UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Facultad de Ciencias Exactas

Departamento de Química

“2-Trifluorometilcromonas y derivados: síntesis, estudio
estructural y reactividad”

Leonor Patricia Avendaño Jiménez

Dirección

Prof. Dres. Sonia E. Ulic y Jorge L. Jios

La Plata, Argentina

2015

Este trabajo de tesis fue realizado en el Centro de Química Inorgánica, CEQUINOR, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, bajo la dirección de los Profesores Dr. Sonia Elizabeth Ulic y Dr. Jorge Luis Jios. Constituye la Tesis Doctoral que elevo a consideración de las autoridades correspondientes para optar al título de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas, Orientación en Química.

AGRADECIMIENTOS

- *A mis directores: **Prof. Dra. Sonia E. Ulic** y **Prof. Dr. Jorge L. Jios**.*
- *Prof. Dr. Oscar Piro y Prof. Dr. Gustavo Echeverría.*
- *Prof. Dr. Jorge Güida.*
- *Laboratorio de Estudios de Compuestos Orgánicos – LADECOR.*
- *Instituto de Química del NorOeste Argentino – INQUINOA.*
- *Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas – CONICET.*
- *Facultad de Ciencias Exactas – Universidad Nacional de La Plata UNLP.*
- *Centro de Química Inorgánica “Dr. Pedro J. Aymonino” – CEQUINOR: Investigadores, Becarios, Personal de Apoyo y Administrativo.*
- *Unidad PLAPIMU – LASEISIC (UNLP – CIC).*
- *Departamento de Ciencias Básicas – Universidad Nacional de Luján UNLu.*
- *Familiares y Amigos.*

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCION	1
2. METODOS EXPERIMENTALES, TECNICAS Y EQUIPOS	13
2.1 SISTEMA DE VACIO	13
2.2 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO POR TRANSFORMADAS DE FOURIER (FTIR)	16
2.3 ESPECTROSCOPIA RAMAN	17
2.4 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)	17
2.5 ESPECTROSCOPIA UV – VISIBLE	18
2.6 ESPECTROMETRIA DE MASAS	18
2.7 PUNTO DE FUSION	18
2.8 CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA	18
2.9 OBTENCION DE CRISTALES PARA DIFRACCION DE RAYOS X	19
2.10 DIFRACCION DE RAYOS X	19
2.11 METODOS COMPUTACIONALES	20
2.12 REFERENCIAS	22
3. TRIFLUOROMETILCROMONAS	25
3.1 CROMONAS Y SUS COMPUESTOS DERIVADOS	25
3.1.1 Propiedades químicas y físicas	26
3.1.2 Importancia biológica y medicinal de las cromonas	27
3.2 2-TRIFLUOMETIL-1-BENZOPIRAN-4-ONA	29
3.2.1 Síntesis de 2-trifluometilcromona	29
3.2.2 Purificación de 2-trifluorometilcromona	31
3.2.3 Análisis espectroscópico de 2-trifluorometilcromona	31
3.3 6-NITRO-2-TRIFLUOROMETILCROMONA	32
3.3.1 Síntesis de 6-nitro-2-trifluorometilcromona	32
3.3.2 Cálculos teóricos	33
3.3.3 Espectroscopia vibracional IR y Raman	34
3.3.4 Espectroscopia UV-visible	37
3.3.5 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	40
3.3.5.1 Espectro RMN de ^1H	41
3.3.5.2 Espectro RMN de ^{13}C	41
3.3.5.3 Espectro RMN de ^{19}F	42

3.3.5.4 Comparación entre los resultados experimentales y los cálculos teóricos de los desplazamientos químicos de RMN para 6-nitro-2-trifluorometilcromona	43
3.3.6 Espectrometría de masas	44
3.3.7 Difracción de rayos X	45
3.4 6-AMINO-2-TRIFLUOROMETILCROMONA	48
3.4.1 Síntesis de 6-amino-2-trifluorometilcromona	48
3.4.2 Cálculos teóricos	48
3.4.3 Espectroscopia vibracional IR y Raman	50
3.4.4 Espectroscopia UV-Visible	53
3.4.5 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	56
3.4.5.1 Espectro RMN de ^1H	56
3.4.5.2 Espectro RMN de ^{13}C	57
3.4.5.3 Espectro RMN de ^{19}F	58
3.4.5.4 Comparación entre los resultados experimentales y teóricos de los desplazamientos químicos de RMN en 6-amino-2-trifluorometilcromona	58
3.4.6 Espectrometría de masas	60
3.4.7 Difracción de rayos X	61
3.5 CONCLUSIONES	64
3.6 REFERENCIAS	65
4. AMINOENONAS Y BENZODIAZEPINA	73
Aminoenonas	73
Benzodiazepinas	74
4.1 SINTESIS	76
4.2 CÁLCULOS TEÓRICOS	78
4.3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL INFRARROJO Y RAMAN	89
4.4 ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE	96
4.5 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)	107
4.5.1 Espectros RMN de ^1H	108
4.5.2 Espectros RMN de ^{13}C	111
4.5.3 Espectros RMN de ^{19}F	112
4.5.4 Comparación entre los resultados experimentales y los cálculos teóricos de los desplazamientos químicos de RMN para I, II, III y IV	114
4.5.5 Análisis estructural del compuesto IV	118

4.6 ESPECTROMETRIA DE MASAS	121
4.7 DIFRACCION DE RAYOS X	128
4.8 CONCLUSIONES	132
4.8 REFERENCIAS	133
5. TRIFLUOROMETILCROMONAS CARBOXAMIDO Y DIHIDROTIAZOILAMINO SUSTITUIDAS	139
Carboxamidas	140
Tiazoles y Dihidrotiazoles	140
5.1 SINTESIS	141
5.2 CALCULOS TEORICOS	143
5.3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL INFRARROJO Y RAMAN	149
5.4 ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE	155
5.5 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)	164
5.5.1 Espectro RMN de ^1H	165
5.6 ESPECTROMETRIA DE MASAS	167
5.7 DIFRACCION DE RAYOS X	173
5.8 CONCLUSIONES	177
5.9 REFERENCIAS	178
6. UREIDOS	181
6.1 SINTESIS	182
6.2 CALCULOS TEORICOS	184
6.3 ESPECTROSCOPIA IR Y RAMAN	194
6.4 ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE	200
6.5 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)	210
6.5.1 Espectro RMN de ^1H	211
6.6 ESPECTROMETRIA DE MASAS	213
6.7 DIFRACCION DE RAYOS X	218
6.8 CONCLUSIONES	223
6.8 REFERENCIAS	224
ANEXOS	227
A1. Análisis vibracional IR y Raman	227
A2. Datos cristalográficos de los compuestos sintetizados	251
A3. Síntesis de los reactivos (iso e isotiocianatos)	285
PRODUCCION CIENTIFICA	289

1. INTRODUCCION

El propósito de este plan de investigación surge como parte de un proyecto más general dedicado a la síntesis, el estudio estructural y espectroscópico de cromonas y flavonas.

El presente trabajo de Tesis Doctoral tiene como objetivo general la preparación y el análisis de compuestos con potencial actividad biológica. Se eligió un derivado fluorado que contiene el esqueleto de cromona (benzopiran-4-ona)¹ como estructura de partida y, a partir del mismo, se generaron nuevos compuestos con diferente funcionalidad mediante reacciones: a) de sustitución electrofílica aromática; b) de sustitución nucleofílica con aminas alifáticas y aromática y c) de adición a iso(tio)cianatos sencillos. Para cada uno de los compuestos obtenidos se estudiaron, además, sus propiedades fisicoquímicas empleando métodos espectroscópicos (IR, Raman, UV-visible y RMN) y utilizando el complemento de la espectrometría de masas. La técnica de difracción de rayos X en monocristales fue la base para elucidar la geometría molecular en fase sólida y sus interacciones. Por otro lado, se usó la química computacional para determinar las principales conformaciones que pueden estar presentes en fase gaseosa y, a partir de las mismas, calcular los espectros que ayudaron a interpretar los experimentales. Los estudios mencionados tuvieron el propósito de entender mejor el comportamiento estructural de los compuestos analizados, para poder usarlos posteriormente en la construcción de moléculas de mayor tamaño molecular.

A partir de la unidad de 2-trifluorometilbenzopiran-4-ona se buscó, como estrategia general de síntesis, incrementar la reactividad del esqueleto heterocíclico hacia nucleófilos, mediante la introducción en el anillo aromático de un grupo $-\text{NO}_2$. A partir de esta cromona nitro sustituida se obtuvo la primer serie de compuestos, las β -aminoenonas, por reacción con aminas primarias alifáticas² y una benzodiazepina, por adición de orto-diaminobenceno.

Figura 1.1 Esquema general de los compuestos sintetizados.

Las β -aminoenonas son compuestos que a lo largo del tiempo han generado gran interés, ya que el grupo $\text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ le otorga propiedades físicas y químicas afines tanto a los grupos carbonilo α,β -insaturados como a las enaminas, de gran de aplicación en síntesis orgánica y en química medicinal.³⁻⁵ Además, el grupo funcional enamina ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$) al poseer dos sitios reactivos de alta densidad electrónica (N- y carbono β) y que pueden reaccionar como centros nucleofílicos, tiene la capacidad de actuar como un grupo bidentado, lo que llevó recientemente a estudios experimentales y teóricos.⁶

También se encontró que el reemplazo de $-\text{H}$ por $-\text{NO}_2$ en el anillo aromático torna a las cromonas más reactivas, incluso frente a nucleófilos más débiles como las aminas aromáticas. Esta propiedad permitió la síntesis de benzodiazepinas.² Esos compuestos, en especial las 1,4- y 1,5-benzodiazepinas, han adquirido gran importancia, debido sus amplias propiedades farmacológicas.⁷⁻¹¹

El grupo nitro sobre el anillo de cromona resultó fácilmente reducible a NH_2 .¹² Este nuevo compuesto permitió adicionar, sobre esta función, diversas cadenas alifáticas provenientes de derivados alquílicos de isocianato e isotiocianato.¹³

A partir de 6-amino-2-trifluorometilcromona se obtuvo una segunda serie de nuevos compuestos. Con isotiocianatos se generaron carboxamidas (a partir de isotiocianatos carbonílicos) y un derivado de tiazol (a partir de 2-cloroetilisotiocianato). Tanto las carboxamidas como los derivados de tiazol presentan aplicaciones en el campo médico y bioquímico.¹⁴⁻³⁴

Por otro lado, la reacción de 6-amino-2-trifluorometilcromona con isocianatos produjo la tercera serie de compuestos, los ureidos. Estas estructuras corresponden a un grupo de compuestos que contienen la parte funcional urea ($-\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{N}-$), los cuales pueden estar o no sustituidos en uno o en los dos nitrógenos que la componen.

Tanto la urea como los ureidos se han utilizado, a lo largo de la historia, en la agricultura, en la industria de plásticos y en la industria farmacológica con múltiples aplicaciones.³⁵⁻⁴³

En este trabajo de tesis doctoral se presenta la síntesis, el estudio estructural, espectroscópico y espectrométrico de los siguientes compuestos:

A) Trifluorometilcromonas de partida:

Figura 1.2 Trifluorometilcromonas de partida.

2-trifluorometil-1-benzopiran-4-ona; 6-nitro-2-trifluorometilcromona y 6-amino-2-trifluorometilcromona, de las cuales, la 6-amino-2-trifluorometilcromona es nueva. Cada una de las cromonas se describe por separado, comenzando por el procedimiento de síntesis y continuando con el análisis conformacional por cálculos teóricos para obtener la geometría optimizada de cada molécula. Luego, se realiza el análisis exhaustivo de los espectros vibracionales (IR y Raman), UV-visible y RMN y aprovechando la geometría optimizada previamente, se obtiene los espectros calculados correspondientes. Para cada compuesto se comparan los resultados teóricos con los experimentales y se analiza el grado de ajuste observado entre ellos. Se incluye además los resultados de los espectros de masas. Finalmente, se presentan las conclusiones del capítulo.

B) β -aminoenonas y benzodiazepina:

Figura 1.3 β -aminoenonas y benzodiazepina sintetizadas.

Los compuestos estudiados fueron (Z)-3-(2-hidroxietilamino)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona, **I**; (Z)-3-(feniletilamino)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona **II**; (Z)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-3-(2-metoxietilamino)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona, **III** y 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-4-trifluorometil-3H-1,5-benzodiazepina, **IV**. El compuesto **I** fue descrito previamente por Sosnovskikh y colaboradores,² mientras que los compuestos **II**, **III** y **IV** fueron obtenidos por primera vez en este trabajo. Estos compuestos fueron estudiados a nivel experimental y teórico en los tres estados: sólido, en solución y en fase gaseosa (DFT). Se discute, a través de los cálculos químico cuánticos de los tautómeros y confórmeros, el grado de acuerdo con los resultados espectroscópicos experimentales y de rayos X de los compuestos sintetizados.

C) Trifluorometilcromonas carboxamido- y dihidrotiazoilamino-sustituidas:

Figura 1.4 Trifluorometilcromonas carboxamido- y dihidrotiazoilamino-sustituidas sintetizadas.

Los compuestos 6-(2-cloro-2,2-difluorometilcarboxamida)-2-trifluorometilcromona, **V**; 6-(2,2,2-trifluorometilcarboxamida)-2-trifluorometilcromona, **VI**; 6-(2-metilcarboxamida)-2-trifluorometilcromona, **VII** y 6-(4,5-tiazoilamino)-2-trifluorometilcromona, **VIII**, fueron sintetizados por primera vez en la historia científica por nuestro grupo. Se decidió su estudio debido a que, de manera independiente, esta clase de compuestos han tenido aplicaciones biológicas y medicinales interesantes, pudiendo resultar en nuevas aplicaciones o con potencial mejora de las que ya poseen.

D) Ureidos

Figura 1.5 Ureidos sintetizados.

Los ureidos obtenidos fueron: 1-(2-cloro-2,2-difluoroacetil)-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)urea, **IX**; 1-(2,2,2-trifluoroacetil)-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)urea, **X**; 1-acetil-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)urea, **XI**; y 1-(2-cloroetil)-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)urea, **XII**. Estos cuatro ureidos (compuestos de gran interés para nuestro grupo) fueron estudiados a nivel experimental por técnicas espectroscópicas, espectrométricas y de rayos X y, a nivel teórico, por métodos DFT.

Este trabajo está organizado en 6 capítulos, los cuales incluyen una breve descripción inicial de los aspectos más relevantes encontrados en la literatura, seguido de una descripción de los métodos experimentales, técnicas y equipos utilizados en la síntesis y caracterización de los compuestos (capítulo 2). Posteriormente, se presentan los resultados experimentales y teóricos junto con las conclusiones (capítulos 3 al 6). Finalmente, se presentan los anexos con la información de soporte.

Referencias

1. Henao Castañeda, I. C., Ulic, S. E., Della Védova, C. O., Metzler-Nolte, N., Jios, J. L., One-pot synthesis of 2-trifluoromethylchromones. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1436–1440.
2. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B.I., 2-Polyfluoroalkylchromones: 8.* 2-Trifluoromethyl- and 6-nitro-2-trifluoromethylchromones in reactions with amines. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2001**, 50 (8), 1426-1429.
3. Greenhill, J. V., Enaminones. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 277-294.
4. Gorobets, N. Y., Sedash, Y.V., Shishkina, S.V., Shishkin, O.V., Yermolayev, S.A., Desenko, S.M., Structure of the intermediate in the synthesis of 6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile. ARKIVOC (Gainesville, F., U. S.), Ed. ARKIVOC: 2009; Vol. 23, p Part XIII.
5. Alberola, A., Calvo, L. A., Ortega, A. G., Ruíz, M. C. S., Yustos, P., Regioselective Synthesis of 2(1H)-Pyridinones from b-Aminoenones and Malononitrile. Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9493-9498.
6. Rulev, A. Y., Ushakov, I.A. , Regioselectivity of the protonation of captodative enamines bearing a CF₃ group. *J. Fluorine Chem* **2010**, 131, 53-58.
7. Mondragon, M., Echevarría, A., Díez-Aja, C., Madrazo, M.A., *Benzodiazepinas. En Salazar, M., Peralta, C., Pastor, F.J. Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicación química*. 2da. Edición ed.; Médica Panamericana: Madrid., 2009; p 378-391.
8. Fruscella, P., Sottocorno, M., Di Braccio, M., Diomedea, L., Piccardi, N., Cagnotto, A., Grossi, G., Romano, M., Mennini T., Roma, G., 1,5-Benzodiazepine tricyclic derivatives exerting anti-inflammatory effects in mice by inhibiting interleukin-6 and prostaglandin E₂ production. *Pharm. Res.* **2001**, 43 (5), 445-451.
9. Braccio, M. D., Roma, G., Grossi, G.C., Ghia, M., Mereto, E., 1,5-Benzodiazepines VIII. Novel 4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepine derivatives with analgesic or anti-inflammatory activity. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 681-687.
10. Roma, G., Grossi, G.C., Braccio, M.D., Ghia, M., Mattioli, F., 1,5-Benzodiazepines IX. A new route to substituted 4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepin-5-amines with analgesic and/or anti-inflammatory activities. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 489-496.
11. Grossi, G. C., Braccio, M. D., Roma, G., Ghia, M., Brambilla, G., 1,5-Benzodiazepines XI. 5-(Dialkylamino) or 5-(alkylthio) substituted 8-chloro-6-phenyl-6H-

[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepines with anticonvulsant activity. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, 28, 577-584.

12. Merlic, C. A., Motamed, S., Quinn, B., Structure Determination and Synthesis of fluoro Nissl Green: An RNA - Binding Fluorochrome. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (11), 3365-3369.

13. Mounetou, E., Legault, J., Lacroix, J., C-Gaudreault, R., Antimitotic Antitumor Agents: Synthesis, Structure-Activity Relationship, and Biological Characterization of N-Aryl-N'-(2-chloroethyl)ureas as New Selective Alkylating Agents. *J. Med. Chem.* **2001**, 44 (5), 694-702.

14. Du, S. J., Lu, H.Z., Yang, D.Y., Li, H, Gu, X.L., Wan, C., Jia, C.Q., Wang, M., Li, X.Y., Qin, Z.H., Synthesis, antifungal activity and QSAR of some novel carboxylic Acid amides. *Molecules.* **2015**, 20, 4071-4087.

15. Awadallah, F., Abou-Seri, S.M., Abdulla, M.M., Georgey, H.H., Design and synthesis of potent 1,2,4-trisubstituted imidazolinone derivatives with dual p38aMAPK and ERK 1/2 inhibitory activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 94, 397-404.

16. Kumar, R., Kaur, M., Bahia, M.S., Silakari, O., Synthesis, cytotoxic study and docking based multidrug resistance modulator potential analysis of 2-(9-oxoacridin-10(9H)-yl)-N-phenyl acetamides. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 83-91.

17. Kusakabe, K., IDe, N., Daigo, Y., Tachibana, Y., Itoh, T., Yamamoto, T., Hashizume, H., Hato, Y., Higashino, K., Okano, Y., Sato, Y., Inoue, M., Iguchi, M., Kanazawa, T., Ishioka, Y., Dohi, K., Kido, Y., Sakamoto, S., Yasuo, K., Maeda, M., Higaki, M., Ueda, K., Yoshizawa, H., Baba, Y., Shiota, T., Murai, H., Nakamura, Y., Indazole-based potent and cell-active Mps1 kinase inhibitors: Rational design from pan-kinase inhibitor anthrapyrazolone. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 4343-4356.

18. Zhu, J., He, L., Ma, L., Wei, Z., He, J., Yang, Z., Pu, Y., Cao, D., Wu, Y., Xiang, M., Peng, A., Wei, Y., Chen, L., Synthesis and biological evaluation of 4-oxoquinoline-3-carboxamides derivatives as potent anti-fibrosis agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5666-5670.

19. Ahmad, M., Aslam, S., Farooq Rizvi, S.U., Muddassar, M., Ashfaq, U.A., Montero, C., Ollinger, O., Detorio, M., Gardiner, n.M., Schinazi, R.F., Molecular docking and anti-viral screening of N-substituted benzyl/phenyl-2-(3,4-dimethyl)-5,5-dioxidopyrazolo[4,3-c][1,2]benzothiazin-2(4H9-yl)acetamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**.

20. Rostom, S. A. F., El-ashmawy, I.M., Abd El Razik, H.A., Badr, M.H., Ashour, H.M.A., Design and synthesis of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of antipyrine

as potential non-acidic anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 882-895.

21. Rai, N. P., Venu, T.D., Manuprasad, B.K., Shashikanth, S., Arunachalam, P.N., Firdouse, A., Synthesis of Some Novel 2-[2-(aroyl-aroxy)-methyl]-4-phenyl-1,3-thiazoles as Potent Anti-Inflammatory Agents. *Chem. Biol. Drug. Des* **2010**, *75*, 400-406.

22. Bekhit, A. A., Ashour, H.M.A., Ghany, Y.S.A., Bekhit, A.E-D.A., Baraka, A., Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of 1H-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 456-463.

23. Bekhit, A. A., Ashour, H.M.A., Bekhit, A.E-D.A., Abdel-Rahman, H.M., Bekhit, S.A., Synthesis of some pyrazolyl benzenesulfonamide derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents. *J. Enz. Inh. Med. Chem.* **2009**, *24* (1), 296-309.

24. Haviv, F., Ratajczyk, J.D., DeNet, R.W., Kerdesky, F.A., Walters, R.L., Schmidt, S.P., Holms, J.H., Young, P.R., Carter, G.W., 3-[1-(2-Benzoxazolyl)hydrazino]propanenitrile Derivatives: Inhibitors of Immune Complex Induced Inflammation. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1719-1728.

25. Tsuji, K., Ishikawa, H., Synthesis and anti-pseudomonal activity of new 2-isocephems with a dihydroxypyridone moiety at C-7. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4* (13), 1601-1606.

26. Bharti, S. K., Nath, G., Tilak, R., Singh, S.K., Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 651-660.

27. Wilson, K. J., Illig, C.R., Subasinghe, N., Hoffman, J.B., Rudolph, M.J., Soll, R., Molloy, C.J., Bone, R., Green, D., Randall, T., Zhang, M., Lewandowski, F.A., Zhou, Z., Sharp, C., Maguire, D., Grasberger, B., DesJarlais, R.L., Spurlino, J., Synthesis of Thiophene-2-carboxamidines Containing 2-Amino-thiazoles and their biological Evaluation as Urokinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 915-918.

28. Patt, W. C., Hamilton, H.W., Taylor, M.D., Ryan, M.J., Taylor, D.G.Jr., Connolly, C.J.C., Doherty, A.M., Klutchko, S.R., Sircar, I., Steinbaugh, B.A., Batley, B.L., Painchaud, C.A., Rapundalo, S.T., Michniewicz, B.M., Olson, S.C., Structure-Activity Relationships of a Series of 2-Amino-4-thiazole-Containing Renin Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2562-2572.

29. Bell, F. W., Cantrell, A.S., Högberg, M., Jaskunas, S.R., Johansson, N.G., Jordan, C.L., Kinnick, M.D., Lind, P., Morin, J.M.Jr., Noréen, R., Öberg, B., Palkowitz, J.A., Parrish, C.A., Pranc, P., Sahlberg, C., Ternansky, R.J., Vasileff, R.T., Vrang, L.,

- West, S.J., Zhang, H., Zhou, X-X., Phenethylthiazoethiourea (PETT) Compounds, a New Class of HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. 1. Synthesis and Basic Structure - Activity Relationship Studies of PETT Analogs. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4929-4936.
30. Gu, X.-H., Wan, X-Z., Jiang, B., Syntheses and Biological Activities of Bis(3-indolyl)thiazoles, Analogues of Marine Bis(indole)alkaloid Nortopsentins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 1999, 569-572.
31. Jiang, B., Gu, X-H, Syntheses and Cytotoxicity Evaluation of Bis(indolyl)thiazole, Bis(indolyl)pyrazinone and Bis(indolyl)pyrazine: Analogues of Cytotoxic Marine Bis(indole) Alkaloid. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 363-371.
32. Kumar, Y., Green, R., Borysko, K.Z., Wise, D.S., Wotring, L.L., Townsend, L.B., Synthesis of 2,4-Disubstituted Thiazoles and selenazoles as Potential Antitumor and Antifilarial Agents: 1.Methyl 4-(Isothiocyanatomethyl)thiazole-2-carbamates-selenazole-2-carbamates, and Related Derivatives. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3843-3848.
33. Kumar, Y., Green, R., Wise, D.S., Wotring, L.L., Townsend, L.B., Synthesis of 2,4-Disubstituted Thiazoles and Selenazoles as Potential Antifilarial and Antitumor Agents. 2. 2-Arylamido and 2-Alkylamido Derivatives of 2-Amino-4-(isothiocyanatomethyl)thiazole and 2-amino-4-isothiocyanatomethyl)selenazole. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3849-3852.
34. Saxena, A. K., Pandey, S.K., Seth, P., Singh, M.P., Dikshit, M., Carpy, A., Synthesis and QSAR Studies in 2-(N-aryl-N-aroyl)amino-4,5-dihydrothiazole Derivatives as Potential Antithrombotic Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2025-2034.
35. Beyer, H., Walter, W., *Manual de química orgánica*. Editorial Reverté S.A.: Barcelona, 1987.
36. Wong, M. G., Defina, J.A., Andrews, P.R., Conformational Analysis of Clinically Active Anticonvulsant Drugs. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 562-572.
37. Pavia, M., Lobbestael, S.J., Taylor, C.P., Hershenson, F.M., Miskell, D.L., N-Phenyl-N'-pyridimylureas as Anticonvulsant Agents. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 854-861.
38. Librowski, T., Kubacka M., Meusel M., Scolari, S., Müller, C., Gütschow, M., Evaluation of anticonvulsant and analgesic effects of benzyl- and benzhydryl ureides. *Eur. J. Pharm.* **2007**, 559 (559), 138-149.
39. Surikova, O. V., Limanskii, E.S., Aleksandrova, G.A., Kir'yanova, I.N., Makhmudov, R.R., Mikhailovskii, A.G., Synthesis and analgesic and antimicrobial activities of 2-(3,3-dialkyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-idene)ethanoic acid ureides. *Pharm. Chem. J.* **2013**, 47 (4), 198-201.

40. Flekhter, O. B., Boreko, E.I., Nigmatullina, L.R., Tret'yakova, E.V., Pavlova, N.I., Baltina, L.A., Nikolaeva, S.N., Savinova, O.V., Galin, F.Z., Tolstikov, G.A., Synthesis and Antiviral Activity of Ureides and Carbamates of Betulinic Acid and Its Derivatives. *Russ. J., Bioorg. Chem.* **2003**, 29 (6), 594-600.
41. Pavlov, A. Y., Berdnikova, T.F., Olsufyeva, E.N., Miroshnikova, O.V., Filippov, S.T., Preobrazhenskaya, M.N., Sottani, C., Colombo, L., Goldstein, B.P. , Carboxamides and hydrazide of glycopeptide antibiotic eremomycin synthesis and antibacterial activity. *J. Antibiotics.* **1996**, 49 (2), 194-198.
42. Tewari, N., Ramesh, Mishra, R.C., Tripathi, R.P., Srivastava, V.M.L., Gupta, S., Leishmanicidal activity of phenylene bridged C2 symmetric glycosyl ureides. *Bioorg. Chem. Lett.* **2004**, 14 (15), 4055-4059.
43. Ryng, S., Dus, D., The 5-amino-3-methyl-4-ureidoisoxazoles, synthesis and antileucemic activity. *Pharm.* **1994**, 49 (10), 727-729.

2. MÉTODOS EXPERIMENTALES, TÉCNICAS Y EQUIPOS

El proceso experimental de esta tesis doctoral fue realizado en los laboratorios del Centro de Química Inorgánica, CEQUINOR, de la Facultad de Ciencias Exactas Universidad Nacional de la Plata (UNLP), República Argentina.

Para preparar los compuestos estudiados en esta tesis, se realizaron síntesis tanto en condiciones normales de presión como en línea de vacío, debido a que en algunos casos se utilizaron reactivos sensibles a la humedad.

2.1 SISTEMA DE VACÍO

Las técnicas de alto vacío han sido muy usadas para síntesis y caracterización¹ de sustancias sensibles en condiciones ambientales de temperatura, presión y /o humedad, así como también para separar productos de una mezcla de reacción mediante destilación fraccionada a presión reducida (trampa a trampa). En tales casos se trabajó con una línea de vacío (Figura 2.1), la cual consta de una estructura de vidrio (pyrex) con varias posibilidades de conexión al exterior mediante válvulas de paso (PTFE Young, Londres, Reino Unido). Ésta posee, además, un sistema de trampas en forma de U que permiten aislar los distintos componentes de una mezcla de reacción por diferencia de temperatura. La línea está conectada a una bomba de alto vacío (Edward modelo RV3, 3,3 m³/h) a través de una trampa que se sumerge en nitrógeno líquido (P.E.= -196 °C) para condensar los productos volátiles y desechos de manera de evitar que se introduzcan en la bomba. Para medir la presión en la línea y cargar reactivos volátiles, se utilizó un manómetro calibrado 280 E Transducer, Setra, MA USA.

Figura 2.1 Línea de vacío.²

En los accesos que dispone la línea de vacío se pueden conectar diferentes accesorios para introducir y extraer sustancias de la misma² (reactivos, productos, productos de desechos, etc.), envasar, purificar y realizar reacciones. Los accesorios usados se describen a continuación:

- Knacki o ampoule-key: Dispositivo diseñado por Gombler y Willner³ (Figura 2.2), el cual permite abrir y cerrar ampollas de vidrio pyrex conectadas a tubos de 6 mm de diámetro externo y selladas a la llama en vacío. Las mismas pueden ser utilizadas para almacenar sustancias o llevar a cabo reacciones.

Figura 2.2 Knacki o ampoule-key.

- Trampas de reacción: Se utilizan para llevar a cabo reacciones cuando se emplean sustancias que son sensibles en condiciones atmosféricas. Éstas se conectan a la línea de vacío por medio de válvulas de paso de teflón y estándares de diferentes medidas (Figura 2.3).

Figura 2.3 Trampas.

- Trampa en U: Permite realizar reacciones como también destilaciones en vacío dinámico o estático, lo cual resulta apropiado cuando se trabaja con reactivos y / o productos que tienen baja presión de vapor (Figura 2.4).

Figura 2.4 Trampa en U.

- Celda de IR para gases: Este accesorio permite extraer una muestra de reactivo o producto en fase gaseosa de la línea de vacío y medir su espectro de infrarrojo. La celda está equipada con ventanas de silicio de 0,5 mm de espesor y posee un camino óptico de 10 cm (Figura 2.5).

Figura 2.5 Celda para gases.

2.2 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO POR TRANSFORMADAS DE FOURIER (FTIR)

Los espectros de infrarrojo se midieron utilizando dos equipos:

- Espectrofotómetro Bruker modelo Equinox 55, equipado con un detector DLATGS (Sulfato de Triglicina Deuterada dopado con L-Alanina) para el intervalo de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , con una resolución de 2 cm^{-1} a temperatura ambiente.
- Espectrofotómetro Lumex Infra LUM FT-02 (resolución de 2 cm^{-1}) en el rango de 4000 a 400 cm^{-1} con detector DLATGS (Sulfato de Triglicina Deuterada dopado con L - Alanina).

Para medir el espectro de infrarrojo de las sustancias se tuvo en cuenta su estado de agregación a temperatura ambiente:

- Sustancias sólidas: Se diluyó la muestra en bromuro de potasio (KBr) y se preparó pastillas por prensado de la mezcla.
- Sustancias líquidas: Se colocó una película delgada de la sustancia a medir entre ventanas de cloruro de plata (AgCl).
- Sustancias gaseosas: Se empleó una celda para gases y por medio de una línea de vacío se trasvasó una cierta cantidad de muestra (entre 1 y 10 Torr).

2.3 ESPECTROSCOPIA RAMAN

Los espectros Raman de sólidos fueron medidos en capilares Pyrex de 2 mm de diámetro interno, a temperatura ambiente. Los siguientes equipos fueron utilizados:

- Espectrofotómetro Bruker IFS-66 (resolución espectral de 4 cm^{-1}) equipado con un láser Nd-YAG de 1064 nm, con una potencia variable hasta un máximo de 1550 mW en el intervalo de 3500 a 100 cm^{-1} (Cequinor, UNLP).
- Espectrómetro Thermoscientific DXR Raman microscope RFS 100/S con un láser Nd - YAG de 1064 nm y resolución espectral de 4 cm^{-1} , en el rango de 3500 a 100 cm^{-1} y con potencia variable hasta 1500 mW. (CCT-CONICET-Tucumán).

2.4 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Para medir los espectros, a temperatura ambiente, de ^1H , ^{19}F y ^{13}C se utilizó los espectrofotómetros Varian Mercury Plus 200 (UNLP) y Bruker Avance AC200 (CCT-CONICET-UNT). Las muestras fueron introducidas en tubos de RMN de 5 mm de diámetro, disueltas en solventes deuterados como cloroformo (CDCl_3), metanol (CD_3OD), dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilformamida (DMF), los cuales se especifican en cada caso.

Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm para los espectros de ^1H y ^{13}C , relativos a la señal del tetrametilsilano (TMS; $\delta = 0\text{ ppm}$) y/o referenciados mediante la señal residual del solvente deuterado. Para los espectros de ^{19}F , se utilizó ácido trifluoroacético (TFA) 0,05 % en solución de CDCl_3 como referencia externa ($\delta\text{ }^{19}\text{F} = -71,00\text{ ppm}$).

Las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz, siendo s, d, dd, t, q y m los símbolos usados para indicar las multiplicidades: singlete, doblete, doble doblete, triplete, cuartete y multiplete, respectivamente.

2.5 ESPECTROSCOPIA UV – VISIBLE

Los espectros ultravioleta - visible de barrido se midieron usando una celda de cuarzo de 10 mm de paso óptico en un espectrofotómetro Chromtech CT-5700 UV-visible con 2,0 nm de ancho de banda espectral. Las mediciones se llevaron a cabo en el intervalo de 190 a 1000 nm.

2.6 ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Las determinaciones de MS fueron realizadas por inyección de soluciones en metanol, dimetilsulfóxido o dimetilformamida según la solubilidad del compuesto ($\sim 1\mu\text{L}$) en un cromatografo HP 5890 acoplado a un detector de masas selectivo HP 5972. Se utilizó una columna capilar HP5-MS (30 m x 0,25 mm x 5 μm) con hidrógeno como gas de arrastre (0,6 ml / min). Los ajustes de temperatura fueron de: 200 °C en el inyector Split, 300 °C en la interfaz y 185 °C en la fuente de iones, mientras que en el horno la rampa se inició entre 50 °C y 80 °C y finalizó entre 200 °C y 350 °C, con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. La energía de los electrones fue de 70 eV con un rango de masas de 50 a 350 uma y una presión inferior a 10^{-5} Torr.

2.7 PUNTO DE FUSIÓN

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Karl Kolb. Este equipo permite medir puntos de fusión hasta 370 °C, con control de temperatura y termómetro digital TC-207. La muestra sólida se colocó entre 2 vidrios sobre una superficie metálica conteniendo una resistencia eléctrica. El cambio de estado se observa mediante oculares de diferente aumento.

2.8 CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA

La evolución de las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina (CCF) en cromatofolios de gel de sílice 60 F₂₅₄. Para el revelado se utilizó luz ultravioleta de 254 nm. Las placas se visualizaron dentro de una recámara que contiene la fuente de luz UV a través de un vidrio. Los componentes revelados se marcaron sobre el cromatofolio con un lápiz de grafito, se midieron los R_f de cada componente.

2.9 OBTENCIÓN DE CRISTALES PARA DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Para la obtención de cristales, de los compuestos estudiados, se utilizó el método de evaporación lenta y controlada del solvente a partir de soluciones diluidas.⁴ Para ello se disuelve una pequeña cantidad del compuesto (aproximadamente entre 20 y 50 mg) en 1 ml – 2 ml de solvente en frascos de vidrio. En cada una de las experiencias se calentó a ebullición y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se guardó en reposo, en un lugar libre de polvo, tapando parcialmente el recipiente para que el solvente se evapore lentamente.⁵ Para cada compuesto se realizaron varias diluciones con diferentes solventes de manera de obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de Rayos X.

2.10 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Los datos fueron colectados en un difractómetro Oxford Xcalibur Gemini proveniente de una fuente de cobre $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) y monocromador de grafito. Se utilizó un detector Eos, CCD para registrar el patrón de difracción de las sustancias. Las intensidades de difracción de rayos X fueron medidas e integradas con el conjunto de programas CrysAlisPro.⁶ Los parámetros de cada celda unidad fueron obtenidos por el método de refinamiento de cuadrados mínimos (basados en los ajustes angulares para todas las reflexiones recolectadas con intensidades mayores a 7 veces la desviación estándar de los errores de medición) utilizando el programa CrysAlisPro. Los datos fueron corregidos empíricamente por el método multiscan implementado en CrysAlisPro. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos con el programa SHELXS-97⁷ y el modelo molecular refinado por matriz completa usando el procedimiento de cuadrados mínimos en F2 con SHELXS-97.⁸ Todos los átomos de hidrógeno fueron localizados en un mapa de Fourier, eliminando los átomos más pesados y refinando hasta encontrar la posición con el desplazamiento de los parámetros isotrópicos.

2.11 MÉTODOS COMPUTACIONALES

Los cálculos teóricos se realizaron utilizando el paquete de programas de Gaussian 03 para Windows⁹ y los resultados fueron visualizados utilizando el programa Gauss View 5.0. Se utilizó el modelo B3LYP de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) y los conjuntos de funciones base usadas en estos cálculos fueron las llamadas funciones de Pople.

El esquema de los cálculos realizados consistió en el desarrollo de los siguientes pasos, para cada uno de los compuestos estudiados:

1. Se diseñó la molécula propuesta y se realizó una optimización preliminar de geometría (B3LYP/6-31G).
2. Con el resultado anterior se exploró el espacio conformacional, realizando scans para los ángulos diedros seleccionados, utilizando el método y la base B3LYP/6-31+g(d). Así se obtuvieron las curvas de energía potencial para la variación de dichos ángulos, optimizando el resto de los parámetros geométricos.
3. Una vez encontradas las estructuras correspondientes a los mínimos de dichas curvas (mínimos de energía locales y/o globales, entre 0° y 360°), se realizó la optimización de la geometría molecular relajando la totalidad de los parámetros (B3LYP/6-311++g(d)).
4. Las propiedades vibracionales calculadas correspondieron, en todos los casos, a los mínimos de energía potencial sin valores imaginarios para las frecuencias (valores positivos para la matriz Hessiana). Los cálculos de frecuencias fueron realizados empleando la misma base y método utilizados para la optimización de geometría, de manera que tengan validez.¹⁰
5. Se realizaron los cálculos de desplazamiento químico de ^1H y ^{13}C por el método GIAO¹¹ (Gauge Including Atomic Orbital), teniendo en cuenta lo siguiente:
 - a. Se optimizó la energía y se realizó el cálculo de los parámetros isotrópicos de ^1H y ^{13}C para el tetrametilsilano ($\text{Si}(\text{CH}_3)_4$; TMS), con el método y base B3LYP/6-311+G(2d,p).^{12,13} Se incluyó implícitamente el efecto del solvente usando el método CPCM (Conductor-like Polarizable Continuum Model).¹⁴

- b. De los resultados obtenidos para el TMS, se tomó del cálculo el valor isotrópico que corresponde al desplazamiento químico absoluto. con valores de 31,8821 y 182,4656 para hidrógeno y carbono-13, respectivamente.
 - c. Para la molécula en estudio, se realizó el cálculo de los desplazamientos químicos absolutos (nuevamente, los valores isotrópicos) empleando la geometría de la molécula optimizada y la misma base que se utilizó para el TMS, e incluyendo también el efecto del solvente (método CPCM).¹⁴
 - d. Para convertir los desplazamientos químicos a valores en ppm, a los valores obtenidos con el TMS (punto b) se le restó el valor isotrópico (ubicado en el archivo de salida del cálculo) de los diferentes carbonos e hidrógenos del compuesto, calculado en el punto c.

$$\delta_i = \text{valor isotrópico (TMS)} - \text{valor isotrópico (i)}$$
 - e. Se realizó una gráfica ubicando los valores de desplazamiento (ppm) obtenidos experimentalmente en el eje X y los calculados en el punto anterior, en el eje Y.
 - f. Mediante regresión lineal se obtuvo la ecuación de la gráfica, lo que permitió realizar una comparación entre los desplazamientos químicos experimentales y teóricos. Por medio de la correlación obtenida se pudo analizar la similitud en los modelos.
6. Se realizó el cálculo de los espectros electrónicos de las moléculas optimizadas previamente en fase gaseosa (B3LYP/6-311+g(d)). El efecto del solvente fue incluido implícitamente mediante el modelo CPCM,^{15,16} de manera de obtener la energía libre de solvatación. Las transiciones electrónicas se calcularon dentro del marco de la Teoría del Funcional de la Densidad dependiente del tiempo (Time-Dependent Density Functional Theory, TD-DFT)¹⁷ utilizando el método y la base B3LYP/6-311+g(d).

2.12 REFERENCIAS

1. Plesch, P. H., High Vacuum Techniques for Chemical Syntheses and Measurements. *Cambridge University Press*. **1989**.
2. Willner, H., Vakuumtechniken in der präparativen Chemie. *Bergische Universität Wuppertal*. **2004**.
3. Gombler, W., Willner, H., A method for opening and resealing glass ampoules several times under sustained vacuum. *J. Phys. E: Sci. Instrum.* **1987**, 20, 1286-1288.
4. Glusker, J. P., Lewis, M., Rossi, M., Crystal structure analysis for chemists and biologists. *Ed. VCH* **1994**.
5. Martínez, M. A., Csáky, A.G., *Técnicas experimentales en síntesis orgánica*. Editorial Síntesis: Madrid, 1998.
6. CrysAlisPro., Oxford Diffraction Ltd. 1.171.33.48 ed. Release 15-09-2009, CrysAlis171.net.
7. Sheldrick, G. M. *SHELXS-97. Program for Crystal Structure Resolution*, University of Göttingen: Göttingen, Germany: Germany, 1997.
8. Sheldrick, G. M. *SHELXL-97. Program for Crystal Structures Analysis*, Univ. of Göttingen: Göttingen: Germany, 1997.
9. Frisch, M. J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Montgomery Jr., J.A., Vreven, T., Kudin, K.N., Burant, J.C., Millam, J.M., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J.E., Hratchian, H.P., Cross, J.B., ; Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Ayala, P.Y., Morokuma, K., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Zakrzewski, V.G., Dapprich, S., Daniels, A.D., Strain, M.C., Farkas, O., Malick, D.K., Rabuck, A.D., Raghavachari, K., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cui, Q., Baboul, A.G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B.B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R.L., Fox, D.J., Keith, T., Al-Laham, M.A., Peng, C.Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P.M.W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M.W., Gonzalez, C., Pople, J.A. *Gaussian 03; Revision B.04 ed.*, Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 2003.
10. Foresman, J., Frisch, A., Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. *Gaussian, Inc.* **1996**, 21.

11. Ditchfield, R., Self-consistent Perturbation Theory of Diamagnetism. *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 789-807.
12. Cheeseman, J. R., Trucks, G.W., Keith, T.A., Frisch, M.J., A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 5497 - 5509.
13. Wolinski, K., Hinton, J.F., Pulay, P., Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251-8260.
14. Tomasi, J., Mennucci, B., Cancès, E., The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level. *J. Molec. Struct. (THEOCHEM)* **1999**, *464*, 211-226.
15. Barone, V., Cossi, M., Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *J. Phys. Chem. A.* **1998**, *102*, 1995-2001.
16. Cossi, M., Rega, N., Scalmani, G., Barone, V., Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 669-681.
17. Dreuw, A., Head-Gordon, M., Single-Reference ab Initio Methods for the Calculation of Excited States of Large Molecules. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4009-4037.

3. TRIFLUOROMETILCROMONAS

3.1 CROMONAS Y SUS COMPUESTOS DERIVADOS

Las cromonas (figura 3.1) y sus derivados son bastante comunes en la naturaleza.¹ Tanto las algas como las coníferas sintetizan esta clase de sustancias, las que participan además activamente en el ciclo de vida de las plantas en funciones tales como la regulación del crecimiento, la oxidación del ácido indolacético y la inhibición de la latencia. Estimulan también el consumo de oxígeno en los tejidos de las plantas² y actúan como colorantes en hojas, frutas y flores.³⁻⁵ Debido a su importancia se han sintetizado varios derivados de cromonas como la 2-metilcromona, relevante en la síntesis de otros heterociclos. La reactividad exhibida por el carbono 2 del anillo de 4-pirano⁵ ha sido aprovechada para preparar una gran variedad de productos heterocíclicos reordenados.⁴

Figura 3.1. Estructura de la cromona.

Dentro del grupo de las cromonas, las 2-trifluorometil-1-benzopirano-4-onas son de interés, ya que constituyen una clase importante de compuestos heterocíclicos que contienen oxígeno y son derivados del grupo 1-benzopirano-4-ona. A diferencia de las cromonas, las 2-perfluoroalquilcromonas no se han encontrado en la naturaleza. La primera 2-trifluorometilcromona sustituida⁶ se preparó hace más de 50 años. A pesar de su importancia, dichas sustancias han sido poco estudiadas ya que no hay buenos métodos generales de síntesis para este tipo de compuestos perfluoroalquilados. Recientemente, se ha descrito una reacción catalítica para la adición del grupo trifluorometilo a moléculas orgánicas.⁷ En la última década, Sosnovskikh y su grupo han reavivado el interés por estos compuestos y dedicaron una considerable atención al estudio de la síntesis y reactividad de 2-polifluoroalquilcromonas.⁸⁻¹⁵

El sustituyente trifluorometilo es un grupo importante y su presencia en moléculas orgánicas extiende la aplicabilidad de éstas como productos farmacéuticos o agroquímicos. Por otro lado, se observa un incremento en ciertas propiedades farmacológicas, tales como la solubilidad lipídica o estabilidad metabólica, cuando los sustratos aromáticos están funcionalizados con este sustituyente.¹⁶

También se han observado diferencias significativas en la reactividad de las 2-trifluorometilcromonas al compararlas con las metilcromonas alquiladas frente a reactivos nucleófilos.⁸ La introducción del grupo trifluorometilo en la posición C2 de la cromona provoca la activación del anillo heterocíclico de 4-pirano, debido a la fuerte capacidad de atracción de electrones del grupo CF_3 . Esta propiedad conduce a una mayor deslocalización de la carga y así a mejorar, en gran medida, la reactividad del carbono 2 frente a los nucleófilos.¹⁷⁻²²

Figura 3.2. Numeración de la 2-trifluorometilcromona.

Este grupo de trabajo reportó recientemente un sencillo procedimiento de síntesis, en un solo paso, para la obtención de 2-trifluorometilcromonas.²³ De esta manera se establece una nueva ruta sintética para esta familia de moléculas que contienen el grupo trifluorometilo, CF_3 .

3.1.1 Propiedades químicas y físicas

En condiciones normales de temperatura y presión las cromonas son compuestos sólidos, incoloros, muy estables al aire y a la luz. Para el estudio de reacciones químicas en las que éstas participan, se utilizaron equipos y técnicas estándar de laboratorio.²³

En las cromonas, el grupo carbonilo está conjugado con el átomo de oxígeno del puente éter (figura 3.3), a través del doble enlace del heterociclo. El hecho que esta conjugación no involucre al anillo bencénico hace que el grupo C=O sea algo más

básico y, de esta manera, el oxígeno del carbonilo resulte fácilmente protonable por ácidos fuertes.²⁴

Figura 3.3. Conjugación en el anillo de la cromona.

Además, dentro de las propiedades espectroscópicas previamente estudiadas, se ha encontrado que la banda correspondiente al estiramiento del grupo $C=O$ en cromonas no sustituidas fue observado a 1640 cm^{-1} , mientras que en las cromonas sustituidas, esta vibración se encontró en el rango de 1632 a 1665 cm^{-1} .²⁵⁻²⁷

3.1.2 Importancia biológica y medicinal de las cromonas

A lo largo del tiempo diferentes investigadores se han dedicado a sintetizar, producir y/o estudiar el comportamiento de las cromonas. En 1892 Mustapha²⁸ extrajo la Kelina (nombre trivial, figura 3.4) de las hojas de la planta *Asmmi Wisnaga*, que crece de manera salvaje en países del este del mar Mediterráneo. Observó que los nativos usaban la cocción de estas hojas como diurético y relajante del músculo liso, especialmente para aliviar el cólico urinario. En 1932 Samaan²⁸ estudió esta cromona desde el punto de vista farmacológico. Su principio activo fue aislado por Ernst Späth en Viena, en 1934, quien también estableció su estructura.²⁸

Figura 3.4. Estructura de la Kelina

Esta cromona fue sintetizada por primera vez en el Reino Unido en 1947²⁸ y se utilizaba, administrada por vía intramuscular,²⁸ para aliviar el asma bronquial prolongado.

Ya en 1952 se conocía que las cromonas actuaban como antiespasmódicas a nivel coronario y como broncodilatadoras. En los últimos años se ha encontrado que algunos derivados halogenados de cromonas actúan como estimulantes del sistema nervioso central y también tienen alta actividad antiviral, antimicrobiana, antimicótica, antialérgica y neuroléptica.²⁹ En 1965, mediante una investigación financiada por el *Cancer Chemotherapy National Service Center* de Irlanda, se encontró que algunas cromonas (especialmente aquellas que contienen cloro) presentan actividad contra el sarcoma 180 (reducción del peso del tumor).³⁰ En los últimos años se han realizado nuevas investigaciones sobre derivados de cromonas, incluyendo la síntesis y estudios de la actividad antitumoral³¹ y también antimitótica en cáncer.³²⁻³³ Entre otras bioactividades encontradas para las cromonas se puede mencionar su acción antibacteriana y antifúngica.³⁴⁻³⁵ Poseen, además, actividad antialérgica, antiasmática, antihistamínica y antiinflamatoria,³⁶ antipsicótica, antiisquémica,³⁷ antioxidante,³⁸ antiulcerante,³⁹ inmunoestimuladora⁴⁰ y biocida.⁴¹ Actúan también en la curación de heridas,⁴² como antiinflamatorios,⁴³ inmunoestimulantes⁴⁴ y antimutagénicas.⁴⁵ Por otro lado, las cromonas son activas como receptores de las benzodiazepinas,⁴⁶ la lipoxigenasa y la ciclooxygenasa⁴⁷ y actúan como inhibidores en el transporte de electrones a través de la inhibición en el NADH⁴⁸⁻⁴⁹ y en el tratamiento de la fibrosis quística.⁵⁰ Cabe destacar estudios donde se ha usado la modificación de algunas cromonas mono y di sustituidas para crear nuevos fármacos, candidatos para la actividad anti-VIH, después de analizar su comportamiento frente a las cepas resistentes a los medicamentos actuales.⁵¹⁻⁵² Además, muchos derivados de cromonas son fotoactivos y pueden ser usados en varias reacciones fotoinducidas para generar fácilmente diversos compuestos heterocíclicos.⁵³

En este capítulo se presenta la preparación de tres cromonas: 2-trifluorometil-1-benzopiran-4-ona; 6-nitro-2-trifluorometilcromona y 6-amino-2-trifluorometilcromona, además del estudio experimental y teórico para las dos últimas de las cuales, la 6-amino-2-trifluorometilcromona es nueva. Cada una de las cromonas se describirán por separado, desde el procedimiento de síntesis y el análisis conformacional por cálculos teóricos para obtener la geometría optimizada de cada molécula. Luego, se realizará el

análisis exhaustivo de los espectros vibracionales (IR y Raman), UV-visible y RMN experimental aprovechando la geometría optimizada calculada previamente, de los espectros calculados correspondientes. Para cada compuesto se comparan los resultados teóricos con los experimentales y se analiza el grado de ajuste observado entre ellos. Se incluyen, además, los resultados de los espectros de masas para cada uno de los compuestos.

3.2 2-TRIFLUOROMETIL-1-BENZOPIRAN-4-ONA

3.2.1 Síntesis de 2-trifluorometilcromona

La síntesis de 2-trifluorometilcromona se basó en la reportada previamente por Henao Castañeda,⁵⁴ con algunos cambios tales como el uso de una línea de vacío para introducir uno de los reactivos. Ésto permitió minimizar el efecto de la humedad en el proceso y lograr una mejora en el rendimiento del producto.

Para la síntesis se colocó en un balón de 25 ml, 0,03 mol (3,6 ml) de 2-hidroxiacetofenona (C_8H_7O) y 0,03 moles (2,4 ml) de piridina seca (C_5H_5N). Para evitar el contacto de la piridina con la humedad del ambiente, ésta fue extraída mediante jeringa de un balón cerrado con un tapón septum de silicona. El balón con la mezcla de reacción se conectó a la línea de vacío y se condensó en él 0,03 moles de anhídrido trifluoroacético ($C_4F_6O_3$).

Luego del agregado del anhídrido trifluoroacético, se observó inmediatamente la formación de un precipitado blanco. El balón se retiró de la línea de vacío y se calentó a reflujo durante 6 horas a 110 °C con agitación constante en un baño de aceite de siliconas (figura 3.5). Se obtuvo una solución rojiza la cual se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Figura 3.5. Montaje del sistema de calentamiento (Reflujo).

A la mezcla de reacción fría se le agregó 15 ml de ácido clorhídrico (HCl) 1 N y 5 ml de diclorometano (CH_2Cl_2). La mezcla fue agitada vigorosamente, y luego de la decantación, se descartó la fase acuosa superior. Las extracciones con ácido clorhídrico 1 N se repitieron hasta comprobar la ausencia de piridina en la fase orgánica por medio de cromatografía en capa fina (CCF). Una cromatografía en capa fina de la fase orgánica, desarrollada en hexano - acetato de etilo (9:1) mostró, además del producto deseado (2-trifluorometilcromona), la presencia de 2-hidroxiacetofenona. Para eliminar este reactivo se realizaron lavados consecutivos de la fase orgánica con 10 ml de hidróxido de sodio (NaOH) 1 M hasta comprobar su ausencia en la CCF (figura 3.6). Posteriormente, se realizaron dos lavados con 10 ml de agua destilada cada uno y se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidrido, se filtró con un embudo y algodón y se evaporó el solvente en un evaporador rotatorio. El sólido se secó hasta peso constante en un desecador obteniéndose de esta manera 1,8 g del producto crudo de color amarillo claro. (Rendimiento: 90%).

Figura 3.6. Mecanismo propuesto en la síntesis de 2-trifluorometilcromona.

3.2.2 Purificación de 2-trifluorometilcromona

El producto crudo obtenido se purificó por recristalización, disolviendo la 2-trifluorometilcromona obtenida a reflujo de etanol. La mezcla caliente se filtró para eliminar las impurezas insolubles y luego se dejó enfriar hasta que cristalizó. Los cristales se filtraron en vacío, se lavaron con etanol frío y se dejaron secar.

3.2.3 Análisis espectroscópico de 2-trifluorometilcromona

Tanto los espectros vibracionales como los de RMN fueron coincidentes con los observados para este compuesto por Henao Castañeda en su tesis doctoral.⁵⁵

3.3 6-NITRO-2-TRIFLUOROMETILCROMONA

Las nitrocromonas son intermediarios accesibles para la síntesis de aminocromonas biológicamente activas.¹ Como es conocido, las cromonas que no poseen sustituciones en el anillo bencénico son fácilmente nitradas en posición 6. En el caso de la 2-trifluorometilcromona, la presencia de un grupo atractor de electrones (CF_3) no impide la nitración, la que ocurre fácilmente a temperatura ambiente.⁵⁶

3.3.1 Síntesis de 6-nitro-2-trifluorometilcromona

La síntesis de 6-nitro-2-trifluorometilcromona (punto de fusión experimental: $156\text{ }^\circ\text{C}$ – $157\text{ }^\circ\text{C}$, punto de fusión reportado:⁵⁷ $155\text{ }^\circ\text{C}$ – $156\text{ }^\circ\text{C}$) se realizó a partir de 2-trifluorometilcromona por sustitución electrofílica aromática según el proceso reportado por Sosnovskikh (figura 3.7).⁵⁸ Se mezcló H_2SO_4 concentrado (0,5 mmol) y HNO_3 65 % (0,5 ml; 7,8 mmol) y luego se adicionó a una solución de 2-trifluorometilcromona (0,5 g; 2,33 mmol) en 2,0 ml de H_2SO_4 concentrado. Esta mezcla se calentó a $75\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora, luego se enfrió rápidamente (bajo agitación) mediante el agregado de hielo molido. El precipitado formado de color amarillo claro se filtró, se lavó con agua y se recrystalizó con etanol. El rendimiento de la reacción fue del 92 % (valor reportado: 96 %).⁵⁸

Figura 3.7. Nitración de 2-trifluorometilcromona.

3.3.2 Cálculos teóricos

Para obtener la geometría optimizada de la molécula se siguió el protocolo establecido en la sección 2.11 (Métodos computacionales). Debido a la estructura planar que presenta la misma, sólo se exploró la energía en torno a los ángulos diedros que conectan los grupos $-\text{NO}_2$ y $-\text{CF}_3$ al anillo aromático y heterocíclico, respectivamente.

La curva de energía potencial (B3LYP/6-31+g(d)) para el ángulo diedro C4-C3-N-O1 (grupo $-\text{NO}_2$), reveló mínimos cuando este grupo se ubica a 0° , 180° y 360° , los cuales son equivalentes debido a la simetría del grupo NO_2 , donde los átomos de oxígeno están ubicados en el plano de la molécula con un ángulo O-N-O de 125° entre sí. Para el ángulo diedro C8-C7-C10-F2 (grupo $-\text{CF}_3$), los mínimos están localizados a 0° , 120° , 240° y 360° , los cuales también son equivalentes debido a la geometría trigonal del grupo, donde cada uno de ellos coincide con el plano molecular con orientación *syn* respecto del C=C del heterociclo (figura 3.8).

Figura 3.8. Curvas de energía potencial para los ángulos diedros C4-C3-N-O1 (grupo $-\text{NO}_2$) y C8-C7-C10-F2 (grupo $-\text{CF}_3$) de 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Con esta información se construyó la molécula con la combinación de los mínimos encontrados para los grupos $-\text{NO}_2$ y $-\text{CF}_3$ (0° para τ_1 y 120° para τ_2). Luego, se optimizó la geometría de la molécula con una base mayor (B3LYP/6-311++g(d)) y se calcularon los espectros teóricos de IR, Raman, UV-visible y RMN. En la figura 3.9 se muestra la molécula optimizada con la numeración de los átomos coincidente con la adoptada para el análisis de difracción de rayos X.

Figura 3.9. Conformación más estable (B3LYP/6-311++g(d)) de 6-nitro-2-trifluorometilcromona, mostrando la numeración adoptada para los cálculos teóricos y el análisis vibracional IR y Raman.

3.3.3 Espectroscopia vibracional IR y Raman

Los espectros IR y Raman de 6-nitro-2-trifluorometilcromona se presentan en la figura 3.10, mientras que la asignación de los modos fundamentales de vibración observados y calculados se muestran en la tabla 3.1 (se describen sólo los grupos funcionales característicos más relevantes).

Para la asignación tentativa de los modos vibracionales y, en un intento de emplear la menor cantidad posible de numeraciones, se adoptó la empleada por difracción de rayos X para 6-nitro-2-trifluorometilcromona (figura 3.9).

Los compuestos aromáticos nitrados presentan fuertes absorciones en IR debido a las vibraciones de estiramiento antisimétrico y simétrico del grupo -NO_2 , las que se observan a 1535 cm^{-1} (Raman, 1530 cm^{-1}) y 1355 cm^{-1} (Raman 1351 cm^{-1}), respectivamente, tomando como referencia los valores calculados y observados en la molécula de 1-fluoro-3-nitrobenceno.⁵⁹

Las deformaciones dentro y fuera del plano del grupo NO_2 , calculados como modos de absorción muy débiles, son atribuidas a las bandas IR de baja y mediana intensidad observadas en 819 cm^{-1} y 748 cm^{-1} , respectivamente, las cuales no se detectaron en el espectro Raman.

Las vibraciones antisimétricas del grupo CF_3 , predichas por cálculos en 1184 y 1140 cm^{-1} se observan en el espectro IR en 1164 y 1131 cm^{-1} y en el espectro Raman en 1167 y 1130 cm^{-1} . Por otro lado, la vibración simétrica se asigna en el espectro IR a la banda en 1056 cm^{-1} y en el espectro Raman en 1057 cm^{-1} (calc.: 1071 cm^{-1}). Las dos deformaciones angulares antisimétricas se atribuyen en el espectro Raman a las bandas en 543 y 515 cm^{-1} (calc: 548 y 544 cm^{-1}), mientras que en el espectro IR sólo se observa una deformación con intensidad débil en 541 cm^{-1} . La deformación simétrica se asocia a las bandas de 720 cm^{-1} y 723 cm^{-1} (calc.: 721 cm^{-1}) en los espectros IR y Raman, respectivamente.

El estiramiento C-N fue asignado a una banda intensa en 1073 cm^{-1} en el espectro IR (calc.: 1132 cm^{-1}), pero no fue detectada en Raman. El estiramiento del grupo carbonilo (C=O) se asoció con la banda muy intensa en 1678 cm^{-1} (IR) y con una dispersión de intensidad media en 1662 cm^{-1} en Raman, la cual está fuertemente acoplada con la banda de estiramiento del doble enlace entre el carbono 7 y el carbono 8 (calc. 1690 cm^{-1}). Por otra parte, este modo de vibración (C=O) se detectó en 1652 cm^{-1} (IR) y 1670 cm^{-1} (Raman) en la 1-benzopiran-4-ona⁶⁰ y en 1728 cm^{-1} (IR) y 1739 cm^{-1} (Raman) en el ácido 2-cromonil-carboxílico.⁶⁰

La asignación de la deformación angular de los C-H y C-C se basó en los resultados reportados para 1-benzopiran-4-ona⁶⁰ y fenol.⁶¹

Figura 3.10. Espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) experimentales de 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Tabla 3.1. Frecuencias experimentales y calculadas (cm⁻¹) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
v ₁	-	-	3236	3	v(C8-H)
v ₂	3098(d)	3094(6)	3232	4	v(C2-H) + v(C1-H)
v ₃	-	3085(9)	3231	11	v(C4-H)
v ₄	3056(d)	3055(4)	3209	<1	v(C1-H) + v(C2-H)
v ₅	1678(mf)	1662(62)	1737	372	v(C9-O4)
v ₆	-	-	1690	30	v(C8-C7)
v ₇	1624(f)	1625(16)	1660	136	v(C3-C4) + v(C1-C6) + v(C7-C8)
v ₈	1579(d)	1583(29)	1622	32	v(C4-C5) + v(C1-C2) + v(C5-C6)
v ₉	1535(f)	1530(19)	1588	149	v _{as} (NO ₂) + v(C2-C3) + v(C5-C6)
v ₁₀	-	-	1499	77	δ(C4-H) + δ(C1-H) + δ(C2-H)
v ₁₁	1460(mf)	-	1469	100	v(C5-C9) + v(C1-C2) + v(C4-C5)
v ₁₂	1404(m)	1402(5)	1406	43	v(C7-O3) + v(C3-C4) + v(C1-C6) + δ(C8-H)
v ₁₃	-	-	1372	71	v(C1-C2) + v(C3-C4) + v(C5-C6)
v ₁₄	1355(mf)	1351(100)	1369	285	v _s (NO ₂) + v(N-C3) + v(C5-C6)
v ₁₅	1283(mf)	1286(9)	1292	225	δ(C1-H) + δ(C2-H) + δ(C4-H) + v(C7-C10)
v ₁₆	1230(f)	1237(21)	1281	152	δ(C8-H) + v(C7-C10)
v ₁₇	1198(f)	1226(15)	1251	168	δ(C1-H) + δ(C4-H)
v ₁₈	-	1210(15)	1232	44	v(C6-O3) + v(C7-C10) + v(C5-C9)
v ₁₉	1164(f)	1167(5)	1184	259	v _{as} (CF ₃)
v ₂₀	-	-	1151	81	δ(C1-H) + δ(C2-H)
v ₂₁	1131(mf)	1130(32)	1140	293	v _{as} (CF ₃)
v ₂₂	1073(f)	-	1132	94	v(C3-N) + δ(C8-H) + δ(C4-H)
v ₂₃	-	-	1078	20	δ(C4-H) + δ(C4-C5-C9)
v ₂₄	1056(m)	1057(9)	1071	78	v _s (CF ₃) + v(C7-O3) + δ(C8-H)
v ₂₅	-	-	991	<1	γ(C1-H) + γ(C2-H) + γ(C4-H)
v ₂₆	-	-	969	13	γ(C4-H)
v ₂₇	926(f)	928(6)	934	65	δ(C8-C7-O3)
v ₂₈	909(f)	913(17)	921	25	δ(C2-C3-C4) + δ(C9-C8-C7)
v ₂₉	854(m)	-	900	40	γ(C8-H)
v ₃₀	827(d)	-	847	31	γ(C1-H) + γ(C2-H)
v ₃₁	819(md)	-	840	10	δ(NO ₂) + δ(C2-C3-C4)
v ₃₂	777(m)	776(6)	784	23	δ(C5-C9-C8) + δ(C5-C9-C4)
v ₃₃	-	-	765	<1	γ(C8-H) + γ(C4-H) + γ(C1-H) + γ(C2-H) + γ(C9-O4)
v ₃₄	748(m)	749(4)	733	17	γ(NO ₂) + γ(C2-H) + γ(C4-H) + γ(C1-C6-O3)
v ₃₅	720(m)	723(26)	721	15	δ _s (CF ₃) + δ(C6-C1-C2) + δ(C4-C5-C3)
v ₃₆	-	-	699	<1	γ(O3-C7-C8)
v ₃₇	674(d)	-	678	2	γ(C1-H) + γ(C5-C9-C8) + γ(C8-H)
v ₃₈	650(d)	-	657	4	δ(C2-C3-C4) + δ(C1-C6-C5)
v ₃₉	621(d)	622(6)	624	12	δ(C5-C9-O4) + δ(C1-C6-O3)
v ₄₀	-	543(9)	548	4	δ _{as} (CF ₃) + δ(C5-C9-C8) + δ(N-C3-C4)
v ₄₁	541(d)	515(14)	544	9	δ _{as} (CF ₃) + δ(O4-C9-C8)
v ₄₂	-	-	525	1	γ(C2-C3-C4) + γ(C5-C6-C1) + γ(C6-O3-C7)
v ₄₃	-	-	516	2	δ(O-N-C3) + δ(C5-C9-C8) + δ(C3-C4-C5)
v ₄₄	511(d)	-	510	3	δ _{as} (CF ₃) + γ(C2-C3-C4) + γ(C1-C6-C5)
v ₄₅	-	-	506	1	δ(C6-O3-C7)
v ₄₆	-	-	441	2	γ(C4-C5-C6) + γ(C6-C1-C2)
v ₄₇	-	-	406	6)	τ(C8-C7-CF ₃)
v ₄₈	-	-	352	<1	γ(C2-C1-C6) + γ(C7-O3-C6)
v ₄₉	-	-	335	<1	δ(C7-CF ₃)
v ₅₀	-	-	305	3	δ(C9-C5-C4) + δ(C2-C3-N)
v ₅₁	-	-	274	<1	γ(C9-C8-C7)
v ₅₂	-	-	253	1	δ(C10-C7-C8) + δ(N-C3-C2)
v ₅₃	-	-	181	2	δ(N-C3-C4) + δ(O3-C7-C10)
v ₅₄	-	-	167	4	τ(C1-C6-O3-C7) + τ(O4-C9-C8-C7)
v ₅₅	-	-	147	5	τ(O4-C9-C5-C4)
v ₅₆	-	-	116	<1	τ(C8-C7-CF ₃) + τ(O4-C9-C5-C4)
v ₅₇	-	-	114	2	π _{ip} (CF ₃)
v ₅₈	-	-	45	2	τ(C2-C3-NO ₂)
v ₅₉	-	-	40	<1	τ(C2-C3-NO ₂)
v ₆₀	-	-	32	<1	τ(C8-C7-CF ₃)

[a] En cm⁻¹.

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis.

[d] B3LYP/6-311+g(d).

[e] Intensidades calculadas en km mol⁻¹.

[f] ν, δ, τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

3.3.4 Espectroscopia UV – visible

Los espectros electrónicos de absorción de 6-nitro-2-trifluorometilcromona experimental ($2,9 \times 10^{-5}$ M) y calculado (ambos utilizando metanol como solvente) se presentan en la figura 3.11. La intensidad integrada de las bandas de absorción calculadas (fuerza del oscilador) junto con la asignación tentativa de las mismas se muestran en la tabla 3.2. Sólo las transiciones dominantes fueron utilizadas para la asignación de las bandas observadas.

La figura 3.12 muestra los orbitales moleculares (OM) de mayor energía ocupados, (HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital), y los de menor energía desocupados, (LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital), mayormente involucrados en las transiciones electrónicas asignadas a las bandas experimentales. Las bandas observadas (ver tabla 3.2) en 203 y 212 nm están dominadas por transiciones monoeléctricas desde el orbital HOMO – 4 a LUMO + 1 y desde el HOMO – 1 a LUMO + 2, respectivamente, con contribuciones menores de otras excitaciones electrónicas. Las mencionadas bandas se atribuyen a las transiciones calculadas en 219 y 224 nm, respectivamente.

La absorción en 240 nm surge de la contribución de las transiciones desde el orbital HOMO – 4 a LUMO y desde el orbital HOMO – 2 al orbital LUMO + 1, ambas debidas principalmente a la excitación de un electrón. Las longitudes de onda calculadas son 235 y 240 nm, respectivamente. La absorción observada en 287 nm es asignada a la excitación electrónica desde el orbital HOMO – 1 al LUMO + 1 con una importante contribución de la excitación HOMO – 2 → LUMO y se asocia a la transición calculada en 260 nm. Los hombros en 293 y 306 nm se atribuyen, ambos, a excitaciones monoeléctricas. La absorción en 293 nm corresponde a la contribución aproximadamente equivalente de las transiciones HOMO – 2 → LUMO y HOMO – 1 → LUMO + 1, mientras que la de 306 nm se debe principalmente a una excitación dominante desde el HOMO – 1 al LUMO. Las transiciones calculadas correspondientes están localizadas en 281 y 298 nm, respectivamente.

Figura 3.11. Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, $2,9 \times 10^{-5}$ M en metanol) y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo) de 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Como se muestra en la figura 3.12, los orbitales HOMO – 4 y HOMO – 1 involucran a toda la molécula, mientras que el HOMO – 2 se localiza principalmente en el anillo aromático. Ellos presentan un carácter π enlazante principalmente en los átomos de carbono del anillo aromático y un carácter no enlazante en los átomos de oxígeno de los grupos nitro y carbonilo. Por otra parte, los orbitales HOMO – 4 y HOMO – 2 también muestran alguna contribución de tipo no enlazante del átomo de oxígeno del anillo heterocíclico.

El orbital LUMO se localiza principalmente en el enlace C-N, con carácter π enlazante, y en los átomos de oxígeno de los grupos nitro ($-\text{NO}_2$) y carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) (carácter no enlazante). El LUMO + 1 está localizado en toda la molécula y presenta orbitales π enlazantes en algunos átomos de carbono de ambos anillos. También muestra carácter no enlazante en el nitrógeno, en todos los oxígenos y en algunos átomos de carbono. El orbital LUMO + 2 se extiende a través de toda la molécula, principalmente de naturaleza π^* en los átomos de carbono y carácter no enlazante en el átomo de nitrógeno. Teniendo en cuenta el análisis anterior, las bandas observadas en 203, 212 y 287 nm corresponden a transiciones que involucran ambos anillos.

Figura 3.12. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de 6-nitro-2-trifluorometilcromona. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real en los orbitales moleculares.

Por otra parte, las bandas en 240, 293 y 306 nm son dominadas principalmente por transiciones desde ambos anillos al enlace N-C, con una contribución sustancial de excitaciones que se producen también entre los anillos.

Tabla 3.2. Asignación de los espectros electrónicos experimental y calculado de 6-nitro-2-trifluorometilcromona en solución de metanol ($2,9 \times 10^{-5}$ M).^[a]

Experimental ^[b]	Calculado ^[c]	Asignación
203	219 (0,057)	Homo – 4 → Lumo + 1 (89 %)
212	224 (0,037)	Homo – 1 → Lumo + 2 (75 %)
240	235 (0,184) 240 (0,189)	Homo – 4 → Lumo (92 %) Homo – 2 → Lumo + 1 (87 %)
287	260 (0,085)	Homo – 1 → Lumo + 1 (47 %) Homo – 2 → Lumo (36 %)
293 ^[d]	281 (0,012)	Homo – 2 → Lumo (58 %) Homo – 1 → Lumo + 1 (33 %)
306 ^[d]	298 (0,135)	Homo – 1 → Lumo (95 %)

[a] Se presentan las transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311+g(d)) más relevantes.

[b] En nm.

[c] Fuerza del oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas.

[d] Hombro.

De la descripción anterior, se puede inferir que las bandas observadas en 203 y 207 nm, corresponden a transiciones en el anillo aromático. La banda en 240 nm resulta de excitaciones que involucran a ambos anillos fusionados. Las bandas en 294 y 377 nm son básicamente dominadas por transiciones desde el fragmento aromático a orbitales que se extienden a lo largo de toda la molécula.

3.3.5 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Para el análisis de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se adoptó la numeración clásica del anillo de benzopirano (IUPAC) mostrado en la figura 3.13.

Figura 3.13. Estructura de 6-nitro-2-trifluorometilcromona con los átomos numerados para el análisis de RMN.

3.3.5.1 Espectro RMN de ^1H

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^1H se muestra en la figura 3.14.

Figura 3.14. Espectro RMN de ^1H de 6-nitro-2-trifluorometilcromona (zona de interés ampliada).

Los valores de desplazamiento químico para los diferentes hidrógenos de 6-nitro-2-trifluorometilcromona fueron los siguientes:

^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 6,80 (s; H3); 7,75 (d; $J=9,3$ Hz; H8); 8,58 (dd; $J=2,9$ y $9,3$ Hz; H7); 9,00 ppm (d; $J=2,9$ Hz; H5).

3.3.5.2 Espectro RMN de ^{13}C

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C se muestra en la figura 3.15.

Los valores de desplazamiento químico para los diferentes carbonos de 6-nitro-2-trifluorometilcromona fueron los siguientes:

^{13}C (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 111,0 (q; $J=4,2$ Hz; C3); 118,2 (q, $J=274,8$ Hz; CF_3); 120,3 (C8); 122,4 (C4a); 124,1 (C5); 129,2 (C7); 145,4 (C6); 152,8 (q, $J=40,0$ Hz; C2); 158,2 (C8a); 175,1 ppm (C4).

Figura 3.15. Espectro RMN de ^{13}C de 6-nitro-2-trifluorometilcromona (zona de interés ampliada).

3.3.5.3 Espectro RMN de ^{19}F

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^{19}F se muestra en la figura 3.16.

Figura 3.16. Espectro RMN de ^{19}F de 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Los tres átomos de flúor presentes en la molécula de 6-nitro-2-trifluorometilcromona son química y magnéticamente equivalentes dando una única señal (singlete), la cual se encuentra a -72,10 ppm.

3.3.5.4 Comparación entre los resultados experimentales y los cálculos teóricos de los desplazamientos químicos de RMN para 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Se realizaron los cálculos teóricos usando el método B3LYP con dos bases 6-311++g(d) y 6-311+g(2d,p), buscando la mejor correlación de éstos con los resultados experimentales obtenidos tanto para protón como para carbono 13. Los resultados se muestran en la tabla 3.3 y las gráficas con sus correlaciones se observan en la figura 3.17.

De la tabla 3.3 puede apreciarse un buen acuerdo entre los desplazamientos químicos protónicos (^1H) observados y calculados con el método B3LYP y la base 6-311+g(d). Al mantener el método y aumentar el nivel de la base a 6-311+g(2d,p), se observa una notable disminución en la diferencia entre los resultados experimentales y calculados.

Tabla 3. 1. Desplazamientos químicos (ppm) obtenidos de los resultados experimentales y calculados para 6-nitro-2-trifluorometilcromona. ^[a]

Núcleo	Exp.	6-311++g(d)	6-311+g(2d,p)
H3	6,80	7,30 (-0,50)	7,20 (-0,40)
H5	9,00	9,67 (-0,67)	9,67 (-0,67)
H7	8,58	9,33 (-0,75)	9,21 (-0,63)
H8	7,75	8,23 (-0,48)	8,10 (-0,35)
C2	152,8	177,3 (-24,5)	160,8 (-8,0)
C3	111,0	134,4 (-23,4)	117,7 (6,7)
C4	175,1	198,2 (-23,1)	182,0 (-6,9)
C5	124,1	145,6 (-21,5)	129,2 (-5,1)
C6	145,4	167,3 (-21,9)	152,3 (-6,9)
C7	129,2	152,1 (-22,9)	135,4 (-6,2)
C8	120,3	141,7 (-21,4)	124,9 (-4,6)
C4a	122,4	147,2 (-24,8)	130,4 (-8,0)
C8a	158,2	183,6 (-25,4)	167,0 (-8,8)
CF ₃	118,2	147,2 (-29,0)	130,2 (-12,0)

[a] $\Delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$ entre paréntesis. Para la numeración de los átomos, ver la figura 3.13.

En la predicción del espectro RMN de ^{13}C , calculado con la base B3LYP/6-311++g(d), la diferencia $\Delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$ adopta valores entre -29,0 y -21,4 ppm. Con la base B3LYP/6-311+g(2d,p) los valores de Δ se encuentran entre -12,1 y 6,7 ppm indicando, a pesar de estos valores, un mejor ajuste respecto a la base anterior.

La mayor discrepancia entre los valores del desplazamiento químico observados y calculados se encontró para el carbono del grupo CF_3 , con un valor de Δ de -28,0 y -11,9 ppm para las bases B3LYP/6-311++g(d) y B3LYP/6-311+g(2d,p), respectivamente. Esta gran diferencia entre los valores experimentales y teóricos ocurre debido a que el cálculo subestima la magnitud del apantallamiento isotrópico de los átomos de flúor. Diferencias similares se han informado para otras moléculas que tienen el grupo $-\text{CF}_3$ tales como isoquinolonas⁶² y cromonas relacionadas.⁶³

Figura 3.17. Comparación de los desplazamientos químicos protónicos (^1H) y de ^{13}C experimentales y teóricos para 6-nitro-2-trifluorometilcromona, calculados con los niveles de teoría B3LYP/6-311++g(d) y B3LYP/6-311+g(2d,p).

3.3.6 Espectrometría de masas

El espectro de masas de 6-nitro-2-trifluorometilcromona se muestra en la figura 3.18 y su posible esquema de fragmentación se muestra en la figura 3.19.

Figura 3.18. Espectro de masas de 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

A partir del análisis del espectro de masas obtenido se puede observar que la 6-nitro-2-trifluorometilcromona presenta un patrón de fragmentación muy similar al de 2-trifluorometilcromona,⁵⁵ flavonas^{64,65} y benzopiridinas⁶⁶ (figura 3.19).

Figura 3.19. Esquema de fragmentación propuesto para algunas rupturas de enlaces importantes para la 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

M/z (%) = 259 ($[M]^+$, 100), 229 ($[C_{10}H_4F_3O_3]^+$, 21); 213 ($[C_{10}H_4F_3O_2]^+$, 43); 201 ($[C_9H_4F_3O_2]^+$, 6); 185 ($[C_9H_4F_3O]^+$, 5); 157 ($[C_8H_4F_3]^+$, 43); 137 ($[C_6H_3NO_3]^+$, 30); 107 ($[C_6H_3O_2]^+$, 25); 75 ($[C_6H_3]^+$; 83).

3.3.7 Difracción de rayos X

La arquitectura molecular de 6-nitro-2-trifluorometilcromona en estado sólido fue determinada por métodos de difracción de rayos-X en monocristales (figura 3.20).

Figura 3.20. Foto del cristal de 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Los datos del cristal y los resultados del refinamiento estructural se detallan en la tabla 3.4. La figura 3.21 muestra un diagrama ORTEP⁶⁷ de la molécula. Distancias, ángulos y ángulos diedros de enlaces observados se muestran en las tablas A2.1, A2.2 y A2.3 del Anexo 2, respectivamente, donde se los compara con los correspondientes parámetros geométricos calculados (B3LYP/6-311++G(d,p)).

Figura 3.21. Diagrama ORTEP de 6-nitro-2-trifluorometilcromona mostrando el rotulado de los átomos distintos de hidrógeno y sus elipsoides de desplazamientos al 50% de probabilidad.

Tabla 3.4. Datos del cristal y refinamiento de la estructura de 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Fórmula Empírica	C ₁₀ H ₄ F ₃ NO ₄
Peso Fórmula	259,14
Temperatura	295(2) K
Longitud de Onda	1,54184 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /c
Dimensiones Celda Unitaria	a = 6,1217(6) Å; b = 10,888(1) Å; c = 15,598(2) Å
Volumen	β = 99,16(1)° 1026,4(2) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1,677 Mg/m ³
Coefficiente de Absorción	1,475 mm ⁻¹
F(000)	520
Tamaño del Cristal	0,22 x 0,13 x 0,10 mm ³
Rango Theta de colección de datos	4,97 a 70,98°
Rangos de los índices	-7 ≤ h ≤ 5, -13 ≤ k ≤ 10, -18 ≤ l ≤ 19
Reflexiones Colectadas	3752
Reflexiones Independientes	1983 [R(int) = 0,0221]
Reflexiones Observadas [I > 2σ]	1370
Cumplimiento de Theta = 70,98°	99,7 %
Corrección Absorción	Semi-empírica de los equivalentes
Max. y min. Transmisión	1,00000 y 0,83375
Método Refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados en F ²
Datos / restricciones / parámetros	1983 / 0 / 179
Bondad del ajuste en F ²	1,052
Índices R Finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0553, wR2 = 0,1483
Índices R (Todos los datos)	R1 = 0,0746, wR2 = 0,1726
Mayor Diferencia Pico y Hueco	0,247 y -0,237 e. Å ⁻³

Debido a la deslocalización extendida del enlace π , el esqueleto orgánico es prácticamente plano (la desviación *rms* de los átomos respecto del plano medio es de 0,065 Å, tabla 3.4). Las distancias de enlace observadas confirman la estructura covalente esperada para esta molécula. Particularmente, se observa que las distancias de enlace C-C en el anillo aromático se encuentran en el intervalo 1,366(3) - 1,395(4) Å, esperable para una estructura resonante. Dentro del heterociclo, las distancias C7-O3 y C6-O3 son de 1,353(3) y 1,372(3) Å. Las distancias C5-C9 y C8-C9 son de 1,468(3) y 1,447(4) Å, indicando el carácter simple de estos enlaces, mientras que el valor para el enlace C7-C8 es de 1,320(4) Å, que coincide con la naturaleza esperada del doble enlace.

El grupo trifluorometilo adopta una conformación casi escalonada, con un átomo de flúor en el plano de la molécula (*syn* respecto al enlace C=C). Esta configuración probablemente minimiza la interacción de los átomos de flúor con el átomo de oxígeno. El grupo nitro presenta distancias de enlace N-O iguales entre sí dentro del error experimental [1,217(3) Å y 1,219(3) Å] y un ángulo de enlace O-N-O de 123,9(3) °.

3.4 6-AMINO-2-TRIFLUOROMETILCROMONA

La estrategia de síntesis se planteó a partir de la reducción del grupo nitro^{56, 68} presente en la 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

3.4.1 Síntesis de 6-amino-2-trifluorometilcromona

Una mezcla de hierro en polvo (3,36 g; 60,16 mmol), agua (5 ml) y HCl (100 μ l, 12 N) se añadió a una solución de 6-nitro-2-trifluorometilcromona (1,1 g; 4,25 mmol) en etanol (22 ml). Después de agitar durante 1 hora a 90 °C, la mezcla de productos de reacción se filtró mediante un papel de filtro plegado de poro fino. El sólido retenido en el papel se lavó con 10ml de etanol, manteniendo en caliente el sistema de filtrado para evitar la precipitación del producto. El filtrado se reunió con el proveniente del lavado con etanol y la solución resultante se mantuvo refrigerada hasta la formación de cristales.⁵⁶ Luego de la filtración, por succión en Büchner y kitasato, se obtuvieron 0,36 g de 6-amino-2-trifluorometilcromona. (figura 3.22).

Figura 3.22. Síntesis de la 6-amino-2-trifluorometilcromona.

La 6-amino-2-trifluorometilcromona es un sólido estable a temperatura ambiente, su masa molecular es de 229 g/mol y funde en el intervalo 186 – 188 °C.

3.4.2 Cálculos teóricos

Para el análisis estructural de la 6-amino-2-trifluorometilcromona por métodos computacionales se empleó un proceso similar al utilizado para la 6-nitro-2-trifluorometilcromona. En este caso, se analizaron las torsiones (figura 3.23) sobre los grupos -NH₂ y -CF₃ utilizando el método y la base B3LYP/6-31+g(d).

Figura 3.23. Curvas de energía potencial para los ángulos diedros C14-C13-N-H (grupo -NH₂) y C18-C17-C110-F12 (grupo -CF₃) de la 6-amino-2-trifluorometilcromona.

La curva de energía potencial (B3LYP/6-31+g(d)) para el ángulo diedro C14-C13-N-H (grupo -NH₂) muestra mínimos de energía a aproximadamente en $\pm 30^\circ$ y $\pm 150^\circ$. En estas posiciones ambos átomos de hidrógeno del grupo amino pueden estar por encima, por debajo o interceptando el plano del anillo aromático. En el esquema se muestra las posiciones posibles, tomado uno de los átomos de hidrógeno como referencia (H_A).

El grupo CF₃ unido al heterociclo de la 6-amino-2-trifluorometilcromona presenta un comportamiento similar al observado para el mismo grupo en la 6-nitro-2-trifluorometilcromona (sección 3.3.2).

Con estos resultados se plantearon las distintas conformaciones posibles, las que fueron sometidas a una optimización con la base B3LYP/6-311++g(d). En la figura 3.24 se muestra la geometría de mínima energía obtenida. Con esta estructura optimizada se obtuvieron los espectros teóricos vibracionales, usados en la próxima sección, como ayuda para la asignación de los espectros experimentales.

Figura 3.24. Conformación más estable (B3LYP/6-311++g(d)) de 6-amino-2-trifluorometilcromona

3.4.3 Espectroscopia vibracional IR y Raman

El espectro de absorción IR y dispersión Raman de 6-amino-2-trifluorometilcromona se presenta en la figura 3.25. La asignación de los modos fundamentales de vibración observados y calculados se muestran en la tabla 3.5 (sólo se discuten los grupos funcionales característicos más relevantes).

Con las mismas consideraciones realizadas para la 6-nitro-2-trifluorometilcromona, la numeración para la asignación tentativa de los modos vibracionales fue la adoptada en el análisis por difracción de rayos X (figura 3.24).

Las vibraciones antisimétricas del grupo CF_3 se observan como bandas muy intensas en el espectro IR en 1184 y 1154 cm^{-1} , pero están ausentes en el espectro Raman (calc.: 1176 y 1131 cm^{-1}), mientras que la vibración simétrica se presenta como una banda intensa a 1074 cm^{-1} tanto en el espectro IR como en el Raman (calc.: 1076 cm^{-1}). La deformación angular simétrica para este grupo aparece como una banda de mediana intensidad en 721 cm^{-1} , pero no fue detectada en el espectro Raman (calc.: 716 cm^{-1}). Las deformaciones antisimétricas calculadas en 557 y 518 cm^{-1} se observan en 547 cm^{-1} en el espectro IR y a 542 cm^{-1} en el espectro Raman.

Figura 3.25. Espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) experimentales de 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Las dos bandas en 3429 cm^{-1} y 3345 cm^{-1} en el espectro IR se asignaron a los modos de deformación antisimétrica y simétrica del grupo NH_2 (calc.: 3678 y 3578 cm^{-1}) mientras que en el espectro Raman sólo se observa una banda muy débil para la deformación simétrica del grupo NH_2 en 3351 cm^{-1} . La localización de estas bandas concuerda con las encontradas en aminocromonas relacionadas.⁶⁹ La deformación fuera del plano del grupo NH_2 se predice (por cálculos teóricos) como una banda intensa en 509 cm^{-1} , sin embargo no fue observada en los espectros IR y Raman. Esta inconsistencia puede ser atribuida a que el grupo $-\text{NH}_2$ puede estar involucrado en interacciones intermoleculares.

Tabla 3.5. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
V ₁	3429(md)	-	3678	23	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$
V ₂	3345(md)	3351(5)	3578	42	$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$
V ₃	3234(md)	3240(6)	3231	3	$\nu(\text{C18-H})$
V ₄	-	3096(10)	3201	1	$\nu(\text{C11-H}) + \nu(\text{C12-H})$
V ₅	-	3081(15)	3184	6	$\nu(\text{C14-H})$
V ₆	3056(md)	3039(9)	3167	10	$\nu(\text{C12-H}) + \nu(\text{C11-H})$
V ₇	1641(mf)	1635(100)	1713	415	$\nu(\text{C19-O12})$
V ₈	1611(m)	-	1677	39	$\nu(\text{C17-C18})$
V ₉	1579(m)	1581(73)	1666	170	$\delta(\text{NH}_2)$
V ₁₀	-	-	1650	7	$\nu(\text{C14-C15}) + \nu(\text{C11-C12}) + \nu(\text{C15-C16})$
V ₁₁	1546(md)	-	1614	18	$\nu(\text{C12-C13}) + \nu(\text{C15-C16}) + \nu(\text{C17-C18})$
V ₁₂	1492(mf)	1489(19)	1516	204	$\delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C11-H}) + \delta(\text{C12-H})$
V ₁₃	-	1472(19)	1488	54	$\nu(\text{C15-C19}) + \nu(\text{C11-C12}) + \nu(\text{C14-C15})$
V ₁₄	1411(m)	1411(36)	1416	77	$\nu(\text{C17-O11}) + \nu(\text{C13-C14}) + \nu(\text{C11-C16}) + \delta(\text{C18-H})$
V ₁₅	1363(d)	1362(58)	1375	21	$\nu(\text{C15-C16}) + \nu(\text{C12-C13})$
V ₁₆	1320(mf)	-	1330	87	$\nu(\text{N-C13}) + \nu(\text{C14-C15})$
V ₁₇	1283(mf)	-	1294	145	$\delta(\text{C11-H}) + \delta(\text{C12-H}) + \delta(\text{C14-H}) + \nu(\text{C17-C110})$
V ₁₈	1255(mf)	1257(75)	1266	106	$\delta(\text{C18-H}) + \nu(\text{C17-C110})$
V ₁₉	1243(d)	-	1251	255	$\delta(\text{C11-H}) + \delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C17-C110})$
V ₂₀	1210(md)	1211(23)	1218	24	$\nu(\text{C15-C19}) + \nu(\text{C17-C110}) + \nu(\text{C16-O11})$
V ₂₁	1184(f)	-	1176	220	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3) + \delta(\text{C11-H}) + \delta(\text{C12-H}) + \delta(\text{C14-H})$
V ₂₂	1163(d)	-	1157	75	$\delta(\text{C11-H}) + \delta(\text{C12-H})$
V ₂₃	1154(mf)	-	1131	294	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
V ₂₄	-	-	1099	32	$\delta(\text{N-C13-C14})$
V ₂₅	-	-	1087	29	$\delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C14-C15-C19})$
V ₂₆	1074(m)	1074(15)	1076	34	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3) + \delta(\text{C18-C17-O11})$
V ₂₇	-	-	957	1	$\gamma(\text{C11-H}) + \gamma(\text{C12-H}) + \gamma(\text{C14-H})$
V ₂₈	931(f)	-	936	45	$\delta(\text{C18-C17-O11}) + \delta(\text{C11-C12-C13})$
V ₂₉	923(mf)	924(65)	933	28	$\delta(\text{C11-C12-C13}) + \delta(\text{C19-C18-C17}) + \nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$
V ₃₀	-	-	902	6	$\gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C18-H})$
V ₃₁	857(mf)	-	887	48	$\gamma(\text{C18-H}) + \gamma(\text{C14-H})$
V ₃₂	820(mf)	-	828	35	$\gamma(\text{C12-H}) + \gamma(\text{C11-H})$
V ₃₃	807(m)	-	816	18	$\delta(\text{C16-C11-C12}) + \delta(\text{C14-C15-C13}) + \delta(\text{CF}_3)$
V ₃₄	-	-	763	<1	$\gamma(\text{C11-H}) + \gamma(\text{C15-C19-C18}) + \gamma(\text{C18-H}) + \gamma(\text{C14-H})$
V ₃₅	-	732(56)	736	2	$\delta(\text{C16-C11-C12}) + \delta(\text{C15-C14-C13})$
V ₃₆	721(m)	-	716	7	$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3) + \delta(\text{C16-C11-C12}) + \delta(\text{C13-C14-C15})$
V ₃₇	-	697(19)	698	<1	$\gamma(\text{O11-C17-C18})$
V ₃₈	-	-	697	1	$\gamma(\text{C11-H}) + \gamma(\text{C15-C19-C18}) + \gamma(\text{C18-H}) + \gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C12-H})$
V ₃₉	620(d)	620(21)	622	14	$\delta(\text{C15-C19-O12}) + \delta(\text{C11-C16-O11})$
V ₄₀	553(m)	-	563	18	$\gamma(\text{C11-H}) + \gamma(\text{C15-C19-C18}) + \gamma(\text{C18-H}) + \gamma(\text{C12-H})$
V ₄₁	547(d)	542(45)	557	9	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3) + \delta(\text{O12-C19-C18})$
V ₄₂	-	-	539	1	$\delta(\text{C15-C19-C18}) + \delta(\text{N-C13-C14})$
V ₄₃	-	527(31)	532	5	$\delta(\text{C15-C19-C18}) + \delta(\text{C16-O13-C17})$
V ₄₄	-	-	518	14	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3) + \gamma(\text{C11-C16-C15})$
V ₄₅	-	-	509	315	$\gamma(\text{NH}_2)$
V ₄₆	473(d)	-	474	20	$\delta(\text{C16-O11-C17})$
V ₄₇	-	-	441	2	$\gamma(\text{C14-C15-C16}) + \gamma(\text{C16-C11-C12})$
V ₄₈	-	-	393	1	$\delta(\text{N-C13-C12})$
V ₄₉	-	389(23)	386	8	$\gamma(\text{C12-C11-C16}) + \gamma(\text{C17-O11-C16})$
V ₅₀	-	-	343	<1	$\delta(\text{C17-CF}_3)$
V ₅₁	-	-	302	18	$\rho(\text{NH}_2)$
V ₅₂	-	-	289	2	$\gamma(\text{C19-C18-C17}) + \rho(\text{NH}_2)$
V ₅₃	-	265	271	2	$\delta(\text{C110-C17-C18}) + \delta(\text{N-C13-C12})$
V ₅₄	-	-	239	7	$\delta(\text{N-C13-C14}) + \delta(\text{O11-C17-C110})$
V ₅₅	-	-	177	1	$\tau(\text{O12-C19-C15-C14})$
V ₅₆	-	-	158	3	$\tau(\text{F-C110-C17-C18}) + \tau(\text{O12-C19-C15-C14})$
V ₅₇	-	-	131	1	$\pi_{\text{ip}}(\text{CF}_3)$
V ₅₈	-	-	123	4	$\tau(\text{NH}_2\text{-C13-C12})$
V ₅₉	-	-	53	<1	$\tau(\text{H-N-C13-C12})$
V ₆₀	-	-	31	1	$\tau(\text{C18-C17-CF}_3)$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis.

[d] B3LYP/6-311++g(d).

[e] Intensidades calculadas en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

La banda IR intensa en 1320 cm^{-1} puede ser atribuida al modo de estiramiento C-N (calc.: 1330 cm^{-1}), la cual no fue detectada en Raman. Las bandas muy intensas a 1641 cm^{-1} (IR) y 1635 cm^{-1} (Raman) son asignadas al estiramiento grupo C=O (calc.: 1713 cm^{-1}). Estos valores se encuentran en buen acuerdo con los reportados para aminocromonas sustituidas.⁶⁹ El grupo amino, situado en el anillo aromático, provoca el desplazamiento de la banda de estiramiento del grupo carbonilo (1641 cm^{-1}) hacia menores números de onda cuando se compara con 6-nitro-2-trifluorometilcromona (1678 cm^{-1}) y otras 2-trifluorometilcromonas sustituidas.⁵⁴ Esto puede ser debido al efecto activante de este grupo sobre el anillo de la cromona.

3.4.4 Espectroscopia UV-visible

Los espectros UV - visible experimentales de 6-amino-2-trifluorometilcromona ($2,4 \times 10^{-5}$ M, en metanol) y calculado se muestran en la figura 3.26. Las absorciones más intensas del compuesto, los valores calculados y la asignación tentativa de las transiciones electrónicas se presentan en la tabla 3.6. De estos resultados se puede concluir que las transiciones calculadas reproducen aceptablemente el espectro electrónico experimental. Sólo las transiciones dominantes (de acuerdo con la fuerza del oscilador) son usadas para asignar las bandas observadas. La figura 3.27 muestra los principales orbitales moleculares que participan en las transiciones electrónicas y que se utilizaron para asignar las bandas del espectro UV-visible.

En la región de alta energía, el espectro experimental muestra una banda en 203 nm y un hombro en 207 nm. La banda está dominada por una transición desde el orbital HOMO – 2 al LUMO + 1, con contribuciones de las excitaciones HOMO – 3 → LUMO + 1 y HOMO – 4 → LUMO. El hombro en 207 nm se debe principalmente a una transición desde el orbital HOMO – 3 al LUMO + 1, además de otras contribuciones menores. Se le asignaron las transiciones calculadas en 201 y 205 nm, respectivamente.

La banda observada en 241 nm se genera principalmente por las excitaciones HOMO – 3 → LUMO y HOMO → LUMO + 2 (λ calc.: 229 nm); HOMO–3 → LUMO y HOMO → LUMO + 3 (λ calc.: 242 nm) y desde HOMO–2 al LUMO (λ calc.: 253 nm).

Figura 3.26. Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, $2,4 \times 10^{-5}$ M en metanol), y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo) de 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Tabla 3.6. Asignación de los espectros electrónicos experimental y calculado de 6-amino-2-trifluorometilcromona en solución de metanol ($2,4 \times 10^{-5}$ M).^a

Experimental ^[b]	Calculado ^[c]	Asignación
203	201 (0,185)	Homo – 2 → Lumo + 1 (51 %)
		Homo – 3 → Lumo + 1 (20 %)
		Homo – 4 → Lumo (17%)
207^d	205 (0,154)	Homo – 3 → Lumo + 1 (71%)
241	229 (0,250)	Homo – 3 → Lumo (38 %)
		Homo → Lumo + 2 (32 %)
		Homo – 3 → Lumo + 1 (11 %)
	242 (0,055)	Homo – 3 → Lumo (45 %)
		Homo → Lumo + 3 (24 %)
		Homo → Lumo + 2 (20 %)
	253 (0,138)	Homo – 2 → Lumo (83 %)
294	280 (0,041)	Homo → Lumo + 1 (86 %)
377	356 (0,077)	Homo → Lumo (97 %)

[a] Se presentan las transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311+g(d)) más relevantes.

[b] En nm.

[c] Fuerza del oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas.

[d] Hombro.

Figura 3.27. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de 6-amino-2-trifluorometilcromona. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real en los orbitales moleculares.

Las absorciones en 294 y 377 nm son atribuidas a excitaciones dominantes HOMO $\rightarrow$ LUMO + 1 y HOMO $\rightarrow$ LUMO, respectivamente, mientras que las transiciones calculadas fueron 280 y 356 nm.

Las bandas observadas en 203 y 207 nm corresponden a transiciones en el anillo aromático. La banda en 241 nm resulta de transiciones que involucran a ambos anillos fusionados. Las bandas en 294 nm y 377 nm son, básicamente, dominadas por las excitaciones desde el anillo aromático a orbitales de toda la molécula (figura 3.27).

3.4.5 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La numeración de los átomos para el análisis de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), se basó en la figura 3.13.

3.4.5.1 Espectro RMN de ^1H

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H se muestra en la figura 3.28.

Figura 3.28. Espectro RMN de ^1H de 6-amino-2-trifluorometilcromona (zona de interés ampliada).

Los valores de los desplazamientos químicos de ^1H RMN de 6-amino-2-trifluorometilcromona fueron los siguientes:

^1H RMN $\delta(\text{ppm})$: 3,98 (s ancho; NH_2); 6,64 (s; H3); 7,08 (dd; $J=2,9$ y $8,8$ Hz; H7); 7,37 (d, parcialmente solapado con H5; $J=8,8$ Hz; H8); 7,39 (s ancho, solapado con H8; H5).

La señal del hidrógeno H5 se solapa completamente con los picos del doblete correspondiente al hidrógeno H8, por lo que el hidrógeno H5 se detecta como un singlete ancho en lugar del doblete esperado (figura 3.28).

3.4.5.2 Espectro RMN de ^{13}C

El espectro de RMN de ^{13}C se muestra en la figura 3.29.

Los valores de desplazamiento químico para los diferentes carbonos de 6-amino-2-trifluorometilcromona fueron los siguientes:

^{13}C RMN $\delta(\text{ppm})$: 107,6 (C5); 109,3 (q, $J=3,1\text{Hz}$; C3); 118,7 (q, $J=274,1\text{Hz}$; CF_3); 119,3 (C8); 123,1 (C7); 124,1 (C4a); 145,0 (C6); 149,2 (C8a); 152,3 (q, $J=43,0$ Hz; C2); 177,0 (C4).

Figura 3.29. Espectro RMN de ^{13}C de 6-amino-2-trifluorometilcromona (zona de interés ampliada).

3.4.5.3 Espectro RMN de ^{19}F

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^{19}F se muestra en la figura 3.30.

Figura 3.30. Espectro RMN de ^{19}F de 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Como la 6-amino-2-trifluorometilcromona también posee tres átomos de flúor equivalentes, éstos generan una única señal singlete a -71,89 ppm.

3.4.5.4 Comparación entre los resultados experimentales y teóricos de los desplazamientos químicos de RMN en 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Se realizaron los cálculos teóricos con el método B3LYP con dos bases (6-311++g(d) y 6-311+g(2d,p), buscando la mejor correlación de éstos con los resultados experimentales obtenidos, tanto para los protones como para los núcleos de ^{13}C .

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.7, mientras que las gráficas de correlación para ^1H y ^{13}C se observan en la figura 3.31.

Tabla 3.7. Desplazamientos químicos (ppm) observados y calculados para 6-amino-2-trifluorometilcromona.^[a]

Núcleo	Exp.	6-311++g(d)	6-311+g(2d,p)
H3	6,64	6,89 (-0,25)	6,79 (-0,15)
H5	7,39	7,78 (-0,39)	7,67 (-0,28)
H7	7,08	7,64 (-0,56)	7,44 (-0,36)
H8	7,37	7,84 (-0,47)	7,64 (-0,27)
NH	3,98	3,97 (0,01)	3,74 (0,24)
C2	152,3	175,4 (-23,1)	158,9 (-6,6)
C3	109,3	132,2 (-22,9)	115,2 (-5,9)
C4	177,0	198,1 (-21,1)	181,7 (-4,7)
C5	107,6	123,0 (-15,4)	110,7 (-3,1)
C6	145,0	169,9 (-24,9)	152,9 (-7,9)
C7	123,1	142,7 (-19,6)	126,0 (-2,9)
C8	119,3	141,0 (-21,7)	124,0 (-4,7)
C4a	124,1	148,3 (-24,2)	131,6 (-7,5)
C8a	149,2	172,2 (-23,0)	155,6 (-6,4)
CF ₃	118,7	146,3 (-27,6)	130,9 (-12,2)

[a] $\Delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$ entre paréntesis. Para la numeración de los átomos, ver la figura 3.13.

Como en el caso de la 6-nitro-2-trifluorometilcromona, los resultados experimentales y calculados con la base B3LYP/6-311+g(2d,p) muestran una mejor correlación entre los resultados experimentales y calculados ($-12,0 \leq \Delta \leq -2,9$), comparados con la base 6-311++g(d) ($-27,6 \leq \Delta \leq -15,4$).

Figura 3.31. Comparación de los desplazamientos químicos protónicos (¹H) y ¹³C experimentales y teóricos para 6-amino-2-trifluorometilcromona, calculados con los niveles de teoría B3LYP/6-31++g(d) y B3LYP/6-311+g(2d,p).

3.4.6 Espectrometría de masas

En la figura 3.32 se muestra el espectro de masas de 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Figura 3.32. Espectro de masas de 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Las posibles vías de fragmentación de 6-amino-2-trifluorometilcromona se presentan en la figura 3.33.

Figura 3.33. Esquema de fragmentación propuesto para algunas rupturas de enlaces relevantes en 6-amino-2-trifluorometilcromona.

M/z (%) = 229 ($[M]^+$, 100), 201 ($[C_{10}H_6F_3NO_2]^+$, 12); 135 ($[C_7H_5NO_2]^+$, 12); 107 ($[C_6H_5NO]^+$, 14); 79 ($[C_5H_5N]^+$, 30).

Teniendo en cuenta el análisis del espectro de masas obtenido, se observa que la 6-amino-2-trifluorometilcromona experimenta las fragmentaciones características de aminas y éteres aromáticos.⁷⁰⁻⁷²

3.4.7 Difracción de Rayos X

La estructura de 6-amino-2-trifluorometilcromona fue determinada por cristalografía de rayos X. La figura 3.34 muestra uno de los monocristales empleado en las medidas experimentales de difracción de rayos X.

Figura 3.34. Foto de un cristal de 6-amino-2-trifluorometilcromona.

La figura 3.35 muestra un dibujo ORTEP del contenido de la unidad asimétrica de 6-amino-2-trifluorometilcromona. Los datos del cristal se muestran en la tabla 3.8. Las distancias, ángulos de enlace y ángulos diedros observados se muestran en las tablas A2.7 a A2.9 del Anexo 2, donde se los compara con los correspondientes parámetros geométricos calculados (B3LYP/6-311++G(d,p)).

A partir de la simetría de Laue ($Pmmm$) y extinciones sistemáticas observadas se obtuvieron dos grupos espaciales posibles, éste es un grupo no centro-simétrico $Pca2_1$ (#19) y el centro-simétrico $Pbcm$ (#57). A pesar de que la estadística de intensidades sugería este último grupo conteniendo una molécula por unidad asimétrica, la

estructura no pudo resolverse en el mismo grupo mediante los métodos directos implementados en SHELXS-97.⁷³ Por el contrario, la estructura molecular pudo determinarse fácilmente por estos métodos en $Pca2_1$, en cuya unidad asimétrica se encontraron dos moléculas independientes, pero estructuralmente muy parecidas entre sí. El modelo molecular (sin hidrógenos) resultante fue refinado, como se describió más arriba en el caso de 6-nitro-2-trifluorometilcromona, con los átomos de H incluidos en el modelo en posiciones estereoquímicas y refinados con el “riding model”. A pesar de obtener razonables parámetros moleculares refinados, el factor de acuerdo R1 convergió a valores algo grandes (0,21) y la estructura molecular absoluta no pudo determinarse de manera confiable [parámetro de Flack $x=-0,4(7)$; debiera ser próximo a cero, dentro de 3σ ⁷⁴]. Ésto se debe probablemente a que las muestras difractan pobremente; en efecto, sólo del 54% de las reflexiones colectadas hasta una resolución de 0,8 Å poseían intensidades por encima de dos desviaciones estándar del error experimental. Experiencias de difracción de rayos X con muestras obtenidas de otras cristalizaciones no resultaron en un mejoramiento de los datos.

Para confirmar el grupo espacial y el número de moléculas por celda unidad se recurrió al procedimiento de resolver la estructura en el subgrupo de todos los grupos espaciales, esto es P1. Una aplicación estándar de métodos directos mostró todos los átomos no-H de ocho copias de la molécula. Luego de unos pocos ciclos de refinamiento isotrópico por cuadrados mínimos, se examinaron las ocho moléculas resultantes por la presencia de simetrías cristalinas que las relaciona entre sí. Empleando el algoritmo MISSYM (ADDSYM)⁷⁵⁻⁷⁶ se encontró que, en efecto, la constelación de átomos en P1 obedece a la simetría del grupo espacial $Pca2_1$, dejando dos moléculas independientes por unidad asimétrica.

Tabla 3.8. Datos del cristal y refinamiento de la estructura de 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Fórmula Empírica	C ₁₀ H ₆ F ₃ NO ₂
Peso Fórmula	229,16
Temperatura	293(2) K
Longitud de Onda	1,54184 Å
Sistema Cristalino	Ortorrómbico
Grupo Espacial	Pca2 ₁
Dimensiones Celda Unitaria	a = 15,630(1) Å; b = 5,5367(7) Å; c = 21,487(2) Å
Volumen	1859,4(3) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1,637 Mg/m ³
Coeficiente de Absorción	1,367 mm ⁻¹
F(000)	928
Parámetro de estructura absoluta	-0,4(7)
Rango Theta de colección de datos	4,11 a 75,75°
Rangos de los índices	-19 ≤ h ≤ 19, -6 ≤ k ≤ 2, -23 ≤ l ≤ 23
Reflexiones Colectadas	4853
Reflexiones Independientes	2912 [R(int) = 0,0222]
Reflexiones observadas [I > 2σ(I)]	1569
Cumplimiento de Theta = 75,75°	92,2 %
Método Refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados en F ²
Datos / restricciones / parámetros	2912 / 1 / 289
Bondad del ajuste en F ²	1,694
Índices R Finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,2130, wR2 = 0,4481
Índices R (Todos los datos)	R1 = 0,2559, wR2 = 0,5037
Mayor Diferencia Pico y Hueco	1,956 y -0,534 e. Å ⁻³

Figura 3.35. Diagrama de 6-amino-2-trifluorometilcromona mostrando las dos moléculas independientes en el cristal y sus elipsoides de desplazamientos atómicos al 30% de probabilidad.

Debido a la limitada calidad de los cristales frente a la difracción de rayos X mencionada anteriormente, los parámetros geométricos observados en 6-amino-2-trifluorometilcromona presentan errores relativamente grandes. Por esta razón no se discutirá aquí cuantitativamente su estructura molecular, la que en buena parte se puede remitir a la cercanamente relacionada y mejor refinada estructura de 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

3.5 CONCLUSIONES

Si bien la síntesis de la 6-nitro-2-trifluorometilcromona había sido reportada previamente, el estudio exhaustivo se realizó por primera vez en este trabajo de tesis. Por reducción del grupo nitro se pudo aislar una nueva cromona, la 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Tanto las estructuras resueltas por difracción de rayos X como las derivadas de los cálculos teóricos adoptan una geometría plana en el esqueleto de cromona, con el grupo nitro en el mismo plano molecular, mientras que el grupo amino está ligeramente fuera del mismo. En ambos compuestos uno de los átomos de flúor del grupo CF_3 tiene orientación *syn* respecto al enlace $\text{C}=\text{C}$ del heterociclo. La estructura cristalina de 6-amino-2-trifluorometilcromona no pudo refinarse correctamente debido a la coexistencia en el cristal de dos unidades independientes. Los parámetros estructurales experimentales y teóricos de ambos compuestos resultaron muy similares, indicando la escasa influencia de la naturaleza del sustituyente sobre el anillo aromático.

El análisis espectroscópico de ambos compuestos permitió la asignación completa de los espectros vibracionales, electrónicos y de resonancia magnética nuclear. En el espectro IR de la 6-amino-2-trifluorometilcromona, la banda de estiramiento del grupo carbonilo está desplazada a menores frecuencias respecto a la sustituida con el grupo nitro, debido al efecto activante del grupo NH_2 sobre el anillo de cromona. Para ambos compuestos la banda de absorción más intensa en el espectro UV-visible está localizada en aproximadamente 240 nm, las cuales pueden asignarse a excitaciones que involucran a ambos anillos.

Los espectros de masas presentan patrones de ruptura similares a los reportados para moléculas relacionadas, observándose para el 6-nitro derivado reordenamientos importantes con la pérdida del grupo NO₂ y CO.

3.6 REFERENCIAS

1. Ellis, G. P., Naturally Occurring Chromones. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Chromenes, Chromanones and Chromones. John Wiley and Sons Inc. New York, 1997*, 31, 455-480.
2. Detty, M. R., Preparation of unnatural tellurium analogs of naturally occurring chromones and flavones. Control of ipso vs. ortho acylation, selective demethylation, and olefin-forming condensation reactions in benzo[b]tellurapyranones. *Organomet.* **1988**, 17, 2188-2197.
3. Harborne, J. B., Williams, C.A., Advances in Flavonoid Research since 1992. *Phytochemistry.* **2000**, 55, 481-504.
4. Khadem, S., Marles, R.J., Chromone and Flavonoid Alkaloids: Occurrence and Bioactivity. *Molecules.* **2012**, 17, 191-206.
5. Ibrahim, M. A., Ali, T.E., Alnamer, Y.A., Gabr, Y.A., Synthesis and Chemical Reactivity of 2-Methylchromones. *ARKIVOC.* **2010**, (i), 98-135.
6. Whalley, W. B., Organic Fluoro-compounds. Part VI. Some Trifluoromethylchromones and -coumarins. *J. Chem. Soc.* **1951**, 3235-3238.
7. Ritter, T., Catalysis: Fluorination Made Easier. *Nature.* **2010**, 466, 447-448.
8. Sosnovskikh, V. Y., Kutsenko, V.A., Interaction of 2-Trichloromethylchromones with Ethylenediamine. A Simple Synthesis of 2-(2-Hydroxyaroylmethylene)imidazolidines. *Mendeleev Commun.* **1999**, 9 (5), 206-208.
9. Sosnovskikh, V. Y., Kutsenko, V.A., Morozov, M.Y., Reactions of 3-Amino-1-aryl- and 3-Amino-1-(2-thienyl)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ones with 2-Aminoethanol. *Mendeleev Commun.* **1998**, 8 (3), 126-127.
10. Sosnovskikh, V. Y., Kutsenko, V.A., Yachevskii, D.S., Steric Factor in Reactions of Substituted 2-Trifluoromethylchromones with Ammonia and Primary Amines. *Mendeleev Commun.* **1999**, 9 (5), 204-205.
11. Sosnovskikh, V. Y., Mel'nikov, M.Y., A Novel Synthesis of 2-Acylmethyleneimidazolidines. *Mendeleev Commun.* **1998**, 8 (6), 243-244.
12. Sosnovskikh, V. Y., Moshkin, V.S., Kodess, M.I., A reinvestigation of the reactions of 3-substituted chromones with hydroxylamine. Unexpected synthesis of 3-

Amino-4H-chromeno[3,4-d]isoxazol-4-one and 3-(diaminomethylene)chroman-2,4-dione. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6856-6859.

13. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B.I. , Unexpected influence of Tetra- and pentafluoroethyl Groups on the Direction of Reactions of 2-Polyfluoroalkylchromones with 2-Aminoethanol. *Mendeleev Commun.* **2000**, 10 (6), 240-241.

14. Sosnovskikh, V. Y., Usachew, B.I., A Convenient Synthesis of 4(5)-(2-Hydroxyaroyl)-5(4)-trifluoromethyl-1,2,3-triazoles from 2-trifluoromethylchromones and chromen-4-imines. *Mendeleev Commun.* **2002**, 12, 75-76.

15. Sosnovsky, G., The Chemistry of Trichloromethanesulfonyl Chloride. *Chem. Rev.* **1958**, 58, 509-540.

16. Cho, E. J., Senecal, T.D., Kinzel, T., Zhang, Y., Watson, D.A., Buchwald, S.L., The Palladium-catalyzed trifluoromethylation of Aryl Chlorides. *Science*. **2010**, 328, 1679-1681.

17. O'Connor, M. J., Boblak, K.N., Topinka, M.J., Kindelin, P.J., Briski, J.M., Zheng, C., Klumpp, D.A., Superelectrophiles and the Effects of Trifluoromethyl Substituents. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3266-3267.

18. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B. I., Sevenard, D. V., Röschenhalter, G.-V., Regioselective Nucleophilic 1,4-Trifluoromethylation of 2-Polyfluoroalkylchromones with (Trifluoromethyl)trimethylsilane. Synthesis of Fluorinated Analogs of Natural 2,2-Dimethylchroman-4-ones and 2,2-Dimethylchromenes. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7747-7754.

19. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B.I., Sizov, A.Yu., Vorontsov, I.I., Shklyayev, Y.V., Reaction of 2-Polyfluoroalkylchromones with 1,3,3-Trimethyl-3,4-dihydroiso-quinolines and Methylketimines as a Direct Route to Zwitterionic Axially Chiral 6,7-Dihydrobenzo[a]quinolizinium Derivates and 2,6-Diaryl-4-polyfluoro-alkylpyridines. *Org.Lett.* **2003**, 5 (17), 3123-3126.

20. Sosnovskikh, V. Y., Usachev B.I., Sizov, A.Y., A Novel and Simple Synthesis of Substituted Anilines by Reaction of 2-Polyfluoroalkylchromones with (Isopropylidene)isopropylamine. *Synlett.* **2004**, 10, 1765-1766.

21. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B.I., Sizov, A.Y., Barabanov, M.A., A simple One-Pot synthesis of 2,6-Disubstituted 4-(Polyfluoroalkyl)pyridines and -pyrimidines by Reaction of 2-Polyfluoroalkylchromones with Aromatic Methyl Ketimines and Amidines. *Synthesis.* **2004**, 6, 942-948.

22. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B.I., Sizov, A.Y., Kodess, M.I., Novel chemical modifications at the 4-position of chromones. Synthesis and reactivity of 4H-chromene-4-spiro-5'-isoxazolines and related compounds. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7351-7354.
23. Eicher, T., Hauptmann S., Speicher, A., The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications. *Wenheim: Wiley-VCH.* **2003**.
24. Sainsbury, M., *Heterocyclic Chemistry*. The Royal Society of Chemistry (RSC). Cambridge, 2001; p 72-76.
25. El-Shaar, H. M., Perjessy, A., Zahradnik, P., Lacova, M., Sustekova, Z., Infrared spectra and theoretical study of methyl, formyl and acetyl derivatives of chromones. *Monatsh. Chem.* **1993**, 124, 539-548.
26. Griffiths, P. J. F., Ellis, G. P., Benzopyrones—VI1: The ultraviolet absorption spectra of chromone and 2-substituted chromones. *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomolec Spect.* **1972**, 28, 707-713.
27. Jagadeesh, S. G., Krupadanam, G. L. D., Srimannarayana, G. , Selective C-3 Monochlorination of 2-Methylchromones and Chromone-2-Carboxaldehydes. *Synth. Commun.* **1998**, 28 (20), 3827-3833.
28. Edwards, A. M., Howell, J.B.L., The chromones: history, chemistry and clinical development. A tribute to the work of Dr. REC Altounyan. *Clin. Exp. Allergy.* **2000**, 30, 756-774.
29. Sosnovskikh, V. Y., Synthesis and reactions of halogen-containing chromones. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, 72 (6), 489-516.
30. Donnelly, D., Geoghegan, R., O'Brien, C., Philbin E., Wheeler, T.S., Synthesis of Heterocyclic-Substituted Chromones and Related Compounds as Potential Anticancer Agents. *J. Med. Chem.* **1965**, 8 (6), 872-875.
31. Huang, W., Liu, M.Z., Li, Y., Tan Y., Yang, G.F., Design, Syntheses, and antitumor activity of novel chromone and aurone derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5191-5197.
32. Ishar, M. P. S., Singh, G., Singh, S., Sreenivasan K.K., Singh, G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1366-1370.
33. Martens, S., Mithöfer, A., Flavones and flavone synthases. *Phytochemistry.* **2005**, 66, 2399-2407.
34. Jovanovic, S. V., Steenken, S., Tasic, M., Marjanovic, B., Simic, M.G., Flavonoids as Antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4846-4851.
35. Grindlay, D., Reynolds T., The Aloe vera phenomenon: A review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel. *J. Ethnopharm.* **1986**, 16, 117-151.

36. Zhang, M.-Q., Wada, Y., Sato, F., Timmerman, H., (Piperidinylalkoxy)chromones: Novel Antihistamines with Additional Antagonistic Activity against Leukotriene D₄. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2472-2477.
37. Erickson, R. H., Natalie, K.J.Jr., Bock, W., Lu, Z., Farzin, F., Sherrill, R.G., Meloni, D.J., Patch, R.J., Rzesotarski, W.J., Clifton, J., Pontecorvo, M.J., Bailey, M.A., Naper, K., Karbon, W., (Aminoalkoxy)chromones. Selective sigma receptor ligands. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1526-1535.
38. Kuroda, M., Uchida, S., Watanabe, K., Mimaki, K., Chromones from the tubers of *Eranthis cilicica* and their antioxidant activity. *Phytochemistry*. **2009**, 70, 288-293.
39. Parmer, N. S., Tariq, M., Ageel, A.M., Effect of thromboxane A₂ and leukotriene C₄ inhibitors on the experimentally induced gastric lesions in the rat. *Res. Comm. Chem. Path. Pharma.* **1987**, 58, 15-25.
40. Amira, M. G., Pierre, D.C., Marguerite, T., Bonaventure, T.N., Pierre, T., Hirata, T., Anti-cancer and immunostimulatory activity of chromones and other constituents from *Cassia petersiana*. *Zeitschrift fur Naturforschung. C, J. Biosci.* **2007**, 62, 331-338.
41. Ruhs, B. N., Julia, K.C.H., William, P.H., Tor, S.P., Developing environmentally benign and effective organic wood preservatives by understanding the biocidal and non-biocidal properties of extractives in naturally durable heartwood. *Holzforschung* **2008**, 62, 264-269.
42. Maho, S., Yoshiyuki, K., Enhancing effects of a chromone glycoside, eucryphin, isolated from *Astilbe* rhizomes on burn wound repair and its mechanism. *Phytomedicine: Int. J. Phytotherapy and Psychopharma.* **2010**, 17, 820-829.
43. Gabor, M., Anti-inflammatory and anti-allergic properties of flavonoids. *Prog.Clin. Bio. Res.* **1986**, 213, 471-480.
44. Pierre, D. C., Donatien, G., Marguerite, T., Bonaventure, N.T., Pierre, P., Ahmed, A.A., Amira, G.M., Godwin, A.I., Hirata, T., Tom, M.J., Antitumor and immunostimulatory activity of two chromones and other constituents from *Cassia petersiana*. *Nat. Prod. Comm.* **2006**, 1, 961-968.
45. Foltínová, P., Lacova, M., Loos, D. , Activity of some 3-formylchromone derivatives on the induction of chloroplast-free mutants in *Euglena gracilis*. *Farmaco* **2000**, 55, 21-26.
46. Marder, M., Viola, H., Bacigaluppo, J.A., Colombo, M.I., Wasowski, C., Wolfman, C., Medina, J.H., Rúveda, E.A., Paladini, A.C., Detection of benzodiazepine receptor ligands in small libraries of flavone derivatives synthesized by solution phase combinatorial chemistry *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, 249, 481-485.

47. Ortwine, P. T., Chromone derivatives as matrix metalloproteinase inhibitors, pharmaceutical compositions and therapeutic use. *PCT Int. Appl.* **2004**, PIXXD2 WO 2004014880 A1 20040219 CAN 140:175192. , 138.
48. Fang, N., Casida, J.E., Anticancer action of cubé insecticide: Correlation for rotenoid constituents between inhibition of NADH:ubiquinone oxidoreductase and induced ornithine decarboxylase activities. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, 95, 3380-3384.
49. Fang, N., Casida, J.E., New bioactive flavonoids and stilbenes in cubé resin Insecticide. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 205-210.
50. Galletta, L. J. V., Springsteel, M.F., Eda, M., Niedzinski, E.J., By, K., Haddadin, M.J., Kurth, M.J., Nantz, M.H., Verkman, A.S., Novel CFTR chloride channel activators identified by screening of combinatorial libraries based on flavone and benzoquinolizinium lead compounds. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276 (23), 19723-19728.
51. Yu, D., Chen, C-H., Brossi, A., Lee, K-H., Anti-AIDS Agents, 60. Substituted 3'R,4'R-Di-O-(-)-camphanoyl-2',2-dimethyldihydropyrano[2,3-f]chromone (DCP) Analogues as Potent Anti-HIV Agents. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4072-4082.
52. Zhou, T., Shi, Q., Lee, K.H., Anti-AIDS agents 83. Efficient microwave-assisted one-pot preparation of angular 2,2-dimethyl-2H-chromone containing compounds. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4382-4386.
53. Borges, M. L., Matos, O.C., Pais, I.M., Seixas, J., Ricardo, C.P., Macanita, A., Becker, R.S. , Evaluation of a broad variety of coumarins, chromones, their furohomologues and thione analogs as phototoxins activated by UVA and visible light. *Pestic. Sci.* **1995**, 44, 155-162.
54. Henao Castañeda, I. C., Ulic, S. E., Della Védova, C. O., Metzler-Nolte, N., Jios, J. L., One-pot synthesis of 2-trifluoromethylchromones. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1436-1440.
55. Henao Castañeda, I. C., Tesis Doctoral: Síntesis y estudios espectroscópicos de compuestos carbonílicos y heterocíclicos con potencial actividad biológica. *Universidad Nacional de La Plata.* **2009**.
56. Merlic, C. A., Motamed, S., Quinn, B., Structure Determination and Synthesis of fluoro Nissl Green: An RNA - Binding Fluorochrome. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (11), 3365-3369.
57. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B.I., 2-Polyfluoroalkylchromones: 5.* Nitration and chlorination of 2-trifluoromethylchromones. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2000**, 49 (12), 2074-2076.

58. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B. I., 2-polyfluoroalkylchromones: Nitration and chlorination of 2-trifluoromethylchromones. *Russ. Chem. Bull.* **2000**, 49, 2074-2076.
59. Mahadevan, D., Periandy, S., Ramalingam, S., Comparative Vibrational Analysis of 1,2-Dinitro Benzene and 1-Fluoro-3-nitrobenzene: A Combined Experimental (FT-IR and FT-Raman) and Theoretical Study (DFT/B3LYP/B3PW91). *Spectrochim. Acta, Part A* **2011**, 84, 86-98.
60. Machado, N. F. L., Valero, R., Domingos, H. S., Tomkinson, J., Batista de Carvalho, L. A. E., Otero, J. C., Marques, M. P. M., Conformational Behaviour of Antioxidant Chromones. A Vibrational Spectroscopy Study. *Vib. Spectrosc.* **2012**, 63, 325-337.
61. Michalska, D., Bieńko, D. C., Abkowicz-Bieńko, A. J., Latajka, Z., Density Functional, Hartree-Fock, and MP2 Studies on the Vibrational Spectrum of Phenol. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 17786-17790.
62. Cakmak, I., GIAO Calculations of Chemical Shifts in Enantiometrically Pure 1-Trifluoromethyl Tetrahydroisoquinoline Alkaloids. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2005**, 716, 143-148.
63. Alcívar León, C. D., Echeverría, G.A., Piro, O.E., Ulic, S.E., Jios, J.L., A detailed experimental and theoretical study of two novel substituted Trifluoromethylchromones. The influence of the bulky bromine atom on the crystal packing. *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomolec Spect.* **2015**, 136, 1358-1370.
64. Hedin, P. A., Phillips, V.A., Electron Impact Mass Spectral Analysis of Flavonoids. *J. Agric. Food. Chem.* **1992**, 40, 607-611.
65. Itagaki, Y., Kurokawa, T., Sasaki, S., Chang, C.-T., Chen, F.-C. , The Mass Spectra of Chalcones, Flavones and Isoglavones. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, 39, 538-543.
66. Sánchez-Viesca, F., Berros, M., Espectroscopía y teoría de la regioquímica en la nitración de las benzopiridinas. *TIP Rev.Esp.Cienc.Quím.Biol.* **2006**, 9 (1), 19-29.
67. Johnson, C. K. *ORTEP-II. A Fortran Therma-Ellipsoid Plot Program. Report ORNL-5318.*, Oak Ridge National Laboratory: TN: USA, 1976.
68. Allinger, N., Johnson, C., Lebel, N., *Química Orgánica 2 edición*. Editorial Reverté S.A.: Barcelona, 1986.
69. Kupcewicz, B., Grazul, M., Lorenz, I.-P., Mayer, P., Budzisz, E., The Synthesis, Spectroscopic Properties and X-ray Structure of Zn(II) Complexes with Amino Derivatives of Chromone. *Polyhedron.* **2011**, 30, 1177-1184.

70. Budzikiewicz, H., Djerassi, C., Williams, D.H., *Mass Spectrometry of Organic Compounds*. Holden-Day: San Francisco, 1967.
71. McLafferty, F. W., Tureček, F., *Interpretation of Mass Spectra, 4th Edition*. University Science Books: Sausalito, 1993.
72. De Hoffmann, E., Stroobant, V., *Mass Spectrometry. Principles and Applications, Third Edition*. John Wile & Sons, Ltd,: England, 2007.
73. Sheldrick, G. M. *SHELXS-97. Program for Crystal Structure Resolution*, University of Göttingen: Göttingen, Germany: Germany, 1997.
74. Sheldrick, G. M., A short history of SHELX. *Acta Crystallogr.* **2008**, A64, 112-122.
75. Y., L., Computer derivation of the symmetry elements implied in a structure description *J. Appl. Crystallogr.* **1987**, 20, 264-269.
76. Spek, A. L., LEPAGE - an MS-DOS program for the determination of the metrical symmetry of a translation lattice. *J. Appl. Crystallogr.* **1988**, 21, 578-579.

4. AMINOENONAS Y BENZODIAZEPINA

Aminoenonas

Las β -aminoenonas ($N-C=C-C=O$) son sistemas estructurales atractivos para estudiar, ya que presentan propiedades físicas y químicas que resultan afines tanto a los grupos carbonilos α,β -insaturados como a las enaminas. Por varias décadas este tipo de compuestos ha generado considerable interés como una unidad multifuncional útil y relativamente simple de aplicación en síntesis orgánica y en química medicinal.¹⁻³

Estos compuestos presentan una clase de tautomería asimétrica, tal como la representada en la figura 4.1, siendo las formas aminoenona, iminoenol e iminocetona los tres tautómeros más estables. En este tautomerismo prototípico tiene lugar la migración de tres protones: dos de estos son movimientos 1,3 (entre las formas aminoenona-iminocetona y entre iminocetona-iminoenol) y el otro es la prototopia 1,5 (entre las formas iminoenol-aminoenona).⁴ En las aminoenonas más simples como la β -aminoacroleína y sus derivados, la estructura encontrada en estado sólido es la forma de cadena abierta no quelada, pero en solución se establece un equilibrio tautomérico, el cual depende del efecto del solvente.⁵

Figura 4.1 Posibles equilibrios tautoméricos en las N-alquil-3-amino-1-(o-hidroxifenil)-3-trifluorometil-2-enonas

Por otra parte, el grupo funcional enamina ($N-C=C$) merece una atención especial, ya que ambos extremos (N- y carbono β) pueden actuar como centros nucleofílicos generando un grupo bidentado. La preferencia del sitio de protonación de la enamina fue recientemente objeto de estudios experimentales y teóricos, dado que su reactividad está directamente relacionada con su basicidad.⁶

Además, la inclusión de un grupo trifluorometilo en el átomo de carbono α geminal ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{C})-\text{CF}_3$) convierte este aminoalqueno en una enamina del tipo donor – aceptor (conocido como sistema push – pull), expandiendo las posibilidades de deslocalización electrónica e interacciones adicionales.⁶⁻⁸

La síntesis de β -aminoenonas se puede llevar a cabo por reacción directa entre una amina apropiada (o amoniaco) y una 1,3-dicetona o 3-cetoester.¹ Adicionalmente, las β -aminoenonas β -trifluorometiladas fueron obtenidas a partir de trifluoropropinilo de litio y amidas de Weinreb.⁹⁻¹⁰

En el caso de las β -(2-hidroxiaroil)- α -trifluorometil-N-alquilenaminas, un método simple de obtención consiste en la apertura del anillo heterocíclico de 2-trifluorometilcromonas empleando alquil aminas. Como ya se indicó con anterioridad, el reemplazo del grupo metilo en las 2-metilcromonas por el grupo trifluorometilo produce un incremento de la electrofilicidad en el átomo de carbono C2. Ésto afecta sustancialmente la reactividad del anillo de pirano frente a los N-nucleófilos¹¹⁻¹³ y fue la estrategia adoptada para preparar estos compuestos en este trabajo. El grupo de Sosnovskikh,¹⁴ ha reportado la síntesis de una variedad de β -aminoenonas alquil¹⁵ y aril^{14, 16-19} β -halometiladas. También se encontró que, dependiendo de la reactividad del sustrato, la reacción de cromonas activadas con orto di-aminas aromáticas conduce a la formación de benzodiazepinas.²⁰

Benzodiazepinas

En las décadas del 50 y 60, debido al éxito de los medicamentos que actuaban como antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia, el químico Leo Sternbach investigó una serie de compuestos conocidos desde 1891 con el nombre de “heptoxdiazinas”. Al tratarlos con aminas para modificar su estructura obtuvo un compuesto que actuaba como potente miorrelajante, sedante y anticonvulsivo, al cual llamó “clordiazepóxido” y 1,4-benzodiazepinas a la familia química descubierta. A finales de los años 70 se descubrió que las benzodiazepinas interactuaban con el sistema nervioso central y además, en comparación con los ansiolíticos existentes (de la época), tenían menos efectos secundarios en caso de sobredosis. Actualmente, se ha reducido su uso debido a su capacidad adictiva y al empleo de antidepresivos como ansiolíticos.²¹

Las benzodiazepinas poseen en su estructura tres anillos (figura 4.2): un anillo aromático principal (A), un anillo diazepínico heptagonal (B) y un anillo aromático secundario (C). El anillo B puede tener dos átomos de nitrógeno en posición 1,4 o en posición 1,5. Las benzodiazepinas son sustancias liposolubles, de fácil cristalización y de carácter básico.²¹

Mediante la introducción de anillos adicionales se han obtenido series derivadas, como el caso de las triazobenzodiazepinas. De esta forma, se pueden clasificar las benzodiazepinas según la posición relativa de los dos átomos de nitrógeno en el heterociclo o la existencia de anillos adicionales.²¹

Figura 4.2 Estructura general de las 1,4-benzodiazepinas.²¹

Las 1,4-benzodiazepinas²² constituye el grupo más extensamente explorado de esta serie debido, en gran parte, al descubrimiento de su interesante actividad biológica,²³⁻²⁶ que ha llevado a incorporar esta porción en la estructura general de varios fármacos.

Por otro lado, las 1,5-benzodiazepinas han sido estudiadas por varias décadas, debido a que pueden prepararse con relativa facilidad²⁷⁻³² y sirven de partida para otros materiales. Además, también presentan acción farmacológica, ya que se ha descubierto que actúan como anti-inflamatorios,³³ analgésicos³⁴⁻³⁵ y anticonvulsiantes.²⁹

Aparte de las 1,4- y 1,5- existen otras familias de benzodiazepinas aunque han sido poco estudiadas debido a su escasa aplicación en la rama médica y farmacológica.

En este capítulo se presentan los resultados de tres β -aminoenonas [(Z)-3-(2-hidroxietilamino)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona, **I**; (Z)-3-(feniletilamino)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona **II**; (Z)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-3-(2-metoxietilamino)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona, **III**], y de una benzodiazepina

[2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-4-trifluorometil-3H-1,5-benzodiazepina, **IV**] de las cuales el compuesto **I** fue descrito previamente por Sosnovskikh y colaboradores,²⁰ mientras que **II**, **III** y **IV** fueron obtenidos por primera vez en este trabajo.

Estos compuestos fueron estudiados a nivel experimental y teórico en estado sólido, los cálculos químico cuánticos (DFT) de los tautómeros y conformeros muestran un buen acuerdo con los resultados espectroscópicos experimentales y de rayos X.

4.1 SINTESIS

La síntesis de estos compuestos fue realizada a partir de 6-nitro-2-trifluorometilcromona,³⁶ según lo reportado por Sosnovskikh y colaboradores.²⁰

Se colocó en un balón 0,4 mmol de 6-nitro-2-trifluorometilcromona (0,1 g), etanol (1 ml) y la amina correspondiente (mono o di sustituida) [**I**: 1,6 mmol de etanolamina (0,10 g); **II**: 1,5 mmol de 2-feniletilamina (0,20 g); **III**: 1,3 mmol de 2-metoxietilamina (0,10 g) y **IV**: 1,86 mmol de o-diaminobenceno (0,20 g)] (figura 4.3). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta comprobar la consumición de 6-nitro-2-trifluorometilcromona por cromatografía de capa fina (CCF). Se agregó agua (5 ml) y ácido acético (0,3 ml) para precipitar el compuesto, el cual se filtró por succión. El precipitado se lavó con abundante agua, se dejó secar y se recrystalizó en etanol.

Tanto las aminoenonas como la benzodiazepina son estables a temperatura ambiente. Los puntos de fusión experimental de los cuatro compuestos son: **I**: 169 – 170 °C (valor reportado: 170 – 171 °C)²⁰, **II**: 90-91 °C, **III**: 114 – 115 °C y **IV**: 201 – 202 °C.

Figura 4.3 Síntesis de aminoenonas y benzodiazepina.

Figura 4.4 Estructura y nombre las aminoenonas y benzodiazepina sintetizadas.

4.2 CÁLCULOS TEÓRICOS

Para obtener la geometría más estable de los compuestos **I**, **II**, **III** y **IV** se realizó una optimización preliminar de cada estructura y una exploración de las curvas de energía potencial para ángulos diedros seleccionados, según el procedimiento establecido en la sección 2.11 (Métodos Computacionales). Las torsiones estudiadas se muestran en la figura 4.5, mientras que los átomos que componen cada torsión se detallan en la tabla 4.1 y en la figura 4.6.

Las curvas de energía potencial para las torsiones sobre los ángulos diedros seleccionados se observan en las figuras 4.7, 4.8, 4.10, 4.12, 4.13 y 4.15. Las estructuras más estables determinadas para cada compuesto se observan en las figuras 4.9, 4.11, 4.14 y 4.16.

Figura 4.5 Ubicación de los ángulos de torsión estudiados para **I**, **II**, **III** y **IV**.

Tabla 4.1 Ángulos de torsión estudiados y valores de mínima energía encontrados para **I**, **II**, **III** y **IV**.

Compuesto	Composición del ángulo diedro	Ángulo de mínima energía (°) [B3LYP/6-31+g(d)] ^[a]	Composición del ángulo diedro	Ángulo de mínima energía (°) [B3LYP/6-31+g(d)] ^[a]
I	τ_1 : C1-C6-O2-H	0 y 360	τ_5 : C12-C9-N2-C10	0 y 360
	τ_2 : C2-C1-C7-C8	0 y 360	τ_6 : C9-N2-C10-C11	90 y 270
	τ_3 : C1-C7-C8-C9	180	τ_7 : N2-C10-C11-O3	60, 180 y 300
	τ_4 : C8-C9-C12-F1	0, 120, 240 y 360	τ_8 : C10-C11-O3-H	165
II	τ_1 : C1-C6-O3-H	0 y 360	τ_5 : C8-C9-N2-C10	180
	τ_2 : C2-C1-C7-C8	0 y 360	τ_6 : C9-N2-C10-C11	90, 270
	τ_3 : C1-C7-C8-C9	180	τ_7 : N2-C10-C11-C13	60, 180 y 300
	τ_4 : C8-C9-C12-F1	0, 120, 240 y 360	τ_8 : C10-C11-C13-C14	90 y 270
III	τ_1 : C1-C2-O3-H	0 y 360	τ_5 : C8-C9-N2-C11	180
	τ_2 : C6-C1-C7-O4	30 y 330	τ_6 : H-N2-C11-C12	30 y 360
	τ_3 : C1-C7-C8-C9	180	τ_7 : N2-C11-C12-O5	60, 180 y 300
	τ_4 : C8-C9-C10-F1	0, 120, 240 y 360	τ_8 : C11-C12-O5-C13	180
IV	τ_1 : C1-C6-O3-H	0 y 360	τ_3 : C8-C9-C10-F3	60, 180 y 300
	τ_2 : C2-C1-C7-C8	30		

[a] [B3LYP/6-31+g(d)]

Figura 4.6 Numeración de los átomos que componen los ángulos diedros en los compuestos I, II, III y IV.

Estudio de optimización para I

Figura 4.7 Curvas de energía potencial de los ángulos de torsión τ_1 - τ_7 del compuesto I.

Figura 4.8 Curvas de energía potencial completa cada 30° (izquierda) y, alrededor del mínimos absoluto, cada 5° (derecha) para el ángulo de torsión τ_8 del compuesto I.

Al analizar los resultados en las curvas de energía potencial de los ángulos diedros de I se encontró que:

- Las curvas de energía potencial para los grupos OH (τ_1), carbonilo (τ_2) y amino (τ_5) presentan mínimos a 0° y 360°, observándose que luego de un giro completo se llega a la misma configuración de partida. Es interesante observar que la estabilización de puente de hidrógeno es la responsable de favorecer la planaridad de la molécula, en donde los grupos –OH y –NH se disponen en un arreglo syn-periplanar respecto al grupo carbonilo, que a su vez está asociado a ambos. De este modo la interacción $\text{--OH}\cdots\text{O}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H-N}$ se maximiza.
- Para la torsión alrededor del enlace –C7–C8– (τ_3) se observa un solo mínimo de energía en 180°. Nuevamente, es el ángulo necesario para propiciar la antedicha interacción de puente de hidrógeno.
- El grupo CF_3 (τ_4) unido al heterociclo presenta el mismo comportamiento que el detectado en las 2-trifluorometilcromonas nitro- y amino-derivadas (capítulo 3, sección 3.3.2 y 3.4.2), donde se observa que los mínimos de energía se dan a 0°, 120°, 240° y 360°. Estas conformaciones son energética y geoméricamente equivalentes entre sí, donde un átomo de flúor siempre se ubica en el plano de la molécula y en posición *syn* respecto del doble enlace.
- La inspección de las curvas de energía potencial para τ_6 muestra mínimos correspondientes al grupo –CH₂–CH₂–X a 90° y 270°, con una diferencia de energía de 0,5 kcal/mol. Ambas configuraciones difieren únicamente en la orientación del grupo –CH₂–CH₂–X (hacia uno u otro lado del plano molecular) con entornos muy similares.

- La torsión realizada sobre el enlace C–C del grupo –CH₂–CH₂–X (τ_7), muestra la presencia de mínimos en 60°, 180° y 300°. La diferencia de energía entre los mismos resultó: $\Delta E_{(60-180)} = 1,6$ kcal/mol y $\Delta E_{(60-300)} = 2,3$ kcal/mol. Para la posterior optimización de la geometría se descartó el mínimo de 300° ($\Delta E > 2$ kcal/mol).
- Al analizar la energía potencial (entre 0° y 360°, intervalos de 30°) alrededor del enlace C–C–O–H del resto alifático en **I**, no se pudo determinar claramente la posición de uno de los mínimos de energía. Para resolver esta imprecisión, se efectuó un análisis complementario en la zona de 140°-190° con intervalos de 5°, lo que permitió localizar el mínimo local a 165°.

Con la información obtenida previamente (valores de τ de mínima energía) se generaron las conformaciones **IA** y **IB** las cuales fueron sometidas a una optimización final con una base más completa (B3LYP/6-311++g(d)). La tabla 4.2 muestra los valores de ángulos de torsión ingresados (valores de torsión optimizados entre paréntesis) y las energías calculadas. El arreglo de mínima energía para el compuesto **I** le corresponde a la conformación **IA** (figura 4.9). Con esta geometría se realizaron los cálculos tanto para obtener los espectros vibracionales, como los de UV-visible y RMN.

Tabla 4.2 Conformaciones estudiadas a partir de los τ seleccionados (valores optimizados entre paréntesis) y energías obtenidas para **I**^[a].

CONFORMACION TORSIÓN	IA ^[a]	IB ^[a]
t ₁	0(0,007)	0(-0,155)
t ₂	0(-0,751)	0(0,246)
t ₃	180(-179,701)	180(179,645)
t ₄	0(-2,386)	0(3,412)
t ₅	0(-6,176)	0(3,813)
t ₆	90(151,705)	90(100,973)
t ₇	60(58,962)	180(174,413)
t ₈	165(-169,296)	165(174,865)
Energía (kcal/mol)	-783951,0225	-783949,4035

[a] B3LYP/6-311++g(d)

Figura 4.9 Estructura más estable calculada para **I**.

Estudio de optimización para II

Figura 4.10 Curvas de energía potencial para los ángulos de torsión del compuesto II.

Para el compuesto **II**, al analizar las curvas de energía potencial realizadas sobre los ángulos diedros seleccionados, se encontró que:

- Las torsiones τ_1 , τ_2 , τ_3 y τ_4 presentan comportamiento similar a los correspondientes compuesto **I**, por lo tanto no van a ser analizados.
- Si bien la curva de energía potencial resultante de τ_5 muestra un mínimo a 180° , este resultado no es distinto del encontrado para el compuesto **I** ($\tau_5 = 0^\circ$). La diferencia se da porque se tomaron átomos diferentes para esta torsión en el compuesto **II**. La justificación de estas configuraciones es similar a la explicada en **I**, la adopción de una geometría planar, que maximiza la interacción de puente de hidrógeno.
- La curva de energía potencial para τ_6 , que muestra el giro del grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$ sobre el enlace $-\text{N}-\text{C}-$, tiene un comportamiento similar al compuesto **I** con numerosas conformaciones de similar energía para $90^\circ < \tau_6 < 270^\circ$.
- Para τ_7 se encontraron mínimos en 60° , 180° y 300° (situación similar presentada en el compuesto **I**), con $\Delta E_{(60-180)} = 0,62 \text{ kcal/mol}$ y $\Delta E_{(180-300)} = 0,16 \text{ kcal/mol}$, por lo que los tres ángulos fueron considerados en la optimización final.
- Para el enlace C-C, que conecta al grupo $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ con el anillo aromático, se detectan mínimos en 90° y 270° , con igual valor de energía, que corresponden a la orientación del anillo hacia ambos lados del plano molecular con un entorno similar.

Siguiendo el protocolo establecido y explicado anteriormente, se analizaron tres conformaciones de partida (**IIA**, **IIB** y **IIC**) para la estructura molecular del compuesto **II** (tabla 4.3). Luego de la optimización con la base más completa (B3LYP/6-311++g(d)) se determinó que la conformación **IIB** es la más estable (figura 4.11).

Tabla 4.3 Conformaciones estudiadas a partir de los τ seleccionados (valores optimizados entre paréntesis) y energías obtenidas para **II**^[a].

CONFORMACION TORSIÓN	IIA ^[a]	IIB ^[a]	IIC ^[a]
t_1	0(0,137)	0(0,485)	0(0,184)
t_2	0(-0,649)	0(-1,503)	0(-0,757)
t_3	180(179,711)	180(178,961)	180(179,877)
t_4	0(2,976)	0(2,232)	0(-3,891)
t_5	180(-177,22)	180(-174,192)	180(176,344)
t_6	90(102,492)	90(98,095)	90(152,317)
t_7	60(62,155)	180(177,377)	300(-66,077)
t_8	90(79,690)	90(85,497)	90(102,768)
Energía (kcal/mol)	-881757,7154	-881758,1106	-881757,3618

[a] B3LYP/6-311++g(d)

Figura 4.11 Estructura más estable calculada para II.

Estudio de optimización para III

Figura 4.12 Curvas de energía potencial de los ángulos de torsión $\tau_1 - \tau_6$ del compuesto III.

Figura 4.13 Curvas de energía potencial para los ángulos de torsión τ_7 y τ_8 del compuesto III.

Del análisis de los resultados de las curvas de energía potencial del compuesto III se pueden obtener las siguientes conclusiones:

- Se observó similitud con los compuestos analizados anteriormente en los resultados obtenidos para las torsiones τ_1 a τ_5 con excepción de τ_2 , con valores ligeramente desplazados del 0° ($\pm 30^\circ$). Esta diferencia para τ_2 puede deberse a que, en este caso, se tomaron átomos distintos para conformar la torsión ($\tau_2 = \text{C6-C1-C7-O4}$ en el compuesto III y $\tau_2 = \text{C2-C1-C7-C8}$ en los compuestos I y II)
- La torsión τ_6 , a diferencia de los compuestos I y II, se construyó incluyendo el hidrógeno ácido unido a nitrógeno ($\tau_6 = \text{H-N2-C11-C12}$). La curva de energía potencial presenta mínimos en 30° y 360° con una diferencia de energía entre ellos de 0,5 kcal/mol. Ambos valores fueron tenidos en cuenta para el análisis de los posibles conformeros.
- A partir de la inspección de la curva de energía potencial, que comprende la torsión alrededor del enlace C-C del grupo HN-C-C-OCH_3 (τ_7), se observan mínimos cuando la disposición del grupo metoxi respecto de la cadena es syn-clinal ($\pm 60^\circ$) o antiperiplanar (180°). La diferencia de energía entre las configuraciones syn-clinal y antiperiplanar es de 1,11 kcal/mol. Se consideraron los ángulos de 60° y 180° para el análisis conformacional.
- La torsión τ_8 , que representa el giro del grupo metoxilo (O-CH_3) en torno al enlace C-O, presenta un mínimo a 180° .

Continuando con el protocolo establecido y usado en los compuestos anteriores, se analizaron cuatro conformaciones de partida (**IIIA**, **IIIB**, **IIIC** y **IIID**) para la estructura molecular del compuesto **III** (tabla 4.3). Al realizar la optimización con la base (B3LYP/6-311++g(d)) se determinó que la conformación **IIIA** es más estable (figura 4.14).

Tabla 4.4. Conformaciones estudiadas a partir de los τ seleccionados (valores optimizados entre paréntesis) y energías obtenidas para **III**^[a].

CONFORMACION TORSIÓN	IIIA ^[a]	IIIB ^[a]	IIIC ^[a]	IIID ^[a]
t ₁	0(-0,019)	0(2,548)	0(2,562)	0(2,947)
t ₂	30(36,225)	30(36,204)	30(36,260)	30(36,084)
t ₃	180(-179,931)	180(-177,507)	180(-177,731)	180(-177,098)
t ₄	0(-2,940)	0(-1,581)	0(-1,445)	0(-0,971)
t ₅	180(174,323)	180(171,794)	180(174,798)	180(172,110)
t ₆	30(-36,546)	30(-35,222)	360(74,326)	360(75,757)
t ₇	60(58,772)	180(59,105)	60(-174,784)	180(-173,266)
t ₈	180(-176,421)	180(-174,938)	180(-179,833)	180(-83,212)
Energía (kcal/mol)	-808621,5952	-808612,275	-808610,8386	-808609,2234

[a] B3LYP/6-311++g(d)

Figura 4.14 Estructura más estable calculada para **III**.

Estudio de optimización para IV

Figura 4.15 Curvas de energía potencial para los ángulos de torsión del compuesto IV.

Los resultados obtenidos para los ángulos diedros seleccionados del compuesto IV fueron:

- La curva de energía potencial para τ_1 (grupo OH) presenta similitud con las conclusiones observadas para el compuesto I, por lo que no se repite aquí su análisis.
- La torsión τ_2 muestra un mínimo absoluto en 30°. Esta geometría dispone al heterociclo cercano a la coplanaridad con el anillo de fenilo, lo cual favorece la formación de puentes de hidrógeno (O—H...N) en la molécula.
- Para τ_3 , que corresponde al giro del grupo CF₃ en la molécula, se observan tres mínimos, los que representan a las configuraciones syn-clinal ($\pm 60^\circ$) y antiperiplanar (180°) equivalentes en energía.

Con esta información, se originó una geometría molecular, la cual se sometió a una optimización final con la base B3LYP/6-311++g(d) (figura 4.16). Esta conformación de mínima energía, fue la utilizada para realizar los cálculos vibracionales, de UV-visible y de RMN.

Figura 4.16 Estructura más estable calculada para IV.

4.3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL INFRARROJO Y RAMAN

Los espectros IR y Raman de **I**, **II**, **III** y **IV** se presentan en las figuras 4.17 a 4.20.

En las tablas 4.5 y 4.6 se presentan las frecuencias de los grupos funcionales característicos más relevantes. La asignación completa de los modos fundamentales de vibración (observados y calculados) se muestran en las tablas A1.1 a A1.4 del Anexo I.

La numeración empleada en la asignación y discusión de los espectros IR y Raman fue la utilizada en los cálculos teóricos, la cual es coincidente con la adoptada para la determinación de estructura por rayos X (figuras 4.9, 4.11, 4.14 y 4.16).

Para la asignación de los espectros vibracionales de las aminoenonas estudiadas en este capítulo se tuvo en cuenta consideraciones respecto a la interacción intramolecular de algunos grupos funcionales. Como ya se sabe, la banda de estiramiento O-H en fenoles que no poseen sustituyentes en posición orto respecto al grupo hidroxilo se presenta como aguda en la región de $3600 - 3700 \text{ cm}^{-1}$. La presencia de sustituyentes en posición 2 por lo general afecta la posición de la banda y

en particular la presencia de un grupo aceptor conduce a interacciones de puente de hidrógeno.³⁷ La participación del protón del grupo OH en este tipo de interacciones se manifiesta por un marcado desplazamiento de la banda a menores números de onda, junto con un ensanchamiento de la misma. Estas interacciones se esperan para aquellos fenoles que contienen grupos aceptores en la misma molécula y usualmente resulta en la formación de un pseudo anillo de 5 o 6 miembros.³⁸⁻³⁹

Por otro lado, las interacciones de puente de hidrógeno intermoleculares están asociadas, frecuentemente, con un aumento de la intensidad de las bandas en infrarrojo.

Figura 4.17 Espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) experimentales de I.

Figura 4.18 Espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) experimentales de II.

Figura 4.19 Espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) experimentales de III.

Figura 4.20 Espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) experimentales de **IV**.

Cuando los grupos NO_2 , R-C=O o R-C=N-R están presentes en la posición 2 originan interacciones intramoleculares de puente de hidrógeno muy fuertes, intensificadas por el efecto de resonancia asistida. Esta interacción se denomina con frecuencia “quelación” y la vibración del OH “quelado” da lugar a una banda ancha en la región de $3200 - 2500 \text{ cm}^{-1}$. Cuanto más fuerte es la interacción de puente de hidrógeno que participa en este efecto, menor es la intensidad registrada en IR, la cual se explica por la deformación del enlace intramolecular.⁴⁰ En muchas interacciones intramoleculares, las distancias entre los átomos están determinadas por la geometría molecular y los cambios en el momento dipolar de los enlaces pueden ser mucho menores y como consecuencia la intensificación de la banda se reduce.⁴¹

Por otro lado, la deformación fuera del plano (γ) del grupo OH libre se observa a frecuencias menores de 400 cm^{-1} en el espectro de infrarrojo. Cuando el protón participa en interacciones de puente de hidrógeno, la constante de fuerza de esta vibración aumenta con el consecuente desplazamiento de la absorción a mayores números de onda.⁴²⁻⁴³

Tabla 4.5 Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de I y II.

Compuesto	Modo	Experimental ^[a]		Calculado ^{[a],[d]}		Asignación
		IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Intens. ^[e]	
I						O - H Aromático
	ν_4	3089(md)	3083(1)	3253	579	$\nu(\text{O-H})$
	ν_{23}	1421(d)	1424(5)	1433	27	$\delta(\text{O-H})$
	ν_{51}	836(m)	832(8)	843	115	$\gamma(\text{O-H})$
						O - H Alifático
	ν_1	3532(d)	-	3807	31	$\nu(\text{O-H})$
	ν_{78}	-	264(8)	282	116	$\gamma(\text{O-H})$
						C = O
	ν_{13}	1612(mf)	1625(14)	1660	1093	$\nu(\text{C=O})$
						CF₃
	ν_{36}	1145(f)	1132(7)	1171	293	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{40}	-	-	1111	267	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{43}	-	-	1060	19	$\nu_s(\text{CF}_3)$
	ν_{55}	772(md)	776(3)	775	3	$\delta_s(\text{CF}_3)$
	ν_{65}	551(md)	-	521	2	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{66}	512(md)	524(2)	518	2	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
						NO₂
	ν_{16}	-	-	1571	18	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$
	ν_{26}	1338 (mf)	1338(100)	1363	350	$\nu_s(\text{NO}_2)$
	ν_{50}	-	-	847	10	$\delta(\text{NO}_2)$
	ν_{58}	-	-	732	14	$\gamma(\text{NO}_2)$
						N - H
	ν_2	-	-	3425	61	$\nu(\text{N-H})$
	ν_{25}	1357(f)	1348 ^h (73)	1375	432	$\delta(\text{N-H})$
	ν_{53}	820 ^h (d)	821(6)	821	90	$\gamma(\text{N-H})$
II						O - H
	ν_3	3098(md)	3069(5)	3272	613	$\nu(\text{O-H})$
	ν_{30}	1420(d)	1422(9)	1432	78	$\delta(\text{O-H})$
	ν_{66}	867(d)	869(15)	860	10	$\gamma(\text{O-H})$
						C = O
	ν_{17}	1617(mf)	1629(22)	1662	931	$\nu(\text{C=O})$
						CF₃
	ν_{48}	1188(mf)	1177(22)	1171	433	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{52}	1154(mf)	1131(9)	1112	236	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{46}	-	-	1198	165	$\nu_s(\text{CF}_3)$
	ν_{74}	-	-	776	4	$\delta_s(\text{CF}_3)$
	ν_{88}	-	-	519	<1	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{91}	-	-	491	6	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
						NO₂
	ν_{22}	-	-	1573	41	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$
	ν_{35}	1340(mf)	1342(98)	1362	463	$\nu_s(\text{NO}_2)$
	ν_{68}	-	-	839	8	$\delta(\text{NO}_2)$
	ν_{78}	-	-	733	18	$\gamma(\text{NO}_2)$
						N - H
	ν_1	3247(md)	-	3423	56	$\nu(\text{N-H})$
	ν_{31}	1377(d)	1368(37)	1407	168	$\delta(\text{N-H})$
	ν_{70}	839(d)	-	821	130	$\gamma(\text{N-H})$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis.

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , y γ representan estiramiento, deformación en el plano y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla 4.6 Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de III y IV.

Compuesto	Modo	Experimental ^[a]		Calculado ^{[a],[d]}		Asignación
		IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Intens. ^[e]	
III						O - H
	V ₃	-	-	3253	587	$\nu(\text{O-H})$
	V ₂₁	1481(m)	-	1516	174	$\delta(\text{O-H})$
	V ₈₀	-	-	817	97	$\gamma(\text{O-H})$
						C = O
	V ₁₅	1614(mf)	1625(11)	1661	1106	$\nu(\text{C=O})$
						CF₃
	V ₄₀	-	-	1205	100	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	V ₄₂	1143(mf)	1176(14)	1172	356	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	V ₄₆	-	-	1124	123	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$
	V ₈₂	-	-	777	3	$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3)$
	V ₇₂	-	-	540	2	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	V ₇₃	-	-	518	2	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
						NO₂
	V ₁₈	-	-	1572	21	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$
	V ₃₁	1338(mf)	1340(100)	1363	358	$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$
	V ₅₇	-	-	843	30	$\delta(\text{NO}_2)$
	V ₈₅	-	-	732	14	$\gamma(\text{NO}_2)$
						N - H
	V ₁	-	-	3427	61	$\nu(\text{N-H})$
	V ₃₀	1357(m)	1352(74)	1377	444	$\delta(\text{N-H})$
	V ₅₈	840(m)	847(10)	838	79	$\gamma(\text{N-H})$
						CH₃
	V ₈	3084(md)	3084(1)	3135	20	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	V ₁₀	-	-	3040	73	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	V ₁₂	2948(md)	2950 (3)	2992	101	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
	V ₂₁	-	-	1513	174	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	V ₂₅	-	-	1502	4	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	V ₂₄	-	-	1487	7	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
						O - CH₃
	V ₄₃	1114(f)	1119(10)	1153	146	$\nu(\text{O-CH}_3)$
IV						O - H
	V ₉	2923(md)	-	3086	719	$\nu(\text{O-H})$
	V ₁₈	1491(f)	1494(17)	1526	154	$\delta(\text{O-H})$
	V ₅₄	-	-	859	15	$\gamma(\text{O-H})$
						CF₃
	V ₃₅	1171(f)	1161(11)	1206	98	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	V ₃₇	-	-	1172	145	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	V ₄₁	1073(m)	1073(8)	1100	257	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$
	V ₈₃	711(d)	712(8)	714	11	$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3)$
	V ₇₁	559(d)	-	571	6	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	V ₇₃	-	536(6)	540	3	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
						NO₂
	V ₁₇	-	-	1583	102	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$
	V ₂₅	1345(mf)	1342(100)	1361	423	$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$
	V ₅₆	837(d)	838(9)	834	9	$\delta(\text{NO}_2)$
	V ₈₂	734(d)	-	734	21	$\gamma(\text{NO}_2)$
						C-N
	V ₁₁	1660(md)	1657(7)	1715	10	$\nu(\text{C9-N2})$
	V ₁₃	1610(m)	-	1647	27	$\nu(\text{C7-N3})$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis.

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , y γ representan estiramiento, deformación en el plano y deformación fuera del plano, respectivamente.

El desplazamiento de la banda N-H que participa en enlaces de puente de hidrógeno es usualmente menor que el mostrado por los grupo O-H, con menor intensificación y ensanchamiento de las mismas. Las interacciones de puente de hidrógeno son más débiles que las observadas en alcoholes y ácidos, simplemente porque los enlaces N-H son menos acídicos y por lo tanto son donores pobres.⁴¹ Aunque en las aminas secundarias estas interacciones son levemente más fuertes, el desplazamiento de las bandas a menores frecuencias es pequeño.

En el espectro IR de I, el estiramiento del grupo OH localizado en anillo aromático se observa como una banda muy débil en 3089 cm^{-1} y en 3083 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 3253 cm^{-1}). La deformación en el plano del grupo OH se detecta, como una banda débil, en 1421 cm^{-1} en IR y en 1424 cm^{-1} en Raman (calc.: 1433 cm^{-1}) mientras que la deformación fuera del plano se asignó a las bandas en 836 y 832 cm^{-1} en los espectros IR y Raman, respectivamente. El valor teórico se predice en 843 cm^{-1} . Es también evidente, por la posición de estas bandas (desplazadas a menores y mayores frecuencias, respectivamente), la participación del grupo O-H en interacciones de puente de hidrógeno intramolecular.

Por otro lado, la banda de estiramiento O-H del resto alifático se observa en el espectro IR a 3532 cm^{-1} (calc.: 3807 cm^{-1}) mientras que la deformación en el plano en 1206 cm^{-1} en el espectro IR y fuera del plano en el espectro Raman en 264 cm^{-1} (calc.: 282 cm^{-1}), ambas como señales de baja intensidad. La posición de estas bandas indica claramente la ausencia de interacciones intramoleculares para este grupo.

El estiramiento del grupo N-H se predice en 3425 cm^{-1} como una banda de baja intensidad en IR, la cual no pudo observarse en el espectro experimental. La deformación en el plano aparece como una banda intensa en IR a 1357 cm^{-1} y como un hombro a 1348 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 1375 cm^{-1}).

El estiramiento C=O se observa en 1612 cm^{-1} como una banda muy intensa en el espectro IR y en 1613 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 1660 cm^{-1}). Los valores de estas frecuencias confirman la participación de este grupo en interacciones intra e intermoleculares.⁸ Además, este modo está fuertemente acoplado con el estiramiento C=C de la porción alifática, el cual se observa en Raman en 1625 cm^{-1} (calc.: 1667 cm^{-1}). Para el grupo CF_3 , en el espectro IR se observan los estiramientos

antisimétricos y simétrico en 1145, 1115 y 1072 cm^{-1} (1132, 1117 y 1072 cm^{-1} en Raman), respectivamente. La vibración simétrica del grupo NO_2 se asigna a una banda muy intensa en 1338 cm^{-1} tanto en el espectro IR como el espectro Raman (calc.: 1363 cm^{-1}), mientras que la correspondiente antisimétrica, prevista por el cálculo en 1571 cm^{-1} no se detectó en ninguno de los dos espectros.

Teniendo en cuenta las consideraciones hechas para el compuesto **I** y la observación de los espectros IR y Raman de las aminoenonas **II** y **III** se puede concluir, por la posición de las bandas que el grupo OH también está involucrado en puentes de hidrógeno intramoleculares (tabla 4.5 y 4.6).

Para el compuesto **IV**, sin embargo, en el espectro IR se observa el estiramiento y la deformación en el plano del grupo O-H a 2923 y 1491 cm^{-1} (calc.: 3086 y 1526 cm^{-1}) como bandas muy débil e intensa, respectivamente. El desplazamiento del modo de estiramiento O-H a menores números de onda se puede interpretar en base una interacción de puente de hidrógeno intramolecular O-H....N más efectiva, debido a la mayor basicidad del nitrógeno del grupo imino con el cual éste átomo interacciona. Las vibraciones de estiramiento C9-N2 y C7-N3, se observan en el espectro IR en 1660 y 1610 cm^{-1} , como bandas con muy baja y media intensidad, respectivamente (calc.: 1715 y 1647 cm^{-1}). En el espectro Raman, se observa sólo la vibración C9-N2 en 1657 cm^{-1} .

4.4 ESPECTROSCOPIA UV – VISIBLE

Los espectros electrónicos experimental y calculado (en metanol) de **I** ($4,3 \times 10^{-5}$ M), **II** ($1,5 \times 10^{-5}$ M), **III** ($7,2 \times 10^{-5}$ M) y **IV** ($2,3 \times 10^{-5}$ M) se muestran en las figuras 4.21 a 4.24.

En la tabla 4.7, la cual incluye también la asignación tentativa, se comparan las longitudes de onda de las bandas de absorción de los compuestos con los resultados de los cálculos computacionales (B3LYP/6-311+g(d)).

Por simplicidad, sólo las transiciones dominantes (elegidas de acuerdo con la fuerza del oscilador) se utilizaron para asignar las bandas observadas y en las figuras 4.25 a 4.28 se muestran los principales orbitales involucrados en las transiciones para **I**, **II**, **III** y **IV**.

Tabla 4.7 Asignación del espectro electrónico en solución de metanol para I ($4,3 \times 10^{-5}$ M), II ($1,5 \times 10^{-5}$ M), III ($7,2 \times 10^{-5}$ M) y IV ($2,3 \times 10^{-5}$ M).^[a]

Compuestos	Exp. ^[b]	Calc. ^[c]	Asignación
Compuesto I	220	227 (0,079)	HOMO – 1 → LUMO + 2 (94 %)
	235	254 (0,220)	HOMO – 4 → LUMO + 1 (61 %) HOMO → LUMO + 2 (39 %)
	310 ^[d]	284 (0,033)	HOMO – 4 → LUMO (92 %)
	328 ^[d]	325 (0,222)	HOMO – 1 → LUMO (93 %)
	365	346 (0,650)	HOMO → LUMO + 1 (84 %)
	416 ^[d]	392 (0,032)	HOMO → LUMO (100 %)
Compuesto II	238	256 (0,246)	HOMO – 5 → LUMO + 1 (58 %) HOMO → LUMO + 2 (42 %)
	256 ^[d]	284 (0,031)	HOMO – 5 → LUMO (93 %)
	313 ^[d]	305 (0,047) 324 (0,149)	HOMO – 3 → LUMO + 1 (49 %) HOMO – 3 → LUMO (88 %)
	366	353 (0,720)	HOMO → LUMO + 1 (92 %)
	418 ^[d]	395 (0,033)	HOMO → LUMO (100 %)
Compuesto III	219	227 (0,079)	HOMO – 1 → LUMO + 2 (94 %)
	236	255 (0,220)	HOMO – 4 → LUMO + 1 (66 %)
	263 ^[d]	284 (0,0001)	HOMO – 2 → LUMO + 1 (98 %)
	312 ^[d]	309 (0,044)	HOMO – 1 → LUMO + 1 (85 %)
	326 ^[d]	325 (0,220)	HOMO – 1 → LUMO (93 %)
	366	346 (0,648)	HOMO → LUMO + 1 (84 %)
	414 ^[d]	390 (0,034)	HOMO → LUMO (100 %)
Compuesto IV	204	247 (0,340)	HOMO – 3 → LUMO + 2 (73 %)
	233	271 (0,140)	HOMO – 2 → LUMO + 2 (48 %) HOMO – 3 → LUMO + 1 (38 %)
	266	289 (0,146)	HOMO – 1 → LUMO + 2 (70 %) HOMO – 3 → LUMO (19 %)
	343	323 (0,188)	HOMO – 2 → LUMO (97 %)
	403	341 (0,428)	HOMO → LUMO + 1 (92 %)
	418 ^[d]	371 (0,129)	HOMO → LUMO (97 %)

[a] Se presentan las transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311+g(d)) más relevantes.

[b] En nm.

[c] Fuerza del oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas.

[d] Hombro.

Figura 4.21 Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de I.

Figura 4.22 Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) y calculado (B3LY/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de II.

Figura 4.23 Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de III.

Figura 4.24 Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de IV.

Figura 4.25 Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de I. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real en los orbitales moleculares.

En el compuesto I, las bandas de absorción observadas (tabla 4.7) a 220 nm y la más intensa en 365 nm corresponden a transiciones monoelectrónicas desde el orbital HOMO – 1 al LUMO + 2 y desde HOMO a LUMO + 1, respectivamente, con pocas contribuciones de otras excitaciones electrónicas. Estas bandas se atribuyen a las transiciones calculadas en 227 y 346 nm ($f= 0,650$), respectivamente. Los hombros a 310, 328 y 416 nm son asignados a transiciones desde HOMO – 4 a LUMO, HOMO – 1 a LUMO y de HOMO a LUMO, respectivamente, las cuales son asignadas a las absorciones obtenidas de los cálculos teóricos en 284, 325 y 392 nm, respectivamente.

La banda de absorción en 235 nm se atribuye a la contribución de dos transiciones: una desde el orbital HOMO – 4 a LUMO + 1 (61%) y la otra desde el orbital HOMO al LUMO + 2 (39%), ambas debidas principalmente a la excitación de un solo electrón. Esta banda se asigna a la absorción teórica de 254 nm.

La banda observada en 220 y el hombro en 310 nm corresponden, principalmente, a transiciones en el anillo aromático ($\pi \rightarrow \pi^*$), mientras que la absorción en 328 nm (hombro) resulta de excitaciones desde orbitales π del anillo bencénico a orbitales no enlazantes del grupo NO_2 .

La banda en 235 nm está dominada por transiciones desde orbitales π del fragmento aromático y del resto alifático a orbitales π^* en el anillo y orbitales no enlazantes de los átomos de oxígeno ($\text{C}=\text{O}$), nitrógeno y algunos átomos de carbono de toda la molécula.

Las absorciones en 365 y 416 nm (hombro) son debidas a excitaciones desde orbitales π de la porción alifática a orbitales no enlazantes principalmente del oxígeno carbonílico y nitrógeno y a orbitales no enlazantes del grupo nitro, respectivamente.

Figura 4.26 Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de II. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real en los orbitales moleculares.

En el espectro electrónico de **II**, la banda observada en 366 nm (tabla 4.7) está dominada principalmente por una transición desde el orbital HOMO al LUMO + 1, con pocas contribuciones de otras excitaciones electrónicas. Esta banda se atribuye a la absorción calculada en 353 nm. Los hombros observados en 256 y 418 nm son asignados también a excitaciones de un electrón desde el orbital HOMO – 5 al LUMO y desde el orbital HOMO al LUMO. Estas bandas se corresponden con las calculadas en 284 nm y 395 nm, respectivamente. El hombro observado en 313 nm surge básicamente de contribuciones HOMO – 3 → LUMO + 1 (49 %) y HOMO -3 → LUMO (88 %) y se asocian a las transiciones calculadas en 305 y 324 nm, respectivamente.

Los hombros observados en 256 y 313 nm se deben a transiciones entre orbitales π del anillo aromático y orbitales no enlazantes del oxígeno carbonílico a orbitales no enlazantes del grupo nitro, de los átomos de oxígeno (C=O), nitrógeno y de carbono de la porción alifática y del anillo aromático de la cromona.

La banda en 238 está dominada por excitaciones desde orbitales π del anillo y del resto alifático y orbitales no enlazantes del oxígeno carbonílico a orbitales π^* en el anillo y orbitales no enlazantes en átomos de carbono y nitrógeno.

La absorción en 366 nm y el hombro en 418 nm corresponden a transiciones que involucran orbitales π de algunos carbonos alifáticos a orbitales no enlazantes de átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y grupo NO₂.

Figura 4.27 Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de III. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real en los orbitales moleculares.

En el compuesto **III**, las bandas de absorción observadas en 219 nm, 236 nm y 366 nm son dominadas por transiciones monoeléctricas HOMO – 1 → LUMO + 2 (94 %), HOMO – 4 → LUMO + 1 (66 %) y HOMO → LUMO + 1 (84 %). Estas bandas se asignan a las bandas calculadas en 227, 255 y 346 nm, respectivamente. Los hombros observados en 263, 312, 326 y 414 nm, son dominados por excitaciones desde HOMO – 2 a LUMO + 1 (98 %), HOMO – 1 a LUMO + 1 (85 %), HOMO – 1 a LUMO (93 %), y HOMO a LUMO (100 %). Estas se corresponden con las absorciones calculadas en 284, 309, 325 y 390 nm, respectivamente.

La banda en 219 nm y los hombros en 312 y 326 nm se generan por transiciones desde orbitales π del anillo aromático, y orbitales no enlazantes de los átomos de oxígeno de los grupos OH y C=O, del nitrógeno y del grupo nitro principalmente a orbitales π^* del anillo, π^* de los grupos C=O y NC y no enlazantes de NO₂, respectivamente.

La absorción en 236 nm y el hombro en 263 nm están dominadas por transiciones desde orbitales π del anillo y no enlazantes del átomo de oxígeno carbonilo y desde orbitales no enlazantes del oxígeno del grupo –OCH₃ y de algunos carbonos alifáticos, respectivamente, a orbitales π^* de los grupos C=O y NC, esencialmente.

Por otro lado, la banda en 366 nm y el hombro en 414 nm corresponden a excitaciones desde orbitales π de una porción alifática de la molécula y no enlazantes de los átomos de oxígeno de los grupos OH y C=O a orbitales π^* de los grupos C=O y NC y a orbitales no enlazantes del grupo nitro, respectivamente.

Figura 4.28 Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de IV. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real en los orbitales moleculares.

En el espectro electrónico de **IV**, la banda observada en 204 nm se debe básicamente a transiciones $\text{HOMO} - 3 \rightarrow \text{LUMO} + 2$ y se asigna a la absorción calculada en 247 nm. La banda en 233 nm está dominada por transiciones entre los orbitales $\text{HOMO} - 2$ y $\text{LUMO} + 2$ y $\text{HOMO} - 3$ y $\text{LUMO} + 1$, mientras que la de 266 nm corresponde a excitaciones $\text{HOMO} - 1 \rightarrow \text{LUMO} + 2$. Estas se asocian a los valores computados en 271 y 289 nm, respectivamente. Las absorciones en 343, 403 y el hombro en 418 nm surgen de contribuciones dominantes $\text{HOMO} - 2 \rightarrow \text{LUMO}$, $\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO} + 1$ y $\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO}$, respectivamente. Estas se corresponden con las transiciones calculadas a 323, 341 y 371 nm, respectivamente.

Las bandas en 204, 233 y 343 nm se originan por excitaciones desde orbitales π del anillo aromático proveniente de la cromona, orbitales no enlazantes de átomos de nitrógeno y oxígeno (OH) a orbitales π^* de ambos anillos bencénicos, π^* del enlace $\text{N}=\text{C}$ y orbitales no enlazantes del grupo nitro. La absorción en 266 nm se debe, principalmente, a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en el anillo de diaminobenceno, mientras que las de 403 y el hombro en 418 nm a transiciones desde orbitales π de ambos anillos aromáticos a orbitales π^* en el anillo de cromona y orbitales no enlazantes del NO_2 , respectivamente.

4.5 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Para el análisis de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se adoptó la numeración mostrada en las figuras 4.29 y 4.30.

Figura 4.29 Estructura de I y II con la numeración de los átomos adaptada para el análisis de RMN.

Figura 4.30 Estructura de III y IV con la numeración de los átomos adaptada para el análisis de RMN.

4.5.1 Espectros RMN de ¹H

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H de I, II, III y IV se muestran en las figuras 4.31 y 4.32.

Los valores de desplazamiento químico para los diferentes hidrógenos de I, II, III y IV son los siguientes:

I: ¹H (CDCl₃) δ(ppm): 1,86 (s. ancho; 1H; OH-C2''); 3,66 (q; 2H; J=5,3 Hz; H1''); 3,91 (s. ancho; 2H; H2''); 6,26 (s; 1H; H2); 7,03 (d; 1H; J=9,1 Hz; H3'); 8,26 (dd; 1H; J=9,1 y 2,6 Hz; H4'); 8,60 (d; 1H; J=2,6 Hz; H6'); 10,73 (s. ancho; 1H; NH); 13,49 (s; 1H; OH-C2').

II: ¹H (CDCl₃) δ(ppm): 2,97 (t; 2H; J=7,0 Hz; H2''); 3,74 (q; 2H; J=7,0 Hz; H1''); 6,18 (s; 1H; H2); 6,98 (d; 1H; J=9,0 Hz; H3'); 7,20 - 7,40 (m; 5H; C₆H₅); 8,23 (dd; 1H; J=2,7 y 9,0 Hz; H4'); 8,56 (d; 1H; J=2,7 Hz; H6'); 10,50 (s; 1H; NH); 13,50 (s; 1H; OH).

III: ¹H (CDCl₃) δ(ppm): 3,47 (s; 3H; CH₃); 3,50 - 3,60 (m; 4H; H1''- H2''); 6,24 (s; 1H; H2); 7,03 (d; 1H; J=9,2 Hz; H3'); 8,26 (dd; 1H; J=9,2 y 2,7 Hz; H4'); 8,61 (d; 1H; J=2,7 Hz; H6'); 10,66 (s. ancho; 1H; NH); 13,63 (s; 1H; OH).

IV: ¹H (CDCl₃) δ(ppm): 3,62 (s; 2H; H3); 7,10 (d; 1H; J=9,2 Hz; H3'); 7,58 (m; 4H; H2'', H3'', H4'', H5''); 8,33 (dd; 1H; J=2,6 Hz y 9,2 Hz; H4'); 8,83 (d; 1H; J=2,6 Hz; H6'); 15,10 (s; 1H; OH).

En el espectro de **IV** se observan la coexistencia de dos conjuntos de señales en relación 7:3, debido, a las dos conformaciones que presenta la molécula, las cuales se discutirán más adelante. La asignación de señales realizada para el espectro protónico corresponde al conformero más estable.

Figura 4.31 Espectro RMN de ^1H de I y II (zonas de interés ampliadas).

Figura 4.32 Espectro RMN de ^1H de **III** y **IV** (zonas de interés ampliadas).

4.5.2 Espectros RMN de ^{13}C

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de carbono de **I**, **II**, **III** y **IV** se muestran en la figura 4.33.

Figura 4.33 Espectro RMN de ^{13}C de **I**, **II**, **III** y **IV** (zonas de interés ampliadas).

Los valores de desplazamiento químico para los diferentes carbonos de **I**, **II**, **III** y **IV** son los siguientes:

I: ^{13}C (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 46,8 ($\text{C1}''$); 61,1 ($\text{C2}''$); 87,7 (q, $J = 5$ Hz; C2); 117,6 (q; $J = 280$ Hz; C4); 119,1 ($\text{C3}'$); 119,4 ($\text{C1}'$); 124,6 ($\text{C6}''$); 129,6 ($\text{C4}'$); 139,6 ($\text{C5}'$); 156,3 (q, $J = 33$ Hz; C3); 167,5 ($\text{C2}'$); 191,9 ppm (C1).

II: ^{13}C (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 36,5 ($\text{C2}''$); 46,4 ($\text{C1}''$); 87,3 (q, $J = 5$ Hz; C2); 118,9 ($\text{C3}'$); 119,3 ($\text{C1}'$); 119,5 (q; $J = 279$ Hz; C4); 124,4 ($\text{C6}''$); 127,2 ($\text{C6}''$); 128,8 ($\text{C5}''$); 128,9 ($\text{C4}''$); 129,5 ($\text{C4}'$); 136,9 ($\text{C3}''$); 139,4 ($\text{C5}'$); 152,5 (q, $J = 31$ Hz; C3); 167,4 ($\text{C2}'$); 191,5 ppm (C1).

III: ^{13}C (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 44,8 (q, $J = 3$ Hz; $\text{C1}''$); 59,3 ($\text{C3}''$); 70,5 ($\text{C2}''$); 87,5 (q, $J = 5$ Hz; C2); 119,2 ($\text{C3}'$); 119,5 ($\text{C1}'$); 119,7 (q; $J = 278$ Hz; C4); 124,7 ($\text{C6}'$); 129,7 ($\text{C4}'$); 139,6 ($\text{C5}'$); 151,9 (q, $J = 31$ Hz; C3); 167,7 ($\text{C2}'$); 191,9 ppm (C1).

IV: ^{13}C (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 31,0 (q, $J = 5$ Hz; C3); 100,1 ($\text{C1}'$); 116,3 ($\text{C3}'$); 119,6 ($J = 278$ Hz, $\text{C4}''$); 125,6 ($\text{C3}''$); 128,1 ($\text{C6}'$); 128,8 ($\text{C2}''$); 129,5 ($\text{C4}'$); 137,1 ($\text{C1}''$); 138,3 ($\text{C5}'$); 139,9 (q, $J = 29$ Hz; C4); 157,1 (C2); 168,1 ($\text{C2}'$).

4.5.3 Espectros RMN de ^{19}F

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de Flúor de **I**, **II**, **III** y **IV** se muestran en la figura 4.34.

Los 4 compuestos poseen 3 átomos de flúor que son química y magnéticamente equivalentes (grupo CF_3), dando una única señal (singlete), a -66,74, -67,01 y -66,62 ppm para **I**, **II** y **III**, respectivamente. Sin embargo, para el compuesto **IV** se observan dos señales singletes en el espectro en -71,22 y -71,61 ppm. Las mismas se atribuyen a la existencia de un equilibrio conformacional que presentan las moléculas en solución, como se discutirá más adelante, es posible determinar la relación entre los conformeros en equilibrio, tanto experimental como teóricamente (ver sección 4.5.5, figuras 4.38 y 4.39).

I

II

III

IV

Figura 4.34 Espectros RMN de ^{19}F de I, II, III y IV.

4.5.4 Comparación entre los resultados experimentales y los cálculos teóricos de los desplazamientos químicos de RMN para I, II, III y IV.

Se realizaron los cálculos teóricos con usando B3LYP y la base (6-311+g(2d,p), tanto para ^1H como para ^{13}C .

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.8 y las gráficas con sus correlaciones se observan en las figuras 4.35 y 4.36.

De la tabla 4.8 y de las figuras 4.35 y 4.36 puede apreciarse que existe un muy buen grado de acuerdo ($R = 0,9948$, **I**; $0,9914$ **II**; $0,9937$ **III**; $0,975$, **IV**) entre los desplazamientos químicos observados y calculados para el espectro de ^1H de los cuatro compuestos. La diferencia $\Delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$ varía entre $-0,73$ y $0,05$ para **I**; $-0,62$ y $0,32$ para **II**; $-0,61$ y $0,21$ para **III** y $-0,67$ y $1,41$ para **IV**. Los átomos de hidrógeno que presentan mayor diferencia entre los valores experimentales y calculados fueron $\text{H4}'$ y $\text{H6}'$, en posiciones *orto* al grupo NO_2 con valores Δ para $\text{H4}'$ y $\text{H6}'$ de $-0,73$ y $-0,59$ para el compuesto **I**, $-0,53$ y $-0,62$ para el compuesto **II** y $-0,47$ y $-0,61$ para el compuesto **III**. Ésto puede deberse posiblemente, a que el cálculo teórico sobre-estima el efecto de resonancia de este grupo sobre dichas posiciones. Es conocido que el grupo nitró ejerce sobre el anillo aromático un efecto inductivo aceptor ($-I$) y un efecto de resonancia o mesomérico también negativo ($-M$) sobre las posiciones *orto/para*.⁴⁴ El cálculo dispone al grupo nitró coplanar con el anillo aromático, situación que hace muy efectiva la deslocalización electrónica ($-M$) y produce un desapantallamiento adicional de la señal de resonancia. Probablemente, las moléculas en solución posean mayor desviación de la coplanaridad de la que predice el cálculo. Este efecto se observa en alguna medida en el estado sólido donde los ángulos de torsión experimentales, determinados por rayos X, se alejan de la coplanaridad cuando se los compara con los valores calculados. En el compuesto **IV**, la mayor diferencia se observa en los hidrógenos del metileno H3 ($1,41$) y en el hidrógeno del grupo OH ($0,96$).

Los espectros de ^{13}C , presentan un muy buen acuerdo ($R=0,9935$, **I**; $0,997$, **II**; $0,996$, **III**; $0,997$, **IV**) entre los desplazamientos químicos observados y calculados. La diferencia $\Delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$ es en este caso, un poco mayor que en los espectros de ^1H : $-14,5 \leq \Delta \leq -2,0$, **I**; $-12,3 \leq \Delta \leq -3,4$, **II**; $-12,3 \leq \Delta \leq -1,1$, **III** y $-10,1 \leq \Delta \leq -2,1$, **IV**. Las mayores discrepancias se presentan en el carbono del grupo CF_3 ($-14,5$, **I**; $-12,3$, **II**; $-$

12,3, **III** y -10,1, **IV**) y en el carbono alfa al grupo CF_3 para el compuesto **IV** (-10,1). Para los compuestos (**I**, **II** y **III**), se observa una notable sobre-estimación del desplazamiento en el C2' (carbono unido al $-\text{OH}$ fenólico) con valores Δ entre -9,2 (**I** y **II**) y -9,4 (**III**), y una diferencia algo menor para el compuesto **IV** (-8,3). Estas diferencias en torno al grupo $-\text{CF}_3$ son similares a las encontradas en las trifluorocromonas nitro- y amino- sustituidas (capítulo 3), mientras que para el C2', al igual que en el caso de los espectros de ^1H , pueden deberse a la sobre-estimación del efecto mesomérico (-M) del grupo nitro (C2' en posición *para* respecto al $-\text{NO}_2$).

Figura 4.35 Comparación de los desplazamientos químicos protónicos (^1H) experimentales y teóricos para **I**, **II**, **III** y **IV**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-311+g(2d,p).

Tabla 4.8 Comparación entre los desplazamientos químicos (ppm) experimentales y calculados para I, II, III y IV.^[a]

Compuesto I			Compuesto II		
Núcleo	Exp.	6-311+g(2d,p)	Núcleo	Exp.	6-311+g(2d,p)
OH-C2"	1,86	1,87 (-0,01)	H2"	2,97	2,90 (0,07)
H1"	3,66	3,70 (-0,04)	H1"	3,74	3,42 (0,32)
H2"	3,91	4,08 (-0,17)	H2	6,18	6,61 (-0,43)
H2	6,26	6,63 (-0,37)	H3'	6,98	7,21 (-0,23)
H3'	7,03	7,35 (-0,32)	C ₆ H ₅	7,20 - 7,40	7,61 (-0,31)
H4'	8,26	8,99 (-0,73)	H4'	8,23	8,76 (-0,53)
H6'	8,60	9,19 (-0,59)	H6'	8,56	9,18 (-0,62)
NH	10,73	10,68 (0,05)	NH	10,50	10,70 (-0,20)
OH-C2'	13,49	13,56 (-0,07)	OH	13,50	13,40 (0,10)
C1"	46,8	48,8 (-2,0)	C2"	36,5	43,4 (-7,0)
C2"	61,1	64,7 (-3,5)	C1"	46,4	52,2 (-5,8)
C2	87,7	90,6 (-2,9)	C2	87,3	90,7 (-3,4)
C4	117,6	132,2 (-14,5)	C3'	118,9	123,5 (-4,6)
C3'	119,1	123,6 (-4,5)	C5'	119,3	124,3 (-5,0)
C1'	119,4	124,6 (-5,1)	C4	119,5	131,8 (-12,3)
C6'	124,6	131,6 (-7,1)	C1'	124,4	131,9 (-7,5)
C4'	129,6	135,2 (-5,6)	C6"	127,2	132,2 (-5,0)
C5'	139,6	147,5 (-7,9)	C5"	128,8	133,8 (-5,0)
C3	156,3	157,4 (-1,1)	C4"	128,9	133,9 (-5,0)
C2'	167,5	176,7 (-9,2)	C6'	129,5	135,2 (-5,7)
C1	191,9	197,7(-5,8)	C3"	136,9	145,5 (-8,6)
			C4'	139,4	146,7 (-7,3)
			C3	152,5	158,2 (-5,7)
			C2'	167,4	176,8 (-9,4)
			C1	191,6	197,9 (-6,3)
Compuesto III			Compuesto IV		
Núcleo	Exp.	6-311+g(2d,p)	Núcleo	Exp.	6-311+g(2d,p)
CH ₃	3,47	3,47 (0,00)	H3	3,62	2,21 (1,41)
H1" - H2"	3,50 - 3,60	3,73 (-0,18)	H3'	7,10	7,23 (-0,13)
H2	6,24	6,63 (-0,39)	H2"	7,58	7,79 (-0,21)
H3'	7,03	7,25 (-0,22)	H3"	7,58	7,79 (-0,21)
H4'	8,26	8,73 (-0,47)	H4'	8,33	8,67 (-0,34)
H6'	8,61	9,22 (-0,61)	H6'	8,83	9,50 (-0,67)
NH	10,66	10,45 (0,21)	OH	15,10	14,14 (0,96)
OH	13,63	13,56 (-0,07)			
C1"	44,8	48,5 (-3,7)	C3	31,0	33,1 (-2,1)
C2"	59,3	60,4 (-1,1)	C1'	114,2	121,2 (-7,0)
CH ₃	70,5	73,1 (-2,6)	C3'	116,3	122,6 (-6,3)
C2	87,5	90,7 (-3,2)	C4"	119,6	129,7 (-10,1)
C5'	119,2	123,7 (-4,5)	C3"	125,6	131,5 (-5,9)
C3'	119,5	124,5 (-5,0)	C6'	128,1	132,9 (-4,8)
C4	119,7	132,0 (-12,3)	C2"	128,8	133,2 (-4,4)
C1'	124,7	132,4 (-7,7)	C4'	129,5	134,8 (-5,3)
C6'	129,7	135,4 (-5,7)	C1"	137,1	143,9 (-6,8)
C4'	139,6	147,3 (-7,7)	C5'	138,3	146,1 (-7,8)
C3	151,9	157,4 (-5,5)	C4	139,9	150,0 (-10,1)
C2'	167,6	176,9 (-9,3)	C2	157,1	163,9 (-6,8)
C1	191,9	197,4 (-5,5)	C2'	168,1	176,4 (-8,3)

[a] $\Delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$ entre paréntesis. Para la numeración de los átomos ver la figura 4.29 y 4.30.

Figura 4.36 Comparación de los desplazamientos químicos de ^{13}C experimentales y teóricos para I, II, III y IV, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-311+g(2d,p).

4.5.5 Análisis estructural del compuesto IV

Como ya se mencionó en este capítulo, en el compuesto **IV** se detectó la presencia de dos grupos de señales en los espectros experimentales de RMN de ^1H y de ^{19}F . Por integración de señales correspondientes a cada grupo, se determinó que los mismos se encuentran en relación de intensidad 7:3.

Estudios previos reportados describen para las benzodiazepinas un equilibrio conformacional y/o tautomérico,⁴⁵⁻⁴⁹ por lo que se realizó un análisis estructural teórico de la benzodiazepina sintetizada en este trabajo con la finalidad de obtener evidencias adicionales que soporten los resultados experimentales encontrados.

En el anillo heterocíclico de benzodiazepina son posibles al menos tres estructuras tautoméricas (figura 4.37):

Figura 4.37 Estructuras tautoméricas de **IV**.

Observando el tautómero di-imino (Tautómero I, **TI**), se puede apreciar que el grupo metileno puede ubicarse por debajo o por encima del plano del anillo obligando a los grupos $-\text{R}$ y $-\text{CF}_3$ a disponerse por encima o por debajo del mismo, respectivamente. Este movimiento da origen a dos conformaciones denominadas C1 y CII que se observa en la figura 4.38. Este equilibrio entre ambas conformaciones es lento ya que tiene una barrera energética relativamente alta y por lo tanto la técnica de RMN (que en términos relativos es lenta comparada con otras espectroscopias tales como la vibracional o electrónica) puede detectar ambos conformeros como moléculas separadas.

Figura 4.38 Conformaciones del tautómero I del compuesto IV.

En la tabla 4.9 se comparan los desplazamientos químicos experimentales con los calculados a partir de las estructuras optimizadas (con su respectiva energía) para los confórmeros CI y CII (figura 4.38) del tautómero di-imino (TI), y los tautómeros enamina-imino (TII), e imino-enamina, (TIII) (figura 4.39) en la tabla 4.9, con su respectiva energía.

Figura 4.39 Tautómeros I, II y III del compuesto IV.

Tabla 4.9 Desplazamientos químicos (ppm) obtenidos de los resultados experimentales y calculados para IV.^[a]

Núcleo	Exp.	Tautómero I		Tautómero II	Tautómero III
		Conformación I	Conformación II		
H3	3,62	5,06 (-1,44)	2,21 (1,41)	5,33 (-1,71)	6,44 (-2,82)
H3'	7,10	7,29 (0,19)	7,23 (-0,13)	7,37 (-0,27)	7,23 (-0,13)
H2''	7,58	7,84 (-0,26)	7,79 (-0,21)	7,39 (0,19)	7,36 (0,22)
H3''	7,58	7,84 (-0,26)	7,79 (-0,21)	7,39 (0,19)	7,36 (0,22)
H4''	7,58	7,84 (-0,26)	7,79 (-0,21)	7,39 (0,19)	7,36 (0,22)
H5''	7,58	7,84 (-0,26)	7,79 (-0,21)	7,39 (0,19)	7,36 (0,22)
H4'	8,33	8,70 (0,37)	8,67 (-0,34)	8,82 (-0,49)	8,69 (-0,36)
H6'	8,83	9,52 (-0,69)	9,50 (-0,67)	8,49 (0,34)	8,89 (-0,06)
OH	15,10	14,14(0,96)	15,02 (0,08)	5,68 (9,42)	15,68(-0,58)
C3	31,0	33,5 (-2,5)	33,1 (-2,1)	109,5 (-78,5)	111,7 (-80,7)
C1'	100,1	122,2 (-22,1)	121,2 (-21,1)	129,6 (-29,5)	123,3 (-23,2)
C3'	116,3	123,3 (-7,0)	122,6 (-6,3)	120,8 (-4,5)	122,4 (-6,1)
C4''	119,6	130,4 (-10,8)	129,7 (-10,1)	129,7 (-10,1)	129,4 (-9,8)
C3''	125,6	132,1 (-6,5)	131,5 (-5,9)	130,7 (-5,1)	129,9 (2,2)
C6'	128,1	133,4 (-5,3)	132,9 (-4,8)	133,2 (-5,1)	130,8 (-2,7)
C2''	128,8	133,9 (-5,1)	133,2 (-4,4)	124,2 (4,6)	124,5 (4,3)
C4'	129,5	135,3 (-5,8)	134,8 (-5,3)	133,5 (-4,0)	134,2 (-4,7)
C1''	137,1	144,5 (-7,4)	143,9 (-6,8)	148,7 (-11,6)	144,7 (-7,6)
C5'	138,3	147,3 (-9,0)	146,1 (-7,8)	148,0 (-9,7)	145,7 (-7,4)
C4	139,9	150,3 (-10,4)	150,0 (-10,1)	166,2 (-26,3)	156,4 (-16,5)
C2	157,1	164,0 (-6,9)	163,9 (-6,8)	169,3 (-12,2)	174,6 (-17,5)
C2'	168,1	176,3 (-8,2)	176,4 (-8,3)	166,9 (1,2)	176,2 (-8,1)
Energía (kcal/mol)		-819205,4426	-819205,6602	-819204,8076	-819201,8809

[a] $\Delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$ entre paréntesis. Para la numeración de los átomos ver la figura 4.30.

En base en estos resultados se observa que el compuesto con menor energía corresponde al tautómero I (más estable) el cual presenta en solución un equilibrio conformacional (conformaciones I y II). Con los valores calculados de energía libre de Gibbs, $\Delta G^\circ = G^\circ_{\text{conf(I)}} - G^\circ_{\text{conf(II)}} = 0,2176$ kcal/mol (B3LYP/6-311+g(2d,p)) y utilizando la ecuación de Boltzmann⁵⁰ se estimó una población aproximada de 70% de la conformación II y 30% de la conformación I a 25 °C (figura 4.38). Ésto puede deberse, posiblemente, a que en el confórmero II hay menor impedimento estérico con respecto al confórmero I,⁴⁹ con un muy buen acuerdo a lo observado experimentalmente en los espectros de RMN para las moléculas en solución.

Al comparar los valores de desplazamientos teóricos de los tautómeros II y III con los desplazamientos experimentales del compuesto IV, en el espectro RMN de ¹H, se observa una gran diferencia entre ellos. La ausencia de la señal correspondiente al hidrógeno vinílico (=C-H) es el dato más significativo para descartar la presencia de estos tautómeros. Además, no se observa señal correspondiente al H unido a los nitrógenos N1 y/o N5.

Como se dijo anteriormente, en el espectro RMN de ^1H , se observan dos conjuntos de señales, las cuales corresponden a las dos conformaciones, donde las señales del conformero I están más desapantalladas y con menor intensidad con respecto a las señales del conformero II, como lo predicen los espectros calculados para estas estructuras.

Además, analizando los datos de la estructura cristalina del compuesto IV obtenida por difracción de rayos X, se observa que la configuración adoptada en el retículo cristalino se corresponde con el conformero II del tautómero I, determinada teóricamente como la más estable. Se confirma que tanto en el estado sólido (determinado por difracción de rayos X), en solución (a partir de los datos obtenidos por RMN) como en fase gaseosa (a partir de cálculos teóricos), la configuración más estable para esta benzodiazepina, es la estructura correspondiente al conformero CII.

4.6 ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Los espectros de masas de I, II, III y IV se muestran en las figuras 4.40, 4.41 y 4.42.

Figura 4.40 Espectros de masas de I.

M/z (%) = 380 ($[M]^+$, 23), 289 (61), 166 (13); 138 (100), 120 (12), 91 (30), 65 (11).

II

M/z (%) = 334 ($[M]^+$, 4), 289 (6), 265 (6); 166 (22), 138 (100).

III

Figura 4.41 Espectros de masas de II y III.

Figura 4.42 Espectros de masas de IV.

A partir de los análisis de los espectros de masas obtenidos para I, II, III y IV se presentan algunos posibles patrones de fragmentación para cada uno de los compuestos (figura 4.43 a 4.46).

Figura 4.43 Fragmentos principales propuestos para I.⁵¹

Figura 4.44 Fragmentos principales propuestos para II.⁵¹

Figura 4.45 Fragmentos principales propuestos para III.⁵¹

Figura 4.46 Fragmentos principales propuestos para IV.⁵¹⁻⁵²

4.7 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La arquitectura molecular de **I**, **III** y **IV** en estado sólido fue determinada por métodos de difracción de rayos X en monocristales (figura 4.47).

Figura 4.47 Fotos de los cristales de **I**, **III** y **IV**.

Los átomos de hidrógeno de los compuestos **I** y **IV** fueron localizados según criterios estereoquímicos y refinados mediante el empleo del método de localización geométrica “riding model”. Los átomos de hidrógeno correspondientes al grupo metilo en **IV** se refinaron estableciendo el metilo como un grupo rígido, lo cual permite realizar una rotación alrededor del enlace C-CH₃ para maximizar la suma de la densidad electrónica residual en sus posiciones calculadas.

En el compuesto **III** todos los átomos de hidrógeno fueron localizados en un mapa de diferencia de Fourier y refinado hasta encontrar sus posiciones con los parámetros de desplazamiento isotrópico (a excepción de los hidrógenos del grupo metilo); los átomos de hidrógeno del grupo metilo fueron posicionados mediante conformación angular y refinados con el modelo de silla. Los datos del cristal y los resultados de la estructura de refinamiento se resumen en la tabla 4.10.

Las figuras 4.48, 4.49 y 4.50 muestran los diagramas ORTEP⁵³ de las moléculas **I**, **III** y **IV**, respectivamente, y sus correspondientes distancias de enlace, ángulos y ángulos de torsión se muestran en las tablas A2.10 - A2.12, (**I**) A2.19 - A2.21 (**III**) y A2.25 - A2.27 (**IV**) del Anexo 2 donde se los compara con los correspondientes parámetros geométricos calculados (B3LYP/6-311++G(d,p)).

Tabla 4.10 Datos de los cristales y refinamiento de las estructura de **I**, **II** y **IV**.

Datos del Cristal	Compuesto I	Compuesto III	Compuesto IV
Fórmula Empírica	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₅	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₅	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₃
Peso Fórmula	320,23	334,25	349,27
Temperatura	293(2) K	293(2) K	295(2) K
Longitud de Onda	1,54184 Å	1,54184 Å	1,54184 Å
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P-1	P-1	P-1
Dimensiones Celda Unitaria	a = 4,7636(3) Å α = 112,373(6) Å b = 11,2382(7) Å β = 93,044(6) Å c = 13,5085(9) Å γ = 99,202(5) Å	a = 4,8952(3) Å α = 72,302(7)° b = 11,6434(9) Å β = 86,106(6)° c = 13,2667(10) Å γ = 80,829(6)°	a = 8,3967(5) Å α = 85,061(7)° b = 8,5007(8) Å β = 89,719(6)° c = 10,8197(9) Å γ = 76,138(7)°
Volumen	654,96(7) Å ³	711,01(9) Å ³	746,91(10) Å ³
Z	2	2	2
Densidad (calculada)	1,624 Mg/m ³	1,561 Mg/m ³	1,553 Mg/m ³
Coefficiente de Absorción	1,358 mm ⁻¹	1,276 mm ⁻¹	1,170 mm ⁻¹
F(000)	328	344	356
Rango Theta de colección de datos	3,57 a 71,00 °	3,50 a 70,99°	4,10 a 70,98°
Rangos de los índices	-4 ≤ h ≤ 5 -13 ≤ k ≤ 13 -16 ≤ l ≤ 16	-4 ≤ h ≤ 5 -13 ≤ k ≤ 14 -16 ≤ l ≤ 16	-8 ≤ h ≤ 10 -9 ≤ k ≤ 10 -13 ≤ l ≤ 12
Reflexiones Colectadas	6202	5452	5153
Reflexiones Independientes	2521 [R(int) = 0,0185]	2720 [R(int) = 0,0173]	2881 [R(int) = 0,0219]
Cumplimiento de Theta	99,9 %	99,7 %	99,6 %
Método Refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadr. en F ²	Matriz completa de mínimos cuadr. en F ²	Matriz completa de mínimos cuadr. en F ²
Bondad del ajuste en F ²	1,078	1,014	2881 / 0 / 228
Índices R Finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0784 wR2 = 0,2515	R1 = 0,0514 wR2 = 0,1349	R1 = 0,0463 wR2 = 0,1221
Índices R (Todos los datos)	R1 = 0,0841 wR2 = 0,2608	R1 = 0,0654 wR2 = 0,1505	R1 = 0,0614 wR2 = 0,1369
Mayor Diferencia Pico y Hueco	1,260 y -0,605 e Å ⁻³	0,368 y -0,383 e Å ⁻³	0,227 y -0,209 e Å ⁻³

Debido a la deslocalización extendida de los enlaces π, el esqueleto orgánico es plano en los compuestos **I** y **III** (desviación rms de los átomos por el método de mínimos cuadrados es igual a 0,061 Å para **I** y 0,054 Å para **III**). Ésto favorece la formación de fuertes enlaces intramoleculares O-H...O y N-H...O los cuales se muestran en las figuras 4.48 y 4.49 [r(O...O) = 2,52; r(N...O) = 2,65 Å, **I**; r(O...O) = 2,50; r(N...O) = 2,64

Å, **III**. Como se observa en la figura 4.50, la conformación molecular de **IV** se estabiliza por el fuerte enlace intramolecular O-H...N [$r(\text{O}\cdots\text{N}) = 2,540 \text{ Å}$, $\angle(\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}) = 147,1^\circ$]

Las distancias de enlace y los ángulos observados están de acuerdo con las reglas de la química orgánica. Se observa que las distancias C-C en el anillo aromático de los tres compuestos se encuentran en el intervalo de $1,361 \text{ Å} - 1,421 \text{ Å}$, medidas esperadas para estructuras resonantes como las estudiadas. En los compuestos **I** y **III** la medida de las distancias de los grupos carbonilo es de $1,253 \text{ Å}$ y $1,263 \text{ Å}$, respectivamente y el enlace sencillo C-O tiene valores que oscilan entre $1,272 \text{ Å}$ y $1,404 \text{ Å}$; mientras que para los tres compuestos (**I**, **III** y **IV**) las distancias C1-C7 están entre $1,470$ y $1,527$, valores coincidentes con los reportados en este tipo de moléculas.⁵⁴

Además, tanto **I**, **II** y **IV** cristalizan en el grupo espacial triclinico P-1 y con $Z=2$ moléculas por celda unidad, con $a=4,7636(3) \text{ Å}$, $b= 11,2382(7) \text{ Å}$, $c=13,5085(9) \text{ Å}$, $\alpha=112,373(6)^\circ$, $\beta=93,044(6)^\circ$, $\gamma=99,202(5)^\circ$, **I**; $a=4,8952(3) \text{ Å}$, $b= 11,6434(9) \text{ Å}$, $c=13,2667(10) \text{ Å}$, $\alpha=72,302(7)^\circ$, $\beta=86,106(6)^\circ$, $\gamma=80,829(6)^\circ$, **III** y $a=8,3967(5) \text{ Å}$, $b= 8,5007(8) \text{ Å}$, $c=10,8197(9) \text{ Å}$, $\alpha=85,061(7)^\circ$, $\beta=89,719(6)^\circ$, $\gamma=76,138(6)^\circ$ para **IV**.

Figura 4.48 Diagrama ORTEP del compuesto **I** (dímero molecular centro simétrico) con el etiquetado de los átomos, y su desplazamiento elipsoide con un nivel al 30% de probabilidad. Enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares se indican con líneas discontinuas.

Figura 4.49 Diagramas de III obtenida por difracción de rayos X en monocristales.

Figura 4.50 Diagramas de IV obtenida por difracción de rayos X en monocristales.

4.8 CONCLUSIONES

La síntesis reportada por Sosnosvskikh, para obtener (Z)-3-(2-hidroxietilamino)-1-(2-hidrox-5-nitrofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona (exhaustivamente estudiada en este trabajo de investigación) permitió producir 2 aminoenonas y una benzodiazepina que no habían sido estudiadas previamente con muy buenos resultados.

Mediante cálculos teóricos y difracción de rayos X se determinó que las moléculas presentan un esqueleto plano, lo que favorece la formación de puentes de hidrógeno O-H...O y N-H...O, lo que estabiliza las estructuras.

La formación de puentes de hidrógeno se visualizó en los espectros de infrarrojo se observándose bandas en la región entre $3100 - 2900 \text{ cm}^{-1}$ que fueron asignadas a la vibración del grupo OH unido al anillo aromático. Este desplazamiento hacia menores frecuencias (respecto de la frecuencia del OH libre) indica que el enlace OH participa de interacciones de puente de hidrógeno con el grupo C=O del resto alifático en **I**, **II** y **III**, mientras que para **IV**, la interacción se establece con los pares libres del átomo de nitrógeno proveniente de la amina. Por otro lado, la banda correspondiente al estiramiento N-H se desplaza a menores frecuencias (con respecto a la frecuencia del NH libre) aunque en menor proporción, indicando que la interacción con el grupo carbonílico es más débil. La posición de la banda de estiramiento C=O revela claramente la participación del mismo en interacciones intramoleculares.

En los espectros UV-visible, se observa, para todos los compuestos, que la banda más intensa corresponde a transiciones dominantes desde el orbital HOMO al LUMO + 1. Para **I**, **II** y **III** estas absorciones se deben a excitaciones desde orbitales π de la porción alifática a orbitales no enlazantes principalmente del oxígeno carbonílico, nitrógeno y del grupo nitro. Mientras que para **IV** corresponden transiciones desde orbitales π de ambos anillos aromáticos a orbitales π^* en el anillo de cromona.

En los espectros de resonancia magnética nuclear, se observó para el compuesto **IV**, la coexistencia de dos señales debido a que a nivel experimental, este compuesto presenta dos conformaciones estables, aunque en diferente proporción (7:3), y mediante la técnica de difracción de rayos X se observó la posición resultante (más estable) para este compuesto.

Al comparar los valores obtenidos experimentalmente por esta técnica con los determinados teóricamente, se observó una diferencia notable entre ambos resultados debido posiblemente a una sobreestimación del efecto de resonancia del NO₂ en el anillo aromático.

En los espectros de masas, se observa la formación del ion molecular en los cuatro compuestos, con lo cual se dan posibles rupturas similares a las que presentan compuestos similares, como pérdida del CF₃ y C=O principalmente.

4.9 REFERENCIAS

1. Greenhill, J. V., Enaminones. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 277-294.
2. Gorobets, N. Y., Sedash, Y.V., Shishkina, S.V., Shishkin, O.V., Yermolayev, S.A., Desenko, S.M., Structure of the intermediate in the synthesis of 6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile. *ARKIVOC* (Gainesville, F., U. S.), Ed. *ARKIVOC*: 2009; Vol. 23, p Part XIII.
3. Alberola, A., Calvo, L. A., Ortega, A. G., Ruíz, M. C. S., Yustos, P., Regioselective Synthesis of 2(1H)-Pyridinones from B-Aminoenones and Malononitrile. Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9493-9498.
4. Raczyńska, E. D., Kosińska, W., Ośmiazowski, B., Gawinecki, R., Tautomeric Equilibria in Relation to Pi-Electron Delocalization. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3561-3612.
5. Buemi, G., Zuccarello, F., Venuvanalingam, P., Ramalingam, M., Ab initio study of tautomerism and hydrogen bonding of B-carbonylamine in the gas phase and in water solution. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, 104, 226-234.
6. Rulev, A. Y., Ushakov, I.A. , Regioselectivity of the protonation of captodative enamines bearing a CF₃ group. *J. Fluorine Chem* **2010**, 131, 53-58.
7. Rulev, A. Y., Zinchenko, S.V., Regioselectivity of the protonation of capto-dative enaminones. *Mendeleev Commun.* **2001**, 11, 70-71.
8. Chipanina, N. N., Aksamentova, T.N., Shainyan, B.A., Rulev, A.Y., N- vs. C-protonation of captodative trifluoromethylated enamines: A theoretical study. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2010**, 947, 22-31.
9. Jeong, I. H., Jeon, S. L., Kim, M. S., Kim, B. T., New approaches to B-trifluoromethylated enone derivatives. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1629-1638.
10. Jeong, I. H., Jeon, S.L., Min, Y.K., Kim, B.T., A novel approach to B-trifluoromethyl enaminones. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7171-7174.

11. Sosnovskikh, V. Y., Kutsenko, V.A., Yachevskii, D.S., Steric factor in reactions of substituted 2-trifluoromethylchromones with ammonia and primary amines. *Mendeleev Commun.* **1999**, 9 (5), 204-205.
12. Sosnovskikh, V. Y., Kutsenko, V.A., Reactions of 2-polyfluoroalkylchromones with aliphatic diamines. *Russ. Chem. Bull* **1999**, 48 (4), 812-814.
13. Sosnovskikh, V. Y., Yatluk, Yu.G., Kutsenko, V.A., Novel synthesis of 1,4,8-triazabicyclo[5.3.0]dec-4-ene derivatives. *Russ. Chem. Bull.* **1999**, 48 (9), 1800-1801.
14. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B.I. , Unexpected influence of Tetra- and pentafluoroethyl Groups on the Direction of Reactions of 2-Polyfluoroalkylchromones with 2-Aminoethanol. *Mendeleev Commun.* **2000**, 10 (6), 240-241.
15. Sosnovskikh, V. Y., Mel'nikov, M.Y., A Novel Synthesis of 2-Acylmethyleneimidazolidines. *Mendeleev Commun.* **1998**, 8 (6), 243-244.
16. Sosnovskikh, V. Y., Kutsenko, V.A., Yachevskii, D.S., Steric Factor in Reactions of Substituted 2-Trifluoromethylchromones with Ammonia and Primary Amines. *Mendeleev Commun.* **1999**, 9 (5), 204-205.
17. Sosnovskikh, V. Y., Kutsenko, V.A., Morozov, M.Y., Reactions of 3-Amino-1-aryl- and 3-Amino-1-(2-thienyl)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ones with 2-Aminoethanol. *Mendeleev Commun.* **1998**, 8 (3), 126-127.
18. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B.I., A Convenient Synthesis of 4(5)-(2-Hydroxyaroyl)-5(4)-trifluoromethyl-1,2,3-triazoles from 2-trifluoromethylchromones and chromen-4-imines. *Mendeleev Commun.* **2002**, 12, 75-76.
19. Sosnovskikh, V. Y., Kutsenko, V.A., Interaction of 2-Trichloromethylchromones with Ethylenediamine. A Simple Synthesis of 2-(2-Hydroxyaroylmethylene)imidazolidines. *Mendeleev Commun.* **1999**, 9 (5), 206-208.
20. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B.I., 2-Polyfluoroalkylchromones: 8.* 2-Trifluoromethyl- and 6-nitro-2-trifluoromethylchromones in reactions with amines. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2001**, 50 (8), 1426-1429.
21. Mondragon, M., Echevarría, A., Díez-Aja, C., Madrazo, M.A., *Benzodiazepinas. En Salazar, M., Peralta, C., Pastor, F.J. Tratado de psicofarmacología, Bases y aplicación química.* 2da. Edición ed.; Médica Panamericana: Madrid., 2009; p 378-391.
22. Sudarshan Rao, K., Nageswara Rao, K., Chavan, B., Muralikrishna, P., Jayashree, A., Synthesis and characterization of some 1,4-diazepines derivatives. *J. Chem. Pharm.* **2013**, 5 (12), 1140-1143.
23. Sternbach, L. H., Randall, L.O., Gustafson, S., *Psychopharmacological Agents.* Academic Press.: New York, 1964; Vol. 1-4.

24. Childress, S. J., Bluckman, M.I., 1,4-Benzodiazepines. *J. Pharm. Sci.* **1964**, 53 (6), 577-590.
25. Sternbach, S. J., Randall, L.O., *CNS Drugs, a Symposium held at the Regional Research Laboratory, Hyderabad, India*. CSIR: New Delhi, 1966.
26. Sternbach, L. H., Randall, L.O., Banziger, R., Lehr, H., *Medicinal Research Series. Drugs Affecting the Central Nervous System*. Marcel Dekker Inc.: New York, 1968; Vol. 2.
27. Abdel-Ghany, H., El-Sayed, A.M., Khodairy, A., Salah, H., Synthesis of new 3-substituted and spiro 1,5-benzodiazepin-2-ones under phase-transfer catalysis conditions. *Synth. Comm.* **2006**, 31 (16), 2523-2535.
28. Bauer, A., Danneberg, P., Weber, K.-H., Minck, K., Benzodiazepines with Psychotropic Activity. 7. Synthesis and Biological Action of 4-Amino-1,5-benzodiazepines. *J. Med. Chem.* **1973**, 16 (9), 1011-1014.
29. Grossi, G. C., Braccio, M. D., Roma, G., Ghia, M., Brambilla, G., 1,5-Benzodiazepines XI. 5-(Dialkylamino) or 5-(alkylthio) substituted 8-chloro-6-phenyl-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepines with anticonvulsant activity. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, 28, 577-584.
30. Herpin, T. F., Van Kirk, K.G., Salvino, J.M., Yu, S.T., Labaudinière, R.F., Synthesis of a 10000 Member 1,5-Benzodiazepine-2-one Library by the Directed Sorting Method. **2000**.
31. Odame, F., Kleyi, P., Hosten, E., Betz, R., Lobb, K., Tshentu, Z., The Formation of 2,2,4-Trimethyl-2,3-dihydro-1H-1,5-Benzodiazepine from 1,2-Diaminobenzene in the Presence of Acetone. *Molecules*. **2013**, 18, 14293-14305.
32. Thakuria, H., Pramanik, A., Borah, B.M., Das, G., A one-pot synthesis and self-assembled superstructure of organic salts of a 1,5-benzodiazepine derivate. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3135-3138.
33. Fruscella, P., Sottocorno, M., Di Braccio, M., Diomede, L., Piccardi, N., Cagnotto, A., Grossi, G., Romano, M., Mennini T., Roma, G., 1,5-Benzodiazepine tricyclic derivatives exerting anti-inflammatory effects in mice by inhibiting interleukin-6 and prostaglandin E2 production. *Pharm. Res.* **2001**, 43 (5), 445-451.
34. Braccio, M. D., Roma, G., Grossi, G.C., Ghia, M., Mereto, E., 1,5-Benzodiazepines VIII. Novel 4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepine derivatives with analgesic or anti-inflammatory activity. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 681-687.
35. Roma, G., Grossi, G.C., Braccio, M.D., Ghia, M., Mattioli, F., 1,5-Benzodiazepines IX. A new route to substituted 4H-[1,2,4]triazolo[4,3-

- a)[1,5]benzodiazepin-5-amines with analgesic and/or anti-inflammatory activities. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 489-496.
36. Sosnovskikh, V. Y., Usachev, B.I., 2-Polyfluoroalkylchromones: 5.* Nitration and chlorination of 2-trifluoromethylchromones. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2000**, 49 (12), 2074-2076.
37. Hansen, P. E., Spanget-Larsen, J., *NMR and IR Spectroscopy of Phenols, in The Chemistry of Phenols*. Rappoport, Z.Z., Wiley: Chichester, U.K, 2003; p 333-393.
38. Hibbert, F. E., J.; Bethell, D, *Hydrogen Bonding and Chemical Reactivity. In Advances in Physical Organic Chemistry*. Academic Press: New York, 1991; Vol. 26.
39. Rostkowska, H., Nowak, M. J., Lapinski, L., Adamowicz, L., IR spectral and theoretical characterization of intramolecular hydrogen bonds closing five-membered rings. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, 3 (15), 3012-3017.
40. Filarowski, A., Koll, A., Specificity of the intramolecular hydrogen bond. The differences in spectroscopic characteristics of the intermolecular and intramolecular H-bonds. *Vibr. Spectrosc.* **1998**, 17, 123-131.
41. Bellamy, L. J., *The infrared spectra of complex molecules* Springer Netherlands: 1980.
42. Lampert, H., Mikenda, W., Molecular Geometries and Vibrational Spectra of Phenol, Benzaldehyde, and Salicylaldehyde: Experimental versus Quantum Chemical Data. *J. Phys. Chem. A.* **1997**, 101, 2254-2263.
43. Palomar, J., De Paz, J.L.G., Catalán, J., Vibrational study of intramolecular hydrogen bonding in o-hydroxybenzoyl compounds. *Chem. Phys.* **1999**, 246, 167-208.
44. Weininger, S. J.; Stermitz, F. R., *Química orgánica*. Reverté: 1988.
45. Orlov, V. D., Kolos, N.N., Abramow, A.F., Conformational analysis of aromatic derivatives of 2,3-dihydro-1-H-1,5-benzodiazepine. *Chem. Heter. Comp.* **1984**, 20 (12), 1370-1374.
46. Ying-Chao, L., Sheng, J., Xing, Q-Y., Theretical conformational analysis of 1,5-benzodiazepines and benzothiazepines. *J. Mol. Struct.* **1988**, 167, 253-267.
47. Claramunt, R. M., Alkorta, I., Elguero, J., A theoretical study of the conformation and dynamic properties of 1,5-benzodiazepines and their derivatives. *Comp. Theor. Chem.* **2013**, 1019, 108-115.
48. Ahmad, R., Zia-ul-Haq, M., Duddeck, H., Stefaniak, L., Sitkowski, J., Study of the Conformational Equilibria of Some 2-(2'-Hydroxyphenyl)-4-aryl-3H-1,5-benzodiazepines using ¹H, ¹³C, and ¹⁵N NMP Spectroscopy. *Monatshefte für Chemie* **1993**, 128, 633-640.

49. Hunter, P. W. W., Webb. G.A, An NMR study of some substituted 1,5-benzodiazepines and 1,5-benzothiazepines. *Tetrahedron*. **1973**, 29, 147-153.
50. Bodenbinder, M., Ulic, S.E., Willner, H., A Gas-Phase and Matrix isolation Study of the Equilibrium CH₃ONO (Cis) - CH₃ONO (Trans) by FTIR Spectroscopy. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 6441-6444.
51. McLafferty, F. W., Tureček, F., *Interpretation of Mass Spectra, 4th Edition*. University Science Books: Sausalito, 1993.
52. Hunter, P. W. W., Webb. G.A, Spectroscopic and mass spectral investigation of some dihydro- and tetrahydro-1,5-benzodiazepines and thiazepines. *Tetrahedron*. **1972**, 28, 5573-5581.
53. Farrugia, L. J., ORTEP-3 for Windows - a version or ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). . *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 565-566.
54. Hidalgo, A., Avendaño Jiménez, L.P., Ramos, L.A., Mroginski, M.A., Jios, J.L., Ulic, S.E., Echeverría, G.A., Piro, O.E., Castellano, E., Spectroscopic, Structural, and Conformational Properties of (Z)-4,4,4-Trifluoro-3-(2-hydroxyethylamino)-1-(2-hydroxyphenyl)-2-buten-1-one, C₁₂H₁₂F₃NO₃: A Trifluoromethyl-Substituted β-Aminoenone. *J. Phys. Chem. A*. **2012**, 116, 1110-1118.

5. TRIFLUOROMETILCROMONAS CARBOXAMIDO Y DIHIDROTHIAZOILAMINO SUSTITUIDAS

Como se describió en el capítulo 3, a partir de las reacciones sobre el anillo aromático de la 2-trifluorometilcromona fue posible obtener el 6-amino-derivado. Éste abrió la posibilidad de nuevas síntesis por reacción de distintos electrófilos sobre el grupo amino y a continuación se describen los compuestos obtenidos. Tres de ellos deben ser considerados formalmente como amidas, mientras que el cuarto es un derivado del heterociclo dihidrotiazol. En este capítulo se optó por describir todos los compuestos como derivados de trifluorometilcromona, a pesar que la nomenclatura IUPAC considera al grupo carboxamido $-C(=O)-NH-$ como función principal. Esta elección se fundamenta en que uno de los propósitos de esta tesis es el estudio de las 2-trifluorometilcromonas y el efecto que pueden tener los distintos sustituyentes que se incorporen en este esqueleto principal sobre sus propiedades fisicoquímicas. Además, la síntesis y estudio de estos nuevos compuestos resulta de interés debido a la amplia variedad de aplicaciones biológicas y medicinales encontradas para distintos derivados de cromona, como se describió en el capítulo 3.

Dentro de la investigación realizada, se estudió la reacción entre 6-amino-2-trifluorometilcromona y algunos isotiocianatos de interés, buscando la formación de tioureidos, $Ar-NH-C(=S)-NHR$, lo cual no resultó en la obtención de los compuestos deseados. Sin embargo, en las condiciones experimentales ensayadas se formaron trifluorometilcromonas carboxamido y dihidrotiazoilamino sustituidas. Un relevamiento en la bibliografía reveló que las carboxamidas y tiazoles, en general, han tenido aplicaciones biológicas y medicinales interesantes. Por ello se decidió estudiar exhaustivamente los compuestos obtenidos, ya que pueden resultar en nuevas aplicaciones o la porción de trifluorometilcromona puede actuar de manera sinérgica y potenciar la bioactividad que estos grupos descriptos ya poseen.

Se comenzará por la descripción de las propiedades biológicas de carboxamidas y tiazoles, para luego describir la síntesis de los derivados de 2-trifluorometilcromonas tratados en esta sección, finalizando con la descripción de los estudios realizados y sus conclusiones generales.

Carboxamidas

Tradicionalmente, las carboxamidas han sido usadas como fungicidas.¹⁻² Actualmente se han utilizado con mucha eficiencia contra los hongos en los cultivos, lo cual ha llevado al desarrollo comercial de productos que contienen este grupo, como isopirazam (Syngenta, 2010), sedaxane (Syngenta, 2011), bixafen (Bayer, 2011), fluxapyroxad (BASF, 2012) y benzovindiflupir (Syngenta, 2012). Recientemente, se han realizado estudios sobre las aplicaciones médicas y bioquímicas de las acetamidas y carboxamidas sustituidas: Awadallah³ y Kumar⁴, con sus respectivos grupos de colaboradores, han estudiado la actividad de las acetamidas sustituidas como medicamentos anticancerígenos, encontrándose que son potentes inhibidores y con capacidad para disminuir el crecimiento de las células tumorales.⁵ Además, Zhu y colaboradores⁶ encontraron que ciertos derivados de 3-carboxamidas tienen acción como potentes agentes antifibrosis. Por su parte Ahmad,⁷ usando docking molecular, puso a prueba acetamidas N-sustituidas como medicamentos anti – HIV.

Tiazoles y Dihidrotiazoles

Los derivados de los tiazoles (en especial los 4,5-dihidrotiazoles) han adquirido una importancia relevante debido a que presentan actividad antimicrobial,⁸ anti-inflamatoria,⁸⁻¹² analgésica,⁸ antibacterial,¹³⁻¹⁴ antifúngica,¹⁴⁻¹⁵ anti-hipertensiva,¹⁶ anti-VIH,¹⁷ y antitumoral.¹⁸⁻²¹ Éstos, además, pueden actuar como agentes antitrombóticos.²²

En este capítulo se presentan los resultados experimentales en estado sólido y en solución (espectroscópicos, espectrométricos y rayos X) y teóricos (DFT) para tres trifluorometilcromonas carboxamido sustituidas: 6-(2-cloro-2,2-difluorometilcarboxamido)-2-trifluorometilcromona, **V**; 6-(2,2,2-trifluorometilcarboxamido)-2-trifluorometilcromona, **VI**; 6-(2-metilcarboxamido)-2-trifluorometilcromona, **VII** y un derivado de dihidrotiazol: 6-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino)-2-trifluorometilcromona, **VIII**. Todos estos compuestos han sido sintetizados por primera vez.

5.1 SÍNTESIS

Las síntesis de **V**, **VI**, **VII** y **VIII** se llevaron a cabo según la estrategia reportada por Mounetou²³ y colaboradores a partir de 6-amino-2-trifluorometilcromona.²⁴

Se colocó 2,18 mmol de 6-amino-2-trifluorometilcromona (0,5 g) en una trampa en forma de U y se secó en una línea de vacío durante dos horas a 50 °C. Se agregó 10 ml de diclorometano (CH_2Cl_2) como solvente y se condensó el isotiocianato correspondiente [**V**: 2,60 mmol (0,444 g) de clorodifluoroacetilisotiocianato ($\text{CClF}_2\text{C}(\text{O})\text{NCS}$); **VI**: 2,60 mmol (0,408 g) de trifluoroacetilisotiocianato ($\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{NCS}$); **VII**: 2,60 mmol (0,264 g) de acetilisotiocianato ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NCS}$) y **VIII**: 2,60 mmol (0,32 g) de cloroetilisotiocianato ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{NCS}$)] mediante línea de vacío. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 12 horas. Para eliminar el solvente y los productos volátiles se destiló a presión reducida, para lo cual se utilizaron trampas sumergidas en baños de etanol enfriados a -50, -100 y -196 °C. El sólido resultante se extrajo de la trampa en U con hexano y se recrystalizó en acetato de etilo (**V** y **VI**) y en metanol (**VII** y **VIII**) (figura 5.1).

La síntesis de **VI** produjo un sólido difícil de purificar. Los intentos de separación por cromatografía en columna permitieron obtener un producto crudo de mejor calidad pero la mayor parte del mismo quedó retenido en la sílica, en el interior de la columna. La masa obtenida no fue suficiente para obtener espectros de RMN de calidad y por eso no están incluidos en este trabajo. Se determinó su punto de fusión, se resolvió su estructura por difracción de rayos X y se midieron los espectros UV-visibles, IR y Raman. Se propone, como actividades a continuar luego de esta tesis, la búsqueda de mejores condiciones de reacción para obtener este compuesto en cantidad suficiente para posteriores estudios.

Los compuestos sintetizados son estables a temperatura ambiente. Los puntos de fusión determinados experimentalmente son: **V**: 248 – 249 °C; **VI**: 235 – 236 °C; **VII**: 225 – 226 °C y **VIII**: 164 – 165 °C.

Figura 5.1 Síntesis general de V, VI, VII y VIII.

Figura 5.2 Estructura y nombre general (❖) y IUPAC (➤) de V, VI, VII y VIII.

5.2 CALCULOS TEÓRICOS

Los ángulos diedros analizados para los compuestos **V**, **VI**, **VII** y **VIII** se presentan en la tabla 5.1 y en la figura 5.3. La torsión del grupo $-\text{CF}_3$ sobre el C2 no fue analizada ya que se adoptó la configuración con uno de los átomos de flúor en posición *syn* respecto al doble enlace $\text{C}=\text{C}$. La misma corresponde a la conformación más estable encontrada en las 2-trifluorometilcromonas nitro y amino sustituidas. Las curvas de energía potencial obtenidas se observan en las figuras 5.4, 5.6, 5.8 y 5.10. La conformación de mínima energía, que surge de la combinación de todos los ángulos (mínimos) descriptos en la tabla 5.1, se muestran en las figuras 5.5, 5.7, 5.9 y 5.11.

Figura 5.3 Identificación de los ángulos de torsión estudiados para **V**, **VI**, **VII** y **VIII**.

Tabla 5.1. Ángulos de torsión estudiados y valores de mínima energía encontrados para **V**, **VI**, **VII** y **VIII**.

Compuesto	Composición del ángulo diedro	Angulo de mínima energía (°) [B3LYP/6-31+g(d)]
V	τ_1 : C9-C1-N1-C11	0 y 360
	τ_2 : C1-N1-C11-O3	0 y 360
	τ_3 : Cl-C12-C11-O3	90 y 270
VI	τ_1 : C9-C1-N1-C11	0 y 360
	τ_2 : C1-N1-C11-O3	0 y 360
	τ_3 : N1-C11-C12-F4	0, 120, 240 y 360
VII	τ_1 : C9-C1-N1-C11	0 y 360
	τ_2 : C1-N1-C11-C12	180
	τ_3 : N1-C11-C12-H	0, 120, 240 y 360
VIII	τ_1 : C9-C1-N1-C11	0 y 360
	τ_2 : C1-N1-C11-S1	180

Estudio de optimización para **V**

Figura 5.4 Curvas de energía potencial correspondientes a los ángulos de torsión del compuesto **V**.

Al analizar las curvas de energía potencial para los ángulos de torsión del compuesto **V**, se obtuvieron las siguientes conclusiones (figura 5.4):

Las torsiones τ_1 y τ_2 involucran, respectivamente, a la unión del grupo carboxamido con el anillo aromático (enlace C1-N1) y al enlace amida propiamente dicho (N1-C11). Las curvas presentan dos mínimos a 0° y 360°, éste último es el resultado de un giro completo resultando equivalente al primero (similar energía potencial). Además se detecta un mínimo local en 180° para τ_1 y τ_2 que es 1,5 y 8,0 kcal/mol, respectivamente, más alto en energía que el mínimo absoluto. Se observa que el grupo carboxamido se dispone coplanar al anillo (configuración syn- y anti-periplanar para τ_1), pero el enlace amida (C1N1(H)-C11=O3) es esencialmente syn-periplanar (τ_2).

La torsión τ_3 , correspondiente al giro del cloro (en el grupo CF₂Cl) alrededor del enlace C12-C11, también presenta dos mínimos ubicados alrededor de 90° y 270°, de igual energía. Estos mínimos resultan de la disposición del átomo de cloro por encima y por

debajo del plano molecular, con entornos químicos muy similares y son considerados en este análisis como equivalentes.

Con base a esta información, se tomaron en cuenta los valores de mínima energía para las torsiones estudiadas y se realizó una nueva optimización de la molécula, con la base B3LYP/6-311++g(d). La geometría molecular obtenida luego de este análisis es la que se muestra en la figura 5.5, con valores de τ_1 , τ_2 y τ_3 optimizados de $-0,61^\circ$, $-1,22^\circ$ y $-80,46^\circ$, respectivamente.

Figura 5.5 Estructura más estable calculada para V.

Estudio de optimización para VI

Figura 5.6 Curvas de energía potencial correspondientes a los ángulos de torsión del compuesto VI.

De las curvas de energía potencial correspondientes a los ángulos diedros seleccionados del compuesto **VI**, se puede inferir que las torsiones τ_1 y τ_2 son semejantes a las observadas en el compuesto **V**. Por otro lado, la disposición de uno de los átomos de flúor del grupo CF_3 , con geometría piramidal de base trigonal, presenta mínimos a 0° , 120° , 240° y 360° (τ_3). Estos mínimos de similar energía se consideran equivalentes, ya que al rotar el grupo en esos valores de ángulos no hay cambios significativos en la estructura. Desde el punto de vista configuracional, se puede decir que los átomos de flúor en la cadena F-C-C=O , se orientan simultáneamente en las disposiciones syn-clinal ($\pm 60^\circ$) y antiperiplanar (180°).

En la figura 5.7 se observa la estructura molecular más estable para el compuesto **VI** luego de la optimización con la base B3LYP/6-311++g(d). Los ángulos diedros τ_1 , τ_2 y τ_3 resultantes fueron $1,30^\circ$, $-0,73^\circ$ y $5,25^\circ$, respectivamente.

Figura 5.7 Estructura molecular más estable determinada por cálculos teóricos para el compuesto **VI**.

Estudio de optimización para VII

Figura 5.8 Curvas de energía potencial correspondientes a los ángulos de torsión del compuesto VII.

Al analizar las curvas de energía potencial del compuesto VII, se observa que la torsión alrededor del enlace C1-N1 (τ_1) presenta el mismo comportamiento que el observado en los dos compuestos anteriores. Por otra parte, la curva de energía potencial para la torsión τ_3 (correspondiente al grupo CH₃) es similar a la curva obtenida para el compuesto VI (con el grupo CF₃). La torsión τ_2 presenta un mínimo a 180°. Si bien este resultado difiere de los obtenidos con V y VI, ($\tau_2 = 0^\circ$) la diferencia se debe solo a que se tomó un conjunto de átomos diferentes para el estudio. Como era de esperar, la configuración de este enlace N1-C11 es también syn-periplanar (ver figura 5.8).

En la figura 5.9 se observa la geometría molecular más estable calculada (B3LYP/6-311++g(d)) para VII, siguiendo el procedimiento explicado anteriormente para los compuestos precedentes. Los valores de los ángulos diedros τ_1 , τ_2 y τ_3 obtenidos luego de la optimización fueron $-0,07^\circ$, $-179,75^\circ$ y $-1,85^\circ$, respectivamente.

Figura 5.9 Estructura más estable calculada para VII.

Tabla 5.2. Ángulos diedros τ_1 , τ_2 y τ_3 ($^\circ$) determinados a partir de los mínimos de las curvas de energía potencial [B3LYP/6-31+g(d)] y obtenidos luego de la optimización final [B3LYP/6-311++g(d)].

Ángulo diedro	[B3LYP/6-31+g(d)]	V [B3LYP/6-311++g(d)]	VI [B3LYP/6-311++g(d)]	VII [B3LYP/6-311++g(d)]
τ_1	0	-0,61	1,30	-0,07
τ_2	0 180	-1,22	-0,73	-179,75
τ_3	90 y -90 0	-80,46	5,25	-1,85

En la tabla 5.2, se comparan los valores para los ángulos diedros τ_1 , τ_2 y τ_3 obtenidos a partir del análisis de las curvas de energía potencial (B3LYP/6-31+g(d)), con los valores calculados luego de la optimización final, con la base B3LYP/6-311++g(d). Los valores optimizados para τ_1 y τ_2 se acercan a la coplanaridad, pero para el grupo terminal, el ángulo diedro optimizado (τ_3) se aparta un poco de los valores predichos a partir de los mínimos de energía potencial.

Estudio de optimización para VIII

Figura 5.10 Curvas de energía potencial correspondientes a los ángulos de torsión del compuesto VIII.

En el compuesto **VIII**, debido a la rigidez que presenta el anillo de tiazol, sólo se estudió la torsión alrededor del átomo de nitrógeno puente, sobre los enlaces C1-N1 (τ_1) y N1-C11 (τ_2). Para τ_1 se observaron mínimos a 0° y 360° y un mínimo local 1,2 kcal/mol más energético, mientras que para τ_2 se registra un mínimo aproximadamente a 180°, con mínimos locales a 0 y 360° (3,5 kcal/mol más energéticos).

La estructura más estable determinada para el compuesto **VIII** (B3LYP/6-311++g(d)) se observa en la figura 5.11. Los valores de los ángulos diedros τ_1 y τ_2 luego de la optimización fueron 0,562° y 173,635°, respectivamente.

Figura 5.11 Estructura molecular más estable determinada por cálculos teóricos para el compuesto **VIII**.

5.3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL INFRARROJO Y RAMAN

Los espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) de los compuestos **V**, **VI**, **VII** y **VIII** se presentan en las figuras 5.12, 5.13, 5.14 y 5.15, respectivamente. La asignación vibracional de los grupos funcionales característicos más relevantes se muestran en las tablas 5.3 y 5.4, mientras que la asignación completa se detalla en las tablas A1.5 a A1.8 del Anexo 1.

Para la descripción de las bandas observadas en IR y Raman (de la misma manera que en los cálculos teóricos, figuras 5.5, 5.7, 5.9 y 5.11) se usó la numeración de átomos adoptada en la determinación estructural por difracción de rayos X como se verá más adelante (figuras 5.37 a 5.39).

Figura 5.12 Espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) experimentales de V.

Figura 5.13 Espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) experimentales de VI.

Figura 5.14 Espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) experimentales de VII.

Figura 5.15 Espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) experimentales de VIII.

Tabla 5.3. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de **V** y **VI**.

Compuesto	Modo	Experimental ^[a]		IR Calc. ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
		IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
V	v1	3287 (m)	-	3607	44	N - H v(N-H)
	v14	1399 (m)	-	1407	143	δ (N-H)
	v46	-	-	612	69	γ (N-H)
	v6	1723(mf)	1720(19)	1791	340	C = O alifático v(C=O)
	v7	1656(mf)	1660(100)	1723	421	C = O aromático v(C=O)
	v22	1165(mf)	1164(7)	1181	191	CF₃ v _{as} (CF ₃)
	v25	1097h(d)	-	1138	292	v _{as} (CF ₃)
	v28	-	1062(5)	1077	64	v _s (CF ₃)
	v40	724(m)	725(38)	721	8	δ_s (CF ₃)
	v49	543(md)	536(26)	541	12	δ_{as} (CF ₃)
	v51	-	-	518	2	δ_{as} (CF ₃)
	v24	1118(f)	-	1156	324	CF₂Cl v _s (CF ₂)
	v26	1075(m)	1083(9)	1101	147	v _{as} (CF ₂)
	v30	973(f)	-	975	169	v(C-Cl)
	v55	-	408(13)	421	<1	δ_s (CF ₂)
	v58	-	-	358	3	ρ (CClF ₂)
	v60	-	-	308	<1	ρ (CClF ₂)
VI	v1	3296(f)	-	3608	50	N - H v(N-H)
	v14	1401(f)	-	1408	133	δ (N-H)
	v45	-	-	623	63	γ (N-H)
	v6	1724(f)	1721(32)	1791	379	C = O alifático v(C=O)
	v7	1661(mf)	1657(100)	1724	424	C = O aromático v(C=O)
	v22	-	-	1182	167	CF₃ Aromático v _{as} (CF ₃)
	v26	1138(mf)	1134(36)	1138	288	v _{as} (CF ₃)
	v29	1074(f)	1072(24)	1077	57	v _s (CF ₃)
	v41	-	-	721	5	δ_s (CF ₃)
	v49	-	-	552	<1	δ_{as} (CF ₃)
	v52	517(md)	-	519	<1	δ_{as} (CF ₃)
	v23	1167(mf)	1164(26)	1173	323	CF₃ Alifático v _{as} (CF ₃)
	v25	1158(mf)	1156(27)	1158	428	v _{as} (CF ₃)
	v27	-	-	1133	218	v _s (CF ₃)
	v42	-	-	710	29	δ_s (CF ₃)
	v47	604(md)	-	600	2	δ_{as} (CF ₃)
	v53	-	507(31)	510	9	δ_{as} (CF ₃)

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis.

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] v, δ , y γ representan estiramiento, deformación en el plano y deformación fuera del plano, respectivamente.

Para el grupo CF_2Cl , el estiramiento simétrico y antisimétrico del grupo CF_2 , en el espectro IR, se atribuyen a las bandas en 1118 y 1075 cm^{-1} , respectivamente. Sólo el estiramiento antisimétrico y la deformación simétrica se detectan en el espectro Raman en 1083 y 421 cm^{-1} , respectivamente. La banda en 973 cm^{-1} (calc.: 975 cm^{-1}) se asigna al estiramiento C-Cl.

Tabla 5.4. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de VII y VIII.

Compuesto	Modo	Experimental ^[a]		IR Calc. ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
		IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
VII						N - H
	v1	3340(f)	-	3622	17	$\nu(\text{N-H})$
	v18	-	-	1455	10	$\delta(\text{N-H})$
	v49	-	-	630	7	$\gamma(\text{N-H})$
						C = O alifático
	v9	1687(f)	1687(53)	1760	219	$\nu(\text{C=O})$
						C = O aromático
	v10	1656(mf)	1651(100)	1718	450	$\nu(\text{C=O})$
						CF₃
	v28	1155(mf)	-	1179	225	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	v30	1136(mf)	-	1136	293	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	v32	1076(f)	1079(12)	1080	84	$\nu_s(\text{CF}_3)$
	v45	723(md)	725(84)	720	11	$\delta_s(\text{CF}_3)$
	v54	-	-	536	10	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	v56	-	-	519	3	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
						CH₃
	v6	-	-	3122	10	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	v7	3051(md)	-	3119	11	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	v8	2927(md)	2933(17)	3049	9	$\nu_s(\text{CH}_3)$
	v16	-	-	1506	10	$\delta_s(\text{CH}_3)$
	v17	-	-	1488	9	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	v19	-	-	1415	40	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
VIII						N - H
	v1	3314(mf)	-	3625	28	$\nu(\text{N-H})$
	v19	-	-	1461	16	$\delta(\text{N-H})$
	v65	-	445(27)	456	66	$\gamma(\text{N-H})$
						C = O
	v10	1659(m)	1675(100)	1718	306	$\nu(\text{C=O})$
						CF₃
	v31	1171(m)	-	1178	213	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	v34	1137(mf)	-	1134	292	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	v36	1069(f)	1075(24)	1081	73	$\nu_s(\text{CF}_3)$
	v51	721(m)	726(59)	720	13	$\delta_s(\text{CF}_3)$
	v58	-	-	579	3	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	v62	-	-	519	<1	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
						S-C
	v50	731(d)	-	739	4	$\nu(\text{S-C11})$
	v52	697(d)	701(27)	704	5	$\nu(\text{S-C13})$
						C-N
	v11	1630(mf)	1635(36)	1694	449	$\nu(\text{C11-N2})$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol^{-1} .

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , ρ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, rocking y deformación fuera del plano, respectivamente.

En el compuesto **V**, el estiramiento N-H se observa, en el espectro IR, en 3287 cm^{-1} (calc.: 3607 cm^{-1}) y la deformación en el plano a 1399 cm^{-1} (calc.: 1407 cm^{-1}) ambas son bandas de mediana intensidad. El estiramiento del grupo carbonilo del resto alifático y del aromático se asignan a las bandas muy intensas en el espectro IR en 1723 y 1656 cm^{-1} y en el espectro Raman en 1720 y 1660 cm^{-1} , respectivamente, (calc.: 1791 y 1723 cm^{-1}). La frecuencia de estiramiento del C=O en el isotiocianato libre²⁵ (fase gaseosa, 1783 cm^{-1}) se detecta a mayores números de onda, indicando la participación de este grupo en interacción intra o intermoleculares. Para el grupo CF_3 , los estiramientos antisimétricos se observan en el espectro IR en 1165 y 1097 cm^{-1} como una banda muy intensa y un hombro (calc.: 1181 y 1138 cm^{-1}), respectivamente.

Sólo uno de los estiramientos antisimétricos se detecta en el espectro Raman en 1164 cm^{-1} . Las deformaciones simétrica y antisimétrica se observan en el espectro IR en 724 y 543 cm^{-1} , respectivamente, y en 725 y 536 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 721 y 541 cm^{-1}).

Para el compuesto **VI**, dada las semejanzas estructurales con el **V**, solo se analizarán los grupos funcionales diferentes.

El grupo CF_3 del compuesto **VI** unido a la cadena alifática, presenta las bandas de estiramiento antisimétricas muy intensas en 1167 y 1158 cm^{-1} en el espectro IR y a 1164 cm^{-1} y 1156 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 1173 cm^{-1} y 1158 cm^{-1}), mientras que tanto la banda de estiramiento y la deformación en el plano simétricas no fueron localizada en ambos espectros. Las deformaciones antisimétricas se observan en 604 cm^{-1} y 507 cm^{-1} en IR y Raman respectivamente (calc.: 600 cm^{-1} y 510 cm^{-1}).

Para el compuesto **VII**, se observa la banda de estiramiento simétrico del CH_3 de baja intensidad en 2927 cm^{-1} en el espectro IR y en 2933 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 3049 cm^{-1}). Sólo se observa una de las bandas de estiramiento antisimétrico en el espectro IR a 3051 cm^{-1} (calc.: 3119 cm^{-1}). Cabe destacar que el estiramiento del grupo $\text{C}=\text{O}$, proveniente de la porción isotiocianato se observa en 1687 cm^{-1} , mientras que en la molécula libre (en fase gaseosa) este modo aparece en 1762 cm^{-1} .²⁶ Este pronunciado desplazamiento a menores frecuencias sugiere que este grupo participa en interacciones moleculares (intra o inter) más fuertes que los dos derivados anteriores. La magnitud de las mismas no pudo estimarse dado que la estructura cristalina no pudo ser resuelta para el compuesto **VII**.

En el compuesto **VIII**, se observa el estiramiento N-H en 3314 cm^{-1} (espectro IR) y la deformación fuera del plano en 445 cm^{-1} (espectro Raman), los que se determinaron teóricamente a 3625 y 456 cm^{-1} , respectivamente. La banda correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo (porción aromática) se asignó en 1659 cm^{-1} en el espectro IR y 1675 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 1718 cm^{-1}), lo que está de acuerdo con los resultados de difracción de rayos X, donde se evidencian interacciones intermoleculares de puente de hidrógeno, como se verá más adelante. Los estiramientos S-C se observan como bandas de muy poca intensidad en 731 y 697 cm^{-1} en el espectro IR (calc.: 739 y 704 cm^{-1}) y sólo el estiramiento S-C13 (ver

figura 5.11) se observa en el espectro Raman a 701 cm^{-1} . El estiramiento C11-N2 se presenta como una banda muy intensa en 1630 y 1635 cm^{-1} en el espectro IR y Raman, respectivamente (calc.: 1694 cm^{-1}).

5.4 ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE

Los espectros electrónicos experimentales y calculados (en metanol) de **V** ($2,5 \times 10^{-5}\text{ M}$), **VI** ($6,98 \times 10^{-5}\text{ M}$), **VII** ($2,5 \times 10^{-5}\text{ M}$) y **VIII** ($1,02 \times 10^{-4}\text{ M}$) se muestran en las figuras 5.16, 5.17, 5.18 y 5.19, respectivamente.

En la tabla 5.5 se comparan las longitudes de onda de las bandas de absorción de cada compuesto con los resultados de los cálculos computacionales (B3LYP/6-311+g(d) y se incluye la asignación tentativa de los mismos.

Se asignaron las transiciones dominantes (elegidas de acuerdo con la fuerza del oscilador) a las bandas observadas. Las figuras 5.20, 5.21, 5.22 y 5.23 muestran los principales orbitales involucrados en las transiciones para **V**, **VI**, **VII** y **VIII**, respectivamente.

Figura 5.16 Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de **V**.

Figura 5.17 Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) v calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de **VI**.

Figura 5.18 Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de **VII**.

Figura 5.19 Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de **VIII**.

Tabla 5.5. Asignación del espectro electrónico en solución de metanol para **V** ($2,5 \times 10^{-5}$ M), **VI** ($6,98 \times 10^{-5}$ M), **VII** ($2,5 \times 10^{-5}$ M) y **VIII** ($1,02 \times 10^{-4}$ M).^a

Compuesto	Exp.	Calc.	Asignación
V	203	200 (0,165) 214 (0,102)	HOMO - 2 → LUMO + 2 (64 %) HOMO - 3 → LUMO + 1 (53 %)
	242	238 (0,156) 265 (0,443)	HOMO - 3 → LUMO (90 %) HOMO - 2 → LUMO (77 %)
	281 ^[d]	279 (0,236)	HOMO → LUMO + 1 (81 %)
	321	329 (0,146)	HOMO → LUMO (97 %)
VI	204	235 (0,235)	HOMO - 3 → LUMO (78 %)
	241	261 (0,631)	HOMO - 2 → LUMO (66 %)
	278 ^[d]	275 (0,097)	HOMO → LUMO + 1 (62 %)
	321	328 (0,139)	HOMO → LUMO (96 %)
VII	204	205 (0,144)	HOMO - 4 → LUMO (41 %) HOMO - 5 → LUMO (32 %)
	207	207 (0,167)	HOMO - 4 → LUMO + 1 (54%) HOMO - 5 → LUMO (40%)
	211 ^[d]	211 (0,228)	HOMO - 2 → LUMO + 1 (63%)
	242	260 (0,601)	HOMO - 2 → LUMO (55%)
	260 ^[d]	276 (0,022)	HOMO → LUMO + 1 (55%) HOMO - 2 → LUMO (45%)
	324	346 (0,123)	HOMO → LUMO (98%)
VIII	204	230 (0,072) 245 (0,158) 254 (0,121)	HOMO - 1 → LUMO + 2 (92%) HOMO - 5 → LUMO (79 %) HOMO - 1 → LUMO + 1 (70 %)
	248	265 (0,387)	HOMO - 4 → LUMO (50 %)
	284 ^[d]	286 (0,142)	HOMO → LUMO + 1 (82 %)
	345	327 (0,028) 379 (0,098)	HOMO - 1 → LUMO (100 %) HOMO → LUMO (100 %)

[a] En nm.

[b] Se presentan las transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311+g(d)) más relevantes.

[c] Fuerza del oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas.

[d] Hombro.

Figura 5.20. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **V**. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real de los orbitales moleculares.

En el espectro UV-visible del compuesto **V** se observan dos bandas de absorción muy intensas: una a 203 nm que se asocia a dos transiciones mayoritarias $\text{HOMO} - 2 \rightarrow \text{LUMO} + 2$ y $\text{HOMO} - 3 \rightarrow \text{LUMO} + 1$ (calc.: 200 y 214 nm respectivamente). La banda a 242 nm corresponde también dos a excitaciones desde el orbital $\text{HOMO} - 3$ al LUMO y $\text{HOMO} - 2$ al LUMO (calc.: 238 y 265 nm). El hombro en 281 nm se asigna a una transición monoelectrónica dominante $\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO} + 1$ (calc.: 279 nm), mientras que la banda observada en 321 nm es atribuida a la transición $\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO}$, predicha por cálculos teóricos en 329 nm.

Las bandas en 203 y 242 nm se originan principalmente por excitaciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en el anillo aromático y entre el anillo bencénico y el de pirano, con participación de orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno, cloro, algunos carbonos del resto alifático y de todos los oxígenos. El hombro en 281 nm y la banda en 321 nm se atribuyen a transiciones desde los orbitales π del anillo aromático y orbitales no enlazantes de los átomos de oxígeno y del nitrógeno a orbitales π^* del benceno, no enlazantes del resto alifático (281 nm) y a los orbitales π^* del anillo pirano (321 nm).

En el compuesto **VI**, se observa una absorción muy intensa en 241 nm, la cual se asigna a una transición $\text{HOMO} - 2 \rightarrow \text{LUMO}$ (calc.: 261 nm). El hombro en 278 nm se atribuye a una excitación monoelectrónica desde el orbital HOMO al $\text{LUMO} + 1$, la que se corresponde con la calculada en 275 nm. Las bandas en 204 y 321 nm (calc.: 235 y 328 nm) se deben a transiciones desde orbitales $\text{HOMO} - 3$ al LUMO y HOMO al LUMO , respectivamente.

Las absorciones en 241, 278 y 321 nm son debidas esencialmente a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en el anillo aromático, con contribuciones desde orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno y oxígeno (278 nm) y de orbitales no enlazantes del resto alifático (278 nm) y de algunos carbonos del anillo pirano (321 nm).

La banda en 204 nm se genera por excitaciones desde orbitales π del anillo pirano y orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno y oxígeno a orbitales π^* del fragmento aromático y no enlazantes de los átomos de carbono del resto alifático.

Figura 5.21. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de VI. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real de los orbitales moleculares.

Figura 5.22 Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de VII. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real de los orbitales moleculares.

En el espectro electrónico de **VII** se observa sólo una absorción muy intensa en 242 nm (calc.: 260 nm), la cual se asigna a la transición mayoritaria HOMO – 2 → LUMO. El hombro en 211 nm (calc.: 211 nm) está dominado por una excitación desde el orbital HOMO – 2 al LUMO + 1, mientras que el hombro en 260 nm (calc.: 276 nm) corresponde a transiciones HOMO → LUMO + 1 y HOMO – 2 → LUMO. La banda en 324 nm (calc.: 346 nm) se atribuye esencialmente a una transición HOMO → LUMO.

La absorción en 204 nm (calc.: 205 nm) corresponde principalmente a excitaciones HOMO – 4 → LUMO y HOMO – 5 → LUMO mientras que la de 207 nm (calc.: 207 nm) a contribuciones desde el orbital HOMO – 4 al LUMO + 1 y HOMO – 5 al LUMO.

Las bandas observadas en 204 y 207 nm se deben a transiciones desde orbitales π de ambos anillos, C=O y N=C del resto alifático y orbitales no enlazantes de los átomos de N y oxígeno a orbitales π^* del anillo aromático, del heterociclo y no enlazantes de algunos carbonos del anillo pirano. Los hombros en 211 y 260 nm y la banda en 242 nm se deben a transiciones entre los orbitales π del anillo aromático y π^* de ambos anillos (211 nm) y π^* del anillo pirano (276 nm y 242 nm). El hombro en 211 nm y la absorción más intensa del espectro en 242 nm se originan por excitaciones desde orbitales π del fragmento aromático a orbitales π^* de ambos anillos y no enlazantes de algunos carbonos del heterociclo. Por otro lado, el hombro en 260 nm y la banda en 324 nm se deben a contribuciones básicamente desde orbitales π del anillo aromático, no enlazantes de los átomos de nitrógeno y oxígeno carbonílico del resto alifático a orbitales π^* de ambos anillos y no enlazantes de algunos átomos de carbono del heterociclo.

Figura 5.23. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **VIII**. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real de los orbitales moleculares.

En el compuesto **VIII**, el espectro electrónico presenta dos bandas muy intensas, una en 204 nm (calc.: 230 nm) que se asigna transiciones desde el orbital HOMO – 1 al LUMO + 2 y otra en 248 nm, la cual se atribuye a excitaciones HOMO – 5 → LUMO, HOMO – 1 → LUMO + 1 y HOMO – 4 → LUMO, cuyos valores calculados resultan 245, 254 y 265 nm, respectivamente. El hombro en 284 nm se origina a partir de transiciones HOMO → LUMO + 1 y la absorción en 345 nm de contribuciones dominantes HOMO-1 → LUMO y HOMO → LUMO.

La banda en 204 nm se debe fundamentalmente a transiciones desde los orbitales no enlazantes del azufre y π del C=N (tiazol) a orbitales π^* del anillo aromático y del enlace C=N.

La absorción en 248 nm se genera por excitaciones entre los orbitales π del heterociclo pirano, C=N (tiazol), no enlazantes de los átomos oxígeno, azufre y ambos nitrógenos, a orbitales π^* de ambos anillos de cromona y no enlazantes de algunos carbonos del anillo pirano.

El hombro en 284 nm y la banda en 345 nm corresponden a contribuciones entre los orbitales π del anillo aromático, C=N (tiazol) y no enlazantes del azufre y nitrógenos a los orbitales π^* de ambos anillos y no enlazantes de algunos carbonos del heterociclo de pirano.

5.5 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)

Para el análisis de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de **V**, **VII** y **VIII** se adoptó la numeración que se muestra en la figura 5.24.

Debido al bajo rendimiento y a la baja solubilidad de los compuestos en los solventes deuterados más comunes (CDCl_3 y $\text{d}_6\text{-DMSO}$) no se pudieron obtener los espectros RMN de ^{13}C y ^{19}F de estos compuestos. No se presenta el espectro protónico para el compuesto **VI** por las causas mencionadas en la sección 5.1.

Figura 5.24 Estructura de **V**, **VII** y **VIII** con la numeración de los átomos adaptada para el análisis de RMN.

5.5.1 Espectro RMN de ^1H

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón (^1H) de **V**, **VII** y **VIII** se muestran en la figura 5.25. Los valores de desplazamiento químico para los diferentes hidrógenos fueron los siguientes:

V: ^1H δ (ppm): 6,75 (s; 1H; H3); 7,53 (m; 1H; NH); 7,65 (d; 1H; J = 9 Hz; H8); 8,31 (d; 1H; J=2,5 Hz; H5); 8,44 (dd; 1H; J=2,5 y 9 Hz; H7).

VII: ^1H δ (ppm): 2,07 (s; 3H; H2'); 6,60 (s; 1H; H3); 7,45 (d; 1H; J= 9 Hz; H8); 7,72 (s, <1H; NH); 8,08 (dd; 1H; J = 2,5 y 9 Hz; H7); 8,23 (d; 1H; J = 2,5 Hz; H5).

VIII: ^1H δ (ppm): 3,39 (dt; 1H; J = 6,3 y 7,3; H4'); 3,63 (dt; 1H; J = 6,3 y 7,3; H5'); 4,19 (s, 1H; NH); 6,73 (s; 1H; H3); 7,61 (d; 1H; J = 8,7; H8); 7,81 (d; 1H; J = 8,7; H7); 8,11 (s; 1H; H5).

Figura 5.25 Espectro RMN de ^1H de **V**, **VII** y **VIII** (zonas de interés ampliadas).

A pesar de la escasa solubilidad que presentan los compuestos en los solventes deuterados, y de la escasa resolución alcanzada, los espectros protónicos muestran los valores de desplazamientos químicos y la integración esperada para los protones de la zona aromática, aportando parámetros adicionales para la caracterización de **V**, **VII** y **VIII**.

5.6 ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Los espectros de masas de **V**, **VI**, **VII** y **VIII** se muestran en las figuras 5.26 y 5.27.

M/z (%) = 341 ($[M]^+$, 39); 286 ($[C_{12}H_4NO_3F_5]^+$, 10); 256 ($[C_{11}H_5NO_3F_3]^+$, 26); 228 ($[C_{10}H_5NO_2F_3]^+$, 100); 213 ($[C_{10}H_4O_2F_3]^+$, 7); 173 ($[C_{10}H_2O_2F]^+$, 4); 157 ($[C_8H_4F_3]^+$, 5); 107 ($[C_6H_3O_2]^+$, 8); 85 ($[CF_2Cl]^+$, 13).

V

M/z (%) = 325 ($[M]^+$, 27); 306 ($[C_{12}H_5NO_3F_5]^+$, 2); 256 ($[C_{11}H_5NO_3F_3]^+$, 18); 228 ($[C_{10}H_5NO_2F_3]^+$, 93); 213 ($[C_{10}H_4O_2F_3]^+$, 8); 173 ($[C_{10}H_2O_2F]^+$, 4); 157 ($[C_8H_4F_3]^+$, 6); 107 ($[C_6H_3O_2]^+$, 16); 85 ($[CF_3C(O)]^+$, 5); 75 ($[C_6H_3]^+$, 24); 69 ($[CF_3]^+$, 100).

VI

Figura 5.26. Espectros de masas de **V** y **VI**.

M/z (%) = 271 ($[M]^+$, 16); 252 ($[C_{12}H_8NO_3F_2]^+$, 2); 202 ($[C_{11}H_8NO_3]^+$, 12); 173 ($[C_{10}H_2O_2F]^+$, 4); 107 ($[C_6H_3O_2]^+$, 14); 69 ($[CF_3]^+$, 10); 43 ($[CH_3C(O)]^+$, 82).

VII

M/z (%) = 314 ($[M]^+$, 95); 286 ($[C_{12}H_9N_2SOF_3]^+$, 25); 268 ($[C_{12}H_7N_2O_2F_3]^+$, 4); 267 ($[C_{12}H_6N_2O_2F_3]^+$, 15); 254 ($[C_{11}H_5N_2O_2F_3]^+$, 77).

VIII

Figura 5.27 Espectros de masas de **VII** y **VIII**.

Teniendo en cuenta los espectros de masas obtenidos para los compuestos **V**, **VI**, **VII** y **VIII**, se presentan en las figuras 5.28, 5.29, 5.30 y 5.31 algunos posibles patrones de fragmentación para cada uno de los compuestos.

Figura 5.28 Patrón de fragmentación propuesto para V.

Figura 5.29 Patrón de fragmentación propuesto para VI.

Figura 5.30 Patrón de fragmentación propuesto para VII.

Figura 5.31 Patrón de fragmentación propuesto para VIII.

5.7 DIFRACCION DE RAYOS X

La arquitectura molecular de **V**, **VI** y **VIII** en estado sólido fue determinada por métodos de difracción de rayos X en monocristales (figura 5.32).

Figura 5.32 Foto de los cristales de **V**, **VI** y **VIII**.

Los diagramas de las moléculas se muestran en las figuras 5.33 a 5.35. Las distancias, ángulos y ángulos diedros de enlace observados por difracción de rayos X y calculados (B3LYP/6-311++g(d)) se muestran en las tablas A2.31 a A2.51 del anexo 2.

Los datos de los cristales de cada compuesto y los resultados del refinamiento estructural se detallan en la tabla 5.6.

Tabla 5.6. Datos de los cristales y refinamiento de las estructura de **V**, **VI** y **VIII**.

Datos del Cristal	Compuesto V	Compuesto VI	Compuesto VIII
Fórmula Empírica	C ₁₂ H ₅ ClF ₅ NO ₃	C ₁₂ H ₅ F ₆ NO ₃	C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₂ O ₂ S
Peso Fórmula	341,62	325,17	314,28
Temperatura	568(2) K	296(2) K	295(2) K
Longitud de Onda	1,54184 Å	1,54184 Å	1,54184 Å
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P-1	P-1	P-1
Dimensiones Celda Unitaria	a = 4,7950(3) Å b = 10,4588(6) Å c = 12,9961(9) Å α=76,878(5)° β=85,614(5)° γ=81,888(5)°	a = 4,8474(3) Å b = 9,3275(8) Å c = 13,4400(10) Å α=84,138(7)° β=89,132(6)° γ=86,634(6)°	a = 5,7590(4) Å b = 8,3826(6) Å c = 13,7091(9) Å α=97,655(5)° β=97,324(5)° γ=101,446(5)°
Volumen	627,72(7) Å ³	603,43(8) Å ³	634,75(8) Å ³
Z	2	2	2
Densidad (calculada)	1,807 Mg/m ³	1,790 Mg/m ³	1,644 Mg/m ³
Coefficiente de Absorción	3,472 mm ⁻¹	1,790 mm ⁻¹	2,707 mm ⁻¹
F(000)	340	324	320
Rango Theta de colección de datos	3,50 a 70,97°	3,31 a 73,95°	3,29 a 73,83°
Rangos de los índices	-3 ≤ h ≤ 5, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15	-6 ≤ h ≤ 4, -11 ≤ k ≤ 11, -15 ≤ l ≤ 16	-5 ≤ h ≤ 7, -10 ≤ k ≤ 10, -16 ≤ l ≤ 16
Reflexiones Colectadas	3795	4245	4972
Reflexiones Independientes	2404 [R(int) = 0,0101]	2398 [R(int) = 0,0213]	2510 [R(int) = 0,0183]
Cumplimiento de Theta	99,5%	98,2%	97,4%
Método Refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados en F ²	Matriz completa de mínimos cuadrados en F ²	Matriz completa de mínimos cuadrados en F ²
Bondad del ajuste en F ²	1,046	1,161	1,282
Índices R Finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0465, wR2 = 0,1335	R1 = 0,0574, wR2 = 0,1881	R1 = 0,0409, wR2 = 0,1465
Índices R (Todos los datos)	R1 = 0,0514, wR2 = 0,1400	R1 = 0,0735, wR2 = 0,2048	R1 = 0,0513, wR2 = 0,1561
Mayor Diferencia Pico y Hueco	0,392 y -0,362 e.Å ⁻³	0,425 y -0,345 e.Å ⁻³	0,229 y -0,334 e.Å ⁻³

El compuesto **V** cristaliza en el grupo espacial triclínico P-1 con a=4,7950(3) Å, b=10,4588(6) Å, c=12,9961(9) Å, α=76,878°, β=85,614(5)°, γ=81,888(5)° y Z=2 moléculas por celda unidad. La estructura fue resuelta a partir de 3795 reflexiones con I > 2 σ (I) y refinada a un factor de acuerdo R1 = 0,0465. La molécula es plana [distancia media de los átomos desde el plano medio igual a 0,07 Å], sugiriendo apreciable deslocalización π a lo largo de todo el esqueleto. Las distancias y ángulos de enlace concuerdan con las reglas de la química orgánica. El heterociclo muestra una distancia corta r(C5-C6) = 1,334(3) Å, correspondiente a un doble enlace. El anillo bencénico muestra la estructura resonante esperada con distancias C-C en el rango 1,372 – 1,404(3) Å. Las distancias C4=O2 y C11=O3 son 1,227 (3) y 1,204(3) Å como se esperaba para el carácter de doble enlace de estas uniones. El grupo CF₃ [distancias de enlace C-F

entre 1,313(3) y 1,327(3) Å] muestra una simetría próxima a la C_s con el esqueleto molecular jugando el papel de espejo plano. El otro grupo terminal CF_2Cl exhibe enlaces C-F un poco más largos [1,329(3) y 1,340(3) Å] y una distancia C-Cl de 1,747(3) Å.

Figura 5.33 Esquema de la molécula en el sólido, mostrando el rotulado de los átomos no-H y sus elipsoides de desplazamiento al nivel del 30% de probabilidad para V.

El compuesto **VI** cristaliza en el grupo espacial triclinico P-1 con $a=4,8474(3)$ Å, $b=9,3275(8)$ Å, $c=13,4400(10)$ Å, $\alpha=84,138(7)^\circ$, $\beta=89,132(6)^\circ$, $\gamma=86,634(6)^\circ$ y $Z=2$ moléculas por celda unidad. La estructura fue resuelta a partir de 4245 reflexiones con $I > 2 \sigma(I)$ y refinada a un factor de acuerdo $R1 = 0,0574$. La molécula es plana, donde el heterociclo muestra una distancia corta $r(C5-C6) = 1,329(4)$ Å, correspondiente a un doble enlace. El anillo bencénico muestra la estructura resonante esperada con distancias C-C en el rango 1,329(4) – 1,465(4) Å. Las distancias $C4=O2$ y $C11=O3$ son 1,233(3) y 1,207(4) Å como se esperaba para el carácter de doble enlace de estas uniones. El grupo CF_3 aromático presenta distancias de enlace C-F entre 1,281(5) y 1,307(4) Å] y el grupo CF_3 alifático presenta distancias de enlace C-F un poco más largas, entre 1,313(4) y 1,325(3) Å.

Figura 5.34 Esquema de la molécula **VI** en el sólido.

El compuesto **VIII** cristaliza en el grupo espacial triclinico P-1 con $a=5,7590(4)$, $b=8,3826(6)$, $c=13,7091(9)$ Å, $\alpha=97,655(5)$, $\beta=97,324(5)$, $\gamma=101,446(5)^\circ$ y $Z=2$ moléculas por celda unidad. Un esquema de la molécula en el sólido se muestra en la figura 5.28. El fragmento de los anillos fusionados es plano. Las correspondientes distancias de enlace C-C indican las esperadas estructuras resonantes covalentes para el grupo fenilo y de dos enlaces simples y uno doble para el heterociclo de 6 miembros. Las moléculas se acomodan en el cristal como dímeros centro-simétricos estabilizados por un par de puentes $N-H\cdots O=C$, responsables del arreglo espacial de las moléculas en el cristal.

Figura 5.35 Esquema de la molécula en el sólido, mostrando el rotulado de los átomos no-H y sus elipsoides de desplazamiento al nivel del 30% de probabilidad para **VIII**.

5.8 CONCLUSIONES

Si bien, al llevar a cabo las reacciones entre la 6-amino-2-trifluorometilcromona y los isotiocianatos se esperaba obtener tioureidos, en su lugar se formaron carboxamidas y un hidrotiazol. En vez de una adición del grupo amino al grupo $-NCS$ para generar el tioureido correspondiente, $[R-C(O)-NH-C(S)-NH-Ar]$, en el caso de los compuestos **V**, **VI** y **VII** se produjo la acilación directa del isotiocianato al átomo de nitrógeno de la aminocromona. Aquí los carbonilisotiocianatos ($RCONCS$) funcionan como derivados de ácido ($RCO-X$) y como un verdadero agente acilante ($RC^+=O$), probablemente debido a que el ión isotiocianato (NCS^-) se comporta como un buen grupo saliente. En el compuesto **VIII** se postula que, si bien la adición nucleofílica inicial del grupo amino al grupo $-NCS$ ocurre inicialmente, la reacción prosigue con una ciclación intramolecular a un anillo de 5 miembros y pérdida concertada de cloruro de hidrógeno.

Para estos compuestos, la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares se manifiesta en las bandas IR de los grupos $N-H$ y $C=O$, ya que se desplazan a menores números de onda, con respecto a los valores de las frecuencias $N-H$ y $C=O$ libres.

Para los cuatro compuestos se observan, en los espectros UV-visible, transiciones electrónicas dominantes $HOMO \rightarrow LUMO$. Éstas se atribuyen, a partir de los diagramas de orbitales moleculares, principalmente a excitaciones $\pi \rightarrow \pi^*$ entre el anillo aromático y el anillo de pirano, con participación de los orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno, oxígeno y carbono del resto alifático, para las transiciones.

En los espectros de masas, se observa el ión molecular en todos los compuestos analizados, lo cual implica una alta estabilidad estructural. La mayoría de las fragmentaciones propuestas corresponden al fragmento sustituido en C-6.

Los resultados de difracción de RX revelan la existencia de interacciones intermoleculares de puente de hidrógeno $N-H \cdots O=C$, que son responsables del arreglo espacial de las moléculas en el cristal.

5.9 REFERENCIAS

1. Angelini, R. M., Masiello, M, Rotolo, C., Pollastro, S., Faretra, F., Molecular characterisation and detection of resistance to succinate dehydrogenase inhibitor fungicides in *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*). *Pest. Manag. Sci.* **2014**, *70*, 1884-1893.
2. Du, S. J., Lu, H.Z., Yang, D.Y., Li, H, Gu, X.L., Wan, C., Jia, C.Q., Wang, M., Li, X.Y., Qin, Z.H., Synthesis, antifungal activity and QSAR of some novel carboxylic Acid amides. *Molecules.* **2015**, *20*, 4071-4087.
3. Awadallah, F., Abou-Seri, S.M., Abdulla, M.M., Georgey, H.H., Design and synthesis of potent 1,2,4-trisubstituted imidazolinone derivatives with dual p38aMAPK and ERK 1/2 inhibitory activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 397-404.
4. Kumar, R., Kaur, M., Bahia, M.S., Silakari, O., Synthesis, cytotoxic study and docking based multidrug resistance modulator potential analysis of 2-(9-oxoacridin-10(9H)-yl)-N-phenyl acetamides. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 83-91.
5. Kusakabe, K., IDe, N., Daigo, Y., Tachibana, Y., Itoh, T., Yamamoto, T., Hashizume, H., Hato, Y., Higashino, K., Okano, Y., Sato, Y., Inoue, M., Iguchi, M., Kanazawa, T., Ishioka, Y., Dohi, K., Kido, Y., Sakamoto, S., Yasuo, K., Maeda, M., Higaki, M., Ueda, K., Yoshizawa, H., Baba, Y., Shiota, T., Murai, H., Nakamura, Y., Indazole-based potent and cell-active Mps1 kinase inhibitors: Rational design from pan-kinase inhibitor anthrapyrazolone. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4343-4356.
6. Zhu, J., He, L., Ma, L., Wei, Z., He, J., Yang, Z., Pu, Y., Cao, D., Wu, Y., Xiang, M., Peng, A., Wei, Y., Chen, L., Synthesis and biological evaluation of 4-oxoquinoline-3-carboxamides derivatives as potent anti-fibrosis agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5666-5670.
7. Ahmad, M., Aslam, S., Farooq Rizvi, S.U., Muddassar, M., Ashfaq, U.A., Montero, C., Ollinger, O., Detorio, M., Gardiner, n.M., Schinazi, R.F., Molecular docking and anti-viral screening of N-substituted benzyl/phenyl-2-(3,4-dimethyl)-5,5-dioxidopyrazolo[4,3-c][1,2]benzothiazin-2(4H9-yl)acetamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**.
8. Rostom, S. A. F., El-ashmawy, I.M., Abd El Razik, H.A., Badr, M.H., Ashour, H.M.A., Design and synthesis of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of antipyrine as potential non-acidic anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 882-895.

9. Rai, N. P., Venu, T.D., Manuprasad, B.K., Shashikanth, S., Arunachalam, P.N., Firdouse, A., Synthesis of Some Novel 2-[2-(aroyl-aroxy)-methyl]-4-phenyl-1,3-thiazoles as Potent Anti-Inflammatory Agents. *Chem. Biol. Drug. Des* **2010**, 75, 400-406.
10. Bekhit, A. A., Ashour, H.M.A., Ghany, Y.S.A., Bekhit, A.E-D.A., Baraka, A., Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of 1H-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 456-463.
11. Bekhit, A. A., Ashour, H.M.A., Bekhit, A.E-D.A., Abdel-Rahman, H.M., Bekhit, S.A., Synthesis of some pyrazolyl benzenesulfonamide derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents. *J. Enz. Inh. Med. Chem.* **2009**, 24 (1), 296-309.
12. Haviv, F., Ratajczyk, J.D., DeNet, R.W., Kerdesky, F.A., Walters, R.L., Schmidt, S.P., Holms, J.H., Young, P.R., Carter, G.W., 3-[1-(2-Benzoxazolyl)hydrazino]propanenitrile Derivatives: Inhibitors of Immune Complex Induced Inflammation. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1719-1728.
13. Tsuji, K., Ishikawa, H., Synthesis and anti-pseudomonal activity of new 2-isocephems with a dihydroxypyridone moiety at C-7. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4 (13), 1601-1606.
14. Bharti, S. K., Nath, G., Tilak, R., Singh, S.K., Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 651-660.
15. Wilson, K. J., Illig, C.R., Subasinghe, N., Hoffman, J.B., Rudolph, M.J., Soll, R., Molloy, C.J., Bone, R., Green, D., Randall, T., Zhang, M., Lewandowski, F.A., Zhou, Z., Sharp, C., Maguire, D., Grasberger, B., DesJarlais, R.L., Spurlino, J., Synthesis of Thiophene-2-carboxamidines Containing 2-Amino-thiazoles and their biological Evaluation as Urokinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 915-918.
16. Patt, W. C., Hamilton, H.W., Taylor, M.D., Ryan, M.J., Taylor, D.G.Jr., Connolly, C.J.C., Doherty, A.M., Klutchko, S.R., Sircar, I., Steinbaugh, B.A., Batley, B.L., Painchaud, C.A., Rapundalo, S.T., Michniewicz, B.M., Olson, S.C., Structure-Activity Relationships of a Series of 2-Amino-4-thiazole-Containing Renin Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2562-2572.
17. Bell, F. W., Cantrell, A.S., Högberg, M., Jaskunas, S.R., Johansson, N.G., Jordan, C.L., Kinnick, M.D., Lind, P., Morin, J.M.Jr., Noréen, R., Öberg, B., Palkowitz, J.A., Parrish, C.A., Pranc, P., Sahlberg, C., Ternansky, R.J., Vasileff, R.T., Vrang, L., West, S.J., Zhang, H., Zhou, X-X., Phenethylthiazolethiourea (PETT) Compounds, a

New Class of HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. 1. Synthesis and Basic Structure - Activity Relationship Studies of PETT Analogs. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4929-4936.

18. Gu, X.-H., Wan, X.-Z., Jiang, B., Syntheses and Biological Activities of Bis(3-indolyl)thiazoles, Analogues of Marine Bis(indole)alkaloid Nortopsentins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 1999, 569-572.

19. Jiang, B., Gu, X.-H., Syntheses and Cytotoxicity Evaluation of Bis(indolyl)thiazole, Bis(indolyl)pyrazinone and Bis(indolyl)pyrazine: Analogues of Cytotoxic Marine Bis(indole) Alkaloid. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 363-371.

20. Kumar, Y., Green, R., Borysko, K.Z., Wise, D.S., Wotring, L.L., Townsend, L.B., Synthesis of 2,4-Disubstituted Thiazoles and selenazoles as Potential Antitumor and Antifilarial Agents: 1.Methyl 4-(Isothiocyanatomethyl)thiazole-2-carbamates-selenazole-2-carbamates, and Related Derivatives. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3843-3848.

21. Kumar, Y., Green, R., Wise, D.S., Wotring, L.L., Townsend, L.B., Synthesis of 2,4-Disubstituted Thiazoles and Selenazoles as Potential Antifilarial and Antitumor Agents. 2. 2-Arylamido and 2-Alkylamido Derivatives of 2-Amino-4-(isothiocyanatomethyl)thiazole and 2-amino-4-isothiocyanatomethyl)selenazole. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3849-3852.

22. Saxena, A. K., Pandey, S.K., Seth, P., Singh, M.P., Dikshit, M., Carpy, A., Synthesis and QSAR Studies in 2-(N-aryl-N-aroil)amino-4,5-dihydrothiazole Derivatives as Potential Antithrombotic Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2025-2034.

23. Mounetou, E., Legault, J., Lacroix, J., C-Gaudreault, R., Antimitotic Antitumor Agents: Synthesis, Structure-Activity Relationship, and Biological Characterization of N-Aryl-N'-(2-chloroethyl)ureas as New Selective Alkylating Agents. *J. Med. Chem.* **2001**, 44 (5), 694-702.

24. Avendaño Jiménez, L. P., Echeverría, G.A., Piro, O.E., Ulic, S.E., Jios, J.L., Vibrational, Electronic, and Structural Properties of 6-Nitro- and 6-Amino-2-Trifluoromethylchromone: An Experimental and Theoretical Study. *J. Phys. Chem. A.* **2013**, 117, 2169-2180.

25. Ramos, L. A., Ulic, S.E., Romano, R.M., Vishnevskiy, Y.V., Mitzel, N.W., Beckers, H., Willner, H., Tong, S., Ge, M., Della Védova, C.O., Chlorodifluoroacetyl Isothiocyanate, ClF₂CC(O)NCS: Preparation and Structural and Spectroscopic Studies. *J. Phys. Chem. A.* **2013**, 117 (27), 5597-5606.

26. Ramos, L. A., Ulic, S.E., Romano, R.M., Beckers, H., Willner H., Della Védova, C.O., Matrix Photochemical Study and Conformational Analysis of CH₃C(O)NCS and CF₃C(O)NCS. *J. Phys. Chem. A.* **2014**, 118, 697-707.

6. UREIDOS

Los ureidos son compuestos que contienen la unidad estructural de urea ($\text{H}_2\text{NC(O)NH}_2$) y pueden estar o no sustituidos en uno o en los dos nitrógenos que la componen. Usualmente se consideran como derivados de amidas (a partir de ácidos orgánicos) y de ureas. El principal método de síntesis se basa en la reacción entre cloruros de ácido o ésteres y urea.¹

A lo largo de la historia, la urea y los ureidos se han utilizado como abono y fertilizantes de suelos dedicados a la agricultura, como así también para la fabricación de resinas de urea-formaldehído y melamina-formaldehído. Además, han adquirido gran importancia en la industria farmacológica ya que pueden actuar como somníferos o sedantes. Un ejemplo es ello son los medicamentos comerciales “carbromal” [α -(2-bromo-2-etilbutiril)urea] y “acecarbromal” [1-acetil-3-(2-bromo-2-etilbutiril)urea].¹

En la década del 80, Wong² y Pavia³, realizaron pruebas utilizando ureidos como anti-convulsionantes, tanto solos como combinados con benzodiazepinas, con resultados satisfactorios, ya que con ellos se logró reducir los efectos secundarios que presentaban los medicamentos administrados para las convulsiones. Librowski⁴ y su grupo continuaron con esta línea de investigación evaluando, además, el efecto anti-convulsionante de otros ureidos (benzil y benzidil-ureidos). El efecto analgésico de ureidos fue investigado por Librowski⁴ y Surikova.⁵

Por otra parte, Flekhter⁶ y colaboradores han investigado la actividad antiviral de ureidos, carbamatos y derivados de éstos, encontrando que su acción resulta efectiva contra el virus herpes simple tipo 1. La actividad antibacteriana que presentan los ureidos contra bacterias Gram-positivas ha sido ensayada por Pavlov,⁷ quien descubrió una disminución en las reacciones alérgicas resultantes del tratamiento.

Se ha encontrado además, que los ureidos han demostrado efectividad en el tratamiento de la leishmaniasis⁸ y de la leucemia.⁹

En este capítulo se presenta la síntesis de cuatro nuevos ureidos, (compuestos de gran interés para nuestro grupo) a partir de 2-trifluorometilcromonas e isocianatos. Los

compuestos obtenidos fueron estudiados a nivel experimental por técnicas espectroscópicas, espectrométricas, de rayos X y a nivel teórico por métodos DFT. Los ureidos obtenidos fueron: 1-(2-cloro-2,2-difluoroacetil)-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)urea, **IX**; 1-(2,2,2-trifluoroacetil)-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)urea, **X**; 1-acetil-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)urea, **XI**; y 1-(2-cloro-etil)-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)urea, **XII**.

6.1 SINTESIS

La síntesis de los ureidos se basó en el procedimiento reportado por el grupo de Mounetou,¹⁰ a partir de 6-amino-2-trifluorometilcromona¹¹ y diferentes isocianatos.¹²

Se colocó en una trampa, en forma de U, 2,18 mmol de 6-amino-2-trifluorometilcromona (0,5 g), y se secó a 50 °C en una línea de vacío durante dos horas. Se agregó 10 ml de diclorometano (CH_2Cl_2) y del isocianato correspondiente (ver anexo 3) por condensación mediante una línea de vacío [2,183 mmol (0,34 g) de clorodifluoroacetilisotiocianato ($\text{CClF}_2\text{C}(\text{O})\text{NCO}$) para obtener **IX**; 3,4 mmol (0,47 g) de trifluoroacetilisocianato ($\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{NCO}$) para obtener **X**; 2,62 mmol (0,22 g) de clorodifluoroacetilisocianato ($\text{CClF}_2\text{C}(\text{O})\text{NCO}$) para obtener **XI** y 2,632 mmol (0,28 g) de cloroetilisocianato ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$) para obtener **XII**]. Se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas para la obtención de **IX**, **XI** y **XII** y 96 horas para **X**. El solvente y los productos volátiles se eliminaron mediante destilación a presión reducida, utilizando trampas sumergidas en baños de etanol enfriados a -50, -100 y -196 °C (figura 6.1).

El precipitado se extrajo de la trampa en forma de U con hexano y se recristalizó con diferentes solventes [**IX** y **XII**: metanol-diclorometano; **X**: dimetilsulfóxido (DMSO); **XI**: dimetilformamida (DMF)].

El ureido **IX** no pudo disolverse en los solventes deuterados comunes, por lo tanto no fue posible reportar sus espectros de RMN.

Los compuestos sintetizados son estables a temperatura ambiente. Los puntos de fusión determinados experimentalmente son: **IX**: 234-235 °C; **X**: 201-202 °C; **XI**: 277-278 °C; **XII**: 170-171 °C. La estructura y nombre IUPAC de los compuestos se muestran en la figura 6.2.

Figura 6.1. Síntesis general de IX, X, XI y XII.

Figura 6.2. Estructura y nombre de los compuestos IX, X, XI y XII.

6.2 CALCULOS TEÓRICOS

En la tabla 6.1 se muestran los ángulos diedros analizados y los valores encontrados para los mínimos de energía de los compuestos **IX**, **X**, **XI** y **XII**, cuya ubicación se observan en la figura 6.3. Debido a la planaridad de los anillos y a que se esperan resultados similares a los obtenidos en el capítulo 3 para la torsión sobre el enlace C-CF₃ del heterociclo, sólo se analizaron las torsiones sobre los diferentes enlaces que componen la parte alifática de las moléculas.

Las curvas de energía potencial correspondientes a las torsiones exploradas se presentan en las figuras 6.5, 6.7, 6.9 y 6.11. En las figuras 6.6, 6.8, 6.10 y 6.12 se muestran las geometrías optimizadas de **IX**, **X**, **XI** y **XII**, respectivamente, empleando la base B3LYP/6-311++g(d). La numeración de los átomos es coincidente con la adoptada para el análisis de difracción de rayos X (figura 6.4).

Figura 6.3 Ubicación de los ángulos de torsión estudiados para **IX**, **X**, **XI** y **XII**.

Tabla 6.1. Ángulos de torsión estudiados y valores de mínima energía encontrados para **IX**, **X**, **XI** y **XII**.

Compuesto	Composición del ángulo diedro	Ángulos de mínima energía (°) [B3LYP/6-31+g(d)]
IX	τ_1 : C27-C26-N21-C211	0 y 360
	τ_2 : C11-N21-C211-N22	0, 180 y 360
	τ_3 : N21-C211-N22-C212	0 y 360
	τ_4 : C211-N22-C212-C213	180
	τ_5 : N22-C212-C213-Cl	90 y 270
X	τ_1 : C7-C6-N1-C11	0 y 360
	τ_2 : C6-N1-C11-N2	0, 180 y 360
	τ_3 : N1-C11-N2-C12	150 y 210
	τ_4 : C11-N2-C12-C13	180
	τ_5 : N2-C12-C13-F2B	90, 210 y 330
XI	τ_1 : C9-C1-N1-C11	0 y 360
	τ_2 : C1-N1-C11-N2	180
	τ_3 : N1-C11-N2-C12	0 y 360
	τ_4 : C11-N2-C12-C13	0 y 360
	τ_5 : N2-C12-C13-H13B	60, 180 y 300
XII	τ_1 : C9-C1-N1-C11	150
	τ_2 : C1-N1-C11-O3	0 y 360
	τ_3 : O3-C11-N2-C12	0 y 360
	τ_4 : C11-N2-C12-C13	30 y 210
	τ_5 : N2-C12-C13-Cl1	180

Figura 6.4 Numeración de los átomos que componen los ángulos de torsión $\tau_1 - \tau_5$ para los compuestos IX, X, XI y XII.

Estudio de optimización para IX

Figura 6.5 Curvas de energía potencial para los ángulos de torsión del compuesto IX.

Las curvas de energía potencial para los ángulos de torsión del compuesto IX se muestran en la figura 6.5 y, a partir de ellas, se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- La torsión alrededor de τ_1 presenta mínimos en 0° y 360° , los que corresponden a la adopción de una configuración *anti* (anti-periplanar) para el enlace N-C que conecta la porción ureido con el anillo aromático. A 180° se observa que la disposición *syn* (syn-periplanar) es casi 2 kcal/mol más energética que la anterior.
- El ángulo τ_3 involucra la torsión alrededor del segundo enlace N-C de la porción urea. Debería esperarse para éste un mayor carácter de doble enlace, debido al contribuyente de resonancia típico del enlace amida y por lo tanto mínimos de energía en torno a la geometría planar (0 y 180°). Probablemente ésta sea la causa de que la energía detectada en 90° y 270° esté a más de 10 kcal/mol por encima de la geometría planar. A diferencia de la torsión discutida anteriormente (τ_1), aquí la disposición *syn*, que corresponde a $\tau = 180^\circ$, está muy desfavorecida respecto de la *anti* ($\tau = 0^\circ$). Hay que aclarar aquí que “*syn*” hace referencia a la geometría de la porción estructural C-N(H)-C=O de acuerdo a reglas de prioridad. Las razones de este comportamiento se deberían, posiblemente, a la estabilización adicional aportada por el puente de hidrógeno C=O(24)⋯H-N(21).
- La torsión alrededor de τ_2 presenta 3 mínimos: 0° , 180° y 360° , los cuales corresponden a las configuraciones *syn*, *anti* y *syn*, respectivamente, conservando la parte aromática y acíclica de la molécula en un plano.
- La rotación alrededor de τ_4 , que corresponde al enlace N22-C212, presenta un mínimo a 180° . Nuevamente, las características de planaridad impuesta por el enlace amida y la interacción de puente de hidrógeno ya discutida para τ_3 , fuerzan a la molécula a disponerse en configuración *syn* (syn-periplanar).
- La torsión alrededor de τ_5 , presenta dos mínimos en 90° y 270° con una diferencia energética entre ellos de 0,25 kcal/mol, los que corresponden a las configuraciones – syn-clinal (90°) y + syn-clinal (270°) para el enlace Cl-C-N.
- Se observa que toda esta porción estructural se dispone coplanar al anillo aromático, generando una estructura esencialmente plana en donde el átomo de cloro distintivo en el extremo de la cadena se ubica por encima o por debajo del plano molecular en dos conformaciones cuasi-equivalentes.

Teniendo en cuenta la información obtenida de las torsiones analizadas, se estudiaron las distintas opciones conformacionales optimizadas con la base B3LYP/6-311++g(d). Se arribó así a la estructura más estable, la cual se muestra en la figura 6.6. Esta

Estudio de optimización de un

Al igual que en la encuesta de 2012, el material del capítulo IV con las actividades

Figura 6.7 Curvas de energía potencial para los ángulos de torsión del compuesto **X**.

Teniendo en cuenta la información resultante de las curvas de energía potencial, se diseñaron y estudiaron las distintas conformaciones optimizadas con la base B3LYP/6-311++g(d), con lo cual se llegó a la geometría molecular más estable (figura 6.8). Al reemplazar el átomo de cloro (compuesto **IX**) por un átomo de flúor (compuesto **X**), el resto alifático deja de ser estrictamente plano para desviarse levemente del mismo, aunque se sigue favoreciendo la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos C=O y N-H, como sucede con el compuesto **IX**.

Figura 6.8 Estructura más estable calculada para **X**.

Estudio de optimización para **XI**

Figura 6.9 Curvas de energía potencial para los ángulos de torsión del compuesto **XI**.

A continuación se presentan los resultados obtenidos de las curvas de energía potencial (figura 6.9) para **XI**:

- Para el compuesto **XI**, las curvas de energía potencial obtenidas para las torsiones τ_1 y τ_3 resultan semejantes a las del compuesto **IX**, por lo que no se particularizará su análisis.
- Para la torsión alrededor del enlace N1-C11 (τ_2), se observa un único mínimo a 180° , que corresponde a la configuración del grupo CH_3 con uno de los hidrógenos en el plano de la molécula.
- La curva de energía potencial resultante para τ_4 muestra dos mínimos en 0° y 360° , los cuales son equivalentes energéticamente y estructuralmente, es decir son iguales a nivel conformacional.
- La torsión τ_5 , que corresponde a la posición del grupo CH_3 , presenta tres mínimos en 60° , 180° y 300° , los que poseen la misma energía y uno de los hidrógenos del grupo CH_3 siempre se localiza en el plano de la molécula.

Se optimizaron las distintas conformaciones resultantes con la base B3LYP/6-311++g(d), obteniendo así la estructura más estable (figura 6.10), muy similar a la elucidada por difracción de rayos X. Como en los compuestos anteriores, también se observa la contribución de la estructura para formar puentes de hidrógeno entre los átomos $\text{C}=\text{O}:\cdots\text{H}-\text{N}$.

Figura 6.10 Estructura más estable calculada para **XI**.

Estudio de optimización para XII

Figura 6.11 Curvas de energía potencial para los ángulos de torsión del compuesto XII.

Al inspeccionar las curvas de energía potencial de la parte alifática del compuesto XII, se observó que:

- Para la torsión τ_1 alrededor del enlace C1-N1 se observa un mínimo absoluto en 150° además de otros mínimos locales con energías por debajo de 1 kcal/mol. El máximo de energía se presenta en $0^\circ/360^\circ$, es decir que la conformación syn-periplanar está fuertemente desfavorecida. No se descarta la disposición coplanar de la cadena con el anillo aromático, ya que la conformación anti-periplanar (180°) está también por debajo de 1 kcal/mol.
- Para τ_2 , que involucra uno de los enlaces amida (C1-N1(H)-C11=O3), la conformación syn-periplanar ($0^\circ/360^\circ$) está favorecida energéticamente respecto de la otra disposición planar en 180° , conformación anti-periplanar (2 kcal/mol por encima).
- Para τ_3 , constituido por el otro enlace amida (O3=C11-N2(H)-C12), se observa una situación similar a la torsión anterior, donde nuevamente la conformación syn-periplanar está la favorecida en aproximadamente 2 kcal/mol. Ambos ángulos diedros τ_2 y τ_3 muestran la disposición espacial típica de los ureidos, en donde ambos enlaces N-H se disponen coplanares y orientados hacia el mismo lado.
- La curva de energía potencial que corresponde al enlace C11-N2(H)-C12-C13 (τ_4), exhibe dos mínimos en aproximadamente 30° y 210° , con una diferencia energética aproximada de 0,2 kcal/mol. Los mismos corresponden a la configuración – syn-clinal y + anti-clinal, por lo que ambos mínimos fueron tenidos en cuenta.
- La torsión τ_5 , (N2-C12-C13-Cl), evalúa la disposición del átomo de cloro terminal respecto de la porción ureido. Se observan 3 mínimos en 60° , 180° y 300° . Para el análisis posterior se descarta el mínimo en 60° (> 2 kcal/mol), mientras que se consideran para su estudio los mínimos en 180° y 300° (1,64 kcal/mol mayores en energía), los que corresponden a las conformaciones anti-periplanar y + syn-clinal.

Con la información precedente, se optimizaron las distintas conformaciones con la base B3LYP/6-311++g(d), con la cual se obtuvo la conformación más estable (figura 6.12), la cual presenta una estructura similar a la obtenida por difracción de rayos X.

Figura 6.12 Estructura más estable calculada para XII.

6.3 ESPECTROSCOPIA IR y RAMAN

Los espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) de los compuestos **IX**, **X**, **XI** y **XII** se presentan en la figuras 6.13, 6.14, 6.15 y 6.16. La asignación de los grupos funcionales más representativos se muestra en las tablas 6.2 y 6.3, mientras que la completa se presenta en las tablas A1.9 a A1.12 del Anexo 1.

Para describir las bandas observadas en IR y Raman se utilizó el sistema de numeración adoptado en difracción de rayos X, el que se empleó también para los cálculos teóricos (figuras 6.6, 6.8, 6.10 y 6.12).

El compuesto **IX** presenta dos grupos N-H: el primero unido al anillo bencénico (N21-H) cuyo estiramiento se observa, como bandas muy débiles, en 3123 cm^{-1} y 3117 cm^{-1} en el espectro IR y Raman, respectivamente (calc.: 3487 cm^{-1}). El estiramiento para el segundo grupo amino (N22-H) el cual se encuentra más próximo al grupo CF_2Cl , se asigna a una banda débil en 3251 cm^{-1} en el espectro IR y en 3263 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 3605 cm^{-1}). La presencia de bandas anchas, menos intensas y desplazadas a frecuencias menores (con respecto a los estiramientos N-H libres) muestra la participación de este grupo en la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares.

Figura 6.13. Espectros de IR (superior) y Raman (inferior) experimentales de IX.

Figura 6.14. Espectros de IR (superior) y Raman (inferior) experimentales de X.

Figura 6.15. Espectros de IR (superior) y Raman (inferior) experimentales de XI.

Figura 6.16. Espectros de IR (superior) y Raman (inferior) experimentales de XII.

Tabla 6.2. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de IX y X.

Compuesto	Modo	Experimental ^[a]		Calculado ^{[a],[d]}		Asignación
		IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Intens. ^[e]	
IX						N - H
	ν_1	3251(d)	3263(1)	3605	90	$\nu(\text{N22-H})$
	ν_2	3123(d)	3117(3)	3487	191	$\nu(\text{N21-H})$
	ν_{12}	1592(m)	1587(19)	1640	274	$\delta(\text{N21-H})$
	ν_{14}	-	-	1528	111	$\delta(\text{N22-H})$
	ν_{48}	698(d)	688(3)	709	9	$\gamma(\text{N21-H})$
	ν_{52}	618(d)	619(5)	647	53	$\gamma(\text{N22-H})$
						C = O alifáticos
	ν_7	1741(f)	1738(6)	1798	613	$\nu(\text{C211=O23})$
	ν_8	1710(mf)	1716(9)	1781	24	$\nu(\text{C212=O24})$
						C = O aromático
	ν_9	1669(mf)	1669(90)	1723	413	$\nu(\text{C=O})$
						CF₃
	ν_{26}	1154(mf)	-	1180	220	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{29}	1052(m)	-	1136	293	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{32}	1023(d)	-	1081	75	$\nu_s(\text{CF}_3)$
	ν_{47}	722(d)	726(31)	721	13	$\delta_s(\text{CF}_3)$
	ν_{57}	535(md)	532(14)	540	12	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{59}	-	-	518	1	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
						CF₂Cl
	ν_{27}	1139(mf)	1143(20)	1169	106	$\nu_s(\text{CF}_2)$
	ν_{30}	-	-	1109	208	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_2)$
	ν_{35}	930(m)	911(6)	981	153	$\nu(\text{C-Cl})$
	ν_{61}	435(md)	436(4)	468	10	$\delta_s(\text{CF}_2)$
	ν_{67}	-	347(3)	367	5	$\delta(\text{C-Cl})$
	ν_{69}	-	-	308	5	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_2)$
X						N - H
	ν_1	3256(m)	3259(5)	3606	100	$\nu(\text{N2-H})$
	ν_2	3110(m)	3114(5)	3486	181	$\nu(\text{N1-H})$
	ν_{12}	1559(mf)	1560(49)	1641	256	$\delta(\text{N1-H})$
	ν_{14}	1449(d)	1446(16)	1534	131	$\delta(\text{N2-H})$
	ν_{44}	766(m)	-	784	17	$\gamma(\text{N1-H})$
	ν_{46}	734(d)	-	754	26	$\gamma(\text{N2-H})$
						C = O alifáticos
	ν_7	1755(f)	1762(9)	1800	622	$\nu(\text{C11=O3})$
	ν_8	1716(mf)	1717(9)	1782	30	$\nu(\text{C12=O4})$
						C = O aromático
	ν_9	1672(mf)	1675(100)	1724	411	$\nu(\text{C=O})$
						CF₃ Aromático
	ν_{26}	1168(mf)	1169(14)	1180	86	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{27}	-	-	1179	331	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{31}	-	-	1136	290	$\nu_s(\text{CF}_3)$
	ν_{49}	-	-	719	2	$\delta_s(\text{CF}_3)$
	ν_{57}	-	-	550	1	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{60}	-	-	518	1	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
						CF₃ Alifático
	ν_{27}	-	-	1179	331	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{28}	-	-	1178	307	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{30}	1141(mf)	1140(17)	1143	311	$\nu_s(\text{CF}_3)$
	ν_{47}	-	726(35)	729	31	$\delta_s(\text{CF}_3)$
	ν_{55}	-	-	585	2	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{61}	-	-	510	5	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol^{-1} .

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , y γ representan estiramiento, deformación en el plano y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla 6.3. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de **XI** y **XII**.

Compuesto	Modo	Experimental ^[a]		Calculado ^{[a],[d]}		Asignación
		IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Intens. ^[e]	
XI						N-H
	ν_1	3209(m)	-	3620	49	$\nu(\text{N2-H})$
	ν_2	3139(m)	3074(7)	3441	265	$\nu(\text{N1-H})$
	ν_{15}	1556(mf)	1562(40)	1641	369	$\delta(\text{N1-H})$
	ν_{20}	1444(m)	1442(19)	1478	53	$\delta(\text{N2-H})$
	ν_{49}	787(d)	-	787	42	$\gamma(\text{N1-H})$
	ν_{58}	623(d)	622(18)	650	48	$\gamma(\text{N2-H})$
						C=O alifático
	ν_{10}	1705(mf)	1712(19)	1781	501	$\nu(\text{C11-O3})$
	ν_{11}	-	-	1753	141	$\nu(\text{C12-O4})$
						C=O aromático
	ν_{12}	1677(mf)	1677(99)	1721	429	$\nu(\text{C=O})$
						CF₃
	ν_{32}	1147(mf)	1141(23)	1178	227	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{34}	-	-	1134	293	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{36}	1075(m)	1081(6)	1084	54	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$
	ν_{57}	722	-	721	13	$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3)$
	ν_{62}	535(d)	527(14)	536	14	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{65}	493(md)	488(7)	492	8	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
						CH₃
	ν_7	-	-	3149	5	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	ν_8	-	-	3111	10	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	ν_9	-	-	3049	3	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
	ν_{18}	1492(mf)	1491(9)	1507	323	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	ν_{19}	-	-	1502	13	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	ν_{22}	-	-	1414	26	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
XII						N-H
	ν_1	3333(f)	3334(7)	3619	29	$\nu(\text{N1-H}) + \nu(\text{N2-H})$ en fase
	ν_2	-	3307(1)	3609	5	$\nu(\text{N1-H}) + \nu(\text{N2-H})$ fuera de fase
	ν_{16}	1495(d)	1488(10)	1570	556	$\delta(\text{N1-H})$
	ν_{17}	-	-	1542	131	$\delta(\text{N2-H})$
	ν_{66}	-	446(4)	473	116	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{N2-H})$ en fase
	ν_{72}	-	-	320	16	$\gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{N1-H})$ fuera de fase
	ν_{73}	-	-	313	34	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{N2-H})$
						C=O alifático
	ν_{11}	1660(mf)	1650(100)	1770	237	$\nu(\text{C11-O3})$
						C=O aromático
	ν_{12}	1564(f)	1592(14)	1724	312	$\nu(\text{C=O})$
						CF₃ Aromático
	ν_{34}	-	-	1180	195	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{36}	1143(m)	-	1132	293	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{40}	1075(d)	1074(5)	1078	85	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$
	ν_{58}	619(md)	657(6)	717	4	$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3)$
	ν_{59}	-	622(6)	623	15	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
	ν_{64}	-	-	518	1	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
						C-Cl
	ν_{54}	725(md)	724(40)	742	34	$\nu(\text{C-Cl})$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol^{-1} .

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , y γ representan estiramiento, deformación en el plano y deformación fuera del plano, respectivamente.

El compuesto **IX** posee en su estructura tres grupos carbonilo: un grupo carbonilo aromático, cuyo estiramiento se observa como una banda muy intensa en 1669 cm^{-1} tanto en el espectro IR y como en el espectro Raman (calc.: 1723 cm^{-1}) y dos grupos C=O ubicados en el resto alifático de la molécula. El correspondiente a la función ureido, se detecta en el espectro IR como una banda intensa en 1741 cm^{-1} y a 1738 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 1798 cm^{-1}), mientras que el carbonilo del grupo

clorodifluoroacetilo se observa como una banda muy intensa localizada en 1710 cm^{-1} en el espectro IR y en 1716 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 1781 cm^{-1}). El desplazamiento a menores frecuencias observado para este último estiramiento, con respecto al observado en el espectro del gas del $\text{CF}_2\text{ClC(O)NCO}$ (1783 cm^{-1}),¹³ revela la participación del C=O en interacciones moleculares. En efecto, como se reporta en los resultados cristalográficos, el C=O del resto alifático está involucrado en interacciones intramoleculares.

Los estiramientos antisimétricos del grupo CF_3 unido al anillo de pirano se asignan a las bandas IR en 1154 cm^{-1} y 1052 cm^{-1} (calc.: 1180 cm^{-1} y 1136 cm^{-1}) mientras que el estiramiento simétrico se observa en 1023 cm^{-1} (calc.: 1081 cm^{-1}). La deformación simétrica en el plano se localiza en 722 cm^{-1} (IR) y a 726 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 721 cm^{-1}).

El estiramiento simétrico CF_2 (grupo CF_2Cl) de la porción alifática se localiza a 1139 cm^{-1} y 1143 cm^{-1} en los espectros IR y Raman, respectivamente (calc.: 1169 cm^{-1}), mientras que el antisimétrico no pudo detectarse en ambos espectros. El estiramiento C-Cl se observa como una banda de mediana intensidad a 930 cm^{-1} en el espectro IR y a 911 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 981 cm^{-1}).

Dadas las similitudes estructurales de los compuestos **IX**, **X** y **XI**, en el análisis vibracional sólo se analizarán los grupos funcionales diferentes.

El compuesto **X**, además del grupo CF_3 unido al anillo de pirano, posee otro grupo CF_3 en la porción alifática de su estructura. La banda muy intensa en 1141 cm^{-1} , en el espectro IR, fue asignada al estiramiento simétrico (Raman: 1140 cm^{-1} ; calc.: 1143 cm^{-1}).

Por otro lado, el compuesto **XI**, tiene un grupo metilo que completa la cadena alifática de la molécula. Para este grupo, sólo se pudo observar la deformación antisimétrica como una banda intensa en 1492 y 1491 cm^{-1} en los espectros IR y Raman, respectivamente (calc.: 1507 cm^{-1}).

Para el compuesto **XII**, los estiramientos de los grupos N-H en fase se detectan como bandas intensas en 3333 cm^{-1} en el espectro IR y en 3334 cm^{-1} en el espectro Raman

(calc.: 3619 cm^{-1}), mientras que los estiramientos fuera de fase sólo se observan en el espectro Raman en 3307 cm^{-1} (calc.: 3609 cm^{-1}). La deformación en el plano del N1-H se asigna a la banda IR muy débil en 1495 y a la banda Raman a 1488 cm^{-1} (calc. 1570 cm^{-1}), mientras esta deformación no fue detectada para el grupo N2-H. Tanto el estiramiento del grupo C=O de urea (1660 cm^{-1}) como aromático (1650 cm^{-1}) se observan a frecuencias muy próximas entre sí ($\Delta\nu = 10\text{ cm}^{-1}$), mientras que los cálculos predicen un $\Delta\nu$ de 46 cm^{-1} (calc.: 1770 cm^{-1} y 1724 cm^{-1} , respectivamente). Esta discordancia puede deberse a la participación del grupo carbonilo alifático en interacciones intermoleculares relevantes. El estiramiento C-Cl de la porción alifática aparece como una banda muy débil en 725 cm^{-1} en el espectro IR y en 724 cm^{-1} en el espectro Raman (calc.: 742 cm^{-1}).

6.4 ESPECTROSCOPIA UV – VIS

Los espectros electrónicos experimentales y calculados (en metanol) de **IX** ($1,97 \times 10^{-5}\text{ M}$), **X** ($2,94 \times 10^{-5}\text{ M}$), **XI** ($3,23 \times 10^{-5}\text{ M}$) y **XII** ($1,14 \times 10^{-4}\text{ M}$) se muestran en las figuras 6.17, 6.18, 6.19 y 6.20, respectivamente.

Las máximas absorciones de los compuestos son comparados con los valores calculados en la tabla 6.4, la cual incluye la asignación tentativa.

Además, en las figuras 6.21, 6.22, 6.23 y 6.24 se muestran los orbitales involucrados en las principales transiciones electrónicas (elegidas de acuerdo con la fuerza del oscilador), las cuales se usaron para asignar las absorciones observadas en los compuestos **IX**, **X**, **XI** y **XII**, respectivamente.

Figura 6.17. Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de IX.

Figura 6.18. Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de X.

Figura 6.19. Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de **XI**.

Figura 6.20. Espectros electrónicos experimental (trazo continuo, metanol) y calculado (B3LYP/6-311+g(d), trazo discontinuo, metanol) de **XII**.

Tabla 6.4. Asignación del espectro electrónico en solución de metanol para **IX** ($1,97 \times 10^{-5}$ M), **X** ($2,94 \times 10^{-5}$ M), **XI** ($3,23 \times 10^{-5}$ M) y **XII** ($1,14 \times 10^{-4}$ M).^a

Compuesto	Exp. ^[b]	Calc. ^[c]	Asignación
IX	239	227 (0,128)	HOMO – 4 → LUMO (36 %)
			HOMO → LUMO + 3 (32 %)
	267 ^[b]	236 (0,166)	HOMO – 3 → LUMO (34 %)
			HOMO – 2 → LUMO + 1 (62 %)
	340	302 (0,207)	HOMO – 2 → LUMO (31 %)
X	239	253 (0,375)	HOMO → LUMO + 2 (62 %)
			HOMO – 2 → LUMO + 1 (12 %)
	261 ^[d]	224 (0,186)	HOMO → LUMO + 3 (66 %)
			HOMO – 3 → LUMO (18 %)
	276 ^[d]	233 (0,161)	HOMO – 2 → LUMO + 1 (74 %)
			HOMO – 2 → LUMO (27 %)
	340	252 (0,284)	HOMO → LUMO + 2 (68 %)
XI	203	270 (0,06)	HOMO – 2 → LUMO (71 %)
			HOMO → LUMO (100 %)
	243	335 (0,139)	HOMO – 2 → LUMO + 1 (29 %)
	278 ^[b]	211 (0,100)	HOMO → LUMO + 4 (54 %)
			HOMO – 3 → LUMO (84 %)
XII	240	264 (0,603)	HOMO – 2 → LUMO (63 %)
			HOMO → LUMO + 1 (31 %)
	260 ^[d]	332 (0,123)	HOMO → LUMO (97 %)
			HOMO – 4 → LUMO (44 %)
	344	235 (0,515)	HOMO – 5 → LUMO (30 %)
		263 (0,445)	HOMO – 3 → LUMO (74 %)
		280 (0,068)	HOMO → LUMO + 1 (73 %)
		360 (0,105)	HOMO → LUMO (100 %)

[a] En nm.

[b] Se presentan las transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311+g(d)) más relevantes.

[c] Fuerza del oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas.

[d] Hombro.

En el espectro UV-visible del compuesto **IX** (figura 6.17), se observan principalmente dos bandas de absorción: una muy intensa en 239 nm, que corresponde a dos transiciones mayoritarias: HOMO – 4 → LUMO y HOMO – 2 → LUMO + 1 (calc.: 227 y 236 nm respectivamente). La banda en 340 nm de menor intensidad, corresponde también a dos excitaciones: HOMO → LUMO + 1 y HOMO → LUMO (calc.: 302 y 336 nm). A 267 nm se presenta un hombro que se asigna esencialmente a la transición HOMO → LUMO + 2 (calc.: 252 nm).

La banda en 239 nm se debe, fundamentalmente, a excitaciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en el anillo de pirano y en el anillo aromático, con participación de los orbitales no enlazantes del átomo de nitrógeno cercano al anillo aromático y del grupo CF_2Cl . El hombro en 267 nm se asignó a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ desde del anillo aromático a los orbitales antiligantes tanto del anillo aromático como del anillo de pirano. La banda en 340 nm, además de las excitaciones $\pi \rightarrow \pi^*$ entre los anillos aromático y pirano, involucra también a los orbitales no enlazantes del resto alifático de la molécula (átomos de oxígeno, nitrógeno y cloro).

Figura 6.21. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de IX. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real de los orbitales moleculares.

Figura 6.22. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de X. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real de los orbitales moleculares.

En el espectro electrónico del compuesto **X** (figura 6.18), se observa una banda intensa a 239 nm, asignada a las transiciones mayoritarias HOMO $\rightarrow$ LUMO + 3 y HOMO - 2 $\rightarrow$ LUMO + 1, (calc.: 224 y 233 nm), mientras que la banda en 340 nm se asigna en su totalidad a la transición HOMO $\rightarrow$ LUMO (calc.: 335 nm). Este compuesto presenta dos hombros: uno en 261 nm, asignado a la transición dominante HOMO $\rightarrow$ LUMO + 2 (calc.: 252 nm) y otro en 276 nm, asignado principalmente a la transición HOMO $\rightarrow$ LUMO + 1 (calc.: 270 nm).

La banda en 239 nm se genera por excitaciones desde los orbitales π tanto del anillo pirano como del aromático y desde los orbitales no enlazantes del átomo de nitrógeno próximo al anillo y de los oxígenos, a los orbitales π^* de ambos anillos (aromático y pirano) y a los orbitales no enlazantes de los carbonos y oxígenos de la porción alifática de la molécula.

Los hombros en 261 nm y 276 nm y la banda en 340 nm se generan por transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ entre los anillos aromático y pirano, además de las contribuciones de orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno y oxígeno para las bandas en 261 nm y 340 nm (figura 6.22).

Figura 6.23. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de XI. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real de los orbitales moleculares.

En el espectro UV - visible del compuesto **XI** (figura 6.19) se observan absorciones en 203, 243 y 332 nm y un hombro en 278 nm. La banda en 203 nm se asigna, básicamente, a la transición $\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO} + 4$ (calc.: 211 nm), la banda en 243 nm corresponde a la transición dominante $\text{HOMO} - 3 \rightarrow \text{LUMO}$ y la de 332 nm se asigna a la excitación $\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO}$ (calc.: 342 nm). Además, el hombro en 278 nm, se atribuye a la transición $\text{HOMO} - 2 \rightarrow \text{LUMO}$ (calc.: 264 nm).

Las bandas observadas en 243 y 332 nm y el hombro en 278 nm se deben principalmente a excitaciones desde los orbitales π de ambos anillos y desde los orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno y oxígeno a los orbitales π^* de los anillos aromático y pirano. El hombro en 278 nm involucra, además, orbitales no enlazantes de algunos carbonos y de los oxígenos del resto alifático de la molécula

La absorción en 203 nm se asignó a las transiciones desde los orbitales π del anillo aromático y de los orbitales no enlazantes de los átomos de oxígeno y nitrógeno, a los orbitales π^* del anillo aromático, del heterociclo y no enlazantes de los átomos de carbono del resto alifático (figura 6.23).

Figura 6.24. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **XII**. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real de los orbitales moleculares.

En el espectro UV-Vis del compuesto **XII** (figura 6.20), la absorción más intensa en 240 nm se asignó principalmente a las transiciones HOMO – 4 → LUMO (calc.: 235 nm) y HOMO – 3 → LUMO (calc.: 263 nm), mientras que la banda en 344 nm corresponde a la transición HOMO → LUMO (calc.: 360 nm). A 260 nm se observa un hombro que se atribuyó a la transición HOMO → LUMO + 1 (calc. 280 nm).

Las absorciones en 240 y 344 nm se deben principalmente a transiciones entre los orbitales π de los anillos de pirano y aromático y los orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno y del oxígeno del resto alifático a los orbitales π^* de ambos anillos y no enlazantes del oxígeno del heterociclo.

El hombro en 260 nm corresponde a las excitaciones entre orbitales π del anillo aromático y no enlazantes del nitrógeno a orbitales π^* de ambos anillos y no enlazantes de algunos carbonos del anillo de pirano.

6.5 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)

Para el análisis de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de **X**, **XI** y **XII** se adoptó la numeración mostrada en la figura 6.25. Tal como se describió en la sección 6.1, los intentos de disolver unos pocos miligramos del ureido **IX** con CDCl_3 o d_6 -DMSO fueron infructuosos. Cuando se intentó medir la solución sobrenadante se registraron, en todos los casos, espectros protónicos con muy mala relación señal/ruido de los cuales no se pudo obtener información confiable. Por ello se decidió no incluir los espectros obtenidos.

Debido al bajo rendimiento y a la poca solubilidad de los compuestos, sólo se pudo realizar la medida del espectro RMN de ^1H para los compuestos **X**, **XI** y **XII**.

Figura 6.25. Estructura de **X**, **XI** y **XII** con la numeración de los átomos adaptada para el análisis de RMN.

6.5.1 Espectro RMN de ^1H

Los espectros de RMN de protón (^1H) de los ureidos **X** y **XI** fueron medidos en d_6 -DMSO y en d_6 -acetona (ureido **XII**). Los mismos se muestran en la figura 6.26.

Los valores de desplazamiento químico para los diferentes hidrógenos fueron los siguientes:

X: ^1H δ (ppm): 6,77 (s; 1H; H3); 7,63 (d; 1H; $J = 9,0$ Hz; H8); 7,95 (dd; 1H; $J = 3,0$ y $9,0$ Hz; H7); 8,31 (d; $J = 3,0$ Hz; 1H; H5); 10,10 (s; 1H; $\text{NH1}'$); 11,99 (s. ancho; 1H; $\text{NH3}'$).

XI: ^1H δ (ppm): 3,07 (s; 3H; $\text{H5}'$); 5,32 (s; 1H; $\text{NH1}'$); 6,63 (s; 1H; $\text{NH3}'$); 7,50 (d, 1H; $J = 9,0$ Hz; H8); 7,60 (s; 1H; H3); 7,92 (dd; 1H; $J = 2,7$ y $9,1$ Hz; H7); 8,19 (d; 1H; $J = 2,7$ Hz; H5).

XII: ^1H δ (ppm): 2,78 (s; 2H; H5'); 2,94 (s; 2H; H4'); 6,37 (s. ancho; 1H; NH1'); 6,77 (s; 1H; H3); 7,61 (d; 1H; J = 8,8 Hz; H8); 8,01 (dd; J = 2,9 y 8,8 Hz; 1H; H7); 8,25 (d; J = 2,9 Hz; 1H; H5); 8,73 (s. ancho; 1H; NH3').

X

XI

XII

Figura 6.26. Espectros RMN de ^1H de **X**, **XI** y **XII** (zonas de interés ampliadas).

En los espectros protónicos se observan los desplazamientos químicos de las señales que confirman la identidad de los compuestos **X**, **XI** y **XII**.

6.6 ESPECTROMETRIA DE MASAS

Se analizaron los espectros de masas los de compuestos **IX**, **X** y **XI**. Al inyectar el compuesto **XII** en el CG-MS, se obtuvo un cromatograma con ausencia de picos definidos. Se inspeccionaron los espectros de masas de distintos zonas del cromatograma, pero ninguno de ellos se corresponde con la estructura esperada. Posiblemente las condiciones aplicadas (altas temperaturas y tiempos prolongados) también destruyen la molécula. El empleo de otras condiciones cromatográficas no lograron mejorar los resultados previos y por este motivo, no se presenta el espectro de masas de **XII**.

Los espectros de masas de los compuestos **IX**, **X** y **XI** se muestran en las figuras 6.27, 6.28 y 6.29 y, en base a ellos, se presentan en las figuras 6.30, 6.31 y 6.32 algunos posibles patrones de fragmentación para los compuestos **IX**, **X** y **XI**, respectivamente.

M/z (%) = 384,5 (31), 299 (1), 256 (18); 228 (5), 227 (13), 107 (3).

IX

Figura 6.27. Espectro de masas de **IX**.

M/z (%) = 368 (16), 299 (1), 256 (30), 228 (20), 213 (2), 173 ($[\text{C}_{10}\text{H}_2\text{O}_2\text{F}]^+$, 7), 97 (4), 75($[\text{C}_6\text{H}_3]^+$, 13), 69 ($[\text{CF}_3]^+$, 15)

X

Figura 6.28. Espectro de masas de X.

M/z (%) = 314 (16), 299 (1), 256 (21), 86 (1)

XI

Figura 6.29. Espectro de masas de XI.

Figura 6.30 Patrón de fragmentación propuesto para IX.¹⁴

Figura 6.31. Patrón de fragmentación propuesto para X.¹⁴

Figura 6.32. Patrón de fragmentación propuesto para XI.¹⁴

6.7 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La arquitectura molecular de **IX**, **X**, **XI** y **XII** en estado sólido fue determinada por métodos de difracción de rayos X en monocristales (figura 6.33).

IX

X

XI

XII

Figura 6.33. Foto de los cristales de **IX**, **X**, **XI** y **XII**.

Los datos de los cuatro cristales y los resultados de los refinamientos estructurales se detallan en la tabla 6.5.

Tabla 6.5. Datos de los cristales y refinamiento de las estructura de IX, X, XI y XII.

Datos del Cristal	Compuesto IX	Compuesto X	Compuesto XI	Compuesto XII
Fórmula Empírica	C ₂₆ H ₁₂ ClF ₁₁ N ₄ O ₈	C ₁₃ H ₆ F ₆ N ₂ O ₄	C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₂ O ₄	C ₁₃ H ₁₀ ClF ₃ N ₂ O ₃
Peso Fórmula	752,85	368,20	314,22	334,68
Temperatura	293(2) K	293(2) K	293(2) K	293(2) K
Longitud de Onda	1,54184 Å	1,54184 Å	1,54184 Å	1,54184 Å
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P-1	P-1	P-1	P-1
Dimensiones Celda Unitaria	a = 8,1018(7) Å b = 13,782(1) Å c = 14,638(1) Å α=64,070(8)° β=83,951(8)° γ=79,008(7)°	a = 4,9861(5) Å b = 10,849(2) Å c = 13,541(2) Å α=70,158(12)° β=84,092(9)° γ=88,774(10)°	a = 5,0436(4) Å b = 10,226(1) Å c = 13,031(2) Å α=106,853(9)° β=94,791(8)° γ=93,271(7)°	a = 4,7611(5) Å b = 9,464(1) Å c = 15,474(2) Å α=84,984(9)° β=82,833(8)° γ=85,658(9)°
Volumen	1442,5(2) Å ³	685,25(15) Å ³	638,63(11) Å ³	687,7(1) Å ³
Z	2	2	2	2
Densidad (calculada)	1,733 Mg/m ³	1,784 Mg/m ³	1,634 Mg/m ³	1,616 Mg/m ³
Coefficiente de Absorción	2,383 mm ⁻¹	1,670 mm ⁻¹	1,325 mm ⁻¹	2,957 mm ⁻¹
F(000)	752	368	320	340
Rango Theta de colección de datos	3,36 a 71,69°	4,33 a 70,98°	3,56 a 71,98°	4,70 a 70,99°
Rangos de los índices	-8 ≤ h ≤ 9 -16 ≤ k ≤ 13 -17 ≤ l ≤ 17	-6 ≤ h ≤ 4, -13 ≤ k ≤ 13, -16 ≤ l ≤ 16	-6 ≤ h ≤ 4 -12 ≤ k ≤ 12 -16 ≤ l ≤ 15	-5 ≤ h ≤ 4 -11 ≤ k ≤ 11 -18 ≤ l ≤ 15
Reflexiones Colectadas	6015	3620	4399	4778
Reflexiones Independientes	6015 [R(int) = 0,0359]	3620 [R(int) = 0,0000]	2487 [R(int) = 0,0331]	2634 [R(int) = 0,0434]
Cumplimiento de Theta	97,7 %	96,4%	98,9%	99,2%
Método Refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados en F ²	Matriz completa de mínimos cuadrados en F ²	Matriz completa de mínimos cuadrados en F ²	Matriz completa de mínimos cuadrados en F ²
Dat/restric/parám	6015 / 30 / 445	3620 / 0 251	2487 / 0 / 235	2634 / 74 / 206
Bondad del ajuste en F ²	1,399	1,072	0,997	1,070
Índices R Finales [I>2σ(I)]	R1 = 0,1457 wR2 = 0,3971	R1 = 0,0646, wR2 = 0,1923	R1 = 0,0524, wR2 = 0,1298	R1 = 0,1056, wR2 = 0,2817
Índices R (Todos los datos)	R1 = 0,2294 wR2 = 0,4565	R1 = 0,1070, wR2 = 0,2177	R1 = 0,0970, wR2 = 0,1679	R1 = 0,1333, wR2 = 0,3232
Mayor Diferencia Pico y Hueco	1,817 y -0,689 e.Å ⁻³	0,323 y -0,318 e.Å ⁻³	0,230 y -0,238 e.Å ⁻³	0,766 y -0,841 e.Å ⁻³

Los diagramas de las moléculas se muestran en las figuras 6.34, 6.35, 6.36 y 6.37. Las distancias, ángulos y ángulos diedros de enlace observados por difracción de rayos X y calculados (B3LYP/6-311++g(d)) se muestran en las tablas A2.52 a A2.64 del Anexo 2.

El compuesto **IX** cristaliza en el grupo espacial triclínico P-1 con $a=8,1018(7)$ Å, $b=13,782(1)$ Å, $c=14,638(1)$ Å, $\alpha=64,070(8)^\circ$, $\beta=83,951(8)^\circ$ y $\gamma=79,008(7)^\circ$. La molécula en el cristal es esencialmente plana, ya que la unidad estructural carbonilurea ($\text{O}=\text{C}-\text{N}(\text{H})-\text{CO}-\text{NH}-$) se dispone coplanar a los anillos de la porción de cromona (figura 6.34). Aparentemente, esta geometría favorece la interacción intramolecular $\text{C}=\text{O}(24)\cdots\text{H}-\text{N}(21)$. Los enlaces de puente de hidrógeno parecen ser relevante también para determinar el empaquetamiento de las moléculas en el cristal. El esquema de la celda unidad, mostrado en la figura 6.34b, revela que las moléculas se disponen de a pares, ya que este arreglo maximiza las interacciones intermoleculares de puente de hidrógeno. La figura 6.34b muestra dicha interacción en ambas direcciones, desde el NH de la molécula superior hacia el oxígeno de urea de la molécula inferior [$\text{N}(22)-\text{H}\cdots\text{O}(13)=\text{C}$] y viceversa, desde el NH de la molécula inferior al oxígeno de urea de la molécula superior [$\text{C}=\text{O}(23)\cdots\text{H}-\text{N}(12)$].

La característica común en este tipo de estructuras, de presentarse como dímeros en el retículo cristalino, quizás pueda explicar la alta insolubilidad observada para estos compuestos en la gran mayoría de los solventes ensayados. Las moléculas de solvente deben ser capaces de romper todas estas interacciones intermoleculares.

Figura 6.34a. Diagrama ortep de **IX** mostrando los elipsoides de desplazamiento al 30% de probabilidad.

Figura 6.34b. Esquema de las moléculas de **IX** en la celda unidad. Los enlaces de hidrógeno intra- e inter-moleculares se indican con trazos discontinuos.

El compuesto **X** cristaliza en el grupo espacial triclínico P-1 con $a=4,9861(5)$ Å, $b=10,849(2)$ Å y $c=13,541(2)$ Å; y con $\alpha=70,158(12)^\circ$, $\beta=84,092(9)^\circ$, $\gamma=88,774(10)^\circ$ y 2 moléculas por celda unidad. La molécula muestra una extendida planaridad que abarca ambos anillos y la unidad de urea, organizándose como dímeros. Un esquema de la molécula de **X** en el sólido se muestra en la figura 6.35.

Figura 6.35. Esquema del empaquetamiento de **X** en el cristal.

El compuesto **XI** cristaliza en el grupo espacial triclínico *P*-1 con $a = 5,0436(4)$ Å, $b = 10,226(1)$ Å, $c = 13,031(2)$ Å, $\alpha = 106,853(9)^\circ$, $\beta = 94,791(8)^\circ$, $\gamma = 93,271(7)^\circ$ y 2 moléculas por celda unidad. La estructura fue resuelta por métodos directos empleando 1429 reflexiones con $I > 2\sigma(I)$ y refinada por cuadrados mínimos a un factor de acuerdo $R1 = 0,0524$. Debido a un extenso enlace π , el esqueleto orgánico es plano (desviación *rms* de átomos respecto del plano medio de $0,0495$ Å), favoreciendo la formación de un enlace $N-H\cdots O$ intramolecular. Las moléculas se arreglan en el cristal formando dímeros centro-simétricos vinculados entre sí por un par de enlaces $N-H\cdots O$ inter-moleculares (figura 6.36).

Figura 6.36. Diagrama molecular de **XI** en estado sólido, que muestra un dímero centro-simétrico y los puentes de H intra- e inter-moleculares (en línea de trazos).

En los compuestos **IX**, **X** y **XI** se observan fuertes interacciones inter- e intramoleculares formando puentes de hidrógeno $C=O\cdots H-N$. Estas conformaciones obtenidas experimentalmente son coincidentes con las derivadas de los cálculos teóricos realizados y explicados en la sección 6.2.

El compuesto **XII** cristaliza en el grupo espacial triclínico *P*-1 con $a=4,7611(5)$, $b=9,464(1)$, $c=15,474(2)$ Å, $\alpha=84,984(9)$, $\beta=82,833(8)$, $\gamma=85,658(9)^\circ$, y con $Z=2$ moléculas por celda unidad. La geometría molecular de mínima energía obtenida a partir de cálculos teóricos posee simetría C_1 con ángulos $Cl-C13-C12-N2$ de $157,85^\circ$ y $O3-C11-N1-C1$ de $-7,91^\circ$. Un esquema de la molécula en el sólido se muestra en la figura 6.37. El fragmento de los anillos es plano.

Figura 6.37. Esquema de la molécula **XII** en el sólido.

6.8 CONCLUSIONES

A partir de la reacción entre 6-amino-2-trifluorometilcromona y los diferentes isocianatos, se obtuvieron los correspondientes ureidos. En todos los casos ocurre una adición 1,2 de la amina al isocianato.

Dada las características estructurales, los ureidos tienen la posibilidad de formar puentes de hidrógeno inter- e intramoleculares. Estas interacciones se evidencian en los espectros IR, principalmente a través de las bandas correspondientes a los grupos N-H y C=O. Éstas están desplazadas a menores números de onda con respecto a los reportados para las vibraciones de los grupos N-H y C=O en los isocianatos de partida (**IX**, **X** y **XI**). Para el compuesto **XII**, la posibilidad de conexión con moléculas vecinas se establece a través del carbonilo de la porción de urea. Ésto es ratificado, en alguna medida, por la diferencia entre las frecuencias calculadas y observadas ($\Delta\nu$) para los estiramientos de ambos enlaces C=O (alifático y aromático).

Los cálculos teóricos también ponen de manifiesto estas interacciones ya que la estructura más estable, de todas las conformaciones estudiadas, es aquella donde se favorece la formación de los puentes de hidrógeno.

Los espectros UV-visible y los diagramas de orbitales de los compuestos **IX**, **X**, **XI** y **XII** muestran principalmente que las transiciones HOMO $\rightarrow$ LUMO se generan por excitaciones desde los orbitales π del anillo aromático, y no enlazantes de los átomos de oxígeno y nitrógeno a los orbitales π^* de ambos anillos.

Los enlaces intra- e inter-moleculares de puente de hidrógeno también parecen desempeñar un rol importante en el estado sólido. La técnica experimental de difracción de rayos X, muestra que las moléculas se disponen la mayoría de las veces como dímeros de manera de maximizar este tipo de interacciones.

Aunque sólo se pudo realizar la medida del espectro RMN de ^1H para los compuestos **X**, **XI** y **XII**, los desplazamientos químicos de los hidrógenos aromáticos pudieron asignarse, ayudando a completar en parte la caracterización espectroscópica de estos nuevos compuestos.

En los espectros de masas de los compuestos **IX**, **X** y **XII** se detecta el ión molecular, lo cual confirma la estructura propuesta por las otras técnicas espectroscópicas. Los patrones de fragmentación posibles detectados para estos compuestos involucran principalmente a la porción de ureido (-NHCONH-)

6.9 REFERENCIAS

1. Beyer, H., Walter, W., *Manual de química orgánica*. Editorial Reverté S.A.: Barcelona, 1987.
2. Wong, M. G., Defina, J.A., Andrews, P.R., Conformational Analysis of Clinically Active Anticonvulsant Drugs. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 562-572.
3. Pavia, M., Lobbestael, S.J., Taylor, C.P., Hershenson, F.M., Miskell, D.L., N-Phenyl-N'-pyridimylureas as Anticonvulsant Agents. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 854-861.
4. Librowski, T., Kubacka M., Meusel M., Scolari, S., Müller, C., Gütschow, M., Evaluation of anticonvulsant and analgesic effects of benzyl- and benzhydryl ureides. *Eur. J. Pharm.* **2007**, 559 (559), 138-149.
5. Surikova, O. V., Limanskii, E.S., Aleksandrova, G.A., Kir'yanova, I.N., Makhmudov, R.R., Mikhailovskii, A.G., Synthesis and analgesic and antimicrobial activities of 2-(3,3-dialkyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-idene)ethanoic acid ureides. *Pharm. Chem. J.* **2013**, 47 (4), 198-201.
6. Flekhter, O. B., Boreko, E.I., Nigmatullina, L.R., Tret'yakova, E.V., Pavlova, N.I., Baltina, L.A., Nikolaeva, S.N., Savinova, O.V., Galin, F.Z., Tolstikov, G.A., Synthesis and Antiviral Activity of Ureides and Carbamates of Betulinic Acid and Its Derivatives. *Russ. J., Bioorg. Chem.* **2003**, 29 (6), 594-600.

7. Pavlov, A. Y., Berdnikova, T.F., Olsufyeva, E.N., Miroshnikova, O.V., Filipposyanz, S.T., Preobrazhenskaya, M.N., Sottani, C., Colombo, L., Goldstein, B.P. , Carboxamides and hydrazide of glycopeptide antibiotic eremomycin synthesis and antibacterial activity. *J. Antibiotics*. **1996**, 49 (2), 194-198.
8. Tewari, N., Ramesh, Mishra, R.C., Tripathi, R.P., Srivastava, V.M.L., Gupta, S., Leishmanicidal activity of phenylene bridged C2 symmetric glycosyl ureides. *Bioorg. Chem. Lett.* **2004**, 14 (15), 4055-4059.
9. Ryng, S., Dus, D., The 5-amino-3-methyl-4-ureidoisoxazoles, synthesis and antileucemic activity. *Pharm.* **1994**, 49 (10), 727-729.
10. Mounetou, E., Legault, J., Lacroix, J., C-Gaudreault, R., Antimitotic Antitumor Agents: Synthesis, Structure-Activity Relationship, and Biological Characterization of N-Aryl-N'-(2-chloroethyl)ureas as New Selective Alkylating Agents. *J. Med. Chem.* **2001**, 44 (5), 694-702.
11. Avendaño Jiménez , L. P., Echeverría, G.A., Piro, O.E., Ulic, S.E., Jios, J.L., Vibrational, Electronic, and Structural Properties of 6-Nitro- and 6-Amino-2-Trifluoromethylchromone: An Experimental and Theoretical Study. *J. Phys. Chem. A*. **2013**, 117, 2169-2180.
12. Ramos, L. A., Ulic, S.E., Romano, R.M., Vishnevskiy, Y.V., Mitzel, N.W., Beckers, H., Willner, H., Tong, S., Ge, M., Della Védova, C.O., Chlorodifluoroacetyl Isothiocyanate, ClF₂CC(O)NCS: Preparation and Structural and Spectroscopic Studies. *J. Phys. Chem. A*. **2013**, 117 (27), 5597-5606.
13. Ramos, L. A., Ulic, S.E., Romano, R.M., Vishnevskiy, Y.V., Berger, R.J.F., Mitzel N.W., Beckers, H., Willner, H., Tong, S., Ge, M., Della Védova, C.O., Chlorodifluoroacetyl Isocyanate, ClF₂CC(O)NCO: Preparation and Structural and Spectroscopic Studies. *J. Phys. Chem. A*. **2012**, 116, 11586-11595.
14. McLafferty, F. W., Tureček, F., *Interpretation of Mass Spectra, 4th Edition*. University Science Books: Sausalito, 1993.

ANEXOS

A1. Análisis vibracional IR y Raman

Tabla A1.1. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (I).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
v ₁	3532(d)	-	3807	31	v(O3-H)
v ₂	-	-	3425	61	v(N2-H)
v ₃	-	-	3274	2	v(C8-H) + v(C2-H)
v ₄	3089(md)	3083(1)	3253	579	v(O2-H)
v ₅	-	-	3237	1	v(C2-H) + v(C8-H)
v ₆	-	-	3228	1	v(C4-H) + v(C5-H) en fase
v ₇	-	-	3202	2	v(C4-H) + v(C5-H) fuera de fase
v ₈	-	-	3144	11	v _{as} (C10-H ₂)
v ₉	2927(md)	2942(2)	3052	88	v _{as} (C11-H ₂) + v _s (C10-H ₂)
v ₁₀	-	-	3033	1	v _s (C10-H ₂) + v _{as} (C11-H ₂)
v ₁₁	2885(md)	2890(1)	3007	66	v _s (C11-H ₂)
v ₁₂	-	-	1667	<1	v(C5-C6) + v(C2-C3) + v(C8-C9) + δ(H-N2-C9)
v ₁₃	1612(mf)	1625(14)	1660	1093	v(C7-O1) + v(C8-C9) + δ(H-N2-C9)
v ₁₄	1581(mf)	1586(6)	1624	371	v(C4-C5) + δ(H-O2-C6) + δ(H-N2-C9)
v ₁₅	1550 ^b (d)	1558(24)	1602	72	δ(H-O2-C6) + δ(H-N2-C9) + v(C7-O1)
v ₁₆	-	-	1571	18	v _{as} (NO ₂) + δ(H-O2-C6) + δ(H-N2-C9) + v(C7-O1)
v ₁₇	1513(d)	1510(8)	1560	60	v(C9-N2) + v(C7-C8) + δ(C7-C8-H)
v ₁₈	-	-	1525	9	δ(C11-H ₂)
v ₁₉	1479(m)	1493(7)	1516	170	δ(C5-H) + δ(C4-H) + δ(C2-H) + δ(H-O2-C6)
v ₂₀	1464 ^b (d)	1476(8)	1502	26	δ(C10-H ₂)
v ₂₁	-	-	1466	3	δ(C5-H) + δ(C4-H) + δ(C2-C3) + v(C6-O2) + δ(C9-N2-H)
v ₂₂	1442(md)	1438(4)	1457	4	δ _{wag} (C11-H ₂)
v ₂₃	1421(d)	1424(5)	1433	27	δ(O2-H) + δ _{wag} (C10-H ₂)
v ₂₄	1378(m)	1376(14)	1429	79	v(C2-C3) + v(C8-C9) + δ(C2-C1-C7)
v ₂₅	1357(f)	1348 ^b (73)	1375	432	δ(H-N-C9) + v(C9-C12) + v(C1-C7)
v ₂₆	1338(mf)	1338(100)	1363	350	v _s (NO ₂) + δ(H-N2-C9) + v(C8-C9)
v ₂₇	-	-	1355	186	δ(H-N2-C9) + v(C8-C9) + v(C1-C7)
v ₂₈	-	-	1336	67	δ _{twi} (C10-H ₂) + v(C6-O2)
v ₂₉	1296(mf)	1281(55)	1327	252	δ _{twi} (C10-H ₂) + v(C6-O2) + δ _{twi} (C11-H ₂)
v ₃₀	-	-	1301	286	δ(H8-C8-C7) + v(C9-C12)
v ₃₁	1273(mf)	1249(47)	1282	271	δ _{twi} (C11-H ₂) + v(C1-C2)
v ₃₂	-	-	1274	13	δ _{twi} (C11-H ₂)
v ₃₃	-	-	1238	49	v(C1-C7) + δ(O3-H) + δ(C5-H)
v ₃₄	1207(f)	1202(11)	1222	124	v(C1-C7) + δ(O3-H) + δ(C5-H) + δ(C11-H ₂) + δ(H-N2-C10)
v ₃₅	1187(mf)	1173(17)	1203	111	v(N2-C10) + v(C9-C12)
v ₃₆	1145(f)	1132(7)	1171	293	v _{as} (CF ₃) + δ(C5-H) + δ(C4-H) + δ(C2-H)
v ₃₇	-	-	1150	14	δ(C5-H) + δ(C4-H)
v ₃₈	1115(f)	1117(17)	1132	108	v(C-NO ₂) + v(N2-C10)
v ₃₉	-	-	1127	60	δ(C10-C11-H11A) + v(C3-N) + δ(C8-C9-C12)
v ₄₀	-	-	1111	267	v _{as} (CF ₃)
v ₄₁	-	-	1088	54	v(C11-O3)
v ₄₂	1072(m)	1072(4)	1072	103	v(C10-C11)
v ₄₃	-	-	1060	19	v _s (CF ₃) + δ(C5-H) + δ(C2-H) + δ(C4-H) + v(C7-C8)
v ₄₄	-	-	992	<1	γ(C5-H) + γ(C4-H)
v ₄₅	932(d)	936(4)	961	7	v(C10-C11)
v ₄₆	907(d)	908(6)	937	30	v(C10-C11) + δ(C2-C3-C4)
v ₄₇	-	-	926	17	γ(C2-H)
v ₄₈	871(d)	869(6)	899	14	δ(O1-C7-C8) + δ _{wag} (C10-H ₂)
v ₄₉	-	-	861	3	γ(C5-H) + γ(C4-H) + γ(O2-H) + γ(C2-H)
v ₅₀	-	-	847	10	δ(NO ₂) + δ(C2-C3-C4) + γ(N2-H) + δ _{wag} (C10-H ₂) + δ _{wag} (C11-H ₂)
v ₅₁	836(m)	832(8)	843	115	γ(O2-H)
v ₅₂	-	-	834	2	δ(C2-C3-C4) + δ(C7-C8-C9) + v(N2-C10)
v ₅₃	820 ^b (d)	821(6)	821	90	γ(N2-H) + γ(O2-H)
v ₅₄	790(d)	788(2)	806	<1	γ(C8-H)
v ₅₅	772(md)	776(3)	775	3	δ _s (CF ₃)
v ₅₆	744(d)	742(4)	748	28	γ(C5-H) + γ(C4-H) + γ(C2-H) + γ(C8-H)
v ₅₇	723(d)	728(4)	734	45	δ(C6-C1-C2) + δ(C6-C5-C4) + δ(C5-C4-C3) + δ(C8-C9-N2)

V ₆₈	-	-	732	14	$\gamma(\text{NO}_2) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C2-H})$
V ₆₉	698(d)	-	698	2	$\gamma(\text{C8-H}) + \gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{N2-H})$
V ₈₀	685(d)	-	685	4	$\gamma(\text{C8-C9-N2})$
V ₈₁	671(d)	671(3)	668	24	$\delta(\text{C1-C7-O1}) + \delta(\text{C8-C9-C12})$
V ₈₂	641(d)	643(3)	653	27	$\delta(\text{C6-C5-C4}) + \delta(\text{C1-C2-C3})$
V ₈₃	596(md)	597(2)	597	26	$\delta(\text{N2-C10-C11})$
V ₈₄	578(md)	578(3)	563	3	$\delta(\text{C5-C6-O2}) + \delta(\text{C3-N1-O4})$
V ₈₅	551(md)	-	521	2	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3) + \delta(\text{N2-C10-C11}) + \delta(\text{C1-C7-C8})$
V ₈₆	512(md)	524(2)	518	2	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3) + \gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C2-H})$
V ₈₇	489(md)	487(3)	509	3	$\gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C2-H})$
V ₈₈	467(md)	-	481	5	$\delta(\text{O2-C6-C1}) + \delta(\text{C10-C11-O3})$
V ₈₉	-	469(11)	466	8	$\delta(\text{C9-N2-C10}) + \delta(\text{C10-C11-O3})$
V ₇₀	423(md)	438(4)	445	1	$\gamma(\text{C2-C1-C7}) + \gamma(\text{C6-C5-C4})$
V ₇₁	-	-	442	5	$\delta(\text{C6-C1-C7}) + \delta(\text{C10-C11-O3})$
V ₇₂	-	393(22)	404	8	$\delta(\text{C6-C1-C7})$
V ₇₃	-	323(6)	357	7	$\gamma(\text{C2-C3-C4}) + \gamma(\text{C5-C6-C1}) + \tau(\text{N-C10-C11-O3})$
V ₇₄	-	-	340	15	$\tau(\text{N-C10-C11-O3}) + \delta(\text{C9-N2-C10})$
V ₇₅	-	-	318	<1	$\gamma(\text{C8-C9-C12}) + \tau(\text{C5-C4-C3-C2})$
V ₇₆	-	-	309	2	$\tau(\text{N2-C10-C11-O3})$
V ₇₇	-	-	295	16	$\gamma(\text{O3-H}) + \gamma(\text{C6-C5-C4}) + \gamma(\text{C2-C3-C4})$
V ₇₈	-	264(8)	282	116	$\gamma(\text{O3-H})$
V ₇₉	-	239(4)	260	12	$\gamma(\text{C1-C7-C8}) + \gamma(\text{C10-C11-O3})$
V ₈₀	-	190(9)	224	2	$\delta(\text{C7-C8-C9})$
V ₈₁	-	-	181	4	$\tau(\text{N2-C10-C11-O3}) + \delta(\text{C8-C9-N2})$
V ₈₂	-	-	166	8	$\gamma(\text{H-N2-C10})$
V ₈₃	-	162(12)	163	<1	$\tau(\text{N2-C10-C11-O3})$
V ₈₄	-	149(12)	141	<1	$\tau(\text{O1-C7-C8-C9})$
V ₈₅	-	-	116	7	$\tau(\text{C10-C11-O3-H})$
V ₈₆	-	-	109	1	$\tau(\text{C10-C11-O3-H}) + \tau(\text{C9-N2-C10-C11})$
V ₈₇	-	-	86	<1	$\delta(\text{N2-C10-C11}) + \delta(\text{C1-C7-C8})$
V ₈₈	-	-	78	3	$\tau(\text{C12-C9-N2-C10})$
V ₈₉	-	-	57	<1	$\delta(\text{C9-N2-C10}) + \delta(\text{C1-C7-C8})$
V ₉₀	-	-	54	<1	$\tau(\text{C9-N2-C10-C11}) + \tau(\text{O4-N1-C3-C4})$
V ₉₁	-	-	35	<1	$\tau(\text{C9-N2-C10-C11}) + \tau(\text{F1-C12-C9-N2})$
V ₉₂	-	-	30	<1	$\tau(\text{C12-C9-N2-C10}) + \gamma(\text{C1-C7-C8})$
V ₉₃	-	-	13	<1	$\tau(\text{C2-C1-C7-C8}) + \tau(\text{C9-N2-C10-C11})$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol^{-1} .

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla A1.2. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (II).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
ν_1	3247(md)	-	3423	56	$\nu(\text{N-H})$
ν_2	-	-	3277	9	$\nu(\text{C8-H}) + \nu(\text{C2-H}) + \nu(\text{O2-H})$
ν_3	3098(md)	3069(5)	3272	613	$\nu(\text{O2-H})$
ν_4	-	-	3239	1	$\nu(\text{C2-H}) + \nu(\text{C8-H})$
ν_5	-	-	3228	2	$\nu(\text{C4-H}) + \nu(\text{C5-H})$
ν_6	-	-	3203	2	$\nu(\text{C4-H}) + \nu(\text{C5-H})$
ν_7	3067(md)	-	3190	25	$\nu(\text{C14-H}) + \nu(\text{C15-H}) + \nu(\text{C16-H}) + \nu(\text{C17-H}) + \nu(\text{C18-H})$ (en fase)
ν_8	3032(md)	-	3178	34	$\nu(\text{C14-H}) + \nu(\text{C15-H}) + \nu(\text{C17-H}) + \nu(\text{C18-H})$ (fuera de fase)
ν_9	-	-	3168	5	$\nu(\text{C14-H}) + \nu(\text{C15-H}) + \nu(\text{C17-H}) + \nu(\text{C18-H}) + \nu(\text{C16-H})$ fuera de fase
ν_{10}	-	-	3156	7	$\nu(\text{C14-H}) + \nu(\text{C15-H}) + \nu(\text{C16-H}) + \nu(\text{C17-H}) + \nu(\text{C18-H}) + \nu_{\text{as}}(\text{C10-H}_2)$
ν_{11}	3026(md)	3037(4)	3152	18	$\nu(\text{C14-H}) + \nu(\text{C15-H}) + \nu(\text{C16-H}) + \nu(\text{C17-H}) + \nu(\text{C18-H})$ fuera de fase
ν_{12}	-	-	3150	4	$\nu_{\text{as}}(\text{C10-H}_2) + \nu_{\text{as}}(\text{C11-H}_2)$
ν_{13}	2963(md)	2950(3)	3089	17	$\nu_{\text{as}}(\text{C11-H}_2) + \nu_{\text{as}}(\text{C10-H}_2)$
ν_{14}	2943(md)	-	3065	24	$\nu_{\text{s}}(\text{C10-H}_2) + \nu_{\text{s}}(\text{C11-H}_2)$
ν_{15}	2920(md)	-	3043	15	$\nu_{\text{s}}(\text{C11-H}_2) + \nu_{\text{s}}(\text{C10-H}_2)$
ν_{16}	-	1657(5)	1674	258	$\nu(\text{C5-C6}) + \nu(\text{C2-C3}) + \nu(\text{C8-C9}) + \delta(\text{H-N2-C9})$
ν_{17}	1617(mf)	1629(22)	1662	931	$\nu(\text{C7-O1}) + \nu(\text{C8-C9}) + \delta(\text{H-N2-C9})$
ν_{18}	-	1608(12)	1649	45	$\nu(\text{C14-C15}) + \nu(\text{C17-C18})$
ν_{19}	-	-	1628	5	$\nu(\text{C13-C18}) + \nu(\text{C15-C16})$
ν_{20}	1583(f)	1584(11)	1626	302	$\nu(\text{C5-C4}) + \delta(\text{H-O2-C6}) + \delta(\text{H-N2-C9})$
ν_{21}	-	1560(28)	1602	19	$\delta(\text{H-O2-C6}) + \delta(\text{H-N2-C9}) + \nu(\text{C7-O1})$
ν_{22}	-	-	1573	41	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2) + \delta(\text{H-O2-C6}) + \delta(\text{H-N2-C9}) + \nu(\text{C7-O1}) + \delta(\text{C7-C8-H})$
ν_{23}	1516(d)	1515(9)	1564	83	$\nu(\text{N2-C9}) + \delta(\text{C7-C8-H})$
ν_{24}	-	-	1533	12	$\delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C15-H}) + \delta(\text{C18-H}) + \delta(\text{C17-H}) + \delta(\text{C16-H}) + \delta(\text{C10-H}_2)$
ν_{25}	-	-	1529	24	$\delta(\text{C11-H}_2) + \delta(\text{C10-H}_2)$
ν_{26}	1476(d)	1467(10)	1516	161	$\delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{H-O2-C6})$
ν_{27}	-	1423(8)	1506	3	$\delta(\text{C11-H}_2) + \delta(\text{C10-H}_2)$
ν_{28}	-	-	1490	6	$\delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C15-H}) + \delta(\text{C16-H}) + \delta(\text{C17-H}) + \delta(\text{C18-H}) + \delta_{\text{twi}}(\text{C11-H}_2)$
ν_{29}	1459(d)	1449(7)	1466	25	$\delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \nu(\text{C6-O2}) + \delta(\text{C9-N2-H})$
ν_{30}	1420(d)	1422(9)	1432	78	$\delta(\text{O2-H}) + \nu(\text{C6-O2}) + \delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{C9-N2-H})$
ν_{31}	1377(d)	1368(37)	1407	168	$\delta(\text{C9-N2-H}) + \delta_{\text{wag}}(\text{C10-H}_2) + \delta_{\text{wag}}(\text{C11-H}_2)$
ν_{32}	1351(mf)	1350(76)	1385	429	$\delta_{\text{wag}}(\text{C10-H}_2) + \delta_{\text{wag}}(\text{C11-H}_2)$
ν_{33}	-	-	1376	32	$\delta_{\text{twi}}(\text{C10-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C11-H}_2) + \delta(\text{C7-C8-H})$
ν_{34}	-	-	1369	39	$\delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C15-H}) + \delta(\text{C16-H}) + \delta(\text{C17-H}) + \delta(\text{C18-H}) + \delta_{\text{twi}}(\text{C11-H}_2)$
ν_{35}	1340(mf)	1342(98)	1362	463	$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2) + \nu(\text{C9-C12}) + \delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C5-H})$
ν_{36}	-	-	1349	6	$\delta_{\text{twi}}(\text{C10-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C11-H}_2) + \nu(\text{C14-C15}) + \nu(\text{C17-18})$
ν_{37}	1324(m)	-	1336	71	$\delta_{\text{twi}}(\text{C10-H}_2) + \nu(\text{C6-O}) + \nu(\text{C6-C1}) + \nu(\text{C2-C3}) + \nu(\text{C13-C14}) + \nu(\text{C16-C19})$
ν_{38}	-	-	1328	136	$\delta_{\text{wag}}(\text{C10-H}_2) + \delta_{\text{wag}}(\text{C11-H}_2) + \delta(\text{C5-C6-C1})$
ν_{39}	1292(f)	1295(42)	1327	139	$\delta_{\text{wag}}(\text{C10-H}_2) + \delta_{\text{wag}}(\text{C11-H}_2) + \nu(\text{C6-O2})$
ν_{40}	1264(mf)	1280(30)	1302	234	$\delta(\text{H-C8-C7}) + \nu(\text{C9-C12})$
ν_{41}	1256(f)	1251(46)	1283	268	$\delta(\text{H-C2-C1}) + \delta(\text{H-C5-C6})$
ν_{42}	1217(d)	-	1246	21	$\delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{O2-H}) + \delta_{\text{twi}}(\text{C10-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C11-H}_2)$ fuera de fase
ν_{43}	1198(f)	1192(11)	1228	232	$\nu(\text{C1-C7}) + \delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{O2-H}) + \delta(\text{C8-H})$
ν_{44}	-	-	1226	5	$\nu(\text{C11-C13})$
ν_{45}	-	-	1207	2	$\delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C15-H}) + \delta(\text{C18-H}) + \delta(\text{C17-H})$
ν_{46}	-	-	1198	165	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3) + \nu(\text{N-C10}) + \delta(\text{C9-C12})$
ν_{47}	-	-	1186	<1	$\delta(\text{C16-H}) + \delta(\text{C15-H}) + \delta(\text{C17-H})$
ν_{48}	1188(mf)	1177(22)	1171	433	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C5-H})$
ν_{49}	-	-	1151	18	$\delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C2-H})$
ν_{50}	1176(m)	-	1130	133	$\nu(\text{C-NO}_2) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \nu(\text{N2-C10})$
ν_{51}	-	-	1121	74	$\delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C15-H}) + \delta(\text{C18-H}) + \delta(\text{C17-H})$
ν_{52}	1154(mf)	1131(9)	1112	236	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3) + \delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C15-H}) + \delta(\text{C16-H}) + \delta(\text{C17-H}) + \delta(\text{C18-H})$
ν_{53}	1116(m)	1116(14)	1078	56	$\nu(\text{N2-C10}) + \delta(\text{C7-C8-C9})$
ν_{54}	-	-	1064	2	$\delta(\text{C2-C1-C7}) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C5-H})$
ν_{55}	1089(d)	-	1051	7	$\delta(\text{C14-C15-C16}) + \delta(\text{C18-C17-C16})$
ν_{56}	-	-	1025	10	$\delta(\text{H-N2-C10}) + \nu(\text{C10-C11})$
ν_{57}	1054(d)	1050(6)	1021	10	$\nu(\text{C10-C11})$
ν_{58}	-	-	1019	<1	$\delta(\text{C14-C13-C18}) + \delta(\text{C15-C16-C17})$
ν_{59}	-	-	996	<1	$\gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C15-H}) + \gamma(\text{C16-H}) + \gamma(\text{C17-H}) + \gamma(\text{C18-H})$
ν_{60}	-	-	991	<1	$\gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-H})$
ν_{61}	-	-	972	<1	$\gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C15-H}) + \gamma(\text{C16-H}) + \gamma(\text{C17-H}) + \gamma(\text{C18-H})$
ν_{62}	923(d)	977(7)	938	28	$\delta(\text{C2-C3-C4}) + \delta(\text{C7-C8-C9})$
ν_{63}	906(md)	-	929	16	$\gamma(\text{C2-H})$
ν_{64}	-	-	921	2	$\gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C16-H}) + \gamma(\text{C18-H})$
ν_{65}	-	-	877	4	$\delta(\text{C2-C3-C4}) + \delta(\text{C7-C8-C9}) + \nu(\text{N2-C10})$

V ₆₆	867(d)	869(15)	860	10	$\gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{O2-H})$
V ₆₇	-	-	854	<1	$\gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C15-H}) + \gamma(\text{C17-H}) + \gamma(\text{C18-H})$
V ₆₈	-	-	839	8	$\delta(\text{NO}_2) + \delta(\text{C2-C3-C4})$
V ₆₉	-	-	831	9	$\delta(\text{C2-C3-C4}) + \delta(\text{C18-C13-C14}) + \delta(\text{C15-C16-C17})$
V ₇₀	839(d)	-	821	130	$\gamma(\text{O2-H}) + \gamma(\text{N2-H})$
V ₇₁	833(d)	826(3)	811	37	$\gamma(\text{O2-H}) + \gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{C8-H})$
V ₇₂	-	-	805	10	$\gamma(\text{C8-H}) + \gamma(\text{O2-H}) + \gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{N2-H})$
V ₇₃	-	-	786	3	$\gamma(\text{C10-H}_2) + \gamma(\text{C11-H}_2)$
V ₇₄	-	-	776	4	$\delta_s(\text{CF}_3)$
V ₇₅	790(md)	788(4)	761	23	$\gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C15-H}) + \gamma(\text{C16-H}) + \gamma(\text{C17-H})$
V ₇₆	755(md)	-	752	32	$\gamma(\text{C8-H}) + \gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C2-H})$
V ₇₇	744(m)	-	736	51	$\delta(\text{C6-C1-C2}) + \delta(\text{C6-C5-C4}) + \delta(\text{C5-C4-C3}) + \delta(\text{C8-C9-N2})$
V ₇₈	-	-	733	18	$\gamma(\text{NO}_2) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C2-H})$
V ₇₉	726(d)	727(5)	711	47	$\gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C15-H}) + \gamma(\text{C16-H}) + \gamma(\text{C17-H}) + \gamma(\text{C18-H})$
V ₈₀	699(d)	-	696	2	$\gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{C8-H}) + \gamma(\text{C5-H})$
V ₈₁	683(md)	-	684	8	$\gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{C8-H}) + \gamma(\text{C5-H})$
V ₈₂	674(md)	-	677	28	$\delta(\text{C1-C7-O1}) + \delta(\text{C8-C9-C12})$
V ₈₃	640(md)	-	653	24	$\delta(\text{C3-C2-C1}) + \delta(\text{C4-C5-C6})$
V ₈₄	-	-	637	<1	$\delta(\text{C13-C14-C15}) + \delta(\text{C18-C17-C16})$
V ₈₅	-	-	606	2	$\delta(\text{C18-C13-C14}) + \delta(\text{C17-C16-C15})$
V ₈₆	575(md)	-	578	26	$\delta(\text{N2-C10-C11}) + \delta_s(\text{CF}_3)$
V ₈₇	-	-	560	5	$\delta(\text{O2-C6-C1})$
V ₈₈	-	-	519	<1	$\delta_{as}(\text{CF}_3) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{N2-H})$
V ₈₉	-	-	512	14	$\gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C15-H}) + \gamma(\text{C16-H}) + \gamma(\text{C17-H}) + \gamma(\text{C18-H})$
V ₉₀	501(md)	-	510	4	$\gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C5-H})$
V ₉₁	-	-	491	6	$\delta_{as}(\text{CF}_3) + \delta(\text{C9-N2-C10}) + \delta(\text{C1-C6-O2})$
V ₉₂	471(md)	471(10)	476	1	$\delta(\text{C9-N2-C10}) + \delta(\text{C1-C6-O2})$
V ₉₃	443(md)	443(11)	453	2	$\delta(\text{C1-C7-C8}) + \delta(\text{C9-N2-C10})$
V ₉₄	-	-	446	<1	$\gamma(\text{C2-C1-C7}) + \gamma(\text{C6-C5-C4})$
V ₉₅	-	-	414	<1	$\gamma(\text{C16-H}) + \gamma(\text{C17-H}) + \gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C15-H})$
V ₉₆	-	390(12)	412	5	$\delta(\text{C6-C1-C7})$
V ₉₇	-	374(17)	383	11	$\delta(\text{C2-C3-N1}) + \delta(\text{F2-C12-C9}) + \delta(\text{C9-N2-C10})$
V ₉₈	-	-	353	<1	$\delta(\text{C3-C2-C1}) + \tau(\text{N2-C10-C11-C13})$
V ₉₉	-	-	346	2	$\tau(\text{N2-C10-C11-C13})$
V ₁₀₀	-	321(4)	321	3	$\tau(\text{C10-C11-C13-C14})$
V ₁₀₁	-	-	318	<1	$\tau(\text{C9-N2-C10-C11}) + \gamma(\text{C7-C8-C9})$
V ₁₀₂	-	283(5)	291	<1	$\tau(\text{F3-C12-C9-C8})$
V ₁₀₃	-	-	279	3	$\delta(\text{C7-C8-C9}) + \tau(\text{F3-C12-C9-C8})$
V ₁₀₄	-	255(6)	249	<1	$\rho(\text{NO}_2)$ en plano
V ₁₀₅	-	205(8)	233	3	$\delta(\text{C9-N2-C10})$
V ₁₀₆	-	181(13)	199	<1	$\tau(\text{C9-N2-C10-C11})$
V ₁₀₇	-	-	176	2	$\tau(\text{C6-C1-C7-C8})$
V ₁₀₈	-	-	154	2	$\tau(\text{C6-C1-C7-C8}) + \tau(\text{N2-C10-C11-C13})$
V ₁₀₉	-	-	140	<1	$\gamma(\text{C7-C8-C9})$
V ₁₁₀	-	-	114	5	$\rho(\text{OH})$ fuera del plano + $\rho(\text{NO}_2)$ fuera del plano
V ₁₁₁	-	-	87	1	$\tau(\text{C9-N2-C10-C11})$
V ₁₁₂	-	-	86	<1	$\tau(\text{C9-N2-C10-C11}) + \tau(\text{F3-C12-C9-C8})$
V ₁₁₃	-	-	73	<1	$\tau(\text{O4-N-C3-C4})$
V ₁₁₄	-	-	63	<1	$\tau(\text{N2-C10-C11-C13})$
V ₁₁₅	-	-	54	<1	$\tau(\text{F3-C12-C9-C8}) + \tau(\text{O5-N1-C3-C4})$
V ₁₁₆	-	-	47	<1	$\tau(\text{O5-N1-C3-C2})$
V ₁₁₇	-	-	29	<1	$\tau(\text{C12-C9-N2-C10}) + \tau(\text{C10-C11-C13-C14})$
V ₁₁₈	-	-	21	<1	$\tau(\text{C6-C1-C7-C8})$
V ₁₁₉	-	-	18	<1	$\tau(\text{N2-C10-C11-C13}) + \tau(\text{C6-C1-C7-C8})$
V ₁₂₀	-	-	12	<1	$\gamma(\text{C10-C11-C13})$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol^{-1} .

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla A1.3. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (III).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
ν_1	-	-	3427	61	$\nu(\text{N-H})$
ν_2	-	-	3275	2	$\nu(\text{C6-H}) + \nu(\text{C8-H})$
ν_3	-	-	3253	587	$\nu(\text{O3-H})$
ν_4	-	-	3240	1	$\nu(\text{C6-H}) + \nu(\text{C8-H})$
ν_5	-	-	3229	1	$\nu(\text{C3-H}) + \nu(\text{C4-H})$
ν_6	3165(md)	-	3202	2	$\nu(\text{C3-H}) + \nu(\text{C4-H})$
ν_7	3138(md)	-	3139	11	$\nu_{\text{as}}(\text{C11-H}_2)$
ν_8	3084(md)	3084 (1)	3135	20	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
ν_9	-	-	3044	52	$\nu_{\text{s}}(\text{C11-H}_2) + \nu_{\text{as}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{10}	-	-	3040	73	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
ν_{11}	3005(md)	-	3011	37	$\nu_{\text{as}}(\text{C12-H}_2) + \nu_{\text{as}}(\text{C11-H}_2)$
ν_{12}	2948(md)	2950 (3)	2992	101	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3) + \nu_{\text{s}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{13}	2836(md)	2833 (2)	2978	36	$\nu_{\text{s}}(\text{C12-H}_2) + \nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
ν_{14}	-	-	1668	16	$\nu(\text{C2-C3}) + \nu(\text{C5-C6}) + \nu(\text{C8-C9}) + \delta(\text{H-N2-C9})$
ν_{15}	1614(mf)	1625(11)	1661	1106	$\nu(\text{C7-O4}) + \nu(\text{C8-C9}) + \delta(\text{H-N2-C9})$
ν_{16}	1586(m)	1587(6)	1625	354	$\nu(\text{C3-C4}) + \delta(\text{H-O3-C2})$
ν_{17}	1551(d)	1560(22)	1603	54	$\delta(\text{H-O3-C2}) + \delta(\text{H-N2-C9}) + \nu(\text{C7-O4})$
ν_{18}	-	-	1572	21	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2) + \delta(\text{C3-H}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C8-H}) + \delta(\text{H-O3-C2}) + \delta(\text{H-N2-C9}) + \nu(\text{C7-C8})$
ν_{19}	1516(d)	1519(7)	1562	67	$\nu(\text{C9-N2}) + \nu(\text{C7-C8}) + \delta(\text{C7-C8-H})$
ν_{20}	-	-	1531	4	$\delta(\text{C11-H}_2) + \delta(\text{C12-H}_2)$
ν_{21}	1481(m)	-	1516	174	$\delta(\text{C3-H}) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{H-O3})$
ν_{22}	-	-	1513	3	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3) + \delta(\text{C12-H}_2)$
ν_{23}	1454(d)	1450(3)	1505	27	$\delta(\text{C11-H}_2)$
ν_{24}	-	-	1502	7	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
ν_{25}	-	-	1487	4	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
ν_{26}	-	-	1467	3	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3) + \delta(\text{C12-H}_2)$
ν_{27}	-	-	1435	11	$\delta_{\text{wag}}(\text{C11-H}_2) + \delta_{\text{wag}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{28}	-	-	1431	40	$\delta_{\text{wag}}(\text{C11-H}_2) + \delta_{\text{wag}}(\text{C12-H}_2) + \delta(\text{O3-H})$
ν_{29}	1417(d)	1420(3)	1426	88	$\delta_{\text{wag}}(\text{C11-H}_2) + \delta_{\text{wag}}(\text{C12-H}_2) + \delta(\text{O3-H})$
ν_{30}	1357(m)	1352(74)	1377	444	$\delta(\text{N-H}) + \delta_{\text{wag}}(\text{C11-H}_2) + \delta_{\text{wag}}(\text{C12-H}_2) + \nu(\text{C7-C8}) + \nu(\text{C1-C2})$
ν_{31}	1338(mf)	1340(100)	1363	358	$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2) + \delta(\text{H-N2-C9}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C3-H})$
ν_{32}	-	-	1354	151	$\delta(\text{H-N2-C9}) + \nu(\text{C8-C9}) + \delta_{\text{wag}}(\text{C11-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{33}	1293(mf)	1282(43)	1332	173	$\delta_{\text{twi}}(\text{C11-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2) + \nu(\text{C2-O3}) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C5-H})$
ν_{34}	1277(mf)	1244(44)	1324	156	$\delta_{\text{twi}}(\text{C11-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2) + \nu(\text{C2-O3}) + \delta(\text{C7-C8-H})$
ν_{35}	1261(f)	-	1301	185	$\delta(\text{H-C8-C7}) + \nu(\text{C9-C10})$
ν_{36}	1213(m)	1212(6)	1281	326	$\delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2) + \nu(\text{C1-C6})$
ν_{37}	-	-	1273	31	$\delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{38}	1191(f)	1200(13)	1235	93	$\delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C3-H}) + \delta(\text{C2-O3-H}) + \delta(\text{C7-C8-H}) + \delta(\text{O5-C13-H})$
ν_{39}	1179(f)	1178(13)	1225	87	$\delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C3-H}) + \delta(\text{C2-O3-H}) + \delta(\text{C7-C8-H}) + \delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
ν_{40}	-	-	1205	100	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3) + \nu(\text{N2-C11}) + \delta(\text{C9-C10})$
ν_{41}	-	-	1187	18	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
ν_{42}	1143(mf)	1176(14)	1172	356	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C3-H}) + \nu(\text{C5-N1}) + \nu(\text{C1-C7})$
ν_{43}	1114(f)	1119(10)	1153	146	$\delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C3-H}) + \nu(\text{O5-C13})$
ν_{44}	-	-	1150	19	$\delta(\text{C3-H}) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C2-O3-H})$
ν_{45}	-	-	1132	116	$\nu(\text{C-NO}_2) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C3-H}) + \delta(\text{C4-H}) + \nu(\text{N2-C11})$
ν_{46}	-	-	1124	123	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3) + \nu(\text{C5-N1}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C8-H}) + \nu(\text{N2-C11}) + \delta(\text{C12-H}_2)$
ν_{47}	1085(m)	1086(3)	1112	208	$\nu(\text{C12-O5})$
ν_{48}	-	-	1108	145	$\nu(\text{N2-C11})$
ν_{49}	1053(d)	1051(2)	1065	5	$\delta(\text{C1-C7-C8}) + \delta(\text{C4-H}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C3-H})$
ν_{50}	1029(md)	-	1035	9	$\delta(\text{N2-C11-C12}) + \delta(\text{C12-O5-C13})$
ν_{51}	-	-	991	<1	$\gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C3-H})$
ν_{52}	981(d)	-	971	14	$\delta_{\text{wag}}(\text{C12-H}_2) + \delta(\text{C8-C9-N2})$
ν_{53}	915(d)	916(5)	933	36	$\delta_{\text{wag}}(\text{C11-H}_2)$
ν_{54}	904(d)	877(d)	929	17	$\gamma(\text{C6-H})$
ν_{55}	877(d)	-	873	23	$\delta(\text{C11-C12-O5}) + \delta(\text{C7-C8-C9})$
ν_{56}	-	-	861	7	$\gamma(\text{C3-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{O3-H})$
ν_{57}	-	-	843	30	$\delta(\text{NO}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2) + \delta(\text{H-C11-C12})$
ν_{58}	840(m)	847(10)	838	79	$\gamma(\text{N-H})$
ν_{59}	830(m)	828(5)	834	5	$\delta(\text{C5-C6-C1}) + \delta(\text{C2-C3-C4}) + \delta(\text{C7-C8-C9}) + \nu(\text{N-C11}) + \gamma(\text{N-H})$
ν_{60}	-	-	817	97	$\gamma(\text{O3-H})$
ν_{61}	-	-	806	<1	$\gamma(\text{C3-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C6-H}) + \gamma(\text{O3-H}) + \gamma(\text{C8-H})$
ν_{62}	-	-	777	3	$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3)$
ν_{63}	743(d)	739(2)	750	27	$\gamma(\text{C8-H}) + \gamma(\text{C3-H}) + \gamma(\text{C6-H})$
ν_{64}	723(d)	721(3)	735	47	$\delta(\text{C2-C1-C6}) + \delta(\text{C4-C5-C6}) + \delta(\text{C3-C4-C5}) + \delta(\text{C8-C9-C10})$
ν_{65}	-	-	732	14	$\gamma(\text{NO}_2) + \gamma(\text{C6-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{N-H})$

V ₆₆	-	-	699	1	$\gamma(\text{N-H}) + \gamma(\text{C8-H}) + \gamma(\text{C3-H})$
V ₆₇	-	-	684	4	$\gamma(\text{N-H}) + \gamma(\text{C8-H}) + \gamma(\text{C3-H})$
V ₆₈	670(d)	664(2)	670	24	$\delta(\text{C1-C7-O4}) + \delta(\text{C8-C9-C10})$
V ₆₉	643(d)	642(1)	653	24	$\delta(\text{C2-C3-C4}) + \delta(\text{C5-C6-C1})$
V ₇₀	592(d)	592(2)	604	31	$\delta(\text{N-C11-C12}) + \delta_s(\text{CF}_3)$
V ₇₁	-	-	563	2	$\delta(\text{O3-C2-C3})$
V ₇₂	-	-	540	2	$\delta_{as}(\text{CF}_3) + \delta(\text{C11-C12-H})$
V ₇₃	-	-	518	2	$\delta_{as}(\text{CF}_3) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C6-H}) + \gamma(\text{N-H})$
V ₇₄	-	-	509	3	$\gamma(\text{C6-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C3-H})$
V ₇₅	-	473(8)	485	3	$\delta(\text{C9-N2-C11}) + \delta(\text{C1-C2-O3})$
V ₇₆	-	-	465	4	$\delta(\text{C9-N2-C11}) + \delta(\text{C1-C2-O3})$
V ₇₇	-	439(3)	449	1	$\delta(\text{C1-C7-C8}) + \delta(\text{C9-N2-C11})$
V ₇₈	-	-	445	1	$\gamma(\text{C5-C1-C7}) + \gamma(\text{C2-C3-C4})$
V ₇₉	-	396(19)	405	8	$\delta(\text{C2-C1-C7})$
V ₈₀	-	359(2)	367	3	$\delta(\text{C4-C5-C6}) + \tau(\text{O5-C12-C11-N2})$
V ₈₁	-	341(3)	349	1	$\delta(\text{C4-C5-C6}) + \tau(\text{O5-C12-C11-N2})$
V ₈₂	-	324(5)	319	1	$\gamma(\text{C4-C5-C6}) + \gamma(\text{C7-C8-C9})$
V ₈₃	-	-	314	<1	$\delta(\text{F3-C10-C9}) + \delta(\text{C13-O5-C12})$
V ₈₄	-	285(3)	293	<1	$\tau(\text{C9-N2-C11-C12}) + \gamma(\text{C7-C8-C9})$
V ₈₅	-	-	284	2	$\tau(\text{N2-C11-C12-O5})$
V ₈₆	-	261(6)	262	4	$\delta(\text{C7-C8-C9}) + \tau(\text{C11-C12-O5-C13}) + \delta(\text{C5-N1-O1})$
V ₈₇	-	205(4)	224	4	$\delta(\text{C1-C7-C8}) + \gamma(\text{C12-O5-C13-H})$
V ₈₈	-	-	214	5	$\gamma(\text{C12-O5-C13-H})$
V ₈₉	-	-	181	5	$\tau(\text{C11-C12-O5-C13}) + \gamma(\text{C9-N2-C11}) + \gamma(\text{C6-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C3-H})$
V ₉₀	-	-	163	4	$\tau(\text{N2-C11-C12-O5}) + \tau(\text{C2-C1-C7-C8})$
V ₉₁	-	-	148	2	$\tau(\text{N2-C11-C12-O5}) + \tau(\text{C12-O5-C13-H})$
V ₉₂	-	-	142	<1	$\tau(\text{C6-C1-C7-O4})$
V ₉₃	-	-	119	1	$\gamma(\text{C3-C2-C1}) + \gamma(\text{C1-C7-C8}) + \gamma(\text{C4-C5-C6})$
V ₉₄	-	-	112	5	$\gamma(\text{C3-C2-C1}) + \gamma(\text{C7-C8-C9}) + \gamma(\text{C4-C5-C6})$
V ₉₅	-	-	95	3	$\tau(\text{C11-C12-O5-C13})$
V ₉₆	-	-	77	2	$\tau(\text{C11-C12-O5-C13}) + \tau(\text{F3-C10-C9-N2})$
V ₉₇	-	-	72	<1	$\gamma(\text{O5-C13-H}) + \tau(\text{C11-C12-O5-C13})$
V ₉₈	-	-	54	<1	$\tau(\text{O2-N1-C5-C4})$
V ₉₉	-	-	42	<1	$\gamma(\text{C12-O5-C13})$
V ₁₀₀	-	-	31	1	$\gamma(\text{O5-C12-H})$
V ₁₀₁	-	-	30	<1	$\tau(\text{F3-C10-C9-C8}) + \tau(\text{C9-N2-C11-C12})$
V ₁₀₂	-	-	13	<1	$\gamma(\text{C2-C3-C4}) + \tau(\text{C9-N2-C11-C12})$

[a] En cm⁻¹.

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol⁻¹.

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol⁻¹.

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla A1.4. Frecuencias experimentales y calculadas (cm⁻¹) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (IV).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
v ₁	3103 (d)	-	3248	1	v(C2-H)
v ₂	-	3082(3)	3228	3	v(C4-H) + v(C5-H)
v ₃	-	-	3204	3	v(C5-H) + v(C4-H)
v ₄	-	3061(4)	3202	16	v(C12-H) + v(C13-H) + v(C14-H) + v(C15-H) en fase
v ₅	-	3052(2)	3194	12	v(C12-H) + v(C13-H) + v(C14-H) + v(C15-H)
v ₆	3024(md)	3022(3)	3184	5	v(C12-H) + v(C13-H) + v(C14-H) + v(C15-H) fuera de fase
v ₇	-	-	3174	1	v(C12-H) + v(C13-H) + v(C14-H) + v(C15-H) fuera de fase
v ₈	2989(md)	3007(2)	3169	5	v _{as} (C8-H ₂) + v(C2-H)
v ₉	2923(md)	-	3086	719	v(O3-H)
v ₁₀	-	-	3037	5	v _s (C8-H ₂)
v ₁₁	1660(md)	1657(7)	1715	10	v(C9-N2)
v ₁₂	1622(f)	1620(11)	1665	203	v(C2-C3) + v(C5-C6)
v ₁₃	1610(m)	-	1647	27	v(C7-N3) + v(C15-C14) + v(C12-C13) + v(C3-C4) + v(C1-C6)
v ₁₄	1594(m)	1595(30)	1630	144	v(C4-C5) + v(C1-C2) + v(C12-C13) + v(C16-C15) + v(C7-N3)
v ₁₅	1566(d)	1568(49)	1604	133	v(C7-N3) + v(C3-C4) + v(C12-C13) + δ(C6-O3-H)
v ₁₆	1528(d)	1553(40)	1583	12	δ(C6-O3-H) + v(C7-N3) + δ(C7-C8-H)
v ₁₇	-	-	1583	102	v _{as} (NO ₂) + δ(C12-H) + δ(C13-H) + δ(C14-H) + δ(C15-H) + v(C13-C14) + v(C16-C11) + v(C7-N3)
v ₁₈	1491(f)	1494(17)	1526	154	δ(C2-H) + δ(C4-H) + δ(C5-H) + δ(O3-H) + δ _{wag} (C8-H ₂)
v ₁₉	-	-	1499	12	δ _{wag} (C8-H ₂) + δ(C12-H) + δ(C13-H) + δ(C14-H) + δ(C15-H) + δ(C2-H) + δ(O3-H)
v ₂₀	1468(m)	1467(21)	1495	29	δ _{wag} (C8-H ₂) + δ(C12-H) + δ(C13-H) + δ(C14-H) + v(N3-C16) + δ(C2-H)
v ₂₁	1452(d)	1459(18)	1487	15	δ(C2-H) + δ(C4-H) + δ(C5-H) + δ(C8-H ₂) + δ(C12-H) + δ(C13-H) + δ(C14-H) + δ(C15-H) + v(C6-O3) + v(C2-C3)
v ₂₂	-	-	1475	3	v(C2-C3) + v(C5-C6) + δ(C4-H) + δ(C2-H) + δ(C5-H) + δ(C15-H) + δ(C14-H) + δ(C13-H) + δ(C12-H) + δ(C6-O3-H)
v ₂₃	1440(d)	1438(10)	1443	41	v(C4-C5) + v(C1-C2) + δ(C6-O3-H)
v ₂₄	1360(f)	1358(25)	1375	70	v(C3-C2) + v(C5-C6) + δ(C8-C7-N3) + v(C7-C8)
v ₂₅	1345(mf)	1342(100)	1361	423	v _s (NO ₂) + v(C7-C8)
v ₂₆	1335(mf)	-	1357	124	δ _{twi} (C8-H ₂) + v(C9-C10)
v ₂₇	-	-	1339	41	v(C16-C11) + v(C14-C15) + v(C12-C13) + δ(C4-H)
v ₂₈	1304(f)	1304(28)	1331	133	v(C6-O3) + δ(C5-C6-C1) + δ(C3-C2-H) + v(C16-C11) + v(C9-C10) + v(C14-C15)
v ₂₉	1275(f)	1263(16)	1309	11	δ _{wag} (C8-H ₂) + δ(C2-H) + v(C1-C2) + δ(C12-H) + δ(C13-H) + δ(C14-H) + δ(C15-H)
v ₃₀	1275(f)	-	1307	150	δ _{wag} (C8-H ₂) + δ(C2-H) + δ(C5-H) + δ(C6-O3-H) + δ(C15-H) + δ(C14-H) + v(C9-C10)
v ₃₁	1228(m)	1215(15)	1286	46	δ(C2-H) + δ(C5-H) + δ(C2-C1-C6) + v(C1-C7) + δ(N2-C11-C16) + δ(C12-H) + δ(C13-H) + δ(C14-H) + δ(C15-H)
v ₃₂	-	-	1262	29	δ _{twi} (C8-H ₂) + δ(C6-C5-H) + δ(C6-O3-H) + δ(C11-C16-C15) + v(C16-N3) + δ(C12-H) + δ(C15-H)
v ₃₃	-	-	1252	14	v(N2-C11) + δ(C16-C11-C12) + δ(C12-H) + δ(C13-H) + δ(C15-H) + δ _{wag} (C8-H ₂) + δ(C2-H) + δ(C5-H) + δ(C6-O3-H) + δ(C7-N3-C16)
v ₃₄	1198(mf)	1192(10)	1230	141	v(N3-C16) + v(C11-C12) + δ(C11-C16-C15) + δ(C12-H) + δ(C13-H) + δ(C14-H) + δ(C6-O3-H) + δ(C1-C7-N3) + δ(C6-O3-H)
v ₃₅	1171(f)	1161(11)	1206	98	v _{as} (CF ₃) + δ _{twi} (C8-H ₂) + v(C1-C7) + δ(C2-C1-C6) + δ(C5-H)
v ₃₆	-	-	1184	21	δ(C15-H) + δ(C12-H) + δ(C13-H) + δ(C14-H) + δ(C15-H)
v ₃₇	-	-	1172	145	v _{as} (CF ₃) + δ _{twi} (C8-H ₂) + δ(C12-H) + δ(C13-H) + δ(C14-H) + δ(C15-H) + δ(C5-H)
v ₃₈	-	-	1150	11	δ(C4-H) + δ(C5-H) + δ(C2-H) + δ(O3-H)
v ₃₉	1136(mf)	-	1142	59	v(C3-N1) + δ(C4-C3-C2) + δ(C12-H) + δ(C15-H) + δ(C14-H) + δ(C13-H) + δ(C11-N2-C9) + v(C12-C13) + δ(C16-C24-C14)
v ₄₀	1120(mf)	1116(19)	1132	156	v(C-NO ₂) + δ(C4-C3-C2) + δ(C2-H) + δ(C4-H) + δ(C12-H) + δ(C13-H) + δ(C14-H) + δ(C15-H)
v ₄₁	1073(m)	1073(8)	1100	257	v _s (CF ₃) + γ(C2-H)
v ₄₂	-	-	1083	93	v(C1-C6) + δ(C2-C1-C7) + δ _{twi} (C8-H ₂) + δ(C3-C4-C5) + δ(C8-C9-C2) + δ(C4-H) + δ(C5-H) + δ(C2-H)
v ₄₃	1039(d)	1042(11)	1060	6	v(C14-C13) + δ(C12-H) + δ(C14-H)
v ₄₄	1017(d)	1019(5)	1026	30	δ(C3-C4-C5) + δ(C2-C1-C6) + v(C8-C9) + δ(C16-C11-C12) + δ(C16-C15-C14) + δ(C12-C13-C14) + δ(C1-C7-C8)
v ₄₅	-	-	996	<1	γ(C12-H) + γ(C13-H) + γ(C14-H) + γ(C15-H)
v ₄₆	-	-	989	<1	γ(C4-H) + γ(C5-H)
v ₄₇	958(d)	955(11)	975	3	γ(C15-H) + γ(C14-H) + γ(C13-H) + γ(C12-H) + γ(C2-H) + δ(C9-C8-C7)
v ₄₈	-	-	967	1	γ(C12-H) + γ(C13-H) + γ(C14-H) + γ(C15-H) + δ(C8-H ₂)
v ₄₉	-	-	932	12	δ(C5-C4-C3) + v(N1-C3) + δ(C2-C1-C6) + δ _s (NO ₂) + δ(H-C8-C7) + δ(C15-C14-C13) + δ(C16-C11-C12)

V ₅₀	911(m)	916(4)	922	16	$\gamma(\text{C2-H})$
V ₅₁	-	-	895	11	$\gamma(\text{C12-H}) + \gamma(\text{C13-H}) + \gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C15-H}) + \delta(\text{C8-C7-N3})$
V ₅₂	882(d)	-	891	40	$\gamma(\text{O3-H}) + \gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C12-H}) + \gamma(\text{C15-H})$
V ₅₃	867(d)	-	877	10	$\gamma(\text{C12-H}) + \gamma(\text{C13-H}) + \gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C15-H}) + \gamma(\text{O3-H}) + \gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \delta(\text{C9-N2-C11})$
V ₅₄	-	-	859	15	$\gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C1-C7-N3}) + \gamma(\text{C8-C9-C2}) + \delta(\text{C11-C16-C15}) + \gamma(\text{O3-H})$
V ₅₅	-	848(8)	846	54	$\gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{O3-H}) + \delta(\text{C7-C8-C9})$
V ₅₆	837(d)	838(9)	834	9	$\delta(\text{NO}_2) + \delta(\text{C3-C2-C1}) + \delta(\text{C3-C4-C1}) + \delta(\text{C5-C6-C1}) + \delta(\text{C7-C8-C9}) + \gamma(\text{C12-H}) + \gamma(\text{C15-H})$
V ₅₇	821(d)	-	813	9	$\delta(\text{C7-N3-C16}) + \delta(\text{C8-C9-N2}) + \nu(\text{C9-C10}) + \delta(\text{C11-C12-C13}) + \delta(\text{C16-C15-C14}) + \gamma(\text{C12-H}) + \gamma(\text{C13-H}) + \gamma(\text{C15-H}) + \delta(\text{C3-C2-C1})$
V ₅₈	808(d)	-	794	16	$\delta(\text{C3-C2-C1}) + \delta(\text{C4-C5-C6}) + \delta(\text{C11-C16-C15}) + \delta(\text{C12-C13-C14}) + \delta(\text{C6-C1-C7}) + \delta(\text{C9-N2-C11})$
V ₅₉	776(m)	-	778	58	$\gamma(\text{C15-H}) + \gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C13-H}) + \gamma(\text{C12-H})$
V ₆₀	-	-	757	5	$\gamma(\text{C15-H}) + \gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C13-H}) + \gamma(\text{C12-H}) + \gamma(\text{O3-H}) + \gamma(\text{C11-C16-N3}) + \gamma(\text{N3-C16-C11}) + \gamma(\text{C2-C1-C6}) + \gamma(\text{C6-C5-C4})$
V ₆₁	752(m)	745(5)	743	<1	$\gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{C5-C6-O3}) + \gamma(\text{C2-C1-C6})$
V ₆₂	734(d)	-	734	21	$\gamma(\text{NO}_2) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{O3-H}) + \gamma(\text{C2-C1-C7})$
V ₆₃	711(d)	712(8)	714	11	$\delta_s(\text{CF}_3) + \delta(\text{C2-C1-C6}) + \gamma(\text{C5-H}) + \delta(\text{C6-C1-C7}) + \delta(\text{C7-N3-C16}) + \delta(\text{C8-C9-N2}) + \delta(\text{C11-C12-C13}) + \delta(\text{C16-C15-C14})$
V ₆₄	688(d)	-	696	17	$\delta(\text{C6-C1-C7}) + \delta(\text{C4-C3-C2}) + \delta(\text{C16-C15-C14}) + \delta(\text{C11-C12-C13}) + \delta(\text{C9-N2-C11})$
V ₆₅	-	-	655	10	$\delta(\text{C3-C2-C1}) + \delta(\text{C4-C5-C6}) + \delta(\text{C6-O3-H})$
V ₆₆	-	-	651	1	$\gamma(\text{C8-C9-C10}) + \delta(\text{C4-C5-C6}) + \delta(\text{C3-C2-C1})$
V ₆₇	-	631(6)	638	<1	$\gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C8-C7-N3}) + \delta(\text{C9-N2-C11}) + \delta(\text{C13-C12-C11}) + \delta(\text{C16-C15-C14})$
V ₆₈	603(d)	-	608	9	$\delta(\text{C16-C15-C14}) + \delta(\text{C13-C12-C11}) + \delta_s(\text{CF}_3)$
V ₆₉	-	-	582	4	$\gamma(\text{C13-H}) + \gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C15-H}) + \gamma(\text{C12-H}) + \delta(\text{C5-C6-O3}) + \delta(\text{C1-C7-N3})$
V ₇₀	574(d)	574(6)	575	6	$\delta(\text{C1-C7-C8}) + \gamma(\text{C12-C13-C14}) + \gamma(\text{C11-C12-C13}) + \gamma(\text{C13-C14-C15}) + \delta(\text{C5-C6-O3}) + \delta(\text{N1-C3-C2})$
V ₇₁	559(d)	-	571	6	$\delta_{as}(\text{CF}_3) + \delta(\text{C1-C7-C8}) + \delta(\text{C4-C3-N1}) + \delta(\text{C6-O3-H}) + \gamma(\text{C2-C3-C4}) + \delta(\text{C7-N3-C16}) + \gamma(\text{C13-C14-C15}) + \gamma(\text{C11-C12-C13})$
V ₇₂	-	-	545	5	$\delta(\text{C3-C4-C5}) + \delta(\text{C2-C1-C6}) + \nu(\text{N3-C7-C8}) + \delta(\text{C16-C11-C12}) + \delta(\text{C15-C14-C13})$
V ₇₃	-	536(6)	540	3	$\delta_{as}(\text{CF}_3) + \gamma(\text{C15-H}) + \gamma(\text{C14-H}) + \gamma(\text{C12-H}) + \gamma(\text{C11-C16-C15}) + \delta(\text{C12-C13-C14}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{C2-C1-C7}) + \gamma(\text{C4-C3-C2})$
V ₇₄	-	-	515	3	$\gamma(\text{C4-C3-C2}) + \gamma(\text{C4-H}) + \gamma(\text{C5-C6-C1}) + \gamma(\text{C2-H}) + \delta(\text{C7-N3-C16}) + \gamma(\text{CF}_3) + \delta(\text{C14-C13-C12}) + \delta(\text{C16-C15-C14})$
V ₇₅	493(d)	-	497	10	$\delta(\text{C1-C7-C8}) + \gamma(\text{C3-C2-C1}) + \gamma(\text{C4-C5-C6}) + \delta(\text{C16-C15-H}) + \gamma(\text{C11-C12-C13}) + \gamma(\text{C15-C16-C11})$
V ₇₆	-	-	493	4	$\delta(\text{C6-O3-H}) + \gamma(\text{C8-C9-N2}) + \gamma(\text{C12-C11-C16}) + \gamma(\text{C14-C15-C16}) + \gamma(\text{C13-C12-C11})$
V ₇₇	-	-	469	4	$\delta(\text{C6-O3-H}) + \gamma(\text{C3-C2-C1}) + \delta(\text{N3-C23-C15}) + \delta(\text{N2-C11-C12})$
V ₇₈	-	-	443	<1	$\gamma(\text{C5-C4-C3}) + \gamma(\text{C4-C5-C6}) + \gamma(\text{C2-C1-C7}) + \gamma(\text{C4-C5-C6})$
V ₇₉	-	412(14)	414	1	$\delta(\text{C7-C8-C9}) + \delta(\text{H-O3-C6}) + \delta(\text{C9-N2-C11})$
V ₈₀	-	-	382	<1	$\delta(\text{C8-C9-C10}) + \gamma(\text{C15-C14-C13})$
V ₈₁	-	-	375	1	$\nu(\text{C3-N1}) + \delta(\text{C5-C6-C1}) + \delta(\text{C3-C2-H})$
V ₈₂	-	-	357	1	$\delta(\text{C5-C4-C3}) + \delta(\text{C6-C1-C2}) + \delta(\text{C9-C8-C7})$
V ₈₃	-	321(13)	347	2	$\gamma(\text{C11-C12-C13}) + \gamma(\text{C16-C15-C14}) + \gamma(\text{C7-C8-C9})$
V ₈₄	-	-	317	4	$\gamma(\text{C4-C3-N1}) + \gamma(\text{C5-C6-C1})$
V ₈₅	-	275(8)	310	1	$\gamma(\text{C2-C3-C4}) + \delta(\text{F3-C10-C9-C8})$
V ₈₆	-	-	268	2	$\delta(\text{F3-C10-C9-C8}) + \gamma(\text{C7-N3-C16}) + \gamma(\text{C14-C13-C12})$
V ₈₇	-	-	253	1	$\delta(\text{C7-C8-C9}) + \delta(\text{C3-N1-O1})$
V ₈₈	-	-	210	4	$\delta(\text{C10-C9-C8}) + \gamma(\text{C12-C13-C14})$
V ₈₉	-	-	193	1	$\gamma(\text{C13-C14-C15}) + \delta(\text{N2-C9-C8})$
V ₉₀	-	-	170	<1	$\delta(\text{C10-C9-N2}) + \tau(\text{C2-C1-C7-C8})$
V ₉₁	-	-	147	3	$\gamma(\text{C3-C2-C1}) + \gamma(\text{C12-C13-C14})$
V ₉₂	-	-	128	3	$\gamma(\text{H-O3-C6}) + \gamma(\text{C1-C2-C3}) + \delta(\text{C8-C9-C10-F3})$
V ₉₃	-	-	119	3	$\gamma(\text{C5-C4-C3}) + \tau(\text{C4-C5-C6-O3})$
V ₉₄	-	-	77	1	$\tau(\text{C11-C12-C13-C14}) + \delta(\text{F2-C10-C9})$
V ₉₅	-	-	67	<1	$\tau(\text{O2-N1-C3-C4}) + \gamma(\text{C12-C13-H})$
V ₉₆	-	-	54	<1	$\gamma(\text{C16-C15-C14})$
V ₉₇	-	-	36	<1	$\tau(\text{C9-C8-C7-C1})$
V ₉₈	-	-	31	<1	$\tau(\text{CF}_3)$
V ₉₉	-	-	23	<1	$\tau(\text{C8-C7-C1-C2})$

[a] En cm⁻¹.

[b] mf. muy fuerte; f. fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol⁻¹. [d] B3LYP/6-311+G. [e] Intensidades en km mol⁻¹.

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla A1.5. Frecuencias experimentales y calculadas (cm⁻¹) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (V).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[b]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
v ₁	3287(m)	-	3607	44	v(N-H)
v ₂	3182(d)	-	3252	7	v(C9-H) + v(C8-H)
v ₃	3146(d)	-	3236	2	v(C5-H)
v ₄	-	-	3205	1	v(C9-H) + v(C8-H)
v ₅	3090(d)	3078(11)	3181	7	v(C2-H)
v ₆	1723(mf)	1720(19)	1791	340	v(C11-O3)
v ₇	1656(mf)	1660(100)	1723	421	v(C4-O2)
v ₈	1629(f)	1624(25)	1682	26	v(C5-C6)
v ₉	1599(m)	1595(13)	1660	39	v(C1-C2)
v ₁₀	1565(m)	1563(42)	1627	66	v(C1-C9) + v(C3-C7) + δ(C11-N1-H)
v ₁₁	1492(f)	1491(19)	1586	354	v(C3-C7) + δ(C11-N1-H)
v ₁₂	1452(d)	1450(11)	1519	224	δ(C2-H)
v ₁₃	1432(md)	-	1462	18	v(C2-C3) + v(C8-C9) + δ(N1-H)
v ₁₄	1399(m)	-	1407	143	δ(N1-H) + v(O1-C6) + δ(C9-H) + δ(C2-H)
v ₁₅	1364(md)	-	1364	6	v(C1-C9) + δ(C3-C7)
v ₁₆	1306(f)	1316(79)	1326	161	δ(C9-C1-C2) + δ(H-N1-C1) + δ(C5-H) + δ(C8-H) + δ(C2-H)
v ₁₇	1285(f)	1283(19)	1295	114	δ(C3-C7-C8) + δ(C2-H) + δ(C9-H) + δ(N1-H) + δ(C5-H) + δ(C8-H) + δ(C5-C6-C10)
v ₁₈	1276 ^h (md)	1271(24)	1278	15	δ(C5-H) + δ(H-N1-C11) + δ(C1-C9-H)
v ₁₉	1240(m)	1245(31)	1260	400	δ(C2-C3-C4) + δ(H-C8-C7) + v(C4-C5) + δ(C2-H) + δ(C8-H)
v ₂₀	-	-	1247	23	v(C11-C12) + v(C7-O1) + δ(H-N1-C11)
v ₂₁	1204(md)	-	1213	69	δ(H-N1-C11) + δ(C1-C2-H) + δ(C1-C9-H) + v(C3-C4) + v(C7-O1)
v ₂₂	1165(mf)	1164(7)	1181	191	v _{as} (CF ₃) + δ(C2-H) + δ(C9-H) + δ(C8-H)
v ₂₃	-	-	1167	102	δ(C8-H) + δ(C9-H)
v ₂₄	1118(f)	-	1156	324	v _{as} (CF ₂) + δ(C9-H) + δ(C8-H) + δ(C5-H)
v ₂₅	1097 ^h (d)	-	1138	292	v _{as} (CF ₃)
v ₂₆	1075(m)	1083(9)	1101	147	v _s (CF ₂) + δ(C5-H) + δ(C2-C3-C4) + δ(H-C8-C7)
v ₂₇	-	-	1095	10	δ(C5-C6-C10) + δ(C5-H) + δ(C2-C3-C4) + δ(H-C8-C7)
v ₂₈	-	1062(5)	1077	64	v _s (CF ₃) + δ(C5-C6-C10)
v ₂₉	985(f)	986(9)	991	3	γ(C9-H) + γ(C8-H)
v ₃₀	973(f)	-	975	169	v(C-Cl) + δ(C12-C11-N) + δ(C4-C5-C6)
v ₃₁	938(d)	-	938	47	δ(O1-C6-C5) + δ(N-C1-C9)
v ₃₂	-	-	921	38	δ(C1-C9-C8) + δ(C11-N-C1)
v ₃₃	-	915(16)	917	5	γ(C2-H)
v ₃₄	890(d)	-	895	47	γ(C5-H) + γ(C2-H)
v ₃₅	871(f)	873(12)	874	136	δ(C11-N1-C1) + δ(O3-C11-N)
v ₃₆	845(m)	-	850	34	γ(C9-H) + γ(C8-H)
v ₃₇	814(d)	813(7)	818	10	δ(N1-C1-C2) + δ(C11-N1-C1) + δ(C7-O1-C6) + v(C6-C10)
v ₃₈	-	-	763	<1	γ(C2-H) + γ(C4-O2) + γ(C5-H) + γ(C8-H)
v ₃₉	-	-	750	2	γ(C1-C2-C3) + γ(C9-C8-C7) + δ(C11-N1-C1) + δ(C4-C5-H)
v ₄₀	724(m)	725(38)	721	8	δ _s (CF ₃) + δ(C1-C2-C3) + δ(C9-C8-C7)
v ₄₁	696(d)	699(8)	708	33	δ(C5-C6-C10) + γ(C12-C11-N)
v ₄₂	-	-	702	19	γ(C2-H) + γ(C5-H) + γ(C9-H) + γ(C10-H)
v ₄₃	-	-	700	2	γ(C5-C6-O1) + γ(C9-H)
v ₄₄	-	-	623	11	γ(N-H) + δ(C9-C8-C7) + δ(C1-C2-C3)
v ₄₅	-	-	620	7	γ(N-H) + δ(C2-C3-C4)
v ₄₆	-	-	612	69	γ(N-H)
v ₄₇	-	-	589	6	δ(C9-C1-C2) + δ(H-N-C1) + δ(C8-C7-C3) + δ(C6-C10-F1)
v ₄₈	560(d)	-	563	21	δ(C9-H) + δ(C8-H) + δ(C2-H) + δ(C5-H)
v ₄₉	543(md)	536(26)	541	12	δ _{as} (CF ₃) + δ(C7-O1-C6) + δ(C1-C9-C8)
v ₅₀	-	-	537	<1	δ(C3-C4-C5) + δ(C7-O1-C6)
v ₅₁	-	-	518	2	δ _{as} (CF ₃)
v ₅₂	-	-	506	1	δ(F4-C12-C11)
v ₅₃	-	-	474	1	δ(C3-C4-C5) + δ(C7-O1-C6)
v ₅₄	-	-	441	1	γ(C2-H) + γ(C8-H) + γ(C9-H)
v ₅₅	-	408(13)	421	<1	δ _s (CF ₂ Cl)
v ₅₆	-	-	404	1	γ(N-H) + γ(C2-C1-N1) + γ(O1-C7-C8)
v ₅₇	-	-	388	10	δ(N1-C1-C2) + δ(C2-C3-C4) + δ(C6-C10-F1) + δ(C12-C11-N1)
v ₅₈	-	-	358	3	δ _{as} (CF ₂ Cl) + δ(C12-C11-O3)
v ₅₉	-	349(13)	348	2	δ(N1-C1-C2) + δ(C6-C10-F1)
v ₆₀	-	-	308	<1	δ _{as} (CF ₂ Cl) + δ(N1-C1-C2) + τ(C4-C5-C6-C10) + τ(F4-C12-C11-N)
v ₆₁	-	-	299	<1	τ(C2-C1-N1-C11) + τ(C4-C5-C6-C10)
v ₆₂	-	240(9)	288	8	δ(O2-C4-C3)
v ₆₃	-	-	230	1	γ(C7-O1-C6) + γ(C11-N-C1)
v ₆₄	-	214(10)	215	9	δ(C12-C11-N1) + δ(C6-C10-F1) + δ(O2-C4-C3)
v ₆₅	-	-	190	1	γ(C11-N-C1) + γ(C7-O1-C6)

ν_{66}	-	-	166	2	$\gamma(\text{O1-C6-C5-H}) + \gamma(\text{H-C9-C1-N})$
ν_{67}	-	-	160	2	$\tau(\text{Cl-C12-C11-O3}) + \gamma(\text{O1-C6-C5-H}) + \gamma(\text{C1-C2-C3-C7})$
ν_{68}	-	-	129	3	$\delta(\text{F4-C12-C11-N}) + \delta(\text{F1-C10-C6-C5})$
ν_{69}	-	-	125	3	$\gamma(\text{C12-C11-N}) + \gamma(\text{C5-C6-O1})$
ν_{70}	-	-	77	2	$\gamma(\text{C11-N-C1}) + \gamma(\text{C7-O1-C6})$
ν_{71}	-	-	69	1	$\delta(\text{F4-C12-C11}) + \delta(\text{C5-C6-C10})$
ν_{72}	-	-	42	4	$\gamma(\text{C12-C11-N}) + \gamma(\text{C5-C6-C10})$
ν_{73}	-	-	33	<1	$\tau(\text{C5-C6-C10-F1}) + \tau(\text{F4-C12-C11-N})$
ν_{74}	-	-	24	<1	$\tau(\text{C5-C6-C10-F1}) + \tau(\text{F4-C12-C11-N})$
ν_{75}	-	-	16	1	$\tau(\text{C5-C6-C10-F1}) + \tau(\text{F4-C12-C11-N})$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol^{-1} .

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla A1.6. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (VI).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
v ₁	3296(f)	-	3608	50	v(N-H)
v ₂	3126(m)	-	3252	7	v(C9-H) + v(C8-H)
v ₃	-	-	3236	2	v(C5-H)
v ₄	-	-	3205	1	v(C8-H) + v(C9-H)
v ₅	3062(d)	3080(12)	3181	7	v(C2-H)
v ₆	1724(f)	1721(32)	1791	379	v(C11-O3)
v ₇	1661(mf)	1657(100)	1724	424	v(C4-O2)
v ₈	-	-	1682	27	v(C5-C6)
v ₉	1624(d)	1625(34)	1661	36	v(C1-C2)
v ₁₀	1597(m)	1600(22)	1627	66	v(C1-C9) + v(C3-C7) + δ (C1-N-H)
v ₁₁	1493(d)	1487(26)	1588	299	v(C3-C7) + δ (C1-N-H)
v ₁₂	1453(d)	1456(25)	1519	204	δ (C2-H) + δ (C8-H) + δ (C9-H)
v ₁₃	1425(md)	-	1463	22	v(C2-C3) + v(C8-C9) + δ (N1-H)
v ₁₄	1401(f)	-	1408	133	δ (N1-H) + v(O1-C6) + δ (C9-H) + δ (C2-H)
v ₁₅	-	-	1367	4	v(C1-C9) + δ (C3-C7)
v ₁₆	-	1333(60)	1329	73	δ (C9-C1-C2) + δ (H-N1-C1) + δ (C5-H) + δ (C8-H) + δ (C2-H)
v ₁₇	1294(mf)	1288(34)	1296	188	δ (C3-C7-C8) + δ (C2-H) + δ (C9-H) + δ (N1-H) + δ (C5-H) + δ (C8-H) + δ (C5-C6-C10)
v ₁₈	1285 ^h (mf)	-	1290	35	v(C12-C11) + δ (C5-H) + δ (C1-C9-H)
v ₁₉	1256(m)	1254(66)	1268	141	δ (C5-H) + v(C6-C10) + δ (C2-C1-N)
v ₂₀	1247(m)	-	1260	324	δ (C2-C3-C4) + δ (H-C8-C7) + v(C4-C5) + δ (C2-H) + δ (C8-H)
v ₂₁	1212(mf)	-	1215	91	δ (C11-N-H) + δ (H-C2-C1) + δ (C1-C9-H) + v(C3-C4) + v(C7-O1)
v ₂₂	-	-	1182	167	v _{as} (CF ₃) + δ (C2-H) + δ (C9-H) + δ (C8-H)
v ₂₃	1167(mf)	1164(26)	1173	323	v _{as} (CF ₃) alifático
v ₂₄	-	-	1168	90	δ (C8-H) + δ (C9-H)
v ₂₅	1158(mf)	1156(27)	1158	428	v _{as} (CF ₃) alifático + δ (C9-H) + δ (C8-H) + δ (C5-H) + δ (C12-C11-N)
v ₂₆	1138(mf)	1134(36)	1138	288	v _{as} (CF ₃)
v ₂₇	-	-	1133	218	v _s (CF ₃) alifático
v ₂₈	-	1083(24)	1095	<1	δ (C5-C6-C10) + δ (C5-H) + δ (C2-C3-C4) + δ (H-C8-C7)
v ₂₉	1074(f)	1072(24)	1077	57	v _s (CF ₃) + δ (C5-C6-O1)
v ₃₀	-	-	991	<1	δ (C5-C6-O1)
v ₃₁	936(f)	929(28)	939	31	δ (C5-C6-O1) + δ (N-C1-C9)
v ₃₂	927(d)	-	933	29	δ (C1-C9-C8) + δ (C7-O1-C6) + δ (C11-N1-C1)
v ₃₃	910(d)	904(30)	918	12	γ (C2-H)
v ₃₄	896(d)	896(43)	903	58	δ (C11-N1-C1) + δ (C4-C5-C6)
v ₃₅	882(md)	-	895	47	γ (C5-H) + γ (C2-H)
v ₃₆	851(m)	-	851	35	γ (C9-H) + γ (C8-H)
v ₃₇	813(d)	-	820	13	δ (N-C1-C2) + δ (C11-N-C1) + δ (C11-N1-C1) + δ (C7-O1-C6) + v(C6-C10)
v ₃₈	764(md)	-	764	<1	γ (C2-H) + γ (C4-O2) + γ (C5-H) + γ (C8-H)
v ₃₉	-	-	761	3	δ (C9-C8-C7) + δ (C1-C2-C3) + δ (C3-C4-C5)
v ₄₀	-	-	758	5	γ (C12-C11-N) + δ (C3-C4-C5)
v ₄₁	-	-	721	5	δ_s (CF ₃) + δ (C1-C2-C3) + δ (C9-C8-C7)
v ₄₂	-	-	710	29	δ_s (CF ₃) alifático + δ (C1-C2-C3) + δ (C9-C8-C7)
v ₄₃	-	-	702	1	γ (C2-H) + γ (C5-H) + γ (C9-H) + γ (C8-H)
v ₄₄	-	-	700	<1	γ (C5-C6-O1) + γ (C9-H)
v ₄₅	-	-	623	63	γ (N-H)
v ₄₆	621(md)	-	622	18	δ (C2-C3-C4) + δ (C9-C8-C7)
v ₄₇	604(md)	-	600	2	δ_{as} (CF ₃) alifático + δ (C9-C8-C7) + δ (C1-C2-C3)
v ₄₈	565(d)	-	565	11	δ (C9-H) + δ (C8-H) + δ (C2-H) + δ (C5-H)
v ₄₉	-	-	552	<1	δ_{as} (CF ₃) + δ (C7-O1-C6) + δ (C1-C9-C8)
v ₅₀	534(d)	539(65)	541	9	δ (C3-C7-O1) + δ (C4-C5-C6)
v ₅₁	-	-	533	7	δ (C3-C4-C5) + δ (C7-O1-C6)
v ₅₂	517(md)	-	519	<1	δ_{as} (CF ₃)
v ₅₃	-	507(31)	510	9	δ_{as} (CF ₃) alifático
v ₅₄	490(md)	490(34)	490	7	δ (C3-C4-C5) + δ (C7-O1-C6)
v ₅₅	-	-	440	1	γ (C2-H) + γ (C8-H) + γ (C9-H)
v ₅₆	-	431(30)	431	1	δ (C12-C11-N)
v ₅₇	-	-	406	1	γ (N-H) + δ (C12-C11-N) + γ (O1-C7-C8)
v ₅₈	-	410(35)	383	13	δ (N-C2-C1) + δ (C2-C2-C4) + δ (C6-C10-F1) + δ (C12-C11-N)
v ₅₉	-	326(35)	349	1	v(C10-C6) + δ (N-C1-C2) + δ (C6-C10-F1)
v ₆₀	-	-	313	1	v(C12-C11) + δ (C12-C11-O3)
v ₆₁	-	-	308	<1	τ (C4-C5-C6-C10) + τ (F4-C12-C11-N)
v ₆₂	-	-	288	8	δ (O2-C4-C3) + δ (F1-C10-C6) + δ (C12-C11-N)
v ₆₃	-	-	267	4	γ (F4-C12-F6) + γ (F1-C10-F3)
v ₆₄	-	184(68)	216	9	δ (C12-C11-N) + δ (C6-C10-F1) + δ (O2-C4-C3)

ν_{85}	-	-	189	<1	$\gamma(\text{C11-N-C1}) + \gamma(\text{C7-O1-C6})$
ν_{86}	-	158(64)	188	1	$\delta(\text{C11-N-C1}) + \delta(\text{C6-C10-F1})$
ν_{87}	-	-	163	3	$\gamma(\text{O1-C6-C5-H}) + \gamma(\text{C1-C2-C3-C7})$
ν_{88}	-	-	129	1	$\delta(\text{F4-C12-C11-N}) + \delta(\text{F1-C10-C6-C5})$
ν_{89}	-	-	128	5	$\gamma(\text{C3-C4-C5}) + \delta(\text{C9-C8-C7})$
ν_{70}	-	-	78	1	$\gamma(\text{C11-N-C1}) + \gamma(\text{C7-O1-C6})$
ν_{71}	-	-	71	1	$\delta(\text{F4-C12-C11}) + \delta(\text{C5-C6-C10})$
ν_{72}	-	-	36	3	$\gamma(\text{C12-C11-N}) + \gamma(\text{C5-C6-C10})$
ν_{73}	-	-	30	1	$\tau(\text{C5-C6-C10-F1}) + \tau(\text{F4-C12-C11-N})$
ν_{74}	-	-	24	1	$\tau(\text{C5-C6-C10-F1}) + \tau(\text{F4-C12-C11-N})$
ν_{75}	-	-	19	<1	$\tau(\text{C5-C6-C10-F1}) + \tau(\text{F4-C12-C11-N})$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol^{-1} .

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla A1.7. Frecuencias Experimentales y Calculadas (cm⁻¹) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (VII).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
v ₁	3340(f)	-	3622	17	v(N-H)
v ₂	3240(md)	-	3253	10	v(C9-H) + v(C8-H)
v ₃	3110(md)	3107(7)	3235	1	v(C5-H)
v ₄	-	-	3201	2	v(C8-H) + v(C9-H)
v ₅	-	3072(14)	3176	8	v(C2-H)
v ₆	-	-	3122	10	v _{as} (CH ₃)
v ₇	3051(md)	-	3119	11	v _{as} (CH ₃)
v ₈	2927(md)	2933(17)	3049	9	v _s (CH ₃)
v ₉	1687(f)	1687(53)	1760	219	v(C11-O3)
v ₁₀	1656(mf)	1651(100)	1718	450	v(C4-O2)
v ₁₁	-	1625(63)	1680	21	v(C5-C6)
v ₁₂	1593(m)	1593(46)	1656	40	v(C1-C2) + v(C8-C9)
v ₁₃	-	-	1622	23	v(C1-C9) + v(C3-C7) + δ(C1-N-H)
v ₁₄	1553(f)	1555(46)	1569	485	v(C3-C7) + δ(C1-N-H)
v ₁₅	1496(m)	1487(37)	1518	250	δ(C2-H) + δ(C8-H) + δ(C9-H)
v ₁₆	-	-	1506	10	δ _{as} (CH ₃)
v ₁₇	-	-	1488	9	δ _{as} (CH ₃)
v ₁₈	-	-	1455	10	δ(N1-H) + v(C2-C3) + v(C8-C9)
v ₁₉	-	-	1415	40	δ _s (CH ₃)
v ₂₀	1393(f)	-	1405	146	v(O1-C6) + δ(C5-H) + δ(C9-H)
v ₂₁	1341(d)	1343(45)	1361	20	v(C1-C9) + δ(C3-C7)
v ₂₂	1315(f)	1310(70)	1322	218	δ(C9-C1-C2) + δ(H-N1-C1) + δ(C5-H) + δ(C8-H) + δ(C2-H)
v ₂₃	1283(f)	1288(45)	1296	110	δ(C3-C7-C8) + δ(C2-H) + δ(C9-H) + δ(N1-H) + δ(C5-H) + δ(C8-H) + δ(C5-C6-C10)
v ₂₄	-	1267(71)	1275	65	v(C12-C11) + δ(C5-H) + δ(C1-C9-H)
v ₂₅	1255(f)	1257(58)	1261	317	δ(C2-C3-C4) + δ(H-C8-C7) + v(C4-C5) + δ(C2-H) + δ(C8-H)
v ₂₆	1237(m)	1230(45)	1236	240	δ(C11-N-H) + δ(C9-C1-C2)
v ₂₇	1201(m)	-	1210	36	δ(C11-N-H) + δ(H-C2-C1) + δ(C1-C9-H) + v(C3-C4) + v(C7-O1)
v ₂₈	1155(mf)	-	1179	225	v _{as} (CF ₃) + δ(C2-H) + δ(C9-H) + δ(C8-H)
v ₂₉	-	1146(57)	1162	101	δ(C8-H) + δ(C9-H)
v ₃₀	1136(mf)	-	1136	293	v _{as} (CF ₃)
v ₃₁	-	-	1095	10	δ(C5-C6-C10) + δ(C5-H) + δ(C2-C3-C4) + δ(H-C8-C7)
v ₃₂	1076(f)	1079(12)	1080	84	v _s (CF ₃) + δ(C5-C6-O1)
v ₃₃	-	-	1059	7	δ _{wag} (CH ₃)
v ₃₄	1022(d)	1016(38)	1022	28	δ _{twi} (CH ₃)
v ₃₅	-	-	997	1	γ(C8-H) + γ(C9-H)
v ₃₆	-	-	988	4	δ(C12-C11-N) + v(C12-C11) + v(C1-C2)
v ₃₇	933(f)	934(40)	937	61	δ(O1-C6-C5) + δ(N-C1-C9)
v ₃₈	903(md)	901(60)	913	14	γ(C2-H)
v ₃₉	-	-	909	6	δ(C11-N-C1) + δ(C1-C9-C8)
v ₄₀	871(m)	-	892	49	γ(C5-H)
v ₄₁	852(d)	-	853	35	γ(C9-H) + γ(C8-H)
v ₄₂	808(d)	-	817	15	δ(N-C1-C2) + δ(C11-N-C1) + δ(C7-O1-C6) + v(C6-C10)
v ₄₃	767(md)	765(46)	771	3	δ(C9-C8-C7) + δ(C1-C2-C3) + δ(C3-C4-C5)
v ₄₄	763(md)	-	762	1	γ(C12-C11-N) + γ(C3-C4-C5) + γ(C1-C2-C3) + γ(C2-C3-C4)
v ₄₅	723(md)	725(84)	720	11	δ _s (CF ₃) + δ(C1-C2-C3) + δ(C9-C8-C7)
v ₄₆	-	-	706	1	γ(C1-C2-C3) + γ(C9-C8-C7)
v ₄₇	-	-	700	<1	γ(C5-C6-O1)
v ₄₈	648(md)	650(55)	650	6	δ(C1-C2-C3) + δ(C9-C8-C7)
v ₄₉	-	-	630	7	δ _{as} (CH ₃) + γ(N-H)
v ₅₀	620(d)	621(49)	622	16	δ(C2-C3-C4) + δ(C9-C8-C7)
v ₅₁	-	-	572	5	γ(C2-H) + γ(C9-H) + γ(C8-H)
v ₅₂	556(d)	539(55)	558	1	δ(C1-C2-C3) + δ(C3-C4-C5) + δ(C12-C11-N)
v ₅₃	-	-	549	61	γ(C9-H) + γ(C8-H)
v ₅₄	-	-	536	10	δ _{as} (CF ₃) + δ(C3-C4-C5) + δ(C7-O1-C6)
v ₅₅	-	523(54)	525	5	δ(C4-C5-C6) + δ(C3-C8-O1) + δ(C12-C11-O3)
v ₅₆	-	-	519	3	δ _{as} (CF ₃)
v ₅₇	494(md)	-	494	7	δ(C3-C7-O1) + δ(C4-C5-C6)
v ₅₈	-	-	442	1	γ(C2-H) + γ(C8-H) + γ(C9-H)
v ₅₉	-	-	401	1	γ(N-H) + γ(C2-C1-N1) + γ(O1-C7-C8)
v ₆₀	-	-	387	12	δ(N-C1-C2) + δ(C2-C3-C4) + δ(C6-C10-F1) + δ(O3-C11-N1)
v ₆₁	-	-	372	2	δ(C12-C11-N) + δ(C6-C10-F1)
v ₆₂	-	-	326	<1	δ(C12-C11-N) + δ(C6-C10-F1)
v ₆₃	-	-	298	<1	γ(C4-C5-C6) + γ(C1-C2-C3) + γ(C11-N-C1)
v ₆₄	-	213(62)	261	1	δ(C12-C11-N) + δ(F1-C10-C6)

ν_{85}	-	150(79)	217	<1	$\delta(\text{C11-N-C1}) + \delta(\text{C6-C10-F1}) + \delta(\text{O2-C4-C3})$
ν_{86}	-	-	201	1	$\gamma(\text{C11-N-C1}) + \gamma(\text{C7-O1-C6})$
ν_{87}	-	-	163	2	$\gamma(\text{C4-C5-C6}) + \gamma(\text{C1-C9-C8})$
ν_{88}	-	-	162	11	$\delta(\text{O1-C6-C10}) + \delta(\text{C12-C11-N})$
ν_{89}	-	-	132	2	$\gamma(\text{C3-C4-C5}) + \gamma(\text{C12-N-C1}) + \gamma(\text{C9-C8-C7})$
ν_{70}	-	-	96	1	$\delta(\text{C6-C10-F1}) + \delta(\text{C12-C11-N})$
ν_{71}	-	-	91	1	$\tau(\text{CH}_3)$
ν_{72}	-	-	45	12	$\tau(\text{H-C12-C11-N})$
ν_{73}	-	-	38	1	$\tau(\text{CF}_3) + \tau(\text{CH}_3)$
ν_{74}	-	-	31	1	$\tau(\text{CF}_3)$
ν_{75}	-	-	14	<1	$\tau(\text{CH}_3)$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol^{-1} .

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla A1.8. Frecuencias experimentales y calculadas (cm⁻¹) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (VIII).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
v ₁	3314(mf)	-	3625	28	v(N-H)
v ₂	3143(d)	-	3240	16	v(C9-H) + v(C8-H)
v ₃	3105(d)	-	3234	1	v(C5-H)
v ₄	-	-	3199	2	v(C9-H) + v(C8-H)
v ₅	3083(d)	3080(12)	3176	8	v(C2-H)
v ₆	3043(d)	3028(12)	3133	11	v _{as} (C13-H ₂)
v ₇	2923(d)	2907(16)	3082	49	v _{as} (C13-H ₂) + v _{as} (C12-H ₂)
v ₈	2896(d)	-	3066	11	v _{as} (C13-H ₂) + v _{as} (C12-H ₂)
v ₉	2862(d)	-	3013	56	v _{as} (C12-H ₂)
v ₁₀	1659(m)	1675(100)	1718	306	v(C4-O2)
v ₁₁	1630(mf)	1635(36)	1694	449	v(C11-N2)
v ₁₂	-	-	1679	18	v(C5-C6)
v ₁₃	1594(m)	1584(39)	1655	141	v(C1-C2)
v ₁₄	-	-	1625	19	v(C1-C9) + v(C3-C7) + δ(C11-N1-H)
v ₁₅	1564(f)	1563(39)	1581	530	v(C3-C7) + δ(C11-N1-H)
v ₁₆	1493(f)	1494(42)	1518	262	δ(C2-H) + δ(C9-H) + δ(C8-H) + δ(C12-H ₂)
v ₁₇	-	-	1513	30	δ(C12-H ₂) + δ(C13-H ₂)
v ₁₈	-	-	1496	6	δ(C13-H ₂) + δ(C12-H ₂)
v ₁₉	-	-	1461	16	δ(N1-H) + v(C2-C3) + v(C8-C9)
v ₂₀	1396(m)	1404(37)	1408	142	v(O1-C6) + δ(C9-H) + δ(C2-H)
v ₂₁	1365(d)	-	1363	51	v(C1-C9) + δ(C3-C7) + δ _{wag} (C12-H ₂)
v ₂₂	-	-	1353	30	δ _{wag} (C12-H ₂)
v ₂₃	1324(f)	-	1331	212	δ(C9-C1-C2) + δ(H-N1-C1) + δ(C5-H) + δ(C8-H) + δ(C2-H)
v ₂₄	-	-	1307	34	δ _{wag} (C12-H ₂) + δ _{twi} (C13-H ₂)
v ₂₅	1281(f)	-	1298	108	δ(C3-C7-C8) + δ(C2-H) + δ(C9-H) + δ(C5-H) + δ(C8-H) + δ(C5-C6-C10)
v ₂₆	-	-	1278	103	δ(C5-H) + δ(H-N1-C11) + δ(C1-C9-H) + δ _{wag} (C13-H ₂)
v ₂₇	1253(mf)	1258(61)	1259	385	δ(C2-C3-C4) + δ(H-C8-C7) + v(C4-C5) + δ(C2-H) + δ(C8-H)
v ₂₈	1230(d)	1225(32)	1242	26	δ _{wag} (C13-H ₂) + δ _{twi} (C12-H ₂)
v ₂₉	1217(m)	-	1217	43	δ _{wag} (C13-H ₂) + δ _{twi} (C12-H ₂) + δ(H-N1-C11) + δ(C1-C2-H) + δ(C1-C9-H) + v(C3-C4) + v(C7-O1)
v ₃₀	-	-	1195	54	δ _{twi} (C13-H ₂) + δ _{twi} (C12-H ₂) + δ(N2-C11-N1) + δ(C2-H) + δ(C5-H)
v ₃₁	1171(m)	-	1178	213	v _{as} (CF ₃) + δ(C2-H) + δ(C9-H) + δ(C8-H)
v ₃₂	-	-	1168	24	δ _{twi} (C13-H ₂) + δ(C11-N1-H) + δ(C8-H)
v ₃₃	-	1157(32)	1164	128	δ(C9-H) + δ(C8-H) + δ(C5-H)
v ₃₄	1137(mf)	-	1134	292	v _{as} (CF ₃)
v ₃₅	1110(m)	-	1093	16	δ(C7-C3-C2) + δ(C2-H) + δ(C9-H) + δ(C3-C7-C8)
v ₃₆	1069(f)	1075(24)	1081	73	v _s (CF ₃) + δ(C5-C6-C10) + δ(C5-H) + δ(C2-C3-C4) + δ(H-C8-C7)
v ₃₇	1028(f)	-	1049	150	δ(C11-N2-C12) + δ _{twi} (C13-H ₂) + δ(N2-C11-N1)
v ₃₈	1006(d)	-	1033	41	δ(C13-C12-N2)
v ₃₉	-	-	995	<1	γ(C9-H) + γ(C8-H)
v ₄₀	-	-	941	9	v(C13-C12)
v ₄₁	927(f)	924(32)	937	53	δ(O1-C6-C5) + δ(C12-N2-C11)
v ₄₂	-	-	932	16	δ(C1-C9-C8) + v(C12-C13) + δ(C11-N1-C1)
v ₄₃	-	-	907	8	γ(C2-H)
v ₄₄	892(d)	-	891	51	γ(C2-H) + γ(C5-H)
v ₄₅	-	-	886	5	δ(S-C13-C12)
v ₄₆	842(m)	-	851	33	γ(C9-H) + γ(C8-H)
v ₄₇	820(d)	-	830	<1	δ(N1-C1-C2) + δ(C11-N1-C1) + δ(S-C13-C12) + δ(C7-O1-C6) + v(C6-C10)
v ₄₈	792(md)	798(26)	803	14	δ(C11-N1-C1) + δ(C3-C2-C1) + δ(C6-O1-C7) + δ(C11-N1-C1)
v ₄₉	-	-	761	1	γ(C2-H) + γ(C4-O2) + γ(C5-H) + γ(C8-H)
v ₅₀	731(d)	-	739	4	v(S-C11) + γ(C1-C2-C3) + γ(C9-C8-C7) + δ(N2-C11-N1) + δ(C4-C5-H)
v ₅₁	721(m)	726(59)	720	13	δ _s (CF ₃) + δ(C1-C2-C3) + δ(C9-C8-C7)
v ₅₂	697(d)	701(27)	704	5	v(S-C13) + δ(S-C13-C12)
v ₅₃	-	-	702	1	γ(C2-H) + γ(C5-H) + γ(C9-H)
v ₅₄	672(d)	-	699	<1	γ(C5-C6-O1) + γ(C9-H)
v ₅₅	619(d)	-	634	11	δ(C12-N2-C11) + δ(S-C13-C12) + δ(C1-C2-C3) + δ(C9-C8-C7)
v ₅₆	-	622(21)	622	17	δ(C9-C8-C7) + δ(C1-C2-C3)
v ₅₇	-	-	601	1	δ(S-C11-N1)
v ₅₈	-	-	579	3	δ _{as} (CF ₃) + δ(C1-C2-C3) + δ(C9-C8-C7) + v(S-C11)
v ₅₉	551(d)	-	561	6	δ(C9-H) + δ(C8-H) + δ(C2-H) + δ(C5-H)
v ₆₀	537(d)	540(37)	544	5	δ(C13-S-C11) + δ(C4-C5-C6)
v ₆₁	-	-	537	5	δ(C3-C4-C5) + δ(C7-O1-C6)
v ₆₂	-	-	519	<1	δ _{as} (CF ₃)
v ₆₃	-	-	510	5	δ(S-C13-C12)
v ₆₄	-	-	492	7	δ(C3-C4-C5) + δ(C7-O1-C6)

ν_{65}	-	445(27)	456	66	$\gamma(\text{N-H})$
ν_{66}	-	409(28)	437	6	$\gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{C8-H})$
ν_{67}	-	392(28)	397	3	$\gamma(\text{C2-C1-N1}) + \gamma(\text{O1-C7-C8})$
ν_{68}	-	358(28)	373	8	$\delta(\text{N1-C1-C2}) + \delta(\text{C2-C3-C4}) + \delta(\text{C6-C10-F1}) + \delta(\text{S-C11-N1})$
ν_{69}	-	301(25)	346	1	$\delta(\text{N1-C1-C2}) + \delta(\text{C6-C10-F1})$
ν_{70}	-	-	300	4	$\delta(\text{N1-C1-C2}) + \tau(\text{C4-C5-C6-C10}) + \tau(\text{C13-C12-N2-C11})$
ν_{71}	-	-	296	3	$\tau(\text{C2-C1-N1-C11}) + \tau(\text{C4-C5-C6-C10})$
ν_{72}	-	220(31)	263	3	$\tau(\text{C13-C12-N2-C11})$
ν_{73}	-	191(40)	230	5	$\delta(\text{S-C11-N1}) + \delta(\text{C6-C10-F1}) + \delta(\text{C2-C3-C4})$
ν_{74}	-	-	188	2	$\tau(\text{C13-C12-N2-C11}) + \gamma(\text{O1-C6-C5-H})$
ν_{75}	-	168(39)	181	1	$\delta(\text{C11-N1-C1}) + \delta(\text{C2-C3-C4})$
ν_{76}	-	-	165	2	$\tau(\text{S-C13-C12-N2}) + \gamma(\text{O1-C6-C5-H}) + \gamma(\text{C1-C2-C3-C7})$
ν_{77}	-	-	149	3	$\tau(\text{S-C13-C2-N2})$
ν_{78}	-	141(47)	142	3	$\delta(\text{C5-C6-C10-F1}) + \tau(\text{C12-C13-S-C11})$
ν_{79}	-	104(77)	127	1	$\gamma(\text{S-C13-C12}) + \gamma(\text{C5-C6-O1})$
ν_{80}	-	-	74	<1	$\delta(\text{C11-N1-C1}) + \delta(\text{C5-C6-C10})$
ν_{81}	-	-	68	1	$\gamma(\text{S-C13-C12}) + \gamma(\text{C5-C6-C10})$
ν_{82}	-	-	37	1	$\tau(\text{C13-C12-N2-C11}) + \tau(\text{C5-C6-C10-F1})$
ν_{83}	-	-	29	<1	$\tau(\text{C13-C12-N2-C11}) + \tau(\text{C5-C6-C10-F1})$
ν_{84}	-	-	23	<1	$\tau(\text{C13-C12-N2-C11}) + \tau(\text{C5-C6-C10-F1})$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol^{-1} .

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla A1.9. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (IX).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
v ₁	3251(d)	3263(1)	3605	90	v(N22-H)
v ₂	3123(d)	3117(3)	3487	191	v(N21-H)
v ₃	2984(d)	3076(5)	3251	7	v(C27-H) + v(C28-H)
v ₄	-	-	3236	2	v(C22-H)
v ₅	-	-	3203	1	v(C28-H) + v(C27-H)
v ₆	-	-	3183	6	v(C25-H)
v ₇	1741(f)	1738(6)	1798	613	v(C211-O23)
v ₈	1710(mf)	1716(9)	1781	24	v(C212-O24)
v ₉	1669(mf)	1669(90)	1723	413	v(C23-O22)
v ₁₀	-	-	1682	20	v(C22-C21)
v ₁₁	1630(m)	1625(40)	1661	149	v(C25-C24) + v(C27-C28)
v ₁₂	1592(m)	1587(19)	1640	274	δ (N21-H) + δ (C25-H)
v ₁₃	1552(mf)	1558(45)	1602	293	v(C26-C27) + v(C24-C29) + v(N1-H)
v ₁₄	-	-	1528	111	δ (N22-H)
v ₁₅	1489(f)	1487(12)	1518	405	δ (C28-H) + δ (C29-H) + δ (C25-H) + δ (N22-H)
v ₁₆	-	1466(19)	1466	31	v(C24-C25) + v(C27-C28) + v(C23-C24)
v ₁₇	1396(m)	1393(12)	1408	127	v(O21-C21) + δ (C22-H)
v ₁₈	-	1333(38)	1361	9	v(C24-C29) + v(C26-C27)
v ₁₉	1301(mf)	1299(36)	1325	169	δ (C27-H) + δ (C28-H) + δ (C22-H) + δ (C25-H) + v(N21-C26)
v ₂₀	1281(mf)	1277(29)	1297	151	δ (C27-H) + δ (C28-H) + δ (C22-H) + δ (C25-H)
v ₂₁	-	-	1277	60	v(C29-O21) + v(N21-C26) + δ (C22-H) + v(C27-C28)
v ₂₂	-	-	1270	59	δ (N22-H) + v(C213-C212)
v ₂₃	1254(f)	1254(100)	1258	336	δ (C25-H) + δ (C28-H) + v(C21-C210) + v(C213-C212)
v ₂₄	1226(f)	1220(11)	1223	277	v(N22-C211) + δ (H-N21-C211) + v(C29-O21)
v ₂₅	1211(mf)	1203(8)	1210	243	δ (C25-H) + v(N22-C26) + δ (C27-C26-C25) + δ (C24-C29-C28) + v(N22-C211)
v ₂₆	1154(mf)	-	1180	220	v _{as} (CF ₃)
v ₂₇	1139(mf)	1143(20)	1169	106	v _{as} (CF ₂)
v ₂₈	1074(f)	1083(5)	1165	251	δ (C27-H) + δ (C28-H)
v ₂₉	1052(m)	-	1136	293	v _{as} (CF ₃)
v ₃₀	-	-	1109	208	v _{as} (CF ₂)
v ₃₁	-	-	1096	3	δ (C22-H) + δ (C25-H) + δ (C25-C24-C29)
v ₃₂	1023(d)	-	1081	75	v _s (CF ₃) + δ (O21-C21-C22) + δ (C25-H) + δ (C28-H)
v ₃₃	990(m)	-	1014	54	v(N22-C211) + δ (O23-C211-N21) + δ (N21-C26-C25)
v ₃₄	-	-	988	<1	γ (C27-H) + γ (C28-H) + γ (C25-H)
v ₃₅	930(m)	911(6)	981	153	v(C-Cl) + δ (O24-C212-N22) + δ (N21-C26-C25)
v ₃₆	905(d)	-	938	71	δ (O21-C21-C22)
v ₃₇	-	-	923	15	γ (C25-H)
v ₃₈	-	-	918	19	δ (C26-C27-C28) + δ (C23-C22-C21) + δ (C211-N21-C26) + v(C-Cl)
v ₃₉	885(d)	-	894	45	γ (C22-H) + δ (C25-H)
v ₄₀	874(m)	873(3)	879	64	δ (O24-C212-N22) + δ (C25-C26-C27) + v(C29-O21) + δ (C212-N22-C211)
v ₄₁	833(d)	-	848	34	γ (C27-H) + γ (C28-H)
v ₄₂	809(d)	-	820	33	δ (N22-C212-O24) + v(C213-Cl) + δ (C211-N21-C26) + δ (C29-O21-C21) + δ (C26-C25-C24)
v ₄₃	-	-	788	3	δ (C213-C212-N22) + δ (C212-N22-C211) + δ (C211-N21-C26) + δ (C24-C23-C22) + δ (C26-C25-C24) + δ (C27-C28-C29)
v ₄₄	757(d)	-	767	12	γ (N21-H) + γ (C25-H) + γ (C22-H) + γ (C25-C24-C23) + γ (C28-C29-O21)
v ₄₅	-	-	755	4	γ (C212-N22-C211) + γ (N22-C211-N21) + γ (C211-N21-C26) + γ (C22-H) + γ (C28-H) + γ (C25-H)
v ₄₆	-	-	747	103	γ (C212-N22-N21)
v ₄₇	722(d)	726(31)	721	13	δ_s (CF ₃) + δ (C26-C25-C24) + δ (C29-C28-C27) + γ (N21-H)
v ₄₈	698(d)	688(3)	709	9	γ (N21-H) + γ (O24-C212-N22)
v ₄₉	-	-	706	4	γ (N21-H) + γ (C25-C26-C27) + γ (N27-H) + γ (C28-H) + γ (C22-H) + δ (C24-C23-C22) + γ (C28-C29-O21)
v ₅₀	-	-	700	<1	γ (C22-C21-C210) + γ (N21-H)
v ₅₁	668(d)	663(5)	673	16	δ (C27-C28-C29) + δ (C26-C25-C24) + δ (C212-N22-C211)
v ₅₂	618(d)	619(5)	647	53	γ (N22-H) + γ (N21-H)
v ₅₃	-	-	623	17	δ (C26-C27-C28) + δ (C25-C24-C27)
v ₅₄	570(md)	-	616	38	γ (N22-H) + γ (O24-C212-N22)
v ₅₅	-	-	572	6	δ_s (CF ₃) + δ (C26-C25-C24) + δ (C27-C28-C29)
v ₅₆	553(md)	-	565	8	γ (C27-H) + γ (C28-H) + γ (C25-H) + γ (C24-C23-C22) + γ (C28-C29-O21)
v ₅₇	535(md)	532(14)	540	12	δ_{as} (CF ₃) + δ (C23-C22-C21) + δ (C24-C29-O21) + δ (C24-C29-C28)
v ₅₈	-	-	535	1	δ (C24-C23-C22) + δ (C29-O21-C21)
v ₅₉	-	-	518	1	δ_{as} (CF ₃)

V ₆₀	-	-	501	2	$\delta(\text{C24-C23-C22}) + \delta(\text{C29-O21-C21})$
V ₆₁	435(md)	436(4)	468	10	$\delta_s(\text{CF}_2) + \delta(\text{N22-C211-O23})$
V ₆₂	425(md)	-	441	1	$\gamma(\text{C25-H}) + \gamma(\text{C28-H}) + \delta(\text{C25-C24-C23})$
V ₆₃	-	-	425	2	$\delta(\text{Cl-C})$
V ₆₄	-	-	414	8	$\delta(\text{N22-C211-N21})$
V ₆₅	-	402(4)	403	<1	$\gamma(\text{C26-C27-C28}) + \gamma(\text{C27-C28-C29}) + \gamma(\text{C29-O21-C21})$
V ₆₆	-	-	388	14	$\delta(\text{O23-C211-N21}) + \delta(\text{C25-C24-C23}) + \delta(\text{N21-C26-C25})$
V ₆₇	-	347(3)	367	5	$\delta_{as}(\text{CF}_2) + \delta(\text{C213-C212-O24})$
V ₆₈	-	-	341	4	$\delta(\text{C21-CF}_3)$
V ₆₉	-	-	308	5	$\delta_{as}(\text{CF}_2) + \delta(\text{C21-CF}_2\text{Cl})$
V ₇₀	-	-	300	<1	$\tau(\text{F22-C210-C21-C22})$
V ₇₁	-	251(1)	283	9	$\delta(\text{C22-C21-C210}) + \delta(\text{C24-C23-O22}) + \delta(\text{C211-N21-C26})$
V ₇₂	-	-	234	2	$\delta(\text{C24-C23-O22}) + \tau(\text{Cl-C213-C212-N22})$
V ₇₃	-	-	229	1	$\gamma(\text{C24-C23-C22}) + \gamma(\text{C29-O21-C21}) + \gamma(\text{C212-N22-C211})$
V ₇₄	-	-	195	6	$\gamma(\text{C24-C23-C22}) + \gamma(\text{C29-O21-C21}) + \gamma(\text{C212-N22-C211})$
V ₇₅	-	-	182	11	$\delta(\text{C-CF}_3) + \delta(\text{N21-C26-C25}) + \delta(\text{C212-NH-C211})$
V ₇₆	-	-	163	2	$\gamma(\text{C23-C22-C21}) + \gamma(\text{C25-C24-C29}) + \gamma(\text{C26-C27-C28})$
V ₇₇	-	146(16)	154	1	$\delta(\text{C-CF}_2\text{Cl})$
V ₇₈	-	-	134	<1	$\gamma(\text{C23-O22}) + \gamma(\text{N22-H}) + \gamma(\text{C25-H}) + \gamma(\text{C28-H})$
V ₇₉	-	117(38)	125	12	$\gamma(\text{C23-O22}) + \gamma(\text{N22-H}) + \gamma(\text{C211-O23})$
V ₈₀	-	-	109	1	$\delta(\text{C-CF}_3) + \delta(\text{N22-C211-N21})$
V ₈₁	-	-	89	1	$\gamma(\text{C211-N21-C26}) + \gamma(\text{C213-C212-N22}) + \gamma(\text{C29-O21-C21})$
V ₈₂	-	-	48	<1	$\delta(\text{C213-C212-N22})$
V ₈₃	-	-	45	<1	$\tau(\text{CF}_3) + \tau(\text{C211-N21-C26-C27})$
V ₈₄	-	-	36	1	$\tau(\text{CF}_3) + \tau(\text{C211-N21-C26-C27}) + \tau(\text{CF}_2\text{Cl})$
V ₈₅	-	-	32	<1	$\tau(\text{CF}_3) + \tau(\text{CF}_2\text{Cl})$
V ₈₆	-	-	20	<1	$\tau(\text{CF}_2\text{Cl})$
V ₈₇	-	-	16	<1	$\tau(\text{CF}_3) + \tau(\text{CF}_2\text{Cl})$

[a] En cm⁻¹.

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol⁻¹.

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol⁻¹.

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla A1.10. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (X).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
v ₁	3256(m)	3259(5)	3606	100	v(N2-H)
v ₂	3110(m)	3114(5)	3486	181	v(N1-H)
v ₃	2998(m)	3082(5)	3250	7	v(C7-H) + v(C8-H)
v ₄	-	-	3236	2	v(C2-H)
v ₅	-	-	3203	1	v(C8-H)
v ₆	2855(d)	-	3183	6	v(C5-H)
v ₇	1755(f)	1762(9)	1800	622	v(C11-O3)
v ₈	1716(mf)	1717(9)	1782	30	v(C12-O4)
v ₉	1672(mf)	1675(100)	1724	411	v(C3-O2)
v ₁₀	1626(m)	1624(34)	1682	19	v(C2-C1)
v ₁₁	1593(m)	1587(21)	1662	146	v(C5-C4) + v(C7-C8)
v ₁₂	1559(mf)	1560(49)	1641	256	δ (N1-H) + v(C5-H)
v ₁₃	1490(f)	1491(11)	1602	266	v(C6-C7) + v(C4-C9) + δ (N1-H)
v ₁₄	1449(d)	1446(16)	1534	131	δ (N2-H)
v ₁₅	1399(f)	1397(11)	1519	308	δ (C8-H) + δ (C7-H) + δ (C5-H)
v ₁₆	1333(d)	1331(18)	1466	31	v(C5-C4) + v(C7-C8) + v(C2-C3)
v ₁₇	-	-	1408	120	v(O1-C10) + δ (C5-H)
v ₁₈	-	-	1361	7	v(C6-C7) + v(C4-C9)
v ₁₉	1304(mf)	1303(32)	1324	154	δ (C5-H) + δ (C7-H) + δ (C8-H) + δ (C2-H) + v(N1-C6)
v ₂₀	-	-	1306	15	v(C13-C12) + δ (N2-H)
v ₂₁	1284(mf)	1279(35)	1296	171	δ (C7-H) + δ (C8-H) + δ (C2-H) + δ (C5-H) + δ (N1-H) + v(C1-C10)
v ₂₂	-	-	1277	60	δ (C2-H) + v(C9-O1) + v(N1-C6) + v(C7-C8)
v ₂₃	1240(mf)	1253(100)	1259	225	δ (C5-H) + δ (C8-H) + v(C1-C10) + v(C2-C3)
v ₂₄	1220(mf)	1120(9)	1225	438	v(N1-C12)
v ₂₅	1191(f)	1203(7)	1211	315	δ (C5-H) + δ (C7-H) + δ (C8-H) + δ (C1-C10) + v(C3-C2)
v ₂₆	1168(mf)	1169(14)	1180	86	v _{as} (CF ₃) + v _{as} (CF ₃) alifático
v ₂₇	-	-	1179	331	v _{as} (CF ₃) alifático + v _{as} (CF ₃)
v ₂₈	-	-	1178	307	v _{as} (CF ₃) alifático
v ₂₉	1159(mf)	-	1165	171	δ (C7-H) + δ (C8-H)
v ₃₀	1141(mf)	1140(17)	1143	311	v _s (CF ₃) alifático + δ (N2-H)
v ₃₁	-	-	1136	290	v _s (CF ₃)
v ₃₂	-	-	1095	6	δ (C2-H) + δ (C5-H) + δ (C5-C4-C9)
v ₃₃	1073(f)	1083(6)	1081	75	δ (C2-H) + δ (C2-C1-O1) + δ _s (CF ₃) + δ (C5-H) + δ (C8-H)
v ₃₄	1010(md)	-	1010	20	v(N1-C11) + δ (O3-N1-C6) + δ (N1-C6-C5) + δ (C3-C2-C1)
v ₃₅	-	-	987	<1	γ (C7-H) + γ (C8-H)
v ₃₆	931(f)	928(4)	942	53	δ (C9-O1-C10) + δ (C2-C1-C10) + δ (C6-C7-C8) + δ (N2-C11-N1) + v(C13-C12)
v ₃₇	-	-	933	17	δ (C2-C1-O1) + δ (N2-C11-N1) + v(C13-N2)
v ₃₈	-	-	922	17	γ (C5-H)
v ₃₉	-	-	903	19	δ (C6-C7-C8) + δ (C12-N2-C11)
v ₄₀	886(m)	896(16)	894	46	γ (C2-H)
v ₄₁	835(m)	-	847	35	γ (C7-H) + γ (C8-H)
v ₄₂	820(d)	-	827	15	δ (C11-N1-C6) + δ (C9-O1-C10) + δ (C6-C5-C4)
v ₄₃	-	-	790	5	δ (C6-C5-C4) + δ (C7-C8-C9) + δ (C4-C3-C2) + δ (C9-O1-C1) + δ (C12-N2-C11)
v ₄₄	766(m)	-	784	17	γ (N1-H) + γ (N2-H) + γ (C2-H) + γ (C13-C12-N2)
v ₄₅	-	-	764	<1	γ (C2-H) + γ (C5-H) + γ (N1-H) + γ (C4-C3-C2) + δ (C5-C4-C3) + γ (C8-H)
v ₄₆	734(d)	-	754	26	γ (N2-H) + γ (N2-C11-N1) + γ (C2-H)
v ₄₇	-	726(35)	729	31	δ _{as} (CF ₃) alifático + δ (C7-C8-C9) + δ (C4-C3-C2) + δ (C6-C5-C4)
v ₄₈	720(m)	-	723	50	γ (N1-H) + γ (C5-H)
v ₄₉	-	-	719	2	δ _s (CF ₃) + δ (C6-C5-C4) + δ (C7-C8-C9)
v ₅₀	-	-	706	1	γ (C5-H) + γ (C2-H) + γ (C7-H) + γ (C8-H) + γ (C4-C3-C2)
v ₅₁	-	-	700	<1	γ (N1-H) + γ (O1-C1-C2)
v ₅₂	678(md)	674(7)	675	12	δ (C6-C5-C4) + δ (C7-C8-C9) + δ (N2-C12-N1)
v ₅₃	621(md)	620(4)	658	80	γ (N2-H)
v ₅₄	-	-	623	17	δ (C7-C8-C9) + δ (C6-C5-C4) + δ (C2-C1-C10)
v ₅₅	-	-	585	2	δ _{as} (CF ₃) alifático + δ (C6-C5-C4) + δ (C7-C8-C9)
v ₅₆	558(md)	555(2)	565	10	γ (C5-H) + γ (C2-H) + γ (C7-H) + γ (C8-H)
v ₅₇	-	-	550	1	δ _{as} (CF ₃) + δ (C3-C2-C1) + δ _s (CF ₃) alifático + δ (C6-C5-C4)
v ₅₈	-	-	536	6	δ _s (CF ₃) + δ (C4-C3-C2) + δ (C9-O1-C10)
v ₅₉	526(d)	521(7)	524	12	δ _s (CF ₃) alifático + δ (C9-O1-C10)
v ₆₀	-	-	518	1	δ _{as} (CF ₃)
v ₆₁	-	-	510	5	δ _{as} (CF ₃) alifático
v ₆₂	498(md)	502(7)	494	8	δ (C4-C3-C2) + δ (C9-O1-C1)

ν_{83}	-	-	440	1	$\gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C8-H}) + \gamma(\text{C7-H})$
ν_{84}	437(md)	427(4)	429	3	$\delta(\text{C13-CF}_3)$ alifático + $\delta(\text{N2-C11-N1})$
ν_{85}	-	408(7)	412	8	$\delta(\text{O4-C12-N2}) + \delta(\text{N1-C6-C5})$
ν_{86}	-	-	403	<1	$\gamma(\text{C11-N1-C6}) + \gamma(\text{C6-C7-C8}) + \gamma(\text{C8-C9-O1})$
ν_{87}	-	349(5)	387	12	$\delta(\text{O2-C3-C4}) + \delta(\text{C5-C4-C3}) + \delta(\text{N1-C6-C5})$
ν_{88}	-	341(3)	342	5	$\delta(\text{C1-CF}_3)$
ν_{89}	-	307(1)	320	9	$\delta(\text{C12-CF}_3) + \delta(\text{C13-C12-N2})$
ν_{70}	-	-	302	<1	$\tau(\text{F1B-C1-C2-C3}) + \delta(\text{C3-C2-C1}) + \delta(\text{C9-O1-C1}) + \delta(\text{C6-C5-C4})$ + $\delta(\text{C11-N1-C6})$
ν_{71}	-	-	282	9	$\delta(\text{C2-C1-C10}) + \delta(\text{C2-C3-O2}) + \delta(\text{C5-C4-C3})$
ν_{72}	-	257(14)	276	1	$\tau(\text{F2B-C13-C12-O4}) + \delta(\text{C12-N2-C11})$
ν_{73}	-	-	233	2	$\delta(\text{N2-C11-N1}) + \delta(\text{C5-C4-C3})$
ν_{74}	-	199(4)	203	4	$\gamma(\text{C11-N1-C6}) + \gamma(\text{C9-O1-C1}) + \gamma(\text{C4-C3-C2})$
ν_{75}	-	150(21)	187	15	$\delta(\text{C-CF}_3) + \delta(\text{C11-N1-C6})$
ν_{76}	-	-	163	2	$\gamma(\text{C3-C2-C1}) + \gamma(\text{C4-C5-C6})$
ν_{77}	-	-	159	1	$\delta(\text{C-CF}_3)$ alifático
ν_{78}	-	124(97)	138	1	$\gamma(\text{C12-N2-C11}) + \gamma(\text{C4-C3-C2}) + \gamma(\text{C6-C5-C4})$
ν_{79}	-	-	123	11	$\gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{C11-O3}) + \gamma(\text{C3-O2})$
ν_{80}	-	-	110	1	$\delta(\text{C1-CF}_3) + \delta(\text{O4-C12-N2})$
ν_{81}	-	-	90	1	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{C12-O4})$
ν_{82}	-	-	49	<1	$\delta(\text{C13-C12-N2})$
ν_{83}	-	-	47	<1	$\tau(\text{C2-C1-C10-F1B})$
ν_{84}	-	-	33	1	$\tau(\text{CF}_3) + \tau(\text{CF}_3)$ alifático
ν_{85}	-	-	25	<1	$\tau(\text{O3-C12-N2-C11})$
ν_{86}	-	-	18	<1	$\tau(\text{F2B-C13-C12-O4})$
ν_{87}	-	-	9	<1	$\tau(\text{CF}_3)$ alifático

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol^{-1} .

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla A1.11. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (XI).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
v ₁	3209(m)	-	3620	49	v(N2-H)
v ₂	3139(m)	3074(7)	3441	265	v(N1-H)
v ₃	-	-	3249	7	v(C9-H) + v(C8-H)
v ₄	-	-	3236	1	v(C5-H)
v ₅	-	-	3201	2	v(C8-H)
v ₆	-	-	3186	6	v(C2-H)
v ₇	-	-	3149	5	v _{as} (CH ₃)
v ₈	-	-	3111	10	v _{as} (CH ₃)
v ₉	-	-	3049	3	v _s (CH ₃)
v ₁₀	1705(mf)	1712(19)	1781	501	v(C11-O3)
v ₁₁	-	-	1753	141	v(C12-O4)
v ₁₂	1677(mf)	1677(99)	1721	429	v(C4-O2)
v ₁₃	1621(m)	1623(42)	1682	18	v(C5-C6)
v ₁₄	1591(f)	1583(20)	1659	203	v(C1-C2) + v(C8-C9) + v(C5-C6)
v ₁₅	1556(mf)	1562(40)	1641	369	δ (N1-H) + v(C1-C9)
v ₁₆	1524(m)	-	1603	319	v(C3-C7) + v(C1-C9) + δ (N1-H)
v ₁₇	-	-	1521	103	δ (C8-H) + δ (C9-H) + δ (C2-H)
v ₁₈	1492(mf)	1491(9)	1507	323	δ_{as} (CH ₃)
v ₁₉	-	-	1502	13	δ_{as} (CH ₃)
v ₂₀	1444(m)	1442(19)	1478	53	δ (N2-H) + δ_s (CH ₃)
v ₂₁	1426(d)	1428(8)	1466	43	v(C2-C3) + v(C8-C9) + v(C4-C5)
v ₂₂	-	-	1414	26	δ_s (CH ₃)
v ₂₃	1396(m)	1393(12)	1409	120	v(O1-C6) + δ (C5-H)
v ₂₄	1359(md)	-	1360	6	v(C1-C2) + v(C9-C8) + v(C3-C7)
v ₂₅	1304(mf)	1302(34)	1325	138	δ (C1-C9-C8) + v(N1-C1) + δ (C2-C3-C7) + δ (C5-H) + δ (C2-H) + δ (C9-H) + δ (C8-H) + v(O1-C6)
v ₂₆	1281(mf)	1281(19)	1297	188	δ (C2-H) + δ (C9-H) + δ (C8-H) + δ (C5-H) + v(C6-C10)
v ₂₇	-	-	1276	40	δ (C5-H) + v(C7-O1) + v(N1-C1)
v ₂₈	-	-	1261	80	δ (C2-H) + δ (C8-H) + δ (C9-H) + v(N2-C11) + v(C6-C10)
v ₂₉	1244(f)	1243(100)	1248	635	δ (N2-H) + v(C12-N2) + v(C6-C10)
v ₃₀	1206(f)	1209(10)	1229	268	v(C11-N1)
v ₃₁	-	-	1212	39	δ (C2-H) + δ (C9-H) + δ (C8-H) + v(C3-C4)
v ₃₂	1147(mf)	1141(23)	1178	227	v _{as} (CF ₃) + δ (C9-H) + δ (C8-H) + δ (C2-H)
v ₃₃	-	-	1163	138	δ (C8-H) + δ (C9-H)
v ₃₄	-	-	1134	293	v _{as} (CF ₃)
v ₃₅	-	-	1095	13	δ (C2-H) + δ (C5-H) + δ (C9-H) + δ (C8-H) + δ (C2-C3-C4)
v ₃₆	1075(m)	1081(6)	1084	54	v _s (CF ₃) + v(O1-C6) + δ (C5-H) + δ (C2-H) + δ (C8-H)
v ₃₇	-	-	1064	12	δ_{wag} (CH ₃)
v ₃₈	1044(d)	-	1053	44	v(N2-C11) + δ (C11-N1-C1) + δ (C4-C5-C6)
v ₃₉	995(d)	-	1004	5	δ_{twi} (CH ₃) + δ (C13-C12-N2)
v ₄₀	-	-	989	<1	γ (C8-H) + γ (C9-H)
v ₄₁	-	-	984	2	δ (C12-N2-C11) + δ (N1-C1-C2)
v ₄₂	928(f)	-	938	61	δ (C5-C6-O1)
v ₄₃	-	-	923	20	γ (C2-H)
v ₄₄	-	-	910	5	δ (C1-C9-C8) + δ (C2-C3-C7) + δ (C11-N1-C1) + δ (C4-C5-C6)
v ₄₅	895(m)	-	893	46	γ (C5-H) + γ (C2-H)
v ₄₆	834(m)	-	848	33	γ (C9-H) + γ (C8-H)
v ₄₇	-	-	837	5	δ (C11-N1-C1) + δ (C9-C1-C2) + δ (C12-N2-C11)
v ₄₈	-	-	792	10	δ (C1-C2-C3) + δ (C9-C8-C7) + δ (C3-C4-C5) + δ (C7-O1-C6) + δ (C5-C6-C10) + δ (C12-N2-C11)
v ₄₉	787(d)	-	787	42	γ (N1-H)
v ₅₀	-	-	759	3	γ (N1-H) + γ (C2-H) + γ (C8-H) + γ (C5-H) + γ (C3-C4-C5)
v ₅₁	747(m)	-	756	39	γ (N2-C11-N1)
v ₅₂	722(d)	-	721	13	δ_s (CF ₃) + δ (C1-C2-C3) + δ (C9-C8-C7) + δ (C3-C4-C5) + δ (C7-O1-C6)
v ₅₃	-	-	707	<1	γ (C5-H) + γ (C2-H) + γ (C9-H) + γ (C8-H) + γ (C3-C4-C5)
v ₅₄	-	-	699	<1	γ (O1-C6-C10)
v ₅₅	-	-	693	2	δ (C9-C8-C7) + δ (C1-C2-C3) + δ (C12-N2-C11)
v ₅₆	623(d)	622(18)	650	48	γ (N2-H) + γ (N1-H)
v ₅₇	-	-	623	23	δ_{as} (CH ₃) + δ (O2-C4-C3) + δ (C9-C8-C7)
v ₅₈	594(md)	-	611	15	δ (CH3-C12)
v ₅₉	559(d)	534(4)	572	40	γ (C13-C12-N2) + γ (N2-H)
v ₆₀	-	-	565	4	δ (C2-C1-C9) + γ (C2-H) + δ (C9-H) + δ (C8-H) + δ (C5-H)
v ₆₁	-	-	562	6	δ (C1-C2-C3) + δ (C9-C8-C7) + δ (C3-C4-C5) + δ (C7-O1-C6) + δ (C12-N2-C11)

ν_{82}	535(d)	527(14)	536	14	$\delta_{as}(CF_3) + \delta(C3-C4-C5) + \delta(C7-O1-C6)$
ν_{83}	-	-	532	8	$\delta(C3-C7-O1) + \delta(C4-C5-C6) + \delta(C1-C9-C8)$
ν_{84}	-	-	518	1	$\delta_{as}(CF_3)$
ν_{85}	493(md)	488(7)	492	8	$\delta_s(CF_3) + \delta(C4-C5-C6) + \delta(C7-O1-C6)$
ν_{86}	-	-	442	1	$\gamma(C2-H) + \gamma(C8-H) + \gamma(C7-H)$
ν_{87}	-	-	431	5	$\delta(C13-C12-N2) + \delta(N2-C11-N1)$
ν_{88}	-	-	402	<1	$\gamma(C1-C9-C8) + \gamma(C7-O1-C6)$
ν_{89}	-	305(2)	388	15	$\delta(O3-C11-N1) + \delta(N1-C1-C2) + \delta(C2-C3-C4)$
ν_{70}	-	-	350	2	$\delta(C6-C10-F1) + \delta(H-C13-C12)$
ν_{71}	-	-	312	<1	$\delta(H-C13-C12)$
ν_{72}	-	-	299	<1	$\tau(CF_3)$
ν_{73}	-	238(11)	281	13	$\delta(C13-C12-N2) + \delta(C2-C3-C4)$
ν_{74}	-	208(6)	209	3	$\delta(O2-C4-C3) + \delta(C11-N1-C1)$
ν_{75}	-	-	207	2	$\gamma(C7-O1-C6) + \gamma(C11-N1-C1) + \gamma(C12-N2-C11)$
ν_{76}	-	-	203	16	$\delta(N2-C11-N1) + \delta(F1-C10-C6)$
ν_{77}	-	-	163	2	$\gamma(C4-C5-C6) + \gamma(C1-C9-C8) + \gamma(C7-O1-C6) + \gamma(C1-C2-C3)$
ν_{78}	-	-	145	<1	$\gamma(C12-N2-C11) + \gamma(C1-C2-C3) + \gamma(C3-C4-C5)$
ν_{79}	-	133(32)	126	8	$\gamma(C4-O2) + \tau(CF_3)$
ν_{80}	-	-	122	1	$\delta(C6-CF_3)$
ν_{81}	-	-	101	6	$\gamma(C13-C12-N2) + \gamma(N2-C11-N1)$
ν_{82}	-	-	67	1	$\gamma(C12-N2-C11)$
ν_{83}	-	-	62	3	$\gamma(C1-N1-C11) + \gamma(CF_3)$
ν_{84}	-	-	35	1	$\tau(CF_3) + \tau(CH_3)$
ν_{85}	-	-	28	<1	$\tau(CH_3)$
ν_{86}	-	-	26	<1	$\tau(CH_3)$
ν_{87}	-	-	19	1	$\tau(CH_3)$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en $km\ mol^{-1}$.

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en $km\ mol^{-1}$.

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

Tabla A1.12. Frecuencias experimentales y calculadas (cm^{-1}) y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración de (XII).

Modo	Experimental ^[a]		IR Calculado ^{[a],[d]}		Asignación ^[f]
	IR ^[b]	Raman ^[c]	Frec.	Int. ^[e]	
ν_1	3333(f)	3334(7)	3619	29	$\nu(\text{N1-H}) + \nu(\text{N2-H})$ en fase
ν_2	-	3307(1)	3609	5	$\nu(\text{N1-H}) + \nu(\text{N2-H})$ fuera de fase
ν_3	3105(md)	-	3252	12	$\nu(\text{C2-H})$
ν_4	-	-	3235	1	$\nu(\text{C5-H})$
ν_5	3086(md)	-	3205	2	$\nu(\text{C8-H})$
ν_6	-	-	3167	5	$\nu_{\text{as}}(\text{C13-H}_2) + \nu_{\text{as}}(\text{C12-H}_2)$
ν_7	3052(md)	3070(14)	3159	16	$\nu(\text{C9-H})$
ν_8	-	3010(3)	3134	2	$\nu_{\text{as}}(\text{C12-H}_2)$
ν_9	2964(md)	2965(9)	3092	24	$\nu_{\text{s}}(\text{C13-H}_2)$
ν_{10}	2927(md)	2926(4)	3080	18	$\nu_{\text{s}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{11}	1660(mf)	1650(100)	1770	237	$\nu(\text{C11-O3})$
ν_{12}	1564(f)	1592(14)	1724	312	$\nu(\text{C4-O2})$
ν_{13}	-	-	1683	33	$\nu(\text{C5-C6})$
ν_{14}	-	-	1659	14	$\nu(\text{C8-C3}) + \nu(\text{C9-C10})$
ν_{15}	-	-	1624	101	$\nu(\text{C1-C9}) + \nu(\text{C3-C7}) + \nu(\text{C5-C6})$
ν_{16}	1495(d)	1488(10)	1570	556	$\delta(\text{N1-H}) + \delta(\text{C9-H})$
ν_{17}	-	-	1542	131	$\delta(\text{N2-H})$
ν_{18}	1450(md)	1446(24)	1517	388	$\delta(\text{C8-H}) + \delta(\text{C9-H}) + \delta(\text{C2-H})$
ν_{19}	1435(md)	-	1501	24	$\delta_{\text{wag}}(\text{C13-H}_2)$
ν_{20}	-	-	1489	6	$\delta_{\text{wag}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{21}	1395(d)	1396(14)	1457	192	$\nu(\text{C2-C3}) + \nu(\text{C8-C9}) + \nu(\text{C3-C4})$
ν_{22}	-	-	1412	20	$\delta_{\text{wag}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{23}	1341(md)	1340(40)	1406	63	$\delta_{\text{wag}}(\text{C12-H}_2) + \nu(\text{O1-C6}) + \delta(\text{C5-H})$
ν_{24}	1317(m)	1315(26)	1375	91	$\nu(\text{C3-C7}) + \nu(\text{C1-C9})$
ν_{25}	-	-	1351	23	$\delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C13-H}_2)$
ν_{26}	-	-	1308	30	$\delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C13-H}_2)$
ν_{27}	1284(f)	1287(12)	1304	52	$\delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{C9-H}) + \delta(\text{C8-H})$
ν_{28}	1251(m)	1257(65)	1288	158	$\delta(\text{C5-H}) + \nu(\text{C1-C9})$
ν_{29}	-	-	1263	7	$\delta(\text{C5-H}) + \nu(\text{C6-C10A})$
ν_{30}	-	-	1255	79	$\delta(\text{C8-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \nu(\text{C6-C10A})$
ν_{31}	1211(f)	-	1243	503	$\delta_{\text{twi}}(\text{C13-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{32}	-	-	1217	20	$\nu(\text{C3-C4}) + \nu(\text{C6-C10A}) + \nu(\text{C7-O1})$
ν_{33}	1192(d)	1194(6)	1199	405	$\delta(\text{N1-H}) + \delta(\text{N2-H})$
ν_{34}	-	-	1180	195	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
ν_{35}	1157(f)	1148(25)	1165	129	$\delta(\text{C8-H}) + \delta(\text{C9-H})$
ν_{36}	1143(m)	-	1132	293	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
ν_{37}	-	-	1121	14	$\delta(\text{N2-C11-N1}) + \delta(\text{C2-C3-C7}) + \delta(\text{C2-C1-C9}) + \delta(\text{C9-C8-C7})$
ν_{38}	-	-	1088	5	$\delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{C4-C5-H}) + \delta(\text{C2-C3-C7})$
ν_{39}	-	-	1082	4	$\delta_{\text{twi}}(\text{C13-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{40}	1075(d)	1074(5)	1078	85	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3) + \delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{O1-C6-C5}) + \delta(\text{C2-C3-C4})$
ν_{41}	-	-	1045	5	$\nu(\text{C12-C13})$
ν_{42}	-	-	979	<1	$\delta(\text{N2-C11-N1})$
ν_{43}	-	-	957	8	$\gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{C9-H}) + \gamma(\text{C8-H})$
ν_{44}	-	-	948	13	$\delta(\text{C9-C8-C7}) + \delta(\text{C2-C3-C7}) + \delta(\text{C4-C5-C6})$
ν_{45}	-	-	940	5	$\gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{C9-H}) + \gamma(\text{C8-H})$
ν_{46}	933(d)	933(6)	935	68	$\delta(\text{O1-C6-C5})$
ν_{47}	844(md)	-	840	41	$\gamma(\text{C5-H})$
ν_{48}	-	-	832	11	$\delta(\text{C2-C1-C9}) + \delta(\text{C7-O1-C6}) + \delta(\text{C1-C2-C13})$
ν_{49}	763(md)	763(6)	822	40	$\gamma(\text{C9-H}) + \gamma(\text{C8-H})$
ν_{50}	-	-	807	4	$\delta_{\text{twi}}(\text{C13-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{51}	-	-	768	23	$\gamma(\text{C3-C4-C5}) + \gamma(\text{N2-C11-N1}) + \gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-C3-C2})$
ν_{52}	-	-	764	20	$\gamma(\text{C3-C4-C5}) + \gamma(\text{N2-C11-N1}) + \gamma(\text{C5-H}) + \gamma(\text{C4-C3-C2})$
ν_{53}	-	-	748	10	$\gamma(\text{N2-C11-N1}) + \nu(\text{Cl-C13}) + \delta(\text{C9-C8-C7}) + \delta(\text{C3-C4-C5})$
ν_{54}	725(md)	724(40)	742	34	$\nu(\text{Cl-C13}) + \delta(\text{C9-C8-C7}) + \delta(\text{C3-C4-C5})$
ν_{55}	646(md)	694(5)	729	6	$\delta_{\text{twi}}(\text{C13-H}_2) + \delta_{\text{twi}}(\text{C12-H}_2)$
ν_{56}	619(md)	657(6)	717	4	$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3) + \delta(\text{C1-C2-C3}) + \delta(\text{C9-C8-C7})$
ν_{57}	-	-	699	1	$\gamma(\text{O1-C6-C5}) + \gamma(\text{C2-C1-C9}) + \gamma(\text{C3-C7-O1})$
ν_{58}	-	-	697	1	$\gamma(\text{C3-C4-C5}) + \gamma(\text{O1-C6-C5}) + \gamma(\text{C3-C7-C8}) + \gamma(\text{C2-C1-C9})$
ν_{59}	-	622(6)	623	15	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3) + \delta(\text{O2-C2-C5}) + \delta(\text{H-C8-C7})$
ν_{60}	-	602(7)	606	6	$\delta(\text{C9-C8-C7}) + \delta(\text{C1-C2-C3}) + \delta(\text{N2-C11-N1})$
ν_{61}	-	535(34)	560	14	$\gamma(\text{C8-H}) + \gamma(\text{C9-H}) + \gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{C5-H})$
ν_{62}	508(md)	508(3)	543	8	$\delta(\text{C4-C5-C6}) + \delta(\text{C3-C7-O1})$
ν_{63}	-	-	533	1	$\delta(\text{C3-C4-C5}) + \delta(\text{C7-O1-C6})$
ν_{64}	-	-	518	1	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
ν_{65}	-	-	503	2	$\delta(\text{C7-O1-C6}) + \delta(\text{C3-C4-C5}) + \delta(\text{N2-C11-N1})$

V ₆₆	-	446(4)	473	116	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{N2-H})$ en fase
V ₆₇	-	-	443	3	$\gamma(\text{C2-H}) + \gamma(\text{C8-H})$
V ₆₈	-	407(15)	439	23	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{C2-H}) + \delta(\text{N1-C1-C2}) + \delta(\text{N2-C11-O3})$
V ₆₉	-	-	393	4	$\gamma(\text{C9-C8-C7}) + \gamma(\text{C7-O1-C6})$
V ₇₀	-	-	379	1	$\delta(\text{H-C2-C1}) + \delta(\text{O2-C4-C3}) + \delta(\text{N1-C1-C9})$
V ₇₁	-	332(1)	351	19	$\delta(\text{C6-CF}_3)$
V ₇₂	-	-	320	16	$\gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{N1-H})$
V ₇₃	-	-	313	34	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{N2-H})$
V ₇₄	-	-	292	<1	$\gamma(\text{C9-C8-C7}) + \gamma(\text{C13-C12-N2})$
V ₇₅	-	-	282	27	$\gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{N1-H}) + \tau(\text{C12-C13-N2-C11})$
V ₇₆	-	-	258	6	$\gamma(\text{C12-N2-C11}) + \gamma(\text{C11-N1-C1}) + \delta(\text{C3-C4-O2})$
V ₇₇	-	206(18)	236	3	$\delta(\text{O2-C4-C3}) + \tau(\text{Cl-C13-C12-N2})$
V ₇₈	-	-	193	2	$\delta(\text{C6-CF}_3) + \delta(\text{N2-C11-N1})$
V ₇₉	-	189(26)	185	2	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{C4-O2}) + \gamma(\text{C7-O1-C6})$
V ₈₀	-	166(26)	160	2	$\gamma(\text{C4-C5-C6}) + \gamma(\text{C1-C9-C8})$
V ₈₁	-	-	138	1	$\delta(\text{C6-CF}_3) + \tau(\text{Cl-C13-C12-N2})$
V ₈₂	-	115(11)	125	3	$\gamma(\text{C4-O2}) + \gamma(\text{C1-C9-C8})$
V ₈₃	-	-	95	5	$\tau(\text{Cl-C13-C12-N2})$
V ₈₄	-	-	88	2	$\tau(\text{Cl-C13-C12-N2}) + \delta(\text{O3-C11-N1})$
V ₈₅	-	78(45)	79	<1	$\tau(\text{N2-C11-N2-Cl}) + \tau(\text{Cl-C13-C12-N2})$
V ₈₆	-	-	53	8	$\gamma(\text{C4-O2})$
V ₈₇	-	-	43	1	$\tau(\text{C13-C12-N2-C11})$
V ₈₈	-	-	35	1	$\tau(\text{C5-C6-CF}_3)$
V ₈₉	-	-	26	1	$\tau(\text{Cl-C13-C12-N2})$
V ₉₀	-	-	12	<1	$\tau(\text{N2-C11-C1-Cl}) + \tau(\text{Cl-C13-C12-N2})$

[a] En cm^{-1} .

[b] mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; h: hombro.

[c] Intensidades relativas entre paréntesis en km mol^{-1} .

[d] B3LYP/6-311+G.

[e] Intensidades en km mol^{-1} .

[f] ν , δ , τ y γ representan estiramiento, deformación en el plano, torsión, y deformación fuera del plano, respectivamente.

A2. Datos cristalográficos de los compuestos sintetizados

A2.1 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Tabla A2.1. Distancias de enlace experimentales y calculados para 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Parámetro	Exp. Rayos X (Å)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (Å)	Parámetro	Exp. Rayos X (Å)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (Å)
r(C1-C2)	1,367(4)	1,3816	r(C8-C9)	1,447(4)	1,4678
r(C1-C6)	1,386(4)	1,3977	r(C9-O4)	1,227(3)	1,2188
r(C2-C3)	1,386(4)	1,4008	r(C10-F1)	1,299(4)	1,3414
r(C3-C4)	1,366(3)	1,3809	r(C10-F2)	1,306(4)	1,3461
r(C3-N)	1,466(3)	1,4808	r(C10-F3)	1,275(5)	1,3461
r(C4-C5)	1,395(4)	1,4	r(N-O1)	1,217(3)	1,2219
r(C5-C6)	1,390(3)	1,4008	r(N-O2)	1,219(3)	1,2245
r(C5-C9)	1,468(3)	1,4843	r(C1-H1)	0,964	1,0832
r(C6-O3)	1,372(3)	1,3677	r(C2-H2)	0,952	1,0817
r(C7-C8)	1,320(4)	1,3412	r(C4-H4)	0,959	1,0824
r(C7-O3)	1,353(3)	1,352	r(C8-H8)	0,936	1,0814
r(C7-C10)	1,499(4)	1,515	-	-	-

Tabla A2.2. Ángulos de enlace experimentales y calculados para 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
∠(C1-C2-C3)	119,0(3)	119,274	∠(O3-C6-C1)	116,2(2)	116,4162
∠(C1-C6-C5)	122,3(2)	121,9699	∠(O3-C6-C5)	121,5(2)	121,6139
∠(C2-C1-C6)	118,9(3)	118,8951	∠(O4-C9-C5)	122,4(2)	123,2018
∠(C2-C3-N)	118,4(2)	118,6703	∠(O4-C9-C8)	123,6(2)	123,1086
∠(C2-C3-C4)	122,8(3)	122,1747	∠(F1-C10-F2)	106,4(4)	108,1
∠(C3-C4-C5)	118,8(2)	119,063	∠(F1-C10-F3)	106,4(4)	108,093
∠(C4-C3-N)	118,8(2)	119,155	∠(F2-C10-F3)	108,4(4)	107,5691
∠(C4-C5-C6)	118,2(2)	118,6233	∠(F1-C10-C7)	112,3(3)	110,9777
∠(C4-C5-C9)	121,5(2)	121,128	∠(F2-C10-C7)	110,7(3)	110,9865
∠(C5-C9-C8)	114,0(2)	113,6896	∠(F3-C10-C7)	112,4(3)	110,9864
∠(C6-C5-C9)	120,3(2)	120,2487	∠(C1-C2-H2)	117,45	121,2
∠(C7-C8-C9)	120,8(3)	120,5995	∠(C2-C1-H1)	123,21	121,5682
∠(C7-O3-C6)	117,8(2)	118,8564	∠(C3-C2-H2)	123,23	119,526
∠(C8-C7-O3)	125,5(3)	124,9919	∠(C3-C4-H4)	117,71	121,4498
∠(C8-C7-C10)	124,5(3)	124,6867	∠(C5-C4-H4)	123,56	119,4872
∠(O1-N-O2)	123,9(3)	125,1135	∠(C6-C1-H1)	118,02	119,5367
∠(O1-N-C3)	118,3(2)	117,6051	∠(C7-C8-H8)	118,92	120,6448
∠(O2-N-C3)	117,8(3)	117,2814	∠(C9-C8-H8)	120,20	118,7557
∠(O3-C7-C10)	110,0(3)	110,3215	-	-	-

Tabla A2.3. Ángulos diedros experimentales y calculados para 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
$\phi(\text{C7-C8-C9-C5})$	-0,85	0,0028	$\phi(\text{C1-C6-O3-C7})$	178,97	179,9988
$\phi(\text{C7-C8-C9-O4})$	178,33	-179,9989	$\phi(\text{C8-C7-O3-C6})$	0,42	0,001
$\phi(\text{H8-C8-C9-C5})$	177,54	-179,9966	$\phi(\text{C10-C7-O3-C6})$	179,21	-179,9978
$\phi(\text{H8-C8-C9-O4})$	-3,27	0,0017	$\phi(\text{C8-C7-C10-F1})$	-126,14	-0,0027
$\phi(\text{C9-C8-C7-O3})$	0,60	-0,0016	$\phi(\text{C8-C7-C10-F2})$	-7,35	120,2128
$\phi(\text{C9-C8-C7-C10})$	-178,01	179,9971	$\phi(\text{C8-C7-C10-F3})$	114,0	-120,222
$\phi(\text{H8-C8-C7-O3})$	-177,81	179,9977	$\phi(\text{O3-C7-C10-F1})$	55,06	179,9962
$\phi(\text{H8-C8-C7-C10})$	3,58	-0,0036	$\phi(\text{O3-C7-C10-F2})$	173,85	-59,7884
$\phi(\text{C8-C9-C5-C6})$	0,16	-0,0036	$\phi(\text{O3-C7-C10-F3})$	-64,80	59,7769
$\phi(\text{C8-C9-C5-C4})$	178,05	179,9985	$\phi(\text{C5-C4-C3-C2})$	-2,21	-0,0007
$\phi(\text{O4-C9-C5-C6})$	-179,03	179,9981	$\phi(\text{C5-C4-C3-N})$	176,12	-179,9993
$\phi(\text{O4-C9-C5-C4})$	-1,14	0,0002	$\phi(\text{H4-C4-C3-C2})$	-179,95	179,9995
$\phi(\text{C9-C5-C6-C1})$	-179,28	-179,9974	$\phi(\text{H4-C4-C3-N})$	-1,61	0,0009
$\phi(\text{C9-C5-C6-O3})$	0,83	0,0033	$\phi(\text{C6-C1-C2-C3})$	-0,09	-0,001
$\phi(\text{C4-C5-C6-C1})$	2,76	0,0006	$\phi(\text{C6-C1-C2-H2})$	-175,60	179,999
$\phi(\text{C4-C5-C6-O3})$	-177,13	-179,9988	$\phi(\text{H1-C1-C2-C3})$	-179,13	179,9995
$\phi(\text{C9-C5-C4-H4})$	-0,73	-0,0025	$\phi(\text{H1-C1-C2-H2})$	5,86	-0,0005
$\phi(\text{C9-C5-C4-C3})$	-178,32	179,9977	$\phi(\text{C1-C2-C3-C4})$	2,48	0,0014
$\phi(\text{C6-C5-C4-H4})$	177,20	179,9995	$\phi(\text{C1-C2-C3-N})$	-175,86	-180,0001
$\phi(\text{C6-C5-C4-C3})$	-0,39	-0,0003	$\phi(\text{H2-C2-C3-C4})$	177,72	-179,9986
$\phi(\text{C5-C6-C1-C2})$	-2,52	0,0	$\phi(\text{H2-C2-C3-N})$	-0,62	0,0
$\phi(\text{C5-C6-C1-H1})$	176,57	179,9996	$\phi(\text{C4-C3-N-O1})$	1,70	-0,014
$\phi(\text{O3-C6-C1-C2})$	177,37	179,9994	$\phi(\text{C4-C3-N-O2})$	-175,91	179,9876
$\phi(\text{O3-C6-C1-H1})$	-3,53	-0,0011	$\phi(\text{C2-C3-N-O1})$	-179,89	179,9874
$\phi(\text{C5-C6-O3-C7})$	-1,13	-0,0018	$\phi(\text{C2-C3-N-O2})$	2,49	-0,011

 Tabla A2.4. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para 6-nitro-2-trifluorometilcromona. U(eq) es definido como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C(1)	-2400(5)	7382(3)	1454(2)	68(1)
C(2)	-3244(5)	6598(3)	2004(2)	68(1)
C(3)	-2358(4)	5428(3)	2132(2)	59(1)
C(4)	-615(4)	5034(3)	1756(2)	57(1)
C(5)	266(4)	5825(2)	1195(2)	54(1)
C(6)	-686(4)	6979(2)	1043(2)	58(1)
C(7)	1726(5)	7433(3)	69(2)	67(1)
C(8)	2757(5)	6366(3)	175(2)	66(1)
C(9)	2101(4)	5446(3)	753(2)	60(1)
C(10)	2244(7)	8424(4)	-535(2)	96(1)
N	-3378(4)	4571(3)	2676(2)	74(1)
O(1)	-2595(4)	3545(3)	2789(2)	101(1)
O(2)	-5009(5)	4919(3)	2965(2)	110(1)
O(3)	28(3)	7788(2)	472(1)	69(1)
O(4)	2968(3)	4429(2)	860(1)	79(1)
F(1)	2641(5)	9472(2)	-143(2)	145(1)
F(2)	4013(6)	8148(3)	-864(2)	174(2)
F(3)	660(6)	8610(3)	-1157(2)	188(2)

Tabla A2.5. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para 6-nitro-2-trifluorometilcromona. El factor del exponente del desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

Átomo	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	67(2)	57(2)	82(2)	-4(1)	15(1)	5(1)
C(2)	61(2)	69(2)	77(2)	-12(1)	20(1)	1(1)
C(3)	59(1)	63(2)	58(1)	-4(1)	14(1)	-8(1)
C(4)	60(1)	53(1)	58(1)	-3(1)	9(1)	-3(1)
C(5)	54(1)	54(1)	53(1)	-5(1)	8(1)	-2(1)
C(6)	59(1)	54(1)	60(1)	-2(1)	9(1)	-4(1)
C(7)	71(2)	70(2)	62(1)	1(1)	13(1)	-14(1)
C(8)	65(2)	72(2)	64(2)	-4(1)	20(1)	-7(1)
C(9)	58(1)	62(2)	62(1)	-6(1)	12(1)	-3(1)
C(10)	125(3)	82(2)	86(2)	17(2)	32(2)	-17(2)
N	75(2)	81(2)	70(1)	-1(1)	21(1)	-12(1)
O(1)	96(2)	95(2)	119(2)	40(2)	33(1)	5(1)
O(2)	123(2)	102(2)	126(2)	-7(2)	80(2)	-14(2)
O(3)	77(1)	58(1)	73(1)	7(1)	16(1)	0(1)
O(4)	79(1)	68(1)	95(1)	2(1)	33(1)	14(1)
F(1)	202(3)	86(2)	156(2)	14(2)	59(2)	-45(2)
F(2)	209(3)	146(2)	201(3)	73(2)	139(3)	28(2)
F(3)	209(3)	208(3)	124(2)	97(2)	-38(2)	-55(3)

Tabla A2.6. Coordinación del hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para 6-nitro-2-trifluorometilcromona.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(1)	-2930(50)	8210(30)	1343(19)	78(9)
H(2)	-4490(40)	6870(20)	2251(17)	63(7)
H(4)	-100(40)	4210(30)	1878(16)	62(7)
H(8)	3950(50)	6220(30)	-121(18)	69(8)

A2.2 6-amino-2-trifluorometilcromona

Tabla A2.7. Distancias de enlace experimentales y calculados para 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Parámetro	Exp. Rayos X ($\text{\AA}$)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) ($\text{\AA}$)	Parámetro	Exp. Rayos X ($\text{\AA}$)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) ($\text{\AA}$)
r(C11-C12)	1,48(2)	1,3818	r(C21-C22)	1,35(2)	1,3818
r(C11-C16)	1,45(2)	1,3946	r(C21-C26)	1,40(2)	1,3946
r(C12-C13)	1,36(2)	1,414	r(C22-C23)	1,41(2)	1,414
r(C13-C14)	1,39(2)	1,3931	r(C23-N2)	1,34(2)	1,3909
r(C13-N1)	1,42(2)	1,3909	r(C23-C24)	1,40(2)	1,3931
r(C14-C15)	1,45(2)	1,3992	r(C24-C25)	1,44(2)	1,3992
r(C15-C16)	1,35(2)	1,3982	r(C25-C26)	1,37(2)	1,3982
r(C15-C19)	1,476(18)	1,4813	r(C25-C29)	1,58(2)	1,4813
r(C16-O11)	1,420(19)	1,3786	r(C26-O21)	1,402(18)	1,3786
r(C17-C18)	1,36(3)	1,3449	r(C27-O21)	1,334(19)	1,3427
r(C17-O11)	1,37(2)	1,3427	r(C27-C28)	1,31(2)	1,3449
r(C17-C110)	1,46(2)	1,5135	r(C27-C210)	1,49(2)	1,5135
r(C18-C19)	1,46(2)	1,4646	r(C28-C29)	1,47(2)	1,4646
r(C19-O12)	1,132(17)	1,2236	r(C29-O22)	1,13(2)	1,2236
r(C110-F12)	1,226(19)	1,3484	r(C210-F21)	1,319(19)	1,3484
r(C110-F11)	1,31(3)	1,3432	r(C210-F22)	1,317(18)	1,3432
r(C110-F13)	1,422(18)	1,348	r(C210-F23)	1,332(19)	1,348

Tabla A2.8. Ángulos de enlace experimentales y calculados para 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
∠(C12-C11-C16)	107,9(14)	119,1717	∠(C22-C21-C26)	116,8(15)	119,1717
∠(C13-C12-C11)	126,0(14)	121,2837	∠(C21-C22-C23)	124,0(15)	121,2837
∠(C12-C13-C14)	121,3(14)	118,5057	∠(N2-C23-C22)	121,3(14)	120,0588
∠(C12-C13-N1)	120,6(14)	120,0588	∠(N2-C23-C24)	120,1(15)	121,3744
∠(C14-C13-N1)	117,8(15)	121,3744	∠(C22-C23-C24)	118,5(15)	118,5057
∠(C13-C14-C15)	116,9(14)	120,9553	∠(C23-C24-C25)	116,4(14)	120,9553
∠(C16-C15-C14)	119,2(12)	119,0963	∠(C26-C25-C24)	121,6(12)	119,0963
∠(C16-C15-C19)	121,5(13)	119,8657	∠(C26-C25-C29)	122,3(13)	119,8657
∠(C14-C15-C19)	118,8(14)	121,0376	∠(C24-C25-C29)	116,0(13)	121,0376
∠(C15-C16-O11)	122,2(11)	122,0368	∠(C25-C26-O21)	122,8(13)	122,0368
∠(C15-C16-C11)	128,1(13)	120,9871	∠(C25-C26-C21)	120,3(15)	120,9871
∠(O11-C16-C11)	109,5(13)	116,976	∠(O21-C26-C21)	116,0(14)	116,976
∠(C18-C17-O11)	123,0(16)	125,107	∠(O21-C27-C28)	129,2(16)	125,107
∠(C18-C17-C110)	122,9(15)	124,3339	∠(O21-C27-C210)	107,0(16)	110,5592
∠(O11-C17-C110)	114,0(17)	110,5592	∠(C28-C27-C210)	122,6(16)	124,3339
∠(C17-C18-C19)	122,1(14)	120,7037	∠(C27-C28-C29)	123,3(14)	120,7037
∠(O12-C19-C18)	124,3(13)	122,8799	∠(O22-C29-C28)	126,1(14)	122,8799
∠(O12-C19-C15)	122,6(14)	123,2185	∠(O22-C29-C25)	122,8(14)	123,2185
∠(C18-C19-C15)	112,8(13)	113,9016	∠(C28-C29-C25)	106,5(15)	113,9016
∠(F12-C110-F11)	112,0(19)	107,8299	∠(F21-C210-F22)	106,6(14)	107,8299
∠(F12-C110-F13)	102,5(15)	107,8311	∠(F21-C210-F23)	104,4(17)	107,2965
∠(F11-C110-F13)	101,6(16)	107,2965	∠(F22-C210-F23)	101,5(13)	107,8311
∠(F12-C110-C17)	115,1(19)	111,2268	∠(F21-C210-C27)	114,2(14)	111,2268
∠(F11-C110-C17)	115,0(14)	111,2268	∠(F22-C210-C27)	117,5(16)	111,2268
∠(F13-C110-C17)	109,0(17)	111,257	∠(F23-C210-C27)	111,2(15)	111,257
∠(C17-O11-C16)	117,3(13)	118,3846	∠(C27-O21-C26)	114,2(12)	118,3846

Tabla A2.9. Ángulos diedros experimentales y calculados para 6-amino-2-trifluorometilcromona.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
φ(C16-C11-C12-C13)	-6(3)	-0,2053	φ(C26-C21-C22-C23)	13(3)	-0,2053
φ(C11-C12-C13-C14)	7(3)	0,1507	φ(C21-C22-C23-N2)	176,4(17)	177,3457
φ(C11-C12-C13-N1)	-179,2(18)	177,3457	φ(C21-C22-C23-C24)	-8(3)	0,1507
φ(C12-C13-C14-C15)	-7(3)	-0,0269	φ(N2-C23-C24-C25)	-179,3(16)	-177,1833
φ(N1-C13-C14-C15)	179,8(14)	-177,1833	φ(C22-C23-C24-C25)	5(3)	-0,0269
φ(C13-C14-C15-C16)	6(2)	-0,0376	φ(C23-C24-C25-C26)	-9(3)	-0,0376
φ(C13-C14-C15-C19)	178,1(15)	-179,7963	φ(C23-C24-C25-C29)	173,2(17)	-179,7963
φ(C14-C15-C16-O11)	179,1(15)	-179,9376	φ(C24-C25-C26-O21)	-175,4(15)	-179,9376
φ(C19-C15-C16-O11)	7(2)	-0,176	φ(C29-C25-C26-O21)	2(3)	-0,176
φ(C14-C15-C16-C11)	-7(3)	-0,0176	φ(C24-C25-C26-C21)	16(3)	-0,0176
φ(C19-C15-C16-C11)	-178,4(17)	179,744	φ(C29-C25-C26-C21)	-166,8(18)	179,744
φ(C12-C11-C16-C15)	6(2)	0,1378	φ(C22-C21-C26-C25)	-17(3)	0,1378
φ(C12-C11-C16-O11)	-179,0(14)	-179,9383	φ(C22-C21-C26-O21)	173,0(13)	-179,9383
φ(O11-C17-C18-C19)	4(3)	-0,0014	φ(O21-C27-C28-C29)	-11(3)	-0,0014
φ(C110-C17-C18-C19)	-171,7(16)	-179,9802	φ(C210-C27-C28-C29)	-176,5(18)	-179,9802
φ(C17-C18-C19-O12)	179,0(19)	179,7624	φ(C27-C28-C29-O22)	171(2)	179,7624
φ(C17-C18-C19-C15)	5(2)	-0,2009	φ(C27-C28-C29-C25)	14(3)	-0,2009
φ(C16-C15-C19-O12)	175,6(19)	-179,6808	φ(C26-C25-C29-O22)	-168(2)	-179,6808
φ(C14-C15-C19-O12)	4(3)	0,0761	φ(C24-C25-C29-O22)	10(3)	0,0761
φ(C16-C15-C19-C18)	-11(2)	0,2823	φ(C26-C25-C29-C28)	-11(2)	0,2823
φ(C14-C15-C19-C18)	177,5(14)	-179,9608	φ(C24-C25-C29-C28)	167,2(15)	-179,9608
φ(C18-C17-C110-F12)	-13(3)	0,0301	φ(O21-C27-C210-F21)	-58(2)	-59,7426

$\phi(\text{O11-C17-C110-F12})$	171,1(18)	-179,9514	$\phi(\text{C28-C27-C210-F21})$	110(2)	120,2388
$\phi(\text{C18-C17-C110-F11})$	119,1(18)	120,2388	$\phi(\text{O21-C27-C210-F22})$	176,1(14)	-179,9514
$\phi(\text{O11-C17-C110-F11})$	-57(2)	-59,7426	$\phi(\text{C28-C27-C210-F22})$	-15(3)	0,0301
$\phi(\text{C18-C17-C110-F13})$	-128(2)	-120,2007	$\phi(\text{O21-C27-C210-F23})$	60(2)	59,8178
$\phi(\text{O11-C17-C110-F13})$	57(2)	59,8178	$\phi(\text{C28-C27-C210-F23})$	-132,2(1)	-120,2007
$\phi(\text{C18-C17-O11-C16})$	-8(3)	0,1317	$\phi(\text{C28-C27-O21-C26})$	0(3)	0,1317
$\phi(\text{C110-C17-O11-C16})$	168,0(14)	-179,8871	$\phi(\text{C210-C27-O21-C26})$	167,5(13)	-179,8871
$\phi(\text{C15-C16-O11-C17})$	2(2)	-0,0373	$\phi(\text{C25-C26-O21-C27})$	4(2)	-0,0373
$\phi(\text{C11-C16-O11-C17})$	-173,1(15)	-179,9603	$\phi(\text{C21-C26-O21-C27})$	173,4(15)	-179,9603

A2.3 (Z)-3-(2-hidroxietilamino)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona (I).

Tabla A2.10. Distancias de enlace experimentales y calculados para I.

Parámetro	Exp. Rayos X (Å)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (Å)	Parámetro	Exp. Rayos X (Å)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (Å)
r(C1-C2)	1,390(4)	1,4002	r(C12-F3)	1,317(3)	1,3384
r(C1-C6)	1,420(4)	1,4272	r(C12-F2)	1,322(4)	1,3551
r(C1-C7)	1,485(4)	1,4874	r(C12-F1)	1,327(3)	1,3527
r(C2-C3)	1,380(4)	1,3839	r(N1-O5)	1,203(4)	1,2276
r(C3-C4)	1,378(4)	1,4	r(N1-O4)	1,215(4)	1,2268
r(C3-N1)	1,455(4)	1,4666	r(C5-H5)	0,929	1,0835
r(C4-C5)	1,366(4)	1,3774	r(C2-H2)	0,929	1,0802
r(C5-C6)	1,402(4)	1,407	r(C4-H4)	0,929	1,082
r(C6-O2)	1,326(4)	1,332	r(C8-H8)	0,930	1,0762
r(C7-O1)	1,253(3)	1,2617	r(O2-H2B)	0,820	0,9912
r(C7-C8)	1,431(4)	1,4355	r(N2-H2A)	0,860	1,0207
r(C8-C9)	1,377(4)	1,3789	r(C10-H10B)	0,970	1,0883
r(C9-N2)	1,325(3)	1,3406	r(C10-H10A)	0,970	1,0956
r(C9-C12)	1,527(4)	1,527	r(C11-H11A)	0,970	1,0973
r(C10-N2)	1,458(3)	1,4615	r(C11-H11B)	0,970	1,0969
r(C10-C11)	1,525(6)	1,5187	r(O3-H3)	0,820	0,9634
r(C11-O3)	1,331(6)	1,4245	-	-	-

Tabla A2.11. Ángulos de enlace experimentales y calculados para I.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
$\angle(\text{C2-C1-C6})$	118,2(2)	117,875	$\angle(\text{O5-N1-O4})$	121,9(3)	124,3674
$\angle(\text{C2-C1-C7})$	122,5(2)	122,5075	$\angle(\text{O5-N1-C3})$	119,3(3)	117,9917
$\angle(\text{C6-C1-C7})$	119,3(2)	119,6175	$\angle(\text{O4-N1-C3})$	118,8(3)	117,6408
$\angle(\text{C3-C2-C1})$	119,7(3)	120,7643	$\angle(\text{C9-N2-C10})$	130,1(2)	129,3469
$\angle(\text{C4-C3-C2})$	122,5(3)	121,417	$\angle(\text{C5-C4-H4})$	120,62	121,3617
$\angle(\text{C4-C3-N1})$	119,0(2)	119,4677	$\angle(\text{C3-C4-H4})$	120,61	119,6604
$\angle(\text{C2-C3-N1})$	118,5(3)	119,1153	$\angle(\text{C1-C2-H2})$	120,13	121,5884
$\angle(\text{C5-C4-C3})$	118,8(3)	118,9779	$\angle(\text{C3-C2-H2})$	120,18	117,6473
$\angle(\text{C4-C5-C6})$	120,7(3)	120,8068	$\angle(\text{C4-C5-H5})$	119,60	121,3094
$\angle(\text{O2-C6-C5})$	117,4(2)	117,0166	$\angle(\text{C6-C5-H5})$	119,67	117,8838
$\angle(\text{O2-C6-C1})$	122,6(2)	122,8245	$\angle(\text{C9-C8-H8})$	118,66	117,0834
$\angle(\text{C5-C6-C1})$	120,0(3)	120,1589	$\angle(\text{C7-C8-H8})$	118,65	120,0262
$\angle(\text{O1-C7-C8})$	120,6(2)	120,6808	$\angle(\text{C6-O2-H2B})$	109,53	107,591
$\angle(\text{O1-C7-C1})$	118,6(2)	118,538	$\angle(\text{C9-N2-H2A})$	114,96	113,889
$\angle(\text{C8-C7-C1})$	120,8(2)	120,7812	$\angle(\text{C10-N2-H2A})$	114,90	116,1815
$\angle(\text{C9-C8-C7})$	122,7(3)	122,8902	$\angle(\text{N2-C10-H10B})$	109,25	111,0253
$\angle(\text{N2-C9-C8})$	125,2(2)	125,2765	$\angle(\text{N2-C10-H10A})$	109,24	109,8051
$\angle(\text{N2-C9-C12})$	117,3(2)	117,0037	$\angle(\text{H10B-C10-H10A})$	107,89	108,0975
$\angle(\text{C8-C9-C12})$	117,5(2)	117,7153	$\angle(\text{C11-C10-H10B})$	109,23	109,1292

∠(N2-C10-C11)	111,8(3)	109,4635	∠(C11-C10-H10A)	109,31	109,2882
∠(O3-C11-C10)	116,5(4)	106,9865	∠(C10-C11-H11A)	108,20	108,9021
∠(F3-C12-F2)	107,1(2)	107,1124	∠(C10-C11-H11B)	108,16	110,0489
∠(F3-C12-F1)	106,7(2)	107,2566	∠(H11A-C11-H11B)	107,34	108,6369
∠(F2-C12-F1)	107,5(2)	107,117	∠(H11A-C11-O3)	108,16	111,2133
∠(F3-C12-C9)	112,9(2)	112,8398	∠(H11B-C11-O3)	108,09	111,0254
∠(F2-C12-C9)	111,2(2)	111,1131	∠(C11-O3-H3)	109,50	110,4254
∠(F1-C12-C9)	111,1(2)	111,1153	-	-	-

Tabla A2.12. Ángulos diedros experimentales y calculados para I.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
φ(H5-C5-C4-C3)	179,57	179,9882	φ(C7-C8-C9-C12)	179,52	179,5897
φ(H5-C5-C4-H4)	-0,45	0,0084	φ(H8-C8-C7-C1)	3,27	0,1512
φ(C6-C5-C4-C3)	-0,46	-0,0178	φ(H8-C8-C7-O1)	-176,62	-179,8662
φ(C6-C5-C4-H4)	179,52	-179,9976	φ(C9-C8-C7-C1)	-176,67	-179,7015
φ(C4-C5-C6-C1)	-0,46	-0,0588	φ(C9-C8-C7-O1)	3,44	0,2811
φ(C4-C5-C6-O2)	179,48	179,9443	φ(C8-C9-N2-H2A)	-5,53	3,7593
φ(H5-C5-C6-C1)	179,51	179,9355	φ(C8-C9-N2-C10)	174,46	174,5561
φ(H5-C5-C6-O2)	-0,55	-0,0614	φ(C12-C9-N2-H2A)	173,71	-179,9727
φ(C6-C1-C2-C3)	0,06	-0,0287	φ(C12-C9-N2-C10)	-6,30	-6,1759
φ(C6-C1-C2-H2)	-179,96	179,8959	φ(C8-C9-C12-F1)	-118,72	-122,8968
φ(C7-C1-C2-C3)	179,42	-179,9941	φ(C8-C9-C12-F3)	1,17	-2,3855
φ(C7-C1-C2-H2)	-0,60	-0,0695	φ(C8-C9-C12-F2)	121,63	117,9382
φ(C2-C1-C6-C5)	0,66	0,0812	φ(N2-C9-C12-F1)	61,98	57,7783
φ(C2-C1-C6-O2)	-179,28	-179,9221	φ(N2-C9-C12-F3)	-178,13	178,2895
φ(C7-C1-C6-C5)	-178,72	-179,9523	φ(N2-C9-C12-F2)	-57,67	-61,3867
φ(C7-C1-C6-O2)	1,34	0,0444	φ(C5-C6-O2-H2B)	-177,77	-179,9967
φ(C2-C1-C7-C8)	0,89	-0,7515	φ(C1-C6-O2-H2B)	2,17	0,0065
φ(C2-C1-C7-O1)	-179,21	179,2656	φ(C9-N2-C10-H10A)	142,94	-88,3193
φ(C6-C1-C7-C8)	-179,76	179,2837	φ(C9-N2-C10-H10B)	25,12	31,1617
φ(C6-C1-C7-O1)	0,14	-0,6992	φ(C9-N2-C10-C11)	-95,92	151,7049
φ(C1-C2-C3-C4)	-1,03	-0,0481	φ(H2A-N2-C10-H10A)	-37,08	83,3024
φ(C1-C2-C3-N1)	-179,63	179,9417	φ(H2A-N2-C10-H10B)	-154,89	-158,2167
φ(H2-C2-C3-C4)	179,00	-179,9756	φ(H2A-N2-C10-C11)	84,07	-37,6734
φ(H2-C2-C3-N1)	0,39	0,0142	φ(N2-C10-C11-H11A)	73,62	179,2613
φ(C2-C3-C4-C5)	1,23	0,0719	φ(N2-C10-C11-H11B)	-170,39	-61,7567
φ(C2-C3-C4-H4)	-178,76	-179,9479	φ(N2-C10-C11-O3)	-48,44	58,9623
φ(N1-C3-C4-C5)	179,83	-179,9178	φ(H10A-C10-C11-H11A)	-165,28	58,9693
φ(N1-C3-C4-H4)	-0,16	0,0623	φ(H10A-C10-C11-H11B)	-49,29	177,9514
φ(C2-C3-N1-O4)	178,20	179,8962	φ(H10A-C10-C11-O3)	72,66	-61,3296
φ(C2-C3-N1-O5)	-1,26	-0,1176	φ(H10B-C10-C11-H11A)	-47,43	-59,0474
φ(C4-C3-N1-O4)	-0,45	-0,1139	φ(H10B-C10-C11-H11B)	68,55	59,9347
φ(C4-C3-N1-O5)	-179,91	179,8724	φ(H10B-C10-C11-O3)	-169,50	-179,3463
φ(H8-C8-C9-N2)	178,82	178,9962	φ(C10-C11-O3-H3)	179,87	-169,2964
φ(H8-C8-C9-C12)	-0,42	-0,2671	φ(H11A-C11-O3-H3)	57,79	71,8929
φ(C7-C8-C9-N2)	-1,24	-1,1471	φ(H11B-C11-O3-H3)	-58,14	-49,2008

Tabla A2.13. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para I. $U(\text{eq})$ es definido como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	3100(6)	7381(3)	8788(2)	43(1)
C(2)	4056(6)	6240(3)	8199(2)	47(1)
C(3)	5915(6)	5769(3)	8710(2)	49(1)
C(4)	6922(7)	6398(3)	9793(2)	53(1)
C(5)	6004(7)	7519(3)	10389(2)	55(1)
C(6)	4090(6)	8027(3)	9908(2)	47(1)
C(7)	1121(6)	7948(3)	8287(2)	44(1)
C(8)	72(6)	7321(3)	7162(2)	46(1)
C(9)	-1650(6)	7847(2)	6654(2)	43(1)
C(10)	-4190(8)	9661(3)	6672(3)	60(1)
C(11)	-2236(12)	10747(4)	6482(4)	92(2)
C(12)	-2606(6)	7085(3)	5447(2)	49(1)
N(1)	6894(7)	4577(3)	8072(2)	64(1)
N(2)	-2571(6)	8957(2)	7132(2)	51(1)
O(1)	384(5)	8988(2)	8871(2)	55(1)
O(2)	3276(5)	9111(2)	10537(2)	59(1)
O(3)	-266(11)	11549(4)	7299(4)	128(2)
O(4)	8585(6)	4175(3)	8511(2)	81(1)
O(5)	6026(11)	4024(4)	7126(3)	134(2)
F(1)	-1661(5)	7785(2)	4890(2)	75(1)
F(2)	-5433(4)	6783(2)	5238(2)	72(1)
F(3)	-1657(5)	5980(2)	5050(2)	71(1)

Tabla A2.14. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para I. El factor del exponente del desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

Átomo	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	45(1)	46(1)	40(1)	19(1)	1(1)	10(1)
C(2)	53(2)	49(1)	42(1)	19(1)	-1(1)	12(1)
C(3)	53(2)	49(2)	50(2)	24(1)	2(1)	14(1)
C(4)	56(2)	58(2)	51(2)	27(1)	-3(1)	17(1)
C(5)	62(2)	63(2)	40(1)	21(1)	-4(1)	17(1)
C(6)	50(1)	50(1)	41(1)	18(1)	2(1)	11(1)
C(7)	48(1)	46(1)	41(1)	19(1)	2(1)	11(1)
C(8)	52(1)	45(1)	40(1)	17(1)	2(1)	14(1)
C(9)	46(1)	43(1)	37(1)	16(1)	1(1)	7(1)
C(10)	71(2)	60(2)	50(2)	19(1)	-7(1)	27(1)
C(11)	124(4)	59(2)	92(3)	35(2)	-30(3)	14(2)
C(12)	56(2)	50(1)	41(1)	16(1)	-1(1)	12(1)
N(1)	79(2)	55(1)	60(2)	20(1)	-3(1)	27(1)
N(2)	65(2)	49(1)	38(1)	16(1)	-3(1)	20(1)
O(1)	70(1)	53(1)	40(1)	11(1)	-3(1)	26(1)
O(2)	72(1)	63(1)	39(1)	13(1)	-3(1)	27(1)
O(3)	158(4)	83(2)	139(4)	47(2)	-32(3)	15(2)
O(4)	97(2)	73(2)	77(2)	26(1)	-8(1)	45(1)
O(5)	211(5)	109(3)	61(2)	-11(2)	-37(2)	104(3)
F(1)	106(2)	77(1)	43(1)	27(1)	7(1)	9(1)
F(2)	56(1)	81(1)	56(1)	8(1)	-10(1)	8(1)
F(3)	91(2)	61(1)	49(1)	5(1)	-6(1)	31(1)

Tabla A2.15. Coordinación del hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para I.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(2)	3445	5797	7465	57
H(4)	8202	6066	10112	64
H(5)	6657	7949	11121	66
H(8)	575	6526	6757	55
H(10A)	-5537	10039	7157	72
H(10B)	-5281	9048	5992	72
H(11A)	-1260	10343	5863	111
H(11B)	-3427	11273	6295	111
H(2A)	-2147	9319	7822	61
H(2B)	2116	9307	10184	89
H(3)	678	12096	7122	193

A2.4 (Z)-3-(fenetilamino)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona (II).

Tabla A2.16. Distancias de enlace calculados para II.

Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (\AA)	Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (\AA)
r(C1-C2)	1,4006	r(C4-H4)	1,082
r(C1-C6)	1,4271	r(C8-H8)	1,0762
r(C1-C7)	1,4865	r(O2-H2B)	0,9901
r(C2-C3)	1,3836	r(O1-H2B)	1,6626
r(C3-C4)	1,4	r(O1-H2A)	1,8418
r(C3-N1)	1,4671	r(N2-H2A)	1,02
r(C4-C5)	1,3774	r(C10-H10B)	1,0931
r(C5-C6)	1,4069	r(C10-H10A)	1,0876
r(C6-O2)	1,3324	r(C11-H11B)	1,0932
r(C7-O1)	1,2649	r(C11-H11A)	1,0946
r(C7-C8)	1,4342	r(C11-C13)	1,5121
r(C8-C9)	1,3803	r(C13-C14)	1,3997
r(C9-N2)	1,341	r(C13-C18)	1,3991
r(C9-C12)	1,5275	r(C14-C15)	1,3934
r(C10-N2)	1,4631	r(C15-C16)	1,3942
r(C10-C11)	1,5433	r(C16-C17)	1,3937
r(C12-F3)	1,3517	r(C17-C18)	1,3939
r(C12-F2)	1,3388	r(C14-H)	1,0866
r(C12-F1)	1,3544	r(C15-H)	1,0853
r(N1-O5)	1,2266	r(C16-H)	1,0851
r(N1-O4)	1,2274	r(C17-H)	1,0854
r(C5-H5)	1,0835	r(C18-H)	1,0869
r(C2-H2)	1,0801	-	-

Tabla A2.17. Ángulos de enlace calculados para II.

Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
∠(C2-C1-C6)	117,8469	∠(C4-C5-H5)	121,3194
∠(C2-C1-C7)	122,4001	∠(C6-C5-H5)	117,8811
∠(C6-C1-C7)	119,7529	∠(C9-C8-H8)	117,1021
∠(C3-C2-C1)	120,7649	∠(C7-C8-H8)	120,0119
∠(C4-C3-C2)	121,4353	∠(C6-O2-H2B)	107,6084
∠(C4-C3-N1)	119,4678	∠(C9-N2-H2A)	117,9794
∠(C2-C3-N1)	119,0969	∠(C10-N2-H2A)	117,5849
∠(C5-C4-C3)	118,9687	∠(N2-C10-H10B)	106,9102
∠(C4-C5-C6)	120,7994	∠(N2-C10-H10A)	110,3759
∠(O2-C6-C5)	116,9717	∠(H10B-C10-H10A)	106,5245
∠(O2-C6-C1)	122,844	∠(C11-C10-H10B)	109,6856
∠(C5-C6-C1)	120,1843	∠(C11-C10-H10A)	110,5224
∠(O1-C7-C8)	120,746	∠(C10-C11-H11A)	108,7375
∠(O1-C7-C1)	118,4549	∠(C10-C11-H11B)	108,9628
∠(C8-C7-C1)	120,7991	∠(H11A-C11-H11B)	106,827
∠(C9-C8-C7)	122,8859	∠(C10-C11-C13)	111,5757
∠(N2-C9-C8)	124,7257	∠(C11-C13-C14)	120,6174
∠(N2-C9-C12)	117,4286	∠(C11-C13-C18)	120,9058
∠(C8-C9-C12)	117,8352	∠(C14-C13-C18)	118,457
∠(N2-C10-C11)	112,5778	∠(C13-C14-C15)	120,8457
∠(F3-C12-F2)	107,2625	∠(C13-C14-H14)	119,5588
∠(F3-C12-F1)	107,2062	∠(C15-C14-H14)	119,5931
∠(F2-C12-F1)	107,0949	∠(C13-C18-C17)	120,8878
∠(F3-C12-C9)	111,194	∠(C13-C18-H18)	119,5786
∠(F2-C12-C9)	112,6487	∠(C17-C18-H18)	119,5307
∠(F1-C12-C9)	111,1567	∠(C14-C15-C16)	120,1277
∠(O5-N1-O4)	124,403	∠(C14-C15-H15)	119,7834
∠(O5-N1-C3)	117,6232	∠(C16-C15-H15)	120,0881
∠(O4-N1-C3)	117,9737	∠(C18-C17-C16)	120,0874
∠(C9-N2-C10)	130,1137	∠(C18-C17-H17)	119,7979
∠(C5-C4-H4)	121,3668	∠(C16-C17-H17)	120,1137
∠(C3-C4-H4)	119,6645	∠(C15-C16-C17)	119,5944
∠(C1-C2-H2)	121,5877	∠(C15-C16-H16)	120,2019
∠(C3-C2-H2)	117,6471	∠(C17-C16-H16)	120,2028

Tabla A2.18. Ángulos diedros calculados para II.

Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
$\phi(\text{H5-C5-C4-C3})$	179,9147	$\phi(\text{N2-C9-C12-F1})$	-58,6878
$\phi(\text{H5-C5-C4-H4})$	-0,0119	$\phi(\text{C5-C6-O2-H2B})$	-179,509
$\phi(\text{C6-C5-C4-C3})$	-0,0059	$\phi(\text{C1-C6-O2-H2B})$	0,4852
$\phi(\text{C6-C5-C4-H4})$	-179,9325	$\phi(\text{C9-N2-C10-H10B})$	-141,393
$\phi(\text{C4-C5-C6-C1})$	-0,1872	$\phi(\text{C9-N2-C10-H10A})$	-25,9229
$\phi(\text{C4-C5-C6-O2})$	179,8071	$\phi(\text{C9-N2-C10-C11})$	98,095
$\phi(\text{C2-C1-C6-C5})$	0,2704	$\phi(\text{H2A-N2-C10-H10B})$	45,7121
$\phi(\text{C2-C1-C6-O2})$	-179,7236	$\phi(\text{H2A-N2-C10-H10A})$	161,1821
$\phi(\text{C7-C1-C6-C5})$	-179,8339	$\phi(\text{H2A-N2-C10-C11})$	-74,7999
$\phi(\text{C7-C1-C6-O2})$	0,1721	$\phi(\text{N2-C10-C11-H11A})$	-60,5482
$\phi(\text{C2-C1-C7-C8})$	-1,5028	$\phi(\text{N2-C10-C11-H11B})$	55,5416
$\phi(\text{C2-C1-C7-O1})$	178,5334	$\phi(\text{N2-C10-C11-C13})$	177,3772
$\phi(\text{C6-C1-C7-C8})$	178,6064	$\phi(\text{H10B-C10-C11-H11A})$	-179,4515
$\phi(\text{C6-C1-C7-O1})$	-1,3574	$\phi(\text{H10B-C10-C11-H11B})$	-63,3617
$\phi(\text{C1-C2-C3-C4})$	-0,0225	$\phi(\text{H10B-C10-C11-C13})$	58,474
$\phi(\text{C1-C2-C3-N1})$	179,9489	$\phi(\text{H10A-C10-C11-H11A})$	63,3887
$\phi(\text{H2-C2-C3-C4})$	-179,8251	$\phi(\text{H10A-C10-C11-H11B})$	179,4785
$\phi(\text{H2-C2-C3-N1})$	0,1462	$\phi(\text{H10A-C10-C11-C13})$	-58,6859
$\phi(\text{C2-C3-C4-C5})$	0,1126	$\phi(\text{C10-C11-C13-C14})$	85,4969
$\phi(\text{C2-C3-C4-H4})$	-179,9595	$\phi(\text{C10-C11-C13-C18})$	-92,8576
$\phi(\text{N1-C3-C4-C5})$	-179,8586	$\phi(\text{H11-C11-C13-C14})$	-35,5811
$\phi(\text{N1-C3-C4-H4})$	0,0693	$\phi(\text{H11-C11-C13-C18})$	146,0643
$\phi(\text{C2-C3-N1-O5})$	-0,001	$\phi(\text{H11-C11-C13-C14})$	-153,3533
$\phi(\text{C2-C3-N1-O4})$	180,0002	$\phi(\text{H11-C11-C13-C18})$	28,2922
$\phi(\text{C4-C3-N1-O5})$	-0,0279	$\phi(\text{C11-C13-C14-C15})$	-178,3852
$\phi(\text{C4-C3-N1-O4})$	179,9709	$\phi(\text{C11-C13-C14-H14})$	2,1806
$\phi(\text{H8-C8-C9-N2})$	-178,5514	$\phi(\text{C18-C13-C14-C15})$	0,0089
$\phi(\text{H8-C8-C9-C12})$	0,2393	$\phi(\text{C18-C13-C14-H14})$	-179,4253
$\phi(\text{C7-C8-C9-N2})$	1,3688	$\phi(\text{C11-C13-C18-C17})$	178,3575
$\phi(\text{C7-C8-C9-C12})$	-179,8405	$\phi(\text{C11-C13-C18-H18})$	-2,264
$\phi(\text{H8-C8-C7-C1})$	-1,1206	$\phi(\text{C14-C13-C18-C17})$	-0,0318
$\phi(\text{H8-C8-C7-O1})$	178,8423	$\phi(\text{C14-C13-C18-H18})$	179,3467
$\phi(\text{C9-C8-C7-C1})$	178,9614	$\phi(\text{C13-C14-C15-C16})$	0,0633
$\phi(\text{C9-C8-C7-O1})$	-1,0756	$\phi(\text{C13-C14-C15-H15})$	-179,609
$\phi(\text{C8-C9-N2-H2A})$	-0,9813	$\phi(\text{H14-C14-C15-C16})$	179,4973
$\phi(\text{H5-C5-C6-C1})$	179,8895	$\phi(\text{H14-C14-C15-H15})$	-0,175
$\phi(\text{H5-C5-C6-O2})$	-0,1162	$\phi(\text{C13-C18-C17-C16})$	-0,0174
$\phi(\text{C6-C1-C2-C3})$	-0,1673	$\phi(\text{C13-C18-C17-H17})$	179,6112
$\phi(\text{C6-C1-C2-H2})$	179,6274	$\phi(\text{H18-C18-C17-C16})$	-179,3963
$\phi(\text{C7-C1-C2-C3})$	179,9399	$\phi(\text{H18-C18-C17-H17})$	0,2323
$\phi(\text{C7-C1-C2-H2})$	-0,2653	$\phi(\text{C14-C15-C16-C17})$	-0,1123
$\phi(\text{C12-C9-N2-H2A})$	-179,7765	$\phi(\text{C14-C15-C16-H16})$	-179,7597
$\phi(\text{C12-C9-N2-C10})$	7,0129	$\phi(\text{H15-C15-C16-C17})$	179,559
$\phi(\text{C8-C9-C12-F2})$	2,232	$\phi(\text{H15-C15-C16-H16})$	-0,0896
$\phi(\text{C8-C9-C12-F3})$	-118,2101	$\phi(\text{C18-C17-C16-C15})$	0,0896
$\phi(\text{C8-C9-C12-F1})$	122,432	$\phi(\text{C18-C17-C16-H16})$	179,737
$\phi(\text{N2-C9-C12-F2})$	-178,8877	$\phi(\text{H17-C17-C16-C15})$	-179,5378
$\phi(\text{N2-C9-C12-F3})$	60,6702	-	-

A2.5 (Z)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-3-(2-metoxi-etilamino)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona (III).

Tabla A2.19. Distancias de enlace experimentales y calculados para III.

Parámetro	Exp. Rayos X (Å)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (Å)	Parámetro	Exp. Rayos X (Å)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (Å)
$\gamma(\text{C1-C6})$	1,390(3)	1,4002	$\gamma(\text{C11-C12})$	1,504(4)	1,5192
$\gamma(\text{C5-C6})$	1,379(3)	1,384	$\gamma(\text{C12-O5})$	1,404(3)	1,4133
$\gamma(\text{C1-C2})$	1,407(3)	1,4272	$\gamma(\text{C13-O5})$	1,272(4)	1,4165
$\gamma(\text{C1-C7})$	1,492(3)	1,4876	$\gamma(\text{N1-O2})$	1,213(3)	1,2276
$\gamma(\text{C2-C3})$	1,395(3)	1,407	$\gamma(\text{N1-O1})$	1,220(3)	1,2269
$\gamma(\text{C2-O3})$	1,341(3)	1,3321	$\gamma(\text{C6-H6})$	0,922	1,0801
$\gamma(\text{C3-C4})$	1,371(3)	1,3774	$\gamma(\text{C3-H3})$	0,986	1,0835
$\gamma(\text{C4-C5})$	1,379(3)	1,4000	$\gamma(\text{C4-H4})$	0,932	1,0819
$\gamma(\text{C5-N1})$	1,461(3)	1,4667	$\gamma(\text{C8-H8})$	1,000	1,0763
$\gamma(\text{C7-O4})$	1,263(3)	1,2619	$\gamma(\text{O3-H})$	0,988	0,9912
$\gamma(\text{C7-C8})$	1,418(3)	1,4353	$\gamma(\text{N2-H})$	0,934	1,0206
$\gamma(\text{C8-C9})$	1,380(3)	1,3791	$\gamma(\text{C11-H11A})$	0,936	1,0886
$\gamma(\text{C9-C10})$	1,512(3)	1,5271	$\gamma(\text{C11-H11B})$	0,925	1,0953
$\gamma(\text{C9-N2})$	1,325(3)	1,3405	$\gamma(\text{C12-H12A})$	1,002	1,0998
$\gamma(\text{C10-F3})$	1,326(3)	1,3385	$\gamma(\text{C12-H12B})$	1,011	1,0999
$\gamma(\text{C10-F2})$	1,336(3)	1,3547	$\gamma(\text{C13-H13A})$	0,960	1,0977
$\gamma(\text{C10-F1})$	1,332(3)	1,3526	$\gamma(\text{C13-H13B})$	0,959	1,0975
$\gamma(\text{N2-C11})$	1,464(3)	1,4621	$\gamma(\text{C13-H13C})$	0,960	1,0891

Tabla A2.20. Ángulos de enlace experimentales y calculados para III.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calc. B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calc. B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
$\angle(\text{C1-C6-C5})$	119,9(2)	120,7708	$\angle(\text{C5-N1-O1})$	117,9(2)	117,6444
$\angle(\text{C6-C1-C2})$	118,1(2)	117,8542	$\angle(\text{O2-N1-O1})$	123,3(2)	124,3656
$\angle(\text{C6-C1-C7})$	122,2(2)	122,5257	$\angle(\text{C1-C6-H6})$	122,37	121,5727
$\angle(\text{C2-C1-C7})$	119,7(2)	119,62	$\angle(\text{C2-C3-H3})$	116,78	117,8837
$\angle(\text{C1-C2-C3})$	120,6(2)	120,1793	$\angle(\text{C3-C4-H4})$	121,94	121,3904
$\angle(\text{C1-C2-O3})$	122,2(2)	122,8168	$\angle(\text{C4-C3-H3})$	122,71	121,3144
$\angle(\text{C3-C2-O3})$	117,2(2)	117,0039	$\angle(\text{C5-C4-H4})$	119,38	119,6414
$\angle(\text{C2-C3-C4})$	120,5(2)	120,8019	$\angle(\text{C5-C6-H6})$	117,68	117,6565
$\angle(\text{C3-C4-C5})$	118,7(2)	118,9682	$\angle(\text{C7-C8-H8})$	118,95	120,0074
$\angle(\text{C6-C5-C4})$	122,2(2)	121,4255	$\angle(\text{C9-C8-H8})$	118,33	117,1079
$\angle(\text{C6-C5-N1})$	118,9(2)	119,1175	$\angle(\text{C9-N2-H})$	115,29	113,7743
$\angle(\text{C4-C5-N1})$	118,9(2)	119,457	$\angle(\text{H-N2-C11})$	114,27	116,3226
$\angle(\text{C1-C7-O4})$	117,7(2)	118,52	$\angle(\text{N2-C11-H11A})$	107,76	110,892
$\angle(\text{C1-C7-C8})$	121,3(2)	120,7711	$\angle(\text{N2-C11-H11B})$	107,42	109,8464
$\angle(\text{O4-C7-C8})$	121,0(2)	120,7089	$\angle(\text{H11A-C11-H11B})$	105,25	108,0788
$\angle(\text{C7-C8-C9})$	122,7(2)	122,8848	$\angle(\text{H11A-C11-C12})$	110,05	109,0322
$\angle(\text{C8-C9-C10})$	118,0(2)	117,7339	$\angle(\text{H11B-C11-C12})$	114,95	109,4657
$\angle(\text{C8-C9-N2})$	124,3(2)	125,2472	$\angle(\text{C11-C12-H12A})$	108,66	109,2303
$\angle(\text{C10-C9-N2})$	117,7(2)	117,013	$\angle(\text{C11-C12-H12B})$	107,34	110,3821
$\angle(\text{C9-C10-F3})$	112,8(2)	112,8356	$\angle(\text{H12A-C12-H12B})$	106,08	108,0781
$\angle(\text{C9-C10-F2})$	111,7(2)	111,0653	$\angle(\text{H12A-C12-O5})$	112,08	110,8608
$\angle(\text{C9-C10-F1})$	111,6(2)	111,1624	$\angle(\text{H12B-C12-O5})$	110,87	110,4029
$\angle(\text{F3-C10-F2})$	106,7(2)	107,1311	$\angle(\text{O5-C13-H13A})$	109,43	111,236
$\angle(\text{F3-C10-F1})$	106,8(2)	107,2348	$\angle(\text{O5-C13-H13B})$	109,47	111,2617
$\angle(\text{F2-C10-F1})$	106,89(19)	107,1256	$\angle(\text{O5-C13-H13C})$	109,46	107,0175
$\angle(\text{C9-N2-C11})$	130,4(2)	129,2911	$\angle(\text{H13A-C13-H13B})$	109,53	108,9346
$\angle(\text{N2-C11-C12})$	111,0(2)	109,4967	$\angle(\text{H13A-C13-H13C})$	109,45	109,1699

$\angle(\text{C11-C12-O5})$	111,5(2)	107,8879	$\angle(\text{H13B-C13-H13C})$	109,49	109,1689
$\angle(\text{C12-O5-C13})$	117,9(3)	113,6816	$\angle(\text{C2-O3-H})$	104,47	107,5603
$\angle(\text{C5-N1-O2})$	118,8(2)	117,9899	-	-	-

Tabla A2.21. Ángulos diedros experimentales y calculados para III.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
$\phi(\text{C5-C6-C1-C2})$	1,06	-0,0058	$\phi(\text{O4-C7-C8-C9})$	3,02	0,1209
$\phi(\text{C5-C6-C1-C7})$	-178,98	-179,9296	$\phi(\text{C7-C8-C9-C10})$	178,91	179,801
$\phi(\text{H6-C6-C1-C2})$	-178,49	179,9502	$\phi(\text{C7-C8-C9-N2})$	-1,92	-1,1126
$\phi(\text{H6-C6-C1-C7})$	1,47	0,0264	$\phi(\text{H8-C8-C9-C10})$	-1,01	-0,1905
$\phi(\text{C1-C6-C5-C4})$	0,13	-0,0123	$\phi(\text{H8-C8-C9-N2})$	178,16	178,8959
$\phi(\text{C1-C6-C5-N1})$	-178,82	179,9662	$\phi(\text{C8-C9-C10-F3})$	1,17	-2,9405
$\phi(\text{H6-C6-C5-C4})$	179,70	-179,97	$\phi(\text{C8-C9-C10-F2})$	121,37	117,3704
$\phi(\text{H6-C6-C5-N1})$	0,75	0,0085	$\phi(\text{C8-C9-C10-F1})$	-119,05	-123,4543
$\phi(\text{C6-C1-C2-C3})$	-1,34	0,0124	$\phi(\text{N2-C9-C10-F3})$	-178,06	177,897
$\phi(\text{C6-C1-C2-O3})$	178,74	-179,9877	$\phi(\text{N2-C9-C10-F2})$	-57,86	-61,7921
$\phi(\text{C7-C1-C2-C3})$	178,70	179,9385	$\phi(\text{N2-C9-C10-F1})$	61,72	57,3831
$\phi(\text{C7-C1-C2-O3})$	-1,22	-0,0616	$\phi(\text{C8-C9-N2-H})$	-4,74	3,742
$\phi(\text{C6-C1-C7-O4})$	-179,05	179,5886	$\phi(\text{C8-C9-N2-C11})$	175,03	174,3233
$\phi(\text{C6-C1-C7-C8})$	1,37	-0,3608	$\phi(\text{C10-C9-N2-H})$	174,43	-177,1656
$\phi(\text{C2-C1-C7-O4})$	0,91	-0,3339	$\phi(\text{C10-C9-N2-C11})$	-5,79	-6,5844
$\phi(\text{C2-C1-C7-C8})$	-178,66	179,7167	$\phi(\text{C9-N2-C11-H11A})$	124,93	32,7127
$\phi(\text{C1-C2-C3-C4})$	0,43	-0,001	$\phi(\text{C9-N2-C11-H11B})$	11,98	-86,6876
$\phi(\text{C1-C2-C3-H3})$	179,52	179,9853	$\phi(\text{C9-N2-C11-C12})$	-114,49	153,0722
$\phi(\text{O3-C2-C3-C4})$	-179,65	179,9991	$\phi(\text{H-N2-C11-H11A})$	-55,30	-156,9057
$\phi(\text{O3-C2-C3-H3})$	-0,55	-0,0146	$\phi(\text{H-N2-C11-H11B})$	-168,25	83,694
$\phi(\text{C1-C2-O3-H})$	-2,09	-0,019	$\phi(\text{H-N2-C11-C12})$	65,28	-36,5463
$\phi(\text{C3-C2-O3-H})$	177,99	179,9809	$\phi(\text{N2-C11-C12-H12A})$	-171,07	179,362
$\phi(\text{C2-C3-C4-C5})$	0,76	-0,0169	$\phi(\text{N2-C11-C12-H12B})$	-56,76	-61,939
$\phi(\text{C2-C3-C4-H4})$	-177,22	179,9914	$\phi(\text{N2-C11-C12-O5})$	64,88	58,7723
$\phi(\text{H3-C3-C4-C5})$	-178,28	179,9973	$\phi(\text{H11A-C11-C12-H12A})$	-51,86	-59,1508
$\phi(\text{H3-C3-C4-H4})$	3,74	0,0056	$\phi(\text{H11A-C11-C12-H12B})$	62,46	59,5482
$\phi(\text{C3-C4-C5-C6})$	-1,05	0,0238	$\phi(\text{H11A-C11-C12-O5})$	-175,90	-179,7405
$\phi(\text{C3-C4-C5-N1})$	177,90	-179,9547	$\phi(\text{H11B-C11-C12-H12A})$	66,74	58,8896
$\phi(\text{H4-C4-C5-C6})$	176,98	-179,9843	$\phi(\text{H11B-C11-C12-H12B})$	-178,95	177,5886
$\phi(\text{H4-C4-C5-N1})$	-4,07	0,0372	$\phi(\text{H11B-C11-C12-O5})$	-57,31	-61,7001
$\phi(\text{C6-C5-N1-O2})$	4,09	-0,097	$\phi(\text{C11-C12-O5-C13})$	122,23	-176,4205
$\phi(\text{C6-C5-N1-O1})$	-177,53	179,9086	$\phi(\text{H12A-C12-O5-C13})$	0,13	64,017
$\phi(\text{C4-C5-N1-O2})$	-174,89	179,8819	$\phi(\text{H12B-C12-O5-C13})$	-118,20	-55,7222
$\phi(\text{C4-C5-N1-O1})$	3,48	-0,1124	$\phi(\text{C12-O5-C13-H13A})$	-179,92	-61,5774
$\phi(\text{C1-C7-C8-H8})$	2,50	0,0604	$\phi(\text{C12-O5-C13-H13B})$	60,03	60,0749
$\phi(\text{C1-C7-C8-C9})$	-177,42	-179,9309	$\phi(\text{C12-O5-C13-H13C})$	-59,98	179,2555
$\phi(\text{O4-C7-C8-H8})$	-177,06	-179,8879	-	-	-

Tabla A2.22. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para III. $U(\text{eq})$ es definido como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

Átomo	X	Y	Z	$U(\text{eq})$
C(1)	4017(4)	6392(2)	1145(2)	47(1)
C(2)	4036(5)	6883(2)	37(2)	51(1)
C(3)	5452(5)	7861(2)	-461(2)	61(1)
C(4)	6866(5)	8355(2)	123(2)	60(1)
C(5)	6884(5)	7856(2)	1209(2)	52(1)
C(6)	5494(5)	6892(2)	1723(2)	51(1)
C(7)	2438(5)	5363(2)	1662(2)	49(1)
C(8)	2324(5)	4861(2)	2778(2)	51(1)
C(9)	973(5)	3879(2)	3278(2)	49(1)
C(10)	1035(5)	3409(2)	4473(2)	58(1)
C(11)	-1754(6)	2239(2)	3190(2)	59(1)
C(12)	-341(6)	1228(2)	2769(3)	68(1)
C(13)	3024(9)	-288(3)	3624(5)	156(3)
N(1)	8466(5)	8350(2)	1833(2)	67(1)
N(2)	-405(4)	3329(2)	2781(2)	56(1)
O(1)	9603(5)	9229(2)	1367(2)	92(1)
O(2)	8638(6)	7855(2)	2778(2)	100(1)
O(3)	2713(4)	6443(2)	-585(1)	64(1)
O(4)	1189(4)	4957(1)	1070(1)	60(1)
O(5)	2378(4)	831(2)	3130(2)	100(1)
F(1)	2252(4)	2256(1)	4806(1)	77(1)
F(2)	-1511(3)	3445(2)	4904(1)	78(1)
F(3)	2394(3)	4046(2)	4892(1)	75(1)

Tabla A2.23. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para III. El factor del exponente del desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

Átomo	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	46(1)	39(1)	53(1)	-9(1)	-1(1)	-7(1)
C(2)	47(1)	50(1)	53(1)	-10(1)	-4(1)	-12(1)
C(3)	63(2)	65(2)	54(1)	-7(1)	0(1)	-23(1)
C(4)	61(2)	52(1)	64(1)	-9(1)	6(1)	-22(1)
C(5)	53(1)	44(1)	62(1)	-16(1)	0(1)	-13(1)
C(6)	56(1)	45(1)	50(1)	-10(1)	-1(1)	-11(1)
C(7)	48(1)	39(1)	57(1)	-9(1)	-4(1)	-8(1)
C(8)	55(1)	43(1)	54(1)	-8(1)	-4(1)	-12(1)
C(9)	49(1)	42(1)	53(1)	-9(1)	-1(1)	-5(1)
C(10)	60(1)	55(1)	58(1)	-11(1)	1(1)	-14(1)
C(11)	57(2)	52(1)	65(2)	-7(1)	3(1)	-20(1)
C(12)	57(2)	51(1)	96(2)	-17(1)	-9(1)	-16(1)
C(13)	101(3)	75(2)	241(6)	51(3)	-62(3)	-29(2)
N(1)	77(2)	60(1)	72(1)	-25(1)	2(1)	-27(1)
N(2)	65(1)	45(1)	55(1)	-5(1)	-3(1)	-20(1)
O(1)	124(2)	78(1)	89(1)	-23(1)	2(1)	-63(1)
O(2)	143(2)	106(2)	66(1)	-20(1)	-10(1)	-69(2)
O(3)	71(1)	70(1)	52(1)	-8(1)	-8(1)	-30(1)
O(4)	69(1)	54(1)	56(1)	-8(1)	-7(1)	-25(1)
O(5)	67(1)	54(1)	169(2)	-15(1)	-32(1)	-9(1)
F(1)	97(1)	58(1)	60(1)	3(1)	-8(1)	-3(1)
F(2)	70(1)	95(1)	70(1)	-25(1)	19(1)	-23(1)
F(3)	86(1)	82(1)	59(1)	-16(1)	-4(1)	-30(1)

Tabla A2.24. Coordinación del hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para III.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(2)	1920(70)	5750(30)	-90(30)	100(11)
H(3)	5400(50)	8160(20)	-1240(20)	66(7)
H(4)	7760(60)	9030(30)	-190(20)	74(8)
H(6)	5600(50)	6600(20)	2450(20)	55(7)
H(8)	3260(50)	5230(20)	3224(19)	55(6)
H(9)	-540(50)	3690(20)	2050(20)	65(8)
H(11A)	-3600(60)	2450(20)	2980(20)	63(7)
H(11B)	-1830(50)	2050(20)	3920(20)	62(7)
H(12A)	-1490(60)	550(30)	2970(20)	76(8)
H(12B)	-360(70)	1550(30)	1970(30)	91(10)
H(13A)	4926	-437	3842	235
H(13B)	2767	-783	3205	235
H(13C)	1866	-487	4266	235

A2.6 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-4-trifluorometil-3h-1,5-benzodiazepina (IV).

Tabla A2.25. Distancias de enlace experimentales y calculados para IV.

Parámetro	Exp. Rayos X (Å)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (Å)	Parámetro	Exp. Rayos X (Å)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (Å)
r(C1-C2)	1,390(3)	1,4019	r(C11-C12)	1,404(3)	1,408
r(C1-C6)	1,421(3)	1,432	r(C12-C13)	1,366(3)	1,3822
r(C1-C7)	1,470(3)	1,4706	r(C13-C14)	1,379(4)	1,4018
r(C2-C3)	1,374(3)	1,3834	r(C14-C15)	1,377(3)	1,3825
r(C3-C4)	1,388(3)	1,3987	r(C15-C16)	1,404(3)	1,4094
r(C3-N1)	1,458(3)	1,4674	r(C16-N3)	1,404(3)	1,3968
r(C4-C5)	1,361(3)	1,3781	r(N1-O1)	1,225(3)	1,2272
r(C5-C6)	1,392(3)	1,4058	r(N1-O2)	1,218(2)	1,2263
r(C6-O3)	1,335(2)	1,3298	r(C5-H5)	0,930	1,0834
r(C7-N3)	1,294(2)	1,2963	r(C2-H2)	0,930	1,0795
r(C7-C8)	1,508(3)	1,5169	r(C4-H4)	0,930	1,0819
r(C8-C9)	1,502(3)	1,5111	r(O3-H3)	0,819	0,998
r(C9-N2)	1,265(3)	1,2693	r(C15-H15)	0,930	1,0847
r(C9-C10)	1,509(3)	1,522	r(C14-H14)	0,930	1,0847
r(C10-F1)	1,318(3)	1,3295	r(C12-H12)	0,930	1,0847
r(C10-F3)	1,317(3)	1,357	r(C13-H13)	0,931	1,0845
r(C10-F2)	1,318(3)	1,3568	r(C8-H8B)	0,970	1,0853
r(C11-N2)	1,408(3)	1,3957	r(C8-H8A)	0,969	1,0963
r(C11-C16)	1,401(3)	1,4218	r(N3-H3)	1,812	1,6864

Tabla A2.26. Ángulos de enlace experimentales y calculados para IV.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calc. B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calc. B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
∠(C2-C1-C6)	117,95(19)	117,5805	∠(C15-C14-C13)	120,4(2)	119,9744
∠(C2-C1-C7)	121,62(17)	121,6267	∠(C14-C15-C16)	120,9(2)	121,4075
∠(C6-C1-C7)	120,41(18)	120,7922	∠(N3-C16-C11)	125,86(17)	125,0661
∠(C3-C2-C1)	120,11(19)	120,9195	∠(N3-C16-C15)	115,3(2)	116,1627
∠(C2-C3-C4)	122,1(2)	121,498	∠(C11-C16-C15)	118,4(2)	118,429
∠(C2-C3-N1)	119,0(2)	118,9732	∠(O1-N1-O2)	123,0(2)	124,4724
∠(C4-C3-N1)	118,9(2)	119,5284	∠(O1-N1-C3)	118,67(19)	117,9416
∠(C5-C4-C3)	118,6(2)	118,8849	∠(O2-N1-C3)	118,3(2)	117,5858
∠(C4-C5-C6)	121,1(2)	120,9632	∠(C9-N2-C11)	120,43(18)	121,8479
∠(O3-C6-C5)	117,72(19)	117,113	∠(C7-N3-C16)	124,10(17)	125,0246
∠(O3-C6-C1)	122,18(19)	122,7364	∠(C4-C5-H5)	119,46	121,2827
∠(C5-C6-C1)	120,1(2)	120,1505	∠(C6-C5-H5)	119,37	117,7539
∠(N3-C7-C1)	117,87(17)	118,7789	∠(C1-C2-H2)	119,95	121,7879
∠(N3-C7-C8)	119,97(17)	119,0632	∠(C3-C2-H2)	119,92	117,2917
∠(C1-C7-C8)	122,16(16)	122,1578	∠(C5-C4-H4)	120,69	121,3857
∠(C9-C8-C7)	106,57(16)	106,7919	∠(C3-C4-H4)	120,70	119,7292
∠(N2-C9-C8)	125,27(18)	124,7305	∠(C6-O3-H3)	109,50	107,7047
∠(N2-C9-C10)	117,02(19)	118,0677	∠(C16-C15-H15)	119,56	117,8403
∠(C8-C9-C10)	117,71(17)	117,201	∠(C14-C15-H15)	119,51	120,7486
∠(F1-C10-F3)	106,1(2)	108,0206	∠(C15-C14-H14)	119,83	119,7973
∠(F1-C10-F2)	106,2(2)	108,1453	∠(C13-C14-H14)	119,82	120,2123
∠(F3-C10-F2)	108,2(2)	106,6863	∠(C11-C12-H12)	119,46	117,441
∠(F1-C10-C9)	113,99(19)	113,69	∠(C13-C12-H12)	119,45	121,2845
∠(F3-C10-C9)	111,2(2)	109,9624	∠(C14-C13-H13)	120,04	120,2804
∠(F2-C10-C9)	110,83(18)	110,0719	∠(C12-C13-H13)	120,08	120,0162
∠(N2-C11-C16)	125,15(18)	124,7232	∠(C9-C8-H8B)	110,41	111,9215
∠(N2-C11-C12)	115,2(2)	115,957	∠(C9-C8-H8A)	110,43	108,0962
∠(C16-C11-C12)	119,3(2)	119,0771	∠(C7-C8-H8B)	110,42	113,9335
∠(C13-C12-C11)	121,1(2)	121,2726	∠(C7-C8-H8A)	110,43	108,0626
∠(C12-C13-C14)	119,8(2)	119,6839	∠(H8A-C8-H8B)	108,64	107,8391

Tabla A2.27. Ángulos diedros experimentales y calculados para IV.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
φ(H5-C5-C4-C3)	-179,67	-179,7682	φ(C8-C9-C10-F1)	167,74	179,6581
φ(H5-C5-C4-H4)	0,24	0,0635	φ(C8-C9-C10-F3)	-72,38	-59,0907
φ(C6-C5-C4-C3)	0,36	0,0739	φ(C8-C9-C10-F2)	48,04	58,1649
φ(C6-C5-C4-H4)	-179,73	179,9055	φ(N2-C9-C8-C7)	69,03	68,1543
φ(C4-C5-C6-C1)	-0,26	0,4563	φ(N2-C9-C8-H8B)	-171,06	-166,521
φ(C4-C5-C6-O3)	179,84	-179,4665	φ(N2-C9-C8-H8A)	-50,90	-47,9067
φ(C1-C6-C5-H5)	179,76	-179,6963	φ(C10-C9-C8-C7)	-111,25	-112,1737
φ(O3-C6-C5-H5)	-0,13	0,381	φ(C10-C9-C8-H8B)	8,65	13,1511
φ(C6-C1-C2-C3)	0,76	0,2415	φ(C10-C9-C8-H8A)	128,82	131,7653
φ(C6-C1-C2-H2)	-179,30	179,8931	φ(C5-C6-O3-H3)	-171,85	178,8117
φ(C7-C1-C2-C3)	-177,50	179,9423	φ(C1-C6-O3-H3)	8,26	-1,1089
φ(C7-C1-C2-H2)	2,44	-0,406	φ(C1-C7-N3-C16)	174,69	-175,8261
φ(C2-C1-C6-C5)	-0,30	-0,6061	φ(C8-C7-N3-C16)	5,42	4,0915
φ(C2-C1-C6-O3)	179,59	179,3122	φ(C1-C7-C8-C9)	113,06	113,179
φ(C7-C1-C6-C5)	177,99	179,6904	φ(C1-C7-C8-H8B)	6,85	-10,9171
φ(C7-C1-C6-O3)	-2,12	-0,3913	φ(C1-C7-C8-H8A)	-127,02	-130,7376
φ(C2-C1-C7-N3)	168,62	-177,4592	φ(N3-C7-C8-C9)	-67,07	-66,7357
φ(C2-C1-C7-C8)	-11,50	2,6259	φ(N3-C7-C8-H8B)	173,03	169,1683

$\phi(C6-C1-C7-N3)$	-9,60	2,2322	$\phi(N3-C7-C8-H8A)$	52,86	49,3477
$\phi(C6-C1-C7-C8)$	170,28	-177,6827	$\phi(C9-N2-C11-C16)$	-37,78	-36,0575
$\phi(C1-C2-C3-C4)$	-0,70	0,2876	$\phi(C9-N2-C11-C12)$	149,80	149,6764
$\phi(C1-C2-C3-N1)$	179,04	-179,5115	$\phi(C7-N3-C16-C15)$	-152,67	-148,549
$\phi(C4-C3-C2-H2)$	179,36	-179,3792	$\phi(C7-N3-C16-C11)$	35,14	38,3015
$\phi(N1-C3-C2-H2)$	-0,90	0,8217	$\phi(N3-C16-C15-C14)$	-176,84	-176,4537
$\phi(C2-C3-C4-C5)$	0,12	-0,4511	$\phi(N3-C16-C15-H15)$	3,24	4,2406
$\phi(C2-C3-C4-H4)$	-179,79	179,7144	$\phi(C11-C16-C15-C14)$	-4,04	-2,8276
$\phi(N1-C3-C4-C5)$	-179,61	179,3469	$\phi(C11-C16-C15-H15)$	-176,05	177,8667
$\phi(N1-C3-C4-H4)$	0,48	-0,4876	$\phi(N3-C16-C11-N2)$	2,16	-1,5826
$\phi(C2-C3-N1-O2)$	177,17	-178,2513	$\phi(N3-C16-C11-C12)$	174,30	172,5178
$\phi(C2-C3-N1-O1)$	-3,57	1,8986	$\phi(C15-C16-C11-N2)$	-169,81	-174,5902
$\phi(C4-C3-N1-O2)$	-3,09	1,9456	$\phi(C15-C16-C11-C12)$	2,32	-0,4897
$\phi(C4-C3-N1-O1)$	176,17	-177,9046	$\phi(C16-C15-C14-C13)$	2,57	3,126
$\phi(C10-C9-N2-C11)$	175,74	176,7144	$\phi(C16-C15-C14-H)$	-177,44	-178,3286
$\phi(C8-C9-N2-C11)$	-4,54	-3,6162	$\phi(C13-C14-C15-H15)$	-177,51	-177,5883
$\phi(N2-C9-C10-F1)$	-12,53	-0,6473	$\phi(H15-C15-C14-H14)$	2,48	0,9571
$\phi(N2-C9-C10-F3)$	107,35	120,6038	$\phi(N2-C11-C12-C13)$	173,74	178,176
$\phi(N2-C9-C10-F2)$	-132,23	-122,1406	$\phi(N2-C11-C12-H12)$	-6,19	-2,3077
$\phi(C16-C11-C12-C13)$	0,83	3,5674	$\phi(H14-C14-C13-H13)$	0,75	-0,168
$\phi(C16-C11-C12-H12)$	-179,09	-176,9163	$\phi(C11-C12-C13-C14)$	-2,38	-3,3338
$\phi(C15-C14-C13-C12)$	0,67	-0,0239	$\phi(C11-C12-C13-H13)$	177,56	178,2667
$\phi(C15-C14-C13-H13)$	-179,27	178,3713	$\phi(C14-C13-C12-H12)$	177,55	177,1684
$\phi(C12-C13-C14-H14)$	-179,31	-178,5632	$\phi(H12-C12-C13-H13)$	-2,51	-1,2311

Tabla A2.28. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para IV. $U(\text{eq})$ es definido como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

Átomo	X	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	934(2)	6318(2)	3182(2)	45(1)
C(2)	560(2)	6467(2)	1921(2)	48(1)
C(3)	-391(3)	7899(3)	1370(2)	53(1)
C(4)	-1022(3)	9227(3)	2038(2)	63(1)
C(5)	-680(3)	9098(3)	3276(2)	62(1)
C(6)	288(2)	7674(3)	3868(2)	50(1)
C(7)	2002(2)	4828(2)	3792(2)	43(1)
C(8)	2500(2)	3276(2)	3158(2)	45(1)
C(9)	4315(2)	2982(2)	2956(2)	46(1)
C(10)	4892(3)	3151(3)	1638(2)	59(1)
C(11)	4965(3)	2521(3)	5059(2)	49(1)
C(12)	6076(3)	1386(3)	5852(2)	62(1)
C(13)	5875(3)	1297(3)	7108(2)	69(1)
C(14)	4598(3)	2373(4)	7617(2)	72(1)
C(15)	3513(3)	3527(3)	6865(2)	61(1)
C(16)	3642(3)	3592(3)	5569(2)	49(1)
N(1)	-743(3)	8031(3)	42(2)	66(1)
N(2)	5408(2)	2596(2)	3802(2)	51(1)
N(3)	2515(2)	4876(2)	4910(2)	49(1)
O(1)	-112(3)	6887(3)	-555(2)	91(1)
O(2)	-1640(3)	9284(3)	-425(2)	94(1)
O(3)	574(2)	7639(2)	5084(1)	62(1)
F(1)	6450(2)	3183(2)	1550(1)	85(1)
F(2)	4054(2)	4513(2)	1043(2)	106(1)
F(3)	4716(3)	1929(3)	1025(2)	110(1)

Tabla A2.29. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para IV. El factor del exponente del desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

Átomo	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	45(1)	45(1)	43(1)	-6(1)	-2(1)	-11(1)
C(2)	50(1)	47(1)	46(1)	-4(1)	-6(1)	-10(1)
C(3)	52(1)	54(1)	53(1)	2(1)	-10(1)	-12(1)
C(4)	58(1)	47(1)	76(2)	2(1)	-9(1)	-2(1)
C(5)	61(1)	50(1)	74(2)	-16(1)	5(1)	-6(1)
C(6)	50(1)	53(1)	50(1)	-11(1)	3(1)	-14(1)
C(7)	45(1)	48(1)	38(1)	-4(1)	-1(1)	-13(1)
C(8)	54(1)	45(1)	38(1)	-1(1)	-6(1)	-12(1)
C(9)	55(1)	41(1)	41(1)	-1(1)	1(1)	-8(1)
C(10)	63(1)	66(2)	45(1)	-2(1)	5(1)	-8(1)
C(11)	54(1)	52(1)	44(1)	6(1)	-9(1)	-20(1)
C(12)	62(1)	61(1)	61(1)	11(1)	-16(1)	-18(1)
C(13)	76(2)	73(2)	59(1)	22(1)	-26(1)	-27(1)
C(14)	91(2)	93(2)	39(1)	14(1)	-17(1)	-44(2)
C(15)	71(1)	80(2)	40(1)	-2(1)	-5(1)	-31(1)
C(16)	56(1)	55(1)	38(1)	3(1)	-8(1)	-24(1)
N(1)	72(1)	64(1)	60(1)	12(1)	-22(1)	-17(1)
N(2)	53(1)	51(1)	47(1)	4(1)	-3(1)	-9(1)
N(3)	55(1)	54(1)	38(1)	-4(1)	-3(1)	-15(1)
O(1)	130(2)	79(1)	56(1)	-4(1)	-28(1)	-12(1)
O(2)	100(1)	85(1)	83(1)	25(1)	-40(1)	-5(1)
O(3)	71(1)	64(1)	50(1)	-18(1)	5(1)	-12(1)
F(1)	72(1)	111(1)	70(1)	-2(1)	20(1)	-19(1)
F(2)	96(1)	119(1)	71(1)	46(1)	23(1)	20(1)
F(3)	163(2)	131(2)	59(1)	-38(1)	28(1)	-72(1)

Tabla A2.30. Coordinación del hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para IV.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(2)	955	5596	1448	57
H(3)	1257	6804	5315	93
H(4)	-1666	10184	1648	75
H(5)	-1100	9977	3735	75
H(8A)	2252	2378	3673	54
H(8B)	1918	3387	2371	54
H(12)	6964	684	5517	74
H(13)	6598	511	7619	83
H(14)	4469	2319	8473	86
H(15)	2682	4273	7222	74

A2.7 6-(2-cloro-2,2-difluorometilcarboxamida)-2-trifluorometilcromona (V).

Tabla A2.31. Distancias de enlace experimentales y calculados para V.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
r(C1-C2)	1,380(3)	1,3895	r(C10-F2)	1,313(3)	1,3466
r(C1-C9)	1,404(3)	1,4105	r(C10-F3)	1,325(4)	1,3468
r(C1-N1)	1,411(3)	1,4136	r(C10-F1)	1,327(3)	1,3424
r(C2-C3)	1,387(3)	1,3977	r(C11-O3)	1,204(3)	1,2088
r(C3-C7)	1,391(3)	1,3979	r(C11-N1)	1,344(3)	1,3617
r(C3-C4)	1,473(3)	1,4815	r(C11-C12)	1,537(3)	1,5584
r(C4-O2)	1,227(3)	1,222	r(C12-F5)	1,329(3)	1,3354
r(C4-C5)	1,440(3)	1,4651	r(C12-F4)	1,340(3)	1,3638
r(C5-C6)	1,334(3)	1,3438	r(C12-Cl)	1,747(3)	1,7872
r(C6-O1)	1,348(3)	1,3466	r(C5-H5)	0,9371	1,0813
r(C6-C10)	1,499(4)	1,5147	r(C2-H2)	0,931	1,0858
r(C7-O1)	1,373(3)	1,3739	r(C8-H8)	0,933	1,0836
r(C7-C8)	1,388(3)	1,3937	r(C9-H9)	0,939	1,0795
r(C8-C9)	1,372(3)	1,3842	r(N1-H)	0,778	1,0104

Tabla A2.32. Ángulos de enlace experimentales y calculados para V.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
∠(C2-C1-C9)	119,3(2)	119,6788	∠(F3-C10-C6)	110,9(2)	111,066
∠(C2-C1-N1)	117,32(18)	117,449	∠(F1-C10-C6)	111,1(2)	111,0843
∠(C9-C1-N1)	123,40(18)	122,872	∠(O3-C11-N1)	127,3(2)	127,5727
∠(C1-C2-C3)	121,05(19)	120,7911	∠(O3-C11-C12)	118,0(2)	119,3958
∠(C2-C3-C7)	118,72(19)	118,6567	∠(N1-C11-C12)	114,63(19)	113,0202
∠(C2-C3-C4)	121,55(18)	121,0716	∠(F5-C12-F4)	107,0(2)	107,4517
∠(C7-C3-C4)	119,7(2)	120,2718	∠(F5-C12-C11)	109,5(2)	109,7943
∠(O2-C4-C5)	123,1(2)	123,1791	∠(F4-C12-C11)	113,12(19)	111,4367
∠(O2-C4-C3)	122,1(2)	123,1206	∠(F5-C12-Cl)	108,84(18)	109,4937
∠(C5-C4-C3)	114,79(18)	113,7003	∠(F4-C12-Cl)	107,91(18)	108,2854
∠(C6-C5-C4)	120,4(2)	120,6733	∠(C11-C12-Cl)	110,32(17)	110,311
∠(C5-C6-O1)	125,3(2)	125,1086	∠(C11-N1-C1)	127,60(19)	128,025
∠(C5-C6-C10)	124,8(2)	124,4667	∠(C6-O1-C7)	118,12(17)	118,5544
∠(O1-C6-C10)	109,90(19)	110,4247	∠(C4-C5-H5)	117,66	118,771
∠(O1-C7-C8)	117,30(18)	117,0814	∠(C6-C5-H5)	121,95	120,5913
∠(O1-C7-C3)	121,68(19)	121,7272	∠(C3-C2-H2)	118,93	117,4272
∠(C8-C7-C3)	121,0(2)	121,1913	∠(C1-C2-H2)	120,01	121,7816
∠(C9-C8-C7)	119,61(19)	119,7073	∠(C7-C8-H8)	116,58	119,5199
∠(C8-C9-C1)	120,32(19)	119,9747	∠(C9-C8-H8)	123,82	120,7728
∠(F2-C10-F3)	108,0(2)	107,4798	∠(C8-C9-H9)	118,90	120,127
∠(F2-C10-F1)	107,3(3)	107,9828	∠(C1-C9-H9)	120,76	119,898
∠(F3-C10-F1)	107,1(2)	107,9637	∠(C1-N1-H)	115,72	115,4367
∠(F2-C10-C6)	112,2(2)	111,1087	∠(C11-N1-H)	116,62	116,52

Tabla A2.33. Ángulos diedros experimentales y calculados para V.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d)(°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
$\phi(\text{C6-C5-C4-C3})$	1,80	-0,0082	$\phi(\text{C5-C6-C10-F2})$	127,73	-120,7207
$\phi(\text{C6-C5-C4-O2})$	-177,81	179,9952	$\phi(\text{O1-C6-C10-F3})$	67,36	-60,1916
$\phi(\text{C3-C4-C5-H5})$	-179,46	-179,9967	$\phi(\text{O1-C6-C10-F1})$	-173,59	179,6278
$\phi(\text{O2-C4-C5-H5})$	0,93	0,0067	$\phi(\text{O1-C6-C10-F2})$	-53,52	59,3946
$\phi(\text{C4-C5-C6-O1})$	-1,06	0,0078	$\phi(\text{C3-C2-C1-C9})$	1,39	-0,0296
$\phi(\text{C4-C5-C6-C10})$	177,51	-179,8602	$\phi(\text{C3-C2-C1-N1})$	-177,37	179,8218
$\phi(\text{O1-C6-C5-H5})$	-179,74	179,9961	$\phi(\text{H2-C2-C1-C9})$	178,90	-179,9365
$\phi(\text{C10-C6-C5-H5})$	-1,17	0,1281	$\phi(\text{H2-C2-C1-N1})$	0,14	-0,0851
$\phi(\text{C5-C4-C3-C7})$	-1,33	0,0301	$\phi(\text{C7-C8-C9-C1})$	0,73	-0,0302
$\phi(\text{C5-C4-C3-C2})$	179,45	179,9798	$\phi(\text{C7-C8-C9-H9})$	-179,62	179,7887
$\phi(\text{O2-C4-C3-C7})$	178,28	-179,9733	$\phi(\text{H8-C8-C9-C1})$	-178,92	-179,9583
$\phi(\text{O2-C4-C3-C2})$	-0,94	-0,0236	$\phi(\text{H8-C8-C9-H9})$	0,72	-0,1394
$\phi(\text{C4-C3-C7-C8})$	179,98	179,9887	$\phi(\text{C8-C9-C1-C2})$	-1,67	0,0525
$\phi(\text{C4-C3-C7-O1})$	0,09	-0,053	$\phi(\text{C8-C9-C1-N1})$	177,01	-179,7905
$\phi(\text{C2-C3-C7-C8})$	-0,78	0,0378	$\phi(\text{H9-C9-C1-C2})$	178,69	-179,7669
$\phi(\text{C2-C3-C7-O1})$	179,32	179,9961	$\phi(\text{H9-C9-C1-N1})$	-2,63	0,3902
$\phi(\text{C4-C3-C2-H2})$	1,50	-0,0546	$\phi(\text{C2-C1-N1-C11})$	-178,26	179,5444
$\phi(\text{C4-C3-C2-C1})$	179,04	-179,9654	$\phi(\text{C2-C1-N1-H})$	4,77	1,1652
$\phi(\text{C7-C3-C2-H2})$	-177,72	179,8958	$\phi(\text{C9-C1-N1-C11})$	3,04	-0,6094
$\phi(\text{C7-C3-C2-C1})$	-0,18	-0,015	$\phi(\text{C9-C1-N1-H})$	-173,93	-178,9886
$\phi(\text{C3-C7-C8-C9})$	0,50	-0,0152	$\phi(\text{C1-N1-C11-C12})$	-173,36	177,5315
$\phi(\text{C3-C7-C8-H8})$	-179,82	179,9138	$\phi(\text{C1-N1-C11-O3})$	5,68	-1,2217
$\phi(\text{O1-C7-C8-C9})$	-179,60	-179,9754	$\phi(\text{H-N1-C11-C12})$	3,59	-4,1043
$\phi(\text{O1-C7-C8-H8})$	0,08	-0,0464	$\phi(\text{H-N1-C11-O3})$	-177,37	177,1425
$\phi(\text{C3-C7-O1-C6})$	0,78	0,0508	$\phi(\text{N1-C11-C12-F4})$	-15,44	21,9115
$\phi(\text{C8-C7-O1-C6})$	-179,11	-179,9893	$\phi(\text{N1-C11-C12-F5})$	-134,72	140,8412
$\phi(\text{C5-C6-O1-C7})$	-0,31	-0,0283	$\phi(\text{N1-C11-C12-Cl})$	105,50	-98,4027
$\phi(\text{C10-C6-O1-C7})$	-179,05	179,8556	$\phi(\text{O3-C11-C12-F4})$	165,42	-159,2226
$\phi(\text{C5-C6-C10-F3})$	-111,39	119,6931	$\phi(\text{O3-C11-C12-F5})$	46,14	-40,293
$\phi(\text{C5-C6-C10-F1})$	7,66	-0,4874	$\phi(\text{O3-C11-C12-Cl})$	-73,64	80,4631

 Tabla A2.34. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para V. $U(\text{eq})$ es definido como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

Átomo	X	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	-48(4)	2490(2)	4981(2)	50(1)
C(2)	-2187(5)	3430(2)	4530(2)	53(1)
C(3)	-3188(4)	3410(2)	3562(2)	50(1)
C(4)	-5497(5)	4394(2)	3081(2)	56(1)
C(5)	-6276(5)	4247(2)	2070(2)	60(1)
C(6)	-4992(5)	3255(2)	1649(2)	59(1)
C(7)	-1990(4)	2423(2)	3045(2)	51(1)
C(8)	190(5)	1482(2)	3479(2)	56(1)
C(9)	1167(5)	1518(2)	4436(2)	54(1)
C(10)	-5710(6)	2978(3)	625(2)	73(1)
C(11)	2816(5)	1766(2)	6561(2)	58(1)
C(12)	2942(5)	1990(2)	7684(2)	64(1)
N(1)	760(4)	2550(2)	5988(2)	56(1)
O(1)	-2902(3)	2338(2)	2089(1)	61(1)
O(2)	-6665(4)	5264(2)	3517(1)	76(1)
O(3)	4498(4)	919(2)	6294(2)	82(1)
F(1)	-7557(4)	3940(2)	122(2)	104(1)
F(2)	-3483(4)	2870(2)	-19(1)	106(1)
F(3)	-6865(5)	1867(2)	791(2)	101(1)
F(4)	1463(4)	3130(2)	7821(1)	83(1)
F(5)	5600(3)	2031(2)	7886(2)	99(1)
Cl	1634(2)	702(1)	8614(1)	90(1)

Tabla A2.35. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para V. El factor del exponente del desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi [h^2 a^* 2U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

Átomo	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	49(1)	45(1)	53(1)	-11(1)	-4(1)	7(1)
C(2)	56(1)	47(1)	54(1)	-15(1)	-5(1)	12(1)
C(3)	50(1)	43(1)	52(1)	-9(1)	-2(1)	8(1)
C(4)	59(1)	49(1)	55(1)	-10(1)	-5(1)	12(1)
C(5)	61(1)	55(1)	57(1)	-8(1)	-10(1)	12(1)
C(6)	62(1)	57(1)	53(1)	-9(1)	-8(1)	5(1)
C(7)	55(1)	46(1)	49(1)	-11(1)	-4(1)	4(1)
C(8)	61(1)	45(1)	58(1)	-16(1)	-3(1)	13(1)
C(9)	53(1)	46(1)	57(1)	-10(1)	-6(1)	14(1)
C(10)	81(2)	70(2)	68(2)	-21(1)	-21(1)	13(1)
C(11)	53(1)	56(1)	61(1)	-14(1)	-11(1)	12(1)
C(12)	58(1)	61(1)	71(2)	-22(1)	-19(1)	14(1)
N(1)	54(1)	52(1)	58(1)	-18(1)	-11(1)	17(1)
O(1)	70(1)	54(1)	56(1)	-19(1)	-12(1)	14(1)
O(2)	85(1)	69(1)	68(1)	-27(1)	-20(1)	39(1)
O(3)	77(1)	88(1)	75(1)	-29(1)	-19(1)	43(1)
F(1)	126(2)	99(1)	86(1)	-31(1)	-54(1)	39(1)
F(2)	105(1)	152(2)	63(1)	-43(1)	-6(1)	14(1)
F(3)	124(2)	91(1)	100(1)	-37(1)	-34(1)	-9(1)
F(4)	102(1)	66(1)	83(1)	-33(1)	-32(1)	26(1)
F(5)	67(1)	133(2)	107(1)	-43(1)	-33(1)	1(1)
Cl	118(1)	80(1)	66(1)	-11(1)	-9(1)	5(1)

Tabla A2.36. Coordinación del hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para V.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(1)	-140(60)	3080(30)	6250(20)	59(7)
H(2)	-3030(60)	4070(30)	4890(20)	73(8)
H(5)	-7780(60)	4880(30)	1720(20)	73(8)
H(8)	900(50)	850(30)	3090(20)	65(7)
H(9)	2650(50)	880(30)	4720(20)	60(7)

A2.8 6-(2,2,2-Trifluorometilcarboxamida)-2-trifluorometilcromona (VI).

Tabla A2.37. Distancias de enlace experimentales y calculados para VI.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
r(C1-C2)	1,376(4)	1,3894	r(C10-F3)	1,281(5)	1,3467
r(C1-N1)	1,412(4)	1,4142	r(C10-F2)	1,295(5)	1,3466
r(C1-C9)	1,406(4)	1,4104	r(C10-F1)	1,307(4)	1,3423
r(C2-C3)	1,390(4)	1,3977	r(C11-O3)	1,207(4)	1,2098
r(C3-C7)	1,393(4)	1,3979	r(C11-N1)	1,343(4)	1,3609
r(C3-C4)	1,465(4)	1,4815	r(C11-C12)	1,536(4)	1,5576
r(C4-O2)	1,233(3)	1,2219	r(C12-F6)	1,313(4)	1,336
r(C4-C5)	1,446(4)	1,465	r(C12-F5)	1,324(4)	1,3602
r(C5-C6)	1,329(4)	1,3438	r(C12-F4)	1,325(3)	1,3396
r(C6-O1)	1,349(4)	1,3469	r(C5-H5)	0,935	1,0813
r(C6-C10)	1,504(4)	1,5147	r(C2-H2)	0,920	1,0858
r(C7-O1)	1,375(3)	1,3737	r(C8-H8)	1,018	1,0836
r(C7-C8)	1,388(4)	1,3937	r(C9-H9)	0,883	1,0796
r(C8-C9)	1,369(4)	1,3842	r(N1-H)	0,879	1,0104

Tabla A2.38. Ángulos de enlace experimentales y calculados para VI.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
∠(C2-C1-N1)	117,7(2)	117,435	∠(F2-C10-C6)	111,0(3)	111,0778
∠(C2-C1-C9)	119,3(3)	119,7209	∠(F1-C10-C6)	111,9(3)	111,076
∠(N1-C1-C9)	123,0(2)	122,844	∠(O3-C11-N1)	127,3(3)	127,7063
∠(C1-C2-C3)	121,1(2)	120,772	∠(O3-C11-C12)	118,2(3)	118,6847
∠(C2-C3-C7)	118,4(3)	118,6512	∠(N1-C11-C12)	114,4(2)	113,6058
∠(C2-C3-C4)	121,7(2)	121,0597	∠(F6-C12-F5)	108,5(3)	107,6352
∠(C7-C3-C4)	119,9(3)	120,289	∠(F6-C12-F4)	107,2(3)	108,5558
∠(O2-C4-C5)	123,2(3)	123,2004	∠(F5-C12-F4)	106,5(3)	107,4426
∠(O2-C4-C3)	122,2(3)	123,1061	∠(F6-C12-C11)	110,7(3)	110,3976
∠(C5-C4-C3)	114,6(2)	113,6935	∠(F5-C12-C11)	109,8(3)	112,5816
∠(C6-C5-C4)	120,6(3)	120,6332	∠(F4-C12-C11)	113,9(2)	1108,0892
∠(C5-C6-O1)	125,2(3)	125,1093	∠(C11-N1-C1)	127,5(2)	125,0453
∠(C5-C6-C10)	124,5(3)	124,47	∠(C6-O1-C7)	118,0(2)	118,5627
∠(O1-C6-C10)	110,4(3)	110,4207	∠(C4-C5-H5)	117,25	118,7729
∠(O1-C7-C8)	117,1(2)	117,083	∠(C6-C5-H5)	122,11	120,5939
∠(O1-C7-C3)	121,7(2)	121,7123	∠(C3-C2-H2)	121,11	117,4313
∠(C8-C7-C3)	121,3(3)	121,2047	∠(C1-C2-H2)	117,78	121,7967
∠(C9-C8-C7)	119,4(3)	119,7016	∠(C7-C8-H8)	118,35	119,5201
∠(C8-C9-C1)	120,5(3)	119,9496	∠(C9-C8-H8)	122,23	120,7733
∠(F3-C10-F2)	108,7(4)	107,4932	∠(C8-C9-H9)	116,59	120,1373
∠(F3-C10-F1)	106,9(4)	107,9814	∠(C1-C9-H9)	122,84	119,9132
∠(F2-C10-F1)	106,1(4)	107,9814	∠(C1-N1-H)	114,84	115,5343
∠(F3-C10-C6)	112,0(3)	111,076	∠(C11-N1-H)	117,59	116,4201

Tabla A2.39. Ángulos diedros experimentales y calculados para VI.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
φ(C6-C5-C4-C3)	0,52	0,0384	φ(C5-C6-C10-F3)	-121,22	-120,1357
φ(C6-C5-C4-O2)	-179,34	-179,9769	φ(O1-C6-C10-F2)	-62,36	-59,7248
φ(H5-C5-C4-C3)	178,60	-179,9649	φ(O1-C6-C10-F1)	179,39	-179,9337
φ(H5-C5-C4-O2)	-1,25	0,0199	φ(O1-C6-C10-F3)	59,38	59,8633
φ(C4-C5-C6-O1)	0,66	-0,0171	φ(C3-C2-C1-C9)	-0,92	-0,039
φ(C4-C5-C6-C10)	-178,66	179,9818	φ(C3-C2-C1-N1)	177,13	179,9413
φ(H5-C5-C6-O1)	-177,33	179,9863	φ(H2-C2-C1-C9)	178,02	-179,9504
φ(H5-C5-C6-C10)	3,36	-0,0149	φ(H2-C2-C1-N1)	-3,94	0,0296
φ(C5-C4-C3-C7)	-0,87	-0,0058	φ(C7-C8-C9-C1)	0,42	0,0103
φ(C5-C4-C3-C2)	178,03	179,9075	φ(C7-C8-C9-H9)	179,41	-179,9732
φ(O2-C4-C3-C7)	178,99	-179,9906	φ(H8-C8-C9-C1)	-179,36	-179,9975
φ(O2-C4-C3-C2)	-2,11	-0,0773	φ(H8-C8-C9-H9)	-0,37	0,019
φ(C4-C3-C7-C8)	-179,94	179,9414	φ(C8-C9-C1-C2)	0,70	0,0274
φ(C4-C3-C7-O1)	0,12	-0,0502	φ(C8-C9-C1-N1)	-177,23	-179,9518
φ(C2-C3-C7-C8)	1,12	0,026	φ(H9-C9-C1-C2)	-178,23	-179,989
φ(C2-C3-C7-O1)	-178,81	-179,9656	φ(H9-C9-C1-N1)	3,84	0,0318
φ(C4-C3-C2-H2)	2,21	0,0133	φ(C2-C1-N1-C11)	176,18	-178,6774
φ(C4-C3-C2-C1)	-178,89	-179,9022	φ(C2-C1-N1-H)	-7,15	1,1005
φ(C7-C3-C2-H2)	-178,88	179,928	φ(C9-C1-N1-C11)	-5,85	1,3022
φ(C7-C3-C2-C1)	0,02	0,0125	φ(C9-C1-N1-H)	170,82	-178,9198
φ(C3-C7-C8-C9)	-1,35	-0,0374	φ(C1-N1-C11-C12)	173,29	178,6041
φ(C3-C7-C8-H8)	178,45	179,9703	φ(C1-N1-C11-O3)	-4,56	-0,7274
φ(O1-C7-C8-C9)	178,59	179,9546	φ(H-N1-C11-C12)	-3,30	-1,1722
φ(O1-C7-C8-H8)	-1,62	-0,0378	φ(H-N1-C11-O3)	178,85	179,4963
φ(C3-C7-O1-C6)	1,02	0,0736	φ(N1-C11-C12-F4)	25,73	-114,6065

$\phi(\text{C8-C7-O1-C6})$	-178,92	-179,9183	$\phi(\text{N1-C11-C12-F6})$	146,53	5,2463
$\phi(\text{C5-C6-O1-C7})$	-1,45	-0,0403	$\phi(\text{N1-C11-C12-F5})$	-93,65	125,5581
$\phi(\text{C10-C6-O1-C7})$	177,94	179,9607	$\phi(\text{O3-C11-C12-F4})$	-156,20	64,7906
$\phi(\text{C5-C6-C10-F2})$	117,05	120,2762	$\phi(\text{O3-C11-C12-F5})$	84,41	-175,3566
$\phi(\text{C5-C6-C10-F1})$	-1,21	0,0673	$\phi(\text{O3-C11-C12-F6})$	-35,40	-55,0448

Tabla A2.40. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para VI. $U(\text{eq})$ es definido como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

Átomo	X	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	-46(5)	2480(3)	11(2)	44(1)
C(2)	2003(6)	1573(3)	469(2)	45(1)
C(3)	2692(5)	1655(3)	1461(2)	43(1)
C(4)	4901(6)	715(3)	1954(2)	48(1)
C(5)	5413(6)	973(3)	2975(2)	51(1)
C(6)	3927(6)	1988(3)	3404(2)	51(1)
C(7)	1257(6)	2680(3)	1986(2)	45(1)
C(8)	-848(6)	3586(3)	1541(2)	49(1)
C(9)	-1488(6)	3491(3)	563(2)	47(1)
C(10)	4346(9)	2356(4)	4453(3)	72(1)
C(11)	-2510(6)	3093(3)	-1586(2)	49(1)
C(12)	-2272(6)	2859(3)	-2700(2)	54(1)
N(1)	-535(5)	2374(3)	-1011(2)	47(1)
O(1)	1857(4)	2842(2)	2963(2)	55(1)
O(2)	6203(5)	-221(3)	1525(2)	64(1)
O(3)	-4346(5)	3908(3)	-1327(2)	73(1)
F(1)	6323(6)	1537(3)	4905(2)	94(1)
F(2)	5069(10)	3671(3)	4452(2)	156(2)
F(3)	2167(6)	2201(6)	4995(2)	163(2)
F(4)	-975(5)	1617(2)	-2873(2)	72(1)
F(5)	-861(6)	3890(2)	-3184(2)	89(1)
F(6)	-4730(5)	2890(3)	-3101(2)	92(1)

Tabla A2.41. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para VI. El factor del exponente del desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

Átomo	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	45(1)	43(1)	42(1)	-7(1)	-3(1)	2(1)
C(2)	48(2)	46(2)	40(1)	-9(1)	-2(1)	7(1)
C(3)	45(1)	41(1)	41(1)	-7(1)	-2(1)	3(1)
C(4)	51(2)	50(2)	41(1)	-6(1)	-2(1)	8(1)
C(5)	56(2)	55(2)	42(2)	-4(1)	-9(1)	5(1)
C(6)	60(2)	54(2)	41(2)	-8(1)	-7(1)	-1(1)
C(7)	51(2)	43(1)	41(1)	-9(1)	-2(1)	1(1)
C(8)	54(2)	45(2)	49(2)	-11(1)	0(1)	7(1)
C(9)	48(2)	45(1)	49(2)	-7(1)	-6(1)	9(1)
C(10)	86(3)	78(2)	52(2)	-22(2)	-17(2)	11(2)
C(11)	49(2)	51(2)	48(2)	-9(1)	-7(1)	7(1)
C(12)	57(2)	54(2)	49(2)	-5(1)	-11(1)	9(1)
N(1)	48(1)	51(1)	43(1)	-10(1)	-7(1)	12(1)
O(1)	68(1)	55(1)	43(1)	-16(1)	-9(1)	11(1)
O(2)	73(1)	70(1)	47(1)	-14(1)	-10(1)	31(1)
O(3)	69(1)	87(2)	61(1)	-19(1)	-17(1)	37(1)
F(1)	115(2)	110(2)	57(1)	-23(1)	-34(1)	21(2)
F(2)	299(5)	74(2)	101(2)	-33(2)	-88(3)	-1(2)
F(3)	99(2)	344(6)	58(2)	-69(2)	2(1)	17(3)
F(4)	91(1)	70(1)	56(1)	-20(1)	-11(1)	21(1)
F(5)	128(2)	76(1)	63(1)	1(1)	9(1)	-15(1)
F(6)	72(1)	142(2)	65(1)	-27(1)	-30(1)	22(1)

Tabla A2.42. Coordinación del hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para VI.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(1)	660(60)	1800(30)	-1300(20)	43(8)
H(2)	2880(70)	900(40)	100(30)	69(10)
H(5)	6780(80)	380(40)	3320(30)	67(10)
H(8)	-1870(70)	4300(40)	1960(30)	67(10)
H(9)	-2850(60)	4080(30)	310(20)	50(8)

A2.9. 6-(2-Metilcarboxamida)-2-trifluorometilcromona (VII).

Tabla A2.43. Distancias de enlace calculados para VII.

Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (Å)	Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (Å)
r(C4-C5)	1,4651	r(C8-H8)	1,0838
r(C5-C6)	1,3444	r(C1-C9)	1,4124
r(C5-H5)	1,0813	r(C9-H9)	1,0792
r(C3-C4)	1,48	r(C1-N1)	1,4088
r(C4-O2)	1,2232	r(C10-F3)	1,3473
r(C3-C7)	1,3979	r(C10-F1)	1,3429
r(C3-C2)	1,3979	r(C10-F2)	1,3473
r(C7-C8)	1,3731	r(N1-C11)	1,3816
r(C7-O1)	1,3761	r(N1-H)	1,0087
r(C6-O1)	1,345	r(C11-C12)	1,5178
r(C6-C10)	1,5141	r(C11-O3)	1,217
r(C2-H2)	1,0859	r(C12-H12A)	1,0917
r(C2-C1)	1,3913	r(C12-H12B)	1,0921
r(C8-C9)	1,3845	r(C12-H12C)	1,092

Tabla A2.44. Ángulos de enlace calculados para VII.

Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
$\angle(\text{C4-C5-C6})$	120,6554	$\angle(\text{C1-C9-H9})$	119,4715
$\angle(\text{C4-C5-H5})$	118,7368	$\angle(\text{C2-C1-C9})$	119,2107
$\angle(\text{C6-C5-H5})$	120,6078	$\angle(\text{C2-C1-N1})$	117,6914
$\angle(\text{C3-C4-C5})$	113,7444	$\angle(\text{C9-C1-N1})$	123,0979
$\angle(\text{C5-C4-O2})$	123,0171	$\angle(\text{C7-O1-C6})$	118,4995
$\angle(\text{C3-C4-O2})$	123,2385	$\angle(\text{C6-C10-F3})$	111,1606
$\angle(\text{C4-C3-C7})$	120,233	$\angle(\text{C6-C10-F1})$	111,1577
$\angle(\text{C4-C3-C2})$	121,1543	$\angle(\text{C6-C10-F2})$	111,1595
$\angle(\text{C7-C3-C2})$	118,6127	$\angle(\text{F3-C10-F1})$	107,8942
$\angle(\text{C3-C7-C8})$	121,0942	$\angle(\text{F3-C10-F2})$	107,4065
$\angle(\text{C3-C7-O1})$	121,7559	$\angle(\text{F1-C10-F2})$	107,8938
$\angle(\text{C8-C7-O1})$	117,1499	$\angle(\text{C1-N1-C11})$	129,063
$\angle(\text{C5-C6-O1})$	125,1118	$\angle(\text{C1-N1-H})$	114,703
$\angle(\text{C5-C6-C10})$	124,4436	$\angle(\text{C11-N1-H})$	116,234
$\angle(\text{O1-C6-C10})$	110,4445	$\angle(\text{N1-C11-C12})$	114,6015
$\angle(\text{C3-C2-H2})$	117,3029	$\angle(\text{N1-C11-O3})$	123,6589
$\angle(\text{C3-C2-C1})$	121,1164	$\angle(\text{C12-C11-O3})$	121,7394
$\angle(\text{H2-C2-C1})$	121,5807	$\angle(\text{C11-C12-H12A})$	108,6843
$\angle(\text{C7-C8-C9})$	119,8029	$\angle(\text{C11-C12-H12B})$	106,6669
$\angle(\text{C7-C8-H8})$	119,4775	$\angle(\text{C11-C12-H12C})$	114,4463
$\angle(\text{C9-C8-H8})$	120,7196	$\angle(\text{H12A-C12-H12B})$	107,2429
$\angle(\text{C8-C9-C1})$	120,163	$\angle(\text{H12A-C12-H12C})$	108,8326
$\angle(\text{C8-C9-H9})$	120,3655	$\angle(\text{H12B-C12-H12C})$	108,7327

Tabla A2.45. Ángulos diedros calculados para VII.

Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
$\phi(\text{C6-C5-C4-C3})$	0,002	$\phi(\text{C5-C6-C10-F2})$	-120,1924
$\phi(\text{C6-C5-C4-O2})$	180,0026	$\phi(\text{O1-C6-C10-F3})$	-59,7845
$\phi(\text{H5-C5-C4-C3})$	-179,9981	$\phi(\text{O1-C6-C10-F1})$	-179,9899
$\phi(\text{H5-C5-C4-O2})$	0,0026	$\phi(\text{O1-C6-C10-F2})$	59,8058
$\phi(\text{C4-C5-C6-O1})$	-0,0012	$\phi(\text{C3-C2-C1-C9})$	0,0057
$\phi(\text{C4-C5-C6-C10})$	179,9969	$\phi(\text{C3-C2-C1-N1})$	179,9961
$\phi(\text{H5-C5-C6-O1})$	179,9989	$\phi(\text{H2-C2-C1-C9})$	-179,995
$\phi(\text{H5-C5-C6-C10})$	-0,0031	$\phi(\text{H2-C2-C1-N1})$	-0,0045
$\phi(\text{C5-C4-C3-C7})$	-0,0011	$\phi(\text{C7-C8-C9-C1})$	0,0047
$\phi(\text{C5-C4-C3-C2})$	179,9996	$\phi(\text{C7-C8-C9-H9})$	-179,9888
$\phi(\text{O2-C4-C3-C7})$	-180,0017	$\phi(\text{H8-C8-C9-C1})$	-179,9989
$\phi(\text{O2-C4-C3-C2})$	-0,001	$\phi(\text{H8-C8-C9-H9})$	0,0075
$\phi(\text{C4-C3-C7-C8})$	179,9956	$\phi(\text{C8-C9-C1-C2})$	-0,0086
$\phi(\text{C4-C3-C7-O1})$	-0,0008	$\phi(\text{C8-C9-C1-N1})$	-179,9985
$\phi(\text{C2-C3-C7-C8})$	-0,0051	$\phi(\text{H9-C9-C1-C2})$	179,985
$\phi(\text{C2-C3-C7-O1})$	-180,0014	$\phi(\text{H9-C9-C1-N1})$	-0,0049
$\phi(\text{C4-C3-C2-H2})$	0,001	$\phi(\text{C2-C1-N1-C11})$	179,9372
$\phi(\text{C4-C3-C2-C1})$	-179,9996	$\phi(\text{C2-C1-N1-H})$	0,0000
$\phi(\text{C7-C3-C2-H2})$	-179,9983	$\phi(\text{C9-C1-N1-C11})$	-0,0728
$\phi(\text{C7-C3-C2-C1})$	0,0011	$\phi(\text{C9-C1-N1-H})$	-180,01
$\phi(\text{C3-C7-C8-C9})$	0,0022	$\phi(\text{C1-N1-C11-C12})$	-179,7472
$\phi(\text{C3-C7-C8-H8})$	-179,9942	$\phi(\text{C1-N1-C11-O3})$	0,1104
$\phi(\text{O1-C7-C8-C9})$	179,9987	$\phi(\text{H-N1-C11-C12})$	0,1893
$\phi(\text{O1-C7-C8-H8})$	0,0023	$\phi(\text{H-N1-C11-O3})$	-179,9532
$\phi(\text{C3-C7-O1-C6})$	0,0018	$\phi(\text{N1-C11-C12-H12A})$	-123,7241
$\phi(\text{C8-C7-O1-C6})$	-179,9947	$\phi(\text{N1-C11-C12-H12B})$	119,8821
$\phi(\text{C5-C6-O1-C7})$	-0,0008	$\phi(\text{N1-C11-C12-H12C})$	-1,85
$\phi(\text{C10-C6-O1-C7})$	-179,9991	$\phi(\text{O2-C11-C12-H12A})$	56,4153
$\phi(\text{C5-C6-C10-F3})$	120,2173	$\phi(\text{O2-C11-C12-H12B})$	-59,9785
$\phi(\text{C5-C6-C10-F1})$	0,0118	$\phi(\text{O2-C11-C12-H12C})$	178,2894

A2.10 6-(4,5-Dihidro-1,2-tiazol-2-ilamino)-2-trifluorometilcromona (VIII).

Tabla A2.46. Distancias de enlace experimentales y calculados para VIII.

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.
r(C1-C2)	1,377(3)	1,3926	r(C10-F3)	1,331(3)	1,3478
r(C1-N1)	1,400(3)	1,4043	r(C11-N2)	1,267(3)	1,2725
r(C1-C9)	1,409(3)	1,4118	r(C11-N1)	1,360(3)	1,3724
r(C2-C3)	1,393(3)	1,3973	r(C11-S1)	1,784(2)	1,8155
r(C3-C7)	1,394(3)	1,3986	r(C12-N2)	1,464(3)	1,458
r(C3-C4)	1,466(3)	1,4802	r(C12-C13)	1,516(4)	1,5434
r(C4-O2)	1,222(3)	1,2233	r(C13-S1)	1,795(3)	1,8353
r(C4-C5)	1,452(3)	1,4653	r(C5-H5)	0,938	1,0814
r(C5-C6)	1,335(4)	1,3446	r(C2-H2)	0,941	1,0858
r(C6-O1)	1,341(3)	1,3443	r(C8-H8)	0,936	1,0839
r(C6-C10)	1,503(3)	1,5138	r(C9-H9)	0,914	1,08
r(C7-C8)	1,381(4)	1,3927	r(N1-H)	0,819	1,0085
r(C7-O1)	1,384(3)	1,3769	r(C13-H13A)	0,932	1,0912
r(C8-C9)	1,375(4)	1,3845	r(C13-H13B)	0,929	1,0895
r(C10-F2)	1,322(3)	1,3477	r(C12-H12A)	0,966	1,0974
r(C10-F1)	1,317(3)	1,343	r(C12-H12B)	1,010	1,0928

Tabla A2.47. Ángulos de enlace experimentales y calculados para VIII.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
∠(C2-C1-N1)	117,4(2)	117,7062	∠(N1-C11-S1)	114,46(18)	115,3255
∠(C2-C1-C9)	119,1(2)	119,2032	∠(N2-C12-C13)	110,4(2)	109,7239
∠(N1-C1-C9)	123,4(2)	123,0905	∠(C12-C13-S1)	105,5(2)	104,2596
∠(C1-C2-C3)	121,2(2)	121,0432	∠(C11-N1-C1)	129,2(2)	129,2874
∠(C2-C3-C7)	118,3(2)	118,6862	∠(C11-N2-C12)	111,1(2)	111,9845
∠(C2-C3-C4)	121,7(2)	121,1702	∠(C6-O1-C7)	117,75(19)	118,4903
∠(C7-C3-C4)	120,0(2)	120,1435	∠(C11-S1-C13)	88,59(13)	87,6258
∠(O2-C4-C5)	123,0(2)	122,9464	∠(C4-C5-H5)	118,33	118,689
∠(O2-C4-C3)	122,6(2)	123,272	∠(C6-C5-H5)	121,09	120,6382
∠(C5-C4-C3)	114,4(2)	113,7816	∠(C3-C2-H2)	117,87	117,384
∠(C6-C5-C4)	120,6(2)	120,6728	∠(C1-C2-H2)	120,91	121,5725
∠(O1-C6-C5)	125,5(2)	125,1074	∠(C7-C8-H8)	114,94	119,4569
∠(O1-C6-C10)	109,8(2)	110,4304	∠(C9-C8-H8)	125,48	120,7455
∠(C5-C6-C10)	124,6(2)	124,4621	∠(C8-C9-H9)	119,17	120,6048
∠(C8-C7-O1)	116,8(2)	117,1367	∠(C1-C9-H9)	120,34	119,1842
∠(C8-C7-C3)	121,4(2)	121,0587	∠(C1-N1-H)	115,36	115,0882
∠(O1-C7-C3)	121,8(2)	121,8044	∠(C11-N1-H)	115,30	115,5661
∠(C7-C8-C9)	119,4(2)	119,7971	∠(S1-C13-H13A)	107,28	108,858
∠(C8-C9-C1)	120,5(2)	120,2105	∠(S1-C13-H13B)	113,55	109,4909
∠(F2-C10-F1)	107,9(2)	107,8569	∠(H13A-C13-H13B)	109,55	109,2679
∠(F2-C10-F3)	106,6(2)	107,356	∠(H13A-C13-C12)	108,70	111,9948
∠(F1-C10-F3)	107,1(2)	107,8627	∠(H13B-C13-C12)	112,08	112,7921
∠(F2-C10-C6)	112,3(2)	111,2033	∠(N2-C12-H12A)	110,14	108,8048
∠(F1-C10-C6)	111,8(2)	111,2025	∠(N2-C12-H12B)	108,36	109,8871
∠(F3-C10-C6)	110,8(2)	111,2033	∠(C13-C12-H12A)	111,07	110,4318
∠(N2-C11-N1)	127,5(2)	127,0948	∠(C13-C12-H12B)	110,78	110,6317
∠(N2-C11-S1)	118,04(19)	117,573	∠(H12A-C12-H12B)	105,92	107,3137

Tabla A2.48. Ángulos diedros experimentales y calculados para VIII.

Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)	Parámetro	Exp. Rayos X (°)	Calculado B3LYP/ 6-311+g(d) (°)
φ(C6-C5-C4-C3)	0,69	-0,0088	φ(N1-C1-C2-H2)	1,82	-0,0731
φ(C6-C5-C4-O2)	-178,93	-179,9979	φ(C7-C8-C9-C1)	-0,31	-0,2777
φ(C3-C4-C5-H5)	-178,39	179,9908	φ(C7-C8-C9-H9)	-177,50	179,4518
φ(O2-C4-C5-H5)	1,99	0,0017	φ(C1-C9-C8-H8)	-175,87	179,9653
φ(C4-C5-C6-O1)	-1,21	0,0087	φ(H8-C8-C9-H9)	6,94	-0,3051
φ(C4-C5-C6-C10)	175,71	-179,9218	φ(C8-C9-C1-C2)	0,30	0,3611
φ(O1-C6-C5-H5)	177,84	-179,9909	φ(C8-C9-C1-N1)	-179,46	-179,5438
φ(C10-C6-C5-H5)	-5,24	0,0787	φ(C2-C1-C9-H9)	177,46	-179,3723
φ(C5-C4-C3-C7)	0,54	0,0245	φ(N1-C1-C9-H9)	-2,31	0,7228
φ(C5-C4-C3-C2)	-179,55	179,9251	φ(C2-C1-N1-H)	-2,14	3,5878
φ(C7-C3-C4-O2)	-179,84	-179,9865	φ(C2-C1-N1-C11)	-177,35	-179,3437
φ(C2-C3-C4-O2)	0,07	-0,0858	φ(C9-C1-N1-H)	177,63	-176,506
φ(C4-C3-C7-C8)	178,95	-179,8984	φ(C9-C1-N1-C11)	2,41	0,5625
φ(C4-C3-C7-O1)	-1,39	-0,041	φ(C1-N1-C11-S1)	-178,87	173,6347
φ(C2-C3-C7-C8)	-0,096	0,1985	φ(C1-N1-C11-N2)	1,57	-5,3887
φ(C2-C3-C7-O1)	178,70	-179,9441	φ(S1-C11-N1-H)	5,92	-9,3084
φ(C4-C3-C2-H2)	-1,55	-0,1873	φ(N2-C11-N1-H)	-173,64	171,6682
φ(C4-C3-C2-C1)	-178,96	179,9867	φ(N1-C11-S1-C13)	-168,21	167,8581
φ(C7-C3-C2-H2)	178,36	179,7147	φ(N2-C11-S1-C13)	11,40	-13,0207
φ(C7-C3-C2-C1)	0,95	-0,1113	φ(N1-C11-N2-C12)	-177,45	174,9169
φ(C3-C7-C8-C9)	0,66	-0,0043	φ(S1-C11-N2-C12)	3,00	-4,0873

$\phi(C3-C7-C8-H8)$	176,67	179,7557	$\phi(C11-S1-C13-H13A)$	95,34	-96,13
$\phi(O1-C7-C8-C9)$	-179,02	-179,8681	$\phi(C11-S1-C13-H13B)$	-143,47	144,4774
$\phi(O1-C7-C8-H8)$	-3,01	-0,108	$\phi(C11-S1-C13-C12)$	-20,39	23,5499
$\phi(C3-C7-O1-C6)$	0,96	0,0393	$\phi(C11-N2-C12-C13)$	-19,65	23,57
$\phi(C8-C7-O1-C6)$	-179,36	179,902	$\phi(C11-N2-C12-H12A)$	-142,70	-97,3503
$\phi(C5-C6-O1-C7)$	0,38	-0,0232	$\phi(C11-N2-C12-H12B)$	101,86	145,4237
$\phi(C10-C6-O1-C7)$	-176,93	179,9157	$\phi(S1-C13-C12-N2)$	26,54	-31,0926
$\phi(C5-C6-C10-F1)$	7,84	-0,275	$\phi(S1-C13-C12-H12A)$	149,04	88,8403
$\phi(C5-C6-C10-F3)$	-111,54	-120,4996	$\phi(S1-C13-C12-H12B)$	-93,53	-152,5001
$\phi(C5-C6-C10-F2)$	129,33	119,9291	$\phi(H13A-C13-C12-N2)$	-88,22	86,4451
$\phi(O1-C6-C10-F1)$	-174,83	179,7856	$\phi(H13A-C13-C12-H12A)$	34,29	-153,622
$\phi(O1-C6-C10-F3)$	65,80	59,5611	$\phi(H13A-C13-C12-H12B)$	151,71	-34,9624
$\phi(O1-C6-C10-F2)$	-53,34	-60,0102	$\phi(H13B-C13-C12-N2)$	150,55	-149,792
$\phi(C3-C2-C1-C9)$	-0,63	-0,1644	$\phi(H13B-C13-C12-H12A)$	-86,94	-29,8591
$\phi(C3-C2-C1-N1)$	179,15	179,7456	$\phi(H13B-C13-C12-H12B)$	30,48	88,8006
$\phi(C9-C1-C2-H2)$	-177,96	-179,983	-	-	-

Tabla A2.49. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para VIII. $U(eq)$ es definido como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

Átomo	X	y	z	$U(eq)$
C(1)	4643(4)	7512(3)	4657(2)	43(1)
C(2)	3423(4)	6603(3)	5272(2)	42(1)
C(3)	4508(4)	6521(3)	6227(2)	39(1)
C(4)	3241(5)	5535(3)	6883(2)	45(1)
C(5)	4631(5)	5599(3)	7854(2)	45(1)
C(6)	6862(5)	6514(3)	8095(2)	42(1)
C(7)	6860(4)	7405(3)	6554(2)	42(1)
C(8)	8117(5)	8324(4)	5950(2)	54(1)
C(9)	7022(5)	8385(4)	5007(2)	53(1)
C(10)	8384(5)	6752(3)	9102(2)	49(1)
C(11)	4239(4)	8244(3)	2949(2)	43(1)
C(12)	6462(6)	9727(4)	2005(2)	54(1)
C(13)	4423(6)	8759(5)	1203(2)	62(1)
N(1)	3429(4)	7509(3)	3705(2)	49(1)
N(2)	6325(4)	9078(3)	2940(2)	52(1)
O(1)	8043(3)	7412(2)	7499(1)	48(1)
O(2)	1182(4)	4735(3)	6632(2)	65(1)
F(1)	7373(3)	5788(2)	9685(1)	70(1)
F(2)	10538(3)	6459(3)	9041(1)	75(1)
F(3)	8721(4)	8299(2)	9565(1)	77(1)
S(1)	2057(1)	7956(1)	1857(1)	56(1)

Tabla A2.50. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para VIII. El factor del exponente del desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

Átomo	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	39(1)	52(1)	33(1)	9(1)	-1(1)	0(1)
C(2)	34(1)	49(1)	38(1)	9(1)	0(1)	-4(1)
C(3)	35(1)	44(1)	35(1)	7(1)	2(1)	1(1)
C(4)	38(1)	51(1)	40(1)	11(1)	1(1)	-1(1)
C(5)	42(1)	52(1)	40(1)	15(1)	4(1)	4(1)
C(6)	41(1)	48(1)	36(1)	11(1)	4(1)	8(1)
C(7)	36(1)	52(1)	34(1)	8(1)	-2(1)	-1(1)
C(8)	38(1)	70(2)	43(1)	16(1)	-5(1)	-14(1)
C(9)	42(1)	67(2)	41(1)	18(1)	1(1)	-13(1)
C(10)	49(2)	56(2)	38(1)	10(1)	0(1)	8(1)
C(11)	40(1)	51(1)	35(1)	11(1)	-1(1)	4(1)
C(12)	49(2)	65(2)	48(2)	22(1)	8(1)	5(1)
C(13)	63(2)	79(2)	43(2)	22(2)	6(1)	5(2)
N(1)	37(1)	63(1)	39(1)	16(1)	-4(1)	-10(1)
N(2)	44(1)	66(1)	42(1)	20(1)	1(1)	-4(1)
O(1)	39(1)	62(1)	36(1)	14(1)	-3(1)	-5(1)

O(2)	45(1)	85(2)	54(1)	27(1)	-4(1)	-20(1)
F(1)	71(1)	90(1)	45(1)	31(1)	0(1)	2(1)
F(2)	50(1)	119(2)	57(1)	20(1)	-3(1)	26(1)
F(3)	101(2)	66(1)	52(1)	-2(1)	-16(1)	12(1)
S(1)	44(1)	79(1)	40(1)	18(1)	-5(1)	2(1)

Tabla A2.51. Coordinación del hidrógeno (x 104) y parámetros de desplazamiento isotrópico para VIII.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(1)	2070(60)	6930(40)	3570(20)	60(9)
H(2)	1850(60)	5980(40)	5050(20)	55(8)
H(5)	3930(60)	4970(40)	8300(20)	56(8)
H(8)	9650(70)	8920(40)	6250(30)	76(10)
H(9)	7880(60)	8960(40)	4600(20)	56(8)
H(12A)	8000(60)	9700(40)	1800(20)	65(9)
H(12B)	6390(70)	10930(50)	2130(30)	87(12)
H(13A)	4910(70)	7860(50)	880(30)	92(13)
H(13B)	3970(70)	9400(40)	740(30)	71(10)

A2.11 1-(2-Cloro-2,2-difluoro-acetil)-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4h-cromen-6-il)urea (IX)

Tabla A2.52. Parámetros estructurales experimentales y calculados para IX (Molécula 1).

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Parámetro	Exp. (Rayos X)
γ (C11-C12)	1,320(11)	$\angle$ (C15-C14-C19)	119,3(7)
γ (C11-O11)	1,342(9)	$\angle$ (C15-C14-C13)	121,9(7)
γ (C11-C110)	1,504(12)	$\angle$ (C19-C14-C13)	118,7(7)
γ (C12-C13)	1,447(11)	$\angle$ (C14-C15-C16)	121,9(7)
γ (C13-O12)	1,226(9)	$\angle$ (C15-C16-N11)	117,5(7)
γ (C13-C14)	1,472(10)	$\angle$ (C15-C16-C17)	118,7(8)
γ (C14-C15)	1,366(10)	$\angle$ (N11-C16-C17)	123,8(7)
γ (C14-C19)	1,401(10)	$\angle$ (C18-C17-C16)	120,3(8)
γ (C15-C16)	1,382(10)	$\angle$ (C17-C18-C19)	119,3(8)
γ (C16-N11)	1,414(10)	$\angle$ (O11-C19-C18)	116,9(7)
γ (C16-C17)	1,399(11)	$\angle$ (O11-C19-C14)	122,9(7)
γ (C17-C18)	1,393(12)	$\angle$ (C18-C19-C14)	120,2(7)
γ (C18-C19)	1,389(11)	$\angle$ (F13-C110-F12)	105,8(9)
γ (C19-O11)	1,351(9)	$\angle$ (F13-C110-F11)	106,9(8)
γ (C110-F13)	1,301(12)	$\angle$ (F12-C110-F11)	107,6(9)
γ (C110-F12)	1,312(12)	$\angle$ (F13-C110-C11)	112,7(9)
γ (C110-F11)	1,322(10)	$\angle$ (F12-C110-C11)	111,6(8)
γ (C111-O13)	1,218(9)	$\angle$ (F11-C110-C11)	112,0(7)
γ (C111-N11)	1,345(10)	$\angle$ (O13-C111-N11)	125,3(8)
γ (C111-N12)	1,411(11)	$\angle$ (O13-C111-N12)	118,6(7)
γ (C112-O14)	1,228(11)	$\angle$ (N11-C111-N12)	116,2(7)
γ (C112-N12)	1,315(11)	$\angle$ (O14-C112-N12)	127,6(9)
γ (C112-C11A)	1,550(16)	$\angle$ (O14-C112-C11A)	112,8(8)
γ (C11A-F15A)	1,423(9)	$\angle$ (N12-C112-C11A)	119,6(8)
γ (C11A-F14A)	1,463(9)	$\angle$ (C11-N11-C16)	126,4(7)
γ (C11A-F16A)	1,464(9)	$\angle$ (C112-N12-C111)	127,2(7)
$\angle$ (C12-C11-O11)	125,5(7)	$\angle$ (C19-O11-C11)	117,7(6)
$\angle$ (C12-C11-C110)	124,8(8)	$\angle$ (F15A-C11A-F14A)	105,5(8)
$\angle$ (O11-C11-C110)	109,7(7)	$\angle$ (F15A-C11A-F16A)	107,6(8)
$\angle$ (C11-C12-C13)	121,0(7)	$\angle$ (F14A-C11A-F16A)	102,7(7)
$\angle$ (O12-C13-C12)	123,5(7)	$\angle$ (F15A-C11A-C112)	115,9(9)
$\angle$ (O12-C13-C14)	122,3(7)	$\angle$ (F14A-C11A-C112)	119,6(9)
$\angle$ (C12-C13-C14)	114,1(7)	$\angle$ (F16A-C11A-C112)	104,1(8)

Tabla A2.53. Distancias de enlace experimentales y calculados para IX (Molécula 2)

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calculado	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calculado
r(C21-C22)	1,311(11)	1,3437	r(C210-F23)	1,300(12)	1,347
r(C21-O21)	1,330(9)	1,3462	r(C211-O23)	1,238(10)	1,2123
r(C21-C210)	1,494(13)	1,5143	r(C211-N21)	1,334(10)	1,3856
r(C22-C23)	1,478(12)	1,4658	r(C211-N22)	1,393(10)	1,3626
r(C23-O22)	1,236(9)	1,2219	r(C212-O24)	1,185(10)	1,2119
r(C23-C24)	1,472(10)	1,4815	r(C212-N22)	1,371(10)	1,4353
r(C24-C29)	1,365(10)	1,398	r(C212-C213)	1,512(12)	1,5559
r(C24-C25)	1,389(11)	1,3981	r(C213-F24)	1,319(12)	1,3347
r(C25-C26)	1,377(10)	1,3907	r(C213-F25)	1,501(13)	1,3589
r(C26-N21)	1,407(10)	1,4119	r(C213-Cl)	1,698(10)	1,7844
r(C26-C27)	1,383(11)	1,4107	r(C22-H22)	0,931	1,0814
r(C27-C28)	1,410(12)	1,3843	r(C25-H25)	0,930	1,0855
r(C28-C29)	1,378(11)	1,3931	r(C28-H28)	0,930	1,0837
r(C29-O21)	1,383(9)	1,3748	r(C27-H27)	0,930	1,0794
r(C210-F22)	1,284(13)	1,3426	r(N21-H)	0,860	1,0164
r(C210-F21)	1,296(12)	1,3473	r(N22-H)	0,860	1,0117

Tabla A2.54. Ángulos de enlace experimentales y calculados para IX (Molécula 2)

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.
∠(C22-C21-O21)	125,5(8)	125,0874	∠(O23-C211-N22)	117,3(7)	117,7592
∠(C22-C21-C210)	123,9(8)	124,479	∠(N21-C211-N22)	117,6(7)	114,4618
∠(O21-C21-C210)	110,6(8)	110,4335	∠(O24-C212-N22)	125,7(8)	126,4934
∠(C21-C22-C23)	120,7(8)	120,6771	∠(O24-C212-C213)	122,4(8)	119,5803
∠(O22-C23-C24)	123,1(8)	123,24	∠(N22-C212-C213)	111,9(7)	113,9175
∠(O22-C23-C22)	123,4(7)	123,039	∠(F24-C213-F25)	104,7(8)	107,7698
∠(C24-C23-C22)	113,5(7)	113,7209	∠(F24-C213-C212)	113,7(9)	109,6788
∠(C29-C24-C25)	119,2(7)	118,6634	∠(F25-C213-C212)	115,5(9)	110,9768
∠(C29-C24-C23)	119,4(7)	120,1729	∠(F24-C213-Cl1)	108,3(8)	109,7765
∠(C25-C24-C23)	121,4(7)	121,1637	∠(F25-C213-Cl1)	103,0(7)	108,6443
∠(C26-C25-C24)	120,8(7)	120,8652	∠(C212-C213-Cl1)	110,8(7)	109,9559
∠(C25-C26-N21)	117,4(7)	117,1143	∠(C211-N21-C26)	126,1(7)	127,2485
∠(C25-C26-C27)	118,9(7)	119,5058	∠(C212-N22-C211)	128,8(7)	129,3593
∠(N21-C26-C27)	123,7(7)	123,3798	∠(C21-O21-C29)	117,6(6)	118,517
∠(C26-C27-C28)	121,3(7)	120,0843	∠(C23-C22-H22)	119,56	118,7258
∠(C29-C28-C27)	117,2(7)	119,7278	∠(C21-C22-H22)	119,65	120,5971
∠(O21-C29-C24)	123,0(7)	121,8245	∠(C24-C25-H25)	119,58	117,5773
∠(O21-C29-C28)	114,6(7)	117,0219	∠(C26-C25-H25)	119,59	121,5575
∠(C24-C29-C28)	122,4(7)	121,1536	∠(C29-C28-H28)	121,42	119,4947
∠(F22-C210-F21)	106,2(10)	111,9125	∠(C27-C28-H28)	121,36	120,7775
∠(F22-C210-F23)	103,7(10)	107,9434	∠(C28-C27-H27)	119,35	120,0627
∠(F21-C210-F23)	107,2(11)	107,4236	∠(C26-C27-H27)	119,37	119,853
∠(F22-C210-C21)	113,3(10)	111,1447	∠(C26-N21-H)	116,95	116,7357
∠(F21-C210-C21)	113,0(9)	111,0935	∠(C211-N21-H)	117,04	116,0131
∠(F23-C210-C21)	112,7(9)	111,1593	∠(C211-N22-H)	115,64	111,6989
∠(O23-C211-N21)	125,1(8)	127,779	∠(C212-N22-H)	115,65	118,9338

Tabla A2.55. Ángulos diedros experimentales y calculados para IX (Molécula 2).

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.
$\phi(\text{C21-C22-C23-C24})$	-3,07	0,0741	$\phi(\text{C24-C25-C26-C27})$	1,98	0,0133
$\phi(\text{C21-C22-C23-O22})$	177,52	-179,9301	$\phi(\text{C24-C25-C26-N21})$	-177,14	-179,8839
$\phi(\text{H22-C22-C23-C24})$	176,90	-179,9815	$\phi(\text{H25-C25-C26-C27})$	-177,99	-179,9427
$\phi(\text{H22-C22-C23-O22})$	-2,51	-0,0701	$\phi(\text{H25-C25-C26-N21})$	2,88	0,1601
$\phi(\text{C23-C22-C21-O21})$	-1,99	-0,0649	$\phi(\text{C29-C28-C27-C26})$	-3,53	0,0055
$\phi(\text{C23-C22-C21-C210})$	-178,66	179,7814	$\phi(\text{C29-C28-C27-H27})$	176,41	-179,9622
$\phi(\text{H22-C22-C21-O21})$	178,04	179,9917	$\phi(\text{H28-C28-C27-C26})$	176,43	-179,9938
$\phi(\text{H22-C22-C21-C210})$	1,37	-0,162	$\phi(\text{H28-C28-C27-H27})$	-3,63	0,0384
$\phi(\text{C22-C23-C24-C29})$	3,89	-0,0024	$\phi(\text{C28-C27-C26-C25})$	0,30	-0,0047
$\phi(\text{C22-C23-C24-C25})$	-175,59	179,8981	$\phi(\text{C28-C27-C26-N21})$	179,37	179,8857
$\phi(\text{O22-C23-C24-C29})$	-176,70	-179,9981	$\phi(\text{H27-C27-C26-C25})$	-179,64	179,963
$\phi(\text{O22-C23-C24-C25})$	3,82	-0,0977	$\phi(\text{H27-C27-C26-N21})$	-0,57	-0,1466
$\phi(\text{C23-C24-C29-C28})$	177,97	179,9259	$\phi(\text{C25-C26-N21-C211})$	-163,82	-178,4536
$\phi(\text{C23-C24-C29-O21})$	-0,03	-0,0851	$\phi(\text{C25-C26-N21-H})$	16,21	0,9207
$\phi(\text{C25-C24-C29-C28})$	-2,54	0,023	$\phi(\text{C27-C26-N21-C211})$	17,10	1,6536
$\phi(\text{C25-C24-C29-O21})$	179,45	-179,988	$\phi(\text{C27-C26-N21-H})$	-162,87	-178,9721
$\phi(\text{C23-C24-C25-H25})$	-1,48	0,0336	$\phi(\text{C26-N21-C211-O23})$	-2,32	0,0573
$\phi(\text{C23-C24-C25-C26})$	178,55	-179,9241	$\phi(\text{C26-N21-C211-N22})$	178,98	9271,179-
$\phi(\text{C29-C24-C25-H25})$	179,04	179,9355	$\phi(\text{H-N21-C211-O23})$	167,65	-179,3209
$\phi(\text{C29-C24-C25-C26})$	-0,93	-0,0222	$\phi(\text{H-N21-C211-N22})$	-1,05	0,6947
$\phi(\text{C24-C29-C28-C27})$	4,67	-0,0149	$\phi(\text{N21-C211-N22-H})$	-172,48	-178,6097
$\phi(\text{C24-C29-C28-H28})$	175,28	179,9844	$\phi(\text{N21-C211-N22-C212})$	7,50	0,3262
$\phi(\text{O21-C29-C28-C27})$	-177,16	179,9956	$\phi(\text{O23-C211-N22-H})$	8,71	1,4043
$\phi(\text{O21-C29-C28-H28})$	2,88	-0,0051	$\phi(\text{O23-C211-N22-C212})$	171,30	-179,6598
$\phi(\text{C24-C29-O21-C21})$	-4,98	0,1006	$\phi(\text{C211-N22-C212-O24})$	-0,80	-1,3711
$\phi(\text{C28-C29-O21-C21})$	176,87	-179,91	$\phi(\text{C211-N22-C212-C213})$	-178,91	177,5328
$\phi(\text{C22-C21-O21-C29})$	6,11	-0,0248	$\phi(\text{H-N22-C212-O24})$	179,18	177,4992
$\phi(\text{C210-C21-O21-C29})$	176,85	-179,8895	$\phi(\text{H-N22-C212-C213})$	1,08	-3,597
$\phi(\text{C22-C21-C210-F23})$	127,11	121,1023	$\phi(\text{N22-C212-C213-F24})$	52,58	141,8819
$\phi(\text{C22-C21-C210-F22})$	-115,48	0,8442	$\phi(\text{N22-C212-C213-F25})$	-68,62	22,9187
$\phi(\text{C22-C21-C210-F21})$	5,46	-119,3306	$\phi(\text{N22-C212-C213-C11})$	174,84	-97,311
$\phi(\text{O21-C21-C210-F23})$	-49,99	-59,032	$\phi(\text{O24-C212-C213-F24})$	-125,59	-39,1314
$\phi(\text{O21-C21-C210-F22})$	67,42	-179,2901	$\phi(\text{O24-C212-C213-F25})$	113,21	-158,0946
$\phi(\text{O21-C21-C210-F21})$	171,64	60,5352	$\phi(\text{O24-C212-C213-C11})$	-3,34	81,6757

A2.12 1-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4h-cromen-6-il)urea (X)

Tabla A2.56. Distancias de enlace experimentales y calculados para X.

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calculado	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calculado
r(C1-C2)	1,328(5)	1,3437	r(C10-F1B)	1,313(5)	1,3426
r(C1-O1)	1,343(4)	1,3462	r(C11-O3)	1,206(4)	1,2121
r(C1-C10)	1,493(5)	1,5143	r(C11-N1)	1,339(5)	1,3581
r(C2-C3)	1,446(5)	1,4659	r(C11-N2)	1,403(5)	1,4368
r(C3-O2)	1,219(4)	1,2218	r(C12-O4)	1,182(4)	1,2126
r(C3-C4)	1,466(4)	1,4817	r(C12-N2)	1,334(5)	1,3613
r(C4-C5)	1,390(5)	1,398	r(C12-C13)	1,540(5)	1,5567
r(C4-C9)	1,391(5)	1,3981	r(C13-F2A)	1,263(5)	1,3365
r(C5-C6)	1,380(5)	1,3906	r(C13-F2C)	1,296(5)	1,3365
r(C6-C7)	1,399(5)	1,4107	r(C13-F2B)	1,304(5)	1,3544
r(C6-N1)	1,413(4)	1,4123	r(C2-H2)	0,950	1,0813
r(C7-C8)	1,367(5)	1,3843	r(C5-H5)	0,882	1,0855
r(C8-C9)	1,385(5)	1,3931	r(C8-H8)	0,988	1,0837
r(C9-O1)	1,373(4)	1,3746	r(C7-H7)	1,015	1,0794
r(C10-F1C)	1,300(5)	1,3471	r(N1-H)	0,801	1,0165
r(C10-F1A)	1,298(5)	1,3471	r(N2-H)	0,838	1,0118

Tabla A2.57. Ángulos de enlace experimentales y calculados para X.

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.
∠(C2-C1-O1)	125,3(3)	125,0898	∠(O3-C11-N2)	118,0(3)	117,7023
∠(C2-C1-C10)	124,0(3)	124,473	∠(N1-C11-N2)	116,7(3)	114,4219
∠(O1-C1-C10)	110,7(3)	110,4371	∠(O4-C12-N2)	127,2(4)	126,6446
∠(C1-C2-C3)	120,5()	120,6751	∠(O4-C12-C13)	118,6(4)	118,7927
∠(O2-C3-C2)	123,0(3)	123,0504	∠(N2-C12-C13)	114,2(3)	114,5626
∠(O2-C3-C4)	122,3(3)	123,16	∠(F2A-C13-F2C)	109,3(4)	108,799
∠(C2-C3-C4)	114,7(3)	113,7178	∠(F2A-C13-F2B)	107,7(5)	107,9151
∠(C5-C4-C9)	118,9(3)	118,6625	∠(F2C-C13-F2B)	104,8(4)	107,9149
∠(C5-C4-C3)	121,6(3)	121,1682	∠(F2A-C13-C12)	112,6(3)	109,9766
∠(C9-C4-C3)	119,5(3)	120,1694	∠(F2C-C13-C12)	110,8(4)	109,9778
∠(C4-C5-C6)	120,6(3)	120,8557	∠(F2B-C13-C12)	111,3(4)	112,165
∠(C5-C6-C7)	119,6(3)	119,5244	∠(C11-N1-C6)	127,0(3)	127,236
∠(C5-C6-N1)	117,1(3)	117,1641	∠(C12-N2-C11)	128,3(3)	129,3434
∠(C7-C6-N1)	123,3(3)	123,3785	∠(C1-O1-C9)	118,0(3)	118,5204
∠(C8-C7-C6)	120,2(3)	120,073	∠(C3-C2-H2)	121,29	118,7333
∠(C7-C8-C9)	120,1(3)	119,7278	∠(C1-C2-H2)	118,17	120,5916
∠(O1-C9-C8)	117,4(3)	117,0159	∠(C4-C5-H5)	121,10	117,5699
∠(O1-C9-C4)	122,0(3)	121,8275	∠(C6-C5-H5)	118,20	121,5744
∠(C8-C9-C4)	120,6(3)	121,1567	∠(C9-C8-H8)	118,67	119,4945
∠(F1C-C10-F1A)	109,2(4)	107,4314	∠(C7-C8-H8)	121,17	120,7777
∠(F1C-C10-F1B)	105,2(4)	107,9348	∠(C8-C7-H7)	116,94	120,0495
∠(F1A-C10-F1B)	105,3(4)	107,9348	∠(C6-C7-H7)	122,86	119,8774
∠(F1C-C10-C1)	112,2(3)	111,1213	∠(C6-N1-H)	116,88	116,7112
∠(F1A-C10-C1)	112,1(4)	111,1209	∠(C11-N1-H)	115,98	116,0528
∠(F1B-C10-C1)	112,4(4)	111,135	∠(C11-N2-H)	112,77	111,788
∠(O3-C11-N1)	125,3(4)	127,8758	∠(C12-N2-H)	118,72	118,8686

Tabla A.58. Parámetros Estructurales Experimentales y Calculados para X.

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.
φ(C1-C2-C3-C4)	-0,65	0,0006	φ(C4-C5-C6-C7)	0,09	-0,001
φ(C1-C2-C3-O2)	179,25	-179,9989	φ(C4-C5-C6-N1)	-178,23	-179,9966
φ(H2-C2-C3-C4)	178,11	-179,9993	φ(H5-C5-C6-C7)	-177,34	179,9984
φ(H2-C2-C3-O2)	-1,99	0,0012	φ(H5-C5-C6-N1)	4,33	0,0028
φ(C3-C2-C1-O1)	-2,20	0,0003	φ(C9-C8-C7-C6)	-1,37	-0,0008
φ(C3-C2-C1-C10)	176,86	-179,9988	φ(C9-C8-C7-H7)	-179,72	-179,9994
φ(H2-C2-C1-O1)	179,00	-179,9998	φ(H8-C8-C7-C6)	175,88	179,9996
φ(H2-C2-C1-C10)	-1,93	0,0011	φ(H8-C8-C7-H7)	-2,46	0,001
φ(C2-C3-C4-C9)	2,86	-0,0014	φ(C8-C7-C6-C5)	0,55	0,0016
φ(C2-C3-C4-C5)	-178,08	179,9989	φ(C8-C7-C6-N1)	178,77	179,9969
φ(O2-C3-C4-C9)	-177,04	179,9981	φ(H7-C7-C6-C5)	178,80	180,0003
φ(O2-C3-C4-C5)	2,02	-0,0016	φ(H7-C7-C6-N1)	-2,98	-0,0044
φ(C3-C4-C9-C8)	178,18	-179,9984	φ(C5-C6-N1-C11)	-174,05	-179,9573
φ(C3-C4-C9-O1)	-2,55	0,0014	φ(C5-C6-N1-H)	9,46	0,0079
φ(C5-C4-C9-C8)	-0,90	0,0013	φ(C7-C6-N1-C11)	7,69	0,0473
φ(C5-C4-C9-O1)	178,37	-179,9989	φ(C7-C6-N1-H)	-168,80	-179,9875
φ(C3-C4-C5-H5)	-1,62	-0,0002	φ(C6-N1-C11-O3)	0,46	-8,8465
φ(C3-C4-C5-C6)	-178,98	179,9993	φ(C6-N1-C11-N2)	179,47	179,9822
φ(C9-C4-C5-H5)	177,44	180,0001	φ(H-N1-C11-O3)	176,98	-179,9844
φ(C9-C4-C5-C6)	0,08	-0,0004	φ(H-N1-C11-N2)	-4,01	0,0167
φ(C4-C9-C8-C7)	1,55	-0,0007	φ(N1-C11-N2-H)	175,26	179,9972
φ(C4-C9-C8-H8)	-175,77	179,9989	φ(N1-C11-N2-C12)	0,05	-0,0255
φ(O1-C9-C8-C7)	-177,75	179,9995	φ(O3-C11-N2-H)	-5,65	-0,0017
φ(O1-C9-C8-H8)	4,93	-0,0009	φ(O3-C11-N2-C12)	179,13	179,9755

$\phi(C4-C9-O1-C1)$	-0,18	-0,0004	$\phi(C11-N2-C12-O4)$	5,44	0,0138
$\phi(C8-C9-O1-C1)$	179,11	179,9994	$\phi(C11-N2-C12-C13)$	-173,34	-179,985
$\phi(C2-C1-O1-C9)$	2,67	-0,0005	$\phi(H-N2-C12-O4)$	-169,52	179,9897
$\phi(C10-C1-O1-C9)$	-176,49	179,9987	$\phi(H-N2-C12-C13)$	11,70	-0,0091
$\phi(C2-C1-C10-F1A)$	-112,53	120,2127	$\phi(N2-C12-C13-F2B)$	-55,25	0,0083
$\phi(C2-C1-C10-F1B)$	129,08	-0,0022	$\phi(N2-C12-C13-F2A)$	-176,28	-120,0912
$\phi(C2-C1-C10-F1C)$	10,86	-120,2173	$\phi(N2-C12-C13-F2C)$	61,04	120,1084
$\phi(O1-C1-C10-F1A)$	66,65	-59,7865	$\phi(O4-C12-C13-F2B)$	125,86	-179,9905
$\phi(O1-C1-C10-F1B)$	-51,74	179,9986	$\phi(O4-C12-C13-F2A)$	4,83	59,91
$\phi(O1-C1-C10-F1C)$	-169,96	59,7835	$\phi(O4-C12-C13-F2C)$	-117,85	-59,8905

A2.13 1-Acetil-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4h-cromen-6-il)urea (XI)

Tabla A2.59. Distancias de enlace experimentales y calculados para XI.

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calculado	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calculado
r(C1-C2)	1,380(4)	1,3917	r(C10-F3)	1,313(4)	1,3475
r(C1-N1)	1,415(3)	1,4078	r(C11-O3)	1,220(3)	1,2162
r(C1-C9)	1,407(4)	1,4117	r(C11-N1)	1,349(3)	1,3616
r(C2-C3)	1,393(4)	1,3981	r(C11-N2)	1,398(4)	1,4242
r(C3-C7)	1,388(4)	1,3985	r(C12-O4)	1,210(3)	1,2126
r(C3-C4)	1,469(4)	1,4809	r(C12-N2)	1,365(4)	1,3825
r(C4-O2)	1,218(3)	1,2225	r(C12-C13)	1,494(4)	1,5121
r(C4-C5)	1,456(4)	1,4659	r(C5-H5)	0,967	1,0813
r(C5-C6)	1,325(4)	1,3439	r(C2-H2)	0,918	1,0852
r(C6-O1)	1,351(3)	1,3451	r(C8-H8)	0,970	1,0838
r(C6-C10)	1,499(4)	1,5139	r(C9-H9)	0,971	1,0795
r(C7-C8)	1,381(4)	1,3928	r(N1-H)	0,907	1,0189
r(C7-O1)	1,389(3)	1,3763	r(N2-H)	0,810	1,0102
r(C8-C9)	1,382(4)	1,3844	r(C13-H13A)	0,994	1,0917
r(C10-F2)	1,300(4)	1,3475	r(C13-H13B)	0,910	1,0891
r(C10-F1)	1,309(4)	1,3432	r(C13-H13C)	0,933	1,0941

Tabla A2.60. Ángulos de enlace experimentales y calculados para XI.

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.
$\angle(C2-C1-N1)$	116,7(3)	117,2475	$\angle(O3-C11-N2)$	118,7(2)	118,3124
$\angle(C2-C1-C9)$	119,4(3)	119,2984	$\angle(N1-C11-N2)$	115,8(3)	114,4973
$\angle(N1-C1-C9)$	123,8(3)	123,4541	$\angle(O4-C12-N2)$	122,6(3)	122,7933
$\angle(C1-C2-C3)$	121,0(3)	120,9645	$\angle(O4-C12-C13)$	123,2(3)	122,1701
$\angle(C7-C3-C2)$	118,5(3)	118,6816	$\angle(N2-C12-C13)$	114,2(3)	115,0222
$\angle(C7-C3-C4)$	120,4(2)	120,1169	$\angle(C11-N1-C1)$	126,3(3)	127,4861
$\angle(C2-C3-C4)$	121,1(3)	121,2015	$\angle(C12-N2-C11)$	130,3(2)	130,3658
$\angle(O2-C4-C5)$	123,0(3)	122,9018	$\angle(C6-O1-C7)$	117,1(2)	118,4787
$\angle(O2-C4-C3)$	122,8(3)	123,3394	$\angle(C3-C2-H2)$	121,24	117,603
$\angle(C5-C4-C3)$	114,2(3)	113,7588	$\angle(C1-C2-H2)$	117,70	121,4325
$\angle(C6-C5-C4)$	120,4(3)	120,6917	$\angle(C7-C8-H8)$	118,39	119,4908
$\angle(C5-C6-O1)$	126,1(3)	125,101	$\angle(C9-C8-H8)$	121,71	120,7733
$\angle(C5-C6-C10)$	123,7(3)	124,3991	$\angle(C8-C9-H9)$	119,09	120,1723
$\angle(O1-C6-C10)$	110,1(3)	110,4999	$\angle(C1-C9-H9)$	121,06	119,6196
$\angle(C8-C7-O1)$	116,8(2)	117,0356	$\angle(C6-C10-F3)$	112,76	111,1922
$\angle(C8-C7-C3)$	121,5(3)	121,1115	$\angle(C1-N1-H)$	117,48	117,4332
$\angle(O1-C7-C3)$	121,8(3)	121,8529	$\angle(C11-N1-H)$	116,18	115,0806
$\angle(C9-C8-C7)$	119,7(3)	119,7359	$\angle(C11-N2-H)$	117,45	111,0469
$\angle(C8-C9-C1)$	119,9(3)	120,2081	$\angle(C12-N2-H)$	112,10	118,5776
$\angle(F2-C10-F1)$	107,8(3)	107,875	$\angle(C12-C13-H13A)$	108,42	113,3106
$\angle(F2-C10-F3)$	105,5(3)	107,3702	$\angle(C12-C13-H13B)$	112,22	108,8601
$\angle(F1-C10-F3)$	106,3(3)	107,8752	$\angle(C12-C13-H13C)$	106,91	108,9198

$\angle(F2-C10-C6)$	112,2(3)	111,1904	$\angle(H13A-C13-H13B)$	115,75	109,54
$\angle(F1-C10-C6)$	111,9(3)	111,1652	$\angle(H13A-C13-H13C)$	107,82	108,2762
$\angle(F3-C10-C6)$	112,8(3)	111,1922	$\angle(H13B-C13-H13C)$	105,24	107,7883
$\angle(O3-C11-N1)$	125,5(3)	127,1903	-	-	-

Tabla A2.61. Parámetros Estructurales Experimentales y Calculados para XI.

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.
$\phi(C6-C5-C4-C3)$	0,59	-0,0059	$\phi(C3-C2-C1-C9)$	-0,41	0,0061
$\phi(C6-C5-C4-O2)$	-179,67	179,9933	$\phi(C3-C2-C1-N1)$	179,46	-179,9674
$\phi(H5-C5-C4-C3)$	-179,42	179,996	$\phi(H2-C2-C1-N1)$	1,48	-179,9969
$\phi(H5-C5-C4-O2)$	0,32	-0,0049	$\phi(H2-C2-C1-N1)$	1,48	0,0295
$\phi(C4-C5-C6-O1)$	0,65	-0,0005	$\phi(C7-C8-C9-C1)$	-0,04	0,0046
$\phi(C4-C5-C6-C10)$	-175,35	-179,9909	$\phi(C7-C8-C9-H9)$	179,39	-179,9977
$\phi(H5-C5-C6-O1)$	-179,35	179,9976	$\phi(H8-C8-C9-C1)$	173,87	-179,9935
$\phi(H5-C5-C6-C10)$	2,65	0,0072	$\phi(H8-C8-C9-H9)$	-6,70	0,0043
$\phi(C5-C4-C3-C7)$	-1,65	0,0074	$\phi(C8-C9-C1-C2)$	0,61	-0,009
$\phi(C5-C4-C3-C2)$	178,20	-179,9905	$\phi(C8-C9-C1-N1)$	-179,25	179,9628
$\phi(O2-C4-C3-C7)$	178,61	-179,9917	$\phi(H9-C9-C1-N1)$	1,33	-0,0349
$\phi(O2-C4-C3-C2)$	-1,54	0,0103	$\phi(C2-C1-N1-C11)$	-179,77	-179,8495
$\phi(C4-C3-C7-C8)$	-179,22	179,9964	$\phi(C2-C1-N1-H)$	0,59	0,0194
$\phi(C4-C3-C7-O1)$	1,60	-0,003	$\phi(C9-C1-N1-C11)$	0,09	0,1781
$\phi(C2-C3-C7-C8)$	0,93	-0,0056	$\phi(C9-C1-N1-H)$	-179,55	-179,953
$\phi(C2-C3-C7-O1)$	-178,25	179,995	$\phi(C1-N1-C11-O3)$	-1,76	-0,0266
$\phi(C4-C3-C2-H2)$	-2,29	0,0019	$\phi(C1-N1-C11-N2)$	177,87	-179,9333
$\phi(C4-C3-C2-C1)$	179,80	179,999	$\phi(H-N1-C11-O3)$	177,88	-179,8981
$\phi(C7-C3-C2-H2)$	177,56	-179,996	$\phi(H-N1-C11-N2)$	-2,49	0,1952
$\phi(C7-C3-C2-C1)$	-0,34	0,001	$\phi(N1-C11-N2-H)$	-178,06	-179,8729
$\phi(C3-C7-C8-C9)$	-0,74	0,0028	$\phi(N1-C11-N2-C12)$	6,21	-1,0446
$\phi(C3-C7-C8-H8)$	-174,85	-179,9992	$\phi(O3-C11-N2-H)$	1,60	0,2115
$\phi(O1-C7-C8-C9)$	178,48	-179,9978	$\phi(O3-C11-N2-C12)$	-174,14	179,0398
$\phi(O1-C7-C8-H8)$	4,36	0,0003	$\phi(C11-N2-C12-O4)$	-0,90	1,2336
$\phi(C3-C7-O1-C6)$	-0,37	-0,0037	$\phi(C11-N2-C12-C13)$	178,81	-177,4131
$\phi(C8-C7-O1-C6)$	-179,59	179,9969	$\phi(H-N2-C12-O4)$	-176,82	179,9884
$\phi(C5-C6-O1-C7)$	-0,80	0,0056	$\phi(H-N2-C12-C13)$	2,89	1,3416
$\phi(C10-C6-O1-C7)$	177,43	179,9972	$\phi(N2-C12-C13-H13A)$	-177,72	-26,976
$\phi(C5-C6-C10-F2)$	109,79	120,1742	$\phi(N2-C12-C13-H13B)$	-48,62	-149,1198
$\phi(C5-C6-C10-F1)$	-11,46	-0,0321	$\phi(N2-C12-C13-H13C)$	66,28	93,599
$\phi(C5-C6-C10-F3)$	-131,27	-120,2398	$\phi(O4-C12-C13-H13A)$	1,99	154,3679
$\phi(O1-C6-C10-F2)$	-68,49	-59,8175	$\phi(O4-C12-C13-H13B)$	131,09	32,2241
$\phi(O1-C6-C10-F1)$	170,26	179,9762	$\phi(O4-C12-C13-H13C)$	-114,01	-85,0571
$\phi(O1-C6-C10-F3)$	50,45	59,7686	-	-	-

A2.14 1-(2-Cloro-etil)-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4h-cromen-6-il)urea (XII)

Tabla A2.62. Distancias de enlace experimentales y calculados para XII.

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calculado	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calculado
r(C1-C2)	1,379(7)	1,392	r(C12-N2)	1,444(7)	1,4569
r(C1-N1)	1,400(6)	1,4064	r(C12-C13)	1,464(11)	1,5278
r(C1-C9)	1,414(6)	1,4121	r(C10a-F1a)	1,310(9)	1,3481
r(C2-C3)	1,399(7)	1,4025	r(C10a-F3a)	1,325(10)	1,3427
r(C3-C7)	1,400(6)	1,3975	r(C10a-F2a)	1,389(9)	1,3481
r(C3-C4)	1,466(6)	1,4838	r(C13-Cl)	1,653(12)	1,8141
r(C4-O2)	1,229(6)	1,2209	r(C5-H5)	0,931	1,0813
r(C4-C5)	1,452(8)	1,4675	r(C2-H2)	0,930	1,0797
r(C5-C6)	1,329(8)	1,3431	r(C8-H8)	0,930	1,0836
r(C6-O1)	1,341(7)	1,3459	r(C9-H9)	0,930	1,0866
r(C6-C10a)	1,510(9)	1,5132	r(N1-H)	0,860	1,0089
r(C7-O1)	1,372(6)	1,3762	r(N2-H)	0,860	1,0087
r(C7-C8)	1,387(7)	1,3939	r(C12-H12A)	0,970	1,0917
r(C8-C9)	1,360(7)	1,3808	r(C12-H12B)	0,970	1,0895
r(C11-O3)	1,236(6)	1,2162	r(C13-H13A)	0,969	1,0873
r(C11-N1)	1,356(6)	1,3925	r(C13-H13B)	0,970	1,0897
r(C11-N2)	1,361(7)	1,3817	-	-	-

Tabla A2.63. Ángulos de enlace experimentales y calculados para XII.

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.
∠(C2-C1-N1)	118,2(4)	124,1467	∠(F1a-C10a-F2a)	105,7(7)	107,2995
∠(C2-C1-C9)	118,6(4)	119,0301	∠(F3a-C10a-F2a)	106,4(8)	107,8784
∠(N1-C1-C9)	123,1(4)	116,8137	∠(F1a-C10a-C6)	114,7(7)	111,1809
∠(C1-C2-C3)	121,1(4)	120,0748	∠(F3a-C10a-C6)	112,3(7)	111,2147
∠(C2-C3-C7)	118,6(4)	119,5896	∠(F2a-C10a-C6)	106,9(6)	111,2258
∠(C2-C3-C4)	121,7(4)	120,7428	∠(C12-C13-Cl)	119,6(8)	110,1603
∠(C7-C3-C4)	119,6(4)	119,6671	∠(C3-C2-H2)	119,25	118,5747
∠(O2-C4-C5)	122,9(5)	122,6442	∠(H2-C2-C1)	119,28	121,348
∠(O2-C4-C3)	122,8(5)	123,4867	∠(C7-C8-H8)	120,37	119,7831
∠(C5-C4-C3)	114,3(4)	113,8689	∠(C9-C8-H8)	120,42	121,3696
∠(C6-C5-C4)	120,5(5)	120,8019	∠(C8-C9-H9)	119,61	118,861
∠(C5-C6-O1)	125,8(5)	124,9614	∠(C1-C9-H9)	119,62	119,6922
∠(C5-C6-C10a)	123,4(5)	124,5821	∠(C1-N1-H)	116,47	114,8929
∠(O1-C6-C10a)	110,7(4)	110,4564	∠(C11-N1-H)	116,38	116,7571
∠(O1-C7-C8)	117,3(4)	116,6901	∠(C11-N2-H)	119,66	119,442
∠(O1-C7-C3)	122,1(4)	122,2986	∠(C12-N2-H)	119,65	117,4285
∠(C8-C7-C3)	120,7(5)	121,0113	∠(N2-C12-H12A)	108,90	108,1712
∠(C9-C8-C7)	119,8(4)	118,8472	∠(N2-C12-H12B)	108,87	108,4312
∠(C8-C9-C1)	121,2(4)	121,4469	∠(H12A-C12-H12B)	107,73	107,8575
∠(O3-C11-N1)	123,6(5)	124,1468	∠(H12A-C12-C13)	108,89	110,3006
∠(O3-C11-N2)	122,2(5)	122,7256	∠(H12B-C12-C13)	108,95	109,7754
∠(N1-C11-N2)	114,1(4)	113,119	∠(C12-C13-H13A)	107,00	111,1442
∠(N2-C12-C13)	113,5(5)	112,1831	∠(C12-C13-H13B)	106,94	111,7879
∠(C11-N1-C1)	127,2(4)	127,5945	∠(H13A-C13-H13B)	106,94	109,8454
∠(C11-N2-C12)	121,3(4)	120,5315	∠(H13A-C13-Cl)	107,00	107,0842
∠(C6-O1-C7)	117,6(4)	118,4008	∠(H13B-C13-Cl)	107,00	106,6122
∠(F1a-C10a-F3a)	110,2(8)	107,8641	-	-	-

Tabla A2.64. Parámetros estructurales experimentales y calculados para XII.

Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.	Parámetro	Exp. (Rayos X)	Calc.
$\phi(\text{C6-C5-C4-C3})$	-3,00	0,3029	$\phi(\text{H2-C2-C1-N1})$	3,56	1,8614
$\phi(\text{C6-C5-C4-O2})$	175,74	-179,5485	$\phi(\text{C7-C8-C9-C1})$	1,83	0,0567
$\phi(\text{H5-C5-C4-C3})$	-176,37	-179,7845	$\phi(\text{C7-C8-C9-H9})$	179,60	-179,9097
$\phi(\text{H5-C5-C4-O2})$	5,49	0,3641	$\phi(\text{H8-C8-C9-C1})$	179,54	179,9299
$\phi(\text{C4-C5-C6-O1})$	2,10	-0,056	$\phi(\text{H8-C8-C9-H9})$	-0,40	-0,0365
$\phi(\text{C4-C5-C6-C10a})$	172,65	179,848	$\phi(\text{C8-C9-C1-C2})$	-0,63	-0,0857
$\phi(\text{H5-C5-C6-O1})$	176,03	-179,9668	$\phi(\text{C8-C9-C1-N1})$	-176,91	178,8394
$\phi(\text{H5-C5-C6-C10a})$	-7,42	-0,0627	$\phi(\text{H9-C9-C1-C2})$	-179,43	179,8804
$\phi(\text{C5-C4-C3-C7})$	1,86	-0,4313	$\phi(\text{H9-C9-C1-N1})$	-3,19	-1,1944
$\phi(\text{C5-C4-C3-C2})$	-178,97	179,8111	$\phi(\text{C2-C1-N1-H})$	19,63	179,7049
$\phi(\text{O2-C4-C3-C7})$	-176,86	179,4187	$\phi(\text{C2-C1-N1-H})$	19,63	179,7049
$\phi(\text{O2-C4-C3-C2})$	2,31	-0,339	$\phi(\text{C2-C1-N1-C11})$	159,99	-10,6632
$\phi(\text{C4-C3-C7-C8})$	-179,29	-179,6637	$\phi(\text{C9-C1-N1-H})$	-156,61	0,8405
$\phi(\text{C4-C3-C7-O1})$	0,29	0,3337	$\phi(\text{C9-C1-N1-C11})$	-23,67	170,4725
$\phi(\text{C2-C3-C7-C8})$	1,52	0,0967	$\phi(\text{C1-N1-C11-O3})$	-7,25	-2,1335
$\phi(\text{C2-C3-C7-O1})$	-178,91	-179,9058	$\phi(\text{C1-N1-C11-N2})$	174,54	178,9046
$\phi(\text{C4-C3-C2-H2})$	0,09	-0,9347	$\phi(\text{H-N1-C11-O3})$	-173,40	167,332
$\phi(\text{C4-C3-C2-C1})$	-179,45	179,6327	$\phi(\text{H-N1-C11-N2})$	6,12	-11,6299
$\phi(\text{C7-C3-C2-H2})$	179,43	179,3075	$\phi(\text{N1-C11-N2-H})$	-8,47	-179,969
$\phi(\text{C7-C3-C2-C1})$	-0,26	-0,1252	$\phi(\text{N1-C11-N2-C12})$	-171,24	-179,2311
$\phi(\text{C3-C7-C8-C9})$	-2,30	-0,0623	$\phi(\text{O3-C11-N2-H})$	171,07	163,0522
$\phi(\text{C3-C7-C8-H8})$	179,80	-179,9375	$\phi(\text{O3-C11-N2-C12})$	10,48	1,7901
$\phi(\text{O1-C7-C8-C9})$	178,11	179,9401	$\phi(\text{C11-N2-C12-H12A})$	-16,49	-158,9442
$\phi(\text{O1-C7-C8-H8})$	1,92	0,0649	$\phi(\text{C11-N2-C12-H12B})$	-133,70	-42,2274
$\phi(\text{C3-C7-O1-C6})$	-1,45	-0,0659	$\phi(\text{C11-N2-C12-C13})$	-105,60	79,1733
$\phi(\text{C8-C7-O1-C6})$	178,15	179,9317	$\phi(\text{H-N2-C12-H12A})$	163,53	39,4277
$\phi(\text{C5-C6-O1-C7})$	0,23	-0,0801	$\phi(\text{H-N2-C12-H12B})$	46,32	156,1445
$\phi(\text{C10A-C6-O1-C7})$	-176,05	-179,9959	$\phi(\text{H-N2-C12-C13})$	-75,10	-82,4548
$\phi(\text{C5-C6-C10a-F2})$	-166,99	120,1509	$\phi(\text{N2-C12-C13-H13A})$	170,54	-64,9916
$\phi(\text{C5-C6-C10a-F3})$	-96,01	-0,1169	$\phi(\text{N2-C12-C13-H13B})$	56,38	58,1416
$\phi(\text{C5-C6-C10a-F1})$	149,34	-120,3362	$\phi(\text{N2-C12-C13-Cl})$	67,53	176,4839
$\phi(\text{O1-C6-C10a-F2})$	158,94	-59,933	$\phi(\text{H12A-C12-C13-H13A})$	-68,08	174,3495
$\phi(\text{O1-C6-C10a-F3})$	80,99	179,7992	$\phi(\text{H12A-C12-C13-H13B})$	177,76	-62,5172
$\phi(\text{O1-C6-C10a-F1})$	-33,66	59,5799	$\phi(\text{H12A-C12-C13-Cl})$	-68,08	55,825
$\phi(\text{C3-C2-C1-C9})$	-0,15	0,1188	$\phi(\text{H12B-C12-C13-H13A})$	-65,00	55,6346
$\phi(\text{C3-C2-C1-N1})$	176,32	-178,722	$\phi(\text{H12B-C12-C13-H13B})$	-65,00	178,7679
$\phi(\text{H2-C2-C1-C9})$	179,94	-179,2978	$\phi(\text{H12B-C12-C13-Cl})$	172,11	-52,8899

ANEXO 3: DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS Y/O SINTESIS DE LOS REACTIVOS

A3.1 SÍNTESIS DE CLORODIFLUOROACETILISOTIOCIANATO (CClF₂C(O)NCS)

También conocido como Isotiocianato de clorodifluorocarbonilo, se obtuvo por medio de la reacción entre el cloruro de difluorocloroacetilo (CClF₂C(O)Cl) y el tiocianato de plata (AgNCS)¹

En la línea de vacío, se conectó una trampa con 0,7 g de AgNCS y se secó a 50 °C durante 12 horas. A continuación, se condensaron 0,56 g de CClF₂C(O)Cl, se homogenizó la mezcla y se dejó reaccionar a 15 °C durante 1 hora.

Se realizó destilación fraccionada (con presión reducida) de los volátiles usando trampas a -47 °C, -95 °C y -196 °C. El CClF₂C(O)NCS se retuvo en la primera trampa (-47 °C).

A2.2 SÍNTESIS DE ACETILISOTIOCIANATO (CH₃C(O)NCS)

El isocianato de acetilo fue sintetizado mediante la reacción entre el cloruro de acetilo (CH₃C(O)Cl) y el tiocianato de plata, AgNCS, con algunas modificaciones en el procedimiento^{2,3}.

Se colocaron 1,5 g de AgNCS en una trampa, y se secó mediante vacío a 50 °C por 2 horas. En la misma trampa, se condensaron 0,7 g de CH₃C(O)Cl, se homogenizó la mezcla y se puso en una trampa de etanol a -20 °C durante 30 minutos.

El compuesto se obtuvo mediante destilación a presión reducida, utilizando trampas a -15 °C, -70 °C y -196 °C. El isocianato de acetilo quedó retenido en la primera trampa.

A3.3 SÍNTESIS DE TRIFLUOROACETILISOTIOCIANATO (CF₃C(O)NCS)

El isocianato de trifluoroacetilo, fue preparado aplicando el proceso de síntesis anterior.

Se secaron 0,7 g de AgNCS a 50 °C durante 2 horas en vacío en una trampa conectada a la línea de vacío. Se le agregaron 0,388 g de CF₃C(O)Cl y se dejó reaccionar a 80 °C durante 6 horas.

Los productos de reacción se separaron por destilación fraccionada a presión reducida con trampas de etanol / nitrógeno a -55, -92 y -196 °C. El isocianato de trifluoroacetilo se retuvo en la primera trampa.

A3.4 SÍNTESIS DE CLORODIFLUOROACETILISOCIANATO (CClF₂C(O)NCO)

El Isocianato de clorodifluorocarbonilo, fue sintetizado con la misma estrategia reportada por Ramos y colaboradores¹ para su homólogo isotiocianato, utilizando cloruro de difluorocloroacetilo (CClF₂C(O)Cl) e isocianato de plata, AgNCO.

Se secó 0,5 g de AgNCO a 60 °C, por 2 horas en la línea de vacío, a lo cual se le condensó 0,5 g de CClF₂C(O)Cl, homogenizando la muestra y se dejó reaccionar durante 2 horas a 20 °C.

Mediante destilación fraccionada (con presión reducida) de los volátiles (trampas a -60, -100 y -196 °C) se retuvo el CClF₂C(O)NCO en la primera trampa, el cual se comprobó mediante espectroscopía infrarroja (IR).

A3.5 SÍNTESIS DE TRIFLUOROACETILISOCIANATO ($\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{NCO}$)⁴

La síntesis del isocianato de trifluoroacetilo se basó en Durig⁴, utilizando cloruro de trifluoroacetilo ($\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$) e isocianato de plata (AgNCO) con algunas modificaciones en el proceso

Se secaron 1,0 g de AgNCO a 60 °C, por 2 horas en la línea de vacío, a lo cual se le condensaron 0,6 g de $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, homogenizando la muestra y se dejó reaccionar durante 2 horas a 20 °C.

Se destiló utilizando presión reducida y trampas con etanol / nitrógeno a -55, -92 y -196 °C. El isocianato quedó retenido en la primera trampa

A3.6 SÍNTESIS DE ACETILISOCIANATO ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NCO}$)

La síntesis del isocianato de acetilo se basó en la utilizada para la obtención del isotiocianato de acetilo.

Se secaron 1 g de isocianato de plata (AgNCO) a 60°C durante 2 horas utilizando la línea de vacío. Se le agregaron 0,5 g de CH_3COCl , y se dejó reaccionar a -20°C durante 30 minutos.

El producto se obtuvo por destilación fraccionada a presión reducida utilizando trampas a -60, -100 y -196 °C. El isocianato de acetilo se retuvo en la primera trampa.

A3.7 REFERENCIAS

1. Ramos, L. A., Ulic, S.E., Romano, R.M., Vishnevskiy, Y.V., Mitzel, N.W., Beckers, H., Willner, H., Tong, S., Ge, M., Della Védova, C.O., Chlorodifluoroacetyl Isothiocyanate, $\text{ClF}_2\text{CC}(\text{O})\text{NCS}$: Preparation and Structural and Spectroscopic Studies. *J. Phys. Chem. A*. **2013**, 117 (27), 5597-5606.
2. Campbell, N. L., Gillis, C.J., Klapstein, D., Nau, W.M., Vibrational spectra and conformational behaviour of carbonyl isothiocyanates X-CO-NCS , $\text{X}=\text{F}$, Cl , Br , MeO , EtO ,

and acetyl isothiocyanate $\text{CH}_3\text{-CO-NCS}$. *Spectrochim. Acta, Part A* **1995**, 51A (5), 787-798.

3. Durig, J. R., Guirgis, G.A., Krutules, K.A., Raman and infrared spectra, conformational stability, and a b initio calculations of acetyl isothiocyanate. *J. Molec. Struct.* **1994**, 328, 97-114.

4. Durig, J. R., Guirgis, G.A., Krutules, K.A., Raman and infrared spectra, conformational stability, barriers to internal rotation, and ab initio calculations of trifluoroacetyl isocyanate. *J. Mol. Struct.* **1994**, 328, 55-75.

PRODUCCION CIENTIFICA

ARTICULOS

- Avendaño Jiménez, L. P., Echeverría, G.A., Piro, O.E., Ulic, S.E., Jios, J.L. (2013). Vibrational, Electronic, and Structural Properties of 6-Nitro- and 6-Amino-2-Trifluoromethylchromone: An Experimental and Theoretical Study. *J. Phys. Chem. A.*, 117, 2169-2180.
- Hidalgo, A., Avendaño Jiménez, L.P., Ramos, L.A., Mroginski, M.A., Jios, J.L., Ulic, S.E., Echeverría, G.A., Piro, O.E., Castellano, E. (2012). Spectroscopic, Structural, and Conformational Properties of (Z)-4,4,4-Trifluoro-3-(2-hydroxyethylamino)-1-(2-hydroxyphenyl)-2-buten-1-one, $C_{12}H_{12}F_3NO_3$: A Trifluoromethyl-Substituted β -Aminoenone. *J. Phys. Chem. A.*, 116, 1110-1118.

EVENTOS CIENTIFICOS-TECNOLOGICOS

- 13th Latin American Conference on Physical Organic Chemistry (Carlos Paz, Mayo 2015): "Synthesis and study of structural, conformational and vibrational properties of a new trifluoroacetylureide from trifluoromethyl chromone". L. P. Avendaño Jiménez, O. E. Piro, G. A. Echeverría, J. L. Jios y S. E. Ulic.
- XIX Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica (Buenos Aires, Abril 2015): "Síntesis y estudio de las propiedades estructurales, conformacionales y vibracionales de 1-(2-cloro-etil)-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)urea". Leonor P. Avendaño Jiménez, Oscar E. Piro, Gustavo A. Echeverría, Jorge L. Jios y Sonia E. Ulic.
- V Jornadas de Ciencia y Tecnología de la Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, UNLP (La Plata, Noviembre 2014): "Estudio de compuestos moleculares simples y su conexión a nuevas estructuras orgánicas con actividad modificada". L.P. Avendaño Jiménez, C.D. Alcívar León E. Contreras Aguilar, J.F. Amieva, Sonia E. Ulic, J.L. Jios, M. A. Mroginski, I.C. Henao Castañeda, P. Langer, N. Metzner-Nolte.

- XXX Congreso Argentino de Química (Buenos Aires, Octubre 2014): "Síntesis y estudio de las propiedades vibracionales, conformacionales y estructurales de un nuevo ureido: 1-acetil-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)-urea." Leonor P. Avendaño Jiménez, Oscar E. Piro, Gustavo A. Echeverría, Jorge L. Jios y Sonia E. Ulic.
- XIX Simposio Nacional de Química Orgánica (Mar del Plata, Noviembre 2013): "Síntesis y estudio de las propiedades vibracionales, conformacionales y estructurales de 2-(2-hidroxi-5-nitro)-4-trifluorometil-3h-1,5-benzodiazepina". Leonor P. Avendaño Jiménez, Christian D. Alcívar, Oscar E. Piro, Gustavo A. Echeverría, Jorge L. Jios y Sonia E. Ulic.
- XIX Simposio Nacional de Química Orgánica (Mar del Plata, Noviembre 2013): "Síntesis y estudio de las propiedades estructurales, conformacionales y vibracionales de 2-trifluorometil-3-ftalimidoilmetilcromona". Christian D. Alcívar, Leonor P. Avendaño Jiménez, Oscar E. Piro, Gustavo A. Echeverría, Jorge L. Jios y Sonia E. Ulic.
- XVIII Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica (Rosario, Abril 2013): "Síntesis y Estudio de las propiedades estructurales, conformacionales y vibracionales de un nuevo 4,5-Dihidrotiazol-2-amino derivado de 2-trifluorometilcromona". Leonor P. Avendaño Jiménez, Oscar E. Piro, Gustavo A. Echeverría, Jorge L. Jios y Sonia E. Ulic.
- XXIX Congreso Argentino de Química "Centenario de la Asociación Química Argentina" (Mar del Plata, Octubre 2012): "Síntesis y estudio de las propiedades estructurales, conformacionales, y vibracionales de 2-cloro-2,2-difluoro-n-(2-trifluorometilcromon-6-il)acetamida". Leonor P. Avendaño Jiménez, Alejandra Hidalgo, Oscar E. Piro, Gustavo A. Echeverría, María A. Mroginski, Jorge L. Jios y Sonia E. Ulic.
- XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica (Carlos Paz, Noviembre 2011): "Síntesis y estudio de las propiedades conformacionales, vibracionales y estructurales de trifluorometilcromonas". Leonor P. Avendaño Jiménez, Alejandra Hidalgo, Oscar E. Piro, Gustavo A. Echeverría, María A. Mroginski, Jorge L. Jios y Sonia E. Ulic.

- XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica (Carlos Paz, Noviembre 2011): "Reactividad de 2-trifluorometilcromonas: estudio de 1-(2-hidroxifenil)-3-(2-metoxietilamino)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona". Alejandra Hidalgo, Leonor P. Avendaño Jiménez, Oscar E. Piro, Gustavo Echeverría, María A. Mroginski, Jorge L. Jios y Sonia E. Ulic.
- XVII Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica (Córdoba, Mayo 2011): "Propiedades conformacionales, vibracionales y estructurales de aminoenonas: Estudio de 4,4,4-trifluoro-3-(2-hidroxietilamino)-1-(2-hidroxifenil)-2-buten-1-ona". A. Hidalgo, L. P. Avendaño Jiménez, O. E. Piro, M. A. Mroginski, J. L. Jios y S. E. Ulic.