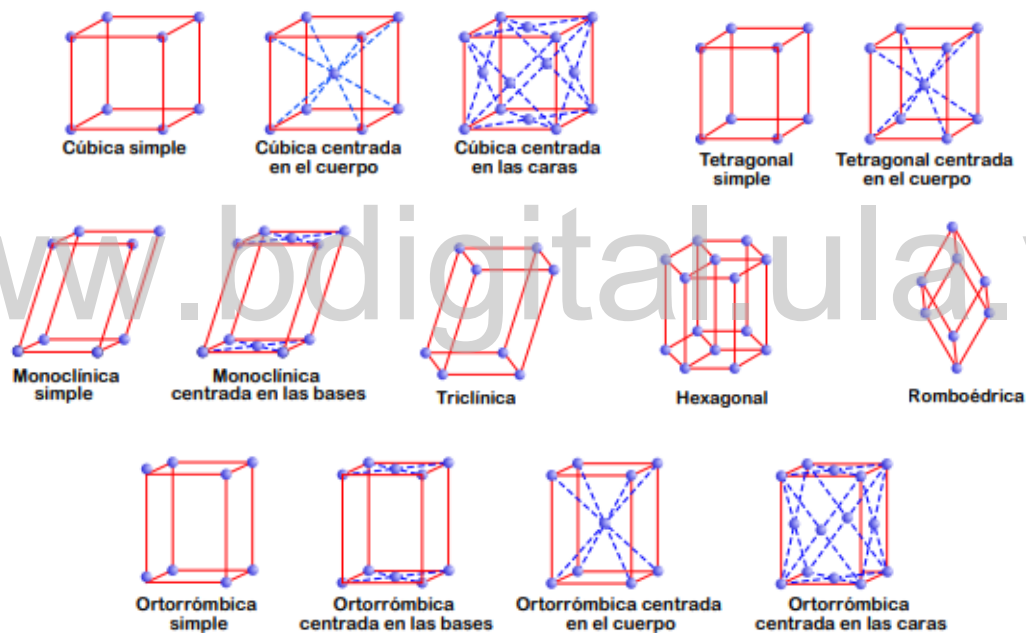


Figura II.6. Redes de Bravais.

Combinando las disposiciones de los puntos de red mencionados, los sistemas cristalinos y las distintas operaciones de simetría, se da origen a treinta y dos grupos puntuales. De estos, sólo once contienen al operador centro de simetría y a estas clases cristalinas centro-simétricas se les conoce con el nombre de grupos de Laue. El fenómeno de difracción produce un espectro de difracción centro-simétrico independientemente de que el material cristalino que originó este espectro posea o no un centro de simetría. Al combinar los grupos puntuales con las catorce redes de Bravais, originan 230

grupos espaciales en los cuales un material puede cristalizar, cuya información se encuentra registrada en las International Tables for X-ray Crystallography. <sup>[17]</sup>

## II.5. Difracción de rayos-X.

La difracción es el fenómeno por el cual se produce una desviación de las ondas electromagnéticas cuando pasan por un cuerpo opaco, en el que existe una abertura de diámetro menor o igual que la longitud de onda incidente. Los rayos-X tienen longitudes de onda en el rango de 0,5-2,5 Å, y como los espacios interatómicos en los cristales son de ese orden, los cristales actúan como una red de difracción para los rayos-X. Cuando se hace incidir un haz de rayos-X sobre un cristal, este choca con los átomos haciendo que los electrones que se encuentren en su trayectoria vibren con una frecuencia idéntica a la de la radiación incidente. Estos electrones actúan como fuentes secundarias de ondas, generando nuevos frentes de onda de rayos-X, tal como se logra apreciar en la Figura II.7. En algunas direcciones los rayos dispersados estarán completamente en fase y, por tanto, se refuerzan mutuamente. La interferencia se produce cuando la longitud de onda es mayor que las dimensiones del objeto; por tanto, los efectos de la difracción disminuyen hasta hacerse indetectables a medida que el tamaño del objeto aumenta comparado con la longitud de onda <sup>[18]</sup>.

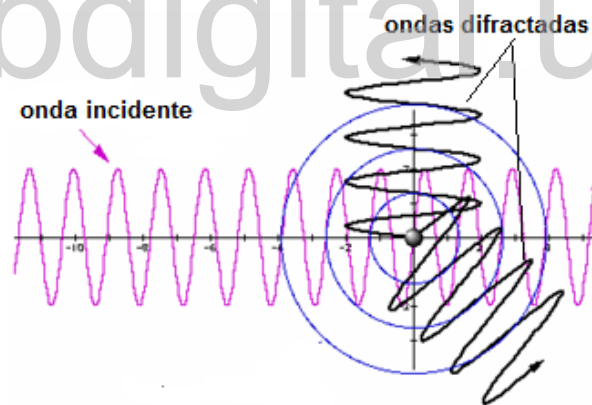


Figura II.7. Proceso de dispersión de una onda incidente como consecuencia de la vibración de los electrones de un átomo.

En la actualidad se obtienen rayos-X a escala de laboratorio a partir de tubos generadores, sellados al vacío, construidos con ánodos metálicos y enfriados con un sistema de agua circulante. Su funcionamiento es el siguiente: electrones del cátodo procedentes de emisión termoiónica de un filamento de metal (tungsteno) calentado al rojo vivo, son acelerados por alto voltaje, chocan contra el ánodo metálico del tubo; los electrones con suficiente energía cinética extraen electrones de las capas más internas del metal del cual está construido el ánodo: cobre, molibdeno, cobalto, etc.; el descenso de

electrones de capas más externas para ocupar las vacancias de las capas más internas del metal produce emisión de fotones con longitudes de onda corta en la región de los rayos-X (ver figura II.8 a); estos rayos-X son filtrados para hacerlos monocromáticos ( posean una sola longitud de onda), y colimados (concentrar un haz de rayos paralelos) por una placa de plomo, siendo dirigidos hacia el cristal, el cual está a su vez colocado en el goniómetro de un difractor ( por ejemplo, con la geometría mostrada en la Figura II.8. (b). Allí, el haz incidente choca con el cristal a un ángulo  $\Theta$ ; los planos cuyo espaciamiento interplanar es cercano a la longitud de onda de los rayos-X incidentes desvían el haz y el detector colocado a un ángulo  $2\Theta$  registra la intensidad y la posición angular del haz difractado. El fenómeno de la difracción causado por la interacción de la materia con los rayos-X, es el fundamento de la cristalografía. <sup>[19]</sup>.

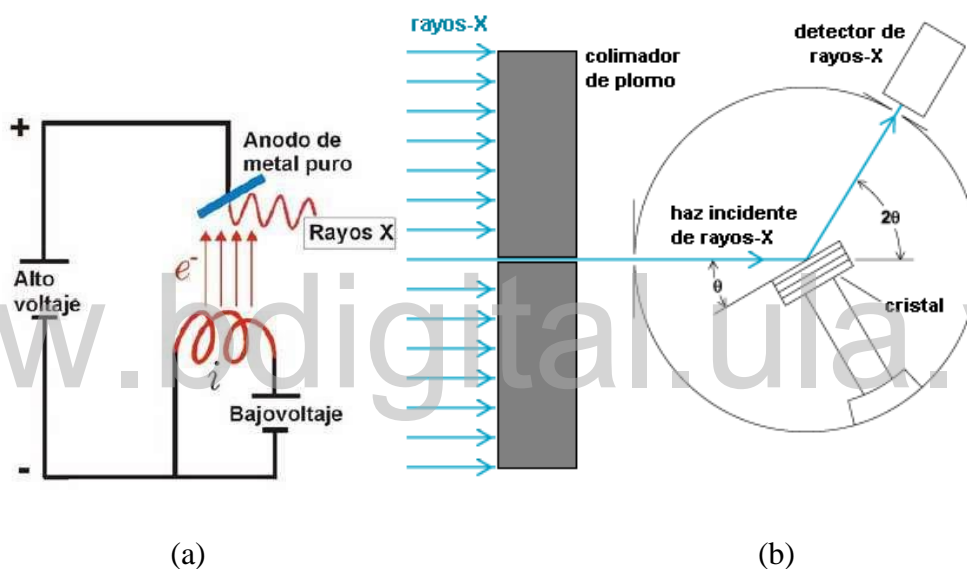


Figura II.8. (a) Esquema básico de generación de rayos-X. (b) Goniómetro de un difractor.

## II.6. Ley de Bragg, índices de Miller, red recíproca y esfera de Ewald.

La ley de Bragg consiste en imaginar la difracción como una reflexión de los rayos-X originada por "espejos" imaginarios formados por familias de planos internos (ver imagen II.9 a) del cristal, descritos por los índices de Miller ( $hkl$ ), que son tres números enteros correspondientes al número de intersecciones de los planos con los ejes **a**, **b** y **c** de la celda unidad como se logra observar en la figura II.9 b). Debido a la naturaleza repetitiva del cristal, estos planos estarían separados entre sí por distancias interplanares constantes  $d_{hkl}$  representado como un vector perpendicular normal a dicho plano desde el origen de coordenadas, tal como se ilustra en la Figura II.9 c).

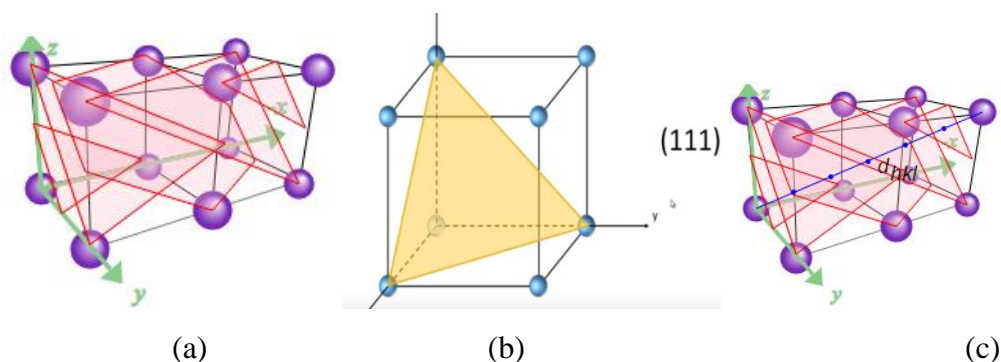


Figura II.9. (a) Familia de planos con índices de Miller  $\bar{1}22$  ;  $1\bar{2}2$  etc. (b) Plano de índice de Miller 111. (c) Distancia interplanar de la familia de planos.

Para seguir describiendo la ley de Bragg, nos enfocaremos en solo dos haces de rayos-X, de longitud de onda  $\lambda$ , que inciden dentro del cristal en fase y se reflejan en dos planos que contienen los átomos (azul), con un ángulo de incidencia  $\theta$ , formando un frente de ondas, línea verde de la izquierda en la Figura II.10. Para que exista reflexión cooperativa es necesario que tras la reflexión, ambos haces sigan estando en fase (línea verde de la derecha en la figura II.10), situación que sólo ocurrirá si la suma de los segmentos FG y GH corresponde a un número entero (n) de veces la longitud de onda ( $\lambda$ ) descrito por la relación:  $FG + GH = n \lambda$ .

Sin embargo, ambos segmentos son equivalentes ( $FG = GH$ ) y según el triángulo generado con la distancia interplanar  $d$ , el  $\text{sen } \theta = FG / d$ ; es decir el segmento  $FG = d \text{ sen } \theta$  con lo que la expresión se convierte en la ley de Bragg etiquetada como ecuación II.1 [20]:

$$\text{Ecuación II.1: } \lambda = 2 (d_{hkl} / n) \text{ sen } \theta_{nh,nk,nl}$$

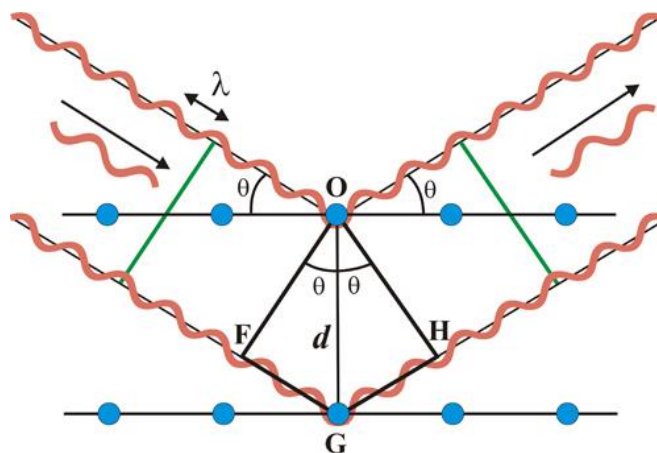


Figura II.10. Descripción geométrica de la ley de Bragg.

La ley de Bragg también puede expresarse de la manera que muestra la ecuación II.2. Esta relación es importante ya que introduce el concepto de espacio recíproco <sup>[21]</sup>

$$\text{Ecuación II.2: } d_{hkl}^* = 1/d_{hkl} = 2 \sin \theta_{hkl} / \lambda$$

La ecuación II.2 representa el vector  $\mathbf{d}_{hkl}^*$ , que corresponde a la distancia interplanar en el espacio recíproco, donde se generan los ejes recíprocos  $\mathbf{a}^*$ ,  $\mathbf{b}^*$  y  $\mathbf{c}^*$  y los ángulos recíprocos  $\alpha^*$ ,  $\beta^*$  y  $\gamma^*$  (el complemento de los ángulos directos), es decir los parámetros de la celda recíproca. La imagen representativa de la celda y red recíproca se muestra en la figura II.11. Las relaciones geométricas entre espacio directo y recíproco son las siguientes <sup>[22]</sup>:

$$a^* = \frac{bxc}{V} \cos \alpha^* = \frac{\cos \beta \cos \gamma - \cos \alpha}{\sin \beta \sin \gamma} \quad b^* = \frac{cxa}{V} \cos \beta^* = \frac{\cos \alpha \cos \gamma - \cos \beta}{\sin \alpha \sin \gamma} \quad c^* = \frac{axb}{V} \cos \gamma^* = \frac{\cos \beta \cos \alpha - \cos \gamma}{\sin \beta \sin \alpha}$$

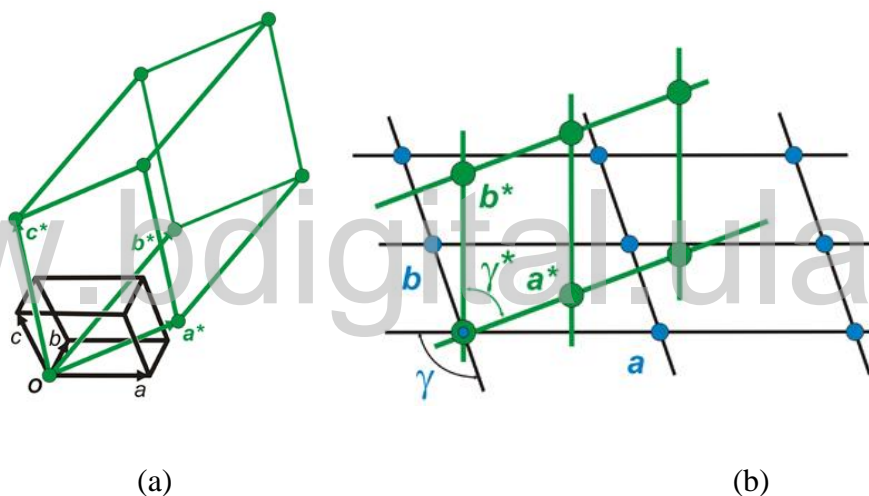


Figura II.11. (a) Relación entre una celda real (negro) y su respectiva red recíproca (verde). (b) Relación entre la red directa (negro) y recíproca (verde) los ejes  $\mathbf{c}$  y  $\mathbf{c}^*$  son perpendiculares al plano de la pantalla.

Poder representar toda una familia de planos de la red real por un sólo punto en la red recíproca simplifica bastante las cosas y debido a la relación inversamente proporcional de las distancias interplanares, distancias cortas en el espacio directo (real) se convierten en distancias largas en el espacio recíproco. La distancia interplanar se calcula mediante ecuaciones derivadas de la simetría encontrada en los siete sistemas cristalinos, y depende de los parámetros de celda directos  $\mathbf{a}$ ,  $\mathbf{b}$ ,  $\mathbf{c}$  e índices  $hkl$ . Por ejemplo, a partir de la ecuación II.3 del sistema cúbico, se calcula la distancia interplanar para el plano  $hkl$  111 y una celda con  $a=b=c$  de 5 Å, lo que arroja una distancia interplanar en el espacio directo  $d = 0.12$  Å y en el espacio recíproco  $d^* = 8,3$  Å. <sup>[23]</sup>

$$\text{Ecuación II.3: } \frac{1}{d_{hkl}} = \frac{1}{a^2} (h^2 + k^2 + l^2)$$

La esfera de Ewald es una construcción geométrica, empleada para describir teóricamente la difracción por un cristal. Muestra las posiciones de máxima difracción, pues cuando un punto de la red recíproca corta dicha esfera, se cumple la ley de Bragg. La esfera de reflexión de Ewald se grafica con radio igual a  $1/\lambda$ . En la Figura II.12 <sup>[23]</sup> se muestra una sección transversal de la esfera. El cristal se coloca en el centro de la esfera y la red recíproca, obviamente relacionada con la red directa, se ve como si estuviera tangente a la esfera; por ejemplo, en el punto 101 de la red recíproca para el cual un haz de rayos-X incidente atraviesa el cristal y sale por la izquierda. Una rotación del cristal lleva consigo la rotación de la red asociada en el espacio real y a su vez la rotación de la red recíproca

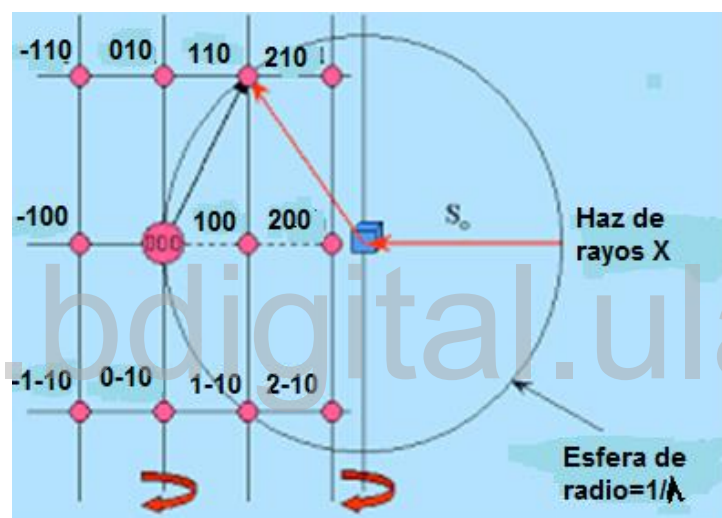


Figura II.12. Esfera de Ewald el centro de la red recíproca se dibujó en el límite de la esfera para ilustrar que en un principio solo (101) y (10-1) dan lugar a una reflexión, al rotar la red el punto (201) entrara a la esfera creando un máximo de difracción el cual será registrado.

## II.7. Técnica de difracción de cristal único

La técnica de monocristal permite obtener datos de difracción que dependerán de la calidad del cristal. El cristal apropiado para la caracterización es aquel que no presenta fisuras, conglomerados, incrustaciones de materiales extraños, entre otros. El tamaño apropiado del cristal debe estar entre 0,3-0,5 mm (en su máxima dimensión). Un buen cristal cuando se examina bajo microscopio de luz polarizada, presentan al rotarlo zonas iluminadas y oscuras alternadas cada  $90^\circ$ .

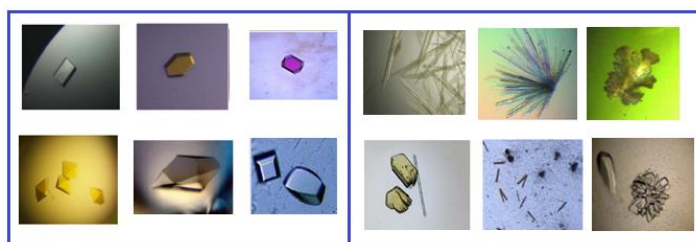


Figura II.13. (Izquierda) Cristales de buena calidad, (derecha) Cristales de mala calidad.

Si dos o más zonas del cristal se extinguen o iluminan en forma diferente al rotar, se dice que el cristal está maclado, es decir, hay una yuxtaposición de más de un cristal en la muestra analizada y se dice que el cristal está deformado. En la figura II.13, se muestran algunos ejemplos de cristales de buena y mala calidad.<sup>[24]</sup> Una vez seleccionado el cristal adecuado para el experimento de difracción, este se pega al extremo de una fibra de vidrio para ser montado en la cabeza goniométrica, que se coloca en el centro óptico del difractómetro de cuatro círculos. El experimento consiste en registrar todos los haces difractados por el cristal al ser bañados con haces monocromáticos de rayos-X. El funcionamiento del difractómetro de cuatro círculos mostrado en la Figura II.14

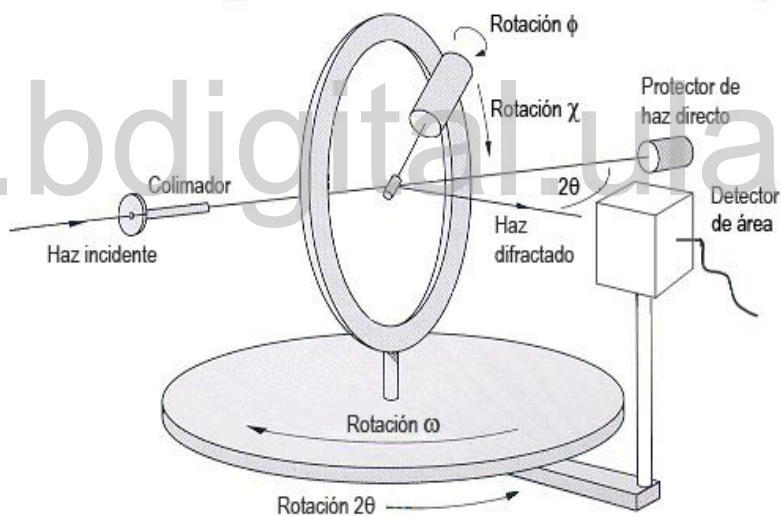


Figura II.14. Difractómetro de rayos-x monocristal.

El cristal se orienta específicamente para lograr que el haz incidente y el haz reflejado para un plano  $hkl$  en particular caiga en el plano ecuatorial de la esfera de Edward; en ese plano se mueve el detector para interceptar el haz reflejado moviéndose alrededor del eje  $2\theta$ . Ahora bien, para lograr llevar el haz reflejado al plano ecuatorial, el cristal se debe mover en los tres ejes eulerianos del goniómetro  $\phi$ ,  $\chi$  y  $\omega$ . En la computadora se registran cientos o miles de reflexiones, precisando para cada una de ellas su posición (índices  $hkl$ ) y sus intensidades  $I_{hkl}$ . Las intensidades de los máximos de

difracción proporcionan información acerca del tipo de átomos que conforman el cristal, así como la disposición en el espacio tridimensional. [25]

## II.8. Determinación y refinamiento estructural, problema de las fases.

Cuando alguno de los planos  $hkl$  del cristal cumple con la condición de Bragg se genera una señal que llega al detector y se registra su respectiva intensidad  $I_{hkl}$ . La intensidad es proporcional al cuadrado del módulo de los factores de estructura  $I_{hkl} \propto |F_{hkl}|^2$ . Los factores de estructura son la descripción matemática de las ondas difractadas y corresponde a la ecuación II.4:

$$\text{Ecuación II.4: } F_{hkl} = \sum_{j=1}^n A_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)}$$

Donde,  $A_j$  es la amplitud de la onda difractada, el término exponencial representa la fase de la onda y contiene información sobre las posiciones  $x, y, z$  de los átomos en el plano difractante, y  $n$  es el número de átomos en la celda unidad. Entonces, si se conoce la amplitud y la fase de los factores de estructuras  $F_{hkl}$ , las posiciones de los átomos se pueden determinar. Sin embargo, durante el experimento de difracción, las fases de las ondas difractadas no se pueden medir, porque no todas las ondas salen al mismo tiempo de los planos de donde son difractadas y la diferencia en tiempo entre los numerosos haces difractados es demasiado pequeño para ser medidos. Esta limitación se conoce como el Problema de las Fases, y la determinación de las fases perdidas es la clave para encontrar una solución estructural de un determinado material cristalino. Para resolver el problema de las fases se procederá a tomar en cuenta la distribución de densidades electrónicas  $\rho(r)$ , que se relaciona con los factores de estructura según la ecuación II.5 [26]

$$\text{Ecuación II.5: } \rho(r) = \frac{1}{V} \sum_{h,k,l=-\infty}^{+\infty} F_{hkl} e^{-2\pi i(hx + ky + lz)}$$

Se han llevado a cabo algunos procesos de resolución de estructuras cristalinas considerando ciertas metodologías, entre estas, los llamados métodos directos, que intentan derivar las fases de los factores de estructura directamente de las intensidades de las ondas observadas a través de relaciones matemáticas. En general la fase y la amplitud de una onda son cantidades diferentes, pero en el caso de la difracción de rayos-x es posible relacionar estas dos cantidades, considerando dos propiedades importantes de la función de densidad electrónica:

- La densidad electrónica es siempre positiva  $\rho(x, y, z) \geq 0$ . (positividad)
- La densidad electrónica está localizada en regiones más o menos esféricas (átomos), estos se conectan como puntos específicos siguiendo criterios de estereoquímica.

Estas dos restricciones limitan el número de posibles soluciones al problema de las fases haciendo posible pescar dentro de las soluciones restantes aquellas que tienen sentido químico, y dentro de ellas, aquella que arroje la mayor probabilidad de ser la correcta al evaluar figuras de mérito propias de los métodos directos.

El desarrollo de los métodos directos fue iniciado por Harker y Kasper, al considerar que cierta información sobre las fases está contenida en las mismas intensidades registradas. Entre 1950-1960, Karle y Hauptman derivaron matemáticamente un conjunto de relaciones entre factores de estructura que les hizo concluir que el problema de las fases puede resolverse si se dispone de suficientes datos. Estos últimos establecieron los conceptos básicos y los fundamentos probabilísticos de los métodos directos, por lo que se hicieron merecedores en 1985 del Premio Nobel en Química. Los modelos obtenidos en la determinación estructural por métodos directos representan una primera aproximación de la estructura real [27]

En la actualidad existen aplicaciones altamente automatizadas para la implementación de los métodos directos, siendo uno de ellos el programa SHELXS. Resuelto el problema de las fases, se genera un modelo, que es una versión cruda de la molécula; por lo tanto, tiene distancias y ángulos de enlaces que pueden estar desviados de los valores reales. El modelo debe ser ajustado o refinado, de manera tal que concuerde con los datos experimentales (intensidades registradas). Este procedimiento lo ejecuta el programa SHELXL. Entonces, el refinamiento estructural consiste en modificar reiterativamente el modelo, comparando factores de estructura  $F_c$  calculados con el de los factores de estructura experimentales  $F_o$  derivados de las intensidades medidas hasta que la diferencia de sus valores cuadráticos sea mínima. La suma se realiza sobre todas las reflexiones  $hkl$ . La cantidad que más comúnmente se minimiza para un refinamiento por mínimos cuadrados viene dada por la ecuación II.6:

$$\text{Ecuación II.6: } D = \sum_{hkl} W_{hkl} |F_o|^2 - k |F_c|^2$$

Donde  $W_{hkl}$  es la función de peso estadístico para una observación dada,  $|F_o|$  y  $|F_c|$  son los factores de estructura observados y calculados, respectivamente. Finalmente,  $k$  es la constante de escala. [28]

El programa SHELXL, utiliza una función de peso estadístico  $W_{hkl}$  que está dado por la Ecuación II.8.4 donde  $(\sigma)$  es la desviación estándar,  $a$  y  $b$  son constantes a refinar.

$$\text{Ecuación II.7: } W_{hkl} = \frac{1}{\sigma^2(F_o^2) + aP^2 + bP}$$

$$\text{Dónde: } P = \frac{[2F_c^2 + \max(F_o^2)]}{3}$$

El grado de concordancia entre el patrón de difracción calculado para el modelo estructural y el registrado experimentalmente se puede evaluar mediante los denominados factores de discrepancia o figuras de mérito,  $R1$ ,  $wR$ , y  $S$ , este último llamado bondad del ajuste.

$$\text{Ecuación II.8: } R1 = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|}$$

$$\text{Ecuación II.9: } wR = \left\{ \frac{\sum_i w_i |(F_o^2) - (F_c^2)|^2}{\sum w_i (F_o^2)} \right\}^{\frac{1}{2}}$$

$$\text{Ecuación II.10: } S = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - f_c^2)^2}{n-P} \right\}^{1/2}$$

Donde  $n$  es el número de reflexiones medidas y  $P$  es el número de parámetros usados en el refinamiento. Se considera que los valores para  $R1$  menores a 5% y para  $wR$  cercano a cero y  $S$  cercano a la unidad, están aceptados como indicadores de que la estructura está resuelta correctamente.

Una vez refinado el modelo y alcanzada la convergencia hacia un mínimo, se analiza la estructura obtenida calculando y estudiando distancias y ángulos de enlace, ángulos torsionales, planos, análisis de interacciones intermoleculares, enlaces de hidrógeno y empaquetamiento cristalino. Para ello, se utilizan los programas PLATON y MERCURY. La representación de la estructura se realiza con el programa DIAMOND 2.1. [28]

## Bibliografía

1. Crowford, F., (1968). Ondas. (2ªEd). Barcelona, España: Reverté.
2. Chen, H., (1983). Theory of electromagnetic waves: a coordinate free approach. New York, USA: McGraw-Hill.
3. Cromer, A., (1998). Física en la ciencia y en la industria. Barcelona, España: Reverté.
4. Davies, A., (2005). An introduction to near infrared spectroscopy. NIR news, vol. 16(7), 9-11.
5. Theophanides, T., (1984). Fourier transform infrared spectroscopy: industrial chemical and biochemical applications. (1ªEd). Dordrecht, Países Bajos: D. Reidel Publishing Co.
6. Browning, D., (1971). Espectroscopia. Barcelona, España: Toray-Masson.
7. Carey, F., Giulian, R., (2014). Química orgánica. México, D.F.: McGraw-Hill.
8. Conley, R., Calderon, J., Avendaño, R., (1979). Espectroscopia Infrarroja. Madrid: Editorial Alhambra, S.A.
9. Fornaro, T., Burini, D., Biczysko, M., Barone, V., (2015). Hydrogen-Bonding Effects on Infrared Spectra from Anharmonic Computations: Uracil–Water Complexes and Uracil Dimers. J. Phys. Chem. A., vol. 119(18), 4224–4236.
10. Walter, H. (1979). Solid state theory. New York, USA: Dover Publicatións.
11. Sands, D., (1977). Introducción a la Cristalografía. España: Editorial Reverté S. A.
12. Hannay, N. (1971). Química del estado sólido. Madrid, España: Editorial Alhambra.
13. Díaz, G., Delgado, J., (1992). Notas sobre Simetría y Difracción en Cristales. Mérida, Venezuela: Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Laboratorio de Cristalografía.
14. Amigó, J., Briansó, J., Briansó, M., Coy, R., Soláns, J., (1981): Cristalografía. Madrid, España: Rueda
15. Bazán, J., (1984). Química de sólidos. Washington, USA: Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos, Programa Regional de Desarro Científico y Tecnológico.

16. Amigo, J., (2005). Nociones de cristalografía básicas para el método de Rietveld. Valencia, España: Departamento de geología universidad de valencia.
17. Derek, J., Kleinpoppen, H., Watson, L., (1981). Inner-shell and x-ray physics of atoms and solids. New York, USA: Springer.
18. Snyder, R., Jenkins, R. (1996). Introduction to X-Ray Powder Diffractometry. Estados Unidos: John Wiley & Sons, Inc.
19. Bragg, W, H., Bragg, W, L., (1913). The reflection of X-rays by Crystals. Proceedings of the Royal Society of London, Series A, vol. 88, 428-438.
20. Hammond, C. (2009). The basics of crystallography and diffraction. New York, USA: Oxford University Press.
21. Cortes, H., Martínez, P., Valencia, H., (2006). Fundamentos de Cristalografía. Armenia, Colombia: Elizcom.
22. Mora, A., (2005). Arquitectura de las Moléculas. Mérida, Venezuela: Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química. Universidad de Los Andes.
23. Cobas, L., Fuentes, M., (2008). La relación estructura-simetría-propiedades en cristales y policristales. México: Reverté
24. Willis, B., Arndt, U., (1966). "Single crystal diffractometry"., Inglaterra, Cambridge: Monografías de Cambridge en física.
25. Vainshtein, B. (1994). Modern crystallography. (2°Ed). Moscú: Springer.
26. Nava, J., (2014). El problema de las fases en cristalografía. Gaceta de la RSME, Vol. 17 (4),705–715.
27. Sheldrick, G., Moras, D.; (1992). Crystallographic Computing. Oxford, UK: University Press.
28. Karle, J., (1950). The phases and magnitudes of the structures factors. Acta Cryst. 3, 181-18

## Capítulo III: Parte experimental. Síntesis y caracterización.

### III.1. Síntesis y cristalización del cristal multicomponente ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico: ácido trifluoroacético.

El cristal en estudio se preparó mezclando en solución acuosa, cantidades estequiométricas del ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico (C4AM) comercial (Aldrich 95%) con ácido trifluoroacético (TFA) comercial (Aldrich 99%) en una relación 1:1. Se pesaron 3,75 g (50 mM) de C4AM y midieron 4 mL (50 mM) de TFA. Se tomó en consideración la solubilidad de ambos componentes utilizando la mínima cantidad de solvente (agua) 5mL. La solución resultante se selló con papel parafinado, al cual se le abrió un pequeño agujero para permitir la evaporación lenta del solvente. Al cabo de 3 semanas, se observaron en el recipiente pequeños cristales ( $\approx 0,5$  mm en su mayor dimensión) con forma de agujas. En la figura III.1 se muestra el mecanismo de reacción ácido-base que ocurre para la formación del cristal.

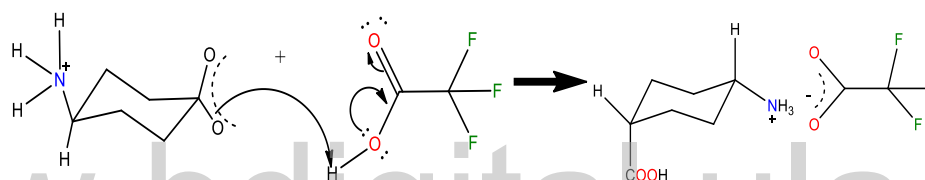


Figura III.1. Mecanismo de reacción ácido base de formación del Trifluoroacetato de cis-4-carboxiciclohexanaminio.

El mecanismo es sencillo, y consiste en el ataque nucleofílico de un par de electrones del grupo carboxilato del aminoácido Cis-4-aminociclohexanocarboxílico, el cual abstrae un protón del ácido trifluoroacético actuando como base de Lewis; seguidamente, los pares de electrones libres del oxígeno entran en resonancia con el carbonilo en el TFA generando un anión, el cual es estabilizado por efecto inductivo del grupo trifluorometilo en dicha estructura. Este mecanismo justifica la clasificación de este material como una sal. A continuación en la tabla III.1 se resumen las características de los componentes y de la sal obtenida

Tabla III.1. Características de los componentes.

Compuesto	Color	Peso molecular	Morfología	Punto de fusión o ebullición
Cristal multicomponente	Blanco	257,21	agujas	188-189°C
C4AM	blanco	143,18	polvo	Punto de fusión 299-301°C
TFA	incoloro	114,02	Líquido	Punto de ebullición 72.4°C

### III.2. Análisis por Espectroscopia Infrarroja con Transformadas de Fourier.

*Estudio de la estructura cristalina y molecular de la sal formada por el ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico y el ácido trifluoroacético, empleando difracción de rayos-x.*

El estudio Infrarrojo con Transformadas de Fourier del cristal multicomponente en estudio se llevó a cabo en un equipo Frontier FT-IR 88167, perteneciente al Laboratorio de Cinética y Catálisis de la Facultad de Ciencias de La Universidad de Los Andes. Se mezcló en un mortero de ágata 0,0049g del material en estudio con 0,1020g de KBr; luego, esta mezcla se comprimió en una prensa hidráulica a 15000 psi generando la pastilla a analizar.

Como el objetivo de este estudio es preparar un cristal multicomponente, es de esperar que el espectro infrarrojo del material de síntesis contenga señales de ambos reactivos de partida por ello es conveniente analizar los espectros IR de los reactivos. En la figura III.2 <sup>[1]</sup> se muestra el espectro infrarrojo del TFA, tomado en película líquida y reportado en la base de datos SDDBS de compuestos orgánicos, el cual se comparó con los espectros del ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico tomado en pastilla de KBr figura III.3 <sup>[2]</sup> reportado de igual manera en la base de datos SDDBS y el espectro de la sal obtenida figura III.4

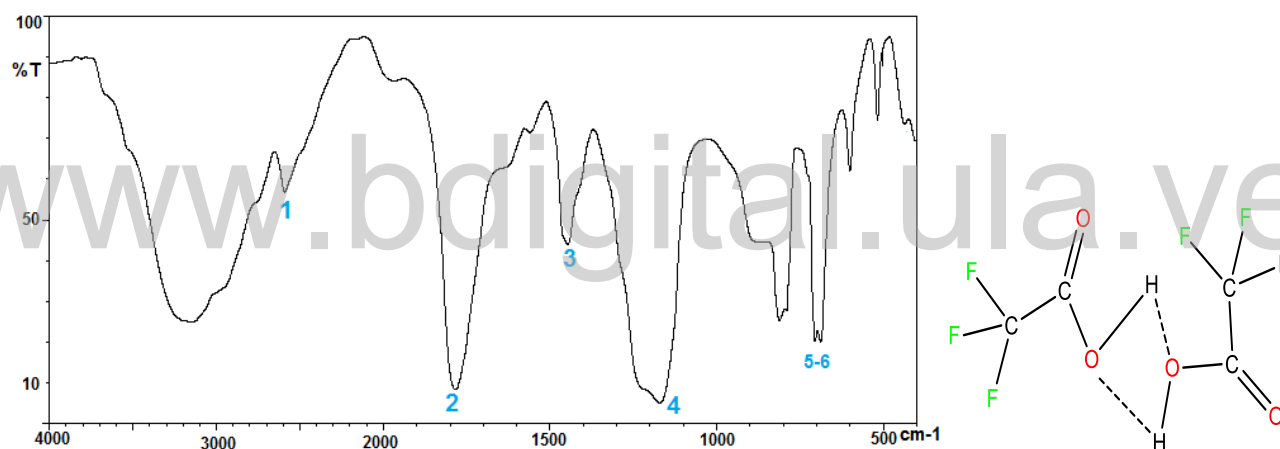


Figura III.2. Espectro infrarrojo del ácido trifluoroacético en película líquida y su diagrama molecular

Tabla III.2. principales bandas de absorción del reactivo ácido trifluoroacético TFA

Banda	$\nu$ cm <sup>-1</sup>	Asignación
1	2969	Tensión OH en un grupo OH...H
2	1783	Tensión C=O
3	1447	Tensión C-O
4	1170	Tensión C-F
5	706	Deformación simétrica C-F
6	689	Deformación asimétrica C-F

De acuerdo al espectro IR mostrado en la figura III.2 del ácido trifluoroacético, se logra observar una banda ancha entre 3000 y 3500 cm<sup>-1</sup> correspondiente a la tensión O-H, del grupo ácido

carboxílico. Asociado a esta banda ancha se observa un hombro correspondiente a la tensión O-H, formando un puente de hidrógeno intermolecular a  $2689\text{ cm}^{-1}$  etiquetada como (1), ver diagrama molecular figura III.2. Seguidamente se observa la banda (2) más intensa del espectro, a  $1783\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde a la tensión del grupo carbonilo en el dímero  $\alpha$ -halogenado según el diagrama molecular de la figura III.2, la cual presenta desplazamiento hipsocrómico <sup>[4]</sup> del rango  $1740\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$  f, <sup>[3]</sup> debido al efecto inductivo (-I) de los átomos de flúor adyacentes. Adicionalmente, se asigna la banda (3) de  $1447\text{ cm}^{-1}$  a la tensión C-O, un poco alejada del rango  $1440\text{-}1210\text{ cm}^{-1}$  m, por el efecto inductivo antes mencionado. La banda (4) la cual es asignada como vibración de tensión C-F del grupo trifluorometilo a  $1170\text{ cm}^{-1}$  finalmente las bandas (5) y (6) a  $706$  y  $689\text{ cm}^{-1}$  son las deformaciones del enlace C-F.<sup>[3-4]</sup> las bandas se encuentran enlistadas en orden decreciente de número de onda en la tabla III.2

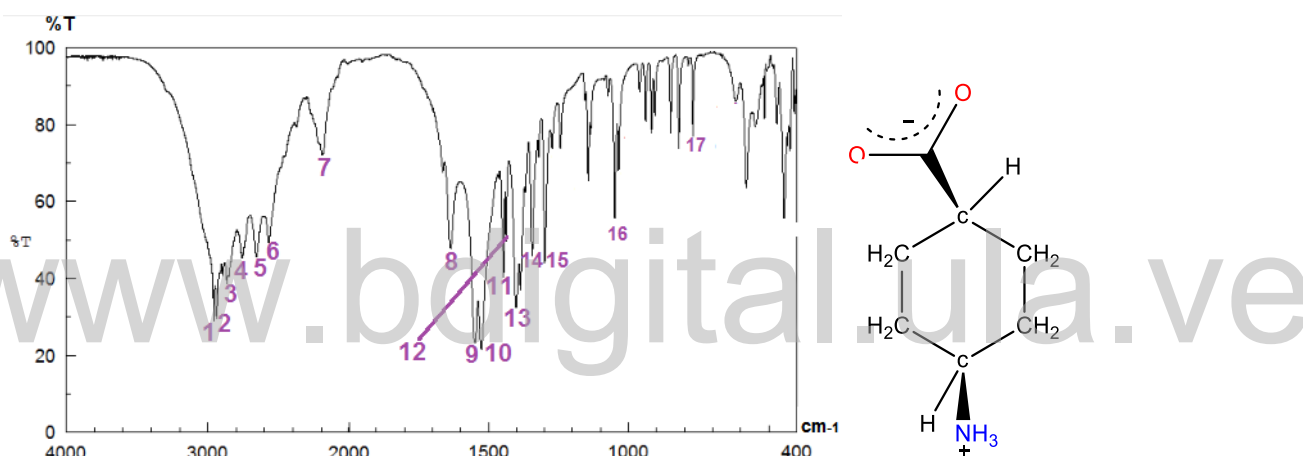


Figura III.3 Espectro del aminoácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico en pastillas de KBr y diagrama molecular

Tabla III.3 Principales bandas de absorción del reactivo de partida ácido cis4aminociclohexanocarboxílico C4AM

Banda	$\nu\text{ cm}^{-1}$	Asignación	Banda	$\nu\text{ cm}^{-1}$	Asignación
1	2959	Tensión NH	9	1548	Tensión C=O
2	2939	Tensión CH amino	10	1526	flexión simétrica NH
3	2865	Tensión CH <sub>2</sub> asimétrica	11	1446	Tensión asimétrica CO
4	2757	Tensión CH <sub>2</sub> simétrica	12	1437	Deformación asimétrica CH <sub>2</sub>
5	2658	Tensión CH carboxilato	13-	1402	Tensión C-O simétrico 2 picos
6	2570	Sobretono amino	14	1386	Tensión C-O simétrico 2 picos
7	2191	Sobretono amino	15	1344	Deformación simétrica CH <sub>2</sub>
8	1635	flexión asimétrica NH	16	1049	Tensión C-N

En virtud del espectro IR de la figura III.3, cuyas bandas de absorción están resumidas en la tabla III.3, el aminoácido de partida se encuentra en forma zwitteriónica ya que no aparecen las bandas

características de tensión N-H para aminas primarias (R-NH<sub>2</sub>), cuya vibración asimétrica está en el rango de 3550-3300 cm<sup>-1</sup> que generalmente aparece como un doblete. Asimismo, no aparece la vibración simétrica de este grupo en el rango 2780-2400 cm<sup>-1</sup>. En cambio, si aparece la tensión N-H de sales de amonio primarias (R-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) que posee una banda de tensión con intensidad fuerte en 2959 cm<sup>-1</sup> etiquetada como (1) en el espectro. También aparecen los sobretonos característicos de este grupo en 2570 cm<sup>-1</sup> (6) y 2191 cm<sup>-1</sup> (7), y sus bandas de flexión asimétrica y simétrica a 1635 cm<sup>-1</sup> (8) y 1526 cm<sup>-1</sup> (10). Mientras que la banda de tensión C-N de ese grupo está a 1049 (16) cm<sup>-1</sup>. [3-4-5]

Por otro lado, la señal de tensión del enlace O-H del grupo ácido carboxílico en la region 3600-3200cm<sup>-1</sup> está ausente. El grupo carboxilato COO<sup>-</sup> del aminoácido se hace presente con dos bandas intensas asociadas a la tensión asimétrica del enlace C-O a 1446 cm<sup>-1</sup> (11) y su tensión simétrica con dos picos intensos a 1402 cm<sup>-1</sup> (13) y 1386 cm<sup>-1</sup> (14) [6]. Debido a la deslocalización de carga del ion carboxilato la banda de enlace C=O no desaparece completamente, sino que sufre un desplazamiento batocrómico [5] ubicándose a 1548 cm<sup>-1</sup> (9). Esto concuerda con los estudios realizados en el aminoácido puro C4AM publicado por Mora y colaboradores (2004), llevados en conjunto entre los grupos de Cristalografía y Dinámica Molecular de la Universidad de Los Andes. [6-7]

Finalmente, el espectro también muestra las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo metileno -CH<sub>2</sub> a 2865 cm<sup>-1</sup> (3) y 2757 cm<sup>-1</sup> (4), además de sus deformaciones asimétrica a 1437(12) y simétrica a 1344 (15). Además, se observa la tensión de los grupos metinos -CH, uno unido al mismo carbono que el grupo amino, a 2939 cm<sup>-1</sup> (2), y el otro unido al mismo carbono que el grupo carboxilato, a 2658 cm<sup>-1</sup> (5). [3-4-5]

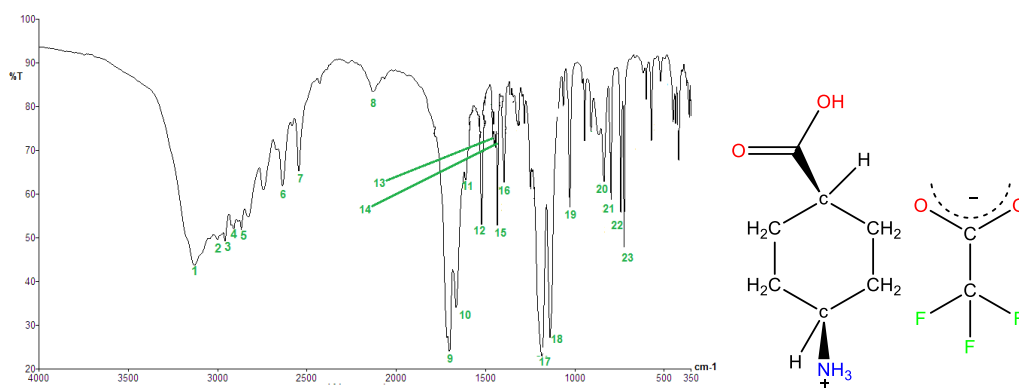


Figura III.4. Espectro Infrarrojo de la sal Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio en pastillas de KBr

Tabla III.4. Bandas de absorción del espectro de la sal Trifluoroacetato cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.

Banda	$\nu$ cm <sup>-1</sup>	Asignación	Banda	$\nu$ cm <sup>-1</sup>	Asignación
-------	------------------------	------------	-------	------------------------	------------

1	3130	Tensión O-H	12	1522	Deformación asimétrica CH <sub>2</sub>
2	3000	Tensión N-H	13	1460	Tensión C-O asimétrico
3	2958	Grupo metino C-H	14	1444	Tensión C-O ácido carboxílico
4	2909	Tensión asimétrica CH <sub>2</sub>	15	1360	Deformación simétrica CH <sub>2</sub>
5	2867	Tensión simétrica CH <sub>2</sub>	16-	1433	Tensión C-O simétrico 2 picos
6	2742	Grupo metino C-H	17	1396	Tensión C-O simétrico 2 picos
7	2636	Sobretono amino	18-	1183-	Tensión F-C
8	2545	Sobretono amino	19	1139	Tensión F-C
9	1703	Tensión C=O	20	1065	Tensión C-N
10	1665	flexión N-H asimétrica	21-22	796-837	Deformación asimétrica CF
11	1610	flexión N-H simétrica	23-24	724-743	Deformación simétrica CF

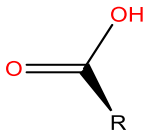

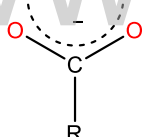
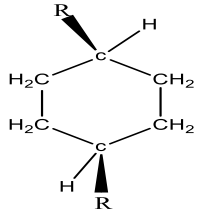
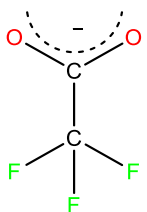
En la figura III.4 se muestra el espectro IR del compuesto en estudio y su diagrama molecular y en la tabla III.4 se resumen las bandas identificadas en él. De acuerdo a los espectros infrarrojos de los reactivos de partida, la señal ancha entre 3100-3500cm<sup>-1</sup> del ácido trifluoroacético desaparece, lo que evidencia la desprotonación del ácido formándose un anión trifluoroacetato. Las tensión C-O asimétrica del carboxilato aumenta a 1460 (13) y los picos de la tensión simétrica de este grupo funcional de igual manera aumentan a 1433 (16) y 1396 (17) por efecto inductivo de los flúor, lo que sustenta la desprotonación del TFA. En la región donde se ubican la tensión C-F se logran diferenciar dos bandas, una a 1183cm<sup>-1</sup>(18) y la otra a 1139cm<sup>-1</sup>(19), lo cual indica que los enlaces C-F están en ambientes químicos distintos; así mismo, las deformaciones asimétricas de este enlace se ubican a 797cm<sup>-1</sup> y 837cm<sup>-1</sup> (21-22) y la deformación simétrica C-F se ubica a 743cm<sup>-1</sup> 724cm<sup>-1</sup> (23-24), el de menor número de onda posiblemente esté involucrado en un enlace de hidrógeno. [3-4-5]

La banda característica de 3130 cm<sup>-1</sup>(1) es asignada como la tensión O-H de un ácido carboxílico. La banda a 2742 cm<sup>-1</sup>(6) corresponde a la tensión del grupo metino C-H compartiendo carbono con el ácido carboxílico. La banda fuerte a 1703 cm<sup>-1</sup>(9) indica un carbonilo de un grupo ácido carboxílico sin desprotonar en el aminoácido. La banda a 1444cm<sup>-1</sup>(14) corresponde a la tensión C-O de un ácido carboxílico

La banda de 3000 cm<sup>-1</sup> (2) es atribuida a la tensión N-H de una sal de amonio primaria que coincide con la banda del C4AM. Esta banda aumenta su intensidad por la presencia del grupo ácido carboxílico en su estructura, y la anchura de la banda es atribuible a posibles enlaces de hidrógeno. Además, se observan los sobretonos de este grupo a 2636 cm<sup>-1</sup> (7) y 2545 cm<sup>-1</sup> (8), coincidiendo el aumento en el número de onda por efecto inductivo del grupo COOH. Las flexiones asimétricas y simétricas del grupo amino en la sal se ubican, de igual manera, a mayor número de onda, a 1665 cm<sup>-1</sup> (10) y 1610 cm<sup>-1</sup> (11) respectivamente así como la tensión C-N a 1065 cm<sup>-1</sup>(19)<sup>27</sup>. La tensión C-H del metino que comparte carbono con el grupo amino aumento a 2958cm<sup>-1</sup> (3) por efecto inductivo. [3-4-5-6]

En el anillo ciclohexano se evidencia el aumento de las bandas CH<sub>2</sub>: tensión asimétrica y simétrica, 2909 cm<sup>-1</sup>(4) y 2867cm<sup>-1</sup>(5), así mismo de sus deformaciones asimétrica a 1522 cm<sup>-1</sup> (12) y simétrica a 1360 cm<sup>-1</sup> respectivamente, por la presencia de un ácido carboxílico sin desprotonar en su estructura. En resumen, las bandas de los reactivos precursores aparecen en el compuesto en estudio y se desplazan de sus posiciones originales, la anchura de las bandas indica una posible interacción mediante enlaces de hidrógeno, la estructura de este material se determinará por difracción de rayos-X. Los desplazamientos de las bandas se resumen en la tabla III.5 y los tres espectros se muestran en la figura III.5<sup>[3-4-5-6-]</sup>

Tabla III.5. Desplazamiento de las bandas en el infrarrojo para los reactivos de partida TFA y C4AM , y del nuevo material, Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio

Grupo funcional	Enlace y tipo de vibración	Rango	TFA	C4AM	CRISTAL MULTICOMPONENTE
	Tensión O-H	3300-2500 d	2689	ausente	3130
	Tensión C=O	1740-1650 f	1783	1548	1703
	Tensión C-O	1440-1210 m	1447	1299	1444
	Tensión N-H	3000-2700 m	ausente	2959	3000
	Sobretonos NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	2500 y 2000 d	ausente	2570 y 2191	2636 y 2545
	Flexión N-H asimétrica	1625-1560 m	ausente	1635	1665
	Flexión N-H simétrica	1550-1505 m	ausente	1526	1610
	Tensión C-N	1090-1070 d, m	ausente	1049	1065
	Tensión C-O asimétrico	1695-1540 f	ausente	1446	1460
	Tensión C-O simétrico 2 a 3 picos	1440-1300 f	ausente	1402 1386	1433 1396
	Tensión simétrica CH <sub>2</sub>	2870 2840 m	ausente	2757	2828
	Tensión asimétrica CH <sub>2</sub>	2940-2915 m	ausente	2865	2867
	Tijera CH <sub>2</sub>	1480-1400 m	ausente	1437	1522
	Aleteo CH <sub>2</sub>	1306-1303 m	ausente	1344	1360
	Tensión C-H	2900-2880 m	ausente	2938 Y 2658	2958 Y 2742
	Tensión F-C	1400-1000 f	1170	ausente	1183 1139
	Deformación simétrica CF	680-590 m	706	ausente	796 837
	Deformación asimétrica CF	610-440 m	689	ausente	724 743

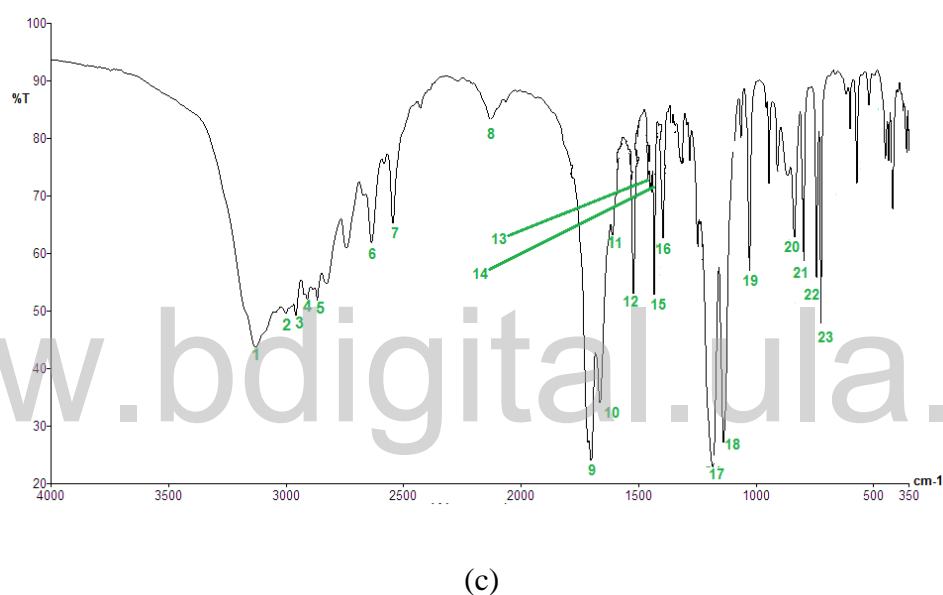
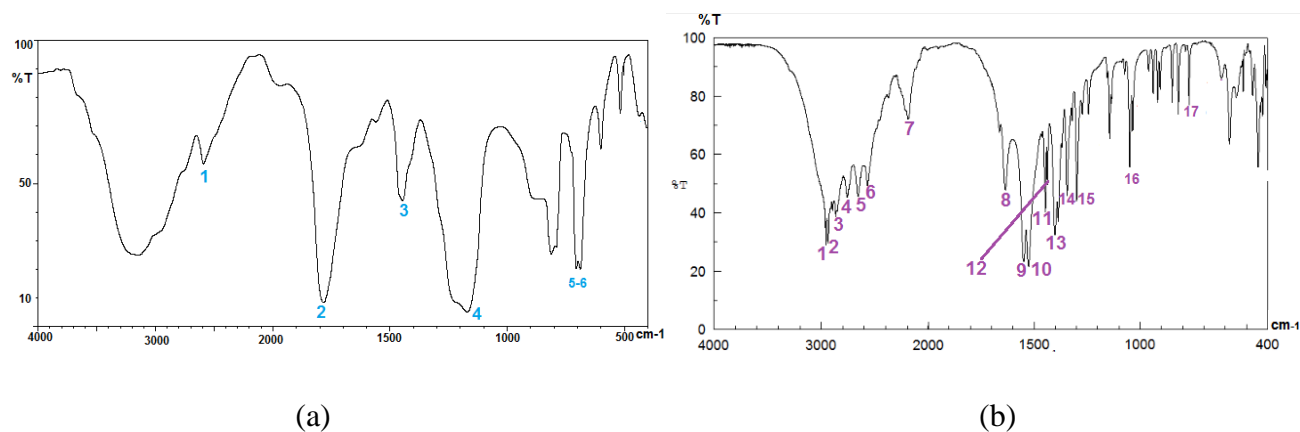


Figura III.5. Espectros Ir de los compuestos de partida a) ácido trifluoroacético b) ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico zwitteriónico y c) cristal multi-componente en estudio.

### III.3. Selección del cristal.

Para determinar la calidad de los cristales de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio se utilizó un microscopio óptico con luz polarizada (ver figura. III.6 a)). Se tomó en cuenta que los cristales no presentaran fisuras, conglomerados e incrustaciones de otros materiales. Además, el cristal escogido no estuviera maclado, es decir, que no presentara crecimiento en más de una dirección. También se consideró el tamaño apropiado del cristal (no superior a 0.5mm). Una vez seleccionado el cristal, se fijó con pegamento de secado rápido en el extremo de una fibra delgada de vidrio de 15mm de largo y de grosor cercano al tamaño del cristal, el cual estaba previamente montado sobre un cilindro perforado de bronce.

De esta manera, el cristal puede ser montado en la cabeza goniométrica del difractómetro, tal como se muestra en la figura III.6 b). Luego, se realiza el proceso de alineación del cristal en el centro óptico del goniómetro. Finalmente, se determinan los parámetros preliminares de la celda unidad y se procede a la toma de datos de intensidad.

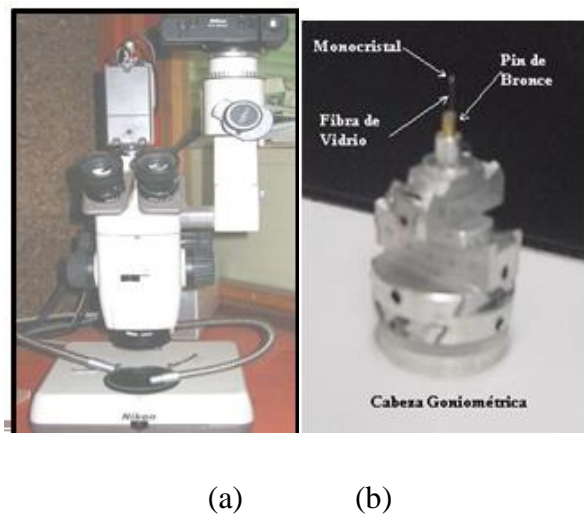


Figura III.6 (a). Microscopio NIKON con luz polarizada del Laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes. (b) Montaje del cristal en la cabeza goniométrica del difractómetro.

#### III.4. Toma de datos de intensidad del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.

Para la toma de datos de intensidad del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio se utilizó el difractómetro Bruker Smart Apex II, con detector CCD a temperatura ambiente con radiación de  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$ ), como se muestra en la imagen III.7.,



Figura III.7. Difractómetro Bruker Smart Apex II con detector CCD perteneciente al Centro de Investigación en Ciencias Aplicadas y Tecnología Avanzada (CICATA) del Instituto Politécnico Nacional de México.

### III.5 Determinación y refinamiento de la estructura cristalina del cristal multicomponente.

Para realizar la determinación estructural se siguen los pasos del esquema correspondiente a la figura III.8 mostrada a continuación:

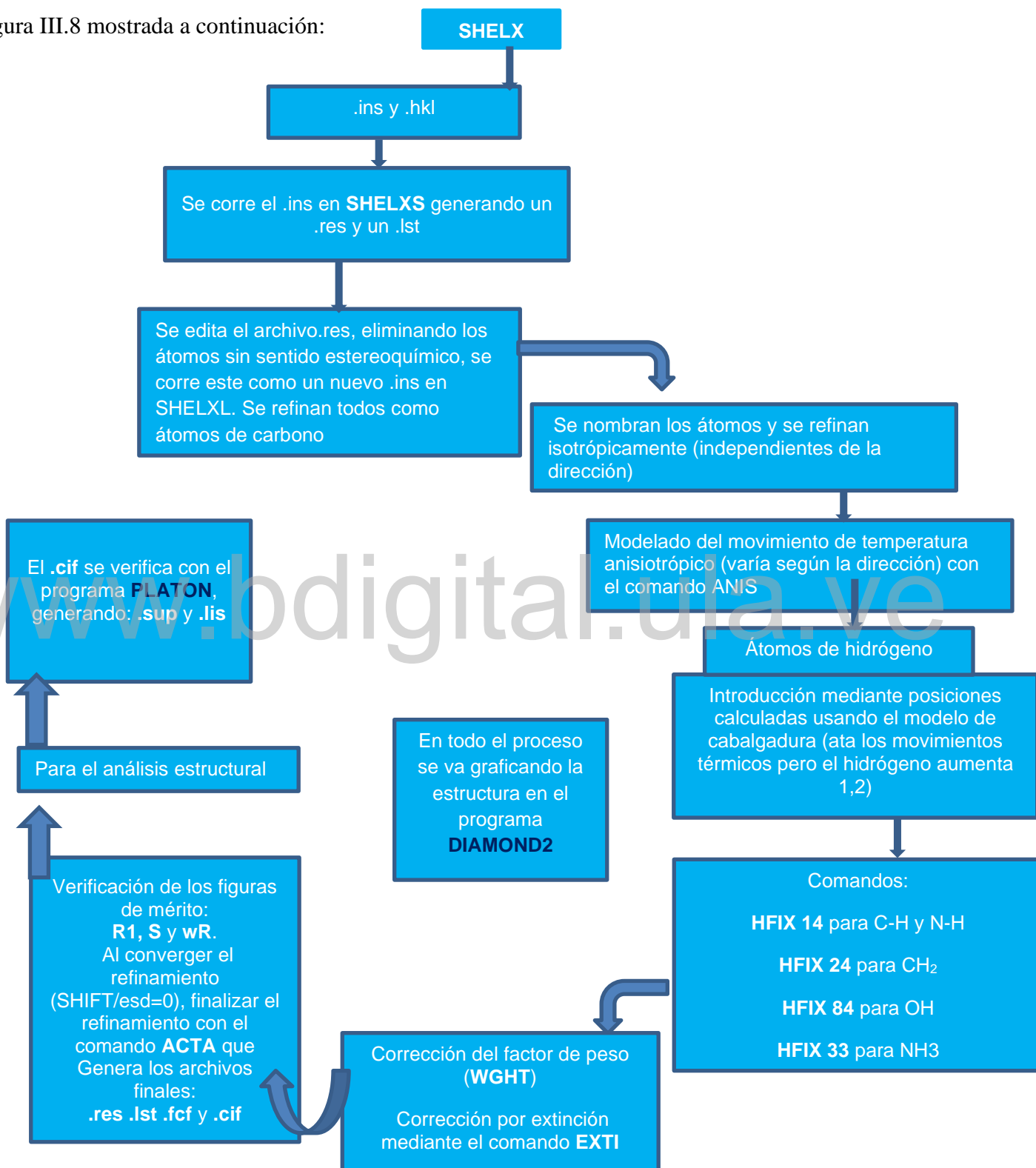
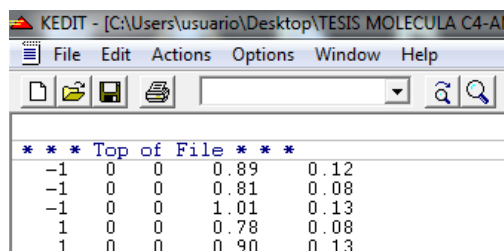


Figura III.8 resolución y refinamiento por mínimos cuadrados de la estructura usando el paquete cristalográfico SHELX.

El diagrama de la figura III.7 explica en detalle los pasos a seguir en la resolución y refinamiento por mínimos cuadrados de la estructura usando el paquete cristalográfico SHELX<sup>[8-10-11]</sup>. Se realizó la determinación estructural empleando una rutina de métodos directos en el programa SHELXS.

En las figura III.8 se muestra una porción del archivo *hkl*. Este archivo contiene de izquierda a derecha los valores *h*, *k*, *l*,  $F^2$  (intensidad) y  $\sigma$  (error).



* * * Top of File * * *				
-1	0	0	0.89	0.12
-1	0	0	0.81	0.08
-1	0	0	1.01	0.13
1	0	0	0.78	0.08
1	0	0	0.90	0.13

Figura III.9. Parte del documento .hkl visto con el programa Kedit.

En el archivo de instrucciones .ins se encuentran los datos cristalográficos que arroja el difractor. Los comandos se escriben con cuatro letras mayúsculas al inicio de cada línea del archivo. En la fila CELL se coloca la longitud de onda de la radiación utilizada, en este caso,  $\text{MoK}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ; seguido de los parámetros de la celda unidad *a*, *b*, *c* y los ángulos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . En la fila ZERR se coloca el número de moléculas en celda unidad, *Z*, seguido de los errores estándar de los parámetros de celda. La línea de comando LATT hace referencia al tipo de celda en este caso 1 que se trata de una celda primitiva centrosimétrica. UNIT es el número de átomos de cada tipo en la celda unidad. SIZE hace referencia al tamaño del cristal analizado. Seguidamente tenemos la temperatura a la que se realizó la difracción, la instrucción TREF activa la rutina de métodos directos y HKLF 4 el formato en el que el programa lee los datos experimentales suministrados en el archivo .hkl. El archivo .ins se muestra en la Figura III.9.

```

* * * Top of File * * *
TITL c_4am_TFA in P-1 #2
REM reset to P-1 #2
CELL 0.71073 6.4058 9.0161 10.7473 71.4579 75.0985 85.9318
ZERR 2 0.0017 0.0028 0.0033 0.0091 0.0088 0.009
LATT 1
SFAC C
UNIT 40
SIZE 0.036 0.1 0.573
TEMP 23.5
TREF

HKLF 4
END
* * * End of File * * *

```

Figura III.10. Vista del archivo .ins originado por el difractor visto con el programa Kedit

Una vez que se corre el archivo .ins en el programa SHELXS, se generan dos archivos con extensión .res .lst. En el archivo .lst se obtiene un resumen de los progresos de la determinación de la estructura. En una primera etapa, se hace la reducción de la data; es decir, se midieron 24.472 reflexiones, y el conjunto se redujo a 2.317 reflexiones únicas de las cuales 1.681 eran observadas según el criterio establecido por el programa, donde la intensidad emitida por cada reflexión debe ser por lo menos dos veces mayor que el error  $\sigma$  de la medida para dicha intensidad ( $I_o = |F_o|^2$ ;  $F_o > 2\sigma(F_o)$ ), donde  $F_o$  es el factor de estructura observado y  $\sigma(F_o)$  es el error en la medida.

Además de un mapa de densidad electrónica con la mejor figura de mérito combinada (CFOM), el cual, da una primera idea de cómo pueden estar dispuestos los átomos de la molécula bajo estudio. Este mapa muestra una serie de picos de intensidad que vienen representados por números (átomos). La conectividad de estos puntos en el mapa usando criterios estereoquímicos, es decir distancias y ángulos adecuados, reproducen el esqueleto de la molécula. Parte de este archivo se puede observar en la Figura III.10.

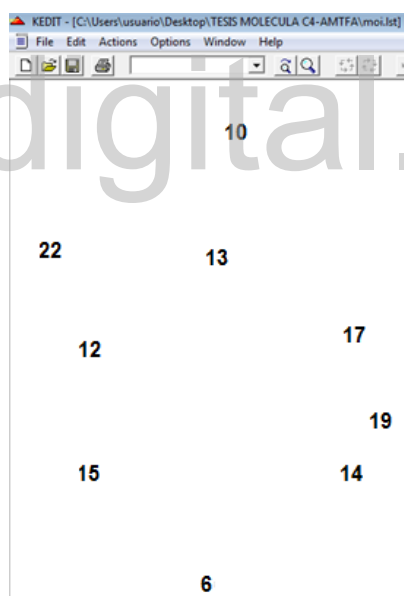


Figura III.11. Parte del mapa de densidades de Fourier visto mediante el programa KEDIT.

Tabla III.6 parte de los datos generados en el archivo .lst para interpretar el mapa de densidades de Fourier

Átomo	Intensidad	x	y	z	SOF	Altura	Distancia	Angulo
6	275	0,3258	0,2447	0,7616	1	2,18	14 1,485 15 1,480	109,7

En la figura III.11 se ubica el punto correspondiente al átomo 6. En la tabla de conectividad III.5.1 se enlistan las distancias con los dos átomos más cercanos al átomo 6, en este caso 14 y 15, además del ángulo que se forma entre ellos. De esta manera, se construye el esqueleto molecular que el programa propone como solución. En la figura III.5.4 se nota la forma de un anillo ciclohexano, pero se hace evidente que el átomo 19, deberá ser eliminado de la lista de átomos del archivo .res por no tener sentido estereoquímico, Una vez depurado el modelo, se procede a refinarlo mediante mínimos cuadrados. Luego, se renombra el archivo .res como archivo .ins corriendo el primer ciclo de refinamientos en el programa SHELXL. El comando para iniciar el refinamiento por mínimos cuadrados es L.S. seguido del número de ciclos a ejecutar, en este caso se escogieron diez ciclos. En cada refinamiento con este programa, se produce un nuevo par de archivos .res. y .lst, se edita el .res y se nombra como .ins para la nueva corrida. Cabe destacar que el archivo *hkl* es el mismo siempre pero debe coincidir con el nombre del respectivo .ins a refinar. En cada ciclo de refinamiento se evalúan las figuras de mérito:  $R_1$  y  $wR$  sea lo más próximo a 0 y  $S$  sea 1.

En el primer ciclo, se refinaron las coordenadas fraccionarias de los átomos, asumiendo que todos ellos eran átomos de carbono arrojando los siguientes parámetros de confiabilidad:  $R_1=0,2158$ ,  $wR=0,5867$  y  $S=4,792$  (sin restricciones). En el siguiente ciclo, se realizó un análisis de distancias y ángulos de enlace con el fin de identificar todos los átomos no hidrógeno de la unidad asimétrica. La asignación adecuada de los átomos no hidrógeno en el esqueleto molecular del Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio arrojó valores de confiabilidad:  $R_1=0,1814$ ,  $wR=0,5148$  y  $S=4,004$ . Seguidamente, se realizó el refinamiento anisotrópico de estos átomos, utilizando el comando ANIS, arrojando los valores de confiabilidad:  $R_1=0,1059$ ,  $wR=0,3380$  y  $S=2,448$ .

En la siguiente etapa del refinamiento, se calcularon las posiciones de los átomos de hidrógeno con las instrucciones HFIX, la cual deja a las coordenadas del hidrógeno “cabalgando” sobre el átomo de carbono al que se encuentra unido, haciendo que se aplique los mismos cambios en las coordenadas de ambos átomos después de cada ciclo de refinamiento. Esta instrucción también aplica una restricción al movimiento térmico isotrópico del hidrógeno fijando su valor a 1.2 veces el valor del factor de temperatura isotrópico del átomo de carbono al que está unido. Para los grupos  $CH_2$  ( $sp^3$ ), se empleó la instrucción HFIX 23, para el grupo  $NH_3^+$  el comando HFIX 33, para el grupo C-H ( $sp^3$ ) el comando HFIX 13, para el hidrógeno del grupo O-H el comando HFIX 83. Este refinamiento arrojó las figuras de mérito:  $R_1=0,749$ ,  $wR=0,2438$  y  $S=1,746$ . Finalmente, se ajustó la escala de pesos WGHT y se corrigió por extinción con el comando EXTI. Al lograr la convergencia, es decir para todos los parámetros refinados no hay cambios de un ciclo para otro (

SHIFT/esd=0), se registraron las figuras de mérito finales:  $R_1 = 0,724$ ,  $wR = 0,2041$  y  $S = 1,045$ . En la tabla N°III.5.2 se resumen los datos finales del refinamiento. En el refinamiento final se emplea el comando ACTA que genera 4 archivos: .res, lst, y dos nuevos archivos, .cif y .fcf. El .cif se corrió con el programa Platón (versión 9.3) [9] con la finalidad de hacer un análisis geométrico de la estructura y este programa genera dos nuevos archivos, .sup y .lis, en los cuales se encuentra condensada toda la información geométrica del compuesto como ángulos de enlace, planos, etc. en las tablas III.7 y III.8 se enlistan los datos cristalográficos más relevantes del compuesto.

Tabla III.7. Datos cristalográficos del estudio difractométrico de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.

Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (No. 2)
Fórmula molecular	$C_7H_{14}NO_2 \cdot C_2F_3O_2$
Peso fórmula (u.m.a)	257,21
a (Å)	6,4058 (17)
b (Å)	9,016(3)
c (Å)	10,747(3)
$\alpha$	71,458(9)
$\beta$	75,099(9)
$\gamma$	85,932(9)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	568,6(3)
Z	2
Densidad (calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	1,502
Mu(MoKa) [ /mm ]	0,146
F(000)	268
Tamaño del cristal [mm]	0,04 x 0,10 x 0,57
Temperatura (K)	297
Radiación de Mo K $\alpha$ 1, longitud de onda (Å)	0,71073
2 $\theta$ min - 2 $\theta$ max	3,3 – 26,4
Reflexiones totales	24,472
Reflexiones únicas	23,17
Reflexiones observadas intensidad	1.681
R interno R(sigma)	0,049 0,0242
Min. Y máx. índices hkl	-7:7 h ; -11:11 k ; -13:13 l
$R_{int} = \frac{\sum  F_0^2 - \langle F_0^2 \rangle }{\sum F_0^2}$	$R_\sigma = \frac{\sum \sigma(F_0^2)}{\sum F_0^2}$

Tabla III.8. Figuras de mérito obtenidos para el refinamiento del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-amino.

Determinación	SHELXS-02. Métodos Directos
Refinamiento	SHELXL-02. Mínimos Cuadrados
Nº Datos/ Nº Parámetros	2317/156
R1	0,0724
wR	0,2041
S	1,045
Densidad electrónica residual máxima, $\Delta\rho_{\text{Max}}/\text{e}\text{\AA}^{-3}$	0,83
Densidad electrónica residual mínima, $\Delta\rho_{\text{Min}}/\text{e}\text{\AA}^{-3}$	-0,48

### III.6. Análisis de la estructura molecular del cristal multicomponente.

El cristal multicomponente se nombró como trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-amino, por las bandas encontradas en el análisis de su espectro IR y los resultados del análisis difractométrico. Queda en evidencia que este nuevo material es una sal, la cual cristaliza en un sistema triclinico, en un grupo espacial  $P\bar{1}$  (No. 2), centrosimétrico, con 2 unidades fórmula por celda unidad ( $Z=2$ ).

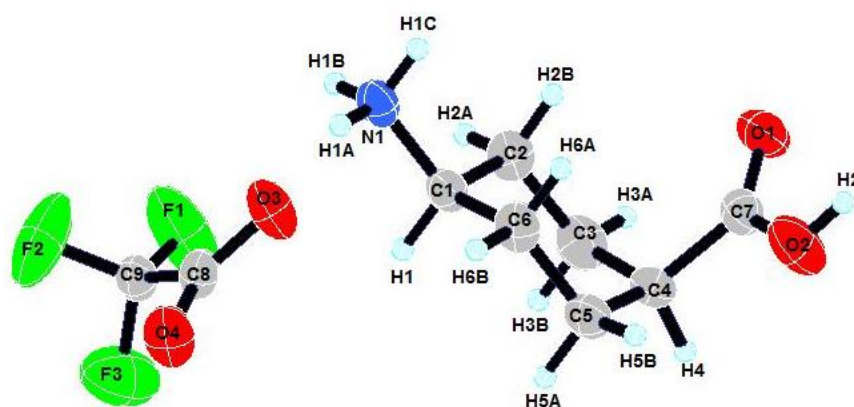


Figura III.12. Unidad asimétrica de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-amino mostrando el etiquetado de los átomos y los elipsoides de desplazamiento térmico al 50% de probabilidad.

La unidad asimétrica está constituida por un catión cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio y un anión trifluoroacetato. El catión consta de un anillo ciclohexano con un grupo ácido carboxílico y un grupo amino en forma catiónica en posiciones 1,4 (p-sustituido). La figura III.6 muestra la unidad asimétrica. En dicha figura se nota el movimiento térmico de los átomos de flúor, haciendo que sus elipsoides de desplazamiento térmico tengan un eje más largo que los demás, generando ovoides. Este comportamiento térmico de los átomos de flúor es común en iones trifluoroacetato, como lo muestran las sales de aminoácidos: trifluoroacetato de L-argininio (ADIHOL) <sup>[12]</sup>, trifluoroacetato de DL-valinio (QEMGIZ) <sup>[13]</sup>, trifluoroacetato de L-histidinio (QAYTEQ) <sup>[14]</sup>, mostrados en la figura III.12.

En la tabla III.9 se resumen las posiciones de los átomos no-hidrógeno y sus factores de temperatura isotrópicos.

Tabla III.9. Posiciones atómicas de los átomos no-hidrógeno y los factores de desplazamiento térmico isotrópicos

Trifluoroacetato				
Átomo	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)	$U_{eq}$ (Å <sup>2</sup> )
F1	0,1839(4)	0,6171(4)	0,6073(3)	0,0977(10)
F2	-0,0258(5)	0,8116(3)	0,5974(3)	0,0959(11)
F3	-0,0241(5)	0,6692(4)	0,4800(3)	0,0823(11)
C8	-0,1911(5)	0,5628(3)	0,7164(3)	0,0356(10)
C9	-0,0120(5)	0,6650(4)	0,6032(3)	0,0378(10)
O3	-0,1328(4)	0,4722(3)	0,8146(2)	0,0507(8)
O4	-0,3712(4)	0,5839(3)	0,6951(3)	0,0550(9)
ion cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio				
C1	0,3938(6)	-0,0764(4)	0,7422(3)	0,0390(10)
C2	0,5726(6)	0,0486(4)	0,6806(3)	0,0466(11)
C3	0,5470(5)	0,1698(4)	0,7536(4)	0,0398(10)
C4	0,3266(5)	0,2449(3)	0,7601(3)	0,0346(9)
C5	0,1499(5)	0,1211(4)	0,8291(4)	0,0396(10)
C6	0,1703(6)	0,0005(4)	0,7558(4)	0,0453(11)
N1	0,3012(4)	0,3628(3)	0,8335(3)	0,0372(8)
C7	0,4174(5)	-0,1915(4)	0,8749(3)	0,0372(10)
O1	0,5702(4)	-0,1977(3)	0,9216(3)	0,0524(9)
O2	0,2505(4)	-0,2890(3)	0,9338(3)	0,0592(9)

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

En la tabla III.10 se resumen las posiciones de los átomos hidrógeno y los factores de desplazamiento térmico isotrópicos. Así mismo, la tabla III.11 muestra distancias de enlace calculadas para esta sal.

Tabla III.10. Posiciones atómicas y factores de desplazamiento térmico isotrópicos de los átomos de hidrógeno

Átomo (Å)	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)	$U_{iso}$ (Å <sup>2</sup> )
H1	0,40620	-0,13550	0,67840	0,0470
H2A	0,71100	-0,00190	0,68300	0,0560
H2B	0,57320	0,10070	0,58650	0,0560
H3A	0,65850	0,24970	0,70650	0,0480
H3B	0,56420	0,12060	0,84470	0,0480
H4	0,31400	0,29810	0,66740	0,0420
H5A	0,15830	0,06950	0,92180	0,0480
H5B	0,01010	0,17060	0,83140	0,0480
H6A	0,14670	0,05030	0,66630	0,0540
H6B	0,05970	-0,07960	0,80500	0,0540
H1A	0,17200	0,40670	0,83540	0,0560
H1B	0,40370	0,43610	0,79100	0,0560
H1C	0,31280	0,31590	0,91780	0,0560
H2	0,26610	-0,34740	1,00680	0,0890

Tabla III.11. Distancias de enlace de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio

Trifluoroacetato		ion cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio					
enlace	distancia Å	enlace	distancia Å	enlace	distancia Å	enlace	distancia Å
F3-C9	1,335(4)	C1-C6	1,539(6)	C2-H2A	0,9700	C5-H5A	0,9700
F1-C9	1,305(4)	C1-C2	1,529(5)	C2-H2B	0,9700	C5-H5B	0,9700
F2-C9	1,301(5)	C3-C4	1,517(5)	C3-H3A	0,9700	C6-H6A	0,9700
C8-C9	1,538(4)	C4-C5	1,516(5)	C3-H3B	0,9700	C6-H6B	0,9700
O3-C8	1,238(4)	C5-C6	1,514(5)	C4-H4	0,9800	C1-H1	0,9800
O4-C8	1,223(4)	C2-C3	1,513(5)	O2-C7	1,322(4)	O1-C7	1,200(4)
		O2-H2	0,8200	N1-H1A	0,8900	N1-H1B	0,8900
		N1-H1C	0,8900	C1-C7	1,510(4)	N1-C4	1,490(4)

La tabla III.12 muestra los desplazamientos térmicos anisotrópicos de los átomos no-hidrógeno la tabla III.13 contiene las distancias de enlace reportadas para distintas hibridaciones

Tabla III.12. Factores de desplazamiento térmico anisotrópicos de los átomos no-hidrógenos

Átomo	$U_{11}(\text{Å}^2)$	$U_{22}(\text{Å}^2)$	$U_{33}(\text{Å}^2)$	$U_{23}(\text{Å}^2)$	$U_{13}(\text{Å}^2)$	$U_{12}(\text{Å}^2)$
Trifluoroacetato						
F1	0,0368(13)	0,109(2)	0,094(2)	0,0395(17)	-0,0122(13)	-0,0055(13)
F2	0,110(2)	0,0430(14)	0,112(2)	-0,0295(15)	0,0259(18)	-0,0268(14)
F3	0,089(2)	0,105(2)	0,0477(14)	-0,0127(14)	-0,0150(13)	-0,0248(16)
C8	0,0319(17)	0,0271(15)	0,0459(18)	-0,0088(13)	-0,0095(14)	-0,0005(12)
C9	0,0380(18)	0,0310(16)	0,0440(18)	-0,0049(13)	-0,0170(14)	-0,0030(13)
O3	0,0394(14)	0,0508(15)	0,0464(14)	0,0053(11)	-0,0097(11)	0,0013(11)
O4	0,0333(14)	0,0488(15)	0,0774(19)	-0,0057(13)	-0,0209(12)	-0,0031(10)
ion cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio						
C1	0,049(2)	0,0397(18)	0,0294(16)	-0,0092(13)	-0,0138(14)	0,0011(14)
C2	0,044(2)	0,051(2)	0,0353(18)	-0,0078(15)	-0,0014(14)	0,0029(16)
C3	0,0266(16)	0,0424(18)	0,0455(19)	-0,0086(14)	-0,0058(13)	-0,0045(13)
C4	0,0333(17)	0,0333(16)	0,0354(16)	-0,0033(13)	-0,0141(13)	-0,0013(12)
C5	0,0247(15)	0,0385(17)	0,054(2)	-0,0095(15)	-0,0130(14)	0,0006(13)
C6	0,047(2)	0,0406(18)	0,052(2)	-0,0068(15)	-0,0277(16)	-0,0021(15)
N1	0,0312(14)	0,0345(14)	0,0434(15)	-0,0047(12)	-0,0147(11)	0,0012(11)
O1	0,0572(16)	0,0540(15)	0,0474(15)	-0,0068(12)	-0,0266(13)	0,0003(12)
O2	0,0508(16)	0,0652(18)	0,0455(15)	0,0094(13)	-0,0150(12)	-0,0100(13)
C7	0,0416(18)	0,0361(17)	0,0329(16)	-0,0112(13)	-0,0089(14)	0,0076(14)

Tabla III.13. Distancias de enlace reportadas para distintas hibridaciones

Tipo de enlace	Distancia (Å)	Tipo de enlace	Distancia (Å)
Csp <sup>3</sup> -Csp <sup>3</sup>	1,51(3)	Csp <sup>3</sup> -H	1,09
Csp <sup>3</sup> -Csp <sup>2</sup>	1,508(1)	N-H	1,01
Csp <sup>3</sup> -Nsp <sup>3</sup>	1,49(3)	O-H	0,96
Csp <sup>3</sup> -F	1,322(15)	Csp <sup>2</sup> -O	1,214(19)
C-O	1,43(2)	COO-	1,242(12)

### III.6.1 Ion trifluoroacetato.

Considerando las distancias reportadas Tabla III.13 <sup>[15]</sup> y calculadas para este estudio Tabla III.11, las distancias C-O del grupo carboxílico difieren entre sí en 0,015 Å, pero son iguales dentro de 2 veces su error. Esto evidencia que se trata de un grupo carboxilato y la densidad electrónica está deslocalizada entre los dos enlaces C-O. En la desprotonación del ácido trifluoroacético, el par libre del N1 capta este protón formando el catión cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio garantizando la electro neutralidad del material, resultado que concuerda con la banda de tensión encontrada a 3000 cm<sup>-1</sup> en el

espectro IR propia de un grupo amino protonado.

La distancia C8-C9 de 1,538 Å es mayor a la reportada de 1,51 Å<sup>[15]</sup> por efecto inductivo de los átomos de flúor. Las distancias C-F están en el rango de [1,301, 1,335 Å] debido al movimiento térmico asociado a estos átomos. Es relevante notar que la relación U3/U1 entre dos de los tres ejes principales del elipsoide de temperatura es de 5,76 para F1 y 5,59 para F2, indicando que el movimiento es preferencial a lo largo de una de las direcciones. Esto conduce al acortamiento de las distancias de enlace por movimiento libracional, y en este caso el acortamiento es de aproximadamente 0,05Å. Este mismo efecto se observa en sales de trifluoroacetato con aminoácidos. En particular, el desorden térmico de los enlaces C-F es idéntico al observado en el compuesto QEMGIZ<sup>[13]</sup>, tal y como se muestra en la figura III.12 y en la tabla III.14. También es relevante resaltar que el desorden estructural del ion trifluoroacetato es común en estructuras cristalinas; por ejemplo, en las estructuras trifluoroacetato de L-licinio (KIWKIL)<sup>[16]</sup>, L-argininio bis trifluoroacetato (INEFIQ)<sup>[12]</sup> y trifluoroacetato de L-histidinio (QAYTEQ)<sup>[14]</sup>. En estas estructuras se encuentran presentes dos unidades de trifluoroacetato, una presenta tres enlaces típicos cuya distancia coincide a la reportada (ver Tabla III.13)<sup>[12-13-14-16-17-18]</sup>, y la otra molécula de trifluoroacetato presenta 6 enlaces debido al desorden originado por el tamaño menor del átomo de flúor y su movimiento libracional.

Evaluando los ángulos torsionales a lo largo de los enlaces C8-C9 contenidos en la tabla III.15, se evidencia que ninguno de los ángulos es cercano a cero lo que indica que los átomos de flúor y los oxígenos del carboxilato se orientan espacialmente sin eclipsarse entre ellos.

Tabla III.14. Comparación de las distancias de enlace C-F en el trifluoroacetato de las referencias y la sal sintetizada.

Enlace	Sal en estudio	ADIHOL	IHEPOA	QEMGIZ	QAYTEQ	INEFIQ	I KIWKIL
Csp <sup>3</sup> -F 1,322(15)	F3-C9	F1-C8	F1-C4	F1-C2	F1-C7	F1 -C2	F4-C16
	1,335(4)	1,330(5)	1,361(7)	1,348(13)	1,333(5)	1,305(6)	1,319(13)
	F1-C9	F2 -C8	F1A -C4	F1A -C2	F2-C7	F2 -C2	F4'-C16
	1,305(4)	1,319(6)	1,19(4)	1,281(16)	1,340(5)	1,314(6)	1,338(7)
	F2-C9	F3 -C8	F2 -C4	F2 -C2	F3 -C7	F3 -C2	F5-C16
	1,301(5)	1,322(6)	1,313(9)	1,306(11)	1,333(5)	1,329(5)	1,311(7)
	F2A -C4	F2A -C2	F2A -C2	F4 -C15	F4A -C4	F5'-C16	F5'-C16
	1,34(2)	1,351(14)	1,333(7)	1,345(9)	1,323(8)	1,323(8)	1,323(8)
	F3-C4	F3 -C2	F5 -C15	F4B -C4	F6-C16	F6-C16	F6-C16
	1,323(9)	1,300(15)	1,316(7)	1,25(3)	1,337(11)	1,337(11)	1,337(11)
	F3A -C4	F3A -C2	F6 -C15	F5A -C4	F6'-C16	F6'-C16	F6'-C16
	1,33(3)	1,304(14)	1,304(7)	1,310(11)	1,308(11)	1,308(11)	1,308(11)
			F5B-C4	F1 -C13	F1 -C13	F1 -C13	
			1,34(3)	1,331(6)	1,331(6)	1,331(6)	
			F6A-C4	F2 -C13	F2 -C13	F2 -C13	
			1,269(10)	1,328(5)	1,328(5)	1,328(5)	
			F6B-C4	F3-C13	F3-C13	F3-C13	
			1,31(2)	1,323(6)	1,323(6)	1,323(6)	

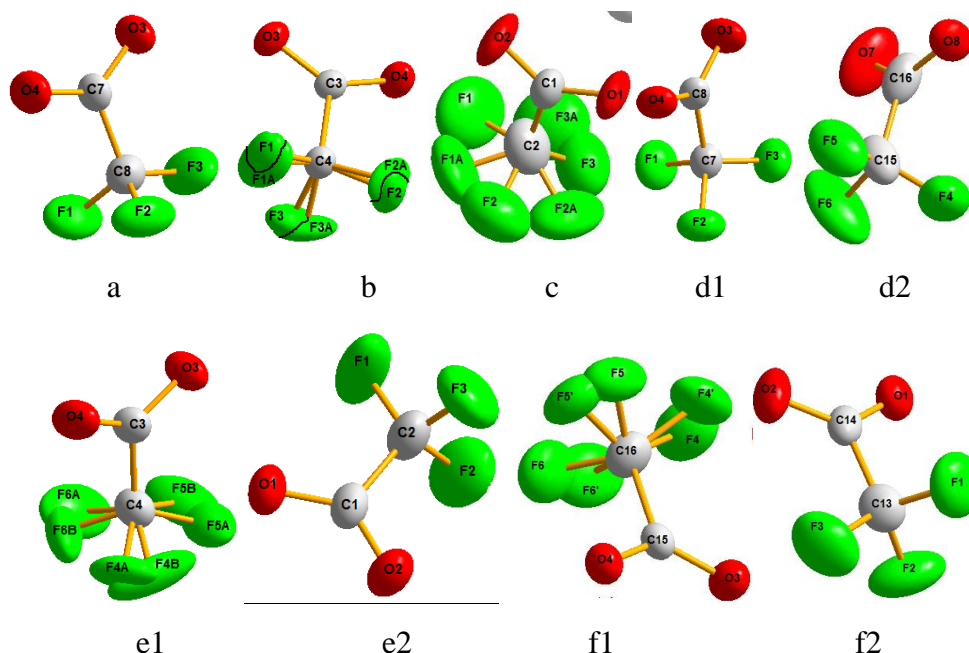


Figura III.13. Diagrama molecular de los iones trifluoroacetato de las referencias. a) trifluoroacetato de L-argininio (ADIHOL), b) trifluoroacetato de glicinio (IHEPOA), c) trifluoroacetato de DL-valinio (QEMGIZ), d1 y d2) trifluoroacetato de L-histidinio (QAYTEQ), e1 Y e2) trifluoroacetato de L-argininio (INEFIQ) y f1 Y f2) trifluoroacetato de L-Licinio (KIWKIL).

Tabla III.15. Ángulos de torsión entre los átomos unidos de manera covalente en la sal Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.

Átomos	Ángulo	Átomos	Ángulo
C6 -C1 -C2 -C3	52,0(4)	C2 -C3 -C4 -C5	57,2(4)
C7 -C1 -C2 -C3	-73,9(4)	N1 -C4 -C5 -C6	179,4(3)
C2 -C1 -C6 -C5	-52,0(4)	C3 -C4 -C5 -C6	-58,2(4)
C7 -C1 -C6 -C5	74,4(4)	C4 -C5 -C6 -C1	56,1(4)
C2 -C1 -C7 -O1	-7,9(5)	O3 -C8 -C9 -F1	16,7(4)
C2 -C1 -C7 -O2	173,6(3)	O3 -C8 -C9 -F2	-109,1(3)
C6 -C1 -C7 -O1	-133,0(4)	O3 -C8 -C9 -F3	134,8(3)
C6 -C1 -C7 -O2	48,5(4)	O4 -C8 -C9 -F1	-163,3(3)
C1 -C2 -C3 -C4	-55,2(4)	O4 -C8 -C9 -F2	71,0(4)
C2 -C3 -C4 -N1	179,3(3)	O4 -C8 -C9 -F3	-45,2(4)

### III.6.2. Ion cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.

La distancia de enlace C7-O2 es de 1.322(4) Å y esta es mayor que la distancia C7-O1 de 1.200(4) Å, lo cual indica que se trata de un grupo ácido carboxílico (COOH) donde el átomo de oxígeno O2 se encuentra protonado.

En el laboratorio de Cristalografía, el aminoácido sintético *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico, C4AM, se ha estudiado en diferentes formas cristalinas, las cuales se muestran en la figura III.13 como: (a) zwitterion monohidratado <sup>[19]</sup>, (b) como zwitterion deshidratado a 373 K y (c) como sal de oxalato cocrystalizado con ácido oxálico <sup>[7-19]</sup>. De las tres estructuras, la que más se parece a la reportada en este trabajo de investigación es la del cocrystal. En la tabla III.16 se evidencia que las distancias de enlace del anillo ciclohexano no varían entre estructuras a pesar de que unas son zwitteriones –carga negativa y positiva descansando en el grupo carboxilato y el ion amino respectivamente– y las otras se encuentra en forma catiónica. Las desviaciones mayores en ángulos y distancias se encuentran en la forma deshidratada ya que el experimento de difracción se realizó a 373K. Se evidencia una retención de la conformación silla en todas las estructuras. En la tabla III.17 se enlistan los ángulos de enlace del Trifluoroacetato de *cis*-1-carboxiciclohexan-4-amino

Tabla III.16. Comparación de las distancias de enlace entre: el aminoácido oxalato, aminoácido hidratado y deshidratado con la sal en estudio trifluoroacetato de *cis*-1-carboxiciclohexan-4-amino

Enlace	C4-ox	deshidratado	hidratado	Sal en estudio
	Distancias Å			
Csp3-Csp3	1.53(2)	1.52(2)	1.56(1)	1.521(5)
Csp2--Csp3	1.524(3)	1.595(5)	1.524 (2)	1.510(4)
Csp3-Nsp3	1.492(2)	1.502(3)	1.492 (2)	1.490(4)
Csp2-Osp3	1.327(3)	1.255(1)	1.245 (2)	1.322(4)
Csp2-Osp2	1.215(3)	1.251(1)	1.261 (2)	1.200(4)

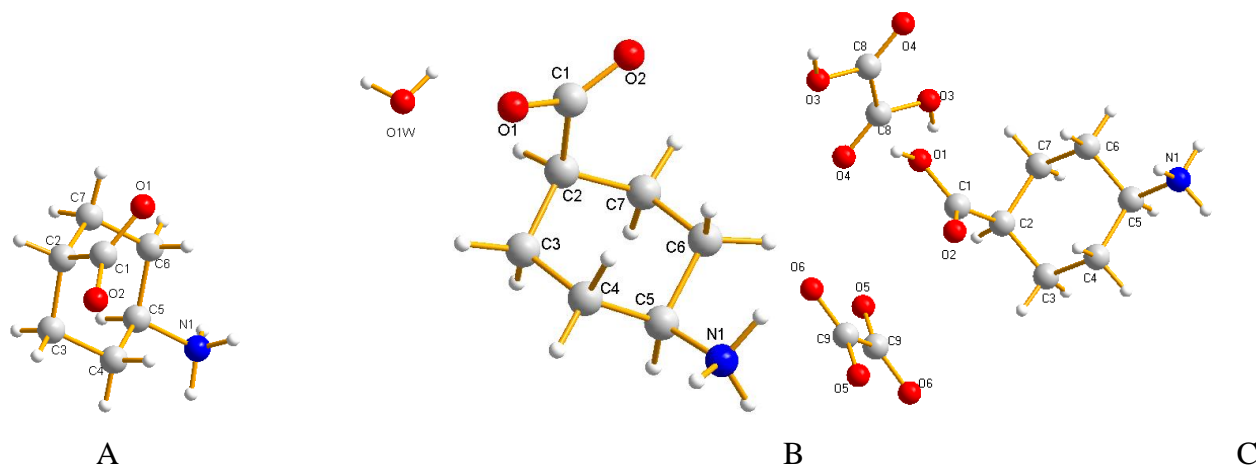


Figura III.14. Estructuras moleculares de los antecedentes. a) *cis*-4-carboxiciclohexanaminio hidratado b) *cis*-4-carboxiciclohexanaminio (deshidratado), c) oxalato de *cis*-4-carboxiciclohexanaminio (C4-OX).

Tabla III.17 Ángulos de enlace entre los átomos de la sal Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio

Trifluoroacetato		Ángulos C-C-C		Ángulos que involucran C-C-H	
Átomos	Angulo	Átomos	Angulo	Átomos	Angulo
O3 -C8 -C9	115,9(3)	C1 -C2-C3	113,2(3)	C1-C2 -H2A	109,00
F1-C9 -C8	114,6(3)	C2-C1-C7	112,6(3)	C3 -C2 -H2A	109,00
O4-C8-C9	114,4(3)	C6 -C1-C7	111,9(3)	C1-C2 -H2B	109,00
F2-C9 -C8	112,8(3)	C1-C6-C5	111,9(3)	C3-C2 -H2B	109,00
F3-C9 -C8	112,5(3)	C4 -C5-C6	111,4(3)	C2 -C3-H3A	109,00
F1-C9 -F2	109,2(3)	C2 -C3-C4	110,8(3)	C4 -C3-H3A	109,00
F1-C9 -F3	103,7(3)	C2-C1-C6	110,4(3)	C2 -C3-H3B	109,00
F2-C9 -F3	103,1(3)	C3 -C4-C5	110,3(3)	C4 -C3-H3B	109,00
Ángulos que involucran a O2		Ángulos que involucran a N1		C5-C4-H4	109,00
Átomos	Angulo	Átomos	Angulo	C3-C4 -H4	109,00
O1-C7-O2	123,1(3)	N1-C4-C3	110,6(3)	C4-C5-H5A	109,00
O2-C7 -C1	112,0(3)	N1-C4-C5	110,2(3)	C6-C5-H5A	109,00
C7-O2-H2	109,00	H1B-N1-H1C	110,00	C6-C5-H5B	109,00
Ángulos H-C-H		H1A-N1-H1C	110,00	C4-C5-H5B	109,00
Átomos	Angulo	N1-C4-H4	109,00	C1-C6-H6A	109,00
H2A-C2 -H2B	108,00	C4-N1-H1C	109,00	C5-C6 -H6A	109,00
H3A-C3 -H3B	108,00	H1A-N1-H1B	109,00	C1-C6 -H6B	109,00
H5A-C5-H5B	108,00	C4-N1-H1B	109,00	C5-C6-H6B	109,00
H6A-C6 -H6B	108,00	C4 -N1-H1A	109,00	C2-C1 -H1	107,00
				C7-C1 -H1	107,00
				C6-C1 -H1	107,00

La conformación silla se evidencia como resultado del análisis de los elementos de simetría enlistados en la Tabla III.18 <sup>[20]</sup>, en la cual el anillo de la sal multicomponente en estudio posee seis planos especulares (Cs) que pasan a través de los átomos de carbono del anillo y seis ejes de rotación binarios (C2) que pasan a través de los enlaces C-C del mismo. En la figura III.14 a, se muestra la conformación de este catión, en la cual la parte más plana que corresponde al asiento de la silla está formada por los átomos C2-C6-C3-C5, mientras que el espaldar de la silla corresponde al grupo ácido carboxílico que involucra los átomos C2-C6-C1. Entre estos dos planos hay 47°. El pie de silla corresponde al plano azul formado por los átomos C3-C5-C4 del grupo amino, el cual se encuentra a 52° del plano del asiento de la silla. En la figura III.14 b, el plano azul pasa por todos los átomos del anillo ciclohexano (C1-C2-C3, C4-C5-C6), y los átomos C1, C5 y C3 se encuentran por encima de ese plano. El grupo carboxílico, COOH, está en posición axial y el grupo amino protonado, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, está en posición ecuatorial. La distancia C1-C7 es de 1,510(4) Å y el ángulo respecto a la normal del plano es de 12,56 (19)°. La distancia C4-N1 es de 1,490(4) Å y el ángulo respecto a la normal plano es 72,0(2)°. Finalmente, el sustituyente ácido carboxílico no bisecta el plano de la silla encontrándose a 87° del plano medio del anillo, tal como se muestra en la figura III.14 c).

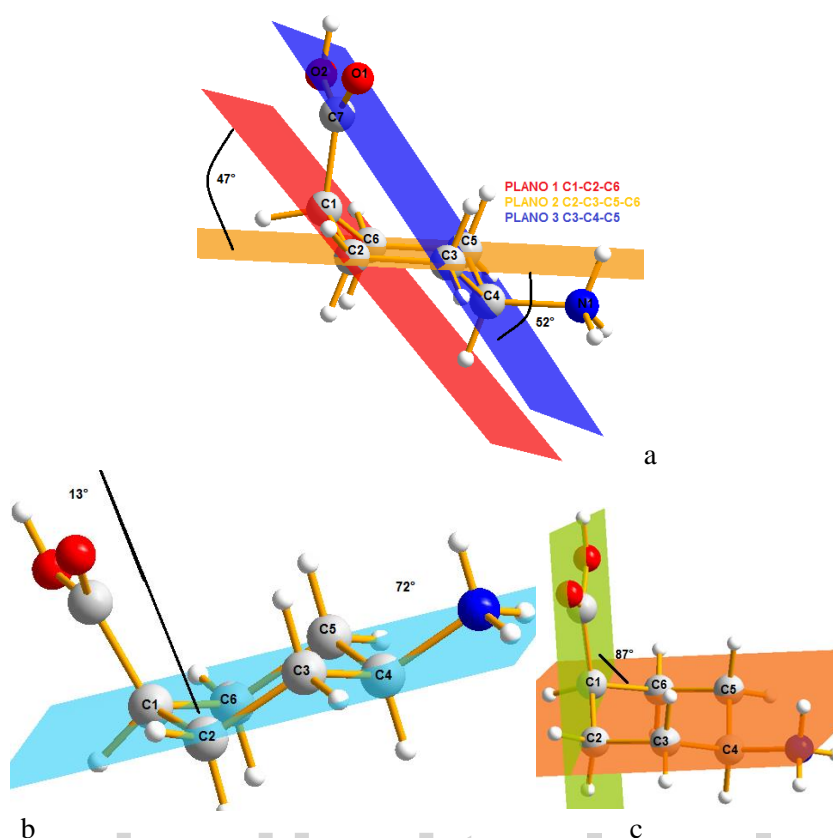


Figura III.15. a) Conformación de silla de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-amino. b) Posiciones de los sustituyentes. c) Disposición del grupo ácido carboxílico respecto al anillo de ciclohexano.

Tabla III.18. Criterios de simetría aportados por el programa PLATON para la determinación de la conformación del anillo de ciclohexano en el catión cis-1-carboxiciclohexan-4-amino.

Átomo	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Enlace	C1-C2	C2-C3	C3-C4	C4-c5	C5-c6	C6-c1
Dev.	-0,207 (4)	0,215 (4)	- 0,236 (4)	0,251 (3)	0,243 (4)	0,222 (4)
Cs(I)	0,8 (3)	3,7 (3)	4,4 (3)	0,8 (3)	3,7 (3)	4,4 (3)
C2(I)	110,3 (3)	110,3 (3)	110,3 (3)	110,3 (3)	110,3 (3)	110,3 (3)
Ángulo	110,4 (3)	113,2 (3)	110,8 (3)	110,3 (3)	111,4 (3)	111,9 (3)
Torsión	52,0 (4)	-55,2 (4)	57,2 (4)	- 58,2(4)	56,1 (4)	-52,0 (4)
Cs	110,3 (4)	109,7 (4)	110,8 (4)	110,3 (4)	109,7 (4)	110,8 (4)
C2	2,4(4)	5,7 (4)	3,6 (4)	2,4 (4)	5,7 (4)	3,6 (4)
Ángulo	1,529 (5)	1,513 (5)	1,517 (5)	1,516 (5)	1,514 (5)	1,539 (6)

### III.7. Empaquetamiento cristalino de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.

#### III.7.1. Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino del Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio siguiendo la teoría de grafos.

Desde el descubrimiento del enlace de hidrógeno por Hantzsch y Werner en 1902, se han hecho muchos esfuerzos para caracterizar, medir y entender los enlaces de hidrógeno. La comprensión de este tipo de interacción debe comenzar por una clasificación y nomenclatura apropiada. La Teoría de grafos es un formalismo derivado de la matemática discreta atribuida a Euler en 1736<sup>[21]</sup>. M. Etter, en 1990<sup>[22]</sup>, aplicó esta teoría a la química supramolecular para la caracterización de redes de enlaces de hidrógeno, que pueden representarse y estudiarse mediante un grafo denotado de la siguiente manera:

$$G_d^a(r)$$

El grafo está constituido por: un descriptor cuantitativo "G", el cual resume el tipo y direccionalidad de los enlaces de hidrógeno; el grado "r" que refiere al número de átomos en un anillo o en la longitud de una cadena que se repite; el subíndice "d" que corresponde al número de átomos donadores; finalmente, el superíndice "a" que denota los átomos aceptores. En esta notación, el descriptor G presenta cuatro opciones diferentes dependiendo de si el enlace de hidrógeno es intermolecular o intramolecular. Estos símbolos son:

- S: denota un enlace de hidrógeno intramolecular.
- C: denota cadenas infinitas de enlaces de hidrógeno.
- R: denota anillos (como, por ejemplo, ácidos carboxílicos en forma de dímero).
- D: denota dímeros no cíclicos y otros enlaces de hidrógeno finitos (por ejemplo, fenol unido a una cetona).

Para un anillo (grupo S o R), r se define como el número de átomos en el anillo contados recorriendo el anillo en la dirección de la cadena más corta de enlaces covalentes y enlaces de hidrógeno, hasta que todos los átomos en el anillo sean contados una vez.

Para C y D, el grado r es el número de átomos encontrados recorriendo el camino más corto desde el átomo de hidrógeno de un enlace, al átomo aceptor del próximo enlace. En la figura III.15 se encuentran ilustrados algunos grafos encontrados en la literatura<sup>[23-24]</sup>.

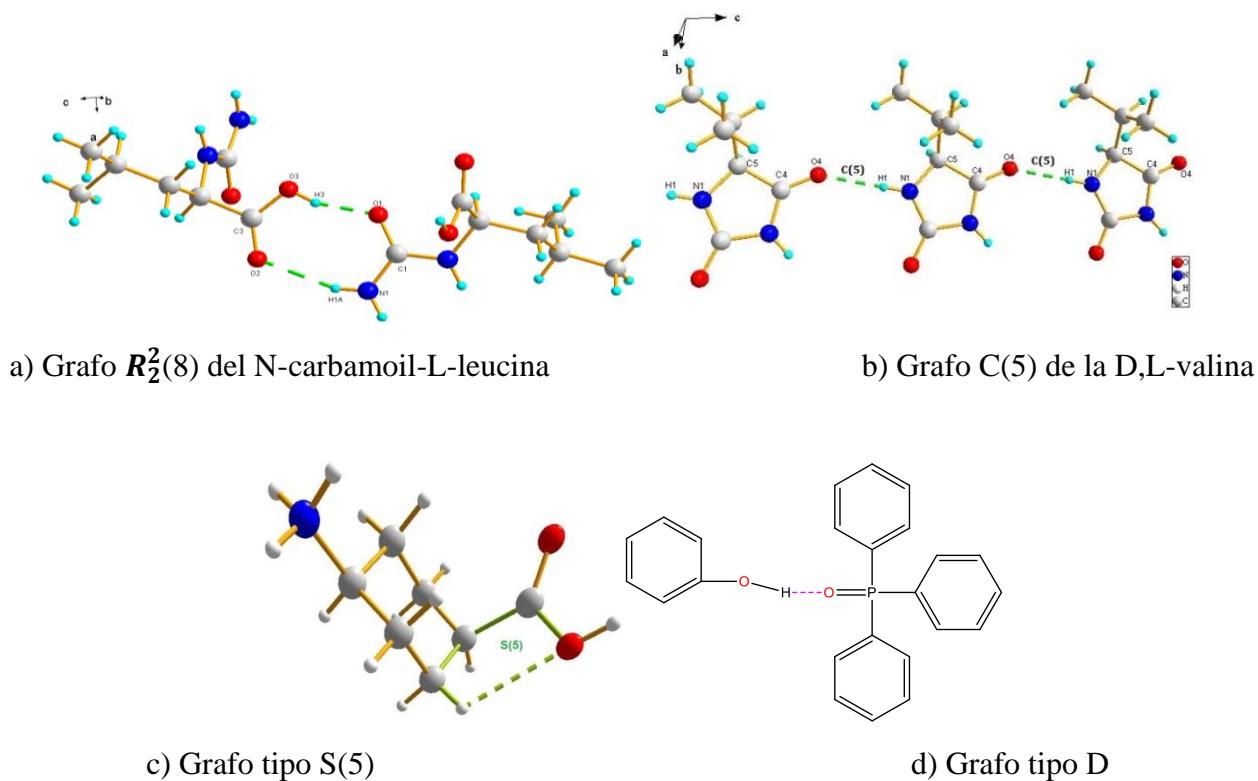


Figura III.16. Tipos de grafos empleados para la descripción de enlaces de hidrógeno.

La estructura cristalina de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio está estabilizada por 6 enlaces de hidrógeno de los cuales 5 son del tipo intermolecular: 3 de ellos poseen como átomo donador al nitrógeno y como aceptor al átomo de oxígeno, un enlace del tipo donador oxígeno y aceptor oxígeno, finalizando con un enlace no convencional del tipo donador carbono y aceptor flúor. Además, existe dentro del catión cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio un enlace intramolecular no convencional del tipo donador carbono y aceptor oxígeno. Los parámetros geométricos y la simetría de estas interacciones están resumidos en la Tabla III.19.

Tabla III.19. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio..

Enlace de hidrógeno	r X-H(Å)	D H...A(Å)	D X...A(Å)	Ángulo interno X-H...A $\theta$ °	Operación de simetría
C6-H6B...O2	0,9700	2,4200	2,806(5)	103,00	
N1-H1C...O1	0,8900	2,0100	2,876(4)	163,00	1-x,-y,2-z
C2-H2A...F2	0,9700	2,5100	3,352(5)	145,00	1+x,-1+y,z
N1-H1B...O4	0,8900	1,8800	2,774(4)	177,00	1+x,y,z
N1-H1A...O3	0,8900	2,0500	2,918(4)	166,00	
O2-H2...O3	0,8200	1,9000	2,626(4)	147,00	-x,-y,2-z

La figura III.16 muestra en celdas separadas las posiciones que ocupan los cationes y aniones de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio dentro de la celda unidad. Nótese que los cationes ocupan espacios en la celda que pueden describirse a través de proyecciones en sus caras. Por ejemplo en la cara  $ac$ , ocupan espacios dentro de la celda aproximadamente en  $c \approx \frac{1}{4}$ ,  $\frac{3}{4}$ , mientras en la cara  $bc$  está en  $c \approx 0$ . Por el contrario, los aniones trifluoroacetato ocupan posiciones contrarias a los cationes; es decir, están en el interior de la celda cerca del centro de inversión a  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ . Y en la cara  $ac$ , los aniones están a:  $a \approx 0$  y  $c \approx \frac{1}{2}$ . De esta manera se reducen las repulsiones catión-catión y anión-anión, generando un empaquetamiento cristalino cercano al empaquetamiento compacto de esferas, con índice KPI de 69%. Este empaquetamiento eficiente no deja espacio para la inclusión de moléculas de agua en la estructura cristalina.

### III.7.2. Enlace de hidrógeno intramolecular.

La estructura cristalina de la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio muestra un enlace de hidrógeno intramolecular descrito por el grafo S(5) como se logra apreciar en la figura III.16 a, en la que solo se muestra el catión cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.

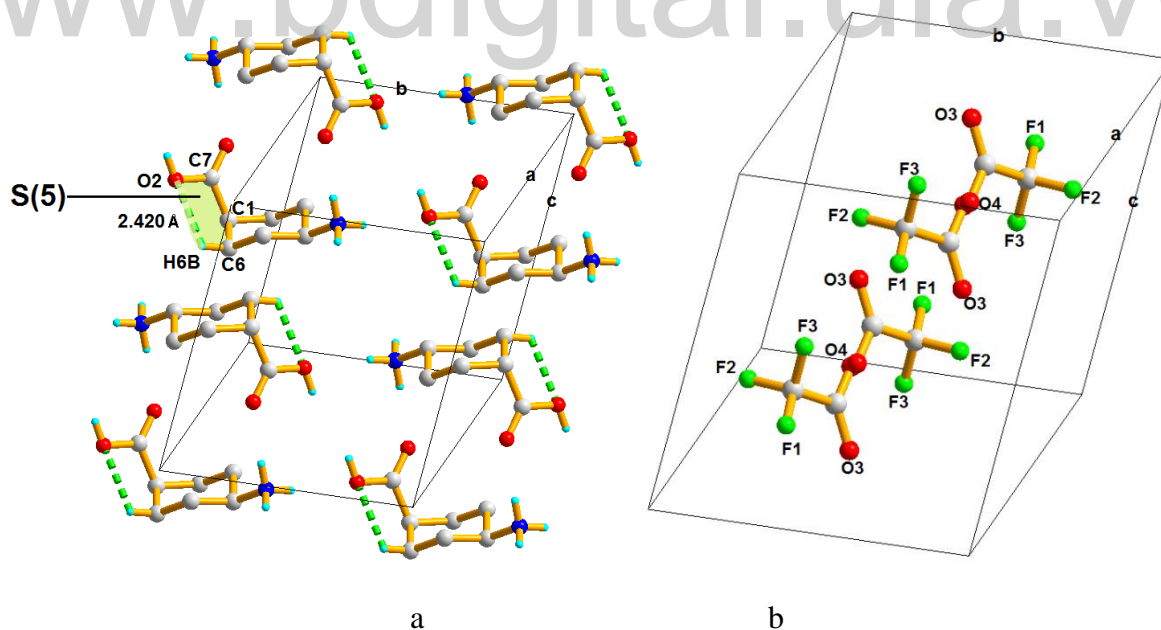


Figura III.17. Empaquetamiento cristalino del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio: a) solo cationes cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio. b) solo aniones trifluoroacetato. Se muestra el enlace intramolecular C6-H6B...O2, grafo S(5).

Este enlace de hidrógeno intramolecular no convencional del tipo C6-H6B...O2, forma un

pseudo anillo de cinco miembros formado por 3 átomos de carbono etiquetados como C1, C6 y C7, un átomo de oxígeno, O2, proveniente del grupo ácido carboxílico que actúa como aceptor del hidrógeno H6B ubicado en posición ecuatorial en el anillo ciclohexano. Este grafo no interviene en la estructura supramolecular, solo afecta la forma molecular del catión aportándole rigidez al grupo funcional ácido.

### III.7.3. Grafo tipo sándwich $R_2^2(16)$

El aminoácido en la sal posee un grupo catiónico donador de todos sus hidrógenos  $\text{NH}_3^+$ . El hidrógeno H1C interactúa con el oxígeno O1 del grupo ácido carboxílico presente en otra molécula de aminoácido relacionada a través de un centro de inversión por la operación de simetría  $1-x, -y, 2-z$ , formando el puente de hidrógeno  $\text{N1-H1C}\cdots\text{O1}$ . Esta interacción del tipo cabeza-cola es doble ya que se repite en el otro extremo de la molécula para formar anillos de 16 miembros descritos por el grafo  $R_2^2(16)$  denominados tipo sándwich. Esta estructura se muestra en la figura III.17.

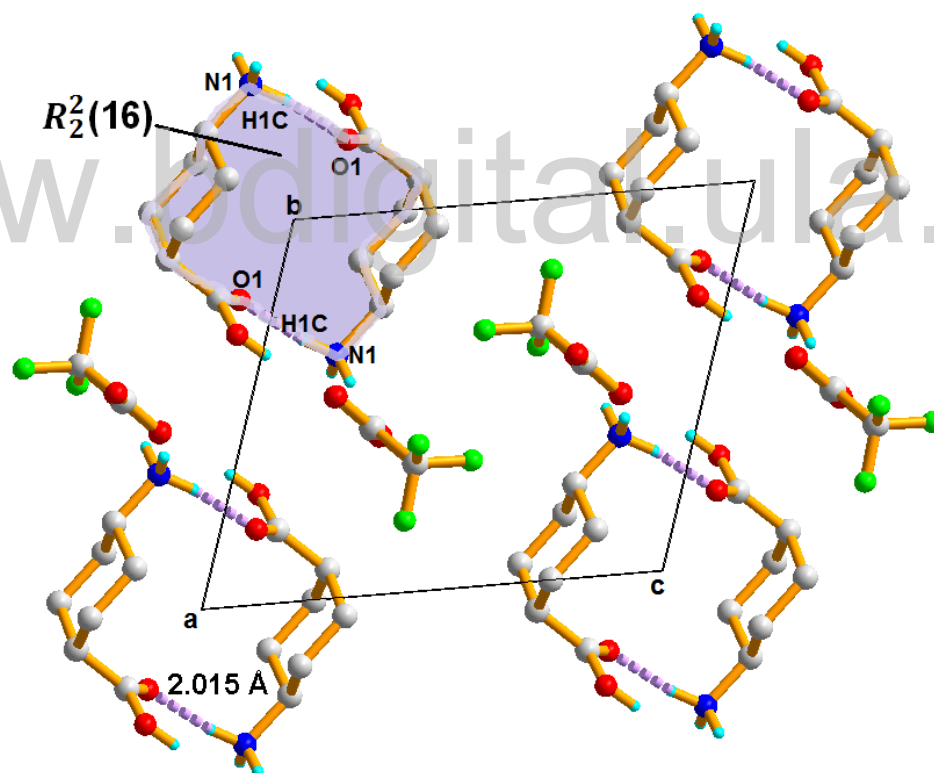


Figura III.18. Grafos tipo sándwich  $R_2^2(16)$  que describe un dímero con dobles unión cabeza cola del cis-1-carboxiciclohexan-4-amino del empaquetamiento cristalino de la sal en estudio.

La presencia de esta estructura supramolecular en este cristal es una evidencia más de la enorme estabilidad que esta estructura sándwich posee, atribuible a la flexibilidad del anillo tipo silla del ciclohexano y la privilegiada posición 1,4 de los grupos sustituyentes  $\text{NH}_3^+$  y  $\text{COOH}$  que unen las

puntas hidrofílicas de dos aminoácidos en un arreglo centro simétrico haciendo que la parte hidrofóbica apunte hacia afuera. Mora et al, en el 2013 <sup>[6]</sup>, estudiaron la estabilidad de este aminoácido en su forma pura zwitteriónica, hidratada y deshidratada, así como también en un cristal multicomponente en el que se forma a la vez una sal oxalato que co cristaliza con ácido oxálico. Además, se reprodujeron las geometrías encontradas en fase cristalina haciendo cálculos mecanocuánticos DFT/B3LYP y PM6-D2H, encontrándose que el inmediato reconocimiento de pares de aminoácidos y la formación de estas estructuras sándwich  $R_2^2(16)$ , son las fuerzas que dirigen la formación del empaquetamiento cristalino de los compuestos que tienen este aminoácido y, por lo tanto, de compuesto aquí estudiado.

### III.7.4. Grafo $R_3^3(10)$ en el empaquetamiento cristalino de la sal

En el empaquetamiento cristalino del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio se observa un pseudoanillo de 10 miembros generado por la interacción entre el H1B del N1 con el O3 del trifluoroacetato, mediante la operación de simetría  $1+x, y, z$  y descrito por el grafo  $R_3^3(10)$ . Recordemos que el átomo N, a través del hidrógeno H1C, participa en la formación del grafo  $R_2^2(16)$  descrito en el apartado anterior.

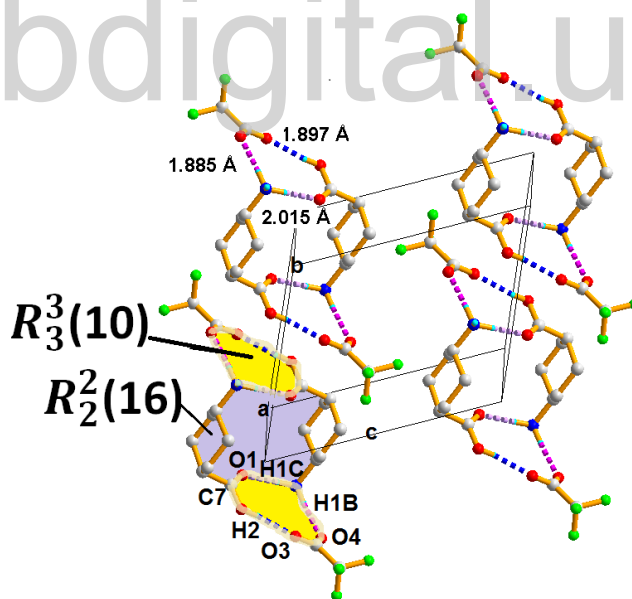


Figura III.19. Estructura supramolecular de segundo orden  $R_3^3(10)$   $R_2^2(16)$  tipo bloque que constituye parte de la estructura en el compuesto en estudio.

Estos dos anillos se encuentran adyacentes y comparten el enlace  $N1-H1C \cdots O1$ , como se muestra en la figura III.18. La combinación de estos anillos  $R_3^3(10)$   $R_2^2(16)$  forma el grafo de segundo orden  $R_4^4(24)$  mostrado en la figura III.19. De esta manera, se describe como bloques de construcción,

constituidos por dos anillos  $R_3^3(10)$  en los extremos del bloque y un anillo  $R_2^2(16)$  en el centro, se alternan a lo largo del eje b.

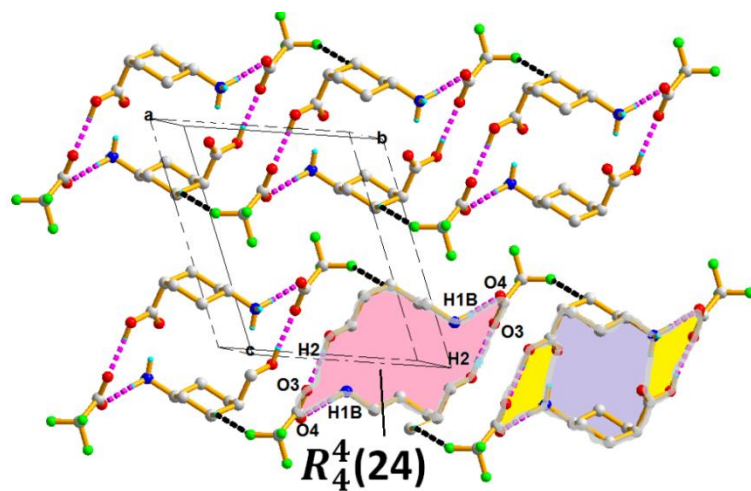


Figura III.120. Grafo de segundo orden  $R_4^4(24)$  resultante de la combinación de los grafos  $R_3^3(10)$  y  $R_2^2(16)$ .

### III.7.5. Grafo $C_2^2(10)$ de cadenas infinitas

El enlace no convencional formado entre un aceptor halógeno –identificado como F2– del trifluoroacetato y el hidrógeno H2A del carbono C2 en posición ecuatorial en el anillo ciclohexano, es de suma importancia, ya que permite la unión entre dos bloques de construcción descritos en el apartado III.7.4

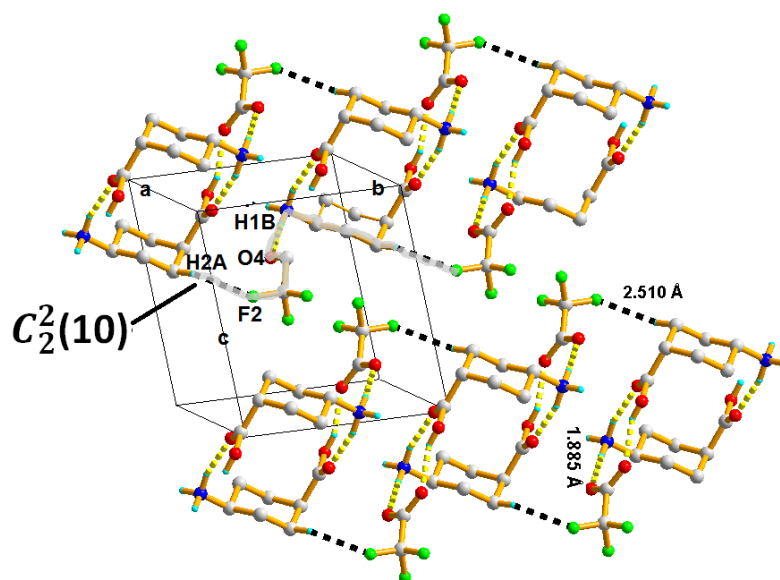


Figura III.21. Cadenas infinitas rizadas  $C_2^2(10)$  que unen a dos estructuras sándwich  $R_2^2(16)$  mediante un anión trifluoroacetato intercalado.

Este enlace genera cadenas infinitas que se extienden paralelas al eje *b*, como se ilustra en la figura III.20. El grafo descriptor de estas cadenas infinitas rizadas es  $C_2^2(10)$  ya que, además del enlace no convencional C2-H2A...F2, involucra al enlace de hidrógeno clásico N1-H1B...O4 con el que se completan las cadenas infinitas. La combinación de estas cadenas rizadas  $C_2^2(10)$  con el grafo tipo sándwich  $R_2^2(16)$ , genera el grafo de segundo orden  $C_2^2(10) * R_2^2(16)$  que describe la formación de una estructura supramolecular de orden superior cuya forma se puede asociar a la de una escalera. Dos conjuntos de cadenas  $C_2^2(10)$ . Forman los peldaños de la escalera y los peldaños corresponden a las estructuras sándwich  $R_2^2(16)$ .

### III.7.6. Grafo de cadenas infinitas convencional $C_1^2(8)$

A lo largo del eje *a*, ver figura III.21.A, se observa un grafo  $C_1^2(8)$  el cual une dos anillos  $R_3^3(10)$  por el enlace de hidrógeno N1-H1A...O3, formando una estructura supramolecular de segundo orden  $C_1^2(8) * R_3^3(10) = R_4^2(20)$ ; es decir, el anillo de 20 miembros mostrado en la figura III.21.B. El oxígeno O3 es un aceptor bifurcado mientras que el nitrógeno N1 es un donador trifurcado.

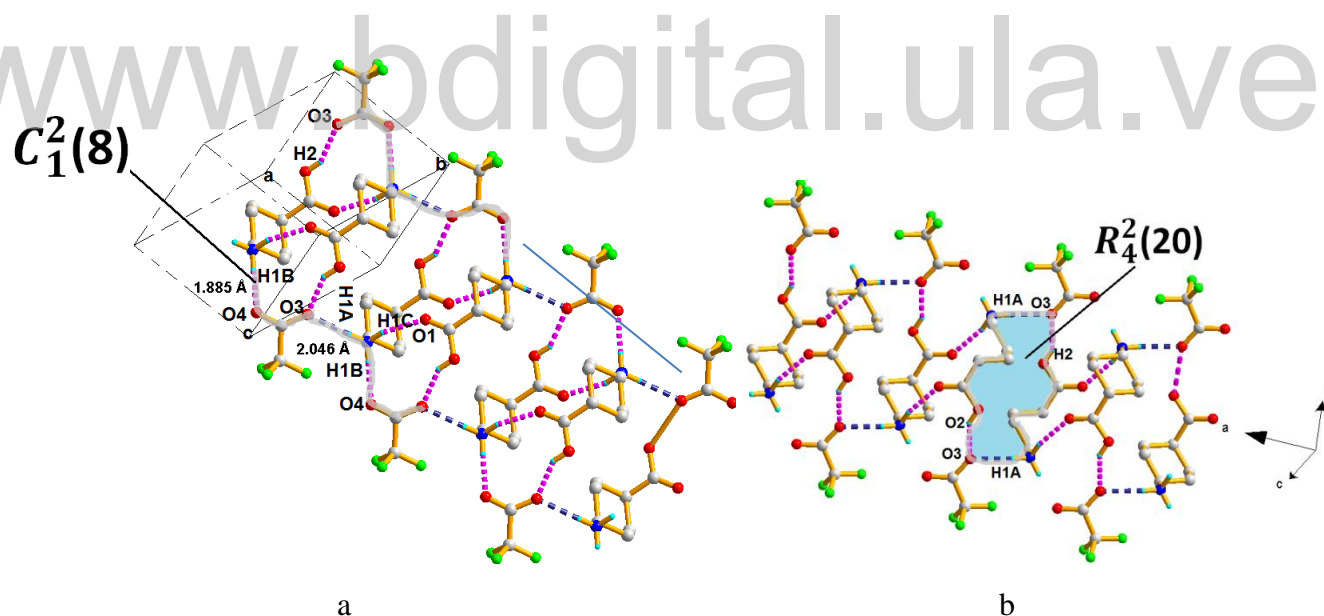


Figura III.22. a) Grafo que describe la unión por cadenas infinitas  $C_1^2(8)$  de los anillos  $R_3^3(10)$  a lo largo del eje *a* mediante el enlace de hidrógeno N1-H1A...O3 y b) grafo de orden superior  $R_4^2(20)$  resultado de dicha unión.

Finalmente, en la figura III.23 se observa que la combinación del grafo de segundo orden  $R_4^4(24)$  con el grafo  $R_5^5(23)$  genera un grafo de tercer orden  $R_4^4(24) \times R_5^5(23)$ . Este grafo describe

totalmente la formación de la escalera [6-7-19]; por lo tanto, a partir de él se describe todo el empaquetamiento cristalino del compuesto en estudio. Nótese que entre escaleras solo cabe la posibilidad de interacciones F...F. Un análisis de superficies de Hirshfeld nos permitirá estudiar de manera detallada estas interacciones no covalentes.

+

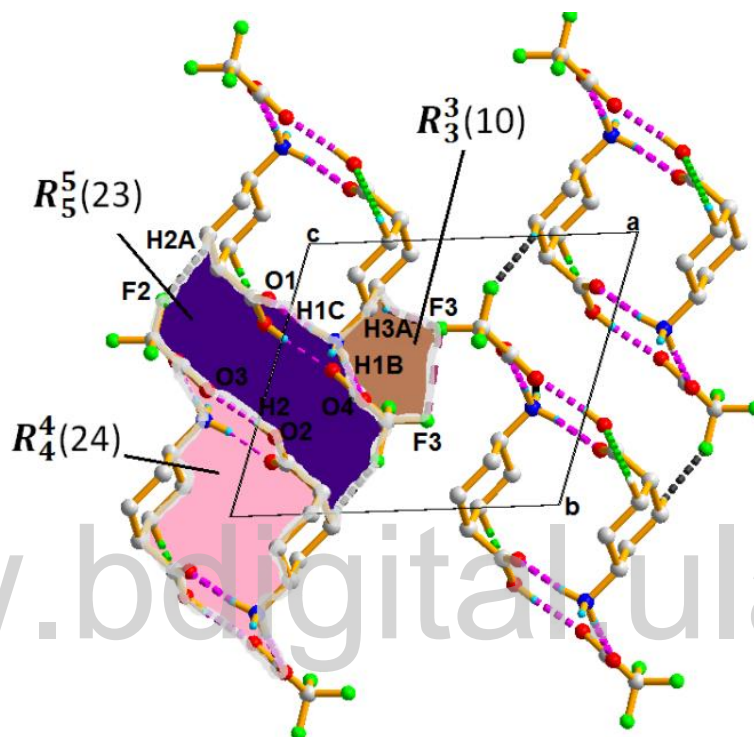


Figura III.23 Empaquetamiento cristalino del Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-amino visto por el plano *cb* en el que se evidencia un empaquetamiento tipo escalera.

### III.8 Análisis de las superficies de Hirshfeld del Trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-amino.

Con la finalidad de obtener información más detallada sobre las interacciones no covalentes que participan en el empaquetamiento cristalino del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-amino, se evaluó la densidad electrónica de la molécula en el entorno cristalino de forma gráfica utilizando superficies de Hirshfeld.

Estas isosuperficies rodean a una molécula en su estructura cristalina y definen el límite donde la contribución de la densidad electrónica de los átomos que conforman la molécula es igual a la de su entorno cristalino. Las densidades en cada caso se aproximan mediante una superposición de

densidades electrónicas de los átomos, denominada densidad pro molecular, con respecto a la suma de la densidad electrónica de todos los átomos, definida como densidad del pro cristal <sup>[26-27]</sup>; esto puede escribirse a través de una función de peso:

$$w_A(\mathbf{r}) = \frac{\sum_i \text{molécula } \rho_i^{at}(\mathbf{r})}{\sum_i \text{cristal } \rho_i^{at}(\mathbf{r})} = \frac{\rho_{promolécula}(\mathbf{r})}{\rho_{procrystal}(\mathbf{r})}$$

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

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

Para que exista una interacción atractiva, la suma de las distancias  $d_e + d_i$  deben ser menores o aproximadamente igual a la suma de radios de van der Waals de los átomos involucrados, y esto gráficamente se observa como una región de color rojo en la superficie de Hirshfeld. Por el contrario, si la suma  $d_e + d_i$  supera la suma de los radios de van der Waals, significa que los átomos involucrados carecen de contacto y se marcan con regiones extendidas de color azul. Las regiones en color blanco indican distancias límites a la suma de los radios de van der Waals. Esta superficie resulta de gran utilidad para evaluar los sitios susceptibles a formar enlaces de hidrógeno y contactos H•••H en estructuras cristalinas.

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

En este estudio, utilizando del archivo .cif como entrada, el programa Crystal Explorer v.2.1 <sup>[28]</sup> calculó las superficies de Hirshfeld en  $d_{norm}$  para el anión de la sal estudiada, es decir, del ión trifluoroacetato. De esta manera se obtuvo información sobre sitios susceptibles a formar interacciones de hidrógeno y contactos H•••H.

Tabla III.20 Radios de van der Waals para los átomos encontrados en la sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan 4-aminio

átomo	C	N	O	F	H
Radio de vanderWals (a)	1.70	1.55	1.52	1.47	1.20

En la figura III.24 se muestra la superficie de Hirshfeld en  $d_{norm}$  para el caso del ion trifluoroacetato interactuando con otro ion trifluoroacetato cercano. En ella se observan las regiones en rojo de los oxígenos O3 y O4, destacándose dos áreas rojas que se ubican cercanas y equidistantes al O3 que muestra su carácter de aceptor bifurcado. En esta superficie notamos un área en blanco cercana al grupo trifluorometilo,  $-CF_3$ , que corresponde a una región donde se alcanza el límite de la suma de los radios de van der Waals los radios de van der Waals de los átomos encontrados en este material se enlistan en la tabla III.20, asociado al contacto  $F \cdots F$ . La suma de esos radios es  $1,47 \text{ \AA} + 1,47 \text{ \AA} = 2,94 \text{ \AA}$ , que es un valor muy cercano al contacto  $F3 \cdots F3$  de  $2,948(5) \text{ \AA}$  reportado por el programa PLATON<sup>[9]</sup> para la estructura cristalina y relacionados por la operación de simetría  $-x, 1-y, 1-z$ . La operación de simetría y los parámetros de este contacto se enlistan en la tabla III.21. En términos netamente geométricos, esta interacción puede ser considerada efectiva ya que su diferencia con la suma de radios de van der Waals es tan solo de  $0,008 \text{ \AA}$ . En la tabla III.22 se muestra la energía total para este contacto que resulta netamente atractiva con  $E_{tot} = -9,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ . La mayor contribución para esta interacción es la energía dispersiva, con pequeñas contribuciones de carácter iónico y de repulsión. Este enlace halógeno  $\cdots$  halógeno juega el importante papel de unir escaleras adyacentes tal como se mostró en la figura III.23. A pesar de que el átomo de flúor es pequeño y su nube electrónica no tiende a distorsionarse, el gran efecto inductivo de los átomos de flúor restantes ayudan a dispersar la carga negativa y justificar esta unión. .

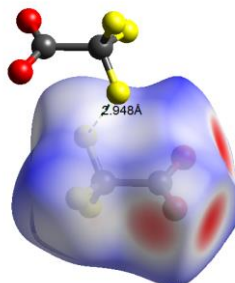


Figura III.24.- Superficie de Hirshfeld en  $d_{norm}$  del ion trifluoroacetato mostrando las regiones de contacto más importantes

Tabla III.21. Geometría del enlace halógeno-halógeno encontrado en la superficie de Hirshfeld

X-F...F-Y	D—F (Å)	F...A (Å)	X...A (Å)	X—H...F (°)
C9-F3...C9-F3	1,33(5)	2,94 (5)	3,38(6)	98,08(3)

\*Código de simetría: -x, 1-y, 1-z.

Tabla III.22 Análisis de las componentes energéticas de la unión F...F de la superficie de Hirshfeld

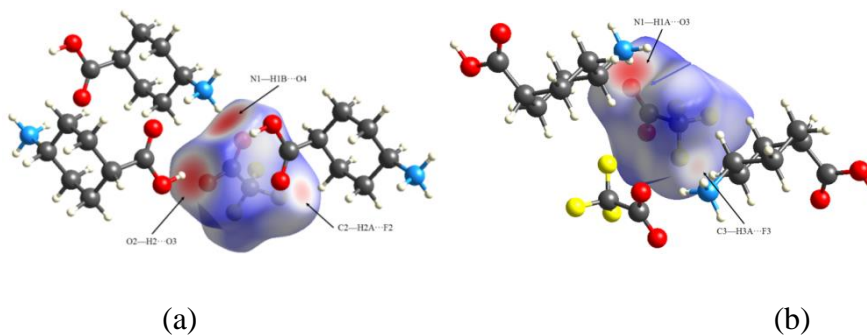
N	Simetría	R	Densidad electrónica	Eléctrica	Polarización	Dispersión	Repulsión	Total
1	-X -Y -Z	4.25	B3LYP/6-31G(d,p)	-2,3	-0,3	-9,5	2,2	-9,6

La superficie de Hirshfeld en  $d_{norm}$ , que relaciona un ion trifluoroacetato con el resto de su entorno cristalino, se muestra en las figuras III.25 (vista frontal) y III.26 (vista trasera). En ellas se nota que la superficie contiene seis sitios de color rojo asociados a interacciones intermoleculares de enlaces de hidrógeno fuertes ya discutidos. Las regiones en rojo intenso corresponden a los enlaces N1-H1A...O3, N1-H1B...O4, O2-H2...O3 y una región menos intensa que indica el enlace no convencional C2-H2A...F2, la geometría de estos cuatro enlaces fue discutida con detalle en la sección anterior. Se observa una región de color rojo más claro que corresponde a un enlace de hidrógeno no convencionales débiles del tipo C3—H3A...F3, con distancia H...A de 2,633Å. Esta interacción es un segundo punto de unión entre escaleras. El mapa de huellas digitales 2D, mostrado en la figura III.27, indica que los contactos H...F y su recíproco F...H tienen una contribución de 46,40% en la superficie total, con distancia de contacto  $d_e + d_i \cong 2.63 \text{ \AA}$ , ligeramente por debajo de la suma de los radios de van der Waals en 0,04 Å. En la tabla III.20 se describen los parámetros geométricos de esta interacción.

Tabla III.23. Geometría de los enlaces de hidrógeno no convencionales encontrados en la superficie de Hirshfeld

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
C3—H3A...F3*	0,96	2.63(3)	3.48(1)	146,16(4)

\*Código de simetría: 1-x,1-y,1-z.

Figura III.25. Superficie de Hirshfeld en  $d_{norm}$  del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio.mostrando las regiones de contacto más importantes (a) frontal (b) Trasera.

Finalmente, en la tabla III.24 se resume las contribuciones de todos los tipos de contacto en la superficie de Hirshfeld del compuesto en estudio, obtenidas a partir del mapa de huellas digitales 2D. Las contribuciones más importantes son las H...F asociadas a contactos atractivos, F...H/H...F relacionadas con los dos nuevos enlaces enlistados en la tabla III.20 que representan el 46,4%, seguida de las contribuciones H...O/O...H relacionadas con interacciones ya descritas en la parte III.7 y tabla III.19, que representan el 35,6% del total. Nótese que las contribuciones O...F/F...O, C...O/O...C, C...F/F...C, O...O, C...H/H...C, son inferiores al 5% lo que descarta posibles interacciones intermoleculares entre estos átomos.

Tabla III.24.- Resumen de las contribuciones en la superficie de Hirshfeld del compuesto trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-amino.

Contacto	Porcentaje de contribución (%)
H...F/F...H	46,4
H...O/O...H	35,6
F...F	6,0
O...F/F...O	4,8
O...C/C...O	2,6
O...O	2,0
C...F/F...C	1,5
C...H/H...C	1,0

www.bdigital.ula.ve

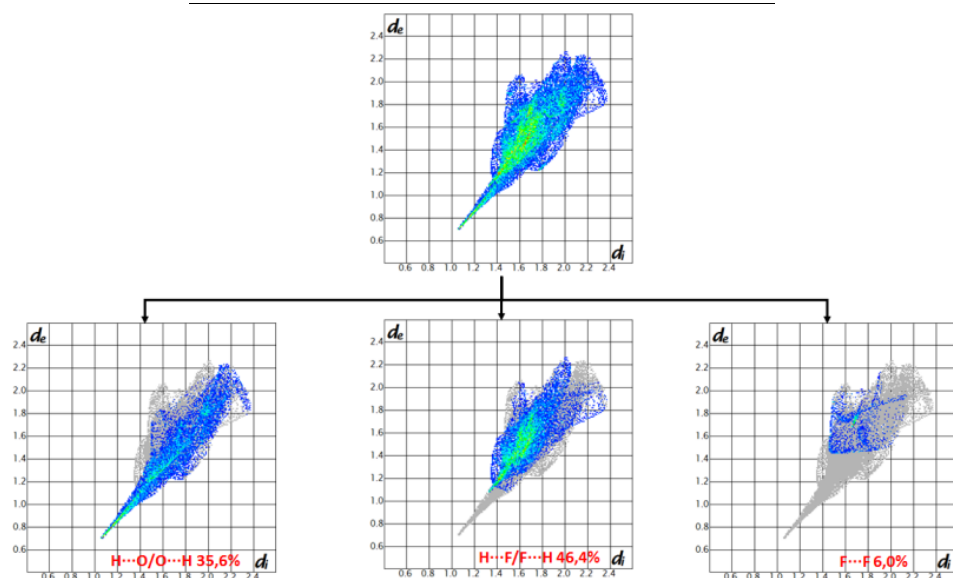


Figura III. 26. Mapa de huellas digitales 2D de la superficie de Hirshfeld con las contribuciones más importantes del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan 4-amino.

## Bibliografía

1. Spectral database of organic compounds. Recuperado el 4 de mayo del 2020 de: [https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_disp.cgi?sdbno=746](https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=746)
2. Spectral database of organic compounds. Recuperado el 4 de mayo del 2020 de: [https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_disp.cgi?sdbno=50256&spectrum\\_type=IR&fname=IR201490216TK](https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=50256&spectrum_type=IR&fname=IR201490216TK)
3. Rosquete, C., (2009). Análisis Orgánico (tablas). Mérida, Venezuela: Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Laboratorio de Productos Naturales
4. Gaoa, Y. Gaoa, J. Liub, Z. Kanb, H. Zub, H. Suna, W. Zhangb, J. Qianc, S. (2012). Coformer selection based on degradation pathway of drugs: A case study of adefovir dipivoxil–saccharin and adefovir dipivoxil–nicotinamide cocrystals. *Int. J. Pharm*, Vol. 438, 327– 335.
5. Socrates, G., (2001). Infrared and raman characteristic group frequencies tables and charts. (3<sup>o</sup>ED). Middlesex, UK: University of West London.
6. Pavia, D., Lampman, G., Kriz, G., Vyvyan, J., (2014). Introduction to spectroscopy. (4<sup>o</sup>ED) Washington, USA: Cengage Learning
7. Max, J., Chapados, C., (2004). Infrared spectroscopy of aqueous Carboxylic Acids: Comparison between different Acids and their salts. *J. Phys. Chem. A*, vol. 108(16), 3324–3337.
8. Mora, A. Belandria, L. Ávila, E, Seijas, L. Delgado, G. Miró, A. Almeida, R. Brunelli, M. Fitch, A. (2013) Investigating the Stability of Double Head to Tail Dimers and Ribbons in Multicomponent Crystals of cis-4-Aminocyclohexanecarboxylic Acid with Water and Oxalic Acid *Cryst. Growth Des.* 13, 1849–1860
9. Sheldrick, G., (1997). SHELX-97 Manual: Program for the Solution and Refinement of the Crystal Structures from Diffractometric Data. Göttingen, Alemania: University of Göttingen
10. Spek, A., (2003). Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. Appl. Crystallogr.*, vol 36, 7–13.
11. Spek, A. (2009). Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr, Sect. D*, vol 65, 148–155.
12. Brandenburg, K., (2001). DIAMOND version 2.1e. Bonn, Alemania: Crystal Impact GbR. Bonn, Germany.
13. Suresh, J., Krishnakumar, V., Natarajan, S., (2006). L-Argininium trifluoro-acetate. *Acta Cryst.* Vol. 62(7), o3127–o3129

14. Suresh, J., y Natarajan, S., (2006). DL-Valinium trifluoroacetate. Acta Cryst. vol. E(62), o3331–o3333
15. Raj, S., Kumar, R., Mohan, R., Jayavel, R., (2006). L-Histidinium trifluoroacetate. Acta Cryst. Vol. E(62), o5–oz
16. Allen, F., Kennard, O., Watson, D., (1987). Tables of Bond Lengths determined by X-Ray and Neutron Diffraction. Part I. Bond Lengths in Organic Compounds. J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. II. S1-S19.
17. Rodrigues, V., Paixaão, J., Costa, R., Beja, M., (2002). Glycinium trifluoroacetate. Acta Cryst. Vol. c(58), o658-o660
18. Sun, Z., Fan, J., Zhang, G., Wang, X., Xu, D., (2008). L-Lysinium trifluoroacetate. Acta Cryst. Vol. 64(pt2), o393-0394
19. Silva, M., Paixao, J., Beja, A., (2003). L-Argininium bis(trifluoroacetate). Acta Cryst. vol. E (59), o1912-o1914
20. Ávila, E., Mora, A., Delgado, E., Ramírez, B., Bahsas, A., Koteich, S., (2004). Hydrogen-bonding patterns in cis-4-ammoniocyclohexanecarboxylate Hemihydrate. Acta Crystallogr. Vol. 60, o759-o761
21. Belandria, L., (2010). Estudio cristalográfico y patrones de enlace de hidrógeno en co-cristales de ácidos carboxílicos y aminoácidos sintéticos. [Tesis de Postgrado] Universidad de Los Andes, Venezuela.
22. Allinger, N., Eliel, E. (1976). Topics in stereochemistry. (9<sup>o</sup>ED). Toronto, Canada: Jhon Wiley & Sons.
23. Velazquez, A., (1998). Una breve introducción a la teoría de grafos. SUMA. Vol, 28, 11-26
24. Etter, M., (1990). Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. Accounts of Chemical Research, vol. 23(4), 120–126.
25. Etter, M., Macdonal, J., Bernstein, J., (1990). Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. Acta Cryst. vol. B46, 256-262
26. Jeffrey, G., Maluszynska, H., (1982). A survey of hydrogen bond geometries in the crystal structures of amino acids. Int. J. Biol. Macromol, vol. 4(3), 173–185.
27. Spackman M. A, Byrom P. G. (1997). A novel definition of a molecule in a crystal. Chem. Phys. Letters, vol. 267, 215-220.
28. Spackman M. A, McKinnon J. J. (2002). Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. Cryst. Eng. Comm. Vol.4, 378-392.
29. Bondi, A. (1964). van der Waals Volumes and Radii. J. Phys. Chem, Vol. 68(3), 441–451.
30. Wollf S. K, Grimwood D. J, McKinnon J. J, Jayatilaka D, Spackman M. A. (2007). *CrystalExplorer 2.1*. Australia, Perth: University of Western.

## CONCLUSIONES.

1. La sal trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio se preparó mediante la evaporación lenta de solvente empleando el ácido trifluoroacético y el aminoácido sintético cis 4-aminociclohexanocarboxílico. Los cristales obtenidos mostraron punto de fusión de 188-189 °C.
2. El análisis FT-IR arrojó los primeros indicios de que la sal se formó a través de la identificación de los principales grupos funcionales y la comparación del espectro IR con los espectros IR de reactivos de partida. El desplazamiento a menor número de onda de las bandas del grupo amino  $\text{NH}_3^+$  y la identificación de dos bandas C-F fueron indicios de formación de enlaces de posibles enlaces de hidrogeno en la estructura cristalina.
3. El trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio cristaliza en un sistema triclinico, con grupo espacial  $\text{P}\bar{1}$  (No. 2), donde la unidad asimétrica está conformada por una molécula del aminoácido en forma catiónica electro neutralizada con un anión trifluoroacetato proveniente de la desprotonación del ácido trifluoroacético ( $Z=2$ ).
4. Se observó un acortamiento de dos de los enlaces C-F por movimiento térmico de tipo libracional, con una retención de la conformación de silla en el aminoácido. Además, se aprecia un desorden típico de compuestos del ácido trifluoroacético.
5. El empaquetamiento cristalino del trifluoroacetato de cis-1-carboxiciclohexan-4-aminio está gobernado por interacciones intermoleculares descritos por los grafos  $R_2^2(16)$ ,  $C_2^2(10)$ ,  $R_3^3(10)$ ,  $C_1^2(8)$  y un grafo intramolecular  $S(5)$ . El empaquetamiento cristalino muestra patrones similares al mostrado por la sal oxalato del aminoácido cocrystalizado con ácido oxálico reportado previamente en nuestro laboratorio. Siendo lo más representativo la formación de escaleras  $R_4^4(24) \times R_5^5(23)$  relacionadas por centros de inversión.
6. El análisis de las superficies de Hirshfeld en  $d_{norm}$  permitió localizar dos interacciones de carácter atractivo que unen escaleras adyacentes del tipo H-F y F-F, con distancias cercanas a los radios de van der Waals y que generan un grafo del tipo  $R_3^3(10)$ .