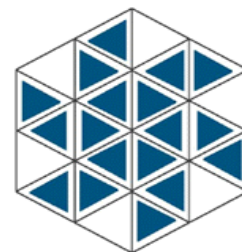




Universidad de Los Andes  
Facultad de Ciencias  
Departamento de Química  
Laboratorio de Cristalografía



[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO**  
**ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA Y MOLECULAR DEL 2-ETIL-**  
**2,4,5-TRIMETIL-2H-1,3-TIAZINA-6(3H)-TIONA**

**Autor:** Br. Claudia K. Castillo P.

**Tutor:** Profa. Asiloé J. Mora

**Co-Tutor:** Prof. Gerzon E. Delgado

Mérida, Julio de 2020

## AGRADECIMIENTOS

Al haber alcanzado con éxito esta meta tan importante para mi formación profesional, es necesario dar un vistazo atrás y reconocer a cada una de las personas que han sido parte de esta experiencia, ya que, sin lugar a dudas, esto no habría sido posible sin su apoyo. Es por ello que hoy quiero agradecer:

- A Dios, por darme la oportunidad de vivir y alcanzar cada una de las metas que me he propuesto en la vida.
- A mis padres, por su amor incondicional y por todo el apoyo que me han dado en cada etapa de mi vida. ¡Los amo infinitamente!
- A mis hermanos, por apoyarme y estar presentes en todo momento, sin importar la distancia que pueda existir entre nosotros. ¡Los amo infinitamente!
- A la familia El Masri Rodríguez, mi segunda familia, por todo su amor y apoyo incondicional. ¡Los quiero mucho!
- A la familia Contreras Jiménez, por apoyarme desde el inicio y estar presentes en mi vida de una forma incondicional. ¡Los quiero mucho!
- A mis hermanas del alma: Diana El Masri, Stefany Gallo y Estefanía Sánchez, por formar parte de mi vida y estar siempre presentes, sin importar la distancia que nos separa.
- A Carla Coy, mi hermana de vida y compañera de carrera, por vivir esta etapa conmigo, por compartir tus conocimientos y por brindarme siempre tu apoyo de forma incondicional.
- A mis compañeros de carrera, por todos los buenos momentos que compartimos juntos; sin duda, cada uno de ustedes permitió que esta experiencia fuera única.
- A mis tutores, Profa. Asiloé Mora y Prof. Gerzon Delgado, por abrirme las puertas del Laboratorio de Cristalografía y permitirme trabajar junto a ustedes. Gracias por su paciencia y por compartir sus conocimientos conmigo.
- A la Profa. Marilia Guillén, por todo el apoyo brindado a lo largo de este proceso y por darme la asesoría necesaria siempre que lo necesité.
- A cada uno de los profesores que han formado parte de mi formación profesional a lo largo de todo este camino; gracias por compartir sus conocimientos conmigo.

## RESUMEN

El 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona se recrystalizó en una mezcla 1:1 de acetato de etilo-hexano utilizando la técnica de evaporación lenta de solvente, lo que permitió obtener cristales puros de color amarillo claro que presentaron un intervalo de punto de fusión de (121,3-123,6)°C. Se identificó el compuesto a través de la técnica de espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR) y se caracterizó mediante difracción de rayos-X de monocristal, obteniendo que cristaliza en un sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/n$  (No. 14), con parámetros de celda unidad:  $a = 6,3710(16)$  Å,  $b = 11,537(3)$  Å,  $c = 14,292(4)$  Å,  $\beta = 93,842(6)^\circ$  y  $V = 1048,1(5)$  Å<sup>3</sup>. La determinación de la estructura del compuesto fue realizada por métodos directos empleando el programa SHELXS, mientras que el refinamiento estructural se llevó a cabo por el método de mínimos cuadrados utilizando el programa SHELXL, lo que arrojó valores de confiabilidad  $R_1$ ,  $wR_2$  y  $S$  de 0,0454; 0,1162 y 1,10; respectivamente. El compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona carece de planaridad y, además, presenta un centro quiral que indica la presencia de una mezcla racémica. El empaquetamiento cristalino se encuentra estabilizado por la formación de enlaces de hidrógeno del tipo  $N1-H1 \cdots S1$ , los cuales forman cadenas infinitas de forma paralela al eje  $b$  y se encuentran descritos por el grafo  $C(6)$ . Finalmente, un análisis de las Superficies de Hirshfeld del compuesto, permitió obtener información acerca de los sitios susceptibles en la molécula para formar interacciones intermoleculares, encontrándose que las contribuciones más importantes corresponden a las interacciones  $H \cdots H$ ,  $S \cdots H/H \cdots S$  y  $C \cdots H/H \cdots C$  con valores de 60,10%; 32,70% y 6,20%; respectivamente.

## ÍNDICE GENERAL

<b>CAPÍTULO I. ASPECTOS GENERALES</b>		
1.1	Química supramolecular	13
1.2	Fuerzas intermoleculares	14
1.2.1	Ion- ion	15
1.2.2	Ion- dipolo	15
1.2.3	Fuerzas de van der Waals	16
1.2.3.1	Fuerzas dipolo- dipolo (Fuerzas de Keesom)	16
1.2.3.2	Fuerzas dipolo- dipolo inducido (Fuerzas de Debye)	17
1.2.3.3	Fuerzas de dispersión de London	17
1.2.4	Interacciones $\pi$ - $\pi$	18
1.2.5	Fuerzas hidrofóbicas	18
1.3	Enlace de hidrógeno	19
1.3.1	Definición del enlace de hidrógeno en términos geométricos	21
1.3.2	Parámetros energéticos del enlace de hidrógeno	22
1.4	Ingeniería de cristales	23
1.5	Compuestos heterocíclicos	25
1.6	Tiazinas	27
1.7	Tionas	28
1.8	Síntesis del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tione	29
1.9	Mecanismo de reacción del compuesto en estudio	29
1.10	Antecedentes	30
1.10.1	Tiazinas	30
1.10.2	Complejos de coordinación con ligandos nitrógeno-sulfurados	31
1.10.3	Estructuras cristalinas que involucran al 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tione	33
1.11	Planteamiento del problema	34
1.12	Hipótesis	35
1.13	Objetivos	35
1.13.1	Objetivo General	35
1.13.2	Objetivos Específicos	35
	Referencias Bibliográficas	36
<b>CAPÍTULO II. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LAS TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN</b>		
2.1	Espectroscopia infrarroja	40
2.2	Difracción de rayos-X	43
2.2.1	Difracción de rayos-X en cristales	43
2.2.2	Ley de Bragg	44
2.2.3	Red recíproca	45
2.2.4	Esfera de Ewald	47

2.3	Estado cristalino y red cristalina	47
2.4	Operaciones de simetría en cristales	48
2.5	Técnicas de difracción de rayos-X	53
2.5.1	Difracción de rayos-X en muestras policristalinas	53
2.5.2	Difracción de rayos-X de cristal único	55
2.6	Proceso de determinación estructural	56
2.6.1	Factor de estructura y el problema de las fases	56
2.6.2	Métodos directos para la resolución de estructuras cristalinas	57
2.6.3	Refinamiento estructural a través de mínimos cuadrados en SHELXL	57
	Referencias Bibliográficas	60

### **CAPÍTULO III. RECRISTALIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL 2-ETIL-2,4,5-TRIMETIL-2H-1,3-TIAZINA-6(3H)-TIONA**

3.1	Recristalización del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	62
3.2	Caracterización del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona a través de la técnica de espectroscopia infrarroja (FT-IR)	62
3.3	Determinación y refinamiento estructural del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	63
3.4	Estudio de la estructura molecular del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	69
3.5	Análisis del empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	75
3.6	Análisis de las Superficies de Hirshfeld del compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	82
	Referencias Bibliográficas	89

### **CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES**

4	Conclusiones	91
---	--------------	----

## ÍNDICE DE FIGURAS

### CAPÍTULO I. ASPECTOS GENERALES

Fig. 1	Relación anfitrión-huésped del antibiótico nonactina con el ion potasio	14
Fig. 2	Interacción ion- ion en moléculas de NaCl	15
Fig. 3	Interacción ion- dipolo generada en una solución acuosa de NaCl	15
Fig. 4	Representación del radio de van der Waals en moléculas de agua	16
Fig. 5	Interacción dipolo- dipolo entre moléculas de HCl	17
Fig. 6	Fuerzas de dispersión de London generadas entre moléculas de etano	17
Fig. 7	Formas de interacción de las interacciones $\pi$ - $\pi$ : (a) Cara-cara (b) Borde-cara	18
Fig. 8	Representación de la forma de interacción de las fuerzas hidrofóbicas	18
Fig. 9	Ejemplos de enlaces de hidrógeno	19
Fig. 10	Representación de los parámetros geométricos que describen al enlace de hidrógeno	21
Fig. 11	Formas de interacción de los enlaces de hidrógeno bifurcados: (a) Parámetros geométricos (b) Donador bifurcado (c) Aceptor bifurcado	22
Fig. 12	Esquema de energías del enlace de hidrógeno	22
Fig. 13	Ejemplos de la clasificación de los sintones supramoleculares: A) Homosintones B) Heterosintones	24
Fig. 14	Forma de operación de los sintones supramoleculares mediante el uso de estructuras constituidas por ácidos carboxílicos. Parte superior: dímero (orden cero), cadena cabeza/cola (primer orden). Parte inferior: Izquierda: estructura en lámina (segundo orden); Derecha: estructura tridimensional (tercer orden)	25
Fig. 15	Compuestos heterocíclicos más importantes	26
Fig. 16	Principales formas isoméricas de las tiazinas	27
Fig. 17	Estructura del violeta de Lauth y del azul de metileno	27
Fig. 18	Núcleo activo de las cefalosporinas	28
Fig. 19	Representación estructural de las tionas	28
Fig. 20	Síntesis del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	29
Fig. 21	Esquema sintético de la 1,4-tiazina	30
Fig. 22	Compuestos nitrógeno-sulfurados sintetizados por Takeshima <i>et al.</i>	31
Fig. 23	Complejos sintetizados por Raper	32
Fig. 24	Complejos metálicos con ligandos nitrógeno-sulfurados sintetizados por: (1) Muller <i>et al.</i> (2) Nekola <i>et al.</i> (3) Harrop <i>et al.</i>	32
Fig. 25	Esqueleto molecular del 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	33

### CAPÍTULO II. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LAS TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

Fig. 1	Tipos de vibraciones moleculares: (a) Vibraciones de tensión (b) Vibraciones de flexión	41
Fig. 2	Expansión de un frente de ondas luego de hacer incidir un haz de rayos-X	44

Fig. 3	Representación geométrica de la difracción de rayos-X en un cristal	44
Fig. 4	Representación gráfica del vector $d_{hkl}$	46
Fig. 5	Representación de la red recíproca a partir de la red espacial real	46
Fig. 6	Representación geométrica de la esfera de Ewald	47
Fig. 7	Esfera de Ewald para longitudes de onda corta y larga	47
Fig. 8	Representación de una celda unidad con sus respectivos parámetros de celda	48
Fig. 9	Ejes de rotación para valores de R igual a 2, 3, 4 y 6	49
Fig. 10	Eje de rotación-inversión ( $\bar{R}$ ) de orden 4	49
Fig. 11	Plano de reflexión (m)	49
Fig. 12	Centro de inversión (i)	50
Fig. 13	Eje helicoidal o de tornillo ( $R_n$ )	50
Fig. 14	Plano de deslizamiento	50
Fig. 15	Las 14 redes de Bravais	52
Fig. 16	Conos de difracción generados por una muestra policristalina	54
Fig. 17	Ejemplo de un patrón de difracción característico obtenido para el ácido 4-metilhipúrico a través de difracción de rayos-X en muestras policristalinas	54
Fig. 18	Diagrama esquemático de un difractómetro con geometría de cuatro círculos	55

### CAPÍTULO III. RECRISTALIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL 2-ETIL-2,4,5-TRIMETIL-2H-1,3-TIAZINA-6(3H)-TIONA

Fig. 1	Espectro FT-IR del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	62
Fig. 2	Unidad asimétrica del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	69
Fig. 3	Disposición axial adoptada por el grupo etilo. Intersección del plano 1 (formado por los átomos S2, C1, C2 y C9; en azul) y el plano 2 (formado por los átomos S2, C4, C5 y C6; en rosado) que produce un ángulo de $82,0(2)^\circ$	70
Fig. 4	Plano constituido por los átomos S2, C1, C2 y C9	71
Fig. 5	Representación de la conformación de media silla distorsionada que adopta el anillo heterocíclico; C4 es el respaldo de la silla (plano en color rosado). La intersección entre los planos produce un ángulo de $42,857(10)^\circ$	71
Fig. 6	Proyecciones de Newman: (a) Conformación eclipsada de los grupos metilo (C9 y C8) que se encuentran en los átomos C2 y C3 (b) Conformación sinclinal del grupo etilo (C5) respecto al átomo C3	72
Fig. 7	Estructuras de resonancia presentes en el 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	72
Fig. 8	Proyecciones de Newman para las estructuras: (a y b) Este estudio (c y d) CACHIX (e y f) YIXSII. Vista a lo largo del enlace C2-C3; conformación eclipsada: (a) de grupos metilo con ángulo torsional de $10^\circ$ ; (c y e) de grupos biciclo con ángulo torsional de $4^\circ$ . Vista a lo largo del enlace N1-C4; conformación sinclinal respecto a los átomos C3 y C5: (b) del grupo etilo con ángulo torsional de $73^\circ$ ; (d y f) grupos espiro con ángulos torsionales alrededor de $70^\circ$	75
Fig. 9	Empaquetamiento cristalino a lo largo del eje $a$ , en donde la línea punteada de	76

	color verde corresponde al enlace de hidrógeno intermolecular N1—H1...S1 y la línea punteada de color rojo hace referencia al enlace de hidrógeno intramolecular C9—H9B...S1	
Fig. 10	Grafo $C(6)$ de la estructura cristalina del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	77
Fig. 11	Grafo $S(5)$ de la estructura cristalina del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	78
Fig. 12	Empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona a lo largo del eje $a$	78
Fig. 13	Grafo $C(6)$ de la estructura cristalina del 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tiona, REFCODE CACHIX	79
Fig. 14	Grafo $S(5)$ de la estructura cristalina del 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tiona, REFCODE CACHIX	80
Fig. 15	Grafo $C_2^2(12)$ de la estructura cristalina del 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tiona, REFCODE YIXSII	80
Fig. 16	Grafo $S(5)$ de la estructura cristalina del 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tiona, REFCODE YIXSII	81
Fig. 17	Representación de las distancias $d_i$ y $d_e$ en la superficie de Hirshfeld en $d_{norm}$ de la formamida	82
Fig. 18	Vista de la superficie de Hirshfeld en $d_{norm}$ del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona mostrando las regiones de contacto más importantes: (a) Frontal (b) Trasera	84
Fig. 19	Contribución de los enlaces de hidrógeno no convencionales (color azul) en el empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	84
Fig. 20	Vista tridimensional del empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona en donde se puede observar la orientación que poseen los grupos metilo para unir las cadenas $C(6)$ a través del contacto H8B...H9C en la diagonal [101]	85
Fig. 21	Vista de la superficie de Hirshfeld del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona en <i>shape index</i> : (a) Frontal (b) De espalda	86
Fig. 22	Contribución de las interacciones C—H... $\pi$ en el empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	87
Fig. 23	Mapa de huellas digitales 2D de la superficie de Hirshfeld con las contribuciones más importantes del compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	87



## ÍNDICE DE TABLAS

### CAPÍTULO I. ASPECTOS GENERALES

Tabla 1	Energías calculadas y distancias de equilibrio para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno	20
Tabla 2	Parámetros de celda y unidad asimétrica del 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tiona (CACHIX)	34
Tabla 3	Parámetros de celda y unidad asimétrica del 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tiona (YIXSII)	34

### CAPÍTULO II. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LAS TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

Tabla 1	Regiones del espectro infrarrojo	40
Tabla 2	Número de onda en el que absorben los grupos funcionales más comunes	42
Tabla 3	Los siete sistemas cristalinos	51

### CAPÍTULO III. RECRISTALIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL 2-ETIL-2,4,5-TRIMETIL-2H-1,3-TIAZINA-6(3H)-TIONA

Tabla 1	Asignación de las bandas características presentes en el espectro FT-IR del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	63
Tabla 2	Valores de confiabilidad obtenidos en el refinamiento estructural del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	65
Tabla 3	Datos cristalográficos y condiciones experimentales obtenidos en el estudio del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona a través de difracción de rayos-X de cristal único	65
Tabla 4	Coordenadas finales y factores de desplazamiento isotrópicos que presentan los átomos que constituyen al 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	66
Tabla 5	Parámetros de desplazamiento anisotrópicos que presentan los átomos no-hidrógeno que constituyen al 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	67
Tabla 6	Distancias de enlace presentes en el 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	68
Tabla 7	Ángulos de enlace presentes en el 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	68
Tabla 8	Ángulos de torsión presentes en el 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	68
Tabla 9	Comparación de distancias de enlace de los anillos 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona reportados para las estructuras identificadas con REFCODE CACHIX y YIXSII	73
Tabla 10	Comparación de ángulos de enlace de los anillos 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona reportados para las estructuras identificadas con REFCODE CACHIX Y YIXSII	74

Tabla 11	Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en el 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tione	76
Tabla 12	Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tione, REFCODE CACHIX	79
Tabla 13	Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tione, REFCODE YIXSII	81
Tabla 14	Geometría de los enlaces de hidrógeno no convencionales encontrados en la superficie de Hirshfeld	85
Tabla 15	Geometría de las interacciones del tipo C—H··· $\pi$ encontrados en la superficie de Hirshfeld	86
Tabla 16	Resumen de las contribuciones en la superficie de Hirshfeld del compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tione	88

www.bdigital.ula.ve

**CAPÍTULO I**  
**ASPECTOS GENERALES**

www.bdigital.ula.ve

## 1. ASPECTOS GENERALES

### 1.1.- Química Supramolecular

La *Química Supramolecular*, denominada por Jean-Marie Lehn como ‘la química del enlace intermolecular’, puede definirse como ‘la química más allá de la molécula’, en la cual se estudian las entidades organizadas de mayor complejidad que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas por fuerzas intermoleculares, tales como las encontradas en la coordinación de iones metálicos, las fuerzas electrostáticas, el enlace de hidrógeno, las interacciones de van der Waals, entre otras [1].

Su desarrollo requiere el uso de todos los recursos de la química molecular combinados con la manipulación diseñada de interacciones no covalentes para formar entidades supramoleculares, que son supermoléculas que poseen características tan definidas como las de las moléculas en sí mismas [1]. Las estructuras supermoleculares son el resultado no sólo de interacciones aditivas sino también cooperativas y sus propiedades son diferentes, por lo general mejores, que la suma de las propiedades de cada componente individual [2]. Al hablar de *interacciones aditivas*, se hace referencia a aquellas que resultan del efecto combinado de las interacciones individuales que se producen en las moléculas discretas mientras que, al referirnos a las *interacciones cooperativas*, se habla de las interacciones que son producto de los cambios de polaridad que posee una determinada molécula cuando se enlaza a otra mediante fuerzas intermoleculares.

En términos generales, la química supramolecular puede dividirse en dos categorías que generalmente tienden a solaparse entre sí. La primera de ellas se encuentra constituida por las *supermoléculas*, las cuales se pueden definir como especies discretas que resultan de la asociación intermolecular de unos pocos componentes, como por ejemplo un receptor y su sustrato, siguiendo los principios del reconocimiento molecular; mientras que por otro lado, se encuentran los *ensambles supramoleculares*, que son entidades polimoleculares provenientes de la asociación espontánea de un número indefinido de componentes dentro de una fase específica y que poseen, de forma general, una organización microscópica bien definida y unas características macroscópicas que dependen de su naturaleza [3], encontrándose representadas básicamente, por ejemplo, por las estructuras cristalinas, las películas o miscelas, las membranas, entre otras.

La formación de las supermoléculas se lleva a cabo siguiendo los principios del *reconocimiento molecular*, el cual hace referencia a la capacidad que poseen las moléculas para reconocerse mutuamente, y que conlleva a la asociación de forma selectiva de un anfitrión y un huésped, los cuales además de poseer una complementariedad geométrica en su forma y tamaño, deben tener una disposición específica y exacta de las zonas de interacción.

Generalmente, los *anfitriones* se definen como moléculas orgánicas que poseen sitios de unión convergentes mientras que, los *huéspedes*, se definen como moléculas o iones que contienen sitios de unión divergentes [4]. La relación anfitrión-huésped se ejemplifica en la figura 1, en donde se puede observar al antibiótico nonactina (anfitrión) sujetando al ión potasio (huésped) a través de interacciones ión-dipolo con los átomos de oxígeno del interior [5].

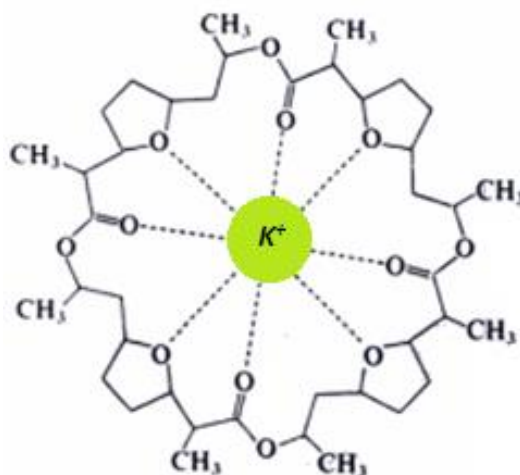


Fig. 1.- Relación anfitrión-huésped del antibiótico nonactina con el ion potasio.

Ahora bien, las fuerzas intermoleculares son mucho más débiles que los enlaces covalentes y se destruyen fácilmente. A pesar del tiempo de vida efímero que posee un enlace no covalente aislado, muchas estructuras de orden superior, por ejemplo un cristal o una miscela, son capaces de tener una existencia discreta en la escala temporal semejante a las especies covalentes, debido a un gran número de interacciones y a la naturaleza cooperativa de las mismas [6]. Esto conlleva a que la química supramolecular abarque hoy día muchos procesos que, más allá de intentar imitar las estructuras y funciones biológicas [7], permitieron crear un campo de investigación interdisciplinario que va desde aplicaciones en química del estado sólido e ingeniería de cristales, química de polímeros y ciencia de materiales, interacciones biológicas y diseño de fármacos, hasta aplicaciones que abarcan la nanociencia y la nanotecnología.

## 1.2.- Fuerzas intermoleculares

Las *fuerzas intermoleculares* se pueden definir como todas aquellas fuerzas de atracción que actúan entre dos átomos o moléculas.

Las fuerzas intermoleculares abarcan una gran gama de fuerzas atractivas y repulsivas. La intensidad de estas fuerzas varía significativamente de un compuesto a otro y tal variación se ve reflejada con frecuencia en las propiedades físicas (tales como punto de fusión, punto de ebullición, densidad, solubilidad, entre otras) que presenta cada componente en particular.

En cuanto a la clasificación de las interacciones no covalentes, éstas tienden a clasificarse en base a la polaridad de las moléculas que interactúan, la naturaleza de la molécula o de acuerdo a los elementos que la conforman. En base a esto, las fuerzas intermoleculares pueden ser del tipo:

### 1.2.1.- Ion- ion

Son aquellas fuerzas de naturaleza coulombica que tienden a poseer un carácter no direccional y ocurren a nivel catión-anión entre distintas moléculas cargadas y que, por lo tanto, tienden a formar una unión electrostática entre los extremos de las cargas opuestas (ver figura 2).

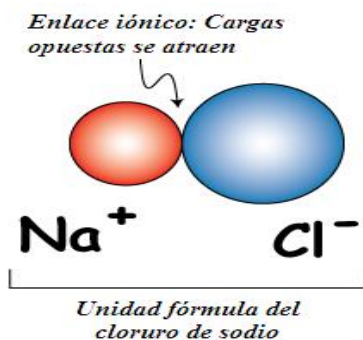


Fig. 2.- Interacción ion-ion en moléculas de NaCl.

### 1.2.2.- Ion- dipolo

Son el resultado de las interacciones eléctricas que se producen entre un ion y una molécula polar neutra que posee un momento dipolar permanente. Las moléculas polares poseen un extremo positivo y un extremo negativo y, entonces, los iones positivos son atraídos al extremo negativo del dipolo mientras que, los iones negativos se atraen al extremo positivo.

Esta fuerza de atracción es de tipo direccional y depende tanto del tamaño como de la carga del ion, así como también de la magnitud del momento dipolar y el tamaño de la molécula. La figura 3, a continuación, muestra la forma en la que actúa la interacción ion-dipolo en una solución acuosa de NaCl.

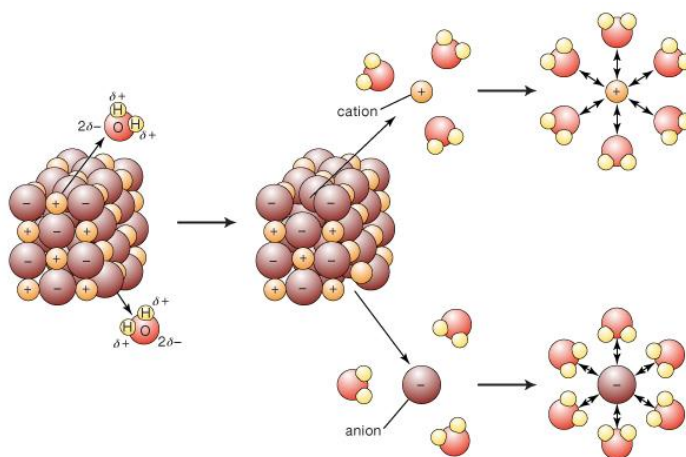


Fig. 3.- Interacción ion-dipolo generada en una solución acuosa de NaCl.

### 1.2.3.- Fuerzas de van der Waals

Son todas aquellas fuerzas de atracción, de magnitud débil, que se establecen entre moléculas eléctricamente neutras, que pueden ser tanto polares como apolares.

Cada átomo posee respecto a otros con los que no está unido, ya sea en otra molécula o en otra parte de la misma, un tamaño efectivo que se conoce como su radio de van der Waals [5]. Dos moléculas se atraen entre sí cuando están lo suficientemente próximas pero, si tal proximidad llega a hacerse muy grande, la repulsión alcanza a superar la fuerza de atracción y el resultado neto es el de una repulsión mutua. Por lo tanto, debe existir alguna distancia concreta en la cual la fuerza repulsiva se hace igual a la atractiva y, por ende, la energía total de las dos moléculas alcanza un mínimo. En esta distancia se puede considerar que las dos moléculas se están “tocando” y, entonces, al medir la distancia existente entre dichas moléculas en el estado sólido, se puede llegar a establecer un conjunto de radios, denominados *radios de van der Waals*, que proporcionan una medida del tamaño de los átomos en una molécula [8] (ver figura 4).

Los radios de van der Waals son considerablemente mayores que los radios covalentes, como es de esperarse debido a la menor intensidad que poseen las fuerzas intermoleculares respecto a las del enlace covalente [9]. Generalmente, en la mayoría de los átomos, el radio de van der Waals es cerca del doble del radio covalente y, aproximadamente igual al radio del anión correspondiente. Asimismo, los radios de van der Waals son aproximados y no permanecen estrictamente constantes en moléculas diferentes, ya que dependen de cómo se encuentren empaquetadas las moléculas en el estado sólido [8].

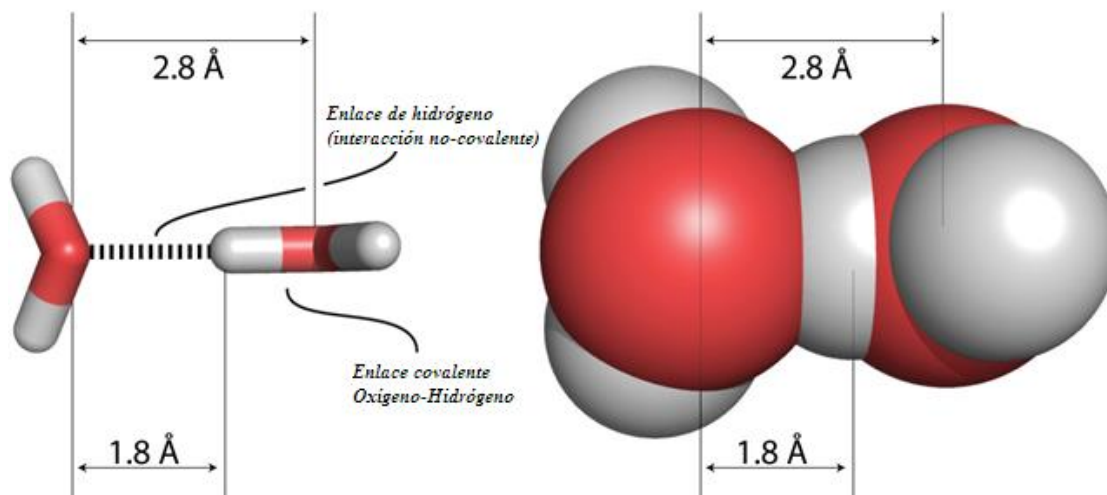


Fig. 4.- Representación del radio de van der Waals en moléculas de agua.

#### 1.2.3.1.- Fuerzas dipolo- dipolo (Fuerzas de Keesom)

Son fuerzas de atracción de origen electrostático que se dan entre moléculas polares. Las moléculas que son dipolos se atraen entre sí cuando la región positiva de una se encuentra cerca de la región

negativa de la otra, tal como se muestra en la figura 5. De forma general, mientras más grande sea el momento dipolar mayor será la magnitud de la fuerza.

Estas fuerzas actúan de forma similar a las interacciones iónicas, pero son más débiles debido a que los átomos que conforman las moléculas sólo poseen cargas parciales.

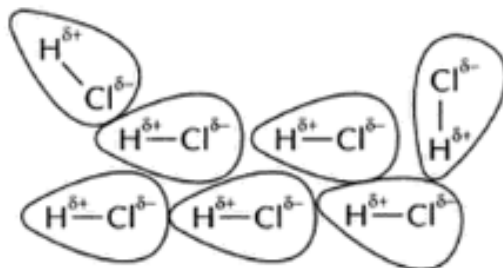


Fig. 5.- Interacción dipolo-dipolo entre moléculas de HCl.

### 1.2.3.2.- Fuerzas dipolo- dipolo inducido (Fuerzas de Debye)

Son fuerzas de atracción electrostática que se producen entre moléculas polares y moléculas apolares, de modo que el dipolo presente en una molécula polar genera una distorsión de la nube electrónica de una molécula apolar y origina entonces, de forma transitoria, un dipolo que establece una fuerza de atracción de magnitud débil entre las dos moléculas.

### 1.2.3.3.- Fuerzas de dispersión de London

Son fuerzas atractivas débiles que se establecen entre moléculas apolares. Éstas se originan debido a que, por ciertos instantes, los electrones de una molécula determinada se encuentran más próximos a un átomo que a otro y no de forma equidistante, generando entonces un dipolo instantáneo. Este dipolo instantáneo origina la formación de un dipolo inducido en una molécula vecina, de forma tal que se produce una fuerza de atracción débil entre las dos moléculas (ver figura 6).

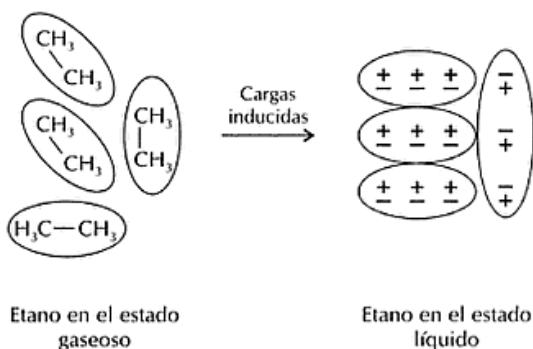


Fig. 6.- Fuerzas de dispersión de London generadas entre moléculas de etano.



### 1.2.4.- Interacciones $\pi$ - $\pi$

Son interacciones que surgen debido al traslape intermolecular de los orbitales p en los sistemas conjugados  $\pi$ . En base a esto, dichas interacciones tienden a presentarse de dos formas:

1. *Interacción cara-cara*: Es aquella que se produce entre el centro y la esquina de dos sistemas de anillos aromáticos paralelos que se encuentran desplazados uno respecto del otro (ver figura 7.a).
2. *Interacción borde-cara*: Se genera cuando un átomo de hidrógeno presente en uno de los anillos interactúa de forma perpendicular con el centro del otro anillo (ver figura 7.b).

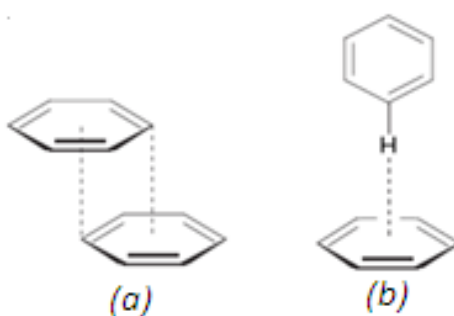


Fig. 7.- Formas de interacción de las interacciones  $\pi$ - $\pi$ : (a) Cara-cara (b) Borde-cara.

### 1.2.5.- Fuerzas hidrofóbicas

Una sustancia es hidrofóbica si no es miscible con el agua. Las interacciones hidrofóbicas son las fuerzas que mantienen la unión entre compuestos apolares que se encuentran presentes en un medio acuoso. En contacto con el agua, las moléculas hidrofóbicas, como por ejemplo los hidrocarburos, tienden a asociarse entre sí con el fin de disminuir el área de superficie de contacto con el agua, lo cual llega a proporcionar una mayor estabilidad debido a que se obtiene un estado más favorable comparado al que se obtendría si dichas moléculas permanecieran separadas y rodeadas cada una por moléculas de agua (ver figura 8).

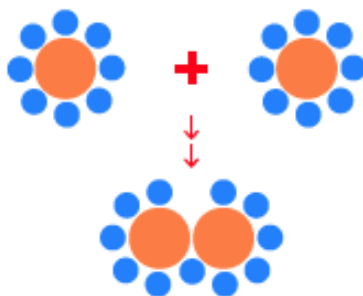


Fig. 8.- Representación de la forma de interacción de las fuerzas hidrofóbicas.

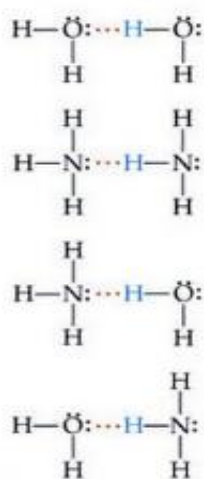
### 1.3.- Enlace de hidrógeno

De acuerdo a la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), el *enlace de hidrógeno* se puede definir como ‘una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular X—H, en el cual X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos en la misma molécula o en otra diferente, en la que hay evidencia de formación de enlaces’ [10].

Su descubrimiento surgió a partir del interés existente por parte de la comunidad científica hacia las soluciones acuosas y la estructura del agua y, no fue hasta el año de 1920, cuando los científicos Wendell Latimer y Worth Rodebush [11] introdujeron por primera vez la definición del enlace de hidrógeno, basándose en la teoría de enlace de valencia propuesta por Lewis, al decir que:

*‘El amoníaco adiciona fácilmente un hidrógeno, pero con poca tendencia a donarlo. En cambio, el cloruro de hidrógeno tiene el comportamiento opuesto. No obstante, el agua ocupa una posición intermedia y además muestra ambos comportamientos. Entonces, 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. En tal sentido, se puede considerar o decir que los núcleos de hidrógeno están ubicados entre dos octetos que constituyen un enlace débil’* [11].

Ahora bien, el enlace de hidrógeno constituye una de las interacciones dipolo-dipolo más fuertes y representativas, en la cual un átomo de hidrógeno enlazado covalentemente a un átomo electronegativo, como por ejemplo O, N o F, se une por el otro extremo y mediante fuerzas electrostáticas a otro átomo electronegativo cercano (como los mencionados anteriormente) perteneciente a otra molécula.



**Fig. 9.- Ejemplos de enlaces de hidrógeno.**

En el momento en el que un átomo de hidrógeno se une a un átomo que posee una electronegatividad considerablemente mayor, su nube electrónica se distorsiona de forma significativa y, por lo tanto, el núcleo del hidrógeno queda expuesto y es atraído por la carga negativa de un átomo electronegativo que pertenece a una segunda molécula [5]. Debido al tamaño tan pequeño que posee el átomo de hidrógeno que se encuentra deficiente en electrones, la interacción resultante es lo suficientemente fuerte dado que la proximidad entre ellos resulta muy cercana. Los enlaces de hidrógeno que se forman entre moléculas de agua y de amoníaco se muestran en la figura 9.

La interacción de un átomo de hidrógeno cargado positivamente con un átomo que posee un par de electrones libres, es mucho más intensa cuanto más pequeño y localizado se encuentre el par de electrones, siendo esto lo que sucede en el caso de los átomos de O, N y F. Los pares de electrones libres más voluminosos y difusos provenientes de átomos más pesados, por ejemplo Cl, P o S, no interactúan tan intensamente con los átomos de hidrógeno cargados positivamente [8].

Los enlaces de hidrógeno poseen energías que varían desde unas -0,2 kcal/mol hasta cerca de -40 kcal/mol y, por ende, resultan mucho más débiles que un enlace covalente cualquiera (de unas 50,0 kcal/mol a unas 100,0 kcal/mol). La tabla 1, a continuación, muestra los valores de energía

calculados para diversos sistemas en los cuales existe la formación de enlaces de hidrógeno. En ella se puede observar como algunos de estos enlaces resultan tan débiles que son apenas distinguibles de las interacciones de van der Waals, mientras que los más fuertes pueden llegar a compararse con los enlaces covalentes más débiles [12].

Tabla 1.- Energías calculadas y distancias de equilibrio para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno [12]

<i>Enlace de Hidrógeno</i>	$\Delta E/ -Kcal.mol^{-1}$	$D/ \text{Å}$
$[F-H \cdots F]^+$	39	2,30
$[NH_4 \cdots NH_3]^+$	24	2,85
$[OH_2 \cdots OH]^-$	23	2,44
$NH_4^+ \cdots OH_2$	18,9	2,77
$OH_2 \cdots Cl^-$	13,5	3,27
$[NH_3 \cdots NH_2]^-$	10,2	2,91
$O=C-O-H \cdots O=C-O-H$	7,4	-----
$Cl-H \cdots OH_2$	5,4	-----
$OH_2 \cdots OH_2$	5,0	-----
$N=C-H \cdots OH_2$	3,8	3,12
$Me-OH \cdots Ph$	2,8	-----
$OH_2 \cdots F-CH_3$	2,4	-----
$H-C \equiv C-H \cdots OH_2$	2,2	-----
$Cl-H \cdots SeH_2$	2,0	-----
$H-C \equiv C-H \cdots C \equiv C-H$	1,4	4,16
$SH_2 \cdots SH_2$	1,1	-----
$CH_4 \cdots OH_2$	0,6	-----
$CH_4 \cdots SH_2$	0,4	-----
$CH_4 \cdots FCH_3$	0,2	-----

Sin embargo, debido a que los enlaces de hidrógeno resultan generalmente más fuertes que cualquiera de las fuerzas intermoleculares existentes, éstos llegan a desempeñar papeles importantes en muchos sistemas químicos, incluyendo algunos con importancia biológica. Por ejemplo, los enlaces de hidrógeno ayudan a estabilizar la estructura de las proteínas, que son componentes clave de la piel, los músculos y otros tejidos estructurales de los animales. Asimismo, los enlaces de hidrógeno hacen posible la transmisión de información genética mediante el ADN [13] y, en otro contexto, son considerados como una de las fuerzas intermoleculares más importantes y representativas en la ingeniería de cristales y el reconocimiento molecular [7] y esto se debe, en gran medida, a las propiedades de direccionalidad y anisotropía que presenta tal interacción.

### 1.3.1.- Definición del enlace de hidrógeno en términos geométricos

El enlace de hidrógeno, en términos generales, se origina a través de la interacción de un grupo donador de hidrógeno (X—H) y un grupo aceptor de hidrógeno (A—Y), los cuales producen una entidad que posee la forma X—H···A—Y. Comúnmente, este enlace puede describirse de manera geométrica en función de los parámetros:  $d$ ,  $D$ ,  $r$ ,  $\theta$  y  $\phi$ , tal como se ilustra en la figura 10 que se muestra a continuación:

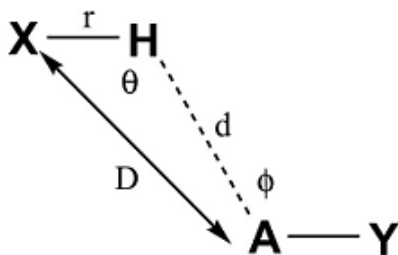


Fig. 10.- Representación de los parámetros geométricos que describen al enlace de hidrógeno [12].

Aquí, los términos  $d$ ,  $r$  y  $\theta$  son considerados parámetros independientes, mientras que  $D$  se considera un parámetro auxiliar, el cual representa uno de los principales criterios en la caracterización del enlace de hidrógeno, puesto que todas las interacciones del tipo X—H···A deberían ser menores a la suma de los radios de van der Waals que presentan los átomos X y A [14]. Los ángulos  $\theta$  y  $\phi$  corresponden al ángulo dador generado por la forma X—H···A y al ángulo aceptor producto de la interacción H···A—Y, respectivamente. De forma intuitiva, se puede decir que el número de parámetros involucrados en la formación del enlace de hidrógeno dependerá netamente de la naturaleza que presente el sistema [15].

Existen casos en los que los enlaces de hidrógeno pueden llegar a establecer interacciones en un amplio rango de distancias y, por lo tanto, el átomo de hidrógeno puede enlazarse a más de un grupo aceptor de hidrógeno (A). En este punto, si existen, por ejemplo, dos grupos aceptores  $A_1$  y  $A_2$ , se forma un enlace de hidrógeno que se denomina *bifurcado* y que se encuentra caracterizado por las distancias  $r$ ,  $d_1$  y  $d_2$  y por los ángulos  $\theta_1$ ,  $\theta_2$  y  $\theta_3$ .

El concepto de bifurcación aplica tanto para el grupo donador como para el grupo aceptor, de modo que se considera que un donador bifurcado interactúa con dos grupos aceptores mientras que, un aceptor bifurcado presenta interacción con dos grupos donadores de hidrógeno, tal como se muestra en la figura 11.

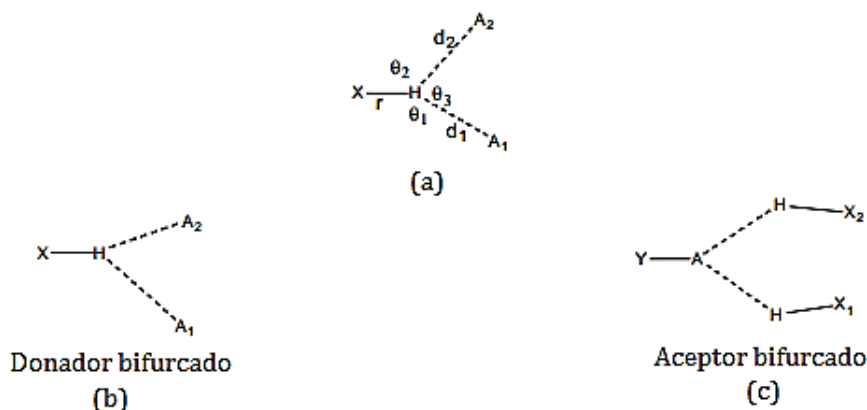


Fig. 11.- Formas de interacción de los enlaces de hidrógeno bifurcados: (a) Parámetros geométricos (b) Donador bifurcado (c) Aceptor bifurcado [12].

### 1.3.2.- Parámetros energéticos del enlace de hidrógeno

Los parámetros energéticos involucrados en la interacción del enlace de hidrógeno se pueden explicar de forma sencilla a través de un esquema en el que se muestra una escala visual de energías, en donde la fuerza del enlace de hidrógeno varía de manera dependiente con la intensidad del color, tal como se ilustra en la figura 12, a continuación:

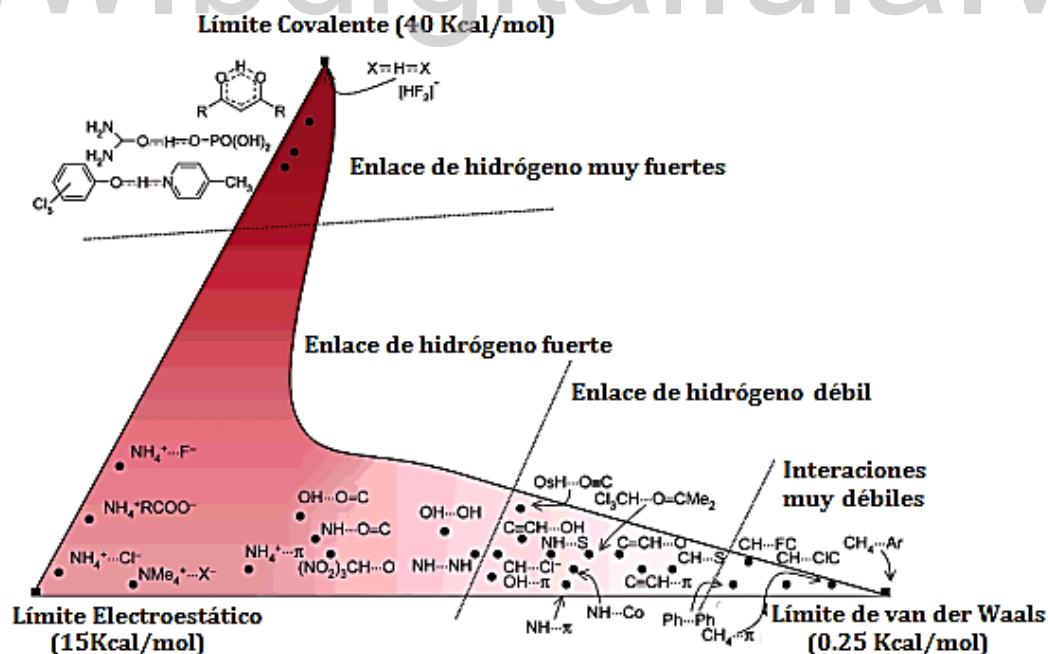


Fig. 12.- Esquema de energías del enlace de hidrógeno.

La intensidad del enlace de hidrógeno se encuentra entre los límites electrostáticos, covalentes y de van der Waals. Un enlace de hidrógeno débil, en donde el mayor aporte es producto de las fuerzas

dispersivas y repulsivas, se acerca al límite de las fuerzas de van der Waals. Un enlace de hidrógeno intermedio o fuerte, como el que se genera, por ejemplo, en los grupos amino, se encuentra ubicado en el límite electrostático. Un enlace de hidrógeno muy fuerte, que se origina por la contribución de las interacciones de polarización de la nube electrónica, se aproxima al límite covalente.

Las contribuciones energéticas presentes en el enlace de hidrógeno vienen dadas por la siguiente ecuación:

$$\Delta E = ES + PL + EX + CT + MIX \quad (1)$$

Donde:

ES: Interacción electrostática

CT: Transferencia de carga

PL: Interacción de polarización

MIX: Término de acoplamiento

EX: Repulsión de intercambio

La contribución energética por parte de la interacción electrostática (ES) puede ser tanto atractiva como repulsiva e incluye las interacciones de todas las cargas permanentes y multipolares, como dipolo-dipolo. La interacción de polarización (PL) es siempre una interacción atractiva y contiene a todas aquellas interacciones que se generan entre cargas permanentes o multipolares y multipolos inducidos, como dipolo-dipolo inducido. La repulsión de intercambio (EX) hace referencia a la repulsión de corto alcance que se produce por la superposición de la distribución de electrones. La interacción de transferencia de carga (CT) o deslocalización de electrones, se debe a la interacción causada por la transferencia de carga desde orbitales moleculares ocupados a orbitales moleculares desocupados. El término de acoplamiento (MIX) explica la interacción de orden superior generada entre varios componentes y se representa como la diferencia entre la energía de interacción total y la suma de los cuatro componentes anteriores [16].

#### 1.4.- Ingeniería de cristales

A raíz del gran impacto interdisciplinario que hasta los momentos ha tenido la química supramolecular dentro de la comunidad científica, se ha posibilitado el desarrollo de líneas de trabajo como la *ingeniería de cristales*, la cual fue definida por Desiraju como ‘la comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento de los cristales y el empleo de este conocimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas’ [7].

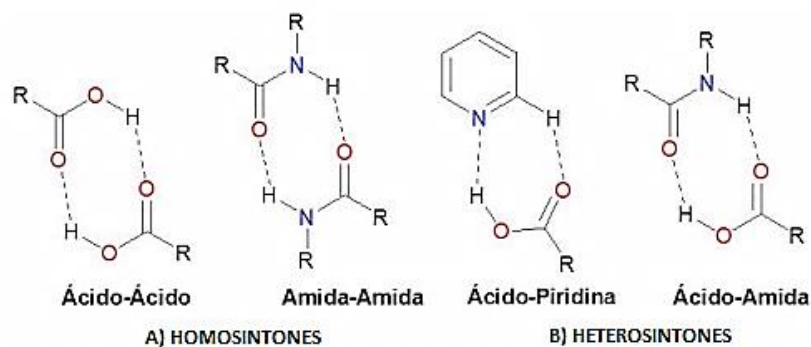
De forma general, los cristales de compuestos orgánicos se forman a través de la interacción de las fuerzas intermoleculares generadas entre moléculas, aniones o cationes [17]. Las fuerzas existentes

en un cristal orgánico son el resultado de una mezcla compleja de interacciones tanto *isotrópicas*, que son todas aquellas interacciones que presentan siempre el mismo comportamiento independientemente de la dirección, como *anisotrópicas*, en las cuales las propiedades resultan dependientes de la dirección; que pueden ser de corto y largo alcance y, a su vez, pueden poseer una determinada polaridad, siendo caracterizado el primero de los casos por las interacciones de van der Waals y de dispersión de London y, el segundo de los casos, por los enlaces de hidrógeno. No obstante, se ha observado de forma repetitiva que existen ciertos bloques de construcción, comúnmente denominados sintones supramoleculares, que aunque presentan un patrón molecular preferencial con interacciones características y tienden a cristalizar en arreglos energéticamente específicos, tienen la capacidad de coexistir en empaquetamientos cristalinos compactos [7].

Los *sintones supramoleculares* pueden considerarse entonces como “motivos subestructurales que incorporan las características químicas y geométricas de las interacciones intermoleculares” [7] y representan piezas clave para la arquitectura del estado sólido, por lo cual resultan de gran importancia en la ingeniería de cristales.

Los sintones supramoleculares pueden clasificarse en dos tipos:

1. *Homosintones*: Son aquellos que resultan de las interacciones que se llevan a cabo entre grupos funcionales idénticos o autocomplementarios (ver figura 13.A).
2. *Heterosintones*: Son aquellos que se encuentran constituidos por grupos funcionales diferentes pero complementarios entre sí (ver figura 13.B).



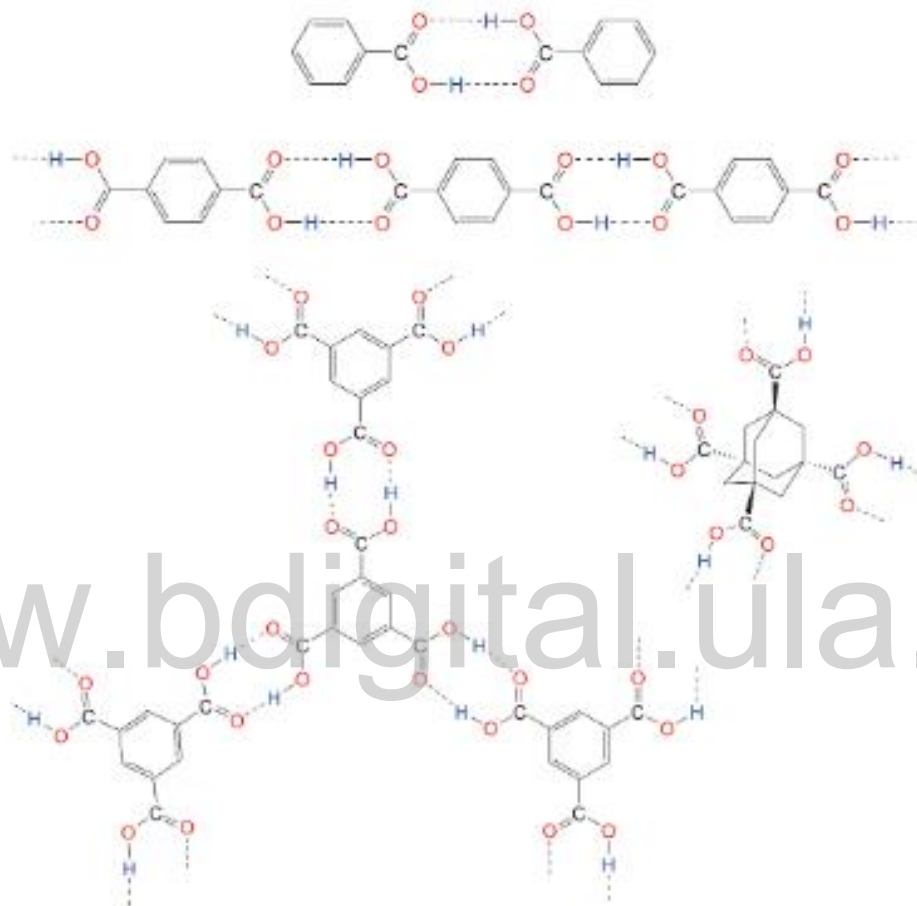
**Fig. 13.- Ejemplos de la clasificación de los sintones supramoleculares: A) Homosintones B) Heterosintones.**

La forma en la que operan los sintones supramoleculares comúnmente es representada por los ácidos carboxílicos, los cuales se caracterizan por ser los grupos funcionales más utilizados en la ingeniería de cristales debido a la facilidad que poseen para formar enlaces de hidrógeno. En términos generales, de acuerdo al tamaño que posea el grupo R, los ácidos carboxílicos pueden formar dos tipos de patrones de enlace de hidrógeno, denominados dímeros y catámeros.

La figura 14, ejemplifica la forma en la que operan los sintones supramoleculares mediante el uso de estructuras que se encuentran constituidas por ácidos carboxílicos que poseen diferente número



de grupos carboxilo. En ella se observa como el ácido benzoico forma un dímero que es considerado como cero dimensional, el ácido tereftálico forma una cadena unidimensional, el ácido trimésico genera una estructura policíclica plana y bidimensional y, finalmente, el ácido 1,3,5,7-tetracarboxílicoadamantano tiene la capacidad de generar una estructura tridimensional [7,17].



**Fig. 14.- Forma de operación de los sintones supramoleculares mediante el uso de estructuras constituidas por ácidos carboxílicos. Parte superior: dímero (orden cero), cadena cabeza/cola (primer orden). Parte inferior: Izquierda: estructura en lámina (segundo orden); Derecha: estructura tridimensional (tercer orden).**

De igual manera, es importante mencionar que aunque los ácidos carboxílicos son los grupos funcionales más comúnmente empleados en la ingeniería de cristales, también se emplean amidas [7], aminoácidos y cualquier otro compuesto orgánico que posea en su estructura grupos funcionales con la capacidad de formar enlaces de hidrógeno [12].

### 1.5.- Compuestos heterocíclicos

Los compuestos orgánicos cíclicos generalmente se dividen en dos grupos: los *compuestos carbocíclicos*, que corresponden a todos aquellos anillos que sólo contienen átomos de carbono en



su estructura y, los *compuestos heterocíclicos*, los cuales abarcan a todos aquellos anillos que en su esqueleto, además de poseer átomos de carbono, también poseen átomos de otros elementos como O, N o S.

Los compuestos heterocíclicos se pueden clasificar de acuerdo al tamaño del anillo o ciclo (generalmente pentagonales y hexagonales), por la naturaleza y número de heteroátomos presentes (pueden existir combinaciones de dos o más nitrógenos, oxígeno y nitrógeno, azufre y nitrógeno, entre otras), por el grado de insaturación del anillo o en función del carácter aromático que puede presentar o no el compuesto [18]. La figura 15, a continuación, ilustra los compuestos heterocíclicos más importantes con su respectivo nombre común.

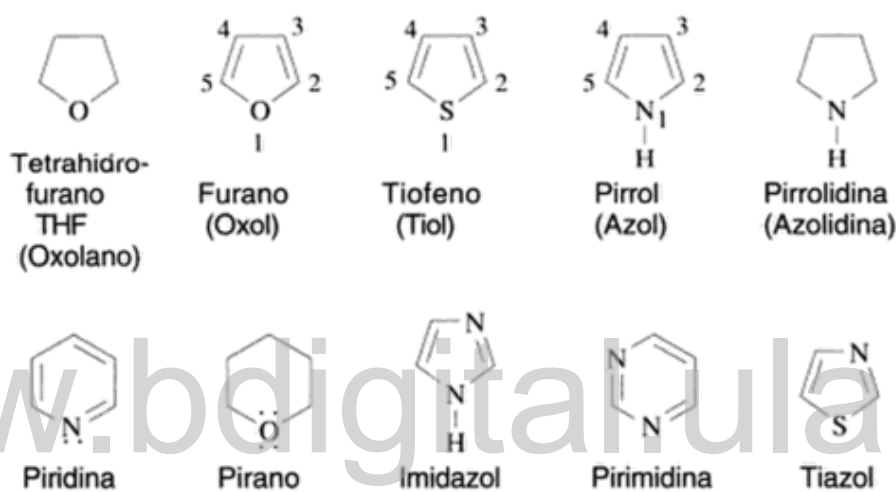


Fig. 15.- Compuestos heterocíclicos más importantes.

Muchos productos naturales y sintéticos de gran importancia bioquímica o que poseen aplicaciones industriales, agrícolas y médicas, están constituidos por compuestos heterocíclicos: La auxina, regulador del crecimiento vegetal; la citosina, componente de los ácidos nucleicos; el ácido nicotínico, vitamina antipelagrosa; las drogas, como la morfina, la heroína y la cocaína; la clorofila, pigmento de color verde presente en las hojas y responsable de la fotosíntesis; la hemoglobina, proteína en los glóbulos rojos encargada de transportar oxígeno; la penicilina, antibiótico bactericida; el índigo, colorante azul; entre otros [19]. Asimismo, resulta importante mencionar que dichos compuestos también son empleados con frecuencia en la síntesis orgánica ejecutando un papel como intermediarios, los cuales desempeñan una función como grupos protectores debido a que son fáciles de generar y, a su vez, son sencillos de eliminar una vez que han cumplido su objetivo.

Dicho esto, resulta razonable pensar que los compuestos heterocíclicos son, hoy en día, de vital importancia en el campo de la investigación científica, y es por ello que actualmente muchos trabajos se enfocan en el desarrollo de nuevas estructuras y el estudio de sus respectivas propiedades, con el fin de sacarle provecho a la versatilidad que naturalmente proporcionan este tipo de compuestos.

## 1.6.- Tiazinas

Las *tiazinas* son compuestos heterocíclicos de seis miembros que poseen en su estructura un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno y que, de acuerdo a la posición en la que se encuentren dichos heteroátomos, pueden existir principalmente en tres formas isoméricas: 1,2-tiazina, 1,3-tiazina y 1,4-tiazina, tal como se ilustra en la figura 16.

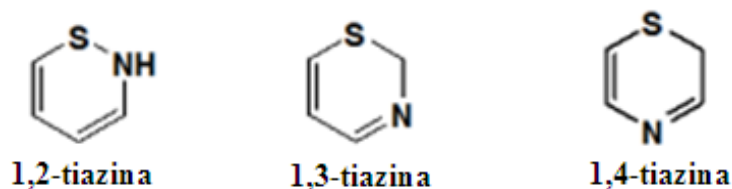


Fig. 16- Principales formas isoméricas de las tiazinas.

Las tiazinas se caracterizan por sus amplias aplicaciones en la química médica y la industria farmacéutica, debido a que desempeñan un papel importante en el tratamiento de diversas enfermedades. Las actividades farmacológicas de las tiazinas y sus derivados son bastante extensas y van desde agentes antiinflamatorios, antibacterianos, antifúngicos, antivíricos hasta agentes antitumorales, antipsicóticos [20], antimaláricos y antineoplásicos [21]. Además, las tiazinas se emplean comúnmente como agentes anabólicos, ya que mejoran la vascularización y reducen el exceso de agua del estómago.

Por otra parte, además de las aplicaciones en el campo de la medicina que caracteriza a este tipo de compuestos, también suelen tener aplicación industrial como insecticidas, fungicidas, herbicidas e incluso como colorantes [20] (el azul de metileno y el violeta de Lauth o tionina, por ejemplo, presentan en su estructura como núcleo a la fenotiazina, ver figura 17).

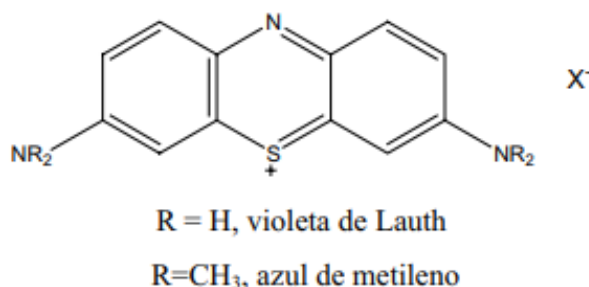


Fig. 17.- Estructura del violeta de Lauth y del azul de metileno.

De forma particular, uno de los isómeros de las tiazinas con mayor importancia y potencial biológico se encuentra representado por la 1,3-tiazina, la cual forma parte, por ejemplo, del núcleo activo de las cefalosporinas (ver figura 18), que son antibióticos betalactámicos bactericidas; así

como también de medicamentos como la xilacina, que es comúnmente empleado como un potente sedante de uso veterinario. Del mismo modo, las 1,3-tiazinas suelen emplearse con frecuencia como intermediarios de reacción en la síntesis orgánica [20].

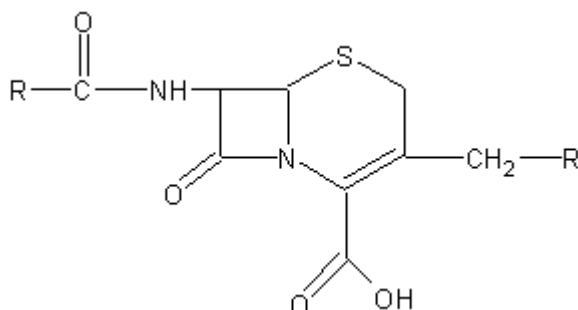


Fig. 18.- Núcleo activo de las cefalosporinas.

Aparte de esto, los compuestos heterocíclicos que poseen átomos de nitrógeno y azufre en su estructura suelen poseer una gran versatilidad como ligandos al momento de acomplejarse con diversos centros metálicos debido a que, de acuerdo con las reglas de Pearson, el azufre actúa como una base blanda mientras que el nitrógeno es considerado como una base intermedia y, por lo tanto, su aplicación en la química de coordinación resulta bastante amplia puesto que permiten desarrollar nuevas estructuras con propiedades interesantes.

### 1.7.- Tionas

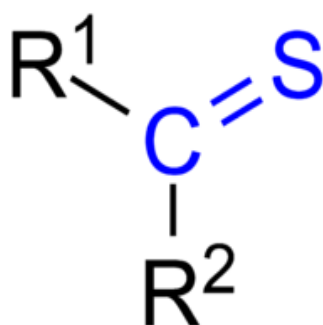


Fig. 19- Representación estructural de las tionas.

Al hablar de *compuestos organosulfurados* generalmente se hace referencia a todos aquellos compuestos orgánicos que contienen un enlace C-S en su estructura. El azufre, se encuentra en el grupo VI de la tabla periódica y presenta una reaccionabilidad más diversa que la de los elementos de la primera fila. A diferencia de los compuestos oxigenados que modifican la química del átomo de carbono al cual están enlazados, en los compuestos de azufre una buena parte de las reacciones químicas que se llevan a cabo ocurren directamente sobre el átomo de azufre y esto se debe, en parte, a la reactividad que posee dicho elemento con sustancias electrófilas, nucleófilas y radicales [22].

Sin embargo, en muchos otros aspectos, los compuestos azufrados poseen ciertas similitudes al comportamiento que presentan los compuestos oxigenados.

Ahora bien, las *tionas* (también llamadas tiocetonas) son compuestos orgánicos con la forma  $R_2C=S$  (ver figura 19) que generalmente se relacionan con las cetonas y, son consideradas inestables debido a su tendencia a dimerizarse y polimerizarse [22].

Las longitudes de enlace de las tionas son por lo general mayores que las que presentan las cetonas convencionales. Por ejemplo, en las tionas el enlace C=S es aproximadamente 0,4Å mayor que el enlace C=O y, por otra parte, el radio de van der Waals del azufre es de 1,85Å mientras que el del oxígeno es de 1,4Å.

En términos generales, los compuestos organosulfurados son de gran importancia puesto que además de participar en los procesos metabólicos del organismo, tienen diversas aplicaciones que involucran procesos industriales y farmacéuticos.

### 1.8.- Síntesis del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

La síntesis del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona se llevó a cabo empleando el método de Takeshima *et al.* [23] y fue desarrollada por Araque [24] en su tesis de licenciatura. Para ello se hizo reaccionar durante 48 horas y con agitación constante, 15mL (167mmol) de butanona con 10,1mL (167mmol) de disulfuro de carbono en presencia de hidróxido de amonio al 29%, a una temperatura de (-5±1)°C a (-10±1)°C, de acuerdo a la reacción que se muestra en la figura 20, a continuación:

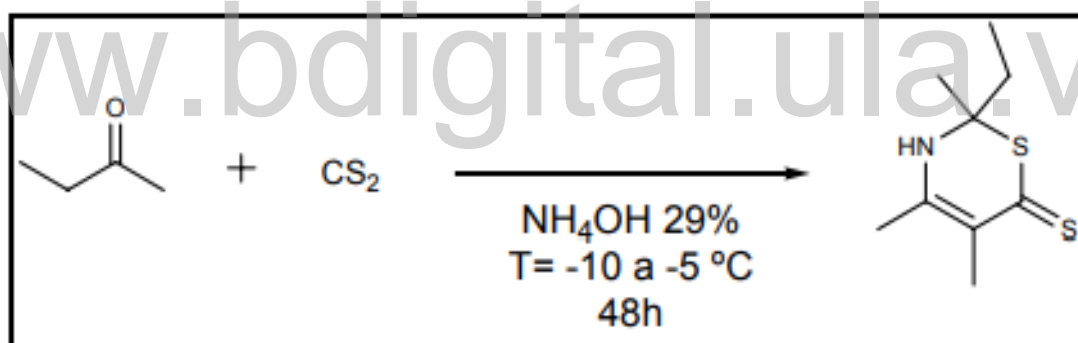
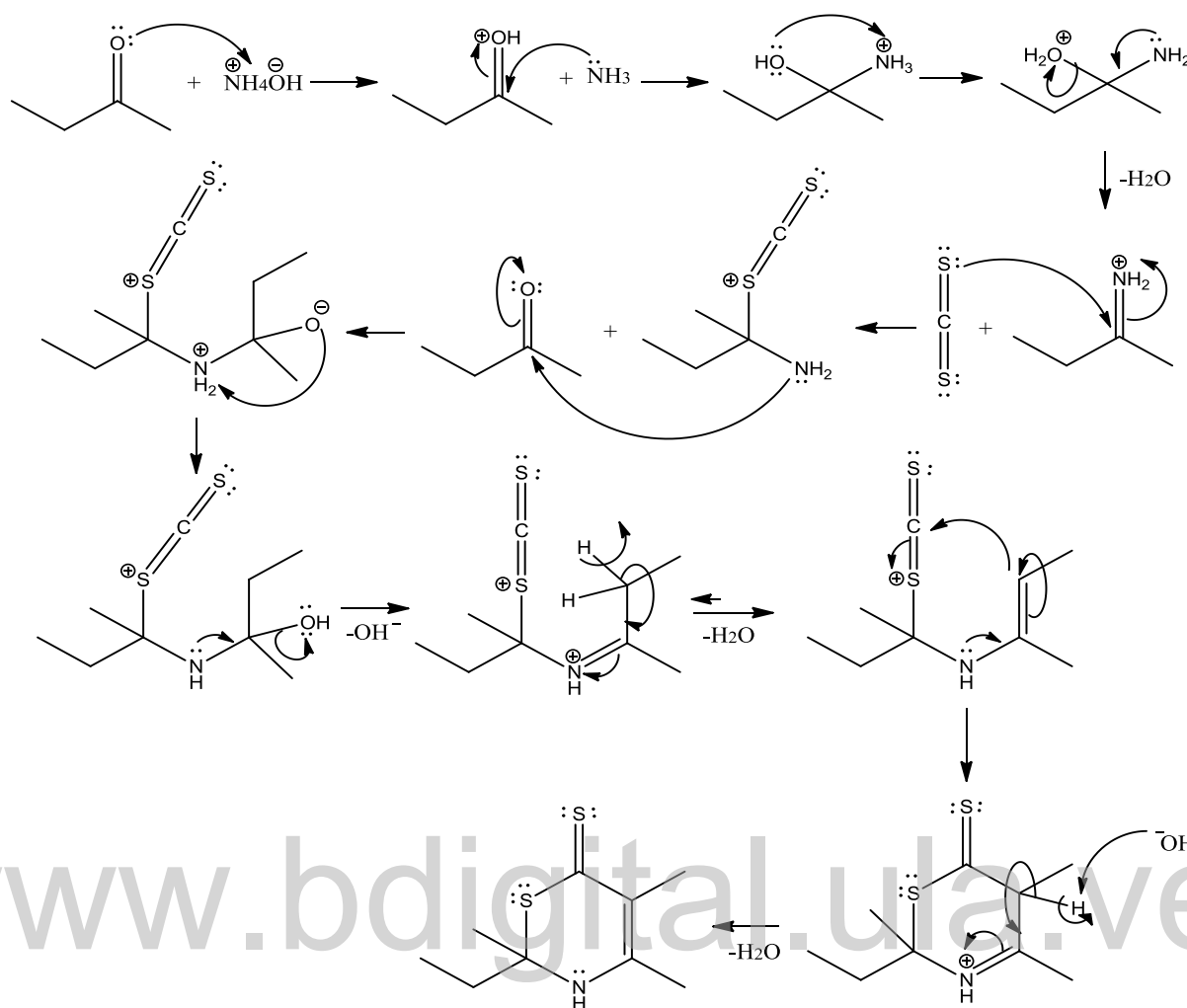


Fig. 20.- Síntesis del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

### 1.9.- Mecanismo de reacción del compuesto en estudio

La síntesis del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona se lleva a cabo a través del mecanismo de reacción que se muestra a continuación:



## 1.10.- Antecedentes

### 1.10.1.- Tiazinas

El estudio de las tiazinas inició en 1948 cuando Barkenbus y Landis [25] sintetizaron por primera vez el anillo heterocíclico sin condensar de la 1,4-tiazina a partir de la imida del ácido tioglicólico (ver figura 21). En este estudio se determinó que la 1,4-tiazina teóricamente puede existir de dos formas tautoméricas y, a su vez, se comprobó que esta estructura heterocíclica, condensada con anillos de benceno, era parte de varios colorantes importantes de tiazina.

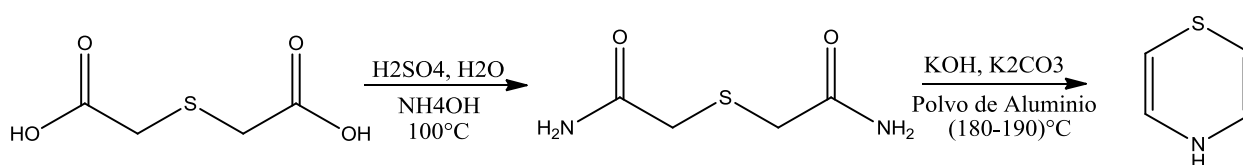


Fig. 21.- Esquema sintético de la 1,4-tiazina.

Lauth en 1876 [26], produjo un colorante de color púrpura, comúnmente conocido con el nombre de “Violeta de Lauth”, a través de la reacción de p-fenilendiamina con azufre y un respectivo tratamiento con cloruro férrico. Posteriormente, Caro llevó a cabo la misma reacción pero empleando como reactivo de partida el p-aminodimetilanilina y obtuvo entonces un colorante azul, mejor conocido como azul de metileno [27].

Fue años más tarde cuando Bernthsen [28], en 1883, reportó la estructura de la fenotiazina, la cual forma parte del esqueleto molecular de los colorantes anteriormente descubiertos por Lauth y Caro.

La síntesis de los heterociclos del tipo 1,3-tiazina fue estudiada desde 1961 cuando Meyers [29] desarrolló un esquema sintético que tenía como objetivo sintetizar algunas dihidro-1,3-tiazinas a través de la adición de varios derivados de alcoholes terciarios a una solución de nitrilos en presencia de ácido sulfúrico concentrado.

Por su parte, también destacan los trabajos de investigación realizados por Takeshima *et al.* [23], quien a finales de la década de los sesenta estudió la síntesis de compuestos heterocíclicos que contenían en su estructura átomos donadores de electrones como lo son el azufre y el nitrógeno. En este punto, logró sintetizar compuestos heterocíclicos a partir de la acetona y la ciclohexanona, así como también un ácido tiocarboxílico partiendo de la ciclopentanona (ver figura 22).

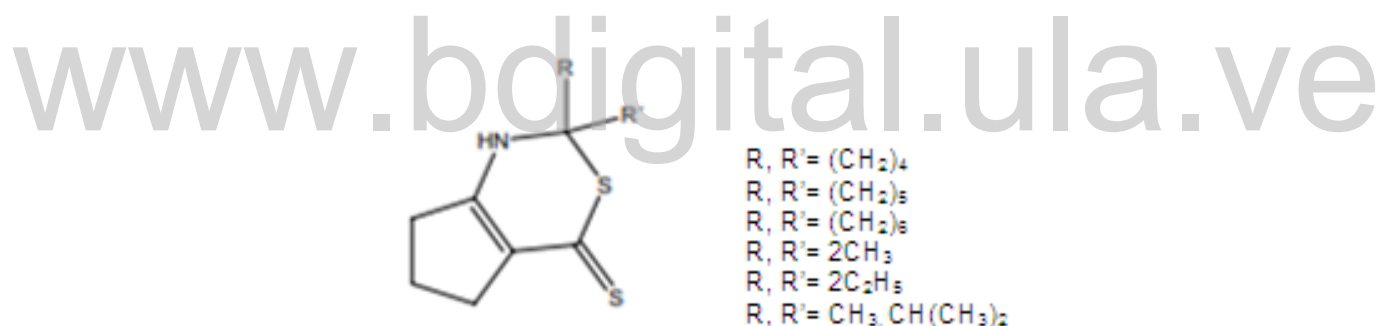


Fig. 22.- Compuestos nitrógeno-sulfurados sintetizados por Takeshima *et al.*

Las diversas aplicaciones que poseen las tiazinas y sus derivados en la química médica y la industria farmacéutica ha sido objeto de investigación de numerosos autores [20, 30-34], quienes han determinado la versatilidad farmacológica que exhiben este tipo de compuestos.

### 1.10.2.- Complejos de coordinación con ligandos nitrógeno-sulfurados

En la síntesis de compuestos que contienen en su estructura átomos de azufre y nitrógeno con la capacidad de acomplejarse con diversos centros metálicos destacan los trabajos realizados por Nag *et al.* [35], quien en la década de los setenta estudió la química de coordinación del ácido 2-N-etilaminociclopenten-1-ditiocarboxílico frente a diversos metales como Ni (II), Pd (II), Pt (II), Co (II), Co (III) y Cu (I).

Asimismo, en la década de los noventa se encuentran reportados los trabajos de Raper [36], quien se encargó de sintetizar proligandos nitrógeno-sulfurados y sus complejos de metales de transición (ver figura 23).

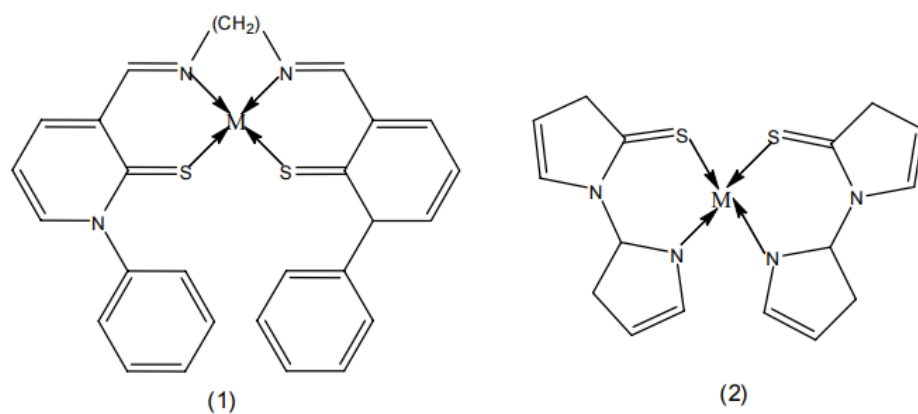


Fig. 23.- Complejos sintetizados por Raper.

De forma análoga, destacan los trabajos realizados por Muller *et al.* [37], Nekola *et al.* [38] y Harrop *et al.* [39], quienes desarrollaron diversas síntesis de complejos con ligandos nitrógeno-sulfurados (ver figura 24).

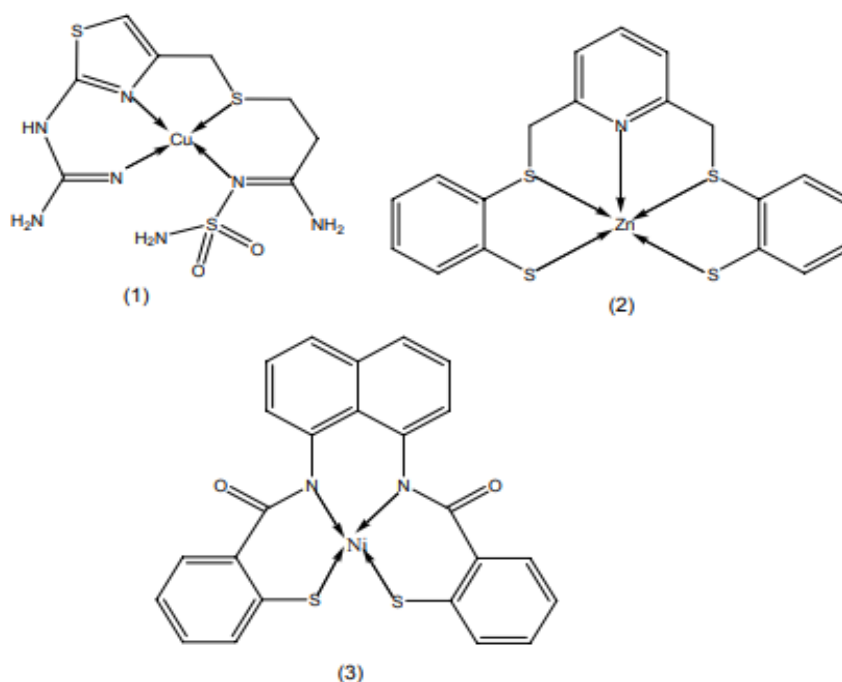


Fig. 24.- Complejos metálicos con ligandos nitrógeno-sulfurados sintetizados por: (1) Muller *et al.* (2) Nekola *et al.* (3) Harrop *et al.*

Por su parte, en el grupo de Organometálicos de la Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Contreras *et al.* ha reportado la síntesis de una serie de nuevos proligandos tetradentados del tipo  $[N_2S_2]^2$ , derivados de reacciones entre cetonas cíclicas de cinco y hasta ocho carbonos con disulfuro de carbono en medio de hidróxido de amonio [24, 40-45].

### 1.10.3.- Estructuras cristalinas que involucran al 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

Al realizar una búsqueda en la base de datos de Cambridge (CSD, versión 5.40; actualizada en agosto de 2019), se encontró que sólo existen seis reportes de compuestos que incluyen en su estructura el esqueleto molecular 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, que se ilustra a continuación:

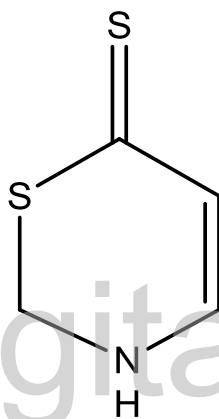


Fig. 25.- Esqueleto molecular del 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

De estas estructuras, sólo dos presentan cierta similitud con el compuesto en estudio y servirán entonces como referencia para su comparación en la discusión de los resultados. Las tablas 2 y 3 muestran la información cristalográfica de estas dos estructuras que poseen el código CACHIX y YIXSII, respectivamente.



Tabla 2.- Parámetros de celda y unidad asimétrica del 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tiona (CACHIX) [46]

<i>Parámetros de Celda</i>	<i>Unidad Asimétrica</i>
$a = 11,059 (1) \text{ \AA}$ $b = 20,348 (1) \text{ \AA}$ $c = 11,578 (1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90,00^\circ$ $\beta = 90,00^\circ$ $\gamma = 90,00^\circ$ $V = 2605,38 (35) \text{ \AA}^3$ $Z = 8$	
<b>Grupo Espacial:</b> Pcab <b>Grupo Espacial No:</b> 61 <b>Celda:</b> Ortorrómbica <b>% R:</b> 3,40	

Tabla 3.- Parámetros de celda y unidad asimétrica del 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tiona (YIXSII) [47]

<i>Parámetros de Celda</i>	<i>Unidad Asimétrica</i>
$a = 13,116 (0) \text{ \AA}$ $b = 21,322 (0) \text{ \AA}$ $c = 11,756 (0) \text{ \AA}$ $\alpha = 90,00^\circ$ $\beta = 113,99^\circ$ $\gamma = 90,00^\circ$ $V = 3003,57 (13) \text{ \AA}^3$ $Z = 8$	
<b>Grupo Espacial:</b> P21/c <b>Grupo Espacial No:</b> 14 <b>Celda:</b> Monoclínica <b>% R:</b> 5,00	

### 1.11.- Planteamiento del problema

La importancia que presentan los compuestos heterocíclicos que contienen en su estructura átomos donadores de electrones, como lo son el nitrógeno y el azufre, se ha visto reflejada tanto en las aplicaciones de la industria química, que comprenden usos como insecticidas, herbicidas, fungicidas y colorantes, como en las aplicaciones de la industria farmacéutica, que abarca una diversidad de actividades farmacológicas como agentes antiinflamatorios y antitumorales, y es por esto que, el estudio continuo de este tipo de compuestos resulta vital en la comunidad científica ya que permiten la innovación de diversas áreas en pro de muchos beneficios.

Por lo tanto, en virtud de las posibles aplicaciones que pueda poseer el compuesto en estudio, en el presente trabajo de investigación se plantea la determinación de la estructura cristalina y molecular del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona a través de la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.

### **1.12.- Hipótesis**

Se puede determinar la estructura cristalina y molecular del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona empleando la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.

### **1.13.- Objetivos**

#### **1.13.1.- Objetivo General**

Caracterizar la estructura cristalina y molecular del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona mediante el uso de la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.

#### **1.13.2.- Objetivos Específicos**

1. Recristalizar el compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.
2. Estudiar el compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona por difracción de rayos-X de monocristal.
3. Determinar la estructura cristalina y molecular del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona empleando los datos difractométricos obtenidos.

## Referencias Bibliográficas

1. Lehn JM. Supramolecular chemistry- scope and perspectives molecules, supermolecules and molecular devices (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1988; 27 (1): 89-112.
2. Ariga K, Kunitake T. *Supramolecular chemistry: Fundamentals and Applications*. Germany: Springer; 2006.
3. Lehn JM. *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*. Germany: VHC; 1995.
4. Atwood J. L, Steed J.W. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*. Volume 1. New York: Marcel Dekker, Inc; 2004.
5. Morrison R. T, Boyd R. N. *Química Orgánica*. 5ta edición. México: Pearson Educación; 1998.
6. Shevtsova de Vargas G. *Química Supramolecular (I Parte)*. *Revista de Química*. 1995; IX (1): 17-28.
7. Desiraju G. *The Crystal as a Supramolecular Entity: Perspectives in Supramolecular Chemistry*. Volume 2. England: John Wiley & Sons Ltd; 1996.
8. Gillespie R, Humphreys D, Baird C, Robinson E. *Química*. Barcelona: Editorial Reverté, S.A; 1990.
9. Gutiérrez E. *Química*. España: Editorial Reverté, S.A; 1985.
10. Arunan E, Desiraju G, Klein R, Sadlej J, Scheiner S, Alkorta I, Clary D, Crabtree R, Dannenberg J, Hobza P, Kjaergaard H, Legon A, Mennucci B, Nesbitt D. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure Appl. Chem*. 2011; 83 (8): 1637-1641.
11. Latimer W, Rodebush W. Polarity and ionization from the standpoint of the Lewis theory of valence. *J. Am. Chem. Soc*. 1920; 42(7), 1419-1433.
12. Ávila E, Mora A. *El enlace puente de hidrógeno y sus aplicaciones*. Mérida: VI Escuela venezolana para la enseñanza de la química; 2004.
13. Brown T.L, LeMay Jr H.E, Bursten B.E, Burdge J.R. *Química: La ciencia central*. Novena edición. México: Pearson Educación; 2004.
14. Pauling L. *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: an introduction to modern structural chemistry*. Cornell University Press. 1960; 18.
15. Desiraju G, Steiner T. *The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology*. New York. Oxford University Press. 1999.
16. Umeyama H, Morokuma K. The origin of hydrogen bonding: An energy decomposition study. *J. Am. Chem. Soc*. 1977; 99 (5): 1316-1332.
17. Claramunt R, Farrán M, López C, Pérez M, Santa María D. *Química Bioorgánica y Productos Naturales*. Madrid: UNED; 2013.
18. Ege S. *Química Orgánica: Estructura y Reactividad*. Volumen 2. España: Editorial Reverté, S.A; 2000.
19. Yúfera E. *Química orgánica básica y aplicada: De la molécula a la industria*. Barcelona: Editorial Reverté, S.A; 1996.
20. Asif M. Chemical and Pharmacological Potential of Various Substituted Thiazine Derivatives. *J. Pharm. Appl. Chem*. 2015; 1 (2): 49-64.
21. Lal Badshah S, Naem A. Bioactive Thiazine and Benzothiazine Derivatives: Green Synthesis Methods and Their Medicinal Importance. *Molecules*. 2016; 21 (1054): 1-20.
22. Allinger N, Cava M, De Jongh D, Johnson C, Lebel N, Stevens C. *Química Orgánica*. 2da edición. España: Editorial Reverté, S.A; 1984.

23. Takeshima T, Yokoyama M, Imamoto T, Akano M, Asaba H. The reaction of active methylene compounds with carbon disulfide in the presence of ammonia. III. The reaction of cyclopentanone and cycloheptanone. *J. Org. Chem.* 1968; 34:730.
24. Araque C. Síntesis y caracterización de nuevos prolifigandos heterocíclicos nitrógeno-sulfurados derivados de cetonas alifáticas. Tesis de Licenciatura en Química. Tutor Prof. R. Contreras. Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. 2007.
25. Barkenbus C, Landis P. The preparation of 1,4-thiazine. *J. Am. Chem. Soc.* 1948; 70 (2): 684-685.
26. Lauth C. Uber eine neue klasse von farbstoffen. *Ber.* 1876; 9: 1035.
27. Silakari O. Key Heterocycle Cores for Designin Multitargeting Molecules. United Kingdom: Elsevier; 2018
28. Bernthsen A. Zur kenntniss des methylenblau und verwandter farbstoffe. *Eur. J. Inorg. Chem.* 1883; 16 (2): 2896-2904.
29. Meyers A. An Infrared Examination of the C=N Link in Dihydro-1,3-oxazines and Dihydro-1,3-thiazines<sup>1</sup>. *J. Org. Chem.* 1961; 26 (1): 218-220.
30. Jupudi S, Padmini K, Preethi J, Bharadwaj D, Rao V. An Overview on Versatile Molecule: 1,3-thiazines. *Asian J. Res. Pharm. Sci.* 2013; 3 (4): 170-177.
31. Abdalla M, Gomha S, Abd El-Aziz M, Serag N. Synthesis and evaluation of some novel thiazoles and 1,3-thiazines as potent agents against the rabies virus. *Turk J. Chem.* 2016; 40: 441-453.
32. Wang W, Zhao B, Xu C, Wu W. Synthesis and Antitumor Activity of the Thiazoline and Thiazine Multithioether. *Inter. J. Org. Chem.* 2012; 2: 117-120.
33. Koketsu M, Tanaka K, Takenaka Y, Kwong C. D, Ishihara H. Synthesis of 1,3-thiazine derivatives and their evaluation as potential antimycobacterial agents. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2002; 15 (3): 307-310.
34. Nagaraj A, Sanjeeva Reddy C. Synthesis and Biological Study of Novel Bis-chacones, Bis-thiazines and Bis-pyrimidines. *J. Iran. Chem. Soc.* 2008; 5 (2): 262-267.
35. Nag K, Joardar D. S. Metal complexes of sulfur-nitrogen chelating agents. V. 2-N-Ethylaminocyclopentene-1-dithiocarboxylic acid complexes of Ni (II), Pd (II), Pt (II), Co (II), Co (III), and Cu (I). *Can. J. Chem.* 1976; 54: 2827-2831.
36. Raper E. Copper complexes of heterocyclic thioamides and related ligands. *Coord. Chem. Rev.* 1994; 129 (1-2): 91-156.
37. Muller J, Burrows C. Metallodrug complexes that mediate DNA and lipid damage via sulfite autoxidation: copper (II) famotidine and iron (III) bis (salicylglycine). *Inorg. Chim. Acta.* 1998; 275-276:314-319.
38. Nekola H, Rehder D. A penta-coordinated zinc complex containing a biomimetic NS<sub>2</sub>S'<sub>2</sub> (thiolate-thioether) ligand. *Inorg. Chim. Acta.* 2002; 337: 467-469.
39. Harrop T, Olmstead M, Mascharak P. Novel folding of N,N'-naphthalenebis(o-mercaptopbenzamide) in nickel (II) complexes: monomeric and trimeric species with unexpected 'butterfly' and slant chair' structure. *Inorg. Chim. Acta.* 2002; 338:189-195.
40. Contreras R, Fontal B, Bahsas A, Suárez T, Reyes M, Bellandi F. Synthesis of a new bidentate nitrogen-sulfur ligand: 2,4 - dispiro(cyclohexane) -8 -methylcarboxydithio-[1,2,3,4,4a,5,6,7]-octahydro- (1H,3H) quinazoline derived from cyclohexanone in one step. *J. Heterocycles Chem.* 2001. 38:1223.
41. Nava F. Complejos del tipo [N, N'- alquil - bis - (2 - amino - 1 - ciclopentencarboditioato de bencilo)] M(II) (M= Cu, Ni, y Co). Biomimética del entorno al sitio metálico en plastocianinas. Tesis de Licenciatura en Química. Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. 2001.
42. Colt Vela G. Complejos del tipo [N,-alquilbis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de etilo)] M(II), con M(II)= Cu, Ni, Co: aplicaciones en biomimética de entornos metálicos. Tesis de

- Licenciatura en Química. Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. 2002.
43. Contreras R, Fontal B, Bahsas A, Suárez T, Reyes M, Bellandi F, Nava F, Cancines P. Synthesis of copper, nickel and cobalt complexes containing a new N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> ligand: benzyl-N,N'-alkylbis (2-amino-1-cyclopentencarbodithioate). *Trans. Met. Chem.* 2004; 29: 51-55.
  44. Contreras R, Fontal B, Bahsas A, Reyes M, Suárez T, Bellandi F, Nava F, Cancines P. Synthesis of Benzyl-N,N'-alkylbis-(2-amino-1-ciclopentencarbodithioate) derived from cyclopentanone. *Rev. Latinoamer. Quím.* 2005; 33(1): 7-11. 105.
  45. Contreras R, Fontal B, Romero I, Briceño A, Atencio R. Intramolecularhydrogenbonding in Benzyl-N,N'-propylbis-(2-amino-1-ciclopentencarbodithioate). *Acta Cryst.* 2006; E62: 205-208.
  46. Castiñeiras A, Ruiz A, Martínez S, García S. Structure of 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-3,1-benzothiazine-2(1H)-spirocyclohexane-4-thione, C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NS<sub>2</sub>. *Acta Cryst.* 1983; C39: 1094-1096.
  47. Avila E, Mora A, Delgado G, Contreras R, Fitch A, Brunelli M. Molecular and crystalline structure of cycloheptanespiro-3'(4'H)-6',7',8',9'-tetrahydrocyclo-hexa[b][1,4]thiazole-2'(5'H)-thione from powder synchrotron X-ray diffraction data. *Acta Cryst.* 2008; B64: 217-222.

www.bdigital.ula.ve

**CAPÍTULO II**  
**FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LAS TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN**

## 2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LAS TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

### 2.1.- Espectroscopia infrarroja

La *espectroscopia infrarroja* (IR) es una técnica que se fundamenta en la interacción de la radiación electromagnética, específicamente la correspondiente a la región infrarroja, con todas aquellas especies moleculares en las que existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotacionales [1]. A través de ésta, se hace posible la identificación estructural de compuestos orgánicos debido a que permite elucidar la naturaleza química de los grupos funcionales que constituyen al compuesto en estudio. Sin embargo, se ha visto que la espectroscopia infrarroja también suele ser útil para el análisis cuantitativo de mezclas complejas de compuestos similares, ya que algunos de los máximos de absorción de cada compuesto se presentan en longitudes de onda definidas y selectivas, con intensidades proporcionales a la concentración de la especie absorbente [2].

La región del infrarrojo abarca zonas que van desde 0,78 $\mu\text{m}$  hasta 300 $\mu\text{m}$ , aunque el intervalo (2,5-15)  $\mu\text{m}$  es el que se emplea con mayor frecuencia en los análisis [2]. La región infrarroja suele dividirse en tres regiones: cercano, medio y lejano; los cuales llegan a poseer unos límites de longitud de onda ( $\lambda$ ) bien definidos de acuerdo a lo que se muestra en la tabla 1 que se ilustra a continuación:

Tabla 1.- Regiones del espectro infrarrojo [1]

<i>Región</i>	<i>Longitud de onda (<math>\lambda</math>), <math>\mu\text{m}</math></i>	<i>Número de onda, <math>\text{cm}^{-1}</math></i>	<i>Frecuencia (<math>\nu</math>), Hz</i>
Cercano	(0,78-2,5)	(12800-4000)	(3,8x10 <sup>14</sup> - 1,2x10 <sup>14</sup> )
Medio	(2,5-50)	(4000-200)	(1,2x10 <sup>14</sup> - 6,0x10 <sup>12</sup> )
Lejano	(50-100)	(200-10)	(6,0x10 <sup>12</sup> - 3,0x10 <sup>11</sup> )
Más empleada	(2,5-15)	(4000-670)	(1,2x10 <sup>14</sup> - 2,0x10 <sup>13</sup> )

Ahora bien, para que una molécula absorba radiación infrarroja es necesario que se produzca un cambio neto en el momento dipolar cuando gira o vibra, debido a que sólo en estas circunstancias el campo eléctrico alternante de la radiación puede llegar a interaccionar con la molécula y, por lo tanto, modificar la amplitud de alguno de sus movimientos [1].

En cuanto a las vibraciones moleculares que presentan las moléculas, pueden distinguirse dos clases básicas de vibración: tensión y flexión. Al hablar de una vibración de tensión se hace referencia a las vibraciones del tipo simétrica y asimétrica, en las cuales se produce un cambio continuo en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos, mientras que los ángulos se mantienen constantes. Al referirnos a las vibraciones de flexión, se habla de todas aquellas que se caracterizan por un cambio en el ángulo entre dos enlaces y que tienden a clasificarse en cuatro modos vibracionales: balanceo, tijereteo, aleteo y torsión [1]. La figura 1, a continuación, ilustra los diferentes tipos de vibraciones moleculares existentes:

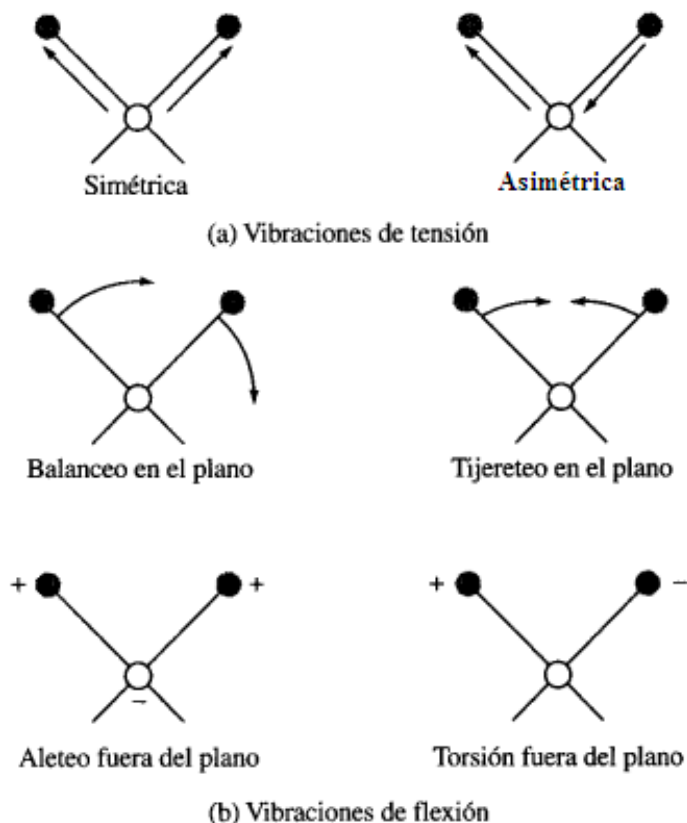


Fig. 1.- Tipos de vibraciones moleculares: (a) Vibraciones de tensión (b) Vibraciones de flexión.

En la figura 1, se puede observar como las vibraciones de aleteo y de torsión presentan los signos positivo (+) y negativo (-). Aquí, el signo positivo hace referencia a un movimiento que se realiza desde el plano hacia el frente mientras que, por otra parte, el signo negativo se refiere a un movimiento que se ejecuta desde el plano hacia atrás, de modo que se aleja.

En moléculas que poseen más de dos átomos son posibles todos los tipos de vibraciones que se ilustran en la figura 1 y, además de esto, puede llegar a generarse una interacción o acoplamiento de las vibraciones si éstas influyen sobre enlaces con un mismo átomo central [1].

En la tabla 2, que se ilustra a continuación, se muestra el número de onda en el que absorben los grupos funcionales más comunes y, a su vez, se describe el tipo de enlace presente en cada compuesto con su respectiva intensidad.



Tabla 2.- Número de onda en el que absorben los grupos funcionales más comunes

<i>Enlace</i>	<i>Tipo de compuesto</i>	<i>Número de onda, cm<sup>-1</sup></i>	<i>Intensidad</i>
C—H	Alcanos —CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub>	(3000-2850) 1450 y 1375 1465	Fuerte
	Alquenos	(3100-3000) (1000-650)	Media Fuerte
	Aromáticos	(3150-3050) (900-690)	Media Fuerte
	Alquinos	3300	Fuerte
	Aldehido	(2900-2700)	-----
C=C	Alqueno	(1680-1600)	Variable
	Aromático	1600 y 1475	Variable
C≡C	Alquino	(2250-2100)	Variable
C=O	Aldehido	(1740-1720)	Fuerte
	Cetona	(1725-1705)	Fuerte
	Ácido carboxílico	(1725-1700)	Fuerte
	Éster	(1750-1730)	Fuerte
C—O	Amida	(1680-1630)	Fuerte
	Alcoholes, éteres, ésteres, ácidos carboxílicos, anhidridos	(1300-1000)	Fuerte
O—H	Alcoholes, fenoles	(3650-3600)	Variable
	Ácidos carboxílicos	(3400-2400)	Media
N—H	Aminas y amidas (primarias y secundarias)	(3500-3100) (1640-1550)	Media
C—N	Aminas	(1350-1000)	Fuerte
C=N	Iminas, oximas	(1690-1640)	
C≡N	Nitrilos	(2260-2240)	Fuerte
N=O	Nitro (R—NO <sub>2</sub> )	1150 y 1350	Fuerte
S—H	Mercaptanos	2250	-----
C—X	Fluoruro	(1400-1000)	
	Cloruro	(785-540)	-----
	Bromuro, ioduro	<667	

## 2.2.- Difracción de rayos-X

Los rayos-X fueron descubiertos en el año 1895 por el físico alemán W. Röntgen, quien investigaba los fenómenos producidos por la descarga eléctrica generada a través de un tubo de rayos catódicos en el que se había liberado el aire de forma parcial y que se encontraba cubierto con una camisa ceñida de cartón negro y fino. A raíz de esto, Röntgen descubrió de manera accidental, que cada vez que se realizaba una descarga eléctrica en el tubo, una placa de papel recubierta con una capa de platinocianuro de bario se iluminaba por una radiación de origen desconocido, independientemente de que la superficie recubierta estuviera o no en dirección al tubo. Tal descubrimiento permitió entonces, que Röntgen recibiera el Premio Nobel en Física en el año de 1901.

El fenómeno de difracción ocurre cuando la longitud de onda de la radiación es comparable con los espacios característicos dentro del objeto que genera la difracción y, por lo tanto, para obtener patrones de difracción de capas de átomos, resulta necesario emplear una radiación que posea una longitud de onda similar a los espacios entre las capas. La separación entre las capas de átomos en un cristal es de aproximadamente  $1\text{Å}$  y esto conlleva entonces, a que la radiación electromagnética empleada sea la que corresponde a la región de los rayos-X [3].

En términos generales, la difracción de rayos-X se basa en la dispersión coherente, en la cual la radiación es desviada sin pérdida de energía al momento de chocar con la materia, y en la interferencia constructiva de las ondas que están en fase y que son dispersadas en determinadas direcciones del espacio.

La difracción de rayos-X representa actualmente uno de los métodos más ampliamente utilizados en la identificación cualitativa de la composición de una muestra cristalina. De esta forma, permite obtener información acerca de las dimensiones de la celda unidad y del número de moléculas presentes en ella, las posiciones de los átomos que conforman la molécula (y por lo tanto, su estructura cristalina), el grupo espacial correspondiente, entre otros.

### 2.2.1.- Difracción de rayos-X en cristales

Hasta el año de 1912 no existía evidencia directa de la estructura que presentaban los cristales de algunas sales inorgánicas pero, sin embargo, había razones para creer que poseían disposiciones periódicas de los átomos con distancias interatómicas del orden de  $1\text{Å}$ . Fue entonces cuando Max von Laue [4,5], sugirió que la estructura periódica de un cristal podría emplearse para difractar los rayos-X, de forma análoga a como las redes se utilizaban para producir patrones de difracción con luz visible. Dicha sugerencia estaba basada en tres hipótesis: **1.** Los cristales son periódicos; **2.** Los rayos-X poseen naturaleza ondulatoria; **3.** La longitud de onda de los rayos-X es del mismo orden de magnitud que los espaciamientos de la red en un cristal. Finalmente, la prueba experimental de la proposición expuesta por Laue, se llevó a cabo irradiando con rayos-X un cristal de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  y la detección de la difracción confirmó entonces las hipótesis anteriormente propuestas [6].

Max von Laue tomó en consideración una línea de átomos que se encontraban separados a una distancia  $d$ , a los cuales le hizo incidir un haz de rayos-X con un ángulo  $\theta$ , de forma tal que cada

uno de esos átomos comenzaría a emitir radiación en forma de ondas esféricas, tal como se muestra en la figura 2. En este punto, las ondas de cada uno de los átomos se expandirían hasta que entre ellas ocurriera el fenómeno de interferencia y, entonces, dicha interferencia sería constructiva cuando dos frentes de onda tuvieran una diferencia de camino recorrido igual a un número entero de longitudes de onda. Los ángulos de las ondas dispersadas dependerían sólo de las diferentes relaciones periódicas existentes entre los átomos que constituyen el cristal [6].

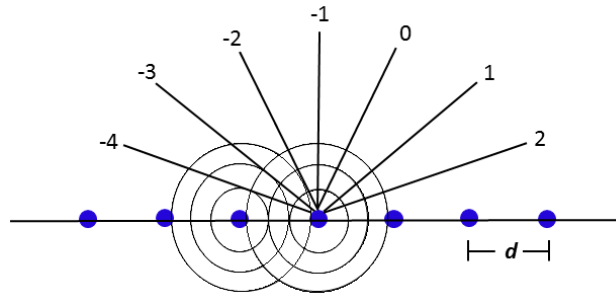


Fig. 2.- Expansión de un frente de ondas luego de hacer incidir un haz de rayos-X.

### 2.2.2.- Ley de Bragg

En 1913, W. H. Bragg y W. L. Bragg [7] describieron un método relativamente simple para explicar el fenómeno de la difracción, considerando que la *difracción* es un proceso de reflexión de los rayos-X originado por “espejos” imaginarios que se forman a raíz de los planos de átomos que se encuentran en la red cristalina. A partir de esta suposición, los Bragg lograron deducir una ecuación matemática sencilla que explica el fenómeno de la difracción y para esto consideraron un haz de rayos-X, con longitud de onda  $\lambda$ , que incidía formando un ángulo  $\theta$  sobre un conjunto de planos paralelos separados a una distancia interplanar  $d$ , tal como se muestra en la figura 3. Además, fue necesario tomar en cuenta que los puntos **B** y **F** poseían electrones, los cuales son obligados a vibrar por acción del campo oscilante del haz incidente, generando entonces que irradian en todas las direcciones.

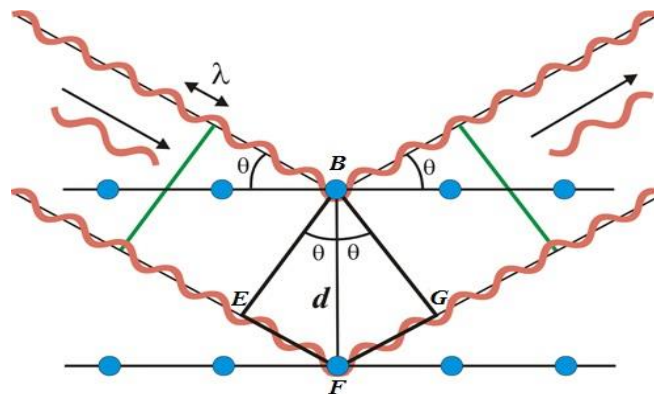


Fig. 3.- Representación geométrica de la difracción de rayos-X en un cristal.

De acuerdo a como se ilustra en la figura 3, en el momento en el que los haces de rayos-X inciden en fase sobre los planos imaginarios, se forma un frente de ondas (línea verde de la izquierda). Aquí, el haz incidente sobre el segundo plano recorre una distancia  $EF+FG$  adicional respecto al haz de rayos-X que incide sobre el primer plano. Por lo tanto, bajo estas condiciones, para que la intensidad de reflexión tenga un valor finito, es necesario que las radiaciones que recorren estos dos caminos distintos se encuentren en fase (línea verde de la derecha), debido a que sí están en oposición de fase, interfieren destructivamente y dan intensidad igual a cero.

La condición para que dos radiaciones estén en fase es que la diferencia entre los caminos que recorren sea un múltiplo entero  $n$  de la longitud de onda de la radiación, es decir,

$$EF + FG = n\lambda \quad (1)$$

Ahora bien, de acuerdo a la geometría de la figura, sabemos que tanto  $BFE$  como  $BFG$  son triángulos rectángulos con  $BF=d$  y un ángulo igual a  $\theta$ , entonces por geometría elemental se deduce que,

$$EF = FG = d \operatorname{sen} \theta \quad (2)$$

Y, por lo tanto, partiendo de las ecuaciones 1 y 2 se obtiene la expresión matemática conocida como la Ley de Bragg,

$$n\lambda = 2d \operatorname{sen} \theta \quad (3)$$

### 2.2.3.- Red recíproca [8, 9]

La ley de Bragg logró simplificar la descripción del fenómeno de difracción expuesto por von Laue, permitiendo comprender de forma visual los efectos experimentales de la difracción y la predicción de sus geometrías. Sin embargo, en 1913, P. P. Ewald introdujo un nuevo concepto que desde entonces se ha conocido como *red recíproca*, el cual permitió explicar y describir el fenómeno de difracción de rayos-X de una forma más útil, debido a que hace posible reemplazar al conjunto de planos del espacio real del cristal, visualizado por los Bragg, por un punto de la red recíproca.

La construcción gráfica de la red recíproca se realiza trazando normales a todos los posibles planos de la red real ( $hkl$ ), iniciando en un punto que se considera como origen. Partiendo de esto, un vector  $d_{hkl}$  se define entonces como la distancia perpendicular que existe desde el origen de la celda unidad hasta el primer plano de la familia ( $hkl$ ), tal como se ilustra en la figura 4.

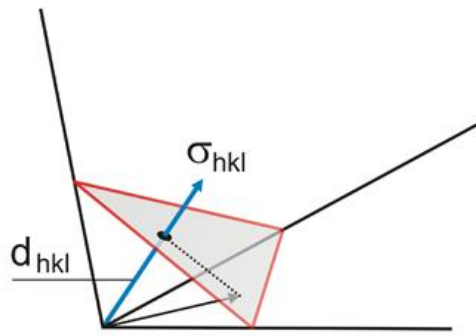


Fig. 4.- Representación gráfica del vector  $d_{hkl}$ .

Por su parte,  $\sigma_{hkl}$  corresponde al vector recíproco que representa al plano (hkl) de la red real y se encuentra definido como:

$$\sigma_{hkl} = \frac{1}{d_{hkl}} \quad (4)$$

A partir de esto, se hace posible construir una red espacial que posee las mismas propiedades periódicas que tiene una red espacial real (ver figura 5). Las traslaciones de los vectores que se repiten en esta red se encuentran definidos por los ejes  $a^*$ ,  $b^*$  y  $c^*$ . Asimismo, los ángulos interaxiales o recíprocos serán  $\alpha^*$ ,  $\beta^*$  y  $\gamma^*$ .

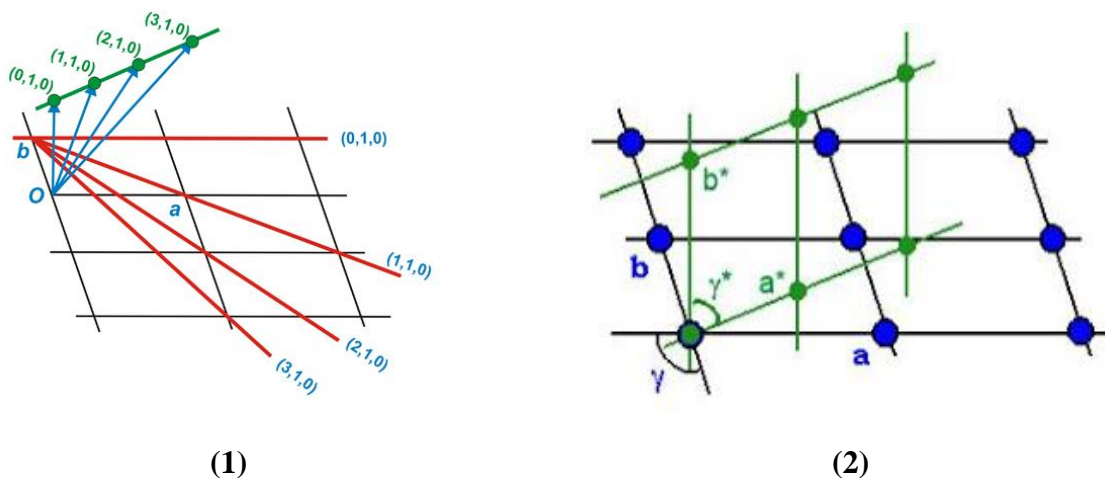
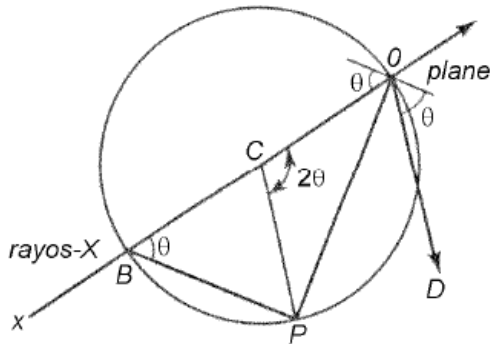


Fig. 5.- Representación de la red recíproca a partir de la red espacial real.

### 2.2.4.- Esfera de Ewald [9]

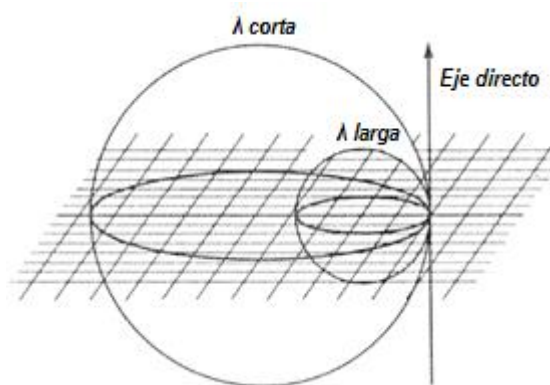
Partiendo de la ley de Bragg y de la descripción de la red recíproca anteriormente propuesta, P. P. Ewald logró desarrollar un nuevo método que desde entonces ha permitido explicar los fenómenos de difracción producidos en cualquier tipo de geometría, generando así la ventaja de visualizar el proceso de difracción de una forma geométrica.



**Fig. 6.- Representación geométrica de la esfera de Ewald.**

Para ello, Ewald consideró una esfera de radio  $1/\lambda$  en la cual un haz de rayos-X, de longitud de onda  $\lambda$ , incide sobre un cristal  $C$  (ver figura 6). El punto  $O$ , en este caso, representa el origen de la red recíproca mientras que, el punto  $P$  hace referencia a un punto cualquiera de la red recíproca que se encuentra localizado en la superficie de la esfera. La línea  $OP$  corresponde a una distancia  $1/d_{hkl}$ , por lo que debe existir un plano real  $(hkl)$  que se encuentra de forma perpendicular a  $OP$  y de forma paralela a  $BP$ , de modo que en el momento en el que un haz de rayos-X incide sobre el plano  $(hkl)$  con un ángulo  $\theta$ , el haz difractado se verá representado por  $OD$  y, a su vez, será paralelo a  $CP$ . En este punto, la difracción se produce cuando todo punto  $P$ , perteneciente a la red recíproca, coincide con la superficie de la esfera construida, de modo que la ley de Bragg se satisface.

De forma general, el uso de longitudes de onda más cortas produce entonces un aumento en la esfera de Ewald y por lo tanto, permite visualizar una mayor porción del espacio recíproco, mientras que, por otro lado, al emplear radiación de longitudes de onda más larga la esfera se hace más pequeña, tal como se ilustra en la figura 7.



**Fig. 7.- Esfera de Ewald para longitudes de onda corta y larga.**

### 2.3.- Estado cristalino y red cristalina

Las sustancias sólidas se forman cuando la atracción electrostática entre átomos, iones o moléculas supera el movimiento térmico y causa la pérdida de libertad traslacional [8]. De forma general, un

*crystal* puede definirse entonces como un sólido homogéneo que se encuentra compuesto por unidades básicas que se repiten de forma regular e indefinida en las tres dimensiones del espacio [9].

Un cristal que crece en un medio ambiente constante, desarrolla una forma en la que pareciera que se adicionan de manera continua bloques constructivos idénticos de motivos (átomos, iones o moléculas). La estructura de todos los cristales puede describirse generalmente en función de una red, comúnmente conocida como *red cristalina*, la cual es definida como una distribución periódica y regular de puntos en el espacio [10]. En una red cristalina, todos los nodos tienen exactamente los mismos alrededores y son idénticos en posición, en relación al motivo que se repite. El estado cristalino se forma entonces, cuando un motivo se une de forma idéntica a todos los puntos de la red cristalina.

La unidad básica que contiene el mínimo volumen y la máxima simetría cristalina se denomina *celda unidad*. Dicha celda, al ser repetida por traslación en las tres direcciones del espacio da origen a la red cristalina y, por lo tanto, al conocer las posiciones exactas de los átomos dentro de esta unidad básica, se conoce entonces, de forma precisa, la disposición atómica en todo el cristal.

La celda unidad consiste en seis parámetros de celda, constituidos por tres longitudes axiales ( $a$ ,  $b$  y  $c$ ) y tres ángulos interaxiales ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ), donde  $\alpha$  es el ángulo opuesto al eje  $a$ ;  $\beta$  el opuesto al  $b$  y  $\gamma$  al  $c$ , respectivamente (ver figura 8). Dichos parámetros definen tanto el tamaño como la forma que presenta la celda unidad.

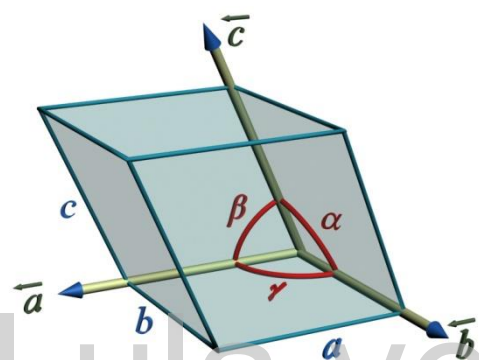


Fig. 8.- Representación de una celda unidad con sus respectivos parámetros de celda.

## 2.4.- Operaciones de simetría en cristales

Al hablar de *operaciones de simetría* se hace referencia a todos aquellos movimientos geométricos que poseen la particularidad de dejar a un cristal, o a cualquier objeto en general, en una configuración indistinguible respecto a la configuración original. En términos generales, cada operación de simetría se realiza respecto a un punto, un eje o un plano del objeto en estudio y dichas entidades geométricas constituyen los comúnmente denominados *elementos de simetría* [9,11].

Los elementos de simetría se pueden clasificar en dos tipos: elementos de simetría puntual y elementos de simetría con componente traslacional ( $\tau$ ). Los elementos de simetría puntual se encuentran constituidos por: eje de rotación ( $R$ ), eje de rotación-inversión ( $\bar{R}$ ), plano de reflexión ( $m$ ) y centro de inversión ( $i$ ); mientras que, por otra parte, los elementos de simetría con componente traslacional ( $\tau$ ) se constituyen por: ejes helicoidales o de tornillo ( $R_n$ ) y planos de deslizamiento. Estos elementos se describen brevemente a continuación:



- **Eje de rotación (R):** Permite dejar al objeto coincidiendo consigo mismo luego de aplicar una rotación de  $360^\circ/R$  alrededor de un eje y en sentido contrario a las agujas del reloj. En este punto, R toma valores iguales a 1, 2, 3, 4 o 6 (ver figura 9).

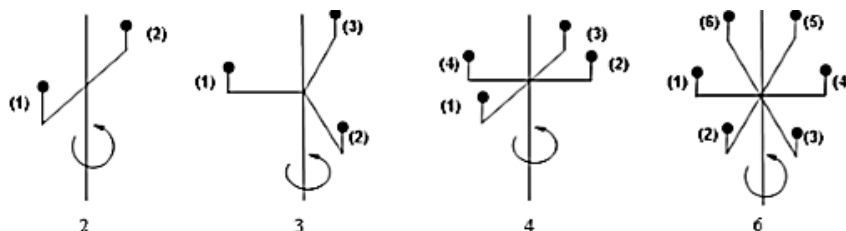


Fig. 9.- Ejes de rotación para valores de R igual a 2, 3, 4 y 6.

- **Eje de rotación-inversión ( $\bar{R}$ ):** Equivale a una rotación de  $360^\circ/R$  en el sentido contrario a las agujas del reloj, seguido de una inversión a través del origen (ver figura 10).

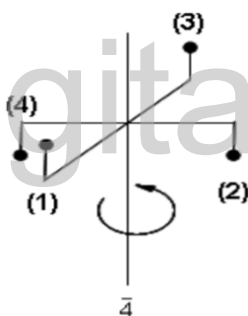


Fig. 10.- Eje de rotación-inversión ( $\bar{R}$ ) de orden 4.

- **Plano de reflexión (m):** Hace referencia a una reflexión a través de una línea o de un plano. De forma general, este elemento de simetría resulta equivalente a un eje de rotación-inversión de orden 2 (ver figura 11).

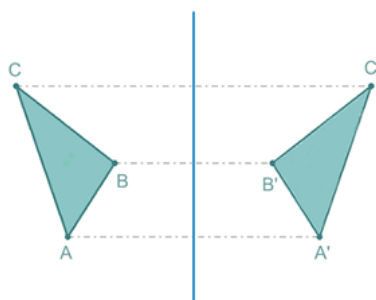


Fig. 11.- Plano de reflexión (m).



- **Centro de inversión (i):** Es aquel que invierte un objeto a través de un punto (ver figura 12).

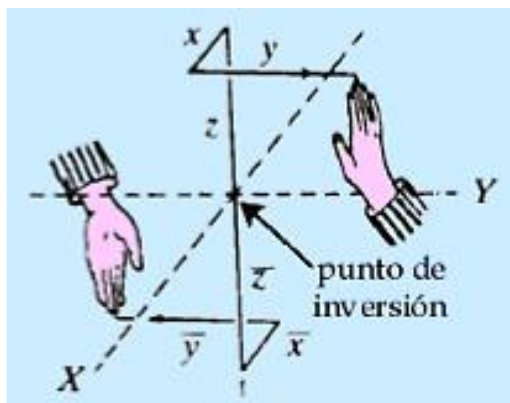


Fig. 12.- Centro de inversión (i).

- **Ejes helicoidales o de tornillo ( $R_n$ ):** Consisten en una rotación de  $360^\circ/R$  seguido de una traslación  $n/R$  veces la unidad repetitiva a lo largo del eje de rotación (ver figura 13).

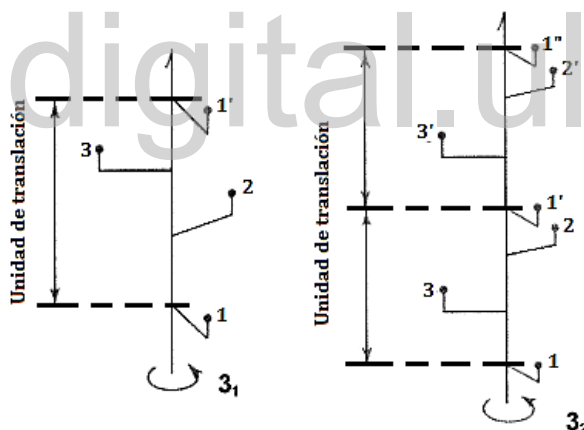


Fig. 13.- Eje helicoidal o de tornillo ( $R_n$ ).

- **Planos de deslizamiento:** Consisten en la combinación de una reflexión a través de un plano (m) seguido de una traslación paralela al plano de reflexión (ver figura 14).

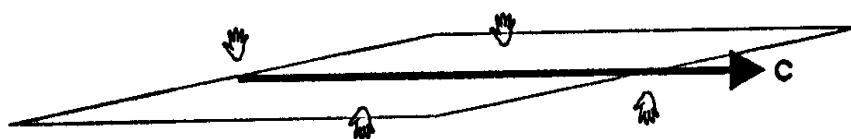


Fig. 14.- Plano de deslizamiento.

Ahora bien, a partir de los ejes de rotación que pueden estar presentes en una celda unidad, se imponen una serie de restricciones que determinan la geometría de la celda, al constatar la presencia de por lo menos uno de estos ejes. Es por ello que, a raíz de esto, se ha establecido una clasificación que permite agrupar a todos aquellos cristales que poseen la misma clase de simetría cristalina, de forma tal que se encuentren descritos por el mismo tipo de celda. Esto da lugar entonces, a los siete sistemas cristalinos clásicos, comúnmente conocidos como: Triclínico, Monoclínico, Ortorrómbico, Tetragonal, Trigonal, Hexagonal y Cúbico. En la tabla 3, a continuación, se describen los siete sistemas cristalinos junto con su *simetría característica*, es decir, la simetría mínima que debe poseer un cristal para ser clasificado en alguno de estos sistemas:

Tabla 3.- Los siete sistemas cristalinos

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

En cada uno de los sistemas cristalinos existe una red sencilla, denominada *red primitiva (P)*, la cual posee puntos o motivos sólo en los vértices de la celda unidad, lo que se traduce entonces en que sólo se encuentra un motivo por unidad básica. Sin embargo, a mediados del siglo XIX, el francés Auguste Bravais demostró que podían existir redes más complejas en las cuales se presentan más de un motivo por celda unidad, conservando en ellas el estado mínimo de simetría requerido por los siete sistemas cristalinos. La figura 15, ilustra lo que se conoce actualmente como las 14 redes de Bravais.

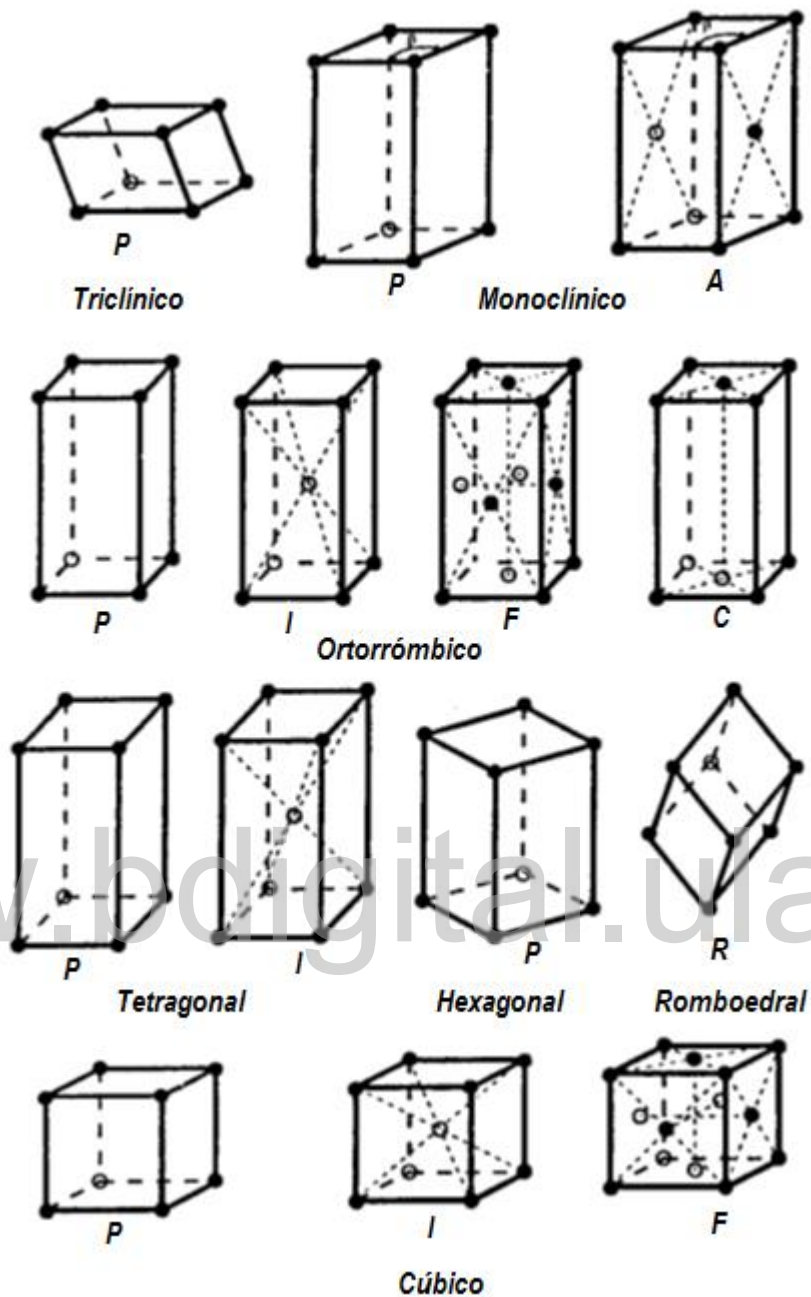


Fig. 15.- Las 14 redes de Bravais.

De forma general, la combinación de los elementos de simetría puntual da origen a 32 grupos puntuales, los cuales al combinarse con las 14 redes de Bravais permite generar 230 grupos espaciales, que tienen la particularidad de describir cómo objetos congruentes pueden ser distribuidos en una red tridimensional infinita [12].

## 2.5.- Técnicas de difracción de rayos-X

Los rayos-X se producen al acelerar electrones a una alta velocidad y dejándolos colisionar, posteriormente, con un blanco metálico. Este procedimiento comúnmente genera dos tipos de radiación X: una, el *bremssstrahlung*, con una amplia gama de frecuencias (en las que se incluye la frecuencia de los rayos-X) y otra, con una longitud de onda bien definida; la cual es la pieza clave en las técnicas de difracción de rayos-X. Para generar esta radiación de interés y característica de cada blanco metálico, los electrones acelerados chocan con los electrones que se encuentran ocupando los orbitales de las capas más internas de los átomos del metal empleado como blanco, arrancándolos así de éstas. Este choque deja un espacio disponible en la capa interna, el cual se ocupa cuando un electrón de otra capa superior cae en el lugar vacante. Dicho proceso, libera una diferencia de energía en forma de fotón y que corresponde entonces, a la región de los rayos-X [3].

La difracción de rayos-X es un método físico empleado en la determinación de estructuras moleculares y tiene como campo de estudio a las sustancias cristalinas, las cuales se caracterizan por poseer a todos sus átomos empaquetados de una forma homogénea, ordenada y periódica. Dependiendo de la presentación física en la que se encuentre la muestra a analizar, la difracción de rayos-X puede dividirse en dos amplias técnicas: difracción de rayos-X en muestras policristalinas y difracción de rayos-X de cristal único (o monocristal). En ambas técnicas, el fenómeno de difracción se lleva a cabo cuando se cumple la ley de Bragg.

### 2.5.1.- Difracción de rayos-X en muestras policristalinas

La difracción de rayos-X en muestras policristalinas fue descubierta, de manera independiente, en el año de 1916 por P. Debye y P. Scherrer y por A. W. Hull. En esta técnica, un haz monocromático de rayos-X incide sobre una muestra que se encuentra constituida por un gran número de microcristales, con dimensiones entre  $(5-10)\mu$ , que se disponen al azar sobre un portamuestra de vidrio. El portamuestra gira de acuerdo a la trayectoria del haz de rayos-X y la intensidad de la difracción generada se mide a medida que el detector se mueve en diferentes ángulos.

La orientación aleatoria que presenta cada microcristal que constituye la muestra respecto al haz de rayos-X incidente, genera una gran cantidad de planos con índices *hkl* que cumplen, de forma simultánea, con la ley de Bragg. Debido a esto, se origina un cono de difracción (ver figura 16), mejor conocido como “Cono de Debye-Scherrer”, el cual posee un ángulo semivertical  $2\theta_H$  y se produce a partir de todos los haces difractados por planos con igual espaciamiento interplanar  $d_H$ , sin importar la orientación que estos posean dentro del cristal [12].

El patrón de difracción obtenido es característico de cada muestra y a través de la intensidad, posición y forma de los máximos de difracción que se encuentren en éste, se puede obtener información acerca de las características estructurales que presenta el material en estudio. Dicho esto, la técnica de difracción de rayos-X en muestras policristalinas representa, de forma general, un método útil en el análisis de fases cristalinas y permite, entre otras cosas, la determinación de los parámetros que constituyen la celda unidad.

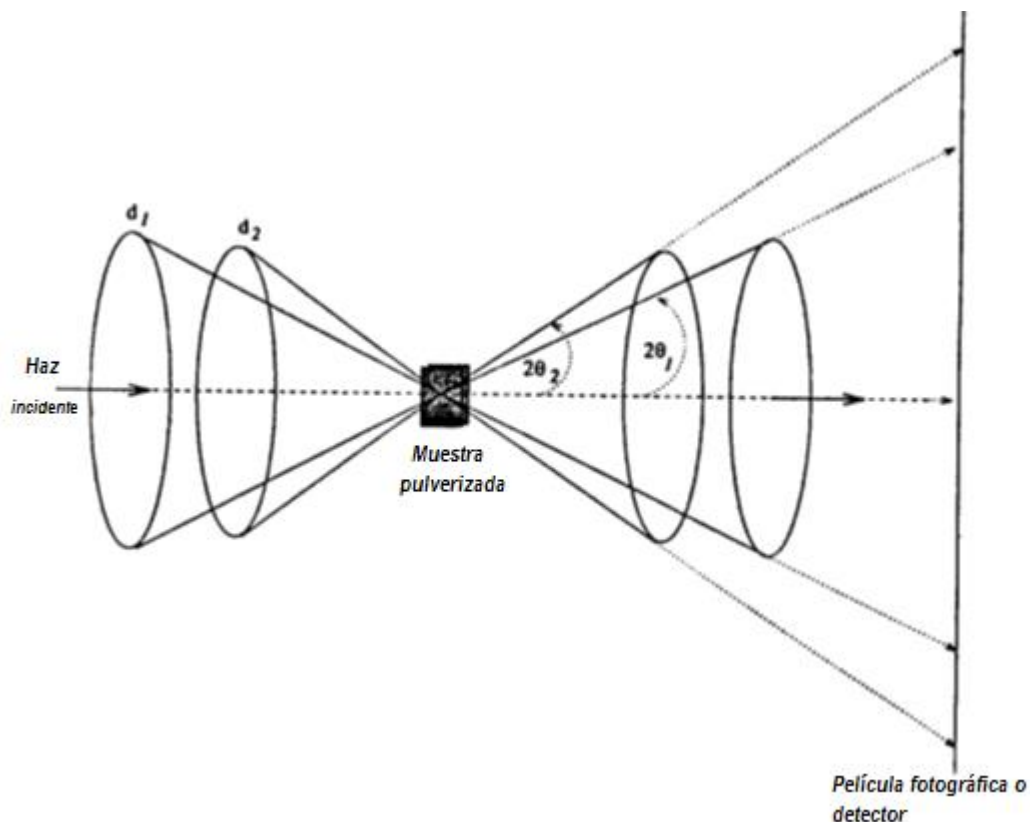


Fig. 16.- Conos de difracción generados por una muestra policristalina.

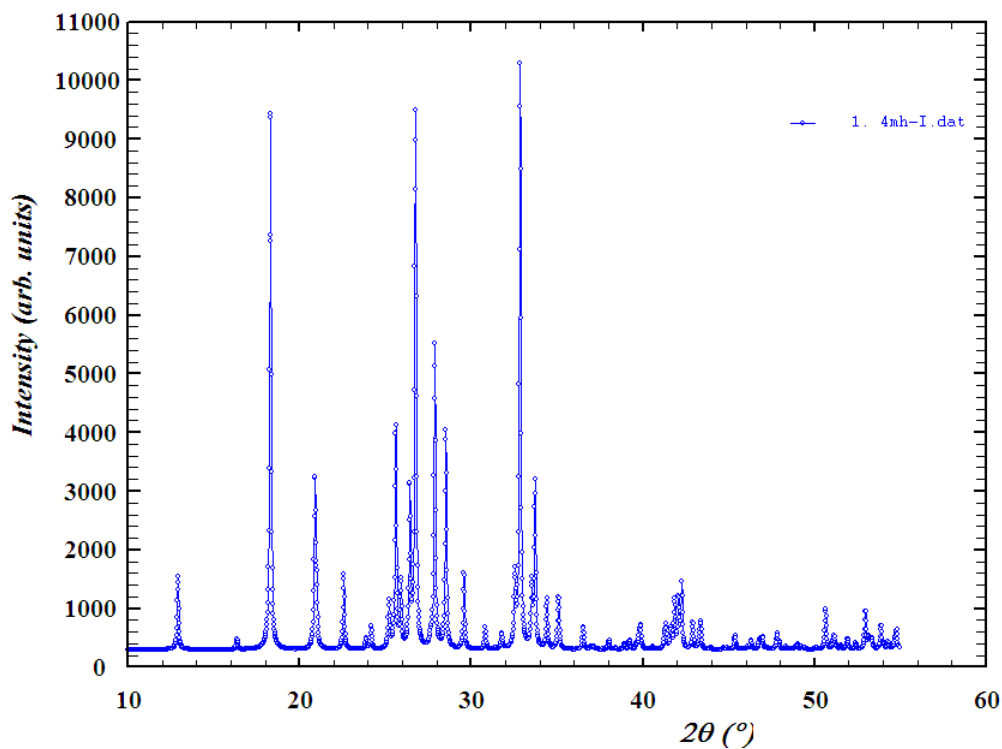


Fig. 17.- Ejemplo de un patrón de difracción característico obtenido para el ácido 4-metilhipúrico a través de difracción de rayos-X en muestras policristalinas.

## 2.5.2.- Difracción de rayos-X de cristal único

La difracción de rayos-X de cristal único o monocristal, representa hoy en día una de las técnicas más empleadas en la determinación estructural de materiales cristalinos, puesto que permite obtener información precisa sobre el arreglo atómico y molecular que presenta el cristal en estudio.

Para llevar a cabo esta técnica se requiere de un cristal apropiado, es decir, es necesario que el cristal propuesto para el análisis posea un tamaño entre (0,2- 0,5) mm y, entre otros requerimientos, dicho cristal tiene que ser altamente puro y no debe presentar fisuras, conglomerados o algún otro defecto físico. Estos requisitos pueden observarse empleando un microscopio que se encuentre dotado de luz polarizada. En términos generales, un buen cristal debe mostrar uniformidad en el brillo al girar cada  $90^\circ$  bajo la luz polarizada del microscopio.

Una vez que se selecciona el cristal adecuado, éste debe ser colocado en una cabeza goniométrica perteneciente a un difractor, por ejemplo, con geometría de cuatro círculos, para posteriormente realizar la respectiva adquisición de los datos de intensidad que permitan la determinación estructural del cristal en estudio.

Un *difractor con geometría de cuatro círculos* es un dispositivo que permite rotar al cristal y al detector de forma tal que los datos difractorométricos pueden registrarse bajo el control de una computadora. En estos difractómetros (ver figura 18), el cristal se orienta de modo que el haz incidente y el haz reflejado, para un determinado plano (hkl), estén contenidos en el plano ecuatorial de la esfera de Ewald, permitiendo entonces que se cumplan los requerimientos para que se produzca la difracción. Mediante tres giros, estos dispositivos permiten colocar al cristal en cualquier orientación del espacio y, bajo estas condiciones, un cuarto eje de giro ( $2\theta$ ) que sustenta al detector que gira alrededor del plano ecuatorial de la esfera de Ewald, se coloca en posición para interceptar el haz reflejado. La orientación del cristal es posible realizarla mediante los tres ángulos de Euler:  $\phi$  que representa el giro sobre el eje de la cabeza goniométrica;  $\chi$  que permite el balanceo sobre el círculo cerrado y  $\omega$  que hace posible el giro total del goniómetro. Ahora bien, el principal beneficio que posee este sistema es la flexibilidad, puesto que el cristal en estudio puede ser montado a lo largo de cualquier eje arbitrario y el operador puede controlar el ángulo en el que se corta la esfera de reflexión conforme se mueve el cristal, cumpliendo así con la ley de Bragg [13].

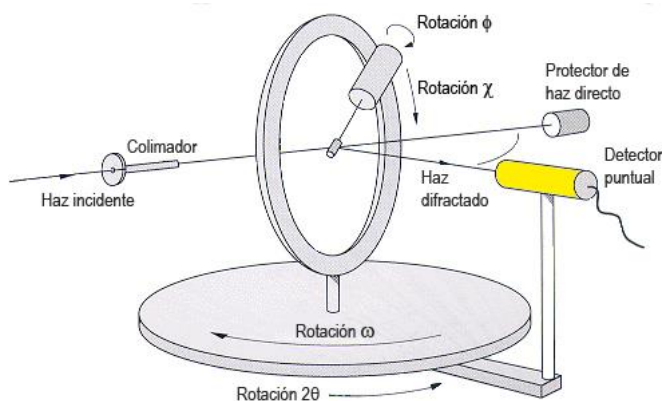


Fig. 18.- Diagrama esquemático de un difractor con geometría de cuatro círculos.

## 2.6.- Proceso de determinación estructural

### 2.6.1.- Factor de estructura y el problema de las fases [11,14]

El factor de estructura es una descripción matemática que hace referencia a una cantidad que corresponde a una suma de movimientos ondulatorios y oscilatorios [13], y que en términos prácticos representa a cada haz difractado en el experimento de difracción. Por lo tanto, el factor de estructura es una función periódica que posee amplitud, frecuencia y fase; y se encuentra definida a través de la ecuación 5, a continuación:

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^n f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (5)$$

$F_{hkl}$  representa el factor de estructura,  $f_j$  es la amplitud de la onda difractada por el conjunto de planos con índices de Miller  $hkl$  y, finalmente, el término  $e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)}$  hace referencia a la fase de la onda, la cual proporciona información de las coordenadas del átomo en la celda unidad.

En pocas palabras, el factor de estructura que describe una reflexión  $hkl$  es una suma de Fourier en donde cada término es la contribución de un átomo, tratado como una simple esfera de densidad electrónica. De acuerdo a esto, el factor de estructura puede escribirse como la suma de las contribuciones de cada elemento de volumen de densidad electrónica ( $\rho$ ) en la celda unidad, tal como se muestra en la ecuación 6:

$$F_{hkl} = \int_V \rho(x, y, z) e^{2\pi i(hx + ky + lz)} dV \quad (6)$$

Ahora bien, el problema de las fases se origina debido a que sólo se pueden calcular las posiciones de los átomos en un cristal si se conocen completamente los factores de estructura. La frecuencia vendrá siendo igual a  $1/d_{hkl}$  cuando la longitud de onda sea la misma que el espaciado entre los planos que producen la reflexión. Por su parte, la amplitud de  $F_{hkl}$  resulta proporcional a la raíz cuadrada de la intensidad de reflexión ( $I_{hkl}$ ) y, por lo tanto, las amplitudes del factor de estructura se pueden obtener directamente de las intensidades de reflexión medidas. El detalle radica en que las fases de las ondas difractadas no pueden ser obtenidas de esta misma forma, ya que los detectores de rayos-X sólo miden las intensidades  $I_{hkl}$  acumulativas en el tiempo y, por ende, las fases no pueden detectarse.



### 2.6.2.- Métodos directos para la resolución de estructuras cristalinas [11]

Actualmente, el problema de las fases ha sido resuelto a través de los comúnmente conocidos *Métodos Directos* y estos representan entonces, una herramienta poderosa para la resolución de estructuras cristalinas complejas. Los primeros en obtener las primeras relaciones matemáticas capaces de proporcionar información acerca de las fases fueron Harker y Kasper [15] en 1948 y, posterior a ellos, Karle y Hauptman [16] en 1953, establecieron los conceptos básicos y los fundamentos probabilísticos de los métodos directos. Por su valioso trabajo, Karle y Hauptman, recibieron el Premio Nobel en Química otorgado en el año de 1985.

Los *métodos directos* hacen referencia a todos aquellos métodos que intentan derivar, mediante relaciones matemáticas, las fases del factor de estructura directamente de las amplitudes observadas. De forma general, la amplitud y la fase de una onda son cantidades independientes y con el objetivo de poder comprender cómo se relacionan estas dos cantidades, es necesario considerar dos propiedades importantes de la función de densidad electrónica:

1. La densidad electrónica siempre es positiva, es decir,  $\rho(x, y, z) \geq 0$ .
2. La densidad electrónica se encuentra compuesta por átomos discretos.

Hoy en día, existen programas que permiten implementar los métodos directos en su sistema, con el fin de solucionar el problema de las fases y a través de esto, poder obtener modelos de la estructura cristalina de los materiales en estudio. Uno de estos programas es *SHELX*, el cual básicamente consiste en una serie de programas ejecutables, que permiten la determinación de la estructura cristalina a partir de los datos obtenidos a través de la técnica de difracción de rayos-X de cristal único o monocristal.

### 2.6.3.- Refinamiento estructural a través de mínimos cuadrados en SHELXL [11, 14, 17]

Una de la primeras técnicas exitosas para el refinamiento estructural fue implementada a través del método de los mínimos cuadrados. La mayoría de los programas empleados en el refinamiento estructural, realizan una comparación entre la amplitud de los factores de estructura calculados y observados, en lugar de realizar modelos en el espacio real. Dicho esto, la cantidad que generalmente tiende a minimizarse para un refinamiento a través de mínimos cuadrados, viene dada por la ecuación 7, que se muestra a continuación:

$$D = \sum_{hkl} W_{hkl} (|F_O|^2 - |kF_C|^2)^2 \quad (7)$$

En donde  $W_{hkl}$  representa una función de peso estadístico para una observación dada,  $F_O$  es el factor de estructura observado,  $F_C$  es el factor de estructura calculado y  $k$  hace referencia a una constante de escala.



En el programa *SHELXL*, la función de peso estadístico ( $W_{hkl}$ ) que se emplea viene dada por la ecuación 8:

$$W_{hkl} = \frac{1}{\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP} \quad (8)$$

Donde  $\sigma$  representa la desviación estándar,  $a$  y  $b$  son parámetros y  $P$  se define por la ecuación 9:

$$P = \frac{[2F_c^2 + \max(F_o^2)]}{3} \quad (9)$$

Ahora bien, cada vez que se introduce un ciclo de refinamiento en el programa, se modifica un parámetro o un conjunto de ellos y, por lo tanto, la calidad del refinamiento se verifica a través de la evaluación de las figuras de mérito, las cuales se encuentran definidas por las ecuaciones 10 y 11 que se muestran a continuación:

$$R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad (10)$$

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

A partir de estas figuras de mérito se puede obtener información relevante a medida que se va efectuando el refinamiento estructural de una molécula dada, puesto que con valores de  $R1$  menores a 0,10 y valores de  $wR$  que correspondan a tres veces el valor de  $R1$ , se considera que la estructura se encuentra resuelta y refinada de forma correcta.

Por su parte, la bondad de ajuste, *Goof* (*o S*), se representa por la ecuación 12:

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

Donde  $n$  corresponde al número de reflexiones y  $p$  es el número total de parámetros refinados.

Cuando la molécula refinada representa de forma correcta a la estructura que origina los datos, el valor de *Goof* obtenido es igual a 1,0.

Una vez que se alcanza la convergencia total entre los ciclos de refinamiento, es decir, cuando los valores correspondientes a las figuras de mérito dejan de variar de ciclo en ciclo, se obtiene información estructural certera y confiable acerca de parámetros como posiciones atómicas, factores de temperatura (tanto isotrópicos como anisotrópicos), distancias y ángulos de enlace, ángulos de torsión, así como también datos concernientes a las interacciones intermoleculares generadas.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Referencias Bibliográficas

1. Skoog D. A, James Holler F, Crouch S. Principios de análisis instrumental. Sexta edición. México, D.F: Cengage Learning; 2008.
2. Gary D. C. Química analítica. Sexta edición. México, D.F: McGraw-Hill; 2009.
3. Atkins P, Jones L. Principios de Química: Los caminos del descubrimiento. 3era edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
4. Friedrich W, Knipping P, Laue M. Interferenz-Erscheinungen bei Röntgenstrahlen. Sitz. Math. Phys. Klasse bayer Akad. Wiss. 1912; 303.
5. Laue M. Eine quantitative Prüfung der Theorie für die Interferenz-Erscheinungen bei Röntgenstrahlen. Sitz. Math. Phys. Klasse bayer Akad. Wiss. 1912; 368-372.
6. Sands D. Introducción a la cristalografía. España: Editorial Reverté, S.A; 1993.
7. Bragg W.H, Bragg W.L. The reflection of X-rays by crystals. Proc. R. Soc. Lond. 1913; A (88): 428-438.
8. Jenkins R, Snyder R. Introduction to X-Ray Powder Diffractometry. New York: John Wiley & Sons, Inc; 1996.
9. Díaz G, Delgado J. Simetría y Difracción en Cristales. Mérida; 2016.
10. Kittel C. Introducción a la física del estado sólido. 3era edición. España: Editorial Reverté, S.A; 2003.
11. Giacovazzo C, Monaco H.L, Viterbo D, Scordari F, Gilli G, Zanotti G, Catti M. Fundamentals of Crystallography. United States: Oxford University Press Inc; 1992.
12. Mora A. Arquitectura de las moléculas: Breve introducción a la Cristalografía. Mérida, Venezuela.
13. Wormald J. Métodos de difracción. España: Editorial Reverté, S.A; 1979.
14. Rhodes G. Crystallography Made Crystal Clear: A Guide for Users of Macromolecular Models. 3ra edición. Canadá: Elsevier; 2006.
15. Harker D, Kasper J. Phases of Fourier coefficients directly from crystal diffraction data. Acta Cryst. 1948; 1: 70-75.
16. Karle J, Hauptman H. The phases and magnitudes of the structure factors. Acta Cryst. 1950; 3: 181-187.
17. Sheldrick, G. SHELX-97 manual: Program for solution and refinement of the crystal structures from diffractometry data. Alemania: University of Göttingen; 2002.

**CAPÍTULO III**

**RECRISTALIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL 2-ETIL-  
2,4,5-TRIMETIL-2H-1,3-TIAZINA-6(3H)-TIONE**

### 3. RECRISTALIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL 2-ETIL-2,4,5-TRIMETIL-2H-1,3-TIAZINA-6(3H)-TIONA

#### 3.1.- Recristalización del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

El proceso de recristalización del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona se llevó a cabo empleando la técnica de evaporación lenta de solvente, y para ello se procedió a disolver (0,0230±0,0001)g del compuesto en estudio en la mínima cantidad de una mezcla 1:1 de acetato de etilo-hexano. Una vez disuelto, se cubrió el recipiente empleado con una película delgada de polietileno a la cual, posteriormente, se le realizaron pequeños orificios con el fin de permitir la evaporación del solvente. Finalmente, se obtuvieron cristales que poseían una coloración amarillo claro y que arrojaron un intervalo de punto de fusión de (121,3-123,6)°C.

#### 3.2.- Caracterización del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona a través de la técnica de espectroscopia infrarroja (FT-IR)

La caracterización del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona por medio de la técnica de espectroscopia infrarroja (FT-IR) fue realizada por Araque [1] en su tesis de licenciatura. El espectro vibracional fue tomado en un espectrofotómetro con transformada de Fourier de marca Perkin Elmer, serie 1600, perteneciente al Laboratorio de docencia de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, empleando pastillas de KBr en una concentración de 1% (p/p) de la muestra. En la figura 1 se muestra el espectro del compuesto en estudio y, en la tabla 1, se resume la asignación de las bandas características de los enlaces que se encuentran presentes en la estructura molecular del mismo.

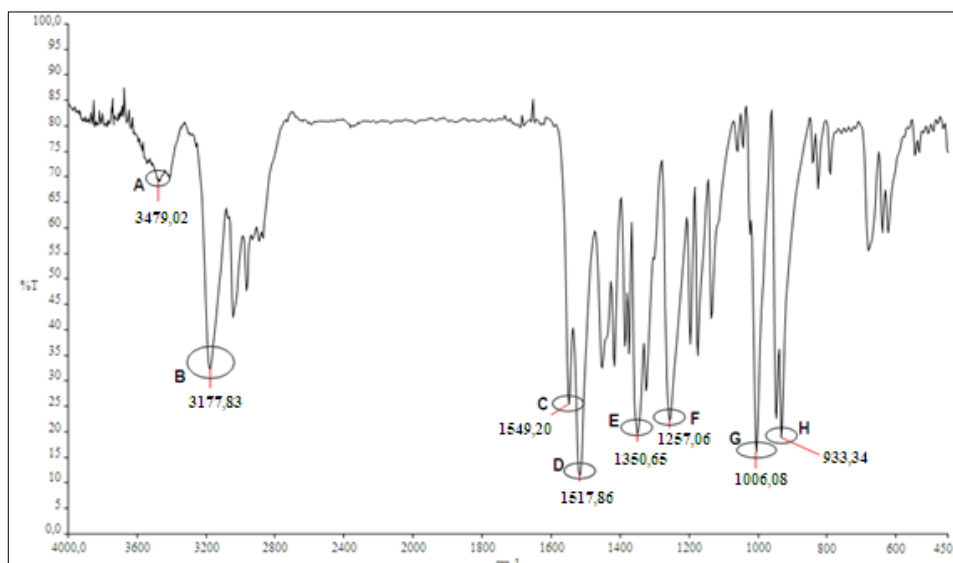
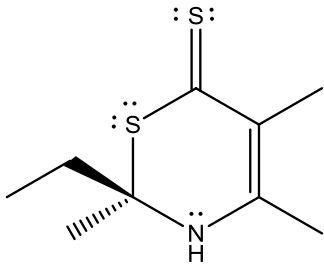


Fig. 1.- Espectro FT-IR del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

Tabla 1.- Asignación de las bandas características presentes en el espectro FT-IR del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona	Señal	Número de onda, $\text{cm}^{-1}$	Asignación	Vibración	Intensidad
	A	3479,02	N—H	Tensión	Débil
	B	3177,83	N—H...S	Tensión	Media
	C	1549,20	C=C	Tensión	Fuerte
	D	1517,86	N—H	Deformación en el plano	Fuerte
	E	1350,65	C—N	Tensión	Fuerte
	F	1257,06	C=S	Tensión	Fuerte
	G	1006,08	—CSS	Tensión	Fuerte
	H	933,34	N—H	Deformación fuera del plano	Fuerte

A  $3479,02\text{cm}^{-1}$  se encuentra una banda de intensidad débil que corresponde a la vibración de tensión N—H, característica de una amina secundaria. Entre  $3030\text{-}2840\text{cm}^{-1}$  se observan bandas que pertenecen a las vibraciones de tensión C—H, tanto asimétricas como simétricas, que son propias de los grupos —CH<sub>3</sub> y —CH<sub>2</sub>— de la cadena alquílica lateral. Por su parte, a  $1549,20\text{cm}^{-1}$  se observa una banda típica de vibración de tensión para un enlace C=C; se puede notar que este valor de número de onda es menor que el tabulado ( $1680\text{-}1600\text{cm}^{-1}$ ) [2] debido a los efectos de conjugación que presenta la molécula en estudio. A  $1517,86\text{cm}^{-1}$  se muestra una banda de absorción que corresponde a una deformación en el plano por parte del grupo N—H. A  $1450\text{cm}^{-1}$  y  $1375\text{cm}^{-1}$  se pueden observar las bandas correspondientes a las vibraciones de flexión, asimétrica y simétrica, del grupo —CH<sub>3</sub>. En  $1350,65\text{cm}^{-1}$  se encuentra una banda de tensión generada por el enlace C—N mientras que a  $1257,06\text{cm}^{-1}$  se presenta una absorción que corresponde al grupo C=S, la cual está ligeramente desplazada respecto al valor tabulado ( $1250\text{-}1020\text{cm}^{-1}$ ) [2] debido al mismo efecto de conjugación. A  $1006,08\text{cm}^{-1}$  se localiza una banda de tensión que se le atribuye al grupo —CSS y, a  $933,34\text{cm}^{-1}$  podemos encontrar una vibración de deformación fuera del plano que pertenece al grupo N—H. Es importante mencionar que la banda a  $3177,83\text{cm}^{-1}$  de intensidad media sugiere la formación de un enlace de hidrógeno del tipo N—H...S, entre el grupo amino y el átomo de azufre del grupo tiona.

### 3.3.- Determinación y refinamiento estructural del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

Una vez obtenidos los cristales, se empleó un microscopio de luz polarizada de marca Nikon, modelo SMZ-U ZOOM 1:10, perteneciente al Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, para seleccionar un cristal con las características adecuadas que permitiera llevar a cabo el experimento de difracción de rayos-X de cristal único.

La toma de datos de intensidad para la caracterización estructural del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona fue realizada empleando el difractor Rigaku, modelo AFC7S, perteneciente al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), ubicado en Altos de Pipe, Los Teques, estado Miranda.

La determinación de la estructura del compuesto en estudio fue realizada a través de métodos directos empleando el programa *SHELXS* [3], mientras que el proceso de refinamiento estructural se llevó a cabo basándose en el método de mínimos cuadrados por medio del programa *SHELXL* [3], de acuerdo al procedimiento que se describe a continuación:

1. Partiendo de los archivos *.INS* y *.HKL* se procedió a realizar la determinación estructural empleando el programa *SHELXS*, el cual utiliza el comando *TREF* que ejecuta la rutina para métodos directos. A partir de esto, se realizó la resolución de la estructura y la respectiva ubicación de todos los átomos no-hidrógeno a través del mapa de Fourier con coeficientes E. En este punto del análisis se generan dos nuevos archivos: *.res* y *.lst*.
2. Empleando el archivo *.res* generado en el primer paso, se procedió a realizar el proceso de refinamiento estructural a través del programa *SHELXL* y para ello se comenzó por refinar las posiciones de los átomos no-hidrógeno, asignando correctamente dentro del esqueleto estructural las posiciones de los átomos de azufre mientras que el resto de los átomos fueron asignados como átomos de carbono. Al final del ciclo de refinamiento se obtuvo un factor de confiabilidad igual a  $R_1 = 0,1514$ .
3. Se asignó el átomo de nitrógeno en la unidad asimétrica y se refinaron los factores de temperatura isotrópicos, obteniendo entonces un factor de confiabilidad de  $R_1 = 0,1478$ .
4. A través del comando *ANIS* se refinaron los parámetros anisotrópicos correspondientes al movimiento térmico vibracional de cada átomo no-hidrógeno; el factor de confiabilidad convergió a  $R_1 = 0,0740$ .
5. Se asignaron los átomos de hidrógeno de los grupos metilo ( $-\text{CH}_3$ ), metileno ( $-\text{CH}_2$ ) y amino ( $-\text{NH}$ ) en posiciones calculadas, empleando el modelo de cabalgadura, a través de los comandos *HFIX 137*, *HFIX 23* y *HFIX 43*, respectivamente, con el propósito de generar las posiciones de los átomos de hidrógeno con restricciones geométricas. Las distancias calculadas para el enlace N—H del grupo amino, C—H del grupo metilo y C—H del grupo metileno corresponden a valores de  $0,8600\text{Å}$ ,  $0,9600\text{Å}$  y  $0,9700\text{Å}$ , respectivamente. El factor de confiabilidad  $R_1$  disminuyó a  $0,0480$ .
6. Se empleó el comando *EXTI*, sugerido por *SHELXL*, con el fin de corregir el parámetro de extinción en la data; el factor de confiabilidad obtenido fue de  $R_1 = 0,0458$ .
7. Se refinó el esquema de peso de las reflexiones utilizando el comando *WGHT*, que corresponde al esquema de peso estadístico (ecuaciones 8 y 9); se refinaron los pesos, es decir, los parámetros *a* y *b* de la ecuación 9, hasta lograr la convergencia total, lo que generó un factor de confiabilidad  $R_1 = 0,0454$ .
8. En este punto, se utilizó el comando *ACTA 50* para generar tres nuevos archivos: *.res*, *.lst* y *.cif*. El archivo *.res* contiene las posiciones atómicas y los factores de temperatura finales de todos los átomos. El archivo *.lst* contiene toda la información detallada del último ciclo de refinamiento. El archivo *.cif* contiene toda la información correspondiente a los parámetros de celda, simetría del cristal, información sobre la toma de datos de intensidad, el número de

reflexiones utilizadas para el refinamiento, posiciones atómicas, así como también distancias y ángulos de enlace. Toda esta información se encuentra en el formato utilizado por la base de datos cristalográficos de Cambridge (CSD) cuando se reporta la estructura cristalina del compuesto.

9. El archivo *.cif* se utilizó como archivo de entrada en el programa **PLATON** [4] para realizar el análisis final que permitió verificar el refinamiento estructural que se llevó a cabo, y calcular ángulos y distancias de enlace, ángulos torsionales y planos de la molécula, así como evaluar el empaquetamiento cristalino de la estructura cristalina en estudio. Dicho programa generó dos archivos: *.sup* y *.lis*.
10. Finalmente, a través del programa **DIAMOND** [5] se realizó la representación gráfica de la estructura del compuesto en estudio.

Finalizado el proceso de refinamiento estructural se obtuvieron los valores de confiabilidad  $R_1$ ,  $wR_2$  y  $S$  que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2.- Valores de confiabilidad obtenidos en el refinamiento estructural del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

$R_1$	$wR_2$	$S$
0,0454	0,1162	1,10

$$R_1 = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad wR = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum_i w_i (F_o^2)^2} \right\}^{1/2} \quad Goof = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - p} \right\}^{1/2}$$

En la tabla 3, que se muestra a continuación, se reportan los datos cristalográficos y las condiciones experimentales en las que se llevó a cabo el análisis de difracción de rayos-X de cristal único para el compuesto en estudio.

Tabla 3.- Datos cristalográficos y condiciones experimentales obtenidos en el estudio del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona a través de difracción de rayos-X de cristal único

<b>Fórmula Química</b>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NS <sub>2</sub>
<b>Peso Fórmula/ uma</b>	201,34
<b>Sistema Cristalino</b>	Monoclínico
<b>Grupo Espacial</b>	P2 <sub>1</sub> /n (No. 14)
<b>a (Å)</b>	6,3710(16)
<b>b (Å)</b>	11,537(3)



$c$ (Å)	14,292(4)
$\beta$ (°)	93,842(6)
$V$ (Å <sup>3</sup> )	1048,1(5)
$Z$	4
$\rho_{(calc.)}$ (g/cm <sup>3</sup> )	1,276
$\mu(MoK\alpha)$ (/mm)	0,457
$F(000)$	432
<b>Difractómetro</b>	Rigaku AFC7S
<b>Radiación</b>	MoK $\alpha$
<b>Longitud de onda (<math>\lambda/\text{Å}</math>)</b>	0,71070
<b>Temperatura (K)</b>	293
<b>2<math>\theta</math> min. - 2<math>\theta</math> max. (°)</b>	2,3 - 27,8
<b>Máx. y Mín. de Densidad Residual (e/Å<sup>3</sup>)</b>	0,60 ; -0,34
<b>Reflexiones Totales</b>	11721
<b>Reflexiones Únicas [<math>I &gt; 2\sigma</math>]</b>	2144
<b>Reflexiones Observadas [<math>I &gt; 2.0\sigma(I)</math>]</b>	1927
<b><math>R_{int}</math></b>	0,024

Ahora bien, el respectivo proceso de refinamiento estructural que se llevó a cabo, permitió obtener las coordenadas finales que presentan tanto los átomos no-hidrógeno como los átomos de hidrógeno que constituyen a la molécula en estudio, así como también los factores de desplazamiento isotrópicos generados. Dichos valores se reflejan en la tabla 4 que se muestra a continuación:

Tabla 4.- Coordenadas finales y factores de desplazamiento isotrópicos que presentan los átomos que constituyen al 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

Átomo	$x$ (Å)	$y$ (Å)	$z$ (Å)	$U_{iso}$ (Å <sup>2</sup> )
S1	-0,17128(1)	0,15739(5)	0,18920(5)	0,0541(3)
S2	0,17277(1)	0,02533(5)	0,12410(4)	0,0505(2)
N1	0,2824(3)	-0,14601(2)	0,24148(1)	0,0386(6)
C1	-0,0198(3)	0,03765(2)	0,20441(2)	0,0395(7)
C2	-0,0256(3)	-0,03983(2)	0,28014(2)	0,0393(7)
C3	0,1396(3)	-0,11729(2)	0,30142(1)	0,0373(7)
C4	0,2600(4)	-0,12472(2)	0,14064(1)	0,0406(7)
C5	0,0985(4)	-0,2069(2)	0,09319(2)	0,0468(7)
C6	0,1583(5)	-0,3341(2)	0,1026(2)	0,0600(1)
C7	0,4776(4)	-0,1320(2)	0,10019(2)	0,0565(9)
C8	0,1730(5)	-0,1703(2)	0,39694(2)	0,0552(9)

C9	-0,1940(4)	-0,0238(2)	0,3484(2)	0,0574(9)
H1	0,39570	-0,17940	0,26380	0,0460
H5A	-0,03560	-0,19510	0,12020	0,0560
H5B	0,08030	-0,18750	0,02710	0,0560
H6A	0,29190	-0,34650	0,07690	0,0900
H6B	0,05320	-0,38060	0,06920	0,0900
H6C	0,16760	-0,35550	0,16770	0,0900
H7A	0,56880	-0,07430	0,12930	0,0850
H7B	0,46310	-0,11870	0,03380	0,0850
H7C	0,53660	-0,20750	0,11230	0,0850
H8A	0,07330	-0,23180	0,40330	0,0830
H8B	0,15390	-0,11230	0,44380	0,0830
H8C	0,31320	-0,20090	0,40500	0,0830
H9A	-0,22340	-0,09690	0,37680	0,0860
H9B	-0,31960	0,00530	0,31560	0,0860
H9C	-0,14610	0,03050	0,39610	0,0860

Por su parte, en la tabla 5 que se ilustra a continuación, se muestran los parámetros de desplazamiento anisotrópicos de los átomos no-hidrógeno.

Tabla 5.- Parámetros de desplazamiento anisotrópicos que presentan los átomos no-hidrógeno que constituyen al 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

Átomo	$U(1,1)$	$U(2,2)$	$U(3,3)$	$U(2,3)$	$U(1,3)$	$U(1,2)$
S1	0,0510(4)	0,0383(4)	0,0713(5)	-0,0036(3)	-0,0075(3)	0,0097(3)
S2	0,0652(4)	0,0409(4)	0,0461(4)	0,0087(2)	0,0099(3)	0,0090(3)
N1	0,0402(1)	0,0409(1)	0,0339(9)	-0,0001(7)	-0,0031(7)	0,0047(8)
C1	0,0392(1)	0,0343(1)	0,0439(1)	-0,0068(9)	-0,0059(9)	-0,0007(9)
C2	0,0419(1)	0,0362(1)	0,0398(1)	-0,0059(8)	0,0032(9)	-0,0015(9)
C3	0,0462(1)	0,0327(1)	0,0323(1)	-0,0023(8)	-0,0025(9)	-0,0049(9)
C4	0,0484(1)	0,0403(1)	0,0331(1)	0,0016(8)	0,0034(9)	0,0061(1)
C5	0,0524(1)	0,0491(1)	0,0379(1)	-0,0044(1)	-0,0047(1)	0,0044(1)
C6	0,0676(2)	0,0466(2)	0,0653(2)	-0,0069(1)	0,0013(1)	-0,0056(1)
C7	0,0573(2)	0,0560(2)	0,0578(2)	0,0004(1)	0,0152(1)	0,0064(1)
C8	0,0776(2)	0,0533(2)	0,0346(1)	0,0038(1)	0,0027(1)	0,0047(1)
C9	0,0601(2)	0,0542(2)	0,0598(2)	-0,0090(1)	0,0182(1)	-0,0013(1)

Los valores de distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión presentes en la molécula en estudio se reportan en las tablas 6, 7 y 8, respectivamente.

Tabla 6.- Distancias de enlace presentes en el 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

Átomos	Distancia de enlace (Å)	Átomos	Distancia de enlace (Å)
S1-C1	1,691(2)	C2-C9	1,509(3)
S2-C1	1,741(2)	C2-C3	1,399(3)
S2-C4	1,829(2)	C3-C8	1,498(3)
N1-C3	1,333(3)	C4-C7	1,540(4)
N1-C4	1,460(3)	C4-C5	1,525(3)
C1-C2	1,406(3)	C5-C6	1,520(3)

Tabla 7.- Ángulos de enlace presentes en el 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

Átomos	Ángulos de enlace (°)	Átomos	Ángulos de enlace (°)
C1-S2-C4	102,3(1)	N1-C3-C2	123,7(2)
C3-N1-C4	124,6(2)	N1-C3-C8	115,0(2)
S1-C1-S2	113,8(1)	S2-C4-C7	106,1(2)
S1-C1-C2	125,0(2)	N1-C4-C5	110,7(2)
S2-C1-C2	120,8(2)	N1-C4-C7	109,3(2)
C1-C2-C9	118,4(2)	C5-C4-C7	113,4(2)
C3-C2-C9	119,7(2)	S2-C4-N1	107,2(1)
C1-C2-C3	121,0(2)	S2-C4-C5	109,9(2)
C2-C3-C8	121,2(2)	C4-C5-C6	113,8(2)

Tabla 8.- Ángulos de torsión presentes en el 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

Átomos	Ángulos de torsión (°)	Átomos	Ángulos de torsión (°)
C4-S2-C1-S1	-166,7(1)	S1-C1-C2-C9	6,9(3)
C4-S2-C1-C2	20,3(2)	S2-C1-C2-C3	9,8(3)
C1-S2-C4-N1	-43,8(2)	S2-C1-C2-C9	179,0(2)
C1-S2-C4-C5	76,6(2)	C1-C2-C3-N1	-18,1(3)
C1-S2-C4-C7	-160,5(2)	C1-C2-C3-C8	159,1(2)
C4-N1-C3-C2	-15,6(3)	C9-C2-C3-N1	172,7(2)
C4-N1-C3-C8	167,0(2)	C9-C2-C3-C8	-10,1(3)
C3-N1-C4-S2	47,2(3)	S2-C4-C5-C6	179,6(2)
C3-N1-C4-C5	-72,7(3)	N1-C4-C5-C6	-62,2(3)

C3-N1-C4-C7	161,7(2)	C7-C4-C5-C6	61,1(3)
S1-C1-C2-C3	-162,4(2)		

### 3.4.- Estudio de la estructura molecular del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

El 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona cristaliza en un sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/n$  (No.14), el cual posee cuatro unidades fórmula por celda unidad ( $Z=4$ ). Su unidad asimétrica se encuentra compuesta por un anillo heterocíclico de seis miembros (ver figura 2), que contiene en su estructura un átomo de azufre (S2) y un átomo de nitrógeno (N1), que corresponde a una estructura del tipo 1,3-tiazina. Por su parte, el átomo C1 se encuentra unido a un átomo de azufre (S1), que se sitúa en disposición ecuatorial respecto al anillo y que compone el grupo funcional tiona. Los átomos C2 y C3 presentan sustituciones de grupos metilo, ubicados en disposición ecuatorial. El átomo C4 presenta quiralidad y, además de unir a los átomos N1 y S2 en el anillo, tiene como sustituyentes a un grupo etilo y un grupo metilo, los cuales se encuentran en disposición axial y ecuatorial, respectivamente.

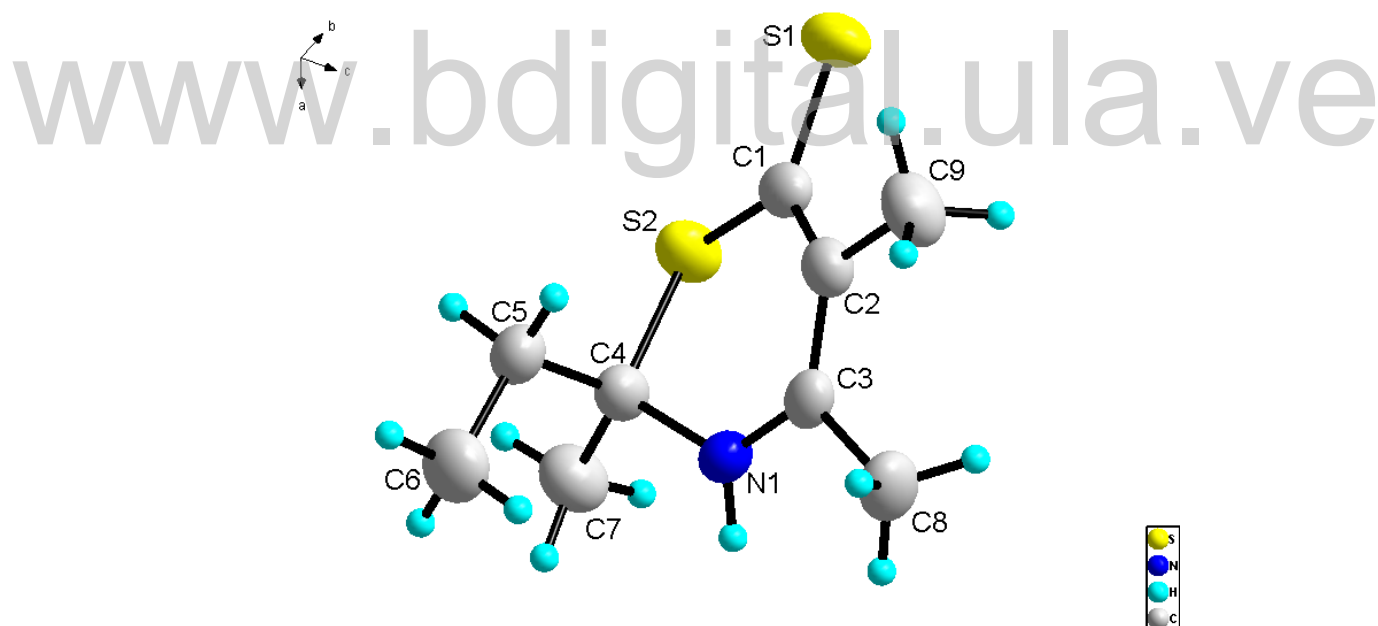
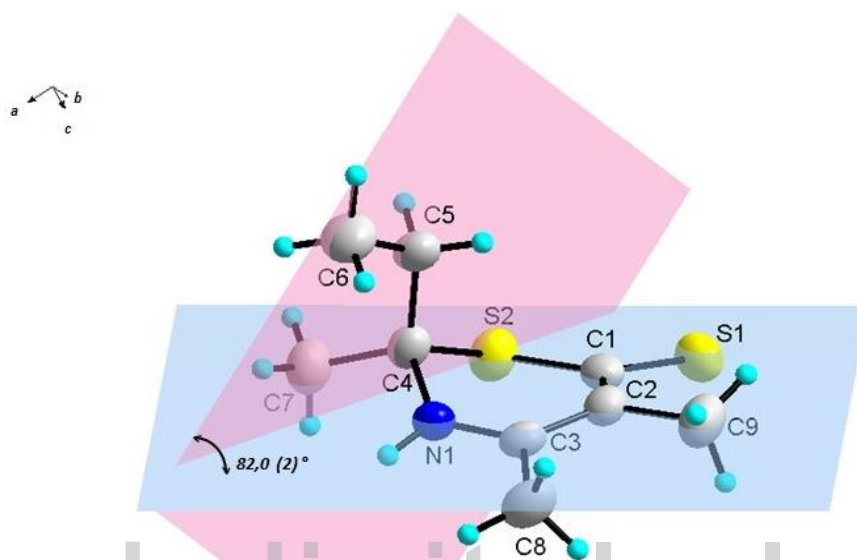


Fig. 2.- Unidad asimétrica del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

Es importante mencionar que la quiralidad que presenta la molécula en estudio es producto neto de la síntesis, dado que ninguno de los reactivos empleados para llevar a cabo la ruta sintética es quiral. Además, debido a que la molécula es centrosimétrica, se trata de una mezcla racémica en donde los isómeros se encuentran presentes en cantidades equimolares y, por ende, no se exhibe actividad óptica, ya que un 50% de la luz es desviada hacia la derecha mientras que el otro 50% es desviado hacia la izquierda y, por lo tanto, la rotación en el plano de la luz polarizada resulta nula.

El grupo etilo, al tratarse del grupo más voluminoso presente en el anillo, adopta una disposición axial, como se mencionó anteriormente, con el fin de evitar las interacciones estéricas y, generar así, una conformación estable. En la figura 3, se muestra la intersección que se genera entre dos planos: el plano 1 formado por los átomos S2, C1, C2 y C9 y el plano 2 compuesto por los átomos S2, C4, C5 y C6; dicha intersección produce un ángulo entre planos que posee un valor de  $82,0(2)^\circ$ .



**Fig. 3.- Disposición axial adoptada por el grupo etilo. Intersección del plano 1 (formado por los átomos S2, C1, C2 y C9; en azul) y el plano 2 (formado por los átomos S2, C4, C5 y C6; en rosado) que produce un ángulo de  $82,0(2)^\circ$ .**

Al tratarse de un compuesto heterocíclico que posee en su estructura dos heteroátomos con diferente radio atómico, como lo son el azufre y el nitrógeno, además de presentar átomos de carbono con hibridación mixta  $sp^2$  y  $sp^3$ , cabría esperar que el 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona sea una molécula que carece de planaridad. Si se observan los ángulos de torsión mostrados en la tabla 8, especialmente aquellos que involucran a los enlaces S2-C4, C4-N1 y N1-C3 se puede notar que, en efecto, el compuesto en estudio es una molécula que no es plana, debido a que los ángulos torsionales corresponden a valores diferentes de cero, sin importar la dirección en la que se evalúe. La figura 4 muestra el plano que pasa por los átomos S2, C1, C2 y C9; aquí el átomo C3 se encuentra a  $0,206(2)\text{Å}$  por debajo del plano, mientras que el átomo C4 se encuentra a  $0,606(2)\text{Å}$  por encima del plano.

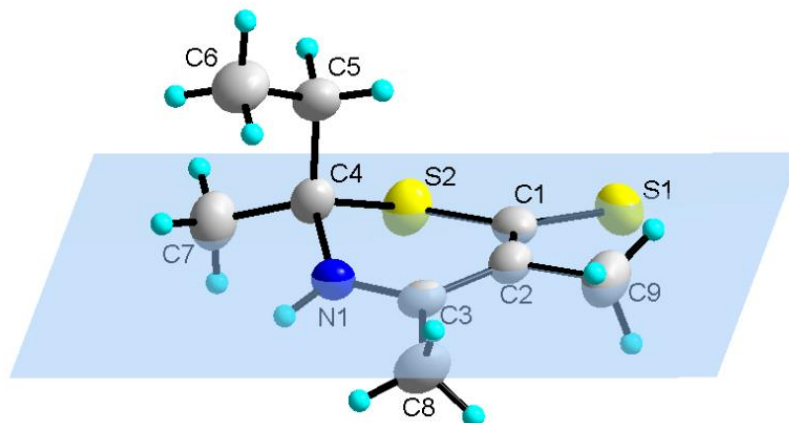


Fig. 4.- Plano constituido por los átomos S2, C1, C2 y C9.

El anillo heterocíclico adopta una conformación de media silla distorsionada (ver figura 5), con C4 siendo el respaldo de la silla. Asimismo, a lo largo del doble enlace formado entre los átomos C2 y C3 (con distancia C=C de 1,399(3)Å y ángulos de 119,7(2)°, 121,0(2)° y 121,2(2)° que corresponden a los enlaces C3-C2-C9, C1-C2-C3 y C2-C3-C8, respectivamente), los grupos metilo adoptan una conformación eclipsada con un ángulo torsional de 10° (ver figura 6.a) mientras que, por otro lado, en el arreglo espacial alrededor de los átomos N1 y C4, el grupo etilo está en una conformación sinclinal respecto al átomo C3, con un ángulo torsional igual a 73° (ver figura 6.b).

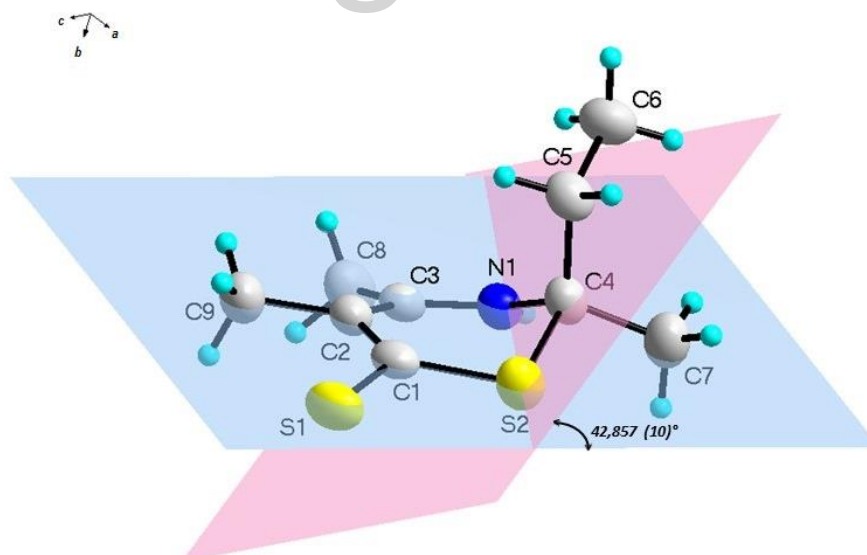


Fig. 5.- Representación de la conformación de media silla distorsionada que adopta el anillo heterocíclico; C4 es el respaldo de la silla (plano en color rosado). La intersección entre los planos produce un ángulo de 42,857(10)°.

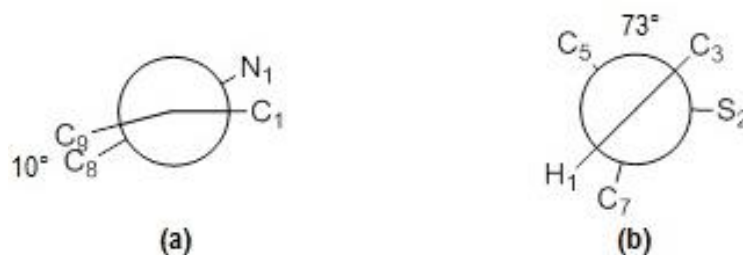


Fig. 6.- Proyecciones de Newman: (a) Conformación eclipsada de los grupos metilo (C9 y C8) que se encuentran en los átomos C2 y C3 (b) Conformación sinclinal del grupo etilo (C5) respecto al átomo C3.

Ahora bien, la molécula en estudio además de poseer dobles enlaces que son susceptibles a la deslocalización de carga, se encuentra constituida por átomos que poseen pares de electrones libres, como lo son el azufre y el nitrógeno. Al evaluar las distancias de enlace reportadas en la tabla 6, podemos observar que el valor de  $1,333(3)\text{Å}$ , correspondiente a la distancia N1-C3, muestra un acortamiento de  $0,137\text{Å}$  respecto al valor de referencia reportado para un enlace sencillo del tipo N—C ( $1,47\text{Å}$ ) [6] y, por lo tanto, dicha disminución puede atribuirse a un efecto resonante que se produce a partir del movimiento del par de electrones libres que posee el átomo de nitrógeno, tal como se observa en la figura 7. Partiendo de esto, se sugiere que los átomos N1 y C3 se encuentran unidos por medio de un enlace del tipo  $\text{N}=\text{C}(\text{sp}^2)$  y, entonces, la distancia obtenida corresponde a un valor intermedio entre un enlace sencillo N—C ( $1,47\text{Å}$ ) y un enlace doble  $\text{N}=\text{C}$  ( $1,27\text{Å}$ ) [6]. Asimismo, partiendo de la conjugación que posee la molécula en estudio, pueden explicarse las distancias de  $1,406(3)\text{Å}$  y  $1,399(3)\text{Å}$ , reportadas para los enlaces C1-C2 y C2-C3, respectivamente; de modo que la deslocalización de carga presente en el anillo conlleva a que los átomos de carbono involucrados también muestren valores intermedios entre enlaces sencillos y dobles debido a que, de acuerdo a la literatura, un enlace C—C presenta una distancia típica de  $1,54\text{Å}$  [6], mientras que la distancia de un enlace C=C exhibe un valor de  $1,35\text{Å}$  [6]; este comportamiento se observa en el espectro FT-IR (ver figura 1), con la banda de vibración de tensión del grupo C=C desplazada hacia números de onda menores.

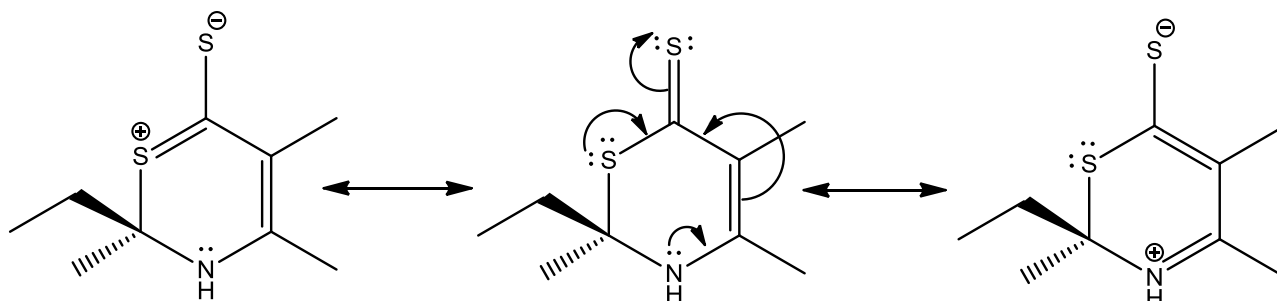


Fig. 7.- Estructuras de resonancia presentes en el 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

Las distancias de enlace S1-C1, S2-C1 y S2-C4 presentan valores de  $1,691(2)\text{Å}$ ,  $1,741(2)\text{Å}$  y  $1,829(2)\text{Å}$ , respectivamente. Aquí, podemos notar que las distancias entre los átomos S1-C1 y S2-



C1 resultan mayores que las esperadas para un enlace C=S tradicional (1,61Å) [6], pero a su vez son menores que el valor reportado en la literatura para un enlace sencillo C—S (1,81Å) [6], por lo que a este comportamiento se le atribuye el efecto resonante del sistema el cual genera entonces, en ambos casos, un carácter parcial de doble enlace. Por otra parte, el anillo heterocíclico se encuentra constituido por átomos que poseen hibridación tanto  $sp^2$  como  $sp^3$  y, por lo tanto, cabría esperar que los ángulos de enlace obtenidos presenten valores ideales de  $120^\circ$  y  $109,5^\circ$ ; respectivamente. Al observar la tabla 7 se puede notar que los ángulos reportados, en algunos casos, resultan relativamente cercanos al valor ideal, por lo que se podría llegar a afirmar que, aunque el anillo resulta asimétrico debido a los distintos estados de hibridación presentes, no existe tensión alguna en el mismo.

Con el fin de comparar los resultados obtenidos para la molécula en estudio con estructuras relacionadas, una búsqueda en la base de datos de Cambridge (CSD), que incluyó en su esqueleto molecular al anillo heterocíclico 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, arrojó dos estructuras: la 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tiona [7] y la 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tiona [8], las cuales poseen el código CACHIX y YIXSII, respectivamente. En las tablas 9 y 10, se muestran los diagramas estructurales, así como también las distancias y ángulos de enlace más relevantes para estas dos estructuras.

Tabla 9.- Comparación de distancias de enlace de los anillos 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona reportados para las estructuras identificadas con REFCODE CACHIX y YIXSII [7,8]

<i>Distancia</i>	<i>CACHIX</i>	<i>YIXSII</i>	<i>Molécula en estudio</i>
S1-C1	1,684(2)Å	1,692(9)Å	1,691(2)Å
S2-C1	1,739(3)Å	1,722(9)Å	1,741(2)Å
S2-C4	1,834(2)Å	1,830(8)Å	1,829(2)Å
N1-C3	1,343(3)Å	1,370(1)Å	1,333(3)Å
N1-C4	1,456(3)Å	1,451(8)Å	1,460(3)Å
C1-C2	1,408(3)Å	1,449(9)Å	1,406(3)Å
C2-C3	1,388(3)Å	1,381(9)Å	1,399(3)Å

Nota: Para efectos de la tabla, los átomos que constituyen al anillo heterocíclico en las estructuras CACHIX y YIXSII, están identificados bajo la misma secuencia que muestra la molécula en estudio.



Tabla 10.- Comparación de ángulos de enlace de los anillos 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona reportados para las estructuras identificadas con REFCODE CACHIX Y YIXSII [7,8]

Ángulos	CACHIX	YIXSII	Molécula en estudio
S1-C1-S2	113,8(1)°	115,7(5)°	113,8(1)°
S1-C1-C2	124,5(2)°	124,1(6)°	125,0(2)°
S2-C1-C2	121,6(2)°	119,5(6)°	120,8(2)°
S2-C4-N1	107,4(2)°	111,0(5)°	107,2(1)°
N1-C3-C2	124,0(2)°	123,7(8)°	123,7(2)°
C1-S2-C4	102,8(1)°	101,5(4)°	102,3(1)°
C3-N1-C4	123,9(2)°	118,5(6)°	124,6(2)°
C1-C2-C3	121,1(2)°	121,9(7)°	121,0(2)°

Nota: Para efectos de la tabla, los átomos que constituyen al anillo heterocíclico en las estructuras CACHIX y YIXSII, están identificados bajo la misma secuencia que muestra la molécula en estudio.

El esqueleto molecular del compuesto en estudio presenta distancias y ángulos de enlace muy cercanos a los reportados para las estructuras CACHIX y YIXSII, así como el mismo patrón de asimetría en los enlaces del anillo 2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona. Del análisis se concluye que existe más concordancia de la estructura en estudio con la estructura CACHIX, debido a que la mayor discrepancia presente en este caso resulta ser de 0,011 Å en la distancia C2-C3 y 0,83° en el ángulo de enlace generado por los átomos S2-C1-C2. Por otra parte, al comparar la conformación que adopta el esqueleto molecular del compuesto en estudio, se puede notar que este no exhibe el mismo arreglo espacial que el reportado para la estructura YIXSII (conformación de bote distorsionado), lo cual se debe, en gran medida, a que los sustituyentes presentes en ambos anillos son diferentes. En la estructura CACHIX, sin embargo, no se encuentran reportes de la conformación adoptada por el anillo heterocíclico. Además, al analizar las proyecciones de Newman a lo largo de los enlaces C2-C3 y N1-C4, de los compuestos CACHIX y YIXSII, se puede notar que, en ambas estructuras, los sustituyentes biciclo en C2=C3 presentan una conformación eclipsada con ángulos torsionales de 4° (ver figuras 8.c y 8.e), mientras que puede observarse una conformación sinclinal en el sustituyente espiro sobre el átomo C4, en los átomos C3 y C5 con ángulos torsionales alrededor de 70° (ver figuras 8.d y 8.f), lo cual concuerda con lo observado en la molécula en estudio (ver figuras 8.a y 8.b). Los ángulos de torsión generados resultan propios del entorno químico en el que se encuentra cada molécula. Finalmente, de este análisis podemos concluir que la deslocalización de carga que se observa en el compuesto en estudio y en los compuestos CACHIX y YIXSII reportados por la CSD, resultan típicos de sistemas con anillos 2H-

1,3-tiazina-6(3H)-tiona y, además, el efecto de las sustituciones en estos sistemas no pareciera afectar la deslocalización de carga en él.

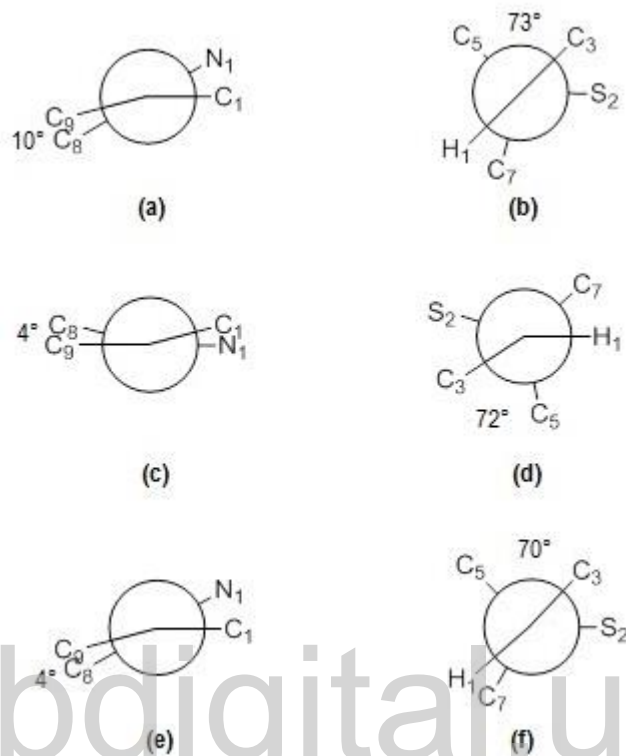


Fig. 8.- Proyecciones de Newman para las estructuras: (a y b) Este estudio (c y d) CACHIX (e y f) YIXSII. Vista a lo largo del enlace C2-C3; conformación eclipsada: (a) de grupos metilo con ángulo torsional de 10°; (c y e) de grupos biciclo con ángulo torsional de 4°. Vista a lo largo del enlace N1-C4; conformación sinclinal respecto a los átomos C3 y C5: (b) del grupo etilo con ángulo torsional de 73°; (d y f) grupos espiro con ángulos torsionales alrededor de 70°.

### 3.5.- Análisis del empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

La estructura cristalina del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona se encuentra estabilizada por la formación de enlaces de hidrógeno del tipo intermolecular, los cuales dirigen el empaquetamiento supramolecular que presenta el compuesto en estudio. En la figura 9, se muestra el empaquetamiento cristalino formado a lo largo del eje *a*, en donde se puede observar que justo en el centro de la celda unidad existe un centro de inversión. En el enlace de hidrógeno intermolecular (línea verde punteada), el grupo amino y el átomo de azufre del grupo tiona interactúan formando un enlace del tipo N1—H1···S1, comportamiento que es observado en el espectro FT-IR (ver figura 1) y que es asociado a la banda de vibración de tensión para este grupo, de intensidad media, a 3177,83cm<sup>-1</sup>. Por su parte, la disposición ecuatorial que presenta el grupo metilo (átomo C9) y el átomo de azufre que constituye al grupo tiona, favorecen la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular del tipo C9—H9B···S1 (línea roja punteada). En la tabla 11, se resumen los

parámetros geométricos presentes en estas interacciones intermoleculares. El ángulo del enlace intermolecular formado entre donador-hidrógeno-aceptor, correspondiente a un valor de  $161^\circ$ , favorece la configuración lineal para este enlace de hidrógeno. La distancia donador-aceptor de  $3,455(2)\text{\AA}$  permite catalogar a este enlace como un enlace fuerte.

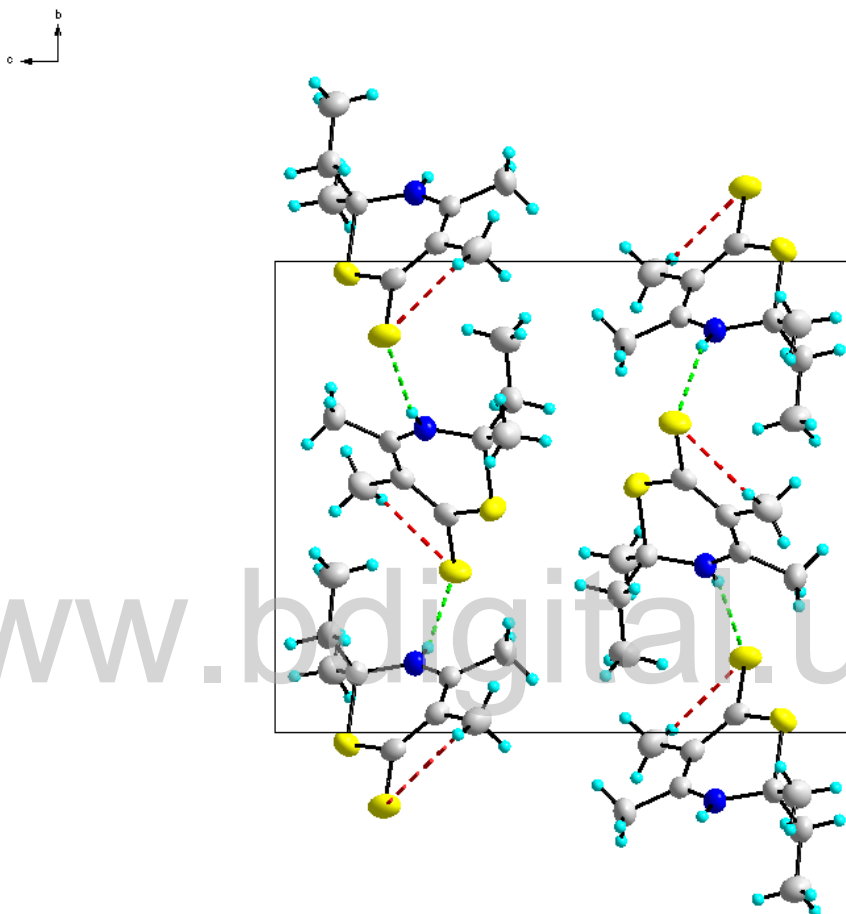


Fig. 9.- Empaquetamiento cristalino a lo largo del eje  $a$ , en donde la línea punteada de color verde corresponde al enlace de hidrógeno intermolecular  $N1-H1 \cdots S1$  y la línea punteada de color rojo hace referencia al enlace de hidrógeno intramolecular  $C9-H9B \cdots S1$ .

Tabla 11.- Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en el 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

$D-H \cdots A$	$D-H$ (Å)	$H \cdots A$ (Å)	$D \cdots A$ (Å)	$D-H \cdots A$ (°)
$N1-H1 \cdots S1^*$	0,86	2,63	3,455(2)	161
$C9-H9B \cdots S1$	0,96	2,73	3,100(3)	104

\*Código de simetría:  $1/2-x, -1/2+y, 1/2-z$ .

Actualmente, la *Teoría de Grafos* permite describir y analizar redes de enlaces de hidrógeno en sólidos tridimensionales [9], representando entonces un método útil a través del cual se hace posible identificar estructuras supramoleculares contenidas en el cristal extendido [10]. Esquemáticamente un grafo se puede representar de la siguiente manera:

$$G_d^a(r)$$

De forma general, en cada uno de los grafos, el conjunto de moléculas que se encuentran conectadas a través de enlaces de hidrógeno se caracterizan por uno de los cuatro descriptores que indican el tipo de patrón de enlace de hidrógeno (G) presente: C, R, D o S; que corresponden a una cadena infinita de enlaces de hidrógeno, un anillo, un dímero o un enlace de hidrógeno intramolecular, respectivamente. Por su parte, el número de átomos donadores de enlaces de hidrógeno (d) se asignan como subíndices, mientras que los átomos aceptores involucrados en el enlace de hidrógeno (a) se colocan como superíndices. Finalmente, el número total de átomos en la unidad repetitiva (r) se denota entre paréntesis.

Partiendo de esto, la estructura supramolecular del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona se encuentra descrita por dos grafos; el primero de ellos corresponde a un grafo del tipo *C(6)*, el cual indica la formación de cadenas lineales que se repiten cada seis átomos y que involucran a un átomo donador y a un átomo aceptor de enlace de hidrógeno, tal como se muestra en la figura 10.

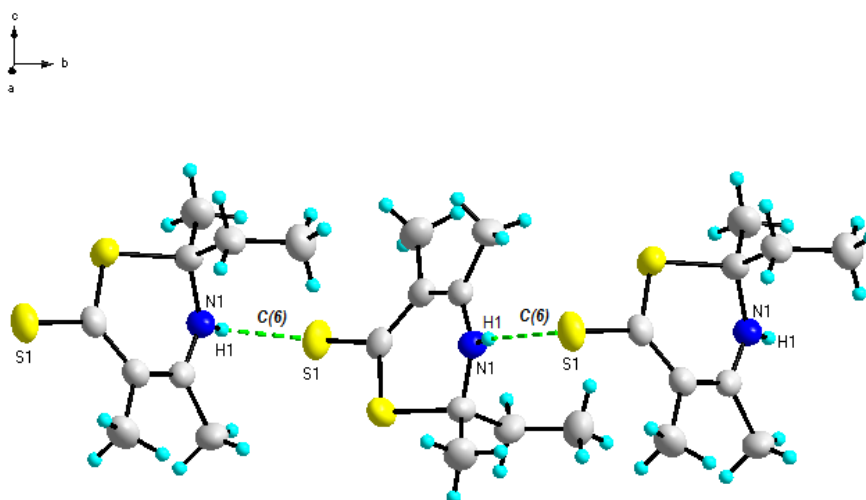


Fig. 10.- Grafo *C(6)* de la estructura cristalina del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

El segundo grafo presente en la estructura cristalina del compuesto en estudio corresponde a un grafo del tipo *S(5)*, tal como se muestra en la figura 11. Dicho grafo hace referencia a un enlace de hidrógeno intramolecular que involucra a un átomo donador y a un átomo aceptor de enlace de hidrógeno; además de formar un ciclo que se encuentra constituido por cinco átomos.

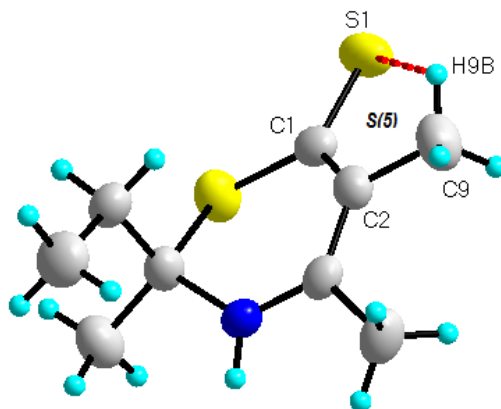


Fig. 11.- Grafo  $S(5)$  de la estructura cristalina del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

La figura 12 muestra una vista a lo largo del eje  $a$  en donde se pueden observar los patrones de enlaces de hidrógeno que rigen el empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, junto a los grafos que describen a cada uno de estos enlaces intermoleculares. Entre las cadenas  $C(6)$  que se extienden a lo largo del eje  $b$ , hay regiones ricas en grupos C—H que favorecen a las interacciones van der Waals del tipo dispersión de London.

www.bdigital.ula.ve

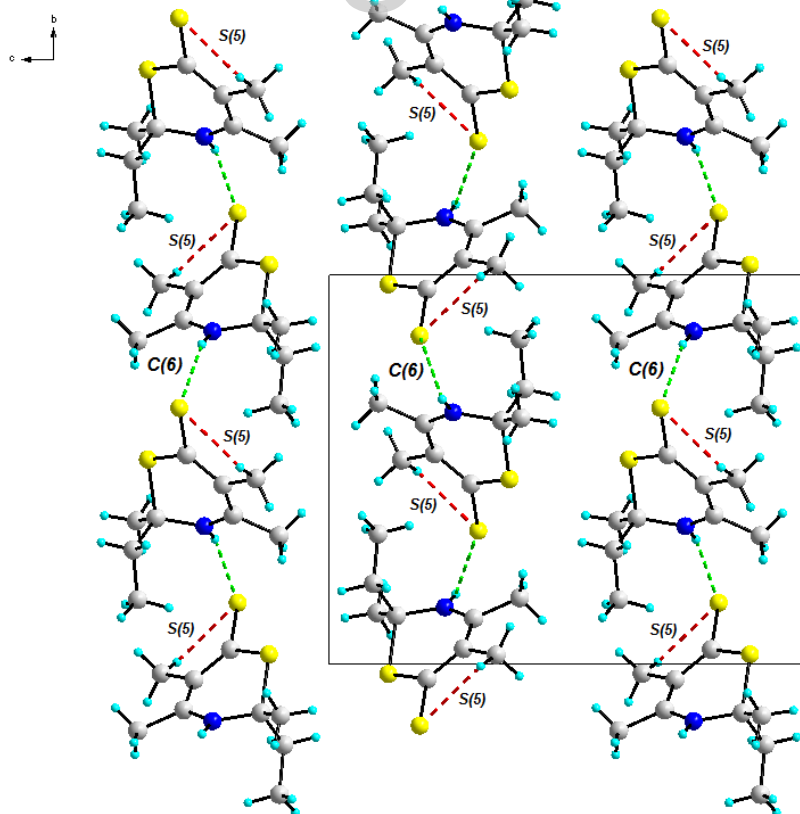


Fig. 12.- Empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona a lo largo del eje  $a$ .

Se comparó el empaquetamiento cristalino del compuesto en estudio con los empaquetamientos de estructuras relacionadas reportadas en la base de datos de Cambridge (CSD), encontrándose que la estructura CACHIX [7] presenta un enlace de hidrógeno intermolecular del tipo N1—H9···S2 (ver figura 13) similar al de este estudio, también descrito por el grafo  $C(6)$ , con distancias y ángulo de enlace mostrados en la tabla 12.

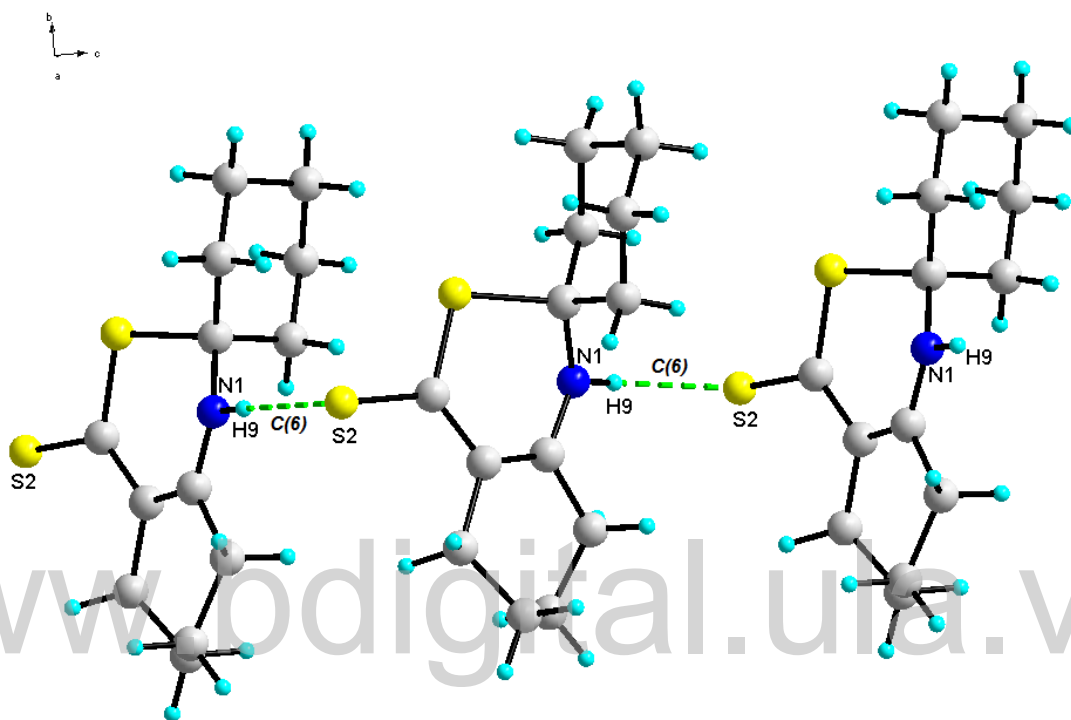


Fig. 13.- Grafo  $C(6)$  de la estructura cristalina del 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tiona, REFCODE CACHIX [7].

Tabla 12.- Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tiona, REFCODE CACHIX [7]

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
N1—H9···S2*	0,91	2,61	3,5163(3)	175
C9—H12···S1	1,00	2,77	3,2159(3)	107

\*Código de simetría:  $3/2-x, y, 1/2+z$ .

Además, como se observa en la tabla 12, en esta estructura existe la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular del tipo C9—H12···S1 (ver figura 14), que resulta de la disposición axial que adoptan los átomos involucrados en este enlace; dicha interacción intermolecular se describe por medio del grafo  $S(5)$ , formado por la interacción que se produce entre el átomo de azufre del anillo heterocíclico y un átomo de hidrógeno que se encuentra unido al carbono C9 del sustituyente espiro.

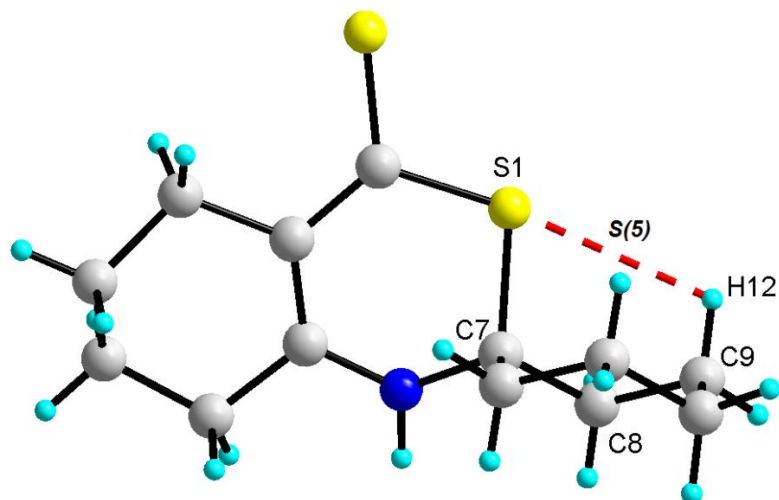


Fig. 14.- Grafo  $S(5)$  de la estructura cristalina del 5,6,7,8-tetrahydro-4H-3,1-benzotiazina-2(1H)-espirociclohexano-4-tiona, REFCODE CACHIX [7].

Asimismo, la estructura YIXSII [8], que posee dos moléculas independientes en su unidad asimétrica, se encuentra también estabilizada por enlaces de hidrógeno intermoleculares del tipo N—H...S (ver figura 15), los cuales forman cadenas extendidas que se repiten cada doce átomos y, a su vez, se encuentran descritas por el grafo  $C_2^2(12)$ , que indica la presencia de dos átomos aceptores y dos átomos donadores de enlaces de hidrógeno.

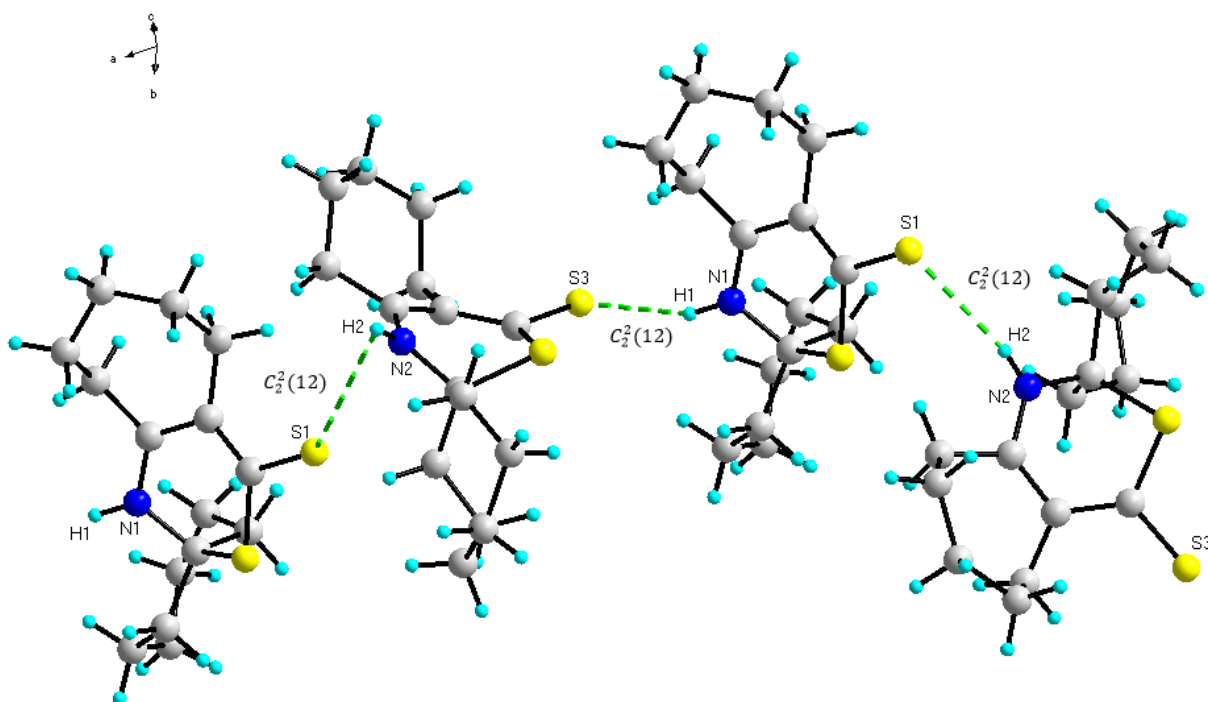


Fig. 15.- Grafo  $C_2^2(12)$  de la estructura cristalina del 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tiona, REFCODE YIXSII [8].



Al igual que en el compuesto de interés en este estudio, la estructura YIXSII [8] presenta un enlace de hidrógeno intramolecular del tipo C—H...S (ver figura 16), en donde el grafo que se forma, en ambas moléculas independientes, es del tipo  $S(5)$ . En la tabla 13, se muestran los parámetros geométricos que poseen los enlaces de hidrógeno que se encuentran presentes en la estructura YIXSII [8].

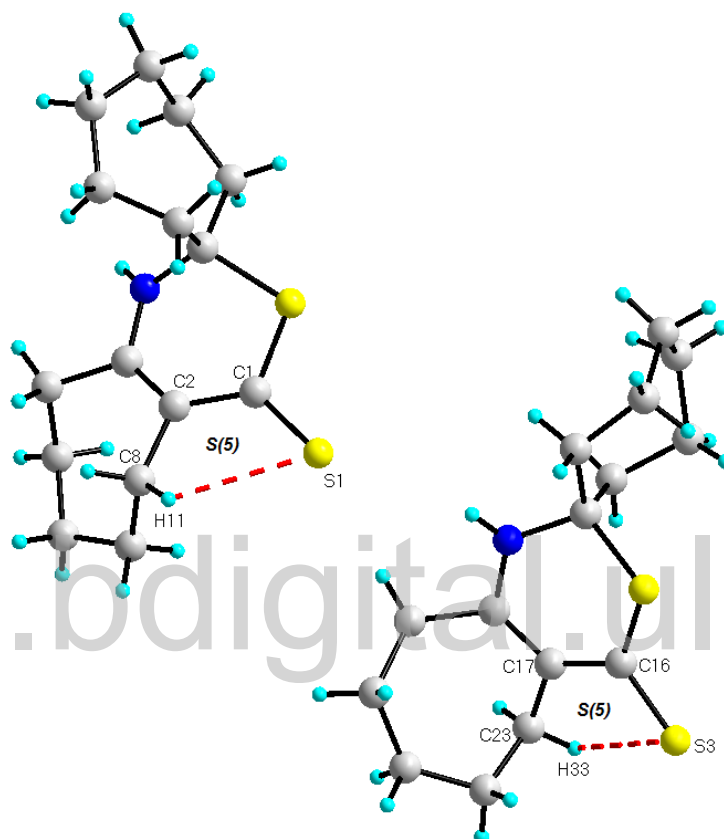


Fig. 16.- Grafo  $S(5)$  de la estructura cristalina del 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tiona, REFCODE YIXSII [8].

Tabla 13.- Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-espiro[ciclohepta[d][1,3]tiazina-2,1'-cicloheptano]-4-tiona, REFCODE YIXSII [8]

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
N1—H1...S3*	0,86	2,69	3,450(8)	149
N2—H2...S1	0,86	2,63	3,424(7)	154
C8—H11...S1	0,97	2,80	3,200(9)	106
C23—H33...S3	0,97	2,72	3,081(9)	103

\*Código de simetría:  $x+1, -y+1/2, z+1/2$ .



### 3.6.- Análisis de las Superficies de Hirshfeld del compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

Con la finalidad de obtener información más detallada sobre las interacciones no covalentes que participan en el empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, 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 promolecular, con respecto a la suma de la densidad electrónica de todos los átomos, definida como densidad del procrystal [11]; esto puede escribirse a través de una función de peso:

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

Las distancias del átomo hacia la superficie y la forma de la superficie en sí misma, proporcionan información cualitativa sobre los sitios de la molécula que son susceptibles a formar interacciones intermoleculares. El análisis de las superficies de Hirshfeld en  $d_{\text{norm}}$  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; ver figura 17) y  $d_e$  (entre la superficie y el átomo fuera de la superficie; ver figura 17), mediante la siguiente ecuación:

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

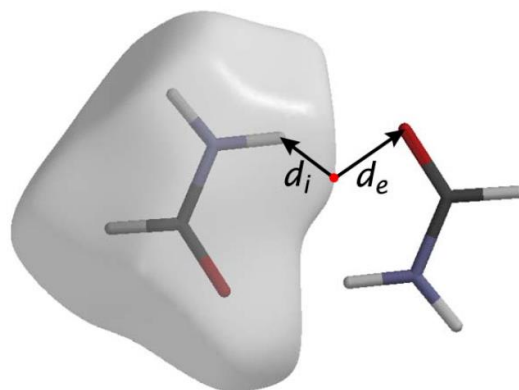


Fig. 17.- Representación de las distancias  $d_i$  y  $d_e$  en la superficie de Hirshfeld en  $d_{\text{norm}}$  de la formamida.

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

Por otro lado, las superficies de Hirshfeld en *shape index* se basan en el estudio de la superficie local con dos vectores ortonormales  $\kappa_1$  y  $\kappa_2$ , denominados curvaturas principales, que abarcan el plano tangente a la superficie y la describen mediante concavidades y convexidades en un rango de [-1,+1]; se representan en pares complementarios que se ajustan como *sello* y *molde* [12], teniendo en cuenta la siguiente ecuación:

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

Si la región es cóncava (color rojo, valor negativo) corresponde a sitios de mayor densidad electrónica capaz de actuar como aceptor, mientras que una región convexa (color azul, valor positivo) corresponde a un grupo donador. Esta superficie es útil para analizar interacciones  $\pi$ , donde dobles enlaces y anillos aromáticos actúan como aceptores.

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.  $d_i$ .

Se utilizó el programa *CrystalExplorer v.2.1* [13] para obtener las superficies de Hirshfeld del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona, partiendo del archivo *.cif* como entrada. Se obtuvieron superficies en  $d_{norm}$  y *shape index* que proporcionan información sobre sitios susceptibles a formar interacciones intermoleculares. En la figura 18, se muestra una vista frontal y trasera de la superficie de Hirshfeld en  $d_{norm}$  para el compuesto en estudio.

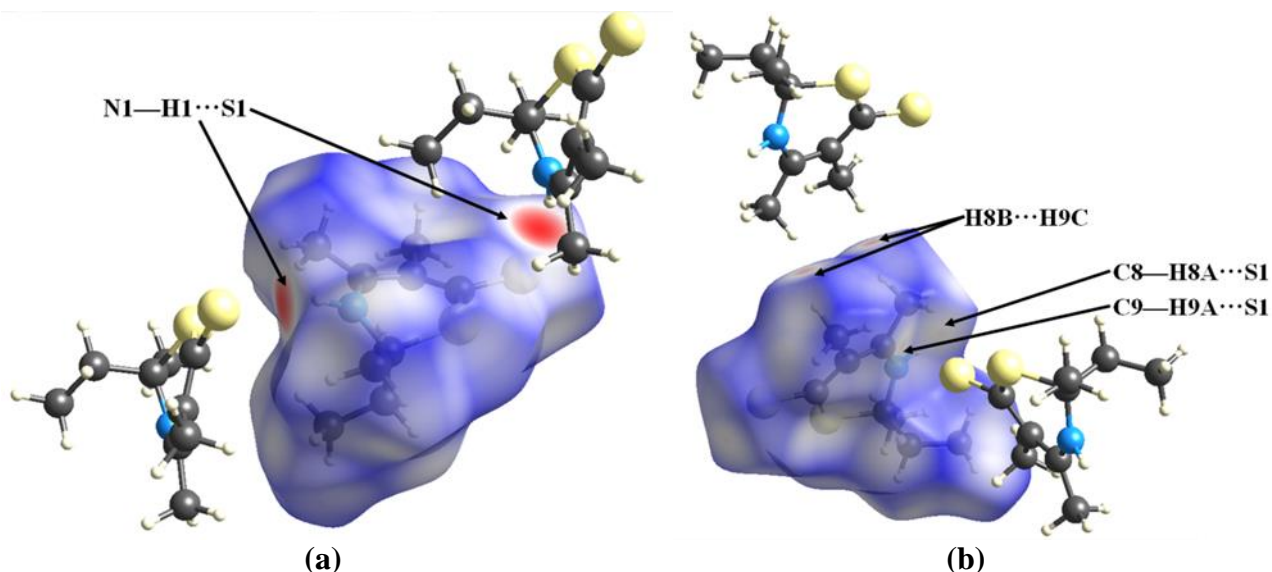


Fig. 18.- Vista de la superficie de Hirshfeld en  $d_{norm}$  del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona mostrando las regiones de contacto más importantes: (a) Frontal (b) Trasera.

La superficie de Hirshfeld en  $d_{norm}$  contiene 6 sitios de color rojo asociados a interacciones intermoleculares de enlaces de hidrógeno. La región más intensa corresponde al enlace N1—H1...S1, cuya geometría fue discutida con detalle en la sección anterior. Las regiones de color rojo más claro corresponden a enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo C9—H9A...S1 y C8—H8A...S1 con distancias H...A de 3,05Å y 3,08Å, respectivamente; estas contribuyen como puntos de unión entre las cadenas C(6) en la región hidrofóbica del empaquetamiento cristalino (ver figura 19). El mapa de huellas digitales 2D, mostrado en la figura 23, indica que los contactos S...H y su recíproco H...S tienen una contribución de 32,70% en la superficie total con distancia de contacto  $d_e + d_i \cong 2,48\text{Å}$ . En la tabla 14 se describen los parámetros geométricos de estas interacciones.

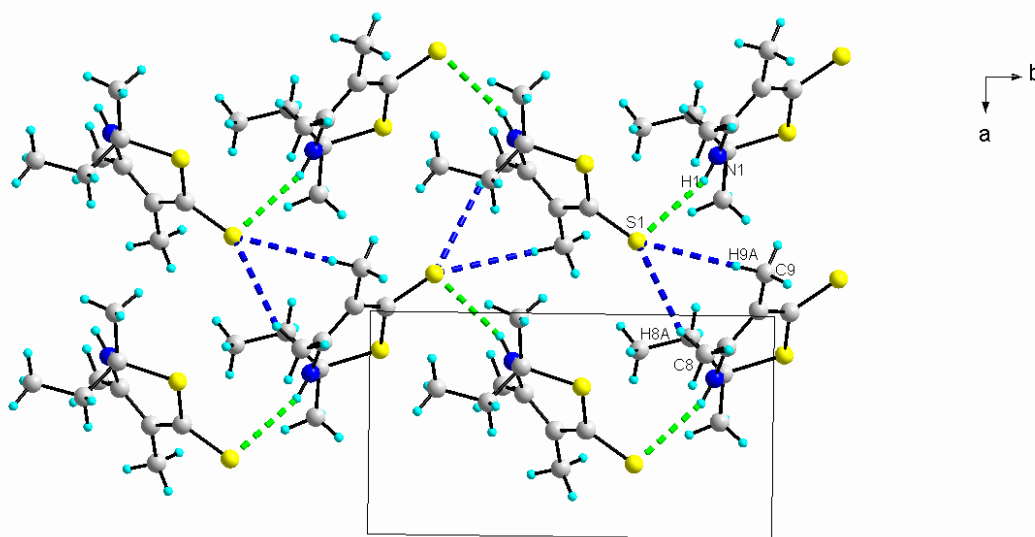


Fig. 19.- Contribución de los enlaces de hidrógeno no convencionales (color azul) en el empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

Tabla 14.- Geometría de los enlaces de hidrógeno no convencionales encontrados en la superficie de Hirshfeld

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
C9—H9A $\cdots$ S1*	0,96	3,05	3,807(1)	137
C8—H8A $\cdots$ S1*	0,96	3,08	3,893(1)	143

\*Código de simetría:  $-1/2-x, -1/2+y, 1/2+z$ .

Adicional a esto, hay dos regiones de color rojo en H8B y H9C que pueden relacionarse a contactos del tipo  $H\cdots H$  entre los grupos metilo que se encuentran como sustituyentes en los átomos C2 y C3. Estos contactos, son dispersivos y corresponden a los puntos más cercanos entre las cadenas  $C(6)$  que se extienden a lo largo del eje  $b$  dentro de la región hidrofóbica del empaquetamiento cristalino del compuesto en estudio, con distancia de  $2,48\text{Å}$  y ángulo de  $157^\circ$ . Los contactos  $H\cdots H$  tienen el mayor aporte en la superficie total con una contribución de  $60,10\%$ , y distancia de contacto  $d_e + d_i \cong 2,30\text{Å}$  (ver figura 23). En la figura 20, se muestra una vista tridimensional del empaquetamiento cristalino en el que se puede observar la orientación de los grupos metilo para unir las cadenas  $C(6)$  a través del contacto  $H8B\cdots H9C$  en la diagonal  $[101]$ .

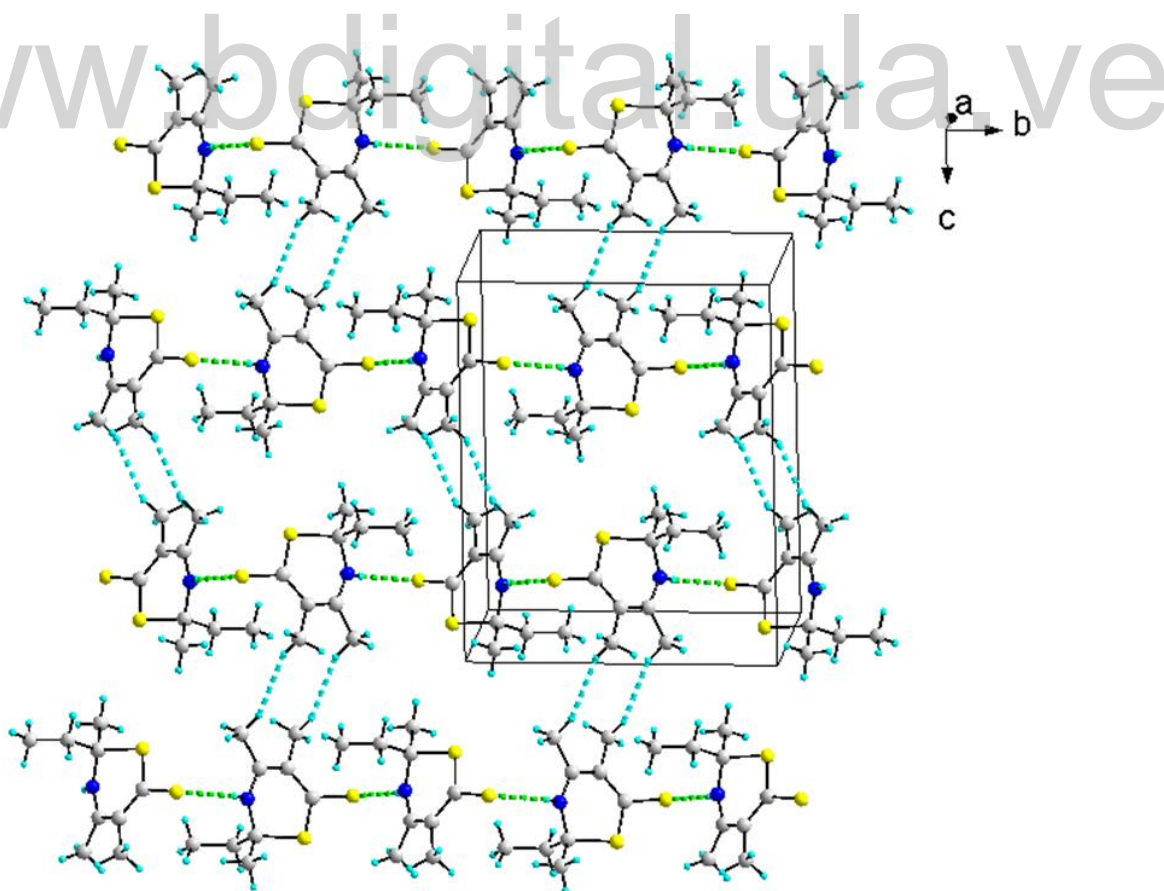


Fig. 20.- Vista tridimensional del empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona en donde se puede observar la orientación que poseen los grupos metilo para unir las cadenas  $C(6)$  a través del contacto  $H8B\cdots H9C$  en la diagonal  $[101]$ .

Por otro lado, la figura 21 corresponde a una vista frontal (a) y de espalda (b) de la superficie de Hirshfeld del compuesto en estudio en *shape index*. Se observan dos concavidades de color rojo en la zona de deslocalización de carga de la molécula, estas regiones están encima del doble enlace C1=S1 (borde 1) y del enlace C1—C2 (borde 2); además, se observan dos regiones convexas de color azul en H7A y H6C. Esto indica la formación de dos interacciones C—H $\cdots$  $\pi$  del tipo C7—H7A $\cdots$ Borde1 y C6—H6C $\cdots$ Borde2, cuyos parámetros geométricos se describen en la tabla 15. El análisis del mapa de huellas digitales indica que la contribución C $\cdots$ H y H $\cdots$ C es de 6,20% con una distancia  $d_e + d_i \cong 2,95\text{\AA}$ . En la figura 22, se muestra cómo contribuyen estas interacciones en el empaquetamiento cristalino del compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

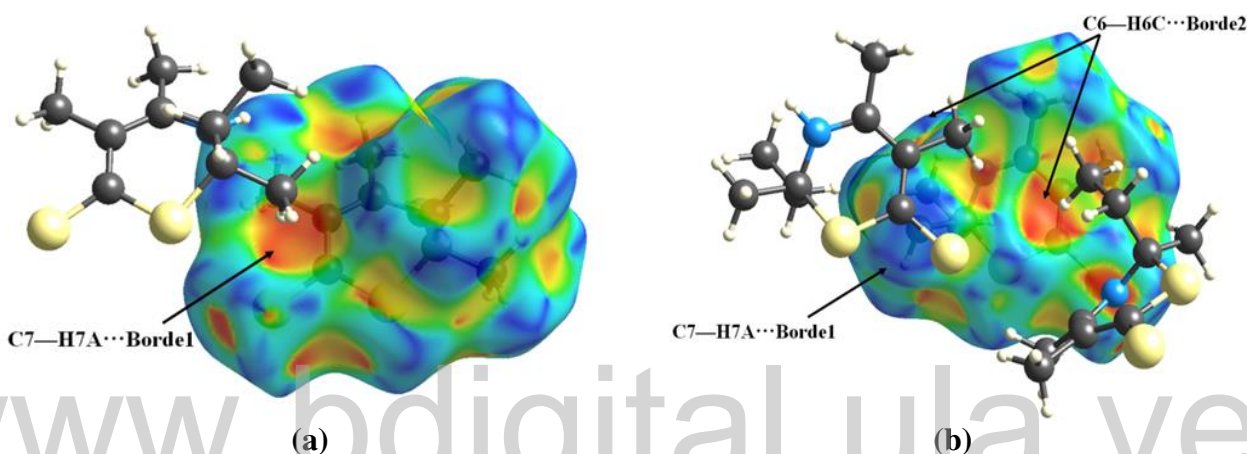


Fig. 21.- Vista de la superficie de Hirshfeld del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona en *shape index*: (a) Frontal (b) De espalda.

Tabla 15.- Geometría de las interacciones del tipo C—H $\cdots$  $\pi$  encontrados en la superficie de Hirshfeld

$D-H\cdots Borde$	$D-H$ (Å)	$H\cdots Borde$ (Å)	$D\cdots Borde$ (Å)	$D-H\cdots Borde$ (°)
C7—H7A $\cdots$ Borde1 <sup>(a)</sup>	0,96	3,03	3,976(6)	171
C6—H6C $\cdots$ Borde2 <sup>(b)</sup>	0,96	3,03	3,651(5)	123

Bordes: Borde1 es el enlace S1=C1 y Borde2 es el enlace C1—C2.

Código de simetría: <sup>(a)</sup> -1+x, y, z; <sup>(b)</sup> 1/2-x, -1/2+y, 1/2-z.



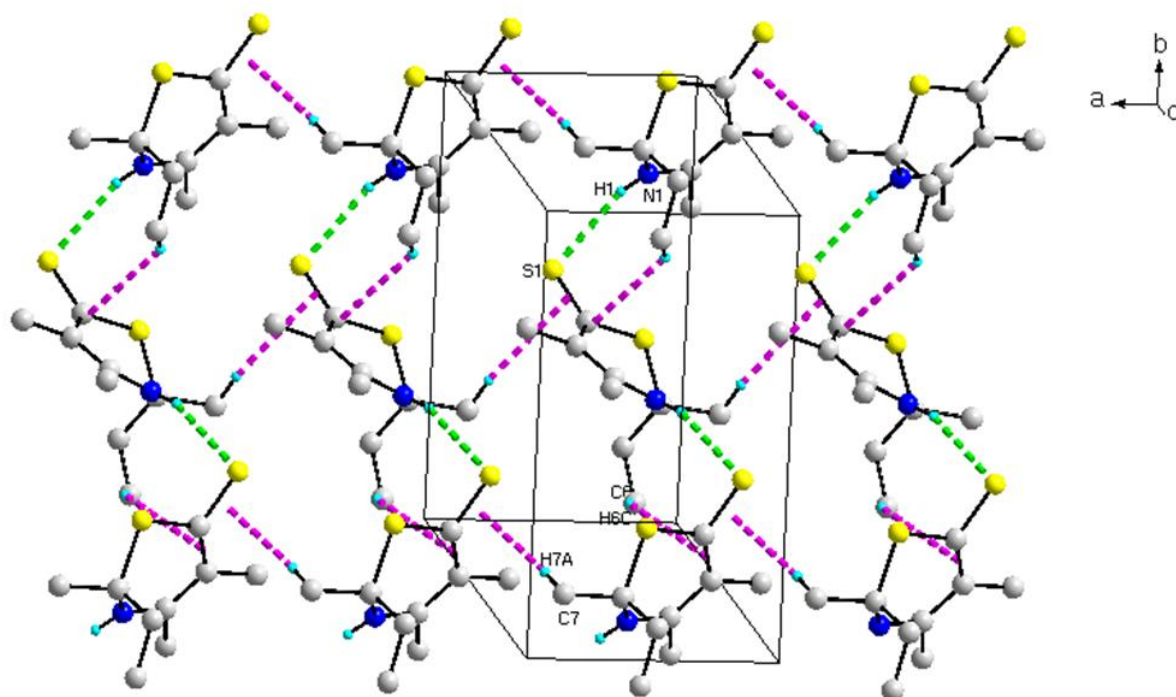


Fig. 22.- Contribución de las interacciones C—H... $\pi$  en el empaquetamiento cristalino del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

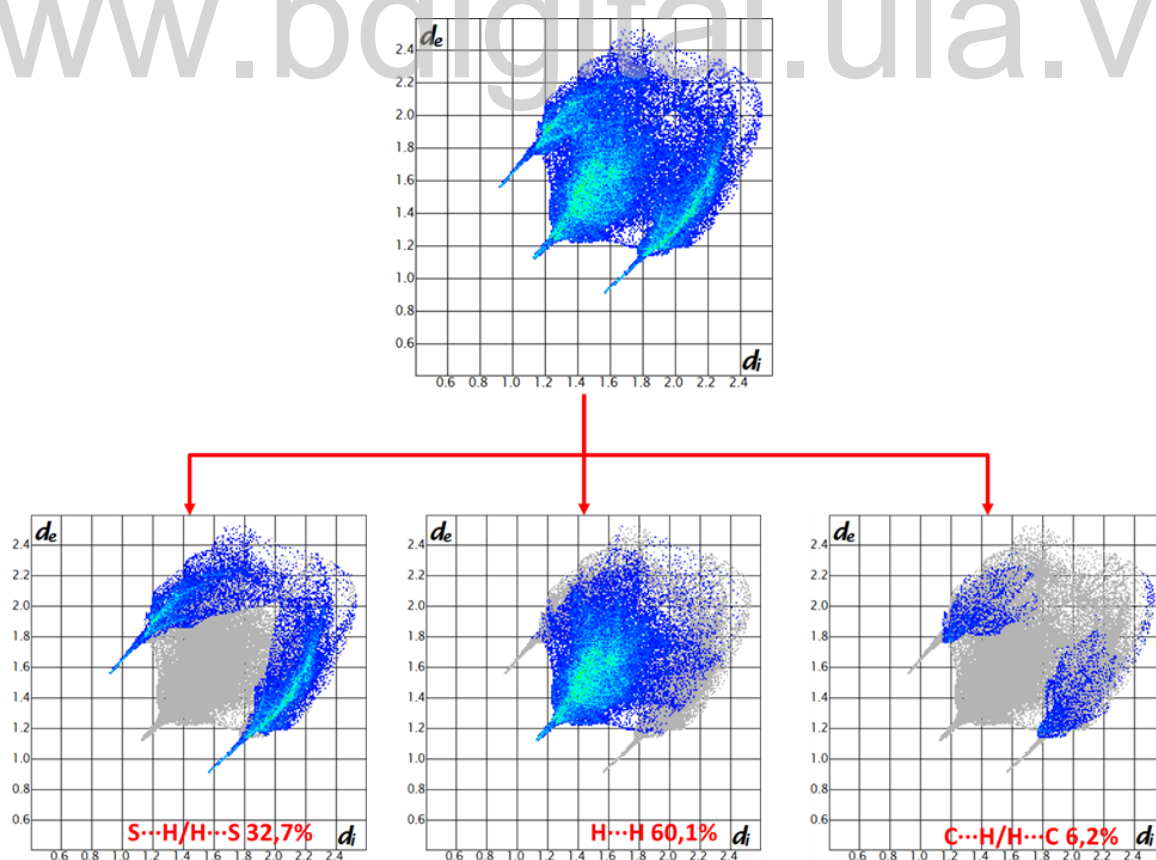


Fig. 23.- Mapa de huellas digitales 2D de la superficie de Hirshfeld con las contribuciones más importantes del compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona.

Finalmente, en la tabla 16 se resumen 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...H asociadas a contactos dispersivos, S...H/H...S relacionadas con el enlace de hidrógeno convencional N—H...S y no convencional C—H...S, seguida de las contribuciones C...H/H...C relacionadas con interacciones tipo C—H... $\pi$ . Nótese que las contribuciones N...H/H...N, C...S/S...C y S...S son inferiores a 0,50% lo que indica que se descarta posibles interacciones intermoleculares entre estos átomos.

Tabla 16.- Resumen de las contribuciones en la superficie de Hirshfeld del compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona

<i>Contribuciones</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
H...H	60,10
S...H/ H...S	32,70
C...H/ H...C	6,20
N...H/ H...N	0,50
S...S	0,30
C...S/ S...C	0,20

www.bdigital.ula.ve

## Referencias Bibliográficas

1. Araque C. Síntesis y caracterización de nuevos proligandos heterocíclicos nitrógeno-sulfurados derivados de cetonas alifáticas. Tesis de Licenciatura en Química. Tutor Prof. R. Contreras. Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. 2007.
2. Silverstein R. M, Bassler G. C, Morrill T. C. Spectrometric identification of organic compounds. Fifth edition. United States: John Wiley & Sons, Inc; 1991.
3. Sheldrick G. SHELX-97 manual: Program for solution and refinement of the crystal structures from diffractometry data. Alemania: University of Göttingen; 2002.
4. Spek A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. Appl. Cryst.* 2003; 7: 7-13.
5. Brandenburg K, Berndt M. Diamond, versión 2.1 e. Crystal Impact GbR. Germany; 1999.
6. Gray H. B. Electrones y enlaces químicos. España: Editorial Reverté, S.A; 2003.
7. Castiñeiras A, Ruiz A, Martínez S, García S. Structure of 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-3,1-benzothiazine-2(1H)-spirocyclohexane-4-thione, C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NS<sub>2</sub>. *Acta Cryst.* 1983; C39: 1094-1096.
8. Avila E, Mora A, Delgado G, Contreras R, Fitch A, Brunelli M. Molecular and crystalline structure of cycloheptanespiro-3'(4'H)-6',7',8',9'-tetrahydrocyclo-hexa[b][1,4]thiazole-2'(5'H)-thione from powder synchrotron X-ray diffraction data. *Acta Cryst.* 2008; B64: 217-222.
9. Aakeröy C. B, Beatty A. M. Crystal engineering of hydrogen-bonded assemblies- A progress report. *Aust. J. Chem.* 2001; 54: 409-421.
10. Etter M. C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Acc. Chem. Res.* 1990; 23 (4): 120-126.
11. Spackman M. A, Byrom P. G. A novel definition of a molecule in a crystal. *Chem. Phys. Letters.* 1997; 267: 215-220.
12. Spackman M. A, McKinnon J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *Cryst. Eng. Comm.* 2002; 4: 378-392.
13. Wollf S. K, Grimwood D. J, McKinnon J. J, Jayatilaka D, Spackman M. A. CrystalExplorer 2.1. Australia, Perth: University of Western; 2007.



**CAPÍTULO IV**  
**CONCLUSIONES**

www.bdigital.ula.ve

#### 4. CONCLUSIONES

- Se recristalizó el compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona utilizando la técnica de evaporación lenta de solvente.
- Se identificaron las principales bandas de absorción que presentan los grupos funcionales que constituyen al 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona mediante la técnica de espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR).
- Se estudió el compuesto 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona por medio de la técnica de difracción de rayos-X de monocristal, lo que permitió determinar la estructura cristalina y molecular que presenta el compuesto de interés en este estudio.
- El 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona cristaliza en un sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/n$  (No. 14), con cuatro unidades fórmula por celda unidad ( $Z=4$ ).
- La estructura supramolecular del 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona se encuentra estabilizada por la formación de enlaces de hidrógeno del tipo  $N1-H1 \cdots S1$ , los cuales forman cadenas infinitas de forma paralela al eje  $b$ .
- A través de las superficies de Hirshfeld se determinaron los sitios susceptibles para formar interacciones intermoleculares, encontrándose que las contribuciones más importantes corresponden a las interacciones  $H \cdots H$ ,  $S \cdots H / H \cdots S$  y  $C \cdots H / H \cdots C$  con valores de 60,10%; 32,70% y 6,20%; respectivamente.

www.bdigital.ula.ve