



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Trabajo de Tesis Doctoral:

*SÍNTESIS, ESTUDIOS ESPECTROSCÓPICOS, ESTRUCTURALES Y
CONFORMACIONALES DE NUEVAS ESPECIES DE TIOUREAS Y
GUANIDINAS*

Msc. Diana Lisseth Nossa González

Director: Prof. Dr. Mauricio Federico Erben

Codirector: Prof. Dr. Jovanny Arlés Gómez Castaño

2021

El presente trabajo, llevado a cabo en el Centro de Química de Química Inorgánica Dr. Pedro J. Aymonino CEQUINOR (CONICET- UNLP), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de la Plata (UNLP), bajo la dirección del Prof. Dr. Mauricio Federico Erben y la codirección del Prof. Dr. Jovanny Arlés Gómez Castaño, integra la Tesis Doctoral que pongo a consideración para optar al título de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP.

***“El mundo que hemos creado
es un proceso de nuestro pensamiento.
No se puede cambiar sin cambiar
nuestra forma de pensar”***

Albert Einstein

¡Esta Tesis lo dedico a mi bella y amada madre, María Teodora González!

***“Aquí habrá pocas palabras
pero sé que los silencios cuentan”***

Julio Cortázar

Agradecimientos

Empezaré por darle gracias a Dios, por permitirme culminar esta importante etapa de mi vida.

A Mauricio, mi Director de Tesis, principalmente por haberme recibido en su grupo de investigación a ojos cerrados, por la ayuda que me ha brindado en estos 5 años, por la energía y buena vibra que le pone a la realización de cada proyecto e iniciativa, por la buena disposición para resolver cualquier inconveniente y especialmente por haber tenido en cuenta mi opinión en cada etapa de mi trabajo.

A mi Codirector Arlés, gracias por su confianza y amistad, por su apoyo en este proceso, por su dedicación y compromiso con este proyecto, especialmente por sus enseñanzas y constante motivación para seguir adelante.

Les agradezco a Mauricio y Arlés por su entrega y disposición durante este último periodo que coincidió con la emergencia sanitaria mundial del año 2020, porque siempre me brindaron su apoyo, lo mejor de su conocimiento y tiempo para guiarme y resolver cada una de las inquietudes que surgían, ustedes dos son grandes personas y profesionales, espero seguir trabajando con ustedes.

Agradezco a los entes que financiaron mi beca doctoral, al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET); a la universidad Nacional de La Plata y al Centro de Química Inorgánica “Dr. Pedro J. Aymonino” (CEQUINOR) donde cursé y llevé a cabo éste trabajo de Tesis.

Agradezco al Dr. Oscar Piro y al Dr. Gustavo Echeverría por su buena disposición en la medición y análisis de las estructuras cristalinas reportadas en este trabajo. A la Dr. Rosana Romano agradezco por su colaboración con la medida de los espectros Raman.

También agradezco aquellas personas que con su amistad y cariño han hecho que este proceso sea mucho más sencillo y lleno de momentos maravillosos.

Agradezco a mi amiga Rocío y a mis compañeros de mi grupo de investigación QUIMOL (Miguel y Erick), quienes estuvieron presentes desde el inicio y me motivaron a emprender este nuevo peldaño de mi vida, por brindarme su apoyo y amistad durante todos estos años.

A mi querida amiga Ginna, a quien agradezco inmensamente por su incomparable e incondicional apoyo y amistad, especialmente en los primeros años de mi doctorado. Te quiero y te extraño un montón.

A mi amiga y compañera Eliana, con quien hemos compartido este proceso académico, pero además hemos podido compartir otras aventuras entre las que encontramos viajes, salidas, reuniones y una que otra anécdota, gracias por todo, te quiero mucho.

A mis compañeras y amigas de la oficina 14, Vanina, Yanina, Mariana y María Luz. Cómo pasar desapercibido las charlas, los mates, tererés, las risas, los buenos y no tan buenos momentos que compartimos. También por toda la ayuda ofrecida durante estos años, las llevo en mi corazón.

A mi querida amiga Helen por su cariño y amistad, por tantos gratos momentos, por las largas charlas y atinados consejos. A María Rosita, quien junto a su hermosa hija Martina llenaban nuestras reuniones de ternura y cariño, María Ro eres una bella persona. A Ruth, quien me brindo su amistad y abrió las puertas de su casa y de su familia. Gracias por su inmenso cariño y fraternidad. A Saris por tantos años de amistad y cariño.

A todos mis compañeros y amigos becarios, Yace, Cristian, Viky, Edeimis, Elizabeth, Diana T, Lore, Caro, Bryan, Gonzalo, porque cada uno de ustedes me regaló un poco de lo más preciado que tenemos "tiempo". Gracias por sus charlas y por los gratos momentos compartidos, y por ayuda incondicional para resolver cualquier inconveniente. A las investigadoras e investigadores del CEQUINOR, Pili, Ana, Bea, Luciana, Evelina, Elizabeth, Sonia, Jorge, Carlos F. A los miembros de la carrera de personal de apoyo del CEQUINOR y en especial a Gustavo por su colaboración, compromiso y buena disposición.

A Vale y Sole por su buena energía y alegría que irradian siempre. Por hacer del CEQUINOR un mejor lugar, más agradable.

A mi gran amiga Verónica, por estar siempre, por cada aventura y en especial por cada momento bueno y no tan bueno que ha hecho parte de nuestras vidas. Eres una persona especial, te quiero mucho.

A mi hermosa mamita, por su amor y comprensión, porque fuiste la persona más afectada con la decisión de continuar mis estudios en el exterior. Perdóname por haber sido la causa de tu tristeza. Te amo infinitamente.

Agradezco inmensamente a toda mi familia por el inmenso cariño que siempre me han demostrado, especialmente a mi abuelita Concepción por todo su amor. Familia los amo.

Aunque faltarían palabras para expresar cuan agradecida estoy, quiero decirles que cada uno de ustedes fue una pieza importante en la culminación de este proceso. ¡Gracias!

Diana Lisseth Nossa González

2021

CONTENIDO

Lista de Abreviaturas y Acrónimos	XII
Lista de Tablas	XIII
Resumen	XIX
CAPÍTULO I: Introducción General	1
1.1 Tio-y seleno- ureas de acilo	3
1.2 Guanidinas.....	7
1.2.1 Síntesis de guanidinas.....	9
1.2.2 Características estructurales.....	13
1.3 Características generales de los compuestos que contienen la funcionalidad amida	13
1.4 Objetivos del presente trabajo de Tesis Doctoral.....	16
Referencias	17
CAPÍTULO II: Materiales y métodos	28
2.1 Técnicas experimentales y técnicas computacionales	28
2.1.1 Punto de fusión	28
2.1.2 Espectroscopia Infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)	28
2.1.3 Espectroscopia Raman	28
2.1.4 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	29
2.1.5 Difracción de Rayos X de monocristal	29
2.1.6 Cálculos mecano-cuánticos	30
2.1.7 Análisis topológico QTAIM	31
2.2 Métodos de síntesis y purificación	31
2.2.1 Síntesis de tioureas de acilo	32
2.2.2 Síntesis de amidas	40
2.2.3 Síntesis del N'N'-(disilenadiilbis((difenilamino)metilen)dibenzamida	43
2.2.4 Síntesis de guanidinas sustituidas	44
Referencias	50

CAPÍTULO III: 1-Benzoil-3-dihidroxi-2-(Hidroximetil)Propan-2-il)Tiourea y (1-Adamantano-1-Carbonil)-3-(Alquil)Tiourea (1-4)	51
3.1 Caracterización espectroscópica de las tioureas (1)-(4)	51
3.1.1 Espectroscopía vibracional (FTIR-Raman)	51
3.1.2 Espectroscopia RMN (^1H y ^{13}C)	59
3.2 Análisis cristalográfico de las tioureas de acilo (1)-(4)	69
3.2.1 Interacciones intramoleculares	71
3.2.2 Análisis poblacional NBO	73
3.3.3 Interacciones intermoleculares	75
3.3 Análisis topológico QTAIM	81
3.4 Conclusiones parciales	95
Referencias	97
CAPÍTULO IV: 1-(Adamantano/Noradamantano-1-Carbonil) -3-(Halo-Fenil) Tioureas (5-10)	102
4.1 Análisis por espectroscopia vibracional FTIR y Raman	102
Análisis por espectroscopia RMN (^1H , ^{13}C y ^{19}F).....	111
4.2.1 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea	111
4.2.2 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea	114
4.2.3 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea.....	118
4.2.4 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea.....	123
4.4.5 1-(Adamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea	126
4.2.6 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea	130
4.3 Análisis del espacio conformacional	133
4.4 Análisis de las estructuras cristalinas.....	138
4.4.1 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea	138
4.4.2 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea	141
4.4.3 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea	146
4.4.4 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil) tiourea.....	149
4.4.5 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea	152
4.5 Discusión de resultados	155

4.6 Conclusiones parciales	158
Referencias	160
CAPÍTULO V: Amidas alifáticas derivadas de la síntesis de selenoureas	162
5.1 Síntesis de selenoureas	163
5.2 Análisis por espectroscopia vibracional FTIR y Raman	166
5.3 Análisis por espectroscopia de RMN (^1H y ^{13}C)	173
5.3.1 N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida	173
5.3.2 N-(2-hidroxietil) adamantano-1-carboxamida	175
5.3.3 N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il) benzamida y N-(1,3-dihidroxi- 2 (hidroximetil) propan-2-il) adamantano-1-carboxamida	178
5.4 Análisis cristalográfico por difracción de rayos X (DRX)	182
5.4.1 N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida	182
5.4.2 N- (2-hidroxietil) adamantano-1-carboxamida	184
5.4.3 N- (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il) benzamida	188
5.5 Análisis topológico computacional	192
5.6 Conclusiones Parciales	203
Referencias	205
CAPÍTULO VI. Guanidinas de Acilo	208
6.1 Síntesis general para la obtención de guanidinas	209
6.2 Propiedades vibracionales	212
6.3 Análisis de RMN (^1H , ^{13}C y ^{19}F) y análisis estructural	218
6.3.1 1-(Adamantano-1carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil) guanidina	218
6.3.2 1-(Adamtano-1carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil) guanidina	221
6.3.3 1-(Adamtano-1carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina	224
6.3.4 1- (Noradamantano-1-carbonil) -2- (2,4,6-trifluoro-fenil) -3- (2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina	227
6.4 Análisis cristalográfico por difracción de rayos X (DRX)	230

6.4.1	1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina	230
6.4.2	1- (Noradamantano-1-carbonil) -2- (2,4,6-trifluoro-fenil) -3- (2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina, compuesto	233
6.4.3	1-(Adamantano-1-carbonil)-2,3-bis(2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina: compuesto	237
6.5	Análisis teórico de la topología de la densidad electrónica	241
6.6	Conclusiones Parciales	251
	Referencias	253
CAPÍTULO VII: Ureas De Acilo		255
7.1	Propiedades vibracionales	256
7.2	Análisis de RMN (¹ H, ¹³ C y ¹⁹ F) y análisis estructural por DRX	259
7.2.1	1-((2-Bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida	259
7.2.2	Análisis de la estructura cristalina determinada por difracción de rayos X (DRX) de 1-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida	261
7.2.3	Análisis de la estructura cristalina determinada por difracción de rayos X (DRX) de 1 - ((2,4,5-trifluorofenil) carbamoil) adamantano-1-carboxamida	264
7.3	Estudio topológico QTAIM de las ureas de acilo cristalinas	268
7.4	Conclusiones Parciales	275
	Referencias	277
CAPÍTULO VIII: Conclusiones Generales		279
APÉNDICE A		283
APÉNDICE B		290
APÉNDICE C		301
Referencias		312

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACN: Acetonitrilo.

c: cuatruplete.

COSY: COrrrelations SpectroscopY (espectroscopía de correlaciones).

d: débil, doblete.

dd: doble-doblete.

$\Delta E^{(2)}$: energía de estabilización orbital

$\rho_{(r)}$: densidad electrónica.

$\rho_{(b)}$: densidad electrónica en el punto crítico

DFT: Teoría del Funcional de la Densidad.

DMF: Dimetilformamida.

dt: triple doblete.

DRX: Difracción de rayos X.

ϵ : elipticidad de enlace

Et₃N: Trietilamina.

f: fuerte.

FT-IR: Infrarrojo por Transformada de Fourier.

h: hombro.

HB: enlace de hidrógeno

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation (espectro de RMN bidimensional ¹H-¹³C).

KSCN: Tiocianato de Potasio.

KSeCN: Selenocianato de Potasio.

λ_1, λ_2 y λ_3 : Curvaturas de la densidad con respecto a los ejes x, y, y z.

$\nabla^2\rho_{(r)}$: Laplaciano de la densidad electrónica

m: media, multiplete

NBO: orbitales naturales de enlace (Natural Bond Orbital)

PC: Punto crítico

PCA: Punto Crítico de Anillo

PCE: Punto Crítico de Enlace

PCJ: Punto Crítico de Jaula

PCN: Punto Crítico Nuclear

P.F: Punto de fusión.

PH: Poincaré - Hopf

P.M: Peso Molecular.

q: quintuplete.

QTAIM: Quantum Theory of Atoms In Molecules.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

r.t: temperatura ambiente

s: Singlete.

t: triplete.

td: doble triplete.

TLC: Cromatografía en capa fina

Tris: tris(hidroximetil)aminometano

LISTA DE TABLAS

Tabla 3.1. Frecuencias (en cm^{-1}) y asignaciones vibracionales del fragmento -C(O)-NH-C(S)-NH-, tanto experimentales como teóricas a nivel de aproximación B3LYP con un conjunto base 6-311+g(2d,p), de las tioureas de acilo(1) y (2).	52
Tabla 3.2. Frecuencias (en cm^{-1}) y asignaciones vibracionales del fragmento -C(O)-NH-C(S)-NH-, tanto experimentales como teóricas a nivel de aproximación B3LYP con un conjunto base 6-311+g(2d,p), de las tioureas de acilo (3) y (4)	52
Tabla 3.3. Datos experimentales de los corrimientos y acoplamiento de los espectros de RMN (^1H y ^{13}C) de la tiourea 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-metoxietil)tiourea (3).	67
Tabla 3.4. Datos experimentales de los corrimientos y acoplamiento de los espectros de RMN (^1H y ^{13}C) de la tiourea 4 N-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-hidroxietil) tiourea.....	69
Tabla 3.5. Parámetros geométricos, distancias y ángulos de enlaces, experimentales y teóricos de del fragmento C-C(O)-NH-C(S)NH-C de las tioureas 1-4.	72
Tabla 3.6. Energías de estabilización orbital, $\Delta E^{(2)}$, para las principales (>7 kcal/mol) deslocalizaciones electrónicas en las moléculas (1) a (4), calculadas con la aproximación B3LYP/6-311+g(2d,p).....	73
Tabla 3.7. Interacciones intra e intermoleculares tipo puente de hidrogeno presentes en las tioureas 1-4 (\AA , $^\circ$).	76
Tabla 3.8. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la molécula aislada de la tiourea (1).....	81
Tabla 3.9. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en el cristal (1).	83
Tabla 3.10. Cambios porcentuales con la cristalización en las propiedades topológicas de los PCE relacionados con el grupo tiourea del compuesto (1).....	84
Tabla 3.11. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la molécula aislada del compuesto (2).....	85
Tabla 3.12. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en el cristal de (2).....	86
Tabla 3.13. Cambios porcentuales en las propiedades topológicas de los PCE del fragmento tiourea en los compuestos (2) ocurridos tras la cristalización.....	88
Tabla 3.14. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la molécula aislada de la tiourea (3).....	89
Tabla 3.15. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en el cristal (3).....	90

Tabla 3.16. Cambios porcentuales en las propiedades topológicas de los PCE del fragmento tiourea en el compuesto (3) ocurridos tras la cristalización.....	91
Tabla 3.17. Propiedades topológicas principales de los PCE detectados en la molécula aislada de la tiourea (4).....	92
Tabla 3.18. Propiedades topológicas principales de los PCE detectados en el cristal de la tiourea (4).....	93
Tabla 3.19. Cambios porcentuales en las propiedades topológicas de los PCE del fragmento tiourea en el compuesto (4) ocurridos tras la cristalización.	95
Tabla 4.1. Modos vibracionales (cm^{-1}) asociados a los estiramientos del grupo central acil-tiourea de las tioureas (5)-(9).	104
Tabla 4.2. Energías totales (en Hartrees, Eh), energías relativas y porcentaje poblacional de los conformeros de la serie de tioureas aromáticas (5) a (10).....	135
Tabla 4.3. Geometría de los enlaces de hidrógeno para la 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (5).....	140
Tabla 4.4. Parámetros Geométricos alrededor del fragmento de 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (5).....	141
Tabla 4.5. Parámetros geométricos (Å y $^{\circ}$) de las interacciones intra- e intermoleculares para el 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (6).....	144
Tabla 4.6. Parámetros Geométricos alrededor del fragmento C(O)NC(S)N del compuesto 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (6).....	144
Tabla 4.7. Geometría de los enlaces de hidrógeno para la 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (7).	148
Tabla 4.8. Parámetros Geométricos alrededor del fragmento de tiourea para la estructura cristalina de 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (7).....	149
Tabla 4.9. Geometría de los enlaces de hidrógeno para el 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea	151
Tabla 4.10. Parámetros Geométricos alrededor del fragmento de tiourea para la estructura cristalina de 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil)tiourea (9).....	151
Tabla 4.11. Geometría de los enlaces de hidrógeno para el 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (10)	144
Tabla 4.12. Parámetros Geométricos alrededor del fragmento de tiourea para la estructura cristalina de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (10).....	144
Tabla 5.1. Modos vibracionales (cm^{-1}) característicos de los compuestos 11-14.....	170

Tabla 5.2. Geometría de los enlaces de hidrógeno para N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida (11)	184
Tabla 5.3. Parámetros geométricos (Å y °) alrededor del fragmento de amida para la estructura cristalina de N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida (11).....	184
Tabla 5.4. Geometría de los enlaces de hidrógeno para la N- (2-hidroxietil) adamantano-1-carboxamida (12) unidades A y B.....	187
Tabla 5.5. Parámetros geométricos alrededor del fragmento amida para la estructura cristalina de N- (2-hidroxietil) adamantano-1-carboxamida (12), unidades A y B.....	187
Tabla 5.6. Geometría de los enlaces de hidrógeno para N- (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il) benzamida (13).....	190
Tabla 5.7. Parámetros geométricos alrededor del fragmento amida para la estructura cristalina N- (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il) benzamida (13).....	191
Tabla 5.8. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE localizados en la molécula aislada del compuesto (11).....	192
Tabla 5.9. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE del cristal del compuesto (11)	194
Tabla 5.10. Porcentajes de cambio con la cristalización de las propiedades topológicas de los PCE correspondientes al fragmento amida del compuesto 11	195
Tabla 5.11. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE del sistema aislado AB del compuesto (12).....	196
Tabla 5.12. Propiedades topológicas seleccionadas para los PCE presentes en el cristal del compuesto (12)	198
Tabla 5.13. Cambios porcentuales ($\Delta\%$) en las propiedades topológicas de los PCE relacionados al fragmento amida ocurridos en la cristalización del compuesto (12).....	200
Tabla 5.14. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE del sistema molecular aislado (13)···OH ₂	201
Tabla 5.15. Propiedades topológicas de los PCE ubicados en el sistema cristalino de la amida (13).....	202
Tabla 5.16. Cambios porcentuales ($\Delta\%$) en las propiedades topológicas de algunos PCE de la amida (13) ocurridos con la cristalización	203
Tabla 6.1. Modos vibracionales (cm ⁻¹) en FT-IR más importantes de los compuestos guanidinas 16-19, 21, experimentales y teóricos.....	212

Tabla 6.2. Geometría de los enlaces de hidrógeno para 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina (18)	232
Tabla 6.3 Parámetros geométricos alrededor del fragmento guanidina de la molécula 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)guanidina (18).....	133
Tabla 6.4. Geometría de los enlaces de hidrógeno para 1-(noradamantano-1-carbonil)-2-(2,4,6-trifluoro-fenil-3-(2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina	135
Tabla 6.5. Parámetros geométricos alrededor del fragmento guanidina para 1- (noradamantano-1-carbonil)-2-(2,4,6-trifluoro-fenil-3-(2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina.....	236
Tabla 6.6. Geometría de los enlaces de hidrógeno para 1- (adamantano-1-carbonil) -2,3-bis(2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina.....	139
Tabla 6.7. Parámetros geométricos alrededor del fragmento C-N3 de 1-(adamantano-1- carbonil)-2,3-bis(2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina (21)	240
Tabla 6.8. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la molécula de (18).....	242
Tabla 6.9. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la molécula de (19)	243
Tabla 6.10. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la estructura cristalina de la guanidina (19).....	245
Table 6.11. Cambios porcentuales con la cristalización en las propiedades topológicas de los PCE correspondientes al fragmento guanidina del compuesto (19)	247
Tabla 6.12. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE hallados en la molécula del compuesto (21).....	247
Tabla 6.13. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la estructura cristalina de la guanidina (21).....	249
Tabla 6.14. Cambios porcentuales con la cristalización en las propiedades topológicas de los PCE del fragmento guanidina en el compuesto (21).....	251
Tabla 7.1. Modos vibracionales (cm ¹) en FT-IR más importantes de los compuestos acilureas, experimentales y teóricos	257
Tabla 7.2. Geometría de los enlaces de hidrógeno para 1-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida (20).....	262
Tabla 7.3. Parámetros geométricos alrededor del fragmento acil urea para 1-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida (20)	264
Tabla 7.4. Geometría de los enlaces de hidrógeno para 1 - ((2,4,5-trifluorofenil) carbamoil) adamantano-1-carboxamida (22).....	266
Tabla 7.5. Parámetros geométricos alrededor del fragmento acil-urea para 1 - ((2,4,5-trifluorofenil) carbamoil) adamantano-1-carboxamida (22).....	266

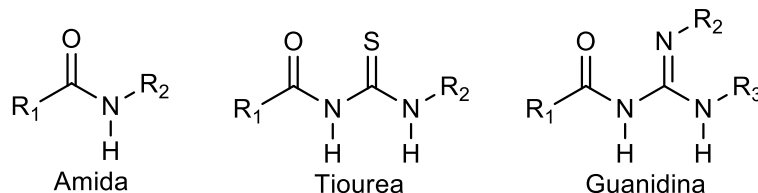
Tabla 7.6. Propiedades topológicas de los PCE encontrados en la molécula aislada de la acil urea (20).....	268
Tabla 7.7. Propiedades topológicas de los PCE hallados en la celda unitaria del compuesto cristalino (20).....	270
Tabla 7.8. Cambios porcentuales observados con la cristalización en las propiedades topológicas de los PCE relacionados con el fragmento amida en el compuesto (20).....	271
Tabla 7.9. Propiedades topológicas de los PCE hallados en el campo gradiente de la densidad electrónica de la molécula aislada (22).....	272
Tabla 7.10. Propiedades topológicas de los PCE hallados en la estructura cristalina del compuesto (22).....	273
Tabla 7.11. Cambios porcentuales con la cristalización observados en las propiedades topológicas de los PCE relacionados con el fragmento amida del compuesto (22).....	274
Tabla A-1: Información cristalográfica para las tioureas de acilo 1-4	283
Tabla B-1: Información cristalográfica para las tioureas 5-10	300
Tabla AC1. Modos vibracionales (cm^{-1}) asociados a los estiramientos característicos de la molécula N'N'-(diselenadiilbis((difenilamino) (metilen)dibenzamida).....	303
Tabla AC2. Geometría de los enlaces de hidrógeno e interacción $\pi\cdots\text{H}$ stacking para el diseleniuro N'N'-(diselenadiilbis((difenilamino) (metilen)dibenzamida).....	309
Tabla AC3. Parámetros Geométricos de la estructura cristalina alrededor del fragmento diseleniuro del compuesto N'N'-(diselenadiilbis((difenilamino)metilen)dibenzamida).....	310

La experiencia más bonita que podemos tener
es el *misterio*. Es la emoción fundamental que se posa
en la cuna de la verdad y la ciencia verdadera.

Albert Einstein

RESUMEN

En este trabajo de Tesis Doctoral se presentan los resultados obtenidos a partir del estudio de las propiedades vibracionales, estructurales y supramoleculares de una serie de compuestos nuevos pertenecientes a las familias químicas de las tioureas de acilo, amidas y guanidinas de acilo (Figura 1). Los compuestos seleccionados están relacionados desde el punto de vista de la naturaleza de sus sustituyentes, con el objetivo de poder establecer similitudes y entender tendencias en las propiedades fisicoquímicas y estructurales estudiadas. En particular, se presenta una serie de compuestos sustituidos en la posición R_1 (ver Figura 1) por grupos adamantilo, noradamantilo y fenilo; mientras que se eligieron sustituyentes R_2 de cadenas alifáticas con grupos ricos en electrones [$R_2 = -C(CH_2OH)_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$] o aromáticos con presencia de átomos atrayentes de electrones como bromo (Br) y flúor (F) [$R_2 = -2,4,6$ -trifluorofenil, $-2,4,5$ -trifluorofenil y -2 -Br- $4,6$ -difluorofenil]. Los sustituyentes aromáticos corresponden también a los sustituyentes R_3 para el caso de las guanidinas de acilo estudiadas.



$R_1 =$ Bencil, Adamantil, noradamantil.

$R_2 = -C(CH_2OH)_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C_2H_4OH$, $-2,4,6$ -trifluorofenil, $-2,4,5$ -trifluorofenil, -2 -Br- $4,6$ -difluorofenil.

$R_3 = -2,4,6$ -trifluorofenil, $-2,4,5$ -trifluorofenil, -2 -Br- $4,6$ -difluorofenil.

Figura 1. Estructura general de las amidas, tioureas y guanidinas estudiadas en el presente trabajo.

La estructura general del presente trabajo se encuentra conformada de la manera que se describe a continuación.

En el **Capítulo 1** se presenta una **Introducción General** del trabajo. Allí se detallan las características principales de las tres familias de compuestos estudiadas, incluyendo la revisión del estado del arte de las investigaciones más relevantes realizadas para cada familia. Este capítulo finaliza con el enunciado de los objetivos generales y específicos de esta Tesis Doctoral.

En el **Capítulo 2 (Materiales y Métodos)** se presentan los procedimientos de síntesis y se describen de manera general las técnicas experimentales utilizadas a lo largo del trabajo. También se

incluyen los detalles de los métodos teórico-computacionales utilizados para el análisis mecano-cuántico de las estructuras electrónica y molecular de las especies investigadas.

En los **Capítulos 3 y 4** se presentan los estudios espectroscópicos y estructurales de los nueve (9) derivados de tioureas de acilo que fueron sintetizados por primera vez en este trabajo. En particular, el **Capítulo 3 (Tioureas alifáticas, compuestos (1) al (4))** contiene el análisis espectroscópico detallado de cuatro (4) tioureas con sustituyentes alifáticos, así como el análisis estructural y supramolecular correspondiente de sus empaquetamientos cristalográficos. Este último se basó en el análisis de la estructura cristalina por difracción de rayos X de monocristal y en el estudio computacional topológico de densidad electrónica en el cristal mediante la aplicación de la teoría cuántica de átomos y moléculas (QTAIM). En el **Capítulo 4 (Tioureas aromáticas, compuestos (5) al (10))** se presenta el estudio de cinco (5) tioureas de acilo aromáticas noveles y se incluyen detalles de una sexta especie que ha sido reportada previamente. Estas estructuras se caracterizan por poseer anillos aromáticos sustituidos con átomos halógenos, tales como flúor (F) y bromo (Br). El estudio de esta familia de compuestos incluye además un análisis teórico conformacional exhaustivo en fase gaseosa y condensada.

En el **Capítulo 5 (Amidas derivadas de la síntesis de selenoureas)**, se hace una descripción de un proceso de síntesis seguido para la obtención de selenoureas de acilo. El método, no obstante, condujo a la obtención de cuatro (4) amidas aromáticas y alifáticas, que guardan relación con las especies de interés de este trabajo de tesis. En este Capítulo se presenta el análisis espectroscópico y estructural de cada una de las amidas obtenidas, incluyendo estudios experimentales de difracción de rayos X de monocristal, junto con el complemento computacional derivado del estudio topológico utilizando el método QTAIM.

En el **Capítulo 6 (Guanidinas de acilo)** se presentan los resultados del método de síntesis utilizado, así como el análisis espectroscópico, caracterización estructural y estudios teórico-computacionales de cinco (5) nuevas guanidinas de acilo obtenidas a partir de la reacción química entre las tioureas aromáticas sintetizadas previamente (Capítulo 4) y anilinas halogenadas. En este capítulo también se hace un estudio de las propiedades topológicas de las estructuras cristalinas.

El **Capítulo 7 (Ureas de acilo)** presenta el análisis detallado de dos (2) nuevas ureas de acilo cristalinas que fueron obtenidas como subproducto durante la reacción de obtención de guanidinas y guardan una relación estructural estrecha con las respectivas tioureas antes mencionadas.

El **Capítulo 8 (Conclusiones generales)** concluye el trabajo de esta Tesis Doctoral, presentando las conclusiones y una sinopsis de los resultados más importantes que se han logrado obtener durante su desarrollo.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN GENERAL

La urea (ver Figura 1.1) es una molécula relevante tanto por su historia durante el desarrollo de la química orgánica como por su importancia actual. Esta especie pudo ser obtenida inicialmente a partir de una sustancia inorgánica, hecho que se presentó en el año 1828 cuando el químico alemán Friedrich Wöhler reportó el procedimiento sintético para la transformación de cianato de amonio en urea [1], un resultado que hasta ese entonces solo era posible vía procesos biológicos de los organismos vivos.

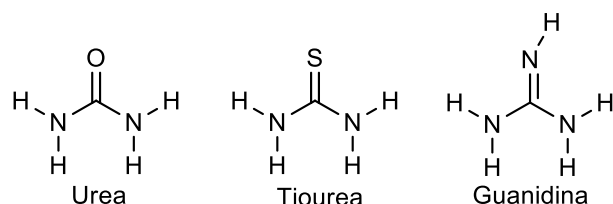


Figura 1.1. Representación esquemática molecular de urea, tiourea y guanidina.

Debido a su amplio espectro de propiedades moleculares, los compuestos derivados de la urea, entre los que se encuentran las tioureas y las guanidinas (ver Figura 1.1), han sido objeto de gran interés científico y tecnológico. Sus propiedades biológicas, por ejemplo, han conllevado a variadas aplicaciones en la industria farmacéutica. Ejemplos representativos de ello son los compuestos propiltioureaacilo, carbimazol y metimazol, ver Figura 1.2, los cuales son fármacos utilizados para el tratamiento del hipotiroidismo; los dos primeros derivados de tioureas de acilo, y el tercero perteneciente a la familia de las tioamidas. Otros ejemplos remarcables lo constituyen el clorhidrato de metformina, un medicamento utilizado para el tratamiento de la diabetes mellitus, y el clorhidrato de proguanil, un medicamento antipalúdico, ver Figura 1.2, los cuales son derivados de la familia de las guanidinas.

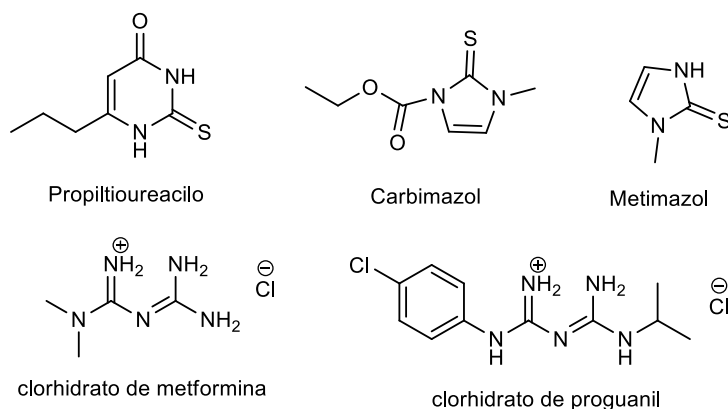


Figura 1.2. Drogas derivadas de ureas y guanidinas: antitiroideas, antidiabético, antipalúdico.

Asimismo, debido a sus propiedades fisicoquímicas, este tipo de compuestos ha despertado el interés industrial y tecnológico, especialmente en el uso de catalizadores y sensores. Por ejemplo, la (E)-N-(furan-2-ilmetil)-2-(2-hidroxi-3-metoxibenciliden)hidrazina-1-carbotioamida (FHC) [2], es empleada como sensor para la detección de hipoclorito; el $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@(\text{CH}_2)_3$ -urea-tiourea [3] es un catalizador nanomagnético utilizado en reacciones multicomponente para la obtención de derivados de bipyridina-5-carbonitrilos que son candidatos adecuados para estudios biológicos. Este tipo de compuestos han sido empleados también como catalizadores enantioméricos para la reacción de Michael [4]; y el uso de tiourea en el proceso de lixiviación para la extracción de oro y plata eficiente y limpiamente [5].

En razón a estos desarrollos, numerosos esfuerzos han sido dirigidos a la optimización de métodos de preparación de tioureas y guanidinas, así como en estudios que permiten conocer sus características estructurales y de ensamblaje molecular, y cómo estas características afectan las distintas propiedades de los materiales basados en dichos compuestos.

En tiempos recientes, nuestro grupo de investigación viene realizando aportes a la temática, ampliando las líneas de trabajo históricas del CEQUINOR dedicadas a la química del azufre hacia compuestos del grupo de las tioureas. Particularmente, el Dr. Erben junto con el Dr. Saeed (Islamabad, Pakistán) han publicado varios trabajos científicos y de revisión [6-8], que se han establecido como referencia ineludible en la química y estudio estructural de tioureas de acilo. Uno de estos trabajos estuvo apuntado a determinar la capacidad de estas especies como antimicrobianos contra un panel de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas multirresistentes que suelen afectar a pacientes con fibrosis quística [9]. Para este estudio, se seleccionó una pequeña “biblioteca” de diez nuevas tioureas de 1-(1-adamantil)-acilo relacionadas entre sí por la presencia de diferentes sustituyentes en el nitrógeno del grupo tiourea. Este grupo de tioureas mostró una actividad antibacteriana moderada. El estudio de estructura-actividad implicó la variación de sustituyentes en el grupo tiourea, así como la modificación del grupo central. Fue así que como parte de esta estrategia se sintetizaron tres derivados de guanidinas de acilo. Dos de estos compuestos presentaron valores de actividad antibacteriana muy superiores a los precursores tioureas, con excelentes niveles de actividad *in vitro* comparables con los más potentes antibióticos usualmente utilizados en terapias para tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Vale resaltar que, desde el punto de vista estructural, los compuestos más activos contenían grupos sustituyentes 1-(1-adamantil)-acilo en el átomo de nitrógeno 1, mientras que el átomo de nitrógeno 3 se encuentra sustituido por grupos fenilos sustituidos con átomos de halógenos (Bromo y Flúor), que parecen ser importantes para la

actividad biológica estudiada. La estructura esquemática de las dos guanidinas de acilo de mayor actividad antimicrobiana se muestran en la Figura 1.3.

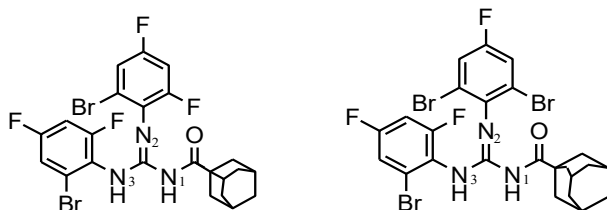


Figura 1.3. Guanidinas de acilo con alta actividad antimicrobiana contra bacterias multirresistentes.

Estos resultados fueron presentados a las oficinas de vinculación tecnológica de la UNLP y del CONICET, que evaluaron como conveniente la protección de los resultados desde el punto de vista de propiedad intelectual, originando la presentación de una patente, primeramente en Argentina y luego a nivel internacional en la Unión Europea y en los Estados Unidos [10]. Estas solicitudes han avanzado y las patentes han sido asignadas recientemente por las respectivas oficinas de propiedad intelectual.

Estos Resultados invitan a profundizar en la comprensión del comportamiento de estos sistemas en varias direcciones, como por ejemplo: 1) ampliar las capacidades de síntesis de nuevas tioureas de acilo que posean como sustituyentes al adamantilo o grupos similares, 2) analizar el rol estructural ejercido por los sustituyentes en la posición 3, en particular las posibilidades sintéticas de incorporar diferentes anillos conteniendo halógenos, 3) optimizar procedimientos para la obtención de guanidinas de acilo, 4) determinar las propiedades estructurales de guanidinas de acilo, escasamente conocidas hasta el momento. Algunos de estos aspectos han sido objeto de estudio durante desarrollados en este trabajo de Tesis doctoral, tal como se detalla en los Objetivos, al final de este capítulo.

En los párrafos siguientes, se presentarán las características generales de las tres familias químicas que fueron estudiadas en este trabajo, así como los avances más recientes en aspectos generales y particulares relacionados con nuestro interés particular.

1.1 TIO- Y SELENO- UREAS DE ACILO

Los compuestos que contienen la funcionalidad $>N-C(X)-N<$, con $X =$ calcógeno, se denominan respectivamente como: ureas ($X = O$), tioureas ($X = S$) o selenoureas ($X = Se$), y éstas, a su vez, pueden ser mono, di o tetra sustituidas, dependiendo del grado de sustitución de los átomos de nitrógeno. La sustitución en uno de los átomos de nitrógeno con un grupo carbonilo ($C=O$) origina

compuestos conocidos como tio/seleno-ureas de acilo. Si la sustitución ocurre también en el segundo átomo de nitrógeno, se obtienen compuestos llamados 1-acil tio/selenoureas 3-(mono/di-sustituidas), de fórmula química general $R^1C(O)N_{(1)}HC(X)N_{(3)}R^2R^3$, tal y como se muestra en el Figura 1.4.

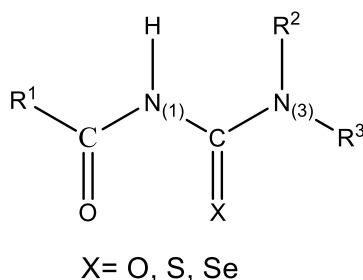


Figura 1.4. Fórmula general de las 1-acil-(calcogeno)ureas 3-sustituidas.

De manera general, dentro de la familia de los calcógenos (grupo XVI de la tabla periódica de los elementos), las propiedades de los tio-derivados son más conocidas que las de sus homólogos de selenio. En el caso particular de las tio- y seleno- ureas de acilo (o acil tio- y seleno- ureas), algunos resultados recientes muestran que el comportamiento químico de ambas familias resulta similar. No obstante, los derivados de selenio manifiestan una mayor tendencia a la oxidación, lo que conduce a especies con una menor estabilidad termodinámica, así como mayor sensibilidad a factores externos, como la humedad y oxígeno ambiental comparado a sus congéneres azufrados [11-17].

En la actualidad, las tioureas de acilo son objeto de gran interés debido a sus potenciales aplicaciones en diversos sectores de la industria [18, 19]. Dentro de estas aplicaciones se incluyen su uso como “colectores” para la complejación selectiva de cationes durante el proceso de flotación por espuma en la industria minera [20], su empleo como ionósforos para la determinación de iones pesados en control ambiental [21, 22], y como detectores de sustancias peligrosas [23], así como su uso como receptores para la determinación analítica de aniones en solución [24-27].

Debido a su gran versatilidad, existen numerosos reportes dando cuenta de una variada actividad biológica para derivados de tioureas de acilo. Por ejemplo, estos compuestos han mostrado potencial uso como pro-drogas con actividad antibacteriana [28], antitumoral [29, 30], de inhibición enzimática [31-33] y para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [34]. Estudios de estructura-actividad muestran que la variación de los grupos sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 (Figura 1.4) permite optimizar las propiedades de las tioureas de acilo, otorgando características deseadas según el problema que se desee abordar. Por ejemplo, la inclusión de fragmentos o átomos que modifiquen

la lipofilia de las moléculas es una estrategia ampliamente empleada para modificar y potencializar las características biológicas de diferentes compuestos. Dentro de estos grupos de átomos y fragmentos están aquellos atrayentes de electrones, tales como átomos de halógenos (flúor, cloro, bromo), grupos nitro en anillos aromáticos [28, 35, 36] y fragmentos voluminosos rígidos tales como adamantilo y noradamantilo [37-39]. En particular, la inclusión de átomos de flúor contribuye a la estabilidad metabólica, mejora la afinidad de unión y la solubilidad en lípidos de las moléculas [9, 40, 41]. Por su parte, el grupo adamantilo y noradamantilo, debido a su alta lipofilia y estabilidad química, los convierte en farmacóforos para el diseño de fármacos [42-45].

El enorme auge en el estudio de tioureas de acilo se basa en parte, en la facilidad con que pueden “diseñarse” distintas moléculas incorporando sustituyentes mediante estrategias de síntesis química. Aunque existen varios métodos de síntesis, las tioureas de acilo son usualmente obtenidas por medio de la reacción de cloruro de ácido con tiocianato de potasio (KSCN) que conlleva inicialmente a la formación del intermediario isotiocianato y subsecuentemente la tiourea por adición de la amina correspondiente [46]. Este proceso puede ser representado de acuerdo con el siguiente esquema de reacción presentado en la Figura 1.5.

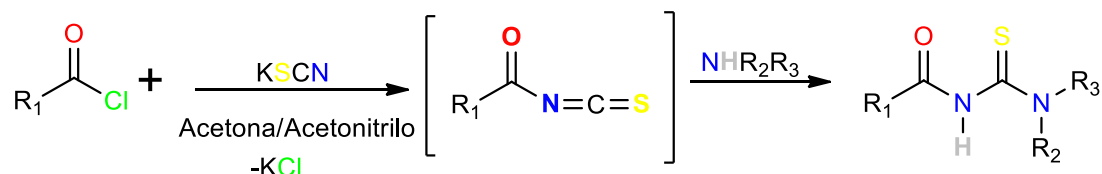


Figura 1.5. Esquema general de reacción para la obtención de tioureas de acilo a partir de cloruros de acilo.

Se conoce que el fragmento central de las acil tioureas $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, puede presentar varias conformaciones, esto dependiendo de los valores de los ángulos diedros alrededor del enlace acil-N y el enlace N-C adyacente. Según la orientación relativa de los dos grupos amida y tioamida, dos conformaciones principales son conocidas: la conformación *S* y la conformación *U* (ver Figura 1.6) [47-50]. En la conformación *S* los grupos $\text{C}=\text{O}$ y $\text{C}=\text{S}$ se encuentran opuestos en posición pseudo anti, lo que conlleva a que los grupos $\text{C}=\text{O}$ y $\text{N}-\text{H}$ se acerquen dando lugar a la formación de un pseudo-anillo de 6 miembros, favoreciendo así la formación de una interacción intramolecular de tipo puente de hidrógeno, $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$. Este enlace de hidrogeno conlleva a una tendencia hacia la planaridad del pseudo-anillo de 6 miembros, observada en general para este tipo de compuestos. Por otro lado, en la conformación *U* los grupos carbonilo y tiocarbonilo se encuentran orientados de manera paralela en posición pseudo-cis, lo cual conlleva a la adopción de una conformación no planar en este

fragmento de la estructura. De estas dos conformaciones, la conformación *S* es la más común para las tioureas 1-(acilo / aroilo)-3-(mono-sustituidas) y la conformación *U* es la preferida por las tioureas 1-(acilo / aroilo)-3-(di-sustituidas) [49, 51].

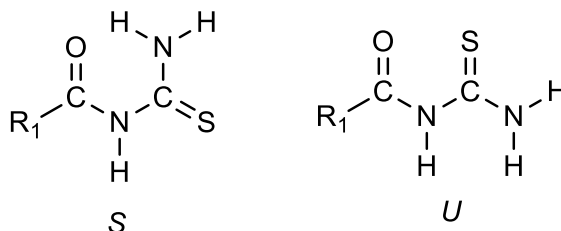


Figura 1.6. Conformaciones *S* y *U* de las 1-acil-tioureas.

Cuando se analiza la estructura en fase cristalina y el ordenamiento supramolecular, se encuentran tendencias claras en este tipo de compuestos. Las estructuras de las tio- y seleno-ureas disustituidas presentan usualmente tres tipos de ensamblaje supramolecular basados en enlaces de hidrogeno N-H...S=C [52] (ver Figura 1.7): a) cadenas ondulas con una orientación paralela o cabeza a cabeza, b) moléculas alineadas de forma antiparalela o cabeza-cola y c) dímeros centrosimétrico discretos [52-54]. Esta última interacción intermolecular, basada en el sintón supramolecular $R_2^2(8)$, es un arreglo dominante y característico de la unidad estructural de las tioureas de acilo, independientemente de la sustitución que eventualmente puedan actuar en los nitrógenos del grupo central.

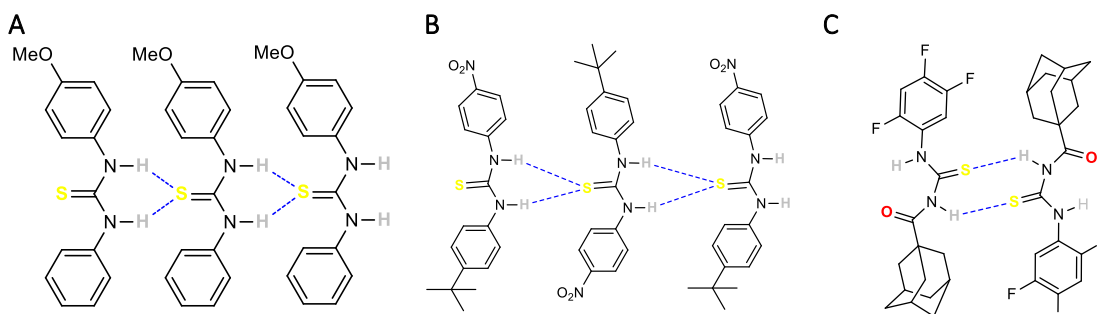


Figura 1.7. Organización supramolecular de tioureas en estado sólido. a) cabeza-cabeza, b) cabeza-cola, c) dímeros discretos.

En las tio- y seleno-ureas simétricamente di-sustituidas igualmente se observan enlaces de hidrógeno intermoleculares N-H...O, C-H...S/Se y C-H...O, que favorecen patrones de repetición del tipo de cadenas supramoleculares orientadas a lo largo de ejes cristalográficos [55, 56]. En algunas estructuras también se han observado contactos intermoleculares del tipo de apilamiento π - π entre anillos aromáticos, C-H... π y dímeros no centrosimétricos [57, 58].

En años recientes la química supramolecular ha ampliado su capacidad de descripción y análisis estructural mediante el uso de métodos de cálculo en sistemas periódicos, así como el desarrollo de diferentes aproximaciones que permiten el estudio de interacciones en fase cristalina. Se pueden resaltar dos de estos aportes: 1) el análisis topológico de la densidad electrónica mediante la aproximación AIM (Atoms in Molecules) [59-61], que define los conceptos de átomo en una molécula, enlace químico, estructura e interacciones atómicas y 2) el método de las Superficies de Hirshfeld [61-63] que permiten profundizar en el entendimiento de los factores que determinan la preferencia de una estructura cristalina. Ambas aproximaciones han logrado enriquecer la descripción de interacciones intermoleculares y la identificación de síntones moleculares, esto es, la ocurrencia de grupos funcionales que tienden a adoptar estructuras repetitivas o agregados moleculares mediante interacciones intermoleculares.

Recientemente se ha reportado en la literatura artículos que analizan la naturaleza de las interacciones intermoleculares presentes en el empaquetamiento cristalino de las acil-tioureas. Estos estudios permitieron cuantificar las contribuciones porcentuales de dichas interacciones a la estabilidad cristalina mediante la aplicación del método de las superficies de Hirshfeld [55, 63]. Adicionalmente, la red de enlaces de hidrogeno intra- e inter- moleculares puede ser analizada a través del análisis de la topología electrónica utilizando la metodología QTAIM. Mediante esta metodología se pueden evaluar los enlaces de hidrogeno localmente, permitiendo así analizar la eficiencia de cada interacción de forma individual; en base al análisis teórico de la densidad electrónica en términos de caminos de enlace, puntos críticos de enlace y la integración de cuencas atómicas [64, 65].

1.2 GUANIDINAS

Los compuestos que presentan en su estructura la funcionalidad CN_3 son conocidos como guanidinas. Esta familia está relacionada con las ureas mediante el reemplazo formal del oxígeno del $C=O$ por un nitrógeno, $C=N$. En la Figura 1.8 se presenta la guanidina más simple, con fórmula $HN=C(NH_2)_2$. Los hidrógenos de la guanidina pueden ser reemplazados por radicales alquilo, arilos o acilos, para formar guanidinas sustituidas.

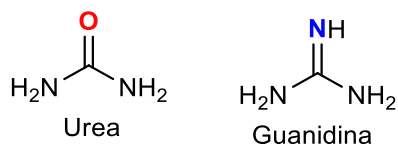


Figura 1.8. Estructuras moleculares esquemáticas de urea y guanidina

Las guanidinas son una clase importante de compuestos debido a su estabilidad termodinámica y a su alta basicidad ($\text{pK}_a = 13,6$), cercana a la de los iones hidroxilo, siendo más básicas que otros compuestos nitrogenados como las piridinas, aminas, imidinas y diiminas. La estabilidad y basicidad de las guanidinas es atribuida a la estabilidad de resonancia de su ácido conjugado $[\text{RNHC}(\text{NH}_2)_2]^+$, promovida por la deslocalización de los electrones π a través de los enlaces carbono-nitrógeno de la unidad CN_3 (ver Figura 1.9) [66, 67].

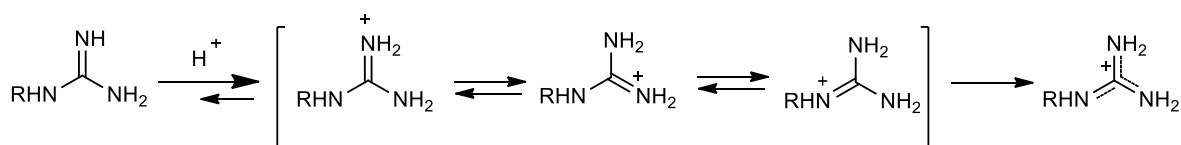


Figura 1.9. Resonancia del ácido guanidinio.

La primera guanidina fue obtenida por medio de la degradación oxidativa de la purina guanina (2-amino-6-oxo-purina) [68], esta última originalmente aislada del guano peruano, tal como se muestra en la reacción de la Figura 1.10.

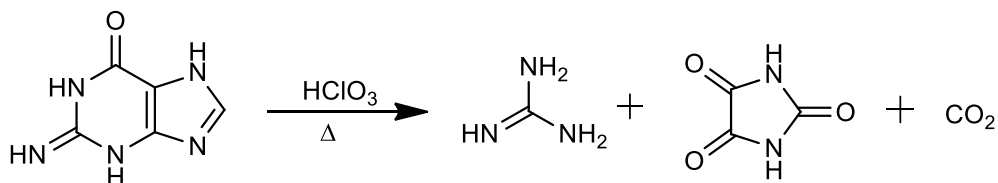


Figura 1.10. Degradación de guanina para obtención de guanidina.

Las guanidinas se encuentran en productos naturales y son compuestos importantes en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos. Estos compuestos de naturaleza orgánica poseen una amplia variedad de actividades biológicas [69-71], entre las que se destaca su acción antibacteriana y antifúngica [9, 35, 72, 73] frente a diferentes cepas Gram positivas y Gram negativas. También se conocen como antagonistas de los receptores 5-HT_{2B} y 5-HT_7 (receptores que están involucrados en el desencadenamiento de los dolores asociados a migraña), como es el caso del compuesto N-(9-hidroxi-9H-fluoreno-2-carbonil)guanidina, perteneciente a la familia de los fluoreno 2-carbonil guanidina [74], el cual presenta la capacidad de inhibición de estos dos receptores. Las guanidinas han sido empleadas igualmente como inhibidores enzimáticos [75] y en la síntesis de polímeros de

guanidinas modificadas con actividad antimicrobiana [76]. También se conocen propiedades anticancerígenas y anti-VIH de derivados de guanidinas [70]. Los complejos de coordinación formados por ligantes de guanidinas también presentan interesantes propiedades bioactivas, entre las que se destacan compuestos con actividad anticancerígena [77-80], inhibición enzimática [81], antimicrobianas [9], antiparasitaria [81] y antioxidante [35].

Las guanidinas han sido ampliamente usadas en química orgánica [82, 83], en química de coordinación [84, 85] y en fisicoquímica. Se han utilizado para el diseño de catalizadores quirales, esto debido a su alta capacidad catalítica y enantioselectiva originada al activar el sustrato mediante un modo único de formación de un doble enlace de hidrogeno, y también son utilizados para la funcionalización de nanopartículas. Ambas aplicaciones son de gran interés en el área de la organocatálisis y en el transporte y liberación de fármacos [66, 86-89]. En el trabajo realizado por Guodong et al. [66], se reporta el uso de guanidina para funcionalizar nanopartículas de sílice (SiNPs-guanidina). Estas SiNPs fueron probadas como catalizadores en la reacción de Henry, promoviendo una alta conversión, disminución en el tiempo de reacción y reutilización del catalizador, sin una disminución abrupta de la actividad. Han sido probadas también en la formación de nanopartículas magnéticas de Fe₃O₄@SiO₂-guanidina, y aplicación sintética en la reacción de Michael. Algunas de estas nanopartículas de sílice modificadas con guanidina podrían utilizarse para el diagnóstico de enfermedades, detección de fluorescencia, imágenes de células, transporte y liberación de fármacos [87].

1.2.1 Síntesis de guanidinas

En la literatura se reportan dos métodos generales para la obtención de compuestos del tipo guanidinas: i) el método de guanilación (para guanidinas) y ii) el método de guanidinilación (para guanidinas sustituidas) [90]. La guanilación involucra la reacción de una amina nucleofílica con una especie electrofílica de tipo amidinas o carbodiimina para producir la guanidina mediante la incorporación del grupo guanil -C(=NH)NH₂ a una amina. Por su parte, en el método de guanidinilación se introduce al fragmento guanidino, -NH(C=NH)NH₂, un resto alquílico, utilizando un haluro de alquilo o alcohol correspondiente. Ambos métodos se presentan de manera esquemática en la Figura 1.11. En este apartado se centra la atención en reacciones de guanilación.

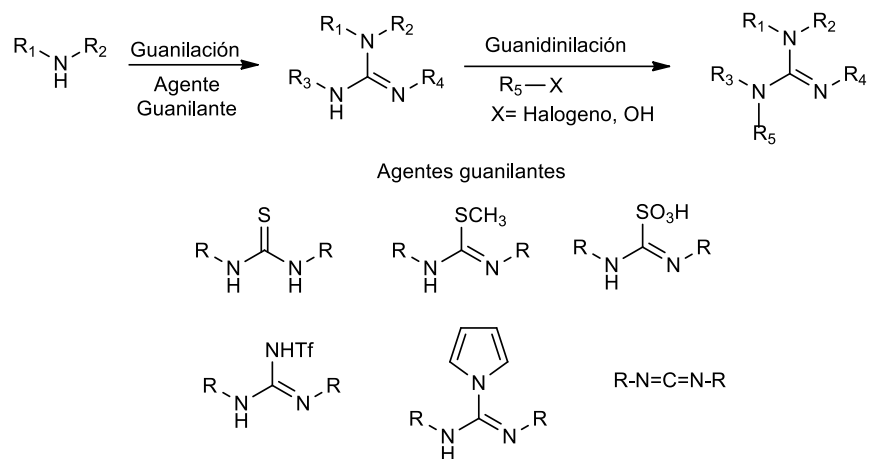


Figura 1.11. Métodos principales de obtención de guanidinas sustituidas.

Las tioureas son compuestos ampliamente utilizados para la obtención de derivados de guanidinas, esto debido a la variedad de productos que es posible obtener cambiando los grupos R de las tioureas. La obtención de guanidinas a partir de tioureas consiste en la reacción de una amina con una tiourea sustituida, transcurriendo a través de la generación *in situ* del intermediario carbodiimida. Los procesos de síntesis de guanidinas a partir de tioureas generalmente conllevan algunos inconvenientes asociados, entre ellos, bajos rendimientos, largos tiempos de reacción, procesos de purificación complejos y en algunos casos, la necesidad de incorporar grupos protectores de grupos funcionales. Con el fin de superar tales inconvenientes se han desarrollado varias metodologías sintéticas. Una de esta metodología consiste en obtener guanidinas protegidas a partir de N,N'-di-(ter-butoxicarbonil)tiourea en presencia de HgCl_2 , en medio básico y utilizando como solvente DMF [91], reportándose así buenos rendimientos. Las condiciones generales de esta reacción se muestran en la Figura 1.12.

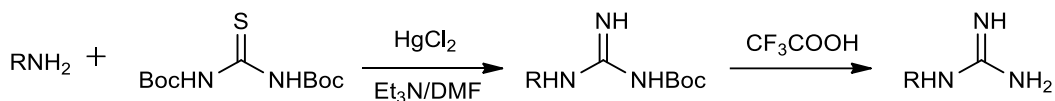


Figura 1.12. Obtención de guanidinas protegidas con bis-boc

Con el fin de eliminar los procesos de protección y desprotección en la obtención de guanidinas, Cunha et al. [92] reportaron la guanilación de N-benzoil-tioureas promovida por HgCl_2 . En dicho procedimiento se presenta el grupo benzoilo como un activador para la reacción de guanilación, eliminando así los pasos de protección y desprotección de grupos funcionales y abriendo la posibilidad de obtener una amplia variedad de guanidinas sustituidas con grupos de diferente naturaleza electrónica: neutros, aceptores y dadores de electrones. Un esquema de la reacción

desarrollada por Cunha es mostrado en la Figura 1.13. La fuerza impulsora de la reacción parece ser la formación de HgS, un sólido altamente insoluble, como producto de reacción.

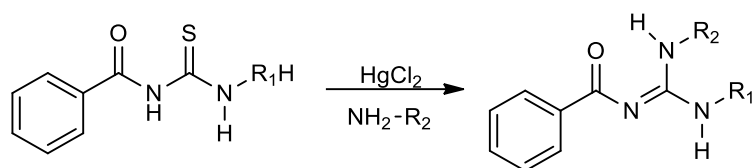


Figura 1.13. Síntesis de guanidinas utilizando como activador el grupo N-benzilo.

A fin de evitar el uso de sales de mercurio, Cunha et al. [93] también propusieron como alternativa el uso de sales de bismuto, como el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, con resultados similares a los reportados usando HgCl_2 .

Otro procedimiento de síntesis de guanidinas incluye el método propuesto por Shaw y colaboradores [94], el cual no necesita un activador electrofílico, usando como promotor de la reacción el compuesto 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina. La síntesis propuesta consta de dos pasos, los cuales son esquematizados en la Figura 1.14.

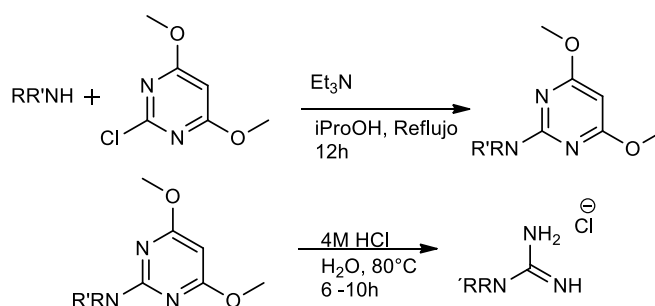


Figura 1.14. Síntesis de sales de clorhidrato de N-alkil guanidinio en condiciones de escisión del anillo

La síntesis de trifilil – guanidinas di y tri sustituidas puede llevarse a cabo en reacción one – pot, entre el isotiocianato y una amina en medio básico [95] en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (Figura 1.15)

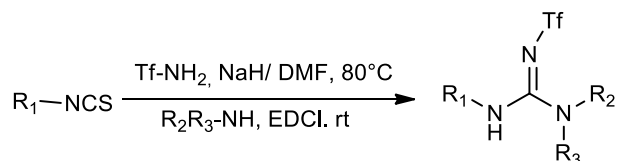


Figura 1.15. Síntesis de trifilil-guanidinas con EDCI.

Otro tipo de procedimiento sintético de guanidinas usa la carboxilamida soportada en polímeros como agente activante para N,N'-bis(*tert*-butoxicarbomil)tiourea y trisamina soportada en polímero como eliminador [96]. La reacción es llevada a cabo en presencia de CH_2Cl_2 , obteniendo

altos rendimientos y evitando pasar por procesos tediosos de purificación. Un esquema de este proceso de síntesis se presenta en la Figura 1.16.

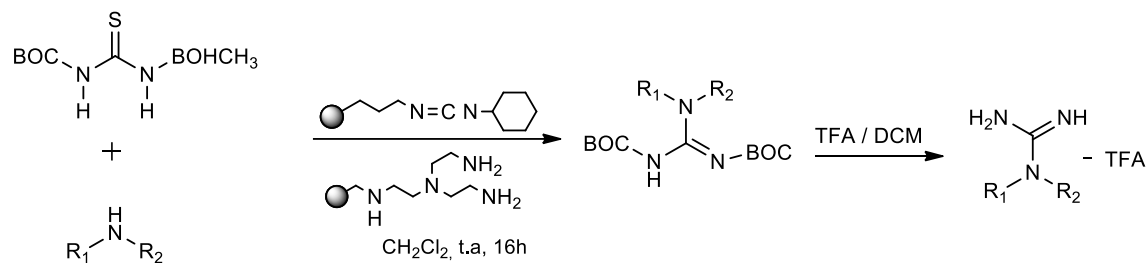


Figura 1.16. Síntesis – purificación one-pot de guanidinas desprotegidas.

La síntesis asistida por ultrasonido ha sido otro procedimiento propuesto para la obtención de derivados de guanidina, por ejemplo, la reacción activada por ultrasonido entre una tiourea 1,2-disustituida y una amina primaria aromática, acompañada de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (TCT), trifenilfosfina (PPh₃) y Na₂CO₃, en condiciones de baja cantidad de solvente, dando como resultado una alta y rápida conversión de tioureas 1,2-disustituidas con aminas aromáticas en guanidinas [97], tal como se muestra en la Figura 1.17.

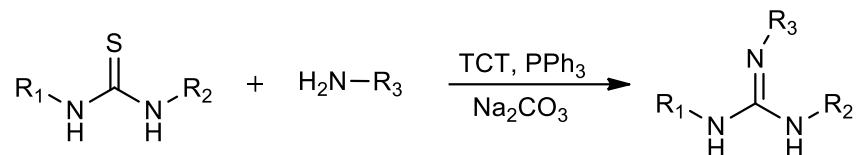


Figura 1.17. Síntesis de tioureas asistida por ultrasonido.

Otro método de síntesis utilizado para la obtención de guanidinas es mediante el acoplamiento de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, EDCl y como agente de desprotección Me₃SiBr [98], según la reacción que se presenta en la Figura 1.18.

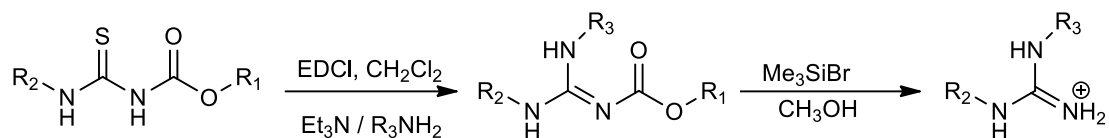


Figura 1.18. Síntesis de guanidinas mediante acoplamiento EDCL y agente desprotector Me₃SiBr

A pesar de los esfuerzos por encontrar una metodología que permita prescindir del uso de HgCl₂ para la desulfuración de tioureas, éste sigue siendo el método más utilizado para la obtención de guanidinas sustituidas [9, 73, 99]. Para la preparación de las moléculas estudiadas en el presente trabajo de Tesis, se intentaron varias de las opciones antes señaladas, no obstante, el método que

presentó mejores resultados fue el procedimiento que utiliza HgCl_2 como agente secuestrante de azufre.

1.2.2 Características estructurales

Una de las características estructurales de las guanidinas de acilo sustituidas es la presencia de un enlace intramolecular $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ en el fragmento $-\text{C}(\text{O})\text{N}=\text{C}-(\text{NH}-)(\text{NH}-)$, ver Figura 1.19. Esta interacción favorece la formación del pseudo-anillo de seis miembros, produciendo una fuerte deslocalización electrónica que induce a que la planaridad del grupo guanidina se extienda también a este fragmento. Como resultado de esta interacción, los valores de distancia de enlace C-N son menores a la distancia típica de un enlace simple C-N y los ángulos de torsión entre los átomos que conforman el fragmento $\text{O-C-N}_1\text{-C}$, $\text{N}_2\text{-C-N}_1\text{-C}$ y $\text{N}_3\text{-C-N}_1\text{-C}$ muestran valores cercanos a 0° o 180° , característicos de la coplanaridad entre el grupo carbonilo y el fragmento guanidina [35, 73, 78, 81, 92]. También se han reportado casos donde la sustitución de los hidrógenos del N_2 por radicales alquilo conduce a la ausencia del enlace intramolecular que forma el pseudo-anillo de seis miembros, desfavoreciéndose así la coplanaridad de los grupos $\text{C}=\text{O}$ y $\text{C}=\text{N}$ [100].

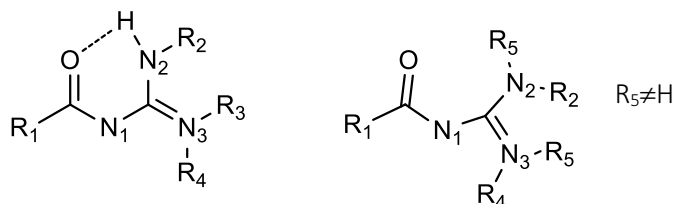


Figura 1.19. Estructura general de guanidinas sustituidas.

1.3 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS COMPUESTOS QUE CONTIENEN LA FUNCIONALIDAD

AMIDA

La presencia del grupo acilo como sustituyente a los átomos de nitrógeno, tanto en tioureas como en guanidinas de acilo, implica la presencia de un enlace amida en el núcleo estructural central de estas especies. Las amidas sustituidas por grupos adamantilo han sido escasamente estudiadas, por lo que resultó interesante también profundizar en las propiedades estructurales y espectroscópicas de este subconjunto de amidas. En este apartado, se presentará una introducción general breve dedicada al enlace amida y su relación con aspectos estructurales y conformacionales que serán de utilidad en el estudio de derivados amidas obtenidas en el desarrollo de este trabajo.

Como es bien sabido, las amidas son compuestos derivados de los ácidos carboxílicos que contienen la funcionalidad $\text{R-C}(\text{O})\text{-NHR}$. Las amidas pueden ser también descritas como acil derivados

de amoniaco o de aminas primarias. Generalmente las amidas son obtenidas de la reacción de un ácido carboxílico con una amina, esta metodología se muestra en el esquema de la Figura 1.20.

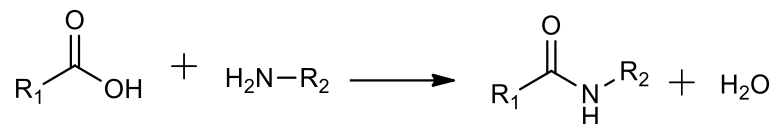


Figura 1.20. Esquema general para obtención de amidas a partir de ácidos.

Las amidas primarias (sin sustituyentes) y secundarias (con sustituyente sobre el átomo de nitrógeno), pueden formar fuertes enlaces de hidrogeno intermoleculares, lo que conlleva a altos puntos de fusión y puntos de ebullición, mientras que las amidas terciarias tienen en general punto de fusión y ebullición más bajos, debido a la ausencia de estas interacciones. La deslocalización electrónica confiere a las amidas un carácter polar, a causa de ello, el enlace intermolecular $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ presenta un componente electrostático que lo hace relativamente fuerte.

El enlace amida tiende a presentar una configuración plana conferida especialmente por los efectos de resonancia. Aquellas amidas con cierta distorsión no planares han sido clasificadas en tres clases: amina retorcida (twisted amides) **A**, amidas N-piramidalizadas **B**, y amidas N-piramidalizadas torcidas **C** (ver Figura 1.21). Las amidas **A** son caracterizadas por un ángulo diedro diferente de cero entre el plano del $\text{C}=\text{O}$ y el plano de NR_2R_3 , dando como resultado una estructura no planar; las amidas **B** tienen una desviación significativa de una estructura trigonal plana para adquirir una estructura piramidalizada similar a sp^3 para el nitrógeno amídico y la amida **C** presenta las características tanto de las amidas **A** como **B** [101].

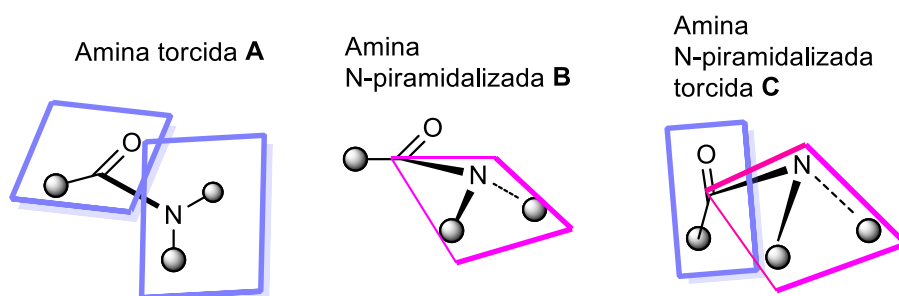


Figura 1.21. Tipos de amidas no planares.

El grupo funcional amida es de gran interés bioquímico, ya que forma parte del esqueleto estructural de macromoléculas biológicas como péptidos, enzimas y proteínas [102, 103]. Este grupo es caracterizado por su conocido enlace rotacional C-N, la coplanaridad de los átomos involucrados y la corta longitud del enlace C-N [104, 105] (Figura 1.22), así como el corrimiento hacia el rojo de la

frecuencia de estiramiento del modo vibracional ν (C=O) y la estabilidad frente a los ataques nucleofílicos [106, 107].

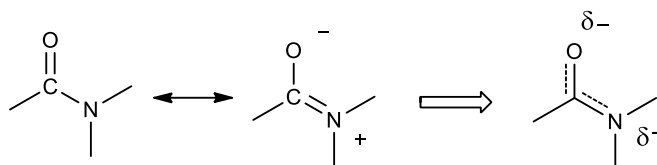


Figura 1.22. Estructuras resonantes de amida.

Los derivados de amidas están involucrados en procesos enzimáticos, procesos de protección inmunitaria, soporte mecánico, entre otros [102]. El grupo amida forma parte de una gran variedad de compuestos con actividad biológica, de productos farmacéuticos, biológicos y polímeros [102]. Presentan actividades como anticancerígena [108-115], antitumoral [116-119], antihipertensiva [120], antiinflamatoria [121-123], analgésica [124], antiviral [108, 125, 126], anti-VIH [125, 127], antimicrobiana [118, 128-131], pesticida [132], antifúngica [133-136], antituberculosis [137, 138], y como agente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [139], y la enfermedad de Parkinson [140]. Como ejemplo reciente encontramos la oleoiletanolamida, una amida lipídica que ha sido evaluada recientemente como un posible fármaco para manejar algunos efectos de la infección causada por el virus SARS-CoV-2 [141].

La importancia de las amidas no se limita a aplicaciones biológicas, encontrándose reportes en varios campos de la química. Por ejemplo, las amidas son ampliamente utilizadas como ligandos en química de coordinación, debido a su habilidad coordinante con diversos iones metálicos tales como: Pb^{2+} [142], Cu^{2+} [143-145], Gd^{3+} [146], Eu^{3+} [146], Ni^{2+} [147, 148], Ir^{3+} [149], Sn^{2+} [150], Ge^{2+} [150]. También han sido usadas para la eliminación de iones pesados, como es el caso de la celulosa funcionalizada con grupos amida, un material altamente eficiente para la remoción de contaminantes de medios acuosos [151]. Las amidas también han sido utilizadas para la obtención de catalizadores [152, 153], y surfactantes [154]; además el grupo amida es utilizado en la síntesis de polímeros, aprovechando la capacidad de formar enlaces de hidrogeno intermoleculares que favorecen la cristalización y ayudan a mejorar la estabilidad térmica del material [107, 155-157]. Algunas sales de amidas (PA24S) han sido usadas para la obtención de compuestos luminiscentes con potencial aplicación en diagnósticos médicos, con importancia en el monitoreo de imágenes y detección de iones de Cu^{2+} [158].

1.4 OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

Objetivo general: Sintetizar y caracterizar nuevos compuestos pertenecientes a las familias de las tioureas y guanidinas, con el fin de conocer las propiedades estructurales y conformacionales de estas especies.

Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar y purificar compuestos de las familias de ureas, tioureas y guanidinas de acilo que correspondan a especies nóveles.
- ✓ Caracterizar las sustancias sintetizadas mediante métodos espectroscópicos, físicos y químicos.
- ✓ Estudiar las propiedades vibracionales, conformacionales y estructurales de las moléculas sintetizadas.

REFERENCIAS

1. Wöhler, F., *Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs*. Annalen der Physik, 1828. **88**(2): p. 253-256.
2. So, H., et al., *A thiourea-based fluorescent chemosensor for bioimaging hypochlorite*. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 2020. **89**: p. 436-441.
3. Karimi, F., M. Yarie, and M.A. Zolfigol, *Fe₃O₄@SiO₂@(CH₂)₃-urea-thiourea: A novel hydrogen-bonding and reusable catalyst for the construction of bipyridine-5-carbonitriles via a cooperative vinylogous anomeric based oxidation*. Molecular Catalysis, 2020. **497**: p. 111201.
4. Rončák, R., et al., *Novel carbohydrate-based thioureas as organocatalysts for asymmetric michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins*. Tetrahedron, 2020. **76**(30): p. 131339.
5. Guo, X.-y., et al., *Stepwise extraction of gold and silver from refractory gold concentrate calcine by thiourea*. Hydrometallurgy, 2020. **194**: p. 105330.
6. Saeed, A., U. Flörke, and M.F. Erben, *A review on the chemistry, coordination, structure and biological properties of 1-(acyl/aryl)-3-(substituted) thioureas*. Journal of Sulfur Chemistry, 2014. **35**(3): p. 318-355.
7. Saeed, A., et al., *Recent developments in chemistry, coordination, structure and biological aspects of 1-(acyl/aryl)-3-(substituted) thioureas*. Research on Chemical Intermediates, 2017. **43**(5): p. 3053-3093.
8. Saeed, A., et al., *Current developments in chemistry, coordination, structure and biological aspects of 1-(acyl/aryl)-3-(substituted)thioureas: advances Continue ...* Journal of Sulfur Chemistry, 2019. **40**(3): p. 312-350.
9. Saeed, A., et al., *Novel Guanidine Compound against Multidrug-Resistant Cystic Fibrosis-Associated Bacterial Species*. Molecules, 2018. **23**(5).
10. Aamer Saeed Bhatti, et al., *ANTIBACTERIAL GUANIDINE DERIVATIVES*, in *R105675A1;US10857110B2;WO2018029618A1*. 2017.
11. Zhou, Y. and H. Heimgartner, *Selenium-Containing Heterocycles from Isoselenocyanates: Synthesis of 1,2,3-Selenadiazole Derivatives*. Helv. Chim. Acta, 2000. **83**(3): p. 539-553.
12. Schwade, V.D., et al., *Oxidorhenium(V) Complexes with Benzoylselenoureas*. Eur. J. Inorg. Chem., 2014. **2014**(11): p. 1949-1954.
13. Weber, G., J. Hartung, and L. Beyer, *N-[thio(seleno)carbamoyl] benzimidoylchloride aus N-benzoylthio(seleno)harnstoffen und thiophosgen*. Tetrahedron Letters, 1988. **29**(28): p. 3475-3476.
14. Bredenkamp, A., X. Zeng, and F. Mohr, *Metal complexes of an N-selenocarbamoyl benzamide*. Polyhedron, 2012. **33**(1): p. 107-113.
15. Gallenkamp, D., et al., *Synthesis and structures of gold(I) phosphine complexes containing monoanionic selenocarbamate ester ligands*. J. Organomet. Chem., 2009. **694**(15): p. 2380-2385.

16. Bippus, P., et al., *Cyclohexanone selenosemicarbazone: A convenient starting material for the preparation of functionalised selenosemicarbazones and their Pt and Pd complexes*. J. Organomet. Chem., 2010. **695**(12-13): p. 1657-1662.
17. Molter, A. and F. Mohr, *Indium(iii), antimony(iii) and bismuth(iii) dihalide complexes with tridentate, anionic thio- and selenosemicarbazone ligands*. Dalton Trans., 2011. **40**(14): p. 3754-3758.
18. Murru, S., et al., *A convenient one-pot synthesis of thiazol-2-imines: application in the construction of pifithrin analogues*. Tetrahedron, 2008. **64**(8): p. 1931-1942.
19. Saeed, A., U. Flörke, and M.F. Erben, *A review on the chemistry, coordination, structure and biological properties of 1-(acyl/aroyl)-3-(substituted) thioureas*. J. Sulfur Chem., 2014. **35**(3): p. 318-355.
20. Guang-yi, L., et al., *Improving copper flotation recovery from a refractory copper porphyry ore by using ethoxycarbonyl thiourea as a collector*. Miner. Eng., 2011. **24**(8): p. 817-824.
21. Otazo-Sanchez, E., et al., *Aroylthioureas: new organic ionophores for heavy-metal ion selective electrodes*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 2001(11): p. 2211-2218.
22. Wilson, D., et al., *Lead(II) ion selective electrodes with PVC membranes based on two bis-thioureas as ionophores: 1,3-bis(N'-benzoylthioureido)benzene and 1,3-bis(N'-furoylthioureido)benzene*. J. Hazard. Mater., 2010. **181**(1-3): p. 140-146.
23. Khairul, W.M., et al., *Structural study of a novel acetylde-thiourea derivative and its evaluation as a detector of benzene*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1139**: p. 353-361.
24. Gale, P.A., S.E. García-Garrido, and J. Garric, *Anion receptors based on organic frameworks: highlights from 2005 and 2006*. Chem. Soc. Rev., 2008. **37**: p. 151-190.
25. Doyle, A.G. and E.N. Jacobsen, *Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis*. Chem. Rev., 2007. **107**(12): p. 5713-5743.
26. Boiocchi, M., et al., *Nature of Urea-Fluoride Interaction: Incipient and Definitive Proton Transfer*. J. Am. Chem. Soc., 2004. **126**(50): p. 16507-16514.
27. Bonizzoni, M., et al., *(Benzylideneamino)thioureas – Chromogenic Interactions with Anions and N–H Deprotonation*. Eur. J. Org. Chem., 2006. **2006**(16): p. 3567-3574.
28. Sert, Y., et al., *Molecular docking, Hirshfeld surface analysis and spectroscopic investigations of 1-(adamantan-1-yl)-3-(4-fluorophenyl)thiourea: A potential bioactive agent*. Chemical Physics Letters, 2019. **735**: p. 136762.
29. Fattah, T.A., et al., *3-Aminobenzenesulfonamides incorporating acylthiourea moieties selectively inhibit the tumor-associated carbonic anhydrase isoform IX over the off-target isoforms I, II and IV*. Bioorganic Chemistry, 2019. **82**: p. 123-128.
30. Liu, W., et al., *Design and synthesis of thiourea derivatives containing a benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine moiety as potential antitumor and anti-inflammatory agents*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012. **22**(8): p. 2701-2704.
31. Khan, M.R., et al., *Solution-phase microwave assisted parallel synthesis, biological evaluation and in silico docking studies of 2-chlorobenzoyl thioureas derivatives*. Journal of Molecular Structure, 2018. **1164**: p. 354-362.
32. Burmistrov, V., et al., *Adamantyl thioureas as soluble epoxide hydrolase inhibitors*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2018. **28**(13): p. 2302-2313.

33. Larik, F.A., et al., *Investigation on the effect of alkyl chain linked mono-thioureas as Jack bean urease inhibitors, SAR, pharmacokinetics ADMET parameters and molecular docking studies*. Bioorganic Chemistry, 2019. **86**: p. 473-481.
34. Larik, F.A., et al., *New cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: Structure activity relationship, kinetics and molecular docking studies of 1-butanoyl-3-arylthiourea derivatives*. International Journal of Biological Macromolecules, 2018. **116**: p. 144-150.
35. Ullah, W., et al., *Synthesis and structure elucidation of fluoro substituted guanidines as potential therapeutic agents*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1143**: p. 288-293.
36. Bogdanov, A.V., et al., *Isatin derivatives bearing a fluorine atom. Part 1: Synthesis, hemotoxicity and antimicrobial activity evaluation of fluoro-benzylated water-soluble pyridinium isatin-3-acylhydrazones*. Journal of Fluorine Chemistry, 2019. **227**: p. 109345.
37. Welch, J.T., *Tetrahedron report number 221: Advances in the preparation of biologically active organofluorine compounds*. Tetrahedron, 1987. **43**(14): p. 3123-3197.
38. Mei, H., et al., *Applications of fluorine-containing amino acids for drug design*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2020. **186**: p. 111826.
39. Mei, H., et al., *Fluorine-containing drugs approved by the FDA in 2019*. Chinese Chemical Letters, 2020.
40. McClinton, M.A. and D.A. McClinton, *Trifluoromethylations and related reactions in organic chemistry*. Tetrahedron, 1992. **48**(32): p. 6555-6666.
41. Smart, B.E., *Fluorine substituent effects (on bioactivity)*. Journal of Fluorine Chemistry, 2001. **109**(1): p. 3-11.
42. Wanka, L., K. Iqbal, and P.R. Schreiner, *The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives*. Chem Rev, 2013. **113**(5): p. 3516-604.
43. Lamoureux, G. and G. Artavia, *Use of the adamantane structure in medicinal chemistry*. Curr Med Chem, 2010. **17**(26): p. 2967-78.
44. Liu, J., et al., *The many faces of the adamantyl group in drug design*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2011. **46**(6): p. 1949-1963.
45. Jasys, V.J., et al., *Preparation of Fluoroadamantane Acids and Amines: Impact of Bridgehead Fluorine Substitution on the Solution- and Solid-State Properties of Functionalized Adamantanes*. Journal of the American Chemical Society, 2000. **122**(3): p. 466-473.
46. Douglass, I.B. and F.B. Dains, *Some Derivatives of Benzoyl and Furoyl Isothiocyanates and their Use in Synthesizing Heterocyclic Compounds¹*. Journal of the American Chemical Society, 1934. **56**(3): p. 719-721.
47. Okuniewski, A., J. Chojnacki, and B. Becker, *3,3'-Dibenzoyl-1,1'-dibenzyl-1,1'-(ethane-1,2-di-yl)-dithio-urea*. Acta crystallographica. Section E, Structure reports online, 2012. **68**(Pt 3): p. o619-o620.
48. Du, H., et al., *N-[(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)carbon-yl]-N'-(4-hydroxy-phen-yl)thio-urea*. Acta crystallographica. Section E, Structure reports online, 2008. **64**(Pt 8): p. o1404-o1404.
49. Saeed, A. and U. Flörke, *1-(3-Methoxy-phen-yl)-3-(4-methyl-benzoyl)thio-urea*. Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 2007. **63**: p. o3695.

50. Estévez-Hernández, O. and J. Duque, *1-furoiltiureas 3-monosustituidas y 3,3-disustituidas: coordinacion del cadmio y aplicaciones analiticas*. Revista Cubana de Química, 2010. **22**: p. 19+.
51. Saeed, A., U. Flörke, and M.F. Erben, *The role of substituents in the molecular and crystal structure of 1-(adamantane-1-carbonyl)-3-(mono)- and 3,3-(di) substituted thioureas*. Journal of Molecular Structure, 2014. **1065-1066**: p. 150-159.
52. Štrukil, V., *Mechanochemical synthesis of thioureas, ureas and guanidines*. Beilstein journal of organic chemistry, 2017. **13**: p. 1828-1849.
53. Pérez, H., et al., *N-Benzoyl-N',N'-dimethylthiourea*. Acta Crystallogr. E, 2011. **67**(3): p. o647.
54. Mohr, F., *Old Selenium Heterocycles Revisited: Synthesis, Spectroscopic, and Structural Characterization of N-Acyl-1,3-selenazol-2(3H)-imines and 5-Acyl-1,3-selenazol-2-amines from Acylselenourea Derivatives*. J. Heterocyclic Chem., 2014. **51**(5): p. 1435-1441.
55. Pérez, H., et al., *Probing the relationships between molecular conformation and intermolecular contacts in N,N-dibenzyl-N'-(furan-2-carbonyl)thiourea*. Acta Crystallogr. C, 2012. **68**(1): p. o19-o22.
56. McBride, M.T., T.-J.M. Luo, and G.T.R. Palmore, *Hydrogen-Bonding Interactions in Crystalline Solids of Cyclic Thioureas*. Crystal Growth & Design, 2001. **1**(1): p. 39-46.
57. Pérez, H., et al., *Synthesis, characterization, and crystal structure of Ni(II) and Cu(II) complexes with N-furoyl-N''-diethylthiourea: antifungal activity*. J. Coord. Chem., 2011. **64**(16): p. 2890-2898.
58. Saeed, A., et al., *Vibrational spectra and molecular structure of isomeric 1-(adamantan-1-ylcarbonyl)-3-(dichlorophenyl)thioureas*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1129**: p. 283-291.
59. Il'in, M.V., et al., *A one-pot route to N-acyl ureas: a formal four-component hydrolytic reaction involving aminonitrones and isocyanide dibromides*. New Journal of Chemistry, 2020. **44**(4): p. 1253-1262.
60. Gómez Castaño, J., et al., *Vibrational spectra, conformational properties and argon matrix photochemistry of diacetyl diselenide, CH₃C(O)Se₂C(O)CH₃*. Journal of Physical Organic Chemistry, 2016. **29**: p. 636.
61. Cairo, R.R., et al., *Understanding the conformational changes and molecular structure of furoyl thioureas upon substitution*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2017. **176**: p. 8-17.
62. Saeed, A., et al., *Supramolecular self-assembly of a coumarine-based acylthiourea synthon directed by π -stacking interactions: Crystal structure and Hirshfeld surface analysis*. Journal of Molecular Structure, 2016. **1111**: p. 76-83.
63. Nossa González, D.L., et al., *Conformational and crystal structure of acyl thiourea compounds: The case of the simple (2,2-dimethyl-propionyl) thiourea derivative*. Journal of Molecular Structure, 2020. **1215**: p. 128227.
64. Simo, C., et al., *The "hydrazinoturn" hydrogen bonding network in hydrazinopeptides and aza- β -peptides as probed by an AIM topological analysis of the electronic density*. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 2008. **869**(1): p. 41-46.

65. Dos Santos, L.H.R., *Applications of charge-density analysis to the rational design of molecular materials: A mini review on how to engineer optical or magnetic crystals*. Journal of Molecular Structure, 2020. **1203**: p. 127431.
66. Guodong, F., et al., *One-pot synthesis and application of novel amino-functionalized silica nanoparticles using guanidine as amino group*. New Journal of Chemistry, 2016. **40**(10): p. 8444-8450.
67. Gund, P., *Guanidine, trimethylenemethane, and "Y-delocalization." Can acyclic compounds have "aromatic" stability?* Journal of Chemical Education, 1972. **49**(2): p. 100.
68. Strecker, A., *Untersuchungen über die chemischen Beziehungen zwischen Guanin, Xanthin, Theobromin, Caffein und Kreatinin*. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1861. **118**(2): p. 151-177.
69. Sączewski, F. and Ł. Balewski, *Biological activities of guanidine compounds*. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2009. **19**(10): p. 1417-1448.
70. Rauf, M.K., D. Imtiaz ud, and A. Badshah, *Novel approaches to screening guanidine derivatives*. Expert Opinion on Drug Discovery, 2014. **9**(1): p. 39-53.
71. Sączewski, F. and Ł. Balewski, *Biological activities of guanidine compounds, 2008 – 2012 update*. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2013. **23**(8): p. 965-995.
72. Spivak, A.Y., et al., *Antimicrobial properties of amine- and guanidine-functionalized derivatives of betulinic, ursolic and oleanolic acids: Synthesis and structure/activity evaluation*. Steroids, 2020. **154**: p. 108530.
73. Said, M., et al., *Synthesis, structural characterization and antibacterial studies of trisubstituted guanidines and their copper(II) complexes*. Inorganica Chimica Acta, 2015. **434**: p. 7-13.
74. Moritomo, A., et al., *Synthesis and structure–activity relationships of new carbonyl guanidine derivatives as novel dual 5-HT_{2B} and 5-HT₇ receptor antagonists*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013. **21**(24): p. 7841-7852.
75. Gholivand, K., et al., *Synthesis, crystal structure, insecticidal activities, molecular docking and QSAR studies of some new phospho guanidines and phospho pyrazines as cholinesterase inhibitors*. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2019. **157**: p. 122-137.
76. Qian, L., et al., *Modified guanidine polymers: Synthesis and antimicrobial mechanism revealed by AFM*. Polymer, 2008. **49**(10): p. 2471-2475.
77. Legin, A.A., et al., *Guanidine platinum(II) complexes: synthesis, in vitro antitumor activity, and DNA interactions*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2014. **133**: p. 33-39.
78. Murtaza, G., et al., *Synthesis, structural characterization and in vitro biological screening of some homoleptic copper(II) complexes with substituted guanidines*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2012. **48**: p. 26-35.
79. Sidoryk, K., et al., *The synthesis of indolo[2,3-b]quinoline derivatives with a guanidine group: Highly selective cytotoxic agents*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2015. **105**: p. 208-219.
80. El-Razek, S.E.A., et al., *Transition metal complexes of a multidentate Schiff base ligand containing guanidine moiety: Synthesis, characterization, anti-cancer effect, and anti-microbial activity*. Journal of Molecular Structure, 2020. **1203**: p. 127381.

81. Murtaza, G., et al., *Urease inhibition and anti-leishmanial assay of substituted benzoylguanidines and their copper(ii) complexes*. Dalton Transactions, 2011. **40**(36): p. 9202-9211.
82. Alizadeh, A., et al., *Determinative role of ring size and substituents in highly selective synthesis of functionalized bicyclic guanidine and tetra substituted thiophene derivatives based on salt adducts afforded by cyclic thioureas and ketene dithioacetal*. Tetrahedron, 2016. **72**(10): p. 1342-1350.
83. Acharya, A.N., J.M. Ostresh, and R.A. Houghten, *Solid-phase synthesis of bis-cyclic guanidines from tripeptides*. Tetrahedron, 2001. **57**(50): p. 9911-9914.
84. Hoffmann, A., et al., *Synthesis and properties of guanidine-pyridine hybridligands and structural characterisation of their mono- and bis(chelated) cobalt complexes*. Inorganica Chimica Acta, 2009. **362**(4): p. 1185-1193.
85. Elumalai, P., N. Thirupathi, and M. Nethaji, *Six-membered [C,N] cyclopalladated sym N,N',N''-tri(4-tolyl)guanidines: Synthesis, reactivity studies and structural aspects*. Journal of Organometallic Chemistry, 2013. **741-742**: p. 141-147.
86. Ahmad, S., et al., *Synthesis of novel chiral guanidine catalyst and its application in the asymmetric Pictet-Spengler reaction*. Catalysis Communications, 2017. **89**: p. 44-47.
87. Mohammadi, P. and H. Sheibani, *Synthesis and characterization of Fe₃O₄@SiO₂ guanidine-poly acrylic acid nanocatalyst and using it for one-pot synthesis of 4H-benzo[b]pyrans and dihydropyrano[c]chromenes in water*. Materials Chemistry and Physics, 2019. **228**: p. 140-146.
88. Gupta, V.K., et al., *Synthesis and characterization of MnO₂/NiO nanocomposites for photocatalysis of tetracycline antibiotic and modification with guanidine for carriers of Caffeic acid phenethyl ester-an anticancer drug*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2017. **174**: p. 235-242.
89. Hosoya, K., M. Odagi, and K. Nagasawa, *Guanidine organocatalysis for enantioselective carbon-heteroatom bond-forming reactions*. Tetrahedron Letters, 2018. **59**(8): p. 687-696.
90. Powell, D.A., P.D. Ramsden, and R.A. Batey, *Phase-Transfer-Catalyzed Alkylation of Guanidines by Alkyl Halides under Biphasic Conditions: A Convenient Protocol for the Synthesis of Highly Functionalized Guanidines*. The Journal of Organic Chemistry, 2003. **68**(6): p. 2300-2309.
91. Kim, K.S. and L. Qian, *Improved method for the preparation of guanidines*. Tetrahedron Letters, 1993. **34**(48): p. 7677-7680.
92. Cunha, S., et al., *Study of N-benzoyl-activation in the HgCl₂-promoted guanylation reaction of thioureas. Synthesis and structural analysis of N-benzoyl-guanidines*. Tetrahedron, 2001. **57**(9): p. 1671-1675.
93. Cunha, S., B.R. de Lima, and A.R. de Souza, *Bismuth nitrate pentahydrate: a new and environmentally benign reagent for guanidylation of N-benzoylthioureas*. Tetrahedron Letters, 2002. **43**(1): p. 49-52.
94. Shaw, J.W., et al., *Using N-substituted-2-amino-4,6-dimethoxypyrimidines in the synthesis of aliphatic guanidines*. Tetrahedron Letters, 2015. **56**(35): p. 4990-4992.

95. Thai, K., C.W. Clement, and M. Gravel, *A simple one-pot synthesis of triflyl guanidines: access to highly substituted electron-poor guanidines*. Tetrahedron Letters, 2009. **50**(47): p. 6540-6542.
96. Guisado, O., S. Martínez, and J.n. Pastor, *A novel, facile methodology for the synthesis of N,N'-bis(tert-butoxycarbonyl)-protected guanidines using polymer-supported carbodiimide*. Tetrahedron Letters, 2002. **43**(39): p. 7105-7109.
97. Pattarawarapan, M., et al., *Ultrasound-assisted synthesis of substituted guanidines from thioureas*. Tetrahedron Letters, 2016. **57**(12): p. 1354-1358.
98. Manimala, J.C. and E.V. Anslyn, *A highly efficient method for the synthesis of guanidinium derivatives*. Tetrahedron Letters, 2002. **43**(4): p. 565-567.
99. Saeed, A., et al., *Synthesis, computational studies and biological evaluation of new 1-acetyl-3-aryl thiourea derivatives as potent cholinesterase inhibitors*. Medicinal Chemistry Research, 2017. **26**(8): p. 1635-1646.
100. Murtaza, G., et al., *2-Benzoyl-1-(2,4-dichloro-phen-yl)-3-phenyl-guanidine*. Acta crystallographica. Section E, Structure reports online, 2009. **65**(Pt 9): p. o2297-o2298.
101. Adachi, S., N. Kumagai, and M. Shibasaki, *Conquering amide planarity: Structural distortion and its hidden reactivity*. Tetrahedron Letters, 2018. **59**(13): p. 1147-1158.
102. Winn, M., et al., *Harnessing and engineering amide bond forming ligases for the synthesis of amides*. Current Opinion in Chemical Biology, 2020. **55**: p. 77-85.
103. Stani, C., et al., *FTIR investigation of the secondary structure of type I collagen: New insight into the amide III band*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2020. **229**: p. 118006.
104. Kemnitz, C.R. and M.J. Loewen, *"Amide resonance" correlates with a breadth of C-N rotation barriers*. J Am Chem Soc, 2007. **129**(9): p. 2521-8.
105. Montaña, J., et al., *INSIGHT INTO THE CONFORMATIONAL SPACE OF N-BENZYL-N-(FURAN-2-YLMETHYL)ACETAMIDE BY NMR SPECTROSCOPY AND DFT CALCULATIONS*. Química Nova, 2020.
106. Kirca, B.K., et al., *Two new benzamides: Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray diffraction, and electronic structure analyses*. Journal of Molecular Structure, 2020. **1203**: p. 127314.
107. Çanakçı, D., *Thermal stability, degradation kinetic and structural characterization of novel aromatic amide compounds*. Journal of Molecular Structure, 2020. **1205**: p. 127645.
108. Li, G., et al., *Novel amides modified rupestonic acid derivatives as anti-influenza virus reagents*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2019. **29**(19): p. 126605.
109. Jovanović, M., et al., *Novel electrophilic amides amenable by the Ugi reaction perturb thioredoxin system via thioredoxin reductase 1 (TrxR1) inhibition: Identification of DVD-445 as a new lead compound for anticancer therapy*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019. **181**: p. 111580.
110. Kongkathip, B., et al., *Synthesis of novel naphthoquinone aliphatic amides and esters and their anticancer evaluation*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013. **60**: p. 271-284.
111. Pradidphol, N., et al., *First synthesis and anticancer activity of novel naphthoquinone amides*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2012. **49**: p. 253-270.

112. Siewert, B., E. Pianowski, and R. Csuk, *Esters and amides of maslinic acid trigger apoptosis in human tumor cells and alter their mode of action with respect to the substitution pattern at C-28*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013. **70**: p. 259-272.
113. Chhikara, B.S., et al., *Fatty acyl amide derivatives of doxorubicin: Synthesis and in vitro anticancer activities*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2011. **46**(6): p. 2037-2042.
114. El-Damasy, A.K., et al., *Design and synthesis of new potent anticancer benzothiazole amides and ureas featuring pyridylamide moiety and possessing dual B-RafV600E and C-Raf kinase inhibitory activities*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016. **115**: p. 201-216.
115. Huang, M.-R., et al., *Structure-guided development of purine amide, hydroxamate, and amidoxime for the inhibition of non-small cell lung cancer*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019. **181**: p. 111551.
116. Xiang, W., et al., *Discovery of amide-bridged pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as tumor targeted classical antifolates with selective uptake by folate receptor α and inhibition of de novo purine nucleotide biosynthesis*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2019. **27**(23): p. 115125.
117. Arsenyan, P., et al., *4-Methyl-1,2,3-selenadiazole-5-carboxylic acid amides: Antitumor action and cytotoxic effect correlation*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2007. **42**(5): p. 635-640.
118. Lal, K., et al., *Design, synthesis, antimicrobial evaluation and docking studies of urea-triazole-amide hybrids*. Journal of Molecular Structure, 2020. **1215**: p. 128234.
119. Song, J., et al., *Discovery of tertiary amide derivatives incorporating benzothiazole moiety as anti-gastric cancer agents in vitro via inhibiting tubulin polymerization and activating the Hippo signaling pathway*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2020. **203**: p. 112618.
120. García, G., et al., *New losartan-hydrocaffeic acid hybrids as antihypertensive-antioxidant dual drugs: Ester, amide and amine linkers*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2012. **50**: p. 90-101.
121. Bai, R., et al., *Anti-inflammatory hybrids of secondary amines and amide-sulfamide derivatives*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2018. **150**: p. 195-205.
122. Sharma, M. and S.M. Ray, *Synthesis and biological evaluation of amide derivatives of (5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)acetic acid as anti-inflammatory agents with reduced gastrointestinal ulcerogenicity*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2008. **43**(10): p. 2092-2102.
123. Zhang, Z., et al., *Design, synthesis and anti-inflammatory evaluation of 3-amide benzoic acid derivatives as novel P2Y14 receptor antagonists*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019. **181**: p. 111564.
124. Teresa Cocco, M., et al., *Synthesis of ibuprofen heterocyclic amides and investigation of their analgesic and toxicological properties*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2003. **38**(5): p. 513-518.
125. Peese, K.M., et al., *Heterocycle amide isosteres: An approach to overcoming resistance for HIV-1 integrase strand transfer inhibitors*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2020. **30**(3): p. 126784.

126. Hao, L.-h., et al., *Synthesis and antiviral activity of substituted bisaryl amide compounds as novel influenza virus inhibitors*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2012. **55**: p. 117-124.
127. Sonar, V.P., et al., *Natural product-inspired esters and amides of ferulic and caffeic acid as dual inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2017. **130**: p. 248-260.
128. Xu, S., et al., *Design and synthesis of biaryloxazolidinone derivatives containing amide or acrylamide moiety as novel antibacterial agents against Gram-positive bacteria*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2019. **29**(23): p. 126747.
129. Paulsen, M.H., et al., *Antimicrobial activity of amphipathic α,α -disubstituted β -amino amide derivatives against ESBL – CARBA producing multi-resistant bacteria; effect of halogenation, lipophilicity and cationic character*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019. **183**: p. 111671.
130. Stoykova, B., et al., *Ultrasound-assisted green bromination of N-cinnamoyl amino acid amides – Structural characterization and antimicrobial evaluation*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1135**: p. 144-152.
131. Soni, J.N. and S.S. Soman, *Synthesis and antimicrobial evaluation of amide derivatives of benzodifuran-2-carboxylic acid*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2014. **75**: p. 77-81.
132. Wu, Z., et al., *One pot solvothermal synthesis of novel fluorescent phloem-mobile phenylpyrazole amide pesticides fused olefin moieties to enhance insecticidal bioactivities and photodegradation properties*. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2020. **163**: p. 51-63.
133. Sui, G., et al., *Design, synthesis and antifungal activity of amide and imine derivatives containing a kakuol moiety*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2020. **30**(1): p. 126774.
134. Li, D., et al., *Bioactivity-guided mixed synthesis accelerate the serendipity in lead optimization: Discovery of fungicidal homodrimanyl amides*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2017. **136**: p. 114-121.
135. Wang, Z.-J., et al., *Design, synthesis, and fungicidal evaluation of a series of novel 5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxyl amide and ester analogues*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2014. **86**: p. 87-94.
136. Sun, B., et al., *Design, synthesis and bioactivity evaluation of novel arylalkene-amide derivatives as dual-target antifungal inhibitors*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2020. **205**: p. 112645.
137. Makane, V.B., et al., *Synthesis and evaluation of α -aminoacyl amides as antitubercular agents effective on drug resistant tuberculosis*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019. **164**: p. 665-677.
138. Krishna, V.S., et al., *Design and development of ((4-methoxyphenyl)carbamoyl) (5-(5-nitrothiophen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amide analogues as Mycobacterium tuberculosis ketol-acid reductoisomerase inhibitors*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2020. **193**: p. 112178.

139. Hassan, M., et al., *Exploration of synthetic multifunctional amides as new therapeutic agents for Alzheimer's disease through enzyme inhibition, chemoinformatic properties, molecular docking and dynamic simulation insights*. Journal of Theoretical Biology, 2018. **458**: p. 169-183.
140. Zhou, T., et al., *Design, synthesis and biological evaluation of l-dopa amide derivatives as potential prodrugs for the treatment of Parkinson's disease*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010. **45**(9): p. 4035-4042.
141. Ghaffari, S., et al., *Oleoylethanolamide, A Bioactive Lipid Amide, as A Promising Treatment Strategy for Coronavirus/COVID-19*. Archives of Medical Research, 2020. **51**(5): p. 464-467.
142. Lyczko, K., M. Lyczko, and M. Pruszyński, *Lead(II) complexes with amide-appended tetraazamacrocyclic ligands – Synthesis, structure, characterization and calculation studies*. Polyhedron, 2020. **192**: p. 114822.
143. Cui, Z.-W., et al., *Two polyoxometalate-based Cull complexes with a new semi-rigid bis(pyrazine)-bis(amide) ligand: architectures, adsorption activities for dyes and bifunctional electrocatalytic performances*. Inorganic Chemistry Communications, 2020: p. 108285.
144. Lu, W., et al., *Synthesis, crystal structure and DFT calculations of a new coumarin-amide binuclear Cu (II) complex*. Journal of Molecular Structure, 2019. **1192**: p. 115-121.
145. Rostami, L. and H. Golchoubian, *Synthesis, crystal structure and chromotropism study of copper complexes containing tridentate and pseudo halide ligands; amide linkage isomerism*. Inorganica Chimica Acta, 2017. **462**: p. 215-222.
146. Lima, G.B.V., et al., *Novel trivalent europium β -diketonate complexes with N-(pyridine-2-yl)amides and N-(pyrimidine-2-yl)amides as ancillary ligands: Photophysical properties and theoretical structural modeling*. Journal of Luminescence, 2020. **219**: p. 116884.
147. Senaratne, N.K., et al., *Ni complexes of N2S ligands with amine/imine and amine/amide donors with relevance to the active site of Ni superoxide dismutase*. Inorganica Chimica Acta, 2018. **476**: p. 27-37.
148. Kraikivskii, P.B., et al., *2D-NMR and EPR study of the activation of π -allyl group within the coordination sphere of the imine–amide complex of nickel(II) by the coordination of PMe₃*. Journal of Organometallic Chemistry, 2012. **715**: p. 43-47.
149. Qu, W., et al., *Efficient blue electroluminescence of iridium(III) complexes with oxadiazol-substituted amide ancillary ligands*. Dyes and Pigments, 2017. **145**: p. 116-125.
150. Barman, M.K., et al., *Guanidinate stabilized germanium(II) and tin(II) amide complexes and their catalytic activity for aryl isocyanate cyclization*. Journal of Organometallic Chemistry, 2014. **772-773**: p. 265-270.
151. Liu, J., et al., *Removal of heavy metal ions and anionic dyes from aqueous solutions using amide-functionalized cellulose-based adsorbents*. Carbohydrate Polymers, 2020. **230**: p. 115619.
152. Karmakar, A., et al., *Highly Efficient Bifunctional Amide Functionalized Zn and Cd Metal Organic Frameworks for One-Pot Cascade Deacetalization–Knoevenagel Reactions*. Frontiers in Chemistry, 2019. **7**(699).

153. Baishya, A., et al., *Catalytic C–N bond formation in guanylation reaction by N-heterocyclic carbene supported magnesium(II) and zinc(II) amide complexes*. Journal of Organometallic Chemistry, 2014. **769**: p. 112-118.
154. Zhang, L., et al., *Synthesis, physicochemical properties, and antimicrobial activities of a novel gemini surfactants with biphenyl and multiple amide groups*. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2020. **593**: p. 124628.
155. Kluge, M., et al., *Poly(ester amide)s from poly(alkylene succinate)s and rapid crystallizing amido diols: Synthesis, thermal properties and crystallization behavior*. European Polymer Journal, 2020: p. 109622.
156. Zhou, C., et al., *The methylene infrared vibration and dielectric behavior monitored by amide group arrangement for long chain polyamides*. Polymer, 2020. **190**: p. 122231.
157. Surblys, D., et al., *Amide A band is a fingerprint for water dynamics in reverse osmosis polyamide membranes*. Journal of Membrane Science, 2020. **596**: p. 117705.
158. Wang, Q., et al., *Aliphatic amide salt, a new type of luminogen: Characterization, emission and biological applications*. Chemical Engineering Journal, 2020. **388**: p. 124182.

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

Este capítulo se divide en dos secciones, la primera está dirigida a describir las técnicas experimentales y los métodos teóricos - computacionales que han sido utilizados en el desarrollo de esta Tesis Doctoral, y la segunda parte está destinada a presentar los métodos de síntesis y los detalles preparativos de cada una de las sustancias obtenidas.

2.1. TÉCNICAS EXPERIMENTALES Y TÉCNICAS COMPUTACIONALES

2.1.1 Punto de fusión

Los puntos de fusión de cada uno de los compuestos fueron medidos en un equipo Karl Kolb con control de temperatura y termómetro digital TC-207 que permite medir puntos de fusión hasta 370°C. El cambio de estado se registró mediante observaciones oculares.

2.1.2. Espectroscopia Infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

Los espectros FT-IR de las sustancias fueron medidos usando equipos pertenecientes al Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR) de la Universidad Nacional de la Plata. Los espectros FT-IR de cada uno de los compuestos fueron medidos en un espectrofotómetro marca Bruker, modelo EQUINOX 55, en el rango espectral comprendido entre 4000 y 400 cm^{-1} y una resolución de 2,0 cm^{-1} . Las medidas de los compuestos sólidos se realizaron haciendo una solución sólido- sólido utilizando como disolvente bromuro de potasio, KBr, y tomando como blanco el espectro de una pastilla de KBr puro. Para el caso de los compuestos líquidos se utilizó como porta muestra pastillas cristalinas de cloruro de sodio (NaCl).

2.1.3. Espectroscopia Raman

Las medidas Raman de las muestras fueron llevadas a cabo también en el CEQUINOR usando un espectrofotómetro microRaman Horiba Jobin Yvon T64000, que posee un triple monocromador. La detección se realizó con un detector CCD (Charge Coupled Device) criogénico, enfriado con nitrógeno líquido. La excitación se realizó alternativamente con dos láseres multilíneas de alta potencia de argón o de kriptón. En general los espectros de mejor calidad fueron obtenidos con la línea 514,5 nm del láser de argón utilizando diferentes potencias según la muestra analizada. Se utilizó el microscopio confocal del equipo para la observación visual y definición de la zona de medida de las muestras. Las muestras en estado sólido fueron pulverizadas y ubicadas dentro de un capilar

de 1 mm de diámetro interno. Los resultados fueron registrados y analizados mediante el programa LabSpec52.

2.1.4. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Las medidas de RMN fueron tomadas en solución usando diferentes equipos de acuerdo a la disposición instrumental al momento de requerir la medida en los servicios de espectroscopía RMN de las facultades de Ciencias Exactas y Naturales (UMYMFOR) o de Bioquímica y Farmacia de la UBA. A continuación, se hace una breve descripción de las principales características instrumentales de los equipos de RMN utilizados en este trabajo:

- Magneto Bruker UltraShield 14.1 tesla con sistema de shim BOSS II, frecuencia de resonancia del ^1H 600.13 MHz y ^{13}C 150.91 MHz. Probe multinuclear Bruker SmartProbe BBFO (5 mm). Sistema de adquisición y control Bruker Avance III, operando a 25°C, en tubos de 5 mm de diámetro interno y 18 cm de largo.
- Espectrómetro Bruker Avance Neo 500, con las siguientes características: imán superconductor blindado de 11.75 Tesla Ascend 500, cavidad central (bore) de 54mm. Sistema de shims matricial BOSS 3. Consola Avance Neo de 2 canales con generación de frecuencias para ^1H , ^{19}F , ^2H y núcleos en el rango ^{31}P - ^{109}Ag y capacidad multireceptor. Sonda ATM con gradiente Z BBFO (directa) de 5mm para ^1H y núcleos en el rango ^{31}P - ^{109}Ag . Sonda ATM con gradiente Z BBFO (directa) de 5 mm para ^1H , ^{19}F y núcleos en el rango ^{31}P a ^{15}N . Secuencias 1D y nD. Experimentos de rutina: COSY, NOESY, ROESY, TOCSY, HSQC, HSQC-ed, HMQC, HMBC, DOSY.
- Espectrofotómetro Bruker NEO 750, con frecuencia de resonancia para ^1H de 750 MHz y ^{13}C 126 MHz, los espectros se obtuvieron como solución CDCl_3 con tubos de diámetro de 5mm.

2.1.5. Difracción de Rayos X de monocristal

Las medidas de rayos X de monocristal fueron llevadas a cabo usando un difractorómetro Agilent Gemini disponible en el Instituto de Física La Plata (IFLP CONICET-UNLP). El equipo está dotado con fuentes de radiación $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$) y $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54184 \text{ \AA}$) grafito – monocromadas, y un detector Eos, CCD (Charge Coupled Device) para registrar el patrón de difracción de las sustancias. Las intensidades de difracción de rayos X fueron medidas (ω scans con θ y compensaciones k), integradas y escaladas con la suite informática CrysAlisPro.6 (Tecnología Agilent Ltda., Yarnton, Oxfordshire, UK). Los parámetros de la celda unidad fueron obtenidos por el método de refinamiento de mínimos cuadrados (basados en ajustes angulares para todas las reflexiones

recolectadas con intensidades mayores a siete veces la desviación estándar de los errores de medición). Los datos fueron corregidos empíricamente por el método multi-escaneo implementado en CrysAlisPro. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos a través del programa SHELXS-97 [1] y el modelo molecular refinado por matriz completa usando el procedimiento de mínimos cuadrados en F2 con SHELXS-97 [2, 3]. Los átomos de hidrógeno fueron posicionados por medio de dos métodos. En un caso, utilizando un mapa de diferencia de Fourier en fase con los átomos más pesados y refinados a sus posiciones encontradas con parámetros de desplazamiento isotrópico. En el otro caso los átomos de H fueron posicionados estereoquímicamente y refinados, posicionándolos sobre los átomos enlazados con parámetros de desplazamiento isotrópico.

2.1.6. Cálculos mecano-cuánticos

- **Cálculos en estado gaseoso y con solvente implícito**

Todos los cálculos DFT fueron realizados con el programa Gaussian 09 (revisión D.01) [4], mientras los modelos moleculares y los espectros simulados fueron visualizados a través de la interfaz gráfica gaussView 6.0.16 [5]. Los cálculos para las conformaciones estables fueron realizados en fase gaseosa y con el modelo de solvente implícito PCM, asumiendo una temperatura de 298,15 K y 1 atmósfera de presión. El scan de la superficie de energía potencial en una dimensión en fase gaseosa fue realizado usando el nivel teórico B3LYP/6-31+G(d), durante el cual, el ángulo diedro [H-N-C-S] fue modificado en pasos consecutivos de 15°, permitiendo la relajación del resto de la estructura. La exploración del espacio conformacional de cada compuesto fue asistida con cálculos de mecánica molecular en fase gaseosa en el programa PCMOld10, usando el método GMMX. Los mínimos de energía encontrados fueron optimizados en fase gaseosa y en fase condensada (solvente implícito) empleando las aproximaciones B3LYP/ 6-31+G(2d,p) y B3LYP/ 6-311+G(2d,p). Las estructuras de equilibrio fueron confirmadas como mínimos en la superficie de energía potencial por la ausencia de frecuencias imaginarias. La distribución poblacional de Boltzmann (298.15 K) entre las estructuras de equilibrio fueron calculadas en términos de la energía libre de Gibbs (ΔG) relativa a el mínimo global usando los mismos niveles teóricos de la optimización. El análisis de los orbitales naturales de enlace (NBO) de las funciones de onda de las estructuras moleculares mínimas fue realizado usando el programa NBOPRO 06.

- **Cálculos en estado cristalino**

Todos los cálculos de mecánica cuántica de los cristales moleculares fueron realizados por medio del programa Crystal 14 [6], usando el funcional híbrido DFT B3LYP en combinación con los

conjuntos base 6-31d1G [7], g-31d1 [7], 6-21G* [8] y 3-1p1G [9] para los átomos de N, O, C e H, respectivamente. La optimización de la geometría parcial fue realizada solo en los fragmentos de átomos de hidrógeno, con simultánea relajación de la celda y preservando la simetría. En algunos casos se realizó una optimización geométrica completa relajando simultáneamente tanto los átomos como los parámetros de la celda. En este procedimiento, se hizo la evaluación numérica de la matriz dinámica, H_{ij} , al grupo puntual, a través de la primera derivada de los gradientes atómicos analíticos. En cada paso numérico, la simetría residual fue preservada durante el proceso de cálculo de campo autoconsistente (SCF).

2.1.7. Análisis topológico QTAIM

El análisis topológico de la densidad electrónica (ρ) fue realizado de acuerdo con la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM – Quantum Theory of Atoms In Molecules) desarrollada por Richard Bader y colaboradores [10], sobre la geometría experimental de cristal utilizando la función de onda periódica de los sistemas cristalinos obtenida a través del programa TOPOND [9, 11], que está implementado en el programa Crystal14. Los puntos críticos (CPs) en el campo escalar de la ρ en estos sistemas fueron recolectados por combinación de las cuatro estrategias globales de búsqueda automatizada implementadas en el programa TOPOND (IAuto: -2, -1, 0 y 3) [11], usando el autovector numérico siguiente (EF) (IAuto: -2, -1 y 0) o algoritmo estándar Newton-Raphson (NR) (IAuto:3)

2.2. MÉTODOS DE SÍNTESIS Y PURIFICACIÓN

En este apartado se presenta los métodos de síntesis y los detalles experimentales empleados durante la preparación, el aislamiento y la purificación de las sustancias, como también la caracterización de las mismas. Las moléculas se presentan agrupadas por familias químicas, de este modo se muestran los resultados obtenidos para la preparación de las cuatro tioureas con sustituyentes alifáticos, seis tioureas con sustituyentes aromáticos, cuatro amidas, y cinco guanidinas, así como el aislamiento de dos ureas de acilo y un di-seleniuro que fueron obtenidos como subproductos de reacción.

La pureza e identidad de cada una de las estructuras fue determinada por medio de diferentes técnicas fisicoquímicas y espectroscópicas, tales como: punto de fusión, FTIR, RMN ^1H y ^{13}C , difracción de rayos X de monocristal.

Para la caracterización de los compuestos se tuvo en cuenta las bandas IR de los estiramientos característicos de cada familia, de igual forma la presencia de las señales características en RMN. A continuación, se mencionan características espectrales generales observadas en cada caso, destacando las señales distintivas de cada grupo funcional.

En los espectros IR de los compuestos de la familia de las tioureas se destacan los estiramientos N-H en el rango de 3216- 3079 y 3430 – 3122 cm^{-1} , los primeros para las tioureas alifáticas y los segundos para las tioureas aromáticas; los estiramientos C=O se encuentran en el rango de 1690 – 1672 cm^{-1} y la señal de estiramiento C=S en el intervalo 880 – 748 cm^{-1} tanto para las tioureas alifáticas como aromáticas. En los espectros RMN ^1H se observan las señales de los hidrógenos amídicos en el intervalo de δ 9,7 – 8,4 ppm y tioamídicos en el rango de δ 12,7 – 10,0 ppm; mientras que en los espectros RMN ^{13}C la señal de los carbonos C=O se observa a δ 180 – 165 ppm y C=S a δ 182 – 175 ppm.

En los espectros IR de los compuestos de la familia de las amidas se observan las bandas del estiramiento N-H en el rango de 3373 – 3286 cm^{-1} y las bandas del estiramiento de grupo C=O en el rango 1730 – 1629 cm^{-1} . En las medidas de RMN de las amidas se detecta la señal del hidrogeno amídico a δ 7,4 -5,9 ppm en el espectro de protón y la señal del C=O a δ 180 – 168 ppm en el espectro de ^{13}C .

En los espectros IR de los compuestos de la familia de las guanidinas se observa el estiramiento N-H entre 3431 y 3271 cm^{-1} , los estiramientos C=O entre 1705 – 1687 cm^{-1} y el estiramiento C=N entre 1670 – 1570 cm^{-1} . Las señales en RMN ^1H de los hidrógenos N-H amídico y guanidinico se encuentran alrededor de δ 10,7 ppm y δ 8,8 – 7,5 ppm respectivamente y en el espectro de RMN ^{13}C se observan las señales características de los grupos C-N₃ y C=O, alrededor de δ 142-143 y 178-177 ppm, respectivamente.

2.2.1. Síntesis de tioureas de acilo

Los derivados de la familia de las tioureas de acilo fueron sintetizados siguiendo la ruta de síntesis general que se muestra en la Figura 2.1. Se trata de un procedimiento modificado del método originalmente reportado por Douglas y Dains en 1934 [12]. La reacción consiste en una adición de amoníaco o de aminas primarias o secundarias al grupo isotiocianato. En un primer paso se obtiene el isotiocianato a partir de la reacción de un cloruro de ácido con un tiocianato metálico, generalmente KSCN. No es necesario separar el intermediario formado, por lo que el segundo paso de adición de la amina se realiza en el mismo recipiente de reacción.

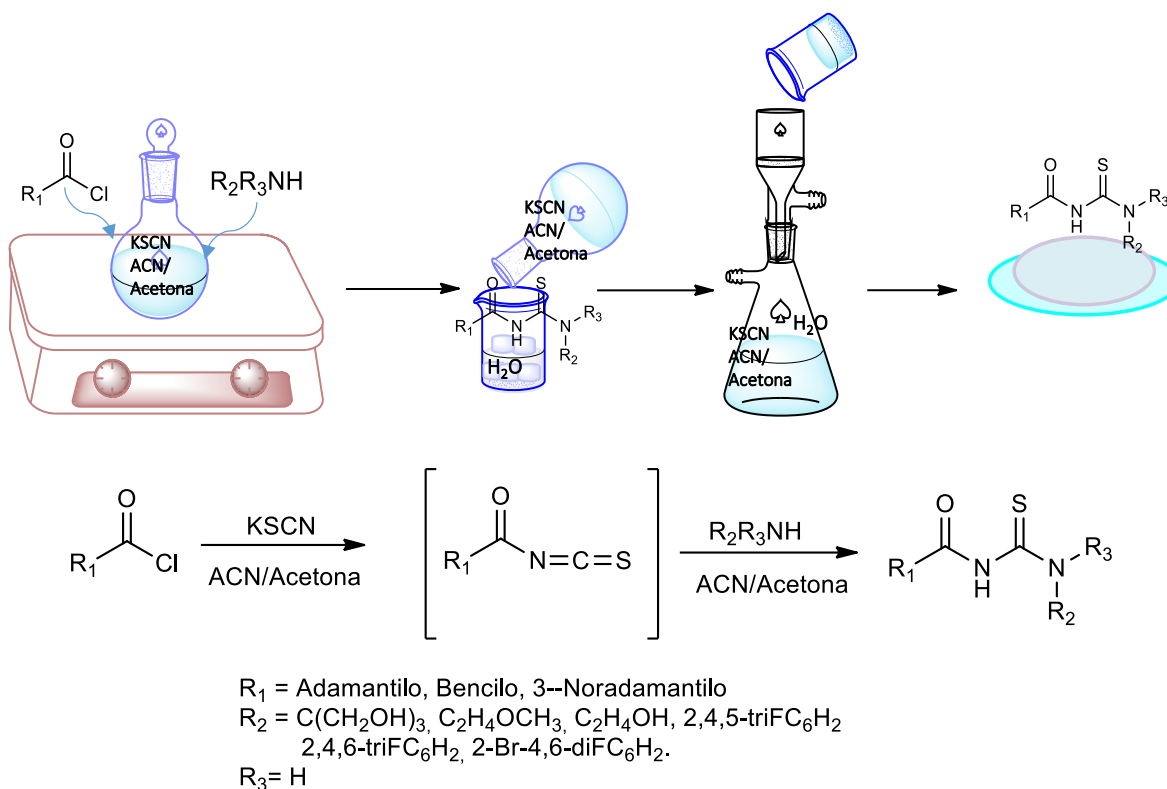


Figura 2.1. Ruta de síntesis general para la obtención de tioureas.

En el primer paso, se hace reaccionar un cloruro de ácido disuelto en acetonitrilo (ACN) o acetona, con tiocianato de potasio (KSCN) para formar el intermediario isotiocianato que conlleva a la eliminación de KCl, por lo que la mezcla de reacción se torna blancuzca. Esta primera etapa transcurre a temperatura ambiente (20-25°C) y se acompaña de agitación vigorosa por 45min a 1 hora. Una vez formado el isotiocianato se adiciona la amina correspondiente y la mezcla se deja reaccionar con agitación vigorosa por alrededor de 3 horas a temperatura ambiente.

Una vez culminada la reacción, la mezcla se vierte en agua – hielo para inducir la precipitación de la correspondiente tiourea, el precipitado se filtra y el sólido es purificado por recristalización. En aquellos casos en los que la tiourea no precipitó como sólido, sino que se observó la formación de una especie grasosa se procedió a realizar una extracción líquido - líquido, el remanente orgánico se secó con Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidro, se evaporó el solvente y el producto crudo fue purificado por recristalización o cromatografía en columna.

A continuación, se detalla la síntesis de las tioureas de acilo estudiadas en este trabajo de Tesis Doctoral. Todas estas moléculas han sido sintetizadas por primera vez en el marco de este trabajo.

- 1-Benzoil-3-(1,1,1-tri-hidroximetil-metil)-tiourea, compuesto (1)

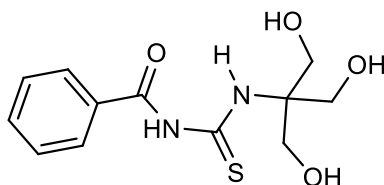


Figura 2.2. Representación molecular del compuesto (1): 1-benzoil-3-(1,1,1-tri-hidroximetil-metil)-tiourea.

Una representación del compuesto 1-Benzoil-3-(1,1,1-tri-hidroximetil-metil)-tiourea se presenta en la Figura 2.2. Para la obtención de este compuesto se siguió el siguiente procedimiento: a una solución de KSCN (1 mmol – 0,097 g) en acetona seca (15 ml), se le añadió cloruro de benzoilo (1 mmol-0,116 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 1 hora con agitación vigorosa y constante. Tan pronto como se adicionó el cloruro de benzoilo la solución se tornó blancuzca debido a la formación de KCl. A continuación, se adicionó tris-(hidroximetil)-aminometano (**tris**) con un exceso del 20% (1 mmol – 0,145 g) y se dejó reaccionar la mezcla por 4 horas con agitación vigorosa a temperatura ambiente. El avance de la reacción fue seguido por cromatografía en capa fina (TLC). Pasado este tiempo, la mezcla de reacción fue vertida sobre un vaso de precipitado con agua-hielo, observándose la formación de un producto con aspecto grasoso, por lo cual, se procedió a realizar una extracción líquido-líquido con acetato de etilo-agua. La fracción orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el solvente. El sólido remanente fue purificado en columna cromatográfica utilizando como fase móvil bencina:acetato de etilo (7:3). El producto puro fue cristalizado con una mezcla acetato de etilo/hexano. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco. El rendimiento de la reacción fue del 67%; P.F. 105 -106°C; FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3450-3360 (ν OH), 3253 (ν N-H), 3180 (ν C-H_{Ar}), 3057-2890 (ν C-H_{alif}), 1669 (ν C=O), 1600 (ν C=C), 1561 (δ N-H), 794 (ν C=S). RMN ¹H (600 MHz, Acetonitrilo-d₃, ppm) δ 11,33 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,92 – 7,89 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 3,94 (d, ³J_{H-H} = 5,9 Hz, 6H), 3,46 (t, ³J_{H-H} = 5,9 Hz, 3H) NMR ¹³C (151 MHz, acetonitrilo-d₃, ppm) δ 180,42, 168,41, 134,26, 133,06, 129,75, 128,96, 65,35, 62,46.

- 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(1,1,1-trihidroximetil-metil)-tiourea, compuesto (2)

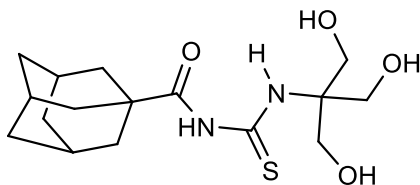


Figura 2.3. Representación molecular del compuesto (2): 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(1,1,1-trihidroximetil-metil)-tiourea.

La representación molecular del compuesto **(2)** se presenta en la Figura 2.3. Este compuesto se sintetizó de manera similar al compuesto **(1)**. A una solución de KSCN (1 mmol – 0,097 g) en acetonitrilo (ACN) seco, se le añadió adamantano-1-cloruro de carbonilo (1 mmol – 0,198 g). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente y bajo agitación constante y vigorosa por 45 min. Luego se adicionó tris (1 mmol- 0,145 g) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente, siguiendo el avance de la reacción por TLC. Luego de 4 horas de reacción el reactivo se consumió completamente y la mezcla fue vertida en agua- hielo. Cuando la mezcla entró en contacto con el agua fría la solución se tornó lechosa y se dejó reposar hasta observar la formación de un sólido blanco, que se filtró por succión. El sólido obtenido fue purificado por recristalizaciones en acetona/agua. El monocristal fue obtenido por evaporación lenta de una mezcla ACN/hexano. Rendimiento 60 %. P.F. 169 – 170 °C; **FT-IR** (KBr, cm^{-1}): 3354 (ν OH), 3188 (ν N-H), 2958-2832 (ν C-H), 1684 (ν C=O), 1542 (δ N-H), 754, 768 (ν C=S). **RMN ^1H** (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 11,07 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 4,67 (s, 3H), 3,87 (m, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,87 (s, 6H), 1,67 (m 6H). **NMR ^{13}C** (151 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 178,55, 178,34, 64,13, 58,57, 40,95, 36,73, 53,20, 27,09.

- **1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(etoximetil)-tiourea, compuesto (3)**

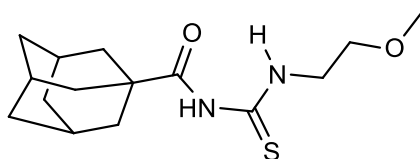


Figura 2.4. Representación molecular del compuesto (3): 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(etoximetil)-tiourea.

El compuesto (3), ver Figura 2.4, se obtuvo por reacción de adamantano-1-cloruro de carbonilo (1 mmol – 0,198 g) en una solución de KSCN (1 mmol-0,097 g) en ACN seco por 45 min. Luego se agregó 2-metoxietilamina (1 mmol – 0,086 ml) y la solución resultante se dejó reaccionar por 3 horas. El avance de la reacción fue monitoreado por TLC. Una vez completa la reacción, la mezcla se vertió sobre agua/hielo para obtener la correspondiente tiourea como un sólido de color blanco, el cual fue purificado por recristalización en acetona/agua. El monocristal fue obtenido por evaporación lenta de una mezcla CH_2Cl_2 /Hexano. Rendimiento 45%. P.F. 87 – 88 °C; **FT-IR** (KBr, cm^{-1}): 3254-2986 (ν N-H), 2927-2848, (ν CH), 1672 (ν C=O), 1535 (δ N-H), 773, 772 (ν C=S). **RMN ^1H** (600 MHz, Cloroformo- d_1 , ppm) δ 10,80 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 3,82 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,07 (m, 3H), 1,86 (m, 6H), 1,74 (m, 3H), 1,68 (m, 3H). **NMR ^{13}C** (151 MHz, Cloroformo- d_1 , ppm) δ 180,32, 178,16, 69,60, 58,94, 45,44, 41,75, 38,51, 35,69, 27,62.

- 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(hidroxietil) tiourea, compuesto (4)

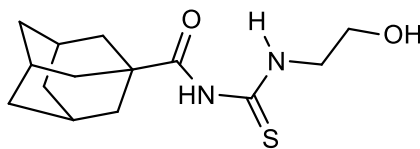


Figura 2.5. Representación molecular del compuesto (4): 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(hidroxietil) tiourea.

Para preparar el compuesto (4) (Figura 2.5), se hizo reaccionar una solución de KSCN en ACN (1 mmol-0,097 g) con adamantano-1-cloruro de carbonilo (1 mmol – 0,198 g) por 45 min. Luego se adicionó hidroximetil-amina (1 mmol- 0,06 ml) y la mezcla se dejó reaccionar por 3 horas. Posteriormente la mezcla fue vertida en agua/hielo para obtener la correspondiente tiourea. El producto crudo se obtuvo como un sólido blanco que se purificó por recristalización. El monocristal fue obtenido por cristalización a partir de la evaporación lenta de una solución de CH₂Cl₂/Hexano. Rendimiento 57 %. P.F 137 – 138 °C; **FT-IR** (KBr, cm⁻¹): 3344 (ν O-H), 3228 (ν N-H), 2910- 2851 (ν C-H), 1672 (ν C=O), 1560 (δ N-H), 742 (ν C=S). **RMN ¹H** (600MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 10,59 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,79 (s, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,67 – 1,62 (m, 6H), 1,53 – 1,47 (m, 6H), **NMR ¹³C** (151 MHz, Acetonitrilo-d₃, ppm) δ 181,71, 179,64, 60,11, 48,67, 42,61, 38,84, 36,71, 28,94.

- 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea, compuesto (5)

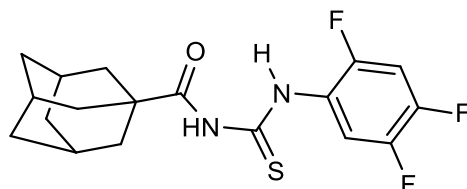


Figura 2.6. Representación molecular del compuesto (5): 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea.

Este compuesto (ver Figura 2.6) se obtuvo a partir de la disolución de KSCN (1mmol – 0,097g) en ACN seco, y adamantano-1-cloruro de carbonilo (1 mmol – 0,198 g) y dejando la mezcla reaccionar por 45 min. Luego se adicionó 2,4,5-trifluorofenilamina (1 mmol – 0,1471 g) y se dejó reaccionar por alrededor de 4 horas. Una vez culminada la reacción se vertió la mezcla en agua – hielo. El precipitado formado se filtró, se dejó secar y posteriormente se purificó por recristalización en acetona-agua. El monocristal se obtuvo por cristalización a partir de evaporación lenta de CHCl₃. El rendimiento de la reacción fue de 73%. P.F. 144 - 146°C. Además de las técnicas de caracterización utilizadas anteriormente se midió RMN de ¹⁹F. **FT-IR** (KBr, cm⁻¹): 3421-3337 (ν N-H), 3075-3000 (ν C-H_{Ar}), 2917-2853 (ν C-H_{Alif}), 1674 (ν C=O), 1644 (ν C=C), 1567 (δ N-H), 783 (ν C=S). **RMN ¹H** (500 MHz, Cloroformo-d₁, ppm) δ 12,76, 8,56, 8,52, 7,03, 2,13, 1,93, 1,76; **NMR ¹³C** (126 MHz, Cloroformo-d₁, ppm) δ

179,07, 178,9, 150,2, 148,8–144,6, 122,4, 113,5, 105,4, 42,02, 38,64, 36,16, 27,8. **RMN ¹⁹F** (471 MHz, cloroformo-d1, ppm) δ -126,67, -135, -139,8.t

- **1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea, compuesto (6)**

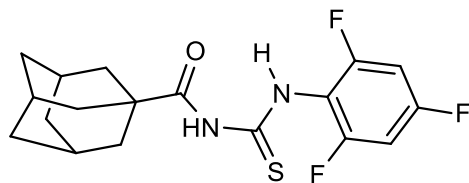


Figura 2.7. Representación molecular del compuesto (6): 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea.

El compuesto (6), ver Figura 2.7, se preparó disolviendo en ACN (1 mmol-0,097 g) KSCN, a esta solución se adicionó adamantano-1-cloruro de carbonilo (1 mmol – 0,198 g) y se dejó reaccionar la mezcla por 45 min. Luego se adicionó 2,4,6-trifluorofenilaminina (1 mmol – 0,1471 g), y la mezcla se dejó reaccionar por alrededor de 4 horas. Una vez culminada la reacción se vertió la mezcla en agua/hielo y el precipitado formado se filtró, secó y posteriormente se purificó por recristalización en acetona/agua. Se obtuvo un sólido amarillento, el monocristal se obtuvo por cristalización mediante evaporación lenta de una mezcla ACN/CHCl₃/bencina, obteniendo un cristal color amarillo pálido. El rendimiento de la reacción fue del 70%. P.F 193 - 194°C. **FT-IR** (KBr, cm⁻¹): 3433-3088 (ν N-H), 2913-3067(ν C-H_{Ar}), 2853-2889 (ν C-H_{Alif}), 1668 (ν C=O), 1641-1607 (ν C=C), 1528-1512 (δ N-H), 778 (ν C=S). **RMN ¹H** (500 MHz, Cloroformo-d1, ppm) δ 11,69, 8,75, 6,79-6,75, 2,13, 1,94, 1,79, 1,72; **NMR ¹³C** (126 MHz, Cloroformo-d1, ppm) δ 182,48, 178,9, 161,97, 158,61, 112,1, 101,01, 42,03, 38,65, 36,17, 27,84; **RMN ¹⁹F** (471 MHz, cloroformo-d1, ppm) δ -106,66 -113,23.

- **(Noradamantano-3-carbonil)-3-(1,4,5-trifluorofenil) tiourea, compuesto (7)**

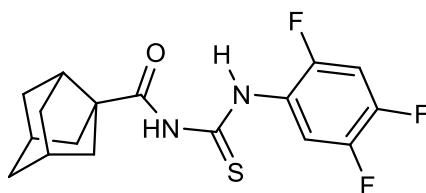


Figura 2.8. Representación molecular del compuesto (7): (noradamantano-3-carbonil)-3-(1,4,5-trifluorofenil) tiourea.

El compuesto (7), Figura 2.8, se sintetizó disolviendo en ACN un 1mmol-0,097g de KSCN, a esta solución se le adicionó noradamantano-3-cloruro de carbonilo (1mmol – 0,184g). La mezcla se dejó reaccionar por alrededor de 1 hora. Luego se adicionó 2,4,5-trifluorofenilaminina (1mmol – 0,1471g), y la mezcla se dejó reaccionar por alrededor de 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y el precipitado formado se filtró. El compuesto se obtuvo como un

polvo amarillento que se purificó por recristalización en acetona/agua. El monocristal se obtuvo por cristalización por medio de la evaporación lenta de CHCl_3 , el cristal obtenido posee una coloración amarilla pálida. El rendimiento de la reacción fue del 58 %. P.F 134 - 135°C. **FT-IR** (KBr, cm^{-1}): 3350-3073 (ν N-H), 2975-2983 (ν C-H_{Ar}), 2878-2852 (ν C-H_{Alif}), 1687, (ν C=O), 1640-1635 (ν C=C), 1567-1504 (δ N-H), 806 (ν C=S); **RMN ¹H** (500 MHz, Cloroformo-d1, ppm) δ 12,77, 8,55, 8,50, 7,06, 2,82, 2,48–2,41, 2,14–2,05, 1,96-1,84, 1,78-1,62; **NMR ¹³C** (126 MHz, Cloroformo-d1, ppm) δ 178,8, 178,73, 151,27-149,12, 148,77-144,74, 122,45, 113,50, 105,39, 56,34, 47,26, 44,12, 43,82, 37,66, 34,38; **RMN ¹⁹F** (471 MHz, cloroformo-d1, ppm) δ -126,73, -135,11, -139,85.

- (Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea, compuesto (8)

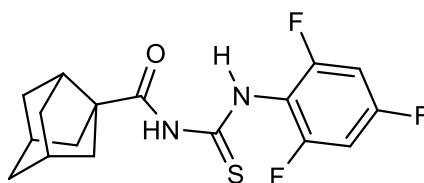


Figura 2.9. Representación molecular del compuesto (8): (noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea.

El compuesto (8), ver Figura 2.9, se obtuvo adicionando noradamantano-3-cloruro de carbonilo (1 mmol – 0,184 g), a una solución de KSCN (1 mmol-0,097 g) en ACN seco. La mezcla se dejó reaccionar por alrededor de 1 hora y luego se adicionó 2,4,6-trifluorofenilamina (1 mmol – 0,1471 g). La mezcla se dejó reaccionar por alrededor de 4 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y el precipitado se filtró y secó. El compuesto se obtuvo como un sólido amarillento brillante, que se purificó por recristalizaciones en acetona/agua. A pesar de varios intentos, no pudo obtenerse un monocristal con características cristalográficas adecuadas para su determinación estructural por difracción de rayos X. P.F 192 - 193°C. **FT-IR** (polvo, cm^{-1}): 3411-3190 (ν N-H), 3055 (ν C-H_{Ar}), 2854 (ν C-H_{Alif}), 1682 (ν C=O), 1646-1596 (ν C=C), 1534-1502 (δ N-H), 780 (ν C=S); **RMN ¹H** (500 MHz, Cloroformo-d1, ppm) δ 11,69, 8,73, 6,81-6,75, 2,81, 2,44-2,39, 2,11-2,05, 1,94-1,84, 1,75-1,60; **NMR ¹³C** (126 MHz, Chloroformo-d1, ppm) δ 182,31, 178,64, 161,98, 158,64, 101,03, 56,34, 47,28, 44,12, 43,83, 37,67, 34,41; **RMN ¹⁹F** (471 MHz, Chloroformo-d1, ppm) δ -106,67, -113,26.

- 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea, compuesto (9)

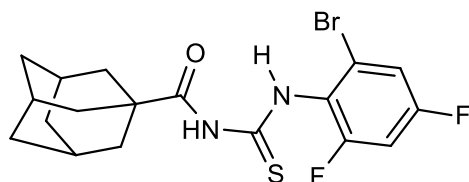


Figura 2.10. Representación molecular del compuesto (9): 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea.

El compuesto **(9)**, ver Figura 2.10, se obtuvo disolviendo KSCN (1mmol-0,097g) en ACN seco, junto con adamantano-1-cloruro de carbonilo (1mmol – 0,198g). La mezcla se dejó reaccionar por 45min, y luego se adicionó 2- bromo-4,6-difluorofenilaminina (1mmol – 0,208 g). La reacción continuó por alrededor de 4 horas. Posteriormente, se vertió la mezcla en agua/ hielo, el precipitado se filtró y se dejó secar. El compuesto **(9)** se obtuvo como un sólido blanco y fue purificado por recristalización en acetona/agua. El monocristal se obtuvo por cristalización lenta de una solución cloroformo/hexano. **FT-IR** (KBr, cm^{-1}): 3408-3120 (ν N-H), 2904 (ν C-H_{Ar}), 2845 (ν C-H_{Alif}), 1670 (ν C=O), 1611- 1580 (ν C=C), 1517 (δ N-H), 751 (ν C=S); **RMN ¹H** (500MHz, Cloroformo-d1, ppm) δ 11,80, 8,73, 7,24, 6,93, 2,13, 1,97 -1,93, 1,82-1,70; **NMR ¹³C** (126 MHz, Chloroformo-d1, ppm) δ 181,89, 178,93, 161,85, 158,64, 123,85, 122,74, 116,23, 104,64, 42,06, 38,66, 36,18, 27,85, 27,85; **RMN ¹⁹F** (471 MHz, Chloroformo-d1, ppm) δ -107,88, -109,02.

- (Noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea, compuesto (10)

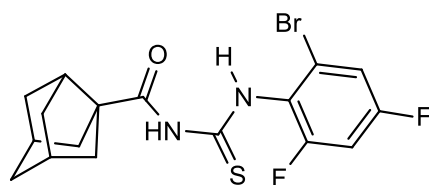


Figura 2.11. Representación molecular del compuesto (10): (Noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea.

El compuesto **(10)**, ver Figura 2.11, fue obtenido adicionando noradamantano-3-cloruro de carbonilo (1mmol – 0,184g) a una solución de KSCN en ACN seco (1mmol-0,097g) y dejando reaccionar por 1 hora. Posteriormente, se añadió 2- bromo-4,6-difluorofenilaminina (1mmol – 0,208 g) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente por alrededor de 4 horas más. El compuesto **(10)** se obtuvo como un polvo blanco que se purificó por recristalización en acetona/agua. El monocristal se obtuvo por cristalización lenta en una mezcla Cloroformo/hexano. **RMN ¹H** (500MHz,

Cloroformo-d1, ppm) δ 11,79, 8,64, 7,24, 6,94, 2,81, 2,42, 2,12 – 2,04, 1,94 – 1,81, 1,73 – 1,61; **NMR** ^{13}C (126 MHz, Chloroformo-d1, ppm) δ 181,71, 178,64, 161,85, 158,65, 123,87, 122,75, 116,23, 104,64, 56,35, 47,29, 44,13, 43,83, 37,67, 34,41; **RMN** ^{19}F (471 MHz, Chloroformo-d1, ppm) δ - 107,87, -108,99.

2.2.2 Síntesis de amidas.

Los compuestos de la familia de las amidas fueron sintetizados de acuerdo al arreglo experimental presentado en la Figura 2.12. Estos compuestos fueron obtenidos mediante el proceso de síntesis reportado por Douglas y Dains en 1934 [12] con algunas modificaciones. El objetivo inicial de esta reacción fue la obtención de selenoureas. Como en el caso de las tioureas, el proceso de síntesis consta de dos pasos: i) primero la formación de del isoselenocianato a partir de la reacción de KSeCN con un cloruro de ácido, ii) seguido de la adición de la amina correspondiente.

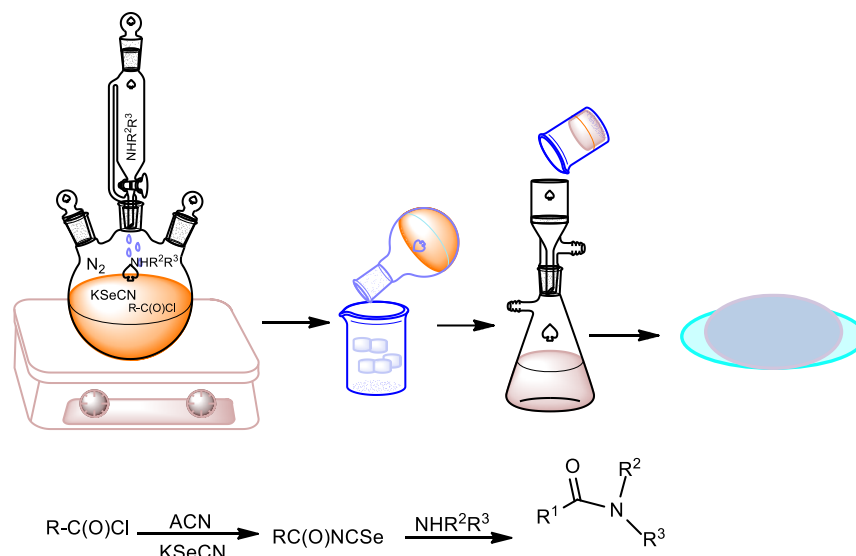


Figura 2.12. Esquema de reacción para la obtención de amidas.

Se hizo reaccionar un equivalente de KSeCN disuelto en ACN seco con un equivalente del cloruro de ácido deseado. La mezcla adquirió una coloración amarilla y se dejó reaccionar por 45 min. Posteriormente se adicionó un equivalente de la amina adecuada y la mezcla se dejó reaccionar por 3 horas más. Toda la reacción se llevó a cabo bajo agitación constante y a temperatura ambiente. Seguido, se vertió la solución en una mezcla agua/hielo, hasta la formación de un sólido. En aquellos casos en los que apareció una grasa en la superficie de la mezcla agua-hielo se realizó una extracción líquido – líquido. Luego se procedió a purificar el producto por recristalización o por cromatografía en columna según sea el caso.

- N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida, compuesto (11)

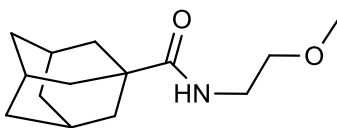


Figura 2.13. Representación molecular del compuesto (11): N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida.

El compuesto (11) se formó mediante la reacción de KSeCN (1 mmol – 0,144 g) y adamantano-1-cloruro de carbonilo (1 mmol – 0,198 g) en ACN (15 ml) seco, a temperatura ambiente y agitación constante. La mezcla se dejó reaccionar por alrededor de 45 min. A continuación, fue adicionado a la mezcla una solución de 2-metoxietilamina (1 mmol – 0,087 g) gota a gota, y se dejó reaccionar por 3 horas. Toda la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y bajo agitación vigorosa y constante. La reacción fue realizada en ausencia de luz, bajo una atmósfera inerte simulada con nitrógeno gaseoso, evitando la presencia de oxígeno y agua del ambiente. Una vez culminada la reacción se vertió la mezcla en agua-hielo. El producto no precipitó, y en su lugar se formó una especie de grasa de coloración café, por lo que se procedió a realizar una extracción líquido – líquido con CH₂Cl₂. El remanente orgánico se secó con MgSO₄ anhidro. Una vez evaporado el solvente, en el sólido se pudo apreciar la formación de partículas de coloración roja, las cuales fueron atribuidas a la formación de Se amorfo. El producto sólido crudo se purificó por recristalización, hasta la obtención de un sólido blanco. Este sólido fue cristalizado por evaporación lenta de CHCl₃ hasta la formación de un monocristal transparente. P.F. 115-116 °C; FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3373 (v N-H), 2945-2807 (v_{alif} C-H), 1629 (v C=O), 1532 (δ N-H), 653,761; 1281,1185; 1124, 1106. RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-d₁, ppm) δ 5,97, 3,43, 3,35, 2,03, 1,84, 1,75-1,66; NMR ¹³C (151 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 178,14, 71,51, 58,94, 40,75, 39,36, 39,12, 36,68, 28,29.

- N-(2-hidroxietil)adamantano-1-carboxamida, compuesto (12)

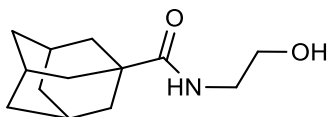


Figura 2.14. Representación molecular del compuesto (12): N-(2-hidroxietil)adamantano-1-carboxamida.

Para la obtención del compuesto (12), ver Figura 2.14, se adicionó adamantano-1-cloruro de carbonilo (1 mmol – 0,198 g) a una solución de KSeCN (1 mmol – 0,144 g) en ACN (15 ml) seco a temperatura ambiente y bajo agitación constante. La mezcla se dejó reaccionar por 45 min. Luego se adicionó a la mezcla (gota a gota) una solución en ACN de etanolamina (1 mmol – 0,06 ml), y se dejó reaccionar por 2,5 horas más. Toda la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y bajo

agitación vigorosa y constante. La reacción transcurrió en ausencia de luz y bajo inerte simulada con nitrógeno gaseoso. La mezcla se filtró para retirar el KCl formado durante la reacción y se procedió a realizar una extracción líquido-líquido con CH₂Cl₂. El remanente orgánico se secó con MgSO₄ anhidro, y el solvente se evaporó. El sólido crudo, de tonalidad rojiza, se purificó mediante cristalización por evaporación lenta de CHCl₃. Como resultado, se obtuvieron cristales transparentes, los cuales fueron utilizados para la determinación de la estructura cristalina. P.F 109-110 °C. FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3380 (ν O-H), 3286 (ν N-H), 2907-2841 (ν C-H_{Alif}), 1640 (ν C=O), 1606 (δ N-H), 1303 (ν C-N), 1066; RMN ¹H (600MHz, Cloroformo-d1, ppm) δ 6,15, 3,70, 3,40, 3,18, 2,06-2,01, 1,85, 1,76-1,65 ppm; NMR ¹³C (126 MHz, Chloroformo-d1, ppm) δ 179,68, 62,84, 42,56, 40,77, 39,37, 36,62, 28,23 ppm.

- N- (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il) benzamida, compuesto (13)

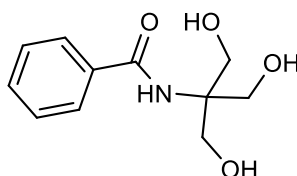


Figura 2.15. Representación molecular del compuesto (13): N- (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il) benzamida.

El compuesto (13), ver Figura 2.15, se preparó a partir de una solución de KSeCN (1mmol – 0,144g) en ACN (15ml) seco, a la cual se adicionó gota a gota una solución de cloruro de benzoilo (1mmol – 0,117ml) en ACN seco. La reacción se dejó transcurrir por 45 min a temperatura ambiente y bajo agitación constante. Después se adicionó tris con un exceso del 20% (1mmol – 0,145 g) y se dejó reaccionar por 3 horas más. La reacción transcurrió en ausencia de luz y bajo una atmósfera inerte de nitrógeno gaseoso. Una vez culminada la reacción se vertió la mezcla en agua-hielo. El producto no precipito, y en su lugar se formó una especie de grasa café, por lo que se procedió a realizar una extracción líquido – líquido con CH₂Cl. El remanente orgánico se secó con MgSO₄ anhidro, y el solvente se evaporó. El sólido remante presentó partículas rojas que fueron atribuidas a Se amorfo. El sólido crudo se purificó por recristalización, obteniéndose como resultado un sólido blanco. El sólido fue cristalizado por evaporación lenta de C₂H₂OH para obtener un monocristal transparente. P.F 116 - 117°C. FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3618-3239 (ν OH), 2956-2682 (ν C-H_{Ar}), 2940 (ν C-H_{Alif}), 1730 (ν C=O), 1577 (δ N-H), 1271 (ν C-N); RMN ¹H (500MHz, Acetona-d6, ppm) δ 7,93 – 7,78, 7,65 – 7,52, 7,47, 7,35, 4,63, 3,81; RMN ¹³C (126 MHz, Acetona-d6, ppm) δ 168,90, 135,72, 132,24, 129,20, 127,91, 63,28, 63,05.

- N- (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)adamantano-1-carboxamida, compuesto (14)

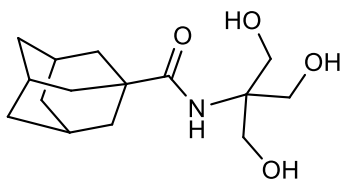


Figura 2.16. Representación molecular del compuesto (14): N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)adamantano-1-carboxamida.

El compuesto (14), ver Figura 2.16, fue obtenido mediante el siguiente procedimiento. A una solución de KSeCN (1mmol – 0,144g) en ACN (15ml) seco se adicioneo adamantano-1-cloruro de carbonilo (1mmol – 0,198 g), dejando reaccionar por 45 min. A continuación, se adicionó tris con un exceso del 20% (1mmol – 0,145 g) y la mezcla se dejó reaccionar por 3 horas más. La reacción transcurrió en ausencia de luz y bajo una atmosfera de nitrógeno gaseoso. Una vez culminada la reacción, la mezcla se filtró y se procedió a realizar una extracción líquido- líquido. El remanente orgánico se secó con MgSO_4 anhidro, y el solvente se dejó evaporar. En el sólido remanente se observó la aparición de partículas de coloración roja, que fueron atribuidas a la formación de Se amorfo. El sólido crudo se purificó por recrystalización, obteniéndose como resultado un sólido cristalino de color blanco. P.F 162 – 163 °C. FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3565-3144 (ν OH), 2909-2845 (ν C-H_{Alif}), 1623 (ν C=O), 1518 (δ N-H), 1340 (ν C-N); RMN ^1H (500MHz, Cloroformo-d1, ppm) δ 6,77, 5,51, 3,52, 2,05, 1,82, 1,77 – 1,65; RMN ^{13}C (126 MHz, Cloroformo-d1, ppm) δ 61,52, 60,88, 41,28, 39,39, 36,49, 28,19.

2.2.3 Síntesis del N'N'-(diselenadiilbis((difenilamino)metilén)dibenzamida

El compuesto (15) fue obtenido siguiendo el procedimiento de síntesis reportado por Douglas y Dains en 1934 [12] con algunas modificaciones. En la Figura 2.17 se presenta una esquematización del procedimiento de síntesis del diseleniuro (15).

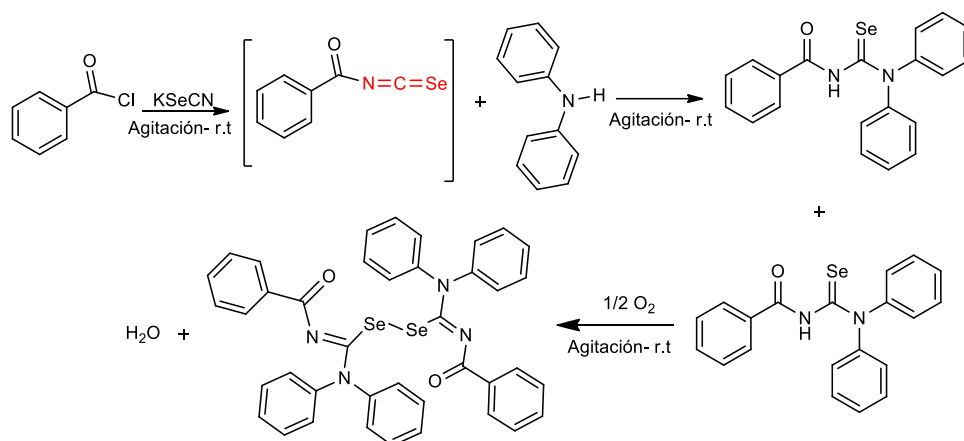


Figura 2.17. Ruta de síntesis propuesta para la obtención del diseleniuro (15).

El compuesto (**15**) fue obtenido mediante un procedimiento similar al utilizado para las amidas mencionadas anteriormente. A diferencia de la reacción de las amidas, la reacción de diseleniuro fue llevada a cabo en ausencia de solvente, de luz y a temperatura ambiente. En un recipiente ámbar se pesaron 0,0802g (0,5mmol) de KSeCN, se adicionó 0,06ml (0,5mmol) de cloruro de benzoílo, y la mezcla se dejó reaccionar por 2 horas. A continuación, se adicionó 0,093g (0,55mmol) de difenilamina pulverizada y se dejó reaccionar por una hora más. El sólido resultante se disolvió en acetona seca y se filtró. La fracción soluble se dejó evaporar a temperatura ambiente (25°C). Después de la evaporación del solvente, quedó un líquido viscoso, el cual se disolvió en metanol. Después de evaporado el solvente, se obtuvo un sólido amarillo rojizo, sin presencia de partículas de Se amorfo (partículas sólidas rojas). El producto fue cristalizado con una mezcla de ACN y unas gotas de bencina de petróleo. Rendimiento de reacción fue de 45%. P.F. 206-208°C; FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3313 (ν N-H), 3058 (ν C-H), 1647 (ν C=O), 1552 (δ N-H) 1236 (ν C-N), 999 (ν C-Se); RMN ^1H (500MHz, Cloroformo- d_1 , ppm) δ 7,88 – 1,81, 7,43-7,38, 7,24-7,18 y 7,17-7,14; RMN ^{13}C (126 MHz, Cloroformo- d , ppm) 172,96, 157,53, 144,05, 135,93, 132,02, 129,70, 129,37, 128,08, 127,95, 127,63.

2.2.4 Síntesis de guanidinas sustituidas

Los compuestos de la familia de las guanidinas fueron sintetizados a partir de las tioureas sintetizadas previamente. El procedimiento general involucró el uso de HgCl_2 como agente desulfonante y promotor de la reacción, según el protocolo propuesto por Cunha, et. al [13]. El esquema general de la reacción se presenta en la Figura 2.18.

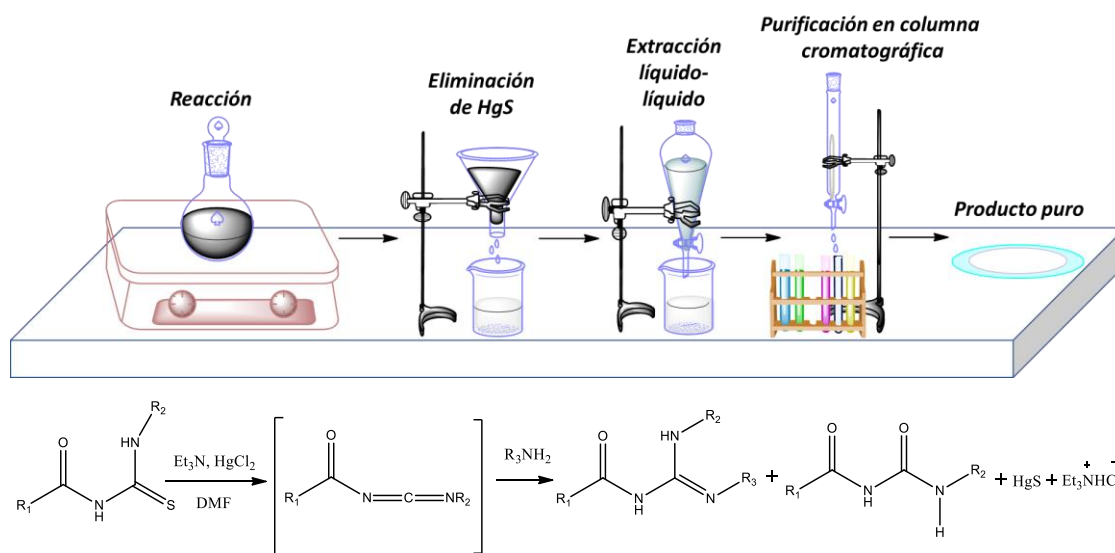


Figura 2.18. Ruta de síntesis general para la obtención de guanidinas sustituidas.

El procedimiento general consistió en añadir sucesivamente a una solución de 1 equivalente de la correspondiente tiourea en DMF, un equivalente de la amina deseada y 2 equivalentes de trietilamina (Et_3N). Esta mezcla se enfrió hasta alcanzar una temperatura entre 5 - 0°C. La mezcla se mantuvo bajo con agitación vigorosa y se adiciona 1 equivalente de HgCl_2 . Pasados alrededor de 30 min la suspensión se tornó de una coloración negra y se dejó reaccionar a temperatura ambiente por alrededor de 18-20 horas. La evolución de la reacción fue monitoreada por TLC. Una vez consumido el reactivo, se adicionó acetato de etilo o CH_2Cl_2 y se procedió a retirar el sólido negro de HgS por filtración en celite. Luego se evaporó a la mitad del solvente y se procedió a realizar una extracción líquido - líquido con una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$. El remante orgánico se secó con MgSO_4 anhidro y se evaporó el solvente. El producto crudo fue tratado como se describe a continuación en cada caso. En todos los casos hubo presencia de subproductos y en dos ocasiones fue posible su identificación.

- **1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)guanidina, compuesto (16)**

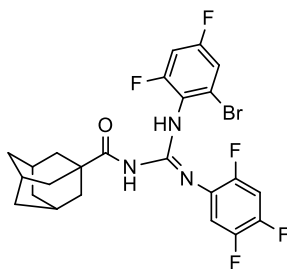


Figura 2.19. Representación molecular del compuesto (16): 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)guanidina.

El compuesto (16), ver Figura 2.19, se preparó de la siguiente manera. Un mmol (0,430g) de tiourea (9) fue disuelto en dimetilformamida (DMF) (3 ml), seguido se adicionó 1mmol (0,165g) de 2,4,5-trifluoroanilina y 2 mmol (0,3 ml) de Et_3N . La mezcla se dejó reaccionar bajo agitación constante y vigorosa. La mezcla se enfrió a 5 - 0°C, luego se adicionó 1 mmol (0,3g) de HgCl_2 y se dejó reaccionar por 18 horas. El curso de la reacción fue monitoreado por TLC. Culminada la reacción, se adicionaron 30 ml de CH_2Cl_2 y se removió por filtración en celite el sólido negro que se había formado durante la reacción. Después se realizó una extracción líquido-líquido con $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 anhidro, se evaporó el solvente y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como fase móvil una mezcla éter: CHCl_3 . **Rendimiento** 35%. **FT-IR** (KBr, cm^{-1}): 3416, 3276 (ν N-H), 3211 – 3071 (ν_{Ar} C-H), 2921, 2853 (ν_{Alf} C-H), 1690 (ν C=O) 1656, 1634 (ν C=N), 1578 (δ N-H), 1271 (ν C-N); **RMN ^1H** (600MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 10,73, 8,68, 7,34, 7,27, 7,02-

6,9, 2,04, 1,8-1,7, 1,63; RMN ^{13}C (151 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 178,25, 142,64, 158,25, 154,26, 146, 146,14, 129,67, 123,35, 119,25 – 119,05, 116,35, 111,21 – 110,84, 104,84 – 104,16, 42,53, 38,65, 36,14, 27,82. RMN ^{19}F (565 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ -115,0, -115,80 – -116,54, -132,02, -140,41 – -141,00, -141,15 – -141,57.

- 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)guanidina, compuesto (17)

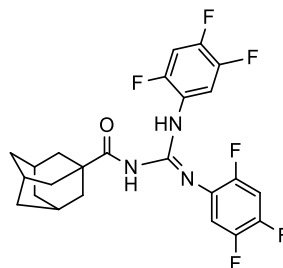


Figura 2.20. Representación molecular del compuesto (17): 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)guanidina.

El producto (17), ver Figura 2.20, fue sintetizado de manera similar al caso anterior. Se disolvió 1 mmol (0,368g) de tiourea (5) en DMF (3 ml), luego se adicionó un 1mmol (0,165g) de 2,4,5-trifluoroanilina y 2 mmol (0,3 ml) de Et_3N . La mezcla se dejó reaccionar bajo agitación constante y vigorosa. La mezcla se enfrió a $5-0^\circ\text{C}$, y luego se adicionó 1 mmol (0,3g) de HgCl_2 . La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 18 horas. El curso de la reacción fue seguido por TLC. Terminada la reacción, se adicionaron 30 ml de CH_2Cl_2 y se removió por filtración en celite el sólido negro que se había formado. Después se hizo una extracción líquido-líquido con $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 anhidro, se evaporó el solvente y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna con una fase móvil ciclohexano – acetato. **Rendimiento** 50%. **FT-IR** (KBr, cm^{-1}): 4334, 3265 (ν N-H), 3221- 3071 (ν_{Ar} C-H), 1694 (ν C=O), 1574 (ν C=N), 1510 (δ N-H), 1260 (ν C-N); **RMN ^1H** (600MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 10,72, 7,53, 8,49, 7,10 – 6,95, 6,92 – 6,83, 2,05, 1,77 – 1,70, 1,68 – 1,6; **RMN ^{13}C** (151 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 178,39, 150,2, 149, 148,2, 145,9, 142,61, 129,73, 124,03 – 123,11, 113,23, 111,07 – 110,13, 106,30, 42,62, 38,71, 36,13, 27,81; **RMN ^{19}F** (565 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ -126,44, -131,99, -139,63, -140,35 – -140,57.

- 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina, compuesto (18)

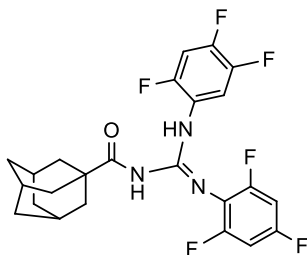


Figura 2.21. Representación molecular del compuesto (18): 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina.

Para obtener el compuesto (18), ver Figura 2.21, se disolvió 1 mmol (0,368g) de tiourea (5) en DMF (3 ml), luego se adicionó 1mmol (0,165g) de 2,4,6-trifluoroanilina y 2 mmol (0,3 ml) de Et₃N. La mezcla se dejó reaccionar con agitación constante y vigorosa. La mezcla se enfrió a 5-0°C. Posteriormente, se adicionó 1mmol (0,3g) de HgCl₂ y se dejó reaccionar a temperatura ambiente y con agitación constante y vigorosa por 18 horas. El curso de la reacción fue monitoreado por TLC. Culminada la reacción se adicionó 30 ml de CH₂Cl₂ y se removió por filtración en celite el sólido negro formado durante la reacción. Después se hizo una extracción líquido-líquido con CH₂Cl₂ – H₂O. El extracto orgánico se secó con MgSO₄ anhidro. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna con una fase móvil hexano – acetato. **Rendimiento** 45%. **FT-IR** (KBr, cm⁻¹): 1416, 1263 (ν N-H), 1240 – 3096 (ν_{Ar} C-H), 1914, 1857 (ν_{Alif} C-H), 1690 (ν C=O), 1654, 1641 (ν C=N), 1573 (δ N-H), 1279 (ν C-N); **RMN ¹H** (600MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 10,77, 7,48, 8,59, 6,98, 6,79, 2,05, 1,81-1,60; **RMN ¹³C** (151 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 178,3, 158,1, 156,5 – 154,1, 149, 146, 145, 144, 143, 110,8, 42,55, 38,67, 36,14, 27,82; **RMN ¹⁹F** (565 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ -114,38, -118,54, -132,03, -140,83, -141,39.

- 1-(noradamantano-1-carbonil) -2- (2,4,5-trifluoro-fenil) -3- (2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina, compuesto (19)

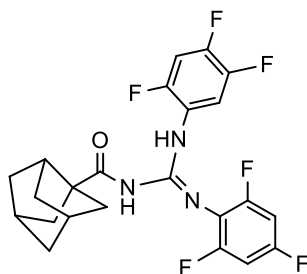


Figura 2.22. Representación molecular del compuesto (19): 1-(noradamantano-1-carbonil) -2- (2,4,5-trifluoro-fenil) -3- (2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina.

El compuesto (19), ver Figura 2.22, se obtuvo por reacción de 1 mmol (0,354g) de tiourea (8) en DMF (3 ml) con un 1mmol (0,165g) de 2,4,5-trifluoroanilina y 2 mmol (0,3 ml) de Et₃N. La mezcla fue enfriada a 0°C, manteniendo agitación vigorosa. Luego se adicionó a la mezcla 1 mmol (0,3g) de HgCl₂ y se dejó reaccionar a temperatura ambiente y con agitación constante y vigorosa por 14 horas. El curso de la reacción fue monitoreado por TLC. Culminada la reacción se adicionó 30 ml de CH₂Cl₂ y se removió por filtración en celite el sólido negro formado durante la reacción. Después se realizó una extracción líquido-líquido con CH₂Cl₂ – H₂O. El extracto orgánico se secó con MgSO₄ anhidro. El solvente fue evaporado y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna con una fase móvil ciclohexano – acetato. **Rendimiento 30%. FT-IR - Raman** (polvo, cm⁻¹): 3413- 3254, 3422-4237 (ν N-H), 3124-3084, 3105-3083 (ν_{Ar} C-H), 2968-2864, 2970-2862 (ν_{Alif} C-H), 1706, 1712 (ν C=O), 1654-1635, 1654 (ν C=N), 1569, 1498 (δ N-H), 1302, 1379 (ν C-N); **RMN ¹H (600MHz, Cloroformo-d, ppm)** δ 10,71, 8,58, 7,34, 6,99, 6,78, 2,65, 2,34, 1,88, 1,70-1,60, 1,61-1,52; **RMN ¹³C (151 MHz, Cloroformo-d, ppm)** δ 178,04, 143,18, 111,06 – 110,54, 104,6, 101, 56,74, 47,19, 44,07, 43,81, 37,60, 34,32; **RMN ¹⁹F (565 MHz, Cloroformo-d, ppm)** δ -114,38, -118,53, -132,13, -141, -141,4.

- N-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida. compuesto (20)

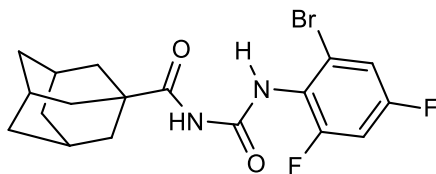


Figura 2.23. Representación molecular del compuesto (20): n-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida.

El producto **(20)**, Figura 2.23, fue obtenido como subproducto de la reacción para obtener el compuesto **(16)**. FT-IR (polvo, cm^{-1}): 3238 (ν N-H), 3134 (ν_{Ar} C-H), 2901, 2852 (ν_{Alif} C-H), 1697, 1680 (ν C=O), 1530 (δ N-H), 1310 (ν C-N); ^1H NMR (600 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 10,20, 8,74, 7,20, 6,90, 2,05, 1,92, 1,73, 1,63; RMN ^{13}C (151 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ 180,05, 160,90, 158,33, 152,07, 122,94, 120,86 – 120,70, 115,71, 104,24, 42,04, 38,35, 36,09, 27,86; RMN ^{19}F (565 MHz, Cloroformo-d, ppm) δ -109,60, -110,12.

Se obtuvieron además dos estructuras adicionales (ver Figura 2.24), a las cuales no fue posible realizarles todas las medidas de caracterización; por lo cual solo se nombran aquí: 1-(adamantano-1-carbonil)-2,3-bis(2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina **21**; N - ((2,4,5-trifluorofenil) carbamoil)adamantano-1-carboxamida **22**.

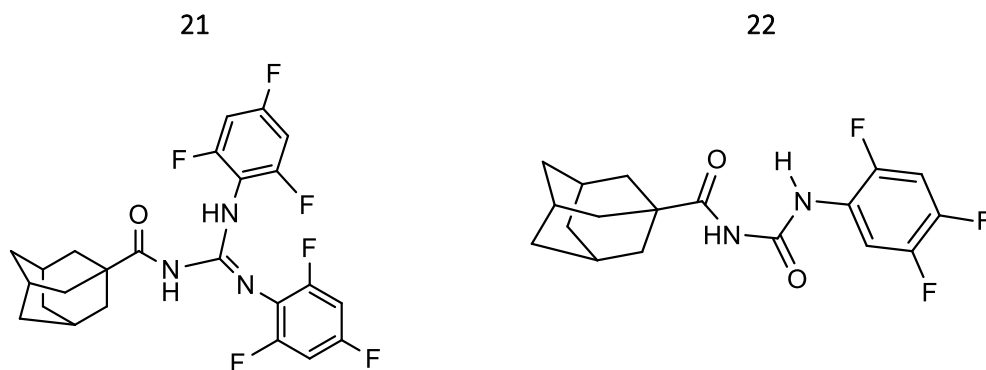


Figura 2.24. Representación molecular de los compuestos (21) 1-(adamantano-1-carbonil)-2,3-bis(2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina, y (22) N - ((2,4,5-trifluorofenil) carbamoil)adamantano-1-carboxamida **22**.

REFERENCIAS

1. Sheldrick, G., *A short history of SHELX*. Acta Crystallographica Section A, 2008. **64**(1): p. 112-122.
2. Sheldrick, G.M., *SHELXL-97*. Program for crystal-structure refinement, 1997.
3. Sheldrick, G.M., *SHELX97*. Program package for the solution and refinement of crystal structures, 1997.
4. M. J. Frisch, G.W.T., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, , *Gaussian 09, Revision D.01*. 2013, Gaussian, Inc.: Wallingford CT.
5. Roy Dennington, T.A.K., and John M. Millam, *GaussView, Version 6.1*. 2016, Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS.
6. Dovesi, R., et al., *CRYSTAL14: A program for the ab initio investigation of crystalline solids*. International Journal of Quantum Chemistry, 2014. **114**(19): p. 1287-1317.
7. Spackman, M.A. and A.S. Mitchell, *Basis set choice and basis set superposition error (BSSE) in periodic Hartree-Fock calculations on molecular crystals*. PCCP. Physical chemistry chemical physics (Print), 2001. **3**(8): p. 1518-1523.
8. Catti M, et al., *Static lattice and electron properties of MgCO₃ (Magnesite) calculated by abinitio periodic Hartree-Fock methods*. Physical Review B, 1993. **47**(15, volume: 47, year: 1993): p. 9189 - 9198.
9. Gatti, C., V.R. Saunders, and C. Roetti, *Crystal field effects on the topological properties of the electron density in molecular crystals: The case of urea*. The Journal of Chemical Physics, 1994. **101**(12): p. 10686-10696.
10. Bader, R.F., *Atom in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford University Press, Oxford., 1990.
11. Gatti, C. and S. Casassa, *TOPOND14 User's Manual*, ed. CNR-ISTM. 2013, Milano, Italy: 2013. 48.
12. Douglass, I.B. and F.B. Dains, *Some Derivatives of Benzoyl and Furoyl Isothiocyanates and their Use in Synthesizing Heterocyclic Compounds*¹. Journal of the American Chemical Society, 1934. **56**(3): p. 719-721.
13. Cunha, S., et al., *Study of N-benzoyl-activation in the HgCl₂-promoted guanylation reaction of thioureas. Synthesis and structural analysis of N-benzoyl-guanidines*. Tetrahedron, 2001. **57**(9): p. 1671-1675.

CAPÍTULO III: 1-BENZOIL-3-DIHIROXI-2-(HIROXIMETIL)PROPAN-2-IL)TIOUREA Y (1-ADAMANTANO-1-CARBONIL)-3-(ALQUIL)TIOUREA (1-4)

En este capítulo se presentan los primeros compuestos de la familia de las tioureas de acilo sintetizadas durante el desarrollo de esta tesis doctoral, correspondientes a cuatro tioureas alifáticas sustituidas en el nitrógeno 1 con los grupos adamantano-1-carbonilo y benzoilo, y en el nitrógeno 3 con los grupos tris-(hidroximetil)-aminometilo (-C(CH₂OH))₃, etoximetil (-C₂H₄OH₃) e hidroxietil (-C₂H₄OH), ver Figura 3.1. Se hace hincapié en el estudio de las propiedades vibracionales (FT-IR, Raman), en el análisis de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C y en el análisis estructural por difracción de rayos X (DRX) de monocristal de las cuatro estructuras obtenidas. Estos análisis son complementados con cálculos mecano-cuánticos empleando la teoría del funcional de la densidad (DFT) y la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM).

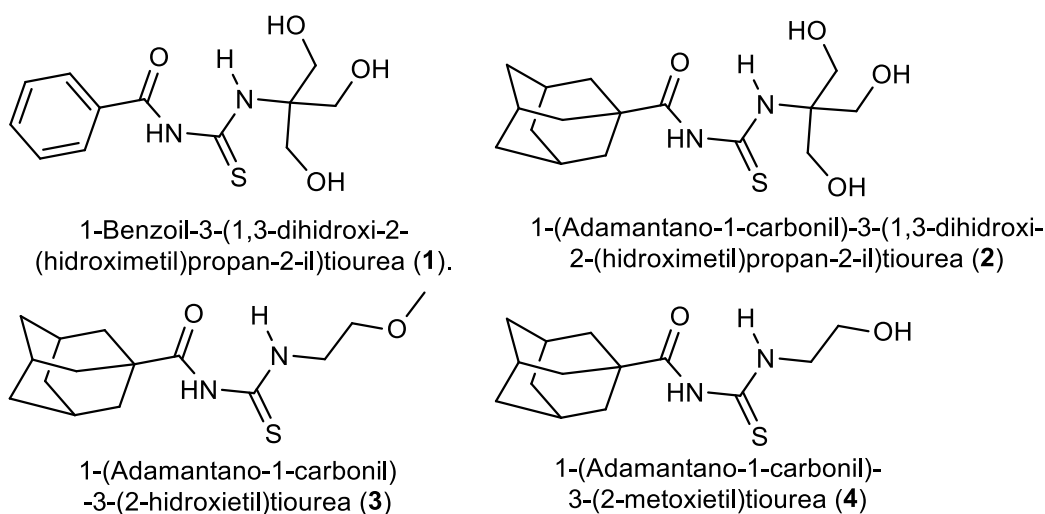


Figura 3.1. Estructuras moleculares de las tioureas de acilo alifáticas (1)-(4)

3.1 CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE LAS TIOUREAS (1)-(4)

3.1.1. Espectroscopía vibracional (FTIR-Raman)

Los espectros FTIR y Raman de los compuestos (1)-(4) se muestran en la Figura 3.2, mientras que en las Tablas 3.1 y 3.2 se presentan las asignaciones, así como las frecuencias experimentales y calculadas, de los modos vibracionales de los grupos más importantes.

Tabla 3.1. Frecuencias (en cm^{-1}) y asignaciones vibracionales del fragmento -C(O)-NH-C(S)-NH-, tanto experimentales como teóricas a nivel de aproximación B3LYP con un conjunto base 6-311+g(2d,p), de las tioureas de acilo(1) y (2).

Modo vibracional	Molécula (1)			Molécula (2)		
	FTIR	Raman	Teórico	FTIR	Raman	Teórico
v O-H	3361		3847	3356		3859
			3797			3844
			3746			3713
v N1-H1			3616			3611
v N2-H2			3380			3367
v _{Ar} C-H	3154-3047	3056	3204- 3165			
v _{Alif} C-H	2940-2881	2968-2934	3097- 3016	2930	2951-2884	3107-3008
				2905	2853	
				2848		
v C=O	1671	1688	1710	1683	1683	1726
δ N-H	1557	1557	1608	1540	1550	1586
			1557			1552
v C-N	1271	1271	1390	1229	1259	1378
	1078	1044	1174	1179	1190	1164
v C-H _{adama}					764 _{breathing}	763 _{breathing}
v C=S	740	730	755	749	727	732

Tabla 3.2. Frecuencias (en cm^{-1}) y asignaciones vibracionales del fragmento -C(O)-NH-C(S)-NH-, tanto experimentales como teóricas a nivel de aproximación B3LYP con un conjunto base 6-311+g(2d,p), de las tioureas de acilo (3) y (4)

Modo vibracional	Molécula 3			Molécula 4		
	FTIR	Raman	Teórico	FTIR	Raman	Teórico
v O-H				3352		3848
v N1-H1			3612			3612
v N2-H2	3244	3162	3452	3223		3449
v _{Alif} C-H	2908	2916	3114	2911	2916	3078-2995
	2845	2845	3075-3009	2850	2891	
			3977		2854	
v C=O	1672	1672	1718	1671	1671	1717

δ N-H	1534	1548	1591	1534	1528	1592
			1548			1549
ν C-N	1221	1252	1362	1230	1255	1364
	1151	1178	1167	1151	1179	1163
ν C-H _{adama}		768 breathing	771 breathing		774 breathing	771 breathing
ν C=S	671	671	731	665	665	730

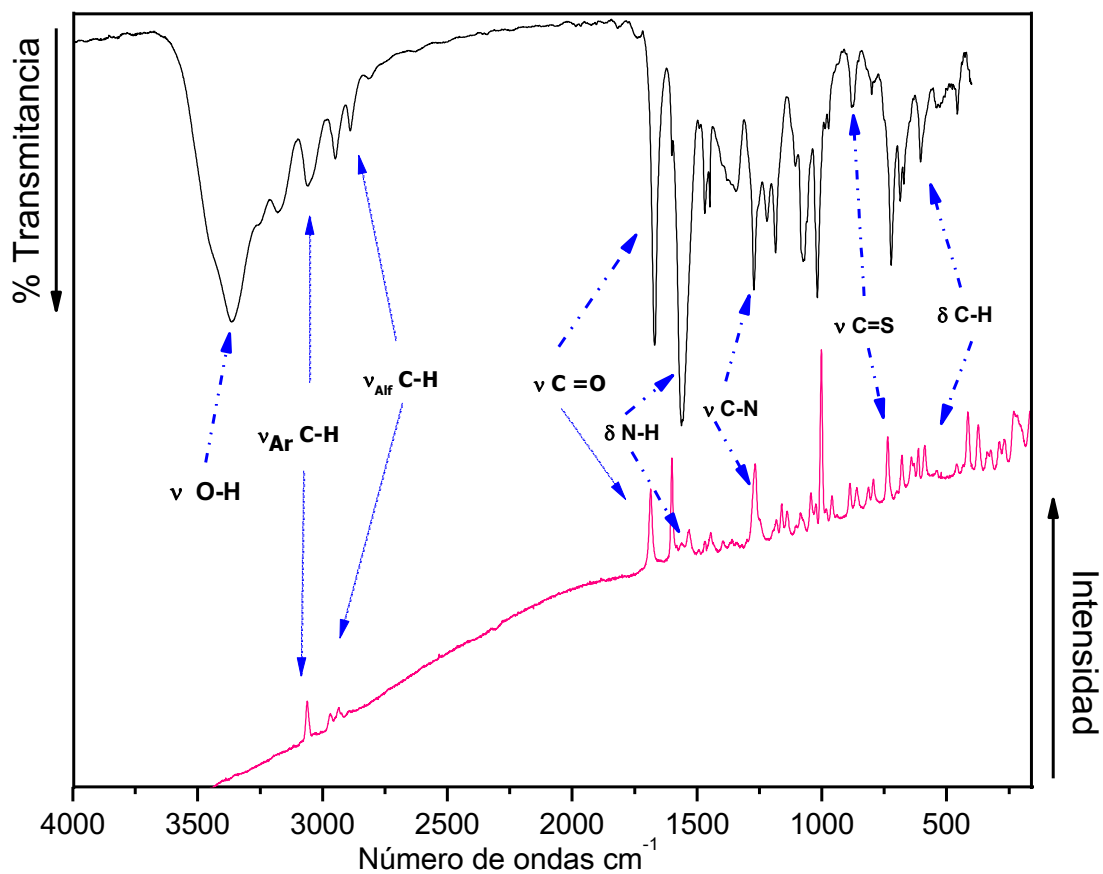


Figura 3.2a. Espectros FTIR (–) y Raman (–) de la tiourea (1) 1-benzoil-3-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)tiourea.

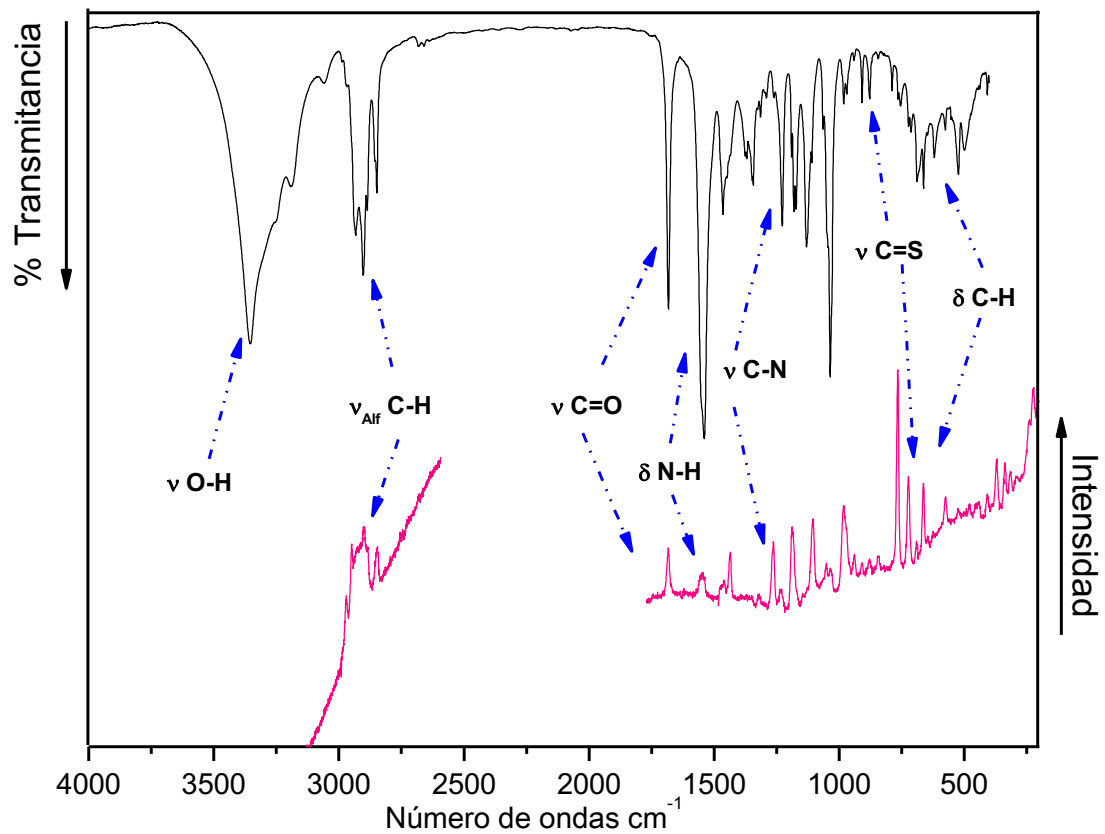


Figura 3.2b. Espectros FTIR (—) y Raman (—) de la tiourea (2) 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)tiourea.

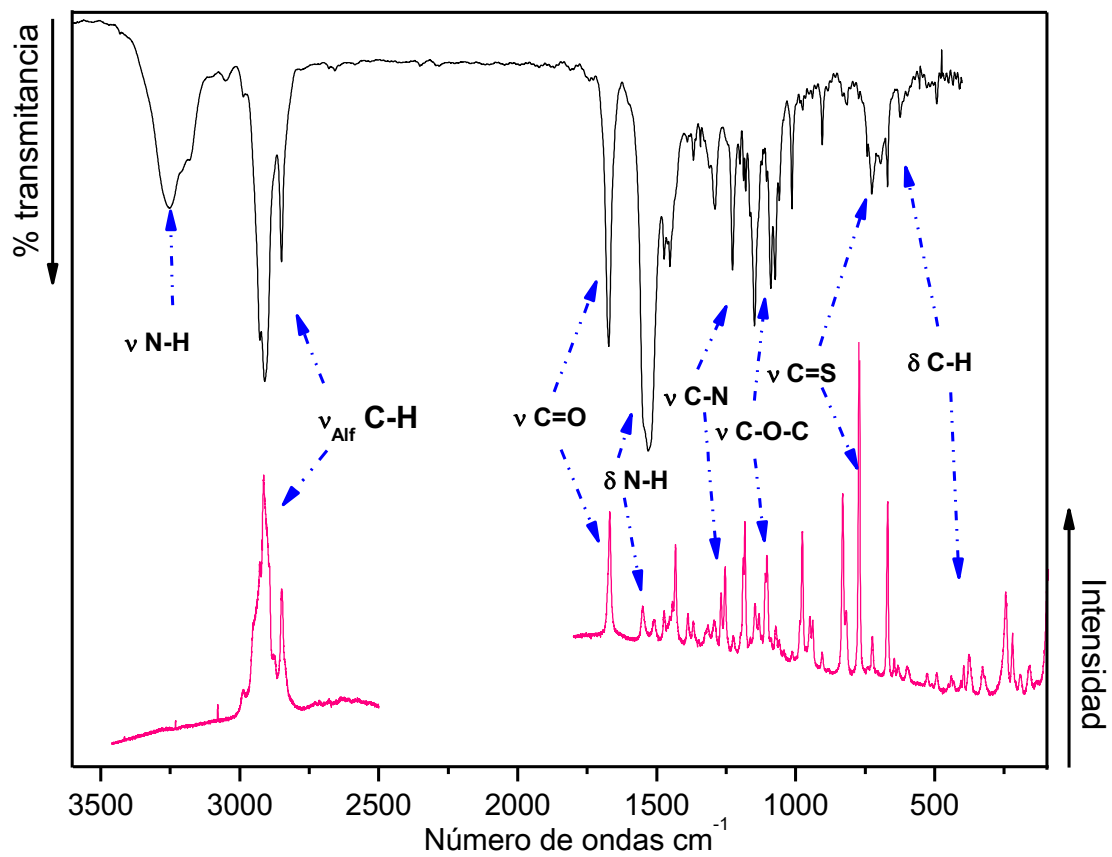


Figura 3.2c. Espectros FTIR (—) y Raman (—) de la tiourea (3) 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-hidroxiethyl)tiourea.

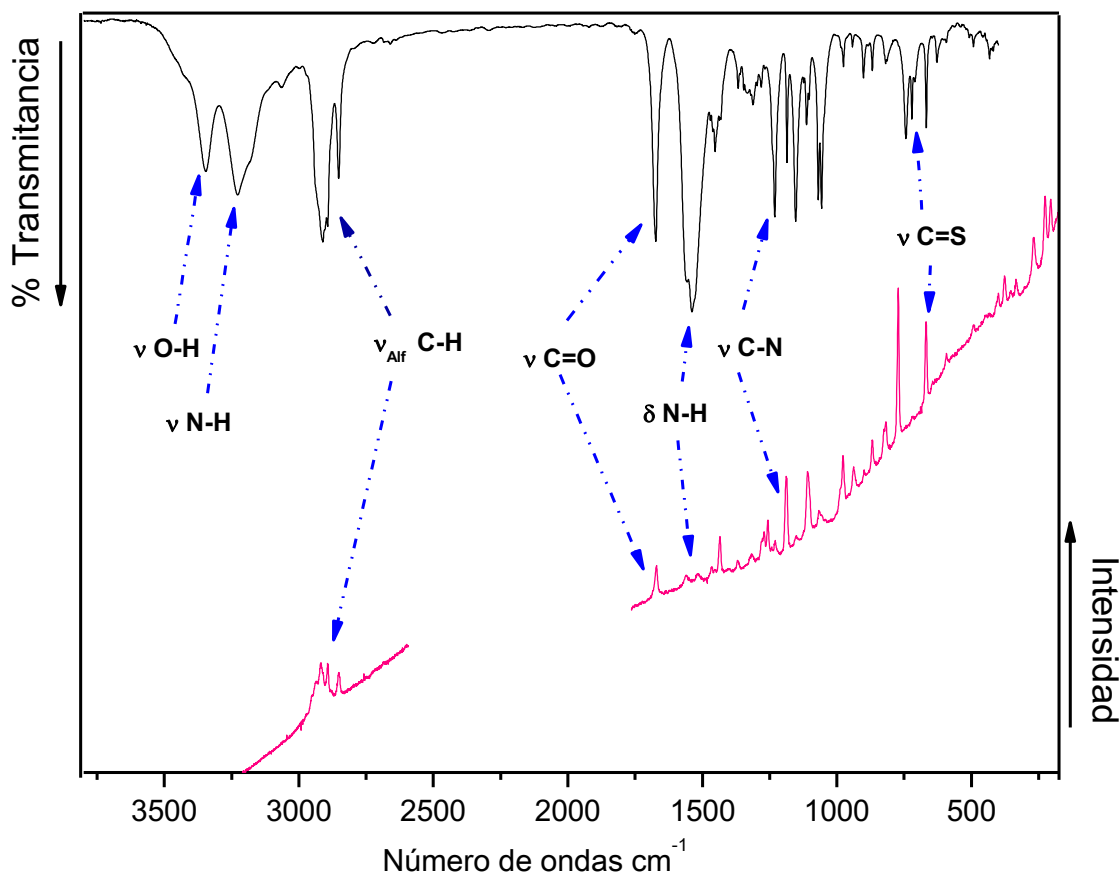


Figura 3.2d. Espectros FTIR (--) y Raman (→) de la tiourea (4) 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-metoxietil) tiourea.

El análisis de los espectros vibracionales (FTIR y Raman) de las tioureas alifáticas **(1)** a **(4)** en fase sólida fue realizado centrandó la atención en las bandas principales y en aquellos modos de vibración característicos del fragmento $-C(O)-NH-C(S)-NH-$. En las tioureas de acilo primarias, los dos enlaces N-H suelen presentar bandas bien diferenciadas para sus modos de estiramiento, $\nu(N-H)$, y deformación, $\delta(N-H)$, tanto en su valor de frecuencia como de intensidad relativa. Tales diferencias están relacionadas con la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares, $N-H \cdots O=C$, que involucran al grupo tioamida. Esta interacción suele afectar notablemente al modo de estiramiento del grupo carbonilo, $\nu(C=O)$, que usualmente puede observarse por debajo de los 1650 cm^{-1} . En la Figura 3.3. se muestran los principales grupos responsables de las señales más intensas en los espectros IR de tioureas alifáticas.

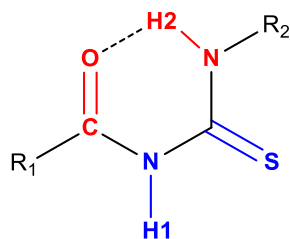


Figura 3.3. Estructura general de las tioureas de acilo, resaltando en rojo y azul los grupos asociados a los modos vibracionales más importantes.

Los compuestos que presentan en su estructura el grupo tioamida, se caracterizan por la presencia de bandas de absorción en el infrarrojo denominadas “*bandas de (tio) amida*” que son de gran interés para el estudio de sus propiedades estructurales y electrónicas. Estas bandas características son denominadas como banda I, II, III y IV, que tienen una gran contribución de los modos de vibración $\delta(\text{N-H})$ (I), $\nu(\text{C-N})$ (II y III) y $\nu(\text{C=S})$ (IV) [48-54]. Generalmente estas bandas se encuentran alrededor de 1500, 1300, 1100 y 750 cm^{-1} , respectivamente. Para el caso particular de nuestros compuestos, la zona de las bandas II, III y IV, es una región donde aparecen varias absorciones de los grupos sustituyentes, lo que dificulta su identificación. Por tanto, se hace necesario el análisis conjunto de los espectros IR y Raman.

Como puede observarse en los espectros de la Figura 3.2, los estiramientos O-H, $\nu(\text{O-H})$, se presentan como bandas anchas en el rango comprendido entre 3400 y 3300 cm^{-1} , que solapan con las bandas de los modos normales de vibración del grupo N-H. Como resultado de esto, en algunos de los espectros la señal correspondiente al modo $\nu(\text{N-H})$ se observa como una señal superpuesta o bien como un hombro de la banda más intensa del $\nu(\text{O-H})$. En particular, en los espectros de las especies **(1)** y **(2)** (Figura 3.2 a y b) no se observa la banda correspondiente al modo $\nu(\text{N-H})$, debido a la presencia de una banda ancha e intensa resultado de la presencia de tres grupos O-H en estas estructuras. En los espectros infrarrojos de las especies **(1)**, **(2)** y **(4)**, la banda del modo vibracional del grupo O-H se encuentra en el rango comprendido de 3358-3346 cm^{-1} y los estiramientos de modo vibracional N-H en el rango de 3216-3079 cm^{-1} para las especies **(3)** y **(4)**.

La banda del modo vibracional $\nu(\text{C=O})$ es sensible a su entorno local [48, 53-57], por lo que la presencia de interacciones intramoleculares del tipo $\text{N-H}\cdots\text{O=C}$, características de estos compuestos, se ve reflejado en un corrimiento espectral hacia el rojo de esta banda. En el espectro infrarrojo de los compuestos **(1)** al **(4)** (Figura 3.2), el estiramiento C=O aparece como una señal intensa centrada a 1671, 1683, 1672 y 1671 cm^{-1} , mientras que en el espectro Raman aparece

centrada a 1688, 1683, 1672 y 1671 cm^{-1} , respectivamente. Tal tendencia en el orden de frecuencias sugiere para esta serie de compuestos una mayor disminución de la densidad electrónica sobre el grupo C=O de las tioureas **(3)** y **(4)** en comparación con las tioureas **(1)** y **(2)**.

Los modos $\delta(\text{N-H})$ asociados a la banda I de las tioureas **(1)** a la **(4)** aparecen en el espectro IR a 1557, 1540, 1534 y 1534 cm^{-1} , y en el espectro Raman a 1557, 1550, 1548 y 1528 cm^{-1} , respectivamente. Las bandas que aparecen entre 1300 y 1000 cm^{-1} en el espectro IR fueron asignadas a los modos de estiramiento $\nu(\text{CNC})$ antisimétrico (banda II) y simétrico (banda III). Así, la banda de intensidad centrada a 1271, 1229, 1221 y 1230 cm^{-1} en el espectro IR de los compuestos **(1)** al **(4)**, respectivamente, fue asignada al modo de vibración $\nu_{\text{as}}(\text{CNC})$; mientras que las bandas observadas a 1078 **(1)**, 1174 **(2)**, 1151 **(3)** y 1151 **(4)** cm^{-1} , fueron asignadas al modo normal $\nu_s(\text{CNC})$.

En los espectros Raman de los compuestos **(2)**, **(3)** y **(4)**, ver Figura 3.3, se observa la señal intensa característica del grupo adamantilo a 764, 768, 774 cm^{-1} respectivamente, la cual fue asignada al modo vibracional “breathing”, en concordancia con varios reportes en la literatura [48, 52, 55].

La banda IV, asociada al modo vibracional $\nu(\text{C=S})$, fue asignada a la banda de baja intensidad observada en los espectros IR a 740 **(1)**, 749 **(2)**, 671 **(3)** y 665 **(4)** cm^{-1} , mientras que en los espectros Raman este modo se presenta como una banda de intensidad fuerte centrada a 730 **(1)**, 727 **(2)**, 671 **(3)** y 665 **(4)** cm^{-1} . La asignación de este modo vibracional suele ser un poco controversial, ya que algunos autores [58, 59] le asignan frecuencias más altas, alrededor de 1094 cm^{-1} . Las discrepancias en la asignación de este modo vibracional se deben a la presencia de enlaces intramoleculares que involucran el grupo C=S, no obstante, se espera que la polarizabilidad del enlace C=S cause una fuerte dispersión Raman [50, 54]. Dada la anterior consideración y a la experiencia de nuestro grupo de investigación en este tipo de compuestos se ha hecho la asignación tentativa al modo vibracional $\nu(\text{C=S})$.

Tanto en los espectros infrarrojo como Raman se evidenció la ausencia de bandas en el rango 2500-2600 cm^{-1} , región espectral donde se espera la aparición de señales correspondientes al grupo tiol, S-H. Algunos autores [54, 59-61] han indicado la posibilidad de ocurrencia de equilibrios tautoméricos del tipo tioamida-iminotiol (ver Figura 3.4) en este tipo de compuestos; sin embargo, esta posibilidad se descarta para el caso de las especies aquí estudiadas.

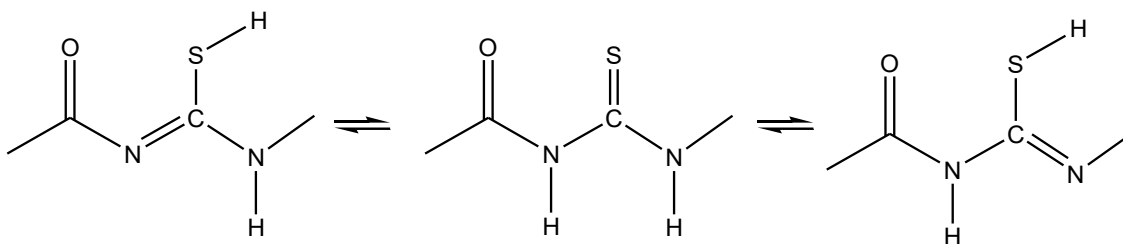


Figura 3.4. Tautomerismos tiona – tiol para tioureas

Según lo mencionado hasta este punto se puede concluir que la adición de un sustituyente aromático en la posición R_1 en la serie de tioureas **(1)** a **(4)** produce un mayor desplazamiento hacia el rojo de la banda del modo vibracional $\nu(C=O)$, que puede atribuirse a una resonancia conjugada entre el anillo del fenilo y el enlace intramolecular $N-H \cdots O=C$, este fenómeno puede apreciarse al comparar los espectros de los compuestos **1** y **2** (Figura 3.3 a y b). Por otro lado, los compuestos que presentan un solo átomo de oxígeno en el sustituyente R_2 (**3** y **4**) presentan un corrimiento levemente mayor hacia menores frecuencias de las bandas de los modos de vibración $\nu(C=O)$ y $\delta(N-H)$ que aquel compuesto que contiene tres átomos de oxígeno en R_2 (**2**).

3.1.2. Espectroscopia RMN (1H y ^{13}C)

- **Espectros RMN del compuesto (1): 1-benzoil-3-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)tiourea**

En el espectro RMN de 1H de la tiourea alifática **(1)** se muestra en la Figura 3.5. Los hidrógenos tio-amídico y amídico (ver señales **e** y **d** en la Figura 3.5) resuenan a campos bajos y se observan en el espectro como singletes anchos a $\delta = 11,31$ y $9,35$ ppm, cada uno de los cuales integra para un hidrógeno. El corrimiento a campos bajos de estas señales se debe especialmente a la presencia de los átomos ricos en electrones (N, O, S) que desapantallan el núcleo de protones por efecto atractor. El mayor desplazamiento del hidrogeno tioamídico ($N-H_e$) se atribuye principalmente a la interacción intramolecular $N-H \cdots O=C$ en la que participa.

Las señales de los hidrógenos aromáticos se observan como multipletes a $\delta = 7,95 - 7,81$, $7,71 - 7,61$ y a $7,55 - 7,51$ ppm, el primero integra para 2 hidrógenos H_a , el segundo para un hidrógeno H_c y el tercero, asignado a los H_b , integra para dos hidrógenos.

Las señales de los hidrógenos alifáticos ($-CH_2$) y del grupo hidroxilo ($-OH$) se encuentran a campos altos, ver protones H_f y H_g en la Figura 3.5. La primera es asignada a los protones del grupo 1,3-

dihidroxi-2-(hidroximetil)propan y se observa a δ 3,94 ppm como un doblete con una constante de acoplamiento $^3J_{HH} = 5,9$ Hz. La segunda señal aparece como un triplete a $\delta = 3,46$ ppm con una constante de acoplamiento $^3J_{HH} = 5,9$ Hz. La primera de las señales integra para 6 hidrógenos y la segunda para 3 hidrógenos.

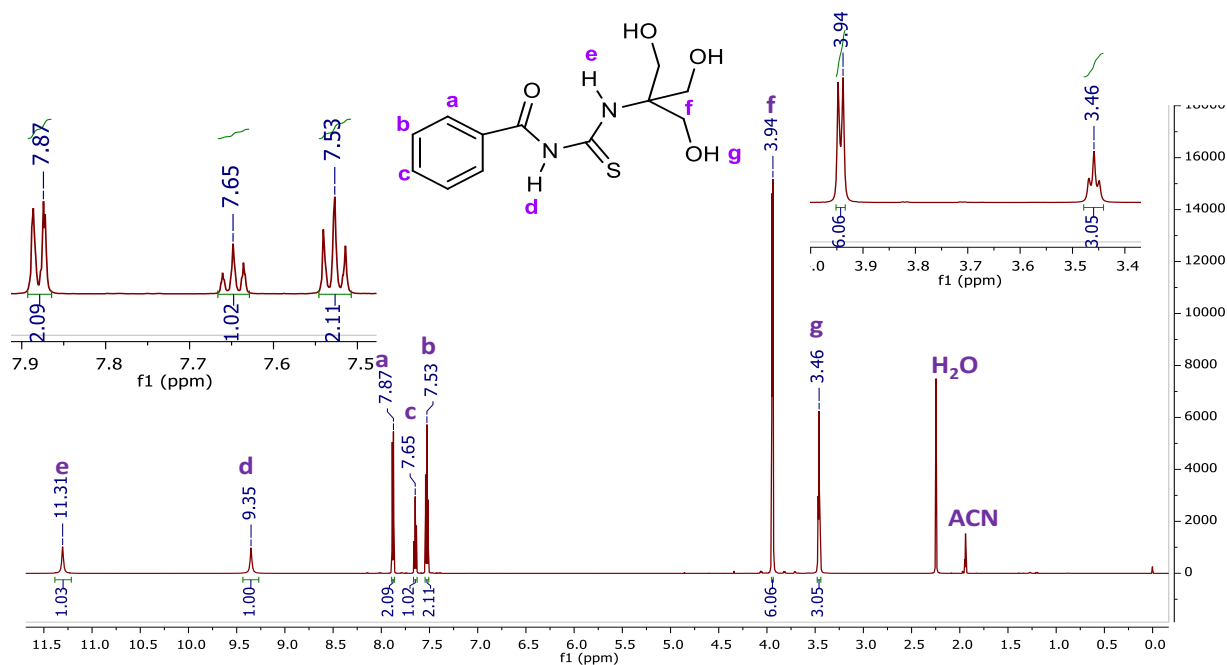


Figura 3.5. Espectro RMN 1H (600 MHz, Acetonitrilo- d_3) del compuesto 1-benzoil-3-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)tiurea.

El espectro RMN de ^{13}C del compuesto (**1**) se presenta en la Figura 3.6. A campos bajos se observan dos señales de resonancia ubicadas a $\delta = 180,0$ y $168,0$ ppm, asignadas a los carbonos tiocarbonilo ($C_6=S$) y carbonilo ($C_5=O$) respectivamente. La señal del carbono tiocarbonilo se presenta a campos más bajos que el carbono carbonílico debido a la presencia de dos átomos de nitrógeno unidos directamente al C_6 . Las señales de los carbonos aromáticos se observan a campos medios a $\delta = 134,2$; $133,0$; $129,7$ y $129,0$ ppm, para los carbonos C_4 , C_1 , C_3 y C_2 , respectivamente. Por su parte, las dos señales de los carbonos alifáticos C_7 y C_8 se observan a campos altos a $\delta = 65,4$ y $62,5$ ppm, respectivamente.

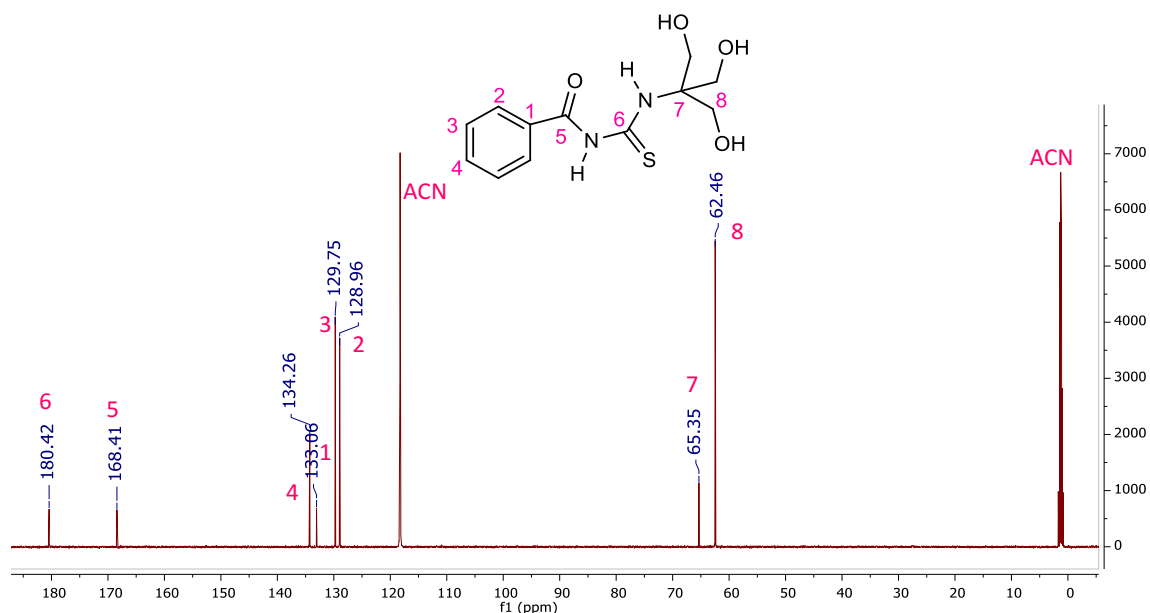


Figura 3.6. Espectro RMN ^{13}C (151 MHz, Acetonitrilo- d_3) del compuesto 1-benzoil-3-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)tiourea.

Para la asignación de las señales de los carbonos e hidrógenos aromáticos se tuvo en cuenta el espectro bidimensional HSQC (ver Figura 3.7), que muestra claramente la correlación entre las señales de carbonos C_2 , C_3 y C_4 con los protones H_a , H_b y H_c , respectivamente.

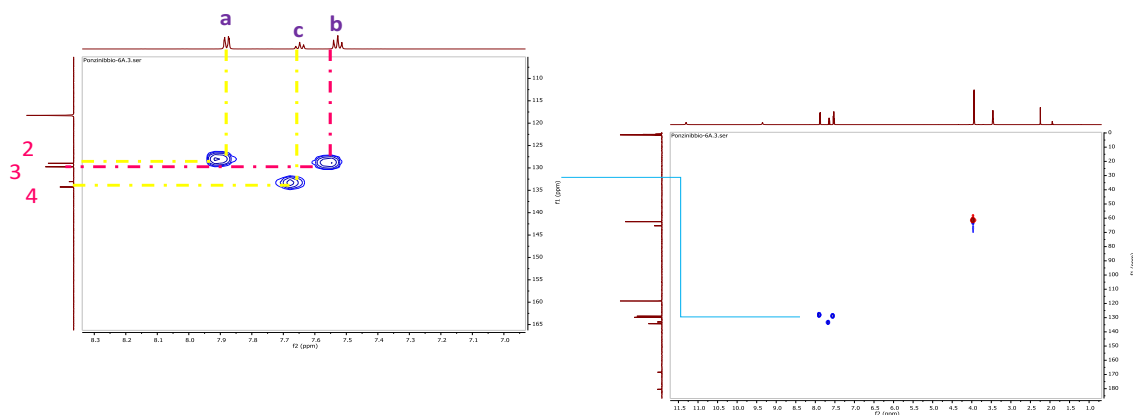


Figura 3.7. Espectro bidimensional HSQC de 1-benzoil-3-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)tiourea.

- Espectros RMN del compuesto (2): 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)tiourea

El espectro RMN de ^1H de la tiourea (2) se muestra en la Figura 3.8. Las resonancias de los hidrógenos tioamídico (H_e) y amídico (H_d) se observan a campos bajos en el espectro como señales

anchas ubicadas a $\delta = 11,07$ y $9,67$ ppm, respectivamente. A campos altos aparecen las señales de los hidrógenos alifáticos. En este grupo de señales se encuentra un singlete a $\delta = 4,67$ ppm, que integra para tres hidrógenos, el cual fue asignado a los hidrógenos de los tres grupos hidroxilos H_g . La señal centrada a $\delta = 3,87$ ppm, que integra para 6 hidrógenos, fue asignada a los protones de los grupos metilenos (H_f). Esta señal aparece como un doblete con una constante de acoplamiento $^3J_{HH} = 3,4$ Hz, producto del acoplamiento de los hidrógenos CH_2 con los hidrógenos de los grupos hidroxilo, tal como se evidencia en el espectro 2D COSY (Figura 3.9). Por su parte, las señales del grupo adamantilo se presentan como: i) un singlete centrado a $\delta = 1,98$ ppm, que integra para tres hidrógenos, el cual fue asignado a los protones H_b , ii) un singlete a $\delta = 1,87$ ppm, que integra para cinco hidrógenos, el cual fue asignado a los protones H_c y iii) un multiplete a $\delta = 1,71-1,62$ ppm, que integra para seis protones, el cual fue asignado a los hidrógenos H_a .

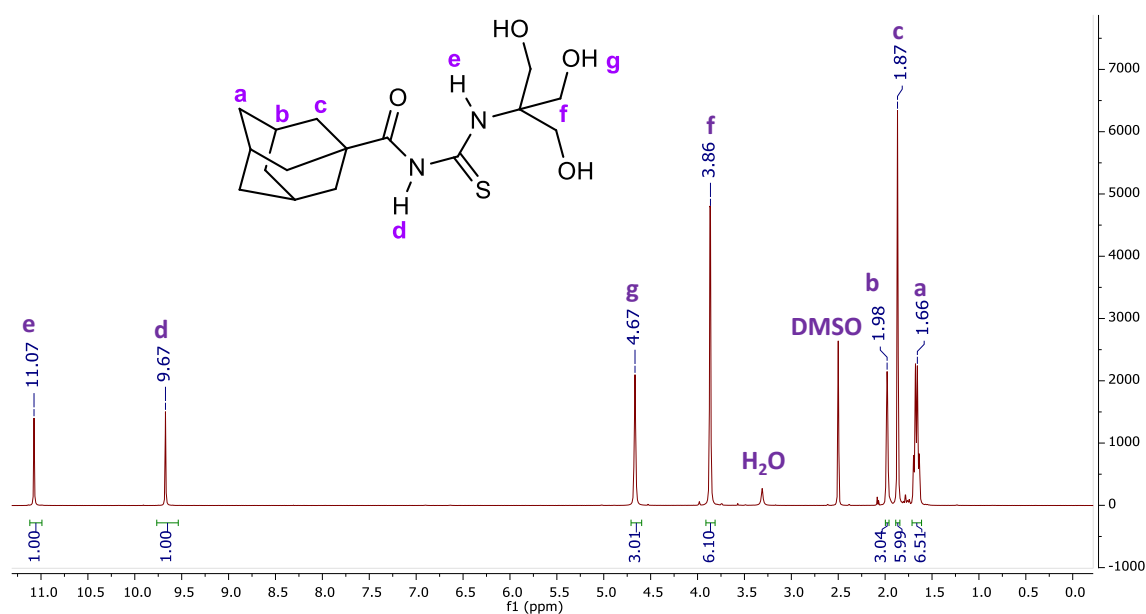


Figura 3.8. Espectro RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)tiourea.

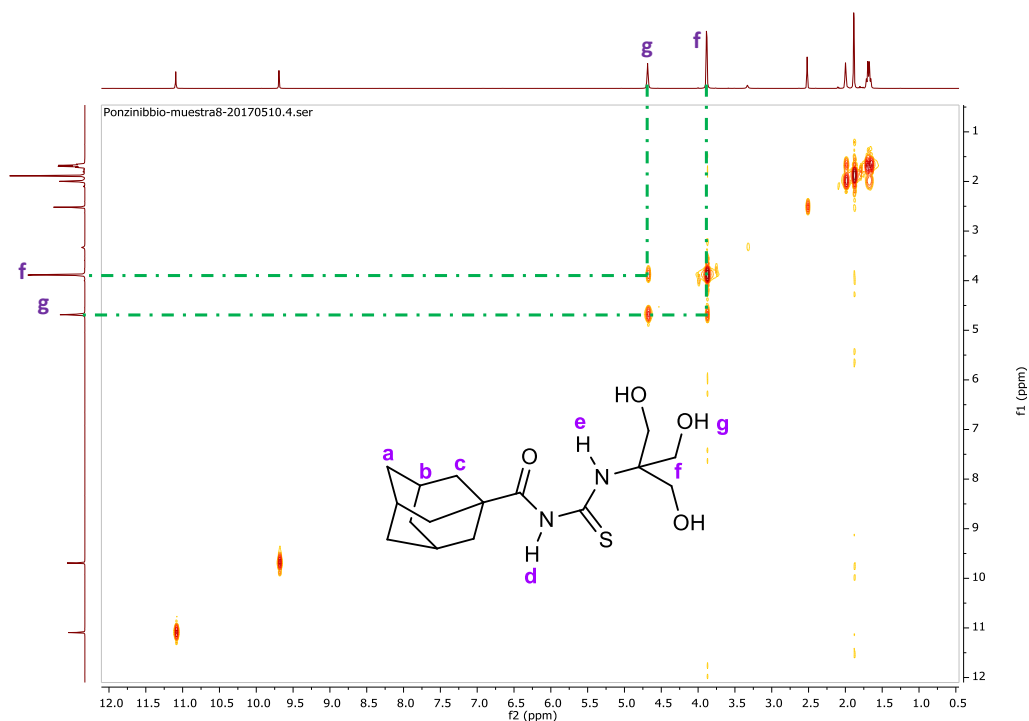


Figura 3.9. Espectro 2D COSY de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)tiourea.

El espectro RMN de ^{13}C del compuesto (2) se presenta en la Figura 3.10. A campos bajos aparecen dos señales muy cercanas ubicadas a $\delta = 178,9$ y $\delta 178,6$ ppm, las cuales fueron asignadas a los carbonos tioamídico, C_6 , amídico, C_5 , respectivamente. Por su parte, los carbonos de la cadena alifática, cuaternario (C_7) y secundario (C_8), se observan a $\delta = 64,4$ y $58,9$ ppm respectivamente. Mientras que los carbonos del anillo de adamantilo se encuentran a $\delta = 41,3$, $37,0$, $35,5$, $27,4$ ppm para los carbonos C_1 , C_2 , C_4 y C_3 respectivamente.

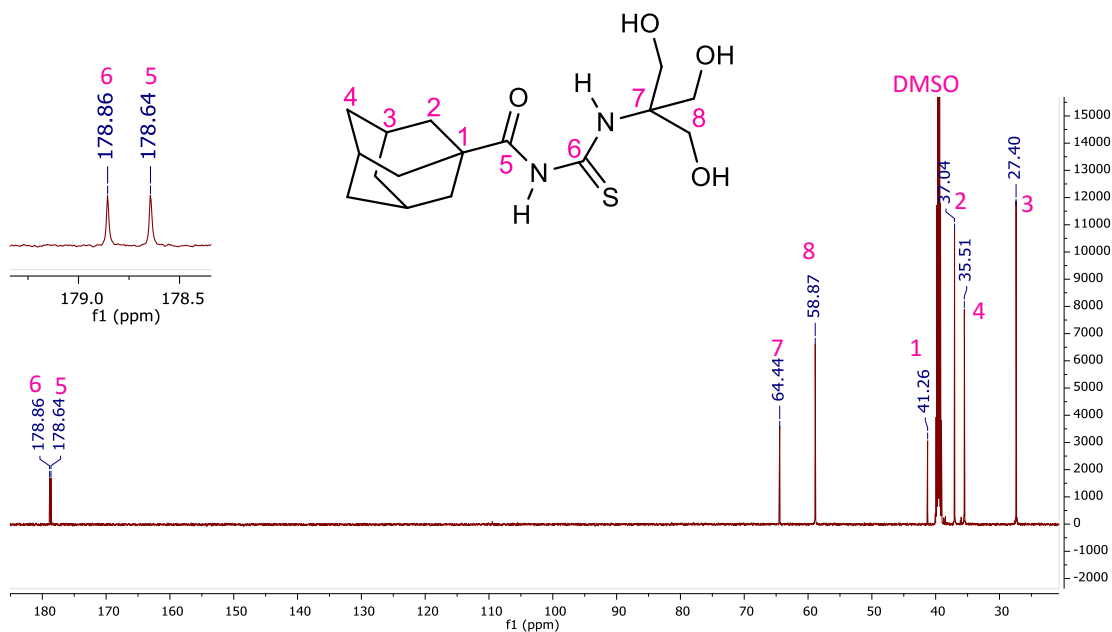


Figura 3.10. Espectro de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) N-(adamantano-1-carbonil)-3-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)tiourea.

- Espectros RMN de los compuestos (3) y (4): 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-metoxietil)tiourea y 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-hidroxietil)tiourea

Dada la similitud estructural entre los compuestos (3) y (4), el análisis de sus espectros RMN de ^1H y ^{13}C será realizado conjuntamente en este apartado. Los espectros se presentan con sus respectivas asignaciones y en tablas los corrimientos y acoplamientos.

Los espectros RMN de ^1H , ^{13}C y de correlación HSQC de la tiourea (3) se muestran en las Figuras 3.11, 3.12, y 3.13 respectivamente; mientras que en las Tabla 2.3 se enlistan los correspondientes desplazamientos y acoplamientos. Por su parte, los espectros RMN de ^1H y ^{13}C de la tiourea (4) se muestran en las Figuras 3.14 y 3.15, mientras que los respectivos desplazamientos y acoplamientos se presentan en la Tabla 2.4.

En los espectros de protón de los compuestos (3) y (4) se presentan a campos bajos dos señales anchas de baja intensidad, a $\delta = 10,8$ y $8,4$ ppm para el compuesto (3) y a $\delta = 10,8$ y $8,6$ para el compuesto (4), que fueron asignadas a los hidrógenos tioamídico (H_e) y amídico (H_d), respectivamente. A campos medios se encuentran las señales de los protones de las cadenas alifáticas. Para el compuesto (3), los hidrógenos H_f se observan como un cuarteto centrado a $\delta = 3,8$ ppm, con una constante $J_{\text{H-H}} = 5,2\text{Hz}$ producto del acoplamiento de los hidrógenos f con los H_g y el

hidrogeno tioamídico H_e . Por su parte, los hidrógenos H_g del compuesto **(3)** resuenan a $\delta = 3,6$ ppm como un triplete con un $^3J_{HH} = 5,2$ Hz; mientras que los protones metílicos H_h se observan como un singlete a $\delta = 3,4$ ppm. Para el compuesto **(4)**, se observan dos grupos de señales. Un multiplete para los H_f y H_g , que integra para 4 hidrógenos y que se encuentra a $\delta = 3,7$ ppm y una segunda señal para el hidrogeno del hidroxilo H_h a $\delta = 3,0$ ppm.

Para ambos compuestos, se observa a campos altos las señales de los protones del grupo adamantilo, las cuales se presentan divididas en tres grupos, con desplazamientos químicos de $\delta = 2,1-2,0$ **(3)** y $2,1-2,0$ **(4)**; $1,8$ **(3)** y $1,9$ **(4)**; $1,71$ **(3)**, $1,8-1,7$ **(4)** ppm. El primero de estos grupos de señales corresponde a un multiplete que integra para 3 hidrógenos H_b . El segundo corresponde a un doblete (H_c), con un $J = 2,5$ Hz para el compuesto **(3)** y con un $J = 2,0$ Hz para el compuesto **(4)**. En cuanto a las señales de los hidrógenos H_a , para el compuesto **(3)** se observa un doble-doblete con $J = 12,6$ Hz, mientras que para el compuesto **(4)** esta señal se observa como un multiplete. En ambos casos las señales integran para un total de seis hidrógenos. La diferencia en la claridad de las señales es atribuida especialmente al solvente en el cual se realizó la medida.

Al igual que en los compuestos **(1)** y **(2)**, los espectros RMN de ^{13}C de las tioureas **(3)** y **(4)** se caracterizan por la presencia de tres regiones de resonancias bien definidas. La primera ocurre a campos bajos, allí es donde resuenan los carbonos tiocarbonili (C_6) y carbonilio (C_5), los cuales se encuentran a $\delta = 180,4$ **(3)**, $181,7$ **(4)**, y a $178,4$ **(3)** y $179,6$ **(4)** ppm, respectivamente. En la zona media del espectro se ubican las señales de los carbonos C_8 de las cadenas alifáticas, a $\delta = 69,7$ **(3)** y $60,1$ **(4)** ppm. A $\delta = 59,0$ ppm se observa la señal del carbono metílico (C_9) en el compuesto **(3)**. Los carbonos C_7 del grupo etil resuenan a $\delta = 45,7$ **(3)** y $48,7$ **(4)** ppm. Para el caso del compuesto **3**, la asignación propuesta se confirma de manera contundente mediante el estudio del espectro bidimensional HSQC, que muestra la correlación entre los carbonos C_7 , C_8 y C_9 con los protones H_f , H_g y H_h , respectivamente, tal como se muestra en la Figura 3.13.

En la zona de campos altos se observan las cuatro señales de los carbonos del grupo adamantilo C_1 , C_2 , C_4 , C_3 , a $\delta = 41,8$, $38,6$, $36,2$, $27,8$ para el compuesto **(3)** y a $\delta = 42,6$, $38,8$, $36,7$ y $28,9$ para el compuesto **(4)**.

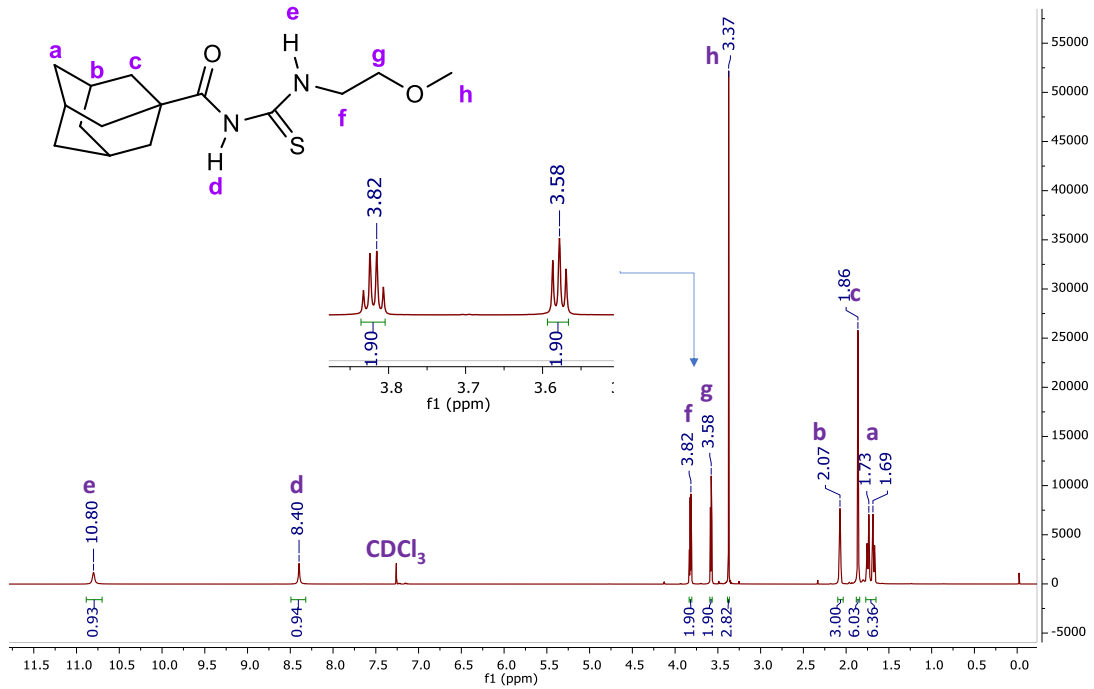


Figura 3.11. Espectro RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-d) de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-metoxietil) tiurea 3

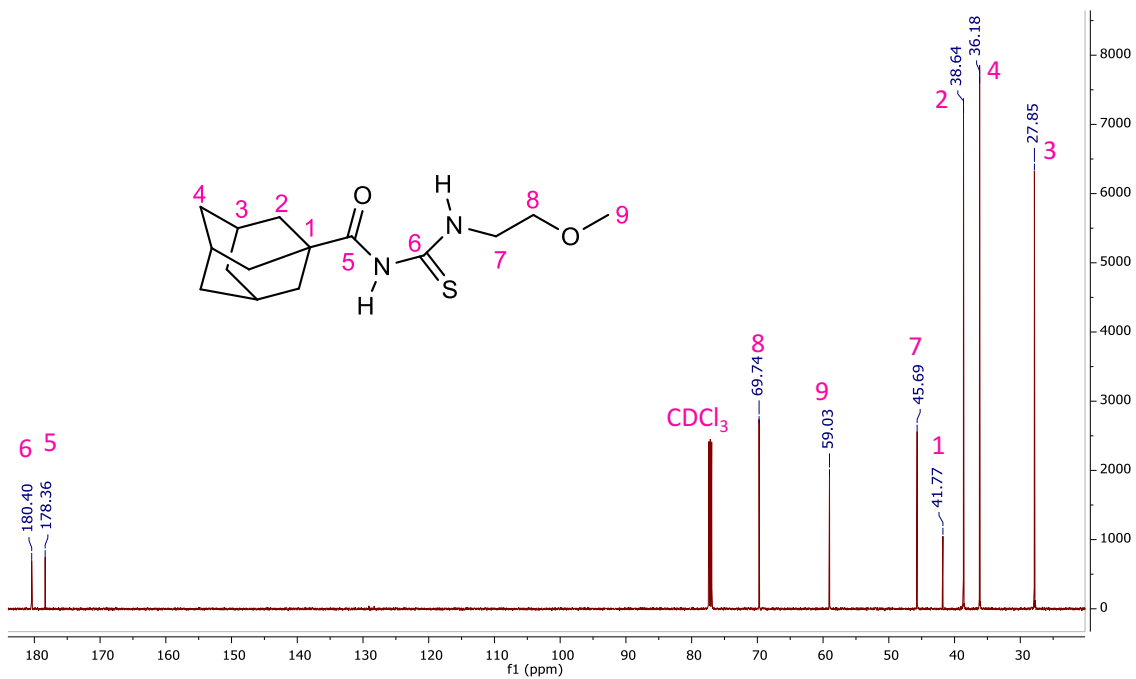


Figura 3.12. Espectro RMN ¹³C (151 MHz, Cloroformo-d) 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-metoxietil) tiurea (3).

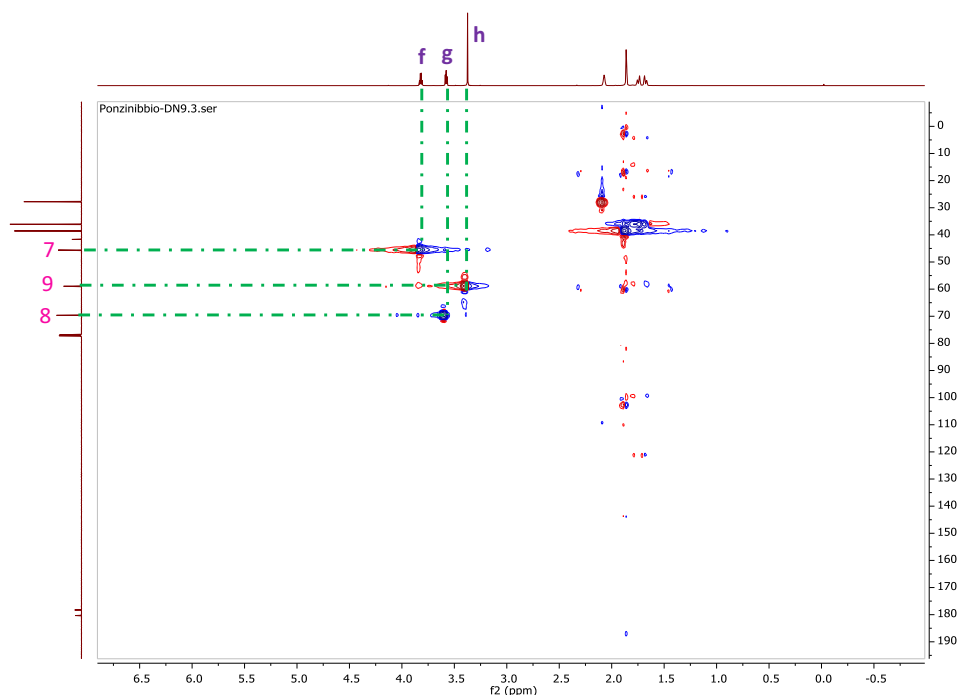


Figura 3.13. Espectro 2D HSQC de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-metoxietil) tiourea (3).

Tabla 3.3. Datos experimentales de los corrimientos y acoplamientos de los espectros de RMN (^1H y ^{13}C) de la tiourea 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-metoxietil)tiourea (3).

^1H					^{13}C	
Grupo	δ ppm	J Hz	Multipl	J Hz	Grupo	δ ppm
CH_2 (a)	1,71	6	12,6		C (1)	41,77
CH (b)	2,10-2,05	3	m		CH_2 (2)	38,64
CH_2 (c)	1,86	6	d	2,5	CH (3)	27,85
NH (d)	8,4	1	s		CH_2 (4)	36,18
NH (e)	10,8	1	s		C=O (5)	178,36
CH_2 (f)	3,82	2	c	5,2	C=S (6)	180,40
CH_2 (g)	3,58	2	t	5,2	CH_2 (7)	45,69
CH_3 (h)	3,37	3	s		CH_2 (8)	69,74
					CH_3 (9)	59,03

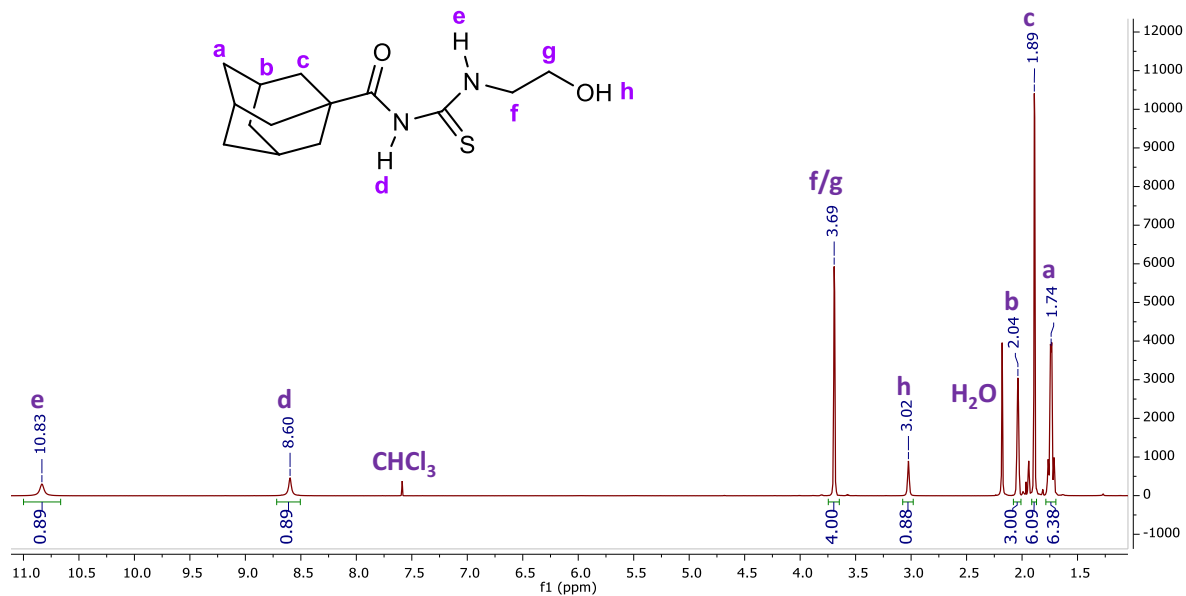


Figura 23.14. Espectro RMN ^1H (600 MHz, Acetonitrilo- d_3) de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-hidroxi-etil) tiourea.

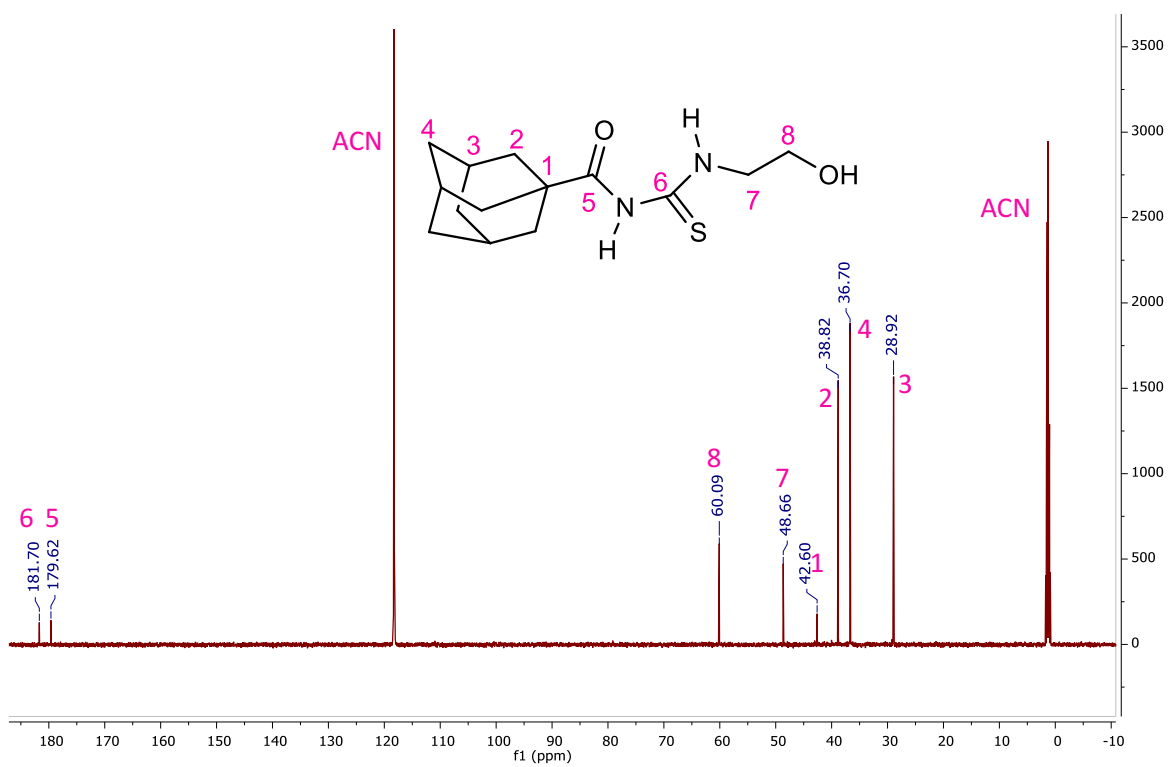


Figura 3.15. Espectro RMN ^{13}C (151 MHz, Acetonitrilo- d_3) de N-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-hidroxi-etil) tiourea.

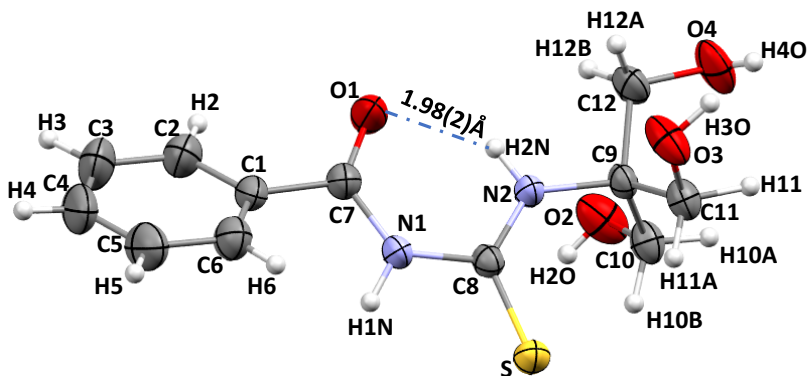
Tabla 3.4. Datos experimentales de los corrimientos y acoplamientos de los espectros de RMN (^1H y ^{13}C) de la tiourea 4 N-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-hidroxietil) tiourea.

^1H				^{13}C		
Grupo	δ ppm	f H	Multipl	J Hz	Grupo	δ ppm
CH ₂ (a)	1,79-169	6	m		C (1)	42,60
CH (b)	2,08-2,01	3	m		CH ₂ (2)	38,82
CH ₂ (c)	1,9	6	d	2,0	CH (3)	28,92
NH (d)	8,60	1	s		CH ₂ (4)	36,70
NH (e)	10,83	1	s		C=O (5)	179,62
CH ₂ -CH ₂ (f/g)	3,69	4	d	3,5	C=S (6)	181,70
OH (h)	3,02	1	s		CH ₂ (7)	48,66
					CH ₂ (8)	60,09

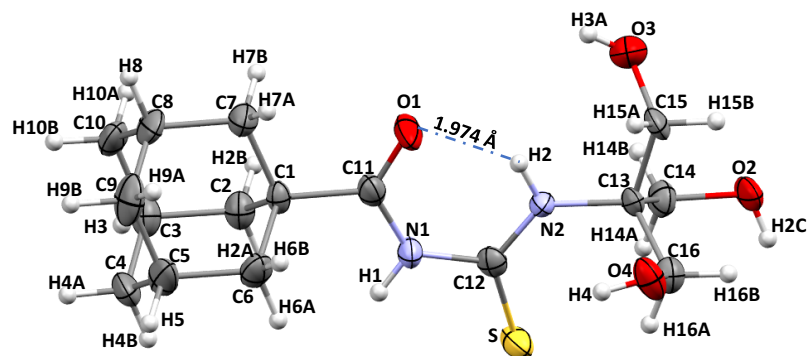
3.2 ANÁLISIS CRISTALOGRAFICO DE LAS TIOUREAS DE ACILO (1)-(4)

La tiourea (1), $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, cristaliza en el sistema ortorrómbico, según el grupo espacial Pbc_a, con ocho (8) unidades por celda unidad, los parámetros de la celda unidad son $a = 10,5322(6)$, $b = 7,7525(5)$, $c = 33,0036(18)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ y volumen = $2694,8(3)\text{Å}^3$. La tiourea (2), $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, cristaliza en el sistema monoclinico, según el grupo espacial Pn, con cuatro (4) unidades por celda unidad, los parámetros de la celda unidad son $a = 6,4512(4)$, $b = 20,2042(13)$, $c = 6,5078(3)$ Å, $\alpha = \gamma = 90$, $\beta = 105,715(6)^\circ$ y el volumen de la celda = $816,53(9)\text{Å}^3$. La tiourea (3), $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, cristaliza en el sistema triclinico según el grupo espacial P-1 con dos unidades por celda unidad, los parámetros de la celda son $a = 7,2961(5)$, $b = 10,4165(8)$, $c = 10,5584(9)$ Å, $\alpha = 100,391(7)$, $\beta = 95,362(7)$, $\gamma = 96,891(6)^\circ$ y el volumen de la celda unidad = $778,11(11)\text{Å}^3$. La tiourea (4), $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, cristaliza en el mismo sistema y grupo espacial que la tiourea (3), igualmente presenta dos unidades por celda unidad, los parámetros de la celda unidad son $a = 7,1683(4)$, $b = 9,8192(9)$, $c = 10,7306(10)$ Å, $\alpha = 76,814(8)$, $\beta = 78,433(6)$, $\gamma = 87,845(6)$ y el volumen de la celda = $720,42(11)\text{Å}^3$. En la Figura 3.16 se muestran las estructuras cristalográficas moleculares de las tioureas (1)-(4), junto con el correspondiente etiquetado de átomos. En el anexo A, tabla A-1 se encuentra los detalles de las medidas cristalográficas.

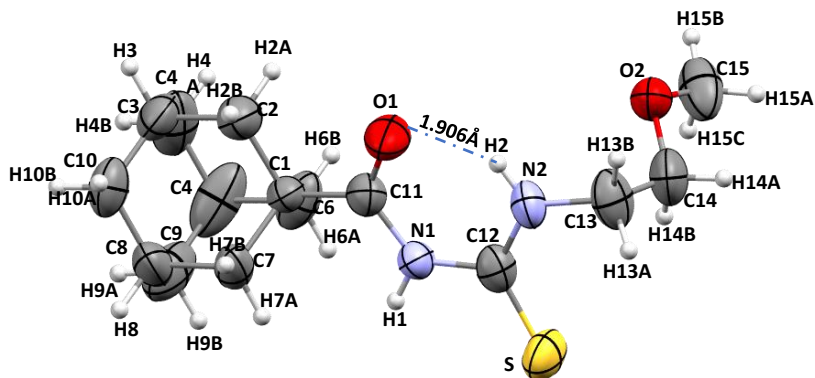
(1)



(2)



(3)



(4)

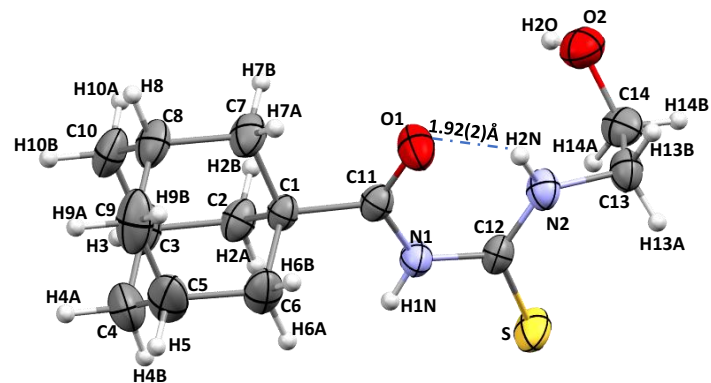


Figura 3.16. Estructuras moleculares cristalinas de las tioureas alifáticas (1)-(4), con el correspondiente etiquetado de sus átomos.

3.2.1 Interacciones intramoleculares

Como se muestra en la Figura 3.16, las cuatro estructuras cristalinas se caracterizan por la presencia de una interacción intramolecular tipo enlace de hidrógeno (HB) entre el oxígeno del grupo carbonilo y el hidrógeno tioamídico que origina la formación de un pseudoanillo de seis (6) miembros y favorece la a planaridad del fragmento $-C(O)NHC(S)NH-$. Consecuentemente, una eficiente deslocalización electrónica alrededor del pseudoanillo de seis miembros puede ser inferida para estos compuestos. Las distancias del enlace intramolecular $N-H\cdots O=C$ para los compuestos **(1)** al **(4)** son de 1,98(2), 1,974, 1,906 y 1,92(2)Å, respectivamente; mientras que los ángulos de torsión O-C-N-C y N-C-N-H presentan valores de 7,1(3) y 1(2)° para el compuesto **(1)**, -5,0(1) y -7,1° para el compuesto **(2)**, -8,1(7) y 4,0° para el compuesto **(3)** y -10,9(3) y 4,0(2)° para el compuesto **(4)**. Se observa además que las distancias de los enlaces carbono-nitrógeno (enlace amídico y tioamídico) son relativamente más cortas que la distancia de un enlace sencillo C-N (1,48 Å), pero ligeramente más largo que un enlace doble C-N (1,32 Å). De este modo la distancia del enlace amídico es de 1,373(3)Å (C7-N1) para el compuesto **(1)**, 1,390(8)Å (C11-N1) para el compuesto **(2)**, 1,375(6)Å (C11-N1) para el compuesto **(3)**, y 1,377(3)Å (C11-N1) para el compuesto **(4)**; mientras que la distancia del enlace tioamídico para la serie es de 1,328(3)Å (C8-N2) para **(1)**, 1,336(7)Å (C12-N2) para **(2)**, 1,329(6)Å (C12-N2) para **(3)**, y 1,318(3)Å (C12-N2) para **(4)**. Para el caso la distancia del enlace C-S, ésta presenta un comportamiento similar que el observado en el caso de los enlaces C-N; es decir, la distancia C-S en la serie es un poco más larga que la distancia de doble enlace C=S, pero más corta que distancia de un enlace sencillo C-S. Dichas características estructurales sugieren un marcado carácter doble parcial de los enlaces que conforman el fragmento $-C(O)NHC(S)NH-$, indicando a una fuerte deslocalización de la nube de electrones π de los enlaces C=O y C=S y que se extiende sobre todo el plano del fragmento [12, 59, 62-64].

El carácter parcialmente doble de los enlaces involucrados en la formación del pseudo anillo de seis miembros de la serie **(1)-(4)** puede ser planteado empíricamente en términos de estructuras de resonancia, tal y como se muestra en la Figura 3.17. En esta Figura se reflejan las estructuras de resonancia producto de la deslocalización electrónica alrededor del fragmento acil tiourea, el cual puede ser interpretado desde un enfoque de tipo donante \rightarrow aceptor. La deslocalización electrónica en este fragmento puede ser racionalizada debido a la acción de efectos conjugativos entre el par libre del átomo de nitrógeno con los dobles enlaces C=O y C=S. De acuerdo al análisis tipo NBO realizados por algunos autores al fragmento acil tiourea [56, 65], se encontró que los orbitales de los pares libres (LP) de los átomos de nitrógeno contribuyen fuertemente a las interacciones de

resonancia. De este modo, los orbitales $LP_p(N)$ actúan como dadores de carga electrónica a los orbitales antienlazantes de baja energía $\pi^*(C=O)$ y $\pi^*(C=S)$. Se considera que la alta interacción $LP_p(N) \rightarrow \pi^*(C=O/S)$ es la responsable de las diferencias en las longitudes de las distancias de los enlaces C-N [57, 63]. Como producto de estos efectos conjugativos, las distancias C-N de los compuestos estudiados en este capítulo presentan el siguiente orden: C8-N2 < C7-N1 < C8-N1 para **(1)** y C12-N2 < C11-N1 \leq C12-N1 para **(2)-(4)**. Por otro lado, no se observa que el cambio de sustituyentes tanto en R_1 y R_2 genere diferencias significativas en las distancias mencionadas anteriormente. Las distancias y ángulos de enlace más importantes se presentan en la Tabla 2.5.

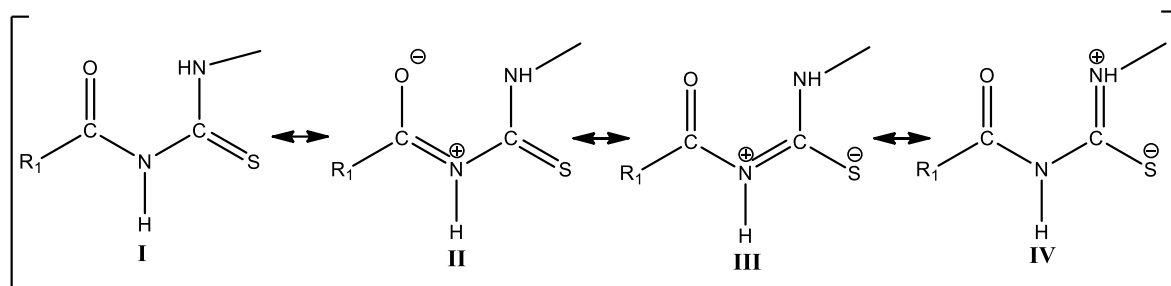


Figura 3.17. Principales estructuras resonantes para el fragmento 1-acil-tiourea

Tabla 3.5. Parámetros geométricos, distancias y ángulos de enlaces, experimentales y teóricos (B3LYP/6-311+g(2d,p)) de del fragmento C-C(O)-NH-C(S)NH-C de las tioureas 1-4.

Parámetro geométrico	1*		2		3		4**	
	Exp	Teórico	Exp	Teórico	Exp	Teórico	Exp	Teórico
C1-C11	1,492(3)	1,495	1,526(8)	1,533	1,516(6)	1,533	1,520(3)	1,533
C11-O1	1,219(3)	1,225	1,225(8)	1,220	1,231(6)	1,222	1,225(3)	1,223
C11-N1	1,373(3)	1,381	1,390(8)	1,384	1,375(6)	1,381	1,377(3)	1,381
N1-H1	0,89(2)	1,009	0,860	1,009	0,860	1,009	0,84(2)	1,009
N1-C12	1,392(3)	1,404	1,390(8)	1,400	1,401(5)	1,400	1,393(3)	1,401
C12-S	1,670(2)	1,684	1,659(7)	1,690	1,663(5)	1,679	1,679(2)	1,679
C12-N2	1,328(3)	1,329	1,336(7)	1,328	1,329(6)	1,333	1,318(3)	1,333
N2-H2	0,85(2)	1,022	0,859	1,024	0,859	1,018	0,86(2)	1,018
N2-C13	1,473(2)	1,473	1,485(7)	1,473	1,461(6)	1,454	1,458(3)	1,454
C11-N1-C12	129,7(2)	129,7	129,8(6)	130,4	127,9(4)	130,0	127,6(2)	129,8
C12-N2-C13	128,7(2)	129,7	128,3(5)	129,8	124,3(4)	124,1	124,1(2)	124,2
S-C12-N2	127,9(1)	128,2	127,3(5)	128,2	124,8(3)	126,5	123,9(2)	126,4
O1-C11-N1	123,5(2)	122,5	122,7(6)	122,1	120,4(4)	122,3	121,1(2)	122,2
H2-N2-C12	113(2)	113,8	115,9	115,4	117,9	116,2	116(1)	116,1
O1-C11-N1-C12	7,1(3)	3,3	-5(1)	2,7	-8,1(7)	-1,5	-10,9(3)	0,1

H2-N2-C12-N1	1(2)	-0,05	-7,1	-2,6	4,0	-3,0	4(2)	-3,3
S-C12-N1-C11	178,3(2)	179,0	-74,1(6)	177,6	178,3(3)	-179,1	-79,3(2)	-179,8

*la etiqueta de los átomos comprometidos en los enlaces y ángulos la tiourea 1 y 4 son: C11=C7, C12=C8, C13=C9, H1=H1N1, H2=H2N; **H1=H1N, H2=H2N.

3.2.2 Análisis poblacional NBO

Con el fin de profundizar teóricamente acerca del grado de deslocalización electrónica involucrada en la formación del pseudo anillo de seis miembros y el correspondiente enlace de hidrógeno intramolecular N-H...O-C en la serie de tioureas (1) a (4), se llevó a cabo la cuantificación de las interacciones donante-aceptor mediante un tratamiento computacional basado en la aplicación de un análisis poblacional tipo NBO. Dicho análisis fue realizado sobre la función de onda (Ψ) extraída a partir de la estructura optimizada de cada molécula usando la aproximación B3LYP/6-311++g(2d,p). Un compendio de las principales interacciones donante-aceptor, en términos de energías de estabilización orbital ($\Delta E^{(2)}$) y en unidades de kcal/mol se presenta en la Tabla 3.6.

Tabla 3.6. Energías de estabilización orbital, $\Delta E^{(2)}$, para las principales (>7 kcal/mol) deslocalizaciones electrónicas en las moléculas (1) a (4), calculadas con la aproximación B3LYP/6-311+g(2d,p).

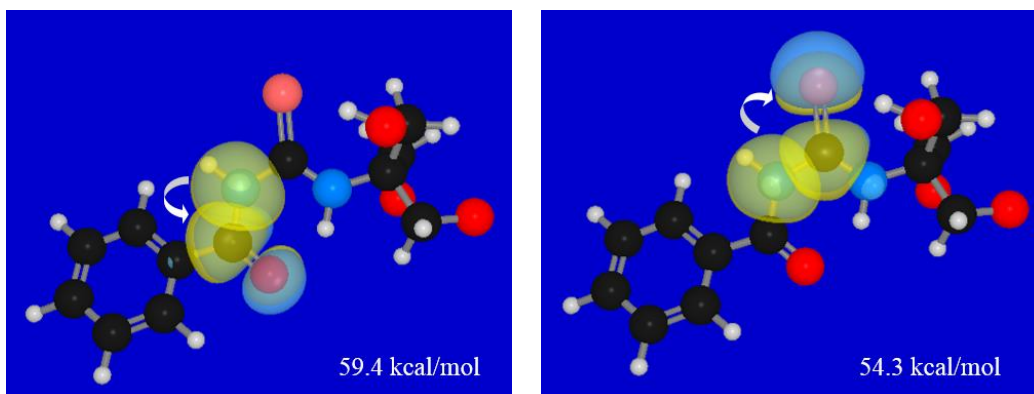
NBO donor	NBO acceptor ^a	(1)	(2)	(3)	(4)
n _{N(1)}	$\pi^*_{C(7)-O(1)}$	59,41	59,11	60,93	60,84
n _{N(1)}	$\pi^*_{C(8)-S}$	54,29	57,81	60,75	45,44
n _{N(2)}	$\pi^*_{C(8)-S}$	95,33	100,15	101,11	72,57
n _{O(1)}	$\sigma^*_{C(7)-N(1)}$	24,74	26,12	25,80	25,66
n _{O(1)}	$\sigma^*_{C(7)-C(1)}$	18,92	19,43	19,33	19,32
n _{O(1)}	$\sigma^*_{N(2)-H(2N)}$	10,51	8,37	7,70	7,93
n _S	$\sigma^*_{C(8)-N(1)}$	11,85	11,51	12,06	12,10
n _S	$\sigma^*_{C(8)-N(2)}$	11,32	10,96	11,77	11,75
$\pi_{C(1)-C(6)}$	$\pi^*_{C(7)-O(1)}$	20,77	N/A	N/A	N/A
$\pi_{C(1)-C(6)}$	$\pi^*_{C(2)-C(3)}$	19,92	N/A	N/A	N/A
$\pi_{C(1)-C(6)}$	$\pi^*_{C(5)-C(4)}$	18,67	N/A	N/A	N/A
$\pi_{C(2)-C(3)}$	$\pi^*_{C(1)-C(6)}$	20,35	N/A	N/A	N/A
$\pi_{C(2)-C(3)}$	$\pi^*_{C(5)-C(4)}$	21,83	N/A	N/A	N/A
$\pi_{C(5)-C(4)}$	$\pi^*_{C(1)-C(6)}$	22,51	N/A	N/A	N/A
$\pi_{C(5)-C(4)}$	$\pi^*_{C(2)-C(3)}$	18,83	N/A	N/A	N/A

^a Se toma como referencia la numeración de los átomos del compuesto (1), N/A no aplica

En todos los casos (ver Tabla 3.6), la deslocalización electrónica más eficiente corresponde a la conformada entre el par libre del nitrógeno tioamídico (n_N) y el orbital pi antienlazante del grupo tiocarbonilo ($\pi^*_{C=S}$), contribuyendo esto a una estabilización orbital que oscila entre las 72,6 kcal/mol (compuesto 4) y las 101,1 kcal/mol (compuesto 3). De acuerdo al análisis NBO efectuado, el par libre

del nitrógeno tioamídico no se encuentra involucrado en la formación de alguna otra deslocalización electrónica donante-aceptora eficiente (>7 kcal/mol) de tipo intramolecular, aparte de la ya mencionada. En contraste, se encuentra en cada molécula de la serie **(1)** a **(4)** una fuerte interacción entre el par libre del nitrógeno amídico y los dos orbitales antienlazantes pi, tanto del grupo C=O como del grupo C=S, que conlleva a estabilizaciones orbitales en el rango de las 45,4 kcal/mol (compuesto **4**) y las 60,9 kcal/mol (compuesto **3**). Por su parte, el par libre del oxígeno carbonílico de cada una de las moléculas presenta una triple interacción donante-aceptora, la cual involucra la deslocalización de su carga electrónica tanto hacia los enlaces vecinales C-N y C-C (del orden de las 19,3-29,1 kcal/mol) como hacia el enlace no vecinal H-N del grupo tioamídico. Vale resaltar que esta última interacción ($n_{C=O} \rightarrow \sigma^*_{N-H}$) se caracteriza como “remota” ya que los átomos donante y aceptor están separados por varios enlaces y corresponde al enlace de hidrógeno $NH \cdots O=C$, con energías de estabilización orbital calculadas en el rango de 7,7 y 10,5 kcal/mol. Por su parte, el par libre del azufre (n_S), en cada caso, muestra una doble deslocalización de su carga electrónica hacia los dos enlaces vecinales C-N, asociada a energías de estabilización orbital en el orden de las 11,0 y 12,1 kcal/mol.

Para efectos ilustrativos, en la Figura 3.18 se muestra una representación molecular de las principales interacciones orbitales obtenidas a partir del análisis poblacional NBO efectuado sobre la serie de tioureas de acilo **(1)** a **(4)**, tomando como ejemplo la molécula del compuesto **(1)**. Representaciones similares de estas interacciones para las moléculas **(2)** a **(4)** se presenta en los anexos AA1-AA3 de este trabajo doctoral.



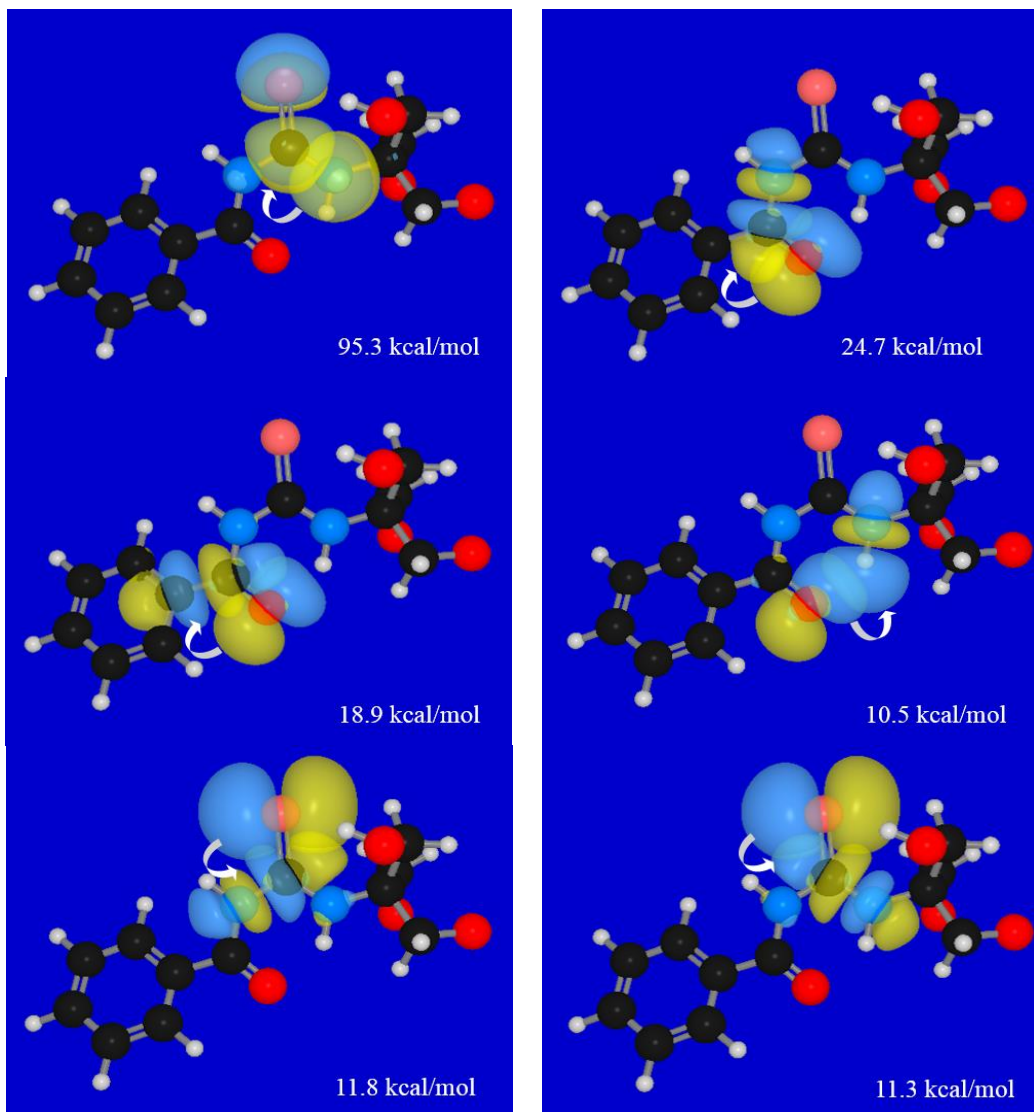


Figura 3.18. Representación esquemática de las principales deslocalizaciones electrónicas en la molécula de la tiourea (1), calculadas a partir de un análisis NBO usando la aproximación B3LYP/6-311+g(2d,p).

3.2.3 Interacciones intermoleculares

Las estructuras cristalinas de las cuatro tioureas presentan una gran variedad de interacciones intermoleculares, especialmente del tipo enlaces de hidrógeno que comprometen en su gran mayoría a los oxígenos de los grupos hidroxilos. Particularmente, en las estructuras (3) y (4) se observa la participación de los oxígenos carbonílicos en estas interacciones. Los contactos HB de cada estructura se presentan en las Figuras 3.19 y los parámetros geométricos de estos contactos se encuentran en la Tabla 3.7.

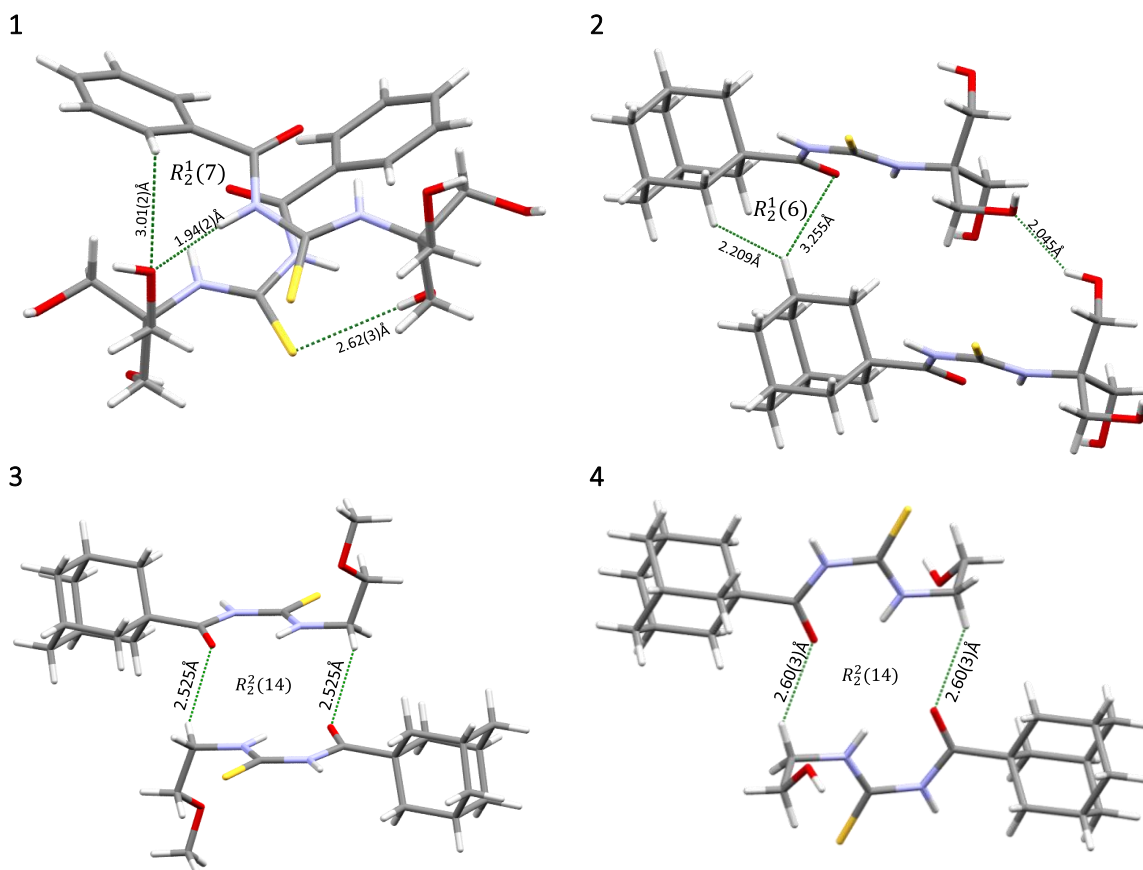


Figura 3.19. Dímeros centrosimétrico que se presentan en las tioureas 1-4

Tabla 3.7. Interacciones intra e intermoleculares tipo puente de hidrogeno presentes en las tioureas 1-4 (Å, °).

D—H...A	D—H	H...A	D...A	∠ D—H...A
Tiourea 1				
N2-H2N...O1 ⁱ	0,85(2)	1,98(2)	2,67(2)	142(2)
N1-H1N...O3 ⁱⁱ	0,89(2)	1,94(2)	2,76(2)	154(2)
O3-H3O...O4 ⁱⁱⁱ	0,86(3)	1,79(3)	2,64(2)	173(3)
O4-H4O...O2 ^{iv}	0,78(4)	2,12(3)	2,78(3)	142(3)
C6-H6...O3 ⁱⁱ	0,93(2)	3,01(2)	3,14(3)	89(1)
C8-S...H2O ^v	1,67(2)	2,62(3)	3,37(3)	101,1(7)
C8-S...H10A ^{vi}	1,67(2)	2,96(2)	4,33(2)	15,4(2)
Tiourea 2				
N2-H2...O1 ⁱ	0,86	1,974	2,67(7)	137,7
C12-S...O3 ^{vii}	1,66(7)	3,20(5)	3,73(7)	94,8(2)
C12-S...O3 ^{viii}	1,66(7)	3,18(5)	4,81(9)	167,0(3)
O2-H2C...O2 ^{ix}	0,82	1,94	2,74(6)	165,1
O4-H4...O2 ^x	0,82	2,04	2,76(5)	145,2
C16H16B...S ^{xi}	0,97	2,90	3,81(6)	155,9
C15-H15A...S ^{xii}	0,97	2,81	3,77(8)	171,0

N1-H1...O3 ^{viii}	0,86	2,42	3,23(7)	158,5
C5-H5...C11 ^{xiii}	0,98	2,86	3,69(1)	142,5
C5-H5...H2B ^{xiv}	0,98	2,21	2,90	126,7

Tiourea 3

N2-H2...O1 ⁱ	0,86	1,91	2,60(5)	136,3
N1-H1...O2 ^{xv}	0,86	2,35	3,20(5)	170,1
C7-H7A...O2 ^{xv}	0,97	2,69	3,62(6)	15,1
C8-H8...O1 ^{xvi}	0,98	2,48	3,35(7)	147,5
C13-H13B...O ^{xvii}	0,97	2,52	3,33(7)	140,2
C7-H7B...C12 ^{xviii}	0,97	2,83	3,73(7)	155,2
C14-H14A...H4B ^{xix}	0,97	2,34	3,01	126,1
C15-H15B...H6A ^{xx}	0,96	2,33	3,04	129,7

Tiourea 4

N2-H2N...O1 ⁱ	0,86(2)	1,92(2)	2,62(3)	138(2)
C5-H5...O1 ^{xxi}	0,93(3)	2,65(3)	3,42(4)	142(2)
C13-H13B...O1 ^{xxii}	0,97(3)	2,60(3)	3,33(4)	132(2)
N1-H1N...O2 ^{xxiii}	0,84(2)	2,15(2)	2,98(3)	178(2)
C2-H2A...O2 ^{xxiii}	0,91(2)	2,60(2)	3,42(3)	7,5(5)
C6-H6A...O2 ^{xxiii}	0,99(4)	2,68(3)	3,54(4)	146(2)
O2-H2O...S ^{xxiv}	0,81(3)	2,47(3)	3,28(2)	174(3)
C10-H10A...H2B ^{xxv}	1,01(3)	2,31(4)	3,06(2)	130(2)

Operaciones de Simetría: (i) x, y, z ; (ii) $1.5-x, 1/2+y, z$; (iii) $1/2-x, -1/2+y, z$; (iv) $1/2-x, -1/2+y, z$; (v) $1.5-x-1/2+y, z$; (vi) $1/2+x, 1.5-y, 1-z$; (vii) $1+x, y, 1+z$; (viii) $1+x, y, z$; (ix) $1/2+x, 1-y, -1/2+z$; (x) $x, y, 1+z$; (xi) $-1/2+x, 1-y$; (xii) $-1/2+z$; (xiii) $x-y, 1+z$; (xiv) $x, y, 1+z$; (xv) $-1+1, y, z$; (xvi) $-1+x, y, z$; (xvii) $2-x, 2-y, 1-z$; (xviii) $1-x, 2-y, 1-z$; (xix) $1+x, y, 1+z$; (xx) $1+x, y, z$; (xxi) $1+x, y, z$; (xxii) $-x, 1-y, 1-z$; (xxiii) $1-x, y, z$; (xxiv) $-x, 2-y, 1-z$; (xxv) $1-x, 2-y, -z$.

Como puede observarse en la Figura 3.19, las cuatro estructuras cristalinas forman dímeros centrosimétricos. En las tioureas **(1)** y **(2)** el dímero está formado por tres interacciones del tipo HB presentando un motivo $R_2^1(7)$ para **(1)** y $R_2^1(6)$ para **(2)**. Las tres interacciones HB para **(1)** corresponden a: i) una interacción fuerte entre un átomo de oxígeno de los grupos hidroxilos y el átomo de hidrógeno amídico $N-H \cdots O < (1,94(2) \text{ \AA})$ de la molécula vecina, ii) un HB entre el mismo átomo de oxígeno y un hidrogeno del anillo aromático $>O \cdots H-C (3,01(2) \text{ \AA})$, estos contactos son los que forman el motivo antes mencionado, y iii) una interacción que compromete al átomo de azufre y a un hidrogeno de un segundo grupo hidroxilo $S \cdots H-O (2,62(3))$. Para **(2)** las interacciones HB son: i) una interacción que compromete a dos átomos de hidrógeno de dos grupos adamantilo, formando un contacto $H \cdots H-C (2,21 \text{ \AA})$, ii) un contacto entre el mismo átomo de hidrogeno del grupo adamantilo y el átomo del grupo carbonilo $H \cdots O-C (3,26 \text{ \AA})$, estos dos contactos forman el motivo $R_2^1(6)$, y iii) una interacción entre el un oxígeno de un grupo hidroxilo y un hidrógeno de un grupo hidroxilo de la molécula vecina $>O \cdots H-O (2,04 \text{ \AA})$.

Estas estructuras cristalinas también presentan otras interacciones tipo HB. Por ejemplo, la estructura **(1)** presenta un contacto entre el átomo de azufre y un átomo de hidrogeno del metileno $S\cdots H-CH$ (2,96(2)Å), así como interacciones entre todos los grupos hidroxilo con los grupos hidroxilo de las moléculas contiguas, tipo $>O\cdots H-O$ de 1,79(3), 2,07(5) y 2,12(3) (ver Figura 3.20-1). La estructura **(1)** también presenta seis (6) interacciones π : una de tipo $\pi\cdots O$ y cinco de tipo $\pi\cdots H$. Así mismo, en la estructura cristalina **(2)** se observan también las interacciones de los 3 grupos hidroxilo con los hidroxilos de las moléculas contiguas de 1,79(3)Å, 2,12(3)Å y una interacción con el hidrogeno amídico que ha sido mencionada anteriormente de 1,94(2)Å; al igual que cuatro interacciones que comprometen el átomo de azufre: una $S\cdots H-O$ 2,62(3)Å, una $S\cdots H-CH$ de 2,96(2)Å, y dos que comprometen a dos grupos hidroxilos $>O\cdots S-C$ de 3,80(5) y 3,201(5)Å. Además, se observa una interacción entre el hidrogeno amídico y un oxigeno de un grupo hidroxilo $>O\cdots H-N$ de 2,418Å. En la Figura 3.20-2 se pueden apreciar estas interacciones. Las dos estructuras cristalinas **(1)** y **(2)** presentan interacciones similares que comprometen los grupos hidroxilos, la mayor diferencia se ve en el número de interacciones en las que se encuentra involucrado el átomo de azufre en **(2)**, y obviamente aquellas que involucran los grupos bencilo y adamantilo. La principal diferencia en estas dos estructuras se marca en la forma y número de unidades en el empaquetamiento cristalino.

Las estructuras cristalinas de los compuestos **(3)** y **(4)** cristalizan en el mismo sistema cristalino y con el mismo número de moléculas por celda unidad. Las dos estructuras presentan un dímero centrosimétrico de tipo cabeza-cola formado por dos contactos iguales que comprometen al oxigeno del grupo carbonílico junto con un hidrogeno del etilo ($-C_2H_2$) de 2,52 y 2,60(3)Å, para **(3)** y **(4)**, respectivamente. En estas estructuras cristalinas vemos la participación de los oxígenos en las interacciones de puente de hidrogeno. Para la molécula **(3)**, cada átomo de oxígeno presenta dos contactos. El oxígeno carbonílico presenta una interacción con un hidrogeno de la cadena alifática y otra con un hidrógeno del grupo adamantilo $C-O\cdots H-C$ de 2,52 Å y 2,48 Å, respectivamente; por su parte, el oxígeno del metoxi presenta una interacción con el hidrogeno amídico y otra con un hidrogeno del grupo adamantilo, $>O\cdots H-N$ de 2,35 Å y $>O\cdots H-C$ 2,69 Å. Las demás interacciones tipo $H\cdots H$ se pueden apreciar en la Figura 3.20-3. Para el compuesto **(4)**, se observan dos interacciones que comprometen el oxígeno carbonílico, igual que en caso anterior, una interacción con un hidrogeno de la cadena alifática y un hidrogeno del grupo adamantilo, $C-O\cdots H-C$ de 2,60(3) Å y 2,65(3) Å, respectivamente; mientras que el oxígeno del grupo hidroxilo presenta tres contactos, uno con el hidrogeno amídico y dos con hidrógenos del grupo adamantilo, $>O\cdots H-N$ de 2,15(2) Å y $>O\cdots H-C$ de

2,60(2) y 2,68(3) Å. Por su parte el átomo de azufre presenta un contacto con el hidrogeno del grupo hidroxilo S...H-O de 2,47(3) Å. También están presentes cuatro interacciones del tipo H...H que pueden apreciarse en la Figura 3.20-4. En estas dos estructuras observamos que el cambio del grupo hidroxilo por metoxilo no genera cambios significativos en los contactos intermoleculares ni en el empaquetamiento cristalino.

Los HB que presentan las cuatro estructuras cristalinas en su mayoría involucran un átomo de oxígeno, por lo que se puede inferir que los contactos -O...H-X influyen en la estabilidad de la red cristalina de las cuatro estructuras [52, 66]. Por otro lado, se notó la ausencia en todas las estructuras cristalinas del contacto C=S...H-N, tan solo la tiourea (**1**) presenta una interacción C=S...H-X. Este tipo de interacciones (C=S...H-N) contribuyen a la estabilidad de la estructura cristalina, según ha sido publicado por algunos autores [55, 56, 66-68].

3.3 ANÁLISIS TOPOLÓGICO QTAIM

Los cálculos de mecánica cuántica en el estado sólido de las tioureas **(1)-(4)** fueron llevados a cabo por medio del programa Crystal 14 [69], usando el funcional híbrido B3LYP con los conjuntos base 31d1G[70], 6-31d1 [70], 6-21G* [71] and 3-1p1G [72] para los átomos de N, O, C e H respectivamente.

El análisis topológico de la densidad electrónica (ρ) se realizó usando la Teoría de Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM- Quantum Theory of Atoms in Molecules), desarrollada por Richard Bader y colaboradores [73], sobre la geometría experimental del cristal de las tioureas **(1)-(4)** usando el programa TOPOND [72, 74] [6,7], implementado en Crystal 14. Los puntos críticos (CPs) en el campo escalar de ρ en estos sistemas fueron colectados combinando cuatro diferentes estrategias de búsquedas globales (IAuto: -2, -1, 0 y 3), implementadas dentro del programa TOPOND [7].

- **Análisis topológico de la tiourea cristalina (1)**

La exploración del campo gradiente de la densidad electrónica de la molécula aislada del compuesto **(1)** con la estrategia de búsqueda auto-1(NSTEP=20, NNB=5, RMAX=7) permitió la detección de 76 puntos críticos para este sistema. Estos puntos críticos se distribuyen en 35 puntos críticos nucleares PCN (3,-3) y 35 PCE (3,-1), según lo esperado, más 2 puntos críticos de enlace PCE de capa cerrada ($\nabla^2\rho_b > 0$) y 4 puntos críticos de anillo PCA (3,+1). Ningún punto crítico de jaula PCJ (3,+3) fue encontrado para este sistema molecular. Una lista de las principales propiedades topológicas de los PCE encontrados para la molécula aislada del compuesto **(1)** se presenta en la Tabla 3.8.

Tabla 3.8. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la molécula aislada de la tiourea (1).

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C2	0,786	0,601	0,33	-1,10	-0,66	-0,53	0,08	0,230	Covalente	Aromático
2	C1-C6	0,648	0,740	0,33	-1,14	-0,65	-0,52	0,03	0,253	Covalente	Aromático
3	C1-C7	0,650	0,842	0,28	-0,91	-0,56	-0,50	0,15	0,110	Covalente	Fenil-C(O)
4	C2-H2	0,496	0,439	0,38	-1,46	-1,03	-1,02	0,59	0,011	Covalente	Aromático
5	C2-C3	0,777	0,603	0,33	-1,13	-0,67	-0,53	0,06	0,269	Covalente	Aromático
6	C3-C4	0,773	0,602	0,34	-1,16	-0,68	-0,55	0,64	0,244	Covalente	Aromático
7	C3-H3	0,543	0,455	0,34	-1,25	-0,83	-0,83	0,41	0,005	Covalente	Aromático
8	C4-H4	0,471	0,435	0,40	-1,48	-1,14	-1,11	0,76	0,023	Covalente	Aromático
9	C4-C5	0,776	0,590	0,34	-1,17	-0,69	-0,55	0,07	0,254	Covalente	Aromático
10	C5-H5	0,463	0,431	0,41	-1,50	-1,17	-1,15	0,82	0,013	Covalente	Aromático

11	C5-C6	0,603	0,777	0,33	-1,14	-0,67	-0,53	0,07	0,260	Covalente	Aromático
12	C6-H6	0,491	0,443	0,38	-1,41	-1,02	-1,01	0,61	0,011	Covalente	Aromático
13	C7-O1	0,416	0,803	0,40	-0,22	-1,08	-1,00	1,86	0,085	Covalente	Carbonil
14	C7-N1	0,482	0,891	0,31	-0,66	-0,67	-0,63	0,65	0,063	Covalente	Tiourea
15	C8-N2	0,473	0,855	0,34	-0,79	-0,82	-0,68	0,70	0,176	Covalente	Tiourea
16	C8-N1	0,497	0,896	0,30	-0,70	-0,64	-0,60	0,53	0,060	Covalente	Tiourea
17	C8-S	1,030	0,640	0,20	0,22	-0,17	-0,16	0,55	0,054	Covalente	Tiocarbonil
18	C9-N2	0,516	0,957	0,24	-0,41	-0,42	-0,40	0,41	0,029	Covalente	N-C(alifático)
19	C9-C11	0,777	0,746	0,27	-0,92	-0,54	-0,52	0,14	0,044	Covalente	Alifático
20	C9-C10	0,797	0,733	0,27	-0,90	-0,53	-0,51	0,14	0,043	Covalente	Alifático
21	C9-C12	0,784	0,748	0,27	-0,89	-0,54	-0,50	0,15	0,083	Covalente	Alifático
22	C10-H10A	0,513	0,438	0,38	-1,54	-1,06	-0,98	0,51	0,088	Covalente	Alifático
23	C10-H10B	0,534	0,440	0,37	-1,46	-0,98	-0,91	0,44	0,076	Covalente	Alifático
24	C10-O2	0,484	0,937	0,25	-0,21	-0,46	-0,44	0,69	0,033	Covalente	C-O(H)
25	C11-H11A	0,542	0,426	0,38	-1,61	-1,04	-0,98	0,41	0,063	Covalente	Alifático
26	C11-H11B	0,599	0,453	0,31	-1,18	-0,77	-0,73	0,33	0,056	Covalente	Alifático
27	C11-O3	0,481	0,937	0,25	-1,88	-0,46	-0,44	0,71	0,060	Covalente	C-O(H)
28	C12-H12B	0,572	0,434	0,35	-1,43	-0,92	-0,87	0,36	0,068	Covalente	Alifático
29	C12-H12A	0,568	0,442	0,34	-1,35	-0,89	-0,83	0,37	0,077	Covalente	Alifático
30	C12-O4	0,482	0,940	0,25	-1,79	-0,45	-0,43	0,70	0,036	Covalente	C-O(H)
31	N1-H1N	0,684	0,201	0,47	-2,79	-2,22	-2,12	1,55	0,046	Covalente	Tiourea
32	N2-H2N	0,659	0,187	0,52	-3,27	-2,62	-2,52	1,86	0,042	Covalente	Tiourea
33	O1-H2N	1,245	0,735	0,03	0,10	-0,03	-0,03	1,64	0,003	Intramolecular	>C=O...H-N
34	O2-H2O	0,625	0,138	0,64	-6,52	-4,61	-4,49	2,59	0,028	Covalente	Hidroxilo
35	O3-H3O	0,691	0,165	0,49	-3,52	-2,93	-2,84	2,25	0,029	Covalente	Hidroxilo
36	O4-H4O	0,636	0,144	0,62	-5,69	-4,19	-4,08	2,58	0,026	Covalente	Hidroxilo
37	S-H11A	1,677	0,965	0,01	0,04	-0,01	-0,01	0,07	0,063	Intramolecular	>C=S...H-C

Los dos PCE de capa-cerrada hallados en el sistema molecular (**1**) se asocian a dos caminos de enlace intramoleculares tipo puente de hidrógeno. Uno de ellos, corresponde a una interacción entre el oxígeno carbonílico (O1) y el hidrógeno de la tiourea (H2N), N-H...O=C<, que conlleva a la formación del pseudo-anillo de seis miembros conformado por los átomos O1-C7-N1-C8-N2-H2N. El otro puente de hidrógeno está constituido por una conexión entre el átomo de azufre (S) y uno de los hidrógenos metílenicos (H11A) de la cadena alifática. Esta última interacción conlleva a la formación de un pseudo-ciclo de seis miembros conformado por los átomos S-C8-N2-C9-C11-H11A. En consecuencia, se espera la formación de tres PCA para el sistema molecular (**1**). Estos son: i) un PCA al interior del anillo aromático, ii) un PCA al interior del pseudo-anillo O1-C7-N1-C8-N2-H2N y (iii) un PCA al interior del pseudo-anillo S-C8-N2-C9-C11-H11A. Estos tres PCA fueron efectivamente hallados en la búsqueda de puntos críticos. No obstante, un cuarto PCA fue detectado al interior del ciclo irregular formado por los átomos H10B-C10-C9-N2-C8-S, que implicaría (*Conditio sine qua non*) la presencia de un camino de enlace intramolecular de tipo >C8=S...H10B-C, la cual no fue detectada en nuestra exploración.

La relación de Poincaré-Hopf (PHF) para este sistema aislado se cumple para el caso en el que se consideran tres PCA, es decir, $(35 - 37 + 3 = 1)$. Como se indicará más adelante, ni el PCA relacionado con el ciclo H10B-C10-C9-N2-C8-S ni el PCE correspondiente a la interacción $>C=S\cdots H10B$ fueron hallados en la exploración de puntos críticos realizada sobre la estructura cristalina del compuesto **(1)**.

Al aplicar la búsqueda auto-1 (NSTEP=20, NNB=5, RMAX=7) sobre la estructura cristalina del compuesto **(1)** se logró la detección de 109 PC dentro de la celda unidad. Los PC localizados están conformados por los 35 PCN (3,-3) esperados, 41 PCE (3,-1), 31 PCA (3,+1) y dos PCJ (3,+3). Los PCE hallados incluyen los 35 PCE covalentes y los dos PCE intramoleculares de capa-cerrada ($C=O\cdots H-N$ y $C=S\cdots H-C$) esperados, más cuatro PCE intermoleculares de capa cerrada. Esas últimas interacciones comprenden: i) un camino de enlace entre el átomo de azufre y un átomo alifático de una segunda unidad molecular, ii) un camino de enlace entre el oxígeno O2 y un hidrógeno de un grupo hidroxilo de una segunda unidad molecular, iii) un camino entre el oxígeno O3 y el hidrógeno tioamídico H1N de una segunda unidad molecular y iv) un camino de enlace entre el oxígeno O4 y un hidrógeno de un grupo hidroxilo de una segunda unidad molecular. Un listado de las principales propiedades topológicas de los PCE localizados en la estructura cristalina de la tiourea **(1)** es presentado en la Tabla 3.9.

Tabla 3.9. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en el cristal (1).

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C2	0,789	0,598	0,33	-1,10	-0,65	-0,54	0,09	0,229	Covalente	Aromático
2	C1-C6	0,750	0,638	0,33	-1,14	-0,65	-0,53	-0,04	0,236	Covalente	Aromático
3	C1-C7	0,647	0,844	0,28	-0,91	-0,56	-0,50	0,15	-0,106	Covalente	fenil-C(O)
4	C2-H2	0,497	0,438	0,38	-1,47	-1,03	-1,02	0,58	0,011	Covalente	Aromático
5	C2-C3	0,783	0,597	0,33	-1,13	-0,67	-0,53	0,08	0,255	Covalente	Aromático
6	C3-H3	0,549	0,449	0,34	-1,29	-0,84	-0,84	0,40	0,003	Covalente	Aromático
7	C3-C4	0,770	0,606	0,34	-1,18	-0,68	-0,55	0,06	0,233	Covalente	Aromático
8	C4-H4	0,473	0,432	0,41	-1,52	-1,15	-1,12	0,74	0,024	Covalente	Aromático
9	C4-C5	0,769	0,598	0,34	-1,19	-0,69	-0,57	0,06	0,245	Covalente	Aromático
10	C5-H5	0,463	0,431	0,41	-1,50	-1,17	-1,15	0,82	0,016	Covalente	Aromático
11	C5-C6	0,612	0,768	0,33	-1,16	-0,67	0,54	0,05	0,252	Covalente	Aromático
12	C6-H6	0,495	0,439	0,38	-1,46	-1,03	-1,02	0,60	0,015	Covalente	Aromático
13	C7-O1	0,415	0,804	0,40	-0,20	-1,08	-1,01	1,89	0,073	Covalente	Carbonil
14	C7-N1	0,484	0,889	0,31	-0,68	-0,68	-0,63	0,63	0,069	Covalente	Tiourea
15	C8-N2	0,472	0,856	0,34	-0,78	-0,80	-0,69	0,71	0,168	Covalente	Tiourea
16	C8-N1	0,500	0,893	0,30	-0,73	-0,64	-0,60	0,51	0,067	Covalente	Tiourea
17	C8-S	1,030	0,640	0,20	0,21	-0,17	-0,16	0,54	0,084	Covalente	Tiocarbonil
18	C9-N2	0,516	0,957	0,24	-0,41	-0,42	-0,40	0,41	0,042	Covalente	N-C(alifático)
19	C9-C11	0,795	0,728	0,27	-0,92	-0,54	-0,51	0,14	0,047	Covalente	Alifático
20	C9-C10	0,803	0,727	0,29	-0,89	-0,53	-0,51	0,14	0,047	Covalente	Alifático
21	C9-C12	0,763	0,769	0,27	-0,89	-0,54	-0,50	-0,15	0,083	Covalente	Alifático

22	C10-H10A	0,518	0,433	0,38	-1,58	-1,08	-0,99	0,49	0,088	Covalente	Alifático
23	C10-H10B	0,539	0,436	0,37	-1,15	-0,99	-0,92	0,43	0,079	Covalente	Alifático
24	C10-O2	0,481	0,939	0,25	-0,16	-0,44	-0,42	0,71	0,048	Covalente	C-O(H)
25	C11-H11A	0,540	0,428	0,38	-1,59	-1,04	-0,97	0,42	0,066	Covalente	Alifático
26	C11-H11B	0,614	0,438	0,32	-1,24	-0,80	-0,76	0,32	0,051	Covalente	Alifático
27	C11-O3	0,480	0,937	0,25	-0,17	-0,45	-0,43	0,71	0,053	Covalente	C-O(H)
28	C12-H12B	0,566	0,440	0,35	-1,38	-0,91	-0,85	0,37	0,075	Covalente	Alifático
29	C12-H12A	0,571	0,439	0,34	-1,36	-0,90	-0,83	0,36	0,076	Covalente	Alifático
30	C12-O4	0,481	0,941	0,26	-0,16	-0,44	-0,43	0,71	0,027	Covalente	C-O(H)
31	N1-H1N	0,694	0,191	0,47	-2,89	-2,32	-2,24	1,67	0,039	Covalente	Tiourea
32	N2-H2N	0,659	0,188	0,52	-3,26	-2,61	-2,50	1,85	0,043	Covalente	Tiourea
33	O1-H2N	1,245	0,735	0,03	0,10	-0,03	-0,03	0,16	0,006	Intramolecular	>C=O...H-N
34	O2-H2O	0,633	0,130	0,64	-7,31	-4,86	-4,74	2,30	0,025	Covalente	Hidroxilo
35	O2-H	1,322	0,798	0,02	0,06	-0,02	-0,02	0,11	0,069	Intermolecular	(H)O...H-O
36	O3-H3O	0,704	0,152	0,48	-4,03	-3,15	-3,07	2,19	0,025	Covalente	Hydroxyl
37	O3-H1N	1,234	0,706	0,02	0,09	-0,04	-0,03	0,16	0,087	Intermolecular	(H)O...H-N
38	O4-H4O	0,647	0,133	0,60	-6,61	-4,49	-4,39	2,26	0,013	Covalent	Hidroxilo
39	O4-H	1,168	0,626	0,03	1,12	-0,05	-0,05	0,22	0,072	Intermolecular	(H)O...H-O
40	S-H	1,633	0,876	0,01	0,04	-0,01	-0,01	0,06	0,050	Intermolecular	>C=S...H-C
41	S-H11A	1,675	0,967	0,01	0,04	-0,01	-0,01	0,07	0,061	Intramolecular	>C=S...H-C

Los cambios (en porcentaje) con la cristalización de las propiedades topológicas de los PCE relacionados con el resto tiourea del compuesto **(1)** se presentan en la Tabla 3.10. Tras la cristalización, los cambios topológicos fueron más significativos en los PCE correspondientes a los caminos de enlace covalente carbonilo (C7=O1), tiocarbonilo (C8 = S), (O)C-N1, (S)C-N1, C9-N2 y N1-H1N, y en el PCE del camión de enlace intramolecular N-H...O=C<. Tanto el PCE carbonílico como el PCE N1-H1N disminuyeron sus valores de elipticidad en alrededor del 15%. Mientras que los PCE relacionados con los caminos de enlace (O)C7-N1 y (S)C8-N1 experimentaron un aumento en sus valores de elipticidad de 10 y 13%, respectivamente. Se observó un aumento notable en sus valores de elipticidad tras la cristalización en los PCE relacionados con los caminos de enlace tiocarbonilo (C8 = S) y alifático (C9-N2) de alrededor de 56 y 45%. Sin embargo, el mayor incremento en el valor de elipticidad con la cristalización se obtuvo para el PCE intramolecular, que ganó un 77%.

Tabla 3.10. Cambios porcentuales con la cristalización en las propiedades topológicas de los PCE relacionados con el grupo tiourea del compuesto (1).

X-Y	$\Delta R_x(\%)$	$\Delta R_y(\%)$	$\Delta \rho_b(\%)$	$\Delta(\nabla^2\rho)_b(\%)$	$\Delta\lambda_3(\%)$	$\Delta\epsilon(\%)$	Tipo	Grupo
C1-C7	-0,5	0,2	0,0	0,0	+1,6	-3,3	Covalente	Fenil-C(O)
C7-O1	-0,2	+0,1	-0,2	+6,9	+1,5	-14,6	Covalente	Carbonil
C7-N1	+0,4	-0,2	+0,5	-3,8	-3,0	+10,0	Covalente	Tiourea
C8-N2	-0,2	+0,1	-0,2	+1,3	+1,5	-4,6	Covalente	Tiourea
C8-N1	+0,6	-0,3	+0,6	-3,5	-3,4	+13,0	Covalente	Tiourea
C8-S	0,0	0,0	+0,3	-4,3	-0,8	+55,6	Covalente	tiocarbonil
C9-N2	0,0	0,0	+0,1	-0,9	-0,1	+44,7	Covalente	N-C(alifático)

N1-H1N	+1,5	-5,0	-0,5	-3,6	+8,1	-15,0	Covalent	tiourea
N2-H2N	0,0	+0,53	+0,02	+0,5	-0,5	+2,2	Covalent	tiourea
O1-H2N	0,0	0,0	+0,41	0,0	+0,1	+76,7	Intramolecular	>C=O...H-N

- **Análisis topológico de la tiourea cristalina (2)**

La exploración topológica del campo de gradiente de la molécula aislada (2), con geometría según la estructura cristalina, utilizando la estrategia de búsqueda Auto-1, localizó un total de 109 puntos críticos para este sistema. Estos PC se distribuyen en los 49 PCN (3, -3) esperados, 52 PCE (3,-1), 8 PCA (3,+1) y ningún PCJ (3,+3). Con esta búsqueda no se recuperó el PCE correspondiente al camino de enlace covalente O4-H4. Los ocho PCA encontrados se componen de cinco PCA para adamantilo, un PCA para el pseudo-anillo O1-C11-N1-C12-N2-H2, un PCA para el pseudo-anillo H14A-C14-C13-N2-C12-S, y un PCA para el pseudo-anillo H16A-C16-C13-N2- C12-S. Empero, este último PCA implica un PCE entre el atractor nuclear S y el atractor H16A, el cual no fue detectado. Como se muestra a continuación, ni el PCA relacionado con el ciclo H16A-C16-C13-N2-C12-S, ni el PCE correspondiente a la interacción >C=S...H16A se recuperaron en el estudio topológico de la celda unitaria cristalina de tiourea (2). En cualquiera de los dos casos, no se alcanza el cumplimiento de la relación de Poincaré-Hopf, lo que indica que faltan algunos PC para este sistema molecular aislado. Las principales propiedades topológicas de los PCE encontrados para la molécula aislada (2) se presentan en la Tabla 3.11.

Tabla 3.11. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la molécula aislada del compuesto (2).

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,651	0,876	0,26	-0,82	-0,50	-0,48	0,18	0,052	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C2	0,786	0,743	0,26	-0,83	-0,48	-0,48	0,12	0,008	Covalente	Adamantilo
3	C1-C7	0,809	0,726	0,26	-0,82	-0,48	-0,48	0,13	0,002	Covalente	Adamantilo
4	C1-C6	0,790	0,757	0,25	-0,78	-0,46	0,14	0,14	0,009	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,511	0,459	0,35	-1,23	-0,87	-0,86	0,50	0,008	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,515	0,456	0,36	-1,26	-0,88	-0,87	0,49	0,009	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,809	0,735	0,26	-0,80	-0,47	-0,47	0,14	0,001	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,520	0,460	0,35	-1,24	-0,86	-0,85	0,47	0,010	Covalente	Adamantilo
9	C3-C10	0,765	0,753	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,004	Covalente	Adamantilo
10	C3-C4	0,759	0,760	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,003	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4A	0,512	0,458	0,35	-1,23	-0,86	-0,86	0,50	0,003	Covalente	Adamantilo
12	C4-C5	0,757	0,752	0,27	-0,92	-0,51	-0,51	0,10	0,004	Covalente	Adamantilo
13	C4-H4B	0,511	0,459	0,35	-1,22	-0,86	-0,86	0,50	0,002	Covalente	Adamantilo
14	C5-H5	0,519	0,461	0,35	-1,23	-0,86	-0,85	0,48	0,010	Covalente	Adamantilo
15	C5-C9	0,760	0,757	0,27	-0,90	-0,50	-0,50	0,11	0,004	Covalente	Adamantilo
16	C5-C6	0,723	0,805	0,26	-0,85	-0,49	-0,48	0,12	0,002	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6A	0,510	0,459	0,35	-1,23	-0,87	-0,86	0,50	0,012	Covalente	Adamantilo

18	C6-H6B	0,514	0,455	0,36	-1,26	-0,88	-0,87	0,49	0,012	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7B	0,515	0,454	0,36	-1,27	-0,88	-0,87	0,49	0,012	Covalente	Adamantilo
20	C7-H7A	0,517	0,453	0,36	-1,28	-0,89	-0,88	0,48	0,011	Covalente	Adamantilo
21	C7-C8	0,784	0,740	0,27	-0,87	-0,49	-0,49	0,12	0,003	Covalente	Adamantilo
22	C8-H8	0,518	0,461	0,35	-1,23	-0,86	-0,86	0,48	0,004	Covalente	Adamantilo
23	C8-C10	0,750	0,769	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,002	Covalente	Adamantilo
24	C8-C9	0,752	0,770	0,27	-0,88	-0,50	-0,50	0,11	0,002	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9A	0,511	0,459	0,35	-1,23	-0,86	-0,86	0,50	0,002	Covalente	Adamantilo
26	C9-H9B	0,512	0,458	0,35	-1,23	-0,86	-0,86	0,50	0,002	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10B	0,512	0,458	0,35	-1,23	-0,86	-0,86	0,50	0,003	Covalente	Adamantilo
28	C10-H10A	0,512	0,458	0,35	-1,23	-0,86	-0,86	0,50	0,003	Covalente	Adamantilo
29	C11-O1	0,417	0,807	0,40	-0,22	-1,06	-0,98	1,82	0,077	Covalente	Carbonil
30	C11-N1	0,474	0,886	0,32	-0,64	-0,69	-0,66	0,70	0,047	Covalente	Tiourea
31	C12-N2	0,477	0,859	0,34	-0,78	-0,77	-0,67	0,67	0,177	Covalente	Tiourea
32	C12-N1	0,494	0,896	0,30	-0,69	-0,64	-0,60	0,55	0,058	Covalente	Tiourea
33	C12-S	1,025	0,635	0,20	0,27	-0,17	-0,16	0,60	0,049	Covalente	Tiocarbonil
34	C13-N2	0,521	0,964	0,24	-0,39	-0,39	-0,39	0,39	0,019	Covalente	N-C(alifático)
35	C13-C16	0,787	0,727	0,28	-0,94	-0,55	-0,52	0,13	0,045	Covalente	Alifático
36	C13-C15	0,789	0,735	0,27	-0,92	-0,54	-0,52	0,14	0,046	Covalente	Alifático
37	C13-C14	0,801	0,731	0,27	-0,89	-0,54	-0,49	0,15	0,095	Covalente	Alifático
38	C14-H14A	0,533	0,437	0,37	-1,50	-1,01	-0,94	0,44	0,078	Covalente	Alifático
39	C14-O2	0,486	0,943	0,25	-0,19	-0,43	-0,42	0,66	0,034	Covalente	C-O(H)
40	C14-H14B	0,534	0,436	0,37	-1,51	-1,02	-0,93	0,44	0,088	Covalente	Alifático
41	C15-O3	0,487	0,942	0,25	-0,20	-0,44	-0,43	0,66	0,023	Covalente	C-O(H)
42	C15-H15A	0,527	0,443	0,37	-1,45	-0,99	-0,91	0,46	0,086	Covalente	Alifático
43	C15-H15B	0,534	0,436	0,37	-1,51	-1,02	-0,94	0,44	0,086	Covalente	Alifático
44	C16-H16A	0,533	0,437	0,37	-1,55	-1,01	-0,93	0,44	0,084	Covalente	Alifático
45	C16-H16B	0,531	0,441	0,37	-1,47	-1,00	-0,91	0,45	0,094	Covalente	Alifático
46	C16-O4	0,491	0,944	0,24	-0,21	-0,43	-0,41	0,63	0,041	Covalente	C-O(H)
47	N1-H1	0,664	0,195	0,50	-3,06	-2,44	-2,34	1,72	0,045	Covalente	Tiourea
48	N2-H2	0,670	0,190	0,50	-3,11	-2,49	-2,39	1,78	0,042	Covalente	Tiourea
49	H2-O1	0,737	1,240	0,03	0,10	-0,04	-0,03	0,17	0,017	Intramolecular	>C=O...H-N
50	O2-H2C	0,665	0,154	0,54	-4,44	-3,49	-3,40	2,45	0,028	Covalente	Hidroxilo
51	O3-H3A	0,666	0,154	0,54	-4,46	-3,49	-3,40	2,44	0,028	Covalente	Hidroxilo
52	H14A-S	0,976	1,683	0,01	0,04	-0,01	-0,01	0,07	0,059	Intramolecular	>C=S...H-C

Utilizando la estrategia de búsqueda Auto-1 (NSTEP = 20, NNB = 5, RMAX = 7) se encontraron 173 CP para la estructura cristalina de la tiourea (**2**). Estos PC se distribuyen en los 49 PCN (3,-3) esperados, 56 PCE (3,-1), 53 PCA (3,+1) y 15 PCJ (3,+3). Los BCP localizados incluyen 49 PCE covalentes (no se recuperaron dos PCE covalentes, correspondientes a los caminos C4-H4B y O4-H4), un PCE intramolecular correspondiente al puente de hidrógeno N-H2...O=C<, y seis PCE relacionados a interacciones intermoleculares. En la Tabla 3.12 se presenta una lista de las propiedades topológicas de los PCE recuperados para la estructura cristalina de la tiourea (**2**).

Tabla 3.12. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en el cristal de (2).

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	tipo	Grupo
1	C1-C11	0,661	0,866	0,26	-0,82	-0,51	-0,48	0,17	0,055	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C2	0,780	0,750	0,26	-0,83	-0,48	-0,48	0,12	0,007	Covalente	Adamantilo
3	C1-C7	0,796	0,738	0,26	-0,83	-0,48	-0,48	0,13	0,003	Covalente	Adamantilo
4	C1-C6	0,795	0,752	0,25	-0,78	-0,46	-0,46	0,14	0,008	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,513	0,457	0,35	-1,24	-0,87	-0,86	0,50	0,006	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,514	0,456	0,36	-1,25	-0,87	-0,87	0,49	0,008	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,802	0,743	0,25	-0,80	-0,47	-0,47	0,14	0,002	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,519	0,461	0,35	-1,22	-0,86	-0,85	0,48	0,009	Covalente	Adamantilo
9	C3-C10	0,756	0,762	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	1,10	0,003	Covalente	Adamantilo
10	C3-C4	0,771	0,748	0,27	-0,89	-0,50	0,50	0,11	0,004	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4A	0,512	0,459	0,35	-1,22	-0,86	-0,86	0,50	0,003	Covalente	Adamantilo
12	C4-C5	0,758	0,750	0,27	-0,92	-0,51	-0,51	0,10	0,004	Covalente	Adamantilo
13	C5-H5	0,520	0,459	0,35	-1,24	-0,86	-0,86	0,49	0,006	Covalente	Adamantilo
14	C5-C9	0,747	0,770	0,27	-0,90	-0,50	-0,50	0,11	0,004	Covalente	Adamantilo
15	C5-C6	0,733	0,795	0,26	-0,85	-0,47	-0,48	0,12	0,002	Covalente	Adamantilo
16	C6-H6A	0,511	0,458	0,35	-1,23	-0,87	-0,86	0,50	0,013	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6B	0,518	0,451	0,36	-1,30	-0,89	-0,88	0,47	0,011	Covalente	Adamantilo
18	C7-H7B	0,514	0,455	0,36	-1,26	-0,88	-0,87	0,49	0,009	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7A	0,517	0,453	0,36	-1,28	-0,88	-0,88	0,48	0,008	Covalente	Adamantilo
20	C7-C8	0,777	0,746	0,26	-0,87	-0,49	-0,49	0,12	0,003	Covalente	Adamantilo
21	C8-H8	0,517	0,462	0,35	-1,22	-0,85	-0,85	0,48	0,004	Covalente	Adamantilo
22	C8-C10	0,749	0,771	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,002	Covalente	Adamantilo
23	C8-C9	0,758	0,764	0,27	-0,88	-0,50	-0,49	0,11	0,002	Covalente	Adamantilo
24	C9-H9A	0,513	0,457	0,35	-1,24	-0,87	-0,87	0,49	0,003	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9B	0,510	0,460	0,35	-1,21	-0,87	-0,86	0,50	0,001	Covalente	Adamantilo
26	C10-H10B	0,511	0,458	0,35	-1,22	-0,86	-0,86	0,50	0,004	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10A	0,511	0,459	0,35	-1,22	-0,86	-0,86	0,50	0,003	Covalente	Adamantilo
28	C11-O1	0,417	0,807	0,40	-0,22	-1,05	-0,98	1,82	0,073	Covalente	Carbonil
29	C11-N1	0,476	0,884	0,32	-0,67	-0,70	-0,66	0,69	0,060	Covalente	Tiourea
30	C12-N2	0,476	0,860	0,39	-0,78	-0,78	-0,67	0,68	0,175	Covalente	Tiourea
31	C12-N1	0,493	0,898	0,30	-0,67	-0,63	-0,60	0,56	0,048	Covalente	Tiourea
32	C12-S	1,025	0,634	0,20	0,28	-0,17	-0,16	0,62	0,010	Covalente	Tiourea
33	C13-N2	0,521	0,964	0,24	-2,38	-0,39	-0,38	0,39	0,025	Covalente	N-C(Alifático)
34	C13-C16	0,799	0,715	0,28	-0,94	-0,55	-0,52	0,13	0,051	Covalente	Alifático
35	C13-C15	0,784	0,740	0,27	-0,92	-0,54	-0,52	0,14	0,048	Covalente	Alifático
36	C13-C14	0,798	0,734	0,27	-0,89	-0,54	-0,49	0,15	0,093	Covalente	Alifático
37	C14-H14A	0,536	0,434	0,37	-1,52	-1,01	-0,94	0,44	0,074	Covalente	Alifático
38	C14-O2	0,488	0,941	0,23	-0,21	-0,44	-0,42	0,65	0,036	Covalente	C-O(H)
39	C14-H14B	0,528	0,442	0,37	-1,46	-1,00	-0,92	0,46	0,092	Covalente	Alifático
40	C15-H15A	0,534	0,436	0,37	-1,50	-1,01	-0,93	0,44	0,089	Covalente	Alifático
41	C15-H15B	0,538	0,432	0,37	-1,53	-1,03	-0,94	0,43	0,091	Covalente	Alifático
42	C15-O3	0,482	0,947	0,24	-0,12	-0,42	-0,40	0,70	0,040	Covalente	C-O(H)
43	C16-H16A	0,535	0,435	0,37	-1,51	-1,01	-0,93	0,44	0,087	Covalente	Alifático
44	C16-H16B	0,537	0,434	0,37	-1,52	-1,01	-0,93	0,43	0,090	Covalente	Alifático
45	C16-O4	0,490	0,945	0,24	-0,19	-0,42	-0,41	0,64	0,046	Covalente	C-O(H)
46	N1-H1	0,667	0,193	0,50	-3,09	-2,47	-2,36	1,74	0,043	Covalente	Tiourea
47	N2-H2	0,669	0,191	0,50	-3,10	-2,48	-2,38	1,77	0,042	Covalente	Tiourea
48	O2-H2C	0,677	0,142	0,54	-5,16	-3,75	-3,66	2,26	0,023	Covalente	Hidroxilo
49	O3-H3A	0,665	0,155	0,54	-4,38	-0,35	-3,37	2,46	0,028	Covalente	Hidroxilo
50	H2B-H5	1,105	1,104	0,008	0,03	-0,008	-0,007	0,04	0,172	Intermolecular	Ada-H...H-Ada
51	H6B-H14B	1,334	1,210	0,004	1,79	-0,004	-0,002	0,02	1,360	Intermolecular	Ada-H...H-Ada

52	O1-H2	1,238	0,739	0,03	0,10	-0,04	-0,03	0,17	0,017	Intramolecular	>C=O...H-N
53	O2-H4	1,285	0,761	0,02	0,07	-0,03	-0,03	0,12	0,038	Intermolecular	(H)O...H-O
54	O-H2C	1,244	0,699	0,02	0,08	-0,37	-0,03	0,15	0,084	Intermolecular	(H)O...H-O
55	O3-H1	1,488	0,934	0,01	0,03	-0,01	-0,009	0,05	0,128	Intermolecular	(H)O...H-N
56	S-H14A	1,686	0,973	0,01	0,04	-0,01	-0,01	0,07	0,069	Intermolecular	>C=S...H-C

En la Tabla 3.13 se presentan los cambios porcentuales observados en los PCE del fragmento tiourea del compuesto **(2)** ocurridos con la cristalización. Se observa un aumento similar, alrededor del 28%, en el valor de la elipticidad de los PCE relacionados con los enlaces covalentes N1-C11 y N2-C13, que sugiere un desplazamiento de carga del par libre de ambos nitrógenos al correspondiente enlace vecinal N-C, incrementando así el carácter pi de este último tipo de enlace. Tal deslocalización resulta concomitante con la disminución en el valor de elipticidad de los enlaces C8-N1, C8-N2 y C8=S, de 17%, 1% y 79% respectivamente, del centro tiourea.

Tabla 3.13. Cambios porcentuales en las propiedades topológicas de los PCE del fragmento tiourea en los compuestos (2) ocurridos tras la cristalización.

X-Y	$\Delta R_x(\%)$	$\Delta R_y(\%)$	$\Delta \rho_b(\%)$	$\Delta(\nabla^2\rho)_b(\%)$	$\Delta\lambda_3(\%)$	$\Delta\epsilon(\%)$	Tipo	Grupo
C1-C11	+1,5	-1,1	+0,3	-1,9	-2,2	+4,4	Covalente	Ada-C(O)
C11-O1	0,0	0,0	-0,1	+0,2	+0,1	-4,6	Covalente	Carbonil
C11-N1	+0,4	-0,2	+0,5	-3,9	-2,4	+28,5	Covalente	Tiourea
C12-N2	-0,2	+0,2	-0,1	+0,8	+1,0	-1,2	Covalente	Tiourea
C12-N1	-0,2	+0,2	-0,4	+2,8	+2,2	-16,8	Covalente	Tiourea
C12-S	0,0	-0,2	-0,4	+6,3	+2,0	-78,8	Covalente	Tiourea
C13-N2	0,0	0,0	0,0	+0,2	+0,2	+27,5	Covalente	N-C(alifático)
N1-H1	0,4	-1,0	0,0	-0,8	+1,5	-4,3	Covalente	Tiourea
N2-H2	-0,2	0,5	+0,1	+0,3	-0,4	+0,5	Covalente	Tiourea
H2-O1	0,3	-0,2	-0,7	+0,4	+0,1	-3,5	Intramolecular	>C=O...H-N

- **Análisis topológico de la tiourea cristalina (3)**

Las propiedades topológicas de la molécula aislada **(3)** se exploraron utilizando también la estrategia de búsqueda auto-1. Como resultado, se detectaron 97 PC en el campo de gradiente de densidad electrónica de este sistema, de los cuales 44 corresponden a PCN (3,-3), como se esperaba, 47 PCE (3,-1), 5 PCA (3,+1) y un PCJ (3,+3). El conjunto característico para este sistema {44, 47, 5, 1} satisface la relación de Poincaré-Hopf ($n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = 1$), lo cual valida la completitud de este conjunto de puntos críticos. Los 47 PCE encontrados están compuestos por 46 puntos críticos covalentes y un punto crítico de capa cerrada correspondiente al enlace de hidrógeno intramolecular formado entre el oxígeno del carbonilo (O1) y el hidrógeno de tiourea H2N. En la Tabla 3.14 se presenta una lista de las principales propiedades topológicas de los PCE encontradas para la molécula

aislada de la tiourea (3). Los cinco PCA localizados corresponden a cuatro puntos críticos asociadas al resto adamantilo y un punto crítico correspondiente al pseudo-ciclo O1-C11-N1-C12-El N2-H2. Este último resultado de la formación del puente de hidrógeno intramolecular N-H...O=C<. Como era de esperar, el único PCJ encontrado corresponde a la parte interna del fragmento de adamantilo.

Tabla 3.14. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la molécula aislada de la tiourea (3).

N°	X-Y	R _x (Å)	R _y (Å)	ρ _b	∇ ² ρ _b	λ ₁	λ ₂	λ ₃	ε	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,638	0,878	0,27	-0,82	-0,51	-0,48	0,18	0,053	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C2	0,806	0,714	0,27	-0,87	-0,49	-0,49	0,12	0,002	Covalente	Adamantilo
3	C1-C6	0,784	0,742	0,26	-0,84	-0,48	-0,48	0,12	0,008	Covalente	Adamantilo
4	C1-C7	0,784	0,759	0,25	-0,80	-0,47	-0,46	0,14	0,008	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2B	0,516	0,454	0,36	-1,28	-0,89	-0,88	0,49	0,009	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2A	0,518	0,453	0,36	-1,28	-0,88	-0,88	0,48	0,008	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,793	0,759	0,25	-0,79	-0,46	-0,46	0,14	0,003	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,519	0,461	0,35	-1,23	-0,86	-0,85	0,48	0,008	Covalente	Adamantilo
9	C3-C10	0,739	0,759	0,28	-0,96	-0,52	-0,52	0,09	0,002	Covalente	Adamantilo
10	C3-C4	0,752	0,766	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,110	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4B	0,511	0,459	0,35	-1,22	-0,86	-0,86	0,50	0,004	Covalente	Adamantilo
12	C4-H4A	0,511	0,459	0,35	-1,23	-0,86	-0,86	0,50	0,003	Covalente	Adamantilo
13	C4-C5	0,749	0,753	0,28	-0,94	-0,52	-0,52	0,09	0,003	Covalente	Adamantilo
14	C5-H5	0,519	0,461	0,35	-1,23	-0,86	-0,85	0,48	0,008	Covalente	Adamantilo
15	C5-C9	0,752	0,761	0,27	-0,91	-0,51	-0,51	0,11	0,002	Covalente	Adamantilo
16	C5-C6	0,722	0,802	0,26	-0,86	-0,49	-0,49	0,12	0,003	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6A	0,512	0,458	0,35	-1,23	-0,87	-0,86	0,50	0,010	Covalente	Adamantilo
18	C6-H6B	0,515	0,456	0,36	-1,26	-0,88	-0,87	0,49	0,010	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7A	0,511	0,459	0,35	-1,22	-0,87	-0,86	0,50	0,010	Covalente	Adamantilo
20	C7-H7B	0,514	0,456	0,36	-1,26	-0,88	-0,87	0,49	0,010	Covalente	Adamantilo
21	C7-C8	0,808	0,727	0,26	-0,83	-0,48	-0,48	0,13	0,003	Covalente	Adamantilo
22	C8-H8	0,519	0,461	0,35	-1,23	-0,86	-0,85	0,48	0,011	Covalente	Adamantilo
23	C8-C9	0,742	0,754	0,28	-0,96	-0,53	-0,52	0,09	0,003	Covalente	Adamantilo
24	C8-C10	0,757	0,744	0,28	-0,95	-0,52	-0,52	0,09	0,003	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9A	0,511	0,459	0,35	-1,22	-0,86	-0,86	0,50	0,004	Covalente	Adamantilo
26	C9-H9B	0,511	0,459	0,35	-1,22	-0,86	-0,86	0,50	0,003	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10A	0,511	0,459	0,35	-1,22	-0,86	-0,86	0,50	0,004	Covalente	Adamantilo
28	C10-H10B	0,511	0,459	0,35	-1,22	-0,86	-0,86	0,50	0,004	Covalente	Adamantilo
29	C11-O1	0,420	0,812	0,39	-0,25	-1,04	-0,96	1,74	0,083	Covalente	Carbonil
30	C11-N1	0,483	0,893	0,31	-0,66	-0,66	-0,63	0,63	0,055	Covalente	Tiourea
31	C12-N2	0,472	0,856	0,34	-0,78	-0,81	-0,68	0,71	0,187	Covalente	Tiourea
32	C12-N1	0,500	0,901	0,29	-0,68	-0,62	-0,58	0,52	0,060	Covalente	Tiourea
33	C12-S	1,026	0,637	0,20	0,25	-0,17	-0,16	0,58	0,048	Covalente	Tiocarbonil
34	C13-H13B	0,526	0,443	0,36	-1,40	-0,97	-0,90	0,46	0,081	Covalente	Alifático
35	C13-H13A	0,536	0,435	0,37	-1,46	-0,98	-0,92	0,44	0,069	Covalente	Alifático
36	C13-N2	0,510	0,951	0,25	-0,42	-0,44	-0,43	0,45	0,029	Covalente	N-C(alifático)
37	C13-C14	0,758	0,734	0,29	-1,03	-0,57	-0,55	0,10	0,036	Covalente	Alifático
38	C14-H14A	0,521	0,449	0,36	-1,40	-0,98	-0,90	0,47	0,091	Covalente	Alifático
39	C14-H14B	0,528	0,442	0,38	-1,46	-0,99	-0,92	0,46	0,080	Covalente	Alifático
40	C14-O2	0,489	0,934	0,26	-0,26	-0,47	-0,44	0,66	0,063	Covalente	C-O(Me)
41	C15-O2	0,483	0,931	0,26	-0,22	-0,47	-0,45	0,71	0,039	Covalente	C-O
42	C15-H15A	0,514	0,446	0,37	-1,41	-1,00	-0,91	0,50	0,097	Covalente	C-H

43	C15-H15C	0,516	0,444	0,37	-1,42	-1,00	-0,92	0,50	0,095	Covalente	C-H
44	C15-H15B	0,519	0,442	0,37	-1,45	-1,01	-0,93	0,49	0,094	Covalente	C-H
45	N1-H1	0,664	0,196	0,50	-3,04	-2,42	-2,32	1,70	0,046	Covalente	Tiourea
46	N2-H2	0,672	0,187	0,50	-3,15	-2,53	-2,43	1,81	0,040	Covalente	Tiourea
47	H2-O1	0,707	1,203	0,03	0,12	-0,04	-0,04	0,20	0,005	Intramolecular	>C=O...H-N

La estrategia de búsqueda auto-1 (NSTEP = 20, NNB = 5, RMAX = 7) también se utilizó para recuperar los PC en el caso de la estructura cristalina de la tiourea (3). En este caso, se recuperaron 146 PC, que se distribuyen en los 44 PCN (3, -3) esperados, 50 PCE (3,-1), 41 PCA (3,+1) y 11 PCJ (3,+3). De los 50 PCE hallados, 45 corresponden a caminos de enlace covalente (faltó un PCE covalente por detectar, correspondiente al enlace C10-H10B), un PCE está relacionado con el camino de enlace intramolecular N-H...O=C<, y los cuatro PCE restantes están asociados a interacciones intermoleculares. En la Tabla 3.15 se presenta una lista de las propiedades topológicas de los PCE de la tiourea cristalina (3).

Tabla 3.15. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en el cristal (3).

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,623	0,893	0,27	-0,79	-0,50	-0,48	0,18	0,055	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C2	0,807	0,713	0,27	-0,86	-0,49	-0,49	0,121	0,002	Covalente	Adamantane
3	C1-C6	0,793	0,733	0,26	-0,84	-0,48	-0,48	0,12	0,003	Covalente	Adamantane
4	C1-C7	0,800	0,743	0,25	-0,79	-0,46	-0,46	0,14	0,009	Covalente	Adamantane
5	C2-H2B	0,515	0,454	0,36	-1,27	-0,88	-0,87	0,49	0,009	Covalente	Adamantane
6	C2-H2A	0,517	0,454	0,36	-1,27	-0,88	-0,87	0,48	0,008	Covalente	Adamantane
7	C2-C3	0,803	0,749	0,25	-0,78	-0,46	-0,46	0,14	0,003	Covalente	Adamantane
8	C3-H3	0,521	0,459	0,35	-1,25	-0,86	-0,86	0,47	0,011	Covalente	Adamantane
9	C3-C10	0,754	0,744	0,27	-0,95	-0,52	-0,52	0,09	0,003	Covalente	Adamantane
10	C3-C4	0,748	0,771	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,004	Covalente	Adamantane
11	C4-H4B	0,510	0,459	0,35	-1,21	-0,86	-0,86	0,51	0,004	Covalente	Adamantane
12	C4-H4A	0,511	0,458	0,35	-1,22	-0,86	-0,86	0,50	0,004	Covalente	Adamantane
13	C4-C5	0,755	0,747	0,28	-0,94	-0,52	-0,52	0,10	0,005	Covalente	Adamantane
14	C5-H5	0,522	0,459	0,35	-1,25	-0,86	-0,85	0,47	0,009	Covalente	Adamantane
15	C5-C9	0,759	0,754	0,27	-0,91	-0,51	-0,50	0,10	0,004	Covalente	Adamantane
16	C5-C6	0,716	0,808	0,26	-0,85	-0,49	-0,49	0,12	0,002	Covalente	Adamantane
17	C6-H6A	0,514	0,456	0,36	-1,25	-0,88	-0,87	0,49	0,012	Covalente	Adamantane
18	C6-H6B	0,514	0,457	0,35	-1,24	-0,88	-0,86	0,49	0,014	Covalente	Adamantane
19	C7-H7A	0,514	0,456	0,36	-1,26	-0,88	-0,87	0,49	0,014	Covalente	Adamantane
20	C7-H7B	0,513	0,457	0,36	-1,25	-0,88	-0,86	0,50	0,015	Covalente	Adamantane
21	C7-C8	0,817	0,718	0,26	-0,82	-0,47	-0,47	0,13	0,001	Covalente	Adamantane
22	C8-H8	0,525	0,455	0,35	-1,28	-0,88	-0,87	0,46	0,011	Covalente	Adamantane
23	C8-C9	0,731	0,766	0,28	-0,96	-0,53	-0,52	0,09	0,006	Covalente	Adamantane
24	C8-C10	0,750	0,750	0,28	-0,94	-0,52	-0,52	0,09	0,005	Covalente	Adamantane
25	C9-H9A	0,511	0,459	0,35	-1,21	-0,86	-0,86	0,50	0,005	Covalente	Adamantane
26	C9-H9B	0,511	0,459	0,35	-1,22	-0,86	-0,86	0,50	0,005	Covalente	Adamantane
27	C10-H10A	0,515	0,455	0,36	-1,26	-0,87	-0,87	0,49	0,003	Covalente	Adamantane
28	C11-O1	0,419	0,812	0,39	-0,24	-1,03	-0,97	1,76	0,068	Covalente	Carbonil
29	C11-N1	0,483	0,893	0,31	-0,66	-0,66	-0,63	0,63	0,049	Covalente	Tiourea

30	C12-N2	0,473	0,856	0,34	-0,78	-0,81	-0,68	0,70	0,188	Covalente	Tiourea
31	C12-N1	0,502	0,899	0,30	-0,70	-0,62	-0,58	0,50	0,064	Covalente	Tiourea
32	C12-S	1,026	0,637	0,20	0,24	-0,17	-0,16	0,28	0,046	Covalente	Tiocarbonil
33	C13-H13B	0,534	0,436	0,37	-1,46	-0,99	-0,92	0,44	0,077	Covalente	Alifático
34	C13-H13A	0,535	0,436	0,37	-1,45	-0,98	-0,91	0,44	0,074	Covalente	Alifático
35	C13-N2	0,507	0,954	0,25	-0,39	-0,43	-0,42	0,46	0,015	Covalente	N-CH2
36	C13-C14	0,748	0,744	0,29	-1,02	-0,57	-0,55	0,10	0,036	Covalente	Alifático
37	C14-H14A	0,529	0,441	0,37	-1,46	-1,00	-0,92	0,45	0,090	Covalente	Alifático
38	C14-H14A	0,527	0,443	0,37	-1,45	-1,00	-0,91	0,46	0,089	Covalente	Alifático
39	C14-O2	0,485	0,938	0,25	-0,21	-0,46	-0,43	0,68	0,067	Covalente	C-OMe
40	C15-O2	0,479	0,935	0,25	-0,15	-0,45	-0,44	0,74	0,043	Covalente	O-CH3
41	C15-H15A	0,520	0,440	0,37	-1,47	-1,02	-0,93	0,48	0,098	Covalente	Metil
42	C15-H15C	0,518	0,442	0,37	-1,44	-1,01	-0,92	0,49	0,100	Covalente	Metil
43	C15-H15B	0,520	0,441	0,37	-1,46	-1,02	-0,92	0,48	0,102	Covalente	Metil
44	N1-H1	0,669	0,191	0,50	-3,11	-2,49	-2,39	1,76	0,042	Covalente	Tiourea
45	N2-H2	0,672	0,187	0,50	-3,15	-2,53	-2,43	1,81	0,039	Covalente	Tiourea
46	H6A- H15B	1,155	1,179	0,005	0,02	-0,005	-0,005	0,03	0,111	Intermolecular	Ada-H...H-C
47	H15C-H	1,221	1,221	0,005	0,02	-0,004	0,002	0,03	1,900	intermolecular	C-H...H-C
48	O1-H2	1,203	0,707	0,32	0,12	-0,04	-0,04	0,20	0,004	Intramolecular	>C=O...H-N
49	O1- H8	1,447	1,035	0,009	0,03	-0,009	-0,009	0,05	0,056	Intermolecular	>C=O...H-Ada
50	H-H5	1,595	1,592	0,001	0,004	-0,0005	-0,00009	0,004	4,090	Intermolecular	H...H

La Tabla 3.16 enumera los cambios porcentuales en los PCE relativos al fragmento tiourea que se producen tras la cristalización del compuesto (3). Los principales cambios se producen para los PCE covalentes de carbonilo (C11-O1), amida C11-N1 y tioamida (C13-N2), así como en el PCE intramolecular (H2-O1); todos los cuales presentaron reducciones en sus valores de elipticidad. En particular, el PCE del camino C13-N2 presentó la mayor reducción en el valor de elipticidad (alrededor del 47%), mientras que la reducción del resto de estos PCE estuvo en el rango de 11 y 18%.

Tabla 3.16. Cambios porcentuales en las propiedades topológicas de los PCE del fragmento tiourea en el compuesto (3) ocurridos tras la cristalización.

X-Y	$\Delta R_x(\%)$	$\Delta R_y(\%)$	$\Delta \rho_b(\%)$	$\Delta(\nabla^2\rho)_b(\%)$	$\Delta\lambda_3(\%)$	$\Delta\epsilon(\%)$	Tipo	Grupo
C1-C11	-2,35	+1,71	-0,57	+3,54	+5,76	+4,59	Covalente	Ada-C(O)
C11-O1	-0,24	0,0	-0,28	+3,29	+1,0	-17,9	Covalente	Carbonil
C11-N1	0,0	0,0	+0,06	-0,93	-0,34	-10,6	Covalente	Tiourea
C12-N2	+0,21	0,0	+0,11	-0,19	-0,17	+0,97	Covalente	Tiourea
C12-N1	+0,4	-0,22	+0,44	-2,37	-2,04	+8,56	Covalente	Tiourea
C12-S	0,0	0,0	+0,19	-2,62	-0,56	-3,83	Covalente	Tiocarbonil
C13-N2	-0,59	+0,32	-0,67	+6,97	+2,93	-46,7	Covalente	N-CH2
N1-H1	+0,75	-2,55	-0,12	-2,28	+3,62	-8,49	Covalente	Tiourea
N2-H2	0,0	0,0	+0,06	-0,098	+0,14	-2,78	Covalente	Tiourea
H2-O1	0,0	0,0	+0,19	+0,10	+0,26	-11,76	Intramolecular	>C=O...H-N

- **Análisis topológico de la tiourea cristalina (4)**

Para la molécula aislada de la tiourea (4), se encontró un total de 91 PC utilizando la estrategia de búsqueda Auto-1. Estos puntos críticos se distribuyen en 41 PCN (3,-3) y 43 BCP (3,-1) covalentes, como se esperaba, junto con un PCE de capa-cerrada, 5 PCA (3,+1) y un PCJ (3,+3). El conjunto característico de puntos críticos para este sistema {41, 44, 5, 1} satisface la relación de Poincaré-Hopf (PHR = 1), validando así la integridad de este conjunto. En la Tabla 3.17 se presenta una lista de las principales propiedades topológicas de los PCE encontrados para este sistema molecular. Como era de esperar, los cinco PCA se distribuyen en un punto crítico para el pseudo-anillo O1-C11-N1-C12-N2-H2N, resultado de la formación del puente de hidrógeno intramolecular N-H...O=C<, y cuatro puntos críticos correspondientes al resto de adamantilo. Asimismo, el único PCJ encontrado para este sistema molecular se encuentra en el medio del resto de adamantilo, tal cual lo esperado.

Tabla 3.17. Propiedades topológicas principales de los PCE detectados en la molécula aislada de la tiourea (4).

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,642	0,878	0,27	-0,81	-0,51	-0,48	0,18	0,052	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C2	0,786	0,748	0,26	-0,82	-0,48	-0,47	0,13	0,010	Covalente	Adamantilo
3	C1-C7	0,804	0,730	0,26	-0,83	-0,48	-0,48	0,13	0,002	Covalente	Adamantilo
4	C1-C6	0,795	0,751	0,25	-0,78	-0,46	-0,46	0,14	0,007	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,468	0,440	0,40	-1,38	-1,08	-1,06	0,76	0,015	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,548	0,462	0,33	-1,16	-0,78	-0,77	0,39	0,011	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,800	0,731	0,26	-0,84	-0,48	-0,48	0,12	0,004	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,512	0,459	0,35	-1,25	-0,88	-0,87	0,50	0,008	Covalente	Adamantilo
9	C3-C10	0,756	0,758	0,27	-0,90	-0,51	-0,50	0,11	0,003	Covalente	Adamantilo
10	C3-C4	0,753	0,767	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,004	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4B	0,523	0,462	0,34	-1,19	-0,83	-0,82	0,45	0,008	Covalente	Adamantilo
12	C4-H4A	0,524	0,461	0,34	-1,19	-0,82	-0,82	0,45	0,005	Covalente	Adamantilo
13	C4-C5	0,771	0,744	0,27	-0,90	-0,51	-0,50	0,11	0,007	Covalente	Adamantilo
14	C5-H5	0,482	0,447	0,39	-1,36	-1,02	-1,01	0,67	0,010	Covalente	Adamantilo
15	C5-C9	0,766	0,754	0,27	-0,88	-0,50	-0,49	0,11	0,005	Covalente	Adamantilo
16	C5-C6	0,719	0,812	0,26	-0,83	-0,48	-0,48	0,13	0,009	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6B	0,529	0,458	0,34	-1,24	-0,84	-0,83	0,44	0,007	Covalente	Adamantilo
18	C6-H6A	0,526	0,461	0,34	-1,21	-0,83	-0,82	0,44	0,003	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7A	0,501	0,448	0,37	-1,36	-0,96	-0,95	0,55	0,008	Covalente	Adamantilo
20	C7-H7A	0,577	0,460	0,31	-1,12	-0,73	-0,72	0,34	0,008	Covalente	Adamantilo
21	C7-C8	0,790	0,743	0,26	-0,84	-0,48	-0,48	0,12	0,004	Covalente	Adamantilo
22	C8-H8	0,497	0,454	0,37	-1,30	-0,94	-0,94	0,58	0,005	Covalente	Adamantilo
23	C8-C10	0,742	0,777	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	1,12	0,002	Covalente	Adamantilo
24	C8-C9	0,754	0,770	0,27	-0,87	-0,49	-0,49	0,11	0,002	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9A	0,498	0,454	0,37	-1,26	-0,92	-0,91	0,57	0,006	Covalente	Adamantilo
26	C9-H9B	0,499	0,454	0,36	-1,26	-0,92	-0,91	0,56	0,011	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10B	0,530	0,462	0,34	-1,19	-0,81	-0,81	0,43	0,008	Covalente	Adamantilo
28	C10-H10A	0,543	0,464	0,33	-1,16	-0,78	-0,76	0,40	0,006	Covalente	Adamantilo
29	C11-O1	0,417	0,808	0,40	-0,22	-1,06	-0,98	1,82	0,082	Covalente	Carbonil

30	C11-N1	0,483	0,894	0,31	-0,64	-0,65	-0,62	0,64	0,049	Covalente	Tiourea
31	C12-N2	0,467	0,851	0,35	-0,79	-0,83	-0,70	0,75	0,183	Covalente	Tiourea
32	C12-N1	0,497	0,896	0,30	-0,70	-0,63	-0,60	0,53	0,059	Covalente	Tiourea
33	C12-S	1,034	0,645	0,20	0,18	-0,16	-0,16	0,50	0,051	Covalente	Tiocarbonil
34	C13-H13B	0,523	0,443	0,37	-1,43	-0,98	-0,92	0,48	0,075	Covalente	Alifático
35	C13-H13A	0,533	0,434	0,37	-1,48	-0,99	-0,93	0,44	0,066	Covalente	Alifático
36	C13-N2	0,505	0,953	0,25	-0,38	-0,43	-0,42	0,47	0,019	Covalente	C-N
37	C13-C14	0,765	0,736	0,28	-1,00	-0,57	-0,54	0,11	0,044	Covalente	Alifático
38	C14-H14B	0,506	0,443	0,38	-1,50	-1,06	-0,96	0,53	0,103	Covalente	Alifático
39	C14-H14A	0,555	0,443	0,35	-1,37	-0,91	-0,84	0,39	0,083	Covalente	Alifático
40	C14-O2	0,486	0,941	0,25	-0,21	-0,45	-0,43	0,67	0,038	Covalente	C-O(H)
41	N1-H1N	0,646	0,190	0,53	-3,36	-2,68	-2,56	1,87	0,045	Covalente	Tiourea
42	N2-H2N	0,672	0,188	0,50	-3,12	-2,51	-2,41	1,80	0,040	Covalente	Tiourea
43	O1-H2N	1,211	0,711	0,03	0,11	-0,04	-0,04	0,19	0,002	Intramolecular	>C=O...H-N
44	O2-H2O	0,658	0,152	0,56	-4,71	-3,65	-3,55	2,49	0,029	Covalente	Hidroxilo

En el caso de la celda unidad de la tiourea cristalina (**4**), se encontraron 139 PC utilizando la estrategia de búsqueda Auto-1 (NSTEP = 20, NNB = 5, RMAX = 7). Estos se distribuyeron en 41 PCN (3,-3), como se esperaba, 48 PCE (3, -1) BCP, 42 PCA (3,+1) y 8 PCJ (3,+3). Los PCE localizados están conformados por los 43 puntos críticos covalentes esperados, un punto crítico de capa cerrada correspondiente al camino intramolecular N-H...O=C<, y cuatro PCE de capa cerrada relacionados con interacciones intermoleculares. Estos últimos PC están asociados a un puente de hidrógeno entre el hidrógeno hidroxilo y el átomo de azufre (OH...S=C<), un puente de hidrógeno entre un hidrógeno del grupo tiourea y el oxígeno hidroxílico (N-H...O(H)), y dos interacciones hidrógeno-hidrógeno, una del tipo Ada-H...HC(H) y la otra de tipo Ada-H...H-O. Un compendio de las principales propiedades topológicas de los PCE localizados en la estructura cristalina del compuesto (**4**) son presentados en la Tabla 3.18.

Tabla 3.18. Propiedades topológicas principales de los PCE detectados en el cristal de la tiourea (4).

N°	X-Y	R _x (Å)	R _y (Å)	ρ _b	∇ ² ρ _b	λ ₁	λ ₂	λ ₃	ε	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,629	0,892	0,26	-0,79	-0,50	-0,47	0,18	0,056	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C2	0,797	0,737	0,26	-0,82	-0,48	-0,47	0,13	0,011	Covalente	Adamantilo
3	C1-C7	0,799	0,735	0,26	-0,83	-0,48	-0,48	0,13	0,003	Covalente	Adamantilo
4	C1-C6	0,810	0,736	0,25	-0,77	-0,46	-0,46	0,14	0,008	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,471	0,437	0,40	-1,44	-1,10	-1,08	0,74	0,017	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,546	0,464	0,33	-1,14	-0,77	-0,76	0,39	0,016	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,803	0,728	0,26	-0,84	-0,48	-0,48	0,12	0,004	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,514	0,458	0,36	-1,26	-0,88	-0,87	0,50	0,011	Covalente	Adamantilo
9	C3-C10	0,748	0,767	0,27	-0,90	-0,50	-0,50	0,11	0,004	Covalente	Adamantilo
10	C3-C4	0,764	0,756	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,003	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4B	0,525	0,459	0,34	-1,21	-0,83	-0,83	0,45	0,008	Covalente	Adamantilo
12	C4-H4A	0,524	0,461	0,34	-1,19	-0,82	-0,82	0,45	0,005	Covalente	Adamantilo

13	C4-C5	0,772	0,743	0,27	-0,90	-0,50	-0,50	0,11	0,008	Covalente	Adamantilo
14	C5-H5	0,485	0,444	0,39	-1,41	-1,04	-1,02	0,65	0,011	Covalente	Adamantilo
15	C5-C9	0,757	0,763	0,27	-0,88	-0,50	-0,49	0,11	0,006	Covalente	Adamantilo
16	C5-C6	0,711	0,821	0,26	-0,82	-0,48	-0,47	0,28	0,010	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6B	0,527	0,460	0,34	-1,22	-0,83	-0,83	0,44	0,006	Covalente	Adamantilo
18	C6-H6A	0,532	0,455	0,35	-1,26	-0,84	-0,84	0,43	0,006	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7A	0,499	0,450	0,37	-1,33	-0,95	-0,94	0,56	0,008	Covalente	Adamantilo
20	C7-H7B	0,577	0,460	0,31	-1,11	-0,73	-0,72	0,34	0,007	Covalente	Adamantilo
21	C7-C8	0,798	0,734	0,26	-0,84	-0,48	+0,48	0,12	0,003	Covalente	Adamantilo
22	C8-H8	0,496	0,455	0,37	-1,29	-0,94	-0,93	0,58	0,006	Covalente	Adamantilo
23	C8-C10	0,746	0,773	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,002	Covalente	Adamantilo
24	C8-C9	0,768	0,756	0,26	-0,87	-0,49	-0,49	0,11	0,002	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9A	0,499	0,453	0,37	-1,27	-0,92	-0,91	0,56	0,005	Covalente	Adamantilo
26	C9-H9B	0,500	0,452	0,37	-1,28	-0,92	-0,91	0,55	0,011	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10B	0,532	0,461	0,34	-1,20	-0,82	-0,81	0,43	0,008	Covalente	Adamantilo
28	C10-H10A	0,542	0,464	0,33	-1,15	-0,78	-0,77	0,40	0,004	Covalente	Adamantilo
29	C11-O1	0,417	0,808	0,40	-0,21	-1,06	-0,99	1,83	0,067	Covalente	Carbonilo
30	C11-N1	0,483	0,894	0,31	-0,65	-0,65	-0,63	0,63	0,044	Covalente	Tiourea
31	C12-N2	0,468	0,850	0,35	-0,79	-0,84	-0,70	0,74	0,188	Covalente	Tiourea
32	C12-N1	0,501	0,893	0,30	-0,73	-0,64	0,60	0,51	0,067	Covalente	Tiourea
33	C12-S	1,034	0,645	0,20	0,17	-0,17	-0,16	0,49	0,042	Covalente	Tiocarbonilo
34	C13-H13B	0,528	0,437	0,37	-1,47	-1,00	-0,93	0,56	0,073	Covalente	Alifático
35	C13-H13A	0,532	0,436	0,37	-1,47	-0,99	-0,92	0,45	0,070	Covalente	Alifático
36	C13-N2	0,503	0,955	0,25	-0,36	-0,42	-0,42	0,48	0,006	Covalente	N-C(H ₂)
37	C13-C14	0,765	0,737	0,28	-1,00	-0,56	-0,54	0,11	0,045	Covalente	Alifático
38	C14-H14B	0,512	0,436	0,39	-1,56	-1,08	-0,98	0,51	0,099	Covalente	Alifático
39	C14-H14A	0,554	0,444	0,35	-1,36	-0,91	-0,83	0,39	0,090	Covalente	Alifático
40	C14-O2	0,484	0,942	0,25	-0,18	-0,44	-0,42	0,68	0,050	Covalente	C-O(H)
41	N1-H1N	0,653	0,182	0,53	-3,49	-2,78	-2,67	1,95	0,040	Covalente	Tiourea
42	N2-H2N	0,673	0,187	0,50	-3,14	-2,52	-2,43	1,81	0,037	Covalente	Tiourea
43	O2-H2O	0,666	0,144	0,56	-5,18	-3,82	-3,73	0,38	0,025	Covalente	Hidroxilo
44	S- H2O	1,630	0,822	0,02	0,04	-0,02	-0,02	0,07	0,078	Intermolecular	>C=S...H-O
45	O1-H2N	1,211	0,711	0,03	1,14	-0,04	-0,04	0,19	0,002	Intramolecular	>C=O...H-N
46	O2-H1N	1,352	0,798	0,02	0,05	-0,02	-0,02	0,09	0,061	Intermolecular	N-H...O(H)
47	H2B-H	1,158	1,154	0,006	0,02	-0,006	-0,005	0,04	0,126	Intermolecular	Ada-H...HC(H)
48	H2A- H2O	1,116	1,469	0,007	0,03	-0,006	-0,005	0,04	0,137	Intermolecular	Ada-H...H-O

Como puede observarse en la Tabla 3.19, los principales cambios en las propiedades de los PCE del resto tiourea del compuesto **(4)** tras la cristalización están relacionados con los caminos de enlace carbonilo (C11-O1), tioamida (C12-N1) y alifático (C13-N2). De forma análoga a lo observado en el compuesto **(3)**, el PCE relacionado con el camino de enlace alifático N-C(H₂) experimenta el cambio más significativo durante la cristalización, con una disminución de alrededor del 66% en su valor de elipticidad.

Tabla 3.19. Cambios porcentuales en las propiedades topológicas de los PCE del fragmento tiourea en el compuesto (4) ocurridos tras la cristalización.

X-Y	$\Delta R_x(\%)$	$\Delta R_y(\%)$	$\Delta \rho_b(\%)$	$\Delta(\nabla^2\rho)_b(\%)$	$\Delta\lambda_3(\%)$	$\Delta\epsilon(\%)$	Tipo	Grupo
C1-C11	-2,02	+1,59	-0,49	+2,94	+4,53	+7,64	Covalente	Ada-C(O)
C11-O1	0,0	0,0	-0,24	+3,23	+1,0	-17,95	Covalente	Carbonil
C11-N1	0,0	0,0	+0,13	-1,66	-0,74	-9,87	Covalente	Tiourea
C12-N2	+0,8	-0,1	+0,19	-0,59	-0,63	+2,79	Covalente	Tiourea
C12-N1	+0,8	-0,33	+0,69	-4,02	-3,6	+13,8	Covalente	Tiourea
C12-S	0,0	0,0	+0,43	-7,77	-1,31	-18,26	Covalente	Tiocarbonil
C13-N2	-0,40	+0,21	-0,49	+5,87	2,27	-66,1	Covalente	N-C(H ₂)
O1-H2N	0,0	0,0	-0,42	+0,06	0,06	-9,79	Intramolecular	>C=O...H-N

3.4 CONCLUSIONES PARCIALES

En este capítulo se ha presentado el análisis de cuatro nuevas tioureas de acilo con sustituyentes del tipo alifáticos, que han sido caracterizadas espectroscópicamente (FTIR, Raman y RMN ¹H y ¹³C) y también mediante la técnica de difracción de rayos X. En la serie se pudo observar que todas las estructuras presentan una interacción intramolecular fuerte que afecta de manera significativa la conformación estructural de los compuestos y causa diferencias características en los espectros vibracionales y de resonancia magnética nuclear. En el espectro de FTIR se observa que las bandas de los modos normales de vibración $\nu(C=O)$, $\delta(N-H)$ experimentan un corrimiento hacia al rojo producto de la interacción mencionada. En los espectros de RMN ¹H se observa un desplazamiento químico pronunciado hacia campos bajos de las señales características de los grupos amídico y tioamídico y en el de ¹³C de las señales de los carbonos carbonílico y tiocarbonílico.

Por su parte, el cambio del grupo adamantilo por bencilo genera un ligero corrimiento mayor hacia el rojo de la banda carbonílica en el compuesto con sustituyente aromático que puede ser atribuido a efectos de resonancia entre el anillo aromático y el fragmento $-C(O)NHC(S)NH-$. Se observó también que el cambio de sustituyente R₂ en esta serie no causó efectos significativos en las propiedades vibracionales. En RMN se observa un mayor desplazamiento químico de los protones amídico y tioamídico en el compuesto que presenta el grupo bencilo.

En el análisis de las estructuras cristalinas de los cuatro compuestos no se encuentran diferencias significativas entre las estructuras, excepto para el compuesto **(1)** conteniendo el anillo aromático, el cual presenta interacciones del tipo $\pi\cdots\text{stacking}$. Todas las estructuras presentan una interacción intramolecular $N-H\cdots O=C<$ que induce a la planaridad del fragmento acil tiourea, siendo la interacción más fuerte la correspondiente a la tiourea **(3)** con una distancia de 1,91 Å. Solo para la

tiourea de acilo (**1**) se observó la presencia de la interacción intramolecular S...H-X. Todos los compuestos presentan interacciones de enlaces de hidrogeno que involucran los átomos de oxígeno de los grupos OH y -O-CH₃ y del oxígeno carbonílico en las estructuras (**3**) y (**4**), estas interacciones están fuertemente ligadas a la estabilización de la red cristalina. La interacción C=S...H-N, estuvo ausente en todas las cuatro estructuras cristalinas estudiadas en este apartado.

El análisis comparativo de las propiedades topológicas de los puntos críticos de la molécula aislada con aquellas del sistema periódico del fragmento tiourea permitió evidenciar que el mayor cambio en las propiedades topológicas se presenta los enlaces C=O, C=S, N-H, C=O...H-N, lo que conlleva a reafirmar la conclusión de deslocalización de electrones pi en el pseudo-anilo formado en el fragmento tiourea. Además, el análisis de la topología de las estructuras cristalinas permitió localizar interacciones del tipo S...H-X, que no pudieron ser detectadas por el análisis estructural experimental.

REFERENCIAS

1. Sert, Y., et al., *Molecular docking, Hirshfeld surface analysis and spectroscopic investigations of 1-(adamantan-1-yl)-3-(4-fluorophenyl)thiourea: A potential bioactive agent*. Chemical Physics Letters, 2019. **735**: p. 136762.
2. Fattah, T.A., et al., *3-Aminobenzenesulfonamides incorporating acylthiourea moieties selectively inhibit the tumor-associated carbonic anhydrase isoform IX over the off-target isoforms I, II and IV*. Bioorganic Chemistry, 2019. **82**: p. 123-128.
3. Liu, W., et al., *Design and synthesis of thiourea derivatives containing a benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine moiety as potential antitumor and anti-inflammatory agents*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012. **22**(8): p. 2701-2704.
4. Khan, M.R., et al., *Solution-phase microwave assisted parallel synthesis, biological evaluation and in silico docking studies of 2-chlorobenzoyl thioureas derivatives*. Journal of Molecular Structure, 2018. **1164**: p. 354-362.
5. Burmistrov, V., et al., *Adamantyl thioureas as soluble epoxide hydrolase inhibitors*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2018. **28**(13): p. 2302-2313.
6. Larik, F.A., et al., *New cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: Structure activity relationship, kinetics and molecular docking studies of 1-butanoyl-3-arylthiourea derivatives*. International Journal of Biological Macromolecules, 2018. **116**: p. 144-150.
7. Saeed, A., et al., *Novel Guanidine Compound against Multidrug-Resistant Cystic Fibrosis-Associated Bacterial Species*. Molecules, 2018. **23**(5).
8. Said, M., et al., *Synthesis, structural characterization and antibacterial studies of trisubstituted guanidines and their copper(II) complexes*. Inorganica Chimica Acta, 2015. **434**: p. 7-13.
9. Cunha, S., et al., *Study of N-benzoyl-activation in the HgCl₂-promoted guanylation reaction of thioureas. Synthesis and structural analysis of N-benzoyl-guanidines*. Tetrahedron, 2001. **57**(9): p. 1671-1675.
10. Ullah, W., et al., *Synthesis and structure elucidation of fluoro substituted guanidines as potential therapeutic agents*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1143**: p. 288-293.
11. Guo, X.-y., et al., *Stepwise extraction of gold and silver from refractory gold concentrate calcine by thiourea*. Hydrometallurgy, 2020. **194**: p. 105330.
12. Khairul, W.M., et al., *Structural study of a novel acetylide-thiourea derivative and its evaluation as a detector of benzene*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1139**: p. 353-361.
13. Bogdanov, A.V., et al., *Isatin derivatives bearing a fluorine atom. Part 1: Synthesis, hemotoxicity and antimicrobial activity evaluation of fluoro-benzylated water-soluble pyridinium isatin-3-acylhydrazones*. Journal of Fluorine Chemistry, 2019. **227**: p. 109345.
14. Welch, J.T., *Tetrahedron report number 221: Advances in the preparation of biologically active organofluorine compounds*. Tetrahedron, 1987. **43**(14): p. 3123-3197.
15. Mei, H., et al., *Applications of fluorine-containing amino acids for drug design*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2020. **186**: p. 111826.
16. Mei, H., et al., *Fluorine-containing drugs approved by the FDA in 2019*. Chinese Chemical Letters, 2020.

17. McClinton, M.A. and D.A. McClinton, *Trifluoromethylations and related reactions in organic chemistry*. Tetrahedron, 1992. **48**(32): p. 6555-6666.
18. Smart, B.E., *Fluorine substituent effects (on bioactivity)*. Journal of Fluorine Chemistry, 2001. **109**(1): p. 3-11.
19. Akkuratov, A.V., et al., *Effects of π -spacer and fluorine loading on the optoelectronic and photovoltaic properties of (X-DADAD)_n benzodithiophene-based conjugated polymers*. Synthetic Metals, 2020. **259**: p. 116231.
20. Mahmood, A. and A. Irfan, *Effect of fluorination on exciton binding energy and electronic coupling in small molecule acceptors for organic solar cells*. Computational and Theoretical Chemistry, 2020. **1179**: p. 112797.
21. Xu, Z., et al., *Benzothiadiazole, hexylthiophen and alkoxy benzene based solution processable copolymer: Effect of the electron withdrawing substituents (fluorine atoms) on electrochemical, optical and electrochromic properties*. Organic Electronics, 2018. **61**: p. 1-9.
22. Lin, Y.-D. and T.J. Chow, *Fluorine substituent effect on organic dyes for sensitized solar cells*. Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 2012. **230**(1): p. 47-54.
23. Cho, N., et al., *Substituent effect of fluorine atom on benzothiadiazole bridging unit in dye sensitized solar cells*. Tetrahedron, 2014. **70**(2): p. 427-433.
24. Hao, L., et al., *Theoretical studies of fluorine substituent effect on organic photo-sensitizers in dye sensitized solar cells*. Computational and Theoretical Chemistry, 2015. **1067**: p. 119-128.
25. Lazaar, K., et al., *A theoretical investigation of the effect of fluorination and bromination on the optoelectronic properties of tetrathienophenazine derivatives*. Computational Materials Science, 2020. **177**: p. 109578.
26. Kim, H.-J., et al., *Tuning the charge transport properties of dicyanodistyrylbenzene derivatives by the number of fluorine substituents*. Synthetic Metals, 2016. **216**: p. 51-58.
27. Elavarasi, S.B., et al., *NMR, magnetic and electronic investigations of fluorinated nanotubes with different coverage of fluorine*. Chemical Physics Letters, 2020. **742**: p. 137142.
28. Alaasar, M., et al., *Azobenzene-based supramolecular liquid crystals: The role of core fluorination*. Journal of Molecular Liquids, 2020. **310**: p. 113252.
29. Wanka, L., K. Iqbal, and P.R. Schreiner, *The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives*. Chem Rev, 2013. **113**(5): p. 3516-604.
30. Lamoureux, G. and G. Artavia, *Use of the adamantane structure in medicinal chemistry*. Curr Med Chem, 2010. **17**(26): p. 2967-78.
31. Liu, J., et al., *The many faces of the adamantyl group in drug design*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2011. **46**(6): p. 1949-1963.
32. Jasys, V.J., et al., *Preparation of Fluoroadamantane Acids and Amines: Impact of Bridgehead Fluorine Substitution on the Solution- and Solid-State Properties of Functionalized Adamantanes*. Journal of the American Chemical Society, 2000. **122**(3): p. 466-473.
33. Xiao, D., et al., *Synthesis, biological evaluation and anti-proliferative mechanism of fluorine-containing proguanil derivatives*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2020. **28**(2): p. 115258.

34. Li, S., et al., *Design, synthesis and biological evaluation of artemisinin derivatives containing fluorine atoms as anticancer agents*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2018. **28**(13): p. 2275-2278.
35. Dawson, M.I., et al., *Antagonist Analogue of 6-[3'-(1-Adamantyl)-4'-hydroxyphenyl]-2-naphthalenecarboxylic Acid (AHPN) Family of Apoptosis Inducers That Effectively Blocks AHPN-Induced Apoptosis but Not Cell-Cycle Arrest*. Journal of Medicinal Chemistry, 2004. **47**(14): p. 3518-3536.
36. Ghinet, A., et al., *Discovery of ferrocene-containing farnesyltransferase inhibitors. Investigation of bulky lipophilic groups for the A2 binding site of farnesyltransferase*. MedChemComm, 2012. **3**(9): p. 1147-1154.
37. Arrighetti, N., C. Corno, and L. Gatti, *Drug Combinations with HDAC Inhibitors in Antitumor Therapy*. 2015. **20**(1-2): p. 83-117.
38. Lasing, T., et al., *Synthesis and antileishmanial activity of fluorinated rhodacyanine analogues: The 'fluorine-walk' analysis*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2020. **28**(1): p. 115187.
39. Omar, K., et al., *Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010. **18**(1): p. 426-432.
40. El-Emam, A.A., et al., *Synthesis and antimicrobial activity of novel 5-(1-adamantyl)-2-aminomethyl-4-substituted-1,2,4-triazoline-3-thiones*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013. **68**: p. 96-102.
41. Burstein, M.E., et al., *Inhibition of HIV-1 replication by newly developed adamantane-containing polyanionic agents*. Antiviral Research, 1999. **41**(3): p. 135-144.
42. El-Emam, A.A., et al., *Synthesis, antimicrobial, and anti-HIV-1 activity of certain 5-(1-adamantyl)-2-substituted thio-1,3,4-oxadiazoles and 5-(1-adamantyl)-3-substituted aminomethyl-1,3,4-oxadiazoline-2-thiones*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004. **12**(19): p. 5107-5113.
43. Balzarini, J., et al., *Synthesis and anti-HIV studies of 2- and 3-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009. **44**(1): p. 303-311.
44. Davies, W.L., et al., *ANTIVIRAL ACTIVITY OF 1-ADAMANTANAMINE (AMANTADINE)*. Science, 1964. **144**(3620): p. 862-3.
45. Duque, M.D., et al., *Exploring the Size Limit of Templates for Inhibitors of the M2 Ion Channel of Influenza A Virus*. Journal of Medicinal Chemistry, 2011. **54**(8): p. 2646-2657.
46. Torres, E., et al., *Synthesis and Anti-influenza A Virus Activity of 2,2-Dialkylamantadines and Related Compounds*. ACS Medicinal Chemistry Letters, 2012. **3**(12): p. 1065-1069.
47. Moorthy, N.S., V. Poongavanam, and V. Pratheepa, *Viral M2 ion channel protein: a promising target for anti-influenza drug discovery*. Mini Rev Med Chem, 2014. **14**(10): p. 819-30.
48. Saeed, A., U. Flörke, and M.F. Erben, *The role of substituents in the molecular and crystal structure of 1-(adamantane-1-carbonyl)-3-(mono)- and 3,3-(di) substituted thioureas*. Journal of Molecular Structure, 2014. **1065-1066**: p. 150-159.
49. Suchkova, G.G. and L.I. Maklakov, *Amide bands in the IR spectra of urethanes*. Vibrational Spectroscopy - VIB SPECTROSC, 2009. **51**: p. 333-339.

50. Estévez-Hernández, O., et al., *A Raman and infrared study of 1-furoyl-3-monosubstituted and 3,3-disubstituted thioureas*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2005. **62**(4): p. 964-971.
51. Saeed, A., M.F. Erben, and M. Bolte, *Synthesis, structural and vibrational properties of 1-(adamantane-1-carbonyl)-3-halophenyl thioureas*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2013. **102**: p. 408-413.
52. Saeed, A., et al., *Intermolecular interactions in crystalline 1-(adamantane-1-carbonyl)-3-substituted thioureas with Hirshfeld surface analysis*. CrystEngComm, 2015. **17**(39): p. 7551-7563.
53. Saeed, A., et al., *Synthesis, X-ray crystal structure, thermal behavior and spectroscopic analysis of 1-(1-naphthoyl)-3-(halo-phenyl)-thioureas complemented with quantum chemical calculations*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2015. **150**: p. 409-418.
54. Saeed, A., U. Flörke, and M.F. Erben, *A review on the chemistry, coordination, structure and biological properties of 1-(acyl/aroyl)-3-(substituted) thioureas*. Journal of Sulfur Chemistry, 2014. **35**(3): p. 318-355.
55. Saeed, A., et al., *Vibrational spectra and molecular structure of isomeric 1-(adamantan-1-ylcarbonyl)-3-(dichlorophenyl)thioureas*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1129**: p. 283-291.
56. Cairo, R.R., et al., *Understanding the conformational changes and molecular structure of furoyl thioureas upon substitution*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2017. **176**: p. 8-17.
57. Saeed, A., et al., *Synthesis, crystal X-ray diffraction structure, vibrational properties and quantum chemical calculations on 1-(4-(4-Fluorobenzamido)phenyl)-3-(4-fluorobenzoyl)thiourea*. Journal of Molecular Structure, 2010. **984**(1): p. 240-245.
58. Saeed, A., M.F. Erben, and U. Flörke, *Effect of fluorine substitution on the crystal structures and vibrational properties of phenylthiourea isomers*. Journal of Molecular Structure, 2010. **982**(1): p. 91-99.
59. Aydin, F., et al., *Spectroscopic Studies and Structure of 4-(3-Benzoylthioureido)benzoic Acid*. Journal of Chemical Crystallography, 2010. **40**: p. 1082-1086.
60. Saeed, A., et al., *Intra- and intermolecular hydrogen bonding and conformation in 1-acyl thioureas: An experimental and theoretical approach on 1-(2-chlorobenzoyl)thiourea*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2015. **143**: p. 59-66.
61. Yang, W., W. Zhou, and Z. Zhang, *Structural and spectroscopic study on N-2-fluorobenzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea*. Journal of Molecular Structure, 2007. **828**(1): p. 46-53.
62. Vallejos, S.T., et al., *N-H...SC hydrogen bond in O-alkyl N-methoxycarbonyl thiocarbamates, ROC(S)N(H)C(O)OCH₃ (R=CH₃-, CH₃CH₂-)*. Polyhedron, 2009. **28**(5): p. 937-946.
63. Saeed, A., et al., *Synthesis, structural and vibrational properties of 1-(4-Fluorobenzoyl)-3-(isomeric fluorophenyl)thioureas*. Journal of Molecular Structure, 2011. **1000**(1): p. 49-57.
64. Nossa González, D.L., et al., *Conformational and crystal structure of acyl thiourea compounds: The case of the simple (2,2-dimethyl-propionyl) thiourea derivative*. Journal of Molecular Structure, 2020. **1215**: p. 128227.

65. Saeed, A., et al., *Competing intramolecular NH...OC hydrogen bonds and extended intermolecular network in 1-(4-chlorobenzoyl)-3-(2-methyl-4-oxopentan-2-yl) thiourea analyzed by experimental and theoretical methods*. Chemical Physics, 2014. **431-432**: p. 39-46.
66. Zhang, Y., et al., *Synthesis, structures, drug-likeness, in vitro evaluation and in silico docking on novel N-benzoyl-N'-phenyl thiourea derivatives*. Journal of Molecular Structure, 2019. **1176**: p. 335-345.
67. Qiao, L., et al., *Synthesis, structural characterization and quantum chemical calculations on 1-(isomeric methylbenzoyl)-3-(4-trifluoromethylphenyl)thioureas*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1141**: p. 309-321.
68. Saeed, A., et al., *Current developments in chemistry, coordination, structure and biological aspects of 1-(acyl/aroyl)-3- (substituted)thioureas: advances Continue ...* Journal of Sulfur Chemistry, 2019. **40**(3): p. 312-350.
69. Dovesi, R., et al., *CRYSTAL14: A program for the ab initio investigation of crystalline solids*. International Journal of Quantum Chemistry, 2014. **114**(19): p. 1287-1317.
70. Spackman, M.A. and A.S. Mitchell, *Basis set choice and basis set superposition error (BSSE) in periodic Hartree-Fock calculations on molecular crystals*. PCCP. Physical chemistry chemical physics (Print), 2001. **3**(8): p. 1518-1523.
71. Catti M, et al., *Static lattice and electron properties of MgCO₃ (Magnesite) calculated by abinitio periodic Hartree-Fock methods*. Physical Review B, 1993. **47**(15, volume: 47, year: 1993): p. 9189 - 9198.
72. Gatti, C., V.R. Saunders, and C. Roetti, *Crystal field effects on the topological properties of the electron density in molecular crystals: The case of urea*. The Journal of Chemical Physics, 1994. **101**(12): p. 10686-10696.
73. Bader, R.F., *Atom in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford University Press, Oxford., 1990.
74. Gatti, C. and S. Casassa, *TOPOND14 User's Manual*, ed. CNR-ISTM. 2013, Milano, Italy: 2013. 48.

CAPÍTULO IV: 1-(ADAMANTANO/NORADAMANTANO-1-CARBONIL)-3-(HALO-FENIL)TIOUREAS (5-10)

En este capítulo se presenta el estudio de los espectros vibracionales (infrarrojo y Raman) y de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C y ^{19}F , de un conjunto de seis tioureas de acilo aromáticas sustituidas en nitrógeno 1 con los radicales adamantano-1-carbonil y noradamantano-3-carbonil y en el nitrógeno 3 mono-sustituidas con grupos halo-fenilo. La representación molecular bidimensional de estas estructuras se presenta en la Figura 4.1. Esta caracterización molecular fue complementada con el análisis estructural de monocristal obtenido por difracción de rayos X (DRX) para cinco de estas especies. Igualmente se realizó un análisis teórico estructural basado en cálculos mecano-cuánticos utilizando la teoría del funcional de la densidad.

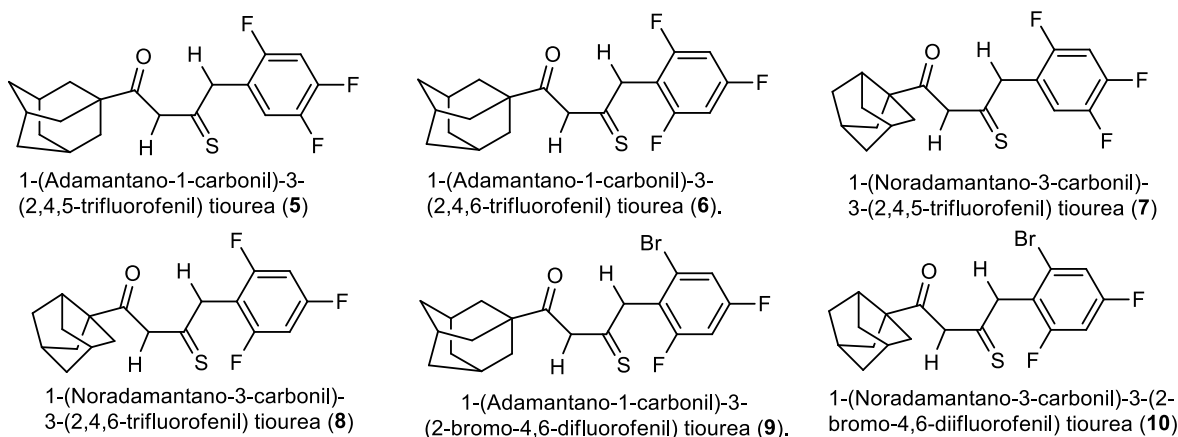


Figura 4.1. Estructuras moleculares de las seis tioureas de acilo aromáticas (5)-(10)

4.1 ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL FTIR Y RAMAN

Los espectros vibracionales (FTIR y Raman) fueron obtenidos en fase sólida para la serie de tioureas (5) a (9). Los espectros de FTIR fueron medidos con una resolución de 2 cm^{-1} en el rango de energías de 4000 a 400 cm^{-1} , usando un espectrofotómetro Bruker EQUINOX 55 FTIR. Los espectros Raman fueron medidos en un espectrómetro Raman Horiba Jobin Yvon T64000, usando una línea de excitación de $514,5\text{ nm}$ generada por un láser de argón operando con una potencia de 400 mW .

Los espectros vibracionales (FTIR y Raman) de los compuestos **(5)** a **(9)** se muestran en la Figura 4.2 a-e y en la Tabla 4.1 se enlistan las frecuencias experimentales y teóricas (B3LYP/6-31+g(d,p)) de los modos vibracionales del fragmento de acil-tiourea. Del compuesto **(10)** no se cuenta con datos vibracionales.

Tabla 4.1. Modos vibracionales (cm^{-1}) asociados a los estiramientos del grupo central acil-tiourea de las tioureas (5)-(9).

Modo	(5)		(6)		(7)		(8)		(9)					
	Experimental	Teórico	Experimental	Teórico	Experimental	Teórico	Experimental	Teórico	Experimental	Teórico				
	FTIR	Raman	FTIR	Raman	FTIR	Raman	FTIR	Raman	FTIR	Raman				
v N1H1	3418 _f	3418 _d	3616 _d		3629 _d		3619 _d		3625 _d		3629 _d			
v N2H2	3330 _m		3293 _f	3430 _f	3366 _m	3349 _m	3276 _m	3413 _m	3413 _d	3366 _m	3403 _m	3345 _m		
	3081 _d	3085 _d	3066 _d	3088 _d	3066 _m		3245 _d	3196 _d		3244 _d	3123 _d	3242 _d		
v _{Ar} C-H	3041 _d	3043 _d	3044 _d		3000 _d	3243 _d	3066 _d	3238 _d	3053 _d	3047 _d	3243 _d		3240 _d	
	3010 _m													
v _{Alf} C-H	2930 _f	2922 _m	3068 _m	2916 _f	2947 _d	3065 _m	2948 _m	2985 _d	3104 ₋	2930 _m	2948 _m	3105 ₋	2908 _f	3066 _m
	2850 _m	2851 _d	3066 _m	2849 _m	2990 _d	3044 _m	2876 _d	2947 _d	3028 _d	2867 _d	2867 _d	3027 _d	2851 _d	3043 _m
			3065 _m				2852 _d			2848 _d	2858 _d			
v C=O	1677 _m	1684 _m	1732 _d	1667 _f	1667 _m	1718 _m	1690 _f	1690 _m	1727 _d	1679 _f	1689 _m	1721 _m	1677 _m	1717 _m
δ N-H	1563 _{mf}	1564	1612 _f	1529 _{mf}	1534 _d	1574 _f	1568 _f	1559 _d	1612 _f	1531 _f	1527 _m	1527 _f	1514 _f	1576 _f
	1507 _{mf}		1553 _f	1507 _{mf}	1496 _d	1545 _f	1505 _f		1537 _m	1499 _f	1488 _m	1542 _f		1546 _f
v C-N	1322 _m	1329 _d	1337 _m	1161 _m	1154 _d	1359 _m	1314 _f	1313 _d	1348 _m	1162 _f	1161 _d	1351 _m	1303 _m	1367 _m
	1158 _m	1168 _d	1162 _m				1177 _d	1157 _f	1167 _d	1168 _d		1181 _d	1158 _m	1179 _d
		762 _m	765 _m		776 _f	759 _d		784 _d	788 _d		790 _m	788 _d		769 _m
v C=S	743 _d	743 _m	756 _d	673 _d	676 _m	759 _d	744 _d	744 _m	758 _d	762 _d	762 _m	769 _d	751 _d	742 _d

f: fuerte, mf: muy fuerte, m: mediana, d: débil, h: hombro

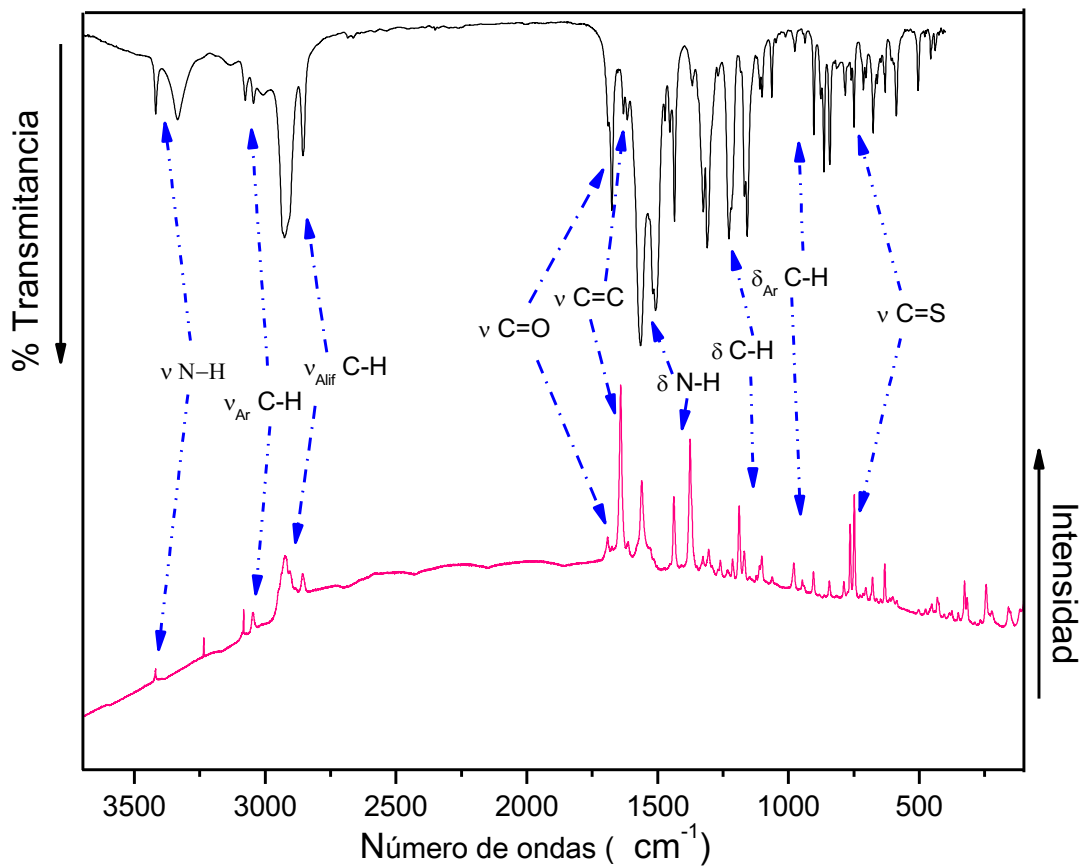


Figura 4.2a. Espectros FTIR (—) y Raman (—) de acil-tioureas 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)tiourea (5).

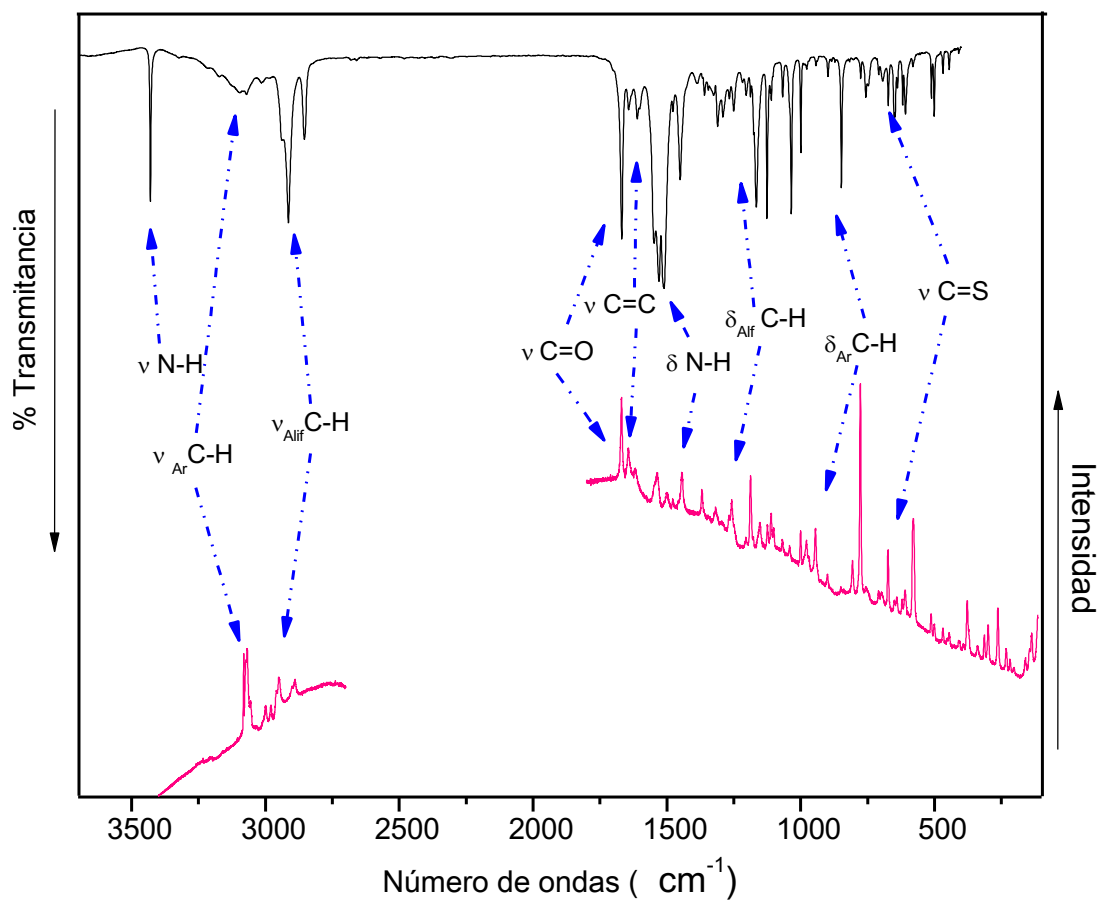


Figura 4.2b. Espectros FTIR (—) y Raman (—) de acil-tioureas 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)tiourea (6).

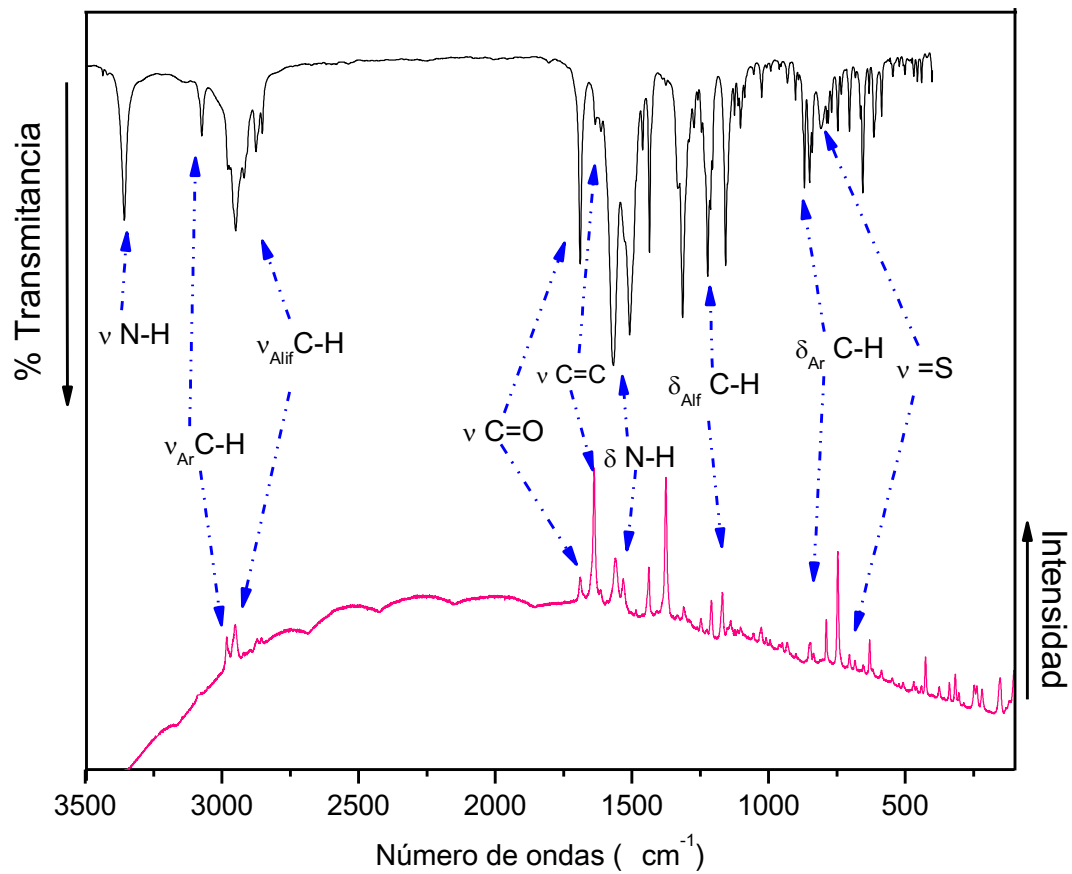


Figura 4.2c. Espectros FTIR (–) y Raman (–) de acil-tioureas 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)tiourea (7).

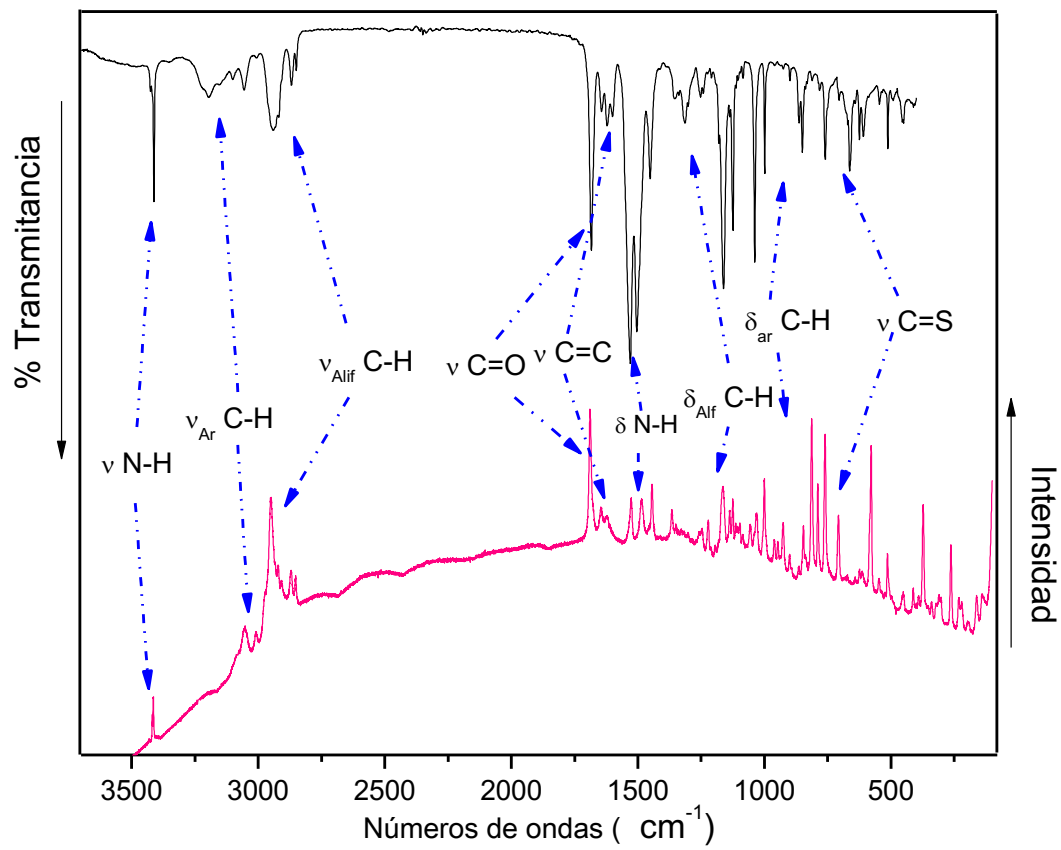


Figura 4.2d. Espectros FTIR (—) y Raman (—) de acil-tioureas 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)tiourea (8).

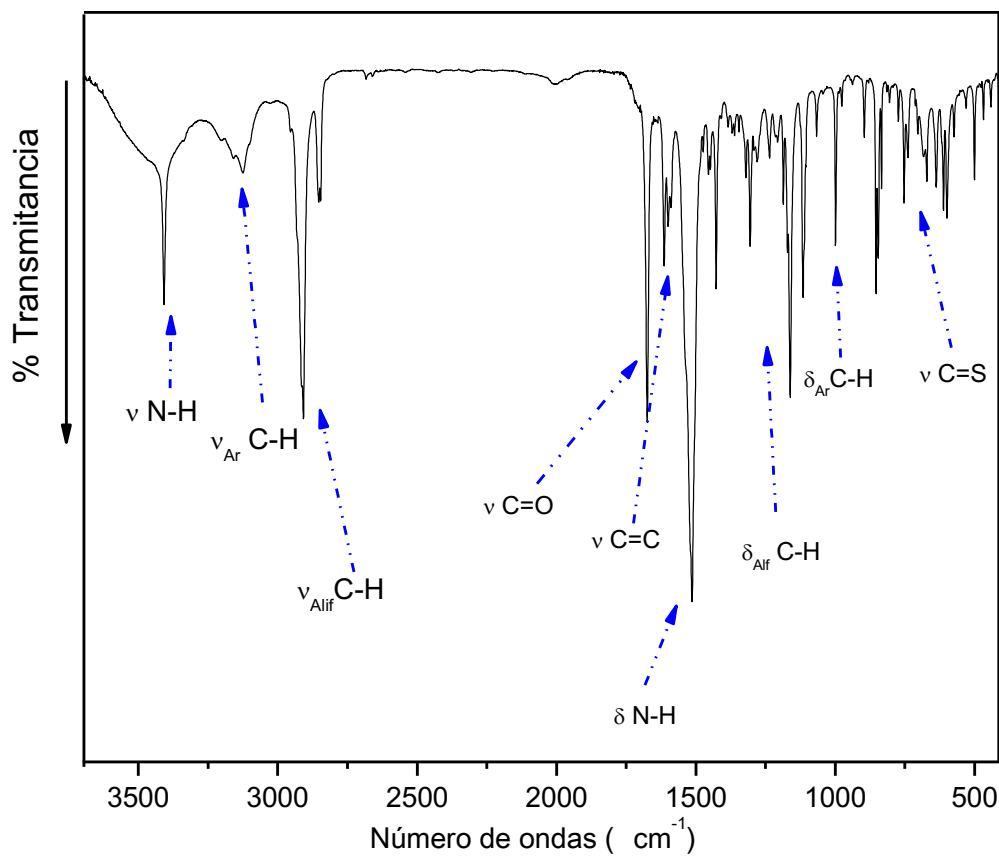


Figura 4.2e. Espectros FTIR (—) y Raman (---) de acil-tioureas 1-(Adamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)tiourea (9).

La asignación de los espectros vibracionales (FTIR y Raman) fue realizada mediante un análisis detallado comparativo de las bandas presentes en los espectros con absorciones reportadas en sistemas similares y por comparación con cálculos de frecuencias armónicas calculadas al nivel teórico B3LYP/6-31+g(d,p). El análisis vibracional se focalizó en los modos de vibración característicos de estas moléculas, especialmente en aquellos correspondientes al fragmento central acil-tiourea (-C(O)-NH-C(S)-NH-).

En el espectro IR experimental de la molécula (5) (ver Figura 4.2a) se observan dos bandas ubicadas a 4418 y 3330 cm^{-1} , las cuales son asociadas a los modos de estiramiento ν (N-H); la primera de ellas al modo ν (N1-H1) de la amida, mientras que la segunda al modo vibracional del grupo tioamida. Los cálculos vibracionales DFT (B3LYP/6-31+g(d,p)) en fase gaseosa de las moléculas (5)-(9) predicen un valor de frecuencias mayor para el modo de estiramiento ν (N1-H1) comparado con el estiramiento ν (N2-H2), siendo la señales más intensa para este último modo. El corrimiento hacia el rojo y la mayor intensidad de esta segunda banda fue atribuido a la formación del enlace

intramolecular $N_2H_2 \cdots O=C$, que aumenta el carácter polar del enlace carbonílico. En los espectros vibracionales de las estructuras restantes (**6-9**), ver Figura 4.2b-e, solo se observa una banda intensa entre 3430 y 3349 cm^{-1} asociada a la banda del modo de estiramiento $\nu(N_2-H_2)$, como el caso expuesto anteriormente, el corrimiento hacia el rojo y la intensidad de esta banda se atribuye a la presencia del mencionado enlace intramolecular. Estos valores están en acuerdo con datos previamente reportados [1]

Como vimos en el capítulo anterior, otra de las bandas sensible a la formación de puentes de hidrogeno intramoleculares y cambios conformacionales es la asociada al modo de estiramiento carbonílico $\nu(C=O)$. En este tipo de compuestos, la banda $\nu(C=O)$ se espera encontrar alrededor de los 1710 cm^{-1} ; sin embargo, en los espectros IR de los compuestos (**5**) a (**9**) encontramos la banda $\nu(C=O)$ ubicada entre 1690 y 1667 cm^{-1} , tal corrimiento hacia el rojo es atribuido a la formación del enlace intramolecular $N_2H_2 \cdots O=C$ mencionado anteriormente. La formación de este enlace intramolecular es confirmada por medio del análisis de rayos X de monocristal (DRX), tal como se discutirá más adelante. El espectro Raman, el estiramiento $\nu(C=O)$ se observa en el rango entre $1690 - 1667\text{ cm}^{-1}$, en algunos casos como una banda de intensidad baja, como es el caso de los compuestos (**6**) y (**8**), de intensidad media a débil, como en el caso de los compuestos (**5**) y (**7**) [2, 3]. Según los datos contenidos en la Tabla 4.1, se puede apreciar como la posición de los flúor sustituyentes en el grupo fenilo, tiene una leve influencia en el grupo amida [4], presentando un corrimiento levemente mayor hacia el rojo de la banda $\nu(C=O)$ cuando los sustituyentes están en posición 2,4,6-.

Los modos de deformación $\delta(N-H)$ se han asociado a dos bandas muy intensas en el espectro IR en el rango de $1565 - 1501\text{ cm}^{-1}$. La primera, se asocia a la deformación $\delta N-H$ del grupo tioamida con valores de $1563, 1529, 1568, 1531$ y 1514 cm^{-1} para las tioureas de **5-9**, respectivamente, las cuales se encuentran en concordancia con los valores calculados ($1612, 1574, 1612, 1527, 1576\text{ cm}^{-1}$). La segunda, se asocia a la deformación $\delta(N-H)$ del grupo amida, con valores de $1507, 1507, 1505, 1499$ y 1514 cm^{-1} para las moléculas **5-9**, respectivamente, los cuales están en concordancia con los valores teóricos ($1553, 1545, 1537, 1542$ y 1546 cm^{-1}) con su correspondiente contraparte en Raman con señales entre $1537 - 1372\text{ cm}^{-1}$. En el caso particular de la molécula (**9**), el espectro IR (Figura 4.2e) muestra una sola banda muy intensa y medianamente ancha para las $\delta(N-H)$. Estas asignaciones y los valores para la $\delta(N-H)$ están en acuerdo con los valores calculados y reportes de datos experimentales [1, 5].

El modo de estiramiento ν C=S, aparece en el espectro FTIR a 743 (756), 673 (759), 744 (758), 762 (769) y 751 (742) cm^{-1} para la serie (5) a (9), respectivamente (en paréntesis los valores calculados), y en el espectro Raman a 743, 676, 744 y 762 cm^{-1} para los compuestos 5-8 respectivamente. Las asignaciones de este modo normal de vibración están en concordancia con los datos reportados [4, 6].

4.2 ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA RMN (^1H , ^{13}C Y ^{19}F)

4.2.1 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea

El espectro RMN de ^1H (500MHz, Cloroformo- d_1) del compuesto (5) se muestra en la Figura 4.3.

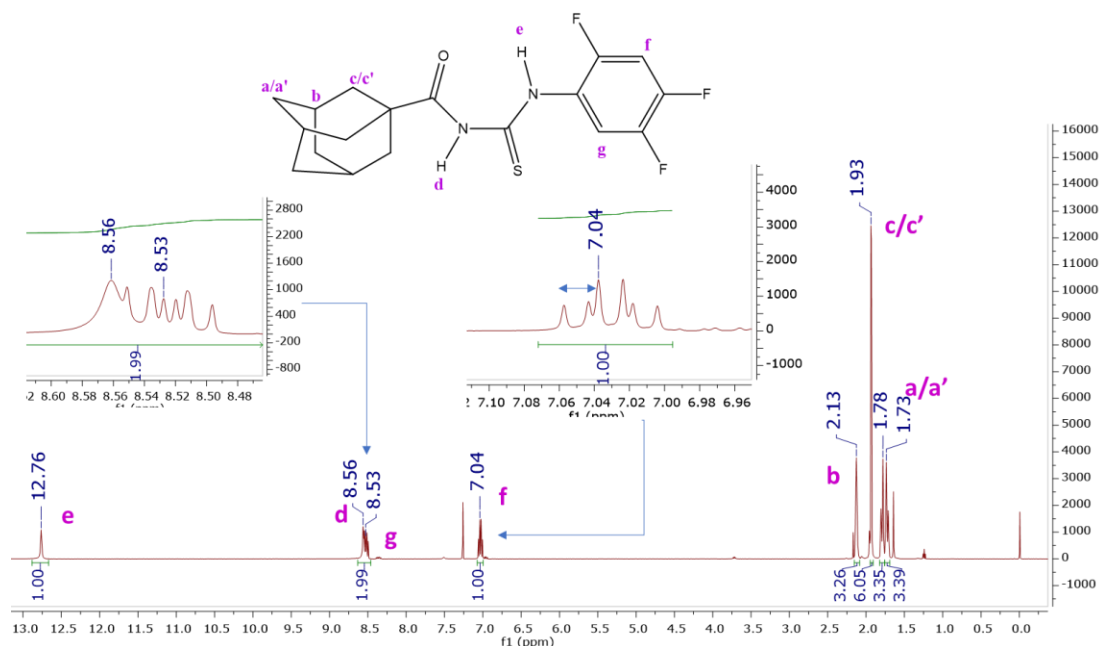


Figura 4.3. Espectro RMN ^1H de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (5)

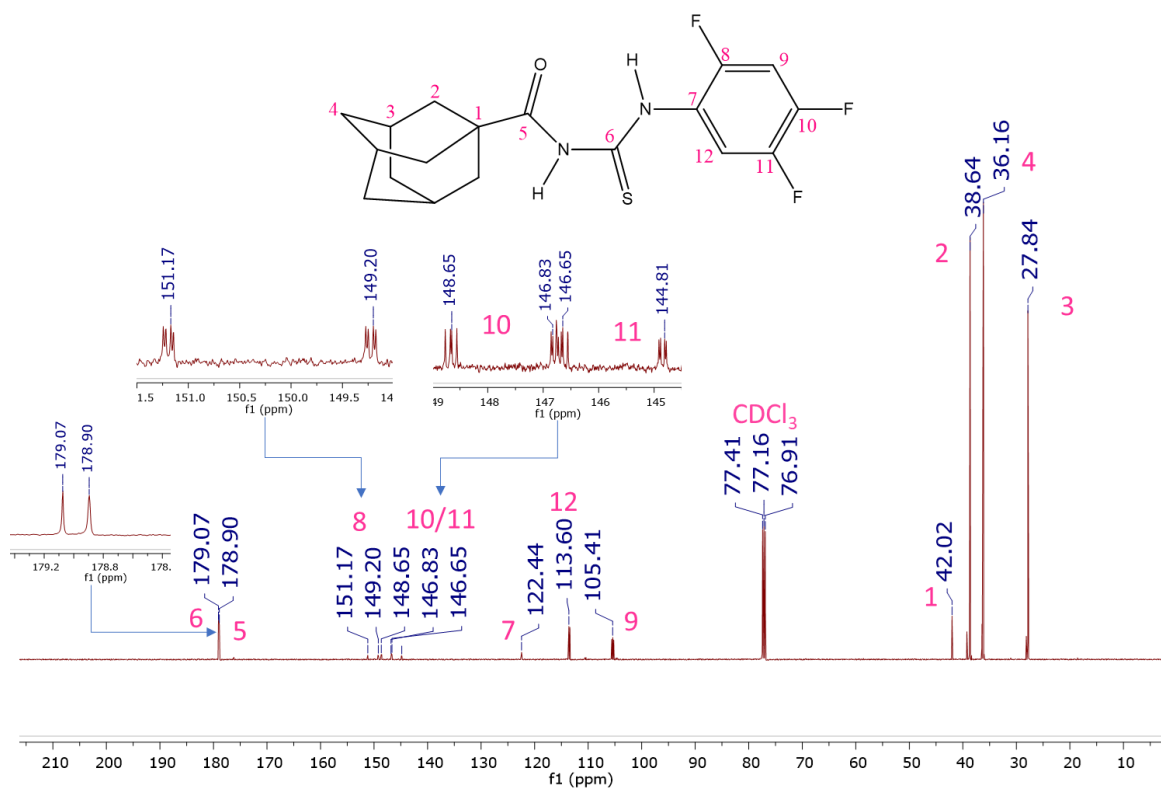
En el rango de desplazamientos químicos entre 1,7 y 2,2 ppm se encuentran las señales características de los protones del grupo adamantilo. A un valor de $\delta = 1,76$ ppm se aprecia un multiplete que integra para 6H, el cual fue asignado a los hidrógenos $\text{H}_{a/a'}$, mientras que a un valor $\delta = 1,93$ ppm se observa un doblete que integra para 6H el cual fue asignado a los $\text{H}_{c/c'}$, y a $\delta = 2,13$ ppm se presenta un multiplete que integra para 3H el cual fue asignado al H_b .

A valores de campos medios se encuentran dos señales atribuidas a los hidrógenos aromáticos. A $\delta = 7,03$ ppm se observa un triple doblete que integra para 1H el cual fue asignado a la

señal del H_f, con valores de acoplamiento de $^3J_{\text{H-F}}$ 9,8 y $^4J_{\text{H-F}}$ 7,0 Hz. A $\delta = 8,52$ ppm puede identificarse la presencia de un triple doblete que integra para 1H asignado al hidrogeno H_g, con constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H-F}}$ 11,7 y $^4J_{\text{H-F}}$ 7,9 Hz. Estos valores de desplazamiento químico tan elevados para protones aromáticos se relacionan con la presencia de átomos de flúor en el anillo bencénico.

Los protones de los enlaces amida y tioamida aparecen a campos bajos, lo cual concuerda con el efecto de desapantallamiento que provoca el átomo de nitrógeno. De este modo, una señal singlete a $\delta = 8,56$ ppm, que integra para 1H, fue asignado al hidrógeno amídico H_d, mientras que a campos más bajos otro singlete, que también integra para un hidrógeno, fue asignado al hidrogeno de la tioamida H_e $\delta = 12,76$ ppm.

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (**5**) se muestra en la Figura 4.4. Los átomos de los carbonos sp³ del grupo adamantilo aparecen como un grupo de señales a campos altos, con valores de desplazamiento químico a $\delta = 27,84$ ppm, la cual fue asignada a los carbonos C₃, a $\delta = 36,16$ ppm, señal asignada al C₄, a $\delta = 38,64$ ppm la señal de C₂ y a $\delta = 42,02$ ppm la señal de C₁, correspondientes a carbonos de CH, CH₂ y C cuaternario.



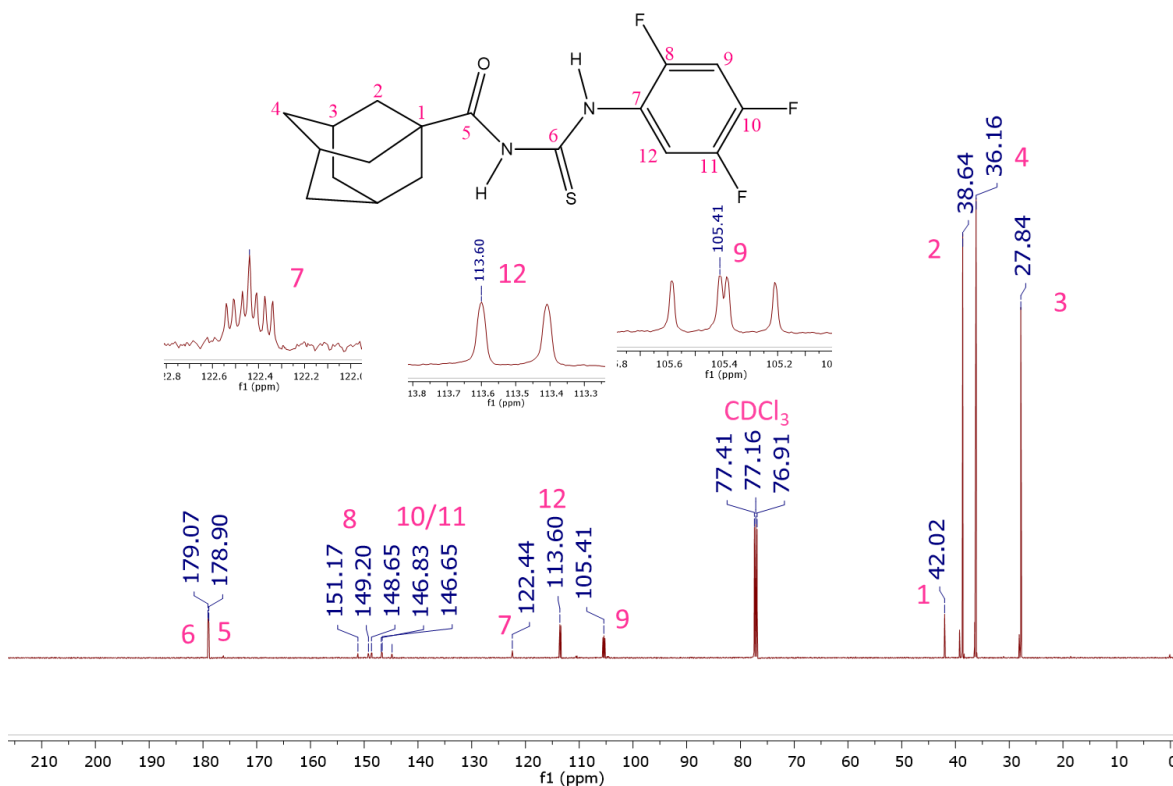


Figura 4.4. Espectro RMN ^{13}C de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (5)

Las señales pertenecientes a los carbonos aromáticos se observan con los correspondientes desdoblamientos causados por la presencia de átomos de flúor como sustituyentes en el anillo fenilo. Estas señales muestran un patrón de desdoblamiento que ha podido interpretarse de acuerdo a los acoplamientos esperados con sus primeros, segundos y terceros vecinos. Las señales se han asignado tentativamente a los átomos de carbono del anillo de la siguiente manera: a $\delta = 105,4$ y $113,5$ ppm encontramos los carbonos unidos a hidrógeno. La primera señal de este grupo ha sido asignada al carbono C_9 , la cual aparece como un doble doblete (dd) con $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 25,2$ y $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 22,0$ Hz. La segunda señal a $\delta = 113,5$ ppm fue asignada tentativamente al C_{12} , la cual se presenta como un doblete (d) con $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24,1$ Hz. A $\delta = 122,4$ ppm la señal del carbono aromático cuaternario C_7 se observa como un septuplete con $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 12,6$, $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 8,8$, $^4\text{J}_{\text{C-F}} = 4,1$ Hz. Se observan a $\delta = 148,9$ - $144,6$ ppm las señales de los carbonos C_{10} y C_{12} , donde las señales desdobladas aparecen superpuestas y no es posible determinar los correspondientes valores de acoplamiento J de cada carbono. La asignación de las señales de los carbonos aromáticos se completa con la señal del carbono C_{12} a $\delta = 150,2$ ppm como un ddd con $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 247,7$, $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 9,3$, $^4\text{J}_{\text{C-F}} = 3,1$ Hz.

Las señales de ^{13}C de los carbonos $\text{C}=\text{O}$ y $\text{C}=\text{S}$, que caracterizan a los enlaces amida y tioamida del grupo central tiourea de acilo, se observan a campos bajos. Así, las señales $\delta = 178,90$ y $179,07$ ppm fueron asignadas a los carbonos carbonílico y tiocarbonilo, respectivamente.

El espectro de RMN ^{19}F (471 MHz, cloroformo- d_1) del compuesto (**5**) se muestra en la Figura 4.5. Como es de esperarse, se observan tres grupos de señales en el espectro, cada una generada por un átomo de flúor con un patrón de acoplamiento definido. A $\delta = -139,80$ ppm se presenta como un dd que integra para un flúor, con $^3J_{\text{F-F}} = 22,7$, $^4J_{\text{F-F}} = 13,9$ Hz, la señal correspondiente al F_2 . Una segunda señal a $\delta = -135$ ppm se observa como un doblete que integra para un flúor con un $^3J_{\text{F-F}} = 23$ Hz fue asignado al F_3 y por último la señal de F_1 se presenta como un doblete que integra para un flúor con un $^4J_{\text{F-F}} = 14,6$ Hz.

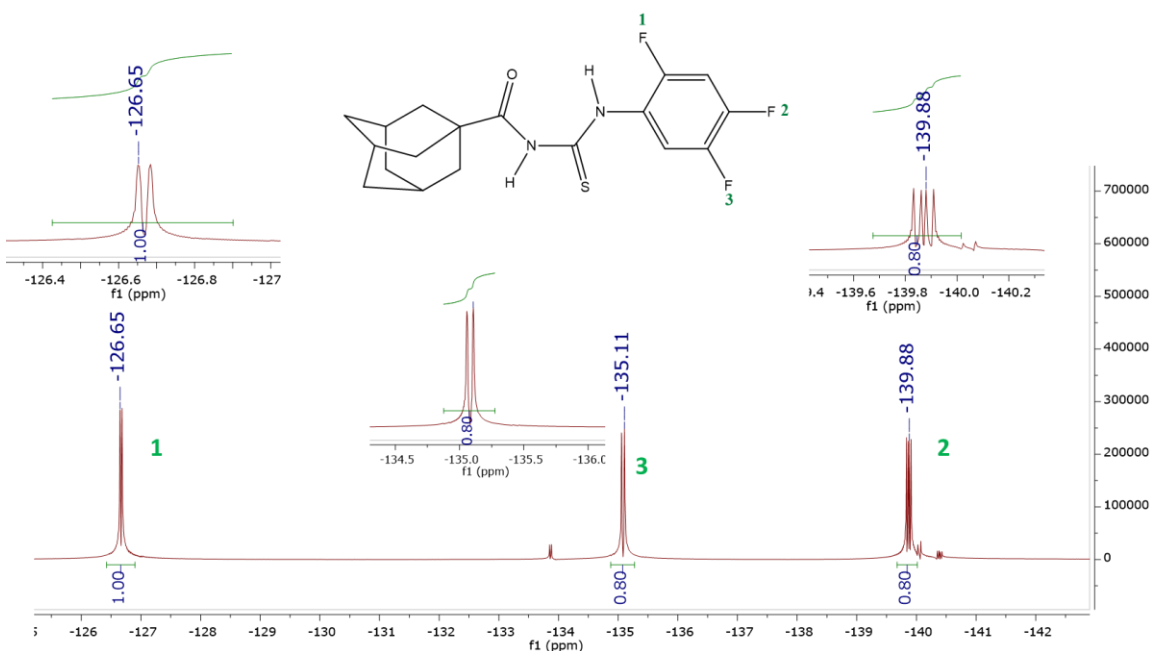


Figura 4.5. Espectro de RMN ^{19}F de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(1,4,5-trifluorofenil) tiourea (**5**).

4.2.2. 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea

El espectro de RMN de ^1H del compuesto (**6**) se muestra en la Figura 4.6. En este espectro pueden diferenciarse tres zonas de señales bien definidas: i) una zona a campos altos, en la cual se encuentran las señales asignadas al grupo adamantilo, ii) una zona intermedia, donde se observan las señales de los hidrógenos aromáticos y iii) una zona a campos bajos, donde se encuentran las

señales de los hidrógenos característicos del fragmento de tiourea. En la primera de estas zonas puede observarse un multiplete a $\delta = 1,79$ y $1,72$ ppm que integra para 6 hidrógenos correspondiente a los hidrógenos $H_{a/b}$, un doblete a valores de $\delta = 1,94$ ppm que integra para 6 H que corresponde a los $H_{c/d}$ y un multiplete a $\delta = 2,13$ ppm que integran para 3 hidrógenos correspondiente a H_c . En la segunda zona se encuentran los hidrógenos aromáticos, los cuales forman un multiplete a $\delta = 6,79$ a $6,75$ ppm que integra para dos hidrógenos. En la última zona se observan las señales correspondientes a los enlaces N-H fuertemente desapantallados. A $\delta = 8,75$ ppm se observa una señal singlete que integra para un hidrógeno la cual fue asignada al hidrógeno amínico H_f , mientras que a $\delta = 11,69$ ppm otro singlete que integra también para un protón el cual fue asignado al hidrógeno tioamidico H_g .

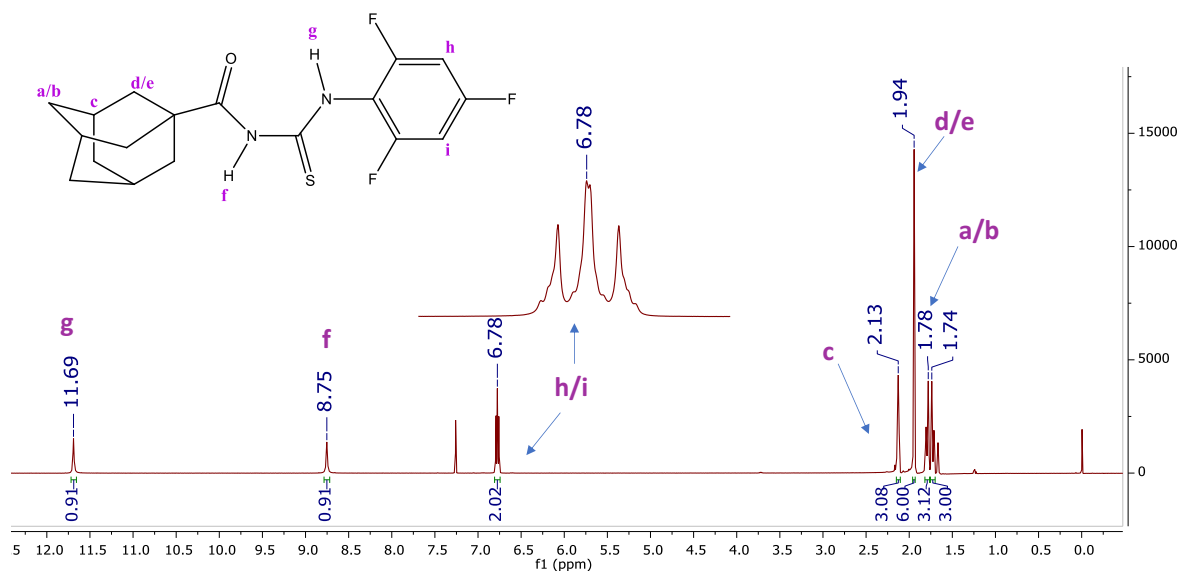


Figura 4.6. Espectro RMN ^1H de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (6).

En el espectro RMN de ^{13}C (ver Figuras 4.7 y 4.8) también se diferencian tres zonas de señales características de los tres tipos de carbono presentes en la estructura. Las señales de los carbonos alifáticos del radical adamantilo se observan a campos altos, las señales de los carbonos aromáticos se observan a campos medios y las señales de los carbonos de los grupos carbonilo y tiocarbonilo del fragmento de tiourea se observan a campos bajos.



Figura 4.7. Espectro ^{13}C de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (6) con la asignación de cada señal a su correspondiente átomo de carbono.

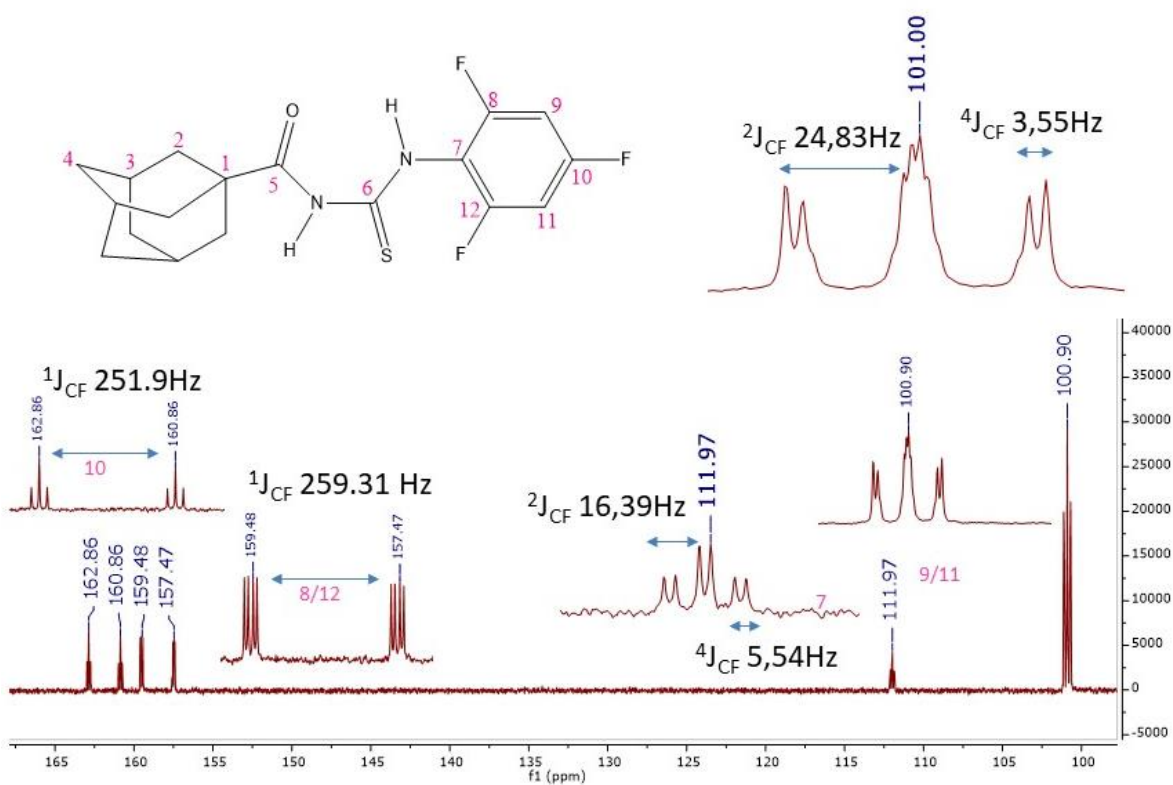


Figura 4.8. Espectro de ^{13}C de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (6) con las zonas de acoplamiento ampliadas.

A campos altos se encuentran las señales de los carbonos sp^3 CH_2 , CH y C cuaternario. A un $\delta = 27,84$ ppm se encuentra la señal del carbono C_3 , a un $\delta = 36,06$ ppm se observa la señal del carbono C_4 , y a un $\delta = 38,54$ ppm se encuentran las señales de los carbonos C_2 . El carbono cuaternario C_1 aparece a valores de $\delta = 41,92$ ppm como una señal de muy baja intensidad relativa.

La zona de las señales correspondientes a los carbonos aromáticos es compleja debido a la superposición de los desdoblamientos de los carbonos debido a la presencia de átomos de flúor en la estructura. El primer grupo de señales de esta zona es un doble doblete de dobletes (ddd), que ha sido asignado a los carbonos aromáticos equivalentes unidos directamente a hidrógenos (C_9 y C_{11}), que se encuentra a valores de desplazamiento muy cercanos, $\delta = 101,22$ a $100,79$ ppm con constantes de acoplamiento de $^2J_{C-F} = 26,0$, $^2J_{C-F} = 25,0$ y $^4J_{C-F} = 3,5$ Hz. El segundo grupo de señales aromáticas es caracterizado como un triplete de dobletes, señales que han sido asignadas al carbono del anillo directamente unido al átomo de nitrógeno (C_7), que se encuentran a valores de $\delta = 112,02$ ppm con $^2J_{C-F} = 16,39$ y $^4J_{C-F} = 5,54$ Hz. El tercer grupo de señales de esta zona es un doblete de dobletes que se asignó a los dos carbonos C_8 y C_{12} directamente unidos a un átomo de flúor. Estas señales se encuentran a valores de $\delta = 158,61$ ppm con $^1J_{C-F} = 259,31$, $^3J_{C-F} = 6,81$ y $^3J_{C-F} = 6,46$ Hz, respectivamente. Finalmente, una señal que aparece también fuertemente acoplada como dos tripletes corresponde al C_{10} , a un valor de desplazamiento $\delta = 161,97$ ppm, con $^1J_{C-F} = 151,9$ y $^3J_{C-F} = 14,6$ Hz.

En la última zona del espectro de RMN de ^{13}C se encuentran las señales correspondientes a los carbonos amínico y tioamídico. La señal que se observa a $\delta = 178,90$ ppm fue asignada al carbono amídico, C_5 , mientras que la señal a $\delta = 182,48$ ppm fue asignada al carbono tioamídico, C_6 .

Como se muestra en la Figura 4.9, el espectro RMN de ^{19}F del compuesto **(6)** presenta dos señales correspondientes a los dos tipos de núcleos de flúor no equivalentes presentes en el anillo aromático de la molécula. A campos altos se observa un triplete a valores de $\delta = -106,66$ ppm que integra de manera relativa para un flúor y con un $^4J_{F-F} = 7,0$ Hz, el cual fue asignado al átomo de flúor F_1 . La segunda señal aparece a valores de $\delta = -113,23$ ppm como un doblete que integra para dos átomos, con un acoplamiento $^4J_{F-F} = 7,0$ Hz, la cual fue asignada a los dos átomos de flúor F_2 y F_3 .

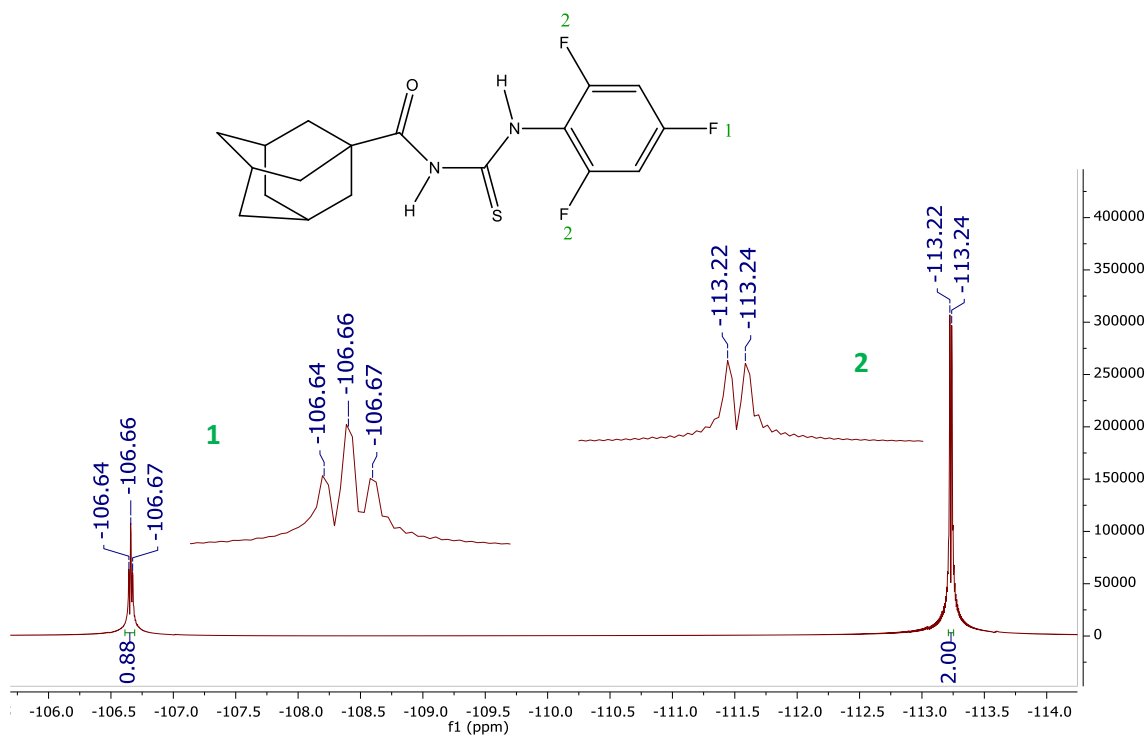


figura 4.9. Espectro de RMN de ^{19}F de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (6).

4.2.3. 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea

Al igual que en los casos anteriores, las señales características de los distintos fragmentos presentes en la molécula (7) se encuentran en tres zonas bien definidas del espectro RMN de ^1H (ver Figura 4.10). Las señales alifáticas se encuentran a campos altos, en la zona intermedia aparecen las señales aromáticas y la señal de un protón N-H, y en la zona a campos bajos se observan las señales del protón tioamídico.

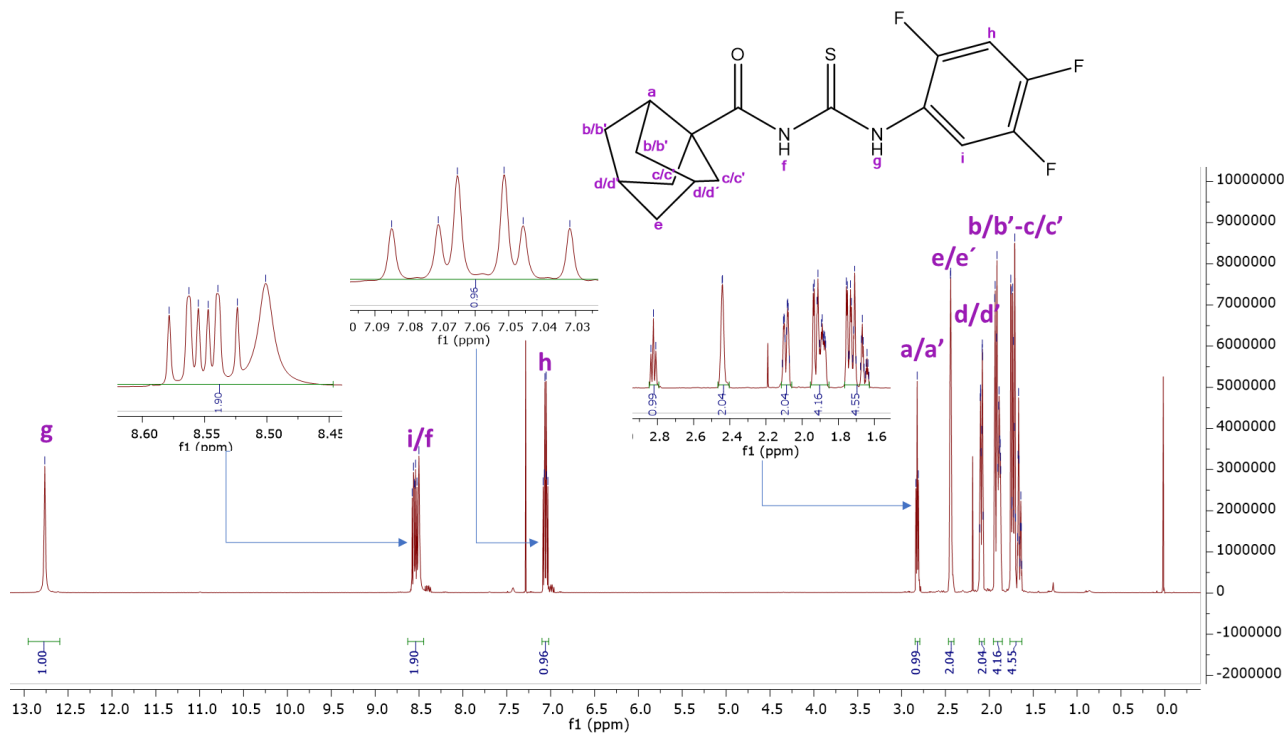


Figura 4.10. Espectro de RMN ^1H de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (7) con las señales de acoplamiento ampliadas y las asignaciones.

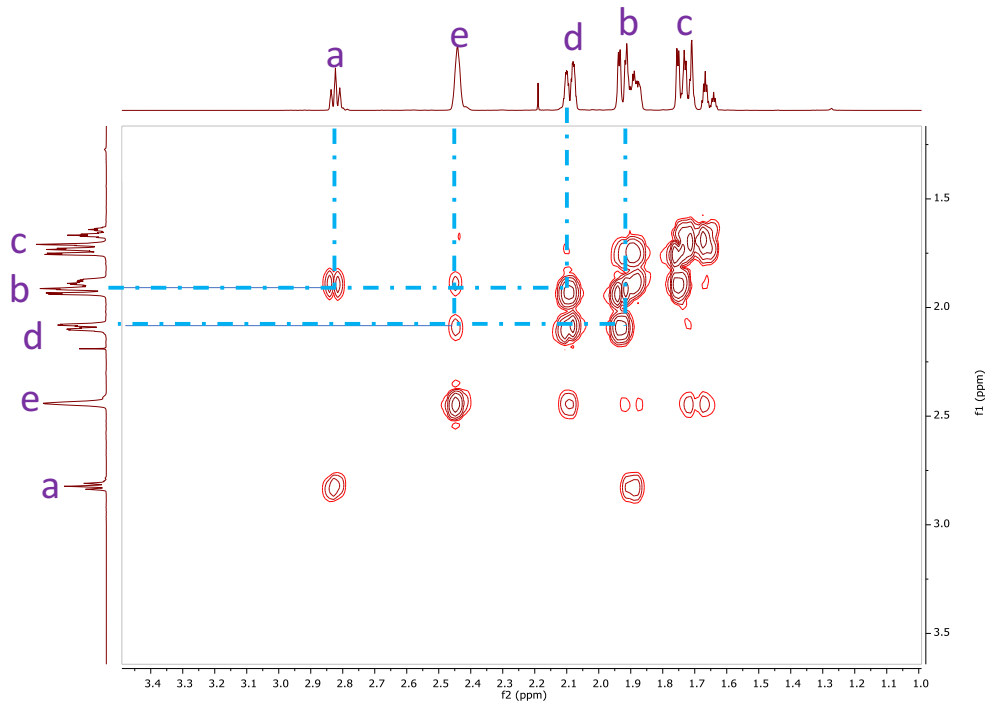


Figura 4.11. Espectro de RMN COSY de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (7).

En la zona comprendida entre $\delta = 2,85$ a $1,63$ ppm se observan las señales de los hidrógenos del grupo noradamantilo. Estas señales se presentan como multipletes con acoplamientos de espín complejos y superpuestos, por lo que su asignación fue realizada con la asistencia de los espectros bidimensionales HSQC y COSY (Figura 4.11). Con el espectro bidimensional COSY se observaron los acoplamientos entre protones vecinos del grupo noradamantilo reforzando la asignación propuesta. En el espectro se observan dos señales multiplete que aparecen a $\delta = 1,78 - 1,62$ y $\delta = 1,96 - 1,84$ ppm, cada una de las cuales integra para 4 hidrógenos. Estas señales fueron asignadas a los hidrógenos $H_{c/c'}$ y $H_{b7b'}$, respectivamente. Los hidrógenos $H_{d/d'}$ se asocian con la señal que se encuentra a $\delta = 2,48-2,41$ ppm, mientras que la señal a $\delta = 2,14-2,05$ ppm se asignó al hidrógeno H_e . Por su parte, la señal que aparece a $\delta = 2,82$ ppm como un triplete y que integra para 1 hidrogeno, fue asignada al hidrogeno H_a ; esta señal presenta una constante de acoplamiento de ${}^3J_{H-H} = 6,8$ Hz.

En la zona de los hidrógenos aromáticos se evidencian dos señales bien definidas, donde cada una de ellas integra para un hidrógeno aromático. A $\delta = 7,06$ ppm se observa un triplete doble con constantes de acoplamiento correspondiente a dos ${}^3J_{H-F} = 9,8$ y un ${}^4J_{H-F} = 7,0$ Hz, la cual fue asignada al átomo H_h . La señal a $\delta = 8,55$ ppm fue asignada al H_i , esta señal se observa como un triplete doble con constantes de acoplamiento $J_{H-F} = 11,7$, $J_{H-F} = 8,1$ y $8,0$ Hz

Las señales de los hidrógenos amídico (H_f) y tioamídico (H_g) aparecen en el espectro como singletes anchos a $\delta = 8,50$ y $12,77$ ppm respectivamente, cada una de las cuales integra para un hidrogeno.

El espectro RMN de ${}^{13}C$ del compuesto **(7)** se muestra en la Figura 4.12. En la zona de los campos altos se encuentran las señales de los carbonos del grupo noradamantilo, las cuales fueron asignadas con la ayuda del espectro bidimensional HSQC (Figura 4.13). Las señales a $\delta = 34,38$ y $37,66$ ppm se originan por resonancia de los carbonos C_4 y C_6 ; mientras la señal a $\delta = 43,82$ ppm corresponde al carbono C_3 . Una señal a $\delta = 44,12$ ppm es asignada al C_5 , mientras que las restantes señales a $\delta = 47,26$ y $56,34$ ppm fueron asignadas a los carbonos C_6 y a C_1 , respectivamente.

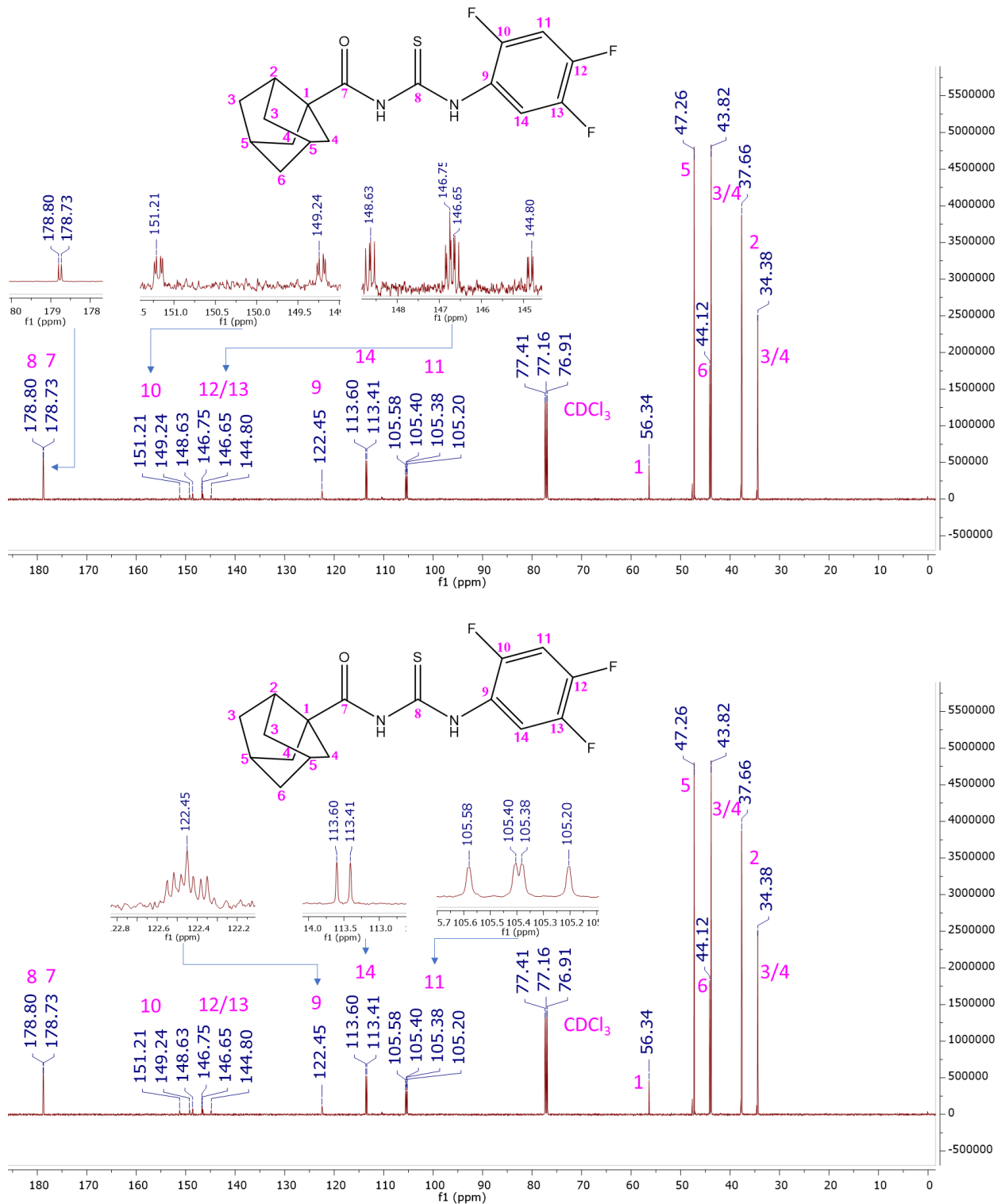


Figura 4.12. Espectro de RMN ^{13}C de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (7) con ampliación de las zonas que muestran acoplamientos.

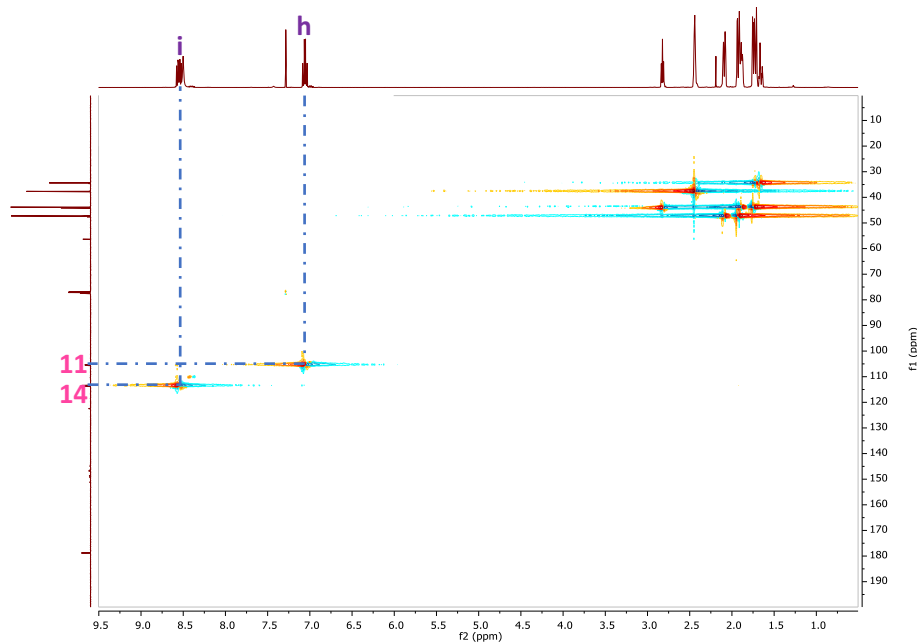


Figura 4.13. Espectro HSQC de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (7)

En la zona de campos medios del espectro RMN de ^{13}C , los carbonos aromáticos aparecen mostrando acoplamientos característicos con los átomos de flúor del anillo bencénico. Así, a $\delta = 105,39$ ppm se observa un grupo de señales que fue asignado al carbono C_{11} , el cual se presenta como un dd con constantes de acoplamiento $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 25,0$ y $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 22,0$ Hz. A $\delta = 113,50$ ppm se observa un doblete con una constante de acoplamiento $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24,0$ Hz, el cual fue asignado al carbono C_{14} . A $\delta = 122,45$ ppm aparece una señal compleja en forma de un septeto, con constantes de acoplamiento $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 12,6$, $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 8,7$, $^4\text{J}_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz, la cual fue asignada al carbono C_9 . En el rango comprendido entre $\delta = 148,77$ - $144,74$ ppm se observan dos grupos de señales superpuestas que fueron asignadas a los átomos de carbono C_{12} y C_{13} , con evidentes acoplamientos con los átomos de flúor ($^1\text{J}_{\text{C-F}}$). La señal correspondiente al carbono C_{10} se presenta como un ddd a $\delta = 151,27$ - $149,12$ ppm, la cual se identificó claramente a partir de la determinación de las constantes de acoplamiento $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 249,0$, $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 9,33$ y $^4\text{J}_{\text{C-F}} = 3,09$ Hz.

Por su parte, las señales de los carbonos carbonílico y tiocarbonílico, C_7 y C_8 , aparecen en el espectro RMN de ^{13}C a $\delta = 178,73$ y $178,80$ ppm, respectivamente.

En el espectro RMN de ^{19}F del compuesto (7), ver Figura 4.14, se observan las tres señales correspondientes a los tres átomos de flúor no equivalentes presentes en el anillo aromático de la molécula. A $\delta = -126,73$ ppm se observa un dd con dos constantes de acoplamiento $^4\text{J}_{\text{F-F}} = 13,5$ y $^5\text{J}_{\text{F-F}} = 2,3$ Hz, la cual fue asignada al átomo de flúor F_1 . La señal a $\delta = -135,11$ ppm, la cual aparece como un

dd con valores de acoplamiento $^3J_{F-F} = 22,3$ y $^5J_{F-F} = 2,3$ Hz, fue asignada al átomo de flúor F_3 . Por último, el dd a $\delta = -139,85$ ppm, con constantes de acoplamiento $^3J_{F-F} = 22,3$ y $^4J_{F-F} = 13,5$ Hz, fue asignado al átomo de flúor F_2 .

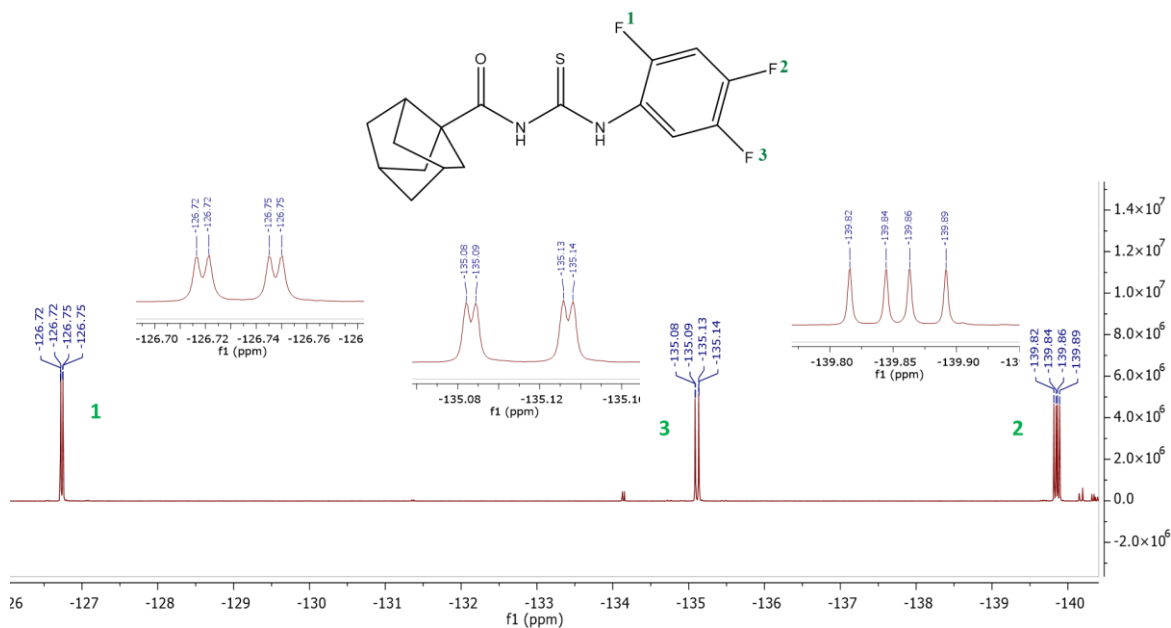


Figura 4.14. Espectro de RMN ^{19}F de 1-(noradamantano-3-carbonyl)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (7).

4.2.4. 1-(Noradamantano-3-carbonyl)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea

El espectro de RMN de ^1H del compuesto (8) se muestra en la Figura 4.15. Como en los casos anteriores, las señales del anillo alifático aparecen a campos altos como un grupo de seis señales multiplete. A desplazamientos de $\delta = 1,76$ - $1,60$ ppm se encuentra un multiplete que integra para 4H el cual fue asignado a los protones $H_{c/c'}$. A un $\delta = 1,94$ - $1,84$ ppm se encuentra otro multiplete que también integra para 4H, el cual fue asignado al hidrógeno $H_{b/b'}$; mientras que a $\delta = 2,11$ - $2,05$ ppm y $\delta = 2,44$ - $2,39$ ppm se observan dos multipletes que integran cada uno para dos hidrógenos, los cuales fueron asignados a los átomos $H_{d/d'}$ y H_e , respectivamente. La última señal de este grupo, un multiplete que integra para 1H, se encuentra a $\delta = 2,81$ ppm, fue asignado al núcleo H_a . A campos medios, aparece un multiplete en el rango de $\delta 6,81$ - $6,75$ ppm que integra para dos hidrógenos, el cual fue asignado a los hidrógenos aromáticos H_h y H_i . Por su parte, las dos señales de los hidrógenos amídico (H_f) y tioamídico (H_g) se observan en el espectro a $\delta = 8,67$ y $11,69$ ppm, respectivamente.

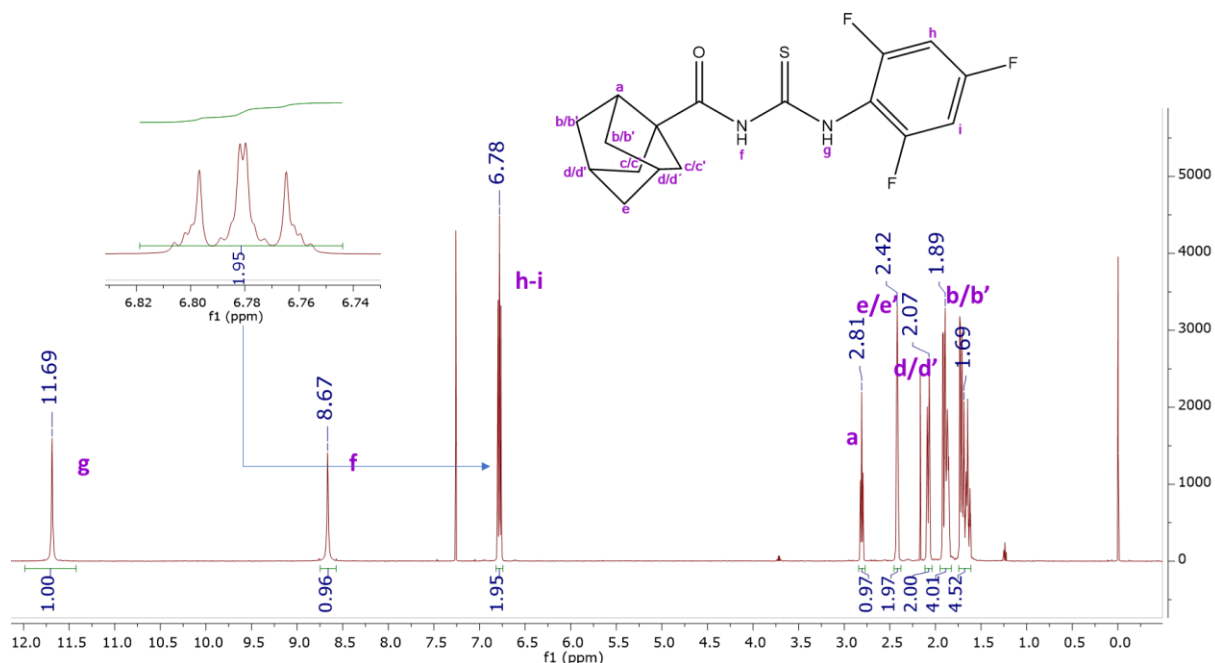


Figura 4.15. Espectro de RMN ^1H de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (**8**).

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (**8**) se presenta en la Figura 4.16. A campos altos se presentan las señales de los 6 carbonos del anillo de noradamantilo a $\delta = 34,41, 37,67, 43,83, 44,12, 47,28$ y $56,34$ ppm, para los átomos $\text{C}_4, \text{C}_6, \text{C}_3, \text{C}_2, \text{C}_5,$ y C_1 respectivamente. Las señales de los carbonos aromáticos aparecen en el rango de 100 y 160 ppm. La señal ubicada a un $\delta = 101,03$ (ddd, $^2J_{\text{C-F}} = 26,5, ^3J_{\text{C-F}} = 24,8, ^4J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz) fue asignada a los núcleos equivalentes de C_{11} y C_{13} . La señal a $\delta = 112,12$ (ddd), con valores de $^2J_{\text{C-F}} = 16,4$ y $^4J_{\text{C-F}} = 5,3$ Hz, fue asignada al átomo C_9 . Por su parte, la señal que aparece a $\delta = 158,64$ ppm (ddd, $^1J_{\text{C-F}} = 253,6, ^3J_{\text{C-F}} = 15,2, ^3J_{\text{C-F}} = 6,7$ Hz) fue asignada a los carbonos equivalentes C_{10} y C_{14} ; mientras que la señal observada a $161,98$ ppm, como un claro dt con valores de $^1J_{\text{C-F}} = 251,2, ^3J_{\text{C-F}} = 14,6$ Hz, fue asignada al átomo de carbono C_{12} . Finalmente, las señales observadas a $\delta = 178,64$ y $182,31$ ppm corresponden a los carbonos carbonílico y tiocarbonílico, respectivamente.

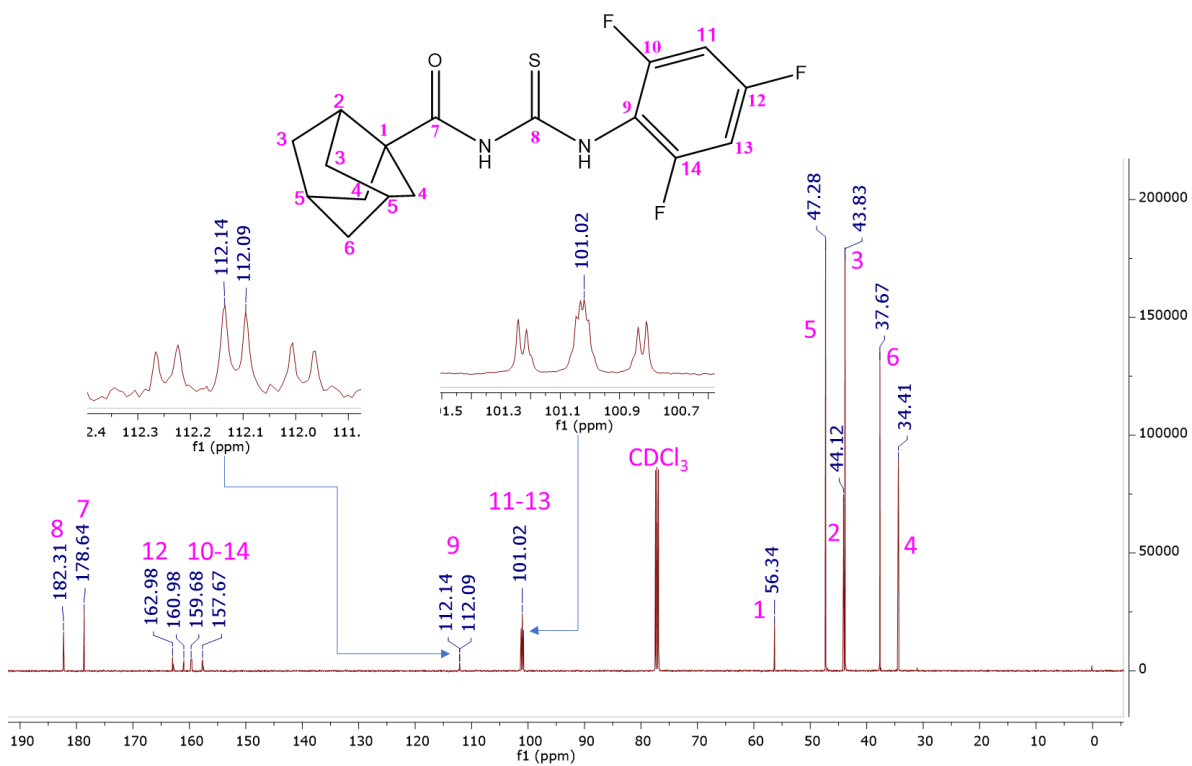
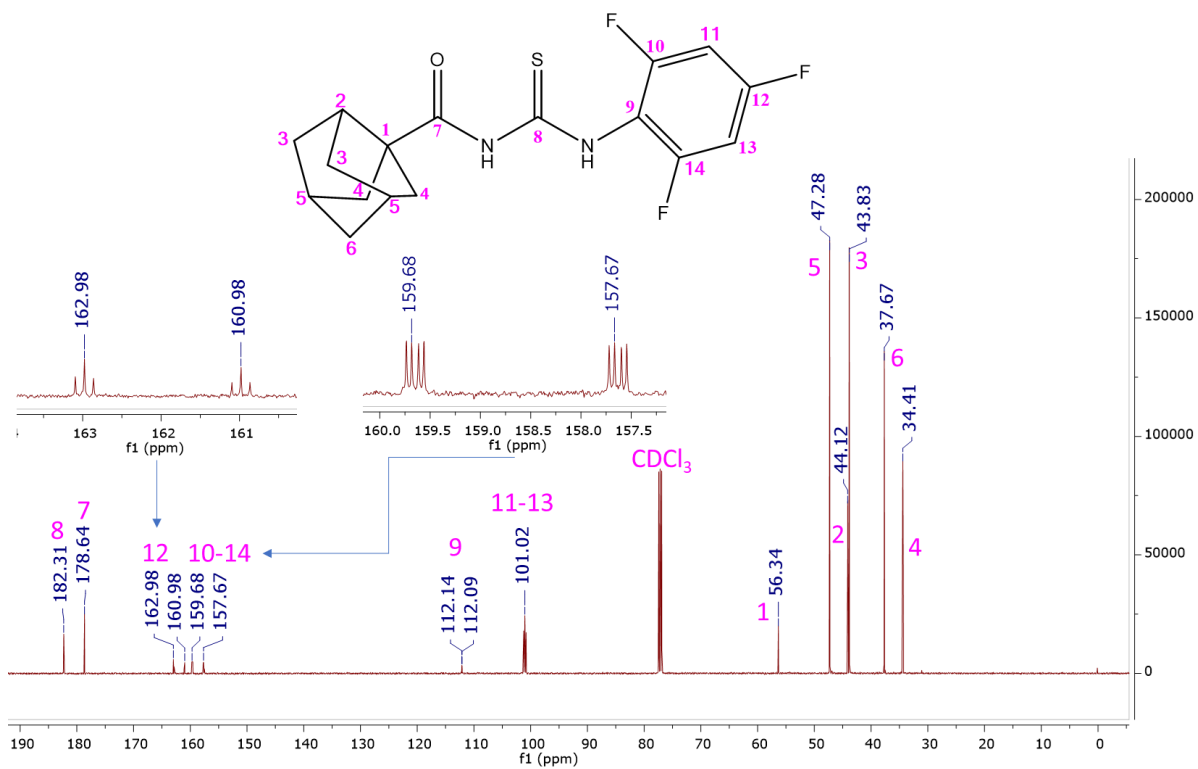


Figura 4.16. Espectro de RMN ¹³C de 1-(noradamantano-3-carbonyl)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (8) con las señales desdobladas ampliadas.

En el espectro de Flúor (^{19}F RMN) del compuesto **(8)**, ver Figura 4.17, aparecen dos señales. Una señal a campos altos a $\delta = -106,67$ ppm (t, $^4J_{\text{F-F}} = 6,7$ Hz), que integra para un flúor, fue asignada al átomo F_2 . La segunda señal se observa a campos bajos a $\delta = -113,26$ ppm (d, $^4J = 6,7$ Hz), que integra para dos átomos, fue asignada a los átomos de flúor F_1 . Estos resultados ponen de manifiesto la equivalencia química de los átomos de flúor que sustituyen al anillo bencénico en las posiciones 2 y 6, demostrando la libre rotación del grupo 2,4,6-trifluorofenilo alrededor del enlace C-N, al menos en la escala de tiempo de la técnica.

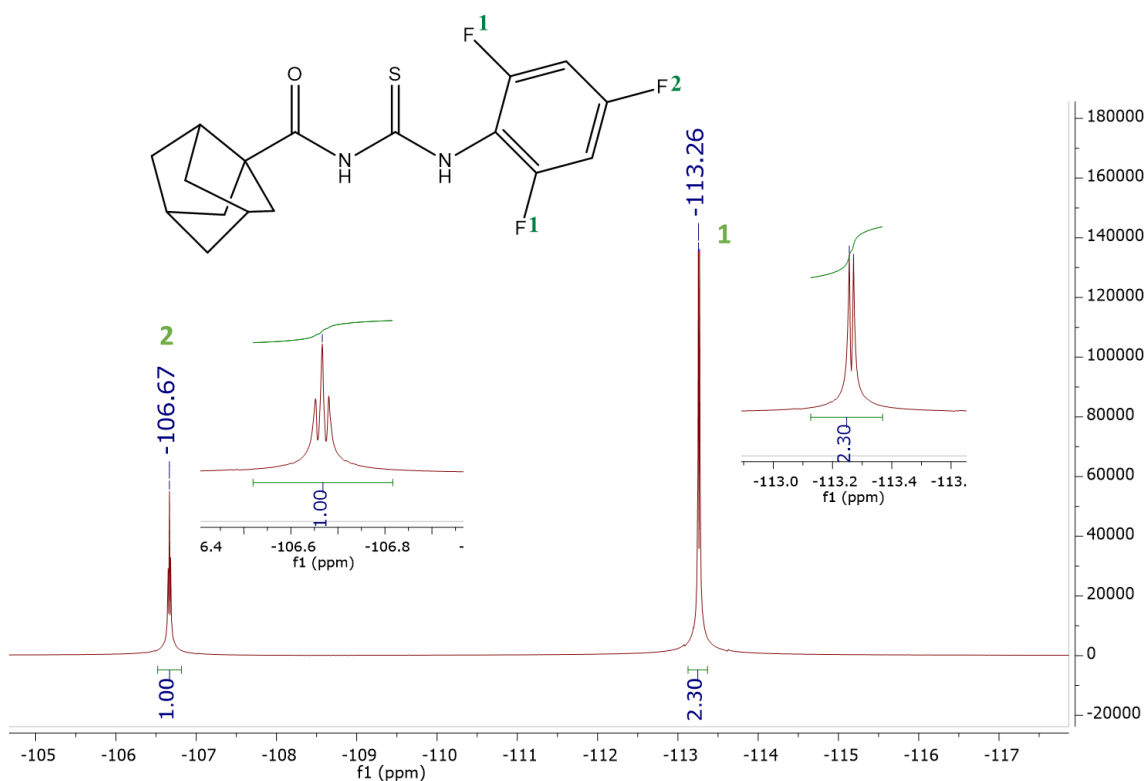


Figura 4.17. Espectro de RMN de ^{19}F de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea **(8)**.

4.2.5. 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil) tiourea

Como en los casos anteriores, el espectro de RMN ^1H (Figura 4.18) de la tiourea **(9)** se caracteriza por la presencia de tres zonas de señales bien definidas. La primera correspondiente a la parte alifática de la molécula, donde aparecen las señales características del resto adamantilo. La segunda zona corresponde a los hidrógenos aromáticos y la última zona, situada a campos bajos, aparecen las señales correspondientes a los hidrógenos amídico y tioamídico de la fracción central tiourea.

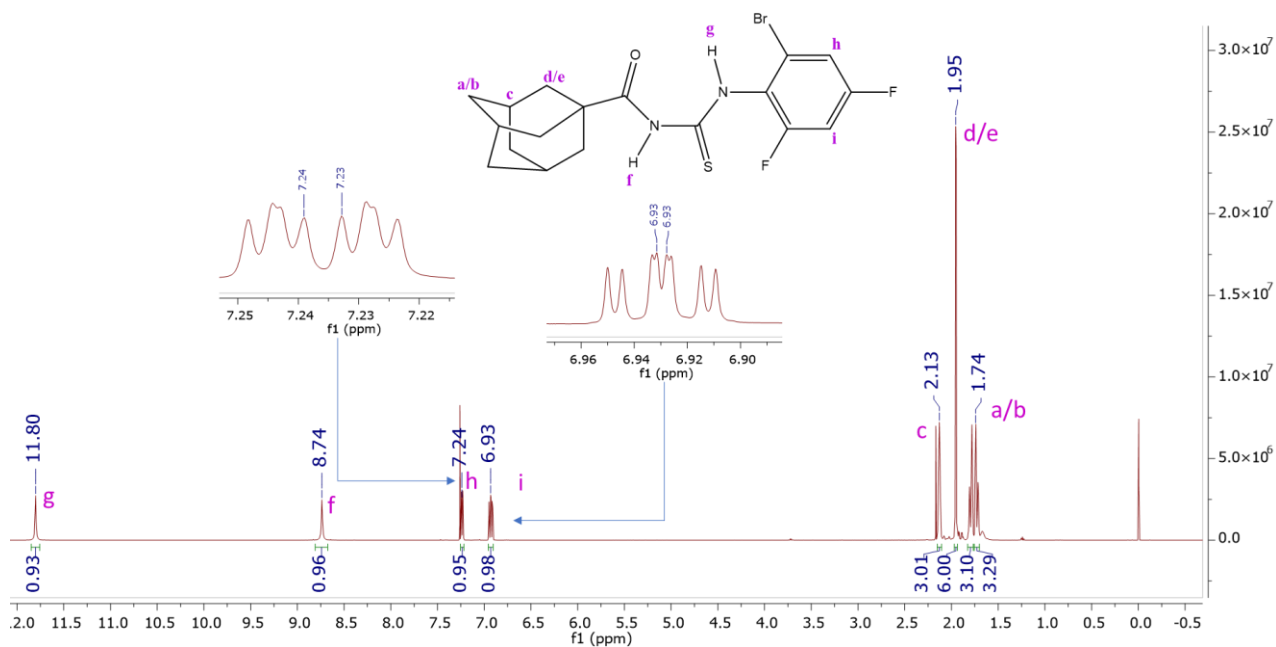


Figura 4.18. Espectro de RMN ^1H para 1-(adamantano-1-carbonyl)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (**9**).

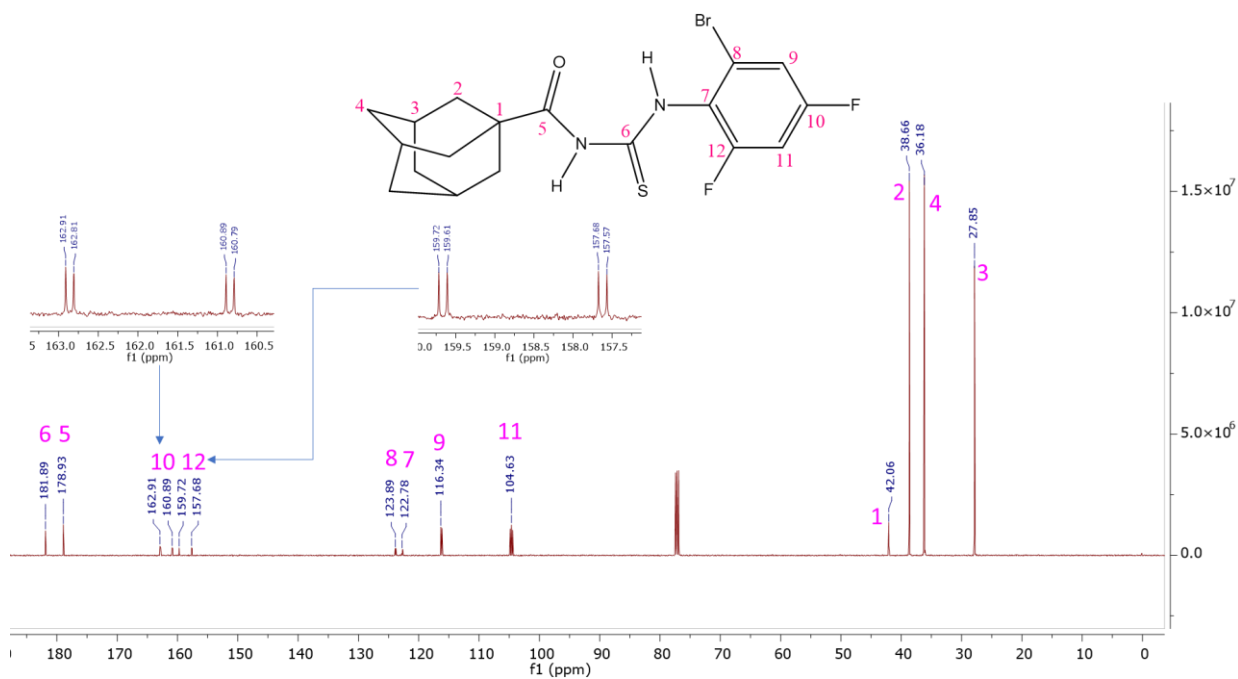
En la zona de campos altos encontramos los tres grupos de señales características del grupo adamantilo; estas señales corresponden a multipletes, los dos primeros multipletes integran para 6 protones y la tercera señal integra para 3 protones. Estas señales se encuentran a $\delta = 1,82\text{-}1,70$, $1,97\text{-}1,93$ y $2,13$ ppm y fueron asignadas a los átomos $\text{H}_{a/b}$, $\text{H}_{d/e}$ y H_c , respectivamente.

En la segunda zona, correspondiente a campos medios, se reconocen las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos. A $\delta = 6,93$ ppm se observa un ddd con constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H-F}} = 9,2$, $^3J_{\text{H-F}} = 8,4$ y $^4J_{\text{H-H}} = 4,2$ Hz que integra para un hidrogeno, el cual fue asignado al protón H_i . Otro ddd ($^3J_{\text{H-F}} = 7,8$, $^4J_{\text{H-H}} = 4,7$, $^5J_{\text{H-F}} = 0,6$ Hz) ubicado a $\delta = 7,24$ ppm, que integra para un hidrogeno, fue asignado al átomo H_h .

A campos bajos aparecen las señales de los hidrógenos amídico (H_f) y tioamídico (H_g) a $\delta = 8,73$ y $11,80$ ppm, respectivamente.

En el espectro RMN de ^{13}C del compuesto (**9**) se muestra en la Figura 4.19. Las señales de los carbonos alifáticos observadas a $\delta = 27,85$, $36,18$, $38,66$ y $42,06$ ppm, fueron asignadas a los átomos C_3 , C_4 , C_2 y C_1 , respectivamente. Las señales de los carbonos aromáticos aparecen como dobletes de dobletes, desdoblados debido a la presencia de los átomos de flúor no equivalentes presentes en el anillo aromático. La señal localizada a un $\delta = 104,64$ dd, con $^2J_{\text{C-F}} = 26,0$ y $^2J_{\text{C-F}} = 24,5$ Hz, fue asignada al carbono C_{11} . La señal observada a $\delta = 116,23$ como un dd, con $^2J_{\text{C-F}} = 25,3$ y $^4J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz, fue asignada al carbono C_9 . Mientras que la señal observada a $\delta = 122,74$ ppm (dd), con $^2J_{\text{C-F}} = 14,7$ y $^4J_{\text{C-F}} = 4,6$ Hz,

fue asignada al átomo C₇. Por su parte, la señal observada a $\delta = 123,85$ ppm (dd), con valores de $^3J_{C-F} = 12,1$, $^3J_{C-F} = 3,1$ Hz, fue asignada al átomo C₈. Los carbonos unidos directamente a flúor fueron fácilmente reconocibles debido a su corrimiento a campos bajos y por mostrar altos valores de $^1J_{C-F}$. Estas señales aparecen como un dd a $\delta = 158,64$, $^1J_{C-F} = 256,7$, $^3J_{C-F} = 13,5$ Hz, la cual fue asignada al átomo C₁₂; y a $\delta = 161,85$ ppm, $^1J_{C-F} = 253,8$, $^3J_{C-F} = 12,8$ Hz, para el átomo C₁₀. A campos bajos se reconocen dos señales, una a $\delta = 178,93$ y otra a $\delta = 181,89$ ppm, las cuales fueron asignadas a los carbonos carbonílico (C₅) y tiocarbonílico (C₆), respectivamente.



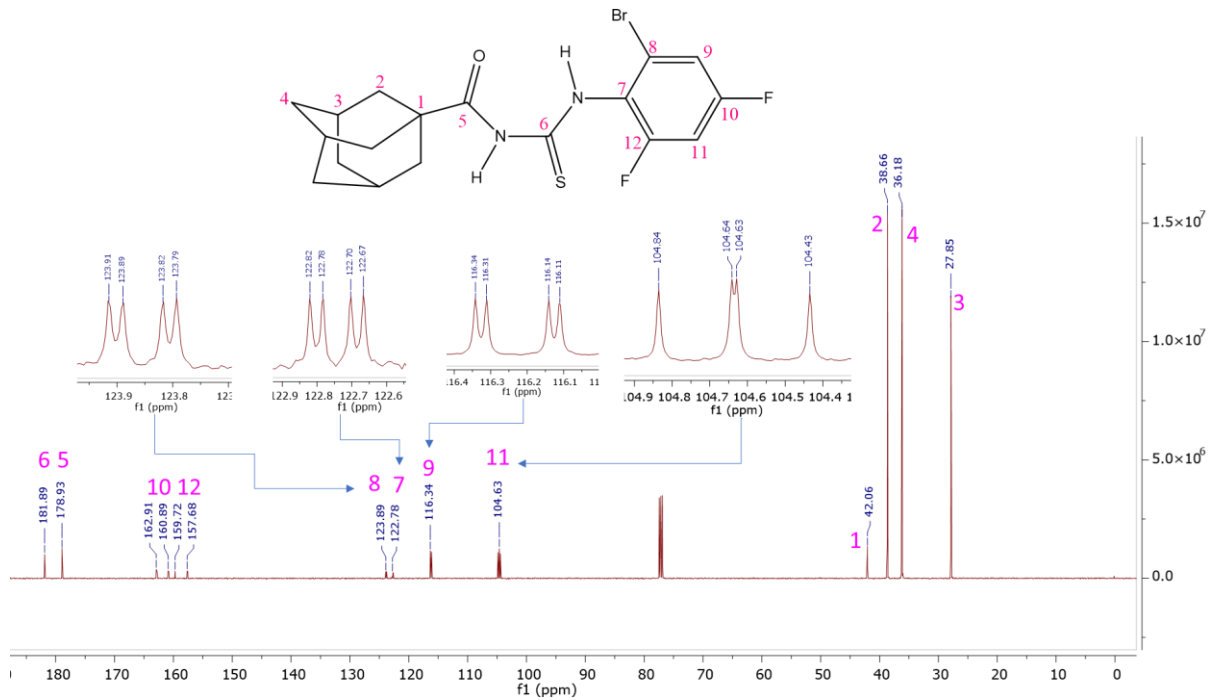


Figura 4.19. Espectro de ^{13}C de 1-(adamantano-1-carbonyl)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (9) con las ampliaciones de las señales acopladas con flúor.

En el espectro de ^{19}F del compuesto (9) (ver Figura 4.20) se observan dos señales correspondientes a los dos átomos de flúor que contiene la molécula. La señal que aparece a $\delta = -109,02$ como un doblete fue asignado al átomo F_2 , mientras que la señal observada a $\delta = -107,88$, también como un doblete, fue asignada al átomo F_1 . La constante de acoplamiento $^4J_{\text{F-F}} = 7,6$ Hz

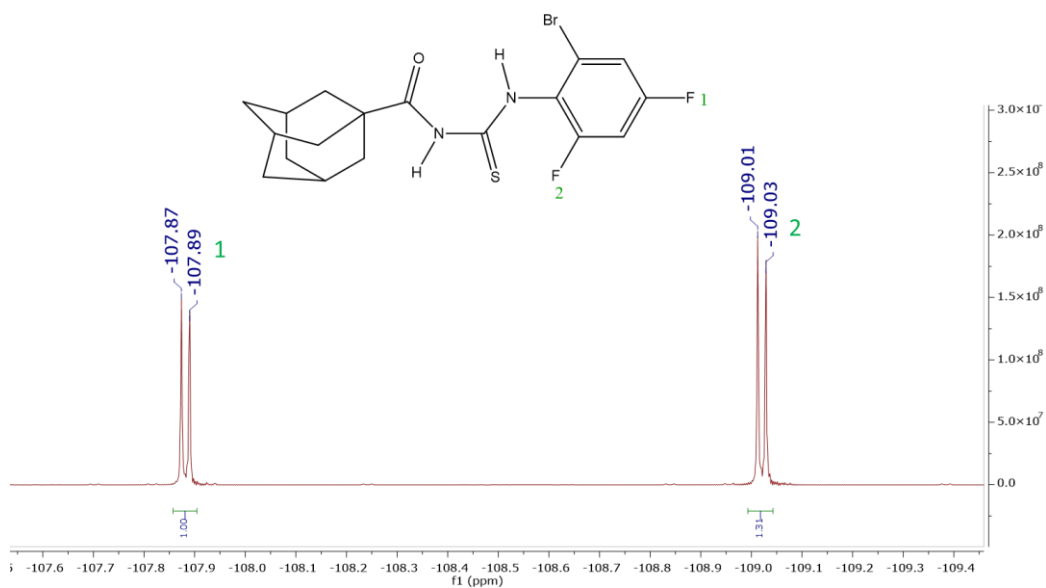


Figura 4.20. Espectro de ^{19}F de la molécula de 1-(adamantano-1-carbonyl)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea.

4.2.6 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea

En la Figura 4.21 se muestra el espectro RMN de ^1H del compuesto (**10**). A campos altos se encuentran las señales asignadas a los protones alifáticos. En esta zona se encuentran cuatro multipletes y un triplete, dos multipletes se encuentran a $\delta = 1,73 - 1,61$ y $1,94 - 1,84$ ppm e integran cada uno para cuatro hidrógenos, fueron asignadas a las resonancias de los hidrógenos $\text{H}_{\text{c/c'}}$ y $\text{H}_{\text{b/b'}}$, los dos multipletes ubicados a $\delta = 2,12 - 2,04$ y $2,42$ ppm y que integran cada uno para dos hidrógenos, fueron asignados a los hidrógenos $\text{H}_{\text{d/d'}}$ y H_{e} y el triplete que integra para un hidrógeno, se encuentra a $\delta = 2,81$ ppm, $J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz fue asignada al protón H_{a} .

En la zona de los protones aromáticos se observan dos señales con un patrón típico de ddd. La señal centrada a $\delta = 6,94$ ppm, con constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H-F}} = 9,2$, $^3J_{\text{H-F}} = 8,4$, $^4J_{\text{H-H}} = 2,7$ Hz, fue asignada al átomo H_{i} . La segunda señal, con un valor de $\delta = 7,24$ ppm y con constantes de acoplamiento $^2J_{\text{H-F}} = 7,8$, $^4J_{\text{H-H}} = 2,8$, $^5J = 0,6$ Hz fue asignada al átomo H_{h} .

En la tercera zona encontramos los hidrógenos amídico (H_{f}) a $\delta = 8,64$ ppm y el hidrógeno tioamídico (H_{g}) a $\delta = 11,79$ ppm.

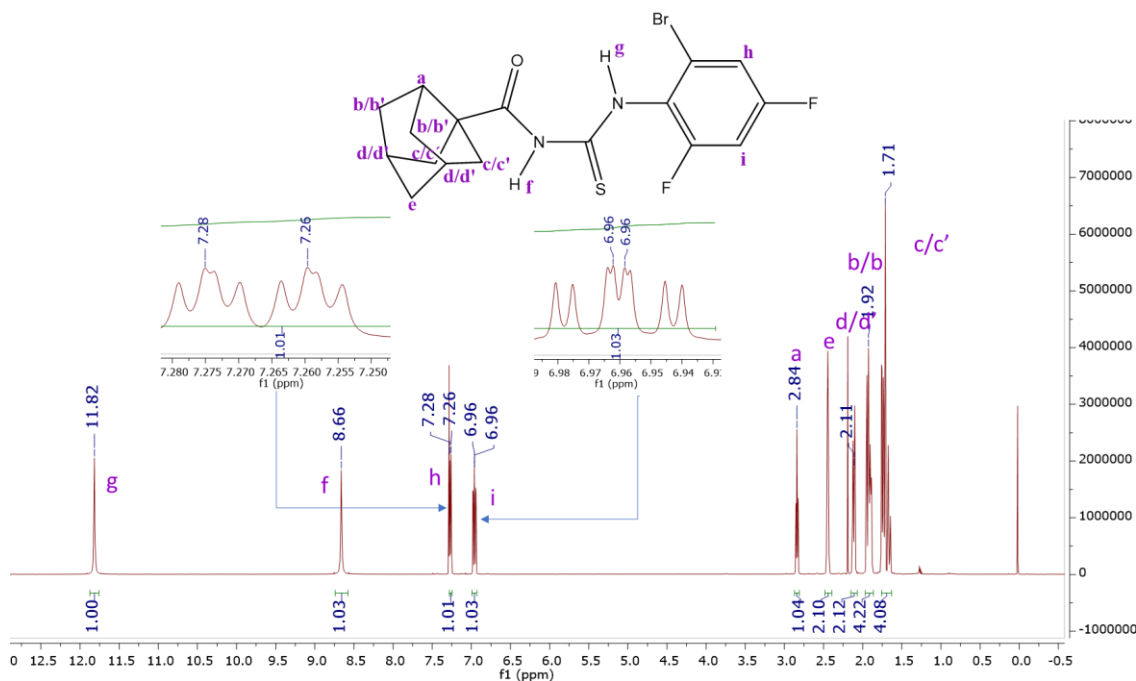
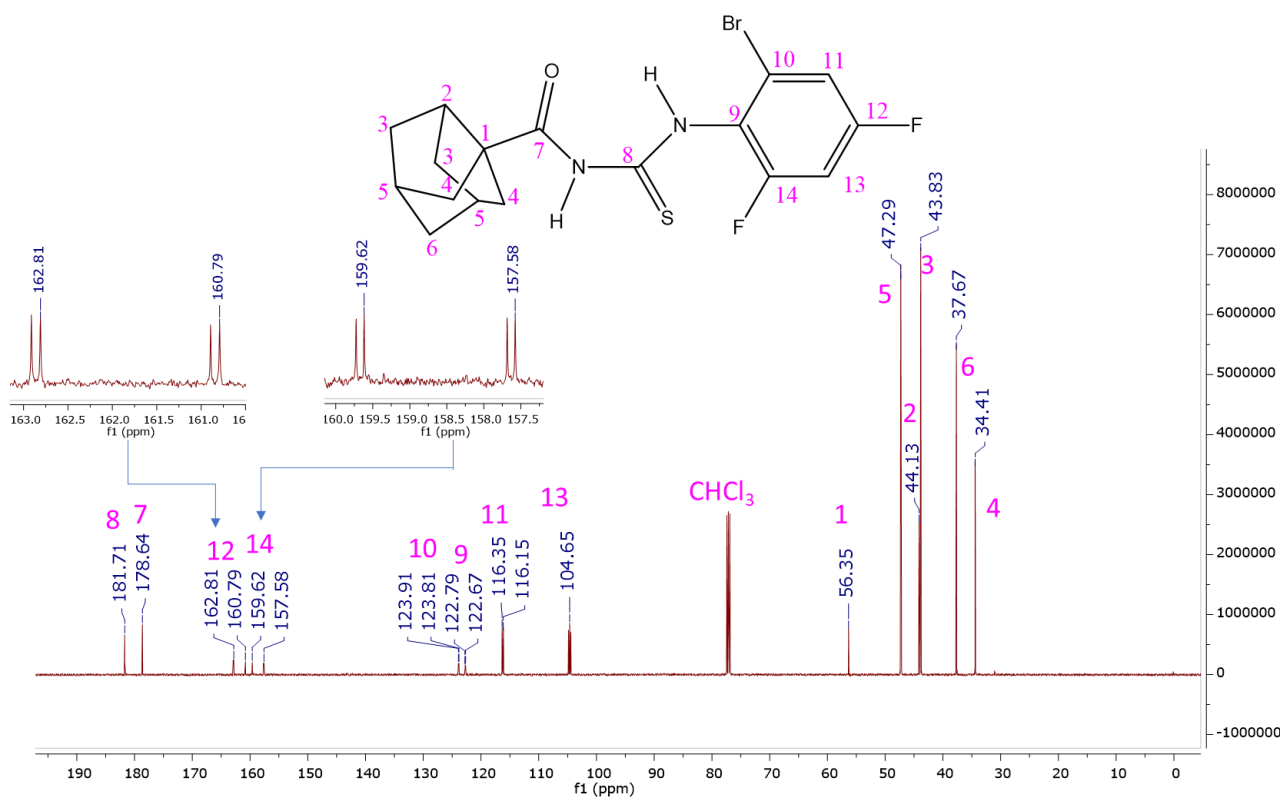


Figura 4.21. Espectro ^1H de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (**10**).

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (**10**) se presenta en la Figura 4.22. Las señales de los carbonos del anillo alifático se observan a $\delta = 34,41, 37,67, 43,83, 44,13, 47,29, 56,35$ ppm, estas fueron asignadas a los carbonos $\text{C}_4, \text{C}_6, \text{C}_3, \text{C}_2, \text{C}_5$ y C_6 , respectivamente. En la zona de los carbonos aromáticos, se observa un dd a $\delta = 104,64$ ppm con $^2J_{\text{C-F}} = 26,0$ y $^2J_{\text{C-F}} = 24,5$ Hz, el cual fue asignado al

carbono C₁₃; a $\delta = 116,23$ ppm se observa un dd con $^2J_{C-F} = 25,2$ y $^4J_{C-F} = 3,8$ Hz, que fue asignado al carbono C₁₁; a $\delta = 122,75$ se encuentra un dd, con constantes de acoplamiento $^2J_{C-F} = 14,8$, $^4J_{C-F} = 4,6$ Hz, que fue asignado al carbono C₉; para el carbono C₁₀ se observa una señal a $\delta = 123,87$ ppm como un dd, con constantes de acoplamiento $^3J_{C-F} = 12,1$ y $^3J_{C-F} = 3,1$ Hz. Para el caso de los carbonos sustituidos por átomos de flúor, las señales se observan como dobletes bien definidos, con constantes de acoplamiento $^1J_{C-F}$ elevadas. Como puede verse en las ampliaciones de la Figura 4.22, para el átomo C₁₄ se observa un dd a $\delta = 158,65$ ppm con $^1J_{C-F} = 256,6$ y $^3J_{C-F} = 13,6$ Hz y para el C₁₂ un dd a $\delta = 161,85$ ppm con $^1J_{C-F} = 253,8$ y $^3J_{C-F} = 12,8$ Hz.

Por último, se observan las señales del carbono carbonílico C₇ y del carbono tiocarbonílico C₈ a $\delta = 178,64$ y $181,71$ ppm, respectivamente.



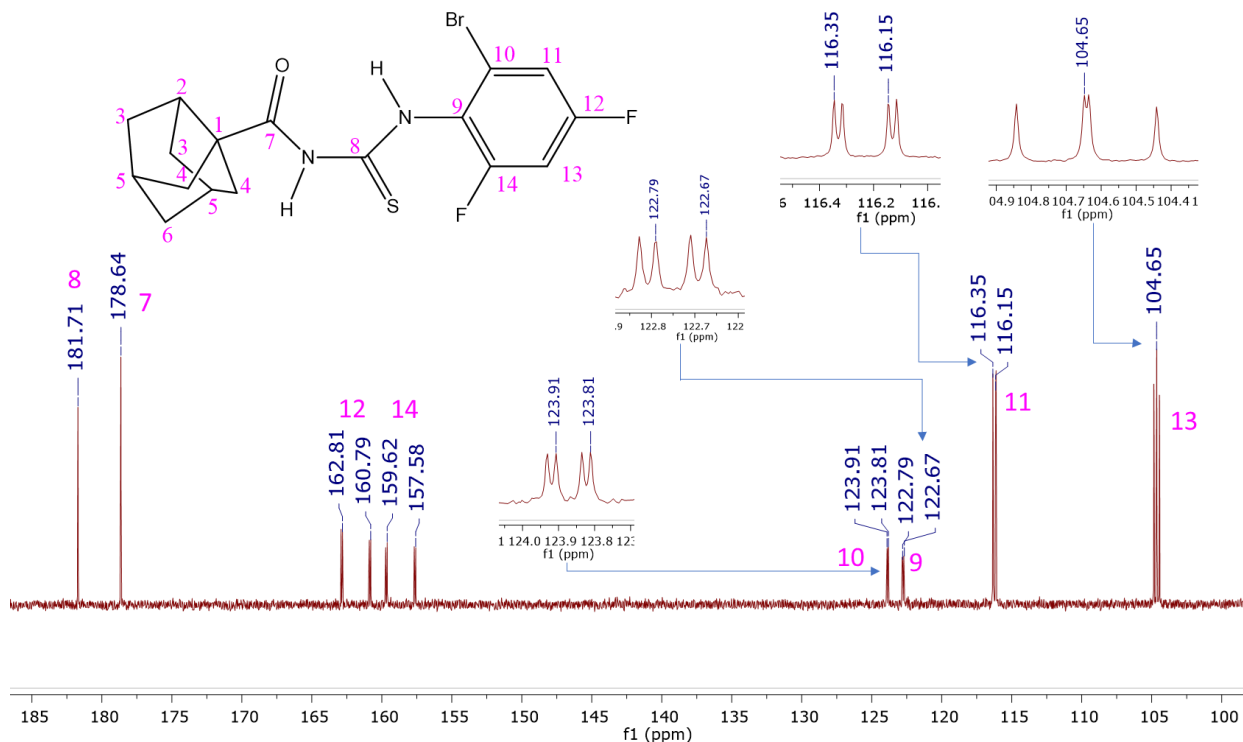


Figura 4.22. Espectros de ^{13}C de la molécula (noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (10)

El espectro de RMN de ^{19}F del compuesto (10) se presenta en la Figura 4.23. En este espectro se observan dos dobletes para cada uno de los dos átomos de flúor presentes en la estructura. A $\delta = -107,87$ ppm se encuentra la señal asignada a F1, y $\delta = -108,99$ ppm la señal correspondiente al átomo F2, ambas con constantes de acoplamiento $^4J_{\text{F-F}} = 7,5$ Hz.

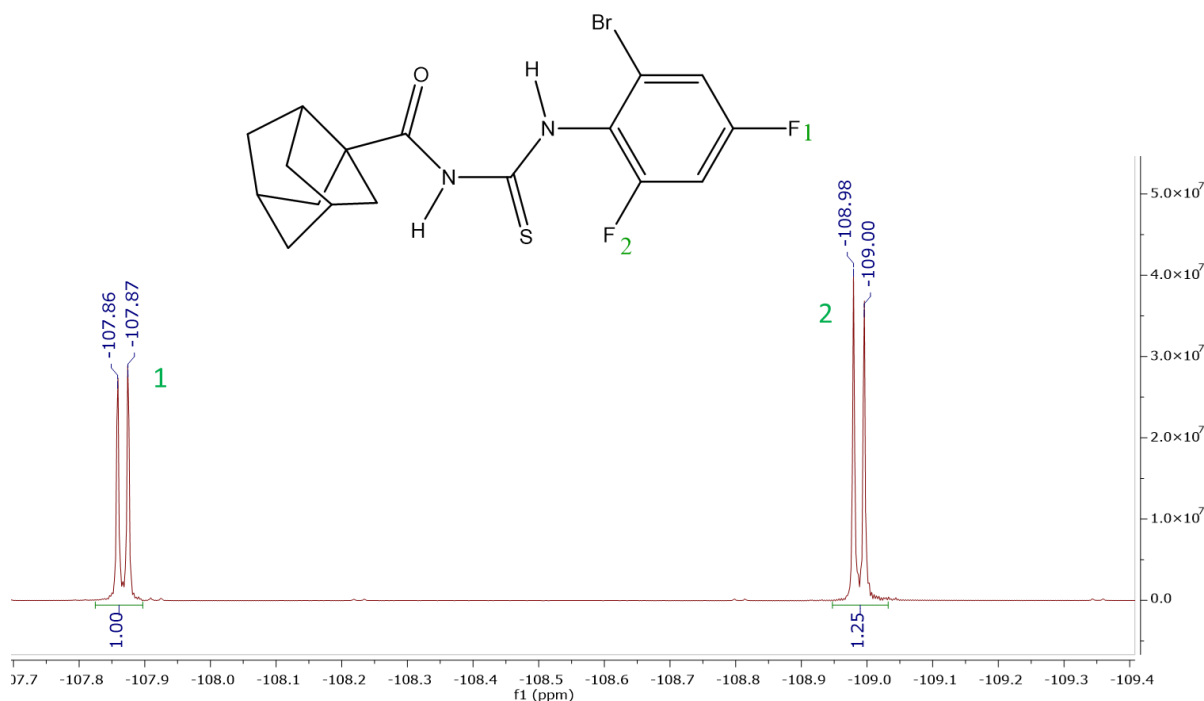


Figura 4.23. Espectro de ^{19}F de la molécula de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (**10**).

4.3. ANÁLISIS DEL ESPACIO CONFORMACIONAL

Con el fin de escudriñar el comportamiento conformacional de la serie de tioureas aromáticas (**5**) a (**10**) se realizó un estudio teórico DFT en el programa Gaussian 09 (Revisión D.01) usando los niveles teóricos B3LYP/6-31+g(d,p)-fase-gaseosa y B3LYP/6-311+g(2d,p)-SCRF, el cual fue complementado con cálculos automatizados de mecánica molecular ejecutados en el programa PCModel (versión 10.075), empleando el campo de fuerza GMMX.

La exploración del espacio conformacional de estas tioureas fue abordada inicialmente por medio de un escaneo relajado en fase gaseosa de la curva de energía potencial (CEP), usando la aproximación B3LYP/6-31+g(d,p), el cual se fundamentó en la variación del ángulo diedro (O=C)C–N–C–N en cada molécula en pasos consecutivos de a 15° (ver Figura 4.24). Como puede observarse en la Figura 4.24, este barrido reveló – en todos los casos – la presencia de dos puntos estacionarios sobre la CEP de la serie de compuestos (**5**) a (**10**), correspondientes a valores de ángulos diedros (O=C)C–N–C–N cercanos a los 0 y 150° , con una diferencia energética próxima a las 15 kcal/mol. El mínimo más estable ($\tau \sim 0^\circ$) corresponde a una estructura en forma de “S” compuesta por un pseudo-anillo plano de seis miembros en el fragmento (O=C)C–N–C–N–H, caracterizado por la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular N–H \cdots O=C, que coincide con la geometría

espacial observada en la estructura cristalina de esta serie de compuestos (*vide infra*). En cuanto el mínimo local menos estable ($\tau \sim 150^\circ$), este se asocia con una cadena abierta del fragmento (O)C-N-C(S)-N que ubica a los grupos carbonilo (C=O) y tiocarbonilo (C=S) de una forma pseudo-enfrentada (forma de "U"). Una representación de estos dos mínimos se incluye (en color blanco) dentro de la Figura 4.24.

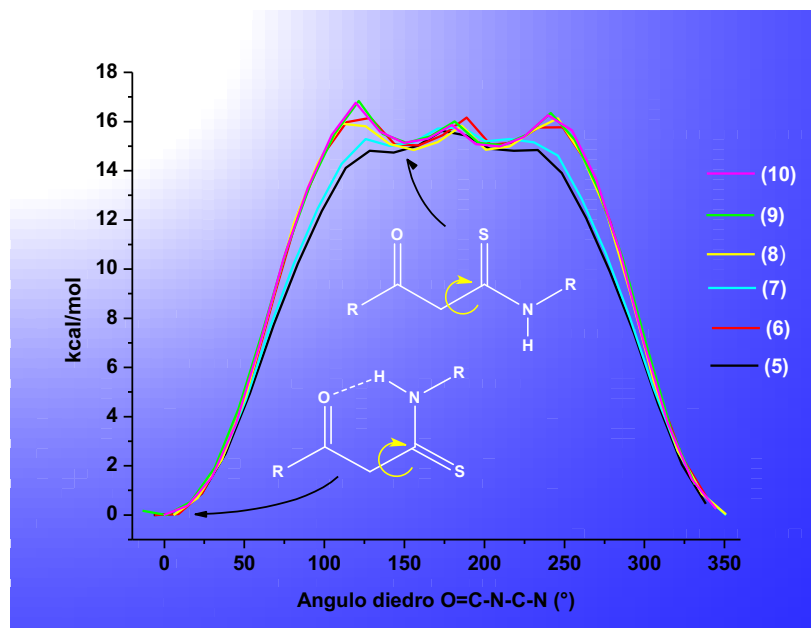


Figura 4.24. Barrido relajado sobre la superficie de energía potencial de las tioureas aromáticas (5) a (10) en función del ángulo diedro O=C-N-C-N, calculado en fase gaseosa usando el método B3LYP/6-31+g(d,p).

Por su parte, la búsqueda conformacional de mecánica molecular realizada en el programa PCModel, usando el campo de fuerza GMMX, permitió la identificación de otras estructuras estacionarias sobre la superficie de energía potencial (SEP) de la serie de tioureas (5) a (10). Esta metodología se fundamentó en una búsqueda automatizada del espacio conformacional de cada molécula por variación sistemática de todos sus enlaces rotacionales. De este modo, el método GMMX permitió la identificación de seis, tres, catorce, siete, ocho y dieciocho estructuras estacionarias para la serie de compuestos (5) a (10) respectivamente, diferentes a las dos estructuras encontradas previamente para cada molécula con el barrido DFT (Figura 4.24).

Todas las estructuras encontradas, tanto con el método GMMX como con el barrido DFT, fueron optimizadas en fase gaseosa y en fase condensada (solvente implícito) empleando las aproximaciones B3LYP/6-31+g(d,p) y B3LYP/6-311+g(2d,p), respectivamente; seguido del

correspondiente cálculo de frecuencias vibracionales para verificar su identidad como mínimo. Como resultado, el número final de estructuras de equilibrio (conformeros) para la serie de tioureas (5) a (10) fue de siete, cinco, trece, nueve, siete y quince, respectivamente. Este número total de rotámeros fue establecido después de unificar las estructuras que convergen al mismo mínimo durante la optimización geométrica. Una representación de todas las estructuras estacionarias encontradas para las moléculas (5) a (10) se muestra en el Apéndice AB1.

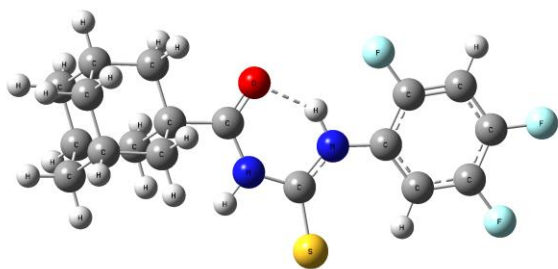
La distribución poblacional de Boltzmann a 298,15 K de cada conjunto de conformeros fue estimada en términos de la variación de la energía libre de Gibbs (ΔG) relativa al respectivo mínimo global, usando los mismos niveles de aproximación teórica B3LYP/6-31+g(d,p) y B3LYP/6-311+g(2d,p). En la Tabla 4.2 se presentan el listado de energías totales y relativas, así como el porcentaje poblacional calculado, tanto en fase gaseosa como en fase condensada, de todos los rotámeros de la serie tioureas aromáticas (5) a (10). Con la excepción del compuesto (7), los cálculos poblacionales predicen una única estructura estable presente (detectable) a 298,15 K, tanto en fase gaseosa como en el seno de una cavidad (solvente implícito), con una población de 99,9999%. Este mínimo global corresponde en todos los casos a una estructura con un enlace de hidrógeno intramolecular N-H...O=C, favorecido por la formación del pseudo-anillo plano de seis miembros en el fragmento (O=C)-N-C-N-H, previamente mencionado. En el caso de la tiourea (7), los cálculos poblacionales predicen dos estructuras compuestas por el pseudo-anillo de seis miembros, con porcentajes de poblacionales cercanos a 50-50%, cuya única diferencia estructural corresponde a la ubicación rotacional del grupo noradamantilo. En la Figura 4.25 se presentan los modelos moleculares correspondientes a las estructuras estables a 298,15 K para la serie de tioureas aromáticas (5) a (10).

Tabla 4.2. Energías totales (en Hartrees, Eh), energías relativas y porcentaje poblacional de los conformeros de la serie de tioureas aromáticas (5) a (10).

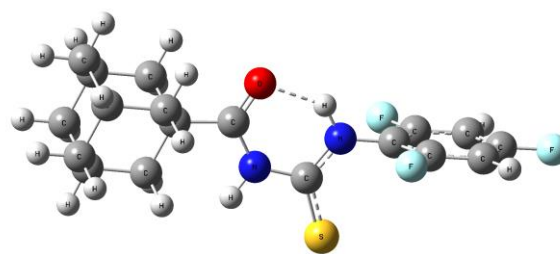
Conformero	Fase gaseosa (B3LYP/6-31+g(d,p))				Fase condensada (B3LYP/6-311+g(2d,p))			
	Energía total (Eh)	Energía relativa (Eh)	Energía relativa (kcal/mol)	Población Boltzmann	Energía total (Eh)	Energía relativa (Eh)	Energía relativa (kcal/mol)	Población Boltzmann
5a	-1.579,607898	0,000000	0,0	0,999999	-1.579,927602	0,000000	0,0	0,999991
5b	-1.579,586557	0,021341	13,4	1,53E-10	-1.579,912425	0,015177	9,5	1,04E-07
5c	-1.579,594342	0,013556	8,5	5,82E-07	-1.579,916555	0,011047	6,9	8,29E-06
5d	-1.579,586576	0,021322	13,4	1,56E-10	-1.579,912246	0,015356	9,6	8,64E-08
5e	-1.579,584851	0,023047	14,5	2,51E-11	-1.579,912482	0,015120	9,5	1,11E-07

5f	-1.579,583671	0,024227	15,2	7,18E-12	-1.579,910243	0,017359	10,9	1,04E-08
5g	-1.579,587001	0,020897	13,1	2,44E-10	-1.579,911459	0,016143	10,1	3,76E-08
6a	-1.579,610874	0,000000	0,0	0,999999	-1.579,933976	0,000000	0,0	0,999999
6b	-1.579,589146	0,021728	13,6	1,01E-10	-1.579,915880	0,018096	11,4	4,75E-09
6c	-1.579,596579	0,014295	9,0	2,66E-07	-1.579,919779	0,014197	8,9	2,95E-07
6d	-1.579,596725	0,014149	8,9	3,10E-07	-1.579,919713	0,014263	9,0	2,75E-07
6e	-1.579,588816	0,022058	13,8	7,15E-11	-1.579,916017	0,017959	11,3	5,49E-09
7a	-1.540,302726	0,000000	0,0	0,496028	-1.540,616743	0,000000	0,0	0,519318
7b	-1.540,281946	0,020780	13,0	1,37E-10	-1.540,600248	0,016495	10,4	1,34E-08
7c	-1.540,302741	-0,000015	0,0	0,503971	-1.540,616670	0,000073	0,0	0,48068
7d	-1.540,281064	0,021662	13,6	5,39E-11	-1.540,599372	0,017371	10,9	5,31E-09
7e	-1.540,288118	0,014608	9,2	9,47E-08	-1.540,603453	0,013290	8,3	4,00E-07
7f	-1.540,288020	0,014706	9,2	8,54E-08	-1.540,604170	0,012573	7,9	8,56E-07
7g	-1.540,288314	0,014412	9,0	1,17E-07	-1.540,603370	0,013373	8,4	3,67E-07
7h	-1.540,279941	0,022785	14,3	1,64E-11	-1.540,599979	0,016764	10,5	1,01E-08
7i	-1.540,279795	0,022931	14,4	1,41E-11	-1.540,599146	0,017597	11,0	4,18E-09
7j	-1.540,279112	0,023614	14,8	6,82E-12	-1.540,600410	0,016333	10,2	1,60E-08
7k	-1.540,278824	0,023902	15,0	5,03E-12	-1.540,599367	0,017376	10,9	5,28E-09
7l	-1.540,277952	0,024774	15,5	2,00E-12	-1.540,595159	0,021584	13,5	6,13E-11
7m	-1.540,281873	0,020853	13,1	1,27E-10	-1.540,598901	0,017842	11,2	3,23E-09
8a	-1.540,305807	0,000000	0,0	0,999999	-1.540,631723	0,000000	0,0	0,999998
8b	-1.540,282199	0,023608	14,8	1,38E-11	-1540,603330	0,018305	11,5	3,80E-05
8c	-1.540,283991	0,021816	13,7	9,23E-11	-1540,603082	0,018310	11,5	3,79E-04
8d	-1.540,283680	0,022127	13,9	6,64E-11	-1540,603276	0,018588	11,7	2,82E-04
8e	-1.540,290885	0,014922	9,4	1,37E-07	-1540,606352	0,014012	8,8	3,59E-03
8f	-1.540,291332	0,014475	9,1	2,20E-07	-1.540,618017	0,013706	8,6	4,96E-02
8g	-1.540,291191	0,014616	9,2	1,89E-07	-1540,607047	0,013814	8,7	4,42E-02
8h	-1.540,291093	0,014714	9,2	1,71E-07	-1540,606429	0,013727	8,6	4,85E-02
8i	-1.540,283298	0,022509	14,1	4,43E-11	-1540,60098	0,019895	12,5	7,06E-05
9a	-4.051,502747	0,000000	0,0	0,999997	-4.054,204431	0,000000	0,0	0,999999
9b	-4.051,485004	0,017743	11,1	6,90E-09	-4.054,187790	0,016641	10,8	2,22E-08
9c	-4.051,490362	0,012385	7,8	2,01E-06	-4.054,188730	0,015701	10,2	6,00E-08
9d	-4.051,484213	0,018534	11,6	2,99E-09	-4.054,189973	0,014458	9,4	2,24E-07
9e	-4.051,489572	0,013175	8,3	8,71E-07	-4.054,191022	0,013409	8,7	6,80E-07
9f	-4.051,488867	0,013880	8,7	4,13E-07	-4.054,190736	0,013695	8,9	5,02E-07
9g	-4.051,480441	0,022306	14,0	5,49E-11	-4.054,186925	0,017506	11,3	8,87E-09
10a	-4.012,197754	0,000000	0,0	0,999986	-4.014,891170	0,000000	0,0	0,999997
10b	-4.012,180075	0,017679	11,1	7,38E-09	-4.014,875435	0,015735	10,2	5,79E-08
10c	-4.012,179627	0,018127	11,4	4,59E-09	-4.014,875248	0,015922	10,3	4,75E-08
10d	-4.012,179129	0,018625	11,7	2,71E-09	-4.014,872738	0,018432	11,9	3,33E-09
10e	-4.012,180004	0,017750	11,1	6,85E-09	-4.014,872727	0,018443	11,9	3,29E-09

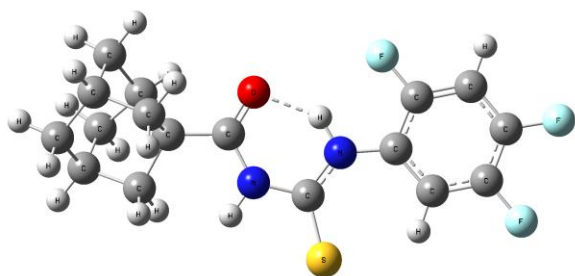
10f	-4.012,179296	0,018458	11,6	3,24E-09	-4.014,874500	0,016670	10,8	2,15E-08
10g	-4.012,177963	0,019791	12,4	7,88E-10	-4.014,874504	0,016666	10,8	2,16E-08
10h	-4.012,186289	0,011465	7,2	5,33E-06	-4.014,876536	0,014634	9,5	1,86E-07
10i	-4.012,185260	0,012494	7,8	1,79E-06	-4.014,875255	0,015915	10,3	4,78E-08
10j	-4.012,185496	0,012258	7,7	2,30E-06	-4.014,876141	0,015029	9,7	1,22E-07
10k	-4.012,185663	0,012091	7,6	2,74E-06	-4.014,878031	0,013139	8,5	9,05E-07
10l	-4.012,184130	0,013624	8,5	5,41E-07	-4.014,877237	0,013933	9,0	3,90E-07
10m	-4.012,184427	0,013327	8,4	7,41E-07	-4.014,877655	0,013515	8,8	6,07E-07
10n	-4.012,184436	0,013318	8,4	7,48E-07	-4.014,877380	0,013790	8,9	4,54E-07
10o	-4.012,175279	0,022475	14,1	4,59E-11	-4.014,874370	0,016800	10,9	1,87E-08



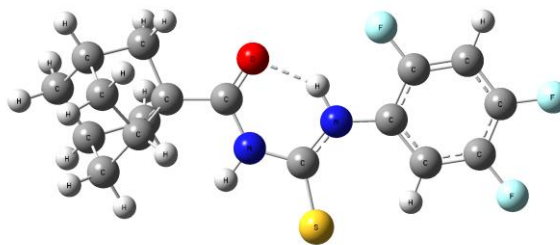
5a



6a



7a



7c

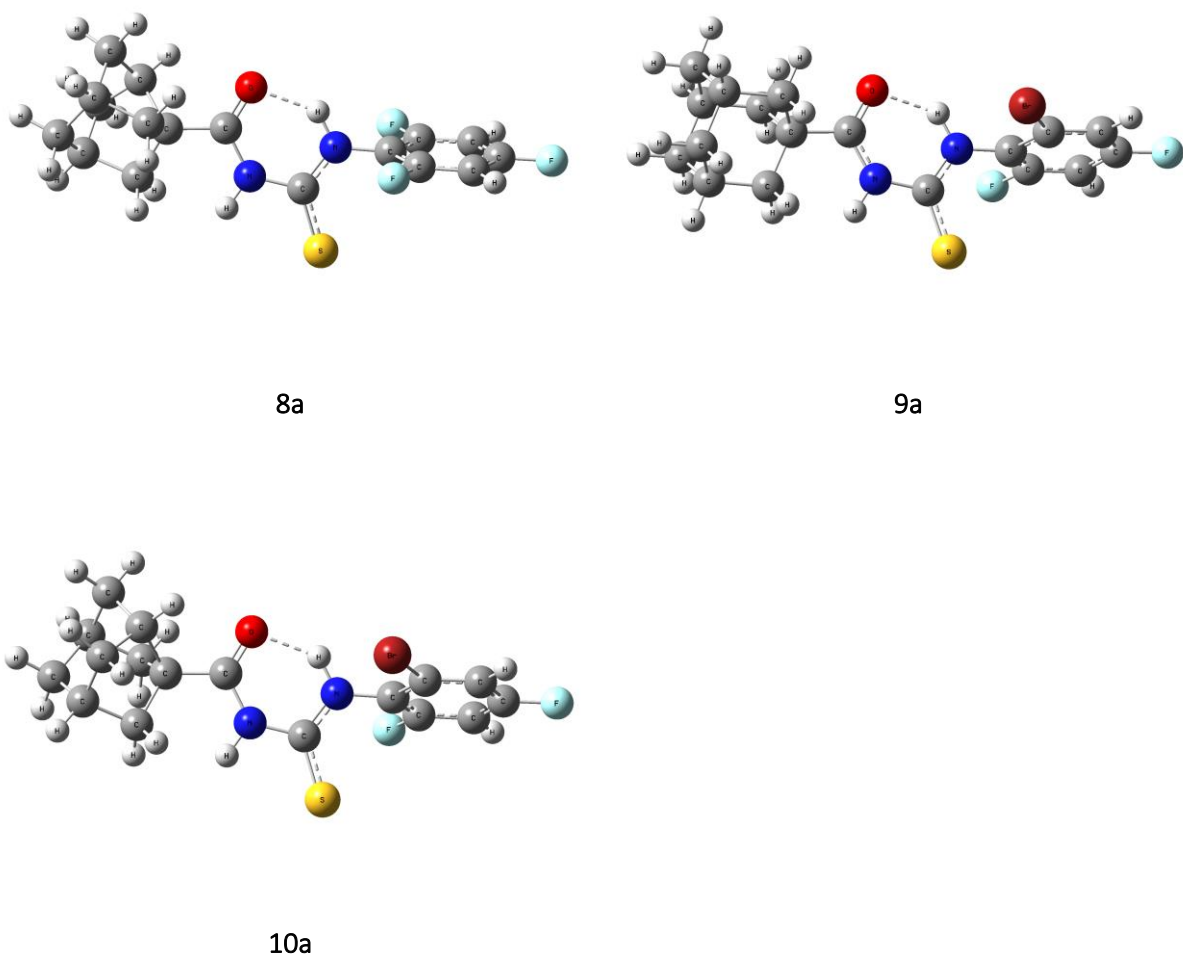


Figura 4.25. Modelos moleculares optimizados correspondientes a los mínimos globales para la serie de tioureas aromáticas (5) a (10), calculados en fase gaseosa usando el método B3LYP/6-31+g(d,p).

4.4. ANÁLISIS DE LAS ESTRUCTURAS CRISTALINAS

4.4.1 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea

La tiourea (5), $C_{18}H_{19}F_3N_2OS$, cristaliza en el sistema triclínico, según el grupo espacial $P\bar{1}(2)$, con 2 unidades por celda unidad. Los parámetros de la celda son: $a = 6,6576(4)$, $b = 9,7288(7)$ $c = 13,8143(11)$ Å, $\alpha = 90,372(6)^\circ$, $\beta = 92,344(6)^\circ$, $\gamma = 107,065^\circ$ y el volumen de la celda es 854.489 Å³. Como se muestra en la Figura 4.26a, las dos moléculas en la celda unidad se encuentran ubicadas en una posición simétricamente opuesta la una a la otra a través de un centro de inversión.

La estructura cristalina de esta molécula presenta varios enlaces de tipo enlace de hidrogeno (HB). Dos HB intramoleculares, uno entre el oxígeno del grupo carbonílico y el hidrogeno el grupo

tioamídico N-H...O=C con una distancia de enlace de 1,893 Å y otro entre el hidrógeno amídico y un hidrogeno del grupo adamantilo, N-H...H-C, de 2,0915 Å. Cuatro HB entre las unidades de la celda cristalina del tipo C-F...H-C, dos de 2,874 y dos de 2,922 Å. Además, cada molécula de la celda unidad presenta 7 HB con moléculas de las celdas contiguas distribuidos de la siguiente manera: dos HB entre el oxígeno del grupo carbonílico y un hidrogeno del fenilo C=O...H-C 2,556 Å, uno entre dos átomos de flúor F-F 2,828 (3) Å, dos entre un átomo de azufre y un hidrogeno del grupo adamantilo C=S...H-C 2,9481 Å y otros dos entre el azufre y el hidrógeno amídico C=S...H-N 2,9144 Å. Estos cuatro últimos contactos forman 3 motivos, dos idénticos $R_2^1(7)$ y un tercero $R_2^2(8)$, formando dímeros centrosimétricos. En la Figura 4.26b se pueden apreciar los 3 motivos formados por los HB, mientras que en la Figura 4.27 se encuentra la estructura cristalina de la molécula (5) con el etiquetado de sus átomos. En la Figura 4.28a se pueden apreciar los HB presentes en la estructura cristalina y en la Tabla 4.3 se encuentra los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno.

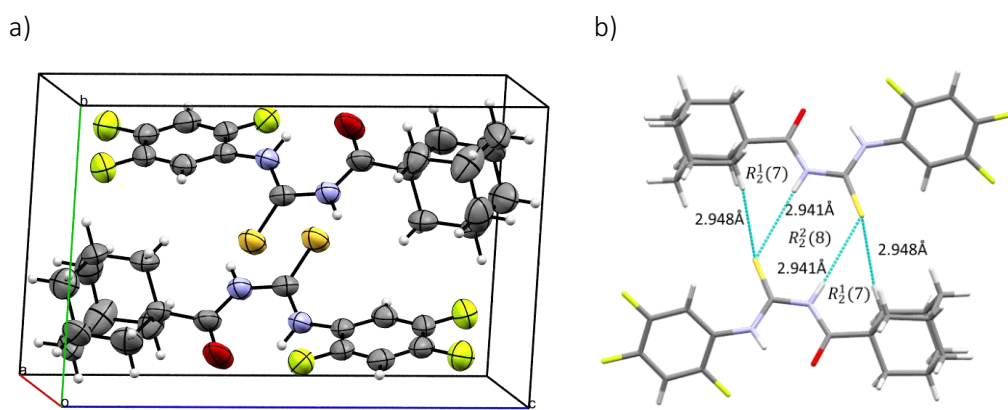


Figura 4.26. a) celda unidad de la estructura por difracción de rayos X de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (5). b) motivos $R_2^1(7)$ y $R_2^2(6)$.

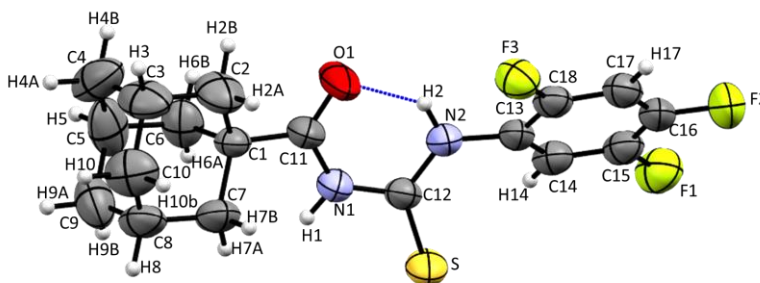


Figura 4.27. Etiquetado de átomos de la molécula 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (5)

Los parámetros geométricos alrededor del fragmento de tiourea se enlistan en la Tabla 4.4. El compuesto en el estado cristalino toma la conformación S como geometría de equilibrio, con los grupos carbonilo (C=O) y tiocarbonilo (S=O) opuestos. La conformación mencionada anteriormente está gobernada por una geometría cuasi-planar alrededor del fragmento C(O)NC(S)N. Los parámetros más relevantes alrededor de dicho fragmento que determinan la planaridad de la estructura son: los ángulos diedros O-C-N-C de 7,4(6)° y C-N-C-N de 6,6(5)°, y el enlace intramolecular N2-H2...O=C de 1,893 Å con un ángulo de 137,7°.

Tabla 4.4. Parámetros Geométricos alrededor del fragmento de 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (5).

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Tiourea 5	C1-C11	1,508(5)	1,5323
	C11-O1	1,223(4)	1,2317
	C11-N1	1,376(5)	1,3855
	C12-N1	1,387(4)	1,4070
	C12-N2	1,339(3)	1,3531
	C12-S	1,658(3)	1,6748
	C13-N2	1,408(4)	1,4037
	C1-C11-N1	117,6(3)	115,50
	O1-C11-N1	120,6(3)	121,55
	C11-N1-C12	129,1(3)	130,47
	N1-C12-N2	114,5(3)	113,83
	C12-N2-C13	128,3(3)	131,06
	S-C12-N1	119,3(2)	116,93
	S-C12-N2	126,2(2)	129,24
	C14-C13-N2	125,0(3)	126,62
	O1-C11-N1-C12	7,4(6)	-0,05
	C11-N1-C12-N2	-6,6(5)	0,05
	S-C12-N1-C11	172,3(3)	-179,95

4.4.2 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea

La tiourea (6), C₁₈H₁₉F₃N₂OS, cristaliza en el sistema monoclinico, según el grupo espacial P 21/n (14), con cuatro (4) unidades por celda unidad. Los parámetros de la celda son: $a = 7,3599(3)$, $b = 22,8719(10)$, $c = 10,2027(4)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 94.078(4)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$ y el volumen de la celda es de 1713,12 Å³. Las cuatro moléculas en la celda unidad se ubican en un arreglo de dos pares: dos moléculas se ubican en el centro de la celda dispuestas de forma paralela la una a la otra con sus grupos fenilo opuestos y con los grupos tiocarbonilo enfrentados, mientras que las otras dos moléculas se ubican en esquinas opuestas de la celda unidad con los grupos carbonilo orientados hacia el interior de la celda y los grupos tiocarbonilo hacia afuera de la celda, tal y como se observa en la Figura 4.29. En la

Figura 4.30 se puede observar la estructura cristalina de la molécula **(6)** con el etiquetado de sus átomos.

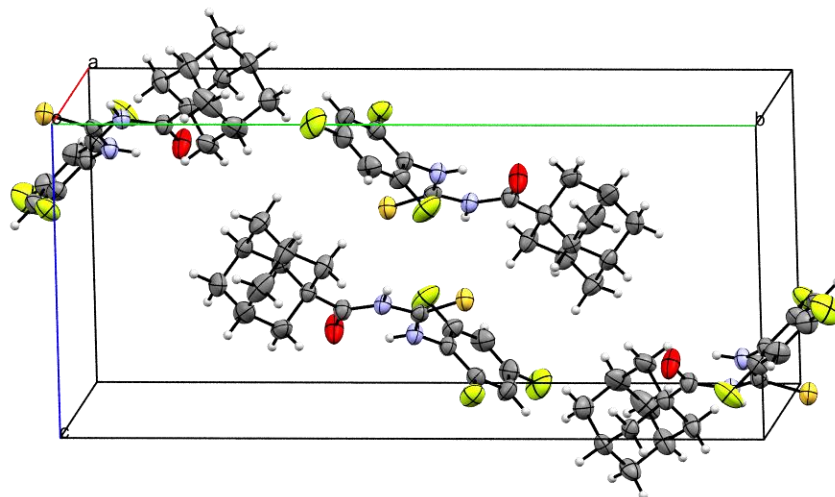


Figura 4.29. Celda unidad de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (**6**).

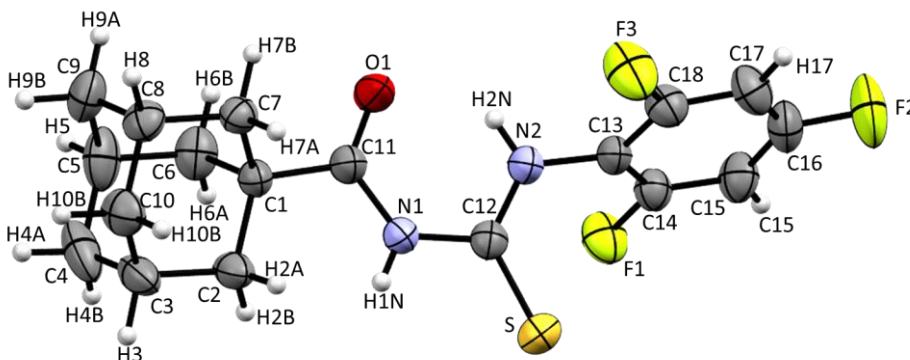


Figura 4.30. Estructura cristalina de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (**6**) con etiquetado de átomos.

La estructura cristalina **(6)** presenta varios HB. Un enlace intramolecular se forma entre el grupo carbonilo y el hidrógeno de la tiourea $N-H \cdots O=C$ de $1,93(2)$ Å, el cual forma el pseudo-anillo de 6 miembros característico de las estructuras 1-(acil)-tioureas. Se observa un segundo enlace HB intramolecular de tipo $H \cdots H$, entre el hidrógeno de la amida y un hidrógeno perteneciente al grupo adamantilo. Las unidades que conforman la celda unidad no presentan interacciones entre ellas, sino entre unidades de las celdas contiguas. De este modo, un HB del tipo $C-F \cdots H$ de $2,70(2)$ Å ocurre entre un átomo de flúor y un hidrógeno aromático, dos con un mismo átomo de flúor y dos átomos de hidrógeno del grupo adamantilo un HB $C-F \cdots H$ de $2,66(2)$ y el otro de $2,83(3)$ Å, otros dos, el primero entre el átomo de flúor faltante y el hidrógeno amídico con una distancia de $2,92(2)$ Å y el segundo

con un átomo de flúor y otro átomo de hidrogeno proveniente del grupo adamantilo. Adicionalmente, la estructura cristalina presenta otras interacciones entre el átomo de azufre y un átomo de hidrogeno del grupo adamantilo $C=S \cdots H$ 2,95(2) Å y otras dos interacciones $C-H \cdots H$ de 2,39(3) Å. En la Figura 4.31 se muestran los HB presentes en la unidad cristalina y en la Figura 4.3.2a se presentan las interacciones que involucra los átomos del anillo aromático.

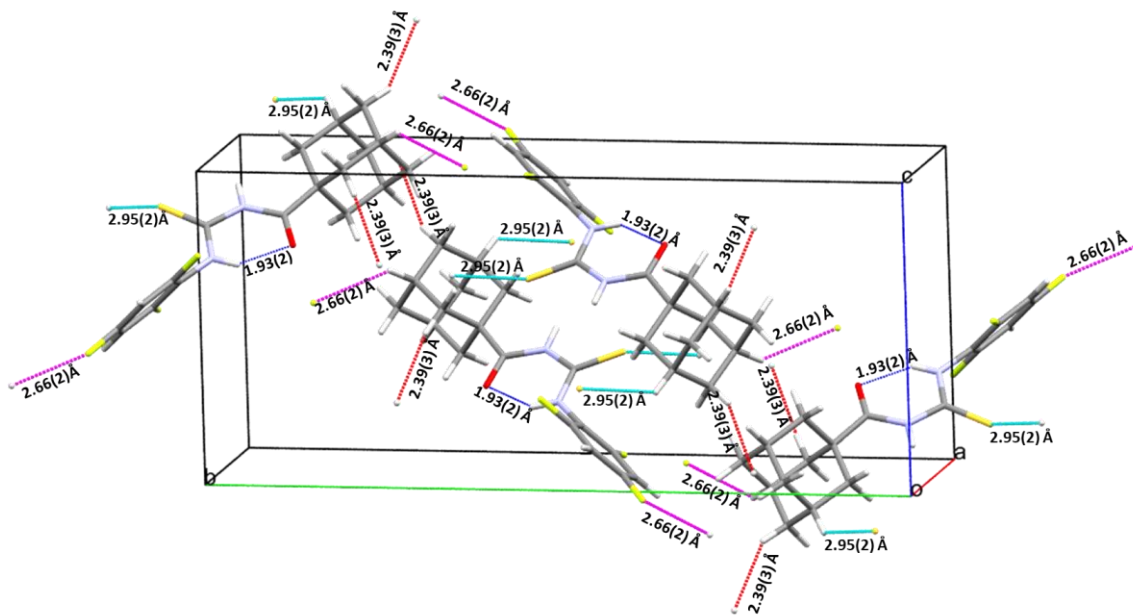
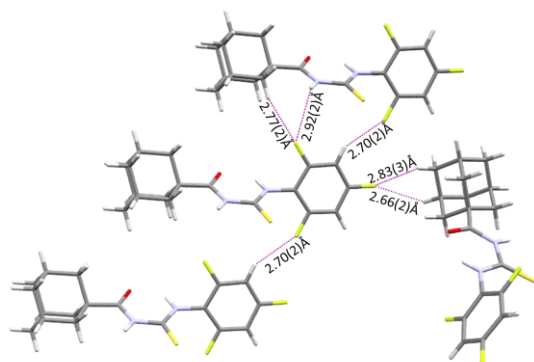


Figura 4.3. Contactos intra e intermoleculares de la estructura cristalina de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (6). Azul interacciones intramoleculares $C=O \cdots H-N$; magenta $F \cdots H$; agua marina $S \cdots H$, Rojo $H \cdots H$

a



b

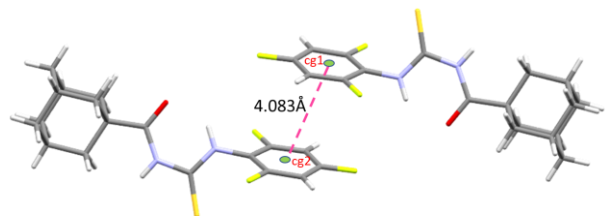


Figura 4.32. a) Interacciones HB $F \cdots H$ alrededor del anillo aromático. b) Interacción $\pi \cdots \pi$ $cg1 \cdots cg2$ stacking de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (6)

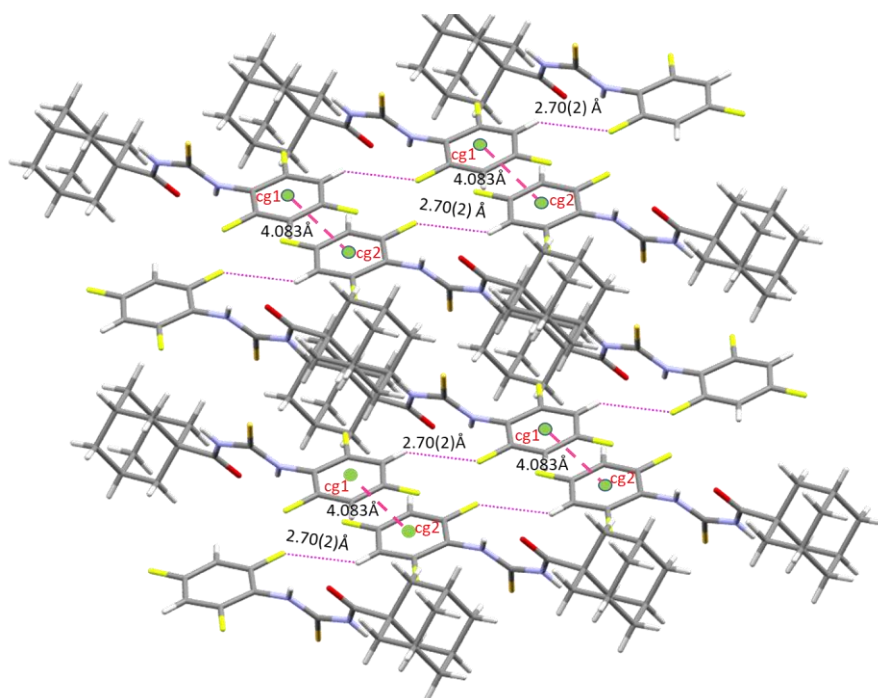


Figura 4.33. Interacción de apilamiento $\pi\cdots\pi$ $cg1\cdots cg2$ en la red cristalina de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (**6**).

Se observa igualmente una interacción de apilamiento $\pi\cdots\pi$ de 4,083Å a lo largo del eje cristalográfico a , entre los grupos fenilo de dos unidades de celdas contiguas. La cadena de los grupos fenilo a lo largo del eje a están unidos por un HB entre un átomo de flúor de una molécula y un átomo de hidrógeno de la molécula vecina enlace C-F \cdots H. Tanto en la parte superior como inferior a los grupos apilados se ubican los grupos adamantilo, tal como se muestra en la Figura 4.32b y Figura 4.33.

En la Tabla 4.5 se enlistan las distancias y ángulos que caracterizan las interacciones intra- e intermoleculares del compuesto (**6**) y en la Tabla 4.6 se muestran los parámetros geométricos alrededor del fragmento de tiourea. La geometría de la estructura cristalina (**6**) alrededor del fragmento C(O)NC(S)N es cercana a la planaridad y adopta la conformación S, con los grupos tiocarbonilo y carbonilo opuestos. Los principales parámetros geométricos del fragmento tiourea de acilo son: el enlace fuerte intramolecular N-H \cdots O=C con una distancia de 1,93(2) y un ángulo de 99,8(7) °, los dos ángulos diedros O-C-N-C y C-N-C-N con valores de 7,6(3) y -6,1(3)°, respectivamente.

Tabla 4.5. Parámetros geométricos (Å y °) de las interacciones intra- e intermoleculares para el 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (6).

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠ (D-H...A)
Tiourea 6	N2-H2N...O1 ⁱ	0,85(3)	1,93(2)	2,613(3)	136(2)
	N1-H1N...H2A ⁱⁱ	0,82(2)	2,17(3)	2,69(2)	120(2)
	C17-H17...F1 ⁱⁱⁱ	0,92(2)	2,70(2)	3,470(2)	142(2)
	C8-H8...F2 ^{iv}	1,01(2)	2,66(2)	3,406(3)	131(2)
	C9-H9A...F2 ^{iv}	1,00(3)	2,83(3)	3,303(3)	109(2)
	C2-H2B...F3 ^v	0,96(2)	2,77(2)	3,652(3)	153(2)
	N1-H1N...F3 ^v	0,82(2)	2,92(2)	3,196(2)	102(2)
	C12-S...H3 ^{vi}	1,652(2)	2,95(2)	4,31(2)	136,7(4)
	C7-H7B...H10A ^{vii}	1,02(2)	2,39(3)	3,35(2)	155(2)
	Cg1...Cg2	NA	NA	4,083	NA

Códigos de simetría para la tiourea 6: (i) x,y,z; (iii) 1+x,y,x; (iv) 1,5-x,-1/2+y,1,5-z; (v) -1+x,y,z; (vi) -x,1-y,1-z; (vii) 1/2+x,1/2-y,1/2+z.

Tabla 4.6. Parámetros Geométricos alrededor del fragmento C(O)NC(S)N del compuesto 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trifluorofenil) tiourea (6).

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Tiourea 6	C1-C11	1,519(3)	1,533
	C11-O1	1,223(3)	1,234
	C11-N1	1,368(3)	1,382
	C12-N1	1,393(3)	1,404
	C12-N2	1,336(2)	1,352
	C12-S	1,652(2)	1,669
	C13-N2	1,412(3)	1,415
	C1-C11-N1	117,5(2)	117,2
	O1-C11-N1	121,2(2)	121,9
	C11-N1-C12	129,3(2)	129,5
	N1-C12-N2	114,7(2)	114,8
	C12-N2-C13	123,9(2)	123,2
	S-C12-N1	119,5(1)	119,1
	S-C12-N2	125,8(1)	126,1
	C14-C13-N2	123,3(2)	121,6
	O1-C11-N1-C12	7,6(3)	0,1
	C11-N1-C12-N2	-6,1(3)	-0,4
	N1-C12-N2-H2N	5(2)	0,8
S-C12-N1-C11	174,1(2)	179,5	
S-C12-N2-C13	-0,8(3)	0,05	

4.4.3 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea

La estructura cristalina de la tiourea de acilo (**7**), de fórmula $C_{17}H_{17}F_3OS$, cristalizó en el sistema monoclinico, según el grupo espacial P 21/n (14), con cuatro unidades por celda unidad. Los parámetros de la celda son $a = 14,7297(13)$, $b = 10,4149(10)$ y $c = 11,2506(10)\text{Å}$, $\alpha = 90$, $\beta = 109.070(10)$ y $\gamma = 90^\circ$ y el volumen de celda $1631,22 \text{Å}^3$. Las cuatro unidades están ubicadas en la celda unidad de la siguiente manera: dos unidades se encuentran diagonalmente opuestas en las esquinas de la celda y dos unidades se encuentran ubicadas en el centro de la celda enfrentadas con los grupos carbonilo hacia el interior y los grupos tiocarbonilo hacia afuera de la celda. En la Figura 4.34a se muestra la celda unidad de (**7**) y en la Figura 4.34b el etiquetado de átomos de la estructura cristalina.

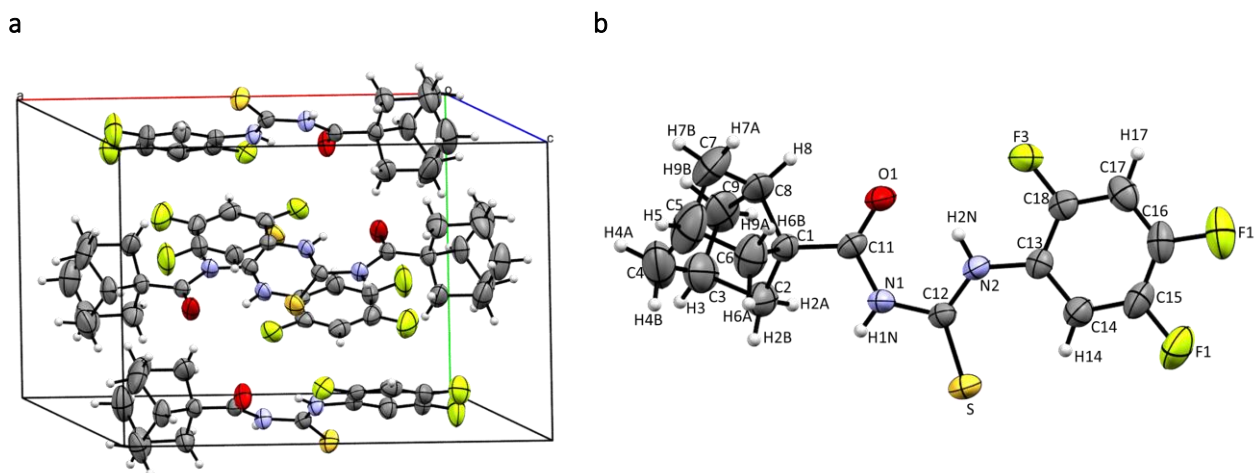


Figura 4.34. a) Celda unidad de la estructura cristalina de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (**7**). b) Etiquetado de átomos de la estructura cristalina **7**.

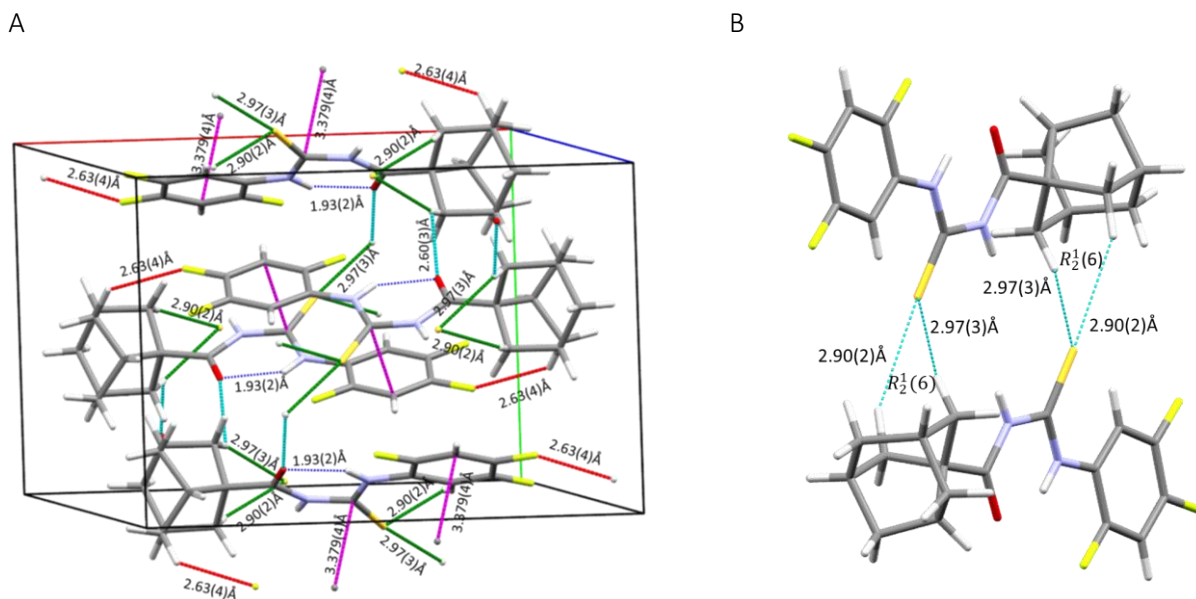


Figura 4.35. a. Contactos intra e intermoleculares de la estructura cristalina de 1-(noradamantano-3-carbonyl)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (7), azul interacciones intramoleculares C=O...H-N; magenta C_{Ar}...C; rojo F...H; verde S...H; agua marina O...H. b. Representación de los motivos $R_2^1(6)$.

La estructura presenta un enlace de hidrógeno intramolecular N-H...O=C (1,93(2)Å) que forma un pseudo-anillo de seis miembros en el fragmento central de la tiourea C(O)NC(S)N. Se forma un dímero entre las dos unidades que se encuentran en el centro de la celda unidad, mientras que las dos unidades de las esquinas forman dímeros con las unidades de las esquinas de la celda unidad contigua. Estos dímeros están conectados por varios contactos de HB. Un HB C-F...H (2,63(4)Å), el cual comprende un átomo de F y un átomo de hidrógeno del anillo de noradamantilo. Un HB C...C (3,379(4)Å) se forman entre un carbono aromático y el carbono tiocarbónico. Además, hay otros contactos, uno HB entre el oxígeno del grupo carbonilo y un hidrógeno del anillo de noradamantilo C=O...H (2,60(3)Å), dos contactos que involucran el mismo átomo de azufre y dos átomos de hidrógeno C=S...H de 2,90(2) y 2,97(3)Å, formando un motivo $R_2^1(6)$. Los contactos mencionados anteriormente se encuentran en la Figura 4.35a y el motivo $R_2^1(6)$ en la Figura 4.35b. En la tabla 4.7 se detallan los valores de distancias y ángulos de las interacciones de hidrógeno.

Tabla 4.7. Geometría de los enlaces de hidrógeno para la 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (7).

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (D-H...A)
	N2-H2N...O1 ⁱ	0,83(2)	1,93(2)	2,625(2)	142(2)
	C9H9A...F2 ⁱⁱ	1,04(3)	2,63(4)	3,472(4)	138(2)
	C2-H2B...S ⁱⁱⁱ	1,05(2)	2,90(2)	3,863(3)	152(2)
	C6-H6A...S ⁱⁱⁱ	1,09(3)	2,97(3)	3,974(3)	153(2)
Tiourea 7	C6-H6A...O1 ^{iv}	1,09(3)	2,60(3)	3,317(4)	123(2)
	C17...C18	NA	3,379(4)	NA	NA

Códigos de simetría para la tiourea 7: (i) x, y, z ; (ii) $1-x, 1-y, 1-z$; (iii) $1-x, 1-y, 1-z$; (iv) $x, 1, 5-y, 1/2+z$; (v) $-1x, 1-y, 1-z$.

El crecimiento de la red cristalina en los ejes a y b forma cadenas ondulatorias verticales, separadas por ubicación de dos moléculas que se encuentran en el plano horizontal formando una especie de caja, tal y como se puede observar en la Figura 4.36.

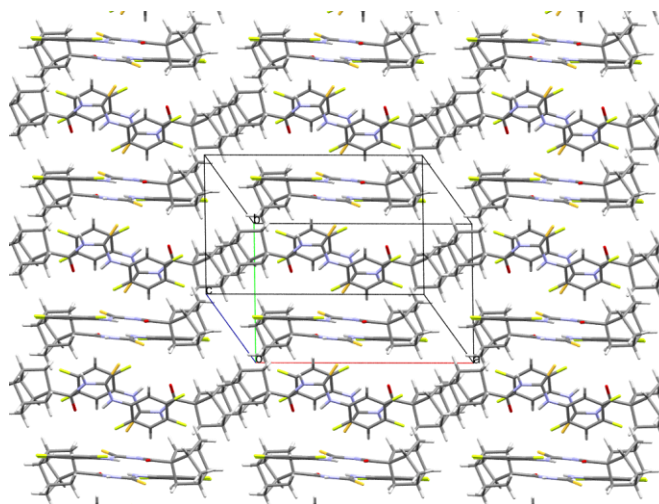


Figura 4.36. Crecimiento de la red cristalina de tiourea 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (7) en los ejes a y b .

Como en los casos anteriores, la estructura molecular de la tiourea (7) en el estado cristalino adoptada la configuración S alrededor del fragmento central de tiourea $-C(O)NC(S)N-$, presentando el pseudo-anillo formado por un fuerte HB del tipo $N-H\cdots O=C$ ($1,93(2)\text{\AA}$ y $97,9(6)^\circ$) y la tendencia a la planaridad del fragmento se evidencia por los ángulos diedros $O-C-N-C$ ($0,3(4)^\circ$) y $C-N-C-N$ ($6,6(3)^\circ$). Los parámetros geométricos del fragmento central de la estructura cristalina se detallan en la Tabla 4.8.

Tabla 4.8. Parámetros Geométricos alrededor del fragmento de tiourea para la estructura cristalina de 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil) tiourea (7).

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Tiourea 7	C1-C11	1,495(3)	1,515
	C11-O1	1,219(3)	1,234
	C11-N1	1,379(3)	1,389
	C12-N1	1,388(3)	1,409
	C12-N2	1,334(3)	1,351
	C12-S	1,658(2)	1,674
	C13-N2	1,409(4)	1,401
	C1-C11-N1	115,6(2)	116,2
	O1-C11-N1	120,7(2)	121,8
	C11-N1-C12	130,1(2)	130,2
	N1-C12-N2	114,2(2)	113,7
	C12-N2-C13	130,8(2)	131,0
	S-C12-N1	118,1(2)	116,9
	S-C12-N2	127,7(2)	129,3
	C14-C13-N2	116,2(2)	126,6
	O1-C11-N1-C12	0,3(4)	0,3
	C11-N1-C12-N2	5,9(7)	-0,3
	S-C12-N1-C11	-172,1(2)	179,7
	S-C12-N2-C13	-0,1(4)	0,1

4.4.4 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil) tiourea

La tiourea (**9**), de fórmula molecular $C_{18}H_{19}BrN_2OS$, cristalizó en el sistema monoclinico, según el grupo espacial $P2/c$, con cuatro unidades por celda unidad. Los parámetros de la celda son: $a = 14,0977(5)$, $b = 6,9463(3)$ y $c = 18,0077(10)\text{Å}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$ y $\beta = 91,963(4)^\circ$ y el volumen de la celda $1762,40(14)\text{Å}^3$. Las cuatro unidades se agrupan en la celda unidad ordenadas en fila. Una unidad diagonal a la otra formando dos dímeros unidos por HB $N2-H2\cdots O1$ ($2,50(3)\text{Å}$). Las dos unidades que conforman el dímero orienta los grupos adamantilo y fenilo mutuamente opuestos y los grupos carbonilo hacia el centro del dímero como se muestra en la Figura 4.37. En la Figura 4.38 se presenta la estructura cristalina con el etiquetado de los átomos. Las moléculas de tiourea (**9**), al igual que las tioureas anteriores, presenta una interacción intramolecular que favorece la formación de un pseudo-anillo de 6 miembros entre el $C=O$ del grupo amida y el $N-H$ de la tiourea $N-H\cdots O=C$ ($2,640(4)\text{Å}$). En la estructura cristalina se observan otros cuatro HB, uno dos iguales $C-H\cdots F$ ($2,39(3)\text{Å}$) y otros dos iguales $C-H\cdots S$ ($2,95(3)\text{Å}$), como se aprecia en la Figura 4.39a y la geometría de los HB se encuentran en la Tabla 4.9. La red cristalina a lo largo de los ejes cristalográficos a y c muestra la presencia de filas ordenadas verticales, donde las moléculas de una fila se ordenan con la misma orientación mientras que las moléculas de la fila contigua se ubican con la orientación inversa a la de la fila vecina, tal y como se observa en la Figura 4.39b.

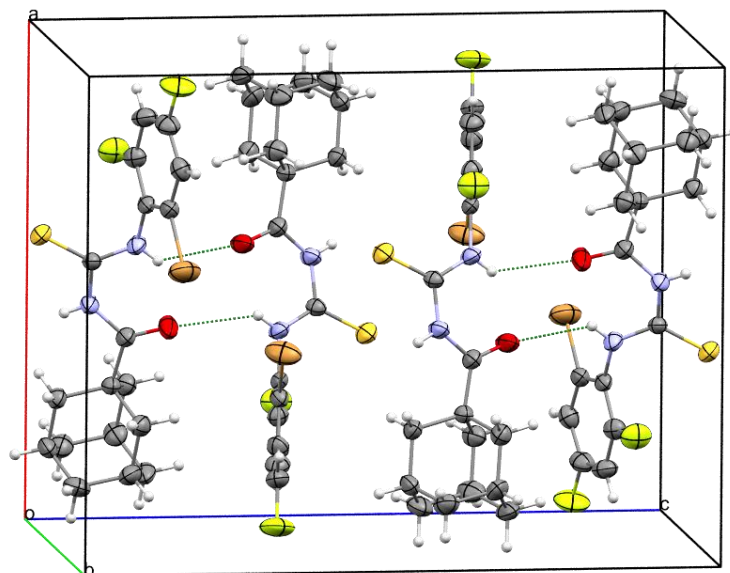


Figura 4.37. Celda unidad de la estructura cristalina de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (9) y sus dímeros.

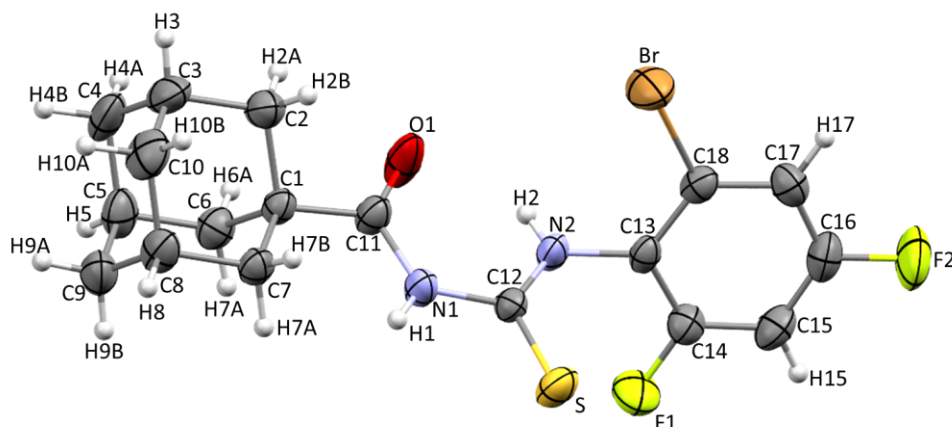


Figura 4.38. Estructura cristalina de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (9) con el etiquetado de átomos.

La estructura molecular del compuesto (9) en el cristal, tal como las anteriores, adopta la conformación *S* en el fragmento central de tiourea con la presencia del enlace intramolecular nombrado anteriormente N-H...O 2,50(3)Å y 138(3)°, como se ha mencionado este fragmento tiene una conformación cercana a la planar, la cual, se puede evidenciar con el valor de ángulos de torción O-C-N-C (12,0(5)°) y C-N-C-N (174,1(3)°). Los parámetros geométricos alrededor del fragmento de tiourea se encuentran en la Tabla 4.10.

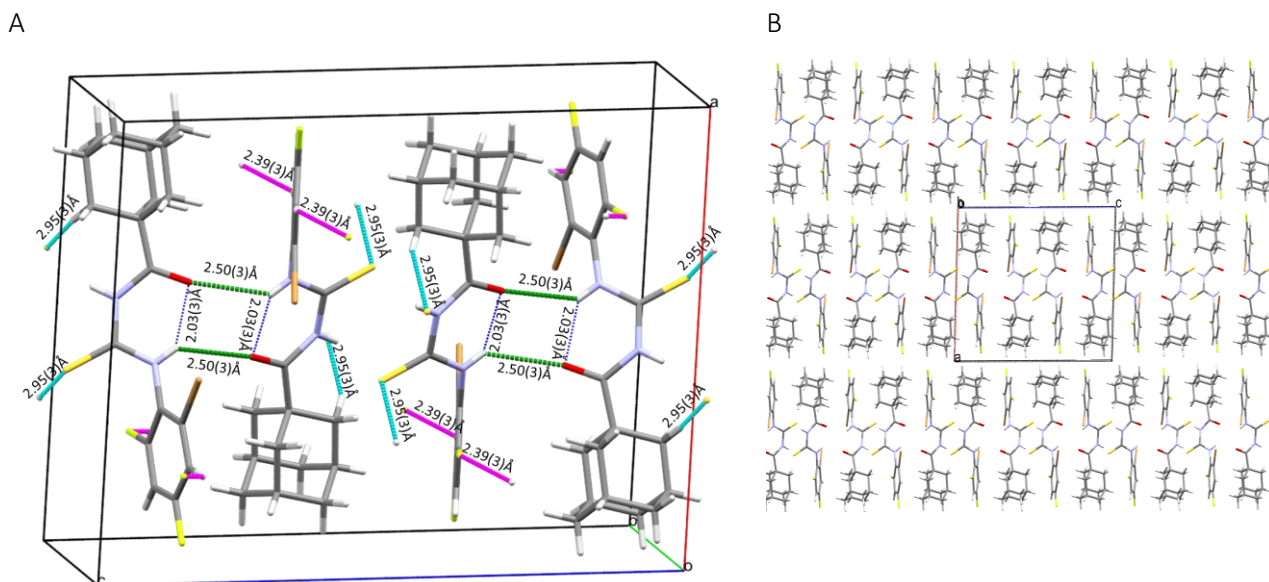


Figura 4.39. a) Contactos intra e intermoleculares en la estructura cristalina de 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea, azul interacciones intramoleculares C=O...H-N; magenta C-F...H; agua marina C=S...H; verde C-O...H. b) Crecimiento de la red cristalina en los ejes a y c.

Tabla 4.9. Geometría de los enlaces de hidrógeno para el 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea.

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (D-H...A)
Tiourea 9	N2-H2...O1 ⁱ	0,76(3)	2,03(3)	2,640(4)	138(3)
	N2-H2...O1 ⁱⁱ	0,76(3)	2,50(3)	3,084(4)	135(3)
	C7-H7A...S ⁱⁱⁱ	0,96(3)	2,95(3)	3,866(4)	159(2)
	C17-H17...F1 ^{iv}	0,93(3)	2,39(3)	3,136(5)	137(3)

Códigos de simetría para la tiourea 9: (i) x,y,z; (ii) 1-x,y,1,5-z; (iii) 1-x,2-y,1-z; (iv) x,-1+y,z.

Tabla 4.10. Parámetros Geométricos alrededor del fragmento de tiourea para la estructura cristalina de 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (9).

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Tiourea 9	C1-C11	1,523(4)	1,532
	C11-O1	1,216(4)	1,234
	C11-N1	1,367(5)	1,382
	C12-N1	1,393(4)	1,405
	C12-N2	1,326(4)	1,351
	C12-S	1,656(3)	1,668
	C13-N2	1,413(4)	1,413
	C1-C11-N1	117,6(3)	117,3

O1-C11-N1	121,2(3)	121,9
C11-N1-C12	129,1(3)	129,4
N1-C12-N2	115,4(3)	114,5
C12-N2-C13	118(2)	124,0
S-C12-N1	119,2(2)	119,1
S-C12-N2	125,4(2)	126,4
N2-C13-C14	123,5(3)	120,7
O1-C11-N1-C12	12,0(5)	-1,1
C11-N1-C12-N2	-13,6(5)	-1,4
S-C12-N1-C11	166,4(3)	178,6
S-C12-N2-C13	-5,9(5)	-1,4

4.4.5 1-(Noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea

La tiourea de acilo (**10**), con fórmula molecular $C_{17}H_{17}BrF_2N_2OS$, cristalizó en el sistema triclinico, según el grupo espacial P -1, con dos moléculas por celda unidad. Los parámetros de la celda son: $a = 7,0221(4)$, $b = 11,3675(7)$ y $c = 11,6582(8)\text{Å}$, $\alpha = 76,509(6)^\circ$, $\beta = 75,304(5)^\circ$ y $\gamma = 7,5715(5)^\circ$ y el volumen de la celda es $857,739 \text{Å}^3$. Las dos unidades se ubican en la celda de forma diametralmente opuesta entre sí. En la Figura 4.40 se muestra la celda unidad y el etiquetado de los átomos de la estructura cristalina del compuesto (**10**).

En la Figura 4.41a se muestran las interacciones que presenta la estructura cristalina de la molécula (**10**), mientras que en la Figura 4.41b se puede observar el crecimiento de la red cristalina en los ejes b y c , adoptando forma de pequeños panales de abejas ubicados en filas horizontales y verticales. Las dos unidades moleculares en la celda unidad presentan una interacción C-Br $\cdots\pi$ entre el centroide del anillo aromático y el átomo de Br de la molécula vecina $cg1\cdots Br$ ($3,715\text{Å}$) y una interacción C=O $\cdots H$ ($2,748\text{Å}$). Así mismo se observa un HB intramolecular N-H $\cdots O=C$ ($1,900\text{Å}$), en el fragmento central de tiourea; dos HB C-H $\cdots F$ de $2,597$ y $2,656\text{Å}$ formando un anillo $R_2^1(6)$ (Figura 4.42), dos interacciones C=S $\cdots H$ de $2,972$ y $2,975\text{Å}$, una interacción C-H $\cdots C_{Ar}$ $2,897\text{Å}$ y una interacción Br $\cdots Br$ $3,695(1)\text{Å}$.

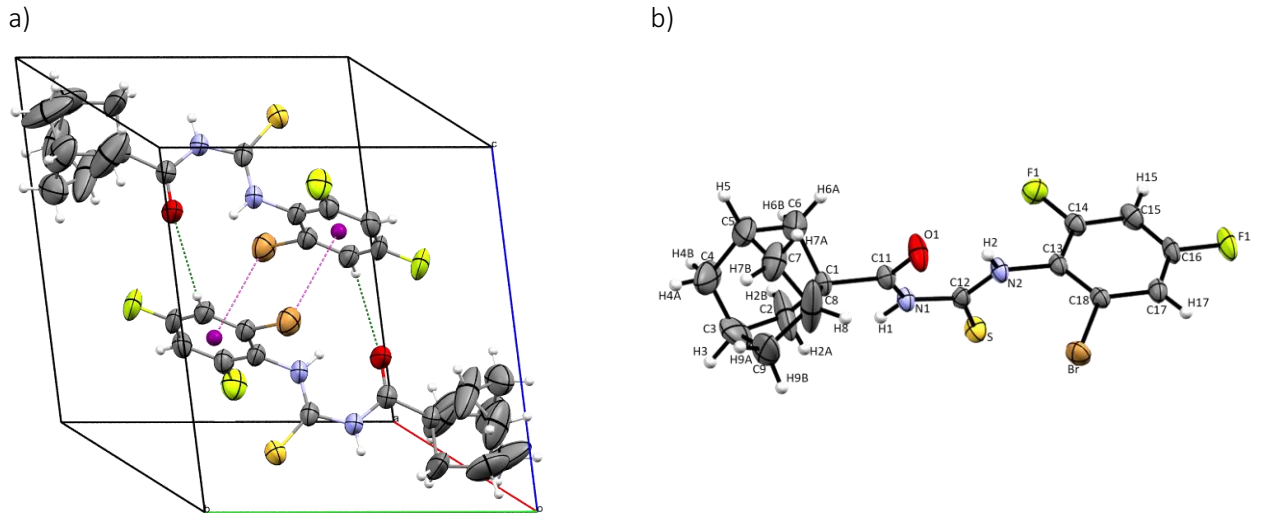


Figura 4.40. a) celda unidad con los contactos presentes entre las dos unidades que forman la celda unidad. b). Estructura cristalina de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (10), con el etiquetado de sus átomos.

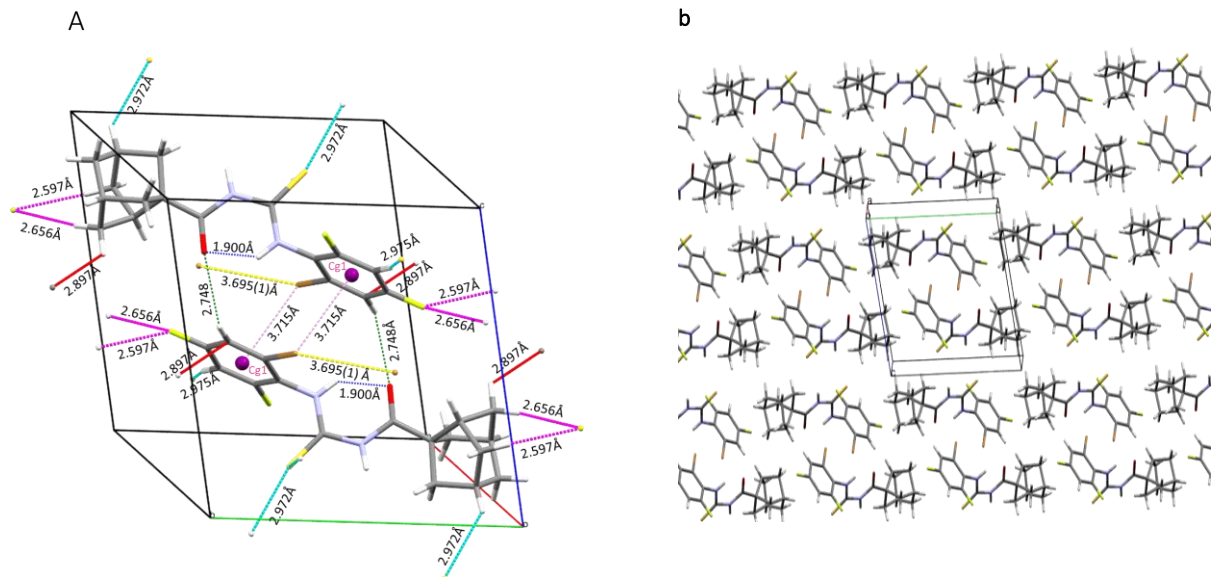


Figura 4.41. a.) Interacciones tipo HB presentes en la unidad cristalina de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (10). b). Crecimiento de la red cristalina en los b y c.

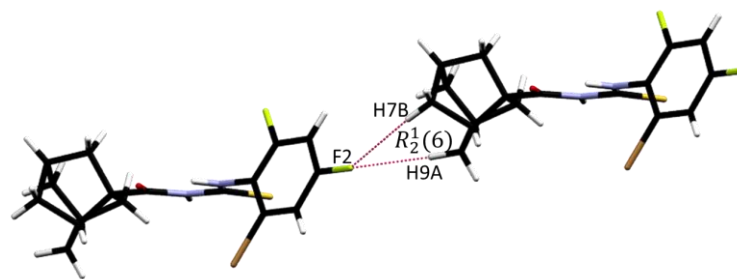


Figura 4.42. Anillo $R_2^1(6)$ que forma la estructura cristalina de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (10).

En la Tabla 4.11 se presenta la geometría de los enlaces de hidrógeno y en la Tabla 4.12 los parámetros geométricos alrededor del fragmento de tiourea que determinan la cuasi-planaridad de la estructura en el cristal. Esta planaridad se manifiesta con la formación de un pseudoanillo de 6 miembros en el fragmento de tiourea y la adopción de la conformación S, los ángulos diedros más importantes para determinar el grado de planaridad del fragmento son O-C-N-C (-2(1)°) y C-N-C-N (-0,4(8)°).

Tabla 4.11. Geometría de los enlaces de hidrógeno para el 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (10).

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(D-H...A)
Tiourea 10	N2-H2...O1 ⁱ	0,860	1,900	2,591(7)	136,4
	C17-H17...O1 ⁱⁱ	0,931	2,748	3,229(9)	113,1
	C7-H7B...F2 ⁱⁱⁱ	0,97	2,656	3,62(1)	172,3
	C9-H9A...F2 ⁱⁱⁱ	0,97	2,597	3,57(1)	177,2
	C3-H3...S ^{iv}	0,98	2,972	3,78(1)	140,4
	C15-H15...S ^v	0,930	2,975	3,820(6)	151,8
	C7-H7A...C17 ^{vi}	0,97	2,897	3,53(1)	123,5
	C18-Br...Br ^{vii}	1,884(5)	3,695(1)	5,270(6)	139,4(2)
Cg1...Br ^{viii}	NA	3,715	NA	88,40	

Códigos de simetría para la tiourea 10: (i) x,y,z; (ii) 1-x,1-y,1-z; (iii) 1+x,1+y,z; (iv) 2-x,1-y,2-z; (v) -1+x,y,z; (vi) x,1+y,z; (vii) 2-x,1-y,1-z; 1-x,1-y,1-z; (viii) 1-x,1-y,1-z.

Tabla 4.12. Parámetros Geométricos alrededor del fragmento de tiourea para la estructura cristalina de 1-(noradamantano-3-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (10).

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Tiourea 10	C1-C11	1,50(1)	1,515
	C11-O1	1,224(9)	1,234
	C11-N1	1,361(7)	1,384
	C12-N1	1,399(8)	1,404
	C12-N2	1,336(8)	1,352
	C12-S	1,648(5)	1,668
	N1-H1	0,861	1,011
	N2-H2	0,860	1,028
	C13-N2	1,421(9)	1,413
	C1-C11-N1	117,1(5)	116,3
	O1-C11-N1	121,3(6)	122,1
	C11-N1-C12	128,9(5)	129,5
	N1-C12-N2	114,4(5)	114,4

C12-N2-C13	123,0(5)	124,0
S-C12-N1	120,3(4)	119,2
S-C12-N2	125,4(4)	126,4
O1-C11-N1-C12	-2(1)	-0,6
C11-N1-C12-N2	-0,4(8)	-2,4
S-C12-N1-C11	178,5(5)	177,4
S-C12-N2-C13	-0,4(8)	-1,9

4.5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las moléculas descritas en este capítulo presentan particularidades importantes que se evidencian a través de la elucidación de sus estructuras por difracción de rayos X de monocristal y que se ven reflejadas tanto en el estudio vibracional como en el estudio de los espectros de RMN.

La principal característica que se encuentra en todas las estructuras cristalinas de este grupo de tioureas es la adopción de la conformación *S*, estabilizada por la formación del enlace intramolecular N-H...O=C que conduce a la formación de un anillo de 6 miembros y la resonancia que se presenta a través de fragmento central de la tiourea de acilo [1, 7, 8]. La presencia del enlace intramolecular se evidencia en los espectros vibracionales por el corrimiento de las bandas vibracionales de los dos grupos comprometidos N-H y C=O hacia menores frecuencias, en el caso particular del grupo de tioureas de acilo estudiadas en este capítulo se observa que la menor distancia del enlace intramolecular que se presenta en la tiourea (**5**) de 1,893 Å, también presenta un corrimiento mayor hacia rojo de la banda N-H, aunque este efecto también se debe el entorno electrónico, en este caso a la influencia del aporte de densidad electrónica del anillo fenilo hacía el fragmento C(O)-NH-C(S)NH de la tiourea. Asimismo, se ven afectadas las intensidades y ensanchamientos característicos de los modos vibracionales del fragmento C(O)-NH-C(S)NH [9], como se puede observar en los espectros vibracionales las bandas correspondientes a los modos vibracionales ν (N-H) y δ (N-H) (Figura 4.43).

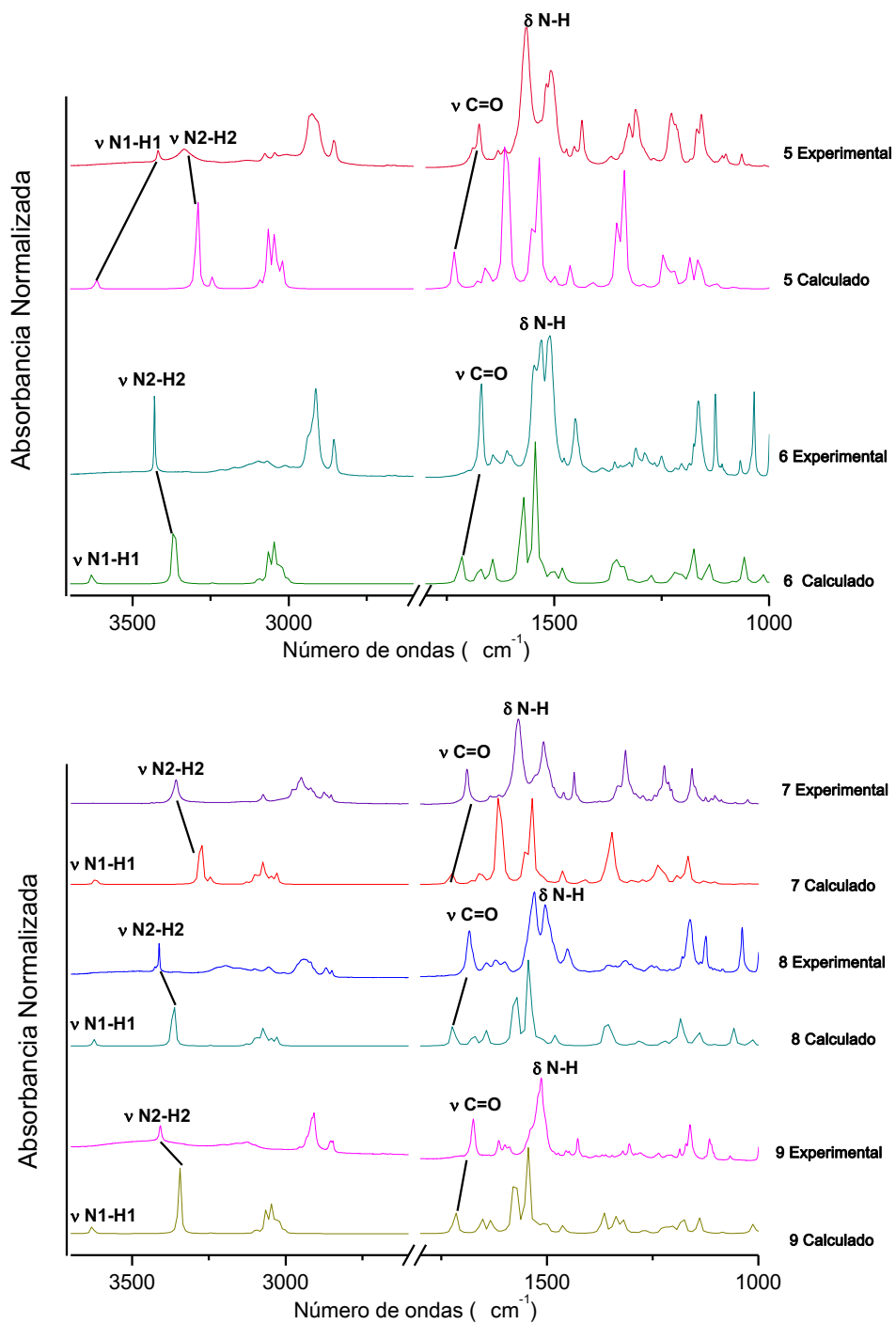


Figura 4.43. Espectro infrarrojo Calculado (B3LYP/6-31+g(d,p)) y experimental

Las señales de los protones de los grupos amida y tioamida y las señales de los carbonos tiocarbonilo y carbonilo en los espectros de RMN aparecen a mayores desplazamientos, influenciado por la fuerte deslocalización electrónica en dicho fragmento [10-12]. Por ejemplo, se observa que el

mayor desplazamiento del protón N-H tioamídico hacia campos bajos se presenta en las moléculas **(5)** y **(7)** a $\delta = 12,76$ y $12,77$ ppm respectivamente, a la vez presentan el mayor corrimiento hacia el rojo de la banda del modo vibracional ν (N-H) a 3330 y 3349 cm^{-1} para **(5)** y **(7)** respectivamente; mientras que el carbono tiocarbonílico experimenta el menor desplazamiento a campos bajos $\delta=179,07$ y $178,8$ ppm para **(5)** y **(7)**, respectivamente).

Es sabido que la presencia de interacciones fuertes intramoleculares afecta las propiedades conformacionales de las moléculas, muchas veces determinando la forma más estable entre varias conformaciones posibles. En el caso de las tioureas de acilo monosustituidas la presencia del enlace intramolecular N-H \cdots O=C característico de estos compuestos hace que los grupos C=O y C=S adopten una orientación opuesta uno de otro, de tal forma que los dos centros de mayor densidad electrónica adquieran una conformación pseudo-trans. Como ya se ha mencionado, el fragmento C(O)-NH-C(S)NH adopta la conformación "S", con una fuerte tendencia a la planaridad. En el pseudoanillo de seis miembros formado por la interacción intramolecular se produce una deslocalización electrónica por resonancia importante. Esta deslocalización electrónica se evidencia por la longitud de los enlaces C-N (C11-N1= $1,361 - 1,379$ Å; C12-N1= $1,387 - 1,399$ Å; C12-N2= $1,326 - 1,339$ Å) que son apreciablemente más cortos que un enlace C-N simple ($1,472(5)$ Å) lo que indica un pronunciado carácter de doble enlace parcial [1, 3, 7], en todos los casos se cumple que C12-N2 > C11-N1 > C12-N1. La longitud del enlace carbono azufre, es un poco más largo de lo normal lo que indica el carácter resonante del enlace C=S, de ahí, que el modo normal de vibración sea asignado a frecuencias bajas entre $673 - 762$ cm^{-1} . Esta asignación está en acuerdo con reportes previos [1, 9] que indican asimismo que la formación de enlaces de hidrogeno intermoleculares C=S \cdots H-X afectan fuertemente la frecuencia del modo vibracional ν (C=S) [13-16].

La conformación molecular alrededor del pseudoanillo en las 5 estructuras es muy similar, con algunas leves diferencias en los ángulos de torsión O-C-N-C, con valores de $7,4(6)$, $7,6(3)$, $0,3(4)$, $12(5)$, $-2(1)^\circ$ para **(5)**, **(6)**, **(7)**, **(9)** y **(10)**, respectivamente. Mientras que el ángulo τ C-N-C-N de menor valor corresponde a la molécula **(10)** con un valor de $-0,4(8)^\circ$. En esta serie se puede observar que aquellas estructuras que cuentan con la presencia del grupo noradamantilo tienen un mayor grado de planaridad que aquellas que tienen el grupo adamantilo, también se pudo determinar que el cambio de la posición de los sustituyentes en el anillo bencénico no tiene una gran influencia en el grado de planaridad adoptado por las estructuras.

El empaquetamiento cristalino de las cinco estructuras aquí estudiadas se caracteriza por la presencia de dímeros centrosimétricos, cada uno de los cuales presentan enlaces de hidrogeno que involucran contactos C=S...H-C. El compuesto **(5)** está formado por dímeros unidos por cuatro contactos, dos C=S...H-C y dos C=S...N-H, presentando una bifurcación C=S...H en el cual está involucrado el átomo de hidrógeno de grupo amida, que en pocas ocasiones se involucra en HB, formando dos anillos iguales $R_2^1(7)$ y uno $R_2^2(8)$ (Figura 4.26b), esta estructura a la vez presenta 3 contactos, uno >C-F...F-C y dos C=O...H-C<, estos siete contactos son los que sostienen la red cristalina de este compuesto. El empaquetamiento cristalino de **(6)** presenta contactos C=S...H y una interacción de apilamiento $\pi\cdots\pi$ (Figura 4.33). Por su parte, en el empaquetamiento de **7** las estructuras cristalinas presentan una bifurcación C=O...H formando dos anillos $R_2^1(6)$ (Figura 4.35), mientras que en el empaquetamiento de **9** presenta una bifurcación del enlace N-H...O, formando una interacción intramolecular y otra con un oxígeno de la molécula vecina. La estructura **(10)** forma un dímero con dos interacciones iguales C=O...H y una interacción $\pi\cdots$ stacking entre un centroide y el átomo de bromo cg1...Br (Figura 4.41a). Es evidente que los enlaces de hidrogeno dominan el empaquetamiento cristalino de las 5 estructuras cristalinas estudiadas en este capítulo.

4.6. CONCLUSIONES PARCIALES

Se han obtenido seis tioureas de acilo aromáticas, de las cuales tres son derivados de adamantilo-carbonil tioureas y tres derivados de noradamantilo-carbonil tiourea. Las moléculas **(5)**, **(6)**, **(7)**, **(8)** y **(10)** son nuevas y la especie **(9)** ha sido previamente reportada por nuestro grupo de trabajo [6]. El método de síntesis utilizado está basado en la adición de una anilina sobre el correspondiente isotiocianato de acilo formado *in situ* por reacción del respectivo cloruro de ácido de (nor)adamantilo, demostrando la versatilidad de este método de síntesis [17].

Fue posible elucidar la estructura cristalina por difracción de rayos X de monocristal de cinco tioureas de acilo. El estudio de las propiedades conformacionales y estructurales fue abordado con el uso de diferentes técnicas, entre las que incluye espectroscopia vibración FTIR y Raman, espectroscopia de RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F y espectros bidimensionales HSQC y COSY, junto con la ejecución de cálculos mecano - cuánticos usando métodos DFT. Las estructuras cristalinas determinadas por DRX de monocristal son muy similares en todos los casos, presentando un pseudoanillo de seis miembros formado por un enlace intramolecular N-H...O=C fuerte que favorece la planaridad local

del fragmento de tiourea e induce la resonancia en este anillo. Esta característica estructural afecta las propiedades espectroscópicas vibracionales y de RMN. Claramente se pudo evidenciar que la estructura supramolecular de todas las estructuras cristalinas está regida por enlaces de hidrogeno en los que participa el átomo de azufre, cabe mencionar que las moléculas **(5)** y **(9)**, además de las interacciones C=S...H-C, poseen una interacción importante que involucra al átomo de oxígeno C=O...H-C < 2,556 Å para el compuesto **(5)** y 2,50(3) Å para el compuesto **(9)**.

REFERENCIAS

1. Saeed, A., et al., *Intermolecular interactions in crystalline 1-(adamantane-1-carbonyl)-3-substituted thioureas with Hirshfeld surface analysis*. CrystEngComm, 2015. **17**(39): p. 7551-7563.
2. Saeed, A., et al., *Competing intramolecular NH...OC hydrogen bonds and extended intermolecular network in 1-(4-chlorobenzoyl)-3-(2-methyl-4-oxopentan-2-yl) thiourea analyzed by experimental and theoretical methods*. Chemical Physics, 2014. **431-432**: p. 39-46.
3. Qiao, L., et al., *Synthesis, structural characterization and quantum chemical calculations on 1-(isomeric methylbenzoyl)-3-(4-trifluoromethylphenyl)thioureas*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1141**: p. 309-321.
4. Saeed, A., M.F. Erben, and U. Flörke, *Effect of fluorine substitution on the crystal structures and vibrational properties of phenylthiourea isomers*. Journal of Molecular Structure, 2010. **982**(1): p. 91-99.
5. Nossa González, D.L., et al., *Conformational and crystal structure of acyl thiourea compounds: The case of the simple (2,2-dimethyl-propionyl) thiourea derivative*. Journal of Molecular Structure, 2020. **1215**: p. 128227.
6. Saeed, A., M.F. Erben, and M. Bolte, *Synthesis, structural and vibrational properties of 1-(adamantane-1-carbonyl)-3-halophenyl thioureas*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2013. **102**: p. 408-413.
7. Cairo, R.R., et al., *Understanding the conformational changes and molecular structure of furoyl thioureas upon substitution*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2017. **176**: p. 8-17.
8. Zhang, Y., et al., *Synthesis, structures, drug-likeness, in vitro evaluation and in silico docking on novel N-benzoyl-N'-phenyl thiourea derivatives*. Journal of Molecular Structure, 2019. **1176**: p. 335-345.
9. Saeed, A., et al., *Supramolecular self-assembly of a coumarine-based acylthiourea synthon directed by π -stacking interactions: Crystal structure and Hirshfeld surface analysis*. Journal of Molecular Structure, 2016. **1111**: p. 76-83.
10. Khan, M.R., et al., *Solution-phase microwave assisted parallel synthesis, biological evaluation and in silico docking studies of 2-chlorobenzoyl thioureas derivatives*. Journal of Molecular Structure, 2018. **1164**: p. 354-362.
11. Larik, F.A., et al., *New cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: Structure activity relationship, kinetics and molecular docking studies of 1-butanoyl-3-arylthiourea derivatives*. International Journal of Biological Macromolecules, 2018. **116**: p. 144-150.
12. Saeed, A., et al., *Synthesis, computational studies and biological evaluation of new 1-acetyl-3-aryl thiourea derivatives as potent cholinesterase inhibitors*. Medicinal Chemistry Research, 2017. **26**(8): p. 1635-1646.
13. Jotani, M.M., C.I. Yeo, and E.R.T. Tiekink, *A new monoclinic polymorph of N-(3-methylphenyl)ethoxycarbothioamide: crystal structure and Hirshfeld surface analysis*. Acta Crystallographica Section E, 2017. **73**(12): p. 1889-1897.

14. Overberger, C.G. and H.A. Friedman, *Thioureas and isothiuronium salts. Polymeric derivatives*. Journal of Polymer Science Part A: General Papers, 1965. **3**(10): p. 3625-3634.
15. N. Hassan, I., M. Tarawneh, and B. Yamin, *Synthesis, Spectral and Single-Crystal Analyses of New Derivatives of 4-Amino-N-benzylpiperidine*. Asian Journal of Chemistry, 2015. **27**: p. 4457-4460.
16. Gumus, I., et al., *Supramolecular self-assembly of new thiourea derivatives directed by intermolecular hydrogen bonds and weak interactions: crystal structures and Hirshfeld surface analysis*. Research on Chemical Intermediates, 2019. **45**(2): p. 169-198.
17. Douglass, I.B. and F.B. Dains, *Some Derivatives of Benzoyl and Furoyl Isothiocyanates and their Use in Synthesizing Heterocyclic Compounds*¹. Journal of the American Chemical Society, 1934. **56**(3): p. 719-721.

CAPÍTULO V: AMIDAS ALIFÁTICAS DERIVADAS DE LA SÍNTESIS DE SELENOUREAS

Los derivados de Selenio (Se) son de gran interés en el ámbito científico debido a su reactividad, su versatilidad como ligandos en la química de coordinación, como precursores en síntesis orgánica e inorgánica, y a su variedad de actividades biológicas, tales como antiinflamatoria, antiviral, antioxidante, inhibición enzimática, fotoquimioterapéutica, antitumoral, anticancerígena y antimicrobiana [1-8].

Particularmente, las selenoureas de acilo son compuestos de gran interés en la química orgánica como compuestos bioactivos o como síntones y en la química de coordinación en la obtención de complejos [9-11] por su capacidad de actuar como ligandos monoaniónico Se,O. Estos compuestos han mostrado una potencial aplicación como inhibidores de corrosión [12], como compuestos con capacidad antioxidante [7, 8, 13-15] precursores en la síntesis de péptidos [16], y moléculas con potencialidad anticancerígena [5, 6, 8]. Además, los derivados de selenoureas y sus complejos metálicos han sido ampliamente investigados en aplicaciones industriales, especialmente como materiales para dispositivos IR y fotovoltaicos [17], en la fabricación de nanomateriales [17, 18], y como precursores para la síntesis de puntos cuánticos de CdSe [19]. Los complejos metálicos de selenoureas han tenido aplicación en la química analítica en la determinación espectrofotométrica de metales, en la separación cromatográfica de metales y en otros ámbitos como en la obtención de nanopartículas de selenio [17, 20, 21]

Las selenoureas de acilo son compuestos que contienen en su estructura la funcionalidad $>N-C(Se)-N<$ sustituido en uno de los átomos de nitrógeno por un grupo carbonilo (C=O). Si la sustitución se realiza también en el segundo átomo de nitrógeno, se tienen compuestos denominados selenoureas de 1-(acilo)-3-(mono/di-sustituidas), de fórmula química general $R_1C(O)N_{(1)}HC(Se)N_{(3)}R_2R_3$ (ver Figura 5.1). El primer reporte de este tipo de moléculas corresponde a los estudios de Douglass [22] en el año 1973, los cuales se relacionaron sobre las posibilidades sintéticas de esta familia.

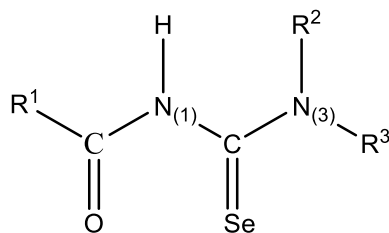


Figura 5.1. Estructura general de selenoureas de 1(acilo)-3-(sustituidas)

Una forma de obtener nuevos compuestos organoselenados es mediante el empleo de precursores de tipo isoselenocianato $RN=C=Se$ e isoselenocianato de acilo $RC(O)N=C=Se$, los cuales son importantes intermediarios en la química de los organoseleniuros [23-25]. De este modo, las selenoureas de acilo pueden ser obtenidas por medio de la reacción de un cloruro de ácido con $KSeCN$ y la subsecuente adición de una amina, pasando por la formación del mencionado intermediario selenocianato [22, 26, 27], un procedimiento que resulta similar al utilizado para la obtención de tioureas de acilo. Si bien la química que viene describiéndose en este trabajo para las tioureas de acilo es un área que ha sido explorada previamente, es mucho menos lo que se conoce para el caso de los derivados análogos de selenio. Aunque existen algunas propiedades similares entre estas dos familias, se encuentra que los derivados de selenio presentan una mayor inestabilidad hacia la oxidación y diferencias significativas en la química, propiedades fisicoquímicas, comportamiento como ligantes y en su potencial biológico, respecto a sus congéneres azufrados [5].

Siguiendo con el propósito de estudiar los derivados de urea y por la riqueza química inexplorada que pueden presentar los homólogos de selenio, un objetivo específico planteado en este trabajo fue el de obtener y caracterizar fisicoquímicamente nuevas selenoureas de acilo. En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en el intento de preparación de una serie de selenoureas alifáticas siguiendo el método de síntesis de intermediarios isoselenocianatos de acilo. Sin embargo, el resultado de este intento condujo – en su lugar – a la formación de nuevos compuestos pertenecientes a la familia de las amidas y un diseleniuro. Las razones de la obtención de amidas en lugar de las nuevas selenoureas de acilo son explicadas en el contenido del capítulo. Las amidas obtenidas fueron caracterizadas por diferentes técnicas espectroscópicas y su estructura determinada por difracción de Rayos X de monocristal.

5.1 SÍNTESIS DE SELENOUREAS.

Como fue comentado previamente, el objetivo inicial apuntó a la síntesis de nuevas selenoureas de acilo, siguiendo la metodología originalmente propuesta por Douglass [22] y utilizada

previamente por otros grupos de investigación para compuestos similares [20, 22]. Todos los solventes y reactivos se sometieron a un proceso de secado previo a su uso y la reacción se llevó a cabo bajo atmosfera de nitrógeno. El montaje de reacción se presenta en la Figura 5.2. La síntesis se llevó a cabo como se mencionó en el Capítulo de Materiales y Métodos.

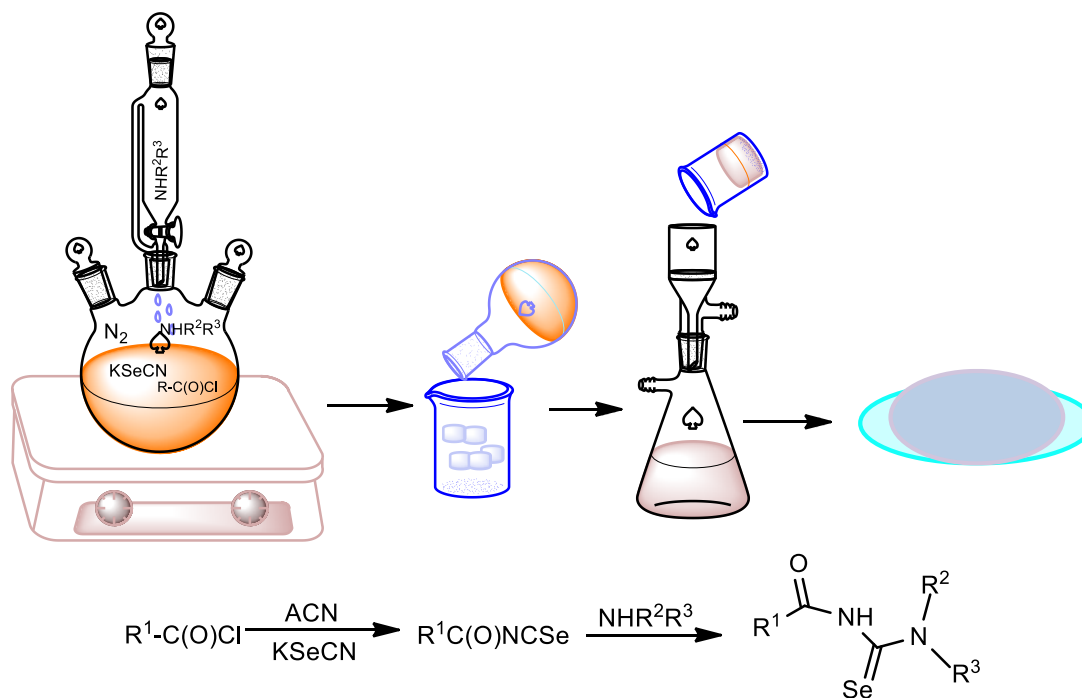


Figura 5.2. Esquema general para la obtención de selenoureas de acilo.

En la Figura 5.3 se esquematiza el procedimiento seguido para la obtención de “selenoureas”. La metodología implicó el uso de cinco aminas, seleccionadas de tal manera que cuatro fueron aminas primarias con sustituyentes similares ($R^2= H$ y $R^3 =$ grupos alifáticos) y una quinta amina caracterizada como secundaria ($R^1=$ bencilo y $R^2=R^3=$ fenilo). Como se mostrará más adelante, los productos obtenidos de manera mayoritaria no fueron las selenourea de acilo, sino compuestos de la familia de las amidas. Esta situación no es del todo inesperada, tal como fue reportado por Hua et al. [2]. Además, una de las reacciones condujo a la formación de un diseleniuro la cual se mostrará en el Apendice C.

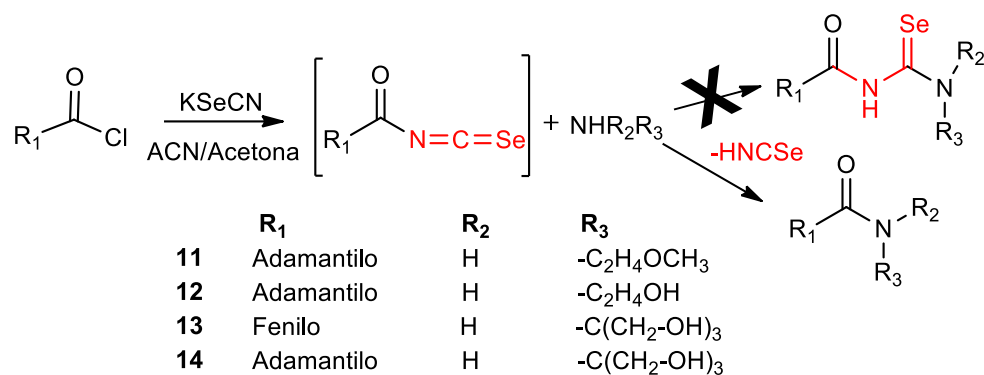


Figura 5.3. Esquema de síntesis por el cual se obtuvieron los compuestos de la familia de las amidas

Una explicación razonable para que el producto de la reacción haya sido una amida en lugar de la correspondiente selenourea, es que una vez formado el intermediario isoselenocianato de acilo, el ataque nucleofílico de la amina se produce sobre el carbono carbonílico en lugar del carbono del grupo selenocarbonylo, conduciendo a la subsecuente eliminación del ácido isoselenocianico, HNCSe, hipótesis plasmada en el esquema de la Figura 5.4. Es conocido que el HNCSe descompone a temperatura ambiente según una cinética de segundo orden para formar HCN y Se [28], evidenciado por la presencia un sólido de color rojo en el recipiente de reacción. Los compuestos pertenecientes a la familia de las amidas obtenidos en este trabajo se presentan en la Figura 5.5. El compuesto (14) ha sido reportado previamente [29]

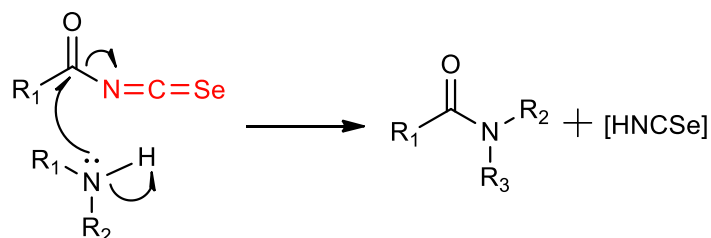


Figura 5.4. Mecanismo propuesto para la formación de amidas a partir de isoselenocianatos.

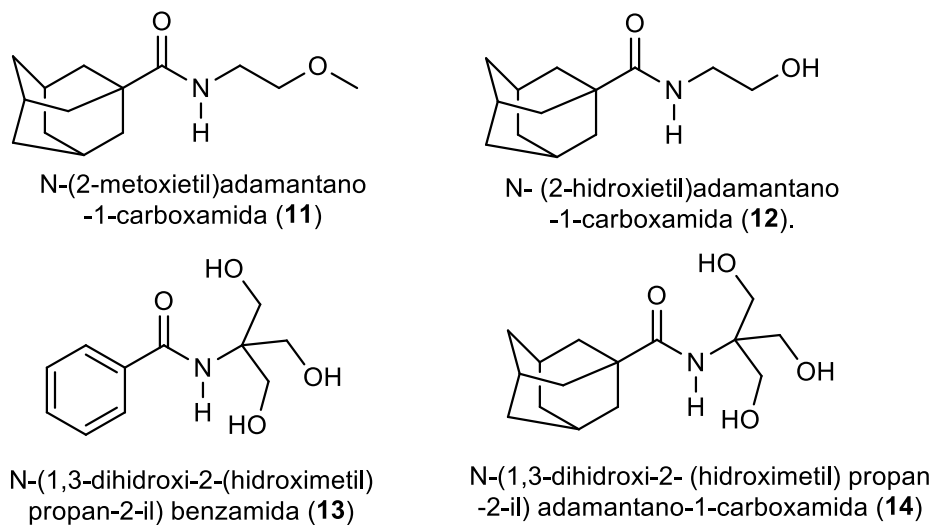


Figura 5.5. Estructuras moleculares de amidas (11)-(14).

5.2 ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL FTIR Y RAMAN

En las Figuras 5.6 se presentan los espectros vibracionales de infrarrojo y Raman de las amidas (**11**) a (**14**) en estado sólido, mientras que en la Tabla 5.1 se resumen los modos vibracionales más relevantes.

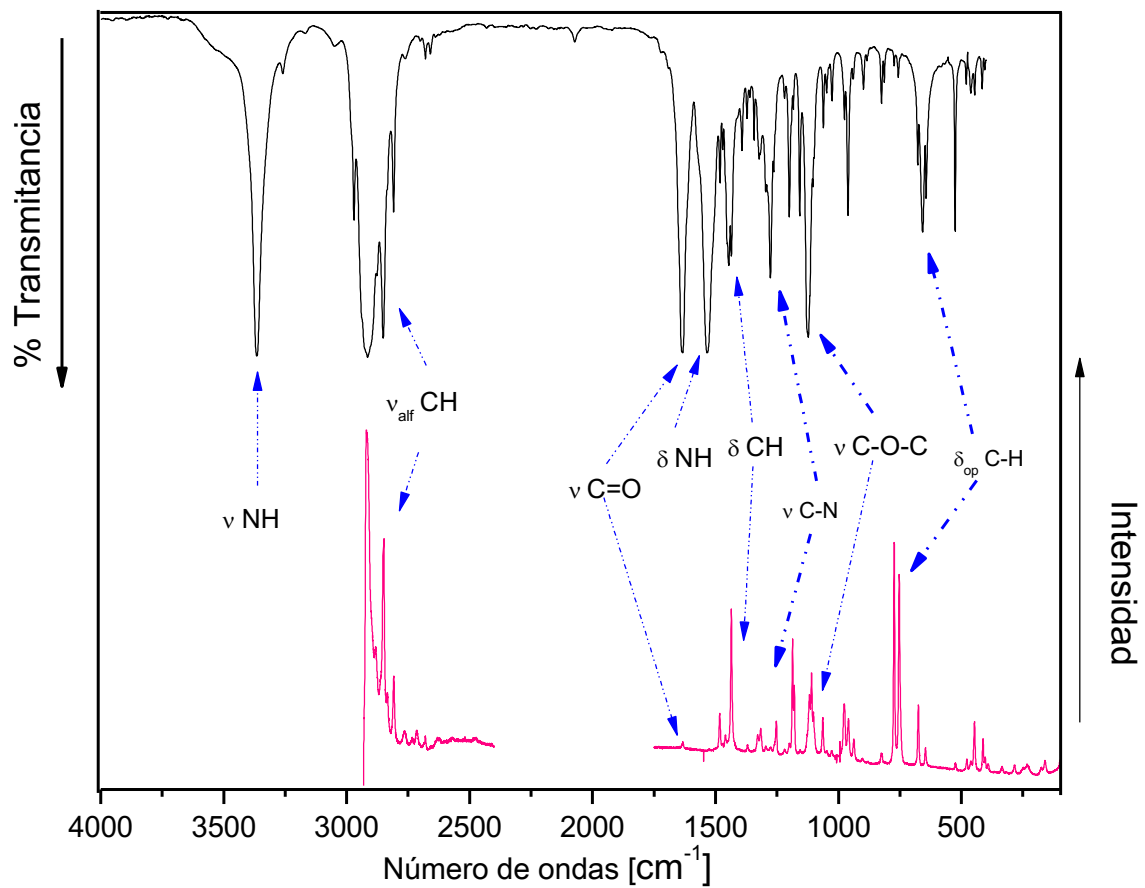


Figura 5.6a. Espectros vibracionales FTIR (--) y Raman (-) N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida (11).

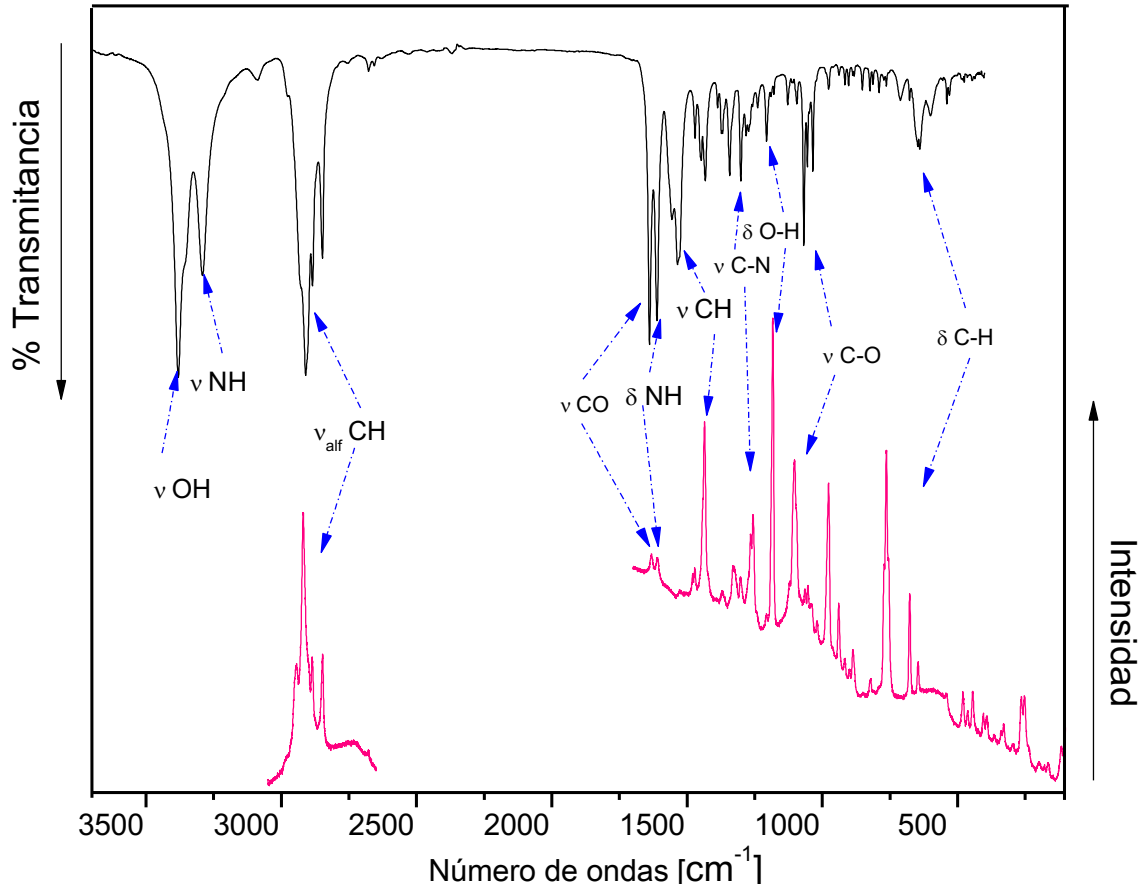


Figura 5.6b. Espectros vibracionales FTIR (—) y Raman (—) N-(2-hidroxiethyl)adamnatano-1-carboxamida (12)

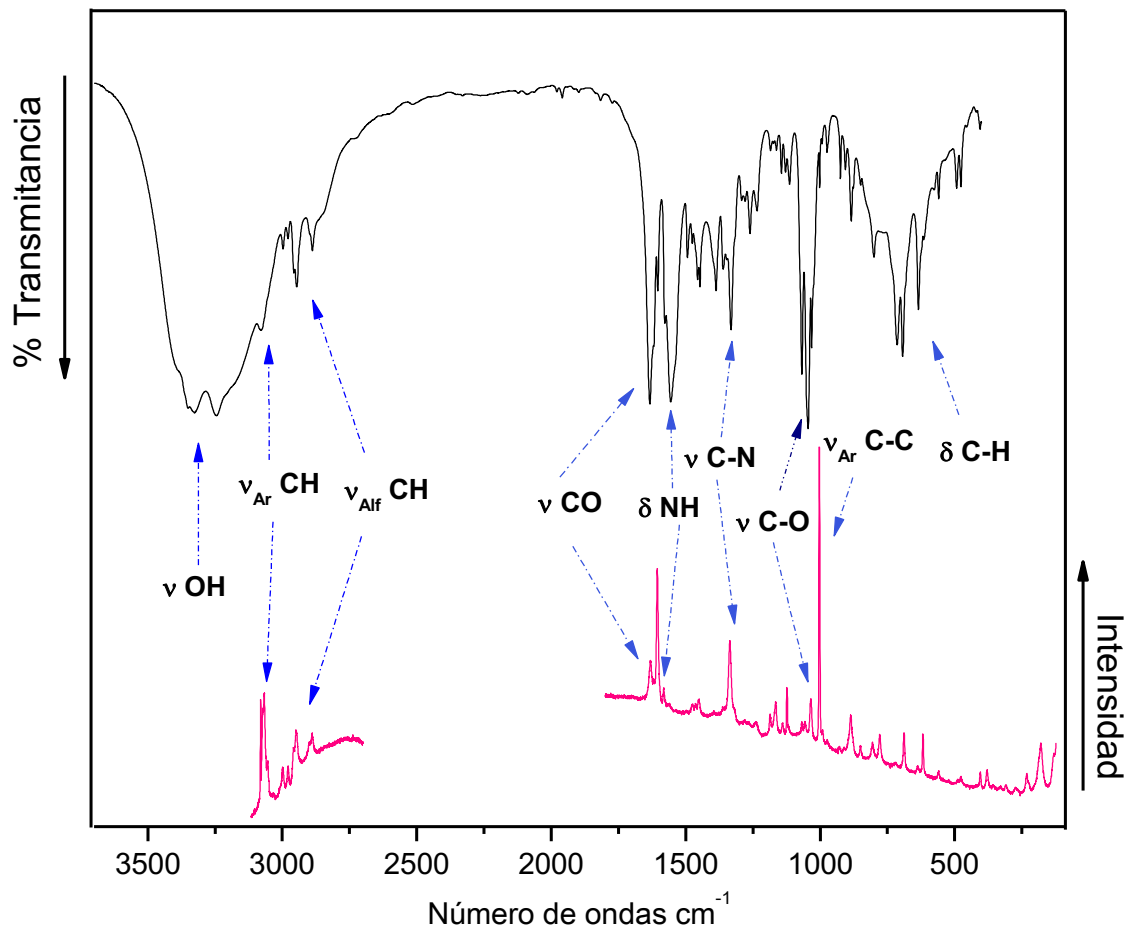


Figura 5.6c. Espectros vibracionales FTIR (--) y Raman (--) N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)benzamida (13)

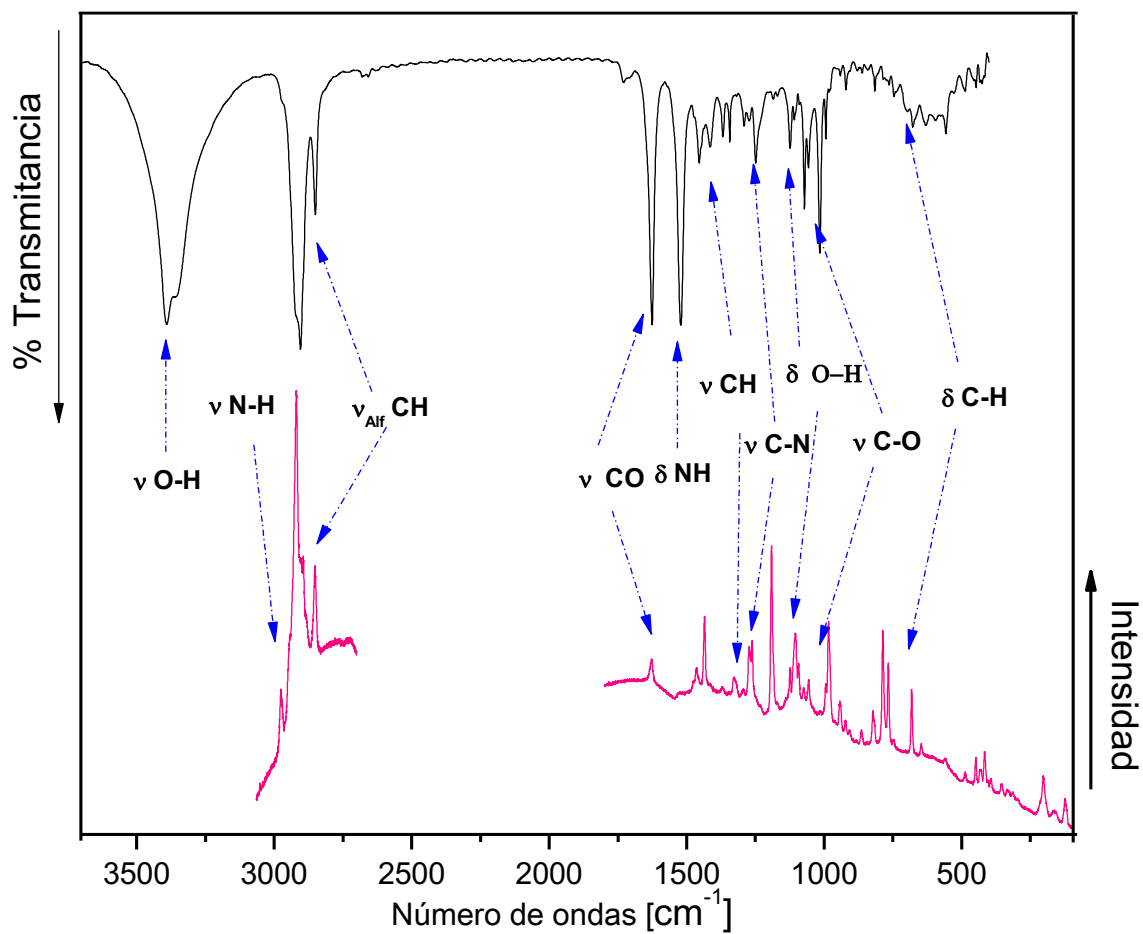


Figura 5.6d. Espectros vibracionales FTIR (--) y Raman (--) N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)adamantano-1-carboxamida (14)

Tabla 5.1. Modos vibracionales (cm^{-1}) característicos de los compuestos 11-14.

Modo	11		12				13		14		
	Experimental		Teórico	Experimental		Teórico	Experimental		Teórico		
	FTIR	Raman	FTIR	Raman	FTIR	Raman	FTIR	Raman			
v OH			3384 _m		3825		3319 _f , 3233 _f	3842 _m , 3839 _m , 3716 _m	3386, 3358 _h		3842 _m , 3839 _m , 3687 _m
v N1H1	3363 _f		3653	3288 _m	3654			3590 _d		2976	3581
v _{Ar} C-H							3070 _h , 3070 _m	3200- 3161 _d			
v _{Alf} C-H	2974 _h , 2914, 2846, 2804 _h		3111, 3080 _h , 3024, 2974 _h	2910 _m , 2848 _m	2921 _m , 2848 _m	3102 _d , 3079 _d , 3046 _h , 3025 _f , 2990 _h	2946 _h , 2721 _d , 2889 _d	2937 _m , 3118 _d , 3068 _d , 3027 _d	2904 _f , 2847 _m	2914 _f , 2852 _m	3118 _d , 3076 _h , 3045 _h , 3026 _f
v C=O	1632 _f	1632 _d	1711 _f	1638	1638	1706	1627 _f	1627 _d , 1686 _f	1623 _f	1623 _d	1688 _f
δ N-H	1536		1542	1610	1610	1538	1581 _f	1582 _d , 1554	1523 _f		1547 _f
v C-N	1276	1252	1268	1342	1331	1263			1248	1259	1310
v C-N-C	1125	1113	1145				1328 _m	1333 _m , 1318 _m			
v C-OH				1069	1097	1057	1045	1034, 1045	1069 _m	1058 _d	1032 _m
v C-C breathing		750 _m	772 _m		768 _m	769 _m				788 _m	758 _m

Las asignaciones de las bandas de los espectros vibracionales fueron realizadas en base a tablas de referencia y por comparación con los resultados provenientes de cálculos de frecuencias armónicas usando la aproximación B3LYP/6-311+g(2d,p). El análisis de los espectros vibracionales se realizó principalmente en base a las bandas I, II, III y banda A del grupo amida ν C=O, δ N-H, ν C-N-C, ν N-H.

En el espectro FTIR de los compuestos **(11)** y **(12)** se observa el modo normal de vibración ν N-H (banda A) como una banda intensa centrada a 3363 y 3288 cm^{-1} (3653 y 3654 cm^{-1} , calculado), respectivamente. Para los compuestos **(13)** y **(14)**, esta absorción se encuentra solapada con la banda asociada a la frecuencia de vibración de los tres grupos OH, los cuales se esperan a 3438 – 3364 y 3386 – 3358 cm^{-1} .

En la zona de frecuencias intermedias se observan las bandas I, II, III características del grupo amida, esta zona es reconocida por verse afectada debido a cambios conformacionales o por la presencia de puentes de hidrógeno [30, 31]. El modo vibracional ν C=O, correspondiente a la banda I, se encuentra como una banda de intensidad fuerte centrada a 1632, 1638, 1627, 1623 cm^{-1} para **(11)**, **(12)**, **(13)** y **(14)**, respectivamente, con su contraparte en Raman como una señal de baja intensidad. Estas bandas están de acuerdo con las frecuencias calculadas a 1711, 1706, 1686, 1688 cm^{-1} para **(11)**, **(12)**, **(13)** y **(14)**, respectivamente. Se puede observar en los espectros de la Figura 5.6 que la banda carbonílica no se ve afectada al cambiar en el sustituyente R_2 un grupo metoxilo por un grupo hidroxilo, pero si al aumentar el número de grupos hidroxilos, provocando un corrimiento mayor hacia el rojo de la banda carbonílica. En el caso de los compuestos **(13)** y **(14)**, el cambio de grupo adamantilo por bencilo en el sustituyente R_1 no causa un efecto significativo sobre la banda carbonílica. En los compuestos **(13)** y **(14)** el corrimiento hacia el rojo de la banda carbonílica se debe posiblemente a la presencia de una interacción intramolecular, que en el caso del compuesto **(13)** es confirmado en el análisis cristalino y topológico mostrado más adelante.

El modo de deformación δ N-H (banda II) se encuentra como una señal de intensidad fuerte en los espectros FTIR a frecuencias de 1536, 1610, 1581 y 1523 cm^{-1} para **(11)**, **(12)**, **(13)** y **(14)**, respectivamente, y en Raman como una señal de intensidad baja a 1610 y 1581 para **(12)** y **(13)**. A 1276, 1342, 1273 y 1248 cm^{-1} , se encuentra la banda asignada al modo vibracional ν C-N (banda III).

5.3. ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA DE RMN (^1H Y ^{13}C)

La identidad de los compuestos fue confirmada por el análisis de los espectros RMN (^1H , ^{13}C y 2D HSQC) y las estructuras determinadas por DRX de monocristal. El análisis de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN, incluyen las asignaciones tentativas de las señales teniendo en cuenta tablas y espectros bidimensionales 2D-HSQC y COSY.

5.3.1. N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida

En la Figura 5.7 se presenta el espectro de RMN de ^1H (600 MHz, Cloroformo-d) de la amida (11). A campos altos se encuentran las señales asignadas a los protones del grupo adamantilo, caracterizados por un multiplete a $\delta = 1,75\text{-}1,66$ ppm que integra para 6 hidrógenos, la cual fue asignada a los átomos H_a . A $\delta = 1,84$ ppm se encuentra un doblete con una constante de acoplamiento $^3J_{\text{H-H}} = 2,5$ Hz que integra para 6 hidrógenos, la cual fue asignada a los hidrógenos H_c . La señal a $\delta = 2,03$ ppm es un singlete que integra para 3 hidrógenos que fue asignado a los átomos H_b . A campos más bajos aparecen las señales de los hidrógenos de la cadena alifática del grupo 2-metoxietilo. Estas señales se presentan como un singlete a $\delta = 3,35$ ppm que integra para tres hidrógenos, el cual fue asignado a los H_g y un multiplete a $\delta = 3,43$ ppm que integra para 4 hidrógenos que fue asignado a los átomos $\text{H}_{e/f}$. Por último, un singlete ancho ubicado a $\delta = 5,97$ ppm fue asignado al hidrógeno amídico H_d .

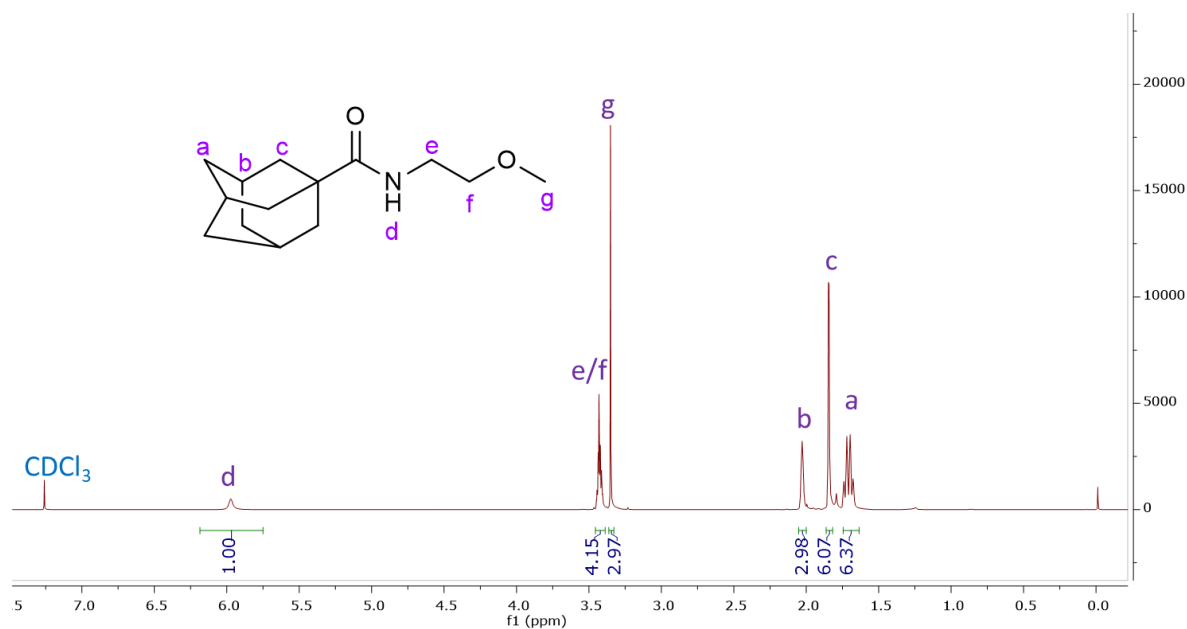


Figura 5.7. Espectro de RMN ^1H de N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida (11).

El espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **(11)** se muestra en la Figura 5.8, con señales en un amplio rango de valores de δ . A campos altos se observan las resonancias de los carbonos correspondientes al grupo adamantilo, a campos medios se encuentran las señales de la cadena alifática y a campos bajos la señal del carbono carbonílico. La asignación individual de las señales del grupo adamantilo se propone de la siguiente manera: la señal a $\delta = 28,29$ ppm se asigna al carbono C_3 , la señal a $\delta = 36,68$ ppm se asigna al carbono C_4 , la señal a $\delta = 39,36$ ppm se asigna al carbono C_2 , y la señal poco intensa a $\delta = 40,75$ ppm fue asignada al carbono cuaternario C_1 . El átomo de C_6 , pertenecientes al grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, se encuentra a $\delta = 39,12$ ppm, mientras que a campos menores aparecen dos señales que fueron asignadas a los carbonos unidos directamente al átomo de oxígeno del grupo eter: a $\delta = 58,94$ ppm la señal para el C_7 y a $\delta = 71,51$ ppm la señal del carbono del metilo terminal C_8 . Por último, la señal del carbono carbonílico C_5 aparece como una señal única a $\delta = 178,14$ ppm.

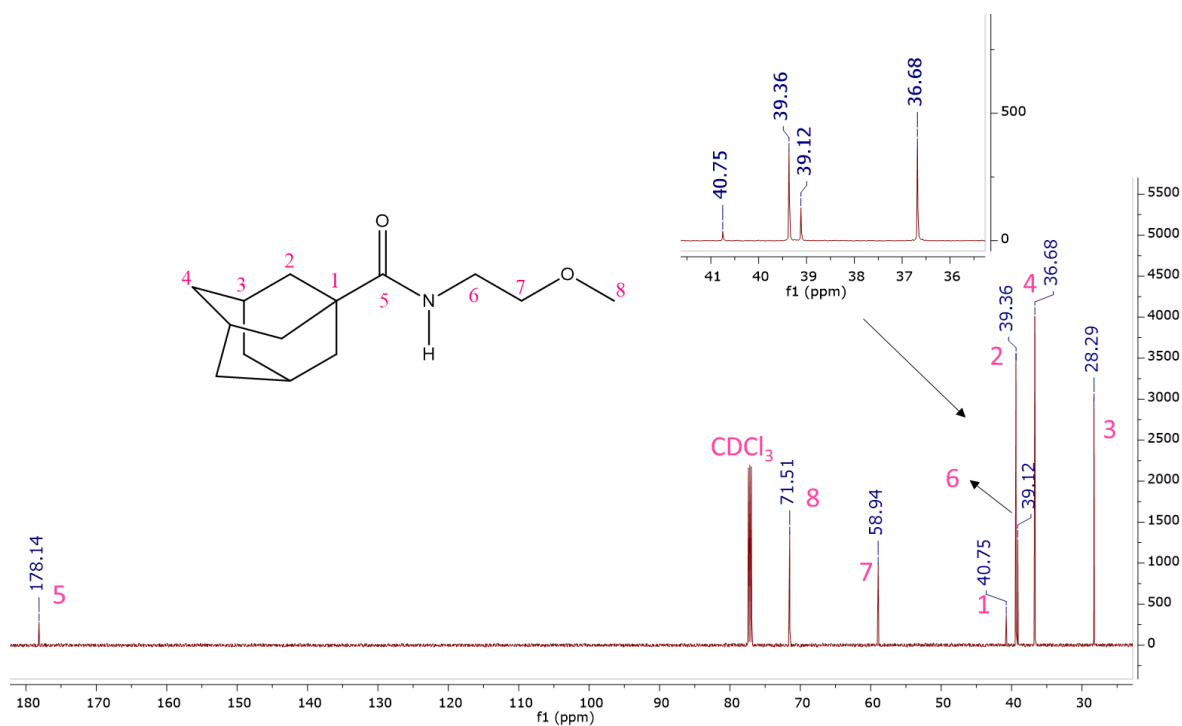


Figura 5.8. Espectro de RMN ^{13}C de N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida (**11**).

La correcta asignación de las bandas en los espectros RMN de ^1H y ^{13}C se refuerza en base a los espectros 2D-HSQC mostrados en la Figura 5.09, a partir del cuál se destaca la correlación de los núcleos de carbono con los respectivos protones.

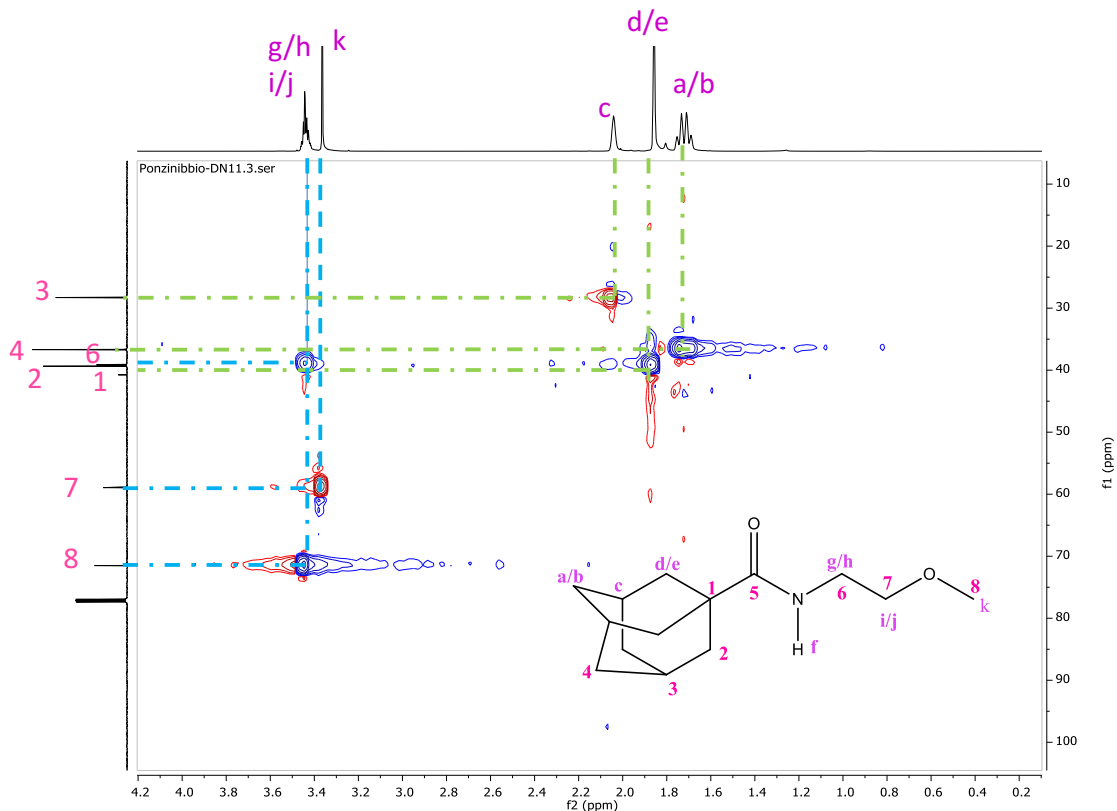


Figura 5.09. Espectro 2D-HSQC de N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida (**11**).

5.3.2. N- (2-hidroxietil) adamantano-1-carboxamida

El espectro de RMN de ^1H (600 MHz, Cloroformo- d) de la amida (**12**) se muestra en la Figura 5.10. Se observan siete grupos de señales correspondientes a los 7 tipos de protones químicamente no equivalentes presentes en el compuesto. A campos altos se encuentran tres señales correspondientes a los hidrógenos del grupo adamantilo. A $\delta = 1,76\text{-}1,65$ ppm (m, 6H) se encuentra la señal correspondiente a los hidrógenos H_a , a $\delta = 1,85$ ppm (d, $^3J_{\text{H-H}}=3,0$ Hz, 6H) se observa la señal correspondiente a los H_c y a $\delta = 2,06\text{-}2,01$ ppm se observa un multiplete que integra para 3 hidrógenos correspondiente a los H_b . A $\delta = 3,18$ ppm (s, 1H) se encuentra la señal corresponde al H_g del grupo hidroxilo, mientras que los hidrógenos alifáticos se dividen en dos señales. Un cuarteto a $\delta = 3,40$ ppm, con una $^3J_{\text{H-H}} = 5,0$ Hz y que integra para dos hidrógenos, fue asignado a los hidrógenos del carbono unido al átomo de nitrógeno, H_e . Este patrón de desdoblamiento se debe al acoplamiento que tiene el hidrógeno H_e con los hidrógenos H_f e H_d , tal como se evidencia a partir del estudio del espectro de correlación COSY mostrado en la Figura 5.11. La señal de los hidrógenos del carbono unido al hidroxilo H_f se encuentra a $\delta = 3,70$ ppm (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,0$ Hz, 2H). Por último, el hidrógeno amídico H_d se observa como una señal ancha a $\delta = 6,15$ ppm (s, 1H).

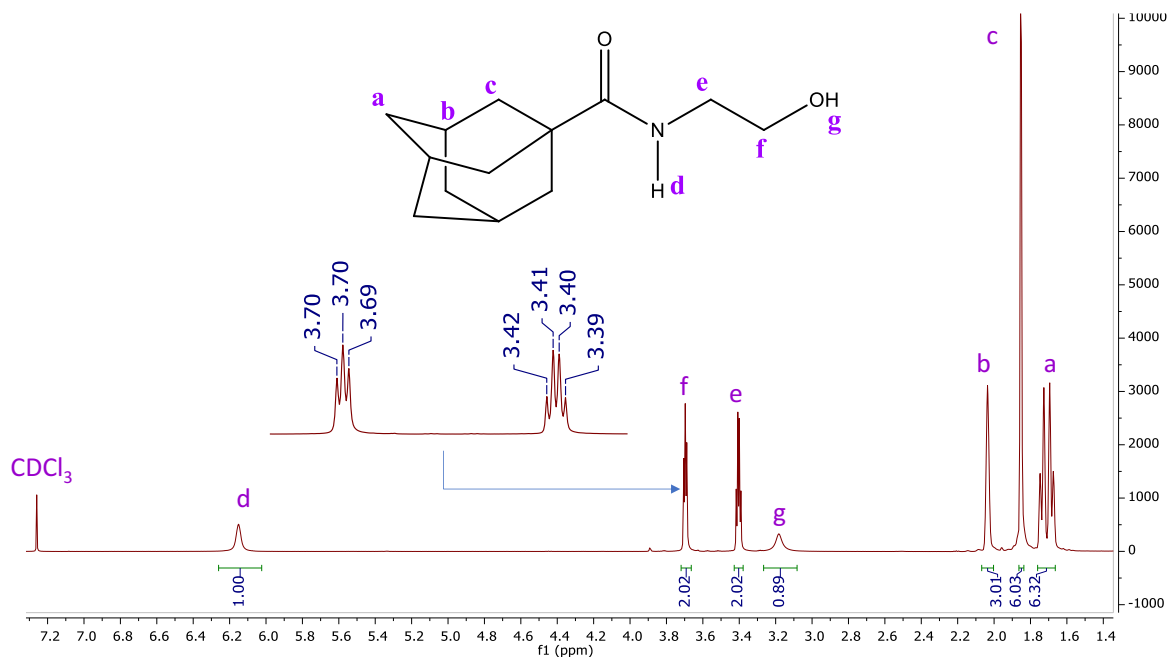


Figura 5.10. Espectro de RMN ^1H de N- (2-hidroxietyl) adamantano-1-carboxamida (12) con sus respectivas asignaciones.

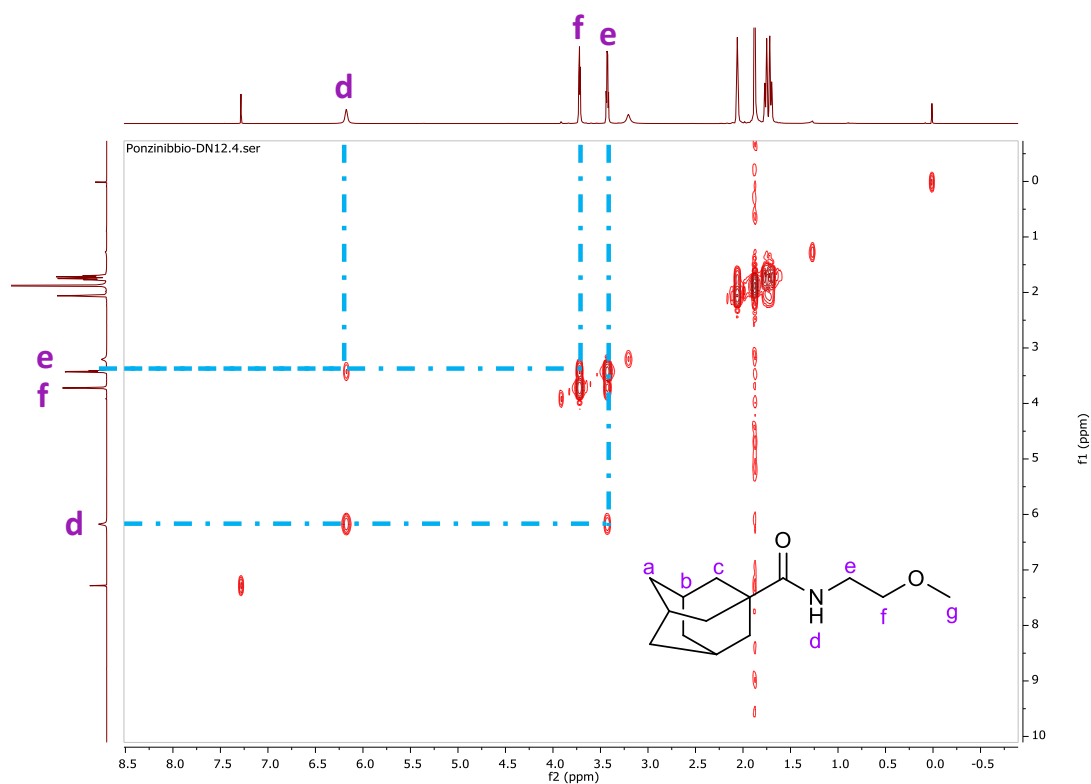


Figura 5.11. Espectro de RMN COSY de N- (2-hidroxietyl) adamantano-1-carboxamida (12).

En espectro RMN de ^{13}C (151 MHz, Cloroformo-d) del compuesto (12) se presenta en la Figura 5.12 y en la Figura 4.16 el correspondiente espectro HSQC. Se encuentran siete señales en el espectro

RMN de ^{13}C correspondientes a los siete diferentes tipos de carbonos presentes en la estructura del compuesto. A campos altos se observan las señales asignadas a los cuatro tipos de carbonos del grupo adamantilo. La señal a $\delta = 28,23$ ppm fue asignada al carbono terciario C_3 , las señales a $\delta = 36,62$ y $39,37$ ppm fueron asignadas a los carbonos secundarios C_4 y C_2 respectivamente, mientras que la señal corresponde al carbono cuaternario C_1 fue observada a $\delta = 40,77$ ppm. Las señales de los carbonos alifáticos se asignan de así: a $\delta = 42,56$ ppm la señal del carbono unido a nitrógeno C_6 y a $\delta = 62,84$ ppm la señal del carbono C_7 unido al oxígeno del hidroxilo. Por último, a campos mucho más bajos se observa la señal del carbono carbonílico a $\delta = 179,68$ ppm.

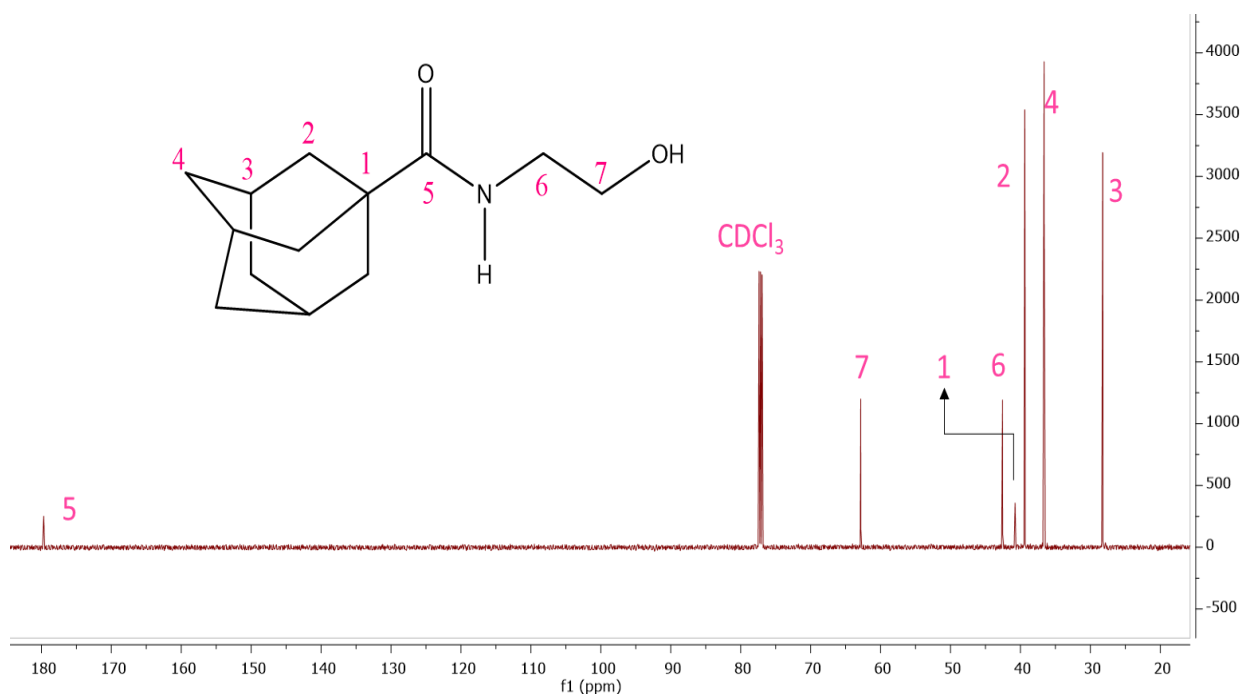


Figura 5.12. Espectro de RMN ^{13}C de N- (2-hidroxietil) adamantano-1-carboxamida con sus respectivas asignaciones.

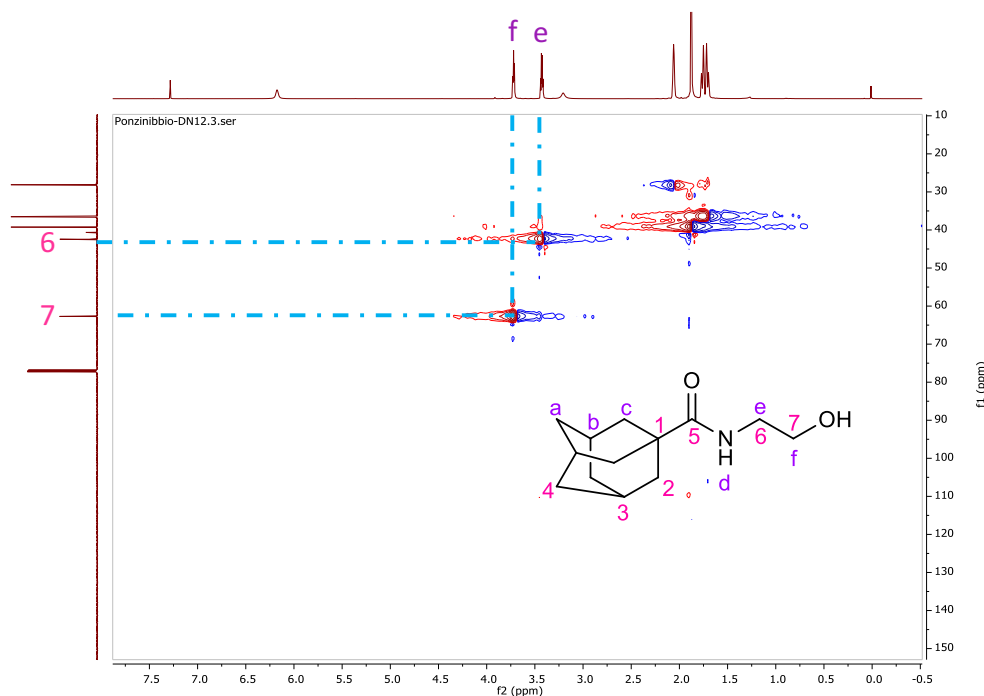


Figura 5.13. Espectro HSQC de N- (2-hidroxiethyl) adamantano-1-carboxamida (**12**).

5.3.3. N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il) benzamida y N-(1,3-dihidroxi-2- (hidroximetil) propan-2-il) adamantano-1-carboxamida

El espectro protónico (600 MHz, Acetona- d_6) del compuesto (**13**) se muestra en la Figura 4.21. A campos altos se observan las señales típicas de los hidrógenos alifáticos. A $\delta = 3,81$ ppm (d, $^3J_{HH} = 6,3$ Hz, 6H) se observa la señal correspondiente a los hidrógenos de los carbonos unidos a los grupos hidroxilos H_e y a $\delta = 4,63$ ppm (t, $^3J_{H-H} = 6,3$ Hz, 3H) se observa la señal de los hidrógenos hidroxílicos H_f . Las señales del hidrogeno amídico H_d se observa a $\delta = 7,35$ ppm (s, 1H). Los hidrógenos aromáticos se observan como tres multipletes, a $\delta = 7,47$ ppm (m, 2H) las señales de los hidrógenos H_b , a $\delta = 7,65 - 7,52$ ppm (m, 1H) las señales de los átomos H_b y a $\delta = 7,93 - 7,78$ ppm (m, 2H) las señales correspondientes a los hidrógenos H_b .

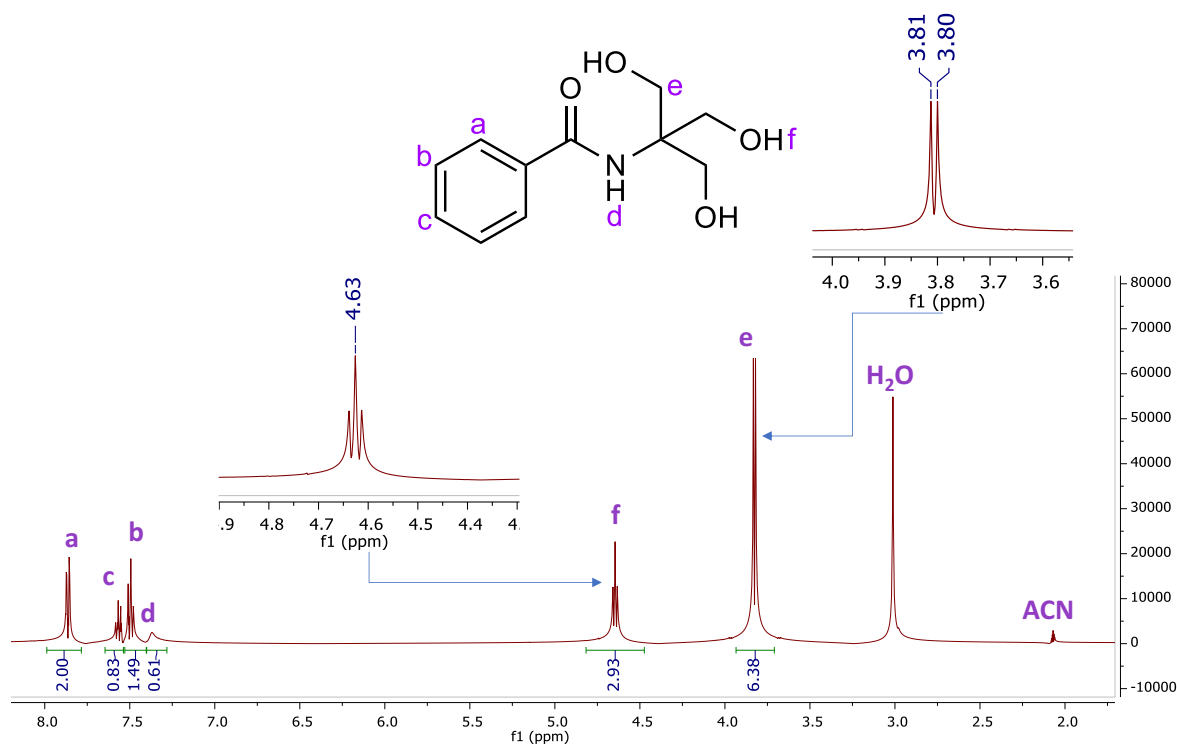


Figura 5.14. Espectro de RMN ¹H de N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il) benzamida (**13**) con las asignaciones.

El espectro RMN de ¹³C (126 MHz, Acetona-d₆) del compuesto (**13**) se muestra en la Figura 5.15. Se observan siete señales que se corresponden con los 7 tipos de carbonos diferentes químicamente esperados en la estructura molecular. A $\delta = 63,05$ ppm se observan las señales de los carbonos C₇, correspondientes a los grupos metilenos unidos al hidroxilo, y a $\delta = 63,28$ ppm se encuentra la señal del carbono cuaternario C₆. Las señales de los carbonos aromáticos resuenan a $\delta = 127,91, 129,20, 132,24$ y $135,72$ ppm para los carbonos C₃, C₄, C₂ y C₁ respectivamente. La señal de carbono carbonílico C₅ se observa a $\delta = 168,90$ ppm.

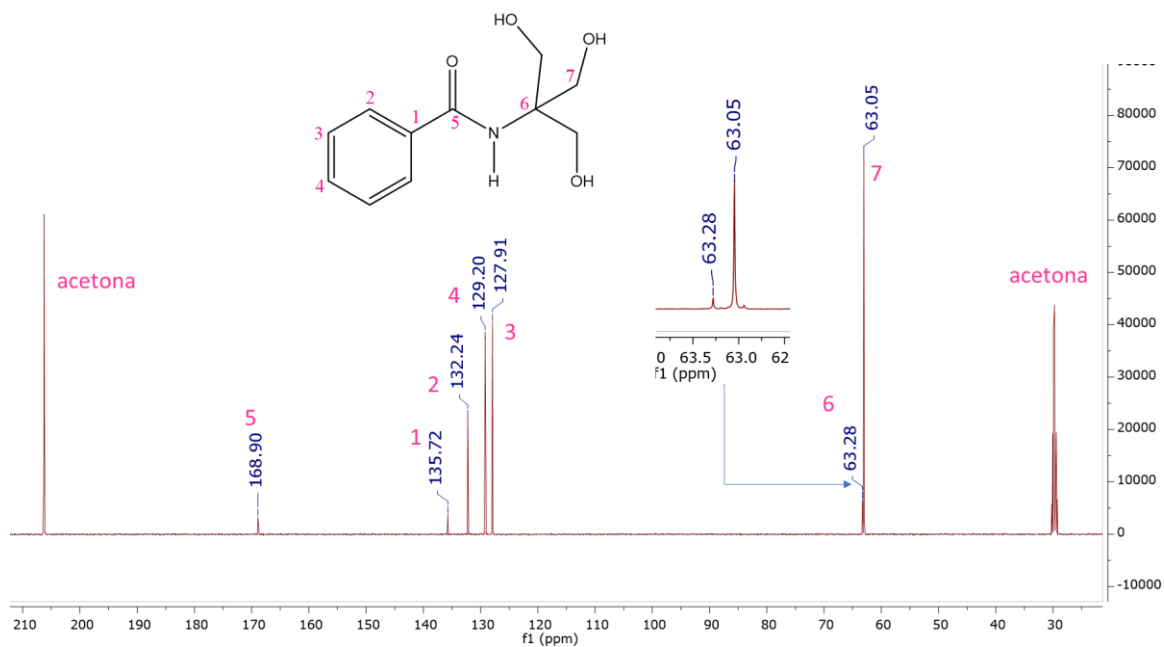


Figura 5.15. Espectro de RMN ^{13}C con sus respectivas asignaciones de N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il) benzamida (13).

Para el caso de la amida (14), el espectro de RMN de ^1H (600 MHz, Cloroformo-d), ver Figura 5.16, presenta las señales del grupo adamantilo como un multiplete a $\delta = 1,77 - 1,65$ ppm (m, 6H), que fue asignado a los H_c , un singlete a $\delta = 1,82$ ppm (s, 6H), asignado a los hidrógenos H_a , y otro singlete a $\delta = 2,05$ ppm (s, 3H) para los H_c . Las señales de los hidrógenos metilénicos CH_2 (H_e) aparecen como un singlete a $\delta = 3,52$ ppm (s, 6H). A $\delta = 5,51$ ppm (s, 3H) se observa la señal de los hidrógenos hidroxílicos H_f . A campos bajos se encuentra la señal del hidrogeno amídico H_d como un singlete bien definido a $\delta = 6,77$ ppm (s, 1H).

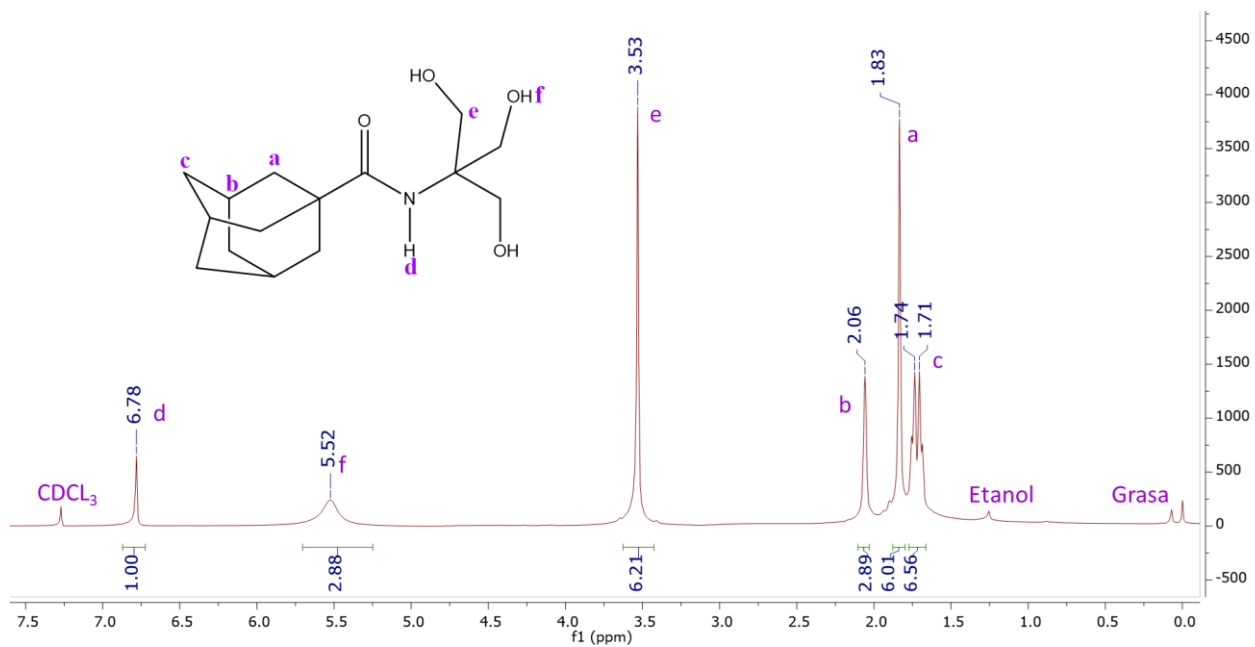


Figura 5.16. Espectro de RMN ¹H con sus respectivas asignaciones del compuesto 14.

El espectro RMN de ¹³C del compuesto (14) se presenta en la Figura 5.17. Este compuesto presenta 7 tipos de carbonos no equivalentes que concuerdan con las 7 señales que aparecen en el espectro RMN de ¹³C. Las señales observadas a campos altos a $\delta = 28,19, 36,49, 39,39$ y $41,28$ ppm fueron asignadas al carbono terciario C₃, a los carbonos C₄ y C₂, al carbono cuaternario del grupo adamantino C₁, respectivamente. A campos medios se encuentran las señales de los carbonos de la cadena alifática. A $\delta = 60,88$ y $61,52$ ppm, se encuentran las señales de los carbonos CH₂ (C₇) y al carbono cuaternario de la cadena alifática (C₆). A campos bajos se encuentra la señal del carbono carbonílico C₅ a $\delta = 180,30$ ppm.

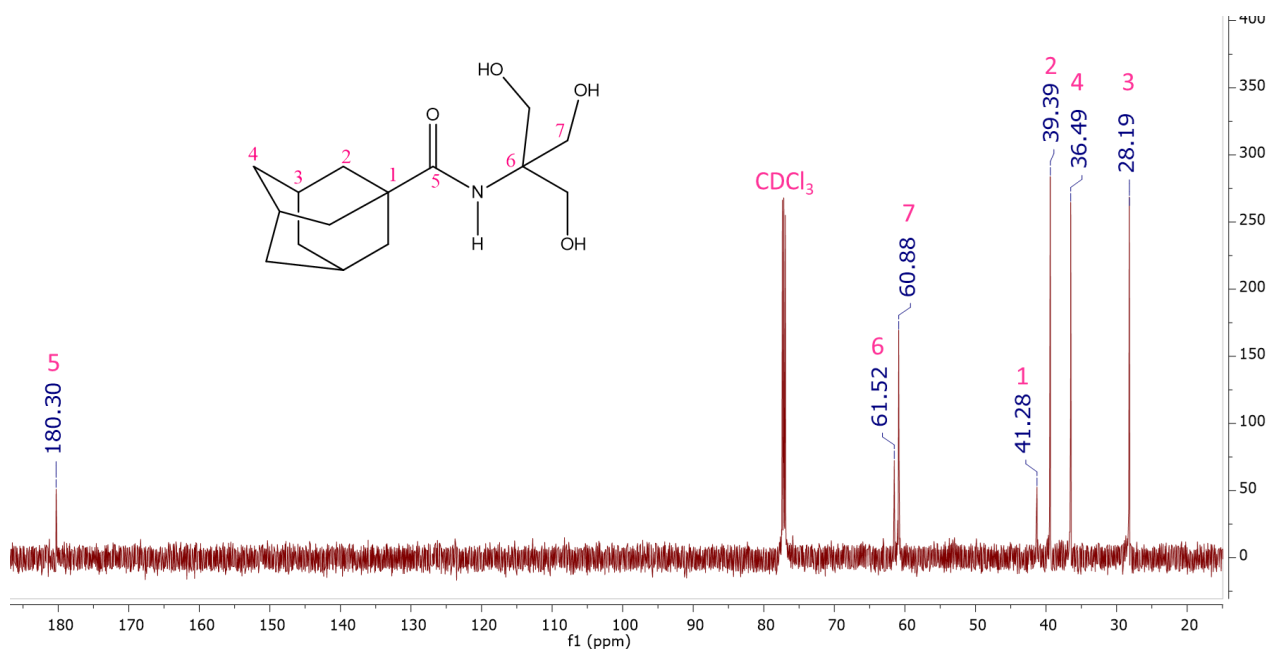


Figura 5.17. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **14** con sus respectivas asignaciones.

Los compuestos (**13**) y (**14**) presentan algunas diferencias en los valores de desplazamiento y en los acoplamientos. La diferencia en los corrimientos se atribuye al cambio del sustituyente R_1 bencilo por adamantino. La posibilidad de ver o no los acoplamientos puede ser atribuida al solvente utilizado en la medida. En el caso de las medidas realizadas en acetona, fue posible ver el acoplamiento entre los protones metílicos e hidroxílico; mientras en el caso de las medidas tomadas en cloroformo no fue posible observar estos acoplamientos, las cuales aparecen mayormente como señales singletes.

5.4. ANÁLISIS CRISTALOGRÁFICO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X (DRX)

5.4.1 N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida

La amida (**11**), $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, cristaliza en el sistema monoclinico, grupo espacial P21/c, con cuatro (4) unidades por celda unidad. Los parámetros de la celda unidad son: $a = 10,1478(4) \text{ \AA}$, $b = 10,1055(3) \text{ \AA}$, $c = 13,2369(6) \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$ y $\beta = 103,982(4)^\circ$ y el volumen de la celda unidad es $1317,21(9) \text{ \AA}^3$. En las Figuras 5.18 y 5.19 se presentan la estructura molecular del compuesto (**11**) y la correspondiente celda unidad, respectivamente.

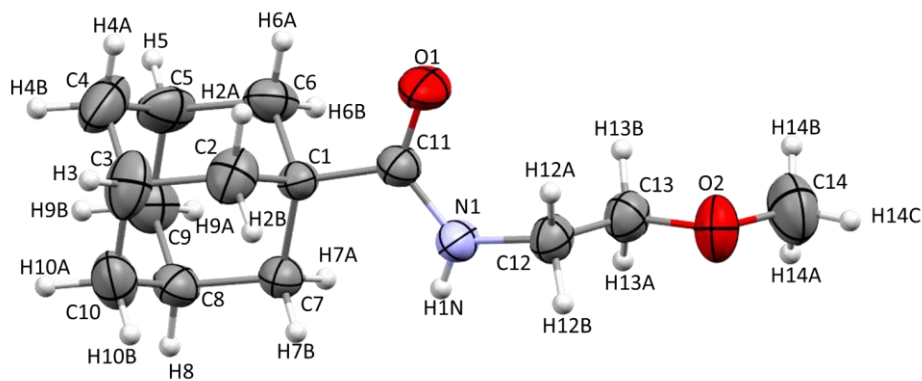


Figura 5.18. Estructura cristalina de la molécula N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida (11).

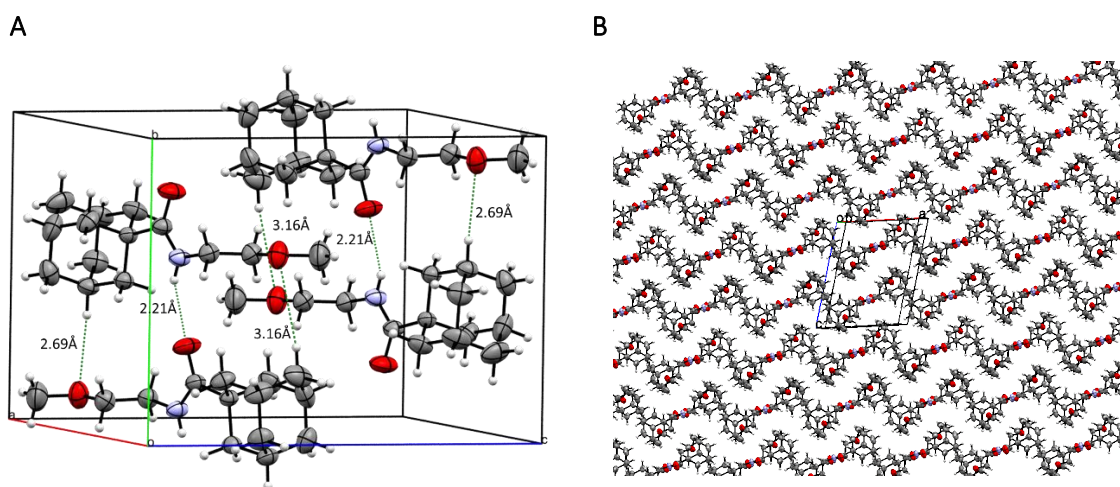


Figura 5.19. a) Estructura cristalina por difracción de rayos X de la amida N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida (11) e interacciones de HB. b) Empaquetamiento cristalino a lo largo de los ejes *a* y *c*.

En la celda unidad (ver Figura 4.19a) las dos moléculas que están ubicadas en el plano central se disponen diametralmente una a la otra con sus grupos adamantilo hacia los extremos de la celda, mientras que las otras dos estructuras, perpendiculares al plano central de la celda, ubicadas en los bordes presentan sus grupos adamantilo hacia el centro de la celda y la cadena alifática hacia los extremos. El análisis de simetría arroja que dos pares de moléculas forman dímeros centrosimétricos favorecidos por dos interacciones de puentes de hidrogeno, uno entre el oxígeno carbonílico y el hidrogeno amídico del tipo $N-H \cdots O=C$ ($2,213 \text{ \AA}$) y el segundo entre el oxígeno del grupo etoxi y un hidrogeno del grupo adamantino $C-H \cdots O$ ($2,69(2) \text{ \AA}$). Estos contactos forman un sintón a lo largo de la red cristalina, en la Tabla 5.2 se presenta los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno. El crecimiento del cristal se caracteriza por el apilamiento en la dirección *c* de cadenas idénticas, formadas por dímeros simétricos dispuestos diagonalmente, en la dirección *a*, ver Figura 4.19b

Tabla 5.2. Geometría de los enlaces de hidrógeno para N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida (11)

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠ (D-H...A)
Amida 11	C8-H8...O2 ⁱ	0,96(2)	2,69(2)	3,585(2)	157(1)
	C12-H12A...O1 ⁱⁱ	0,95(2)	2,6(2)	2,775(2)	99(1)

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

Los parámetros geométricos alrededor del fragmento amida, se listan en la Tabla 5.3. La estructura cristalina presenta una geometría cuasi-planar con un ángulo diedro de O-C-N-C de 3,7(3)°. Por el contrario, el sustituyente alifático no es coplanar con el fragmento central amida, adoptando un ángulo diedro de -94,2(2)°. La deslocalización electrónica a través del grupo carbonilo y N-H, se ve reflejado con una disminución de la longitud del enlace N1-H1 (1,335(2)Å) y un aumento en la distancia del enlace C=O (1,231(2)Å).

Tabla 5.3. Parámetros geométricos (Å y °) alrededor del fragmento de amida para la estructura cristalina de N-(2-metoxietil)adamantano-1-carboxamida (11).

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Amida 11	C1-C11	1,514(3)	1,538
	C11-O1	1,231(2)	1,223
	C11-N1	1,335(2)	1,364
	N1-H1N1	0,78(2)	1,005
	N1-C12	1,451(3)	1,454
	C1-C11-N1	118,3(1)	117,5
	O1-C11-N1	120,8(2)	121,6
	C11-N1-C12	123,7(2)	122,7
	O1-C11-N1-C12	3,7(3)	1,2
	O1-C11-N1-H1N	-175(2)	-178,7
	C11-N1-C12-C13	-94.2(2)	-91,9

5.4.2. N- (2-hidroxietil) adamantano-1-carboxamida

EL compuesto (12), C₁₃H₂₁NO₂, cristaliza en el sistema triclinico, según el grupo espacial P-1(2), con 4 unidades por celda. Los parámetros de la celda son $a = 6,8857(4)$, $b = 11,3739(3)$ y $c = 16,2476(9)$ Å, $\alpha = 105,276(5)^\circ$, $\beta = 97,428(4)^\circ$ y $\gamma = 93,519(5)^\circ$, el volumen de la celda unidad es 1211,13 (13) Å³. La estructura cristalina tiene dos unidades cristalográficamente independientes A y B. En la celda unidad las moléculas equivalentes A-A y B-B forman dímeros centrosimétricos unidos por dos contactos del tipo O-H...O=C 1,93(2) y 1.84(4)Å para A-A y B-B respectivamente. El dímero B-B además de interacción ya mencionada presenta otra entre el mismo oxígeno carbonílico con un

hidrogeno de la cadena alifática $C=O\cdots H-C$ ($2,64(2)\text{\AA}$), que forman tres motivos, dos $R_2^1(6)$ y uno $R_2^2(10)$ como se observa en la Figura 5.22b. Mientras que las unidades A y B también forman un dímero centrosimétrico a través de dos interacciones tipo enlace de hidrogeno (HB) $C=O1A\cdots H1BN-N$ ($2,12(2)\text{\AA}$) y $H6A2\cdots H7B2$ ($2,34(3)\text{\AA}$) que forman un motivo $R_2^2(11)$. Estas dos unidades comparten otras dos interacciones del tipo $H\cdots H$ entre los grupos adamantilo $H9A1\cdots H3B$ ($2,37(3)\text{\AA}$) y $H8A\cdots H2B1$ ($2,28(3)\text{\AA}$)

En la Figura 5.20a se presenta la estructura cristalina con el etiquetado de átomos (Figura 5.20a) y la celda unidad (Figura 5.20b). En la Figura 5.21a se encuentran las interacciones descritas anteriormente.

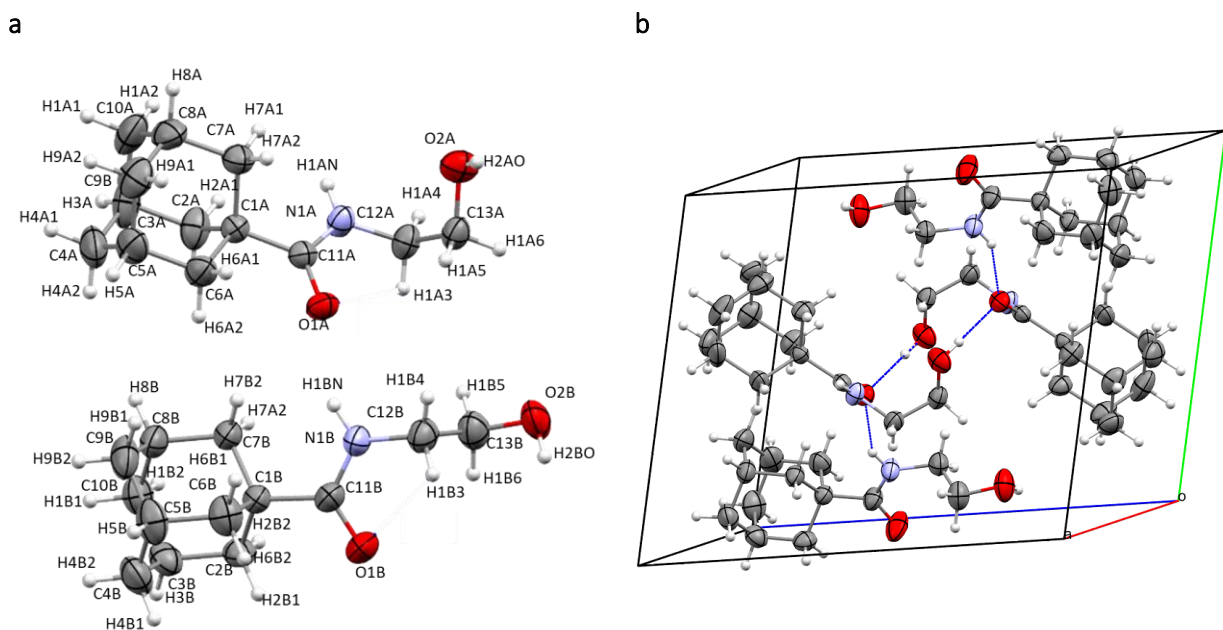


Figura 5.20. a) Estructura cristalina de N- (2-hidroxietyl) adamantano-1-carboxamida (12) con el etiquetado de sus átomos y b) la celda unidad.

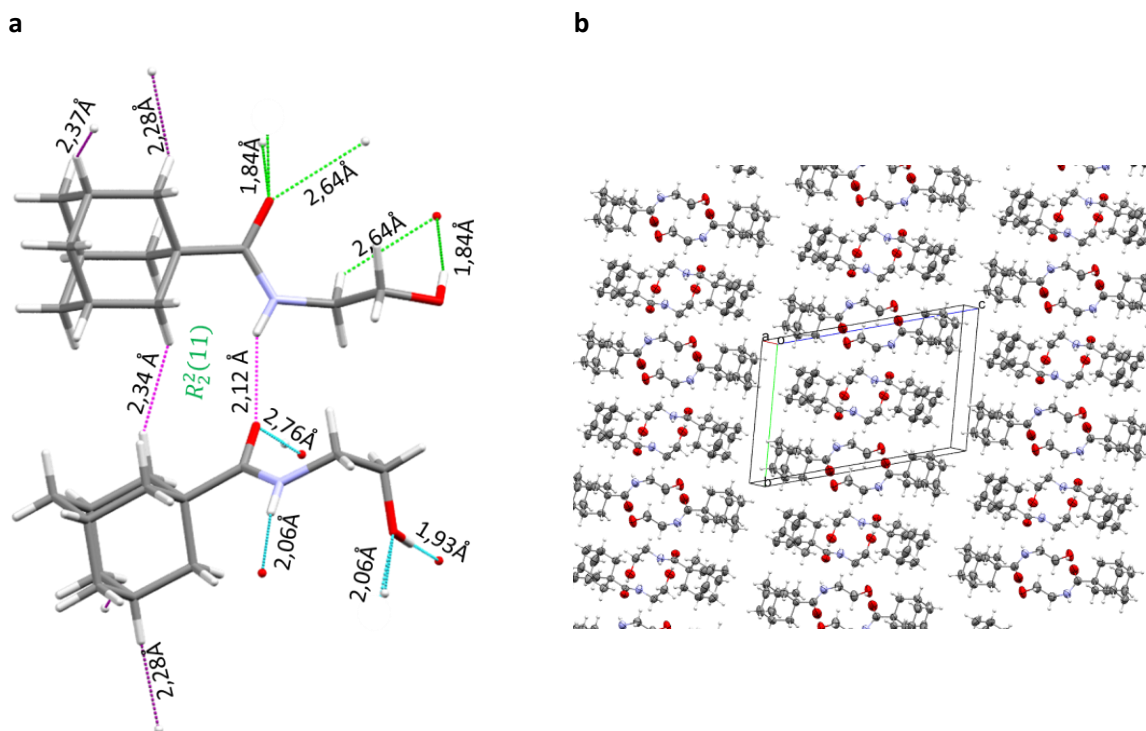


Figura 5.21. Principales contactos tipo H...A. En magenta los contactos que forman el dímero entre las unidades A y B y en morado los contactos A-B. En azul los contactos intermoleculares entre unidades A y en verde interacciones intermoleculares entre unidades B. b. Empaquetamiento a lo largo de los ejes *b* y *c*.

Cada unidad cristalográfica A interacciona con otra unidad equivalente formando nuevamente un dímero cíclico centrosimétrico A-A. El dímero A-A esta vez se forma por la interacción entre el hidrógeno amídico y el oxígeno del tipo N-H...O ($2,06(2)\text{Å}$), formando un motivo $R_2^2(10)$ tal como se muestra en la Figura 5.22a. En la Tabla 5.4 se presenta la geometría de los enlaces de hidrogeno presentes en las dos unidades A y B. El crecimiento de la red cristalina a lo largo de los ejes *b* y *c* se presenta en pares de dímeros ordenados en filas y columnas. En la Figura 5.21b se muestra el crecimiento tridimensional de la red cristalina

Las estructuras moleculares de las dos unidades A y B de la amida (**12**) en el estado cristalino presentan algunas diferencias en los parámetros geométricos y conformacionales. Las dos unidades cristalográficas poseen una geometría casi plana, con un ángulo diedro O-C-N-C de 1,3(3) y -9,7(3) Å para A y B respectivamente. En la Tabla 5.5 se presentan los detalles geométricos más importantes de las dos unidades.

Tabla 5.4. Geometría de los enlaces de hidrógeno para la N- (2-hidroxietil) adamantano-1-carboxamida (12) unidades A y B.

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠ (D-H...A)
DN12	N1B-H1BN...O1A ⁱ	0,88(2)	2,12(2)	2,904(2)	149(2)
	C6-H6A2...H7B2 ⁱⁱ	0,98(2)	2,34(3)	3,23(2)	151(2)
	N1A-H1AN...O2A ⁱⁱⁱ	0,87(2)	2,06(2)	2,920(2)	168(2)
	O2A-H2AO...O1A ^{iv}	0,84(2)	2,761(2)	1,93(2)	171(2)
	C8A-H8A...H2B1 ^v	1,00(2)	2,28(3)	3,18(2)	148(2)
	C9A-H9A1...H3B ^{vi}	0,99(3)	2,37(3)	3,18(2)	138(2)
	O2B-H2BO...O1B ^{vii}	0,93(3)	1,84(4)	2,753(3)	168(3)
C12B-H1B3...O1B ^{vii}	1,01(2)	2,64(2)	3,354(2)	127(1)	

Códigos de simetría: (i) x,y,z; (ii) x,y,z; (iii) -x,-y,-z; (iv) 1-x,1-y,1-z; (v) 1-x,1-y,1-z; (vi) x,-1+y,z; (vii) 2-x,2-y,1-z

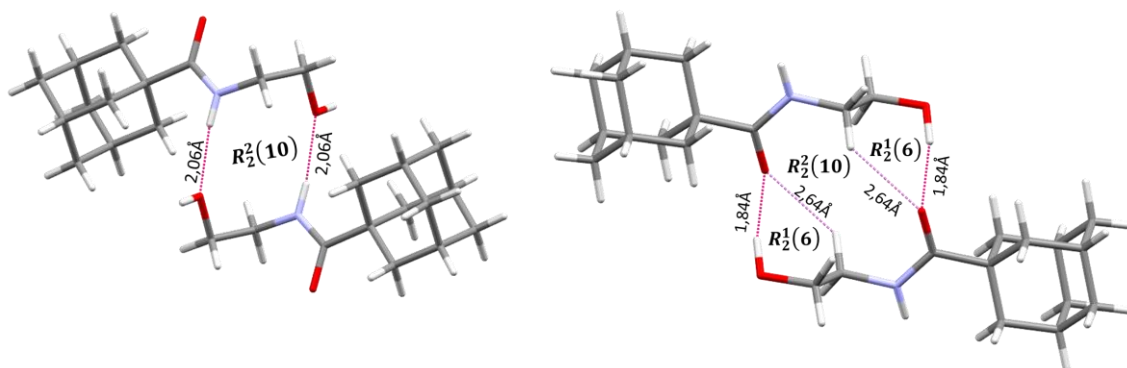


Figura 5.22. a) interacciones presentes entre las unidades A-A. b) interacciones presentes en unidades B-B.

Tabla 5.5. Parámetros geométricos alrededor del fragmento amida para la estructura cristalina de N- (2-hidroxietil) adamantano-1-carboxamida (12), unidades A y B.

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Amida 12 A	C1A-C11A	1,522(2)	1,537
	C11A-O1A	1,244(2)	1,224
	C11A-N1A	1,330(2)	1,363
	N1A-H1AN1	0,87(2)	1,005
	N1A-C12A	1,455(2)	1,455
	C1A-C11A-N1A	117,9(1)	117,6
	O1A-C11A-N1A	120,5(2)	121,4
	C11A-N1A-C12A	123,3(2)	122,2
	O1A-C11A-N1A-C12A	1,3(3)	-0,7
	O1A-C11A-N1A-H1AN	-179(2)	178,7
	C11A-N1A-C12A-C13A	-74,6(2)	88,4

Amida 12 B	C1B-C11B	1,523(3)
	C11B-O1B	1,236(2)
	C11B-N1B	1,332(3)
	N1B-H1BN1	0,88(2)
	N1B-C12B	1,465(3)
	C1B-C11B-N1B	118,4(2)
	O1B-C11B-N1B	120,8(2)
	C11B-N1B-C12B	123,0(2)
	O1B-C11B-N1B-C12B	-9,7(3)
	O1B-C11B-N1B-H1BN	174(2)
C11B-N1B-C12B-C13B	87,2(3)	

5.4.3. N- (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il) benzamida

La amida aromática, $C_{11}H_{17}NO_5$, cristaliza en una red triclínica (grupo espacial $P\bar{1}$) con dos (2) unidades por celda y dos aguas de cristalización. Los parámetros de celda son $a = 7,8522(7) \text{ \AA}$, $b = 8,7530(6) \text{ \AA}$, $c = 9,9331(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 64,357(8)^\circ$, $\beta = 79,486(8)^\circ$, $\gamma = 84,992(7)^\circ$ y volumen = $605,104 \text{ \AA}^3$. Como se muestra en la Figura 5.23a, las dos moléculas de amida están organizadas en la celda unidad en oposición simétrica, gobernadas por un centro de inversión en el centro de la celda, junto con dos moléculas de agua de cristalización ubicadas diametralmente y separadas fuera de la zona intermolecular de las dos amidas. En la Figura 5,23b se encuentra la estructura cristalina con el correspondiente etiquetado de átomos.

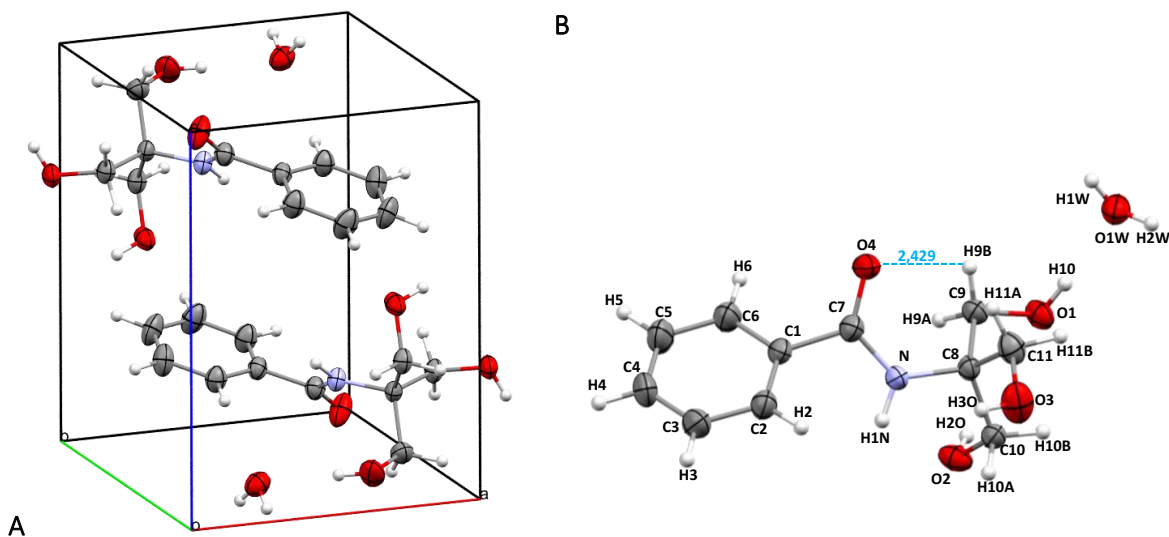


Figura 5.23. a) Celda unidad de la estructura cristalina del compuesto 13; b) estructura cristalina del con su etiquetado de átomos.

La estructura cristalina de la amida (**13**) está caracterizada por la presencia de varios enlaces de hidrogeno (HBs) causados por la presencia de los fragmentos hidroxilos de la amida y moléculas de agua. Los fragmentos -OH de cada molécula de amida interactúa de manera simultánea con otras

moléculas de amida de la capa siguiente, produciendo tres tipos diferentes de HBs. Dos de estos HBs son formados con una molécula de la siguiente manera: i) dos pares de HBs cristalográficamente equivalentes $>N-H\cdots O(H)-C$ (2,050 Å) y ii) $>(H)C-H\cdots O(H)-C$ (2,709 Å). Este último conduce a un ciclo simétrico de seis lados $R_2^1(6)$. Mientras que, con la otra molécula de amida, un HB es formado $C-O-H\cdots O(H)-C$ (1,903 Å). Por otro lado, cada molécula de agua entre las capas está involucrada con cuatro HBs, cada uno de estos con una molécula de amida diferente, formando un ordenamiento de tipo tetraédrico. Uno de estos HBs une una molécula de amida por el oxígeno del resto carbonílico con uno de los átomos hidrógeno de H_2O (1,878 Å); mientras el segundo hidrógeno del agua conecta con un oxígeno del hidroxilo de una segunda molécula de amida (1,888 Å). Los otros dos HBs conectan con dos amidas adicionales, formando dos interacciones diferentes $H_2O\cdots H-O-C$ (2,089 y 1,872 Å), una interacción intermolecular entre un hidrogeno alifático y un carbono del anillo aromático $C-H\cdots C$ (2,88(2)Å). Adicionalmente, puede observarse un HB intramolecular entre el oxígeno del resto carbonílico con un hidrogeno del metilo, $>C=O\cdots H-C(H)<$ (2,429 Å). Los HBs en el cristal de la amida se muestran en la Figura 5.24a y en la Tabla 5.6 se encuentran los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno.

La red cristalina del compuesto **(13)** está caracterizada por el apilamiento en pares de capas de la amina en zigzag a lo largo del eje *c*, con las moléculas de agua cristalina intercaladas cada dos pares de capas, generando una estructura de bloque tipo colmena de abeja, tal y como se muestra en la Figura 5.24b.

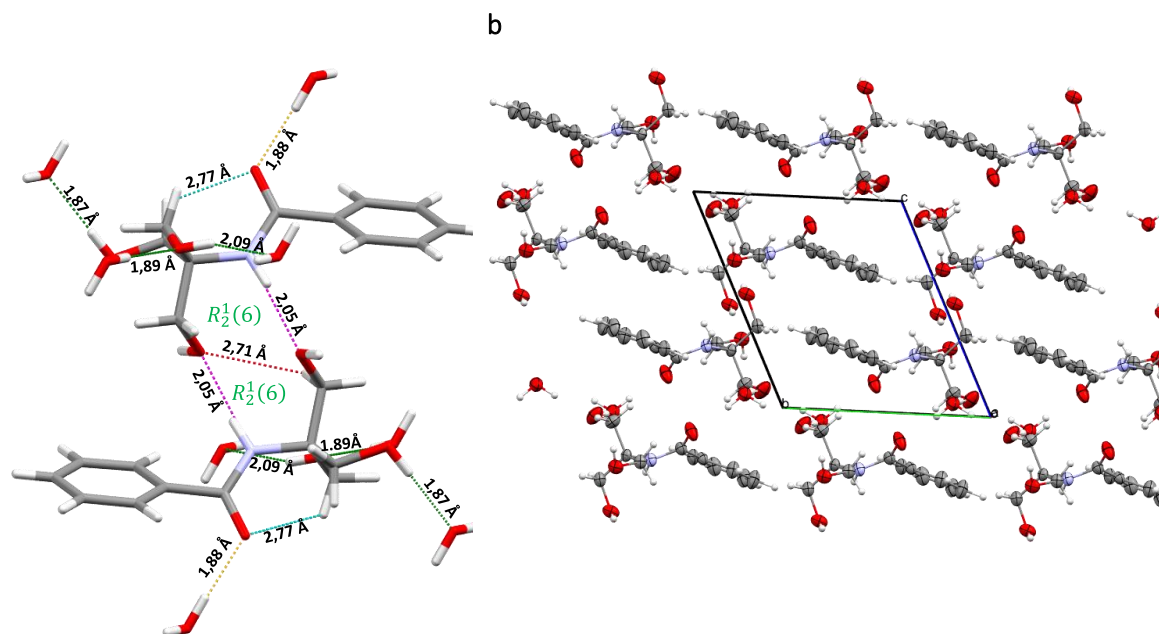


Figura 5.24. a) Principales enlaces H en la estructura cristalina de la amida aromática 13. En naranja: interacción intermolecular entre la amida y moléculas de agua. En magenta: interacción intermolecular $>N-H\cdots O(H)-C$ entre pares de moléculas de amida. En rojo: interacción intramolecular $C-O-H\cdots O(H)-C$ entre moléculas de amida. En verde: interacción intermolecular $>(H)C-H\cdots O(H)-C$ entre pares de moléculas de amida. En agua marina: interacción intramolecular $>C=O\cdots H-C(H)<$. b) Vista del empaque cristalino a lo largo del eje c.

Tabla 5.6. Geometría de los enlaces de hidrógeno para *N*- (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il) benzamida (13).

Compuesto	D-H...A	$d(D-H)$	$d(H\cdots A)$	$d(D\cdots A)$	$\angle (D-H\cdots A)$
Amida 13	N-H1N...O2 ⁱ	0,88(2)	2,05(2)	2,929(2)	173(2)
	O1W-H1W...O ⁱⁱ	0,87(3)	1,88(3)	2,748(2)	176(3)
	O1-H10...O1W ⁱⁱⁱ	0,85(2)	1,87(2)	2,722(2)	174(3)
	O2-H2O...O1 ^{iv}	0,87(3)	1,90(3)	2,749(2)	162(3)
	O3-H3O...O1W ^v	0,83(5)	2,09(5)	2,854(2)	153(5)
	C7-O4...H0B ^{vi}	1,243(2)	2,43(2)	2,92(2)	100.6(5)
	H10A-O2...H10A ^{vii}	2,71(2)	1,01(2)	3,243(2)	113(1)
	C11-H11A...C3 ^{viii}	0,95(2)	2,88(2)	3,666(2)	141(2)

Códigos de simetría para la molécula DN13: (i) 1-x,2-y,1-z; (ii) x,y,z; (iii) x,y,z; (iv) -x,2-y,1-z; (v) x,y,z; (vi) x,y,z; (vii) 1-x,2-y,-z; (viii) 1-x,1-y,2-z.

La estructura cristalina del compuesto (**13**) presenta un enlace amida central cuasiplanar, con un ángulo diedro O-C-N-C de $-3,2(2)^\circ$. El anillo bencilo y el fragmento amídico forman un ángulo diedro de $122,6(2)^\circ$. Se observa que la red cristalina está regida especialmente por las interacciones (HB) producidas por los grupos OH terminales de la molécula y también por las interacciones con las dos aguas de cristalización presentes en la celda unidad. Los detalles geométricos de la estructura cristalina se presentan en la Tabla 5.7.

Tabla 5.7. Parámetros geométricos alrededor del fragmento amida para la estructura cristalina N- (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il) benzamida (13).

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Amida 13	C1-C7	1,496(2)	1,505
	C7-O4	1,243(2)	1,231
	C7-N	1,339(2)	1,355
	N-H1N	0,88(2)	1,010
	N-C8	1,474(2)	1,469
	C1-C7-N	115,8(1)	115,9
	O4-C7-N	123,5(2)	123,7
	C7-N-C8	126,1(1)	129,9
	C7-C1-C6	118,2(2)	117,2
	O4-C7-N-C8	-3,2(3)	0,3
C1-C7-N-H1N	-1(2)	0,7	

En resumen, todas las estructuras cristalinas de las especies aquí estudiadas presentan una tendencia a la planaridad en el fragmento amida, que se refleja por el valor del ángulo diedro O-C-N-C cercano a cero: esta tendencia a la planaridad está fuertemente ligada al fenómeno de resonancia que presenta el enlace amida (Figura 4.25), la deslocalización se da del par de electrones libre del átomo de nitrógeno al orbital π^* del grupo carbonilo $n_N \rightarrow \pi^*_{C=O}$ [32]. La deslocalización en el grupo amida se evidencia por la longitud del enlace C-N entre 1,339 – 1,330 Å, sustancialmente más corto que el valor típico esperado para un enlace simple C-N (1,47 Å) y un alargamiento del enlace carbonílico C=O, con valores en el rango 1,244-1,231 Å [33]. Esta misma tendencia se observa en los espectros RMN de 1H y ^{13}C , con corrimientos de las señales del protón N-H y del carbono carbonílico.

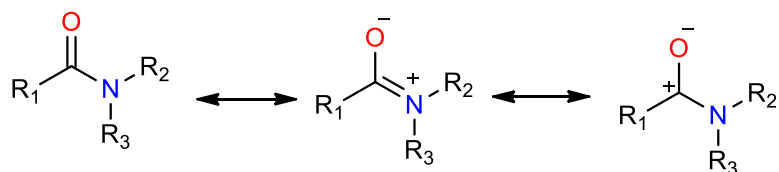


Figura 5.25. Estructuras resonantes del enlace amida

5.5 ANÁLISIS TOPOLÓGICO COMPUTACIONAL

A fin de caracterizar y profundizar en el análisis de las propiedades estructurales del grupo de nuevas amidas sintetizadas, así como en el conocimiento de la naturaleza de las interacciones intra- e intermoleculares presentes en el cristal, se realizó un estudio de las propiedades topológicas utilizando la metodología QTAIM. Inicialmente se estudió la molécula aislada, mediante una descripción de las características topológicas relacionadas con enlaces e interacciones intramoleculares. En una segunda instancia se realizaron cálculos en el sistema periódico de cada estructura (sistema cristalino), para la exploración de la topología de la densidad a través de los puntos críticos presentes en el cristal. El análisis comparativo de la topología de densidad en los puntos críticos presentes tanto en la molécula aislada como en el sistema cristalino permitió determinar diferencias en las características de los enlaces y caracterizar la fuerza e identidad de las interacciones presentes en la estructura cristalina.

- **Análisis topológico de la amida (11)**

En total, 87 puntos críticos (PCs) fueron localizados en la molécula aislada del compuesto (11) usando la estrategia de búsqueda Auto-1 (NSTEP=20, NNB=5, RMAX=7) implementada en el programa Topond. Estos puntos críticos se distribuyen en los esperados 40 puntos críticos nucleares (PCN) y 42 puntos críticos de enlace (PCE) covalentes, junto con otros 4 puntos críticos de anillo (PCA) y un punto crítico de jaula (PCJ). El conjunto característico del sistema aislado {40, 42, 4, 1} satisface la relación de Poincaré-Hopf ($n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = 1$), indicando que no se encuentran presentes interacciones de capa-cerrada ($\nabla^2\rho_b > 0$) en esta molécula. Todos los PCA y el PCJ detectados se correlacionan con el fragmento adamantilo. Un listando de las principales propiedades topológicas de los 42 PCE se presentan en la Tabla 5.8.

Tabla 5.8. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE localizados en la molécula aislada del compuesto (11).

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,671	0,844	0,27	-0,88	-0,53	-0,50	0,16	0,064	Covalente	Amida
2	C1-C6	0,790	0,746	0,26	-0,82	-0,48	-0,48	0,13	0,006	Covalente	Adamantilo
3	C1-C2	0,788	0,750	0,26	-0,81	-0,47	-0,47	0,13	0,010	Covalente	Adamantilo
4	C1-C7	0,755	0,786	0,26	-0,81	-0,48	-0,47	0,14	0,012	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,516	0,451	0,36	-1,33	-0,91	-0,90	0,48	0,019	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,590	0,464	0,30	-1,07	-0,70	-0,69	0,32	0,006	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,792	0,738	0,26	-0,85	-0,49	-0,49	0,12	0,003	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,523	0,462	0,35	-1,22	-0,84	-0,84	0,46	0,002	Covalente	Adamantilo

9	C3-C10	0,741	0,773	0,27	-0,90	-0,51	-0,51	0,11	0,003	Covalente	Adamantilo
10	C3-C4	0,760	0,758	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,003	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4A	0,495	0,453	0,37	-1,28	-0,93	-0,93	0,58	0,004	Covalente	Adamantilo
12	C4-H4B	0,508	0,458	0,36	-0,12	-0,87	-0,86	0,52	0,009	Covalente	Adamantilo
13	C4-C5	0,761	0,748	0,27	-0,92	-0,51	-0,51	1,01	0,002	Covalente	Adamantilo
14	C5-H5	0,497	0,455	0,37	-1,29	-0,94	-0,93	0,58	0,004	Covalente	Adamantilo
15	C5-C9	0,742	0,779	0,27	-0,88	-0,50	-0,50	0,11	0,006	Covalente	Adamantilo
16	C5-C6	0,744	0,790	0,26	-0,84	-0,48	-0,48	0,13	0,006	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6A	0,511	0,447	0,37	-1,36	-0,94	-0,92	0,50	0,014	Covalente	Adamantilo
18	C6-H6A	0,593	0,464	0,30	-1,05	-0,69	-0,68	0,32	0,002	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7B	0,547	0,465	0,33	-1,15	-0,77	-0,76	0,38	0,022	Covalente	Adamantilo
20	C7-H7A	0,581	0,465	0,31	-1,08	-0,71	-0,70	0,33	0,018	Covalente	Adamantilo
21	C7-C8	0,808	0,725	0,26	-0,83	-0,48	-0,48	0,13	0,003	Covalente	Adamantilo
22	C8-H8	0,501	0,456	0,36	-1,29	-0,92	-0,92	0,56	0,005	Covalente	Adamantilo
23	C8-C10	0,745	0,765	0,27	-0,92	-0,51	-0,51	0,10	0,003	Covalente	Adamantilo
24	C8-C9	0,762	0,753	0,27	-0,90	-0,51	-0,50	0,11	0,005	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9A	0,502	0,456	0,36	-1,27	-0,91	-0,90	0,54	0,018	Covalente	Adamantilo
26	C9-H9B	0,552	0,465	0,32	-1,13	-0,76	-0,75	0,38	0,010	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10A	0,544	0,464	0,33	-1,16	-0,78	-0,77	0,40	0,013	Covalente	Adamantilo
28	C10-H10B	0,545	0,464	0,33	-1,15	-0,77	-0,77	0,39	0,008	Covalente	Adamantilo
29	C11-O1	0,421	0,810	0,40	-0,28	-1,03	-0,96	1,71	0,069	Covalente	Carbonilo
30	C11-N1	0,464	0,870	0,33	-0,65	-0,75	-0,69	0,80	0,086	Covalente	Amida
31	C12-H12A	0,520	0,432	0,38	-1,55	-1,04	-0,99	0,49	0,051	Covalente	Alifatico
32	C12-H12B	0,572	0,449	0,33	-1,25	-0,83	-0,78	0,36	0,061	Covalente	Alifatico
33	C12-N1	0,508	0,943	0,26	-0,44	-0,46	-0,44	0,46	0,036	Covalente	Alifatico
34	C12-C13	0,737	0,757	0,27	-1,03	-0,58	-0,55	0,10	0,067	Covalente	Alifatico
35	C13-H13A	0,523	0,451	0,36	-1,38	-0,96	-0,89	0,47	0,080	Covalente	Alifatico
36	C13-H13B	0,543	0,446	0,35	-1,38	-0,93	-0,87	0,41	0,071	Covalente	Alifatico
37	C13-O2	0,479	0,927	0,26	-0,22	-0,49	-0,48	0,74	0,052	Covalente	Alifatico
38	C14-H14B	0,507	0,443	0,38	-1,46	-1,04	-0,99	0,53	0,095	Covalente	Alifatico
39	C14-H14A	0,525	0,448	0,36	-1,38	-0,96	-0,88	0,47	0,089	Covalente	Alifatico
40	C14-H14C	0,542	0,443	0,355	-1,40	-0,94	-0,87	0,42	0,079	Covalente	Alifatico
41	C14-O2	0,479	0,927	0,260	-0,20	-0,48	-0,46	0,74	0,019	Covalente	Alifatico
42	N1-H1N	0,600	0,184	0,602	-4,03	-3,14	-2,98	2,09	0,053	Covalente	Amida

La estrategia de búsqueda Auto-1 (NSTEP=20, NNB=5, RMAX=7) fue aplicada igualmente para la localización de los puntos críticos de densidad electrónica en el sistema cristalino de la amida (**11**). El resultado de dicha exploración fue la detección de 143 PC en el cristal del compuesto (**11**), distribuidos en 40 PCN (3,-3), 46 PCE (3,-1), 45 PCA (3,+1) y 12 PCJ (3,+3). Los 46 PCE hallados incluyen los 42 PCE covalentes esperados, y cuatro PCE de tipo capa-cerrada ($\nabla^2\rho_b > 0$) correspondientes a una interacción intermolecular de tipo C=O...H-N y tres interacciones intermoleculares de tipo H...H. Un listado de las propiedades topológicas de los PCE del sistema cristalino 11) se presentan en la Tabla 5.9.

Tabla 5.9. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE del cristal del compuesto (11).

N°	X-Y	R _x (Å)	R _y (Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	grupo
1	C1-C11	0,657	0,858	0,27	-0,86	-0,53	-0,50	0,16	0,063	Covalente	Alifático
2	C1-C6	0,790	0,747	0,26	-0,82	-0,49	-0,48	0,13	0,006	Covalente	Adamantilo
3	C1-C2	0,786	0,752	0,26	-0,81	-0,47	-0,47	0,14	0,010	Covalente	Adamantilo
4	C1-C7	0,777	0,765	0,26	-0,81	-0,49	-0,47	0,14	0,012	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,513	0,453	0,36	-1,30	-0,90	-0,88	0,49	0,020	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,591	0,462	0,30	-1,07	-0,70	-0,69	0,32	0,009	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,805	0,726	0,26	-0,84	-0,49	-0,48	0,13	0,004	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,525	0,459	0,35	-1,24	-0,85	-0,85	0,47	0,001	Covalente	Adamantilo
9	C3-C10	0,748	0,767	0,27	-0,90	-0,51	-0,50	0,11	0,003	Covalente	Adamantilo
10	C3-C4	0,759	0,760	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,002	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4A	0,495	0,452	0,37	-1,28	-0,93	-0,93	0,58	0,004	Covalente	Adamantilo
12	C4-H4B	0,508	0,458	0,36	-1,21	-0,87	-0,86	0,52	0,009	Covalente	Adamantilo
13	C4-C5	0,766	0,743	0,27	-0,91	-0,51	-0,51	0,10	0,003	Covalente	Adamantilo
14	C5-H5	0,499	0,452	0,37	-1,32	-0,95	-0,94	0,57	0,006	Covalente	Adamantilo
15	C5-C9	0,750	0,771	0,27	-0,88	-0,50	-0,50	-0,50	0,007	Covalente	Adamantilo
16	C5-C6	0,731	0,803	0,26	-0,83	-0,48	-0,48	0,13	0,006	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6A	0,509	0,449	0,37	-1,34	-0,93	-0,92	0,51	0,016	Covalente	Adamantilo
18	C6-H6B	0,593	0,464	0,30	-1,05	-0,69	-0,68	0,32	0,004	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7B	0,553	0,459	0,33	-1,19	-0,79	-0,77	0,38	0,020	Covalente	Adamantilo
20	C7-H7A	0,583	0,463	0,31	-1,08	-0,71	-0,70	0,33	0,015	Covalente	Adamantilo
21	C7-C8	0,809	0,725	0,26	-0,83	-0,48	-0,48	0,13	0,004	Covalente	Adamantilo
22	C8-H8	0,505	0,452	0,37	-1,33	-0,94	-0,93	0,54	0,004	Covalente	Adamantilo
23	C8-C10	0,734	0,775	0,27	-0,91	-0,51	-0,51	0,10	0,004	Covalente	Adamantilo
24	C8-C9	0,757	0,758	0,27	-0,90	-0,51	-0,50	0,11	0,007	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9A	0,503	0,454	0,36	-1,28	-0,92	-0,90	0,54	0,017	Covalente	Adamantilo
26	C9-H9B	0,552	0,465	0,32	-1,13	-0,75	-0,75	0,38	0,008	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10A	0,543	0,464	0,33	-1,15	-0,78	-0,77	0,40	0,012	Covalente	Adamantilo
28	C10-H10A	0,546	0,464	0,33	-1,16	-0,78	-0,77	0,39	0,009	Covalente	Adamantilo
29	C11-O1	0,420	0,811	0,39	-0,26	-1,04	-0,98	1,75	0,044	Covalente	Carbonilo
30	C11-N1	0,467	0,868	0,34	-0,69	-0,77	-0,70	0,77	0,104	Covalente	Amida
31	C12-H12A	0,516	0,436	0,38	-1,51	-1,03	-0,98	0,50	0,054	Covalente	Alifático
32	C12-H12B	0,577	0,443	0,33	-1,28	-0,84	-0,80	0,36	0,055	Covalente	Alifático
33	C12-N1	0,509	0,942	0,26	-0,45	-0,46	-0,45	0,45	0,025	Covalente	Amida
34	C12-C13	0,733	0,761	0,29	-1,04	-0,58	-0,54	0,10	0,067	Covalente	Alifático
35	C13-H13A	0,527	0,447	0,36	-1,42	-0,97	-0,90	0,46	0,079	Covalente	Alifático
36	C13-H13B	0,542	0,447	0,35	-1,38	-0,93	-0,86	0,42	0,075	Covalente	Alifático
37	C13-O2	0,477	0,929	0,26	-0,20	-0,49	-0,46	0,75	0,056	Covalente	Alifático
38	C14-H14B	0,510	0,440	0,38	-1,48	-1,05	-0,96	0,52	0,094	Covalente	Alifático
39	C14-H14A	0,527	0,447	0,36	-1,38	-0,93	-0,88	0,46	0,091	Covalente	Alifático
40	C14-H14C	0,542	0,444	0,35	-1,39	-0,94	-0,87	0,42	0,082	Covalente	Alifático
41	C14-O2	0,477	0,928	0,26	-0,17	-0,47	-0,46	0,76	0,018	Covalente	Alifático
42	N1-H1N	0,608	0,177	0,60	-4,24	-3,28	-3,14	2,18	0,046	Covalente	Amida
43	O1...H-N	1,343	0,872	0,01	0,05	-0,01	-0,01	0,08	0,058	Intermolecular	C=O...H-N
44	H4B...H-C	1,438	1,399	0,002	0,007	-0,002	-0,001	0,010	0,206	Intermolecular	H...H
45	H6B...H-C	1,858	1,804	0,0004	0,001	-0,0002	-0,0001	0,001	0,776	Intermolecular	H...H
46	C-H...H-C	1,738	1,738	0,0004	0,002	-0,0003	-0,0002	0,002	0,157	Intermolecular	H...H

El PCE correspondiente a la interacción intermolecular N-H...O=C presenta una densidad electrónica (ρ_b) de 0,0133 au, un valor de Laplaciano ($\nabla^2\rho_b$) igual a 0,0534 au y una elipticidad (ϵ) de 0,0584, cuyas magnitudes y signos están de acuerdo con los valores propuestos por C. Gatti para su

clasificación como una interacción de capa-cerrada tipo puente de hidrógeno [34]. El valor de $\nabla^2\rho_b = 0,05$ au para este PCE se ubica justo en el medio de los valores de Laplaciano reportados para interacciones N-H...O=C de alta polaridad ($\nabla^2\rho_b = 0,07$ au), como en el caso del cristal de la urea [35], y valores típicos ($\nabla^2\rho_b = 0,03$ au) reportados para este tipo de interacción [36]. El valor de $\epsilon = 0.0584$ para este PCE es similar a los valores de elipticidad reportados para interacciones intramoleculares de tipo O...H ($0.07 \geq \epsilon \geq 0.04$), lo que indica una propagación significativa del sistema conjugado pi en el cristal del compuesto (**11**) a través de este puente de hidrógeno.

Los porcentajes de cambio en las propiedades de los PCE del fragmento central amida del compuesto (**11**) ocurridos con la cristalización del compuesto se presentan en la Tabla 5.10. En general, al pasar de la molécula aislada al sistema cristalino se observan pequeños cambios ($|\Delta\%| < 2\%$) en las distancias de los atractores X o Y al punto crítico, así como en los valores de densidad electrónica de los PCE covalente. Sin embargo, con la cristalización se observan cambios significativos en los valores de elipticidad ($|\Delta\%| > 20\%$) y Laplaciano ($|\Delta\%| > 7\%$), especialmente para los enlaces carbonilo (C11-O1) y amida C11-N1. De acuerdo con la clasificación de los enlaces como interacciones de capas-compartidas ($(\nabla^2\rho)_b < 0$) o de capas-cerradas ($(\nabla^2\rho)_b > 0$) reportado por C. Gatti [34], estos cambios indican un incremento en el carácter covalente del enlace C11-N1, que ocurre a expensas de la reducción del carácter covalente del enlace C=O con la cristalización. Por su parte, los cambios en los valores de elipticidad muestran que con la cristalización el enlace carbonilo (C11-O1) pierde una parte representativa de su carácter pi, mientras que el enlace C11-N1 experimenta el efecto opuesto.

Tabla 5.10. Porcentajes de cambio con la cristalización de las propiedades topológicas de los PCE correspondientes al fragmento amida del compuesto 11.

X-Y	$\Delta R_x(\%)$	$\Delta R_y(\%)$	$\Delta\rho_b(\%)$	$\Delta(\nabla^2\rho)_b(\%)$	$\Delta\lambda_3(\%)$	$\Delta\epsilon(\%)$	Tipo	Grupo
C11-O1	-0,2	+0,1	-0,8	+9,8	+2,3	-36,0	Covalente	Carbonilo
C11-N1	+0,6	-0,2	+0,9	-6,8	-3,6	+21,3	Covalente	Amida
N1-H1N	+1,3	-3,8	+0,2	-5,2	+4,4	-14,9	Covalente	Amida
C1-C11	-2,1	+1,7	-0,2	+1,8	+3,4	-2,9	Covalente	Alifático

- **Análisis topológico de la amida (12)**

Como se mencionó anteriormente, el sistema cristalino del compuesto (**12**) está caracterizado por la presencia de dos unidades cristalográficamente diferentes: A y B. La aplicación de la estrategia de búsqueda de PCs Auto-1 (NSTEP=20, NNB=2, RMAX=10) al sistema molecular aislado AB permitió la detección de 173 PCs, distribuidos en los 74 esperados PCN (3,-3), sumados a

otros 14 PCN, junto con 63 PCE (3,-1), 18 PCA (3,+1) y 4 PCJ (3,+3). La exploración de las propiedades topológicas de los 14 PCN extra revela que estos puntos críticos corresponden a una duplicación de algunos de los 74 PCN esperados para el sistema. Por su parte, los 63 PCE están conformados por los 62 PCE covalente ($\nabla^2\rho_b < 0$) esperados y una interacción no covalente de capa-cerrada ($\nabla^2\rho_b > 0$). Esta última corresponde a un enlace de hidrógeno intermolecular de tipo $(C=O)_A \cdots (H-N)_B$, con una densidad electrónica de 0,017 au, un Laplaciano igual al 0,061 au y una elipticidad igual a 0,052. Un listado de las propiedades topológicas de los PCE detectados para el sistema dimérico aislado AB del compuesto (12) se presentan en la Tabla 5.11.

Tabla 5.11. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE del sistema aislado AB del compuesto (12).

N°	X-Y	R _x (Å)	R _y (Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1A-C11A	0,664	0,858	0,27	-0,84	-0,52	-0,49	0,17	0,050	Covalente	Amida
2	C1A-C6A	0,792	0,738	0,26	-0,84	-0,49	-0,47	0,13	0,003	Covalente	Adamantilo
3	C1B-C11B	0,682	0,841	0,27	-0,86	-0,52	-0,49	0,16	0,062	Covalente	Amida
4	C1B-C2B	0,787	0,743	0,26	-0,84	-0,49	-0,48	0,13	0,006	Covalente	Adamantilo
5	C2A-H2A2	0,533	0,459	0,34	-1,23	-0,82	-0,82	0,42	0,011	Covalente	Adamantilo
6	C2A-H2A1	0,531	0,463	0,34	-1,18	-0,81	-0,80	0,43	0,006	Covalente	Adamantilo
7	C2B-H2B2	0,527	0,461	0,34	-1,20	-0,82	-0,82	0,44	0,002	Covalente	Adamantilo
8	C2B-H2B1	0,541	0,452	0,34	-1,27	-0,84	-0,84	0,41	0,006	Covalente	Adamantilo
9	C3A-H3A	0,507	0,458	0,36	-1,27	-0,90	-0,89	0,53	0,006	Covalente	Adamantilo
10	C3A-C10A	0,751	0,769	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,002	Covalente	Adamantilo
11	C3B-H3B	0,506	0,459	0,36	-1,25	-0,89	-0,89	0,53	0,002	Covalente	Adamantilo
12	C3B-C4B	0,740	0,776	0,27	-0,90	-0,50	-0,50	1,10	0,003	Covalente	Adamantilo
13	C4A-H4A1	0,500	0,455	0,36	-1,26	-0,91	-0,90	0,56	0,006	Covalente	Adamantilo
14	C4A-H4A2	0,519	0,460	0,35	-1,21	-0,84	-0,83	0,47	0,007	Covalente	Adamantilo
15	C4B-H4B2	0,513	0,460	0,35	-1,22	-0,86	-0,85	0,49	0,009	Covalente	Adamantilo
16	C4B-H4B1	0,559	0,465	0,32	-1,12	-0,74	-0,74	0,36	0,003	Covalente	Adamantilo
17	C5A-H5A	0,512	0,460	0,36	-1,24	-0,88	-0,87	0,51	0,001	Covalente	Adamantilo
18	C5A-C9A	0,744	0,764	0,28	-0,93	-0,52	-0,51	0,10	0,001	Covalente	Adamantilo
19	C5B-H5B	0,491	0,454	0,37	-1,30	-0,95	-0,95	0,61	0,003	Covalente	Adamantilo
20	C4B-C5B	0,771	0,751	0,27	-0,88	-0,50	-0,50	1,13	0,001	Covalente	Adamantilo
21	C6A-H6A2	0,526	0,455	0,35	-1,26	-0,86	-0,85	0,45	0,007	Covalente	Adamantilo
22	C6A-H6A1	0,556	0,459	0,33	-1,17	-0,77	-0,77	0,37	0,010	Covalente	Adamantilo
23	C6B-H6B1	0,517	0,458	0,35	-1,25	-0,87	-0,86	0,48	0,013	Covalente	Adamantilo
24	C6B-H6B2	0,563	0,458	0,32	-1,17	-0,77	-0,76	0,36	0,010	Covalente	Adamantilo
25	C7A-H7A1	0,501	0,456	0,36	-1,26	-0,91	-0,90	0,54	0,011	Covalente	Adamantilo
26	C7A-H7A2	0,574	0,461	0,31	-1,12	-0,73	-0,73	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
27	C7B-H7B2	0,515	0,459	0,35	-1,22	-0,85	-0,85	0,48	0,004	Covalente	Adamantilo
28	C7B-H7B1	0,528	0,459	0,34	-1,21	-0,83	-0,82	0,44	0,008	Covalente	Adamantilo
29	C8A-H8A	0,537	0,464	0,34	-1,18	-0,81	-0,80	0,42	0,005	Covalente	Adamantilo
30	C8A-C10A	0,751	0,757	0,27	-0,92	-0,51	-0,51	0,10	0,0006	Covalente	Adamantilo
31	C8B-H8B	0,534	0,466	0,36	-1,17	-0,80	-0,80	0,43	0,007	Covalente	Adamantilo
32	C8B-C9B	0,753	0,766	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	1,11	0,005	Covalente	Adamantilo
33	C9A-H9A1	0,533	0,462	0,34	-1,19	-0,82	-0,80	0,42	0,212	Covalente	Adamantilo
34	C9A-H9A2	0,543	0,464	0,33	-1,16	-0,78	-0,77	0,40	0,015	Covalente	Adamantilo
35	C9B-H9B2	0,498	0,455	0,365	-1,26	-0,92	-0,91	0,56	0,010	Covalente	Adamantilo

36	C9B-H9B1	0,529	0,464	0,338	-1,17	-0,80	-0,80	0,43	0,006	Covalente	Adamantilo
37	C10A-H1A2	0,507	0,458	0,357	-1,23	-0,88	-0,87	0,52	0,005	Covalente	Adamantilo
38	C10A-H1A1	0,530	0,462	0,339	-1,18	-0,81	-0,80	0,43	0,003	Covalente	Adamantilo
39	C10B-H1B2	0,524	0,462	0,343	-1,20	-0,83	-0,82	0,45	0,012	Covalente	Adamantilo
40	C10B-H1B1	0,538	0,464	0,332	-1,16	-0,79	-0,78	0,41	0,007	Covalente	Adamantilo
41	C11A-O1A	0,425	0,819	0,383	-0,32	-0,98	-0,93	1,59	0,056	Covalente	Carbonilo
42	C11A-N1A	0,462	0,868	0,336	-0,66	-0,77	-0,70	0,82	0,097	Covalente	Amida
43	C11B-O1B	0,422	0,814	0,391	-0,30	-1,01	-0,95	1,66	0,687	Covalente	Carbonilo
44	C11B-N1B	0,464	0,868	0,335	-0,66	-0,76	-0,70	0,80	0,096	Covalente	Amida
45	C12A-H1A4	0,521	0,445	0,367	-1,41	-0,98	-0,92	0,48	0,067	Covalente	Alifático
46	C12A-H1A3	0,540	0,442	0,358	-1,40	-0,94	-0,88	0,42	0,059	Covalente	Alifático
47	C12B-H1B4	0,516	0,441	0,374	-1,45	-1,00	-0,94	0,50	0,069	Covalente	Alifático
48	C12B-H1B3	0,568	0,446	0,335	-1,29	-0,85	-0,80	0,37	0,060	Covalente	Alifático
49	C13A-H1A5	0,526	0,441	0,371	-1,48	-1,01	-0,93	0,46	0,085	Covalente	Alifático
50	C13A-H1A6	0,571	0,448	0,334	-1,29	-0,86	-0,79	0,36	0,086	Covalente	Alifático
51	C13B-H1B5	0,587	0,448	0,324	-1,26	-0,83	-0,77	0,34	0,075	Covalente	Alifático
52	C13B-H1B6	0,600	0,441	0,324	-1,28	-0,83	-0,78	0,33	0,064	Covalente	Alifático
53	N1A-H1AN	0,666	0,204	0,483	-2,84	-0,10	0,67	0,74	0,050	Covalente	Amida
54	N1B-H1BN	0,680	0,199	0,472	-2,81	-2,25	-2,14	1,58	0,047	Covalente	Amida
55	O1A-H1BN	1,299	0,817	0,017	0,06	-0,02	-0,02	0,10	0,052	Intermolecular	C=O...H-N
56	O2A-H2AO	0,681	0,161	0,510	-3,84	-3,13	-3,05	2,33	0,028	Covalente	Hydroxilo
57	C13A-O2A	0,482	0,939	0,251	-0,20	-0,46	-0,44	0,70	0,028	Covalente	Alifático
58	O2B-H2BO	0,743	0,186	0,405	-0,24	-2,11	-2,06	1,76	0,028	Covalente	Hydroxilo
59	C13B-O2B	0,484	0,939	0,251	-0,23	-0,47	-0,44	0,68	0,049	Covalente	Alifático
60	C5A-C6A	0,746	0,783	0,263	-0,86	-0,49	-0,49	0,12	0,004	Covalente	Adamantilo
61	C5B-C6B	0,742	0,786	0,264	-0,86	-0,49	-0,49	0,12	0,002	Covalente	Adamantilo
62	C7B-H7B2	0,528	0,459	0,344	-1,21	-0,83	-0,82	0,44	0,008	Covalente	Adamantilo
63	C8B-C10B	0,757	0,764	0,268	-0,88	-0,50	-0,50	0,11	0,004	Covalente	Adamantilo

Una revisión detallada de las propiedades topológicas de los 18 PCA y de los 4 PCJ conlleva a una reclasificación de varios de estos puntos críticos a PCE. Por ejemplo, seis de los PCA se corresponden mejor con interacciones intermoleculares de capa-cerrada de tipo H...H, esto debido a que solo dos atractores se relacionan en cada uno de estos puntos críticos, junto con la presencia de valores positivos y en el rango esperado de Laplaciano para interacciones intermoleculares de este tipo. Estas interacciones corresponden a los contactos H1A3...H1B5, H1A5...H1B4, H7B2...H6A2, H4A2...H9B1, H6A2...H9B1 y H2A2...H8B. Así mismo, uno de los PCA se correlaciona mejor con una interacción intramolecular de tipo H...H entre el hidrógeno amídico de la unidad B (H1BN) y un hidrógeno del fragmento adamantilo de la unidad B (H7B2). Esta interacción no fue detectada dentro de la unidad A debido a la diferente orientación espacial de sus átomos con respecto a la orientación de los átomos en el caso de la unidad B. Por razones similares, dos de los PCJ fueron reclasificados como PCE de interacciones intermoleculares H...H, a saber: H1A5...H1B4 (ya detectada) and H6A2...H8B. A causa de estas discrepancias en la distribución de los tipos de puntos críticos no fue posible la comprobación del cumplimiento de la relación de Poincaré-Hopf en este sistema molecular aislado.

Para el caso del sistema cristalino del compuesto (12), se encuentra un total de 237 puntos críticos usando la estrategia Auto-1 (NSTEP=20, NNB=2, RMAX=10). El incremento considerable del número de puntos críticos del sistema cristalino (12) con respecto al sistema cristalino (11) refleja el alto impacto en la distribución topológica electrónica que ocasiona la “simple” modificación estructural de un grupo metoxilo (-OMe) a un grupo hidroxilo (-OH). Todos los puntos críticos nucleares (PCN) y de enlace (PCE) covalente esperados, 74 y 62 respectivamente, fueron localizados con esta estrategia de búsqueda. En la Tabla 5.12 se presenta un listado de las propiedades topológicas principales relativas a los PCE del sistema cristalino (12).

Tabla 5.12. Propiedades topológicas seleccionadas para los PCE presentes en el cristal del compuesto (12)

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1A-C11A	0,655	0,866	0,27	-0,83	-0,52	-0,49	0,17	0,054	Covalente	Amida
2	C1A-C6A	0,779	0,750	0,26	-0,85	-0,49	-0,49	0,13	0,002	Covalente	Adamantilo
3	C1B-C11B	0,664	0,858	0,27	-0,84	-0,52	-0,49	0,17	0,060	Covalente	Amida
4	C1B-C2B	0,794	0,737	0,26	-0,84	-0,49	-0,48	0,13	0,006	Covalente	Adamantilo
5	C6A-C6A2	0,532	0,461	0,34	-1,20	-0,82	-0,81	0,43	0,006	Covalente	Adamantilo
6	C6AB-H6A1	0,537	0,457	0,341	-1,23	-0,82	-0,82	0,41	0,005	Covalente	Adamantilo
7	C6B-H6B1	0,534	0,455	0,346	-1,26	-0,84	-0,84	0,42	0,004	Covalente	Adamantilo
8	C6B-H6B2	0,537	0,456	0,342	-1,23	-0,83	-0,82	0,42	0,003	Covalente	Adamantilo
9	C5A-H5A	0,507	0,458	0,359	-1,26	-0,90	-0,89	0,53	0,006	Covalente	Adamantilo
10	C5A-C9A	0,757	0,763	0,268	-0,88	-0,50	-0,50	0,11	0,003	Covalente	Adamantilo
11	C3B-H3B	0,507	0,458	0,359	-1,26	-0,89	-0,89	0,53	0,0008	Covalente	Adamantilo
12	C3B-C4B	0,735	0,781	0,270	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,002	Covalente	Adamantilo
13	C4A-H4A1	0,500	0,455	0,364	-1,25	-0,91	-0,90	0,56	0,007	Covalente	Adamantilo
14	C4A-H4A2	0,519	0,461	0,346	-1,20	-0,84	-0,83	0,47	0,006	Covalente	Adamantilo
15	C4B- H4B2	0,514	0,460	0,351	-1,22	-0,86	-0,85	0,49	0,010	Covalente	Adamantilo
16	C4B- H4B1	0,558	0,465	0,319	-0,11	-0,74	-0,74	0,36	0,002	Covalente	Adamantilo
17	C5A-H5A	0,511	0,461	0,354	-1,23	-0,87	-0,87	0,51	0,002	Covalente	Adamantilo
18	C5A-C9B	0,755	0,752	0,275	-0,93	-0,51	-0,51	0,10	0,002	Covalente	Adamantilo
19	C5B-H5B	0,491	0,454	0,373	-1,30	-0,95	-0,95	0,61	0,003	Covalente	Adamantilo
20	C4B-C5B	0,769	0,753	0,267	-0,88	-0,50	-0,50	0,11	0,001	Covalente	Adamantilo
21	C6A-H6A2	0,524	0,456	0,349	-1,25	-0,85	-0,85	0,45	0,006	Covalente	Adamantilo
22	C6A-H6A1	0,554	0,461	0,326	-1,16	-0,77	-0,76	0,37	0,008	Covalente	Adamantilo
23	C6B-H6B1	0,517	0,457	0,353	-1,25	-0,87	-0,86	0,48	0,014	Covalente	Adamantilo
24	C6B-H6B2	0,562	0,459	0,323	-1,16	-0,76	-0,76	0,36	0,001	Covalente	Adamantilo
25	C7A-H7A2	0,505	0,453	0,366	-1,30	-0,92	-0,91	0,53	0,009	Covalente	Adamantilo
26	C7A-H7A1	0,579	0,456	0,316	-1,14	-0,74	-0,74	0,34	0,009	Covalente	Adamantilo
27	C7B-H7B1	0,521	0,453	0,354	-1,28	-0,87	-0,87	0,46	0,007	Covalente	Adamantilo
28	C7B-H7B2	0,528	0,460	0,344	-1,21	-0,83	-0,82	0,44	0,007	Covalente	Adamantilo
29	C8A-H8A	0,540	0,460	0,337	-1,21	-0,81	-0,81	0,42	0,003	Covalente	Adamantilo
30	C8A-C10A	0,742	0,766	0,274	-0,92	-0,51	-0,51	0,10	0,002	Covalente	Adamantilo
31	C8B-H8B	0,535	0,464	0,336	-1,18	-0,81	-0,80	0,43	0,007	Covalente	Adamantilo
32	C8B-C9B	0,746	0,773	0,267	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,005	Covalente	Adamantilo
33	C9A-H9A1	0,534	0,461	0,338	-1,20	-0,82	-0,80	0,42	0,020	Covalente	Adamantilo
34	C9A-H9A2	0,542	0,464	0,329	-1,15	-0,78	-0,77	0,40	0,012	Covalente	Adamantilo
35	C9B-H9B2	0,498	0,455	0,365	-1,26	-0,92	-0,91	0,56	0,009	Covalente	Adamantilo

36	C9B-H9B1	0,529	0,464	0,338	-1,17	-0,80	-0,80	0,43	0,004	Covalente	Adamantilo
37	C10A-H1A2	0,508	0,457	0,357	-1,25	-0,88	-0,88	0,51	0,006	Covalente	Adamantilo
38	C10A-H1A1	0,529	0,463	0,338	-1,17	-0,80	-0,80	0,43	0,004	Covalente	Adamantilo
39	C10B-H10B2	0,527	0,459	0,345	-1,22	-0,84	-0,83	0,44	0,011	Covalente	Adamantilo
40	C10B-H10B1	0,538	0,465	0,332	-1,15	-0,78	-0,78	0,41	0,004	Covalente	Adamantilo
41	C11A-O1A	0,424	0,820	0,381	-0,28	-0,97	-0,95	1,64	0,030	Covalente	Carbonilo
42	C11A-N1A	0,465	0,865	0,338	-0,70	-0,78	-0,70	0,78	0,118	Covalente	Amida
43	C11B-O1B	0,421	0,815	0,388	-0,26	-1,00	-0,96	1,71	0,040	Covalente	Carbonilo
44	C11B-N1B	0,466	0,866	0,337	-0,70	-0,71	-0,70	0,77	0,111	Covalente	Amida
45	C12A-H1A4	0,524	0,441	0,369	-1,44	-0,99	-0,93	0,47	0,065	Covalente	Alifático
46	C12A-H1A3	0,542	0,440	0,358	-1,41	-0,94	-0,89	0,42	0,058	Covalente	Alifático
47	C12B-H1B4	0,516	0,442	0,373	-1,44	-1,00	-0,93	0,50	0,077	Covalente	Alifático
48	C12B-H1B3	0,576	0,439	0,338	-1,33	-0,87	-0,82	0,36	0,061	Covalente	Alifático
49	C13A-H1A5	0,527	0,441	0,371	-1,48	-1,01	-0,93	0,46	0,089	Covalente	Alifático
50	C13A-H1A6	0,572	0,447	0,334	-1,30	-0,86	-0,80	0,36	0,088	Covalente	Alifático
51	C13B-H1B5	0,589	0,446	0,325	-1,27	-0,83	-0,78	0,34	0,070	Covalente	Alifático
52	C13B-H1B6	0,597	0,444	0,322	-1,26	-0,82	-0,77	0,34	0,063	Covalente	Alifático
53	N1B-H1BN	0,681	0,198	0,473	-2,83	-2,26	-2,17	1,60	0,044	Covalente	Amida
54	A2	1,232	0,695	0,026	0,08	-0,03	-0,03	0,15	0,078	Intermolecular	C=O...H-O
55	B2	1,190	0,649	0,030	0,10	-0,04	-0,04	0,18	0,024	Intermolecular	C=O...H-O
56	O2A-H2AO	0,692	0,150	0,506	-4,35	-3,34	-3,26	2,25	0,024	Covalente	Alifático
57	C13A-O2A	0,481	0,940	0,249	-0,18	-0,45	-0,44	0,71	0,023	Covalente	Alifático
58	O2B-H2BO	0,756	0,172	0,399	-2,61	-2,26	-2,20	1,85	0,024	Covalente	Alifático
59	C13B-O2B	0,487	0,936	0,253	-0,27	-0,47	-0,45	0,66	0,040	Covalente	Alifático
60	C5A-C6A	0,743	0,786	0,263	-0,85	-0,49	-0,49	0,12	0,004	Covalente	Adamantilo
61	C5B-C6B	0,736	0,792	0,263	-0,85	-0,49	-0,49	0,12	0,002	Covalente	Adamantilo
62	C7B-H7A2	0,521	0,453	0,354	-1,28	-0,87	-0,87	0,46	0,007	Covalente	Adamantilo
63	C8B-C10B	0,759	0,762	0,267	-0,88	-0,50	-0,50	0,12	0,004	Covalente	Adamantilo

Al comparar las propiedades topológicas para los PCE del compuesto (**12**) al pasar del sistema molecular aislado AB al correspondiente sistema cristalino se encuentran varios cambios significativos (ver Tabla 5.13), especialmente en lo que respecta la fragmento amida (>C(=O)-N<). Por ejemplo, el enlace carbonílico (C=O), tanto en la unidad A como en la unidad B, experimenta una disminución considerable de su carácter pi, esto reflejado en un porcentaje de disminución superior al 40% en los valores de elipticidad de los PCE asociados a estos dos enlaces. Entre tanto, los enlaces amídicos (O)C-N en ambas unidades presentan el comportamiento opuesto, con porcentajes de incremento en sus valores de elipticidad de 15% (unidad B) y de 21% (unidad A). Estos cambios son significativamente más marcados en la unidad A que en la unidad B. Otro cambio destacado en las propiedades topológicas del compuesto (**12**) al cambiar de estado gaseoso a estado cristalino es la ausencia en fase condensada de un PCE relacionado a la interacción intermolecular (C=O)_A... (H-N)_B. En su lugar, se detectaron dos PCE asociados a interacciones intermoleculares de capa-cerrada, correspondientes a enlaces de hidrógeno intermoleculares de tipo C=O...H-O-C que unen cada una de las dos unidades al interior de los dímeros A₂ y B₂. Sin embargo, estas dos interacciones presentan diferencias significativas entre sus propiedades topológicas. Por un lado, el PCE de la interacción

intermolecular en el dímero A2 presenta un valor de elipticidad ($\epsilon = 0,078$) tres veces superior al que presenta el mismo tipo de punto crítico en el dímero B2 ($\epsilon = 0,024$). Esta diferencia de elipticidades sugiere una significativa deslocalización pi a través del enlace $C=O \cdots H-O-C$ del dímero A2 que no se presenta en el dímero B2. Por otra parte, la densidad electrónica en el PCE de la interacción intermolecular en el dímero B2 es 20% mayor que la calculada para el mismo tipo de interacción en la unidad A2. Así mismo, el valor de la curvatura paralela en el PCE para la interacción intermolecular en el dímero B2 es menor que la correspondiente en el PCE del dímero A2, lo cual se asocia con una disminución mayor en la concentración de la densidad electrónica a lo largo de este enlace no covalente para el caso del dímero B2.

Tabla 5.13. Cambios porcentuales ($\Delta\%$) en las propiedades topológicas de los PCE relacionados al fragmento amida ocurridos en la cristalización del compuesto (12).

X-Y	$\Delta R_x(\%)$	$\Delta R_y(\%)$	$\Delta \rho_b(\%)$	$\Delta(\nabla^2 \rho)_b(\%)$	$\Delta \lambda_3(\%)$	$\Delta \epsilon(\%)$	Tipo	grupo
C1A-C11A	-1,4	+0,9	-0,2	+1,2	+1,9	+7,1	Covalente	Amida
C1B-C11B	-2,6	+2,0	-0,3	+2,0	+3,3	-3,2	Covalente	Amida
C11A-O1A	-0,2	+0,1	-0,6	+10,1	+2,9	-47,2	Covalente	Carbonilo
C11A-N1A	+0,6	-0,4	0,9	-6,7	-4,2	+21,4	Covalente	Amida
C11B-O1B	-0,2	+0,1	-0,9	+12,4	+2,8	-41,8	Covalente	Carbonilo
C11B-N1B	+0,4	-0,2	0,7	-5,2	-3,0	+15,1	Covalente	Amida
N1B-H1BN	+0,2	-0,5	0,1	-0,7	+1,6	-7,0	Covalente	Amida

- **Análisis topológico de la amida (13)**

En el caso del compuesto (13), la estrategia de búsqueda Auto-1 (NSTEP=20, NNB=10, RMAX=7) arroja un total de 71 puntos críticos para su sistema molecular aislado $C_6H_5C(O)NHC_4H_9O_3 \cdots OH_2$, los cuales se encuentran distribuidos en 34 PCN, 35 PCE y dos PCA. En este sistema no se detectó la presencia de PCJ. El conjunto característico del sistema {34, 35, 2, 0} satisface la relación de Poincaré-Hopf ($PH = 1$), lo que confirma la completitud de los puntos críticos detectados. Los 35 PCE incluyen los 33 PCE covalentes esperados, un PCE correspondiente a la interacción intermolecular $O-H \cdots OH_2$ ($\rho_b = 0,03$ au, $\nabla^2 \rho_b = 0,02$ au, $\epsilon = 0,07$) y un PCE asociado a una interacción de carácter intramolecular $C=O \cdots H-C$ ($\rho_b = 0,01$ au, $\nabla^2 \rho_b = 0,05$ au, $\epsilon = 0,36$) entre el oxígeno del grupo carbonílico y un átomo de hidrógeno de un grupo metil de la cadena alifática. Por su parte, uno de los dos PCA se localiza en el centro del anillo aromático, como era esperable, mientras que el segundo PCA surge en el medio del ciclo no plano formado por los átomos $O=C-N-C-C-H$ como resultado de la formación de la interacción intramolecular $C-H \cdots O=C$. En la Tabla 5.14 se presenta un listado de las principales propiedades topológicas de los PCE localizados para el sistema molecular aislado $C_6H_5C(O)NHC_4H_9O_3 \cdots OH_2$.

Tabla 5.14. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE del sistema molecular aislado (13)⋯OH₂.

N°	X-Y	R _x (Å)	R _y (Å)	ρ _b	∇ ² ρ _b	λ ₁	λ ₂	λ ₃	ε	Tipo	grupo
1	C1-C2	0,748	0,642	0,33	-1,13	-0,65	-0,52	0,04	0,265	Covalente	Fenil
2	C1-C6	0,763	0,627	0,33	-1,12	-0,65	-0,52	0,05	0,247	Covalente	Fenil
3	C1-C7	0,681	0,815	0,28	-0,94	-0,56	-0,52	0,14	0,084	Covalente	amida
4	C7-O4	0,426	0,817	0,39	-0,35	-0,99	-0,92	1,56	0,078	Covalente	Carbonilo
5	C7-N	0,467	0,872	0,33	-0,67	-0,75	-0,68	0,77	0,106	Covalente	amida
6	C2-C3	0,780	0,605	0,33	-1,12	-0,66	-0,52	0,07	0,270	Covalente	Fenil
7	C2-H2	0,518	0,455	0,35	-1,28	-0,88	-0,88	0,48	0,008	Covalente	Fenil
8	C3-C4	0,756	0,623	0,33	-1,17	-0,67	-0,53	0,04	0,272	Covalente	Fenil
9	C3-H3	0,510	0,452	0,36	-1,32	-0,92	-0,92	0,51	0,002	Covalente	Fenil
10	C4-C5	0,749	0,629	0,34	-1,19	-0,68	-0,54	0,03	0,268	Covalente	Fenil
11	C4-H4	0,502	0,450	0,37	-1,35	-0,95	-0,95	0,55	0,006	Covalente	Fenil
12	C5-C6	0,614	0,761	0,34	-1,17	-0,68	-0,53	0,05	0,275	Covalente	Fenil
13	C5-H5	0,518	0,453	0,36	-1,30	-0,89	-0,89	0,48	0,0004	Covalente	Fenil
14	C6-H6	0,541	0,448	0,35	-1,31	-0,87	-0,86	0,42	0,004	Covalente	Fenil
15	C8-N	0,523	0,952	0,25	-0,46	-0,43	-0,42	0,39	0,018	Covalente	amida
16	C8-C11	0,761	0,766	0,27	-0,91	-0,54	-0,52	0,14	0,030	Covalente	Alifático
17	C8-C10	0,788	0,739	0,27	-0,91	-0,54	-0,51	0,14	0,052	Covalente	Alifático
18	C8-C9	0,793	0,745	0,26	-0,87	-0,53	-0,49	0,15	0,077	Covalente	Alifático
19	C9-H9A	0,521	0,438	0,38	-1,53	-1,04	-0,97	0,48	0,069	Covalente	Alifático
20	C9-H9B	0,561	0,445	0,34	-1,36	-0,90	-0,84	0,38	0,075	Covalente	Alifático
21	C9-O1	0,491	0,940	0,25	-0,24	-0,44	-0,43	0,63	0,026	Covalente	Alifático
22	C10-H10B	0,550	0,439	0,36	-1,44	-0,95	-0,89	0,40	0,075	Covalente	Alifático
23	C10-H10A	0,569	0,442	0,34	-1,36	-0,90	-0,83	0,37	0,080	Covalente	Alifático
24	C10-O2	0,479	0,936	0,25	-0,19	-0,46	-0,45	0,73	0,018	Covalente	Alifático
25	C11-H11A	0,512	0,440	0,38	-1,52	-1,06	-0,97	0,51	0,878	Covalente	Alifático
26	C11-H11B	0,573	0,446	0,31	-1,31	-0,87	-0,80	0,36	0,084	Covalente	Alifático
27	C11-O3	0,484	0,941	0,25	-0,18	-0,44	-0,43	0,69	0,031	Covalente	Alifático
28	N-H1N	0,677	0,207	0,47	-2,72	-2,15	-2,05	1,48	0,050	Covalente	amida
29	O1-H1O	0,700	0,155	0,49	-3,96	-3,13	-3,05	2,22	0,026	Covalente	Hidroxilo
30	O1W-H1O	1,217	0,655	0,03	0,10	-0,04	-0,04	0,19	0,074	Intermolecular	O-H⋯OH ₂
31	O2-H2O	0,706	0,168	0,47	-3,26	-2,73	-2,66	2,14	0,026	Covalente	Hidroxilo
32	O1W-H1W	0,708	0,164	0,46	-3,36	-2,77	-2,70	2,11	0,026	Covalente	Agua
33	O1W-H2W	0,726	0,171	0,43	-2,91	-2,47	-2,41	1,97	0,026	Covalente	Agua
34	O3-H3O	0,674	0,157	0,52	-4,13	-3,29	-3,21	2,38	0,026	Covalente	Hidroxilo
35	O4-H9B	1,412	1,033	0,01	0,05	-0,01	-0,01	0,08	0,004	Intramolecular	C=O⋯H-C

Con respecto al sistema cristalino de la amida (**13**), 145 puntos críticos fueron localizados usando la estrategia de búsqueda Auto-1. De estos, 34 corresponden a PCN, 33 a PCE covalentes, 26 PCE están asociados a interacciones intermoleculares, un PCE se relaciona con una interacción intramolecular de tipo (H)C-H⋯O=C<, 43 son PCA y 8 PCJ. Un listado de las propiedades topológicas principales para los PCE localizados para el sistema cristalino de la amida (**13**) se presentan en la Tabla 5.15.

Tabla 5.15. Propiedades topológicas de los PCE ubicados en el sistema cristalino de la amida (13).

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C2	0,772	0,617	0,33	-1,11	-0,65	-0,52	0,06	0,244	Covalente	Fenil
2	C1-C6	0,764	0,626	0,33	-1,12	-0,65	-0,52	0,05	0,249	Covalente	Fenil
3	C1-C7	0,665	0,831	0,28	-0,92	-0,56	-0,51	0,14	0,086	Covalente	Amida
4	C7-O4	0,425	0,818	0,38	-0,31	-0,99	-0,94	1,62	0,058	Covalente	Carbonilo
5	C5-C6	0,592	0,592	0,33	-1,14	-0,68	-0,54	0,08	0,254	Covalente	fenil
6	C7-N	0,471	0,868	0,33	-0,71	-0,77	-0,68	0,73	0,126	Covalente	amida
7	C2-C3	0,781	0,604	0,33	-1,12	-0,66	-0,53	0,07	0,253	Covalente	fenil
8	C2-H2	0,526	0,447	0,36	-1,35	-0,91	-0,91	0,46	0,003	Covalente	Fenil
9	C3-H3	0,515	0,447	0,36	-1,36	-0,93	-0,93	0,50	0,002	Covalente	Fenil
10	C3-C4	0,754	0,624	0,33	-1,18	-0,67	-0,54	0,04	0,254	Covalente	Fenil
11	C4-C5	0,749	0,628	0,34	-1,19	-0,68	-0,54	0,03	0,257	Covalente	Fenil
12	C4-H4	0,506	0,446	0,37	-1,39	-0,97	-0,96	0,54	0,009	Covalente	Fenil
13	C5-H5	0,525	0,447	0,36	-1,36	-0,91	-0,91	0,46	0,001	Covalente	Fenil
14	C6-H6	0,539	0,45	0,35	-1,30	-0,86	-0,86	0,42	0,003	Covalente	Fenil
15	C8-N	0,525	0,949	0,25	-0,48	-0,44	-0,43	0,38	0,022	Covalente	Amide
16	C8-C11	0,767	0,76	0,27	-0,91	-0,53	-0,52	0,14	0,033	Covalente	Alifático
17	C8-C10	0,788	0,74	0,27	-0,90	-0,54	-0,51	0,14	0,052	Covalente	Alifático
18	C8-C9	0,779	0,758	0,26	-0,87	-0,53	-0,49	0,15	0,078	Covalente	Alifático
19	C9-H9A	0,524	0,434	0,38	-1,56	-1,05	-0,98	0,47	0,075	Covalente	Alifático
20	C9-H9B	0,564	0,442	0,34	-1,37	-0,91	-0,84	0,38	0,080	Covalente	Alifático
21	C9-O1	0,487	0,945	0,24	-0,18	-0,43	-0,41	0,66	0,040	Covalente	Alifático
22	C10-H10B	0,546	0,443	0,36	-1,41	-0,95	-0,88	0,41	0,082	Covalente	Alifático
23	C10-H10A	0,576	0,435	0,34	-1,40	-0,91	-0,85	0,36	0,075	Covalente	Alifático
24	C10-O2	0,479	0,936	0,25	-0,18	-0,46	-0,45	0,73	0,017	Covalente	Alifático
25	C11-H11A	0,517	0,435	0,38	-1,56	-1,07	-0,98	0,49	0,086	Covalente	Alifático
26	C11-H11B	0,573	0,446	0,33	-1,31	-0,87	-0,80	0,36	0,085	Covalente	Alifático
27	C11-O3	0,483	0,941	0,25	-0,17	-0,44	-0,42	0,69	0,039	Covalente	Alifático
28	N-H1N	0,688	0,196	0,47	-2,82	-2,26	-2,17	1,61	0,042	Covalente	Amida
29	O1-H1O	0,704	0,15	0,49	-4,18	-3,21	-3,14	2,17	0,023	Covalente	Hidroxilo
30	O2-H2O	0,716	0,158	0,46	-3,58	-2,89	-2,82	2,13	0,023	Covalente	Hidroxilo
31	O1W-H1W	0,719	0,153	0,46	-3,76	-2,94	-2,88	2,06	0,019	Covalente	Agua
32	O1W-H2W	0,737	0,161	0,43	-3,18	-2,60	-2,55	1,96	0,019	Covalente	Agua
33	O3-H3O	0,684	0,148	0,52	-4,63	-3,49	-3,41	2,27	0,023	Covalente	Hidroxilo
34	O1W-H1O	1,223	0,649	0,032	0,10	-0,045	-0,042	0,185	0,063	Intermolecular	O-H...OH ₂
35	O4-H	1,224	0,655	0,030	0,09	-0,041	-0,040	0,173	0,010	Intermolecular	C=O...HOH
36	O-H2W	1,230	0,659	0,029	0,09	-0,040	-0,038	0,167	0,069	Intermolecular	C-O...HOH
37	O3-H	1,230	0,659	0,029	0,09	-0,040	-0,038	0,167	0,069	Intermolecular	C-O...HOH
38	O1-H	1,236	0,667	0,029	0,09	-0,041	-0,038	0,167	0,075	Intermolecular	C-O...H-C
39	O-H2O	1,236	0,667	0,029	0,09	-0,041	-0,038	0,167	0,075	Intermolecular	C-O...H-C
40	O2-H2N	1,299	0,751	0,022	0,06	-0,028	-0,026	0,118	0,060	Intermolecular	-(H)O...H-N<
41	O1W-H3O	1,333	0,756	0,020	0,06	-0,026	-0,025	0,109	0,043	Intermolecular	-(H)O...H-O-H
42	H4-H10B	1,181	1,188	0,004	0,02	-0,004	-0,004	0,025	0,109	Intermolecular	C-H...H-C
43	H5-H10A	1,210	1,173	0,004	0,02	-0,004	-0,004	0,026	0,197	Intermolecular	C-H...H-C
44	O4-H9B	1,410	1,034	0,013	0,05	-0,013	-0,010	0,075	0,344	Intramolecular	>C=O...H-C
45	H9B-H3	1,347	1,223	0,004	0,02	-0,003	-0,001	0,023	2,127	Intermolecular	C-H...H-C
46	O2-H5	1,617	1,614	0,005	0,02	-0,005	-0,005	0,030	0,099	Intermolecular	O-H...H-C
47	H6-H10A	1,329	1,294	0,003	0,01	-0,003	-0,001	0,017	0,984	Intermolecular	C-H...H-C
48	H9A-H2	1,330	1,307	0,003	0,01	-0,002	-0,001	0,018	0,445	Intermolecular	C-H...H-C
49	O2-H10A	1,566	1,154	0,007	0,03	-0,006	0,004	0,039	0,355	Intermolecular	-(H)O...H-C
50	H5-H9A	1,411	1,353	0,002	0,01	0,002	-0,001	0,012	0,758	Intermolecular	C-H...H-C
51	O1W-H2	1,687	1,253	0,003	0,01	-0,002	-0,002	0,017	0,167	Intermolecular	H-O-H...H-C

52	O1-H2	1,758	1,290	0,003	0,01	-0,002	-0,001	0,016	1,075	Intermolecular	O-H...H-C
53	H4-H9A	1,468	1,373	0,002	0,01	-0,001	-0,001	0,010	1,271	Intermolecular	C-H...H-C
54	O1H4	1,634	1,184	0,005	0,02	-0,004	-0,004	0,029	0,185	Intermolecular	-(H)O...H-C
55	C3-H11A	1,708	1,180	0,005	0,02	-0,005	-0,003	0,025	0,631	Intermolecular	C...H-C
56	O2-H2	1,640	1,31	0,005	0,02	-0,003	-0,003	0,029	0,230	Intermolecular	C-H...O(H)
57	O1-H5	1,692	1,338	0,003	0,01	-0,002	-0,001	0,016	1,903	Intermolecular	O-H...H-C
58	O4-H3	1,738	1,265	0,003	0,01	-0,003	-0,002	0,017	0,341	Intermolecular	>C=O...H-C
59	H3-H4	1,629	1,504	0,002	0,01	-0,001	-0,001	0,010	0,240	Intermolecular	C-H...H-C
60	H11B-H11B	1,385	1,385	0,002	0,01	-0,002	-0,002	0,010	0,031	Intermolecular	C-H...H-C

Como se muestra en la Tabla 5.16, con la cristalización del compuesto **(13)** ocurren cambios significativos en sus propiedades topológicas comparado al sistema molecular aislado, principalmente en lo referente a los enlaces covalentes del fragmento amida como en los enlaces no covalentes intermolecular O-H...OH₂ e intramolecular C-H...O=C. Los PCE correspondientes a los dos enlaces covalentes C-N del fragmento amida, es decir, enlaces C7-N and C8-N, experimentan con la cristalización un incremento en su valor de elipticidad de aproximadamente un 20%, esto – aparentemente – a expensas de un decaimiento del 26% y 16% en los valores de elipticidad de los PCE asociados a los enlaces covalentes carbonílico (C7-O4) y N-H, respectivamente. De otro lado, el PCE correspondiente a la interacción intermolecular O-H...OH₂ presenta una reducción con la cristalización de aproximadamente 15% en el valor de su elipticidad, mientras que el PCE relacionado con la interacción intramolecular presenta una reducción en su elipticidad de solamente 5%.

Table 5.16. Cambios porcentuales ($\Delta\%$) en las propiedades topológicas de algunos PCE de la amida (13) ocurridos con la cristalización

X-Y	R _x (Å)	R _y (Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
C1-C7	-2,4	+2,0	-0,2	+1,6	+3,8	+2,6	Covalente	Amida
C7-O4	-0,2	+0,1	-0,7	+10,1	+3,4	-26,2	Covalente	Carbonilo
C7-N	+0,9	-0,5	+0,8	-6,9	-4,7	+19,0	Covalente	Amida
C8-N	+0,4	-0,3	+0,6	-4,5	-2,2	+20,0	Covalente	Amida
N-H1N	+1,6	-5,3	-0,2	-3,6	+9,3	-15,9	Covalente	Amida
O1W-H1O	+0,5	-0,9	+1,9	-3,7	-1,5	-15,1	Intermolecular	O-H...OH ₂
O4-H9A	-0,1	+0,1	-2,3	-0,7	-1,2	-5,2	intramolecular	>C=O...H-C

5.6. CONCLUSIONES PARCIALES

Se sintetizaron cuatro nuevas moléculas de la familia de las amidas, mediante un proceso de síntesis mediado por el intermediario de reacción isoselenocianato de acilo. A pesar de esfuerzos en modificar las condiciones de reacción y naturaleza de los reactivos utilizados, la reacción de adición de aminas sobre el isoselenocianato de acilo no condujo a la formación de las selenotioureas de acilo buscadas. En todos los casos se evidencia la presencia de un sólido rojo que se presume es Se elemental amorfo, producto de descomposición del HNCSe formado como producto de la reacción.

Respecto a las características vibracionales de amidas, se observa que banda del modo ν (C=O) están en concordancia con los datos obtenidos de los cálculos teóricos y que el corrimiento hacia el rojo de estas bandas se asocia a la presencia de enlaces de hidrogeno intramoleculares (C=O...H-C), que están presentes en los compuestos **12** y **13** y fueron confirmados por el análisis cristalográfico y topológico. La sustitución del grupos -OH por metilos, como el caso del compuesto **11**, parece desfavorecer la ocurrencia de este tipo de interacciones enlace de hidrógeno intramoleculares.

Mediante el análisis comparativo de la topología de la densidad en la molécula aislada como en el sistema periódico de las amidas **11**, **12** y **13**, al pasar de un sistema aislado a un sistema periódico se observan cambios significativos en las características de los PCE del fragmento amida, siendo los enlaces C=O y C-N los que experimentan un mayor cambio con la cristalización. Además, mediante esta metodología se caracterizaron y estudiaron las propiedades de las interacciones inter e intramoleculares. El análisis de la interacción intermolecular enlace de hidrógeno N-H...O=C muestra la formación de dímeros centrosimétricos en las estructuras **11** y **12**, y se puede clasificar como un sintón característico de las redes cristalinas de estas amidas. En el compuesto **11** dicha interacción N-H...O=C es la responsable de la propagación del sistema conjugado pi en el cristal, lo cual fue determinado por el análisis de la topología de la densidad. Mientras que en la amida **13** la interacción que forma la estructura dimérica compromete también un enlace O...H-N entre el hidrogeno amídico y a un oxígeno del grupo hidroxílico (C-O(H)...H-N). El oxígeno carbonílico se encuentra formando puente de hidrogeno con una molécula de agua de cristalización. Podemos inferir que el contacto N-H...O es un enlace importante en la red cristalina de todas las estructuras.

REFERENCIAS

1. Alcolea, V., et al., *Chalcogen containing heterocyclic scaffolds: New hybrids with antitumoral activity*. Eur J Med Chem, 2016. **123**: p. 407-418.
2. Hua, G., et al., *Novel heterocyclic selenazadiphospholaminediselenides, zwitterionic carbamidoyl(phenyl)-phosphinodiselenoic acids and selenoureas derived from cyanamides*. Tetrahedron, 2009. **65**(31): p. 6074-6082.
3. Kadu, R., et al., *An efficient copper-catalyzed synthesis of symmetrical bis(N-arylbenzamide) selenides and their conversion to hypervalent spirodiazaselenuranes and hydroxy congeners*. Dalton Transactions, 2019. **48**(21): p. 7249-7260.
4. Molter, A. and F. Mohr, *Gold complexes containing organoselenium and organotellurium ligands*. Coordination Chemistry Reviews, 2010. **254**(1): p. 19-45.
5. Alcolea, V., et al., *Novel seleno- and thio-urea derivatives with potent in vitro activities against several cancer cell lines*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016. **113**: p. 134-144.
6. Barbosa, F.A.R., et al., *Novel pyrimidinic selenourea induces DNA damage, cell cycle arrest, and apoptosis in human breast carcinoma*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2018. **155**: p. 503-515.
7. Romero-Hernández, L.L., et al., *Diosgenin-based thio(seleno)ureas and triazolyl glycoconjugates as hybrid drugs. Antioxidant and antiproliferative profile*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2015. **99**: p. 67-81.
8. Hussain, R.A., et al., *Synthesis, characterization and biological applications of selenoureas having ferrocene and substituted benzoyl functionalities*. Polyhedron, 2019. **170**: p. 12-24.
9. Ahmad, S. and A.A. Isab, *Silver(I) complexes of selenourea (13C and 15N labeled); characterization by 13C,15N and 107Ag NMR*. Inorganic Chemistry Communications, 2002. **5**(5): p. 355-357.
10. Carty, A.J., S.F. Malone, and N.J. Taylor, *The selenium-mercury interaction: synthesis, spectroscopic and x-ray structural studies of methylmercury-selenourea complexes*. Journal of Organometallic Chemistry, 1979. **172**(2): p. 201-211.
11. Henderson, W., B.K. Nicholson, and M.B. Dinger, *Synthesis and crystal structure of the first complex containing a chelating selenourea dianion ligand*. Inorganica Chimica Acta, 2003. **355**: p. 428-431.
12. Elshakre, M.E., et al., *On the role of the electronic states of corrosion inhibitors: Quantum chemical-electrochemical correlation study on urea derivatives*. Corrosion Science, 2017. **124**: p. 121-130.
13. Prasad, A.K. and P.C. Mishra, *Scavenging of superoxide radical anion and hydroxyl radical by urea, thiourea, selenourea and their derivatives without any catalyst: A theoretical study*. Chemical Physics Letters, 2017. **684**: p. 197-204.
14. Merino-Montiel, P., et al., *Synthesis and antioxidant activity of O-alkyl selenocarbamates, selenoureas and selenohydantoins*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013. **48**(3): p. 582-592.

15. Hussain, R.A., et al., *Synthesis, chemical characterization, DNA binding and antioxidant studies of ferrocene incorporated selenourea*. Journal of Molecular Structure, 2013. **1048**: p. 367-374.
16. Chennakrishnareddy, G., et al., *Isoselenocyanates derived from Boc/Z-amino acids: synthesis, isolation, characterization, and application to the efficient synthesis of unsymmetrical selenoureas and selenoureaidopeptidomimetics*. Tetrahedron, 2010. **66**(34): p. 6718-6724.
17. Hussain, R.A., et al., *Iron selenide nanoparticles coated on carbon nanotubes from single source ferrocene incorporated selenourea precursor for fuel cell and photocatalytic applications*. Journal of Organometallic Chemistry, 2014. **769**: p. 58-63.
18. Khan, M.D., M.A. Malik, and N. Revaprasadu, *Progress in selenium based metal-organic precursors for main group and transition metal selenide thin films and nanomaterials*. Coordination Chemistry Reviews, 2019. **388**: p. 24-47.
19. Zhang, Y. and X. Nie, *Facile synthesis of CdSe quantum dots in a high-boiling two-phase liquid/liquid system*. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2016. **506**: p. 378-382.
20. Molter, A., et al., *Synthesis and structural studies of some selenoureas and their metal complexes*. ARKIVOC, 2011. **2011**: p. 10-17.
21. Badgujar, A.C., R.O. Dusane, and S.R. Dhage, *Sonochemical synthesis of CuIn_{0.7}Ga_{0.3}Se₂ nanoparticles for thin film photo absorber application*. Materials Science in Semiconductor Processing, 2018. **81**: p. 17-21.
22. Douglass, I.B., *Acylselenoureas*. Journal of the American Chemical Society, 1937. **59**(4): p. 740-742.
23. Garud, D.R., M. Koketsu, and H. Ishihara, *Isoselenocyanates: a powerful tool for the synthesis of selenium-containing heterocycles*. Molecules, 2007. **12**(3): p. 504-35.
24. Zhou, Y. and M.K. Denk, *Synthesis and reactivity of subvalent compounds. Part 13: Reaction of triethyl orthoformate with amines and selenium—a convenient one-step three-component synthesis for selenoureas*. Tetrahedron Letters, 2003. **44**(6): p. 1295-1299.
25. Ben Dahman Andaloussi, M. and F. Mohr, *The chemistry of trityl isoselenocyanate revisited: A preparative and structural investigation*. Journal of Organometallic Chemistry, 2010. **695**(9): p. 1276-1280.
26. López, Ó., et al., *Synthesis of sugar-derived isoselenocyanates, selenoureas, and selenazoles*. Tetrahedron, 2009. **65**(12): p. 2556-2566.
27. Maeda, H., et al., *One-pot synthesis of selenoureas and selenocarbamates via selenation of isocyanates with bis(dimethylaluminum) selenide*. Tetrahedron Letters, 2011. **52**(3): p. 415-417.
28. Vogt, J. and M. Winnewisser, *Infrared Spectrum of Isoselenocyanic Acid, HNCS_e*. Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie, 1984. **88**(5): p. 439-443.
29. Villanueva, I., et al., *One-Step Coupling of Tris(hydroxymethyl)aminomethane to Aliphatic and Aromatic Carboxylic Acids*. Synthesis, 2000. **2000**(10): p. 1435-1438.
30. Surblys, D., et al., *Amide A band is a fingerprint for water dynamics in reverse osmosis polyamide membranes*. Journal of Membrane Science, 2020. **596**: p. 117705.

31. Biswas, S. and B.S. Mallik, *Probing the vibrational dynamics of amide bands of N-methylformamide, N, N-dimethylacetamide, and N-methylacetamide in water*. Computational and Theoretical Chemistry, 2020. **1190**: p. 113001.
32. Hughes, A.B., *Amino acids, peptides and proteins in organic chemistry, analysis and function of amino acids and peptides*. Vol. 5. 2013: John Wiley & Sons.
33. Li, G., S. Ma, and M. Szostak, *Amide Bond Activation: The Power of Resonance*. Trends in Chemistry, 2020. **2**(10): p. 914-928.
34. Gatti, C., *Chemical bonding in crystals: New directions*. Zeitschrift Fur Kristallographie - Z KRISTALLOGR, 2005. **220**: p. 399-457.
35. Gatti, C., V.R. Saunders, and C. Roetti, *Crystal field effects on the topological properties of the electron density in molecular crystals: The case of urea*. The Journal of Chemical Physics, 1994. **101**(12): p. 10686-10696.
36. Matta, C.F., R.J. Boyd, and A. Becke, *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*. 2007: Wiley.

CAPÍTULO VI: GUANIDINAS DE ACILO.

La guanidina (Figura 6.1) es una molécula de fórmula CH_4N_3 que fue aislada por primera vez en 1861 por Strecker, como un producto de degradación de la guanina [1]. Hoy en día, el nombre “guanidina” se utiliza para nombrar a la familia de compuestos químicos que comprende derivados con distintos grados de sustitución en los nitrógenos unidos al carbono central.

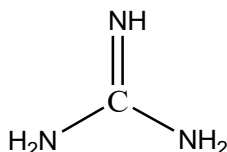


Figura 6.1. Estructura molecular de guanidina.

Las guanidinas son un importante grupo de compuestos que poseen un amplio espectro de actividad biológica, entre las que pueden mencionarse la actividad antiinflamatoria, inhibición enzimática, anticérgica, antiviral, antiparasitaria, antifúngica y propiedades antibacteriales [2-8]. Estas características biológicas son atribuidas a su estructura flexible y a la presencia de sus tres átomos de nitrógeno, que hacen posible incorporar una amplia variedad de sustituyentes. La eficiente estabilización del estado protonado, debido a efectos de resonancia, hace que el grupo guanidina posea una constante de disociación ácida relativamente alta (alrededor $\text{pK}_a = 12.5$), lo que las convierte en bases adecuadas para la interacción electrostática con las cargas negativas de la membrana bacteriana [8, 9]. Por tales motivos este grupo de compuestos ha llamado la atención de investigadores, especialmente hacia estudios de interés farmacéutico. Las guanidinas han sido empleadas también en la construcción de catalizadores de transferencia de fase, de sensores, obtención de complejos metálicos y materiales fotoluminiscentes [6, 10-17].

Se han reportado diversos métodos sintéticos para la obtención de guanidinas [18-27]. Entre los métodos de preparación más conocidos se encuentra el uso de tioureas como precursores [8, 28], mediante el uso de HgCl_2 como secuestrante de azufre y la concomitante formación de un enlace C-N que en presencia de una amina forman el grupo guanidina $\text{N}_2\text{C}=\text{N}$. Esta conversión de tioureas en guanidinas se ve favorecida por la presencia de sustituyentes conteniendo grupos atrayentes de electrones [29].

De otro lado, es bien sabido que la incorporación de átomos de flúor o grupos fluorados en compuestos orgánicos puede contribuir al incremento de la estabilidad metabólica, la afinidad de

interacción hidrofóbica y la solubilidad lipídica, lo que mejora la tasa de absorción y transporte de un fármaco *in vivo* [30]. En general, la incorporación de grupos o átomos atractores de electrones como sustituyentes en los anillos aromáticos provocan una mejora en las propiedades y actividad biológicas de estos compuestos[30-32].

Teniendo en cuenta las cualidades que presenta el grupo guanidina y las características multifuncionales de los grupos atrayentes de electrones, en este capítulo se presenta la síntesis, aislamiento, purificación y caracterización de una serie de guanidinas fluoradas noveles. Asimismo, se estudian las características estructurales de guanidinas de acilo a partir de medidas de difracción de rayos X de monocristal y el análisis de cálculos mecano - cuánticos en sistemas periódicos.

6.1. SÍNTESIS GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE GUANIDINAS.

Se obtuvieron cinco nuevas guanidinas mediante la reacción de tioureas de acilo con aminas empleando HgCl_2 como secuestrante de azufre, siguiendo el procedimiento reportado por varios autores [10, 29, 30]. Las tioureas utilizadas para la obtención de estos compuestos han sido sintetizadas y caracterizadas con anterioridad durante el desarrollo de esta tesis (ver Capítulo IV). En la Figura 6.2 se muestra un esquema del procedimiento y montaje experimental empleado en este trabajo para la obtención de las guanidinas.

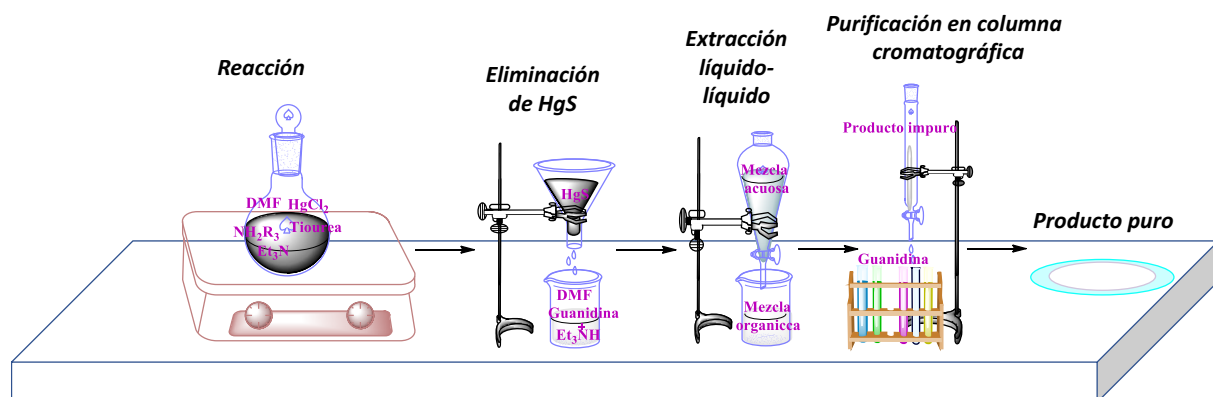


Figura 5.2. Esquema del procedimiento para la obtención de guanidinas.

Durante el procedimiento de obtención de guanidinas se utilizaron varias tioureas y aminas aromáticas en presencia de trietilamina y cloruro de mercurio (II). El proceso consistió en hacer reaccionar una amina con una tiourea electrofílica para formar el intermedio carbodiimina que origina subsecuentemente la correspondiente guanidina [28, 33, 34]. La formación del intermediario ocurre por desprotonación de uno de los hidrógenos N-H causada por la Et_3N [22], con la subsecuente

desulfuración provocada por la sal de mercurio (II), eliminando así Hg_2S de la tiourea de partida que luego reacciona con la sal para dar un sólido negro identificado como sulfuro de mercurio(II) [10, 34]. En el caso de nuestra experiencia, la producción de las nuevas guanidinas de acilo se vio acompañada por la formación de un segundo producto de reacción que fue caracterizado como acilurea, tal como se discutirá en el Capítulo VII de este trabajo de tesis. En la Figura 6.3 se muestra el esquema de reacción para la obtención de guanidinas utilizando HgCl_2 como agente secuestrante de azufre.

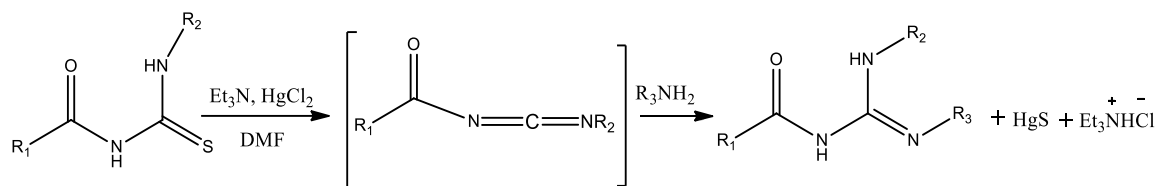


Figura 6.3. Síntesis general para la obtención de guanidinas con HgCl_2 .

Las guanidinas de acilo obtenidas por la metodología mencionada anteriormente se presentan en la Figura 6.4.

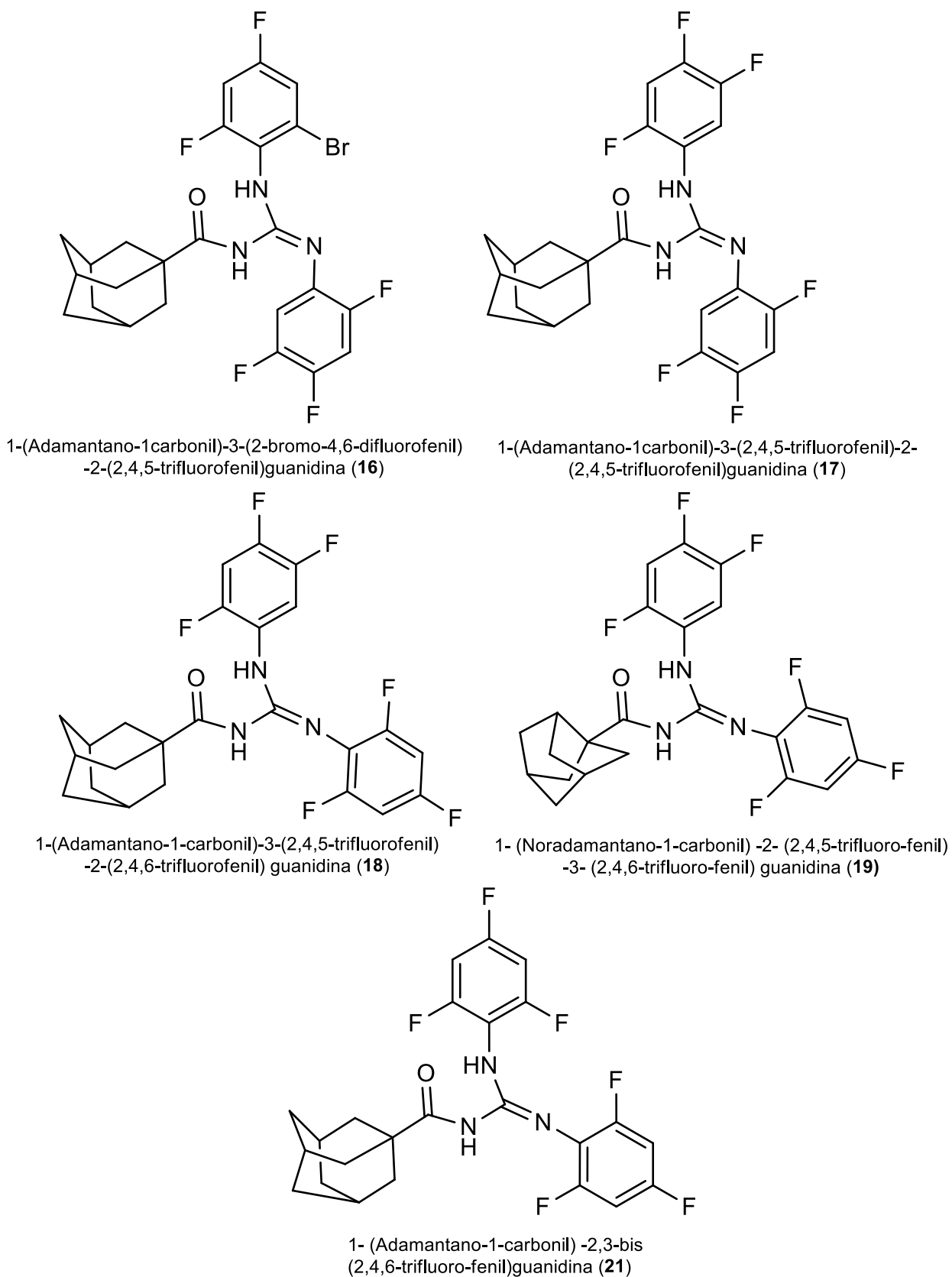


Figura 6.4. Estructuras moleculares de las cinco guanidinas de acilo sintetizadas.

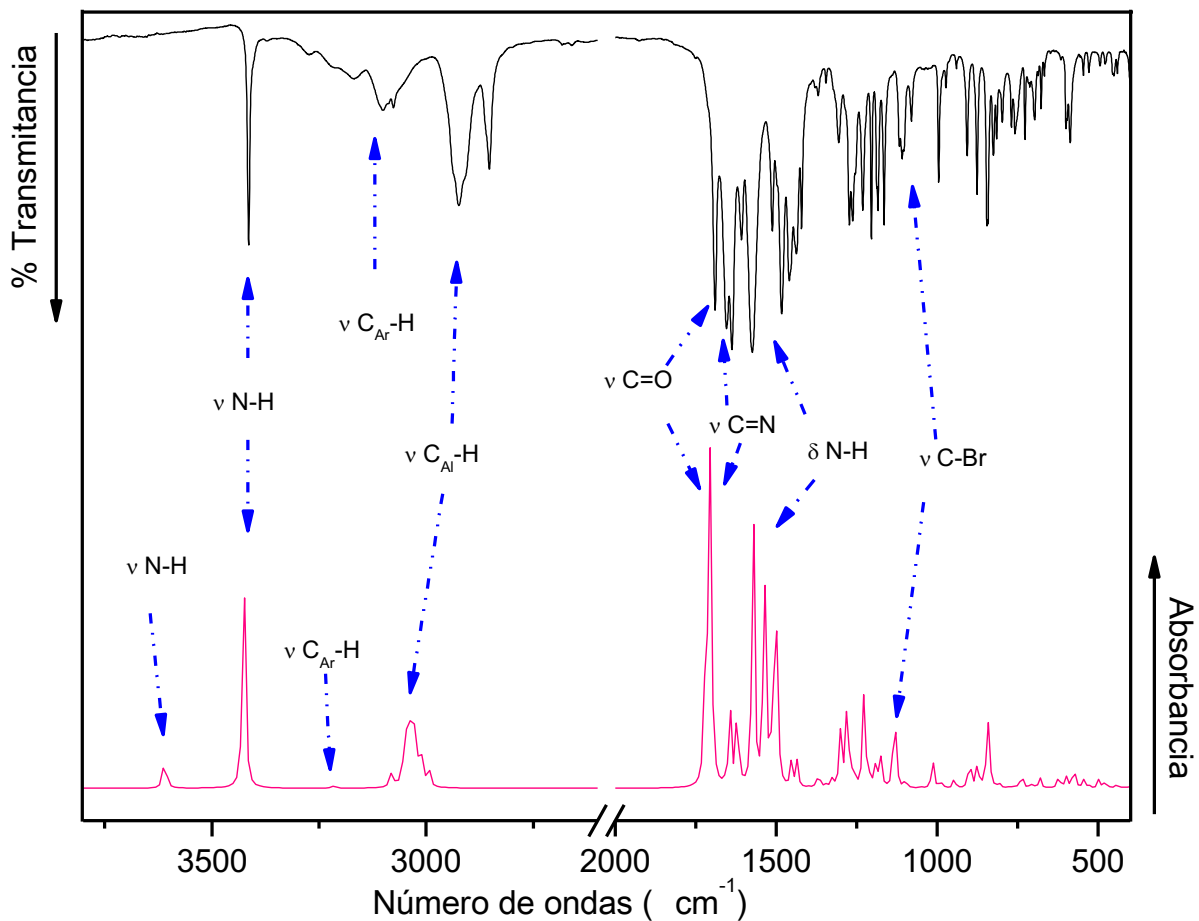
6.2. PROPIEDADES VIBRACIONALES.

Los espectros vibracionales de infrarrojo (experimentales y teóricos) de las cinco guanidinas sintetizadas son presentados en la Figura 6.5 y las correspondientes asignaciones en la Tabla 6.1. Las asignaciones de los modos vibracionales se han centrado en el grupo guanidina, basadas en comparación con los cálculos de frecuencias armónicas [B3LYP/6-311+G(2d,p)]

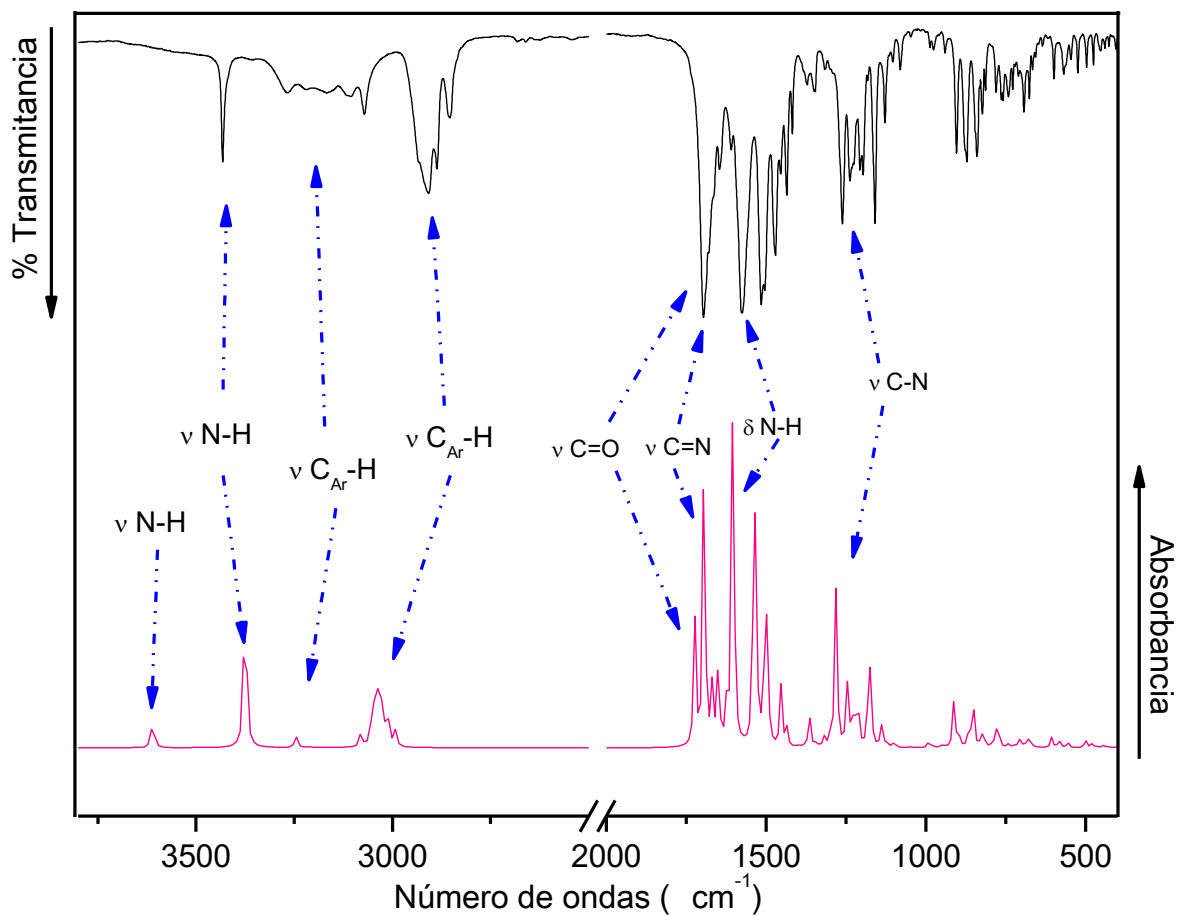
Tabla 6.1. Modos vibracionales (cm⁻¹) en FT-IR más importantes de los compuestos guanidinas 16-19, 21, experimentales y teóricos

Modo	16		17		18		19		21	
	Exp	Teórico	Exp	Teórico	Exp	Teórico	Exp	Teórico	Exp	Teórico
v N1-H1		3610		3610		3607		3603		3612d
v N2-H2	3416 _f	3425	3429 _f	3375	3418	3380	3425 _m	3382 _f	3422 _m	3433 _m
v C _{Ar} -H	3276-3075 _d	3220-3204	3267-3071 _m	3245- 1204 _d	3271-3099 _d	3245-3213 _m	3293-3091 _m	3245- 3213 _d	3277 _m , 3100 _d	3219-3214 _d
v C _{Al} -H	2920 _m , 2856 _m	3080 _h , 3049 _h , 3032, 3017 _h	2906 _m , 1885 _h , 2853 _d	3080 _d , 3050 _h , 3032 _m , 3016 _h , 2993 _h	2923 _h , 2904 _m , 2853 _m	3081 _d , 3050 _h , 3032 _m , 3017 _h , 2993 _h	2967 _h , 2938 _m , 2862 _m	3114 _d , 3082 _h , 3058 _m , 3039 _h , 3016 _h	2919 _m , 2856 _m	308 ^o _d , 3050 _h , 3031 _m , 3017 _h , 2994 _h
v C=O	1690 _f	1718 _f	1695 _f	1723	1690	1723	1706 _m	1726	1683 _f	1719 _m
v C=N	1654 _f	1704 _f	1695 _f	1669	1654	1695	1658 _f	1696	1664 _f	1704 _f
δ N-H	1574 _f , 1511 _m	1572 _f , 1511 _m	1573 _m	1604	1576	1604	1574 _f , 1502 _f	1605, 1522	1534 _f , 1502 _f	1578 _m , 1528 _m
v C-N	1282 _m , 1232 _m	1279, 1229	1264 _m , 1235 _m	1280 _m , 1245 _m	1277-1231	1304-1252	1274 _m	1307- 1252	1280 _m , 1216 _m	1306 _m , 1234 _m

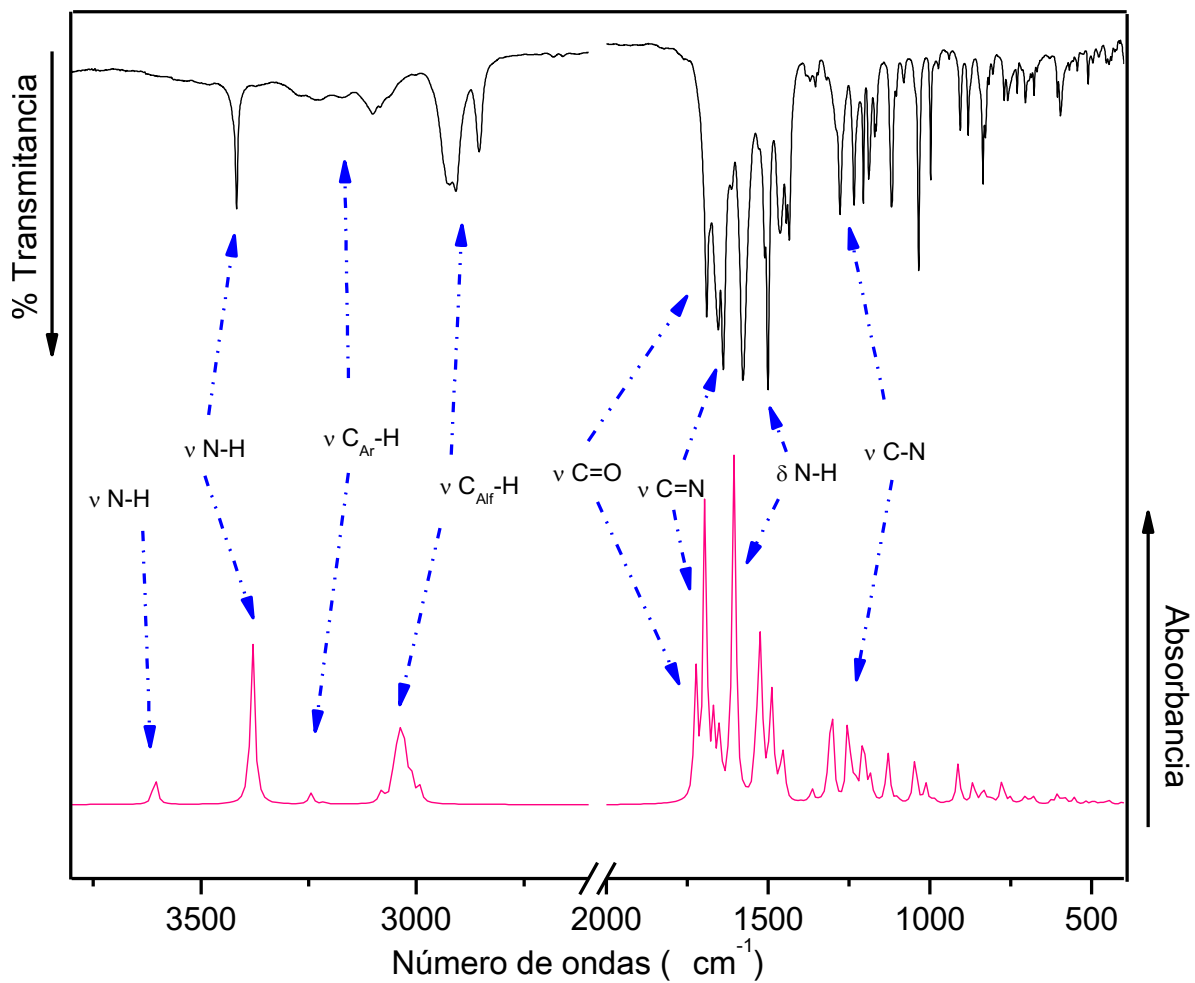
f= banda de intensidad fuerte, m=banda de intensidad media, d=banda de intensidad débil, h=hombro



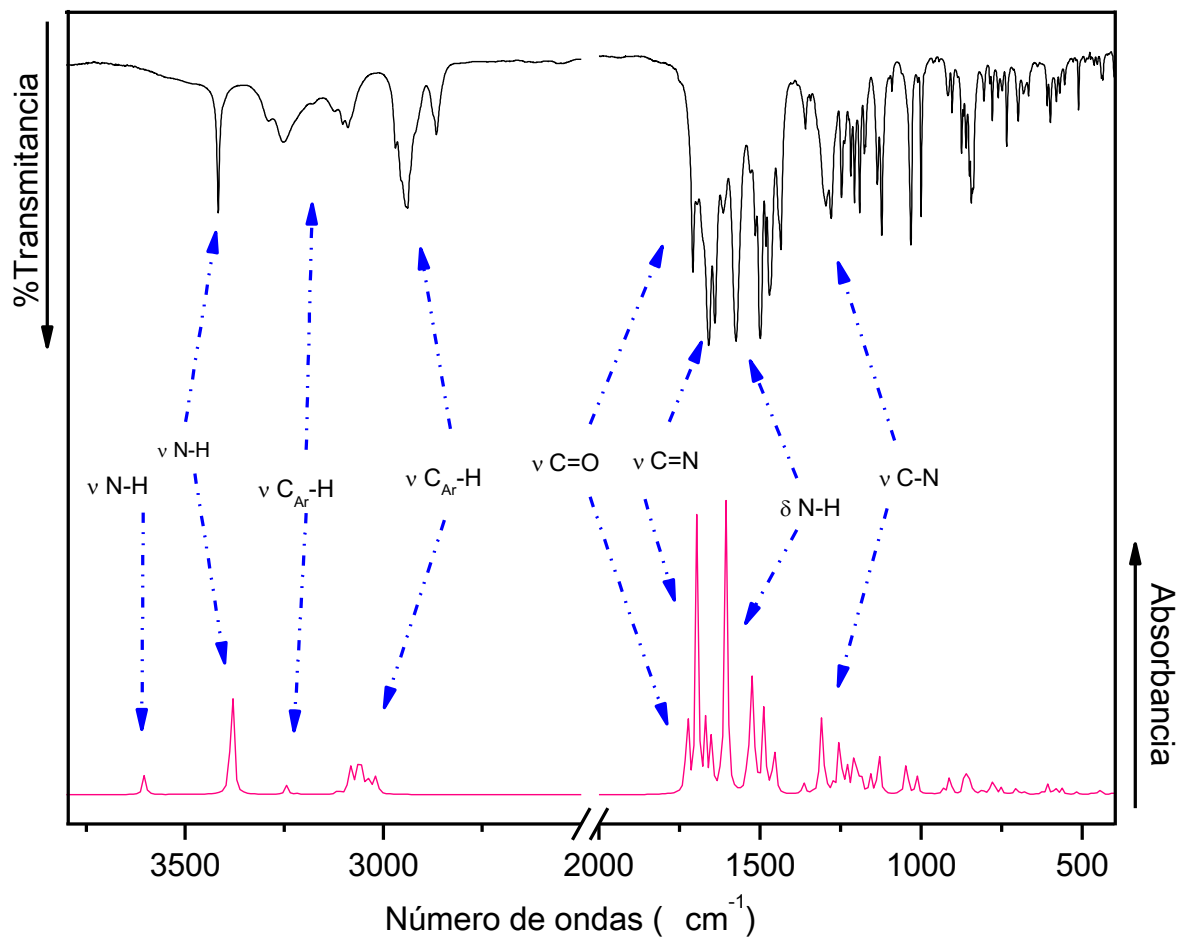
6.5 a. Espectros FT-IR experimental (--) y calculado (--) de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)guanidina (16).



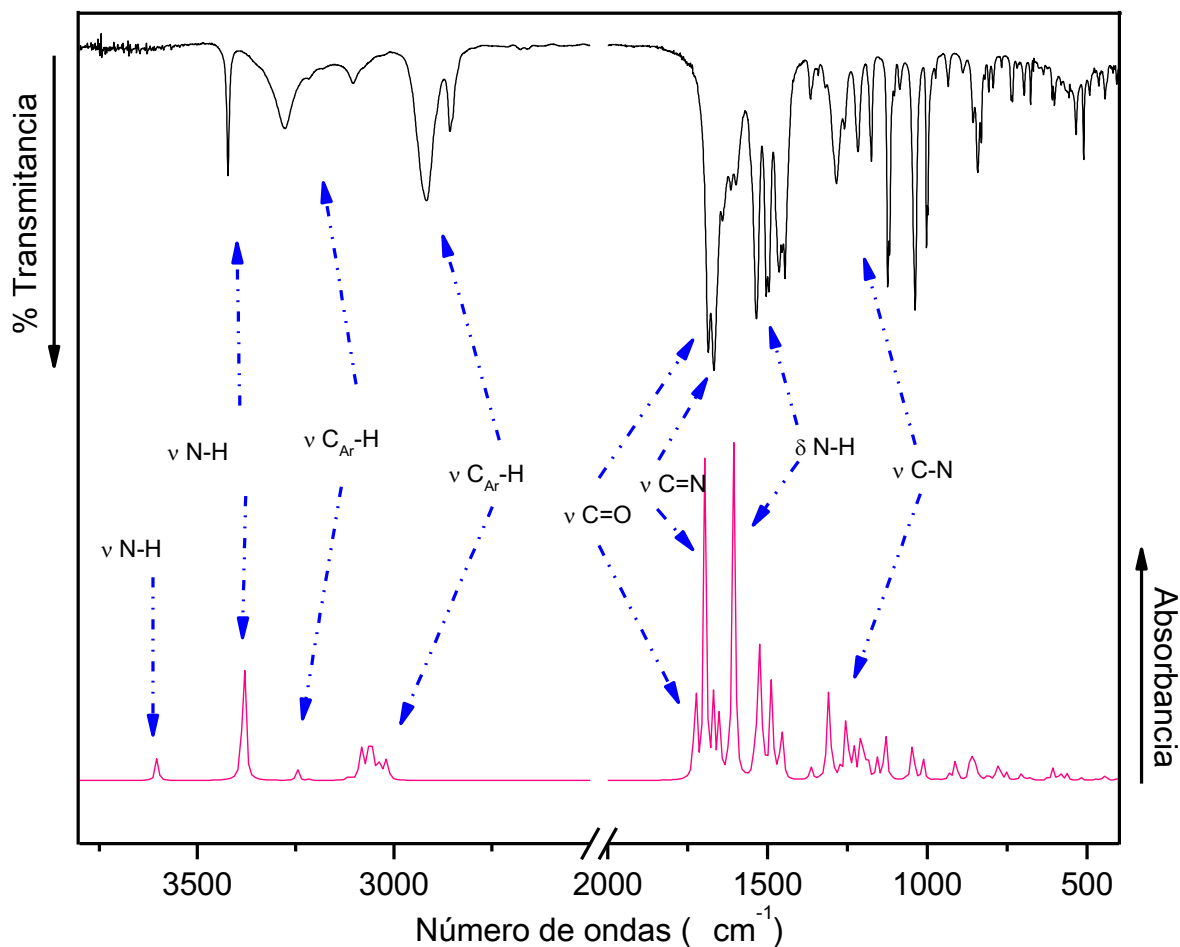
6.5 b. Espectros FT-IR experimental (—) y calculado (---) de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-difluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)guanidina (17)



6.5 c. Espectros FT-IR experimental (--) y calculado (--) de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-difluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)guanidina (18).



6.5 d. Espectros FT-IR experimental (—) y calculado (---) de 1-(noradamantano-1-carbonil)-2-(2,4,5-difluorofenil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)guanidina (19)



6.5 e. Espectros FT-IR experimental (—) y calculado (---) de 1-(adamantano-1-carbonil)-2,3-bis-(2,4,6-difluorofenil)guanidina (**21**)

En los espectros vibracionales (ver Figuras 6.5a-e) se puede identificar el estiramiento del modo vibracional $\nu(\text{N-H})$ de uno de los dos grupos N-H (correspondiente al N2-H2) a 3416 (3425), 3429 (3375), 3418 (3380), 3425 (3382), 3422 (3433) cm^{-1} para las guanidinas (**16**), (**17**), (**18**), (**19**) y (**21**) respectivamente (en paréntesis el valor calculado). Como se mostrará en el estudio cristalográfico (*vide infra*), el hidrogeno de este grupo está comprometido en un enlace intramolecular, lo cual explica la intensidad de su banda de absorción IR y su desplazamiento a valores de frecuencias relativamente bajos. La banda asignada al modo de vibración del estiramiento C=O experimenta un pequeño corrimiento hacia el rojo respecto del valor esperado para la banda carbonílica del grupo amida (1700 cm^{-1}). La banda del estiramiento $\nu(\text{C=O})$ se encuentra a frecuencias de 1690 (1718), 1695 (1723), 1690 (1723), 1706 (1726), 1683 (1719) cm^{-1} para (**16**), (**17**), (**18**), (**19**) y (**21**) respectivamente. Por su parte, el modo de estiramiento $\nu(\text{C=N})$ se observa como una absorción

también intensa a 1654 (1704), 1695 (1669), 1654 (1695), 1658 (1696), 1665 (1704) cm^{-1} para **(16)**, **(17)**, **(18)**, **(19)** y **(21)** [30]. A partir de la comparación con las tioureas de partida, la presencia del grupo guanidina en las estructuras se confirma por la aparición de la banda C=N y la ausencia de la banda C=S alrededor de 750 cm^{-1} . En esta serie, el compuesto **(21)** presenta el mayor desplazamiento de la banda $\nu \text{ C=O}$ a menores frecuencias, mientras que el compuesto **(19)**, que contiene en su estructura el grupo noradamantilo, evidencia el menor corrimiento hacia el rojo de la banda $\nu \text{ (C=O)}$. La presencia de un átomo de Br en la estructura no afecta significativamente las características vibracionales de los compuestos.

6.3. ANÁLISIS DE RMN (^1H , ^{13}C Y ^{19}F) Y ANÁLISIS ESTRUCTURAL

6.3.1. 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil) guanidina

El espectro de RMN de ^1H de la guanidina **(16)** se presenta en la Figura 6.6. A campos altos aparecen las señales correspondientes a los hidrógenos del grupo adamantilo, mientras que a campos bajos aquellas correspondientes a los hidrógenos aromáticos y a los hidrógenos del grupo guanidina. En particular, a valores de desplazamientos de $\delta = 10,73 \text{ ppm}$ se encuentra un singlete que integra para 1 hidrogeno, el cual fue asignado al hidrogeno amídico H_d , mientras que la señal singlete ancha centrada a $\delta = 8,68 \text{ ppm}$ fue asignada al hidrogeno del grupo guanidina H_e .

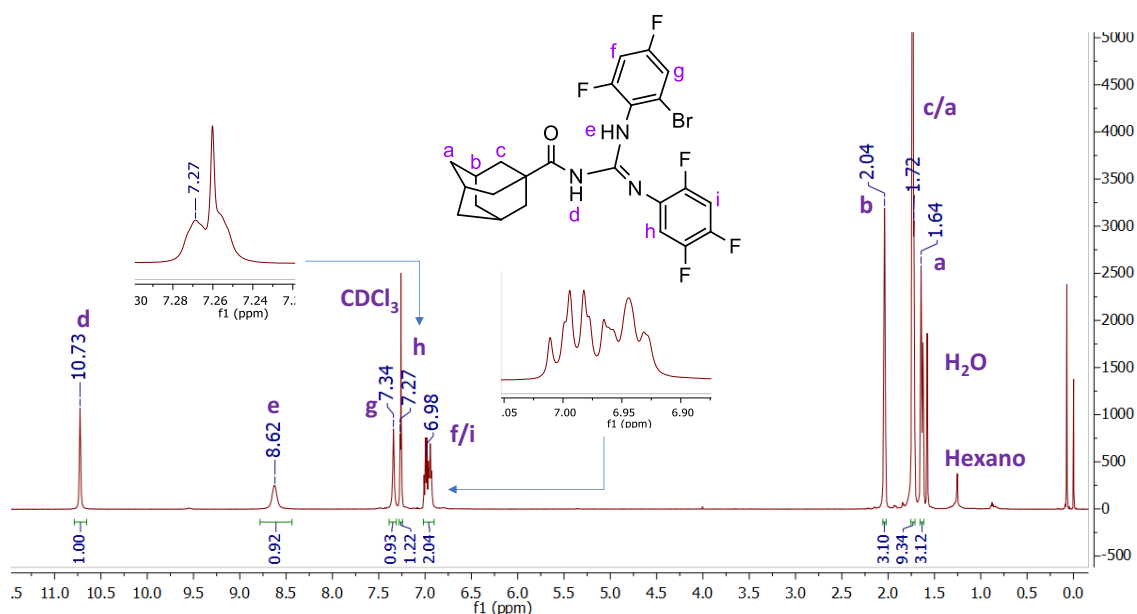


Figura 6.6. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, Cloroformo-d) del compuesto de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil) guanidina.

Las señales de hidrógenos aromáticos H_g , H_h , H_{fi} aparecen a $\delta = 7,34$, $7,27$, y $7,02$ - $6,9$ ppm respectivamente, cada una de las dos primeras señales son un singlete que integra para un hidrogeno, mientras que la tercera es un multiplete que integra para dos hidrógenos. A campos altos se observan tres señales: la primera a $\delta = 2,04$ ppm es un singlete que integra para tres hidrógenos, la cual fue asignada a los H_b , la segunda a $\delta = 1,8$ - $1,7$ ppm es un multiplete que integra para los 9 hidrógenos H_c , esta señal se superpone con la resonancia de los H_a , que aparece como otro multiplete a $\delta = 1,63$ ppm y que integra para 3 protones. Debido a estas superposiciones de señales, no fue posible determinar los valores de constantes de acoplamientos entre los núcleos de 1H y ^{19}F .

El espectro RMN de ^{13}C del compuesto (**16**) se presenta en la Figura 6.7. En este espectro la señal característica del grupo guanidinico ($-CN_3$) se encuentra a campos bajos, como una señal a $\delta = 142,64$ ppm (C_6), mientras que el carbono carbonílico (C_5) aparece a $178,25$ ppm. La asignación en el orden de estas señales concuerda con reportes previos, sin embargo, en este caso las señales se ubican a campos más altos que los reportados para otras estructuras de esta misma familia [8, 10, 30]. Por ejemplo para el compuesto 1-(adamantano-1-carbonil)-2,3-bis(2-bromo-4,6-difluoro-fenil)guanidina, el carbono C=O resuena a $178,2$ ppm y el carbono guanidinico CN_3 a $174,2$ ppm, y similarmente para 1-(adamantano-1-carbonil)-2-(2-bromo-4,6-difluoro-fenil)-3(2,6-di-bromo-4-fluoro-fenil)guanidina donde C=O resuena a $\delta = 179,2$ ppm y CN_3 a $\delta = 174,2$ ppm.

Por su parte, las señales de los carbonos aromáticos unidos directamente a flúor se encuentran a $\delta = 158,25$ (dd, $^1J_{C-F} = 248,4$, $^2J = 12,4$ Hz), $154,26$ (dd, $^1J_{C-F} = 249,4$, $^2J_{C-F} = 12,8$ Hz), $\delta = 146$ (dd, $^1J_{C-F} = 243$, $^3J_{C-F} = 3,6$ Hz), $\delta = 146,14$ (dd, $^1J_{C-F} = 253,4$, $^3J_{C-F} = 3,3$ Hz), las cuales fueron asignadas tentativamente a los carbonos C_{17} , C_{16} , C_{10} , C_8/C_{14} respectivamente. Las señales de los carbonos unidos directamente a flúor aparecen a $\delta = 129,67$ ppm, esta señal fue asignada al carbono C_9 (dd, $^2J_{C-F} = 15,4$, $^4J = 3,6$ Hz). La resonancia a $123,35$ ppm es debida al carbono C_{13} (ddd, $^2J_{C-F} = 15,0$, $^3J_{C-F} = 8,8$, $^4J_{C-F} = 4,1$ Hz), $119,25 - 119,05$ (m) C_7 , $116,35$ (dd, $^2J_{C-F} = 24,8$, $^3J_{C-F} = 3,6$ Hz) C_{18} , $111,21 - 110,84$ (m) C_{12} , $104,84 - 104,16$ (m) C_{15} . A campos altos se ubican las cuatro señales de los carbonos alifáticos del grupo adamantino, específicamente las señales a $\delta = 42,53$, $38,65$, $36,14$ y $27,82$ ppm fueron asignadas a los carbonos C_1 , C_2 , C_4 y C_3 respectivamente.

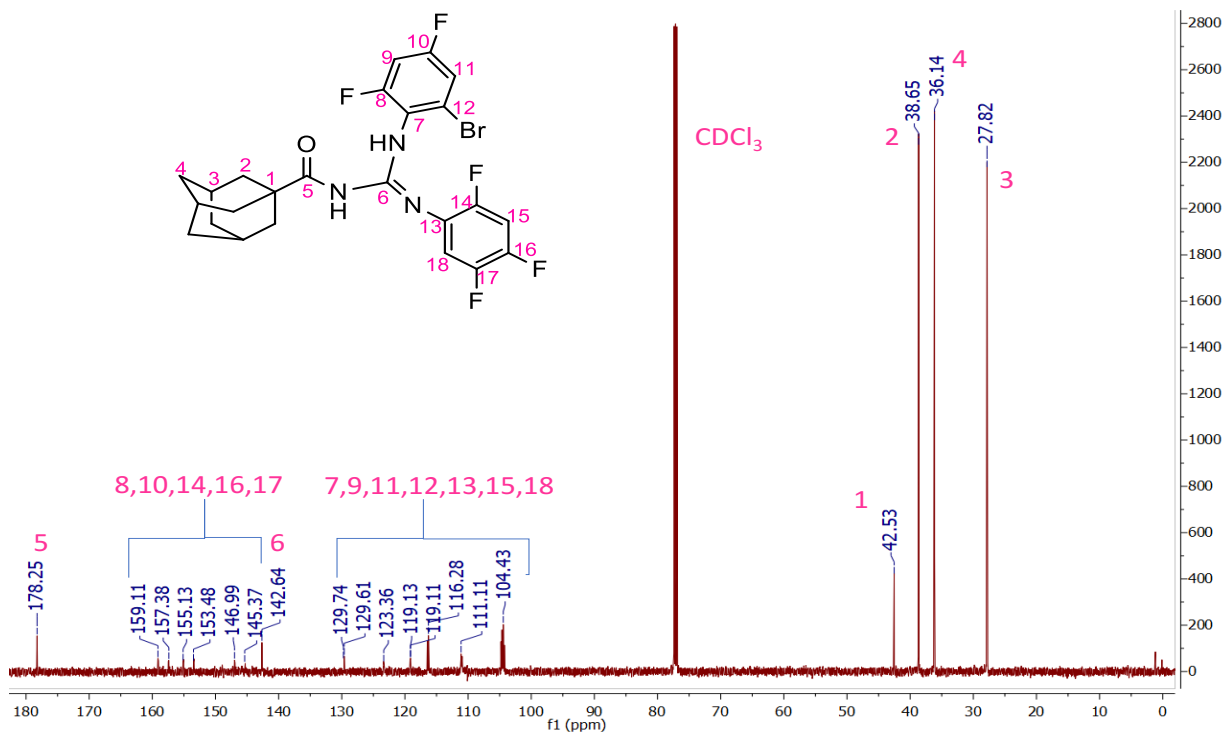


Figura 6.7. Espectro de RMN ¹³C (151 MHz, Cloroformo-d) del compuesto de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil) guanidina.

El espectro de RMN de ¹⁹F, del compuesto (**16**) se presenta en la Figura 6.8. En este espectro se encuentran cinco señales, correspondientes a los 5 átomos de flúor no equivalentes que posee la molécula. Las señales de los átomos de flúor aparecen a $\delta = -115$ ppm como un singlete para F₁, a $\delta = -115,80 - -116,54$ ppm (m) F₃, a $\delta = -132,02$ (s) para F₂ y los dos últimos multipletes a $\delta = -140,41 - -14,00$ y $-141,15 - -141,57$ ppm para los F₅ y F₄ respectivamente.

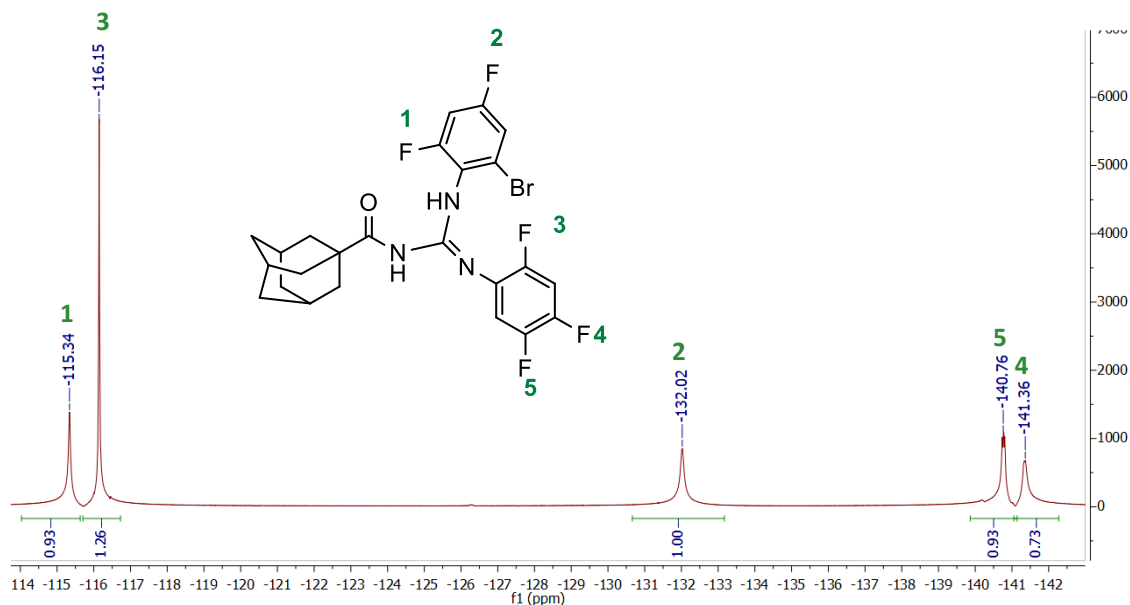


Figura 6.8. Espectro de RMN ^{19}F (565 MHz, Cloroformo-d) del compuesto de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil) guanidina.

6.3.2. 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil) guanidina

El espectro RMN de ^1H de la guanidina (**17**) se presenta en la Figura 6.9. A campos altos aparecen las señales de los protones alifáticos del grupo adamantilo, los cuales se encuentran agrupados en tres señales: i) un multiplete que integra para tres hidrógenos ubicado a $\delta = 1,68 - 1,6$ ppm, ii) un multiplete que integra para nueve hidrógenos a $\delta = 1,77 - 1,70$ ppm, estas señales han sido asignadas a los H_a y H_c , y iii) un singlete a $\delta = 2,05$ ppm, que se asigna a los hidrógenos del carbono terciario del grupo adamantino H_b . Las señales de los hidrógenos aromáticos se observan como tres señales: uno multiplete a $\delta = 6,92 - 6,83$ ppm que integra para un hidrógeno, el cual fue asignado a H_g , otro multiplete a $\delta = 7,10 - 6,95$ ppm que integra para dos hidrógenos, el cual fue asignado a los hidrógenos H_f y H_i y finalmente un singlete ancho y aplanado a $\delta = 8,49$ ppm que fue asignado al hidrógeno aromático faltante.

Las señales de los protones característicos del grupo guanidina, es decir, los hidrógenos N-H amídico H_d y guanidinico H_e , se identifican como dos señales singletes a $\delta = 10,72$ y $7,53$ ppm respectivamente. La asignación del protón H_e se realizó teniendo en cuenta los contornos de las señales a $\delta = 7,53$ y $8,49$ ppm.

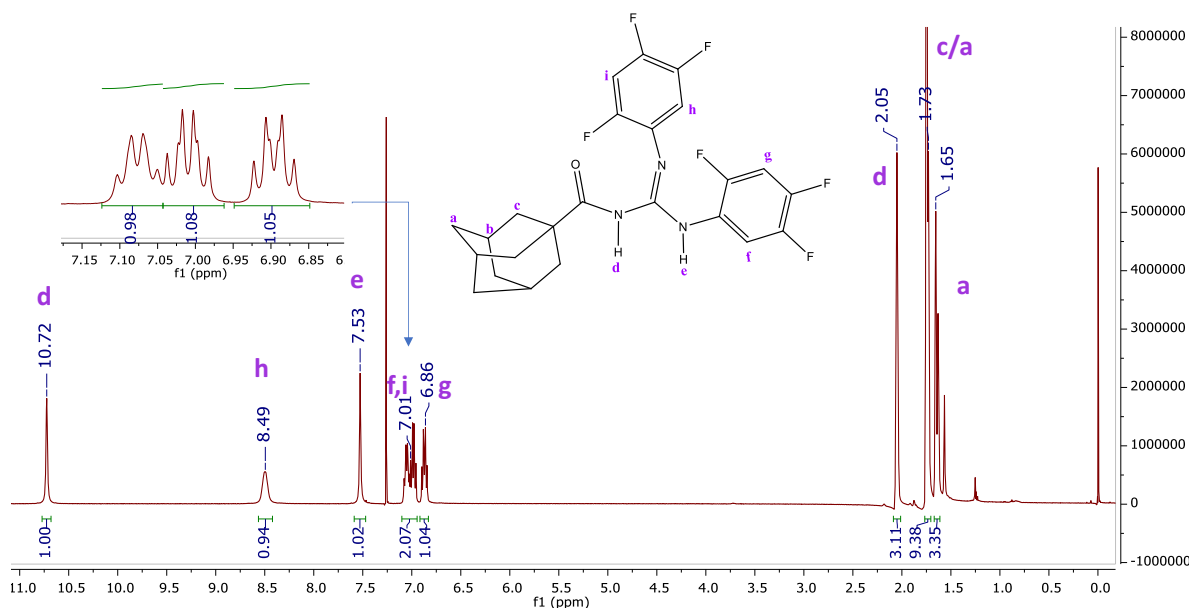


Figura 6.9. Espectro RMN ^1H de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil) guanidina.

El espectro de RMN de ^{13}C de la guanidina (**17**) con las respectivas asignaciones se presenta en la Figura 6.10. A campos bajos se encuentran las señales de carbonos alifáticos C_3 , C_4 , C_2 , y C_1 a $\delta = 27,81$, $36,13$, $38,71$, y $42,62$ ppm, respectivamente. Las señales de los carbonos aromáticos aparecen a: i) $\delta = 104$ ppm (dd) con $^2J_{\text{C-F}} = 25,0$ y $^2J_{\text{C-F}} = 23,0$ Hz la cual fue asignada al C_{11} , ii) $\delta = 106,30$ ppm (dd) con un $^2J_{\text{C-F}} = 25,9$, $^2J_{\text{C-F}} = 21,9$ Hz la cual fue asignada al C_{17} , iii) $\delta = 111,07 - 110,13$ ppm un multiplete asignado C_8 , iv) $\delta = 113,23$ ppm un d con $^2J_{\text{C-F}} = 20,0$ Hz que fue asignad al carbono C_{14} , v) un multiplete a $\delta = 124,03 - 123,11$ ppm asignado al carbono C_7 y vi) un ddd a $\delta 129,73$ ppm con $^2J_{\text{C-F}} = 15,0$, $^3J_{\text{C-F}} = 7,8$, $^4J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz que fue asignado al carbono C_{13} . Los carbonos unidos a átomos de hidrógeno, los átomos de carbono unidos directamente a átomos de flúor se encuentran en el rango de desplazamiento de $\delta = 150-144$ ppm para C_9 , C_{10} , C_{12} , C_{15} , C_{16} , C_{18} . A estas señales no fue posible realizar una asignación puntual ya que las constantes de acoplamiento son grandes y se encuentran solapadas unas con otras. Las señales de los carbonos guanidico C_6 y carbonílico C_5 se encuentran a $\delta = 142,61$ y $178,39$ ppm respectivamente.

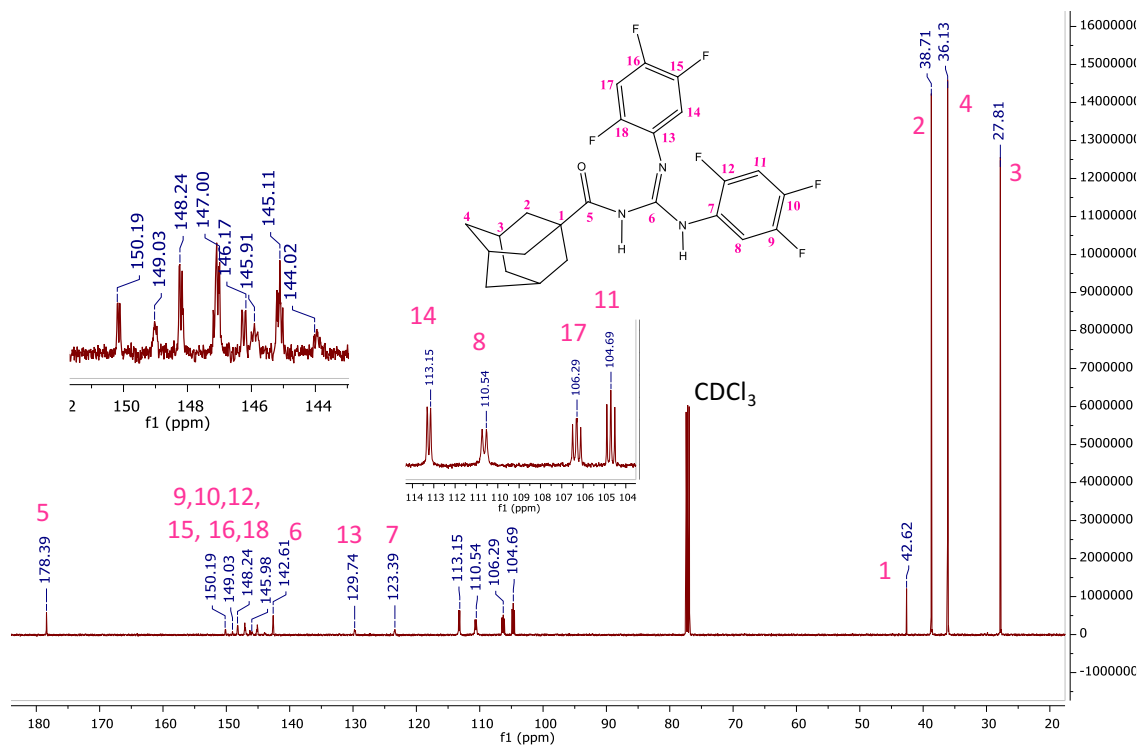


Figura 6.10. Espectro RMN ^{13}C de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil) guanidina.

La asignación de los hidrógenos y carbonos aromáticos vino acompañada del análisis del espectro de correlación HSQC que se presenta en la Figura 6.11. En este espectro se observan las siguientes correlaciones: H_g con C₁₁, H_i con C₁₇, H_f con C₈ y H_h con C₁₄.

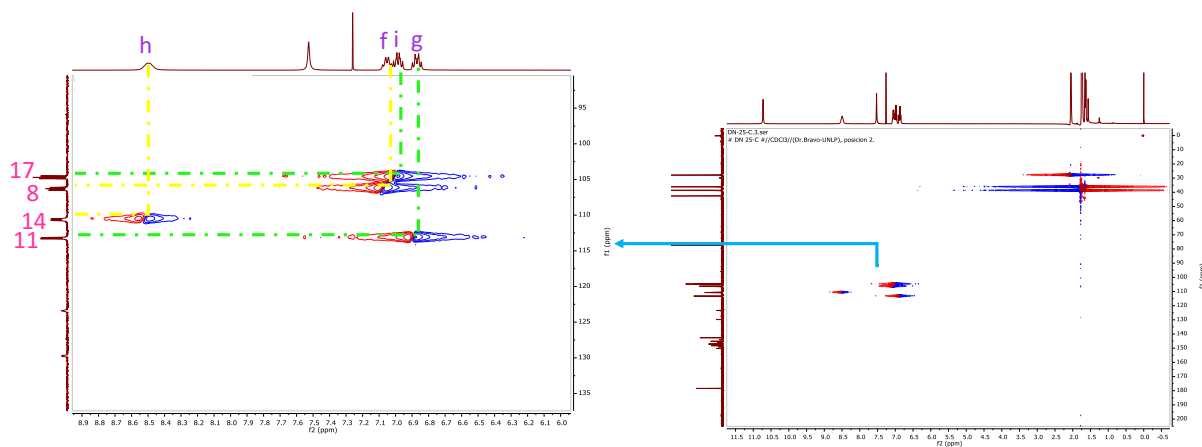


Figura 6.11. Espectro HSQC de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,5-trifluorofenil) guanidina.

El espectro RMN de ^{19}F de la especie (17) se muestra en la Figura 6.12. En este espectro se observan seis señales que han sido asignadas tentativamente de la siguiente manera. A $\delta = -126,44$ se observa un d con un $^4J_{\text{F-F}} = 13,8$ Hz asignado a F₃. A $\delta = -131,99$ ppm se presenta un d con un $^4J_{\text{F-F}} = 10,4$ Hz asignado a F₆. Una señal a $\delta = -139,63$ ppm se observa como un d con un $^3J_{\text{F-F}} = 21,7$ Hz

asignada a F₁ o F₄. La señal multiplete a $\delta = -140,35 - -140,57$ ppm fue asignada a F₅. La señal para F₂ se observa como un dd a $\delta = -140,8$ ppm con acoplamientos $^3J_{F-F} = 21,7$ y $^4J_{F-F} = 13,8$ Hz. La señal doblete a $\delta = -141,37$ Hz, con un $^4J_{FF} = 21,7$, se asigna para F₁ o F₄.

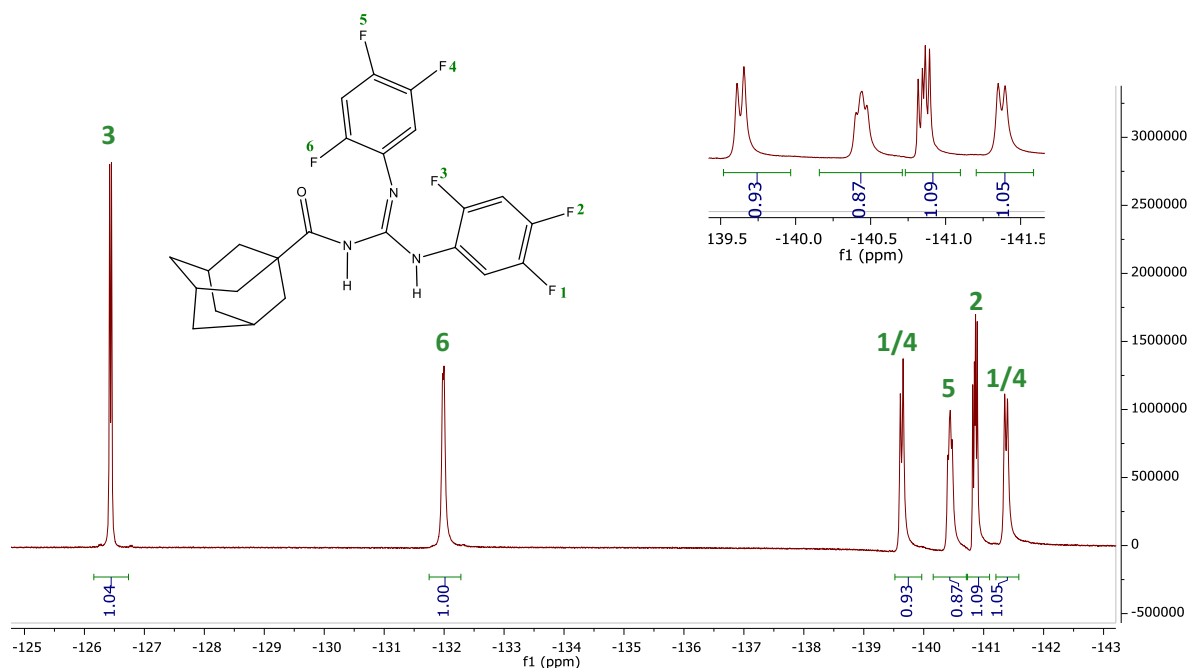


Figura 6.12. Espectro RMN ¹⁹F de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina.

6.3.3. 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina

El espectro RMN de protón del compuesto (**18**) se presenta en la Figura 6.13. Las señales del grupo adamantilo, como vimos anteriormente, se observan a campos altos. Estas están dispuestas en tres señales que ya han sido bien identificadas previamente y que se encuentran a $\delta = 1,81-1,60$ ppm (m, 12H), señales asignadas a los hidrógenos H_{a/c}; mientras que a valores de desplazamiento $\delta = 2,05$ ppm (s, 3H) se observa un singlete asignado a los H_b. Los hidrógenos aromáticos resuenan a $\delta = 6,79$ ppm (t, $^3J_{HF} = 7,3$ Hz, 2H), esta señal fue asignada a los hidrógenos equivalente H_{h/i} del anillo 2,4,6-trifluorofenilo y dos señales más, una a $\delta = 6,98$ ppm (q, $^3J_{HF} = 9,8$ Hz, 1H) y a $\delta = 8,59$ (s, 1H) para los hidrógenos H_f y H_g, respectivamente, los cuales pertenecen al anillo 2,4,5-trifluorofenilo.

Los hidrógenos N-H resuenan a campos bajos. A $\delta = 7,48$ ppm (s, 1H) se encuentra el hidrogeno guanidínico H_e y a $\delta = 10,77$ ppm (s, 1H) el hidrógeno amídico H_d. El desplazamiento a campos bajos del protón guanidínico es un poco menor al reportado para otras especies similares [8, 10, 30].

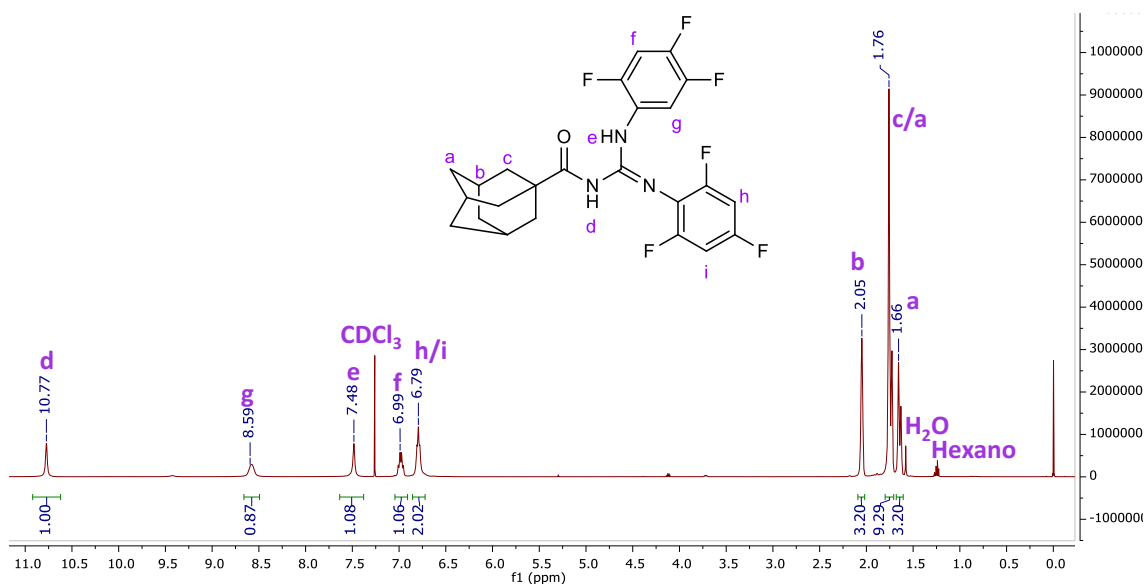


Figura 6.13. Espectro de RMN ^1H de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina.

El espectro de RMN de ^{13}C de la guanidina (**18**) se muestra en la Figura 6.14. Las señales de los cuatro carbonos alifáticos no equivalentes del grupo adamantilo se encuentran a campos bajos. A valores de desplazamiento $\delta = 42,55, 38,67, 36,14, 27,82$ ppm se encuentran las resonancias para los carbonos $\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_4$ y C_5 , respectivamente. En cuanto a los carbonos de los anillos aromáticos, los carbonos que están unidos directamente a hidrógeno se observan a $\delta = 101,2 - 100,5$ ppm, como un multiplete que fue asignado a los dos carbonos equivalentes C_{14} y C_{16} , mientras que la señal para el C_9 aparece a $\delta = 104,5$ ppm ($t, {}^2J_{\text{CF}} = 23,0$ Hz) y la resonancia a $\delta = 110,8$ ($d, {}^2J_{\text{CF}} = 25,0$ Hz) se asigna al carbono C_{12} . La asignación inequívoca de estos carbonos fue realizada con la ayuda de espectro bidimensional HSQC que se muestra en la Figura 6.15.

Para las señales correspondientes a los carbonos unidos directamente a los átomos de flúor se realizó una asignación tentativa para los cuatro núcleos de carbono ($\text{C}_{10}, \text{C}_{13}, \text{C}_{17}, \text{C}_{15}$), mientras que para los dos carbonos C_8 y C_{11} no fue posible realizar una asignación precisa, lo cual fue debido a que las señales de los multipletes se encuentran superpuestas. De esta manera, las señales de los carbonos C_8 y C_{11} se encuentran en los tres multipletes que resuenan a $\delta = 143,8, 145,8$ y $148,8$ ppm. El C_{10} ha sido asignado a la señal que se encuentra a $\delta = 145,0$ ppm ($ddd, {}^1J_{\text{C-F}} = 142,0$ Hz, ${}^2J_{\text{C-F}} = 12,0, {}^3J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz). Para los carbonos C_{13} y C_{17} se observa un multiplete a $\delta = 156,5 - 154,1$ ppm, mientras que para el carbono C_{15} la señal aparece a $\delta = 158,1$ ($dt, {}^1J_{\text{CF}} = 246,2$ y ${}^3J_{\text{CF}} = 14,5$ Hz). Las señales para los carbonos guanidinico C_6 y carbonílico C_5 aparecen a $\delta = 143,0$ y $178,3$ ppm, respectivamente.

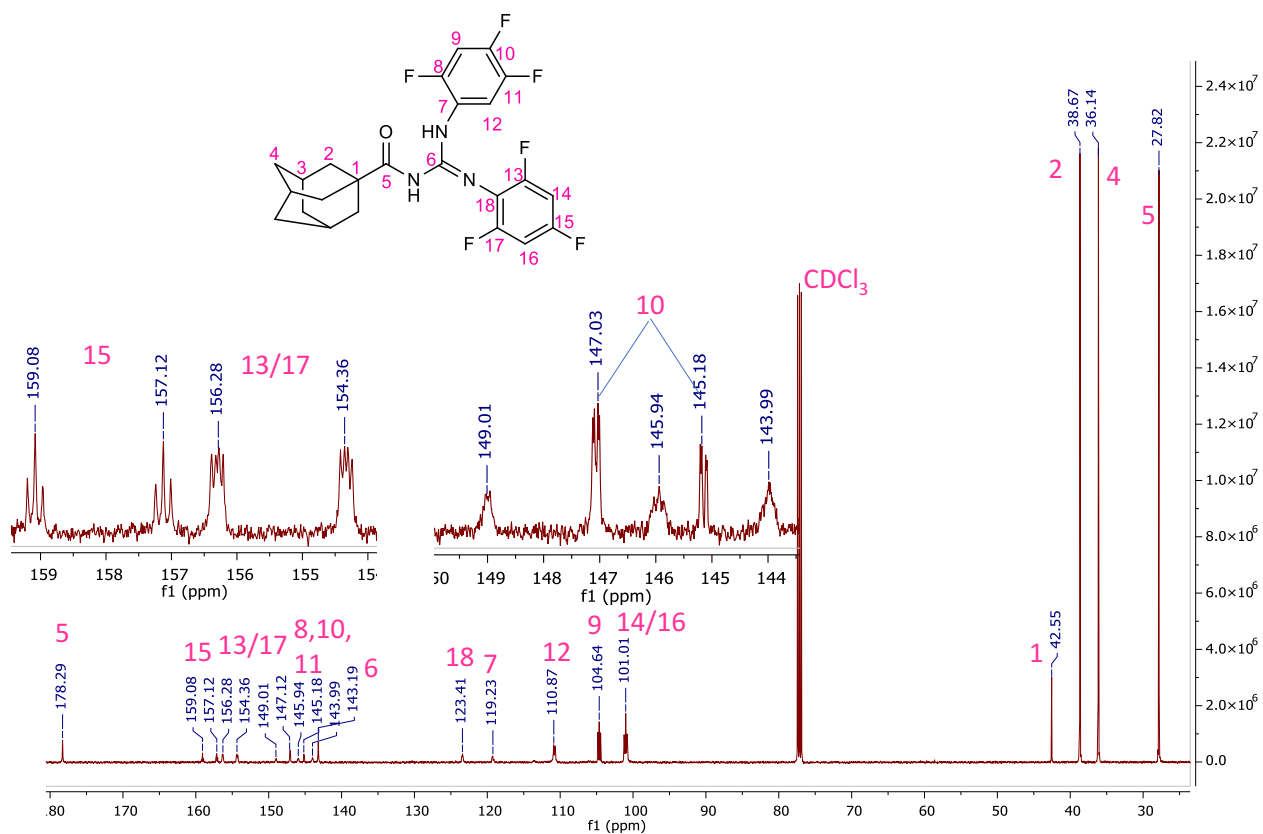


Figura 6.14. Espectro de RMN ¹³C de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)guanidina

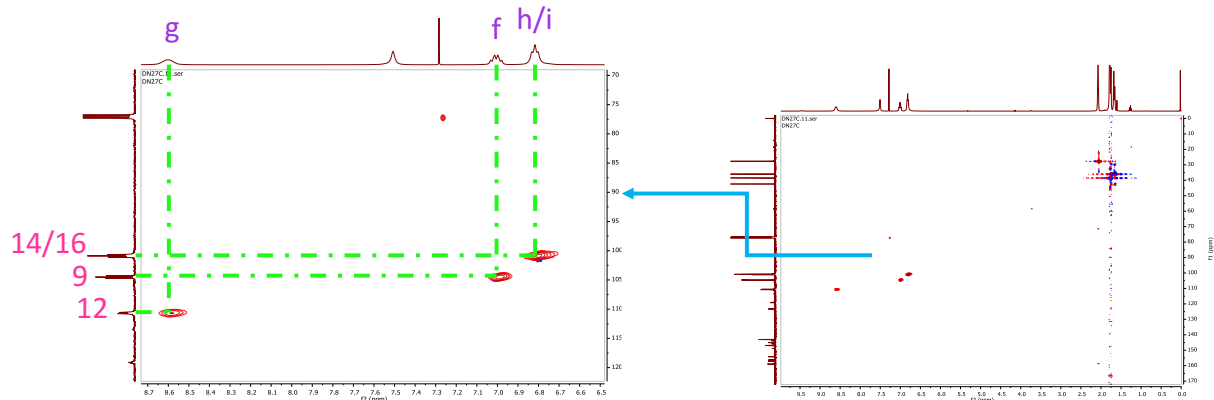


Figura 6.15. Espectro de RMN HCQS de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina.

En el espectro de RMN de ¹⁹F del compuesto (18), con sus respectivas asignaciones, se presenta en la Figura 6.16. En este espectro se observan 5 señales de resonancia, como resultado de la equivalencia química de los dos átomos de flúor en las posiciones 2,6 del anillo 2,4,6-trifluorofenilo. Las dos resonancias observadas a $\delta = -114,38$ y $-118,54$ ppm, para las cuales no se alcanzan a definir acoplamientos, fueron asignadas al núcleo de F₅ y los átomos de F₄ y F₆, respectivamente. La señal

doblete localizada a $\delta = -132,03$, con un $^4J_{FF} = 12,0$ Hz, se asignó al átomo F_1 ; mientras que la señal cuatruplete observada a $\delta = -140,83$ ppm, con un $^3J_{FF}=21,5$ y $^4J_{FF}=12,0$ Hz, fue asignada a átomo F_2 . La última señal, un doblete a $\delta = -141,39$ ppm, con un $^3J_{FF}= 21,5$ Hz, corresponde al átomo de F_3 .

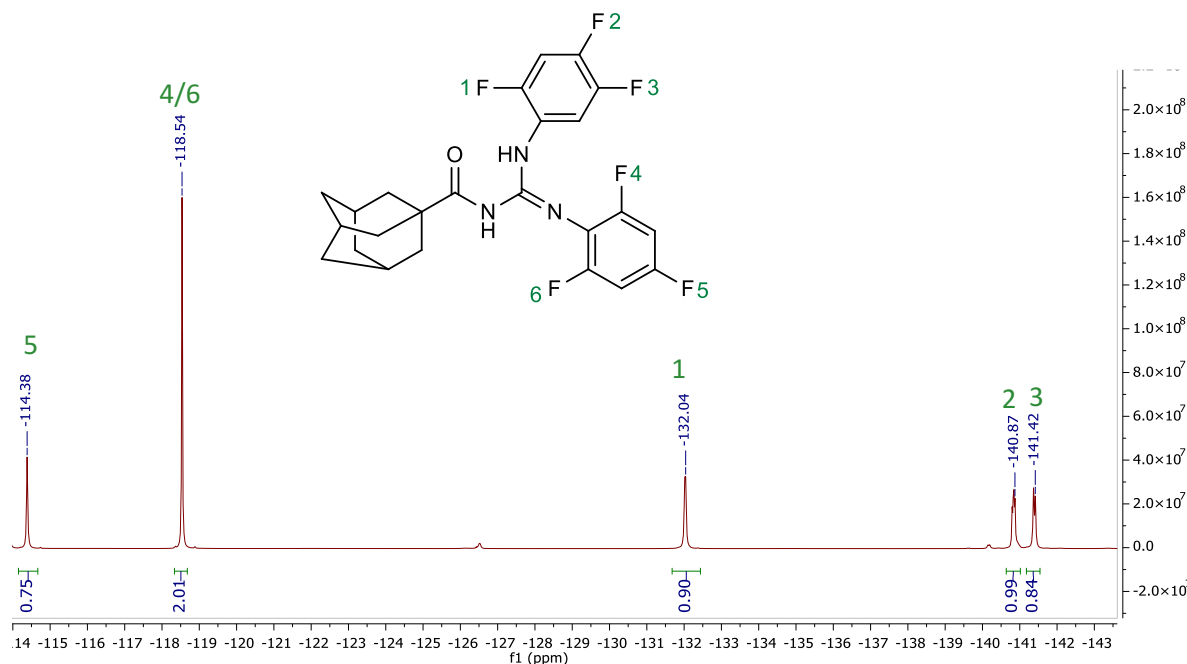


Figura 6.16. Espectro de RMN ^{19}F de 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina.

6.3.4. 1-(Noradamantano-1-carbonil)-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-3-(2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina

El espectro de RMN de ^1H de la guanidina (**19**) se muestra en la Figura 6.17. Las señales asignadas a los trece hidrógenos alifáticos del grupo noradamantilo del compuesto (**19**) se encuentran a campos altos. A valores de desplazamiento químico $\delta = 1,61$ - $1,52$ y $1,70$ - $1,60$ ppm se observan dos señales multipletes que juntas integran para 8 hidrógenos, estas señales corresponden a los hidrógenos H_b e H_c . La señal doblete a $\delta = 1,88$ ppm, con un $J = 9,0$ Hz y que integra para dos hidrógenos, se asignó a los hidrógenos H_d . La señal singlete ubicada a $\delta = 2,34$ ppm que integra para dos hidrógenos fue asignada a los átomos H_e . La señal triplete a $\delta 2,65$ ppm que integra para un hidrógeno con un $J = 6,2$ Hz, fue asignada a H_a .

Para el caso de los protones aromáticos se observan tres grupos de señales. Se observa una resonancia a $\delta = 6,78$ ppm en forma de un triplete, con un $J = 7,7$ Hz, que integra para 2 hidrógenos, la cual se asignada a los hidrógenos H_j y H_k . La señal multiplete observada a $\delta = 6,99$ ppm, que integra para un hidrógeno, corresponde al hidrógeno H_h . Mientras que la señal singlete observada a $\delta = 8,58$ ppm y que integra para un hidrógeno, fue asignada al átomo H_i .

En cuanto a las señales de los dos hidrógenos del grupo guanidina, N-H, estas se observan como dos singletes a $\delta = 7,34$ y $10,71$ ppm, las cuales fueron asignadas a los protones H_g e H_f , respectivamente.

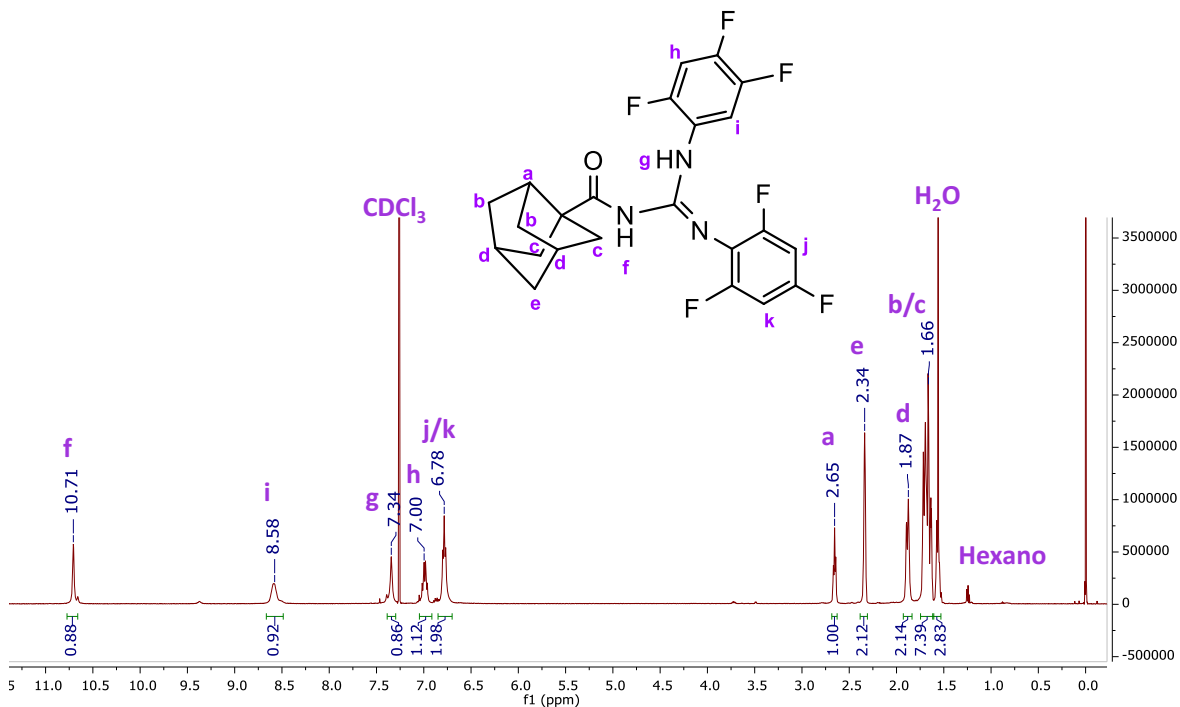


Figura 6.17. Espectro de RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto 1- (noradamantano-1-carbonil) -2- (2,4,6-trifluoro-fenil) -3- (2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina.

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (**19**) es mostrado en la Figura 6.18. Las seis resonancias esperadas para los carbonos alifáticos no equivalentes del grupo noradamantilo se encuentran a campos altos, específicamente a $\delta = 34,32$, $37,60$, $43,81$, $44,07$, $47,19$ y $56,74$ ppm, las cuales fueron asignadas a los carbonos C_4 , C_6 , C_3 , C_2 , C_5 y C_1 respectivamente.

Por su parte, se observan tres grupos de señales debidas a los carbonos aromáticos. La asignación propuesta para estas señales se basó en la comparación de los resultados obtenidos para las especies similares estudiadas anteriormente y en el análisis de los valores de los acoplamientos observados. De esta manera, la señal que se encuentra a $\delta = 101,00$ ppm, como un ddd con $^2J_{C-F} = 27,4$, $^2J_{C-F} = 20,9$ y un $^4J_{C-F} = 5,6$ Hz, fue asignada a los C_{17} y C_{19} del grupo 2,4,6-trifluoro-fenilo, químicamente equivalentes. La señal ubicada a $\delta = 104,6$ ppm, un ddd con $^2J_{C-F} = 28,0$, $^2J_{C-F} = 24,0$ y $^3J_{C-F} = 3,2$ Hz, fue asignada al carbono C_{11} . La señal multiplete observada a $\delta = 111,06 - 110,54$ ppm, fue asignada al C_{14} . Las señales de los carbonos faltantes se evidencian como señales muy poco intensas en el rango de desplazamiento de $\delta = 119 - 162$ ppm.

Las señales de los carbonos carbonílico (C₇) y guanidínico (C-N₃, C₈) se destacan a $\delta = 178,04$ y 143,18 ppm, respectivamente.

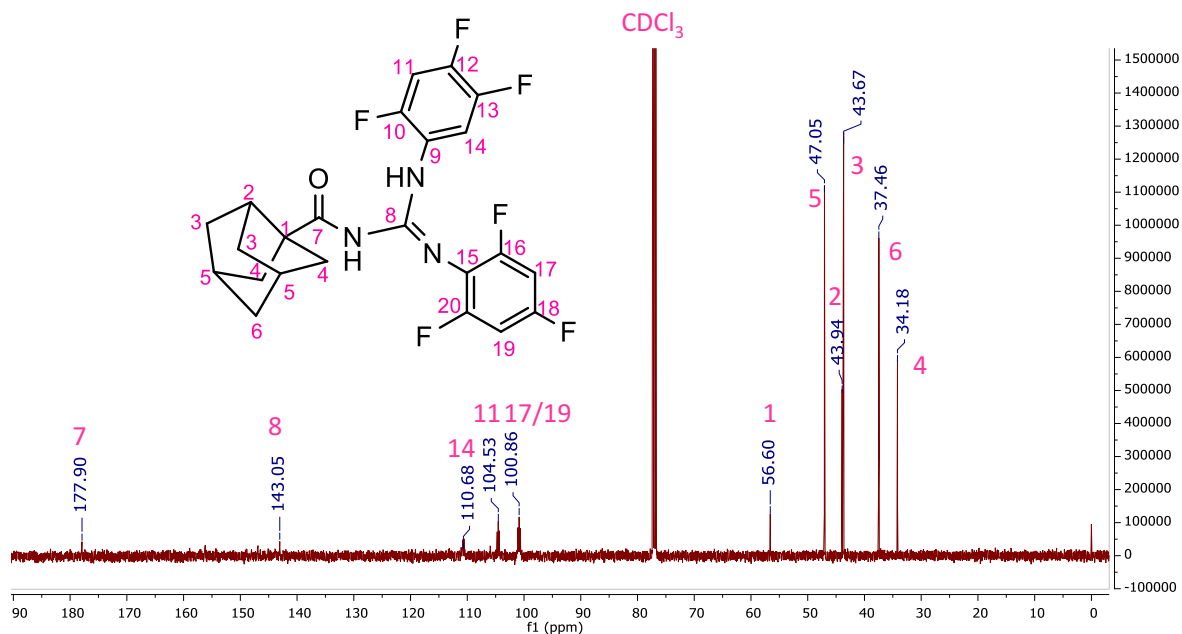


Figura 6.18. Espectro de RMN ¹³C (126 MHz, Cloroformo-d) del compuesto 1- (noradamantano-1-carbonil) -2- (2,4,6-trifluoro-fenil) -3- (2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina.

En el espectro RMN de ¹⁹F del compuesto (19), ver Figura 6.19, se evidencian las cinco señales, 4 de ellas correspondientes a los átomos de flúor químicamente no-equivalentes y una única señal para el par de átomos de flúor equivalentes. Dos singletes son observados a $\delta = -114,38$ y $-118,53$ ppm. La primera de estas señales fue asignada al átomo de flúor F₅ y la segunda a los núcleos de F₄ y F₆. La señal doblete a $\delta = -132,13$ ppm, con un ⁴J_{FF} = 15,0 Hz, fue asignada al átomo de F₁. La señal a $\delta = -141,0$ ppm, la cual aparece como un dd con un ³J_{FF} = 24,0 y ⁴J_{FF} = 15,0 Hz, fue asignada al átomo F₂. La señal correspondiente al átomo de flúor F₃ se encuentra a $\delta = -141,4$ ppm, la cual se observa como un d con un ³J_{FF} = 24,0 Hz.

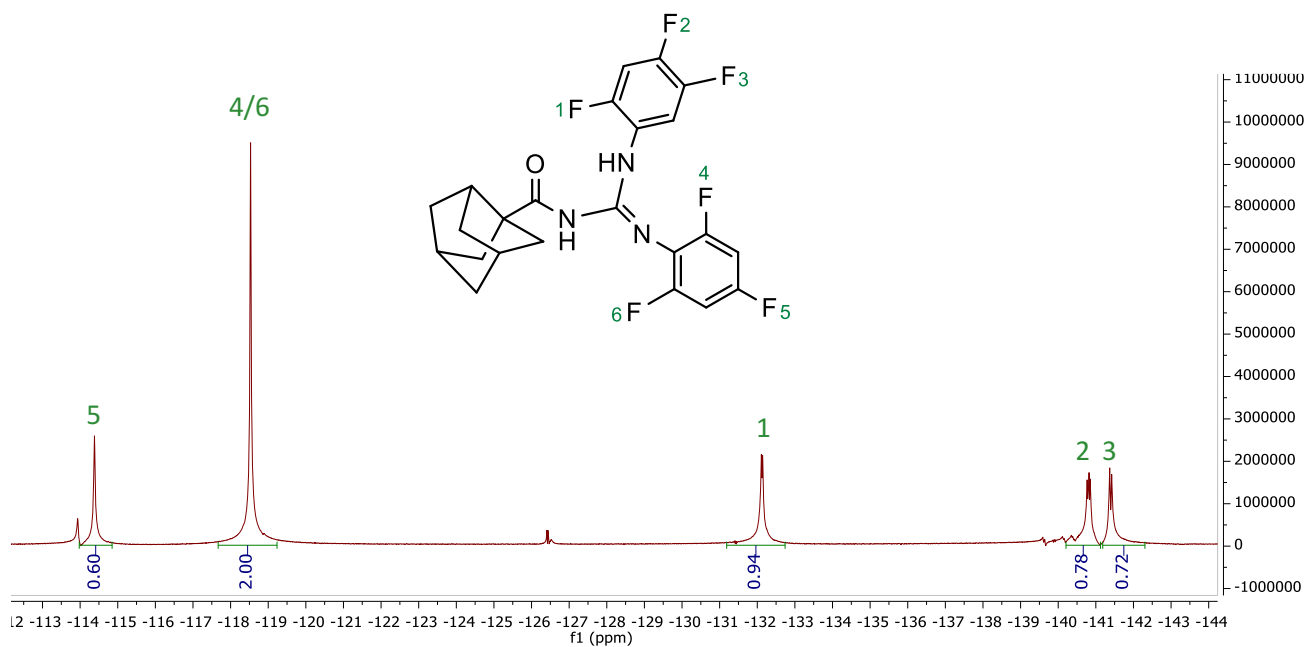


Figura 6.19. Espectro de RMN ^{19}F (471 MHz, Cloroformo-d) del compuesto 1- (noradamantano-1-carbonil) -2- (2,4,6-trifluoro-fenil) -3- (2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina.

6.4. ANÁLISIS CRISTALOGRÁFICO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X (DRX)

6.4.1 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina

La guanidina (**18**), con fórmula $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$, cristaliza en el sistema monoclinico adoptando el grupo espacial P21/n, con cuatro unidades por celda unidad. Los parámetros de la celda unidad son: $a = 12,6239(11)$, $b = 15,6949(8)$, $c = 12,6640(13)$ Å, $\alpha = \gamma = 90(6)^\circ$, $\beta = 119.299(11)^\circ$ y el volumen de la celda unidad es $2188,2(4)$ Å³. Dos de las cuatro unidades se ubican en el centro de la celda de forma paralela en un arreglo cola-cabeza, mientras que las dos moléculas restantes se ubican en los extremos diametralmente opuestas, de tal forma que el grupo adamantino de una molécula se enfrenta con uno de los grupos trifluorofenilo de la molécula vecina como se observa en la Figura 6.20a. En la Figura 6.20b se observa la estructura cristalina con el etiquetado de átomos.

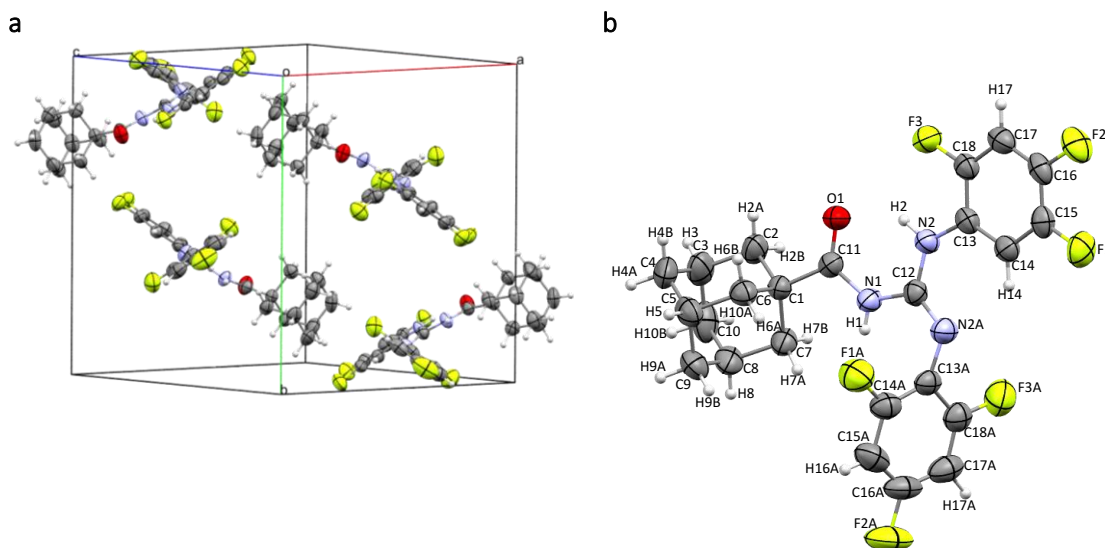


Figura 6.20. Estructura de difracción de rayos X para el cristal molecular 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)guanidina. a) Vista de la celda unidad. b) Estructura cristalina con el etiquetado de átomos.

La estructura cristalina del compuesto **(18)** presenta dos enlaces intramoleculares, conformados por una interacción tipo enlace de hidrógeno (HB) N-H...O=C (1,89(4)Å) entre el hidrógeno guanidinico y el oxígeno del resto carbonílico y un segundo HB entre el nitrógeno guanidinico y un hidrógeno del grupo 2,4,5-tifluorofenilo C-N...H-C (2,31(4)).

En cuanto al empaquetamiento cristalino se observan varios HB intermoleculares con moléculas vecinas, algunas de estas interacciones conllevan a la formación de dímeros. Así, un HB se da entre un hidrógeno alifático y un átomo de carbono aromático C-H...C-C (2,87(4)Å). Una interacción entre un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor C-H...F-C (2,59(3)Å) que forman dos bifurcaciones formando un anillo $R_2^1(3)$, dos interacciones que comprometen un mismo átomo de flúor y dos átomos de hidrogeno alifáticos de una molécula vecina formando un anillo $R_2^1(6)$ C-F...H-C (2,66(4) y 2,62(2) Å respectivamente) y un contacto entre un átomo de flúor y un hidrogeno aromático C-F...H-C (2,65(2)Å). Estos contactos conectan las cuatro (4) unidades de la celda cristalina. Estas interacciones se presentan en la Figura 6.21. Además de los contactos tipo HB, también la estructura supramolecular presenta interacciones tipo apilamiento $\pi\cdots\pi$, con distancias de 3,543 Å entre los centroides de los respectivos anillos 2,4,6-trifluorofenilo, tal y como puede observarse en la Figura 6.22a. El empaquetamiento de la red cristalina en dirección *a* y *b* forma cadenas en zigzag apiladas, tal y como se aprecia en la Figura 6.22b. Los parámetros geométricos de los enlaces de hidrogeno se presentan en la Tabla 6.2.

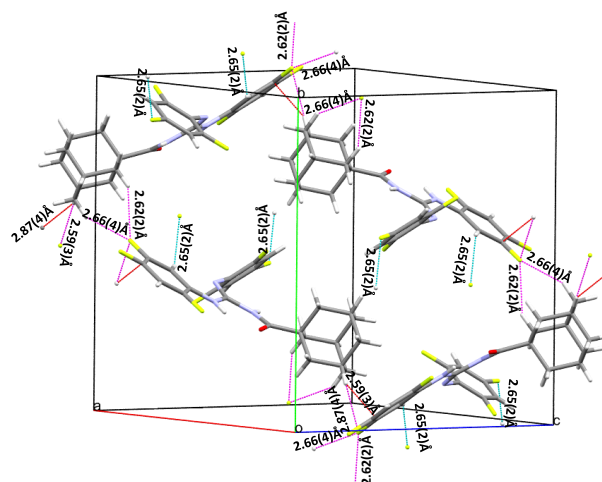


Figura 6.21. Contactos HB. En magenta los contactos C-F...H-C; en rojo C=C...H-C; en azul aguamarina los contactos C_{Ar}-H...F.

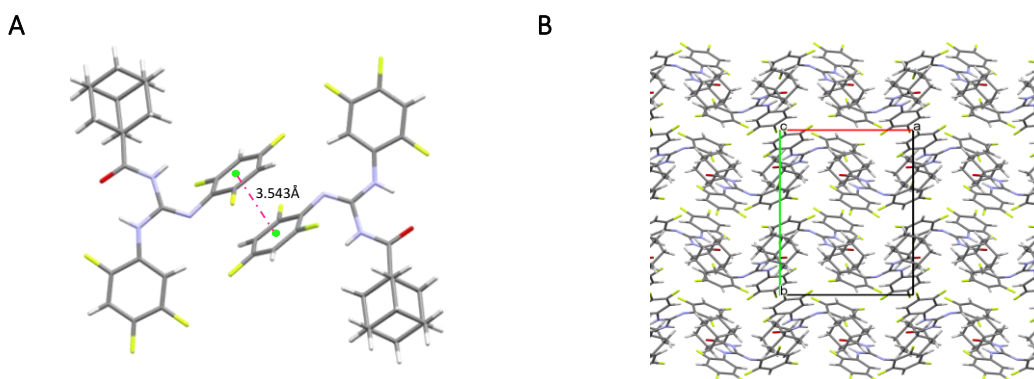


Figura 6.22. a) Contacto de apilamiento π ... π presente en la estructura supramolecular de compuesto 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)guanidina. B) Vista del empaque cristalino a lo largo del eje cristalográfico c.

Tabla 6.2. Geometría de los enlaces de hidrógeno para 1-(Adamantano-1carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil) guanidina (18)

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (D-H...A)
Guanidina (18)	N2-H2...O1 ⁱ	0,87(4)	1,89(4)	2,629(4)	143(3)
	C10-H10A...F1 ⁱⁱ	1,01(4)	2,66(4)	3,546(6)	146(3)
	C7-H7B... F1 ⁱⁱⁱ	0,95(3)	2,62(2)	3,460(3)	147(2)
	C3-H3...F1 ^{iv}	0,97(3)	2,59(3)	3,556(4)	174(3)
	C3-H3...C15 ⁱⁱⁱ	0,97(3)	2,87(4)	3,779(5)	155(3)
	C14-H14...F2A ^v	0,95(2)	2,65(2)	3,345(3)	12.4(6)
	Cg1...Cg2			3,671	

Códigos de simetría para: (i) x,y,z; (ii) 1.5-x,-1/2+y,1/2-z; (iii) -1/2+x,1/2-y,1/2+z;(iv) -1/2+x,1/2-y,1/2+z; (v) 2-x,1-y,1-z

En la estructura cristalina la geometría local alrededor del fragmento guanidinico (C-N₃) es cercana a la planar, donde el grupo carbonílico y el grupo 2,4,5-trifluorofenilo son coplanares mientras el grupo 2,4,6-trifluorofenilo es casi perpendicular al plano que forman estos últimos. Dicha planaridad está favorecida por el enlace intramolecular formado entre N2-H2...O1 (1,89(4)Å). La distancia para el enlace C12-NA es 1,284(3)Å lo que indica la presencia de un doble enlace entre los átomos comprometidos en el enlace y el enlace entre los átomos N1-C12 y N2-C12 de 1,395(4) y 1,359(3)Å, ligeramente menores que confirma la formación del grupo guanidina y sugiere que existe un efecto resonante en este fragmento. Los parámetros geométricos alrededor del fragmento guanidinico se encuentran en la Tabla 6.3

Tabla 6.3 Parámetros geométricos alrededor del fragmento guanidina de la molécula 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)guanidina (18).

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Guanidina (18)	N2-C12	1,359(3)	1,360
	N1-C12	1,395(4)	1,411
	N2A-C12	1,284(3)	1,284
	N2A-C13A	1,401(3)	1,392
	N1-C11	1,372(4)	1,379
	N2-C13	1,394(4)	1,398
	C11-O1	1,219(3)	1,223
	N2-H2	0,87(4)	1,022
	N1-H1	0,87(4)	1,009
	C1-C11	1,512(5)	1,532
	C12-N1-C11	129,6(2)	129,7
	C12-N2-C13	128,7(2)	128,7
	C12-N2A-C13A	119,5(2)	122,5
	C1-C11-N1	116,4(2)	117,0
	N2-C12-N2A	123,1(2)	114,7
	N1-C12-N2A	123,0(2)	122,1
	N1-C12-N2	113,9(2)	114,7
	C12-N1-C11-O1	11,0(5)	0,5
	C12-N2A-C13A-C18A	118,4(3)	113,6
	C11-N1-C12-N2	-11,8(4)	-2,4
	C11-N1-C12-N2A	168,6(3)	178,7
	C13-N2-C12-N2A	-6,5(4)	-1,7
	C13-N2-C12-N1	173,9(2)	179,5

6.4.2 1- (Noradamantano-1-carbonil) -2- (2,4,6-trifluoro-fenil) -3- (2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina

El compuesto (19), C₂₃H₁₉F₆N₃O (Figura 6.23a), cristaliza en sistema monoclinico, según el grupo espacial P21/n, los parámetros de la celda unidad son: $a = 6,7754(3)$, $b = 18,5151(8)$ y $c =$

16,6616(7) Å; $\alpha = \gamma = 90^\circ$ y $\beta = 95,272(4)^\circ$, con un volumen de celda de 2081,31(16) Å³ y con cuatro unidades por celda unidad. Las moléculas en la celda unidad se ordenan de tal forma que las dos moléculas ubicadas en los extremos están diametralmente opuestas la una a la otra, mientras que las dos moléculas que se encuentran en centro de la celda están opuestas con los grupos 2,4,5-trifluorofenilos en el centro de la celda enfrentados y el resto de la molécula se ubica hacia los extremos de misma, tal y como puede observarse en la Figura 6.23b.

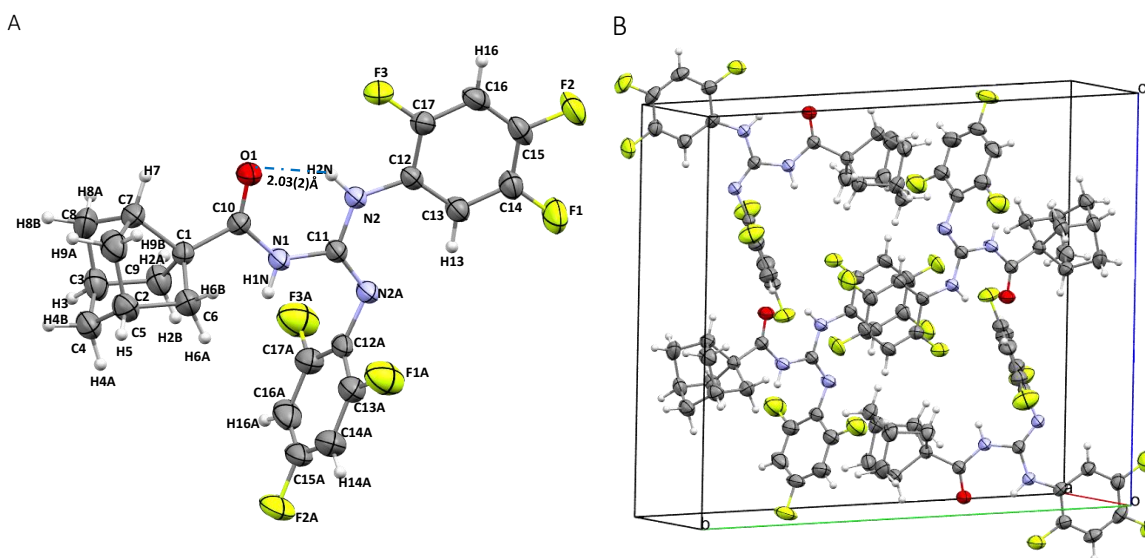


Figura 6,23. Estructura cristalina de 1-(noradamantano-1-carbonil)-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-2-(2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina. a) Etiquetado de átomos de la estructura cristalina. b) Disposición espacial de las unidades en la celda unidad.

En el empaquetamiento cristalino se identifica una gran variedad de interacciones tipo enlace de hidrógeno. Una de estas interacciones se observa entre un hidrógeno alifático del grupo noradamantilo y un átomo de hidrógeno del grupo 2,4,5-trifluorofenilo del tipo C-H...H-C_{Ar} de 2,40(3)Å; una interacción entre un hidrógeno del grupo noradamantilo y un átomo de hidrógeno del grupo 2,4,6-trifluorofenilo C-H...H-C_{Ar} de 2,38(3)Å; otra con hidrógeno de noradamantilo y un átomo de flúor del anillo 2,4,6-trifluorometilo C-H...F-C_{Ar} de 2,65(3)Å; una entre el átomo de oxígeno del resto carbonílico con uno de los átomos de hidrógeno del anillo 2,4,6-trifluorofenil del tipo C=O...H-C_{Ar} de 2,57(3) Å. Los grupos fenilo de moléculas cercanas están conectados por una interacción entre un átomo de F del grupo 2,4,6-trifluorofenilo con un átomo de hidrógeno del grupo 2,4,5-trifluorofenilo del tipo C_{Ar}-F...H-C_{Ar} con una distancia de 2,54(2) Å. Por su parte, los anillos aromáticos se apilan por interacciones entre los átomos de C de los grupos 2,4,5-trifluorofenilo del tipo H>C-C<H de 3,396(2), 3,375(2) y 3,371(3) Å, tal y como pueden observarse en la Figura 6.24. El apilamiento generado por las interacciones mencionadas se encuentra acompañado de dos interacciones tipo

$\pi \cdots \pi$ una $cg1 \cdots cg2$ de 3,542 Å alternada con otra $cg2 \cdots cg1$ de 3,516Å, tal y como se muestran en la Figura 6.25 y en la Tabla 6.4 están los parámetros geométricos de los enlaces de hidrogeno.

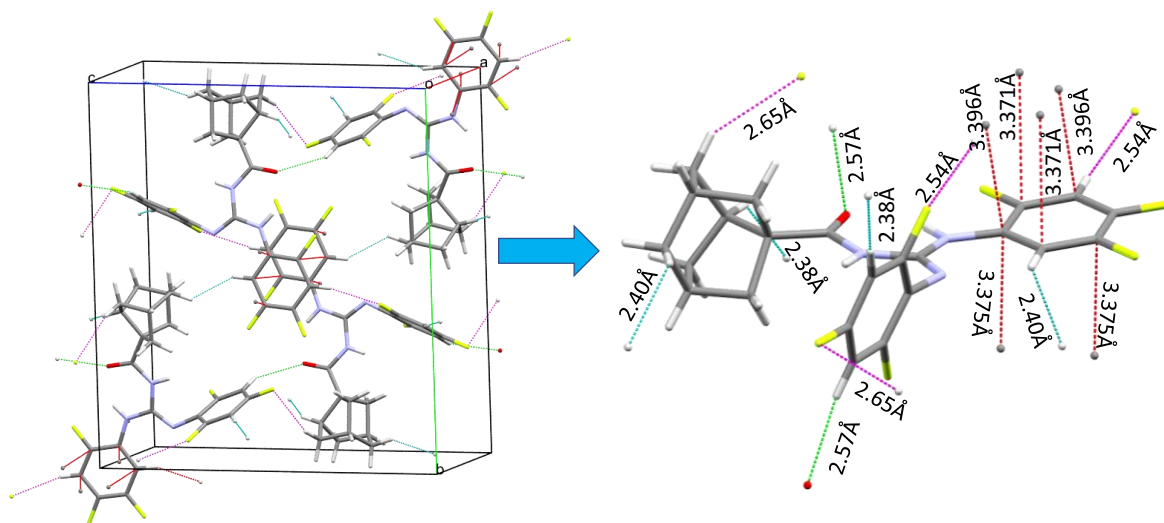


Figura 6.24. interacciones HB presentes en la estructura cristalina 1-(noradamantano-1-carbonil)-2-(2,4,6-trifluoro-fenil-3-(2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina. En rojo $C_{Ar} \cdots C_{Ar}$; en magenta C-F \cdots H; en verde $C_{Ar} \cdots O$; en azul CH \cdots CH.

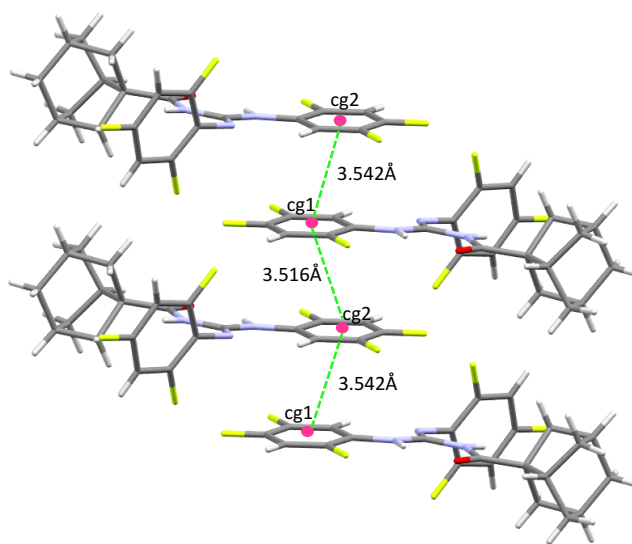


Figura 6.25. Interacciones de apilamiento $\pi \cdots \pi$ presentes en la red cristalina.

Tabla 6.4. Geometría de los enlaces de hidrógeno para 1-(noradamantano-1-carbonil)-2-(2,4,6-trifluoro-fenil-3-(2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina.

Compuesto	D-H \cdots A	d(D-H)	d(H \cdots A)	d(D \cdots A)	\angle (D-H \cdots A)
	N2-H2N \cdots O ⁱ	0,84(2)	2,03(2)	2,721(2)	140(2)
	C14 \cdots C12 ⁱⁱ		3,375(2)		

	C13...C17 ⁱⁱⁱ		3,371(3)		
	C12...C16 ^{iv}		3,396(2)		
Guanidina 19	C16-H16...F1A ^v	0,94(2)	2,54(2)	3,435(3)	160(2)
	C13-H13...H4A ^{vi}	0,94(2)	2,40(3)	3,15(2)	136(2)
	C10-O1...H16A ^{vii}	1,216(2)	2,57(3)	3,56(3)	137,0(6)
	C14-H14A...H7 ^{viii}	0,95(3)	2,38(3)	3,33(2)	178(2)
	C15A-F2A...H9B ^{ix}	1,351(2)	2,65(3)	3,14(2)	98,4(6)
	cg1...cg2		3,516		107,56
	Cg2...cg1		3,542		75,19

Códigos de simetría para: (i) x,y,z; (ii) 2-x,1-y,1-z; (iii) 1-x,1-y,1-z; (iv) 1-x,1-y,1-z; (v) 1-x,1-y,1-z; (vi) 1.5-x,-1/2+y,1/2-z; (vii) -1/2+x,1.5-y,1/2+z; (viii) -1/2+x,1.5-y,-1/2+z; (ix) ½+x,1.5-y,1/2+z.

En la Tabla 6.5 se presentan los parámetros geométricos para la molécula de 1-(noradamantano-1-carbonil)-2-(2,4,6-trifluoro-fenil-3-(2,4,5-trifluoro-fenil)guanidina, obtenidos a partir de su estructura cristalina. En el cristal, la molécula presenta una interacción intramolecular que compromete al átomo de oxígeno del grupo carbonílico y el átomo de hidrogeno del grupo guanidinico N-H...O=C (2,03(2)Å) formando un pseudoanillo de 6 miembros que induce la tendencia a la planaridad del fragmento central de la estructura. La planaridad de la estructura se puede evidenciar por el valor de los ángulos diedros alrededor del grupo central guanidinico que es cercano a 180 o 0°, N2A-C11-N1-C10 de 175,4(2), C11-N2-C12-C13 de 7,8(3)° y N2A-C11-N2-C12 de -5,9(3)°. Como en el caso anterior, la formación del fragmento guanidinico se evidencia por la distancia entre N11-N2A de 1,280 Å que sugiere un doble enlace entre N11-N2A, y los enlace C11-N1 y C11-N2 de 1,395(2) y 1,355(2), respectivamente, ligeramente menores que un enlace sencillo, lo cual, indica que existe un sistema resonante en este fragmento de la estructura. En cuanto a la ubicación de los grupos fenilicos con respecto al fragmento guanidinico, el anillo 2,4,5-trifluorofenilo se ubica paralelo al plano de la guanidina mientras que el otro anillo aromático es perpendicular a este plano.

Tabla 6.5. Parámetros geométricos alrededor del fragmento guanidina para 1-(noradamantano-1-carbonil)-2-(2,4,6-trifluoro-fenil-3-(2,4,5-trifluoro-fenil) guanidina.

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
	C10-O1	1,216(2)	1,223
	C10-N1	1,372(2)	1,382
	N1-C11	1,395(2)	1,514
	C11-N2A	1,280(2)	1,284
	N2A-C12A	1,412(2)	1,393
	C11-N2	1,355(2)	1,360
	N2H-2N	0,84(2)	1,021
	N1H-N1	0,83(2)	1,009

Guanidina (19)	C1-C10	1,504(2)	1,514
	O1-C10-N1	122,3(2)	122,4
	N2N-N2-C11	115(1)	114,1
	C10-N1-C11	115(1)	129,8
	C12A-N2A-C11	118,2(2)	122,4
	C12-N2-C11	127,5(2)	128,7
	N1-C10-C1	111,9(2)	115,8
	C11-N1-C10-O1	4,1(3)	1,0
	C11-N2A-C12A-C13A	-103,9(2)	-112,4
	C11-N2-C12-C13	7,8(3)	-2,0
	N2A-C11-N1-C10	175,4(2)	179,7
	N2A-C11-N2-C12	-5,9(3)	1,2

6.4.3 1-(Adamantano-1-carbonil)-2,3-bis(2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina

La guanidina (**21**), con fórmula $C_{24}H_{21}F_6N_3O$, cristaliza en el sistema triclínico, según el grupo espacial P-1 (2), con dos unidades por celda unidad. Los parámetros de la celda unidad son: $a = 10,0792(11)$, $b = 10,7023(12)$, $c = 12,5596(16)\text{Å}$, $\alpha = 65,312(12)^\circ$, $\beta = 89,753(9)^\circ$, $\gamma = 65,151(11)^\circ$ y volumen de la celda unidad es $1092,7(3)\text{Å}^3$. Las dos unidades en la celda unidad están organizadas diametralmente opuestas y presentan un centro de inversión en el centro de la misma. Estas dos unidades forman un dímero centrosimétrico y se encuentran unidas por un contacto entre hidrógenos del grupo adamantilo $C-H\cdots H-C$ ($2,3722$), como se muestra en la Figura 6.26a. La estructura cristalina presenta un enlace intramolecular HB, similar al que se ha presentado en las estructuras anteriores, entre el hidrógeno del grupo amida y el oxígeno del resto carbonílico $N-H\cdots O-C$ ($1,965\text{ Å}$), este contacto forma un pseudoanillo de seis (6) miembros que puede observarse en la Figura 6.26b.

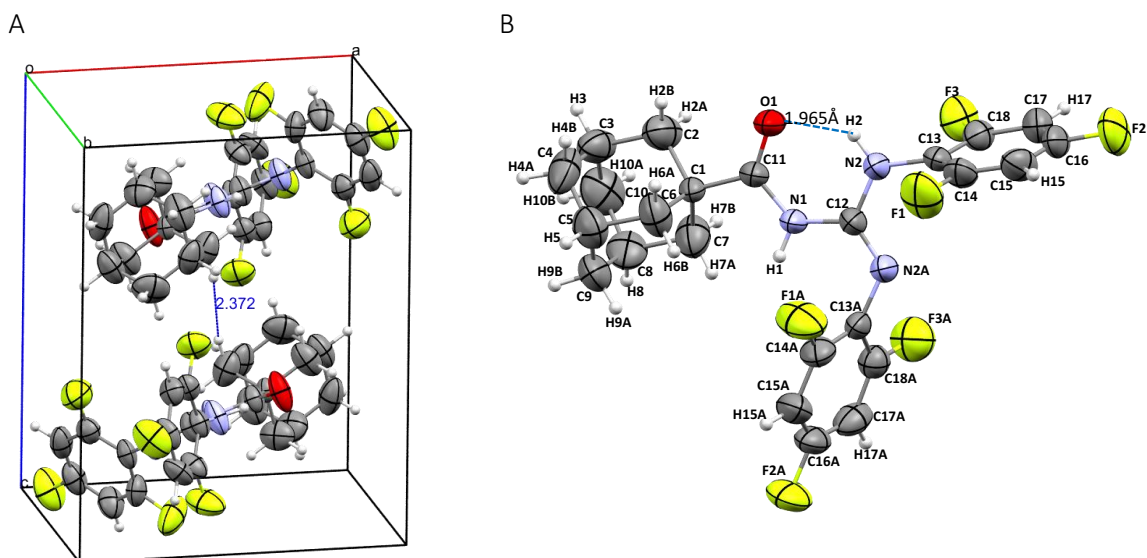


Figura 6.26. Estructura cristalina determinada por DRX de monocristal para la molécula 1- (adamantano-1-carbonil) -2,3-bis(2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina. a) Disposición espacial de las unidades en la celda unidad. b) Estructura cristalina con el etiquetado de sus átomos.

La estructura cristalina presenta varias interacciones intermoleculares, entre las que se encuentra la interacción que forma un dímero en la celda unidad C-H...H-C (2,3722 Å), un contacto entre átomo de flúor y un hidrogeno del grupo alifático adamantino C-F...H-C (2,561 Å), un contacto entre dos átomos de flúor C-F...F-C (2,577(5)Å), un contacto entre dos átomos de carbono iguales de dos moléculas vecinas >C...C< (3,375(7) Å). Un contacto entre un átomo de C y un átomo de flúor >C...F-C (2,984(6) Å. dos contactos entre un hidrogeno aromático y un oxígeno del resto carbonílico C-H...O-C, de 2,465 Å y 2,566 Å, estos contactos se pueden apreciar en la Figura 6.27. Además de los contactos HB mencionados anteriormente, la estructura cristalina presenta dos interacciones $\pi\cdots F$ de 3,592 y 3,414 Å los cuales se aprecian en la Figura 6.28a. En la Tabla 6.6 se presenta la geometría de los contactos HB. El crecimiento de la red cristalina en dirección *a* y *b* forma cadenas dobles, cada par de cadenas es separado por los grupos fenilo que hacen el papel de espaciadores a lo largo de las cadenas como se observa en la Figura 6.28b.

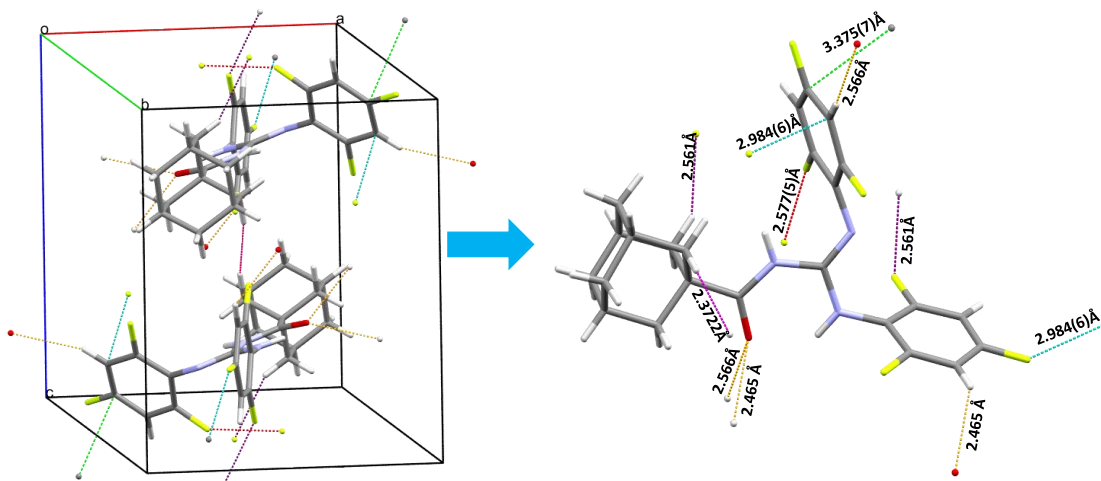


Figura 6.27. Contactos tipo HB presentes en la estructura cristalina del compuesto 1- (adamantano-1-carbonil) -2,3-bis(2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina.

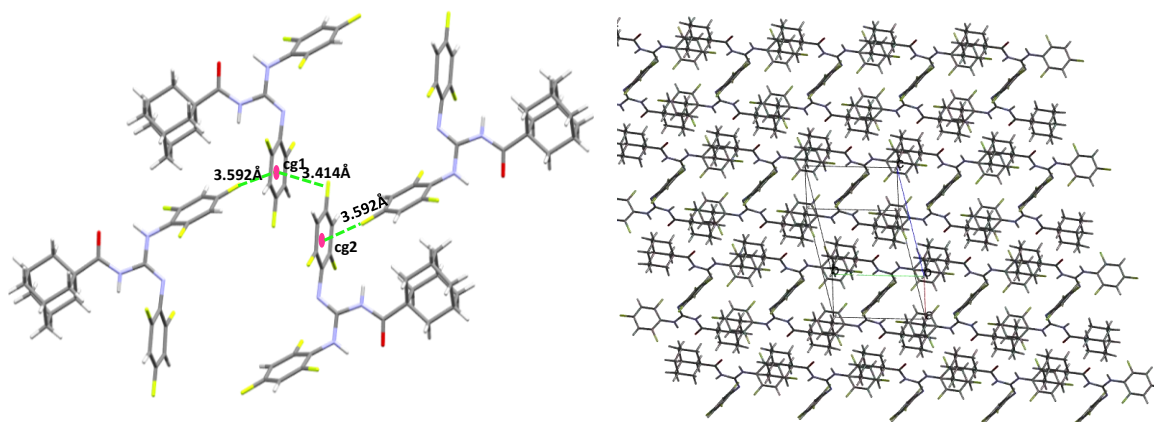


Figura 6.28. Estructura supramolecular. A) contactos $\pi \cdots F$. b) Crecimiento de la red cristalina en dirección b y c .

Tabla 6.6. Geometría de los enlaces de hidrógeno para 1- (adamantano-1-carbonil) -2,3-bis(2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina.

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (D-H...A)
DN28	N2-H2...O1 ⁱ	0,860	1,965	2,633(4)	133,7
	C7-H7B-H7B ⁱⁱ	0,970	2,3722	3,313	163,2
	C6-H6B...F1 ⁱⁱⁱ	0,970	2,561	3,380(5)	142,1
	C11-O1...H17 ^{iv}	1,224(5)	2,465	3,455	136,3
	C11-O1...H17A ^v	1,224(5)	2,566	3,608	141,8
	C14A-F1A...F1A ^{vi}	1,335(5)	2,577(5)	3,763(6)	146,4(3)
	>C17A...F2 ^{vii}		2,984(6)		
	>C16A...C16A ^{viii}		3,375(5)		
	Cg1...F2 ^{ix}		3,592		
	Cg1...F2A ^x		3,414		

Códigos de simetría para: (i) x, y, z ; (ii) $1-x, 1-y, 1-z$; (iii) $1-x, 1-y, -z$; (iv) $1-x, -y, 1-z$; (v) $-1+x, y, z$; (vi) $1-x, 1-y, -z$; (vii) $x, 1+y, z$; (viii) $2-x, 1-y, -z$; (ix) $x+1+y, z$; (x) $2-x, 1-y, -z$.

La geometría de la molécula alrededor del fragmento guanídico está gobernada por la presencia del pseudoanillo de seis miembros formado un fuerte enlace intramolecular, tal cual como el que se mencionó arriba N-H...O-C (1,965Å). La presencia de este enlace intramolecular junto con la resonancia que se presenta alrededor del core de la estructura induce a la planaridad del fragmento guanidina, lo que se evidencia con el valor de sus ángulos diedros cercanos a cero (0 o 180°) C12-N1-C11-O1 (-0,53°) y N1-C12-N2-H2 (5,49°) y C11-N1-C12-N2A (178,4(3)°). Mientras que la distancia de enlace N2A-C12 de 1,287 Å confirma la presencia de doble enlace entre los átomos comprometidos lo que constata la presencia del grupo guanidina en la estructura. Por su parte, las distancias de 1,358 y 1,387 Å sugieren la ocurrencia de dos enlaces parcialmente sencillos (distancia ligeramente menor al enlace simple) lo que confirma la resonancia a través del fragmento central, el primero entre C12-N2 y el otro entre C12-N1, definiendo una estructura canónica de enlaces doble y “simples” en el grupo guanidina. En tanto, los dos grupos fenilos presentes en la estructura se ubican perpendiculares al plano del grupo guanidina. Los parámetros geométricos más relevantes se pueden encontrar en la Tabla 6.7

Tabla 6.7. Parámetros geométricos alrededor del fragmento C-N3 de 1-(adamantano-1-carbonil)-2,3-bis(2,4,6-trifluoro-fenil) guanidina (21)

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Guanidina 21	C1-C11	1.508(5)	1,532
	C11-O1	1.224(5)	1,223
	C11-N1	1.379(4)	1,378
	N1-C12	1.387(4)	1,408
	C12-N2	1.358(5)	1,362
	C12-N2A	1,267(4)	1,281
	N2-C13	1,402(4)	1,406
	N2A-C13A	1,412(5)	1,388
	O1-C11-N1	120,0(3)	122,4
	C11-N1-C12	130,3(3)	129,2
	N1-C12-N2	115,2(3)	115,2
	N1-C12-N2A	123,8(3)	123,2
	C12-N2A-C13A	120,0(3)	123,2
	C12-N2-C13	121,8(3)	122,8
	N2A-C12-N2-C13	3,8(5)	2,2
	N2A-C12-N1-C11	178,4(3)	-173,5
	O1-C11-N1-C12	-0,5(6)	-0,8
	N1-C12-N2-H2	5,4	-10,7
	N1-C12-N2A-C13A	-3,9(5)	

6.5. ANÁLISIS TEÓRICO DE LA TOPOLOGÍA DE LA DENSIDAD ELECTRÓNICA

Con el objetivo de complementar y profundizar en el análisis de las interacciones presentes en la estructura supramolecular de las moléculas cristalinas estudiadas anteriormente se realizaron cálculos topológicos tanto en la molécula aislada como en el sistema periódico. Se realizó el análisis de la topología de la densidad electrónica (ρ) de las guanidinas **(18)**, **(19)** y **(21)** empleando la teoría de átomos en moléculas (QTAIM) desarrollada por Richard Bader, para lo cual se utilizó el paquete Topond, incorporado en la suite Crystal14.

- **Guanidina (18)**

La búsqueda de puntos críticos realizada en la molécula aislada del compuesto **(18)**, usando la estrategia Auto-1 (NSTEP=20, NNB=5, RMAX=7), arrojó un total de 125 puntos críticos sobre el gradiente de la densidad electrónica. Estos puntos críticos se distribuyen en los 55 PCN (3,-3) esperados, 61 PCE (3,-1), ocho PCA (3,+1) y un PCJ (3,+3). El conjunto de características correspondiente {55, 61, 8, 1} satisface la relación de Poincaré-Hopf ($RHR = 1$), lo cual, puede interpretarse como una verificación de la integridad de este conjunto.

Dentro de los 61 PCE detectados se encuentran los 59 PCE esperados de tipo covalente y dos puntos críticos relacionados con interacciones intramoleculares de capa cerrada ($\nabla^2\rho_b > 0$). Una de las interacciones intramoleculares corresponde a un enlace de hidrógeno formado entre uno de los hidrógenos del fragmento guanidina y el oxígeno del grupo carbonilo, $N-H\cdots O=C<$. Esta interacción favorece la formación de un pseudo-ciclo de seis miembros ($O1=C11-N1-C12-N2-H2$). El otro PCE de capa cerrada resulta como consecuencia de la formación de un camino de enlace entre el nitrógeno N27 del grupo guanidina y el único hidrógeno aromático ubicado en posición orto ($>C=N\cdots H-Fenilo$). Esta interacción favorece la formación de un segundo pseudo-ciclo de seis miembros entre los núcleos $C12-N2A\cdots H14-C14-C13-N2$. Ambos pseudo-ciclos son casi co-planares entre sí y con el anillo aromático que posee el hidrógeno orto, lo que sugiere un extenso sistema de deslocalización pi a través de esta parte de la molécula. En consecuencia, los ocho PCA encontrados están distribuidos según las siguientes ubicaciones: dos PCA corresponden a los dos anillos aromáticos, otros dos PCA a los pseudoanillos intramoleculares y cuatro PCA para el resto adamantilo. Como era de esperar, el único PCJ detectado se encuentra dentro del grupo adamantilo. En la Tabla 6.8 se presenta una colección de las principales características topológicas de todos los PCE ubicados en la molécula aislada del compuesto **(18)**.

Tabla 6.8. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la molécula de (18).

N°	X-Y	R _x (Å)	R _y (Å)	ρ _b	∇ ² ρ _b	λ ₁	λ ₂	λ ₃	ε	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,633	0,879	0,27	-0,83	-0,52	-0,48	0,18	0,066	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C7	0,772	0,763	0,26	-0,82	-0,48	-0,47	0,13	0,120	Covalente	Adamantilo
3	C1-C2	0,818	0,720	0,26	-0,81	-0,47	-0,48	0,14	0,003	Covalente	Adamantilo
4	C1-C6	0,798	0,742	0,25	-0,79	-0,47	-0,46	0,13	0,016	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,515	0,448	0,36	-1,35	-0,92	-0,91	0,49	0,008	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,540	0,462	0,33	-1,18	-0,79	-0,79	0,40	0,0007	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,799	0,730	0,26	-0,85	-0,49	-0,48	0,12	0,007	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,515	0,459	0,35	-1,24	-0,87	-0,87	0,50	0,005	Covalente	Adamantilo
9	C3-C10	0,748	0,764	0,27	-0,91	-0,51	-0,51	0,10	0,005	Covalente	Adamantilo
10	C3-C4	0,754	0,759	0,27	-0,90	-0,50	-0,50	0,10	0,005	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4B	0,499	0,453	0,37	-1,27	-0,92	-0,91	0,56	0,006	Covalente	Adamantilo
12	C4-H4A	0,510	0,457	0,36	-1,23	-0,87	-0,87	0,51	0,004	Covalente	Adamantilo
13	C4-C5	0,759	0,764	0,27	-0,88	-0,49	-0,49	0,11	0,001	Covalente	Adamantilo
14	C5-H5	0,493	0,453	0,37	-1,31	-0,95	-0,95	0,60	0,005	Covalente	Adamantilo
15	C5-C9	0,747	0,770	0,27	-0,90	-0,50	-0,50	0,11	0,006	Covalente	Adamantilo
16	C5-C6	0,730	0,802	0,26	-0,84	-0,48	-0,48	0,12	0,004	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6B	0,505	0,451	0,37	-1,32	-0,93	-0,91	0,53	0,022	Covalente	Adamantilo
18	C6-H6A	0,540	0,460	0,34	-1,20	-0,81	-0,79	0,40	0,017	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7B	0,500	0,453	0,37	-1,30	-0,94	-0,92	0,55	0,019	Covalente	Adamantilo
20	C7-H7A	0,564	0,466	0,31	-1,10	-0,73	-0,72	0,35	0,020	Covalente	Adamantilo
21	C7-C8	0,810	0,731	0,26	-0,80	-0,47	-0,47	0,13	0,004	Covalente	Adamantilo
22	C8-H8	0,491	0,451	0,38	-1,33	-0,98	-0,96	0,62	0,020	Covalente	Adamantilo
23	C8-C9	0,748	0,758	0,27	-0,93	-0,52	-0,51	0,10	0,008	Covalente	Adamantilo
24	C8-C10	0,759	0,759	0,27	-0,89	-0,50	-0,50	0,11	0,008	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9A	0,500	0,455	0,36	-1,26	-0,91	-0,90	0,55	0,01	Covalente	Adamantilo
26	C9-H9B	0,542	0,465	0,33	-1,14	-0,77	-0,76	0,40	0,010	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10B	0,493	0,452	0,37	-1,30	-0,95	-0,94	0,59	0,010	Covalente	Adamantilo
28	C10-H10A	0,547	0,465	0,33	-1,14	-0,76	-0,76	0,39	0,005	Covalente	Adamantilo
29	C11-O1	0,415	0,804	0,40	-0,22	-1,08	-1,00	1,87	0,080	Covalente	Carbonilo
30	C11-N1	0,479	0,893	0,31	-0,61	-0,65	-0,63	0,67	0,039	Covalente	Guanidina
31	C12-N2A	0,471	0,814	0,38	-0,93	-0,92	-0,71	0,70	0,292	Covalente	Guanidina
32	C12-N2	0,487	0,872	0,33	-0,80	-0,77	-0,64	0,61	0,200	Covalente	Guanidina
33	C12-N1	0,500	0,895	0,30	-0,72	-0,65	-0,59	0,52	0,174	Covalente	Guanidina
34	C13-C14	0,825	0,560	0,32	-0,99	-0,65	-0,51	0,17	0,279	Covalente	Aromático
35	C13-C18	0,608	0,784	0,33	-1,14	-0,71	-0,52	0,95	0,355	Covalente	Aromático
36	C13-N2	0,488	0,906	0,29	-0,53	-0,58	-0,54	0,58	0,086	Covalente	Fenil-N
37	C13A-C14A	0,568	0,808	0,34	-1,10	-0,72	-0,53	0,15	0,365	Covalente	Aromático
38	C13A-C18A	0,588	0,809	0,34	-1,07	-0,69	-0,51	0,13	0,352	Covalente	Aromático
39	C13A-N2A	0,519	0,883	0,30	-0,72	-0,59	-0,56	0,43	0,046	Covalente	Fenil-N
40	C14A-F1A	0,460	0,892	0,25	0,07	-0,48	-0,47	1,01	0,024	Covalente	Fenil-F
41	C14-H14	0,521	0,424	0,38	-1,56	-1,03	-1,01	0,48	0,021	Covalente	Aromático
42	C14-C15	0,542	0,832	0,33	-0,99	-0,68	-0,52	0,22	0,300	Covalente	Aromático
43	C15-F1	0,461	0,890	0,25	0,04	-0,48	-0,48	1,00	0,0007	Covalente	Fenil-F
44	C14A-C15A	0,833	0,537	0,33	-0,97	-0,68	-0,52	0,24	0,300	Covalente	Aromático
45	C15-C16	0,681	0,688	0,35	-1,29	-0,77	-0,53	0,01	0,444	Covalente	Aromático
46	C16-F2	0,461	0,890	0,25	0,046	-0,48	-0,48	1,00	0,009	Covalente	Fenil-F
47	C15A-H15A	0,444	0,406	0,45	-1,69	-1,37	-1,35	1,03	0,015	Covalente	Aromático
48	C15A-C16A	0,543	0,821	0,34	-1,03	-0,70	-0,54	0,21	0,308	Covalente	Aromático
49	C16A-F2A	0,464	0,895	0,25	0,04	-0,47	-0,45	0,96	0,037	Covalente	Fenil-F
50	C16-C17	0,823	0,543	0,34	-1,02	-0,70	-0,54	0,21	0,297	Covalente	Aromático
51	C16A-C17A	0,820	0,528	0,35	-1,07	-0,74	-0,56	0,24	0,313	Covalente	Aromático

52	C17-H17	0,496	0,431	0,39	-1,48	-1,04	-1,03	0,59	0,014	Covalente	Aromático
53	C17-C18	0,540	0,816	0,34	-1,04	-0,71	-0,54	0,21	0,328	Covalente	Aromático
54	C18-F3	0,463	0,895	0,25	0,58	-0,46	-0,45	0,97	0,012	Covalente	Fenil-F
55	C17A-H17A	0,570	0,440	0,33	-1,26	-0,82	-0,80	0,37	0,026	Covalente	Aromático
56	C17A-C18A	0,543	0,822	0,34	-1,03	-0,70	-0,53	0,20	0,330	Covalente	Aromático
57	C18A-F3A	0,455	0,883	0,26	0,07	-0,52	-0,50	1,10	0,021	Covalente	Fenil-F
58	N1-H1	0,607	0,182	0,60	-4,08	-3,18	-3,04	2,14	0,048	Covalente	Guanidina
59	N2-H2	0,679	0,188	0,49	-3,07	-2,48	-2,38	1,78	0,043	Covalente	Guanidina
60	N2A-H14	1,391	0,922	0,02	0,06	-0,02	-0,02	0,09	0,074	Intramolecular	C=N...H-Fenil
61	O1-H2	1,201	0,688	0,034	0,12	-0,04	-0,04	0,21	0,030	Intramolecular	C=O...H-N

- **Guanidina (19)**

La evaluación topológica de la densidad electrónica en la molécula aislada del compuesto (19) empleando la estrategia de búsqueda Auto-1 (NSTEP = 20, NNB = 5, RMAX = 7) conduce a la localización de 119 puntos críticos. Estos puntos críticos están compuestos por los 52 PCN esperados, 58 PCE, 8 PCA y un PCJ. El conjunto de característico correspondiente {52, 58, 8, 1} satisface la relación de Poincaré-Hopf (PHR = 1), lo que valida la integridad de este conjunto. Las principales propiedades topológicas de todos los PCE encontrados para la molécula aislada de la guanidina (19) se presentan en la Tabla 6.9.

Los 58 PCE se distribuyen en los 56 puntos críticos covalentes esperados y dos BCP relacionados con las interacciones intramoleculares N-H...O=C< y >C=N...H-Fenil. En particular, el PCE correspondiente con el camino de enlace carbonílico (C10-O1 presenta un valor positivo de Laplaciano ($\nabla^2\rho_b = 0,26$ au) que revela un carácter polar significativo para este enlace. En cuanto a las dos interacciones HB intramoleculares, estas facilitan una deslocalización significativa pi a través de todo el esqueleto carbonilo-guanidina-fenilo, que explica la co-planaridad de esta parte de la molécula. En consecuencia, los ocho PCA se distribuyen de la siguiente manera: tres PCA se relacionan con los tres ciclos de la parte coplanar, un PCA para el segundo anillo aromático y cuatro PCA correspondientes a la suma de cada una de las caras del resto nordamantilo. Como era de esperar, el único PCJ encontrado para el sistema molecular se encuentra dentro del grupo nordamantilo.

Tabla 6.9. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la molécula de (19)

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C10	0,709	0,795	0,27	-0,68	-0,53	-0,50	0,36	0,061	Covalente	Nor-C(O)
2	C1-C6	0,785	0,764	0,24	-0,52	-0,43	-0,42	0,34	0,005	Covalente	Nordamantilo
3	C1-C2	0,786	0,762	0,24	-0,51	-0,43	-0,42	0,34	0,008	Covalente	Nordamantilo
4	C1-C7	0,807	0,766	0,23	-0,48	-0,41	-0,41	0,34	0,016	Covalente	Nordamantilo
5	C2-H2A	0,536	0,417	0,37	-1,75	-1,01	-0,99	0,25	0,013	Covalente	Nordamantilo

6	C2-H2B	0,570	0,411	0,35	-1,55	-0,94	-0,93	0,31	0,012	Covalente	Nordamantilo
7	C2-C3	0,769	0,753	0,25	-0,58	-0,46	-0,46	0,34	0,003	Covalente	Nordamantilo
8	C3-H3	0,606	0,403	0,33	-1,40	-0,90	-0,90	0,39	0,0006	Covalente	Nordamantilo
9	C3-C8	0,763	0,756	0,25	-0,59	0,47	-0,47	0,34	0,001	Covalente	Nordamantilo
10	C3-C4	0,767	0,767	0,24	-0,56	-0,45	-0,45	0,34	0,002	Covalente	Nordamantilo
11	C4-H4B	0,576	0,407	0,35	-1,56	-0,94	-0,94	0,32	0,003	Covalente	Nordamantilo
12	C4-H4A	0,599	0,406	0,33	-1,40	-0,89	-0,89	0,37	0,004	Covalente	Nordamantilo
13	C4-C5	0,766	0,771	0,24	-0,55	-0,45	-0,44	0,34	0,002	Covalente	Nordamantilo
14	C5-H5	0,586	0,404	0,35	-1,54	-0,94	-0,94	0,35	0,003	Covalente	Nordamantilo
15	C5-C9	0,762	0,756	0,25	-0,59	-0,47	-0,47	0,34	0,003	Covalente	Nordamantilo
16	C5-C6	0,750	0,775	0,25	-0,57	-0,46	-0,46	0,34	0,003	Covalente	Nordamantilo
17	C6-H6B	0,579	0,404	0,35	-1,56	-0,95	-0,94	0,33	0,009	Covalente	Nordamantilo
18	C6-H6A	0,599	0,407	0,33	-1,39	-0,88	-0,88	0,37	0,009	Covalente	Nordamantilo
19	C7-H7	0,588	0,392	0,36	-1,64	-1,00	-0,99	0,35	0,005	Covalente	Nordamantilo
20	C7-C9	0,767	0,761	0,25	-0,57	-0,46	-0,45	0,34	0,011	Covalente	Nordamantilo
21	C7-C8	0,768	0,766	0,24	-0,56	-0,45	-0,45	0,34	0,011	Covalente	Nordamantilo
22	C8-H8B	0,565	0,409	0,36	-1,62	-0,96	-0,96	0,30	0,003	Covalente	Nordamantilo
23	C8-H8A	0,625	0,407	0,32	-1,25	-0,84	-0,83	0,42	0,005	Covalente	Nordamantilo
24	C9-H9B	0,570	0,408	0,36	-1,59	-0,95	-0,95	0,31	0,005	Covalente	Nordamantilo
25	C9-H9A	0,599	0,405	0,33	-1,41	-0,89	-0,89	0,37	0,006	Covalente	Nordamantilo
26	C10-O1	0,400	0,815	0,42	0,26	-1,08	-0,99	2,33	0,087	Covalente	Carbonilo
27	C10-N1	0,473	0,899	0,31	-0,86	-0,65	-0,63	0,42	0,030	Covalente	Guanidina
28	C11-N2A	0,445	0,835	0,39	-1,05	-0,94	-0,71	0,60	0,315	Covalente	Guanidina
29	C11-N2	0,479	0,876	0,33	-1,08	-0,77	-0,65	0,34	0,197	Covalente	Guanidina
30	C11-N1	0,514	0,881	0,30	-1,02	-0,66	-0,59	0,24	0,118	Covalente	Guanidina
31	C12-C13	0,721	0,661	0,32	-0,90	-0,66	-0,54	0,30	0,236	Covalente	Aromatico
32	C12-C17	0,680	0,705	0,33	-0,96	-0,72	-0,55	0,32	0,314	Covalente	Aromatico
33	C12-N2	0,502	0,899	0,29	-0,86	-0,59	-0,54	0,27	0,086	Covalente	N-Fenil
34	C12A-C17A	0,666	0,714	0,33	-0,96	-0,72	-0,55	0,31	0,321	Covalente	Aromatico
35	C12A-C13A	0,667	0,715	0,33	-0,96	-0,72	-0,55	0,31	0,313	Covalente	Aromatico
36	C12A-N2A	0,576	0,837	0,30	-0,90	-0,60	-0,58	0,28	0,033	Covalente	N-Fenil
37	C13-H13	0,576	0,367	0,39	-2,00	-1,15	-1,14	0,29	0,016	Covalente	Aromatico
38	C13-C14	0,653	0,726	0,32	-0,94	-0,69	-0,54	0,30	0,271	Covalente	Aromatico
39	C14-F1	0,447	0,901	0,26	0,10	-0,50	-0,49	1,08	0,022	Covalente	Fenil-F
40	C13A-F1A	0,444	0,899	0,26	0,14	-0,52	-0,49	1,14	0,056	Covalente	Fenil-F
41	C13A-C14A	0,725	0,650	0,33	-0,95	-0,70	-0,55	0,29	0,279	Covalente	Aromatico
42	C14-C15	0,684	0,680	0,34	-1,05	-0,78	-0,57	0,30	0,381	Covalente	Aromatico
43	C15-F2	0,448	0,901	0,26	0,10	-0,49	-0,48	1,07	0,015	Covalente	Fenil-F
44	C14A-H14A	0,567	0,387	0,37	-1,81	-1,06	-1,04	0,29	0,021	Covalente	Aromatico
45	C14A-C15A	0,645	0,717	0,34	-1,02	-0,73	-0,57	0,28	0,280	Covalente	Aromatico
46	C15A-F2A	0,448	0,903	0,25	0,09	-0,50	-0,47	1,06	0,065	Covalente	Fenil-F
47	C15-C16	0,715	0,654	0,33	-0,97	-0,71	-0,55	0,29	0,278	Covalente	Aromatico
48	C15A-C16A	0,713	0,646	0,34	-1,02	-0,73	-0,57	0,28	0,284	Covalente	Aromatico
49	C16-H16	0,548	0,393	0,38	-1,91	-1,09	-1,07	0,25	0,015	Covalente	Aromatico
50	C16-C17	0,653	0,719	0,33	-0,95	-0,70	-0,54	0,29	0,300	Covalente	Aromatico
51	C17-F3	0,450	0,906	0,25	1,01	-0,46	-0,46	1,02	0,012	Covalente	Fenil-F
52	C16A-H16A	0,498	0,419	0,40	-1,96	-1,10	-1,08	0,23	0,020	Covalente	Aromatico
53	C15A-C17A	0,649	0,730	0,32	-0,94	-0,69	-0,54	0,30	0,274	Covalente	Aromatico
54	C17A-F3A	0,447	0,902	0,26	0,12	-0,50	-0,47	1,09	0,051	Covalente	Fenil-F
55	N1-H1N	0,642	0,192	0,53	-3,35	-2,67	-2,55	1,87	0,047	Covalente	Guanidina
56	N2-H2N	0,653	0,183	0,53	-3,45	-2,76	-2,64	1,95	0,044	Covalente	Guanidina
57	N2A-H13	1,367	0,902	0,02	0,07	-0,02	-0,02	0,10	0,075	Intramoleculare	C=N...H-Fenil
58	O1-H2N	1,268	0,763	0,02	0,08	-0,03	-0,03	0,14	0,018	Intramoleculare	C=O...H-N

La exploración de la densidad electrónica en el cristal del compuesto (19) mediante la estrategia de búsqueda Auto-1 (NSTEP = 20, NNB = 5, RMAX = 7) permite la detección de 162 puntos críticos, distribuidos en los 52 PCN esperados, 66 PCE, 37 PCA y 7 PCJ. Los 66 PCE incluyen los 56 PCE covalente, los dos PCE de capa cerrada de tipo intramolecular, N-H...O=C< y C=N...H-Fenilo, y ocho PCE de capa cerrada de tipo intermolecular que surgen con la cristalización. Estos últimos PCE intermoleculares están relacionados con: i) un camino de enlace intermolecular entre el oxígeno del carbonilo y un átomo de flúor de una segunda unidad molecular ubicada en la dirección c, ii) cuatro caminos de enlace intermolecular que comprenden un átomo de flúor de una unidad molecular y un átomo de hidrógeno en el resto nordamantilo de otra unidad molecular, iii) un camino de enlace entre un átomo de flúor de una unidad y un hidrógeno aromático de una segunda unidad, y iv) dos caminos de enlace inusuales formados entre un carbono aromático (unido al flúor) y un hidrógeno en el resto nordamantilo de otras unidades. En la Tabla 6.10 se presenta una lista de las propiedades topológicas seleccionadas de los PCE que se encuentran dentro de la celda cristalina de guanidina (19).

Tabla 6.10. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la estructura cristalina de la guanidina (19).

N°	X-Y	R _x (Å)	R _y (Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C10	0,705	0,800	0,25	-0,55	-0,48	-0,40	0,32	0,209	Covalente	Nor-C(O)
2	C1-C6	0,781	0,767	0,24	-0,53	-0,45	-0,44	0,35	0,025	Covalente	Nordamantilo
3	C1-C2	0,781	0,768	0,24	-0,53	-0,45	-0,43	0,35	0,029	Covalente	Nordamantilo
4	C1-C7	0,797	0,776	0,23	-0,48	-0,42	-0,41	0,34	0,021	Covalente	Nordamantilo
5	C2-H2A	0,531	0,423	0,37	-1,73	-0,99	-0,98	0,24	0,008	Covalente	Nordamantilo
6	C2-H2B	0,568	0,412	0,35	-1,54	-0,93	-0,92	0,31	0,010	Covalente	Nordamantilo
7	C2-C3	0,763	0,759	0,25	-0,58	-0,46	-0,46	0,34	0,001	Covalente	Nordamantilo
8	C3-H3	0,605	0,404	0,33	-1,40	-0,90	-0,89	0,39	0,005	Covalente	Nordamantilo
9	C3-C8	0,752	0,767	0,25	-0,59	-0,47	-0,46	0,34	0,004	Covalente	Nordamantilo
10	C3-C4	0,776	0,758	0,24	-0,56	-0,45	-0,44	0,34	0,008	Covalente	Nordamantilo
11	C4-H4B	0,596	0,386	0,36	-1,64	-1,01	-1,00	0,37	0,009	Covalente	Nordamantilo
12	C4-H4A	0,599	0,406	0,33	-1,40	-0,89	-0,88	0,37	0,016	Covalente	Nordamantilo
13	C4-C5	0,757	0,781	0,24	-0,55	-0,44	-0,44	0,34	0,010	Covalente	Nordamantilo
14	C5-H5	0,585	0,405	0,35	-1,53	-0,94	-0,94	0,35	0,004	Covalente	Nordamantilo
15	C5-C9	0,750	0,768	0,25	-0,59	-0,47	-0,47	0,34	0,004	Covalente	Nordamantilo
16	C5-C6	0,757	0,769	0,25	-0,57	-0,46	-0,46	0,34	0,002	Covalente	Nordamantilo
17	C6-H6B	0,579	0,405	0,35	-1,56	-0,95	-0,94	0,33	0,007	Covalente	Nordamantilo
18	C6-H6A	0,597	0,409	0,33	-1,38	-0,88	-0,87	0,37	0,006	Covalente	Nordamantilo
19	C7-H7	0,565	0,415	0,36	-1,59	-0,96	-0,95	0,32	0,004	Covalente	Nordamantilo
20	C7-C9	0,770	0,758	0,25	-0,57	-0,46	-0,45	0,34	0,011	Covalente	Nordamantilo
21	C7-C8	0,772	0,763	0,24	-0,56	-0,45	-0,44	0,34	0,010	Covalente	Nordamantilo
22	C8-H8A	0,561	0,413	0,36	-1,60	0,95	-0,95	0,30	0,008	Covalente	Nordamantilo
23	C8-H8B	0,622	0,410	0,32	-1,24	-0,83	-0,82	0,41	0,005	Covalente	Nordamantilo
24	C9-H9B	0,563	0,415	0,35	-1,56	-0,94	-0,93	0,30	0,008	Covalente	Nordamantilo
25	C9-H9A	0,598	0,406	0,33	-1,41	-0,89	-0,88	0,37	0,007	Covalente	Nordamantilo

26	C10-O1	0,389	0,827	0,37	1,69	-1,12	-0,47	3,28	1,356	Covalente	Carbonilo
27	C10-N1	0,463	0,910	0,30	-0,50	-0,70	-0,35	0,54	1,010	Covalente	Guanidina
28	C11-N2A	0,443	0,838	0,38	-0,99	-0,94	-0,71	0,66	0,318	Covalente	Guanidina
29	C11-N2	0,466	0,890	0,33	-0,92	-0,76	-0,62	0,47	0,213	Covalente	Guanidina
30	C11-N1	0,518	0,877	0,30	-0,94	-0,66	-0,51	0,24	0,293	Covalente	Guanidina
31	C12-C13	0,721	0,660	0,32	-0,90	-0,66	-0,54	0,30	0,235	Covalente	Aromático
32	C12-C17	0,679	0,706	0,33	-0,96	-0,72	-0,55	0,32	0,313	Covalente	Aromático
33	C12-N2	0,505	0,897	0,29	-0,87	-0,59	-0,54	0,26	0,103	Covalente	Fenil-N
34	C12A-C17A	0,659	0,721	0,33	-0,98	-0,72	-0,56	0,31	0,284	Covalente	Aromático
35	C12A-C13A	0,656	0,725	0,33	-0,96	-0,72	-0,55	0,31	0,308	Covalente	Aromático
36	C12A-N2A	0,597	0,816	0,30	-0,85	-0,60	-0,58	0,33	0,035	Covalente	Fenil-N
37	C13-H13	0,576	0,366	0,39	-2,00	-1,15	-1,13	0,29	0,019	Covalente	Aromático
38	C13-C14	0,649	0,730	0,32	-0,93	-0,69	-0,54	0,29	0,279	Covalente	Aromático
39	C14-F1	0,445	0,903	0,25	0,17	-0,48	-0,47	1,12	0,020	Covalente	Fenil-F
40	C13A-F1A	0,443	0,900	0,26	0,18	-0,50	-0,48	1,16	0,034	Covalente	Fenil-F
41	C13A-C14A	0,711	0,664	0,32	-0,93	-0,70	-0,53	0,30	0,305	Covalente	Aromático
42	C14-C15	0,684	0,680	0,34	-1,04	-0,78	-0,56	0,30	0,394	Covalente	Aromático
43	C15-F2	0,447	0,902	0,25	0,13	-0,48	-0,48	1,08	0,002	Covalente	Fenil-F
44	C14A-H14A	0,565	0,389	0,37	-1,78	-1,06	-1,02	0,29	0,035	Covalente	Aromático
45	C14A-C15A	0,629	0,733	0,33	0,97	-0,69	-0,54	0,26	0,271	Covalente	Aromático
46	C15-C16	0,716	0,653	0,33	-0,97	-0,71	-0,55	0,29	0,276	Covalente	Aromático
47	C15A-F2A	0,455	0,899	0,24	0,28	-0,41	-0,30	1,00	0,338	Covalente	Fenil-F
48	C15A-C16A	0,720	0,639	0,33	-0,95	-0,68	-0,54	0,27	0,260	Covalente	Aromático
49	C15A-H7	1,217	0,784	0,29	0,11	-0,03	-0,02	0,15	1,066	Intermolecular	C=(F)C...H-Nor
50	C16-H16	0,558	0,383	0,39	-1,95	-1,12	-1,10	0,27	0,012	Covalente	Aromático
51	C16-C17	0,652	0,721	0,33	-0,95	-0,70	-0,54	0,29	0,297	Covalente	Aromático
52	C17-F3	0,448	0,908	0,25	0,17	-0,44	-0,44	1,06	0,005	Covalente	Fenil-F
53	C16A-H16A	0,502	0,416	0,40	-1,96	-1,11	-1,08	0,22	0,026	Covalente	Aromático
54	C16A-C17A	0,669	0,710	0,32	-0,90	-0,68	-0,52	0,31	0,311	Covalente	Aromático
55	C17A-F3A	0,448	0,901	0,26	0,08	-0,50	-0,48	1,06	0,029	Covalente	Fenil-F
56	N1-H1N	0,641	0,193	0,53	-3,30	-2,64	-2,51	1,84	0,052	Covalente	Guanidina
57	N2-H2N	0,644	0,193	0,53	-3,29	-2,63	-2,50	1,84	0,052	Covalente	Guanidina
58	N2A-H13	1,367	0,902	0,02	0,06	-0,02	-0,02	0,10	0,065	Intramolecular	>C=N...H-Fenil
59	O1-F2A	0,266	0,477	1,76	0,11	-8,23	-6,70	0,26	0,228	Intermolecular	>C=O...F-Fenil
60	O1-H2N	1,214	0,815	0,02	0,08	-0,02	-0,02	0,12	0,277	Intramolecular	>C=O...H-N
61	F1A-H4B	1,020	0,628	0,05	0,26	-0,08	-0,08	0,42	0,054	Intermolecular	Fenil-F...H-Nor
62	F2A-H7	1,047	0,812	0,04	0,21	-0,04	-0,03	0,29	0,332	Intermolecular	Fenil-F...H-Nor
63	F3-H4A	1,406	0,999	0,01	0,04	-0,01	-0,01	0,06	0,050	Intermolecular	Fenil-F...H-Nor
64	H8B-H14A	1,150	1,309	0,006	0,02	-0,004	-0,002	0,03	0,880	Intermolecular	Fenil-H...H-Nor
65	F3A-H16	1,485	1,054	0,006	0,03	-0,006	-0,006	0,04	0,045	Intermolecular	Fenil-F...H-Fenil
66	C17A-H3	2,345	1,871	0,0003	0,001	-0,0002	-0,00008	0,002	0,810	Intermolecular	C=(F)C...H-Nor

Como en el caso del sistema molecular aislado, el PCE relacionado con el camino de enlace carbonílico revela un valor de laplaciano positivo ($\nabla^2\rho_b = 1,7$ au), pero en esta ocasión con un valor seis veces superior al valor de laplaciano del sistema aislado ($\nabla^2\rho_b = 0,26$ au), ver Tabla 6.11. Este incremento en el Laplaciano revela una disminución significativa de la densidad electrónica en la región de contacto de estos dos átomos tras la cristalización. Además, el PCE carbonílico en el cristal revela un tremendo aumento en su elipticidad ($\Delta\epsilon \geq 1,4\%$), así como en el valor de su curvatura positiva ($\Delta\lambda_3 = 41\%$), en comparación con el respectivo PCE en la molécula aislada, Tabla 6.11. Todos

estos cambios en las propiedades topológicas del camino de enlace carbonílico tras la cristalización pueden correlacionarse con la formación del fuerte (radio = 0,74 Å) enlace no-covalente de flúor, >C = O...F-Fenilo, descrito anteriormente (ver primera interacción intermolecular arriba), que se ajusta a una interacción de tipo agujero-sigma (σ -hole, en inglés).

Otros cambios notables en las características topológicas del resto de guanidina tras la cristalización (Tabla 6.11), que pueden estar correlacionados directamente con la formación de la interacción tipo agujero- σ , C=O...F, se evidencian también en las propiedades topológicas del PCE del camino C10-N1, que incrementó significativamente sus valores de laplaciano ($\Delta(\nabla^2\rho)_b = +15\%$), curvatura positiva ($\Delta\lambda_3 = +28\%$) y elipticidad ($\Delta\epsilon \geq 3,2\%$), así como en las propiedades de los PCE de los caminos de enlace C11-N1 y O1-H2N que experimentan enormes cambios en sus valores de elipticidad, $\Delta\epsilon = 149\%$ y $\Delta\epsilon \geq 1,4\%$, respectivamente.

Table 6.11. Cambios porcentuales con la cristalización en las propiedades topológicas de los PCE correspondientes al fragmento guanidina del compuesto (19).

X-Y	$\Delta R_x(\%)$	$\Delta R_y(\%)$	$\Delta\rho_b(\%)$	$\Delta(\nabla^2\rho)_b(\%)$	$\Delta\lambda_3(\%)$	$\Delta\epsilon(\%)$	Tipo	Grupo
C1-C10	-0,6	+0,6	-5,8	+18,3	-9,2	+240,2	Covalente	Nor-C(O)
C10-O1	-2,8	+1,5	-9,6	+562,9	+40,9	+1465,3	Covalente	Carbonilo
C10-N1	-2,1	+1,2	-4,2	+15,1	+27,7	+3255,7	Covalente	Guanidina
C11-N2A	-0,4	+0,4	-0,8	+5,1	+8,4	+1,0	Covalente	Guanidina
C11-N2	-2,7	+1,6	-1,8	+15,2	+36,1	+8,1	Covalente	Guanidina
C11-N1	+0,8	-0,4	-0,8	+7,5	-1,2	+149,0	Covalente	Guanidina
N1-H1N	-0,2	+0,5	-0,5	+1,4	-1,2	+10,4	Covalente	Guanidina
N2-H2N	-1,4	+5,5	+0,2	+4,7	-5,6	+18,8	Covalente	Guanidina
N2A-H13	0,0	0,0	+0,3	-0,8	-0,8	-13,1	Intramolecular	>C=N...H-Fenil
O1-H2N	-4,6	+6,8	-25,8	-2,9	-15,8	+1410,2	Intramolecular	>C=O...H-N

- Guanidina (21)**

La estrategia de búsqueda Auto-1 (NSTEP = 20, NNB = 5, RMAX = 7) aplicada a la molécula aislada del compuesto (21) da como resultado un total de 123 puntos críticos. Estos puntos críticos están distribuidos en los 55 PCN (3, -3) esperados, 60 PCE (3, -1), 7 PCA (3, +1) y un PCJ (3, +3). El conjunto característico {55, 60, 7, 1} satisface la relación de Poincaré-Hopf (PHR = 1), lo que indica que se han localizado todos los puntos críticos de este sistema aislado.

Los 60 PCE están relacionados con los 59 enlaces covalentes y uno con una interacción intramolecular de capa cerrada tipo puente de hidrógeno N-H...O=C. Las propiedades topológicas de todos los PCE para la molécula de la guanidina (21) se presentan en la Tabla 6.12. De forma similar a lo observado en el sistema (19), el PCE del enlace carbonílico (C=O) en el compuesto (21) presenta

un valor de Laplaciano positivo ($\nabla^2\rho_b = 0,19$ ua), que concuerda con un carácter polar fuerte (alto carácter iónico) para esta interacción covalente. Los siete PCA encontrados se distribuyen como: 4 PCA para las caras del grupo de adamantilo, dos PCA para los anillos aromáticos y un PCA para el pseudo-ciclo formado como consecuencia de la interacción intramolecular N-H...O=C. Como era de esperar, el único PCJ encontrado se encuentra dentro del grupo adamantilo.

Tabla 6.12. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE hallados en la molécula del compuesto (21).

N°	X-Y	R _x (Å)	R _y (Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,705	0,803	0,26	-0,66	-0,52	-0,49	0,35	0,056	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C2	0,781	0,744	0,25	-0,58	-0,46	-0,46	0,34	0,008	Covalente	Adamantilo
3	C1-C6	0,775	0,751	0,25	-0,57	-0,45	-0,45	0,34	0,001	Covalente	Adamantilo
4	C1-C7	0,772	0,754	0,25	-0,57	-0,46	-0,46	0,34	0,003	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,560	0,410	0,36	-1,63	-0,97	-0,96	0,29	0,013	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,568	0,403	0,36	-1,65	-0,99	-0,98	0,32	0,010	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,791	0,776	0,23	-0,49	-0,41	-0,41	0,33	0,003	Covalente	Adamantilo
8	C3-C10	0,743	0,745	0,27	-0,67	-0,52	-0,50	0,34	0,006	Covalente	Adamantilo
9	C3-H3	0,570	0,410	0,36	-1,59	-0,96	-0,95	0,32	0,004	Covalente	Adamantilo
10	C3-C4	0,739	0,736	0,27	-0,70	-0,52	-0,52	0,34	0,006	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4A	0,552	0,418	0,36	-1,60	-0,94	-0,94	0,28	0,007	Covalente	Adamantilo
12	C4-H4B	0,554	0,416	0,36	-1,60	-0,95	-0,94	0,27	0,007	Covalente	Adamantilo
13	C4-C5	0,728	0,736	0,28	-0,73	-0,54	-0,54	0,34	0,003	Covalente	Adamantilo
14	C5-H5	0,570	0,410	0,36	-1,59	-0,96	-0,95	0,32	0,008	Covalente	Adamantilo
15	C5-C9	0,740	0,740	0,27	-0,69	-0,52	-0,52	0,34	0,002	Covalente	Adamantilo
16	C5-C6	0,767	0,792	0,23	-0,51	-0,42	-0,42	0,33	0,001	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6A	0,562	0,408	0,36	-1,64	-0,97	-0,96	0,30	0,009	Covalente	Adamantilo
18	C6-H6B	0,556	0,415	0,36	-1,62	-0,96	-0,95	0,28	0,011	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7B	0,560	0,410	0,36	-1,64	-0,97	-0,96	0,29	0,007	Covalente	Adamantilo
20	C7-H7A	0,548	0,422	0,36	-1,59	-0,94	-0,93	0,27	0,009	Covalente	Adamantilo
21	C7-C8	0,803	0,773	0,23	-0,48	-0,40	-0,40	0,33	0,002	Covalente	Adamantilo
22	C11-N1	0,479	0,899	0,31	-0,89	-0,65	-0,62	0,38	0,040	Covalente	Guanidina
23	C8-H8	0,572	0,408	0,36	-1,60	-0,96	-0,95	0,32	0,007	Covalente	Adamantilo
24	C8-C9	0,744	0,736	0,27	-0,69	-0,52	-0,52	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
25	C8-C10	0,756	0,747	0,26	-0,63	-0,49	-0,48	0,34	0,004	Covalente	Adamantilo
26	C9-H9B	0,554	0,416	0,36	-1,60	-0,95	-0,94	0,29	0,006	Covalente	Adamantilo
27	C9-H9A	0,553	0,418	0,36	-1,60	-0,94	-0,94	0,28	0,007	Covalente	Adamantilo
28	C10-H10A	0,554	0,416	0,36	-1,61	-0,95	-0,94	0,28	0,009	Covalente	Adamantilo
29	C10-H10B	0,554	0,416	0,36	-1,60	-0,95	-0,94	0,29	0,008	Covalente	Adamantilo
30	C11-O1	0,403	0,821	0,40	0,19	-1,05	-0,97	2,21	0,082	Covalente	Carbonilo
31	C12-N2A	0,437	0,831	0,40	-0,96	-0,97	-0,74	0,75	0,302	Covalente	Guanidina
32	C12-N2	0,488	0,871	0,33	-1,12	-0,77	-0,64	0,30	0,198	Covalente	Guanidina
33	C12-N1	0,499	0,888	0,31	-1,00	-0,66	-0,61	0,27	0,098	Covalente	Guanidina
34	C13-C18	0,655	0,712	0,34	-1,02	-0,75	-0,56	0,30	0,346	Covalente	Aromático
35	C13-C14	0,670	0,721	0,32	-0,93	-0,72	-0,54	0,32	0,324	Covalente	Aromático
36	C13-N2	0,521	0,882	0,30	-0,93	-0,59	-0,57	0,23	0,035	Covalente	Fenil-N
37	C18-F3	0,448	0,903	0,26	0,08	-0,51	-0,47	1,06	0,087	Covalente	Fenil-F
38	C13A-C18A	0,663	0,711	0,33	-0,99	-0,74	-0,56	0,31	0,309	Covalente	Aromático
39	C13A-C14A	0,665	0,715	0,33	-0,96	-0,72	0,55	0,31	0,320	Covalente	Aromático
40	C13A-N2A	0,578	0,835	0,30	-0,89	-0,60	-0,58	0,29	0,038	Covalente	Fenil-N
41	C14A-F1A	0,440	0,896	0,26	0,22	-0,52	-0,50	1,25	0,045	Covalente	Fenil-F

42	C14-F1	0,443	0,898	0,26	0,13	-0,53	-0,49	1,16	0,082	Covalente	Fenil-F
43	C14-C15	0,723	0,638	0,34	-1,01	-0,72	-0,57	0,28	0,277	Covalente	Aromático
44	C14A-C15A	0,726	0,651	0,32	-0,94	-0,69	-0,54	0,30	0,273	Covalente	Aromático
45	C15-H15	0,526	0,404	0,39	-1,94	-1,09	-1,07	0,22	0,020	Covalente	Aromático
46	C15-C16	0,636	0,717	0,342	-1,06	-0,74	-0,58	0,27	0,271	Covalente	Aromático
47	C16-F2	0,448	0,903	0,25	0,08	-0,51	-0,46	1,06	0,091	Covalente	Fenil-F
48	C15A-H15A	0,523	0,407	0,39	-1,92	-1,08	-1,06	0,23	0,018	Covalente	Aromático
49	C15A-C16A	0,620	0,704	0,36	-1,19	-0,80	-0,62	0,23	0,288	Covalente	Aromático
50	C16A-F2A	0,452	0,906	0,25	0,07	-0,48	-0,45	1,00	0,082	Covalente	Fenil-F
51	C16-C17	0,717	0,638	0,34	-1,05	-0,74	-0,58	0,28	0,278	Covalente	Aromático
52	C16A-C17A	0,711	0,639	0,34	-1,07	-0,75	-0,59	0,27	0,275	Covalente	Aromático
53	C17-H17	0,526	0,404	0,39	-1,94	-1,09	-1,07	0,22	0,213	Covalente	Aromático
54	C17-C18	0,640	0,725	0,33	-1,00	-0,72	-0,56	0,28	0,269	Covalente	Aromático
55	C17A-H17A	0,522	0,407	0,39	-1,94	-1,09	-1,07	0,22	0,020	Covalente	Aromático
56	C17A-C18A	0,650	0,725	0,32	-0,95	-0,70	-0,54	0,29	0,282	Covalente	Aromático
57	C18A-F3A	0,445	0,900	0,26	0,13	-0,51	-0,49	1,13	0,056	Covalente	Fenil-F
58	N1-H1	0,662	0,199	0,50	-3,00	-2,39	-2,29	1,68	0,046	Covalente	Guanidina
59	N2-H2	0,671	0,188	0,49	-3,08	-2,49	-2,37	1,78	0,050	Covalente	Guanidina
60	H2-O1	0,741	1,229	0,04	0,10	-0,04	-0,04	0,17	0,011	Intramolecular	C=O...H-N

La aplicación de la estrategia de búsqueda Auto-1 (NSTEP = 20, NNB = 5, RMAX = 7) al cristal molecular del compuesto **(21)** da lugar a un total de 194 puntos críticos. Estos PC incluyen los 55 PCN (3, -3) esperados, 66 PCE (3, -1), 57 PCA (3, +1) y 16 PCJ (3, +3). Un listado de las principales propiedades topológicas de los PCE hallados en la estructura cristalina del compuesto **(21)** son presentados en la Tabla 6.13.

Los 66 PCE incluyen los 59 PCE covalentes esperados, el PCE de capa cerrada relacionado con la interacción intramolecular N-H...O=C, así como seis PCE de capa cerrada correspondientes a caminos de enlace intermoleculares. Estos últimos se distribuyen en: i) un PCE asociado a una interacción entre el oxígeno carbonilo de una unidad (O1) y el hidrógeno aromático (H17) de una segunda unidad, ii) tres PCE asociados a una interacción intermolecular F...H entre el flúor de una unidad con los hidrógenos del resto adamantilo de una segunda unidad, iii) un PCE asociado a una interacción intermolecular F...F y iv) un PCE asociado a una interacción H...H entre hidrógenos pertenecientes al resto adamantilo de dos diferentes unidades.

Tabla 6.13. Propiedades topológicas seleccionadas de los PCE en la estructura cristalina de la guanidina (21).

N°	X-Y	R _x (Å)	R _y (Å)	ρ _b	∇ ² ρ _b	λ ₁	λ ₂	λ ₃	ε	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,698	0,810	0,26	-0,66	-0,52	-0,49	0,35	0,058	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C2	4,286	1,754	0,25	-0,58	-0,46	-0,46	0,34	0,007	Covalente	Adamantilo
3	C1-C6	0,780	0,745	0,25	-0,56	-0,45	-0,45	0,34	0,002	Covalente	Adamantilo
4	C1-C7	0,772	0,753	0,25	-0,57	-0,46	-0,45	0,34	0,003	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,558	0,413	0,36	-1,62	-0,96	-0,95	0,29	0,013	Covalente	Adamantilo

6	C2-H2B	0,564	0,406	0,36	-1,64	-0,98	-0,97	0,30	0,010	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,797	0,769	0,23	-0,49	-0,41	-0,41	0,33	0,002	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,575	0,405	0,36	-1,61	-0,97	-0,96	0,33	0,007	Covalente	Adamantilo
9	C3-C4	0,740	0,735	0,27	-0,70	-0,52	-0,52	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
10	C3-C10	0,744	0,744	0,27	-0,67	-0,51	-0,50	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4A	0,559	0,411	0,36	-1,62	-0,96	-0,96	0,30	0,007	Covalente	Adamantilo
12	C4-H4B	0,552	0,419	0,36	-1,59	-0,94	-0,93	0,28	0,010	Covalente	Adamantilo
13	C4-C5	0,725	0,738	0,28	-0,73	-0,54	-0,54	0,34	0,003	Covalente	Adamantilo
14	C5-H5	0,571	0,409	0,36	-1,59	-0,94	-0,95	0,32	0,009	Covalente	Adamantilo
15	C5-C9	0,738	0,742	0,27	-0,69	-0,52	-0,52	0,34	0,001	Covalente	Adamantilo
16	C5-C6	0,766	0,793	0,23	-0,51	-0,42	-0,42	0,33	0,002	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6A	0,565	0,406	0,36	-1,65	-0,98	-0,97	0,30	0,122	Covalente	Adamantilo
18	C6-H6B	0,561	0,410	0,36	-1,64	-0,97	-0,96	0,29	0,013	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7B	0,557	0,413	0,36	-1,62	-0,96	-0,95	0,29	0,007	Covalente	Adamantilo
20	C7-H7A	0,547	0,423	0,36	-1,59	-0,94	-0,93	0,27	0,008	Covalente	Adamantilo
21	C7-C8	0,807	0,769	0,23	-0,47	-0,40	-0,40	0,33	0,002	Covalente	Adamantilo
22	H7B-H7A	1,186	1,186	0,005	0,02	-0,004	-0,004	0,02	0,019	Intermolecular	Ada-H...H-Ada
23	C8-H8	0,572	0,408	0,36	-1,60	-0,96	-0,95	0,32	0,009	Covalente	Adamantilo
24	C8-C9	0,743	0,736	0,27	-0,69	-0,52	-0,52	0,34	0,004	Covalente	Adamantilo
25	C8-C10	0,760	0,742	0,26	-0,63	-0,49	-0,48	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
26	C9-H9B	0,552	0,418	0,36	-1,59	-0,94	-0,94	0,28	0,005	Covalente	Adamantilo
27	C9-H9A	0,552	0,419	0,36	-1,59	-0,94	-0,93	0,28	0,006	Covalente	Adamantilo
28	C10-H10A	0,552	0,418	0,36	-1,60	-0,95	-0,93	0,28	0,013	Covalente	Adamantilo
29	C10-H10B	0,563	0,407	0,36	-1,64	-0,97	-0,96	0,30	0,008	Covalente	Adamantilo
30	C11-O1	0,403	0,821	0,40	0,18	-1,05	-0,98	2,22	0,067	Covalente	Carbonilo
31	C11-N1	0,480	0,898	0,31	-0,90	-0,65	-0,63	0,37	0,038	Covalente	Guanidina
32	C12-N2A	0,437	0,831	0,40	-0,96	-0,97	-0,74	0,75	0,304	Covalente	Guanidina
33	C12-N2	0,487	0,872	0,33	-1,11	-0,77	-0,64	0,30	0,194	Covalente	Guanidina
34	C12-N1	0,500	0,887	0,31	-1,01	-0,67	-0,61	0,27	0,099	Covalente	Guanidina
35	C13-C18	0,656	0,711	0,34	-1,02	-0,76	-0,56	0,30	0,343	Covalente	Aromático
36	C13-C14	0,669	0,722	0,32	-0,93	-0,71	-0,54	0,32	0,326	Covalente	Aromático
37	C13-N2	0,523	0,879	0,30	-0,94	-0,60	-0,57	0,23	0,004	Covalente	N-Fenil
38	C18-F3	0,448	0,903	0,25	0,10	-0,50	-0,46	1,07	0,087	Covalente	Fenil-F
39	C13A-C18A	0,664	0,710	0,33	-0,99	-0,74	-0,56	0,31	0,311	Covalente	Aromático
40	C13A-C14A	0,666	0,714	0,33	-0,96	-0,72	-0,55	0,31	0,321	Covalente	Aromático
41	C13A-N2A	0,575	0,838	0,30	-0,90	-0,60	-0,58	0,28	0,037	Covalente	N-Fenil
42	C14A-F1A	0,440	0,896	0,26	0,21	-0,52	-0,50	1,24	0,042	Covalente	Fenil-F
43	C14-F1	0,443	0,898	0,26	1,66	-0,52	-0,47	1,18	0,079	Covalente	Fenil-F
44	C14-C15	0,723	0,638	0,34	-1,01	-0,72	-0,56	0,28	0,278	Covalente	Aromático
45	C14A-C15A	0,725	0,652	0,32	-0,94	-0,69	-0,54	0,30	0,271	Covalente	Aromático
46	C15-H15	0,526	0,404	0,39	-1,94	-1,10	-1,07	0,23	0,020	Covalente	Aromático
47	C15-C16	0,637	0,715	0,34	-1,06	-0,74	-0,58	0,27	0,271	Covalente	Aromático
48	C16-F2	0,448	0,904	0,25	0,11	-0,50	-0,46	1,07	0,090	Covalente	Fenil-F
49	C17A-H17A	0,525	0,405	0,39	-1,93	-1,09	-1,07	0,23	0,017	Covalente	Aromático
50	C17A-C16A	0,619	0,705	0,36	-1,19	-0,80	-0,62	0,23	0,290	Covalente	Aromático
51	C16A-F2A	0,451	0,907	0,25	0,10	-0,47	-0,44	1,02	0,080	Covalente	Fenil-F
52	C16-C17	0,720	0,635	0,34	-1,05	-0,74	-0,58	0,27	0,272	Covalente	Aromático
53	C16A-C17A	0,714	0,636	0,34	-1,06	-0,75	-0,59	0,27	0,273	Covalente	Aromático
54	C17-H17	0,545	0,385	0,40	-2,02	-1,14	-1,12	0,24	0,016	Covalente	Aromático
55	C17-C18	0,637	0,727	0,33	-1,01	-0,72	-0,57	0,28	0,259	Covalente	Aromático
56	H17-O2	1,016	1,452	0,009	0,03	-0,009	-0,008	0,05	0,144	Intermolecular	C=O...H-Ph
57	C17A-H17A	0,536	0,393	0,40	-2,00	-1,12	-1,10	0,23	0,17	Covalente	Aromático
58	C17A-C18A	0,649	0,727	0,33	-0,95	-0,70	-0,54	0,29	0,276	Covalente	Aromático
59	C18A-F3A	0,444	0,900	0,26	0,15	-0,52	-0,48	1,14	0,554	Covalente	Fenil-F
60	N1-H1	0,663	0,198	0,50	-3,01	-2,40	-2,30	1,69	0,045	Covalente	Guanidina

61	N2-H2	0,671	0,188	0,49	-3,08	-2,49	-2,37	1,78	0,050	Covalente	Guanidina
62	H2-O1	0,741	1,229	0,03	0,10	-0,04	-0,04	0,18	0,014	Intramolecular	C=O...H-N
63	H7B-F1	1,097	1,468	0,006	0,03	-0,006	-0,006	0,04	0,021	Intermolecular	Fenil-F...H-Ada
64	F1A-F3A	1,288	1,288	0,01	0,05	-0,01	-0,01	0,08	0,051	Intermolecular	Fenil-F...F-fenil
65	H4A-F3	1,182	1,538	0,005	0,02	-0,005	-0,004	0,03	0,139	Intermolecular	Fenil-F...H-Ada
66	H10B-F3A	1,150	1,560	0,005	0,02	-0,005	-0,005	0,03	0,039	Intermolecular	Fenil-F...H-Ada

A diferencia de lo encontrado en el sistema (19), el compuesto (21) presenta cambios sutiles con la cristalización en las propiedades topológicas de los PCE relacionados con el fragmento guanidina (Tabla 6.14). Entre los cambios más significativos se destaca la disminución en aproximadamente el 19% de la elipticidad del PCE del enlace carbonílico (C11-O1) que se contrarresta con un aumento en aproximadamente 21% en la elipticidad del enlace intramolecular N-H...O=C (H2-O1).

Tabla 6.14. Cambios porcentuales con la cristalización en las propiedades topológicas de los PCE del fragmento guanidina en el compuesto (21).

X-Y	$\Delta R_x(\%)$	$\Delta R_y(\%)$	$\Delta \rho_b(\%)$	$\Delta(\nabla^2\rho)_b(\%)$	$\Delta\lambda_3(\%)$	$\Delta\epsilon(\%)$	Tipo	Grupo
C1-C11	-1,0	+0,9	-0,2	+0,1	-1,4	+3,7	Covalente	Ada-C(O)
C11-N1	+0,2	-0,1	+0,2	-1,4	-1,7	-4,2	Covalente	Guanidina
C11-O1	0,0	0,0	-0,3	-3,5	+0,1	-18,6	Covalente	Carbonilo
C12-N2A	0,0	0,0	0,0	0,0	+0,1	+0,4	Covalente	Carbonilo
C12-N2	-0,2	+0,1	-0,1	+0,6	+2,2	-2,2	Covalente	Guanidina
C12-N1	+0,2	-0,1	+0,2	-0,9	-1,6	+1,2	Covalente	Guanidina
N1-H1	+0,2	-0,5	0,0	+0,4	+0,7	-2,1	Covalente	Guanidina
N2-H2	0,0	0,0	0,0	0,0	+0,1	+0,2	Covalente	Guanidina
H2-O1	0,0	0,0	0,0	0,0	+0,1	+21,2	Intramolecular	C=O...H-N

6.6. CONCLUSIONES PARCIALES

Los compuestos estudiados en este capítulo poseen características espectroscópicas que evidencian la formación de nuevas guanidinas de acilo. En los espectros vibracionales se observa la presencia del modo vibracional ν N-H comprometido en el enlace intramolecular N-H...O=C que presentan todas las estructuras acá estudiadas, este modo vibracional aparece como una banda de mediana intensidad, angosta y con un valor de frecuencia cercano a 3420 cm^{-1} . Otro modo vibracional característico del grupo guanidina, la banda asociada al estiramiento ν C=N, aparece en el rango de 1645 a 1695 cm^{-1} muy cerca de la banda de estiramiento ν C=O. La confirmación de la presencia del grupo guanidina en las estructuras resulta también clara a partir del análisis de los espectros de RMN. Así, en el espectro de RMN de ^1H se evidencia claramente los dos protones NH esperados en cada una de las estructuras. El protón amídico resuena a campos bajos en el rango de 10,7 ppm, mientras que el protón guanidinico comprometido en el enlace intramolecular resuena alrededor de 7,53 –

7,34 ppm. En el espectro RMN de ^{13}C los carbonos carbonílico y CN_3 resuenan a campos bajos, en el rango de 178-177 y 142-143 ppm, respectivamente. La diferencia en el desplazamiento tanto de las señales de los protones como la de los carbonos se atribuye a la cercanía de núcleos ávidos de mayor densidad electrónica.

Los resultados de difracción de rayos X de monocristal permitieron determinar las características estructurales del grupo central guanidina de acilo, caracterizado por un enlace de hidrógeno intramolecular entre el oxígeno carbonílico y un hidrogeno N-H ($\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$), el cual forma un pseudo anillo de seis miembros que favorece la planaridad del grupo. Esta interacción fuerte conduce a una deslocalización electrónica mediada por un sistema π conjugado del tipo de los llamados enlaces de hidrogeno de resonancia asistida. Como puede apreciarse en este tipo de interacciones surge un efecto estabilizador adicional de la resonancia parcial de los electrones π dentro del motivo que forma el HB que, a su vez, conduce al fortalecimiento del enlace de hidrógeno, que en este caso contribuye en gran medida a la tendencia a la planaridad del fragmento. Además, la presencia de los anillos aromáticos como sustituyentes del grupo guanidinida forman un segundo pseudoanillo entre el hidrógeno del grupo fenilo ubicado en posición orto y un átomo de nitrógeno produciendo una deslocalización electrónica en el fragmento -carbonilo-guanidina-fenilo en las moléculas. Por medio del análisis de PCs se caracterizaron las propiedades topológicas de las interacciones presentes en las estructuras cristalinas y en la molécula aislada, pudiendo caracterizar las interacciones puente de hidrógeno intramoleculares, como así también interacciones intermoleculares del tipo puente de hidrógeno presentes en el cristal. Cabe resaltar que por medio de este estudio logramos caracterizar un agujero- σ en el cristal de la molécula **(19)**.

REFERENCIAS

1. Strecker, A., *Untersuchungen über die chemischen Beziehungen zwischen Guanin, Xanthin, Theobromin, Caffein und Kreatinin*. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1861. **118**(2): p. 151-177.
2. Gholivand, K., et al., *Synthesis, crystal structure, insecticidal activities, molecular docking and QSAR studies of some new phospho guanidines and phospho pyrazines as cholinesterase inhibitors*. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2019. **157**: p. 122-137.
3. Moritomo, A., et al., *Synthesis and structure-activity relationships of new carbonyl guanidine derivatives as novel dual 5-HT_{2B} and 5-HT₇ receptor antagonists*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013. **21**(24): p. 7841-7852.
4. Spivak, A.Y., et al., *Antimicrobial properties of amine- and guanidine-functionalized derivatives of betulinic, ursolic and oleanolic acids: Synthesis and structure/activity evaluation*. Steroids, 2020. **154**: p. 108530.
5. Sidoryk, K., et al., *The synthesis of indolo[2,3-b]quinoline derivatives with a guanidine group: Highly selective cytotoxic agents*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2015. **105**: p. 208-219.
6. El-Razek, S.E.A., et al., *Transition metal complexes of a multidentate Schiff base ligand containing guanidine moiety: Synthesis, characterization, anti-cancer effect, and anti-microbial activity*. Journal of Molecular Structure, 2020. **1203**: p. 127381.
7. Qian, L., et al., *Modified guanidine polymers: Synthesis and antimicrobial mechanism revealed by AFM*. Polymer, 2008. **49**(10): p. 2471-2475.
8. Saeed, A., et al., *Novel Guanidine Compound against Multidrug-Resistant Cystic Fibrosis-Associated Bacterial Species*. Molecules, 2018. **23**(5).
9. Zeghida, W., et al., *Synthesis of N-acridinyl-N'-alkylguanidines: Dramatic influence of amine to guanidine replacement on the physicochemical properties*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008. **18**(17): p. 4779-4782.
10. Said, M., et al., *Synthesis, structural characterization and antibacterial studies of trisubstituted guanidines and their copper(II) complexes*. Inorganica Chimica Acta, 2015. **434**: p. 7-13.
11. Legin, A.A., et al., *Guanidine platinum(II) complexes: synthesis, in vitro antitumor activity, and DNA interactions*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2014. **133**: p. 33-39.
12. Rostami, A., B. Atashkar, and D. Moradi, *Synthesis, characterization and catalytic properties of magnetic nanoparticle supported guanidine in base catalyzed synthesis of α -hydroxyphosphonates and α -acetoxyphosphonates*. Applied Catalysis A: General, 2013. **467**: p. 7-16.
13. Hoffmann, A., et al., *Synthesis and properties of guanidine-pyridine hybridligands and structural characterisation of their mono- and bis(chelated) cobalt complexes*. Inorganica Chimica Acta, 2009. **362**(4): p. 1185-1193.
14. Ahmad, S., et al., *Synthesis of novel chiral guanidine catalyst and its application in the asymmetric Pictet-Spengler reaction*. Catalysis Communications, 2017. **89**: p. 44-47.
15. Mohammadi, P. and H. Sheibani, *Synthesis and characterization of Fe₃O₄@SiO₂ guanidine-poly acrylic acid nanocatalyst and using it for one-pot synthesis of 4H-benzo[b]pyrans and dihydropyrano[c]chromenes in water*. Materials Chemistry and Physics, 2019. **228**: p. 140-146.
16. Elumalai, P., N. Thirupathi, and M. Nethaji, *Six-membered [C,N] cyclopalladated sym N,N',N''-tri(4-tolyl)guanidines: Synthesis, reactivity studies and structural aspects*. Journal of Organometallic Chemistry, 2013. **741-742**: p. 141-147.

17. Gupta, V.K., et al., *Synthesis and characterization of MnO₂/NiO nanocomposites for photocatalysis of tetracycline antibiotic and modification with guanidine for carriers of Caffeic acid phenethyl ester-an anticancer drug*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2017. **174**: p. 235-242.
18. Tahir, S., A. Badshah, and R.A. Hussain, *Guanidines from 'toxic substances' to compounds with multiple biological applications – Detailed outlook on synthetic procedures employed for the synthesis of guanidines*. Bioorganic Chemistry, 2015. **59**: p. 39-79.
19. Manimala, J.C. and E.V. Anslyn, *A highly efficient method for the synthesis of guanidinium derivatives*. Tetrahedron Letters, 2002. **43**(4): p. 565-567.
20. Linton, B.R., et al., *A Versatile One-Pot Synthesis of 1,3-Substituted Guanidines from Carbamoyl Isothiocyanates*. The Journal of Organic Chemistry, 2000. **65**(5): p. 1566-1568.
21. Shinada, T., et al., *A new entry for the synthesis of N-acyl-N'-substituted guanidines*. Tetrahedron Letters, 2006. **47**(12): p. 1945-1947.
22. Cunha, S., B.R. de Lima, and A.R. de Souza, *Bismuth nitrate pentahydrate: a new and environmentally benign reagent for guanidylation of N-benzoylthioureas*. Tetrahedron Letters, 2002. **43**(1): p. 49-52.
23. Guisado, O., S. Martínez, and J.n. Pastor, *A novel, facile methodology for the synthesis of N,N'-bis(tert-butoxycarbonyl)-protected guanidines using polymer-supported carbodiimide*. Tetrahedron Letters, 2002. **43**(39): p. 7105-7109.
24. Acharya, A.N., J.M. Ostresh, and R.A. Houghten, *Solid-phase synthesis of bis-cyclic guanidines from tripeptides*. Tetrahedron, 2001. **57**(50): p. 9911-9914.
25. Alizadeh, A., et al., *Determinative role of ring size and substituents in highly selective synthesis of functionalized bicyclic guanidine and tetra substituted thiophene derivatives based on salt adducts afforded by cyclic thioureas and ketene dithioacetal*. Tetrahedron, 2016. **72**(10): p. 1342-1350.
26. Yuan, J.H., et al., *A facile synthesis of imino-protected cyclic guanidine derivatives from diamines*. Chinese Chemical Letters, 2011. **22**(12): p. 1399-1402.
27. Shaw, J.W., et al., *Using N-substituted-2-amino-4,6-dimethoxypyrimidines in the synthesis of aliphatic guanidines*. Tetrahedron Letters, 2015. **56**(35): p. 4990-4992.
28. Kim, K.S. and L. Qian, *Improved method for the preparation of guanidines*. Tetrahedron Letters, 1993. **34**(48): p. 7677-7680.
29. Cunha, S., et al., *Study of N-benzoyl-activation in the HgCl₂-promoted guanylation reaction of thioureas. Synthesis and structural analysis of N-benzoyl-guanidines*. Tetrahedron, 2001. **57**(9): p. 1671-1675.
30. Ullah, W., et al., *Synthesis and structure elucidation of fluoro substituted guanidines as potential therapeutic agents*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1143**: p. 288-293.
31. Reddy, V.P., *Chapter 1 - General Aspects of Organofluorine Compounds*, in *Organofluorine Compounds in Biology and Medicine*, V.P. Reddy, Editor. 2015, Elsevier: Amsterdam. p. 1-27.
32. Xu, Z., et al., *Benzothiadiazole, hexylthiophen and alkoxy benzene based solution processable copolymer: Effect of the electron withdrawing substituents (fluorine atoms) on electrochemical, optical and electrochromic properties*. Organic Electronics, 2018. **61**: p. 1-9.
33. Ramadas, K. and N. Srinivasan, *An expedient synthesis of substituted guanidines*. Tetrahedron Letters, 1995. **36**(16): p. 2841-2844.
34. Levallet, C., J. Lerpiniere, and S.Y. Ko, *The HgCl₂-promoted guanylation reaction: The scope and limitations*. Tetrahedron, 1997. **53**(14): p. 5291-5304.

CAPÍTULO VII: UREAS DE ACILO

Como fue discutido en el Capítulo anterior de este trabajo, la síntesis de guanidinas por el método de Cunha et al.[1] seguido para las guanidinas de acilo, resultó en rendimientos de reacción relativamente bajos hacia el producto de interés. Sin embargo, la conversión de la reacción fue alta, tal como se constató por la ausencia del reactivo de partida, hacia la correspondiente tiourea de acilo. Luego del trabajo de aislamiento y purificación de los productos de reacción, fue posible obtener las guanidinas de acilo presentadas en el Capítulo VI. Pareció de interés ahondar en la caracterización de un segundo producto de reacción, a fin de comprender mejor la química detrás de este método de obtención y eventualmente mejorar las condiciones de reacción, por lo que nos propusimos continuar trabajando sobre este segundo producto minoritario, purificarlo y caracterizarlo debidamente.

Como mostraremos a continuación en este Capítulo, el subproducto corresponde a las ureas de acilo, con sustituyentes análogos a las correspondientes tioureas de partida. La similitud estructural es evidente, por lo que resultó también de interés profundizar en la caracterización estructural de las mismas.

Las ureas de 1-acilo son un grupo de moléculas importantes en diferentes disciplinas, como por ejemplo, en precursores de materiales para la obtención nanogeles [2], en la obtención de nanotubos [3] y nanolaminas [4, 5]. Poseen propiedades biológicas y farmacológicas y son reconocidas por su amplio espectro de actividades tales como antidiabéticos [6-8], inhibidores enzimáticos [9-11], antiparasitarios[12] anticonvulcionantes [13], anticancerígenos, antivirales[14] y antifúngicos [15]. Además, estos compuestos presentan características estructurales y supramoleculares importantes [15-18], principalmente porque estos compuestos presentan una interacción intramolecular que conduce mayoritariamente a la adopción de la conformación pseudo-anti (forma *S*) de los grupos carbonilos de la estructura molecular como se aprecia en la Figura 7.1.

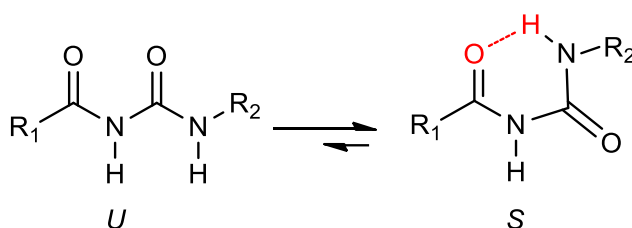


Figura 7.1. Conformaciones U y S de las ureas de acilo.

Por los motivos mencionados anteriormente y en especial interés por el estudio de las características estructurales y moleculares de los derivados ureas de 1-acilo, en este capítulo se presenta el análisis estructural de dos derivados que han sido obtenidos como subproductos de la reacción de preparación de guanidinas (Figura 7.2). La identificación de los compuestos se confirmó mediante la determinación de su estructura cristalina por difracción de rayos X de monocristal. En este apartado se presenta el análisis espectroscópico (FT-IR y RMN) y el análisis estructural de la estructura cristalina de las dos ureas de acilo estructuras **(20)** y **(22)**, ver Figura 7.3, junto al estudio topológico de las moléculas aisladas y en el sistema periódico utilizando la metodología QTAIM.

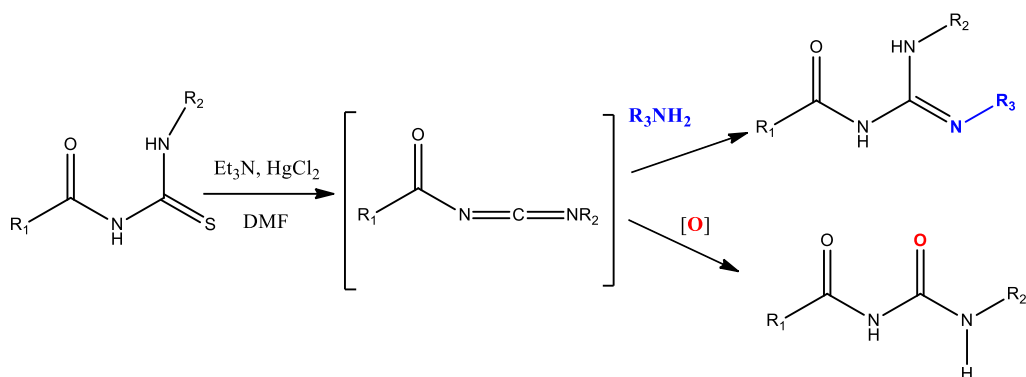


Figura 7.2. Reacción propuesta para la obtención de los subproductos ureas de acilo.

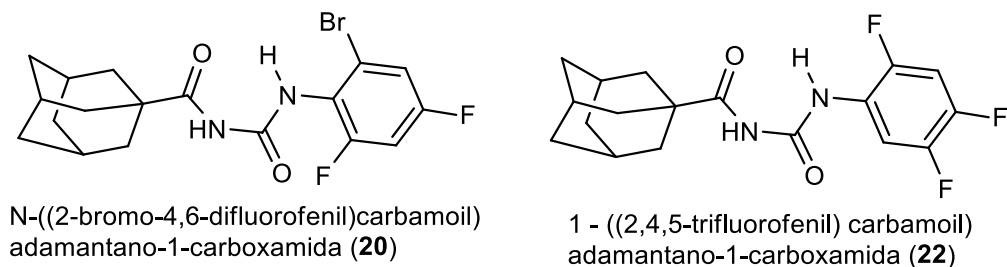


Figura 7.3. Estructura molecular de dos ureas de acil 20 y 22.

7.1. PROPIEDADES VIBRACIONALES

Los espectros infrarrojos se obtuvieron en fase sólida usando la técnica usual de pastillas de KBr. A continuación se presenta el análisis vibracional junto con la comparación de los resultados de los cálculos de frecuencias armónicas [B3LYP/6-311+G(2d,p)]. Las frecuencias de los modos normales de vibración de las ureas de acilo **(20)** y **(22)** se presentan en la Tabla 7.1 y los espectros vibracionales en la Figuras 7.4a y 7,4b.

Tabla 7.1. Modos vibracionales (cm^{-1}) en FT-IR más importantes de los compuestos acilureas, experimentales y teóricos

Modo	20		22	
	Experimental	Teórico	Experimental	Teórico
ν N1-H1		3620		3618 _d
ν N2-N2	3243 _m	3421	3270 _m	3395 _m
ν C _{Ar} -H	3134 _m , 3085 _d	3220 _d , 3218 _d	3151 _d , 3074 _d	3241 _d , 3214 _d
ν C _{Alf} -H	2905 _m , 2850 _m	3076 _h , 3049 _m , 3031 _m , 3013 _h .	2909 _m , 2856 _d	3076 _h , 3049 _m , 3031 _m , 3012 _h
ν C12=O2	1697 _{hf}	1773 _f	1698 _f	1758 _{mf}
ν C11=O1	1678 _f	1720 _m	1686 _{hf}	1724 _m
δ N-H	1528 _f	1560 _f	1554 _f	1589 _f
ν C-N	1260 _m	1232 _m , 1224 _m	1234 _f	1247 _m , 1216 _m

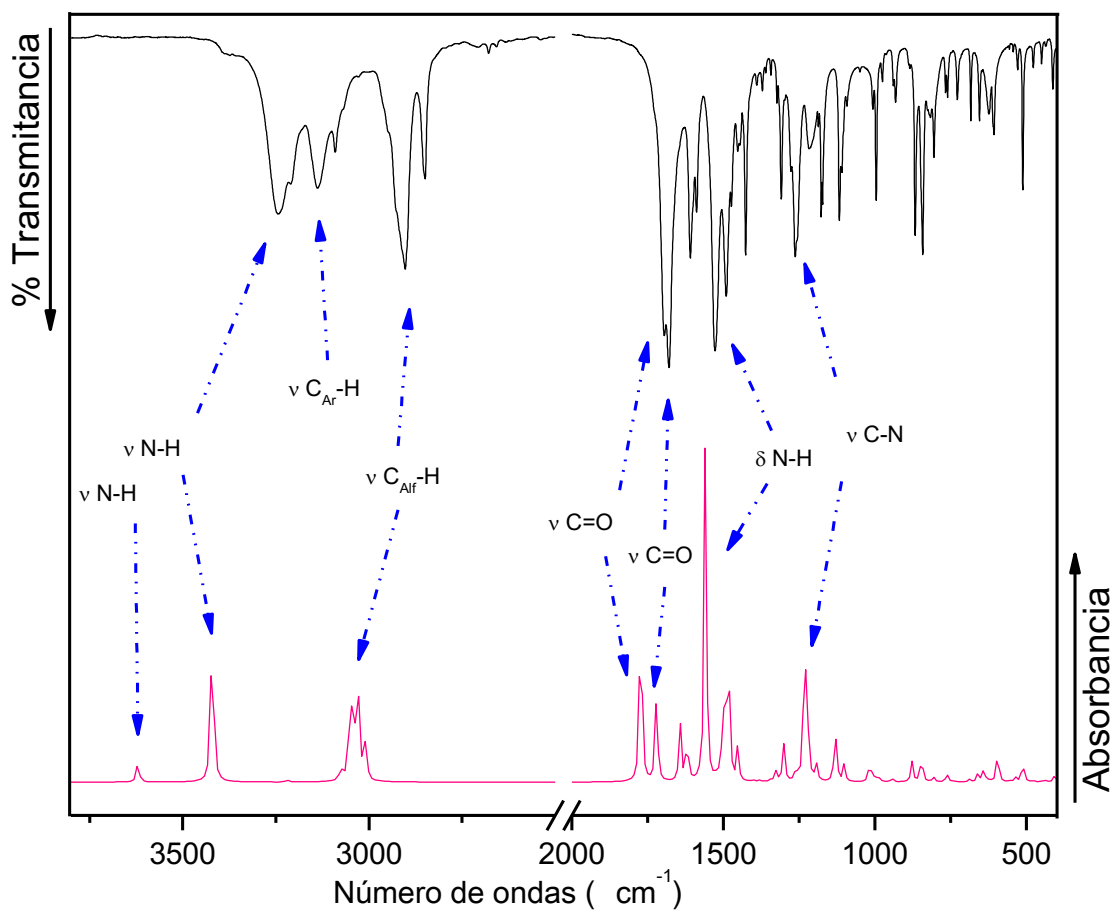


Figura 7.4a. Espectros vibracionales experimental (-) y teórico (-) (B3LYP/6-311+G(2d,p)) de a) N-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida (20).

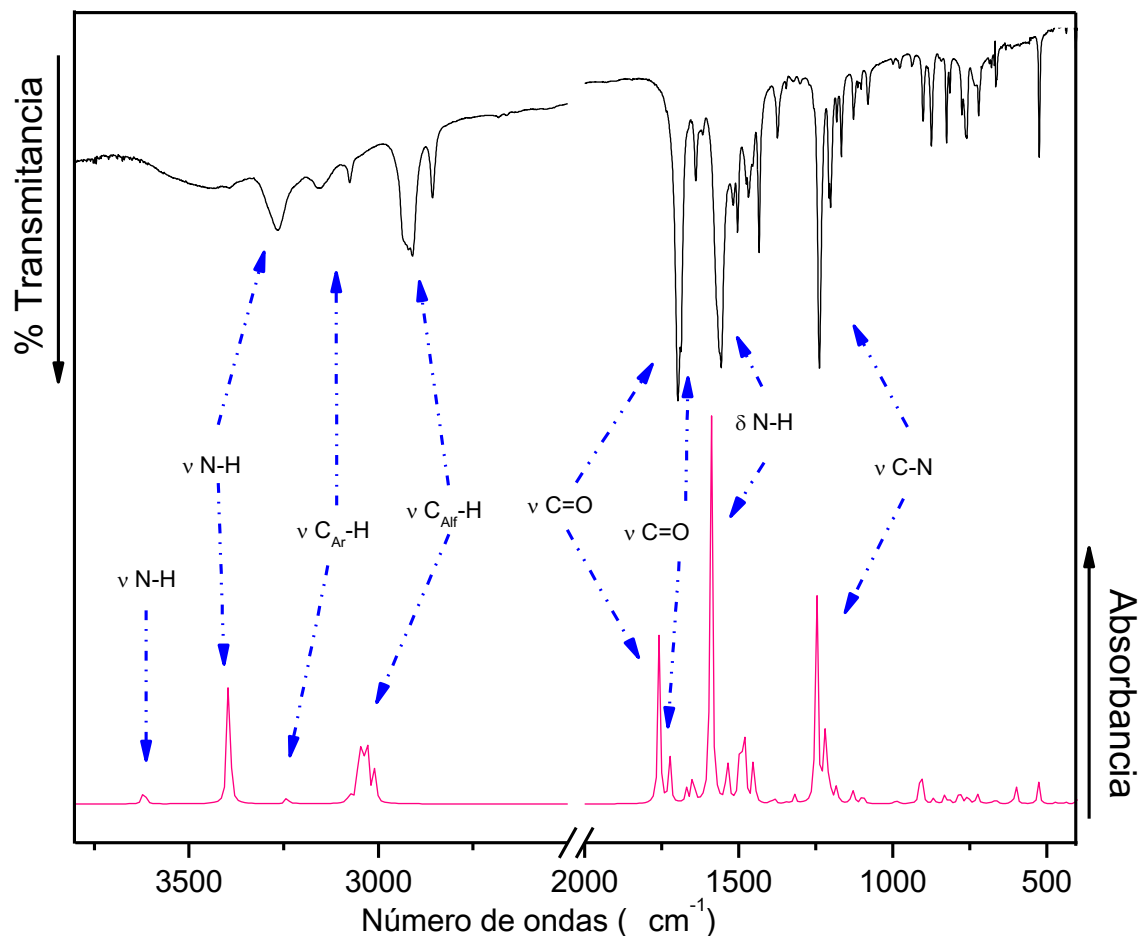


Figura 7.4b. Espectros vibracionales experimental (-) y teórico (-) (B3LYP/6-311+G(2d,p)) de 1-((2,4,5-trifluorofenil)carbamoyl)adamantano-1-carboxamida (**22**).

Las especies **20** y **22** tienen dos grupos C=O y dos grupos N-H. En los espectros FT-IR se observan absorciones intensas a 1698 cm^{-1} con una segunda señal superpuesta a $1678/1686\text{ cm}^{-1}$, que fueron atribuidas a los estiramientos de los grupos C=O. Es bien sabido que los modos de vibración de los grupos C=O aparecen como bandas de intensidad fuerte a media entre 1710 y 1659 [15, 18]. Para el compuesto **20** el modo normal $\nu\text{ C=O}$ aparecen a frecuencias de 1697 y 1678 cm^{-1} (1773 y 1720 , valores calculados sin corrección) y para **22** a 1698 y 1686 cm^{-1} (1758 , 1724 cm^{-1}), siendo la primera señal atribuida al carbonilo libre y la segunda para el carbonilo que está involucrado en un enlace intramolecular $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ característico de estas estructuras. El modo normal de vibración N-H, solo se observa para el grupo que participa en el enlace intramolecular, a una frecuencia de estiramiento de 3243 cm^{-1} para **20** y 3270 cm^{-1} para **22**, estas frecuencias de vibración están en acuerdo con datos calculados (3421 y 3395 cm^{-1} para (**20**) y (**22**), respectivamente) y con reportes previos para derivados aromáticos que indican que la frecuencia de vibración del modo N-H aparece en el rango entre 3378 –

3052 cm^{-1} [15]. Como se ha mencionado en los capítulos anteriores, este tipo de interacciones intramoleculares en donde se involucran grupos N-H y C=O, conduce a cambios en las frecuencias de estiramiento, debidos a cambios conformacionales y deslocalización de electrones π a través del fragmento comprometido en el enlace [15, 18-21]. El efecto de la interacción que conduce a la formación de un pseudo-anillo de seis miembros también afecta al modo normal de vibración de deformación del grupo N-H, que aparece como una señal muy intensa en el espectro infrarrojo a 1528 y 1554 cm^{-1} para (20) y (22), respectivamente.

7.2. ANÁLISIS DE RMN (^1H , ^{13}C Y ^{19}F) Y ANÁLISIS ESTRUCTURAL POR DRX

A continuación, se presenta el estudio detallado de los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y ^{19}F del compuesto (20) y de las estructuras cristalinas determinada por DRX de monocristal de las acilureas (20) y (22) estudiadas en este capítulo.

7.2.1. 1-((2-Bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida

El espectro de RMN protónico del compuesto (20) (Figura 7.5) presenta dos señales a campos bajos asignadas a los protones N-H, característicos del grupo urea de acilo. La primera de estas señales resuena a $\delta = 10,20$ ppm como un singlete asignado al H_e y la segunda señal es otro singlete que resuena a $\delta = 8,74$ ppm, asignada al H_d . Dos señales se observan para los protones aromáticos: un triplete de doblete (dt) a $\delta = 7,20$ ppm con $^3J_{\text{H-F}} = 7,7$ Hz y $^4J_{\text{H-H}} = 2,5$ Hz asignada al H_f y la otra a $\delta = 6,90$ ppm un doblete de dobletes (ddd) con $^3J_{\text{H-F}} = 9,4$, $^5J_{\text{H-F}} = 8,3$ y $^4J_{\text{H-H}} = 2,5$ Hz para el H_g . A campos altos resuenan los protones del grupo adamantano a $\delta = 2,05$ (m, 3H), 1,92 (d, $J = 2,9$ Hz, 6H), 1,75-1,61 (m, 6H) para H_b , H_c y H_a , respectivamente.

El espectro de ^{13}C del compuesto (20) se presenta en la Figura 7.6. Las señales de los núcleos de carbonos carbonílicos característicos de las ureas de acilo se encuentran a campos bajos, con resonancias a $\delta = 180,05$ y $152,07$ ppm para C_6 y C_5 , respectivamente. Estas asignaciones están en concordancia con lo propuesto por otros autores para especies similares [15, 18]. Los carbonos aromáticos resuenan a $\delta = 160,90$ ppm (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252,2$, $^3J_{\text{C-F}} = 12,5$ Hz) C_{10} , $158,33$ ppm (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 256,2$, $^3J_{\text{C-F}} = 13,4$ Hz) C_{12} , $122,94$ ppm (dd, $^3J_{\text{C-F}} = 11,9$, $J_{\text{C-F}} = 3,3$ Hz) C_8 , $120,77$ ppm (dd, $^3J_{\text{C-F}} = 16$, $^4J_{\text{C-F}} = 4,3$ Hz) C_7 , $115,71$ ppm (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 25,2$, $^4J_{\text{C-F}} = 3,9$ Hz) C_9 , $104,24$ ppm (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25,5$ Hz) C_{11} . Las señales de los carbonos alifáticos resuenan a $\delta = 42,04$, $38,35$, $36,09$ y $27,86$ ppm para C_1 , C_2 , C_4 y C_3 , respectivamente.

En el espectro de ^{19}F del compuesto (20) se presenta en la Figura 7.7. Se observan dos señales, una a δ -109,60 ppm (d, $J_{\text{F-F}} = 6,9$ Hz) correspondiente al átomo de F_1 y 110,12 ppm (d, $J_{\text{F-F}} = 6,8$ Hz) la señal correspondiente al átomo de flúor F_2 .

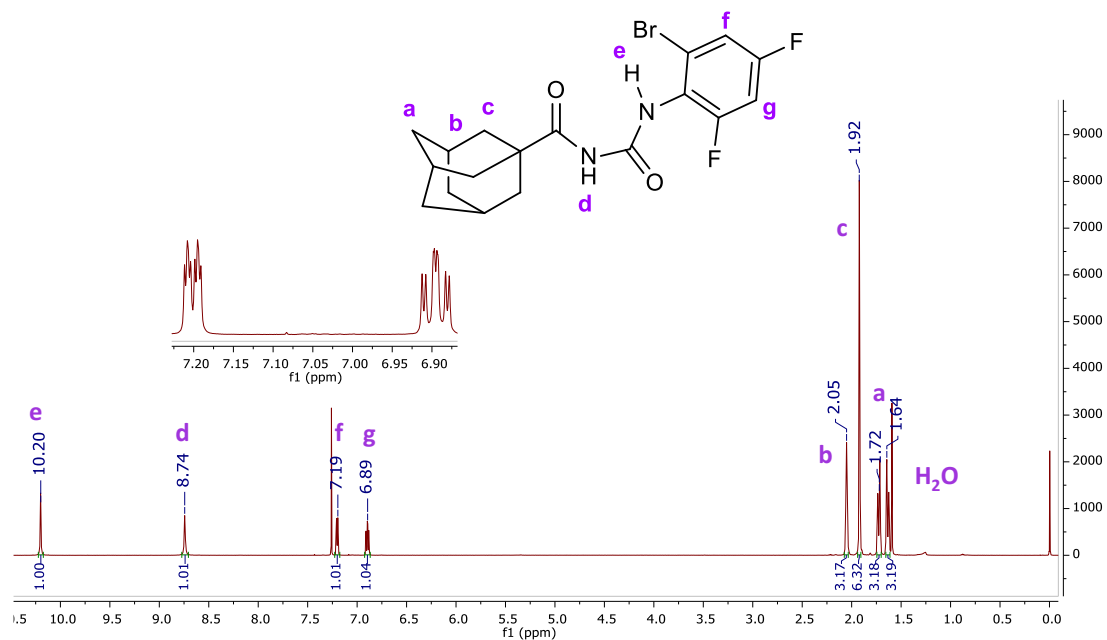


Figura 7.5. Espectro de RMN ^1H (600MHz, Cloroformo-d) de 1-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida (20)

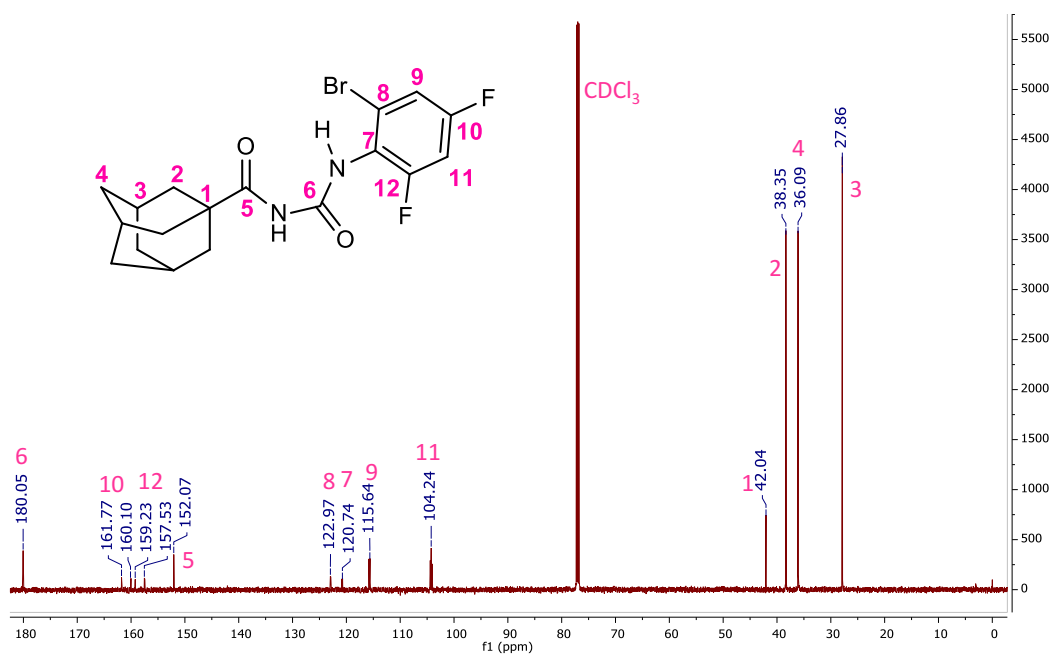


Figura 7.6. Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, Cloroformo-d) de 1-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida (20).

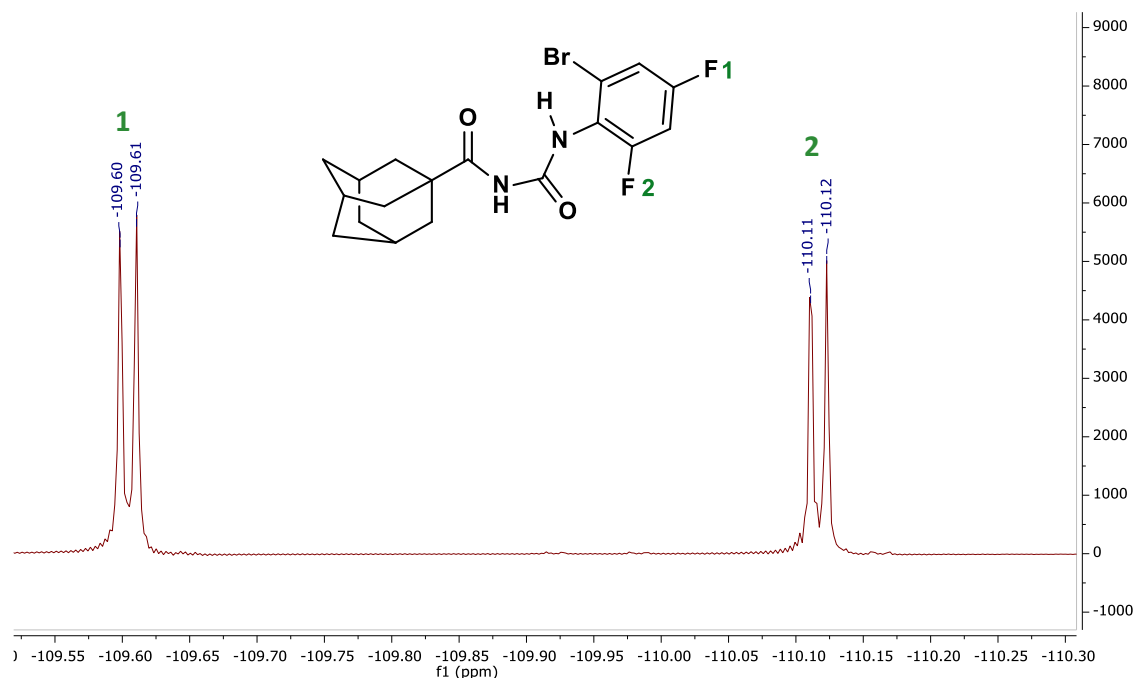


Figura 7.7. Espectro RMN ^{19}F de 1-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoyl)adamantano-1-carboxamida (**20**).

Para la urea de acilo **22** no fue posible medir los espectros de RMN en solución ya que no se obtuvo suficiente cantidad de muestra.

7.2.2. Análisis de la estructura cristalina determinada por difracción de rayos X (DRX) de 1-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoyl)adamantano-1-carboxamida

El compuesto (**20**) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (Figura 7.8a) cristaliza en el sistema triclinico, adoptando el grupo espacial P-1 (2). Los parámetros geométricos de la celda unidad son: $a = 7,3749(7)$, $b = 10,5351(8)$, $c = 12,7563(14)\text{Å}$, $\alpha = 69,425(9)$, $\beta = 75,739(9)$, $\gamma = 72,620(8)^\circ$, con un volumen de celda de $= 874,37(16)\text{Å}^3$ y $Z = 2$ (Figura 7.8b).

Como se observa en la Figura 7.9a, las moléculas en la celda unidad se ubican opuestas la una a la otra con uno de los grupos carbonilos y amida enfrentados de forma que las dos moléculas forman un dímero centrosimétrico unido por interacciones $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ ($2,12(4)\text{Å}$) formando un motivo $R_2^2(8)$. Otras interacciones intramoleculares presentes en la estructura que presentan distancias menores a la suma de los radios de van der Waals son las siguientes: dos interacciones entre un grupo carbonilo y un hidrogeno del grupo adamantano del tipo $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{C}$ de $2,53(5)$ y $2,59(5)\text{Å}$, una interacción $>\text{C}-\text{F}\cdots\text{F}-\text{C}<$ de $2,762(6)\text{Å}$, una interacción entre el mismo átomo de flúor y un hidrogeno del grupo adamantano $>\text{C}-\text{F}\cdots\text{H}-\text{C}$ de $2,65(6)\text{Å}$ y una interacción entre el átomo de oxígeno del otro grupo

carbonilo y un hidrogeno aromático C=O...H-C de 2,47(5)Å y por ultimo una interacción entre las dos moléculas de celda unidad de un centroide del anillo aromático y átomo de hidrogeno del grupo adamantano $\pi\cdots$ H-C de 2,849Å (Figura 7.9b). En la Figura 7.10 se encuentran las interacciones mencionadas anteriormente, mientras que los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno se encuentran en la Tabla 7.2

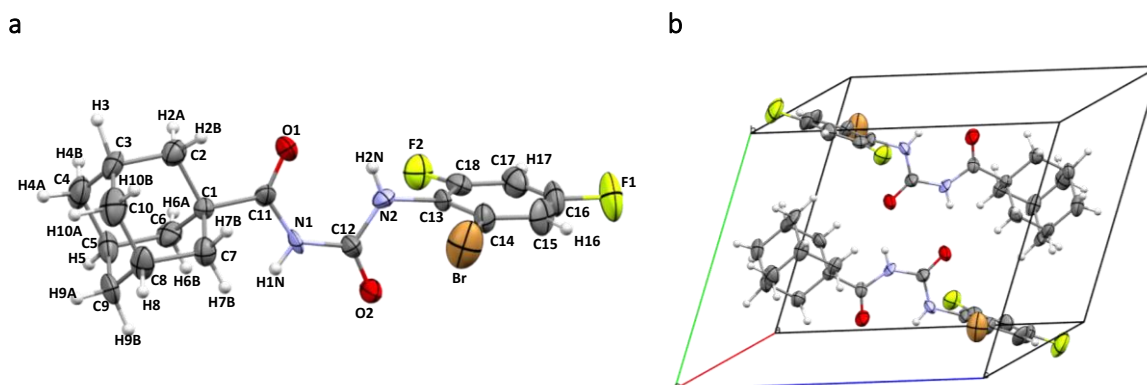


Figura 7.8. a) Estructura cristalina con etiquetado de átomos; b) celda unidad de 1-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida (20).

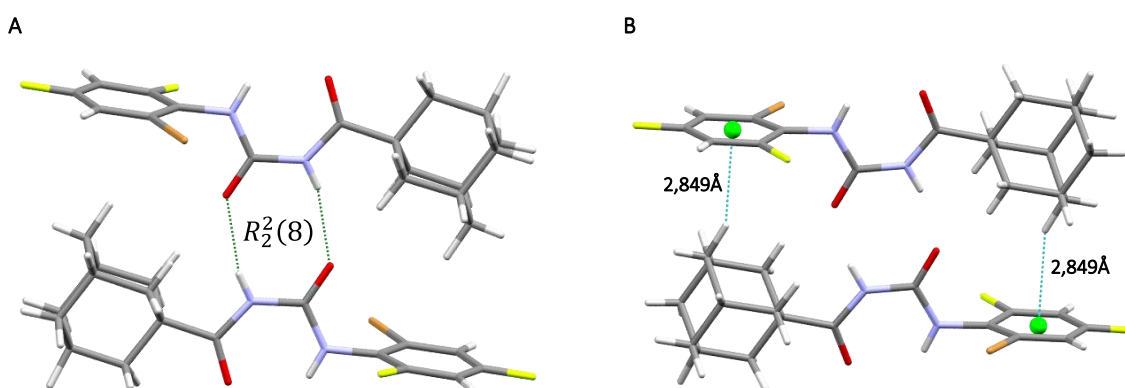


Figura 7.9. a) Dímeros centrosimetricos formando un motivo $R_2^2(8)$; b) Interacción $\pi\cdots$ H.

Tabla 7.2. Geometría de los enlaces de hidrógeno para 1-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida (20).

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (D-H...A)
	N2-H2N...O1i	0,81(6)	2,15(5)	2,702(7)	125(4)
	N1H1N...O2ii	0,80(4)	2,12(4)	2,878(6)	158(4)

	C7-H7A...O2 ⁱⁱ	0,99(6)	2,53(5)	3,40(1)	147(3)
Urea de acilo (20)	C6-H6A...O2 ⁱⁱ	0,92(6)	2,59(5)	3,41(1)	150(4)
	C2-H2B...F2 ⁱⁱⁱ	1,05(6)	2,65(6)	3,626(7)	154(5)
	C17-H17...O1 ⁱ	0,92(5)	2,47(5)	3,320(7)	154(5)
	C18-F2...F2 ^{iv}	1,224(7)	2,762(6)	3,154(9)	94,2(3)
	C9-H9A...Cg1	1,08(8)	2,849	3,850	153,66

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

La estructura cristalina presenta un enlace intramolecular N-H...O=C de 2,15(5)Å, que forma un anillo de seis miembros cuasi plano en el centro de la estructura, estabilizado por resonancia. La estructura adopta una conformación *S* con los grupos carbonilo orientados hacia direcciones opuestas. La tendencia a la planaridad y conformación adoptada por el fragmento se comprueba por el valor de los ángulos diedros C11-N1-C12-N2 (4,7(9)°), N1-C12-N2-C13 (175,5(5)°), C1-C11-N1-C12 (179,8(6)°). Mientras las distancias de los enlaces C-N confirman la resonancia causada por la deslocalización de los electrones π , siguiendo el siguiente orden C12-N2 < C11-N1 < C12-N1 de 1,343(7), 1,37(1), 1,389(8)Å, respectivamente. También se observa que el sustituyente aromático se ubica de forma casi perpendicular al plano del pseudoanillo con un ángulo diedro de -82,8(8)°. Estos y otros detalles geométricos se encuentran en la Tabla 7.3.

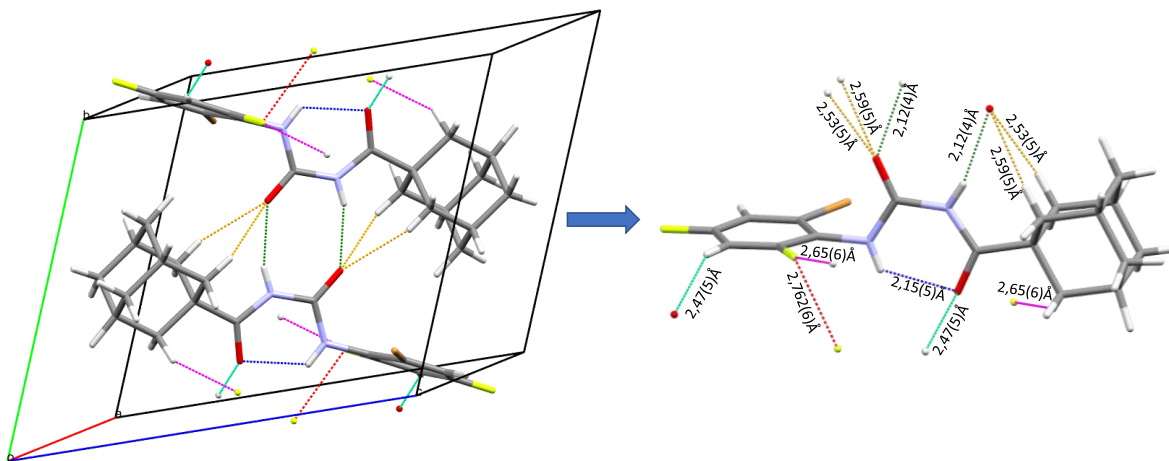


Figura 7.10. Interacciones HB presentes en la estructura cristalina 1-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoyl)adamantano-1-carboxamida (20). En verde claro $H_A \cdots O$, en rojo $F \cdots F$, en magenta $F \cdots H_{A/F}$, en naranja $O \cdots H_{A/F}$, en verde oscuro $N-H \cdots O$, azul $N-H \cdots O$.

Tabla 7.3. Parámetros geométricos alrededor del fragmento acil urea para 1-((2-bromo-4,6-difluorofenil)carbamoil)adamantano-1-carboxamida (20)

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Urea de acilo 20	C11-O1	1,204(7)	1,222
	C1-C11	1,520(7)	1,532
	C11-N1	1,37(1)	1,379
	C12-N1	1,389(8)	1,416
	C12-N2	1,343(7)	1,363
	C13-N2	1,423(8)	1,406
	N1-H1N	0,80(4)	1,009
	C12-O2	1,203(9)	1,213
	N2-H2N	0,81(6)	1,020
	O1-C11-N1	120,8(5)	121,9
	C1-C11-N1	115,2(5)	115,5
	N1-C12-N2	116,1(5)	114,9
	C13-N2-C12	120,2(5)	122,1
	O2-C12-N1	122,2(5)	119,2
	O1-C11-N1-C12	0(1)	0,0
	C1-C11-N1-C12	179,8(6)	-179,9
	C13-N2-C12-N1	175,5(5)	179,6
	H2N-N2-C12-N1	-4(4)	6,3

7.2.3. Análisis de la estructura cristalina determinada por difracción de rayos X (DRX) de 1 - ((2,4,5-trifluorofenil) carbamoil) adamantano-1-carboxamida

El compuesto (**22**) $C_{18}H_{19}F_3N_2O_2$ (Figura 7.11a), cristaliza en el sistema triclinico, según el grupo espacial P-1, los parámetros geométricos alrededor de la celda unidad son $a = 6,6317(12)$, $b = 10,594(2)$, $c = 12,654(3)\text{Å}$, $\alpha = 68,947(18)$, $\beta = 84,683(16)$, $\gamma = 85,353(15)^\circ$ y un volumen de celda de $= 825,0(3)\text{Å}^3$, con dos unidades por celda unidad como se puede apreciar en la Figura 7.11b. Las dos moléculas se ubican opuestas en el centro de la celda (cabeza-cola), con uno de los grupos carbonilos y amida enfrentados formando un dímero centrosimétrico por interacción del oxígeno carbonílico y el hidrogeno amídico $N-H \cdots O=C$ ($2,19(3)\text{Å}$) formando un motivo $R_2^2(8)$ (Figura 7.12), de forma similar a lo observado que para el dímero del caso anterior. La estructura cristalina presenta varios enlaces de hidrogeno (HB) un HB entre el oxígeno que participa en el contacto mencionado anteriormente y un hidrogeno del grupo adamantano $C-H \cdots O=C$ ($2,37(4)\text{Å}$), una interacción entre un átomo de flúor

y un hidrógeno alifático C-F...H-C (2,31(4)Å), una interacción flúor -flúor C-F...F-C (2,544(3)Å), una interacción entre dos hidrógenos alifáticos C-H...H-C (2,37(5)Å). En la Figura 7.13 se pueden observar las interacciones de hidrógeno y en la Tabla 6.4 la geometría de los enlaces de hidrogeno.

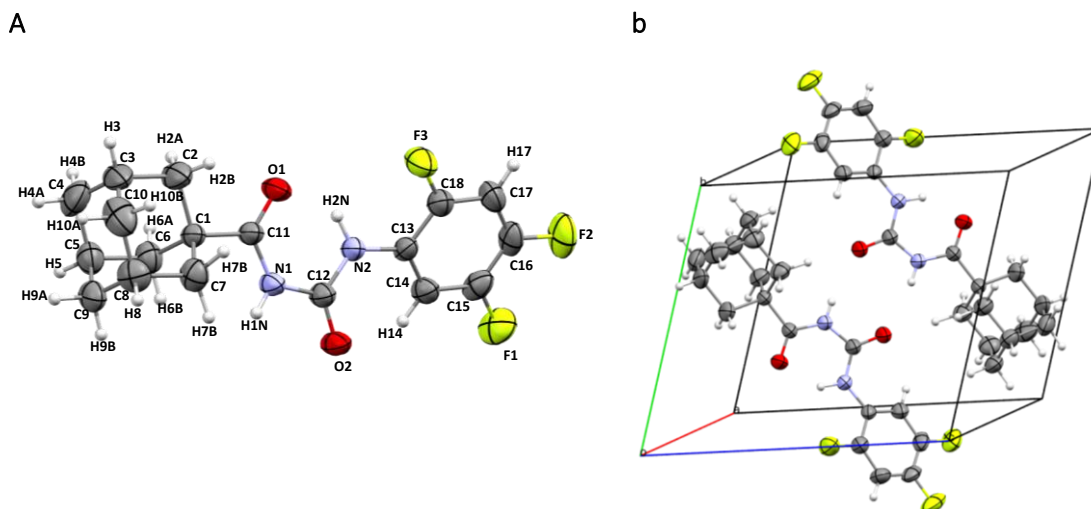


Figura 7.11. a) Estructura cristalina con el etiquetado de sus átomos; b) Celda unidad del compuesto 1-((2,4,5-trifluorofenil) carbamoil) adamantano-1-carboxamida (22).

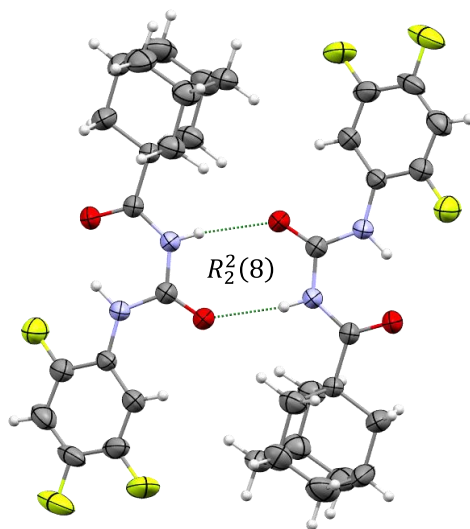


Figura 7.12. Dímero centrosimétricos formando un motivo $R_2^2(8)$ 1-((2,4,5-trifluorofenil) carbamoil) adamantano-1-carboxamida (22).

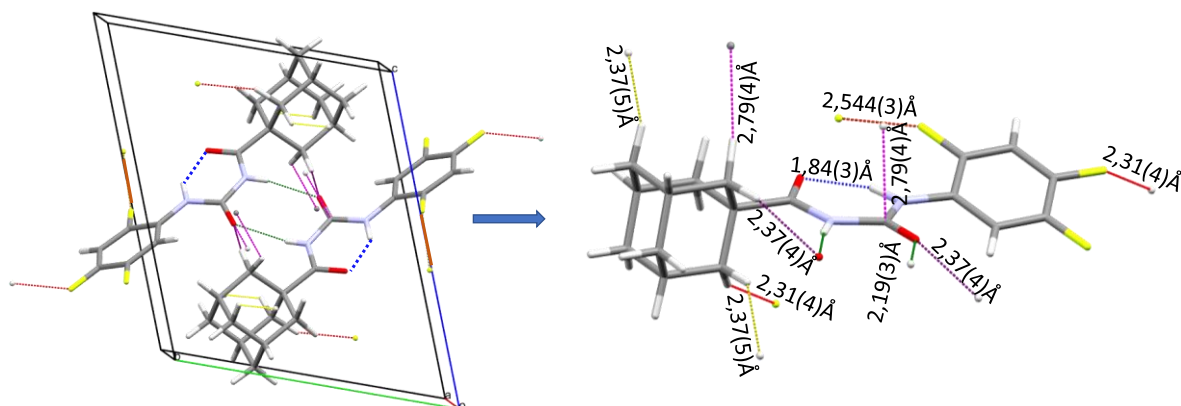


Figura 7.13. Interacciones HB presentes en la estructura cristalina 1 - ((2,4,5-trifluorofenil) carbamoil) adamantano-1-carboxamida (22). En rojo $C_{AIF}\cdots F$, en verde oscuro $N-H\cdots O$, en naranja $F\cdots F$, en morado $C_{AIF}\cdots O$, violeta $C_{AIF}\cdots C$, Azul $N-H\cdots O$, amarillo $C_{AIF}\cdots H$.

Tabla 7.4. Geometría de los enlaces de hidrógeno para 1 - ((2,4,5-trifluorofenil) carbamoil) adamantano-1-carboxamida (22).

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (D-H...A)
Acil Urea 22	N2-H2N...O1 ⁱ	0,92(3)	1,84(3)	2,628(3)	141(3)
	N1-H1N...O2 ⁱⁱ	0,81(3)	2,19(3)	2,983(4)	170(3)
	C7-H7A...O2 ⁱⁱ	1,09(4)	2,37(4)	3,407(5)	159(3)
	C6-H6A...F2 ⁱⁱⁱ	1,12(5)	2,31(4)	3,354(4)	154(3)
	C6-H6B...H10B ^v	1,03(3)	2,37(5)	3,26(5)	143(2)
	C7-H7B...C12 ^v	1,09(4)	2,79(4)	3,648(5)	136(3)
	C18-F3...F3 ^{vi}	1,351(4)	2,544(3)	3,758(4)	147,9(2)

Códigos de simetría: (i) x,y,z; (ii) 1-x,1-y,1-z; (iii) 1-x,2-y,1-z; (iv) 2-x,1-y,1-z; (v) 2-x,1-y,1-z; (vi) 2-x,1-y,1-z.

En cuanto a la estructura cristalina, igual que en el caso anterior, la molécula adopta una conformación *S*, con los dos centros de alta densidad electrónica determinados por los enlaces C=O, lo más alejados posibles. Esto es originado por el enlace de hidrogeno intramolecular $N-H\cdots O=C$ de 1,84(3)Å que conlleva a la formación de un pseudoanillo de seis miembros. La geometría alrededor del fragmento que forma el pseudoanillo está determinada por el valor de los ángulos diedros C11-N1-C12-N2, N1-C12-N2-C13, C1-C11-N1-C12 de -3,6(4), 177,6(3), 177,8(3)° respectivamente, y el valor de las distancias de los enlaces C-N de 1,375(4), 1,394(3), 1,348(4) para C11-N1, C12-N1 y C12-N2 respectivamente, a partir de lo cual puede inferirse la existencia de deslocalización electrónica en el grupo urea de acilo. Los detalles geométricos se especifican en la Tabla 7.5.

Tabla 7.5. Parámetros geométricos alrededor del fragmento acil-urea para 1 - ((2,4,5-trifluorofenil) carbamoil) adamantano-1-carboxamida (22).

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
Acil Urea 20	C11-O1	1,217(4)	1,222
	C1-C11	1,522(3)	1,531
	C11-N1	1,375(4)	1,381
	C12-N1	1,394(3)	1,415
	C12-N2	1,348(4)	1,360
	C13-N2	1,407(3)	1,399
	N1-H1N	0,81(3)	1,009
	C12-O2	1,219(4)	1,217
	N2-H2N	0,92(3)	1,022
	O1-C11-N1	121,1(3)	121,7
	C1-C11-N1	116,4(2)	115,5
	N1-C12-N2	115,4(3)	114,7
	C13-N2-C12	126,2(2)	126,5
	O2-C12-N1	120,1(3)	118,6
	O1-C11-N1-C12	-0,7(5)	0,0
	C1-C11-N1-C12	177,8(3)	180,0
	C13-N2-C12-N1	177,6(3)	180,0
	H2N-N2-C12-N1	2(2)	0,0

Estas dos acil ureas presentan una fuerte interacción intramolecular que define las características y conformación de las estructuras. Esta interacción forma un pseudoanillo de seis miembros, sobre el cual se presenta una fuerte deslocalización electrónica. Estos dos fenómenos concurrentes, electrónico y estructural, tienen influencias en las características espectroscópicas, como los corrimientos observados en el espectro infrarrojo hacia menores frecuencias de las bandas de estiramiento de los grupos N-H y C=O, mientras que en el espectro de RMN causa el desplazamiento hacia campos bajos de las señales de los protones N-H y de los carbonos carbonílicos.

Este enlace de hidrogeno presente en las ureas de acilo también es característico de los derivados de tioureas de acilo (el cual se ha estudiado en los capítulos III y IV). Este enlace de hidrogeno intramolecular suele recibir la denominación de *enlace de hidrogeno asistido por resonancia*, donde el donador y el aceptor están conectados por un sistema π conjugado, produciendo un efecto de estabilización adicional que surge de la deslocalización parcial de los electrones π dentro del anillo formado por la interacción, que, a su vez, conduce al fortalecimiento del enlace de

hidrógeno, induciendo la planaridad del pseudoanillo [17, 22]. Otra de las principales características de esta interacción se relaciona con el aporte covalente además de la naturaleza electrostática del enlace de hidrógeno intramolecular [18], que permite catalogarla como interacción de fuerza moderada. Como una consecuencia estructural de esta interacción, se adopta la conformación pseudo anti (conocida como *S*) entre los grupos C=O, se tiende a la planaridad del pseudoanillo con los núcleos de mayor densidad electrónica ubicados lo más alejados posible, y se observa también que las longitudes de los enlaces C-N refuerzan el concepto de resonancia en el pseudoanillo.

7.3. ESTUDIO TOPOLÓGICO QTAIM DE LAS UREAS DE ACILO CRISTALINAS

- *Análisis topológico urea de acilo (20)*

Para el caso de la molécula aislada de urea de acilo (**20**) la estrategia de búsqueda auto-1 (NSTEP = 20, NNB = 5, RMAX = 7) permitió ubicar 99 puntos críticos en el campo del vector gradiente de la densidad electrónica de este sistema. Se encontró que estos puntos críticos están distribuidos en los 44 PCN esperados (3, -3), 48 PCE (3,-1), 6 PCA (3,+1) y un PCJ (3,+3). El conjunto de característico para este sistema molecular {44, 48, 6, 1} satisfizo la relación de Poincaré-Hopf, lo que soporta la completitud de este conjunto de puntos críticos.

Para este sistema, se recuperaron los 47 PCE covalentes, junto con un PCE de capa cerrada correspondiente a la ruta de enlace intramolecular N-H...O=C<. Esta última ruta conlleva a la formación del pseudo-anillo de seis miembros observado en la parte central de la molécula. Los PCE de ambos caminos de enlace carbonílicos (C11-O1 y C12-O2) presentan valores positivos de Laplaciano, lo que revela su carácter altamente polar. No obstante, se observa un mayor carácter polar para el enlace carbonílico C11-O1 ($\nabla^2\rho_b = 0,41$) que para el enlace carbonílico C12-O2 ($\nabla^2\rho_b = 0,25$), lo cual puede estar correlacionado con la participación del oxígeno del primero de estos enlaces en el puente de hidrógeno intramolecular. En la Tabla 7.6 se presenta una lista de las principales propiedades topológicas de los PCE encontrados para este sistema molecular.

Tabla 7.6. Propiedades topológicas de los PCE encontrados en la molécula aislada de la acil urea (20).

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	E	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,715	0,805	0,26	-0,64	-0,51	-0,48	0,35	0,054	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C6	0,776	0,756	0,24	-0,56	-0,44	-0,44	0,34	0,011	Covalente	Adamantilo
3	C1-C2	0,793	0,750	0,24	-0,54	-0,44	-0,44	0,34	0,007	Covalente	Adamantilo
4	C1-C7	0,789	0,762	0,24	-0,51	-0,43	-0,42	0,34	0,011	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,542	0,416	0,37	-1,73	-0,99	-0,99	0,25	0,003	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,645	0,406	0,30	-1,15	-0,80	-0,80	0,44	0,008	Covalente	Adamantilo

7	C2-C3	0,765	0,753	0,26	-0,60	-0,47	-0,47	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,700	0,431	0,26	-0,80	-0,64	-0,63	0,46	0,014	Covalente	Adamantilo
9	C3-C10	0,762	0,757	0,25	-0,59	-0,47	-0,47	0,34	0,006	Covalente	Adamantilo
10	C3-C4	0,782	0,754	0,24	-0,54	-0,45	-0,43	0,34	0,026	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4B	0,431	0,444	0,43	-1,42	-1,20	-1,14	0,92	0,045	Covalente	Adamantilo
12	C4-H4A	0,486	0,443	0,39	-1,69	-1,01	-0,97	0,29	0,048	Covalente	Adamantilo
13	C4-C5	0,757	0,751	0,25	-0,60	-0,48	-0,47	0,34	0,018	Covalente	Adamantilo
14	C5-H5	0,471	0,447	0,40	-1,79	-1,07	-1,07	0,36	0,006	Covalente	Adamantilo
15	C5-C9	0,751	0,749	0,26	-0,63	-0,49	-0,47	0,34	0,012	Covalente	Adamantilo
16	C5-C6	0,757	0,774	0,24	-0,55	-0,45	-0,44	0,34	0,003	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6A	0,448	0,450	0,41	-1,57	-1,12	-1,05	0,59	0,065	Covalente	Adamantilo
18	C6-H6B	0,464	0,453	0,40	-1,59	-1,04	-0,98	0,43	0,062	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7A	0,524	0,424	0,38	-1,76	-1,00	-1,00	0,24	0,007	Covalente	Adamantilo
20	C7-H7B	0,579	0,409	0,35	-1,51	-0,92	-0,92	0,33	0,008	Covalente	Adamantilo
21	C7-C8	0,782	0,761	0,24	-0,54	-0,44	-0,43	0,34	0,018	Covalente	Adamantilo
22	C8-H8	0,498	0,437	0,39	-1,81	-1,04	-1,02	0,24	0,018	Covalente	Adamantilo
23	C8-C9	0,755	0,758	0,26	-0,60	-0,48	-0,47	0,34	0,013	Covalente	Adamantilo
24	C8-C10	0,770	0,762	0,24	-0,56	-0,45	-0,45	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9A	0,429	0,445	0,43	-1,45	-1,21	-1,20	0,96	0,011	Covalente	Adamantilo
26	C9-H9B	0,662	0,421	0,28	-0,96	-0,71	-0,70	0,45	0,023	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10A	0,556	0,414	0,36	-1,62	-0,96	-0,95	0,29	0,011	Covalente	Adamantilo
28	C10-H10B	0,559	0,411	0,36	-1,62	-0,96	-0,95	0,29	0,010	Covalente	Adamantilo
29	C11-O1	0,396	0,808	0,42	0,41	-1,12	-1,04	2,58	0,080	Covalente	Carbonilo
30	C11-N1	0,472	0,895	0,32	-0,90	-0,68	-0,65	0,42	0,033	Covalente	Amida
31	C12-O2	0,398	0,805	0,42	0,25	-1,15	-1,02	2,42	0,132	Covalente	Carbonilo
32	C12-N2	0,466	0,877	0,34	-1,01	-0,79	-0,68	0,46	0,167	Covalente	Amida
33	C12-N1	0,504	0,884	0,31	-1,02	-0,68	-0,62	0,28	1,009	Covalente	Amida
34	C13-C14	0,667	0,690	0,34	-1,02	-0,74	-0,57	0,29	0,296	Covalente	Aromático
35	C13-C18	0,680	0,728	0,31	-0,86	-0,68	-0,52	0,33	0,315	Covalente	Aromático
36	C13-N2	0,549	0,874	0,27	-0,90	-0,58	-0,56	0,24	0,032	Covalente	N-Fenil
37	C18-F2	0,439	0,895	0,26	1,98	-0,54	-0,50	1,25	0,077	Covalente	Fenil-F
38	C14-C15	0,722	0,661	0,32	-0,90	-0,66	-0,54	0,31	0,217	Covalente	Aromático
39	C14-Br	0,875	1,011	0,16	-1,22	-0,22	-0,21	0,30	0,055	Covalente	Fenil-Br
40	C15-H16	0,452	0,437	0,43	-1,85	-1,19	-1,17	0,51	0,014	Covalente	Aromático
41	C15-C16	0,636	0,715	0,34	-1,06	-0,75	-0,58	0,27	0,282	Covalente	Aromático
42	C16-F1	0,457	0,908	0,25	-0,01	-0,48	-0,44	0,91	0,082	Covalente	Fenil-F
43	C16-C17	0,707	0,631	0,35	-1,12	-0,77	-0,61	0,25	0,269	Covalente	Aromático
44	C17-H17	0,512	0,410	0,40	-1,97	-1,10	-1,09	0,22	0,013	Covalente	Aromático
45	C17-C18	0,640	0,725	0,33	-1,00	-0,72	-0,57	0,28	0,268	Covalente	Aromático
46	N1-H1N	0,615	0,185	0,58	-3,86	-3,03	-2,90	2,07	0,046	Covalente	N-H
47	N2-H2N	0,628	0,180	0,56	3,79	-2,99	-2,85	2,06	0,051	Covalente	N-H
48	O1-H2N	1,309	0,851	0,02	0,08	-0,02	-0,02	0,12	0,036	Intramolecular	>C=O...H-N

Utilizando la misma estrategia de búsqueda auto-1 (NSTEP = 20, NNB = 5, RMAX = 7) se encontraron 147 PC para la estructura cristalina de la urea de acilo (20). Estos PCs se distribuyen en los 44 PCN esperados (3,-3), 52 PCE (3,-1), 43 PCA (3,+1) y 8 PCJ (3,+3). Se recuperaron los 47 PCE covalentes y el PCE de capa cerrada relacionado con el enlace de hidrógeno intramolecular N2-H...O1=C<. Además, se detectaron cuatro PCE intermoleculares, estos correspondieron a: i) un enlace de hidrógeno entre el oxígeno carbonílico O1 de una unidad molecular y el hidrógeno

aromático H17 de una segunda unidad molecular ubicada en otra celda unitaria en la dirección a, ii) un enlace de hidrógeno mutuo entre el oxígeno carbonílico O2 y el hidrógeno amídico H1N, formando así un dímero cíclico, iii) una interacción de enlace de hidrógeno entre el átomo de flúor F2 de una unidad molecular y el hidrógeno adamantilo H2B de una segunda unidad molecular ubicada en otra celda unitaria en la dirección a, y iv) una interacción flúor-flúor (cabeza-cola) entre los átomos F1 de dos unidades moleculares ubicadas en diferentes celdas unitarias. En la Tabla 7.7 se presenta un compendio de las principales propiedades topológicas de los BCP ubicados en la celda unitaria cristalina de la urea de acilo (20).

Tabla 7.7. Propiedades topológicas de los PCE hallados en la celda unitaria del compuesto cristalino (20).

N°	X-Y	R _x (Å)	R _y (Å)	ρ _b	∇ ² ρ _b	λ ₁	λ ₂	λ ₃	ε	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,709	0,811	0,26	-0,63	-0,50	-0,48	0,35	0,058	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C6	0,780	0,752	0,24	-0,55	-0,44	-0,44	0,34	0,013	Covalente	Adamantilo
3	C1-C2	0,790	0,753	0,24	-0,54	-0,44	-0,44	0,34	0,007	Covalente	Adamantilo
4	C1-C7	0,794	0,756	0,24	-0,51	-0,43	-0,42	0,33	0,012	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,539	0,418	0,37	-1,72	-0,99	-0,99	0,25	0,004	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,644	0,407	0,30	-1,15	-0,80	-0,79	0,44	0,008	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,765	0,752	0,25	-0,60	-0,47	-0,47	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,698	0,432	0,26	-0,80	-0,63	-0,62	0,46	0,014	Covalente	Adamantilo
9	C3-C10	0,763	0,756	0,25	-0,59	-0,47	-0,47	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
10	C3-C4	0,784	0,752	0,24	-0,54	-0,45	-0,43	0,34	0,027	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4B	0,431	0,444	0,43	-1,40	-1,19	-1,14	0,93	0,043	Covalente	Adamantilo
12	C4-H4A	0,486	0,443	0,39	-1,70	-1,01	-0,97	0,29	0,046	Covalente	Adamantilo
13	C4-C5	0,760	0,748	0,25	-0,60	-0,47	-0,47	0,34	0,018	Covalente	Adamantilo
14	C5-H5	0,472	0,446	0,40	-1,80	-1,08	-1,07	0,35	0,008	Covalente	Adamantilo
15	C5-C9	0,752	0,749	0,26	-0,63	-0,49	-0,49	0,34	0,012	Covalente	Adamantilo
16	C5-C6	0,758	0,773	0,24	-0,55	-0,44	-0,44	0,34	0,003	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6A	0,448	0,451	0,41	-1,55	-1,12	-1,04	0,61	0,075	Covalente	Adamantilo
18	C6-H6B	0,471	0,446	0,40	-1,72	-1,07	-1,01	0,36	0,058	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7A	0,525	0,423	0,38	-1,77	-1,00	-1,00	0,24	0,006	Covalente	Adamantilo
20	C7-H7B	0,589	0,399	0,35	-1,55	-0,95	-0,94	0,35	0,008	Covalente	Adamantilo
21	C7-C8	0,780	0,764	0,24	-0,53	-0,44	-0,43	0,34	0,016	Covalente	Adamantilo
22	C8-H8	0,500	0,435	0,39	-1,84	-1,04	-1,02	0,24	0,019	Covalente	Adamantilo
23	C8-C9	0,756	0,757	0,26	-0,60	-0,48	-0,47	0,34	0,013	Covalente	Adamantilo
24	C8-C10	0,766	0,766	0,24	-0,56	-0,45	-0,45	0,34	0,004	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9A	0,428	0,446	0,43	-1,42	-1,20	-1,19	0,98	0,009	Covalente	Adamantilo
26	C9-H9B	0,664	0,419	0,28	-0,96	-0,72	-0,70	0,46	0,022	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10A	0,555	0,415	0,36	-1,62	-0,96	-0,95	0,28	0,010	Covalente	Adamantilo
28	C10-H10B	0,557	0,414	0,36	-1,61	-0,96	-0,95	0,29	0,009	Covalente	Adamantilo
29	C11-O1	0,397	0,808	0,41	0,39	-1,13	-1,05	2,57	0,068	Covalente	Carbonilo
30	C11-N1	0,473	0,894	0,32	-0,91	-0,68	-0,66	0,42	0,029	Covalente	Amida
31	C12-O2	0,398	0,805	0,42	0,23	-1,15	-1,04	2,42	0,113	Covalente	Carbonilo
32	C12-N2	0,468	0,875	0,34	-1,04	-0,80	-0,68	0,45	0,174	Covalente	Amida
33	C12-N1	0,516	0,873	0,31	-1,06	-0,70	-0,62	0,26	0,118	Covalente	Amida
34	C13-C14	0,667	0,690	0,34	-1,01	-0,74	-0,57	0,29	0,298	Covalente	Aromático
35	C13-C18	0,682	0,727	0,31	-0,86	-0,68	-0,52	0,33	0,315	Covalente	Aromático

36	C13-N2	0,549	0,874	0,29	-0,90	-0,58	-0,56	0,24	0,032	Covalente	Fenil-N
37	C18-F2	0,439	0,896	0,26	0,22	-0,54	-0,50	1,26	0,074	Covalente	Fenil-F
38	C14-C15	0,723	0,660	0,32	-0,90	-0,66	-0,54	0,31	0,216	Covalente	Aromático
39	C14-Br	0,872	1,014	0,16	-0,12	-0,22	-0,21	0,30	0,056	Covalente	Fenil-Br
40	C15-H16	0,454	0,434	0,43	-1,91	-1,20	-1,18	0,47	0,012	Covalente	Aromático
41	C15-C16	0,637	0,637	0,34	-1,06	-0,75	-0,58	0,27	0,279	Covalente	Aromático
42	C16-F1	0,456	0,909	0,25	0,007	-0,48	-0,44	0,92	0,082	Covalente	Fenil-F
43	C16-C17	0,710	0,628	0,35	-1,12	-0,77	-0,61	0,25	0,260	Covalente	Aromático
44	C17-H17	0,536	0,387	0,40	-2,08	-1,16	-1,15	2,18	0,010	Covalente	Aromático
45	C17-C18	0,638	0,728	0,33	-1,00	-0,71	-0,57	0,28	0,259	Covalente	Aromático
46	N1-H1N	0,621	0,178	0,58	-4,04	-3,16	-3,04	2,15	0,040	Covalente	N-H
47	N2-H2N	0,631	0,178	0,56	-3,85	-3,04	-2,90	2,08	0,048	Covalente	N-H
48	O1-H2N	1,309	0,852	0,02	0,08	-0,02	-0,02	0,12	0,034	Intramolecular	>C=O...H-N
49	O1-H17	1,470	0,998	0,008	0,03	-0,008	-0,008	0,05	0,064	Intermolecular	>C=O...H-Ph
50	O2-H1N	1,312	0,811	0,02	0,06	-0,02	-0,02	1,04	0,042	Intermolecular	>C=O...H-N
51	F2-H2B	1,499	1,154	0,005	0,02	-0,004	-0,004	0,03	0,092	Intermolecular	Fenil-F...H-Ada
52	F1-F1	1,763	1,763	0,001	0,01	-0,001	-0,0007	0,01	0,656	Intermolecular	Fenil-F...F-Fenil

Los cambios porcentuales tras la cristalización en los PCE relacionados con el resto amida en urea de acilo (**20**) se presentan en la Tabla 7.8. Ambos PCE carbonílicos experimenta una disminución en su valor de elipticidad de alrededor del 14%, así como el PCE relacionado con el camino de enlace N1-H1N que presenta una disminución de alrededor del 13% en su valor de elipticidad. Por el contrario, los PCE relacionados con los caminos de enlace C1-C11 y C12-N1 mostraron un aumento de 7 y 16% en sus valores de elipticidad respectivamente.

Tabla 7.8. Cambios porcentuales observados con la cristalización en las propiedades topológicas de los PCE relacionados con el fragmento amida en el compuesto (20).

X-Y	$\Delta R_x(\%)$	$\Delta R_y(\%)$	$\Delta \rho_b(\%)$	$\Delta(\nabla^2\rho)_b(\%)$	$\Delta \lambda_3(\%)$	$\Delta \epsilon(\%)$	Tipo	Grupo
C1-C11	-0,8	+0,7	-0,2	+0,1	-1,2	+7,4	Covalente	Ada-C(O)
C11-O1	+0,2	0,0	-0,1	-4,8	-0,2	-14,4	Covalente	Carbonilo
C11-N1	+0,2	-0,1	+0,1	-1,2	-1,4	-11,2	Covalente	Amida
C12-O2	0,0	0,0	-0,4	-8,47	0,0	-14,5	Covalente	Carbonilo
C12-N2	+0,4	-0,2	+0,4	-2,9	-4,4	+3,7	Covalente	Amida
C12-N1	+2,4	-1,2	+1,0	-4,4	-8,6	+16,5	Covalente	Amida
C13-N2	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	-1,7	Covalente	Fenil-N
N1-H1N	+1,0	-3,8	+0,2	-4,7	+4,1	-12,6	Covalente	N-H
N2-H2N	+0,5	-1,1	0,0	-1,7	+1,1	-5,8	Covalente	N-H
O1-H2N	0,0	+0,1	-0,9	+0,2	-0,1	-5,2	Intramolecular	>C=O...H-N

- **Análisis topológico de la acil urea cristalina (22).**

La exploración del campo de gradiente de densidad electrónica de la molécula aislada de la urea de acilo cristalina (**22**) utilizando la estrategia de búsqueda Auto-1 (NSTEP = 20, NNB = 5, RMAX = 7) permitió la detección de 103 PC. Estos PC se distribuyen en 44 PCN (3,-3), tal cual lo esperado, 49 PCE (3,-1), 7 PCA (3,+1) y 3 PCJ (3,+3). El conjunto de característico {44, 49, 7, 3} satisface la

relación de Poincaré-Hopf ($n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = 1$), lo que indica que este conjunto de puntos críticos está completo. Los 49 PCE detectados incluyen las 47 interacciones covalentes de capa compartida y dos PCE de capa cerrada. Estos últimos puntos críticos corresponden a dos interacciones intramoleculares tipo puente de hidrógeno que involucran a los dos oxígenos carbonílicos. Uno de estos PCE está relacionado con una ruta de enlace entre el oxígeno O1 y el hidrógeno H2N, mientras que el segundo está relacionado con el oxígeno O2 y el hidrógeno aromático H14. En ambos casos esta interacción favoreció la formación de un pseudo-anillo de 6 miembros, expandiendo así la deslocalización pi a través de una gran parte de la estructura molecular. En la Tabla 7.9 se presenta una lista de las principales propiedades topológicas de los PCE localizados para la molécula aislada de la urea de acilo (**22**).

Tabla 7.9. Propiedades topológicas de los PCE hallados en el campo gradiente de la densidad electrónica de la molécula aislada (22).

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,714	0,809	0,26	-0,63	-0,50	-0,48	0,35	0,053	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C2	0,788	0,747	0,25	-0,56	-0,45	-0,45	0,34	0,009	Covalente	Adamantilo
3	C1-C6	0,777	0,763	0,24	-0,54	-0,44	-0,44	0,34	0,003	Covalente	Adamantilo
4	C1-C7	0,780	0,766	0,24	-0,53	-0,44	-0,43	0,34	0,009	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,657	0,406	0,30	-1,10	-0,79	-0,77	0,46	0,022	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,659	0,406	0,30	-1,10	-0,78	-0,77	0,45	0,013	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,783	0,765	0,24	-0,53	-0,44	-0,43	0,34	0,020	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,467	0,449	0,40	-1,77	-1,08	-1,04	0,38	0,014	Covalente	Adamantilo
9	C3-C4	0,761	0,759	0,25	-0,59	-0,46	-0,46	0,34	0,006	Covalente	Adamantilo
10	C4-H4A	0,578	0,408	0,35	-1,52	-0,93	-0,92	0,33	0,006	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4B	0,583	0,407	0,34	-1,50	-0,92	-0,92	0,34	0,009	Covalente	Adamantilo
12	C4-C5	0,758	0,763	0,25	-0,59	-0,47	-0,46	0,34	0,007	Covalente	Adamantilo
13	C5-H5	0,627	0,406	0,32	-1,26	-0,84	-0,84	0,42	0,005	Covalente	Adamantilo
14	C5-C9	0,751	0,745	0,26	-0,65	-0,50	-0,49	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
15	C5-C6	0,754	0,782	0,24	-0,56	-0,45	-0,45	0,34	0,007	Covalente	Adamantilo
16	C6-H6B	0,627	0,406	0,32	-1,25	-0,84	-0,83	0,42	0,015	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6A	0,696	0,424	0,26	-0,84	-0,66	-0,65	0,46	0,007	Covalente	Adamantilo
18	C7-H7B	0,669	0,418	0,28	-0,97	-0,72	-0,71	0,45	0,006	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7A	0,677	0,416	0,28	-0,95	-0,72	-0,70	0,46	0,017	Covalente	Adamantilo
20	C7-C8	0,801	0,758	0,23	-0,51	-0,42	-0,42	0,33	0,013	Covalente	Adamantilo
21	C8-H8	0,518	0,428	0,38	-1,80	-1,02	-1,01	0,23	0,005	Covalente	Adamantilo
22	C8-C10	0,757	0,744	0,26	-0,64	-0,49	-0,49	0,34	0,004	Covalente	Adamantilo
23	C8-C9	0,753	0,752	0,26	-0,62	-0,48	-0,48	0,34	0,002	Covalente	Adamantilo
24	C9-H9B	0,558	0,414	0,36	-1,60	-0,95	-0,94	0,29	0,011	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9A	0,589	0,408	0,34	-1,44	-0,90	-0,89	0,36	0,010	Covalente	Adamantilo
26	C10-H10B	0,591	0,407	0,34	-1,45	-0,90	-0,90	0,36	0,006	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10A	0,600	0,407	0,33	-1,39	-0,88	-0,88	0,37	0,005	Covalente	Adamantilo
28	C3-C10	0,755	0,767	0,25	-0,58	-0,46	-0,46	0,34	0,012	Covalente	Adamantilo
29	C11-O1	0,401	0,817	0,40	0,26	-1,07	-0,99	2,33	0,077	Covalente	Carbonilo
30	C11-N1	0,479	0,896	0,31	-0,91	-0,66	-0,63	0,38	0,038	Covalente	Amida
31	C12-O2	0,403	0,816	0,41	0,08	-1,09	-0,96	2,14	0,132	Covalente	Carbonilo
32	C12-N2	0,472	0,876	0,34	-1,06	-0,79	-0,67	0,40	0,177	Covalente	Amida

33	C12-N1	0,513	0,882	0,31	-1,03	-0,68	-0,61	0,26	0,116	Covalente	Amida
34	C13-C18	0,675	0,705	0,33	-0,98	-0,74	-0,56	0,32	0,319	Covalente	Aromático
35	C13-C14	0,716	0,665	0,32	-0,90	-0,67	-0,54	0,31	0,235	Covalente	Aromático
36	C13-N2	0,512	0,895	0,29	-0,88	-0,58	-0,54	0,25	0,075	Covalente	Fenil-N
37	C14-H14	0,509	0,405	0,41	-2,12	-1,16	-1,15	2,01	0,011	Covalente	Aromático
38	C14-C15	0,651	0,722	0,33	-0,96	-0,70	-0,55	0,29	0,277	Covalente	Aromático
39	C15-F1	0,447	0,900	0,26	0,10	-0,50	-0,49	1,09	0,020	Covalente	Fenil-F
40	C15-C16	0,684	0,687	0,34	-1,03	-0,78	-0,56	0,31	0,374	Covalente	Aromático
41	C16-F2	0,449	0,902	0,26	0,08	-0,49	-0,48	1,04	0,020	Covalente	Fenil-F
42	C16-C17	0,712	0,644	0,34	-1,02	-0,73	-0,57	0,28	0,281	Covalente	Aromático
43	C17-H17	0,488	0,423	0,41	-1,97	-1,12	-1,11	0,25	0,009	Covalente	Aromático
44	C17-C18	0,648	0,716	0,33	-0,99	-0,72	-0,56	0,29	0,286	Covalente	Aromático
45	C18-F3	0,447	0,904	0,25	0,14	-0,48	-0,46	1,08	0,027	Covalente	Fenil-F
46	N1-H1N	0,621	0,185	0,57	-3,78	-2,98	-2,85	2,04	0,045	Covalente	N-H
47	N2-H2N	0,722	0,201	0,42	-2,46	-1,98	-1,90	1,42	0,040	Covalente	N-H
48	O1-H2N	1,183	0,664	0,04	0,12	-0,05	-0,05	0,22	0,019	Intramolecular	>C=O...H-N
49	O2-H14	1,416	1,016	0,01	0,05	-0,01	-0,008	0,07	0,499	Intramolecular	>C=O...H-Fenil

Utilizando la estrategia de búsqueda Auto-1 (NSTEP = 20, NNB = 5, RMAX = 7) se encontraron 146 PC para la estructura cristalina de la urea de acilo (22). Estos puntos críticos incluyen los 44 PCN esperados, 47 PCE covalentes y los dos PCE intramoleculares de capa cerrada, N2-H...O1=C< y fenil-H14...O2=C<, así como tres PCE intermoleculares de capa cerrada, 41 PCA y 9 PCJ. Los tres caminos de enlace intermoleculares detectados están relacionadas con: i) una interacción mutua tipo puente de hidrógeno entre el oxígeno de carbonilo O2, de una unidad molecular, con el hidrógeno amídico H1N de una segunda unidad molecular, formando así un dímero cíclico, ii) un puente de hidrógeno entre el átomo de flúor F2 y el hidrógeno de adamantilo H67 de una segunda unidad molecular, y iii) una interacción hidrógeno-hidrógeno (cabeza-cola) entre los hidrógenos de adamantilo H9A de dos unidades moleculares pertenecientes a dos celdas unitarias diferentes. En la Tabla 7.10 se presenta un compendio de las principales propiedades topológicas de los PCE localizados en la celda cristalina de la urea de acilo (22).

Tabla 7.10. Propiedades topológicas de los PCE hallados en la estructura cristalina del compuesto (22).

N°	X-Y	Rx(Å)	Ry(Å)	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	Tipo	Grupo
1	C1-C11	0,707	0,815	0,26	-0,63	-0,50	-0,48	0,35	0,056	Covalente	Ada-C(O)
2	C1-C3	0,787	0,749	0,25	-0,56	-0,45	-0,45	0,34	0,009	Covalente	Adamantilo
3	C1-C6	0,782	0,758	0,24	-0,54	-0,44	-0,44	0,34	0,001	Covalente	Adamantilo
4	C1-C7	0,784	0,762	0,24	-0,53	-0,44	-0,43	0,34	0,007	Covalente	Adamantilo
5	C2-H2A	0,656	0,406	0,30	-1,10	-0,78	-0,77	0,45	0,023	Covalente	Adamantilo
6	C2-H2B	0,657	0,408	0,30	-1,09	-0,75	-0,76	0,45	0,013	Covalente	Adamantilo
7	C2-C3	0,786	0,762	0,24	-0,53	-0,44	-0,43	0,34	0,021	Covalente	Adamantilo
8	C3-H3	0,468	0,447	0,41	-1,79	-1,09	-1,07	0,37	0,015	Covalente	Adamantilo
9	C3-C4	0,762	0,757	0,25	-0,59	-0,46	-0,46	0,34	0,006	Covalente	Adamantilo

10	C4-H4A	0,580	0,407	0,35	-1,53	-0,93	-0,93	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
11	C4-H4B	0,583	0,407	0,34	-1,50	-0,92	-0,92	0,34	0,010	Covalente	Adamantilo
12	C4-C5	0,763	0,758	0,25	-0,59	-0,47	-0,46	0,34	0,007	Covalente	Adamantilo
13	C5-H5	0,627	0,406	0,32	-1,26	-0,84	-0,84	0,42	0,005	Covalente	Adamantilo
14	C5-C9	0,751	0,745	0,26	-0,65	-0,50	-0,50	0,34	0,005	Covalente	Adamantilo
15	C5-C6	0,755	0,781	0,24	-0,56	-0,45	-0,45	0,34	0,006	Covalente	Adamantilo
16	C6-H6A	0,629	0,404	0,32	-1,26	-0,84	-0,83	0,42	0,012	Covalente	Adamantilo
17	C6-H6B	0,699	0,421	0,26	-0,86	-0,66	-0,66	0,47	0,006	Covalente	Adamantilo
18	C7-H7A	0,678	0,409	0,28	-1,01	-0,74	-0,73	0,46	0,006	Covalente	Adamantilo
19	C7-H7B	0,674	0,420	0,28	-0,94	-0,71	-0,70	0,46	0,013	Covalente	Adamantilo
20	C7-C8	0,800	0,759	0,23	-0,51	-0,42	-0,42	0,33	0,011	Covalente	Adamantilo
21	C8-H8	0,518	0,427	0,38	-1,80	-1,02	-1,01	0,24	0,005	Covalente	Adamantilo
22	C8-C10	0,756	0,745	0,26	-0,64	-0,49	-0,49	0,34	0,004	Covalente	Adamantilo
23	C8-C9	0,753	0,752	0,26	-0,62	-0,48	-0,48	0,34	0,002	Covalente	Adamantilo
24	C9-H9B	0,559	0,413	0,36	-1,61	-0,96	-0,95	0,29	0,011	Covalente	Adamantilo
25	C9-H9A	0,588	0,409	0,34	-1,44	-0,90	-0,89	0,36	0,011	Covalente	Adamantilo
26	C10-H10B	0,592	0,406	0,34	-1,45	-0,91	-0,90	0,36	0,007	Covalente	Adamantilo
27	C10-H10A	0,599	0,408	0,33	-1,38	-0,88	-0,87	0,37	0,006	Covalente	Adamantilo
28	C3-C10	0,755	0,767	0,25	-0,58	-0,46	-0,46	0,34	0,012	Covalente	Adamantilo
29	C11-O1	0,401	0,817	0,40	0,27	-1,07	-1,00	2,34	0,069	Covalente	Carbonilo
30	C11-N1	0,479	0,897	0,31	-0,91	-0,66	-0,64	0,38	0,030	Covalente	amida
31	C12-O2	0,403	0,816	0,41	0,07	-1,09	-0,98	2,15	0,116	Covalente	Carbonilo
32	C12-N2	0,473	0,875	0,34	-1,07	-0,79	-0,67	0,39	0,180	Covalente	amida
33	C12-N1	0,525	0,869	0,31	-1,07	-0,70	-0,62	0,24	0,134	Covalente	amida
34	C13-C18	0,677	0,703	0,33	-0,98	-0,74	-0,56	0,32	0,318	Covalente	Aromático
35	C13-C14	0,716	0,665	0,32	-0,90	-0,67	-0,54	0,31	0,236	Covalente	Aromático
36	C13-N2	0,511	0,897	0,29	-0,87	-0,58	-0,54	0,25	0,073	Covalente	Fenil-N
37	C14-H14	0,508	0,405	0,41	-2,12	-1,17	-1,15	0,20	0,012	Covalente	Aromático
38	C14-C15	0,650	0,723	0,33	-0,96	-0,70	-0,55	0,29	0,278	Covalente	Aromático
39	C15-F1	0,446	0,901	0,26	0,12	-0,49	-0,48	1,10	0,020	Covalente	Fenil-F
40	C15-C16	0,685	0,686	0,34	-1,03	-0,78	-0,56	0,31	0,379	Covalente	Aromático
41	C16-F2	0,448	0,903	0,25	0,12	-0,48	-0,47	1,06	0,018	Covalente	Fenil-F
42	C16-C17	0,717	0,640	0,34	-1,02	-0,73	-0,57	0,27	0,274	Covalente	Aromático
43	C17-H17	0,506	0,406	0,41	-2,10	-1,16	-1,15	0,20	0,007	Covalente	Aromático
44	C17-C18	0,647	0,717	0,33	-0,99	-0,72	-0,56	0,29	0,276	Covalente	Aromático
45	C18-F3	0,448	0,903	0,26	0,11	-0,48	-0,47	1,06	0,026	Covalente	Fenil-F
46	N1-H1N	0,627	0,179	0,57	-3,92	-3,08	-2,96	2,11	0,040	Covalente	N-H
47	N2-H2N	0,723	0,200	0,42	-2,47	-1,99	-1,92	1,44	0,039	Covalente	N-H
48	O1-H2N	1,184	0,663	0,04	0,12	-0,05	-0,05	0,22	0,021	Intramolecular	>C=O...H-N
49	O2-H1N	1,355	0,833	0,02	0,05	-0,02	-0,02	0,08	0,008	Intermolecular	>C=O...H-N
50	F2-H67	1,350	0,960	0,01	0,04	-0,01	-0,01	0,06	0,025	Intermolecular	Fenil-F...H-Ada
51	O2-H14	1,414	1,017	0,01	0,05	-0,01	-0,008	0,07	0,492	Intramolecular	>C=O...H-Fenil
52	H9A-H9A	1,383	1,383	0,002	0,008	-0,002	-0,001	0,01	0,689	Intermolecular	Ada-H...H-Ada

Los cambios (en porcentaje) con la cristalización observados en las propiedades topológicas de los PCE relacionados con el resto amida del compuesto (**22**) se presentan en la Tabla 7.11. Los principales cambios se obtienen en los valores de elipticidad de los PCE relacionados con los caminos de enlace carbonílicos (C11-O1 y C12-O2), amida (C11-N1 y C12-N1) y N1-H1N, así como en el PCE correspondiente al puente de hidrógeno intramolecular N2-H...O1=C<. Ambos PCE carbonílicos

experimentan una disminución de alrededor del 11-12 % en sus valores de elipticidad, mientras que el PCE relacionados con el camino de enlace C12-N1 aumenta su elipticidad en alrededor del 15 %. Por su parte, los PCE relacionados con los enlaces N1-C12 y O1-H2N, ubicados de forma diametralmente opuesta dentro del pseudo-anillo de seis miembros, aumentaron sus valores de elipticidad en 15 y 11 %, respectivamente. El PCE covalente N1-H1N presentó una disminución de alrededor del 10 % en su valor de elipticidad, mientras que el PCE de su camino de enlace análogo N2-H2N solo experimentó una disminución de alrededor del 3 %. El mayor cambio se observó para el PCE correspondiente a la ruta de enlace C11-N1, que presenta una disminución de alrededor del 22 % en su valor de elipticidad.

Tabla 7.11. Cambios porcentuales con la cristalización observados en las propiedades topológicas de los PCE relacionados con el fragmento amida del compuesto (22).

X-Y	$\Delta R_x(\%)$	$\Delta R_y(\%)$	$\Delta \rho_b(\%)$	$\Delta(\nabla^2\rho)_b(\%)$	$\Delta\lambda_3(\%)$	$\Delta\epsilon(\%)$	Tipo	Grupo
C1-C11	-1,0	+0,7	-0,2	+0,1	-1,2	+4,9	Covalente	Ada-C(O)
C11-O1	0,0	0,0	-0,1	+0,7	+0,4	-11,0	Covalente	Carbonilo
C11-N1	0,0	+0,1	0,0	-0,2	+0,4	-22,0	Covalente	Amida
C12-O2	0,0	0,0	-0,5	-9,9	+0,3	-12,5	Covalente	Carbonilo
C12-N2	+0,2	-0,1	+0,2	-1,6	-2,6	+1,4	Covalente	Amida
C12-N1	+2,3	-1,5	+1,0	-3,3	-5,0	+14,9	Covalente	Amida
C13-N2	-0,2	+0,2	0,0	+0,4	0,9	-2,8	Covalente	Fenil-N
N1-H1N	1,0	-3,2	+0,1	-3,9	+3,4	-10,2	Covalente	N-H
N2-H2N	0,723	-0,5	-0,1	-0,4	+1,0	-2,7	Covalente	N-H
O1-H2N	+0,1	-0,2	0,0	-0,6	-0,3	+10,6	Intramolecular	>C=O...H-N
O2-H14	-0,1	+0,1	-0,4	+0,1	-0,1	-1,2	Intramolecular	>C=O...H-Fenil

7.4. CONCLUSIONES PARCIALES

Se han analizado las características espectroscópicas y estructurales de los derivados de ureas de acilo obtenidas como subproductos de la reacción de preparación de guanidinas por el método de Cunha et al.[1], utilizando HgCl_2 como secuestrante de azufre. Estos compuestos presentan un enlace intramolecular N-H...O=C de fuerza moderada, con distancias de 2,15(5) y 1,84(3) Å para **20** y **22**, respectivamente. El análisis de esta interacción permite clasificarla dentro del grupo denominado “enlace de hidrogeno de resonancia asistida”, formando un pseudoanillo de 6 miembros el cual es estabilizado por efectos de resonancia en ambas estructuras. Esta interacción y la deslocalización de electrones π son los responsables de las características espectroscópicas observadas en FTIR, RMN y de las características estructurales y conformacionales observadas.

En la estructura cristalina de cada compuesto se observa la preferencia de la conformación *S*, manteniendo los dos oxígenos carbonílicos lo más alejado posible. La geometría alrededor del

fragmento acil urea es relativamente plana, con ángulos diedros cercanos a cero y 180°. Es posible, además, que la presencia del átomo voluminoso de Br como sustituyente en el grupo fenilo tienda a que el anillo aromático adopte una orientación perpendicular al plano del grupo acilurea central, evitando repulsiones estéricas.

Las dos unidades que conforman la celda unidad en ambos casos forman dímeros centrosimétrico con motivos $R_2^2(8)$, formados por dos interacciones N-H...O=C (cabeza-cola), esta interacción junto con las interacciones C-H...O=C son las responsables de la naturaleza dimérica de la estructura supramolecular.

La exploración del campo gradiente de densidad electrónica de las moléculas aislada como de la estructura cristalina de las ureas de acilo permitió conocer las propiedades topológicas de cada punto crítico asociado a los caminos de enlace y determinar los cambios derivados del proceso de cristalización.

REFERENCIAS

1. Cunha, S., et al., *Study of N-benzoyl-activation in the HgCl₂-promoted guanylation reaction of thioureas. Synthesis and structural analysis of N-benzoyl-guanidines*. Tetrahedron, 2001. **57**(9): p. 1671-1675.
2. Meziane, R., et al., *Gelling and the collective dynamics in ferroelectric liquid crystals*. Soft Matter, 2008. **4**: p. 1237-1241.
3. Kim, J.-U., et al., *Controlled fabrication of organic nanotubes via self-assembly of non-symmetric bis-acylurea*. Colloid and Polymer Science, 2011. **289**(17): p. 1855-1862.
4. Kim, J.-U., et al., *Two-dimensional self-assembly of disulfide functionalized bis-acylurea: a nanosheet template for gold nanoparticle arrays*. Chemical Communications, 2010. **46**(29): p. 5343-5345.
5. Kim, J.-U. and R. Zentel, *Organic nanosheets with charged surface: two dimensional self-assembly of a non-symmetric bis-acylurea with pyridyl end group*. Soft Matter, 2011. **7**(5): p. 2019-2024.
6. Oikonomakos, N.G., et al., *Crystallographic studies on acyl ureas, a new class of glycogen phosphorylase inhibitors, as potential antidiabetic drugs*. Protein science : a publication of the Protein Society, 2005. **14**(7): p. 1760-1771.
7. Bano, S., et al., *Computational and Pharmacological Evaluation of Ferrocene-Based Acyl Ureas and Homoleptic Cadmium Carboxylate Derivatives for Anti-diabetic Potential*. Front Pharmacol, 2017. **8**: p. 1001.
8. Klabunde, T., et al., *Acyl Ureas as Human Liver Glycogen Phosphorylase Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes*. Journal of Medicinal Chemistry, 2005. **48**(20): p. 6178-6193.
9. Li, J., et al., *Quantitative structure–activity relationship study of acyl ureas as inhibitors of human liver glycogen phosphorylase using least squares support vector machines*. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 2007. **87**(2): p. 139-146.
10. Winterton, S.E., et al., *Discovery of Cytochrome P450 4F11 Activated Inhibitors of Stearoyl Coenzyme A Desaturase*. Journal of Medicinal Chemistry, 2018. **61**(12): p. 5199-5221.
11. Ban, H., et al., *Synthesis and biological activity of novel 4-phenyl-1,8-naphthyridin-2(1H)-on-3-yl ureas: Potent acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitor with improved aqueous solubility*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006. **16**(1): p. 44-48.
12. Li, K., et al., *Novel acyl carbamates and acyl / diacyl ureas show in vitro efficacy against Toxoplasma gondii and Cryptosporidium parvum*. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, 2020. **14**: p. 80-90.
13. Adil, S., et al., *In silico and in vivo investigation of ferrocene-incorporated acyl ureas and homoleptic cadmium carboxylate derivatives for anticonvulsant, anxiolytic, and sedative potential*. Drug Development Research, 2018. **79**(4): p. 184-197.
14. Zhao, C., et al., *Synthesis and activity of N-acyl azacyclic urea HIV-1 protease inhibitors with high potency against multiple drug resistant viral strains*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005. **15**(24): p. 5499-5503.
15. Zhang, P.-P., et al., *Synthesis, crystal structure, fungicidal activity and molecular docking of nicotinic acyl urea derivatives*. Journal of Molecular Structure, 2020. **1205**: p. 127485.

16. Odame, F., E. Hosten, and Z.R. Tshentu, *Metal-mediated reactions towards the synthesis of a novel deaminolysed bisurea, dicarbamolyamine*. Open Chemistry, 2018. **16**(1): p. 535-543.
17. Santo, M., et al., *Spectroscopic and theoretical studies of derivatives of 1,6- and 1,7-naphthyridines*. Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy, 2003. **59**(7): p. 1399-1407.
18. Il'in, M.V., et al., *A one-pot route to N-acyl ureas: a formal four-component hydrolytic reaction involving aminonitrones and isocyanide dibromides*. New Journal of Chemistry, 2020. **44**(4): p. 1253-1262.
19. Saeed, A., et al., *Intermolecular interactions in crystalline 1-(adamantane-1-carbonyl)-3-substituted thioureas with Hirshfeld surface analysis*. CrystEngComm, 2015. **17**(39): p. 7551-7563.
20. Saeed, A., et al., *Competing intramolecular NH...OC hydrogen bonds and extended intermolecular network in 1-(4-chlorobenzoyl)-3-(2-methyl-4-oxopentan-2-yl) thiourea analyzed by experimental and theoretical methods*. Chemical Physics, 2014. **431-432**: p. 39-46.
21. Khan, M.R., et al., *Solution-phase microwave assisted parallel synthesis, biological evaluation and in silico docking studies of 2-chlorobenzoyl thioureas derivatives*. Journal of Molecular Structure, 2018. **1164**: p. 354-362.
22. Mahmudov, K.T. and A.J.L. Pombeiro, *Resonance-Assisted Hydrogen Bonding as a Driving Force in Synthesis and a Synthons in the Design of Materials*. Chemistry – A European Journal, 2016. **22**(46): p. 16356-16398.

CAPÍTULO VIII: CONCLUSIONES GENERALES

Este trabajo de Tesis Doctoral ha sido desarrollado con el objeto de sintetizar nuevos compuestos derivados de la urea, como tioureas, selenoureas y guanidinas con el objetivo principal de estudiar sus propiedades vibracionales, estructurales y supramoleculares. Se estudiaron cuatro familias diferentes: tioureas de acilo $-C(O)NHC(S)NH-$, amidas $-C(O)NH-$, guanidinas de acilo $-C(O)NHC(N-)NH-$ y ureas de acilo $-C(O)NHC(O)NH-$. Los compuestos sintetizados presentan en su estructura sustituyentes adamantilo, noradamantilo o bencilo unidos al grupo carbonilo, mientras que una serie de restos aromáticos y alifáticos sustituyen al restante átomo de nitrógeno de la tiourea. Los compuestos obtenidos fueron diez (10) tioureas de acilo, 4 con restos alifáticos y 6 con restos aromáticos; cuatro (4) amidas con restos alifáticos; cinco (5) guanidinas de acilo con restos aromáticos; dos (2) ureas de acilo y un (1) diseleniuro. Estos 22 compuestos noveles fueron caracterizados desde el punto de vista fisicoquímico, por diferentes técnicas espectroscópicas de infrarrojo, Raman, y RMN de diferentes núcleos (1H , ^{13}C y ^{19}F) y bidimensionales. La estructura cristalina de la gran mayoría de ellos fue determinada por difracción de rayos X de monocristal, lo que permitió conocer su geometría y arquitectura supramolecular. La información cristalográfica obtenida permitió conocer y estudiar la naturaleza de las interacciones intra e intermoleculares y su influencia en la conformación estructural, así como las longitudes, ángulos y ángulos diedros más importantes de la estructura cristalina. El estudio estructural y vibracional estuvo acompañado de los resultados derivados de cálculos teóricos en fase gaseosa, solución y en estado sólido.

El análisis de las propiedades vibracionales y estructurales de las tioureas de acilo, guanidinas de acilo y ureas de acilo se centró en el fragmento central de cada una de ellas. El análisis de las estructuras cristalinas de estas tres familias reveló la presencia de un enlace de hidrogeno (HB) intramolecular $N-H\cdots O=C$ en el core $(C(O)-N-C(X)-N-H, X= S, O, N)$ que forma un pseudoanillo de seis (6) miembros, ver Figura 8.1. Este enlace es conocido como “*enlace de hidrogeno de resonancia asistida*”, es decir, que tanto el donador como el aceptor están unidos por un sistema π conjugado, que produce un efecto de estabilización debidos a la deslocalización de los electrones π .



Figura 8.1. Representación del enlace de hidrogeno intramolecular C=O...H-N en derivados de tioureas de acilo, guanidinas de acilo y ureas de acilo

Por medio del análisis de NBO realizado en la serie de tioureas (**1**) a (**4**) sobre el pseudoanillo mencionado anteriormente, se cuantificaron las energías de estabilización orbital donante – aceptor, siendo la deslocalización electrónica más efectiva la interacción de resonancia que se presenta entre el par libre del nitrógeno tioamídico (n_N) y el orbital pi antienlazante del grupo carbonilo ($\pi^*_{C=O}$) con una energía de estabilización que oscila entre 72,6 kcal/mol (compuesto **4**) y 101,1 kcal/mol (compuesto **3**). La interacción donante – aceptor del HB N-H...O=C ocurre por una deslocalización de la carga electrónica del par libre del oxígeno carbonílico hacia el enlace no vecinal H-N del grupo tioamida ($n_O \rightarrow \sigma^*_{N-H}$). A pesar de ser una interacción remota del tipo 1-6, el aporte de esta interacción representa energías de estabilización orbital que oscilan entre las 7,7 y 10,5 kcal/mol.

La presencia de la interacción N-H...O=C afecta notablemente la estructura molecular de estas especies. En primer lugar, induce a la planaridad del fragmento -(C(O)-N-C(X)-N-H, que conforma el pseudoanillo y en segundo lugar, las longitudes de los enlaces C-N son relativamente cortas y siguen la tendencia C2-N2 < C1-N1 < C2-N1 (Figura 8.1). El carácter de doble enlace parcial de este enlace se relaciona con las interacciones electrónicas de resonancia *vía* “ π ” que ocurren en el fragmento. Como corolario de lo anterior, el grupo tiourea de acilo adopta la conformación pseudo-anti como la forma más estable en todas las estructuras estudiadas.

Aunque todas las estructuras moleculares de cada familia son muy similares entre sí, existen diferencias en los empaquetamientos cristalinos, que se originan en la existencia de interacciones que dependen de los sustituyentes presentes en cada caso particular. Estas interacciones abarcan desde las más conocidas como la formación de puentes de hidrógenos entre centros electronegativos e hidrogenos, interacciones π ...steking, π ...H e H...H, hasta otras poco usuales como enlaces calcógenos S...O, π ...X (X=F, Br) y O...F. En cuanto a la arquitectura supramolecular, una de las características más importantes es la presencia de dímeros centrosimétricos casi en todas las estructuras, que conducen a la formación de motivos $R_2^2(8)$ mediante interacciones N-H...O=C y C=S...H-N que son las más comunes. También se encontraron dímeros centrosimétricos formados

por interacciones más exóticas, como la bifurcación entre un átomo de azufre y dos hidrógenos alifáticos $C=S\cdots(H-C)_2$, que forman un motivo $R_2^1(6)$ y otra entre un átomo de hidrogeno unido a un hidrogeno N-H y a un hidrogeno alifático formando un motivo $R_2^1(6)$; la presencia de restos alifáticos abre la posibilidad formar dímeros con un amplia variedad de motivos entre los que encontramos $R_2^1(7)$ por interacciones $H-O\cdots H$ y un $R_2^2(14)$ por interacciones tipo $C=O\cdots H-C$.

Como complemento al estudio supramolecular de las estructuras cristalinas de realizaron cálculos de topología tanto para la molécula aislada como para el sistema cristalino. Al realizar la comparación de las características topológicas en los dos estados, se obtuvieron cambios significativos en la topología de la estructura, por ejemplo, se produce una pequeña reducción en la distancia de los atractores al punto crítico al pasar de la molécula aislada al sistema cristalino y en los valores de elipticidad, y Laplaciano se observa un cambio significativo, especialmente en los enlaces carbonilo y amida lo que indica un incremento en el carácter covalente del enlace C-N y una reducción del carácter covalente C=O. De esta manera los principales cambios en las propiedades topológicas se producen en los puntos PCE covalentes de carbonilo (C=O), amida (C-N), tioamida (C-N) y en el PCE intramolecular (C=O \cdots H).

Algunos resultados especiales del estudio topológico se encontraron para los compuestos **(11)**, **(18)** y **(19)**. Por ejemplo, en el compuesto **(11)** durante la exploración de los puntos críticos de enlace se encontró una interacción intermolecular importante del tipo $N-H\cdots O=C$ de capa cerrada, a la cual, se le atribuye ser responsable de una propagación significativa del sistema conjugado pi en el cristal a través de este puente de hidrogeno. Esta interacción en el PC tiene las siguientes características: ρ_b (0,0133 au), $\nabla^2\rho_b$ (0,0534 au) y ϵ (0.0584). Y en el estudio de la topología de las estructuras cristalinas de la familia de las guanidinas, se encontraron dos características relevantes, la primera, los compuestos **(18)** y **(19)** presentan un hidrogeno en la posición orto en el grupo fenilo unido al nitrógeno amídico, que permite la interacción con el nitrógeno guanidinico (C-N=Fenil) formando un segundo pseudo-anillo que provoca una ampliación de la deslocalización electrónica a través del fragmento Carbonilo-guanidina-fenil (ver figura 8.2) y la segunda, la presencia de una interacción fuerte no covalente del tipo $C=O\cdots F$ (0,74 Å) en la estructura cristalina de la guanidina **(19)**, cuyas propiedades topológicas se ajustan a una interacción tipo agujero-sigma (σ -hole).

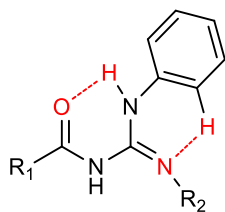


Figura 8.2. Representación esquemática de las dos interacciones intramoleculares presentes en los compuestos 18 y 19

Las propiedades vibracionales fueron estudiadas mediante el uso de espectroscopia FT-IR, Raman y FT-Raman según el caso. El análisis vibracional se complementó con la comparación de los resultados de los cálculos de las frecuencias armónicas derivados de la Teoría de las Funcionales de la Densidad (DFT) que ayudaron a la asignación de los modos normales de vibración. En el análisis de los espectros vibracionales se observó que la frecuencia de los modos normales de vibración de los grupos N-H y C=O se ven afectados por la presencia del enlace intramolecular N-H...O=C, el cual produce un corrimiento hacia el rojo (menor frecuencias) y modificando la apariencia de las bandas asociadas a cada modo, bandas de mayor intensidad y ancho medio en el caso del estiramiento N-H. Este fenómeno también se ve reflejado en la resonancia de los protones N-H y de los carbonos C=O, C=S y C(N₃) en RMN, quienes presentan un desplazamiento químico mayor hacia campos bajos.

Por otro lado, la alta inestabilidad de los compuestos de Se frente a las condiciones ambientales (humedad, oxígeno y luz) condujo a la obtención de amidas y un diseleniuro, pero no a la selenourea de acilo deseada. Como conclusión podemos deducir que la ruta de síntesis que involucra como intermediario el isoselenocianato en condiciones ambientales normales puede explorarse como ruta síntesis alternativa para la obtención de derivados de amidas como producto mayoritario. Es evidente, asimismo, que tanto el intermediario isoselenocianato como el tipo de amina utilizada en la reacción determinan el curso de la misma, por lo que esta ruta de síntesis puede ser motivo de estudios en futuros trabajos.

Otro aspecto importante encontrado durante el desarrollo de este trabajo de Tesis fue la identificación de ureas de acilo como subproducto en la síntesis de guanidinas, un resultado novedoso, que no se había reportado anteriormente probablemente por la dificultad experimental en el aislamiento del mencionado subproducto.

Cabe mencionar que la mayoría de los compuestos obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral son nuevos excepto el compuesto 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2-bromo-4,6-trifluorofenil) tiourea (**9**) que fue previamente reportado por integrantes del grupo investigación y N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il) adamantano-1-carboxamida (**14**).

APÉNDICE A.

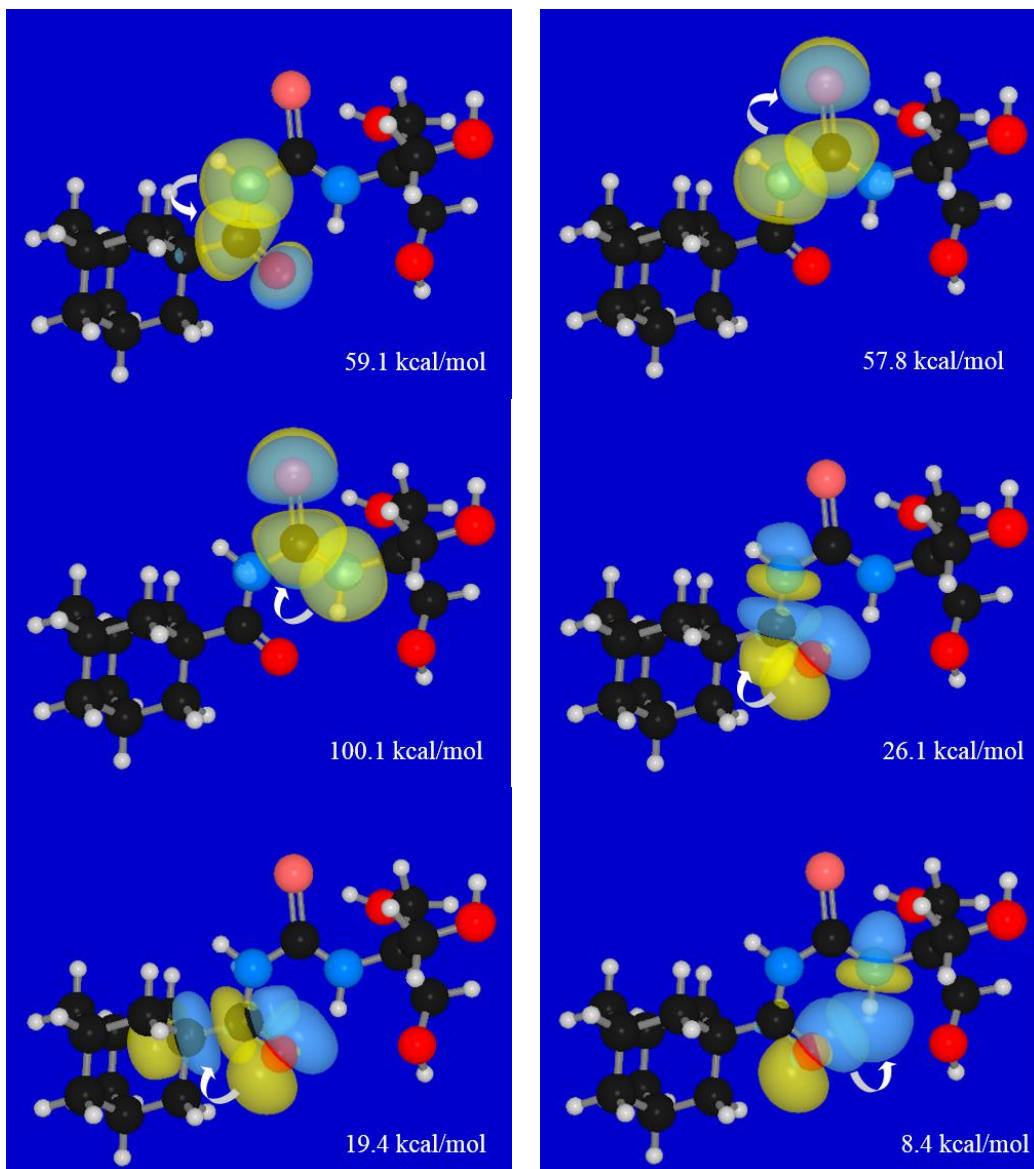
TIOUREAS ALIFATICAS

Tabla A-1: Información cristalográfica para las tioureas de acilo 1-4.

Compuesto	1	2	3	4
Fórmula	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ S	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂ S
Peso molecular [g mol ⁻¹]	284,33	342,45	296,42	282,39
Temperatura [K]	297(2)	297(2)	297(2)	297(2)
Longitud de onda λ [Å]	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Monoclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P b c a	P n	P -1	P -1
a [Å]	10,5322(6)	6.4512(4)	7,2961(5)	7,1683(4)
b [Å]	7,7525(5)	20.204(1)	10,4165(8)	9,8192(9)
c [Å]	33,004(2)	6.5078(3)	10,5584(9)	10,731(1)
α [°]	90	90	100,391(7)	76,814(8)
β [°]	90	105.715(6)	95,362(7)	78,433(6)
γ [°]	90	90	96,891(6)	87,845(6)
Volumen [Å ³]	2694,8(3)	816.53(9)	778,11(11)	720,42(11)
Z, Densidad (calculada) [g cm ⁻³]	8, 1,402	2, 1.393	2, 1,265	2, 1.302
Coefficiente de absorción μ [mm ⁻¹]	0,252	0.221	0,212	0,225
F (000)	1200	368	320	304
Rango - θ [°]	3,321 a 29,102	3,025 a 28,813	3,077 a 28,782	3,177 a 28,989
Rangos de Índices	-9<=h<=13 -10<=k<=9 -40<=l<=45	-8<=h<=8 -26<=k<=25 -8<=l<=8	-9<=h<=9 -13<=k<=13 -9<=l<=14	-8<=h<=9 -12<=k<=11 -14<=l<=10
Reflexiones colectadas/independientes/ R _{int}	8458/ 3058/ 0,0350	7639/3189/0,0859	4373/4373/0.0455	5536/3082/0.0283
Complejidad a θ _{máx}	99,8% a 25.242°	99,8 % a 25,242°	99,8 % a 25,242°	99,8 % a 25,242°
Datos/Restricciones/Parámetros	3058 / 0 / 236	3189 / 2 / 212	4373 / 0 / 183	3082 / 0 / 260
Bondad de ajuste (F ²)	1.018	1,016	1,065	1.024
Índices R ₁ ^{a, b}	0,0464, (0,0715)	0,0749 (0.1391)	0,0725 (0,1258)	0,0481 (0,0765)
Índices wR ₂ ^{b, c}	0.1035, (0.1176)	0,1045 (0,1235)	0,1998 (0,2188)	0,0981 (0,1155)
Mayor diferencia pico/hueco [e Å ⁻³]	0.233 / -0.218	0,285 y -0,272	0.589 y -0.262	0,252 y -0,207

^a R₁ = Σ ||F_o| - |F_c|| / Σ |F_o|. ^b Los valores entre paréntesis corresponden a reflexiones con I > 2σ(I). ^c wR₂ = [Σw(|F_o|² - |F_c|²)² / Σw(|F_o|²)²]^{1/2}.

Figura AA1. Representación de orbitales moleculares de las principales interacciones donante-aceptor de la molécula **2**, según cálculos de NBO realizados con la aproximación B3LYP/6-311+g(2d,p).



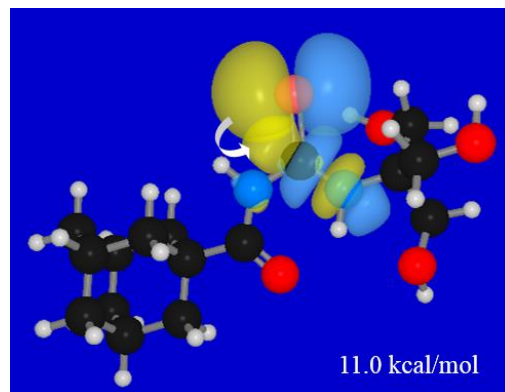
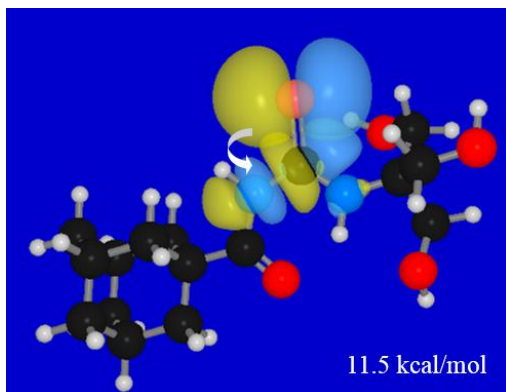
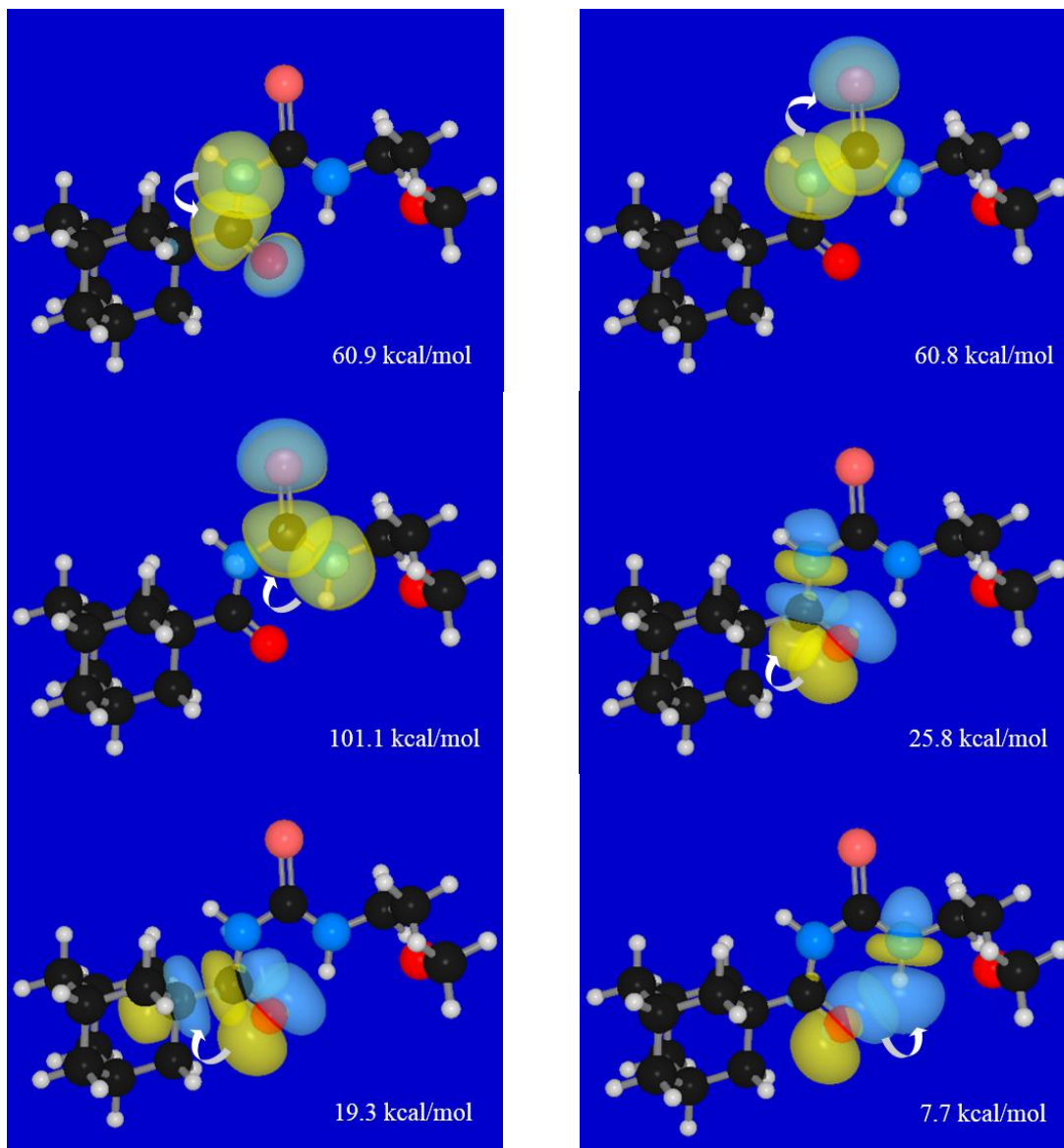


Figura AA2. Representación de orbitales moleculares de las principales interacciones donante-aceptor de la molécula **3**, según cálculos de NBO realizados con la aproximación B3LYP/6-311+g(2d,p).



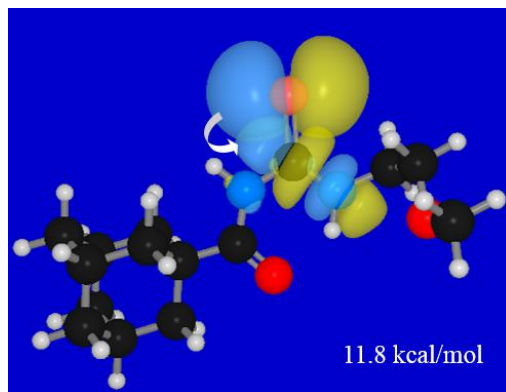
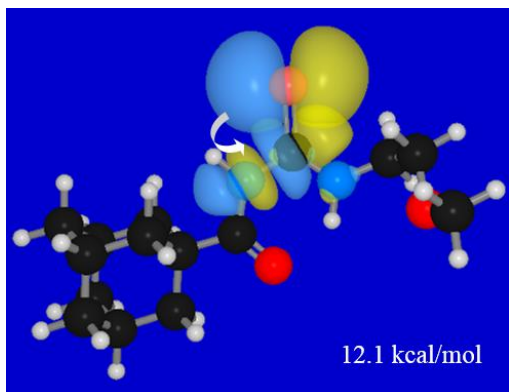
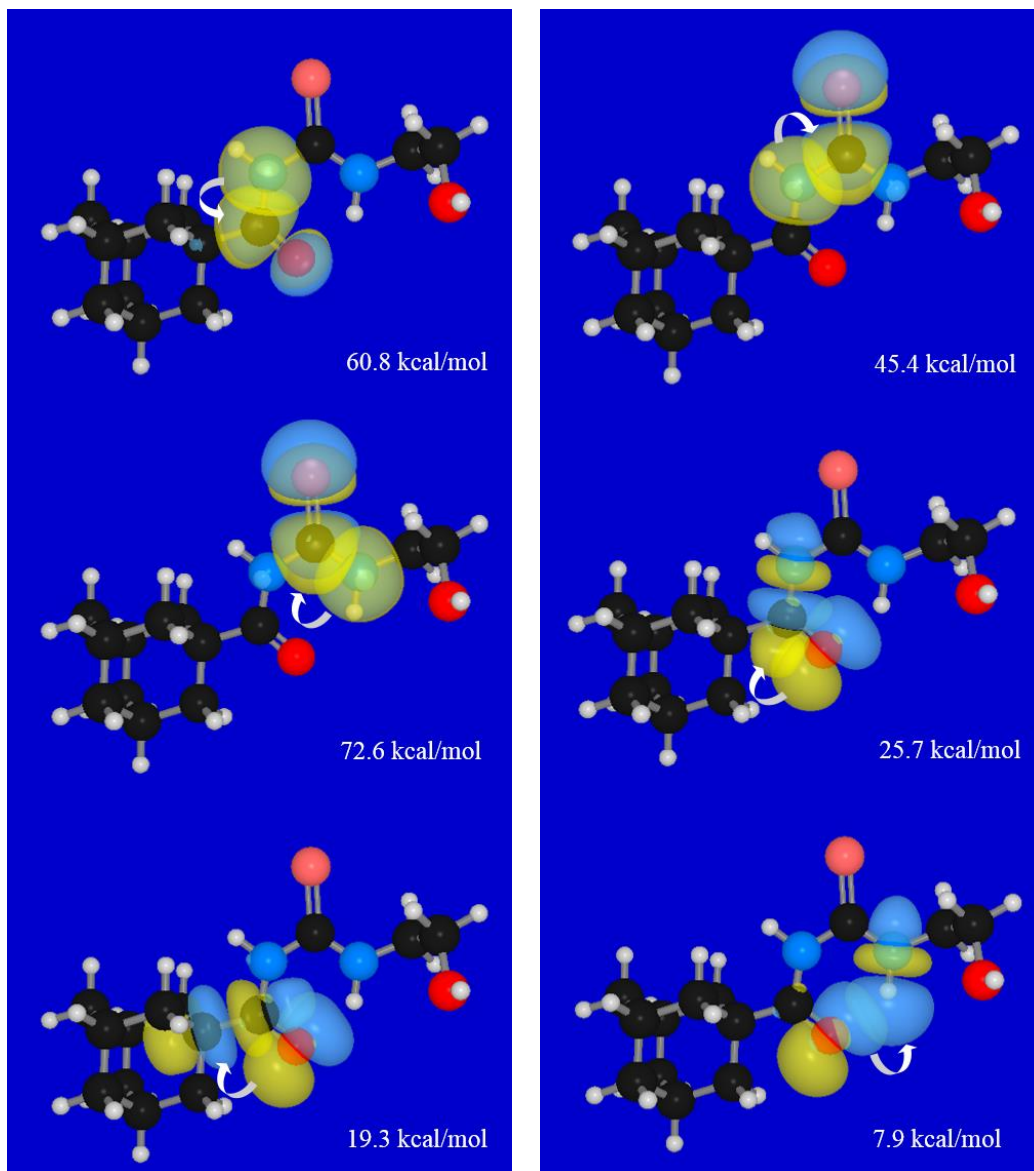
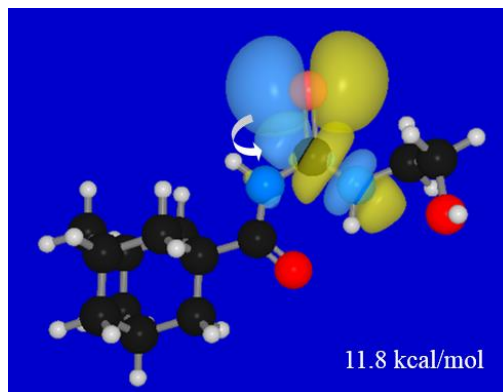
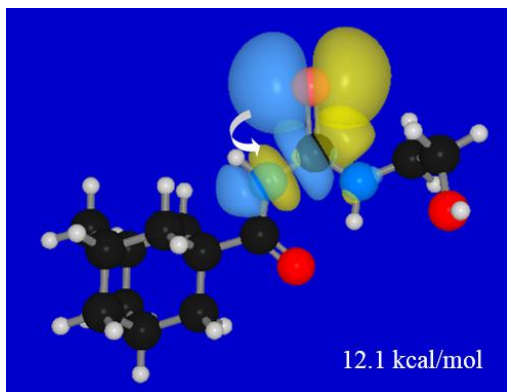


Figura AA3. Representación de orbitales moleculares de las principales interacciones donante-aceptor de la molécula **4**, según cálculos de NBO realizados con la aproximación B3LYP/6-311+g(2d,p).

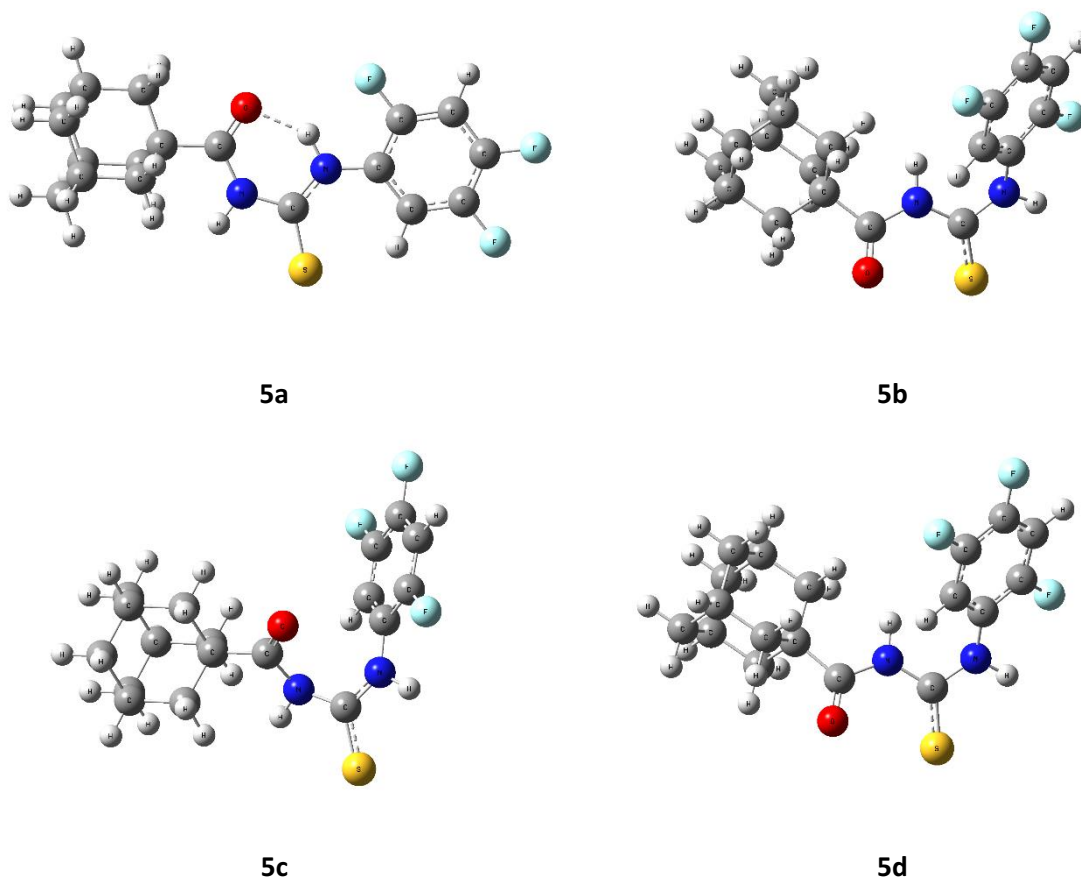


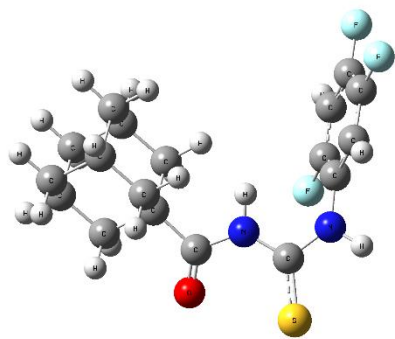


APÉNDICE B.

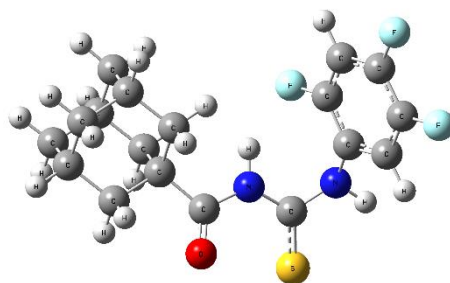
TIOUREAS AROMÁTICAS

Figura AB1. Estructuras de equilibrio (rotámeros) encontradas a partir de una búsqueda conformacional combinada entre el método de mecánica molecular GMMX y un escaneo DFT con los aproximaciones B3LYP/6-31+g(d,p) en fase gaseosa para las tioureas 5 a 10.

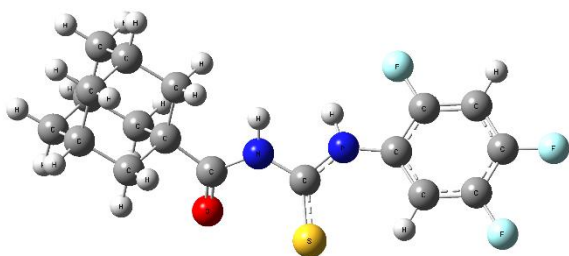




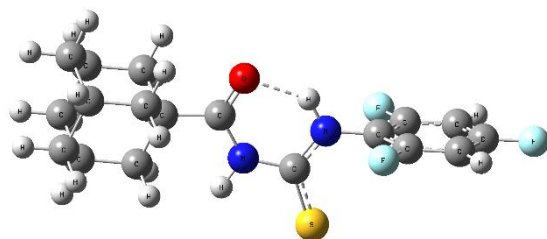
5e



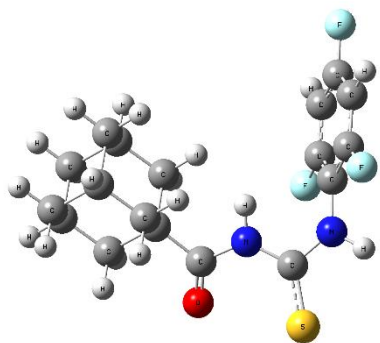
5f



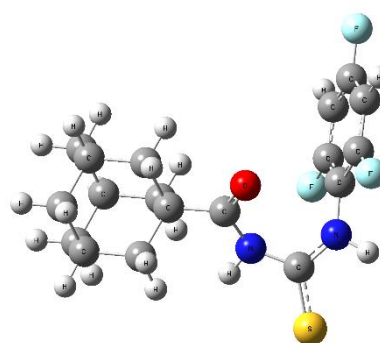
5g



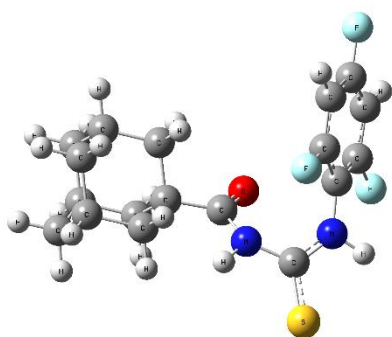
6a



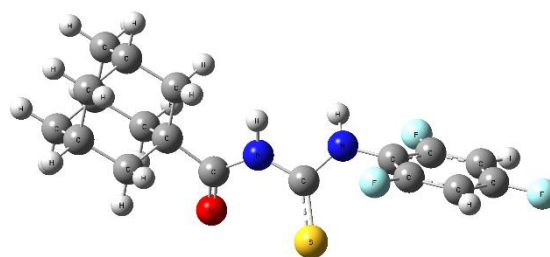
6b



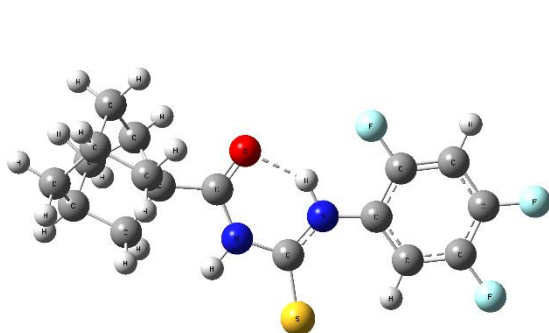
6c



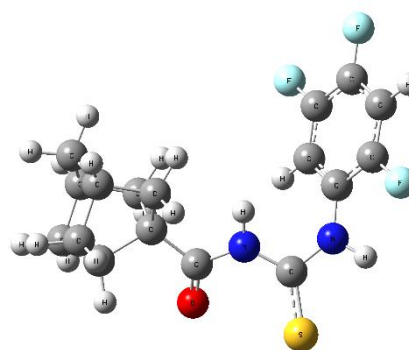
6d



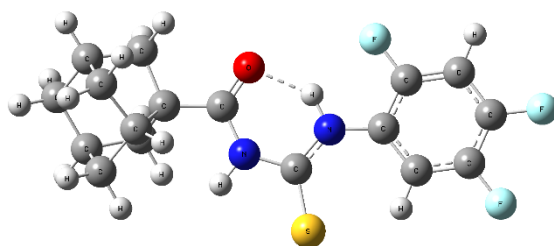
6e



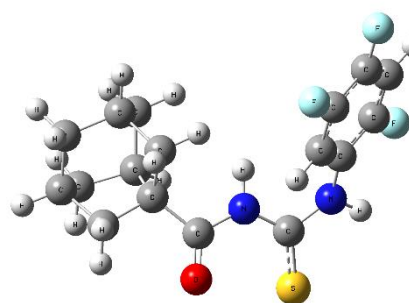
7a



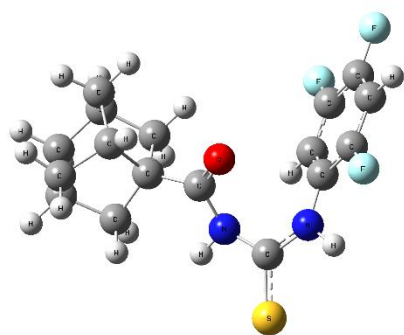
7b



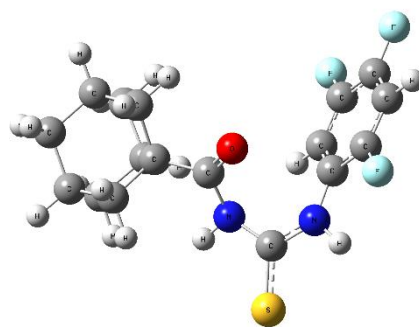
7c



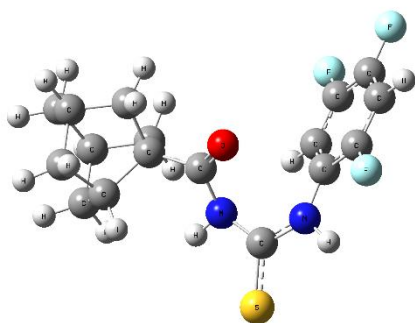
7d



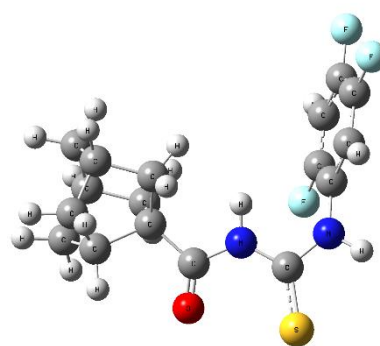
7e



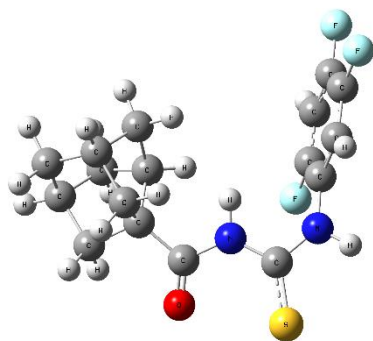
7f



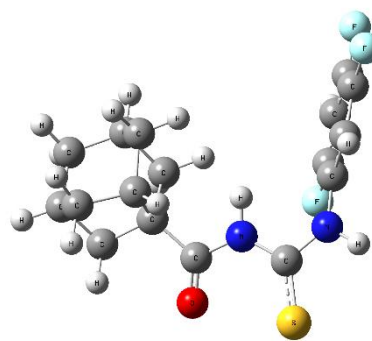
7g



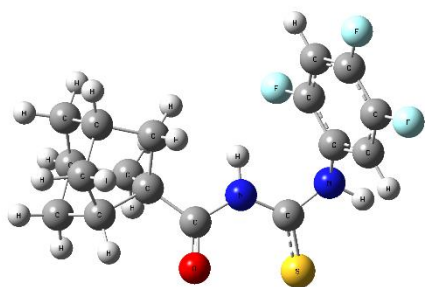
7h



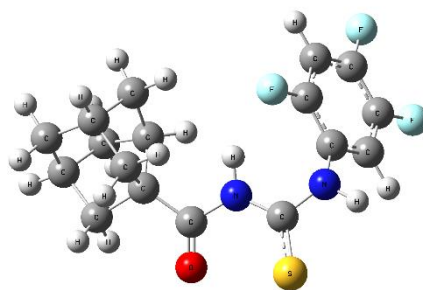
7i



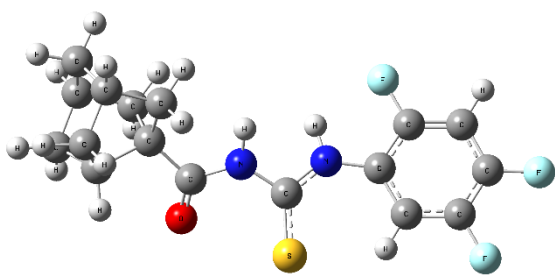
7j



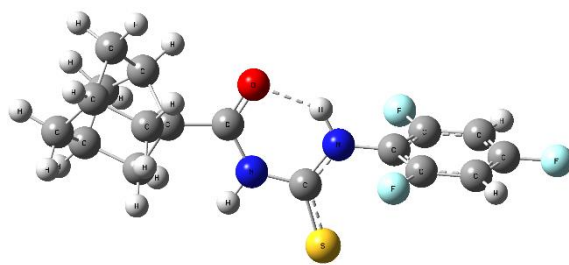
7k



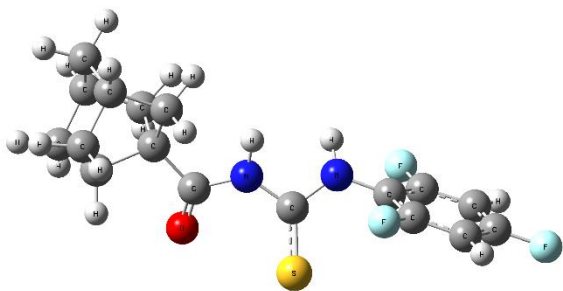
7l



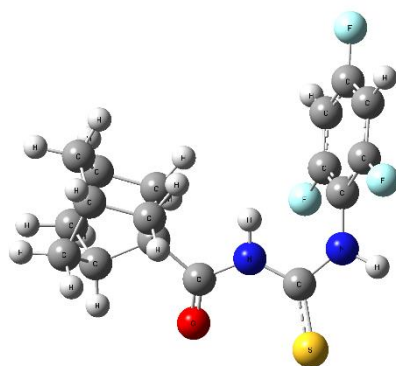
7m



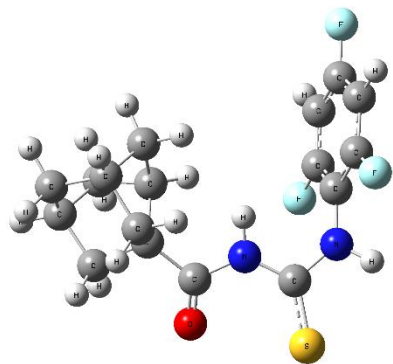
8a



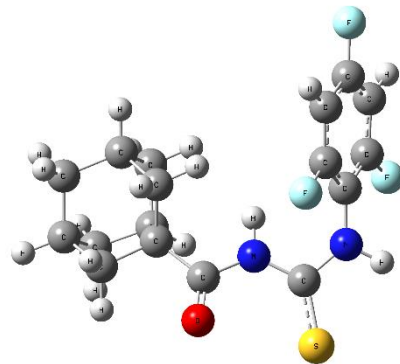
8b



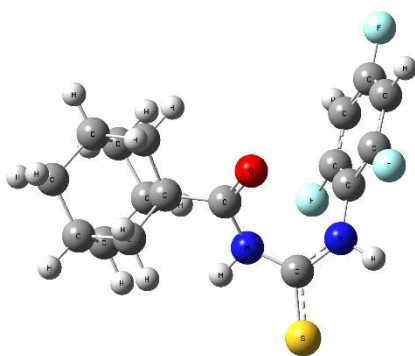
8c



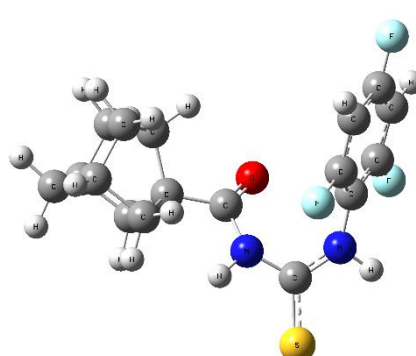
8d



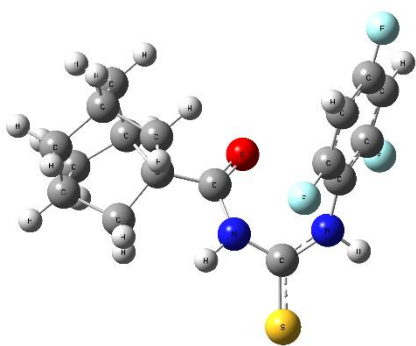
8e



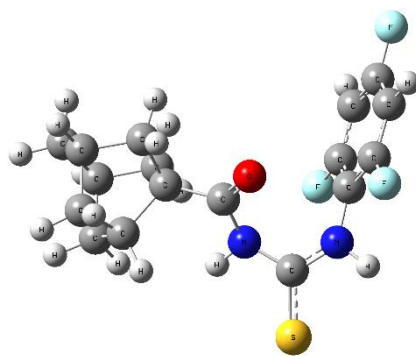
8f



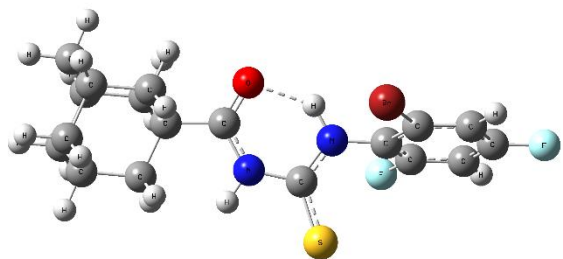
8g



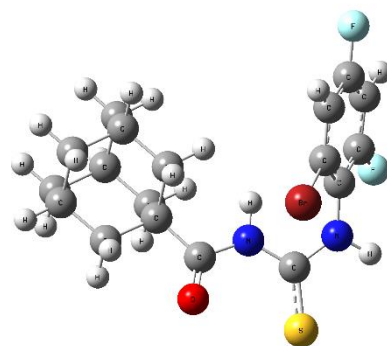
8h



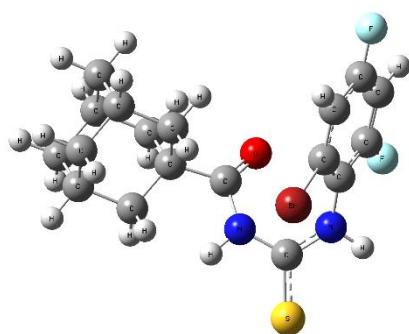
8i



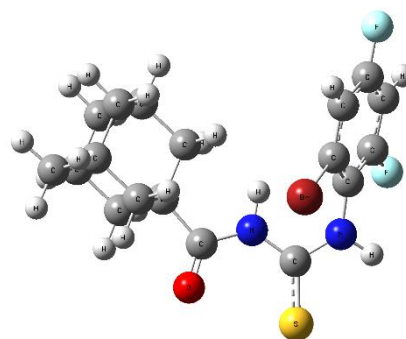
9a



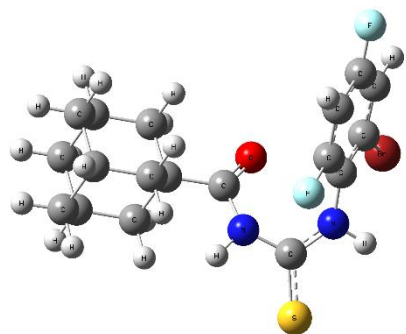
9b



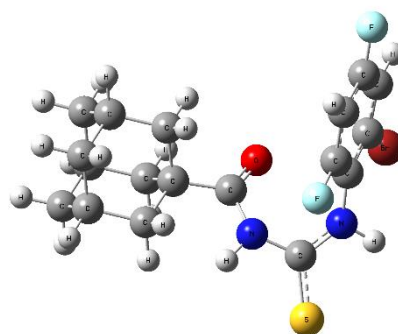
9c



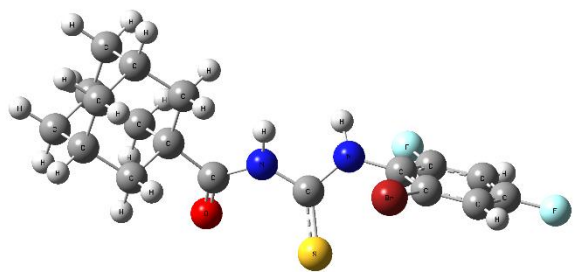
9d



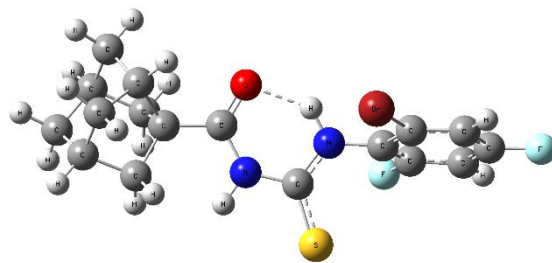
9e



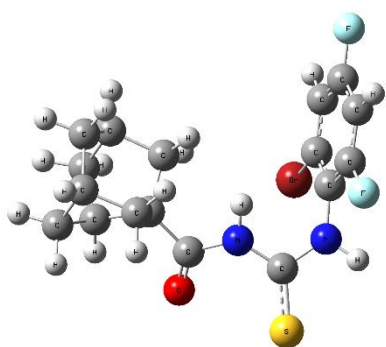
9f



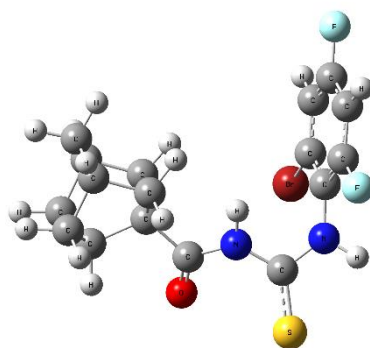
9g



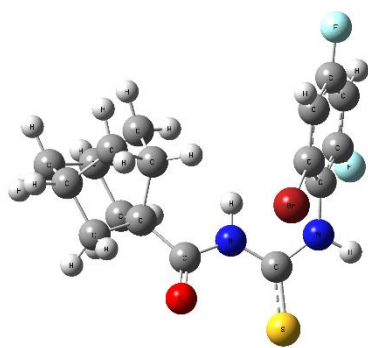
10a



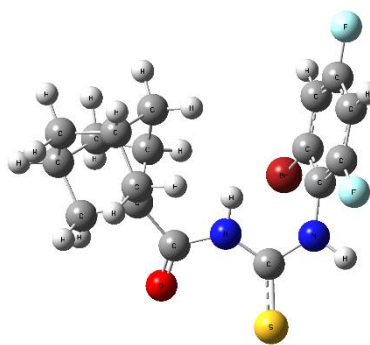
10b



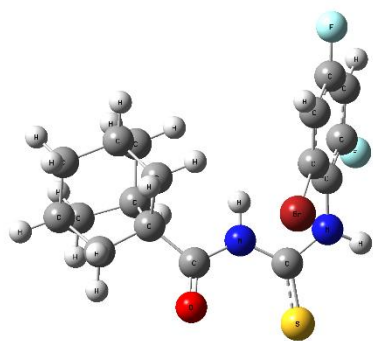
10c



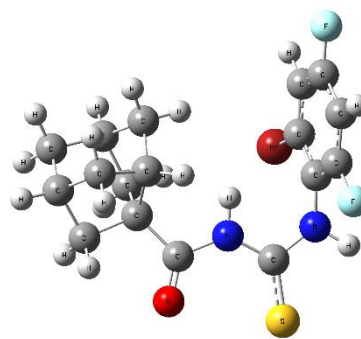
10d



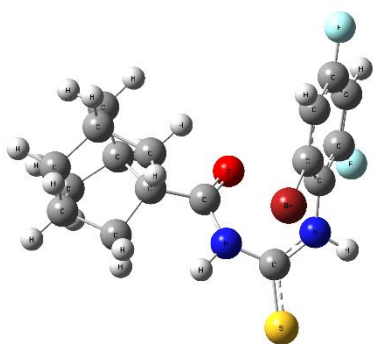
10e



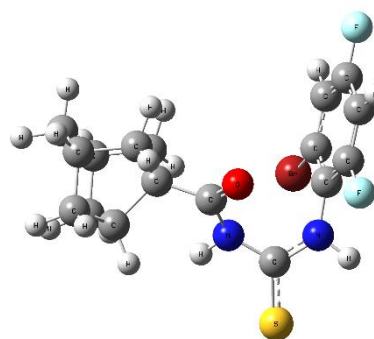
10f



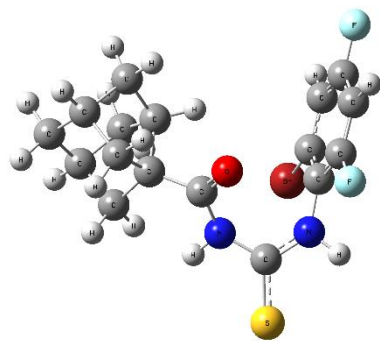
10g



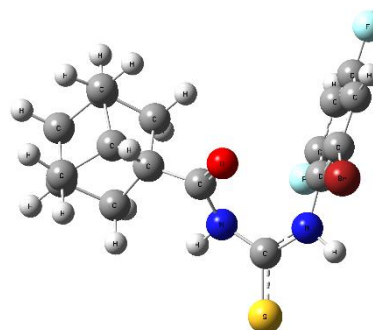
10h



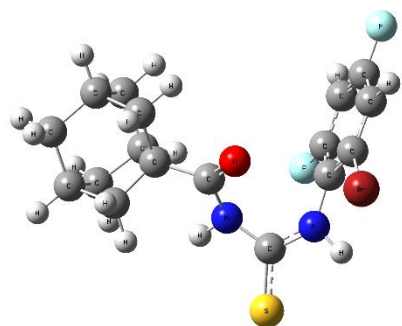
10i



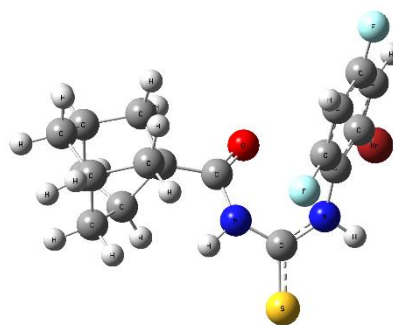
10j



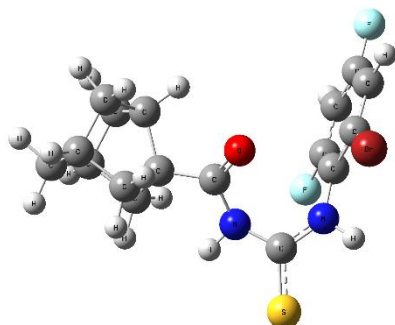
10k



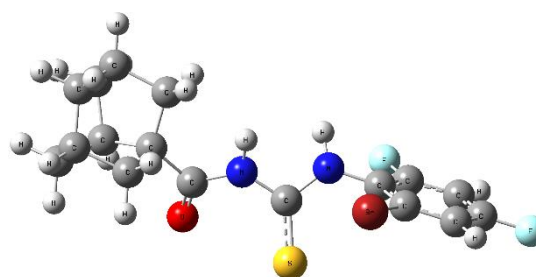
10l



10m



10n



10o

Tabla B-1: Información cristalográfica para las tioureas 5-10.

Compuesto	5	6	7	9	10
Fórmula	C ₁₈ H ₁₉ F ₃ N ₂ O S	C ₁₈ H ₁₉ F ₃ N ₂ O S	C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₂ O S	C ₁₈ H ₁₉ Br F ₂ N ₂ O S	C ₁₇ H ₁₇ Br F ₂ N ₂ O S
Peso molecular [g mol ⁻¹]	368,41	368,41	354,38	429,32	415,29
Temperatura [K]	297(2)	297(2)	297(2)	297(2)	297(2)
Longitud de onda λ [Å]	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P -1	P 21/n	P2 ₁ /c	P 2/c	P -1
a [Å]	6,6576(4)	7,3599(3)	14,7297(13)	14,0977(5)	7,0221(4)
b [Å]	9,7288(7)	22,8719(10)	10,4149(10)	6,9463(3)	11,3675(7)
c [Å]	13,8143(11)	10,2027(4)	11,2506(10)	18,0077(10)	11,6582(8)
α [°]	90,372(6)	90	90	90	76,509(6)
β [°]	92,344(6)	94,078(4)	109,07(1)	91,963(4)	75,304(5)
γ [°]	107,065(6)	90	90	90	75,715(5)
Volumen [Å ³]	854,49(11)	1713,12(12)	1631,2(3)	1762,40(14)	857,74(10)
Z, Densidad (calculada) [g cm ⁻³]	2, 1,432	4, 1,428	4, 1,443	4, 1,618	2, 1,608
Coefficiente de absorción μ [mm ⁻¹]	0,229	0,228	0,236	2,480	2,545
F (000)	384	768	736	872	420
Rango - θ [°]	2,952 a 28,900°	3,298 a 29,043	2,926 a 29,044	3,144 a 28,874	3,225 a 28,808
Rangos de Índices	-8<=h<=8	-9<=h<=9	-19<=h<=19	-17<=h<=18	-9<=h<=9
	-12<=k<=11	-15<=k<=29	-13<=k<=13	-7<=k<=9	-15<=k<=15
	-18<=l<=16	-13<=l<=13	-14<=l<=14	-24<=l<=19	-15<=l<=14
Reflexiones colectadas/independientes/ R _{int}	6424/3659/0.0373	7651/3705/0.0283	4903/4903/0,0341	9186/ 3930/0.0400	6948/3688/0,0293
Completitud a θ _{máx}	99,8 % a 25,242°	99,8 % a 25,242°	99,9 % a 25,242°	99,8 % a 25,242°	99,7 % a 25,242°
Datos/Restricciones/Parámetros	3659 / 0 / 226	3705 / 0 / 302	4903 / 0 / 278	3930 / 0 / 302	3688 / 55 / 217
Bondad de ajuste (F ²)	1,014	1,028	0,818	1,028	1,035
Índices R ₁ ^{a, b}	0,0634 (0,1178)	0,0440 (0,0709)	0,0403 (0,0905)	0,0500 (0,0942)	0,0665 (0,1046)
Índices wR ₂ ^{b, c}	0,1531 (0,1968)	0,0986 (0,1163)	0,0772 (0,0849)	0,0980 (0,1169)	0,1634 (0,1909)
Mayor diferencia pico/hueco [e Å ⁻³]	0,299 y -0,307	0,188 y -0,218	0,230 y -0,214	0,721 y -0,909	1,015 y -0,538

^a $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$. ^b Los valores entre paréntesis corresponden a reflexiones con $I > 2\sigma(I)$. ^c $wR_2 = [\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2 / \sum w(|F_o|^2)^2]^{1/2}$.

APÉNDICE C.

DISELENIURO

A.C1. Síntesis, estudios espectroscópicos y moleculares de *N,N'*-(diselenediilbis((difenilamino)metanililiden))dibenzamida (15)

En un intento por obtener selenoureas de acilo, se llevó a cabo la reacción entre difenilamina en combinación con el isoselenocianato de benzoilo en ausencia de solvente (Figura AC1), siguiendo la metodología mencionada en el Capítulo de materiales y métodos.

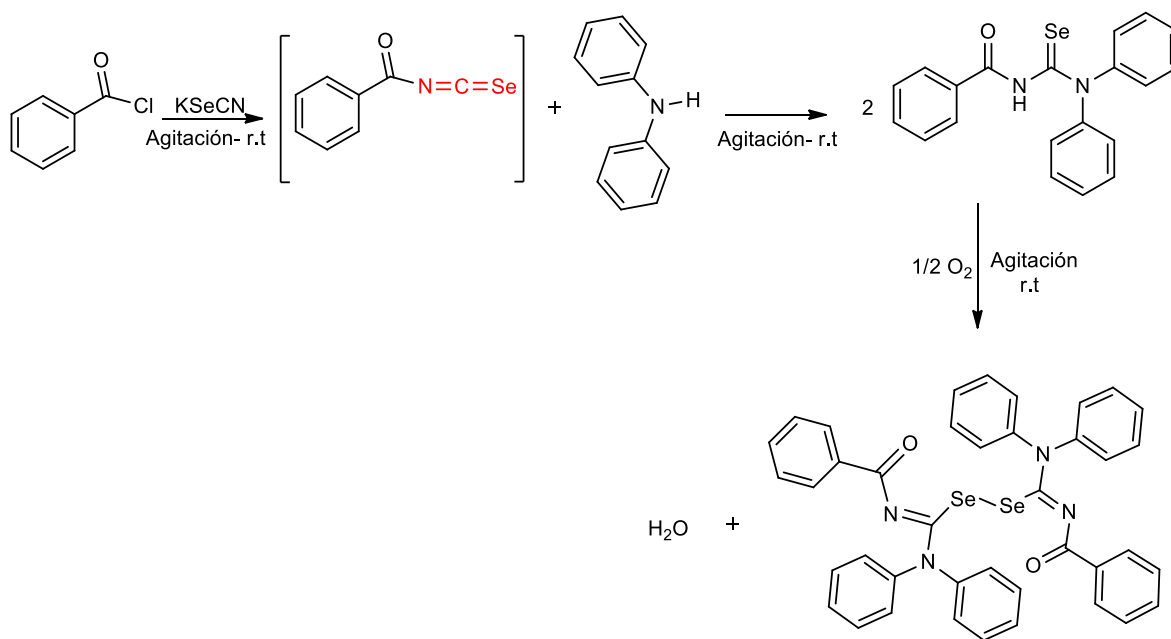


Figura AC1. Esquema propuesto para la obtención del diseleniuro *N,N'*-(diselenediilbis((difenilamino)metanililiden))dibenzamida.

En este tipo de reacciones, dependiendo de la naturaleza de la amina se pueden formar exclusivamente productos de adición (selenoureas) o mezcla de productos de adición o sustitución, cuando la sustitución está acompañada de la liberación de selenocianato, se produce una reacción competitiva cuando una amina reacciona con isoselenocianato [1, 2]. Teniendo en cuenta lo reportado por Mohr y colaboradores [1], la formación del diseleniuro ocurre a través del acoplamiento oxidativo de la selenourea y el tautómero selenol como se muestra en el esquema de la Figura AC2. A continuación, se muestran los resultados obtenidos, que permitieron determinar la identidad del compuesto y conocer sus propiedades espectroscópicas y estructurales, mediante las

técnicas espectroscópicas de FTIR, FT-Raman, RMN ^1H y ^{13}C y difracción de rayos X de monocristal (DRX).

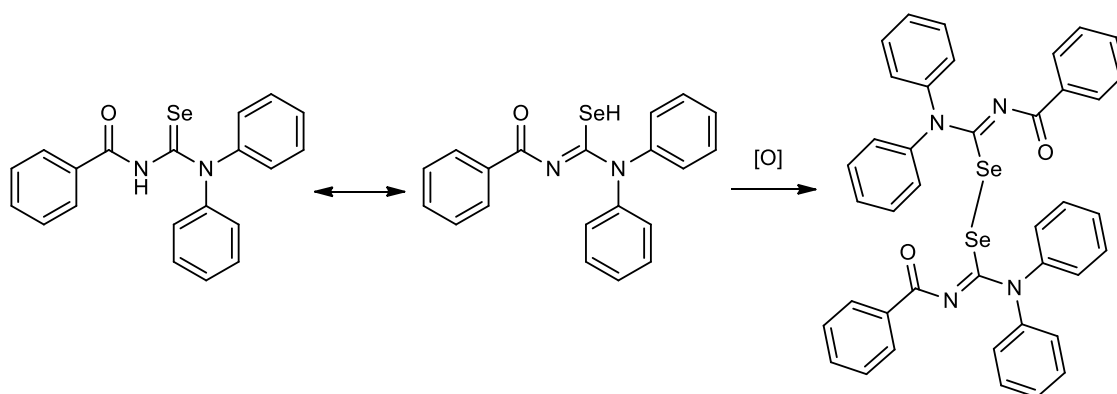


Figura AC2. Obtención del diseleniuro por medio del acoplamiento oxidativo entre los dos posibles tautómeros planteados, selenourea y selenol.

5.6.1. Análisis de espectroscopia vibracional FTIR y Raman del compuesto N,N'-**(diselenediilbis((difenilamino)metanililiden))dibenzamida.**

Los espectros vibracionales del compuesto del título fueron medidos en estado sólido y se muestran en la Figura AC3 y en la Tabla AC1 los modos vibracionales más importantes. En este caso particular, el espectro Raman fue obtenido utilizando un espectrómetro FT-Raman en la Universidad de Lille – Francia.

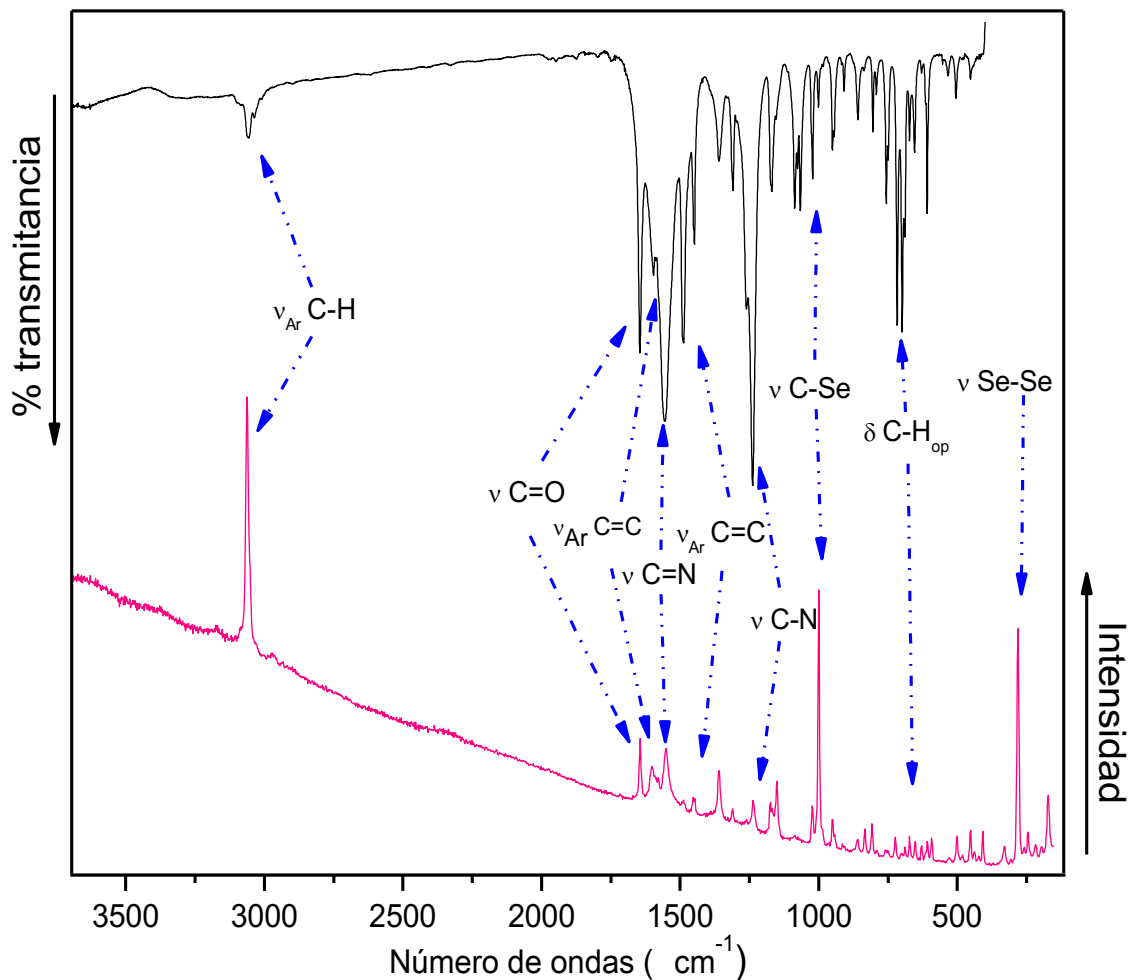


Figura AC3. Espectros vibracionales del compuesto N'N'-(diselenadiilbis((difenilamino) (metilen)dibenzamida).

Tabla AC1. Modos vibracionales (cm^{-1}) asociados a los estiramientos característicos de la molécula N'N'-(diselenadiilbis((difenilamino) (metilen)dibenzamida).

Modo	Experimental	
	FTIT	FT-Raman
$\nu_{\text{Ar}}\text{C-H}$	3059 _d	3059 _f
$\nu \text{C=O}$	1656 _m	1656 _d
$\nu \text{C=N}$	1551 _f	1551 _d
$\nu \text{C-Se}$	999	999
$\nu \text{Se-Se}$		280

El análisis de los espectros vibracionales se ha enfocado en aquellas bandas características de los grupos funcionales más relevantes presentes en la molécula.

En los espectros FTIR se observa una señal de intensidad media asignada a los modos vibracionales ν C-H aromáticas a 3059 cm^{-1} con su contraparte en FT-Raman como una señal intensa a la misma frecuencia. A 1656 cm^{-1} se observa tanto en FTIR como en FT-Raman la banda asignada al modo de vibración ν C=O que aparece como una banda de intensidad media en IR y en FT-Raman aparece como una banda de intensidad media. La banda asignada al modo vibracional ν (C=N) aparece a 1551 cm^{-1} y su contraparte en FT-Raman a igual frecuencia. El modo vibracional del enlace ν C-N aparece como una banda muy intensa y angosta a 1236 cm^{-1} , mientras en FT-Raman aparece como una banda de intensidad baja a igual frecuencia. Una absorción encontrada a 999 cm^{-1} en el espectro infrarrojo puede asignarse al modo de vibración del enlace C-Se, con una contraparte de fuerte intensidad en el espectro FT-Raman a 999 cm^{-1} . Por último, los modos de deformaciones fuera del plano de los anillos aromáticos aparecen como bandas en la zona de 754 a 687 y en FT-Raman a 722 y 669 cm^{-1} y el modo vibracional muy importante característico de esta molécula es el estiramiento del enlace diseleniuro, ν Se-Se, encontrado como una banda muy intensa a 280 cm^{-1} en el espectro Raman, esta asignación está en concordancia con la asignaciones hechas por Gómez et, al.[3].

Análisis de los espectros de RMN (^1H y ^{13}C) del compuesto N',N' - (disilenadiilbis((difenilamino)metilen)dibenzamida.

A continuación, se presenta un análisis detallado de las señales presentes en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto diseleniuro obtenido.

En espectro de RMN ^1H (500 MHz, Cloroformo- d_1) se observan a campos altos las cinco señales multipletes para los hidrógenos aromáticos. El primer multiplete a δ 7,88 – 1,81 ppm que integra para 4H asignados a los H_a , el segundo multiplete a δ 7,43-7,38 ppm que integra para 2H asignados a los H_c , la señal asignada a los H_b , la cual se encuentra perturbada con la señal propia del solvente que integra para 4H correspondiente al tercer multiplete, el cuarto multiplete integra para 12H asignada a los $\text{H}_{e/\acute{e}}$ y $\text{H}_{f/f'}$ y el quinto integra para 8H asignada a los $\text{H}_{d/d'}$, señales que aparecen a δ 7,24-7,18 y 7,17-7,14 ppm respectivamente. Estos dos últimos multipletes han sido asignados a los hidrógenos del grupo difenilo, en la Figura AC4 se presenta el espectro de RMN ^1H con las respectivas asignaciones.

Las señales del espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, Cloroformo- d) que aparecen a δ 172,96 y 157,53 ppm se han asignado a los carbonos de los grupos $\text{C}_6\text{-Se}$ y $\text{C}_5\text{=O}$. El resto de las resonancias

corresponden a los átomos de carbono de los anillos fenólicos y pueden ser asignados de la siguiente manera para las señales a desplazamientos de δ 144,05, 135,93, 132,02, 129,70, 129,37, 128,08, 127,95, 127,63 ppm para los C₄, C₁, C₇, C₂, C_{8,9}, C₃, C_{8,9} y C₁₀ respectivamente, el espectro junto con las asignaciones de los carbonos a cada señal se muestra en la Figura AC5.

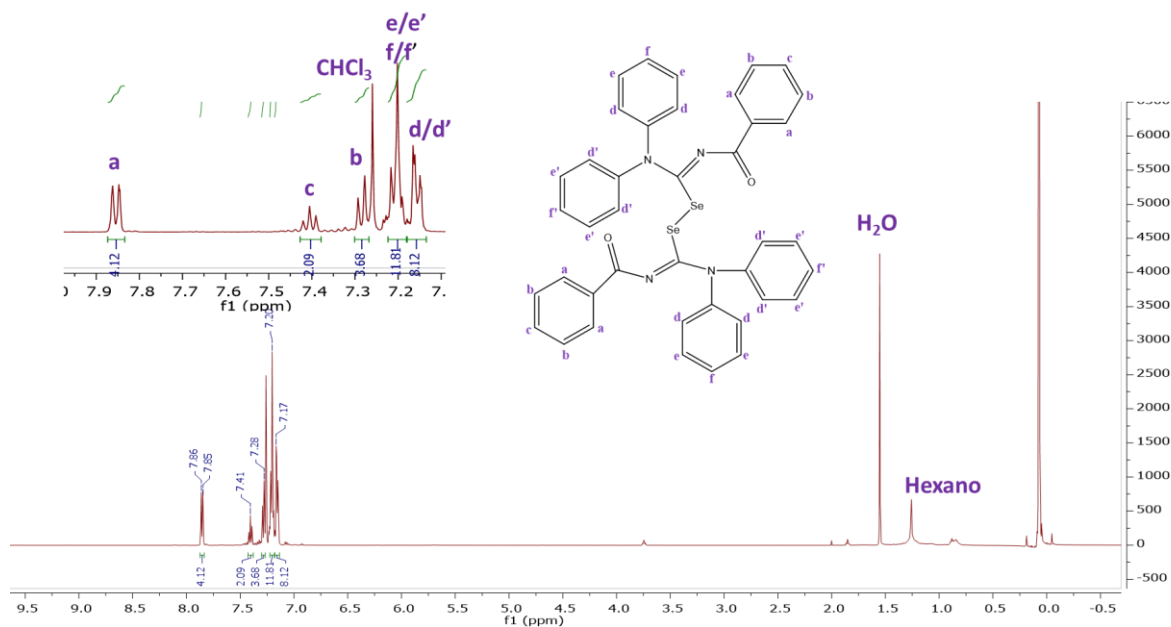


Figura AC4. Espectro de RMN ¹H del compuesto diseleniuro con sus respectivas asignaciones.

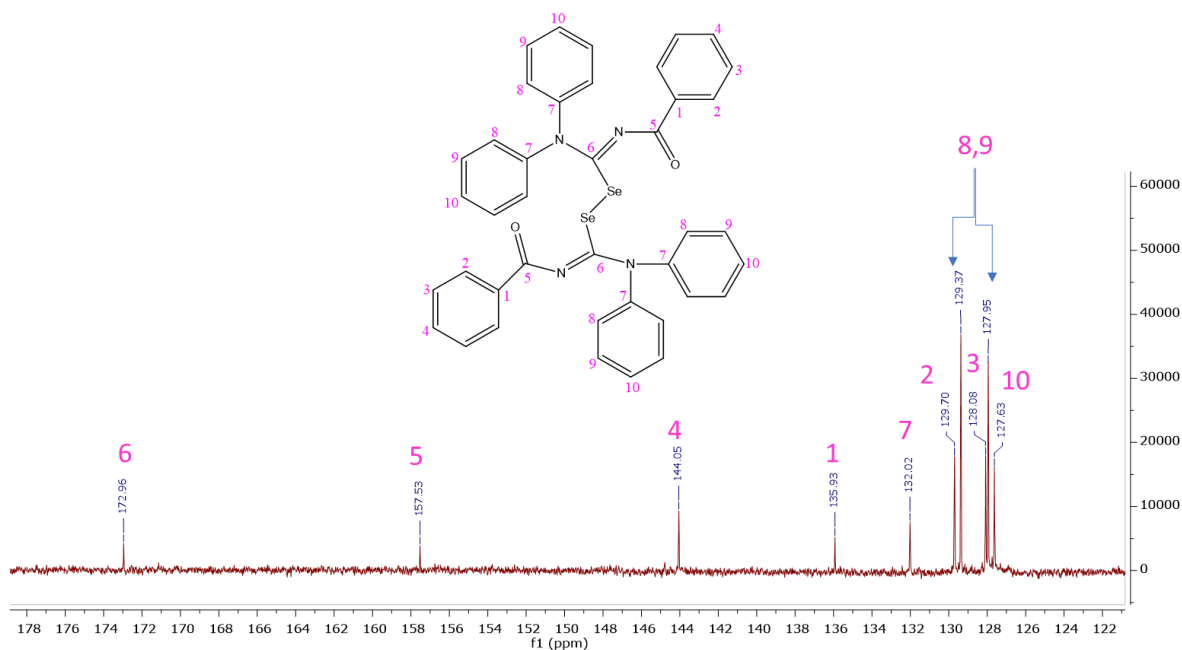


Figura AC5. Espectro de RMN ¹³C del compuesto diseleniuro con sus respectivas asignaciones.

Análisis de la estructura cristalina determinada por difracción de rayos X (DRX) de monocristal del diseleniuro.

El compuesto diselénico, $C_{40}H_{30}N_4O_2Se_2$, cristaliza en el sistema monoclinico, según el grupo espacial $C 2/c (15)$, con seis (6) unidades por celda unidad. Los parámetros de celda unidad son: $a= 17,8065(4)$, $b= 10,5033(4)$, $c= 18,6329(6)$ Å, $\alpha= \gamma= 90^\circ$ y $\beta= 100,260(2)^\circ$ y el volumen de la celda unidad es $3429,13(19)\text{Å}^3$. Las seis unidades se ubican en zigzag en la celda unidad formando dos filas formadas por 3 unidades cada una y ubicadas diametralmente la una a la otra, las dos moléculas ubicadas en el centro de la celda forman un dímero como se puede apreciar en la Figura AC6 y en la Figura AC7 está la estructura cristalina con el etiquetado de átomos.

La conformación adoptada alrededor de los grupos tipo ureas unidos al enlace diseleniuro es tal que la molécula adquiere una forma de "U" con los grupos C=O y C-Se orientados mutuamente en una posición cis. En el diseleniuro las dos partes químicamente equivalentes se unen a través del enlace Se-Se y los grupos carbonilo, bencilo y difenilo están ubicados diametralmente opuestos a su homólogo, es decir, la estructura cristalina del diseleniuro adopta una conformación de libro abierto con los grupos carbonilo en la misma dirección, pero diametralmente opuestos. La estructura es altamente simétrica, con un eje de simetría C_2 en medio del enlace Se-Se y un centro de inversión.

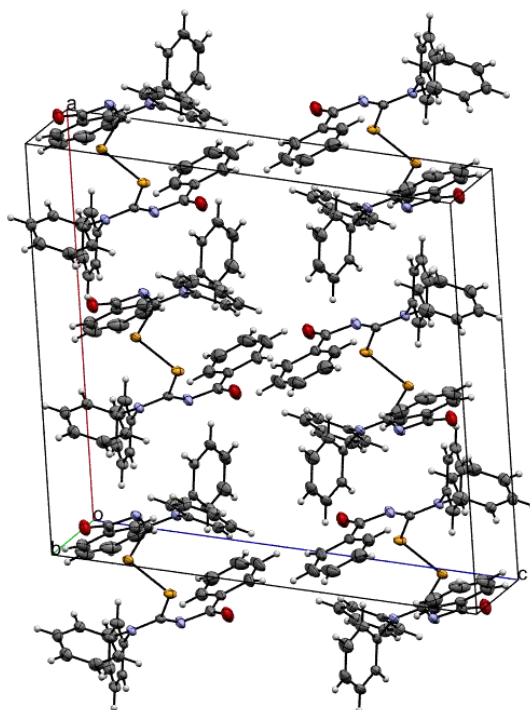


Figura AC6. Celda unidad del compuesto $N'N'$ -(diselenadiilbis((difenilamino)metileno))dibenzamida.

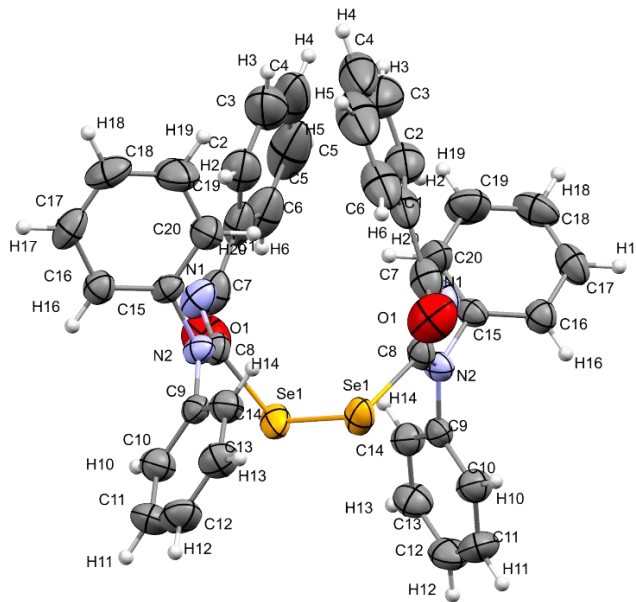


Figura AC7. Estructura cristalina del compuesto N'-N'-(diselenadiilbis((difenilamino) (metileno)dibenzamida con el etiquetado de sus átomos.

La conformación molecular adoptada por los anillos aromáticos favorece la ocurrencia de interacciones intramoleculares, entre las que se reconocen hasta 8 interacciones $\pi \cdots H$, que, por motivos de simetría, corresponden a cuatro interacciones independientes del tipo $Cg \cdots H$ de 3,566, 3,106, 3,694 Å y 3,741 Å. Finalmente, se reconocen otras dos interacciones entre un centroide y un átomo de Se, $Cg3 \cdots Se$ y $Cg4 \cdots Se$ con una distancia de 4,075 Å, estas interacciones se pueden apreciar en la Figura AC8.

La estructura también presenta algunas interacciones intermoleculares, se reconocen dos contactos $\pi \cdots H$, $Cg1 \cdots H13$ (3,192Å) y $Cg2 \cdots H13$ (3,192Å) y una interacción $C-H \cdots O$ (2,730Å). La estructura cristalina presenta un dímero centrosimétrico formado por dos contactos iguales del tipo $C=O \cdots H$ (2,464Å) formando un motivo $R_2^2(10)$ (Figura AC9), esta interacción forma un sintón a lo largo de la red cristalina formando cadenas verticales como se puede apreciar en la Figura AC10. los datos de los parámetros geométricos de las interacciones se encuentran en la Tabla AC2 y en la Tabla AC3 se presentan los parámetros geométricos más relevantes.

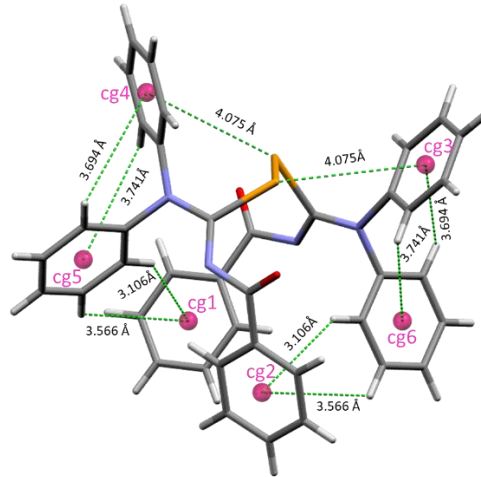


Figura AC8. Estructura cristalina 15 con los contactos intramoleculares tipo $\pi\cdots\text{H}$.

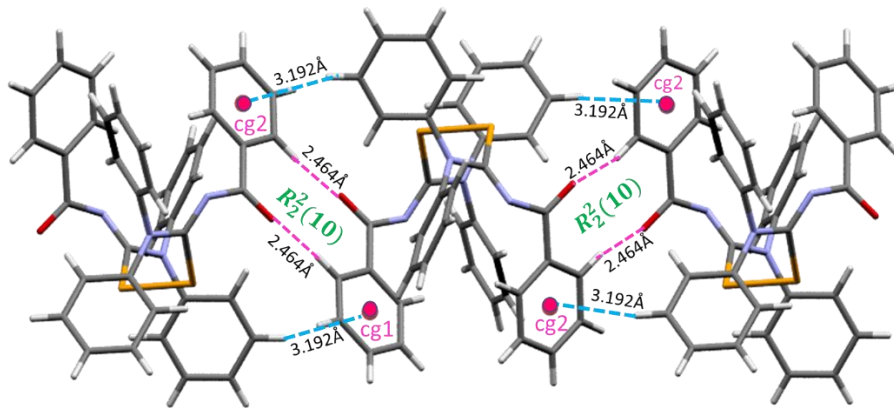


Figura AC9. Imagen de los contactos intermoleculares presentes en la estructura cristalina 15, En magenta los contactos $\text{C}\cdots\text{H}$, en azul los contactos $\pi\cdots\text{H}$ y en verde el motivo $R_2^2(10)$.

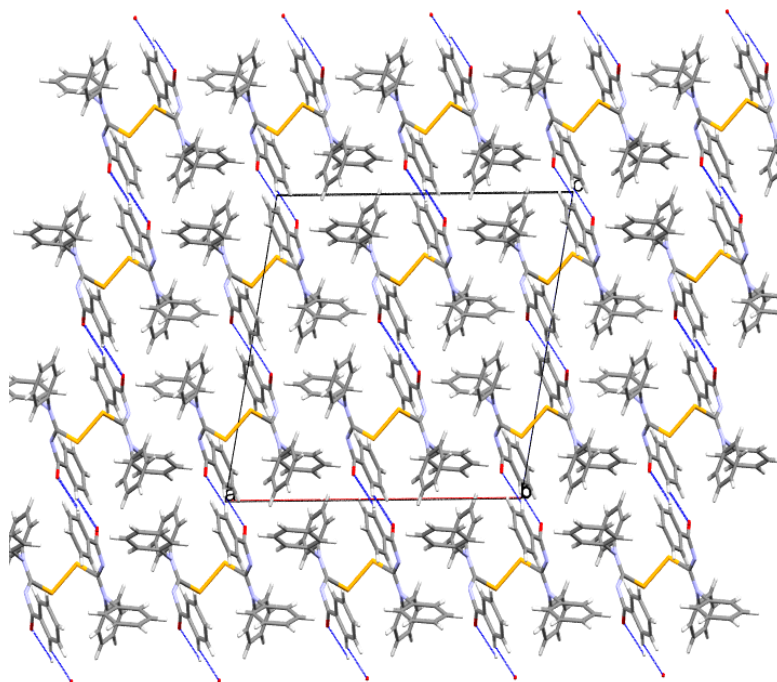


Figura AC10. Crecimiento de la red cristalina del diseleniuro, unidos a través del contacto C=O...H en azul.

Tabla AC2. Geometría de los enlaces de hidrógeno e interacción $\pi\cdots H$ stacking para el diseleniuro N'N'-(diselenadiilbis((difenilamino) (metilen)dibenzamida).

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (D-H...A)
Diseleniuro	Cg1...H20 ⁱ	NA	NA	3,106	NA
	Cg1...H19 ⁱⁱ	NA	NA	3,566	NA
	Cg4...H16 ⁱⁱⁱ	NA	NA	3,694	NA
	Cg5...H14 ^{iv}	NA	NA	3,741	NA
	Cg4...Se ^v	NA	NA	4,075	NA
	Cg3...Se ^{vi}	NA	NA	4,075	NA
	C6-H6...O1 ^{vii}	0,929	2,464	3,292(4)	148,5
	Cg1...H13 ^{viii}	NA	NA	3,192	NA
	Cg2...H13 ^{ix}	NA	NA	3,192	NA

Códigos de simetría para la tiourea 6: (i)1-x,y,1/2-z; (ii)1-x,y,1/2-z; (iii)1-x,y,1/2-z; (iv)1-x,y,1/2-z; (v)x,y,z; (vi)1-x,y,1/2-z; (vii)1-x,1-y,z; (viii)x,1-y,-1/2+z; (ix)1-x,y,1/2-z.

Tabla AC3. Parámetros Geométricos de la estructura cristalina alrededor del fragmento diseleniuro del compuesto N'N'-(diselenadiilbis((difenilamino) (metilen)dibenzamida

Compuesto	Parámetro	Experimental	Calculado
N'N'- (diselenadiilbis((difenilamino) (metilen)dibenzamida 15	C1-C7	1,480(4)	
	C7-O1	1,214(4)	
	C7-N1	1,385(3)	
	N1-C8	1,267(3)	
	C8-N2	1,359(2)	
	N2-C15	1,445(3)	
	N2-C9	1,441(3)	
	C8-Se1	1,966(2)	
	Se1-Se1	2,316(6)	
	C9-N2-C8	126(2)	
	N2-C8-N1	119,5(2)	
	C8-N1-C7	124,2(2)	
	O1-C7-N1	122,7(2)	
	C8-Se1-Se1	97,97(6)	
	Se1-C8-N1	121,6(2)	
	C8-Se1-Se1-C8	-93,16(9)	
	Se1-Se1-C8-N1	125,8(2)	
C8-N1-C7-O1	47,8(4)		
Se1-C8-N2-C9	-25,7(3)		

Se puede concluir que en los espectros vibracionales, una de las señales más importantes es la correspondiente a la vibración característica del estiramiento del enlace Se-Se, que aparece en el espectro Raman a 280 cm^{-1} , como una señal de intensidad fuerte y con un pequeño corrimiento hacia al rojo comparado con otros reportes (324 cm^{-1}) [3], este corrimiento podría ser atribuido a la interacción entre los átomos de Se y los centroides de los anillos del grupo difenilico. Otro aspecto importante en la estructura cristalina es la configuración "U" adopta, en una configuración tal que los grupos C=O y C-Se se orientan en dirección paralela, la cual concuerda con la encontrada para compuestos de las tioureas/selenoureas 1-(acilo)-3-(di-sustituidas) [4].

Por otro lado, en la estructura cristalina los anillos aromáticos interactúan entre sí a través de contactos $\pi\cdots\text{H}$ y se observan dos interacciones $\pi\cdots\text{Se}$. La distancia del enlace Se-Se de $2,316(6)\text{ \AA}$ está en concordancia con la distancia reportada para este tipo de enlace ($2,303 - 2,383\text{ \AA}$)[1]. El ángulo diedro presente en la estructura es de $-93,16(9)^\circ$ estos parámetros son cercanos a los reportados para estructuras típicas de "libro abierto" [5].

El empaquetamiento del cristal está dominado por la interacción del enlace hidrogeno presente entre $C=O\cdots H$, que forman un motivo $R_2^2(10)$, formando dímeros centrosimétricos que se extienden en la red cristalina.

REFERENCIAS

1. Ben Dahman Andaloussi, M. and F. Mohr, *The chemistry of trityl isoselenocyanate revisited: A preparative and structural investigation*. Journal of Organometallic Chemistry, 2010. **695**(9): p. 1276-1280.
2. Hua, G., et al., *Novel heterocyclic selenazadiphospholaminediselenides, zwitterionic carbamidoyl(phenyl)-phosphinodiselenoic acids and selenoureas derived from cyanamides*. Tetrahedron, 2009. **65**(31): p. 6074-6082.
3. Gómez Castaño, J., et al., *Vibrational spectra, conformational properties and argon matrix photochemistry of diacetyl diselenide, CH₃C(O)Se₂C(O)CH₃*. Journal of Physical Organic Chemistry, 2016. **29**: p. 636.
4. Saeed, A., U. Flörke, and M.F. Erben, *A review on the chemistry, coordination, structure and biological properties of 1-(acyl/aroyl)-3-(substituted) thioureas*. Journal of Sulfur Chemistry, 2014. **35**(3): p. 318-355.
5. Kaur, D., P. Sharma, and P.V. Bharatam, *A comparative study on the nature and strength of O–O, S–S, and Se–Se bond*. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 2007. **810**(1): p. 31-37.