



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

**Facultad de Ciencias Exactas  
Departamento de Química**

***Trabajo de Tesis doctoral***

***Estudio de reactividad de iso(tio)natos para la obtención de  
(tio)ureidos***

**Qco. Elizabeth Contreras Aguilar**

**Dirección**

**Prof. Dr. Sonia E. Ulic**

**Prof. Dr. Jorge L. Jios**

**La Plata, Argentina 2018**

El presente trabajo de Tesis Doctoral se desarrolló en el CEQUINOR, Centro de Química Inorgánica “Dr. Pedro J. Aymonino” del Departamento de Química (Cat. A219/99 CONEAU), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, bajo la dirección de los Profesores Dr. Sonia Elizabeth Ulic y Dr. Jorge Luis Jios, el cual elevo a consideración de las autoridades correspondientes para optar al título de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas, Orientación en Química.

Esta etapa de mi vida te la dedico a ti Candelaria Aguilar Jiménez, te amo mi madre hermosa, gracias por todo lo que me has dado y enseñado.

## Agradecimientos

Mis agradecimientos especialmente van dirigidos a las instituciones que permitieron el desarrollo de este trabajo de tesis. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por la beca otorgada y los fondos necesarios para llevar a cabo las tareas de investigación. Al instituto de química inorgánica "Dr. Pedro J. Aymonino" - (CEQUINOR) por la infraestructura, servicios, equipamientos necesarios y lugar de trabajo, a la Universidad nacional de la plata (UNLP) universidad pública y gratuita.

Agradezco de manera especial a mis directores y sus familias, Dr. Jorge Jíos y Dra. Sonia Ulic, por haberme dado la oportunidad de realizar éste trabajo bajo su tutoría, por compartir conmigo sus conocimientos, el asesoramiento científico y sobre todo su amistad.

Un agradecimiento muy especial a dos personas que me acompañaron incondicionalmente desde el primer momento, gracias Yeimi Franco y Miguel Tovar, muchas gracias, definitivamente son y han sido personas muy importantes y fundamentales en este proceso.

Al Prof. Dr. Oscar Piro y al Prof. Dr. Gustavo Echeverría por su buena disposición siempre para realizar las medidas de DRX de monocristal.

A Elizabeth, Anita, Bea, Jorge, Betty, Patricia, Evelina, Carlitos F., Lucas, Ignacio, Ana, Luciana y Nohelia por el apoyo, por la buena disposición siempre, por la amistad brindada.

Un especial saludos a mis queridos amigos de "allá", Kelly Ruth, Sandra, Jesús David, Jaime Luis, Jhon Jairo Díaz, Lisset Hernandez, Carolina Amaya, Andrés Beltrán, Angie Gallego, Angie Cerinza.... Tantos, un fuerte abrazo.

A mis compañeros y amigos Zuly Delgado, Efrén Ramos, Nasly, Ricardo, Carolina, Fernando, Christian Alcívar, Cristian Rojas, Cristian Villa, Juan Cadavid, Diana Nossa, Lizet, Eliana, Helen, María Rosa, Ruth, Edeimis, Yacelis, Carolina Ruiz, Lucía Balsa, Mariana Rocha, Jorge Galván y muchos más.

Mis más sinceros agradecimientos a las personas maravillosas que conocí en Chile, gracias al Dr. Marcelo Vilches por abrirle las puertas en su laboratorio y a la fundación AUGM y la UNLP por financiar esta estadía.

A la Dra. María Eugenia Tuttolomondo y a la Dra. Aida Ben Altabef por la pasantía realizada en su instituto en la ciudad de Tucumán.

Gracias a familiares, amigos y demás conocidos que no menciono pero que formaron parte de este proceso de manera directa o indirecta por todo su apoyo.

Gracias Argentina por ser mi hogar todo este periodo, amarte como mi país de origen son pocas palabras para expresar lo mucho que te quiero y agradezco.

“un hogar no es un edificio, ni una calle ni una ciudad, no tiene nada que ver con cosas tan materiales como los ladrillos y el cemento. Un hogar es donde está tu familia”. ¿Entiendes?

John Boyne

“Nunca volverás a estar totalmente en casa, porque parte de tu corazón siempre estará en otra parte. Ese es el precio que pagas por la riqueza de amar y conocer gente en más de un lugar”.

(Miriam Adeney).

## Tabla de contenido

Tabla de contenido.....	1
MÉTODOS EXPERIMENTALES, TÉCNICAS Y EQUIPAMIENTO .....	6
Sistema de vacío.....	6
Cromatografía de capa fina.....	6
Punto de fusión .....	7
Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) .....	7
Espectroscopia Raman .....	7
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear, (RMN). .....	7
Espectroscopia UV – visible .....	7
Obtención de cristales para difracción de rayos X.....	8
Difracción de rayos X, (DRX). .....	8
Métodos computacionales .....	8
Superficie de Hirshfeld .....	12
Actividad biológica.....	14
Bibliografía.....	16
INTRODUCCIÓN .....	18
CAPÍTULO 1.....	25
Iso(tio)cianatos .....	25
1.1.    Isocianatos e isotiocianatos .....	25
1.2.    Síntesis .....	26
1.2.2.    Isocianato de 1-naftilcarbonilo, (NNCO). .....	28
1.2.3.    Isotiocianatos de 1-naftilcarbonilo, (NNCS) y 4-hidroxibenzoilo, (BNCS). .....	29
1.3.    Estudio conformacional mediante métodos químico-cuánticos .....	29
1.3.1.    Isocianato de 1-naftilcarbonilo, (NNCO). .....	31
1.3.2.    Isotiocianato de 1-naftilcarbonilo, (NNCS). .....	31
1.3.3.    Isotiocianato 4-hidroxibenzoilo, (BNCS). .....	32
1.4.    Espectroscopia infrarroja .....	33
1.4.1.    Isocianato de 1-naftilcarbonilo, (NNCO). .....	33
1.4.2.    Isotiocianatos de 4-hidroxibenzoilo y 1-naftilcarbonilo. ....	34
1.5.    Espectroscopia UV-Visible .....	35
1.5.1.    Isocianato de 1-naftilcarbonilo, (NNCO). .....	35

1.5.2.	Isotiocianato de 1-naftilcarbonilo, (NNCS).	37
1.5.3.	Isotiocianato de 4-hidroxibenzoilo, (BNCS).	39
1.6.	Resonancia magnética nuclear.	41
1.7.	Conclusiones.	44
1.8.	Bibliografía.	46
CAPÍTULO 2.		49
Tioureas 1-(1-naftilcarbonil)-3-alkil sustituidas.		49
2.1.	Introducción.	49
2.2.	Síntesis.	51
2.3.	Estudio teórico químico cuántico.	52
2.3.1.	N-butilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NBt).	53
2.3.2.	N-etilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NEt).	57
2.3.3.	N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NIs).	61
2.4.	Espectroscopia vibracional.	63
2.4.1.	N-butilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NBt).	64
2.4.2.	N-etilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NEt).	65
2.4.3.	N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NIs).	66
2.5.	Espectroscopia UV-visible.	68
2.5.1.	N-butilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NBt).	68
2.5.2.	N-etilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NEt).	69
2.5.3.	N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NIs).	72
2.6.	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).	73
2.6.1.	N-butilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NBt).	74
2.6.2.	N-etilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NEt).	75
2.6.3.	N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NIs).	76
2.7.	Difracción de rayos X.	78
2.7.1.	N-butilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NBt).	80
2.7.2.	N-etilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NEt).	83
2.7.3.	N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NIs).	86
2.8.	Ensayos biológicos.	88
2.8.1.	Crecimiento bacterial y formación de biopelículas.	89
2.8.2.	Quorum sensing, QS.	90
2.8.3.	Ensayo de actividad metabólica del biofilm.	91
2.9.	Conclusiones.	92
2.10.	Bibliografía.	94
CAPÍTULO 3.		98

Tioureas 4-metoxibenzoil <i>N'</i> -sustituidas .....	98
3.1. Introducción .....	98
3.2. Síntesis .....	98
3.3. Estudio teórico químico cuántico .....	99
3.3.1. N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (MBt) .....	99
3.3.2. N-Isopropilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (MIs) .....	102
3.3.3. N-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-4-metoxibenzamida, (MMCf) .....	104
3.4. Espectroscopia infrarroja y Raman .....	108
3.4.1. N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (MBt) .....	109
3.4.2. N-Isopropilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (MIs) .....	110
3.4.3. N-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-4-metoxibenzamida, (MMCf) .....	111
3.5. Espectroscopia electrónica UV-visible .....	112
3.5.1. N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (MBt) .....	112
3.5.2. N-isopropilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (MIs) .....	114
3.5.3. N-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-4-metoxibenzamida, (MMCf) .....	115
3.6. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) .....	117
3.6.1. N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (MBt) .....	120
3.6.2. N-isopropilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (MIs) .....	121
3.6.3. N-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-4-metoxibenzamida, (MMCf) .....	122
3.7. Difracción de rayos X .....	124
3.8. Actividad biológica .....	128
3.8.1. Crecimiento celular y formación del biofilm .....	128
3.8.2. Quorum sensing, QS .....	129
3.8.3. MMT .....	130
3.9. Conclusiones .....	131
3.9.1. Bibliografía .....	133
1. CAPÍTULO 4 .....	135
Tioureas <i>N',N'</i> -sustituidas .....	135
4.1. Introducción .....	135
4.2. Síntesis .....	136
4.3. Estudio teórico químico cuántico .....	136
4.3.1. N-[di(isopropil)carbamoil]-4-metoxibenzamida, (MIs <sub>2</sub> ) .....	138
4.3.2. N-[di(metil)-carbamoil]-4-metoxibenzamida, (Mm <sub>2</sub> ) .....	140
4.3.3. N-(etilcarbamoil)-2,2-difenilacetamida, (DifEt) .....	142
4.3.4. N-butilcarbamoil-9-antracencarboxamida, (AntBu) .....	143

4.3.5.	N-[di(fenil)-carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mf2).....	146
4.4.	Espectroscopia infrarroja y Raman.....	147
4.5.	Espectroscopia electrónica UV-visible.....	152
4.5.1.	N-[di(isopropil)carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mlso2).....	153
4.5.2.	N-[di(metil)-carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mm2).....	155
4.5.3.	N-(etilcarbamoil)-2,2-difenilacetamida, (DifEt).....	157
4.5.4.	N-butylcarbamoil-9-antracencarboxamida, (AntBu).....	158
4.5.5.	N-[di(fenil)-carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mf2).....	161
4.6.	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear, RMN. ....	162
4.6.1.	N-[di(isopropil)carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mlso2).....	165
4.6.2.	N-[di(metil)-carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mm2).....	166
4.6.3.	N-(etilcarbamoil)-2,2-difenilacetamida, (DifEt).....	167
4.6.4.	N-butylcarbamoil-9-antracencarboxamida, (AntBu).....	168
4.6.5.	N-[di(fenil)-carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mf2).....	169
4.7.	Difracción de rayos X.....	170
4.7.1.	N-[di(isopropil)carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mlso2).....	171
4.7.2.	N-[di(metil)-carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mm2).....	174
4.7.3.	N-(etilcarbamoil)-2,2-difenilacetamida, (DifEt).....	177
4.7.4.	N-butylcarbamoil-9-antracencarboxamida, (AntBu).....	179
4.8	Ensayos biológicos.....	182
4.8.1.	Crecimiento bacteriano y formación de biopelículas.....	183
4.8.2.	Quorum sensing, QS.....	183
4.8.3.	Ensayo de actividad metabólica del biofilm.....	184
4.9	Conclusiones.....	185
4.10	Bibliografía.....	186
CAPÍTULO 5.....		187
Ureidos .....		187
5.1.	Introducción .....	187
5.2.	Síntesis .....	188
5.3.	Estudio teórico cuántico .....	189
5.3.1.	N-butylcarbamoil-4-metoxibenzamida, (UDO-MBt).....	189
5.3.2.	N-isopropylcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (UDO-NIs).....	190
5.3.3.	N-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil-4-metoxibenzamida, (UDO-MMCf).....	191
5.4.	Espectroscopia infrarroja y Raman.....	193
5.4.1.	N-butylcarbamoil-4-metoxibenzamida, (UDO-MBt).....	194
5.4.2.	N-isopropylcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (UDO-NIs).....	195

5.4.3.	N-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-4-metoxibenzamida, (UDO-MMCf).....	196
5.5.	Espectroscopia electrónica UV-visible.....	197
5.5.1.	N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (UDO-MBt).....	197
5.5.2.	N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (UDO-NIs).....	198
5.5.3.	N-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-4-metoxibenzamida, (UDO-MMCf).....	201
5.6.	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear, (RMN).....	202
5.6.1.	N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (UDO-MBt).....	203
5.6.2.	N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (UDO-NIs).....	204
5.6.3.	N-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-4-metoxibenzamida, (UDO-MMCf).....	205
5.7.	Difracción de rayos X, (DRX).....	206
5.8.	Ensayos biológicos.....	210
5.9.	Conclusiones.....	212
5.10.	Bibliografía.....	213
ANEXOS	.....	215
ANEXO 1	.....	215
ANEXO 2	.....	219
ANEXO 3	.....	230
ANEXO 4	.....	238
ANEXO 5	.....	261

## MÉTODOS EXPERIMENTALES, TÉCNICAS Y EQUIPAMIENTO

La sección experimental de este trabajo doctoral se realizó en las instalaciones del centro de Química Inorgánica, CEQUINOR, de la Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata.

### Sistema de vacío

En algunos casos fue particularmente necesario utilizar técnicas de alto vacío para la síntesis de sustancias que son sensibles a las condiciones ambientales de temperatura, presión y/o humedad (en especial los isocianatos e isotiocianatos). La línea de vacío que se empleó (Figura a), tiene una estructura principal de vidrio (Pyrex) dentro de la cual se genera vacío mediante el uso de una bomba mecánica (Edward modelo RV3, 3,3 m<sup>3</sup>/h). Posee además tres trampas o reservorios en forma de U para facilitar el proceso de destilación y varias posibilidades de conexión al exterior mediante válvulas especialmente diseñadas para estos fines con sistema PTFE (Young, Londres, Reino Unido), a través de las cuales se conectan trampas, balones, celdas de IR o de UV-Vis, entre otras. Este sistema fue utilizado para la separación de mezclas de reacción mediante destilación fraccionada a presión reducida (trampa a trampa) y para transferir y/o almacenar muestras por diferencia de temperaturas. La presión en la línea se controló con un manómetro calibrado 280 E Transducer, Setra, MA USA. Además, para la operación adecuada de estas líneas, es necesario contar permanentemente con el suministro de gases licuados a muy bajas temperaturas, como nitrógeno líquido (-196 °C) y de termos para su almacenamiento, transporte y manipulación.

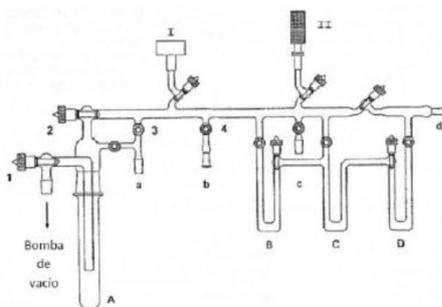


Figura a. Línea de vacío.

### Cromatografía de capa fina

Para el monitoreo y seguimiento de las reacciones se emplearon placas cromatográficas de gel de sílice 60 con diferentes mezclas como eluyente (fase móvil). El revelado del cromatograma se realizó con luz ultravioleta de 254 nm.

## **Punto de fusión**

La determinación de los puntos de fusión se hizo en un equipo Karl Kolb, que permite medir puntos de fusión desde temperatura ambiente hasta 370 °C, con control de temperatura y termómetro digital TC-207.

## **Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR)**

Las medidas experimentales de IR se hicieron en el Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR) en un espectrofotómetro Bruker modelo Equinox 55, equipado con un detector DLATGS en un intervalo de medida entre 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ . Se utilizaron diferentes resoluciones dependiendo del tipo de muestra a analizar.

Para las muestras sólidas se utilizó la técnica de dilución en bromuro de potasio (KBr), para muestras líquidas se empleó celdas con ventanas de AgCl en las cuales se deposita una gota del compuesto. Para los espectros en fase gaseosa a temperatura ambiente se usó una celda de vidrio de 10 cm de camino óptico, equipada con ventanas de silicio de 0,5 mm de espesor.

## **Espectroscopia Raman**

Los espectros de dispersión Raman en fase sólida fueron medidos en un espectrofotómetro Thermoscientific DXR equipado con un microscopio (resolución espectral de 4  $\text{cm}^{-1}$ ) utilizando la radiación de 532 nm de un láser de estado sólido, en el rango de 3500 a 100  $\text{cm}^{-1}$  (CCT-CONICET-Tucumán).

## **Espectroscopia de resonancia magnética nuclear, (RMN).**

Los espectros se obtuvieron empleando algunos de los servicios disponibles en la región o en equipos del exterior. La mayoría de las muestras se midieron en un espectrómetro de la Facultad de Bioquímica y Farmacia (UBA) Bruker Avance III 600 empleando un magneto Bruker UltraShield 14.1 tesla con sistema shim BOSS II, frecuencia de resonancia de 600,13 MHz para  $^1\text{H}$  y 150,91 MHz para  $^{13}\text{C}$  operado a 25°C. Las muestras se colocaron en tubos de 5 mm de diámetro interno y 20 cm de largo, disueltas en distintos solventes deuterados. En una muestra se empleó un equipo Bruker; ARX 300; perteneciente al Instituto de Química, de la Universidad de Rostock, Alemania.

## **Espectroscopia UV – visible**

Para medir los espectros ultravioleta - visible se prepararon soluciones de los compuestos en acetonitrilo utilizando un espectrofotómetro ChromTech CT-5700 UV-visible con 2,0 nm de ancho de banda espectral, obtenido con el subsidio PROMEI de la Facultad de Ingeniería de la

Universidad Nacional de La Plata (Dr. Jorge Güida). Las mediciones se llevaron a cabo en el intervalo de 190 a 1100 nm en celdas de cuarzo de 10 mm de paso óptico.

### **Obtención de cristales para difracción de rayos X**

La obtención de monocristales, para los compuestos en los que fue posible, se realizó mediante el método de evaporación lenta y controlada del respectivo solvente empleado a partir de soluciones diluidas y filtradas de cada compuesto purificado previamente por recristalizaciones sucesivas.<sup>1</sup>

### **Difracción de rayos X, (DRX).**

Las mediciones se realizaron en un difractor CCD de Oxford Xcalibur, Eos, Gemini con radiación MoK $\alpha$  ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ) monocromada con grafito perteneciente al Instituto de Física La Plata (IFLP) de la UNLP. Se recolectaron las intensidades de difracción de rayos X ( $\omega$  exploraciones con desplazamientos  $\vartheta$  y  $\kappa$ ), integradas y escaladas con el conjunto de programas CrysAlisPro.<sup>2</sup> Los parámetros de las celdas unitarias se obtuvieron mediante refinamiento de mínimos cuadrados (basado en los ajustes angulares para todas las reflexiones recogidas con intensidades mayores a siete veces la desviación estándar de los errores de medida) usando CrysAlisPro. Los datos fueron corregidos empíricamente para la absorción, empleando el método de exploración múltiple implementado en CrysAlisPro.

Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos con SHELXS del conjunto de programas SHELX.<sup>3</sup> El modelo molecular se refinó mediante el procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa con SHELXL.

La descripción para los contactos intermoleculares del empaquetamiento cristalino se realizaron de acuerdo a la notación de Etter.<sup>4</sup> Esta notación nos permite definir patrones geométricos presentes en la red cristalina. Se representa de la forma:  $R_d^a(r)$ , donde R = patrón geométrico de anillo, r = número de átomos en el anillo o en la unidad repetida de una cadena, d = átomos dadores y a = átomos aceptores participantes del anillo.

### **Métodos computacionales**

Para los cálculos teóricos se empleó el paquete de programas de Gaussian 03 para Windows<sup>5</sup> y para la visualización de los resultados se utilizó 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 procedimiento general utilizado para realizar los cálculos está detallado a continuación, los cuales se llevaron a cabo para cada uno de los compuestos estudiados. Más adelante, se describen otros métodos computacionales usados en esta tesis.

- **j.1 Análisis conformacional**

1. Esquematizar la molécula propuesta en el visualizador del programa GaussView. Llevar a cabo una optimización inicial de la geometría de dicha molécula con el modelo B3LYP y el conjunto de bases 6-31G.
2. Identificar, con la estructura obtenida luego del cálculo, los enlaces de la molécula que presentan libre rotación y resultan de interés para su estudio conformacional.
3. Seleccionar, a partir de estos enlaces, los ángulos diedros sobre los cuales se realizará el cálculo de energía potencial de las torsiones (0-360°) utilizando el método B3LYP/ y la base 6-31g (d). De esta forma se obtienen por la variación de dichos ángulos (cada 30°) las curvas de energía potencial.
4. Ubicar, en cada curva de energía potencial, el mínimo global (punto de mínima energía) y los mínimos locales que corresponden a ángulos cuya diferencia de energía es inferior a 2 kcal/mol con respecto al mínimo global.
5. Generar, a partir de los valores de ángulos diedros que surgen de cada mínimo global y local, los conformeros de la molécula combinando todos los ángulos diedros identificados en las diferentes curvas de energía potencial para cada torsión estudiada.
6. Optimizar la geometría molecular de cada conformero generado y calcular posteriormente sus frecuencias vibracionales, empleando en ambos casos el método B3LYP y la base 6-311G++(d,p), de manera de comprobar la inexistencia de frecuencias negativas y confirmar que los conformeros obtenidos son verdaderos mínimos.
7. Seleccionar la conformación optimizada de menor energía y todas aquellas cuya diferencia con la más estable no supere las 2 kcal/mol.
8. Calcular, a partir de esta selección, la abundancia poblacional para cada conformero. Al finalizar este proceso, las conformaciones elegidas son las que se toman en cuenta para estudios químico-cuántico posteriores tales como valores de desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en RMN (GIAO: Gauge-Independent Atomic Orbital),<sup>6-10</sup> las energías de las transiciones electrónicas, NBO (Orbital Natural de Enlace) y AIM (Atoms In Molecules), cuyos fundamentos se describen más adelante.

- **j.2. Determinación teórica poblacional de los conformeros**

Para la determinación del equilibrio conformacional entre dos o más especies se toma en cuenta la función termodinámica de energía libre de Gibbs,  $G^\circ$ , obtenida en el cálculo de

frecuencias. A partir de la Ecuación 1, ecuación de Boltzmann, se determina la población relativa porcentual entre dos o más conformaciones. Para los cálculos se seleccionarán los conformeros en los cuales la diferencia de energía sea menor a 2,0 kcal/mol respecto al mínimo de los conformeros obtenidos.

$$P_n = \frac{A_n * e^{\left(\frac{-G_n}{RT}\right)}}{\sum_i A_i * e^{\left(\frac{-G_i}{RT}\right)}} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde,  $P_n$  es la concentración de cada conformero en el equilibrio a la temperatura  $T$ ,  $A_n$  es la degeneración de cada estructura,  $G^\circ$  es la energía libre de Gibbs en cal/mol,  $R$  es la constante de los gases ideales ( $R=1,9872$  cal/mol K) y  $T$  es la temperatura absoluta en grados Kelvin.

### • j.3. Cálculos de los desplazamientos químicos de RMN

Para los cálculos de los desplazamientos químicos de los núcleos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se empleó el método GIAO (Gauche Including Atomic Orbital),<sup>8,11</sup> utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,p). Los resultados experimentales se compararon con los calculados. Los cálculos se hacen de la siguiente manera.

- Optimizar la energía y realizar el cálculo de los parámetros isotrópicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el tetrametilsilano ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ , TMS), con el método y base B3LYP/6-311+G(2d,p).
- Con los resultados del TMS, se toma el valor isotrópico que corresponde al desplazamiento químico absoluto con valores de 31,9792 y 184,144 para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  respectivamente.
- Para la molécula en estudio, se realizó el cálculo de los desplazamientos químicos absolutos, los valores isotrópicos, empleando la geometría de la molécula optimizada y la misma base que se utilizó para el TMS.
- Para convertir los desplazamientos químicos a valores en ppm, a los valores obtenidos con el TMS se le restó el valor isotrópico (ubicado en el archivo de salida del cálculo) de los diferentes carbonos e hidrógenos del compuesto.

$$\delta_i = \text{valor isotrópico (TMS)} - \text{valor isotrópico (i)}$$

### • j.4. Potencial electrostático molecular (MEP)

El potencial electrostático molecular (MEP)<sup>12</sup> se emplea para predecir e interpretar el comportamiento reactivo de sistemas químicos en reacciones electrofílicas, nucleófilicas e interacciones de enlaces de hidrógeno. Por ejemplo, un fármaco receptor y la interacción enzima-sustrato son especies que se reconocen principalmente a través de su potencial, por lo que el MEP es útil para el estudio del proceso de identificación de esta reacción. Como propuso Politzer et al,<sup>13</sup> el MEP puede ser una herramienta útil para predecir e interpretar

procesos nucleofílicos. Otro enfoque es el dado por la Teoría de Átomos en Moléculas de Bader,<sup>14</sup> en la que se reformulan conceptos químicos como átomos, moléculas, pares de electrones o reactividad desde el punto de vista de la densidad electrónica,  $\rho(r)$ . Al igual que el MEP, ésta es una magnitud física observable independiente de cualquier partición arbitraria del espacio orbital molecular. Este concepto está de acuerdo con la esencia de la teoría funcional de la densidad, que establece que la densidad electrónica total es una magnitud fundamental para cualquier sistema electrónico.<sup>15</sup>

- **j.5. Orbitales naturales de enlace (NBO) y análisis topológico del enlace (AIM)**

Un orbital natural de enlace (NBO)<sup>16</sup> corresponde a enlaces localizados y pares libres como unidades básicas de la estructura molecular. Los cálculos se realizan con el fin de estudiar las poblaciones de los orbitales naturales de enlace y para describir y fundamentar los factores de estabilización de las conformaciones de mínima energía. Los NBO permiten obtener información directamente relacionada con el enlace químico y una interpretación en línea con los conceptos clásicos de enlace en química orgánica (estructuras de Lewis, enlaces, pares libres, hibridación, deslocalización, etc).

Adicionalmente, como complemento, se hizo un análisis topológico de enlace para algunos compuestos con el programa Atoms In Molecules (AIM) fundamentado en la teoría desarrollada por Bader,<sup>17,18</sup> que permite evaluar la densidad electrónica ( $\rho$ ) de las conformaciones de menor energía y establecer si la interacción intermolecular es estabilizante o no estabilizante.

Con este estudio se obtienen valores para los parámetros de densidad electrónica ( $\rho$ ), la función Laplaciana de la densidad de carga ( $\nabla^2\rho$ ) y la elipticidad ( $\varepsilon$ ). Con ellos se pueden evaluar las posibles interacciones inter o intramoleculares. Estos descriptores toman en cuenta las siguientes consideraciones:

- La densidad electrónica ( $\rho$ ) está conectada directamente con la fuerza del enlace. Los valores usuales de  $\rho$  están en el intervalo 0,0 – 0,5. Este parámetro adquiere valores máximos en la posición de cada núcleo y decae rápidamente al alejarse del mismo.
- La función Laplaciana es la segunda derivada de la densidad electrónica ( $\rho$ ) y el signo indica regiones de concentración o disminución local de carga electrónica respecto a los alrededores. Los valores  $\nabla^2\rho > 0$  se asocian a una reducción de carga, como la que puede existir en la proximidad de enlaces iónicos, o interacciones del tipo enlaces de hidrógeno y de van der Waals. En cambio, si  $\nabla^2\rho < 0$  es un indicio que hay concentración de carga que puede asociarse con enlaces covalentes.<sup>19</sup>
- La elipticidad ( $\varepsilon$ ) se define como  $|\lambda_1/\lambda_2| - 1$ , donde  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  son valores propios de la matriz Hessiana de signo negativo, derivados del análisis de la densidad electrónica al formar un BCP (Bond Critical Point por sus siglas en inglés), punto de enlace crítico.<sup>20</sup>

Esta mide la simetría de la acumulación de carga, determinando las direcciones preferenciales. Es una propiedad de enlace que siempre es positiva ( $\varepsilon > 0$ ), dando una estimación del carácter  $\pi$  de un enlace, donde la elipticidad de un sistema aromático es aproximadamente 0,23 para el benceno, en comparación con un valor de 0,45 para el enlace doble en el etileno.<sup>21</sup> Los valores usuales se encuentran entre 0,0 – 0,5, aquellos muy elevados evidencian inestabilidad.<sup>22</sup>

### Superficie de Hirshfeld

Las energías de red y las interacciones intermoleculares asociadas a diferentes pares moleculares se calculan para determinar los componentes energéticos que contribuyen a la estabilización del cristal.<sup>23,24</sup> El análisis de superficies de Hirshfeld<sup>25,26</sup> se utiliza para la exploración de los modos de empaquetamiento cristalino y la visualización de las interacciones intermoleculares. Las contribuciones de los contactos intermoleculares, incluyendo el porcentaje relativo de cada tipo de interacción, se obtienen de los diagramas de huellas digitales y sus descomposiciones.<sup>27,28</sup>

Estas superficies recopilan información sobre todas las interacciones intermoleculares que tienen lugar simultáneamente en una molécula, a través de un mapeo bidimensional que resume cuantitativamente la naturaleza y el tipo de interacción experimentada por la misma. Las superficies de Hirshfeld y los gráficos de descomposición bidimensional de la huella dactilar *2D-fingerprint plot*<sup>29</sup> se realizaron con ayuda del programa Crystal Explorer 3.1.<sup>30</sup>

Para estos cálculos se parte de los parámetros experimentales de la estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X del compuesto a estudiar. La superficie de Hirshfeld se construye considerando, por regiones, la densidad electrónica ( $\rho$ ) de la molécula en interrelación con las moléculas vecinas en el empaquetamiento periódico cristalino. A la suma de las densidades electrónicas esféricas de los átomos que forman la molécula se le da el nombre de promolécula ( $\rho_{promolécula}$ ) y la densidad electrónica de los átomos en el cristal es llamada procrystal ( $\rho_{procrystal}$ ). La función ponderada  $w(r)$  para una determinada molécula (Ecuación 2) describe la contribución de la densidad molecular a la densidad total del cristal en el punto  $r$ .

$$w(r) = \rho_{promolécula}(r) / \rho_{procrystal}(r) \quad \text{Ecuación 2}$$

La  $(r)$  es una densidad electrónica atómica esféricamente promediada, centrada en el núcleo A. La densidad de la promolécula y el procrystal se suman sobre los átomos que pertenecen a la molécula y al cristal, respectivamente (Ecuación 3).

$$w(r) = \sum_{A \in molécula} \rho_A(r) / \sum_{A \in cristal} \rho_A(r) \quad \text{Ecuación 3}$$

El volumen dentro del cual la promolécula domina la densidad electrónica del procrystal es la región donde  $(r) \geq 0,5$  y la superficie de Hirshfeld está definida por  $(r) = 0,5$ . El valor de corte supone la máxima cercanía de los volúmenes moleculares contiguos, minimizando el espaciado entre moléculas adyacentes. La región que excede la contribución de la promolécula a la densidad electrónica del procrystal permite analizar las proximidades del empaquetamiento cristalino (interacciones intermoleculares). Por consiguiente, la interrelación densidad electrónica de la molécula y el cristal real da como consecuencia una buena descripción de la correlación entre densidad electrónica de la promolécula y el procrystal.

La superficie del cristal contiene información de los contactos intermoleculares del empaquetamiento en la estructura cristalina. La superficie de Hirshfeld es única y esta particularidad es la que sugiere la posibilidad de lograr una perspectiva adicional sobre la interacción intermolecular de los cristales moleculares. Para cada punto de esa isosuperficie se establecen dos distancias:  $d_e$  distancia desde un punto de la superficie hasta el núcleo más cercano fuera de la superficie y  $d_i$  distancia desde un punto en la superficie hasta el núcleo más cercano dentro de la superficie de Hirshfeld.

$$dnorm = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} \quad \text{Ecuación 4}$$

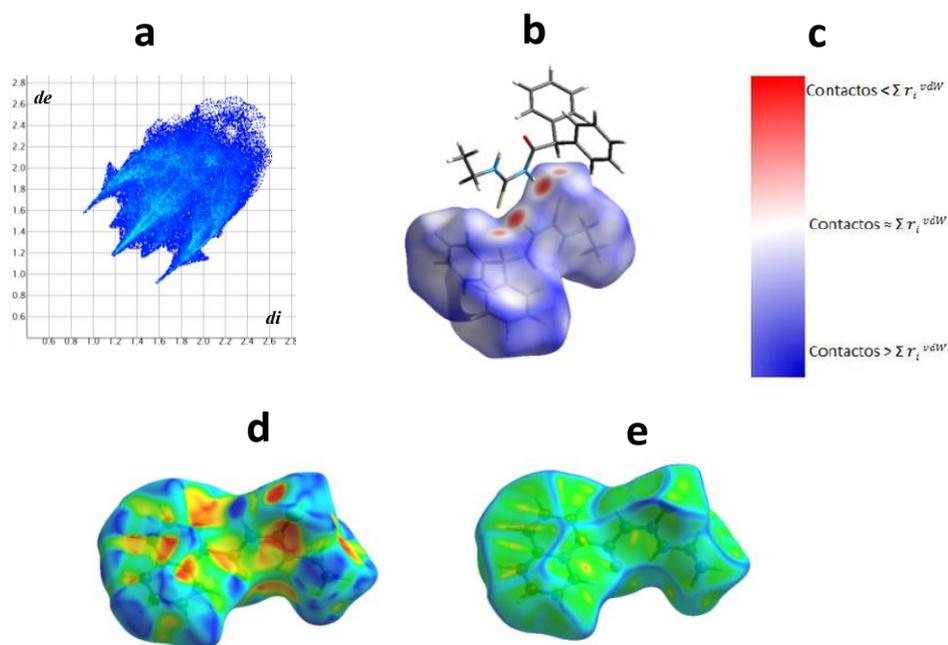
La distancia de contacto normalizada ( $dnorm$ ) basada en el radio  $d_e$ ,  $d_i$ , y el radio de van der Waals (vdW) del átomo, permite el reconocimiento de regiones de importancia para las interacciones intermoleculares. Esta función simétrica de las distancias es descrita por la Ecuación 4.

En la superficie de Hirshfeld  $d_e$  y  $d_i$  producen un dibujo tridimensional de los contactos intermoleculares cercanos en un cristal. De forma ilustrativa, en la Figura k.1 se visualizan los resultados obtenidos con el método de Hirshfeld para uno de los compuestos estudiados en este trabajo de tesis. Las distancias antes definidas son usadas también para generar un gráfico bidimensional de huella dactilar (*2D-fingerprint plot*) (Figura k.1.a.), que contiene un resumen preciso de interacciones intermoleculares en el cristal. La cercanía de los contactos está codificada en la superficie de Hirshfeld por una escala de colores (Figura k.1.c.), que va desde el azul (contactos más largos que la suma de los radios de van der Waals ( $r_i^{vdW}$ ), pasando por el blanco (alrededor de la separación de los  $r_i^{vdW}$ ) a rojo (más corto que la suma de los  $r_i^{vdW}$ ).

Por consiguiente, las zonas de color rojo son los contactos cercanos independientemente del tipo de átomo que interactúe. Así mismo, las  $dnorm$  evidencian donantes y aceptores en la superficie e interacciones débiles tales como interacciones de apilamiento (stacking)  $\pi \cdots \pi$  o  $C=O \cdots \pi$ .<sup>31</sup> El índice de curvatura (*curvedness index*) y el índice de forma (*shape index*), que

están definidos por la forma de la molécula en el entorno de la red cristalina, también evidencian este tipo de interacciones.

Estos índices, *curvedness index* y *shape index* son complementarios, los cuales se emplean para identificar modos de empaquetamiento característicos, en particular disposiciones de apilamiento planas e incluso las formas en que las moléculas adyacentes están en contacto entre sí, ayudando así a la visualización de las interacciones.



**Figura k.1.** (a) Grafico de huella dactilar de la superficie de Hirshfeld 2D-*fingerprint*, (b) Superficie de Hirshfeld evaluada con la propiedad *dnorm*, (c) Escala de colores que define la superficie de Hirshfeld (d) Índice de forma (*shape index*) (e) Índice de curvatura (*curvedness index*).

## Actividad biológica

### • I.1 Cepas y crecimiento bacteriano

Las cepas empleadas en este trabajo fueron *Chromobacterium violaceum* 026 y *Pseudomonas aeruginosa* 01. Antes de los experimentos ambas cepas se inocularon en el caldo de cultivo Luria Bertani (LB) y se cultivaron 16 hs con agitación a 26 y 37 °C, respectivamente. El autoinductor N-hexanoil homoserina lactona (HHL) de Sigma-Aldrich se disolvió en etanol absoluto, mientras que los compuestos a analizar se disolvieron en DMSO.

### • I.2. Ensayo antibacteriano

La actividad antibacteriana se determinó usando el método de microdilución en medio LB en las placas de microtitulación de poliestireno de 96 pocillos.<sup>32</sup> Se diluyó las bacterias cultivadas durante la noche (Densidad Óptica, DO560: 0,08 +/- 0,02) en medio de LB ( $10^6$  CFU/mL), se

mezcló luego con los compuestos a analizar y se incubaron a 37 °C durante 18 – 24 horas. Se evaluó la inhibición del crecimiento bacteriano que contiene los compuestos por comparación con el crecimiento en los pocillos de control con DMSO (dimetilsulfóxido, 1% de concentración final). La bacteria empleada en este ensayo fue la *Pseudomona aeruginosa* 01.

- **I.3. Ensayo de biosensor**

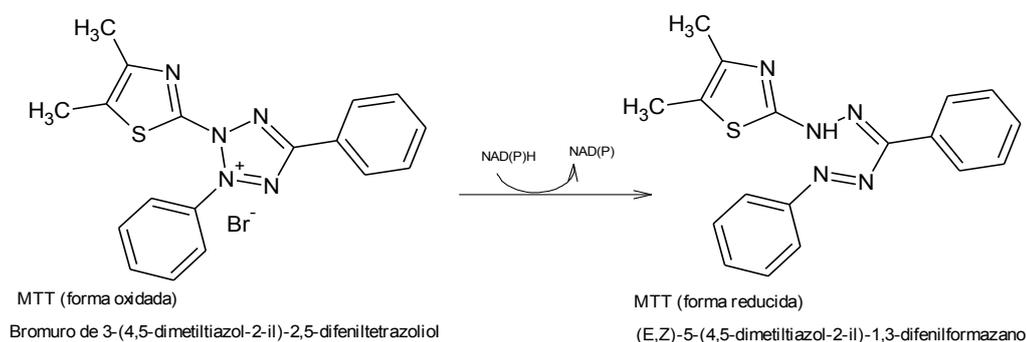
La detección de la inhibición de QS por los compuestos se llevó a cabo mediante un ensayo biosensor utilizando la cepa *Chromobacterium violaceum* 026.<sup>33,34</sup>

El QS (Quorum Sensing) es un mecanismo que regula la expresión de los genes en función de la densidad celular, este mecanismo tiene lugar gracias a la liberación de moléculas señal llamadas autoinductores, denominadas así porque pueden actuar sobre la misma célula que los libera. El autoinductor empleado en este ensayo es el HHL (N-hexanoil homoserina lactona).

- **I.4. Ensayo de MTT**

Este es un ensayo de viabilidad celular (actividad metabólica) por reducción del bromuro de 4,5-dimetiltiazol-2,5-difeniltetrazolol (MTT) (Figura XII.1), un compuesto perteneciente a la familia de sales de tetrazolio,<sup>35</sup> soluble en agua y de color amarillo. La finalidad de este ensayo es la reducción del MTT, el cual se convierte en un compuesto de la familia de los formazanos (azul de formazan, Figura I.1) de color violeta e insoluble en agua.

Este último se cuantifica disolviendo el mismo en DMSO y midiendo la  $A_{570}$  (se mide la absorbancia a  $\lambda = 570$  nm). La bacteria empleada en este ensayo fue la *Pseudomona aerguginosa* 01.



**Figura I.1.** Reducción del MTT

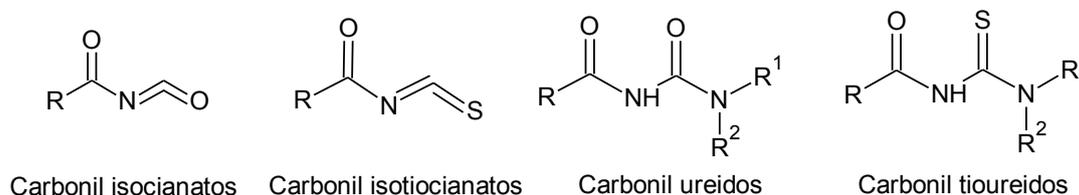
## Bibliografía

- 1 M. A. M. Grau and A. G. Csák, *Técnicas experimentales en síntesis orgánica*, Síntesis, illustrate., 1998.
- 2 O. D. L. version 1. 171. 33. 4. (release 15-09-2009 C. N. CrysAlisPro, .
- 3 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.*, 2008, **64**, 112–122.
- 4 M. C. Etter, J. C. MacDonald and J. Bernstein, *Acta Crystallogr. Sect. B*, 1990, **46**, 256–262.
- 5 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr, T. Vreven, K. N. Kudin and J. C. Burant, *Gaussian Inc., Pittsburgh, PA*, 2003.
- 6 F. London, *J. Phys. le Radium*, 1937, **8**, 397–409.
- 7 R. McWeeny, *Phys. Rev.*, 1962, **126**, 1028–1034.
- 8 J. R. Cheeseman, G. W. Trucks, T. A. Keith and M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.*, 1996, **104**, 5497–5509.
- 9 K. Wolinski, J. F. Hinton and P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8251–8260.
- 10 R. Ditchfield, *Mol. Phys.*, 1974, **27**, 789–807.
- 11 P. Pulay and J. F. Hinton, in *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2007, pp. 1–6.
- 12 P. A. Carrupt, N. El Tayar, A. Karlén and B. Testa, *Methods Enzymol.*, 1991, **203**, 638–677.
- 13 P. Politzer, S. J. Landry and T. Waernheim, *J. Phys. Chem.*, 1982, **86**, 4767–4771.
- 14 R. F. W. Bader, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 893–928.
- 15 Frank Jensen, in *Introduction to computational chemistry*, John Wiley & Sons, Second Edi., 2007, pp. 232–267.
- 16 E. D. Glendening, C. R. Landis and F. Weinhold, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2012, **2**, 1–42.
- 17 R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*, University of Oxford Press: Oxford, 1990.
- 18 R. F. W. Bader, *Acc. Chem. Res.*, 1985, **18**, 9–15.
- 19 N. Trendafilova, G. Bauer and T. Mihaylov, *Chem. Phys.*, 2004, **302**, 95–104.

- 20 C. Silva López, O. Nieto Faza, F. P. Cossío, D. M. York and A. R. De Lera, *Chem. - A Eur. J.*, 2005, **11**, 1734–1738.
- 21 R. F. W. Bader, T. S. Slee, D. Cremer and E. Kraka, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 5061–5068.
- 22 D. Cremer, E. Kraka, T. T. Nguyen-Dang, T. S. Slee, R. F. W. Bader, C. D. H. Lau and P. J. MacDougall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 5069–5075.
- 23 J. D. Dunitz and A. Gavezzotti, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2622–2633.
- 24 A. Gavezzotti, G. N. Lewis, W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, J. van de Streek, W. A. Herrebout, M. A. Suhm, C. B. Aakeroy, C. L. Spartz, S. Dembowski, S. Dwyre, J. Desper, F. H. Allen, R. S. Rowland, R. Taylor, A. Gavezzotti, A. Gavezzotti, J. D. Dunitz, D. W. D. Cruickshank, G. A. DiLabio, M. Koleini, J. Bernstein, S. Chen, I. A. Guzei, L. Yu, A. L. Bingham, D. S. Hughes, M. B. Hursthouse, R. W. Lancaster, S. Tavener, T. L. Threlfall, C. R. Groom and A. M. Reilly, *New J. Chem.*, 2016, **40**, 6848–6853.
- 25 S. K. Seth, D. Sarkar, A. D. Jana and T. Kar, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 4837–4849.
- 26 S. K. Seth, I. Saha, C. Estarellas, A. Frontera, T. Kar and S. Mukhopadhyay, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 3250–3265.
- 27 A. Saeed, M. Bolte, M. F. Erben and H. Pérez, *CrystEngComm*, 2015, **17**, 7551–7563.
- 28 M. Owczarek, I. Majerz and R. Jakubas, *CrystEngComm*, 2014, **16**, 7638–7648.
- 29 M. A. Spackman and J. J. McKinnon, *CrystEngComm*, 2002, **4**, 378–392.
- 30 S. K. Wolff, D. J. Grimwood, J. J. McKinnon, M. J. Turner, D. Jayatilaka and M. A. Spackman, 2012.
- 31 S. R. Salpage, M. D. Smith and L. S. Shimizu, *J. Chem. Crystallogr.*, 2016, **46**, 170–180.
- 32 I. Wiegand, K. Hilpert and R. E. W. Hancock, *Nat. Protoc.*, 2008, **3**, 163–175.
- 33 K. H. McClean, M. K. Winson, L. Fish, A. Taylor, S. R. Chhabra, M. Camara, M. Daykin, J. H. Lamb, S. Swift, B. W. Bycroft, G. S. a B. Stewart and P. Williams, *Microbiology*, 1997, **143**, 3703–3711.
- 34 J. H. Choo, Y. Rukayadi and J. K. Hwang, *Lett. Appl. Microbiol.*, 2006, **42**, 637–641.
- 35 T. Aoyama, S. Yamano, P. S. Guzelian, H. V Gelboin and F. J. Gonzalez, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1990, **87**, 4790–4793.

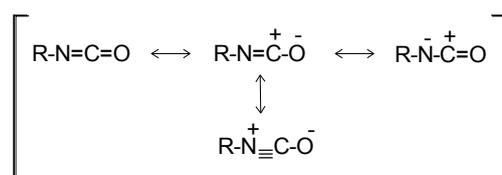
## INTRODUCCIÓN

En este trabajo de tesis doctoral se sintetizaron y caracterizaron cuatro familias de compuestos, las que se pueden describir como: i) carbonil isocianatos, ii) carbonil isotiocianatos, iii) carbonil ureidos y iv) carbonil tioureidos. Sus estructuras se muestran en el esquema I, donde R es, en general, un sustituyente aromático y R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> puede ser un resto alifático o aromático.



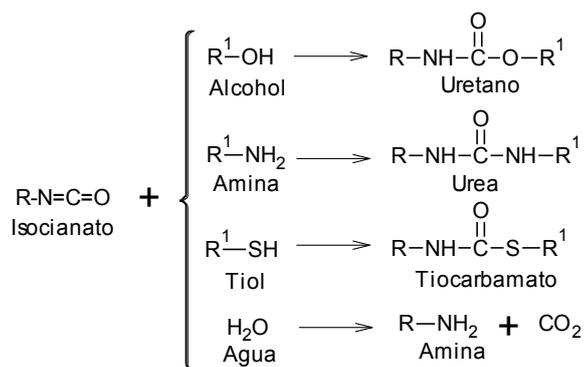
**Esquema I**

El grupo isocianato está compuesto por enlaces dobles acumulados N=C y C=O. Gran parte de la reactividad de este grupo radica en la alta electronegatividad del oxígeno y del nitrógeno, lo cual hace que el carbono central sea altamente electrofílico, a la vez que el grupo concentra una alta densidad electrónica en sus enlaces  $\pi$  (Esquema II).



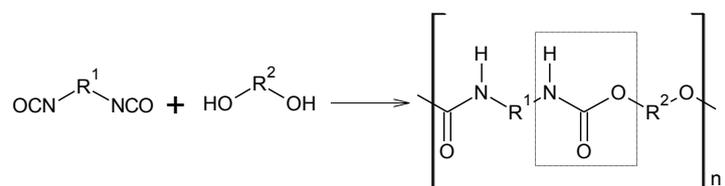
**Esquema II.** Estructuras de resonancia contribuyentes del grupo isocianato.

La alta reactividad química en solución acuosa de los isocianatos los hace particularmente tóxicos que se refleja en el efecto irritante directo sobre los pulmones, los ojos, la piel y la mucosa expuesta. Los efectos directos pueden ser instantáneos como en el caso de MIC (metilisocianato) o manifestarse después de un tiempo.<sup>1</sup> Los polímeros derivados de isocianatos, que incluyen poliureas, poliisocianuratos y poliuretanos, resultan una de las aplicaciones más importantes. Esto se debe a la alta reactividad del grupo isocianato con cualquier molécula que contenga un hidrogeno activo, como por ejemplo alcoholes, aminas, agua y tioles.<sup>2</sup> Las principales reacciones de los isocianatos se muestran en el Esquema III.



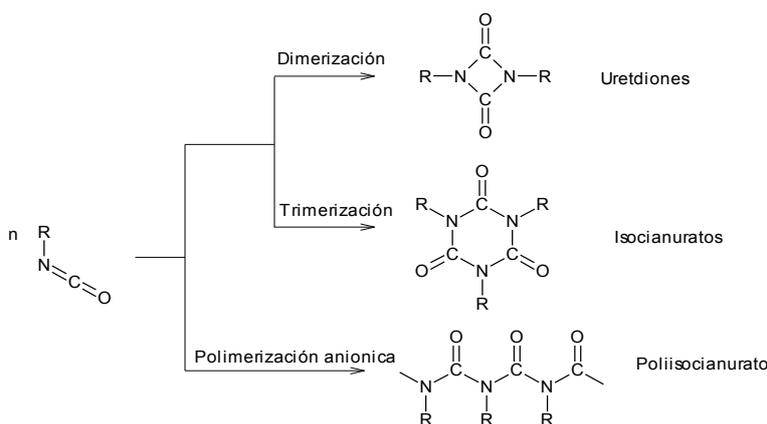
**Esquema III.** Principales reacciones de los isocianatos.

La reacción comercialmente más importante es la de los isocianatos con alcoholes, para la formación de los uretanos (o carbamatos) y poliuretanos (Esquema IV). Los carbamatos presentan diferentes aplicaciones como principios activos para la industria farmacéutica, insecticidas,<sup>3</sup> conservantes para comidas y cosméticos, etc.



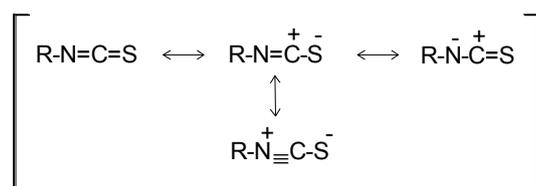
**Esquema IV.** Formación de poliuretanos.

A su vez los isocianatos también reaccionan entre sí, dando lugar a otro tipo de compuestos como los uretdionas, isocianuratos y poliisocianuratos, productos de reacciones de dimerización.



**Esquema V.** Reacciones competitivas entre isocianatos.

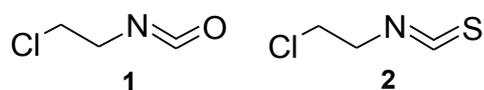
Análogamente, el grupo isotiocianato está formado por dos dobles enlaces acumulados de N=C y C=S y en general actúan como electrófilos. La polarización del NCS (Esquema VI) resulta similar a la del grupo NCO.<sup>4</sup> Si bien los isocianatos e isotiocianatos participan en el mismo tipo de reacciones, estos grupos de compuestos difieren en su reactividad.



**Esquema VI.** Estructuras resonantes del grupo isotiocianato.

Los isotiocianatos resultan reactivos o intermediarios de especial importancia por el potencial que ellos tienen en la construcción de una amplia variedad de heterociclos<sup>5</sup> y, en la química preparativa, para la producción de compuestos moleculares mayores. A pesar del interés que estos compuestos tienen como precursores de moléculas de acción anticancerígena probada,<sup>6</sup> es muy poco lo que se conoce sobre estudios estructurales de isotiocianatos simples.

De los iso(tio)cianatos simples, las moléculas de 2-cloroetil isocianato (**1**) y 2-cloroetil isotiocianato (**2**) han suscitado un gran interés debido a que fueron ampliamente empleadas en la preparación de ureidos y tioureidos de variada acción biológica. Sin embargo, a pesar de su importancia desde el punto de vista de sus propiedades fisicoquímicas, sólo se ha reportado un estudio sobre los productos de pirolisis de **1** y **2** por espectrometría de masas y espectroscopia de microondas. El mismo permitió establecer mecanismos de pirolisis y postular que el enlace C-N en el isotiocianato es, en términos relativos, más débil que el correspondiente en el isocianato.<sup>7</sup>



Desde el punto de vista de su acción biológica, además de constituir reactivos de partida, los isocianatos se forman durante la descomposición de las CENUs (cloroetil nitrosourea) al pH fisiológico.<sup>8</sup>

Se sabe que los isocianatos actúan como especies carbamoilantes (-C(O)-NH<sub>2</sub>) debido a las reacciones que éstos producen con aminoácidos y proteínas. Además, la porción haloalquílica en **1** y **2** juega un rol fundamental en la alquilación de proteínas y su efecto anticancerígeno.<sup>9</sup>

La obtención de nuevos carbonil iso(tio)cianatos, donde el grupo carbonilo ocupa la posición alfa, permite la obtención de carbonil (tio)ureidos por simple adición nucleofílica de aminas. Esta reactividad frente a aminas resulta particularmente interesante ya que produce, por combinación directa de ambos reactivos, los carbonil (tio)ureidos que presentan actividad antibacteriana y acción tuberculostática, entre otras.<sup>10</sup>

Los derivados de ariltiourea han demostrado actividad contra la infección por el virus de la hepatitis C (VHC)<sup>11</sup> y contra el fungo patógeno.<sup>12</sup> Las aroiltioureas relacionadas (Ar-CO-NH-CS-NRR ') también muestran bioactividad contra tres parásitos de relevancia humana y toxicidad

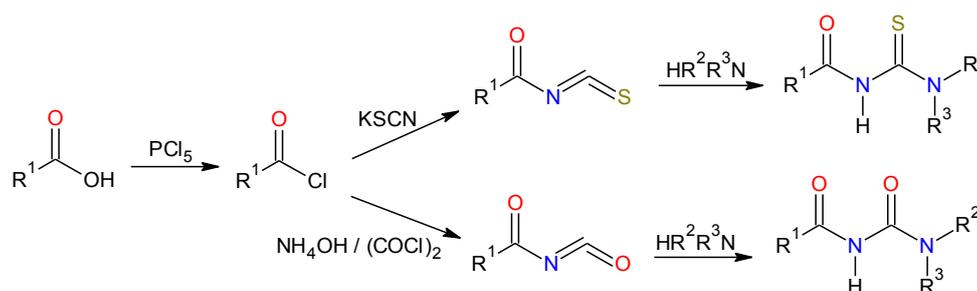
selectiva en células de cáncer de colon<sup>13</sup> ya que estos últimos compuestos son potentes inhibidores de la ureasa.<sup>14,15</sup> También actuaron como co-ligandos en complejos de Pd (II) los que mostraron propiedades de cristal líquido<sup>16</sup> y se han utilizado ampliamente para la extracción de metales, como paladio (II) y oro (III),<sup>17,18</sup> debido a su capacidad para formar complejos de coordinación.<sup>19</sup> Estos compuestos también se utilizan como portadores en el transporte de metales preciosos a través de una membrana de polímero líquido inmovilizado (PILM),<sup>20</sup> de gran relevancia por ejemplo para la recuperación de oro de soluciones diluidas.

Para testear la potencial bioactividad de los nuevos (tio)ureidos estudiados en este trabajo, algunos de los compuestos obtenidos fueron evaluados por su inhibición de Quorum Sensing (QS) en *Pseudomonas aeruginosa* y *Chromobacterium violaceum*.

El QS es un sistema de comunicación entre microorganismos que controla el comportamiento de virulencia de un amplio espectro de patógenos bacterianos, participando también en el desarrollo de biofilms que son responsables de la ineficacia de los antibióticos en muchas infecciones.<sup>21</sup>

Desactivar la producción de biofilms es de suma importancia dado que éstos constituyen una comunidad microbiana caracterizada por células que están adheridas a una superficie, encerradas en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares (EPS) que ellas han producido, y que exhiben un fenotipo alterado en relación con la tasa de crecimiento y transcripción génica.<sup>22</sup>

En este trabajo se sintetizaron los compuestos presentados en el Esquema VII.



**Esquema VII.** Diagrama general de síntesis

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>NNCO</b>	1-Naftilo	---	---
<b>NNCS</b>	1-Naftilo	---	---
<b>BNCS</b>	4-Hidroxifenilo	---	---
<b>NBt</b>	1-Naftilo	H	Butilo
<b>NEt</b>	1-Naftilo	H	Etilo
<b>NIs</b>	1-Naftilo	H	Isopropilo
<b>MBt</b>	4-Metoxifenilo	H	Butilo
<b>MIs</b>	4-Metoxifenilo	H	Isopropilo

<b>MMCf</b>	4-Metoxifenilo	H	2-Metil-3-clorofenilo
<b>Miso2</b>	4-Metoxifenilo	Isopropilo	Isopropilo
<b>Mm2</b>	4-Metoxifenilo	Metilo	Metilo
<b>Mf2</b>	4-Metoxifenilo	Fenilo	Fenilo
<b>AntBu</b>	9-Antrilo	H	Butilo
<b>DifEt</b>	Difenilmetilo	H	Etilo
<b>UDO-MBt</b>	4-Metoxifenilo	H	Butilo
<b>UDO-NIs</b>	1-Naftilo	H	Isopropilo
<b>UDO-MMCf</b>	4-Metoxifenilo	H	2-Metil-3-clorofenilo

---

## Bibliografia

1. Varma, D. R. & Mulay, S. in *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents: Second Edition* 287–299 (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/B978-0-12-800159-2.00022-1
2. Heath, R. in *Brydson's Plastics Materials* 799–835 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-323-35824-8.00028-1
3. Eddleston, M. Pesticides. *Med. (United Kingdom)* **44**, 193–196 (2016).
4. Dale L. Boger, S. M. W. in *Hetero Diels—Alder Methodology in Organic Synthesis* 220–253 (1967). doi:10.1016/B978-0-12-395751-1.50009-X
5. Mukerjee, A. K. & Ashare, R. Isothiocyanates in the chemistry of heterocycles. *Chem. Rev.* **91**, 1–24 (1991).
6. Conaway, C., Yang, Y. & Chung, F. Isothiocyanates as Cancer Chemopreventive Agents: Their Biological Activities and Metabolism in Rodents and Humans. *Curr. Drug Metab.* **3**, 233–255 (2002).
7. Sakaizumi, T., Sekiya, R., Kuze, N. & Ohashi, O. Mass and microwave spectroscopic studies of pyrolysates and pyrolysis mechanism of 1,1,2-trichloronitrosoethane. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **53**, 177–184 (2000).
8. Gnewuch, C. T. & Sosnovsky, G. A Critical Appraisal of the Evolution of N -Nitrosoureas as Anticancer Drugs. *Chem. Rev.* **97**, 829–1014 (1997).
9. Lown, J. W., Joshua, A. V. & McLaughlin, L. W. Novel Antitumor Nitrosoureas and Related Compounds and their Reactions with DNA. *J. Med. Chem.* **23**, 798–805 (1980).
10. Lin, Q., Zhang, Y.-M., Li, M.-L. & Wei, T.-B. Novel and Efficient Cyclization Procedure for the Synthesis of 2,5-Disubstituted-1,3,4-thiadiazoles Without Using Any Ring-Closing Reagents. *Synth. Commun.* **42**, 3251–3260 (2012).
11. Kang, I.-J. *et al.* Design and efficient synthesis of novel arylthiourea derivatives as potent hepatitis C virus inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**, 6063–8 (2009).
12. del Campo, R. *et al.* Thiourea derivatives and their nickel(II) and platinum(II) complexes: antifungal activity. *J. Inorg. Biochem.* **89**, 74–82 (2002).
13. Müller, J. *et al.* Thiourea derivatives of 2-(phenoxyethyl)benzoic acid 4-R substituted: A novel class of anti-parasitic compounds. *Parasitol. Int.* **58**, 128–135 (2009).
14. Rauf, M. K. *et al.* Solution-phase microwave assisted parallel synthesis of N,N'-disubstituted thioureas derived from benzoic acid: Biological evaluation and molecular docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* **70**, 487–496 (2013).
15. Rauf, M. K. *et al.* Solution-phase microwave assisted parallel synthesis, biological evaluation and in silico docking studies of N,N'-disubstituted thioureas derived from 3-chlorobenzoic acid. *Bioorg. Med. Chem.* **24**, 4452–4463 (2016).
16. Tenchiu, A. C., Iliş, M., Dumitraşcu, F., Whitwood, A. C. & Cîrcu, V. Synthesis, characterization and thermal behaviour of ortho-metallated Pd(II) complexes containing

- N-benzoylthiourea derivatives. *Polyhedron* **27**, 3537–3544 (2008).
17. El Aamrani, F. Z., Kumar, A., Cortina, J. L. & Sastre, A. M. Solvent extraction of copper(II) from chloride media using N-(thiocarbamoyl)benzamidine and N-benzoylthiourea derivatives. *Anal. Chim. Acta* **382**, 205–213 (1999).
  18. Domínguez, M. *et al.* Liquid–liquid extraction of palladium(II) and gold(III) with N-benzoyl-N',N'-diethylthiourea and the synthesis of a palladium benzoylthiourea complex. *Polyhedron* **21**, 1429–1437 (2002).
  19. Koch, K. R. New chemistry with old ligands: N-alkyl- and N,N-dialkyl-N'-acyl(aryl)thioureas in co-ordination, analytical and process chemistry of the platinum group metals. *Coord. Chem. Rev.* **216–217**, 473–488 (2001).
  20. El Aamrani, F. Z., Kumar, A., Beyer, L., Cortina, J. L. & Sastre, A. M. liquid-liquid extraction of gold(III) and its separation over copper(II), iron(III), and zinc(II) using thiourea derivatives from chloride media. *Solvent Extr. Ion Exch.* **16**, 1389–1406 (1998).
  21. D'Almeida, R. E. *et al.* Comparison of seven structurally related coumarins on the inhibition of Quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa* and *Chromobacterium violaceum*. *Bioorg. Chem.* **73**, 37–42 (2017).
  22. Donlan, R. M. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. *Emerg. Infect. Dis.* **8**, 881–890 (2002).

## CAPÍTULO 1

### Iso(tio)cianatos

#### 1.1. Isocianatos e isotiocianatos

En el presente capítulo se describe la síntesis y el estudio mediante espectroscopia vibracional (IR) y electrónica (UV-Visible) de los siguientes iso(tio)cianatos: isocianato de 1-naftilcarbonilo (**NNCO**), isotiocianato de 1-naftilcarbonilo (**NNCS**) e isotiocianato de 4-hidroxibenzoilo (**BNCS**). Los resultados se complementan con cálculos computacionales químico-cuánticos.

Los isocianatos constituyen una clase importante de compuestos en química orgánica debido a que experimentan una serie de reacciones para generar una variedad interesante de productos tales como ureidos<sup>1</sup> y triazolinas.<sup>2</sup> Se preparan a gran escala en la industria de polímeros para la fabricación de poliuretano,<sup>3</sup> participan en la síntesis de productos agroquímicos y farmacéuticos,<sup>4</sup> reaccionan con alcoholes y fenoles para dar carbamatos, isocianuratos<sup>5</sup> y alofanatos ( $R^1OCO-NR^2-CO-NR^3R^4$ ). Estos últimos son ésteres del ácido alofánico.<sup>6</sup>

En el grupo isocianato ( $-N=C=O$ ) los átomos de nitrógeno y oxígeno, fuertemente electronegativos, deslocalizan la densidad de electrones hacia sí, provocando un incremento en la reactividad de este grupo.<sup>7</sup>

Se caracterizan por tener olor penetrante, en fase líquida son incoloros o amarillentos mientras que en fase sólida tienen bajo punto de fusión, son muy sensibles a la humedad<sup>8,9</sup> y de alta complejidad en su síntesis debido a su toxicidad.<sup>1,10</sup>

Por otra parte, los alquil isotiocianatos ( $R-NCS$ ) de bajo peso molecular han sido empleados exhaustivamente en la química preparativa para la producción de compuestos moleculares mayores. Naturalmente, los isotiocianatos los percibimos en algunos de los alimentos que se consumen cotidianamente, ya que son responsables de los olores picantes de la mostaza, rábano y wasabi.<sup>11</sup> La obtención de nuevos isotiocianatos permite el acceso a reactivos de partida para la obtención de tioureidos, con potencial bioactividad, por simple adición de aminas nucleofílicas. Esta reactividad frente a aminas resulta particularmente interesante, ya que los tioureidos presentan actividad antibacteriana<sup>12-14</sup> y acción tuberculostática,<sup>15</sup> entre otras. De igual manera, se ha reportado actividad antibacteriana también para los isotiocianatos precursores.<sup>16-18</sup>

Los isotiocianatos están presentes en las verduras crucíferas<sup>19</sup> como el brócoli,<sup>20</sup> el repollo, el berro, etc., y se los identifica como los principales componentes activos. Estudios epidemiológicos demostraron una fuerte correlación inversa entre el consumo dietético de vegetales crucíferos y la incidencia de cáncer, demostrando así actividad quimiopreventiva y

quimioterapéutica ante varios tipos de tumores mediante la supresión de diversas características críticas del cáncer como la proliferación celular, la angiogénesis, la apoptosis, la metástasis, etc.<sup>21-25</sup>

Los isocianatos e isotiocianatos comparten la interesante capacidad de formar heterociclos,<sup>26</sup> siendo reacciones muy importantes en el campo de la química orgánica.

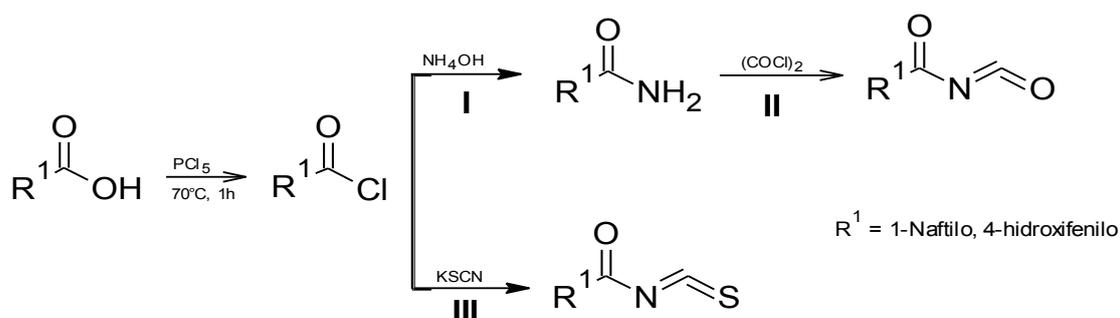
Los carbonil isocianatos (R-C(O)-NCO) e isotiocianatos (R-C(O)-NCS) constituyen un subgrupo dentro de esta clase de compuestos que son interesantes de estudiar, ya que el grupo carbonilo vecino le aporta diferencias en la reactividad química. Varios de ellos son de difícil manipulación debido a su alta reactividad frente a la humedad o al oxígeno ambiental.

## 1.2. Síntesis

La síntesis de los compuestos isocianato de 1-naftilcarbonilo (**NNCO**), isotiocianato de 1-naftilcarbonilo (**NNCS**) e isotiocianato de 4-hidroxibenzoilo (**BNCS**), expuestos en el presente capítulo, se describe en el Esquema 1.2.1. El isocianato se preparó en dos pasos (**I** y **II**), mientras que los isotiocianatos **NNCS** y **BNCS** se obtuvieron en un sólo paso (**III**).

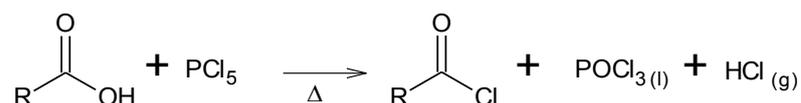
### 1.2.1. Obtención de cloruros de ácido

Los cloruros de ácido necesarios para la síntesis de los iso(tio)cianatos se obtuvieron según el siguiente procedimiento general: se colocó en un balón de 100 mL, 11,6 mmol de ácido 1-naftoico (para **NNCO** y **NNCS**) y 11,6 mmol de ácido 4-hidroxibenzoico (para **BNCS**); posteriormente se agregó 11,5 mmol de pentacloruro de fosforo (PCl<sub>5</sub>), Esquema 1.2.2 (reacción en fase sólida). El balón se calentó a 70 °C por 1 hora hasta que los sólidos estuvieron totalmente fundidos y homogeneizados, resultando una mezcla con apariencia viscosa de color translucido ligeramente amarillo.<sup>27</sup> Una vez transcurrido el tiempo indicado, se verificó mediante cromatografía en capa fina (CCF) la ausencia del ácido de partida y la presencia de una única mancha, con un R<sub>f</sub> mayor, adjudicada al producto deseado. La CCF se eluyó con hexano/acetato de etilo 7:3. Adicionalmente, se detectó mediante espectroscopia FT-IR la presencia de bandas características del producto de interés, el cloruro de ácido.



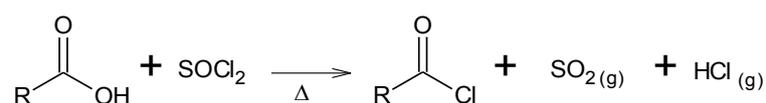
**Esquema 1.2.1.** Reacción general de síntesis de isocianatos (etapas I y II) e isotiocianatos (etapa III).

Para separar los productos de descomposición del  $\text{PCl}_5$  ( $\text{POCl}_3$  y  $\text{HCl}$ ) del cloruro de ácido, el balón de reacción se conectó a la línea de vacío a través de una trampa en U sumergida en un baño de nitrógeno líquido para retener los productos volátiles y subproductos de reacción. Los residuos obtenidos en la trampa, después de aplicar vacío dinámico a la muestra, se analizaron mediante espectroscopia infrarroja la cual indicó la presencia de  $\text{HCl}$  (cloruro de hidrógeno) gaseoso. En el balón de reacción quedó un líquido muy viscoso, transparente de un color ligeramente amarillento.



**Esquema 1.2.2.** Formación de cloruro de ácido a partir del pentacloruro de fosforo ( $\text{PCl}_5$ ).

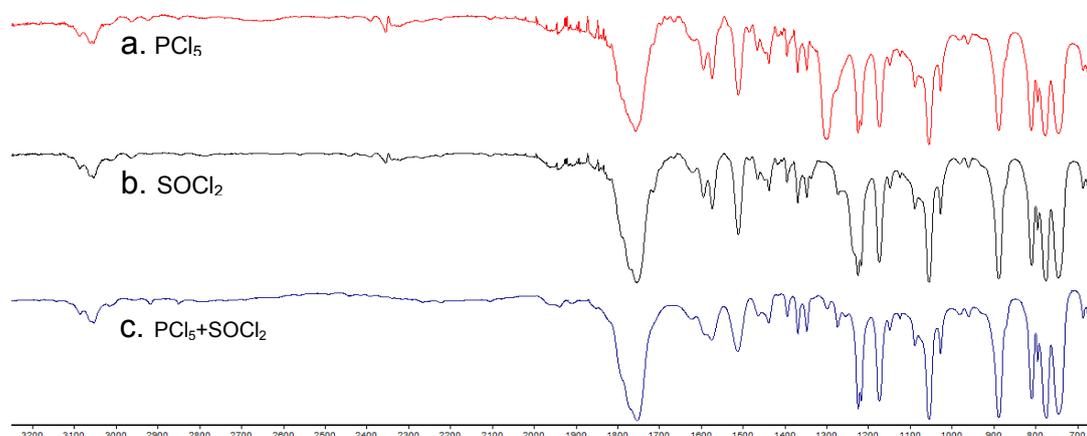
Inicialmente, la preparación de los cloruros de ácido se llevó a cabo empleando cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ) como reactivo acilante. Este método tenía la ventaja de que los subproductos de reacción son más fácilmente separables de la mezcla de reacción (se volatilizan en el proceso de reacción, Esquema 1.2.3).



**Esquema 1.2.3.** Formación de cloruro de ácido a partir de un ácido carboxílico y cloruro de tionilo.

Debido a problemas asociados al peligro en su transporte y su toxicidad, el cloruro de tionilo fue retirado del mercado, siendo reemplazado por pentóxido de fosforo en las sucesivas preparaciones de los cloruros de ácido.

Los resultados obtenidos en la preparación de cloruro de 1-naftoilo con  $\text{SOCl}_2$  y  $\text{PCl}_5$  fueron evaluados por espectroscopia infrarroja mostrados en la Figura 1.2.1.



**Figura 1.2.1.** Espectro IR de cloruro de 1-naftoilo, líquido. **a.** Crudo de reacción obtenido con  $\text{PCl}_5$ , **b.** crudo de reacción obtenido con  $\text{SOCl}_2$  y **c.**  $\text{PCl}_5 + \text{SOCl}_2$  es la mezcla de los productos obtenidos con  $\text{PCl}_5$  y  $\text{SOCl}_2$  luego de la eliminación de los subproductos volátiles con línea de vacío.

### 1.2.2. Isocianato de 1-naftilcarbonilo, (NNCO).

1-Naftilamida (Etapa I). El cloruro de 1-naftoilo (11,6 mmol) obtenido como se indica en 1.2.1., sin aislar, se adiciona por goteo mediante una pipeta Pasteur de vidrio y con agitación constante a una solución de 8 mL de hidróxido de amonio ( $\text{NH}_4\text{OH}$ )<sup>28</sup> contenida en un erlenmeyer, el cual se mantiene sumergido en un baño de hielo con el fin de controlar la temperatura. La velocidad de la adición se regula de manera tal que la temperatura de la reacción no supere los  $0^\circ\text{C}$ , debido a que el proceso es exotérmico. Una vez finalizada la adición del cloruro de 1-naftoilo, se ajusta el pH a valores entre 7 y 8 agregando  $\text{HCl}$  3M y agitando continuamente por 20 minutos.

Se obtiene una mezcla viscosa de color blanco en todo su volumen, la cual se trasvasa a un embudo de separación y se procede a su extracción con acetato de etilo. En cada extracción se emplean 10 mL de acetato de etilo y se repite hasta comprobar mediante CCF (eluyente: hexano/acetato de etilo 7:3) que no se extrae más producto (ausencia de mancha en CCF).

La fase acuosa se desecha y se elimina el acetato de etilo en un evaporador rotatorio obteniéndose un sólido blanco, el cual se lleva a peso constante por calentamiento a  $40^\circ\text{C}$  en una estufa. El producto se analizó por espectroscopia IR, observándose las bandas características de la función amida ( $3340$ ,  $3200$  y  $1660\text{ cm}^{-1}$ ).<sup>29</sup>

Isocianato de 1-naftilcarbonilo (etapa II). En un balón de reacción de 100 mL se coloca 1,17 mmol de 1-naftilamida disuelta en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco. Este balón con la solución es conectado a una línea de vacío para adicionarle, por condensación, 1,10 mmol de  $(\text{COCl})_2$ .<sup>30-32</sup> Una vez que la mezcla homogeneizada ha alcanzado la temperatura ambiente, el balón se retira de la línea y se calienta a reflujo por 3 horas en atmosfera de nitrógeno.

Una vez finalizada la reacción, el producto obtenido se caracteriza en solución de diclorometano.<sup>8</sup> Se realizaron varios intentos de eliminar el solvente para estudiar el compuesto puro, pero se observó que en el sólido aislado siempre se detectaba la amida de partida o productos de descomposición, a pesar de que en los espectros IR en solución se observaba la señal característica del grupo isocianato. Luego de todas estas infructuosas experiencias se decidió evaluar la cantidad de solvente necesaria para estabilizar el producto y lograr así una solución con la mayor concentración del isocianato. Esta experiencia se realizó midiendo la evolución de la intensidad de la banda IR a  $2245\text{ cm}^{-1}$ .

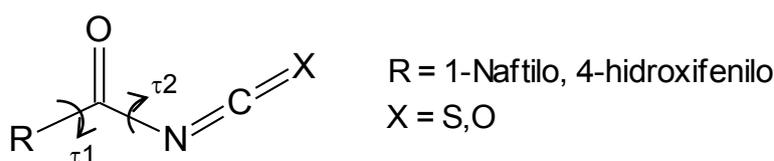
### 1.2.3. Isotiocianatos de 1-naftilcarbonilo, (NNCS) y 4-hidroxibenzoilo, (BNCS).

**Etapa III.** En un balón de tres bocas de 250 mL se disuelven en caliente y con agitación constante 17,4 mmoles de tiocianato de potasio (KSCN) en 25 mL de acetonitrilo seco; posteriormente se adiciona gota a gota el cloruro de ácido correspondiente (Sección 1.1.2).

Cuando se inicia el agregado del cloruro de ácido a la solución de KSCN, ésta cambia su apariencia de translúcida incolora a un color amarillo pálido con una ligera turbidez. Finalizado el agregado, la reacción se lleva a reflujo durante una hora, tornándose de color naranja. Al enfriar la mezcla de reacción se observa un precipitado que luego se filtra a través un papel filtro y se desecha. El filtrado contiene el isotiocianato de interés. De manera similar a lo ocurrido con el isocianato de 1-naftoilo, los intentos de aislar el producto de la solución por evaporación del solvente fueron infructuosos, obteniéndose en todos los casos productos de descomposición, por lo que se lo caracterizó en solución por espectroscopia IR y UV-Vis.<sup>33</sup> Uno de los intentos de purificación de NNCS a partir del producto obtenido luego de la evaporación del solvente, permitió obtener una muestra para análisis de RMN, la cual se describe en la sección 1.6. RMN más adelante.

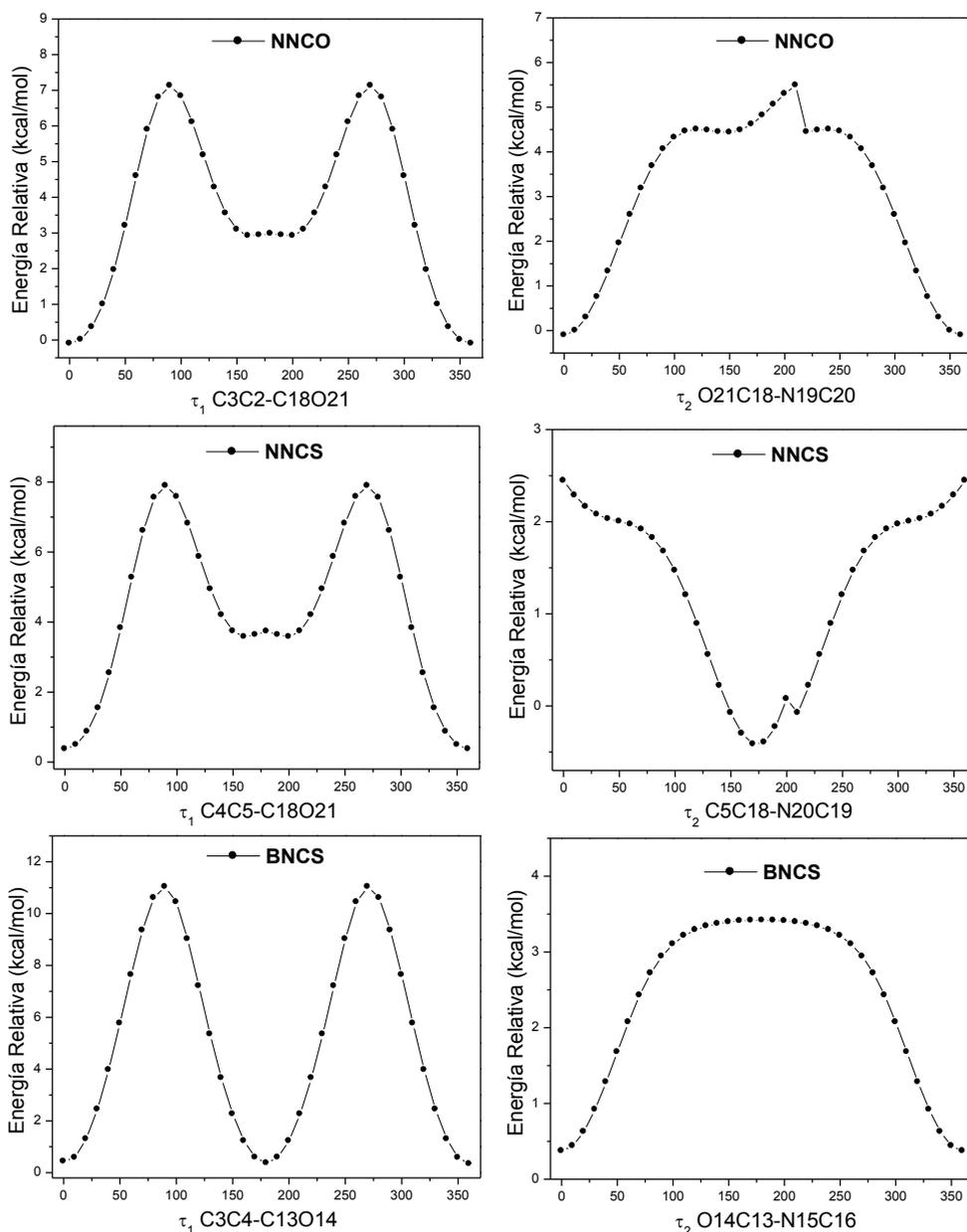
### 1.3. Estudio conformacional mediante métodos químico-cuánticos

Para el estudio teórico conformacional de los compuestos **NNCO**, **NNCS** y **BNCS** se exploraron particularmente las torsiones  $\tau_1$  y  $\tau_2$ , como se muestran en el Esquema 1.3.1., debido a que corresponden a enlaces que tienen libre rotación. A partir de las curvas de energía potencial alrededor de ambos enlaces simples (R-CO y OC-N) obtenidas mediante cálculos computacionales (B3LYP/6-31g(d)), se determinó la geometría molecular de mínima energía.



#### Esquema 1.3.1. Torsiones ( $\tau_1$ y $\tau_2$ ) empleadas para el estudio conformacional **NNCO**, **NNCS** y **BNCS**.

El resultado de las curvas de energía potencial calculadas para la torsión alrededor de los enlaces simples R-CO y OC-N, descritos en este estudio como  $\tau_1$  y  $\tau_2$ , se presentan en la Figura 1.3.1. Para el análisis conformacional de los compuestos **NNCO**, **NNCS** y **BNCS** que conduce a la determinación de las conformaciones de mínima energía, se empleó el procedimiento detallado en la sección X-Métodos computacionales (Métodos experimentales), por lo tanto, solo se presentarán aquí los resultados y su discusión.



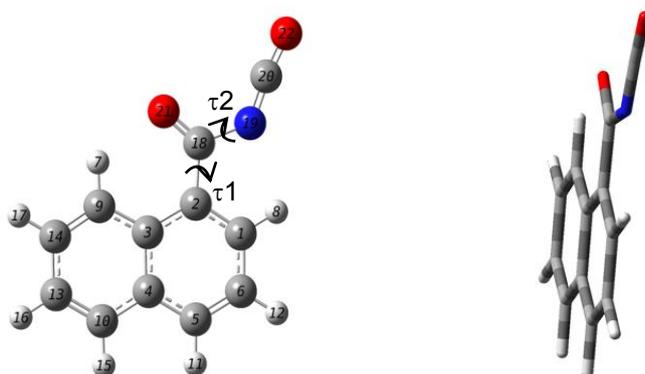
**Figura 1.3.1.** Curvas de energía potencial relativas, correspondiente a las torsiones  $\tau_1$  y  $\tau_2$ , calculadas para **NNCO**, **NNCS** y **BNCS**, al nivel B3LYP/6-31g(d).

La numeración de los átomos de **NNCO**, **NNCS** y **BNCS** se presenta en las Figuras 1.3.2., 1.3.3. y 1.3.4. Al examinar los resultados obtenidos para  $\tau_2$  (segunda columna de la figura 1.3.1.) se detecta una diferencia en el ángulo de mínima energía calculado para el compuesto **NNCS**. Esto se debe a que en esta molécula  $\tau_2$  está conformado por átomos distintos a los definidos en **NNCO** y **BNCS**. En un principio se realizaron los cálculos tomando los átomos OC-NC de manera análoga a lo realizado con los otros dos compuestos, pero en todos los intentos ensayados, el proceso de cálculo se interrumpe o no converge. Por lo tanto, se decidió realizar el cálculo alrededor del enlace CC-NC logrando con este cambio completar la curva de energía potencial de manera exitosa. Por este motivo, en **NNCS** el mínimo no coincide con los encontrados para **NNCO** y **BNCS**.

### 1.3.1. Isocianato de 1-naftilcarbonilo, (NNCO).

Las curvas de energía potencial relativa para **NNCO**, resultantes de las torsiones  $\tau_1$  (C3C2-C18O21) y  $\tau_2$  (O21C18-N19C20) presentan dos mínimos a  $0^\circ$  y  $360^\circ$  (Figura 1.3.1.). Al analizar los conformeros en ambos puntos se determinó que son idénticos. La optimización de la geometría obtenida mediante la combinación de los mínimos de ambas curvas dió como resultado una única conformación presentada en la Figura 1.3.2.

El grupo carbonilo y el -NCO se encuentran en el mismo plano de los anillos aromáticos, mostrando la molécula una total planaridad. Los ángulos diedros calculados para la molécula son:  $\phi$  (C3C2C18O21) =  $0,0^\circ$ ;  $\phi$  (O21C18N19C20) =  $0,0^\circ$ ;  $\phi$  (C2C18N19C20) =  $-180^\circ$ , mientras que el ángulo predicho para el grupo N=C=O es de  $173,3^\circ$ .<sup>34</sup>

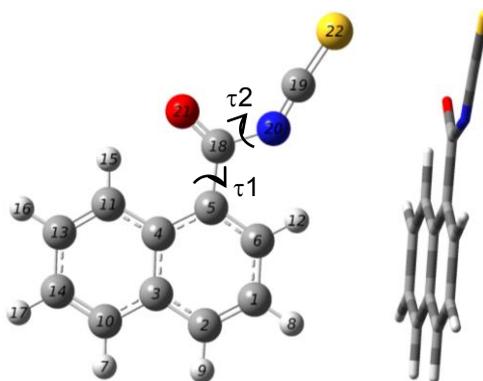


**Figura 1.3.2.** Geometría optimizada de **NNCO** (B3LYP/6-311++g(d,p)).

### 1.3.2. Isotiocianato de 1-naftilcarbonilo, (NNCS).

Para la molécula **NNCS** la curva de energía potencial relativa para  $\tau_1$  (C4C5-C18O21) presenta dos mínimos a  $0^\circ$  y  $360^\circ$ . Para  $\tau_2$ , cuando se utiliza el ángulo diedro entre los mismos átomos elegidos para los otros dos compuestos, el O21C18N19C20, el cálculo no procede como ya se explicó anteriormente, por lo tanto, surgió la necesidad de cambiarlo por el ángulo diedro C5C18-N20C19, diferente al usado en las otras estructuras. El ángulo C5C18-N20C19 genera un único mínimo y al combinar con los mínimos de  $\tau_1$  y optimizar da como resultado un único conformero. La geometría obtenida es prácticamente igual a la de **NNCO** y difiere principalmente en el ángulo N=C=S ( $175,7^\circ$ ), es decir presenta una diferencia de 2 grados.

La geometría optimizada del compuesto **NNCS** se presenta en la Figura 1.3.3. en la cual se evidencia la planaridad de la molécula.



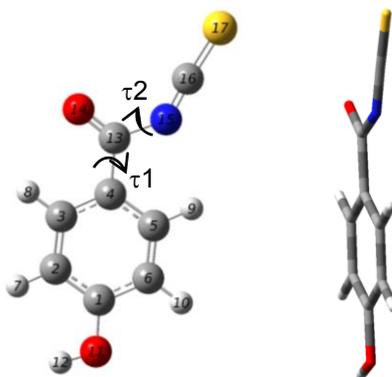
**Figura 1.3.3.** Geometría optimizada de **NNCS** (B3LYP/6-311++g(d,p)).

### 1.3.3. Isotiocianato 4-hidroxibenzoilo, (**BNCS**).

Comparando las curvas mostradas en la Figura 1.3.1., **BNCS** presenta un mínimo adicional de energía para  $\tau_1 = 180^\circ$ , además de los localizados a  $0$  y  $360^\circ$  (también observados en **NNCO** y **NNCS**). Dado que el anillo aromático es un grupo *p*-hidroxifenil sustituido, se observa que el sustituyente O-H se dispone coplanar al anillo. Cuando  $\tau_1 = 0/360^\circ$ , el O-H se ubica *syn* al grupo carbonilo, mientras que para  $\tau_1 = 180^\circ$  la geometría molecular dispone al grupo O-H *anti* al carbonilo. Este cambio no genera mayores diferencias en la energía ni en la geometría molecular, por lo que se va a considerar solo el mínimo para  $\tau_1 = 0^\circ$  teniendo en cuenta los objetivos del estudio teórico para estos compuestos.

De manera análoga a lo observado para **NNCO** y **NNCS**, la entidad C(=O)-NCS es coplanar al anillo aromático, como se muestra en la Figura.1.3.4. y los ángulos diedros calculados son:  $\phi$  (C3C4C13O14) =  $0,0^\circ$ ;  $\phi$  (O14C13N15C16) =  $0,0^\circ$ ;  $\phi$  (C4C13N15C16) =  $-180^\circ$ .

El grupo isotiocianato, de manera similar al isocianato, no es completamente lineal y los cálculos teóricos predicen un ángulo N=C=S de  $175,7^\circ$ .

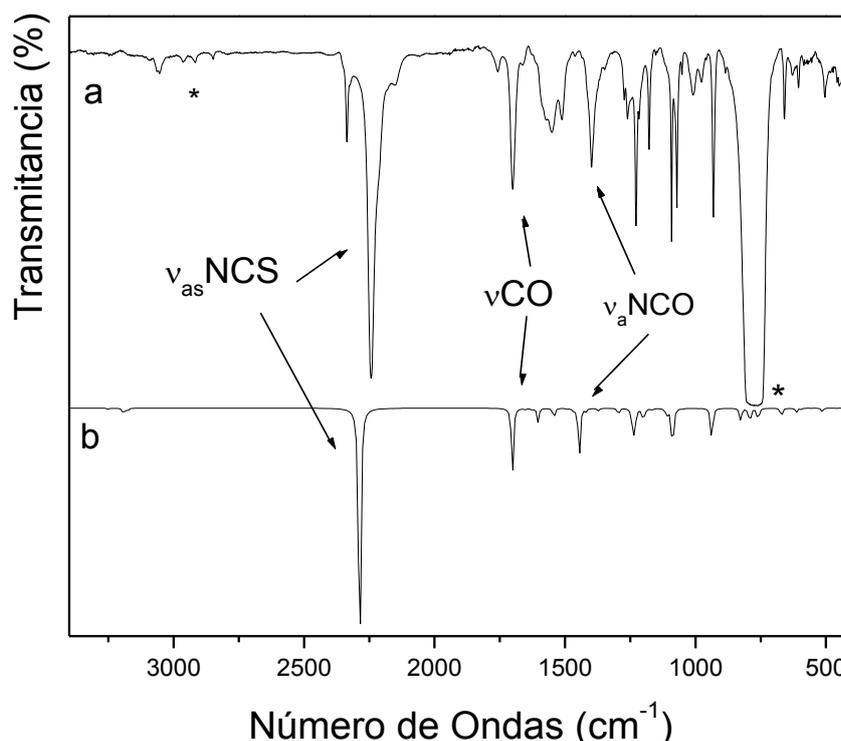


**Figura 1.3.4.** Geometría optimizada de **BNCS** (B3LYP/6-311++g(d,p)).

## 1.4. Espectroscopia infrarroja

### 1.4.1. Isocianato de 1-naftilcarbonilo, (NNCO).

El espectro infrarrojo de isocianato de 1-naftilcarbonilo, en solución de diclorometano, se muestra en la Figura 1.4.1. En la Tabla 1.4.1. se presentan las frecuencias observadas y calculadas (B3LYP/6-311++G(d,p)) y la asignación tentativa de los principales modos de vibración. La numeración utilizada es la descrita en la Figura 1.3.1.



**Figura 1.4.1.** Espectros de isocianato de 1-naftilcarbonilo **a)** experimental **b)** calculado (B3LYP/6-311++G(d,p)). \*Banda correspondiente al CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Las bandas en 3091 y 3054 cm<sup>-1</sup> (calc. 3250 y 3192 cm<sup>-1</sup>) se asignan a los estiramientos C-H de los anillos aromáticos. Las absorciones localizadas en 2245, 1397 y 611 cm<sup>-1</sup> (calc. 2287, 1446 y 760 cm<sup>-1</sup>) se atribuyen a los estiramientos antisimétrico, simétrico y a la deformación angular del -NCO.

El estiramiento característico del grupo carbonilo se asigna a la banda observada en 1698 cm<sup>-1</sup> (calc. 1702 cm<sup>-1</sup>) en concordancia con moléculas anteriormente reportadas.

**Tabla 1.4.1.** Frecuencias observadas y calculadas (B3LYP/6-311++G(d,p)) y asignación de algunos modos normales de vibración característicos de isocianato de 1-naftilcarbonilo.

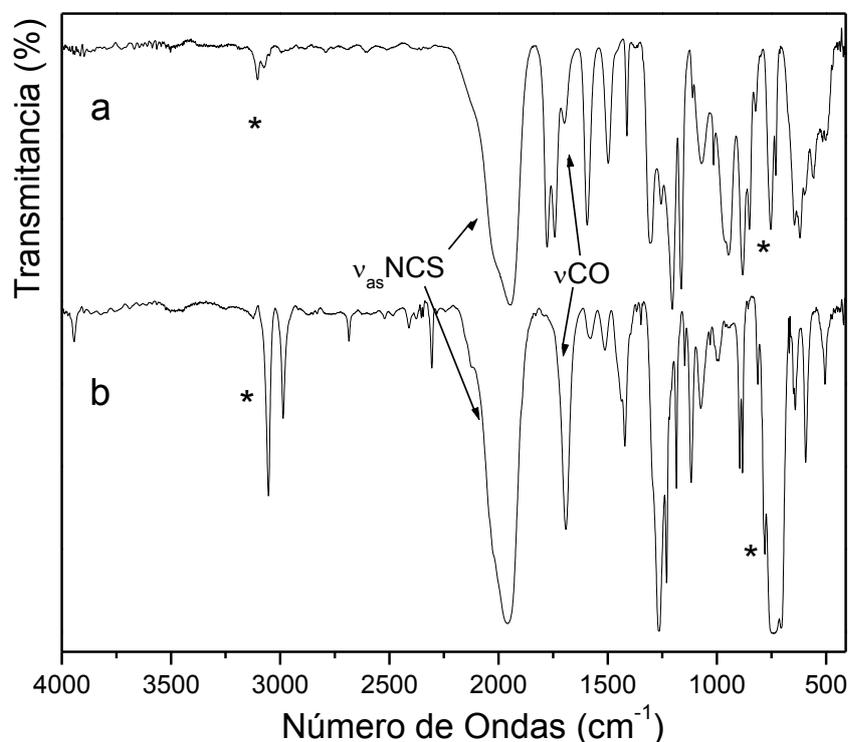
Experimental <sup>[a]</sup>	Calculado <sup>[b]</sup>	Asignación <sup>[c]</sup>
3091(md)	3250 (11)	ν C9-H
3054(md)	3192 (32)	ν C10-H, C13-H, C14-H; ν C6-H, C1-H

2245(mf)	2287 (2949)	$\nu_{as}$ NCO
1698(d)	1702(597)	$\nu$ CO
1574(d)	1603 (118)	$\nu$ C13-C14; $\nu$ C4-C3; $\nu$ C6-C1
1513(md)	1543 (92)	$\nu$ C13-C14
1397(md)	1446 (449)	$\nu_s$ NCO
1228(m)	1243 (97)	$\delta$ C2-C1-H; C3-C9-H; $\nu$ C2-C18
1177(d)	1200 (126)	$\delta$ C9-C14-H; C1-C6-H
611(md)	760 (119)	$\delta$ NCO

<sup>[a]</sup> mf, muy fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>[b]</sup> Intensidad calculada, entre paréntesis, en  $\text{Km mol}^{-1}$ . <sup>[c]</sup>  $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$   $\delta$ , representan estiramiento simétrico, antisimétrico y deformación angular, respectivamente.

#### 1.4.2. Isotiocianatos de 4-hidroxibenzoilo y 1-naftilcarbonilo.

Los espectros IR de **NNCS** y **BNCS** en solución, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente, se muestran en la Figura 1.4.2. Para el compuesto **NNCS**, la banda muy intensa a  $1958 \text{ cm}^{-1}$  se asigna al estiramiento antisimétrico del grupo NCS y el estiramiento simétrico NCS a la absorción en  $885 \text{ cm}^{-1}$ , mientras que la banda localizada en  $1691 \text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento carbonílico. Estos mismos modos se observan en **BNCS** a  $1945 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{as}$  (NCS)),  $881 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_s$  (NCS)) y  $1698 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  (C=O)).



**Figura 1.4.2.** Espectros experimentales de los isotiocianatos **a)** 1-naftilcarbonilo (**NNCS**), **b)** 4-hidroxibenzoilo (**BNCS**). \*Bandas correspondientes a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

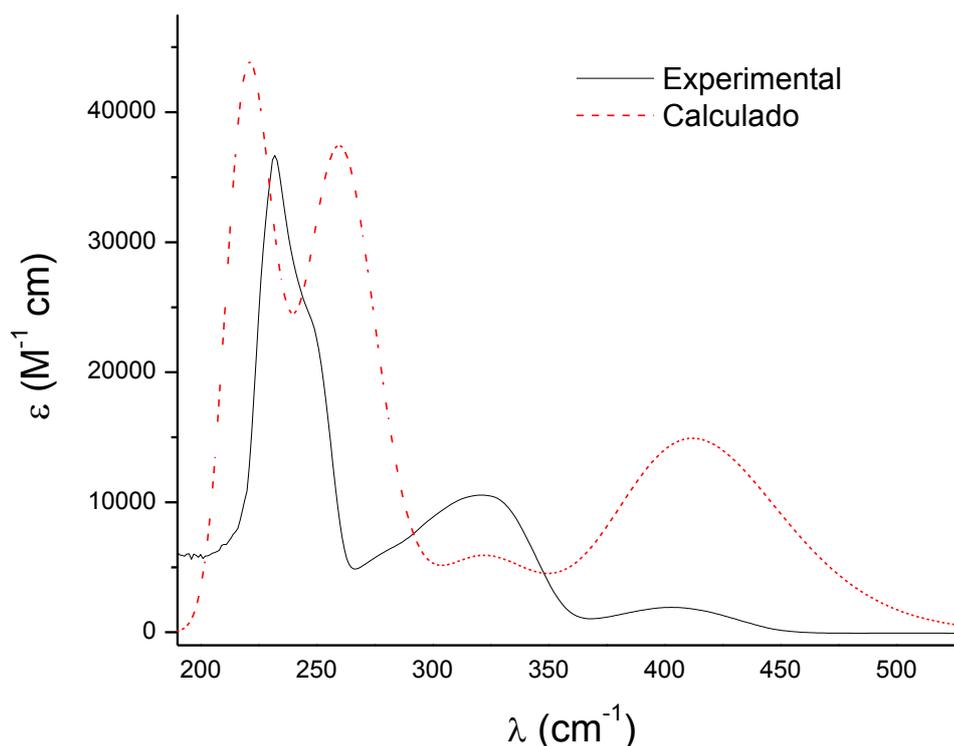
## 1.5. Espectroscopia UV-Visible

Para los espectros electrónicos observados y calculados se utilizó CH<sub>3</sub>CN como solvente. La asignación de las bandas de absorción se llevó a cabo con la ayuda de los orbitales moleculares HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) y LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), describiendo solo las transiciones con contribuciones mayores al 20% y fuerza del oscilador (f) mayor a 0,2.

La concentración de las soluciones no pudo determinarse, debido a que los compuestos no se pudieron aislar, dada la inestabilidad que presentan frente a la humedad y el aire (ver sección Síntesis 1.2.).

### 1.5.1. Isocianato de 1-naftilcarbonilo, (NNCO).

En la Figura 1.5.1. se presenta el espectro electrónico experimental de **NNCO**, el cual muestra tres absorciones en 232, 322 y 404 nm y un hombro en 247 nm. La asignación tentativa se presenta en la Tabla 1.5.1.



**Figura 1.5.1.** Espectros UV-vis de isocianato de **NNCO**, experimental (trazo continuo en negro) y calculado (trazo discontinuo en rojo, B3LYP/6-311 G(d,p)).

**Tabla 1.5.1.** Espectros electrónicos observado y calculado de **NNCO** en solución de CH<sub>3</sub>CN y su asignación tentativa.

Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignado	%
---------------------------	------------------------	----------------	----------	---

232	221	0,9686	HOMO-1 → LUMO+1	85
247 <sup>H</sup>	253	0,2954	HOMO → LUMO+2	50
			HOMO-3 → LUMO	24
322	260	0,2691	HOMO-3 → LUMO	72
			HOMO → LUMO+2	24
404	263	0,2767	HOMO → LUMO+1	90
			400	0,3375

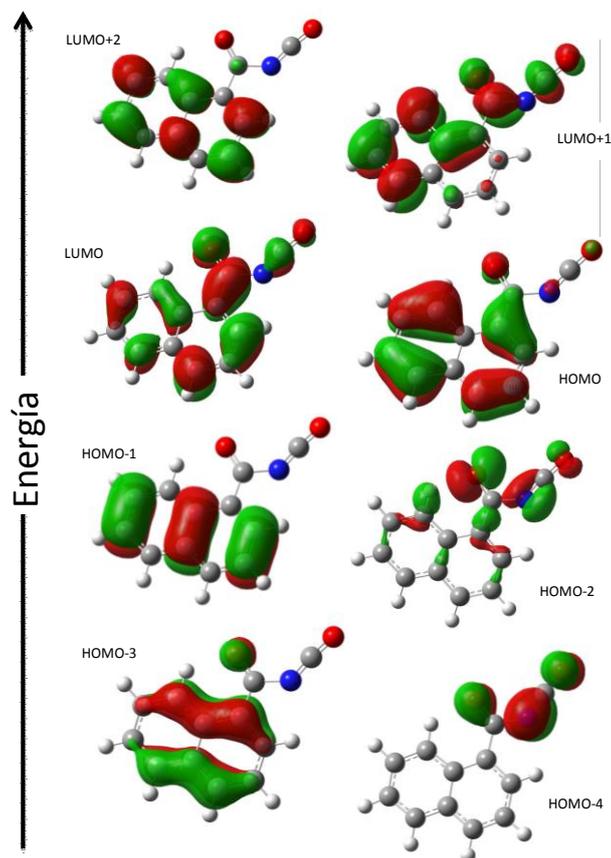
<sup>a</sup> en nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas más relevantes (B3LYP/6-311G(d,p)). <sup>c</sup> Fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas. <sup>H</sup> Hombro.

La banda de 232 nm (calc. 221 nm) se origina por la contribución de transiciones electrónicas entre HOMO-1 y LUMO +1. El hombro a 247 nm (calc. 253 nm) corresponde mayoritariamente a excitaciones HOMO → LUMO +2 mientras que la absorción a 322 nm (calc. 260 y 263 nm) a HOMO-3 → LUMO y HOMO → LUMO +1. La banda a 404 nm se debe a una única transición dominante HOMO → LUMO.

De acuerdo con los orbitales moleculares graficados en la Figura 1.5.2., se concluye que HOMO, HOMO - 1 y HOMO - 3 involucran orbitales  $\pi$  de los anillos aromáticos. HOMO cuenta además con contribuciones de orbitales no enlazantes del oxígeno del grupo C=O y nitrógeno y oxígeno del N=C=O, mientras que HOMO - 3 sólo del oxígeno del carbonilo.

Los orbitales LUMO, LUMO + 1 y LUMO + 2 exhiben carácter  $\pi^*$  extendido en ambos anillos del naftaleno. En LUMO y LUMO + 1 contribuyen también orbitales  $\pi^*$  del C=O del grupo isocianato y no enlazantes del oxígeno carbonílico.

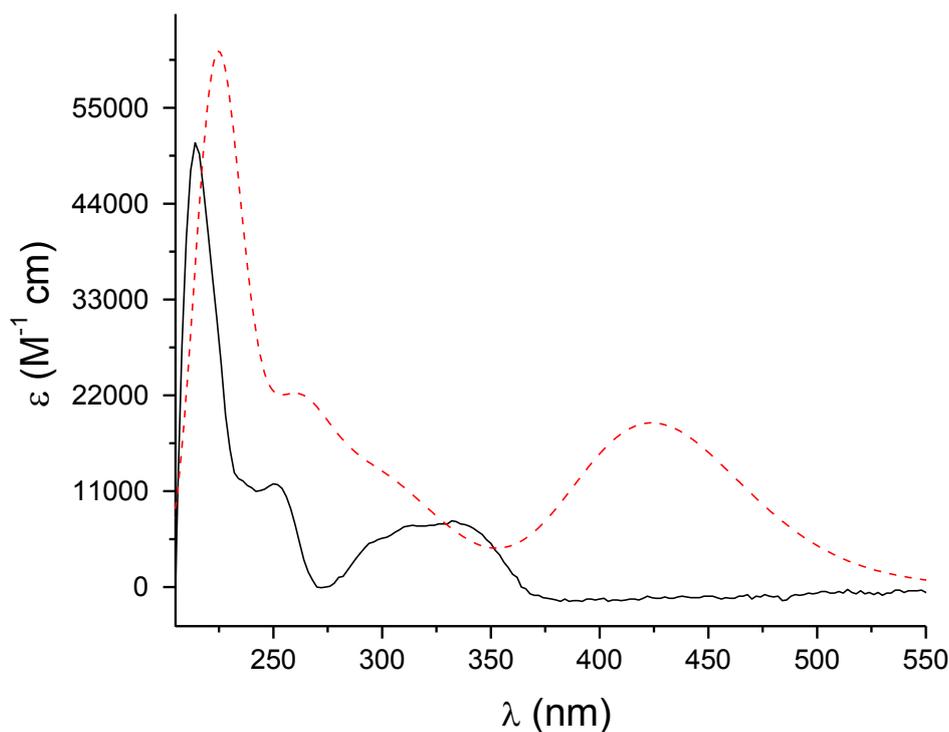
Por lo descrito anteriormente, se puede inferir que la banda de 232 nm se debe a transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en los anillos aromáticos con participación de orbitales  $\pi^*$  del grupo isocianato. Las absorciones de 247, 253, 322, y 400 nm están originadas por excitaciones en los anillos fusionados y hacia los  $\pi^*$  del grupo N=C=O.



**Figura 1.5.2.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas del isocianato de **NNCO**. La escala de energía es sólo cualitativa y no representa la energía real en los orbitales moleculares.

### 1.5.2. Isotiocianato de 1-naftilcarbonilo, (**NNCS**).

En la Figura 1.5.3. se presentan los espectros experimental y calculado de **NNCS** y la Tabla 1.5.2. contiene además la asignación tentativa de las bandas observadas. En la Figura 1.5.4. se muestran los principales OM que participan en las transiciones observadas.



**Figura 1.5.3.** Espectros UV-Vis de **NNCS**, experimental (trazo continuo en negro) y calculado (trazo discontinuo en rojo, B3LYP/6-311 G(d,p)).

**Tabla 1.5.2.** Espectros electrónicos de **NNCS** observado y calculado en solución de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , junto con su asignación tentativa.

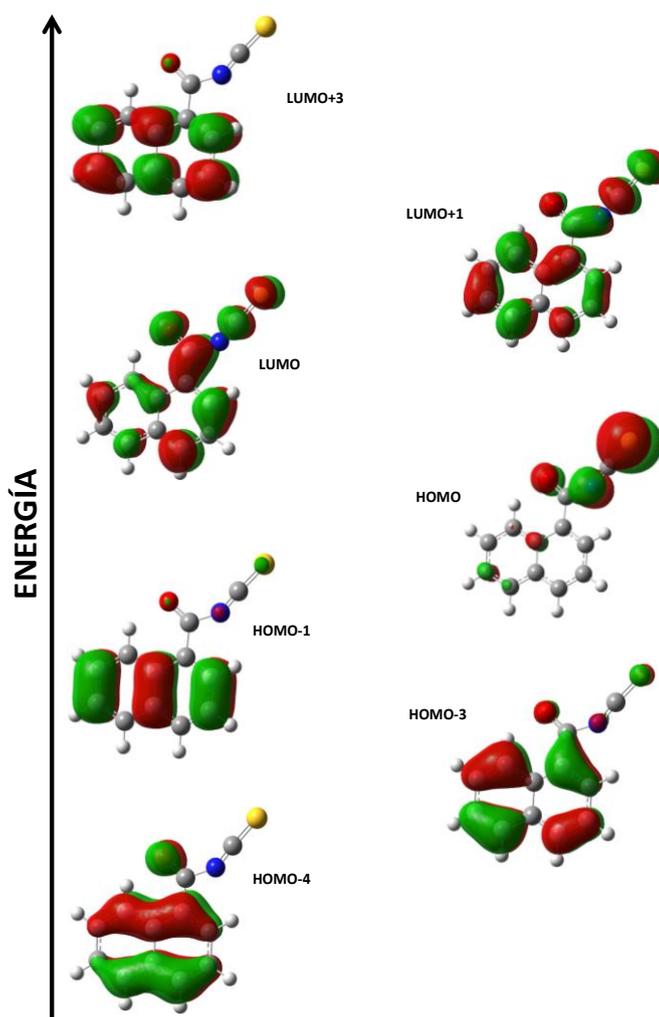
Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	$f^c$	Asignado	%
214	224	1,3739	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+1	69
			HOMO $\rightarrow$ LUMO+3	28
250	256	0,1737	HOMO -1 $\rightarrow$ LUMO+1	32
			HOMO $\rightarrow$ LUMO+3	51
312	263	0,2611	HOMO-4 $\rightarrow$ LUMO	80
334	300	0,2008	HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO	91
	424	0,4395	HOMO $\rightarrow$ LUMO	100

<sup>a</sup> en nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas más relevantes (B3LYP/6-311G(d,p)). <sup>c</sup> Fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas. <sup>h</sup> Hombro.

Las bandas observadas en 214 nm (HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO +1) y 250 nm (HOMO-4  $\rightarrow$  LUMO) fueron atribuidas principalmente a transiciones desde orbitales  $\pi$  a orbitales  $\pi^*$  de ambos anillos y a orbitales no enlazantes del oxígeno y del grupo isotiocianato.

La absorción en 312 nm se genera principalmente por excitaciones HOMO -3  $\rightarrow$  LUMO (calc.: 300 nm) y se asigna a transiciones desde orbitales  $\pi$  de los anillos a orbitales  $\pi^*$  de toda la molécula. La banda en 334 nm se origina únicamente por transiciones HOMO  $\rightarrow$  LUMO (calc.:

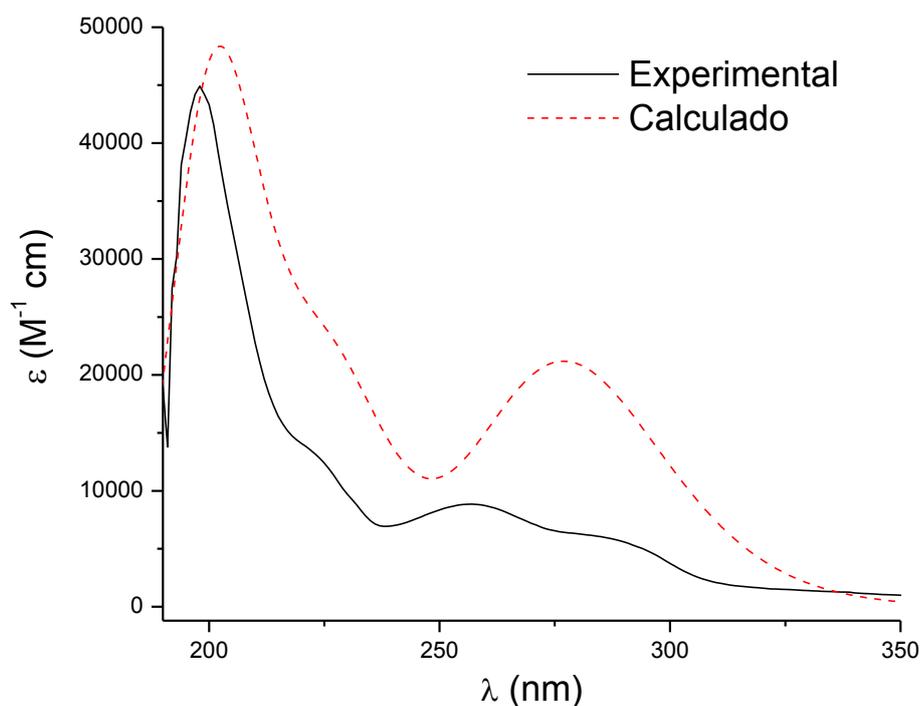
424 nm) y se puede inferir que se debe a excitaciones entre orbitales no enlazantes del nitrógeno, azufre y el oxígeno a orbitales  $\pi^*$  de toda la molécula.



**Figura 1.5.4.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **NNCS** (escala de energía cualitativa).

### 1.5.3. Isotiocianato de 4-hidroxibenzoilo, (BNCS).

Los espectros UV-vis experimentales y calculados de **BNCS** se presentan en la Figura 1.5.5. y la Tabla 1.5.3. contiene además la asignación tentativa de las bandas observadas. En la Figura 1.5.6. se muestran los principales OM que participan en las transiciones observadas.



**Figura 1.5.5.** Espectros UV-Vis de **BNCS**, experimental (trazo continuo en negro) y calculado (trazo discontinuo en rojo, B3LYP/6-311 G(d,p)).

**Tabla 1.5.3.** Espectros electrónicos observado y calculado de **BNCS** en solución de CH<sub>3</sub>CN y su asignación tentativa.

Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignado	%
198	197	0,097	HOMO -5 → LUMO	83
208 <sup>H</sup>	207	0,2966	HOMO-4 → LUMO+1	54
223	224	0,5088	HOMO-2 → LUMO+1	31
			HOMO → LUMO+3	61
257	240	0,1402	HOMO → LUMO+2	84
288	355	0,6487	HOMO → LUMO	100

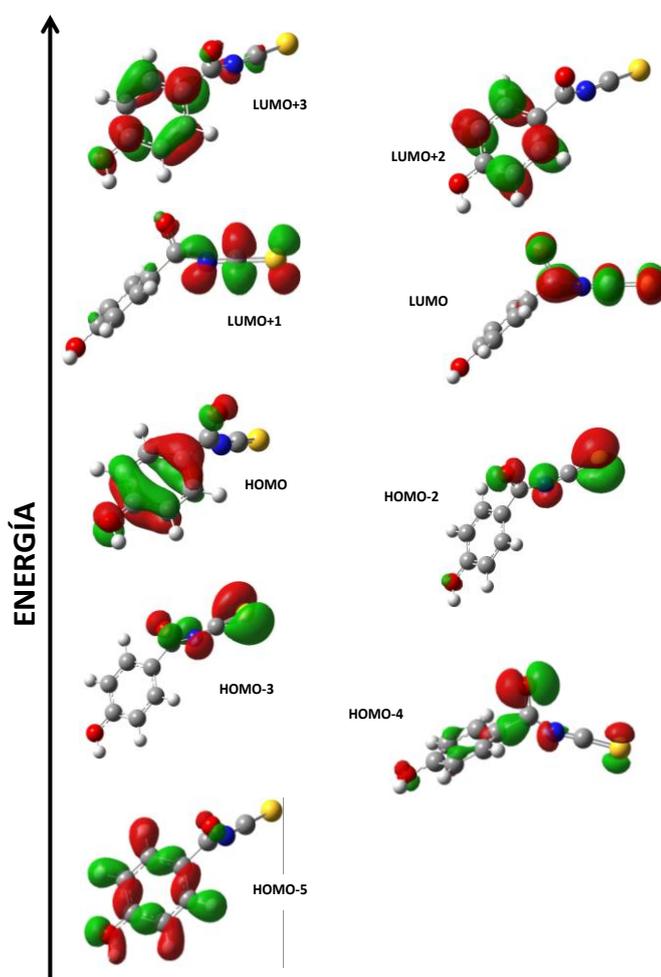
<sup>a</sup> en nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas más relevantes (B3LYP/6-311G(d,p)). <sup>c</sup> Fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas. <sup>H</sup> Hombro.

La banda observada en 198 nm (calc.197 nm) se origina principalmente por transiciones HOMO-5 → LUMO desde orbitales  $\pi$  del anillo a orbitales no enlazantes del oxígeno del carbonilo y  $\pi^*$  del grupo NCS.

El hombro en 208 nm (calc. 207 nm) es generado por contribuciones desde HOMO-4 a LUMO+1 y se atribuye a excitaciones entre orbitales no enlazantes principalmente del oxígeno del carbonilo y del azufre, al  $\pi^*$  del NCS.

Por otro lado, la absorción en 223 nm (calc. 224 nm) se origina mayoritariamente por la contribución HOMO  $\rightarrow$  LUMO+3 atribuida a transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el anillo y a  $\pi^*$  del grupo NCS. La banda de 257 nm se debe a una excitación dominante HOMO  $\rightarrow$  LUMO+2 asignada fundamentalmente a transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el anillo aromático.

La banda observada en 288 nm (calc. 355 nm) corresponde a excitaciones HOMO  $\rightarrow$  LUMO, entre orbitales  $\pi$  del anillo y orbitales  $\pi^*$  del grupo NCS.



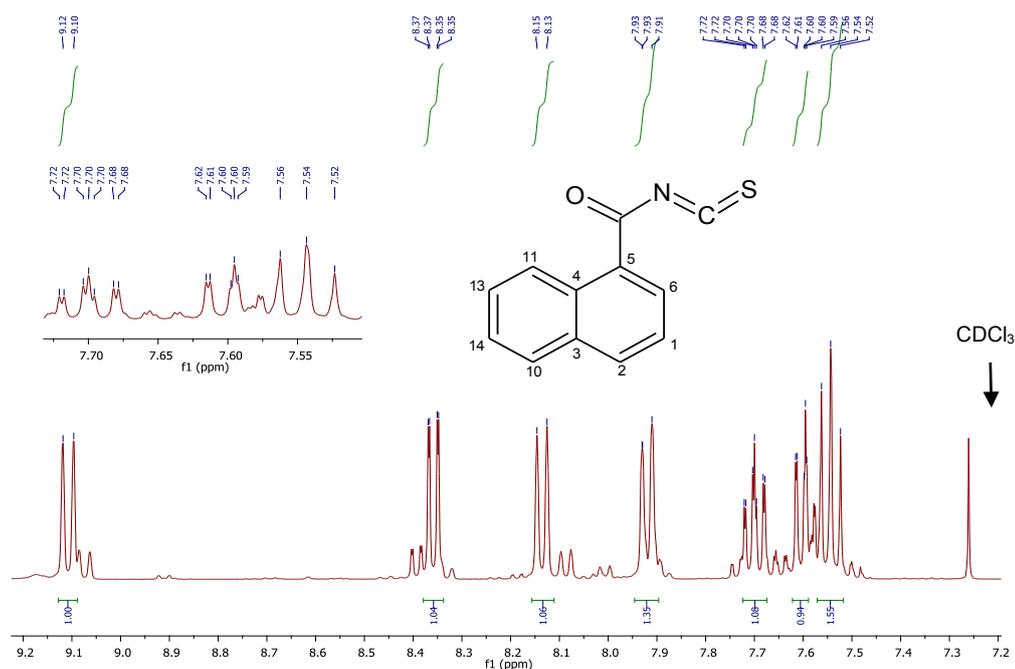
**Figura 1.5.6.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **BNCs** (escala de energía cualitativa).

## 1.6. Resonancia magnética nuclear

Con el objetivo de obtener una muestra del compuesto **NNCS** para análisis de RMN, se realizaron las etapas de aislamiento y purificación del mismo mediante procesos rápidos y procurando disolver inmediatamente el compuesto purificado en el solvente deuterado para estabilizarlo.

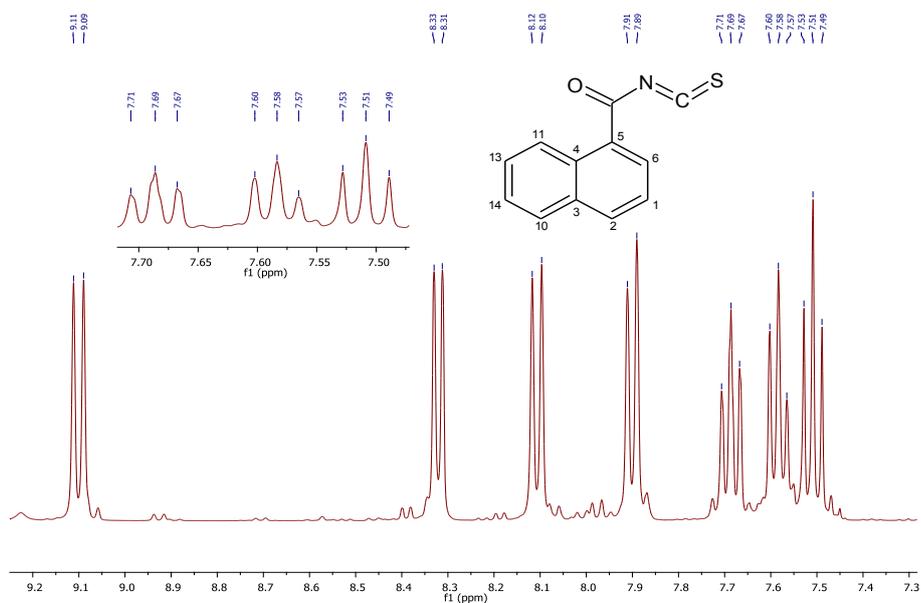
Procedimiento: La solución de NNCS obtenida en 1.2.3. se sometió a evaporación del solvente a presión reducida. El aceite obtenido (3 manchas en CCF, hexano/acetato de etilo 7:3) se

disolvió en una pequeña cantidad de acetonitrilo y se sometió a cromatografía en columna (silica gel, 230-400 Mesh, hexano/acetato de etilo 7:3). Se colectaron las fracciones del compuesto que eluye primero. Luego de la eliminación del solvente se obtuvo un aceite viscoso de color amarillo-naranja, el cual fue inmediatamente disuelto en  $\text{CDCl}_3$ . Una fracción de este aceite se dejó sin solvente por más tiempo, obteniéndose un sólido blanco, el cual fue disuelto también en  $\text{CDCl}_3$ . Ambas soluciones fueron analizadas por  $^1\text{H}$  RMN (Figura 1.6.1. y Figura 1.6.2.). La muestra conteniendo el producto sólido resultó la de mayor concentración por lo que también se obtuvo el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (Figura 1.6.3.).



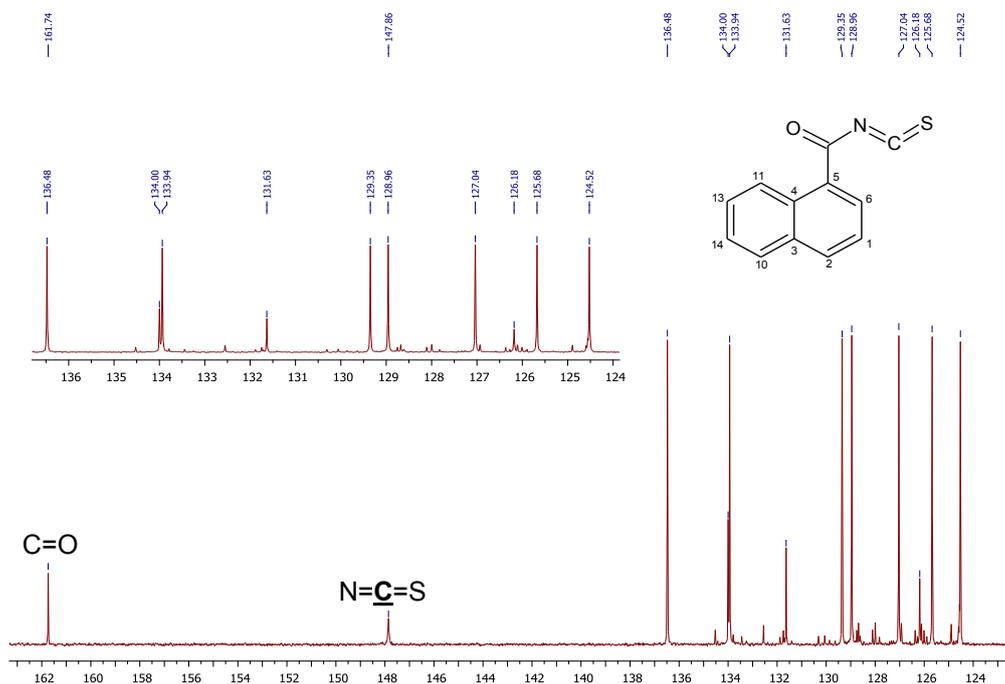
**Figura 1.6.1.** Zona ampliada del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del sólido obtenido de **NNCS**

**Sólido NNCS**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9,1 (d, 1H, H11  $J$  = 9 Hz); 8,4 (dd, H,  $J$  = 7 y 1 Hz, 1H); 8,1 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H); 7,9 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz); 7,7 (ddd,  $J$  = 8, 7, 1 Hz, 1H); 7,6 – 7,6 (m, 1H); 7,6 – 7,5 (m, 1H).



**Figura 1.6.2.** Zona ampliada del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del aceite obtenido de **NNCS**.

**Aceite NNCS**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9,1$  (d, 1H, H11,  $J = 8$  Hz); 8,3 (d, 1H, H6,  $J = 7$  Hz); 8,1 (d, 1H, H2,  $J = 8$  Hz); 7,9 (d, 1H, H10,  $J = 8$  Hz); 7,7 (t, 1H, H13,  $J = 8$  Hz); 7,6 (t, 1H, H14,  $J = 7$  Hz); 7,5 (t, 1H, H1,  $J = 8$  Hz).



**Figura 1.6.3.** Zona ampliada del espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del sólido obtenido de **NNCS**.

**Sólido NNCS**  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 161,7$  (C=O); 147,9 (C=S); 136,4 (C2); 134,0 (C3); 133,9 (C6); 131,6 (C4); 129,3 (C10); 128,9 (C13); 127,0 (C14); 126,1 (C5); 125,6 (C11); 124,5 (C1).

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del aceite y del sólido blanco evidencian corresponder al mismo producto, es decir **NNCS**, mostrando todas las señales correspondientes al anillo de 1-naftilo con la diferencia que el espectro correspondiente al aceite muestra menor contenido de impurezas y ponen de manifiesto la inestabilidad de estos compuestos cuando se exponen al aire. El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  es relevante para caracterizar esta familia de compuestos. Los desplazamientos químicos a 147,9 y 161,7 ppm indican la presencia de C=S y C=O, respectivamente. Valores similares fueron reportados por Dzurilla para este mismo compuesto ( $\delta\text{C}=\text{S}$  147,89 ppm,  $\delta\text{C}=\text{O}$  161,52 ppm).<sup>33</sup> A pesar de que en esta publicación se describe el aislamiento y purificación por cristalización en hexano de **NNCS**, los intentos de aplicar un procedimiento similar para obtener muestras para análisis de RMN de **NNCO** y **BNCS** no dieron resultados. En todos los casos los productos aislados mostraron una fuerte descomposición, probablemente favorecidos por la humedad del ambiente, por lo que el estudio por esta técnica no es favorable.

Se hicieron intentos de aplicar un procedimiento similar para obtener muestras para análisis de RMN de **NNCO** y **BNCS** pero los productos aislados mostraron una fuerte descomposición, por lo que el estudio por esta técnica no fue posible.

### 1.7. Conclusiones

- Si bien los compuestos estudiados en este capítulo no pudieron ser aislados puros, puede afirmarse que la espectroscopia infrarroja resulta una técnica esencial para detectar la presencia de los isocianatos e isotiocianatos, confirmando la identidad de los mismos. Por otro lado, los cálculos computacionales se corresponden adecuadamente con los datos espectroscópicos obtenidos.
- La geometría optimizada mediante cálculos teóricos para las moléculas **NNCO**, **NNCS** y **BNCS** muestran que los grupos C=O y NCO/NCS están en orientación *syn* y coinciden con el plano de los anillos aromáticos, presentando todas estructuras planaridad.
- Los ángulos NCO/NCS predichos resultan de  $173,3^\circ$  para **NNCO** (N=C=O) y de  $175,7^\circ$  (N=C=S) para **NNCS** y **BNCS**.
- Para realizar la síntesis de los iso(tio)cianatos es de suma importancia llevarla a cabo en condiciones totalmente anhídridas debido a la reactividad e inestabilidad presentada por los mismos frente a las condiciones ambientales.
- La espectroscopia infrarroja es herramienta idónea para la caracterización e identificación de los iso(tio)cianatos, ya que las bandas de absorción características y su intensidad evidencian inequívocamente la presencia de los grupos NCS/NCO.



## 1.8. Bibliografía

1. Mukerjee, A. K. & Ashare, R. Isothiocyanates in the chemistry of heterocycles. *Chem. Rev.* **91**, 1–24 (1991).
2. Deng, J. Z. & Burgey, C. S. A novel and efficient synthesis of 2,5-substituted 1,2,4-triazol-3-ones. *Tetrahedron Lett.* **46**, 7993–7996 (2005).
3. Richter, R. & Ulrich, H. Syntheses and preparative applications of isocyanates. *Chem. Cyanates their Thio Deriv.* **678**, 619 (1977).
4. Braunstein, P. & Nobel, D. Transition-metal-mediated reactions of organic isocyanates. *Chem. Rev.* **89**, 1927–1945 (1989).
5. Schwetlick, K. & Noack, R. Kinetics and catalysis of consecutive isocyanate reactions. Formation of carbamates, allophanates and isocyanurates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1**, 395 (1995).
6. Blohm, H. W. & Becker, E. I. Allophanates. *Chem. Rev.* **51**, 471–504 (1952).
7. Delebecq, E., Pascault, J.-P., Boutevin, B. & Ganachaud, F. On the Versatility of Urethane/Urea Bonds: Reversibility, Blocked Isocyanate, and Non-isocyanate Polyurethane. *Chem. Rev.* **113**, 80–118 (2013).
8. Singh, A. K., Chawla, R. & Yadav, L. D. S. In situ slow release of isocyanates: synthesis and organocatalytic application of N-acylureas. *Tetrahedron Lett.* **54**, 5099–5102 (2013).
9. Liptrot, D., Alcaraz, L. & Roberts, B. New synthesis of aryl and heteroaryl N-acylureas via microwave-assisted palladium-catalysed carbonylation. *Adv. Synth. Catal.* **352**, 2183–2188 (2010).
10. Bjerglund, K., Lindhardt, A. T. & Skrydstrup, T. Palladium-catalyzed N-acylation of monosubstituted ureas using near-stoichiometric carbon monoxide. *J. Org. Chem.* **77**, 3793–3799 (2012).
11. Burow, M., Bergner, A., Gershenzon, J. & Wittstock, U. Glucosinolate hydrolysis in *Lepidium sativum*—identification of the thiocyanate-forming protein. *Plant Mol. Biol.* **63**, 49–61 (2006).
12. Zhong, Z. *et al.* Synthesis of acyl thiourea derivatives of chitosan and their antimicrobial activities in vitro. *Carbohydr. Res.* **343**, 566–570 (2008).
13. Han, T., Cho, J.-H. & Oh, C.-H. Synthesis and biological evaluation of 1 $\beta$ -methylcarbapenems having cyclic thiourea moieties and their related compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **41**, 825–832 (2006).
14. Mohamed, N. A. & Abd El-Ghany, N. A. Preparation and antimicrobial activity of some carboxymethyl chitosan acyl thiourea derivatives. *Int. J. Biol. Macromol.* **50**, 1280–1285 (2012).
15. Recio, R., Vengut-Climent, E., Borrego, L. G., Khair, N. & Fernández, I. in *Studies in Natural Products Chemistry* **53**, 167–242 (2017).

16. Kurepina, N., Kreiswirth, B. N. & Mustaev, A. Growth-inhibitory activity of natural and synthetic isothiocyanates against representative human microbial pathogens. *J. Appl. Microbiol.* **115**, 943–954 (2013).
17. Singh, R. K. *et al.* Effect of indole ethyl isothiocyanates on proliferation, apoptosis, and MAPK signaling in neuroblastoma cell lines. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **17**, 5846–5852 (2007).
18. Sovčíková, A., Mikulášová, M., Horáková, K. & Floch, L. Antibacterial and mutagenic activities of new isothiocyanate derivatives. *Folia Microbiol. (Praha)*. **46**, 113–7 (2001).
19. Manchali, S., Chidambara Murthy, K. N. & Patil, B. S. Crucial facts about health benefits of popular cruciferous vegetables. *J. Funct. Foods* **4**, 94–106 (2012).
20. Herr, I. & Büchler, M. W. Dietary constituents of broccoli and other cruciferous vegetables: Implications for prevention and therapy of cancer. *Cancer Treat. Rev.* **36**, 377–383 (2010).
21. Fofaria, N. M., Ranjan, A., Kim, S.-H. & Srivastava, S. K. in *Enzymes* **37**, 111–137 (Elsevier Inc., 2015).
22. Block, G., Patterson, B. & Subar, A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer* **18**, 1–29 (1992).
23. Boggs, D. A. *et al.* Fruit and Vegetable Intake in Relation to Risk of Breast Cancer in the Black Women's Health Study. *Am. J. Epidemiol.* **172**, 1268–1279 (2010).
24. HIGDON, J., DELAGE, B., WILLIAMS, D. & DASHWOOD, R. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol. Res.* **55**, 224–236 (2007).
25. Tang, L., Paonessa, J. D., Zhang, Y., Ambrosone, C. B. & McCann, S. E. Total isothiocyanate yield from raw cruciferous vegetables commonly consumed in the United States. *J. Funct. Foods* **5**, 1996–2001 (2013).
26. Sharma, S. Isothiocyanates in Heterocyclic Synthesis. *J. Sulfur Chem.* **8**, 327–454 (1989).
27. Roger Adams, R. L. J. p-NITROBENZOYL CHLORIDE. *Org. Synth.* **3**, 75 (1923).
28. Kent, R. E. & McElvain, S. M. ISOBUTYRAMIDE. *Org. Synth.* **25**, 58 (1945).
29. Peng, Y. & Song, G. AMIDES BY MICROWAVE-ASSISTED DEHYDRATION OF AMMONIUM SALTS OF CARBOXYLIC ACIDS. *Org. Prep. Proced. Int.* **34**, 95–97 (2002).
30. Salmon, R. & Efremov, I. V. Oxalyl Chloride. *Encycl. Reagents Org. Synth.* 1–5 (2008). doi:10.1002/047084289X.ro015.pub2
31. Ozaki, S. Recent Advances in Isocyanate Chemistry. *Chem. Rev.* **72**, 457–496 (1972).
32. Watanabe, Y., Shiozaki, M. & Kamegai, R. Synthesis and biological activity of. **335**, 283–289 (2001).
33. Dzurilla, M., Kutschy, P., Imrich, J. & Brtoš, S. Hegershoff Reaction of N-1- or N-2-Naphthoyl-N'-monosubstituted and N',N'-Disubstituted Thiourea Derivatives. *Collect.*

- Czechoslov. Chem. Commun.* **59**, 2663–2676 (1994).
34. Tonannavar, J., Prasannakumar, S., Savanur, J. & Yenagi, J. Vibration and DFT analysis of 2-methyl-3-nitrophenyl isocyanate and 4-methyl-2-nitrophenyl isocyanate. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **95**, 120–127 (2012).

## CAPÍTULO 2

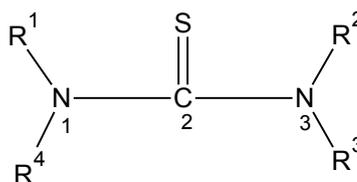
### Tioureas 1-(1-naftilcarbonil)-3-alkil sustituidas

#### 2.1. Introducción

Se sintetizaron tres nuevos derivados de carboniltiourea, en donde la función carbonilo (C=O) está unida directamente a uno de los nitrógenos de la porción tiourea (-NHCSNH-). Dicho de otra manera, se puede interpretar a estos compuestos como formados por la función amida (carboxamida) y tioamida enlazadas en serie, -C(=O)-NH-C(=S)-NH-, que conecta por el extremo del carbonilo un anillo de naftilo y por el NH terminal una cadena alifática. La nomenclatura IUPAC de las tioureas analizadas en este capítulo (código interno entre paréntesis) es: N-butilcarbamotioil naftaleno-1-carboxamida (**NBt**), N-etilcarbamotioil naftaleno-1-carboxamida (**NEt**) y N-isopropilcarbamotioil naftaleno-1-carboxamida (**NIs**).

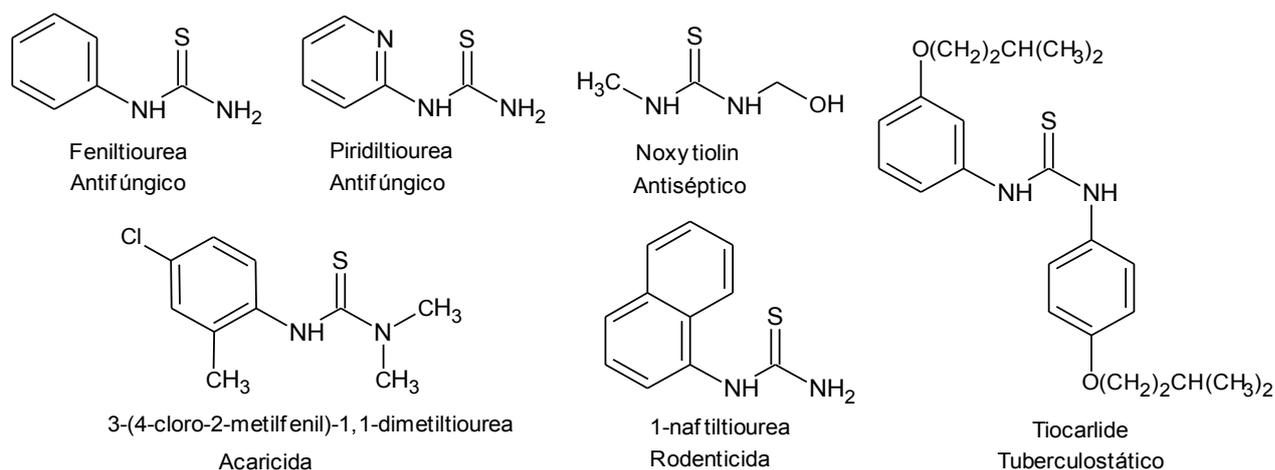
Los compuestos obtenidos se estudiaron por difracción de rayos X (DRX), espectroscopia vibracional (IR y Raman), electrónica (UV-Vis) y de RMN ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ). El análisis estructural y espectroscópico se complementó con la ayuda de cálculos teóricos (análisis de interacciones conformacionales, topológicas e hiperconjugativas).

Las tioureas son compuestos que tienen la funcionalidad  $>\text{NC}(=\text{S})\text{N}<$  y de acuerdo a la sustitución de los hidrógenos pueden ser mono-, di-, tri- o tetra-sustituidas,<sup>1-3</sup> (Esquema 2.1.1.). Cuando en alguna de las posiciones  $\text{R}^{1/4}$  y  $\text{R}^{2/3}$  hay átomos de hidrógeno, las tioureas forman fácilmente enlaces de hidrógeno intermoleculares, que se pueden aprovechar en la construcción de estructuras supramoleculares.<sup>4</sup>



**Esquema 2.1.1.** Función tiourea.

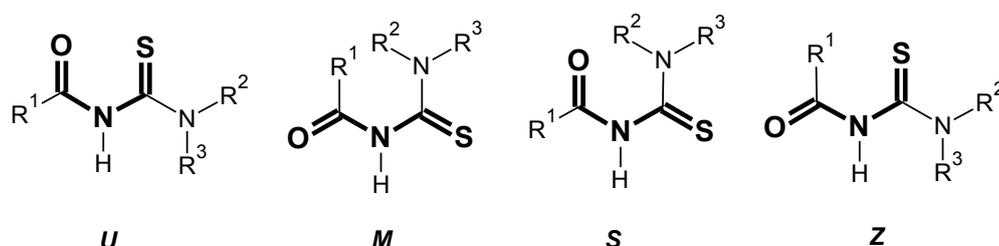
Estos compuestos se encuentran en casi toda las ramas de la industria química, se emplea en colorantes, plásticos, películas fotográficas, textiles, insecticidas, antifúngicas, conservantes, rodenticidas, productos farmacéuticos, productos agrícolas para el control de insectos entre muchos otros usos.<sup>1,2,5</sup> Algunos de los principios activos presentes en el mercado conteniendo tiourea, se presentan en el Esquema 2.1.2.



**Esquema 2.1.2.** Principios activos presentes en productos comerciales conteniendo tiourea.

La *N*-sustitución por grupos 1-acilo/aroilo implica la inclusión de un grupo carbonilo unido al núcleo de tiourea. El primer ejemplo que se conoció de esta clase de moléculas fue la acetiltiourea,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ , sintetizada por E. Neucki.<sup>6</sup> Cuando la sustitución también ocurre en el segundo átomo de nitrógeno, se obtienen tioureas 1-(acil/aroilo)-3-(monosustituidas) que corresponden a los casos del presente capítulo.

Una de las formas de analizar las diferentes conformaciones en las carbonil tioureas es a través de los valores de los ángulos diedros **OC—NC(S)**, **SC—NR<sup>2</sup>/R<sup>3</sup>** y **(O)CN—CS**. De acuerdo a la nomenclatura propuesta por Woldu and Dillen,<sup>7</sup> las cuatro conformaciones más representativas se describen con letras **U**, **M**, **S** y **Z** que simulan la forma que describe la cadena de átomos OCNCS. Las mismas están resaltadas en negritas tal como se muestran en el Esquema 2.1.3.



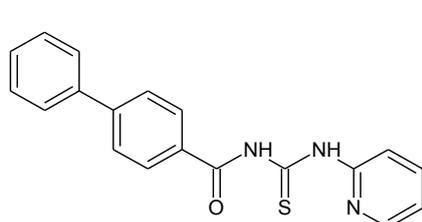
**Esquema 2.1.3.** Conformaciones relevantes posibles para las tioureas 1-acil/aril-3-sustituidas.

En particular, las tioureas del tipo 1-(acil/aroilo)-3-(monoalquil) sustituidas, con  $\text{R}^4 = \text{H}$ , poseen como una de las conformaciones más estables, la cadena central  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-\text{R}$  contenida en un mismo plano, con los enlaces dobles **C=O** y **C=S** en orientación antiperiplanar dando lugar a la forma de **S**. La estabilidad de esta configuración se debe a las interacciones intramoleculares de puentes de hidrogeno  $\text{C}=\text{O} \cdots \text{HN}-\text{R}$ , formando un pseudo anillo de 6 miembros.<sup>8</sup>

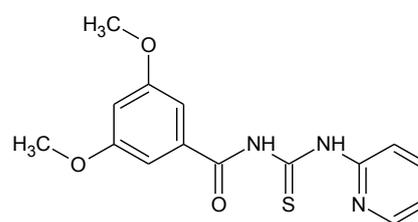
La geometría anticlinal o forma de **U**, es más probable que la **S** cuando  $R^2$  y  $R^3$  son diferentes de hidrógeno, ya que en este caso no existe la estabilización por formación de puentes de hidrógenos como se mencionó anteriormente para la forma **S**.<sup>9,10</sup>

Las carbonil tioureas son moléculas polidentadas con centros nucleófilos ubicados sobre los átomos de S, N, y O. Estos son donores de carga (base de Lewis) disponibles para coordinar con iones metálicos (ácido de Lewis) y por lo tanto tienen la posibilidad de formar complejos con metales de transición, metaloides y del bloque p, tales como: Ni(II), Cu(II / I), Co(III), Zn (II), Re(III), Tc(III), Pb(II), Sb(III), Pd(II) y Bi(III).<sup>11,12</sup> A los tioureidos se los puede llamar agentes quelantes, ya que cuando se unen a un ion metálico forman un anillo de 5 ó 6 miembros.<sup>13</sup>

En la porción estructural de carbonil tiourea, los efectos específicos causados por la estereoisomería conformacional, el impedimento estérico, la presencia de sitios donores en los grupos sustituyentes o la existencia de interacciones inter e intramoleculares le otorgan una gran versatilidad y reactividad química. Esto genera la posibilidad de nuevas aplicaciones en el campo de la química, la física y la biología como sensores químicos,<sup>14</sup> en la determinación voltamétrica de Pd (II),<sup>15</sup> sensores selectivos de aniones,<sup>16</sup> membranas selectivas de cationes,<sup>17</sup> determinación del potencial ionóforo<sup>14</sup> en electrodos selectivos de iones (ISE),<sup>9,18</sup> como los sintetizados L1 y L2, para la detección de iones de Cu (II).<sup>19</sup>



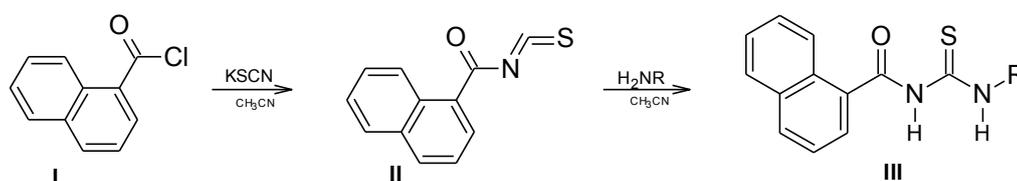
N-piridil-N-(bifenil-4-carbonil)tiourea (L1)



N-piridil-N-(3,5-dimetoxibenzoil)tiourea (L2)

## 2.2. Síntesis

En esta sección se presenta la síntesis de los compuestos N-butilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida (**NBt**), N-etilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida (**NEt**), y N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida (**NIs**). La estrategia de síntesis se describe en el Esquema 2.2.1, donde el isotiocianato de 1-naftilcarbonilo (II) se condensa con alquilaminas para formar las carboniltioureas de interés (III). La obtención de los isotiocianatos del tipo II se detalló en el Capítulo 1, Sección 1.2. Síntesis.<sup>20-22</sup>



Compuesto	R
<b>NBt</b>	Butilo
<b>NEt</b>	Etilo
<b>NIs</b>	Isopropilo

### Esquema 2.2.1. Estrategia general de síntesis de **NBt**, **NEt**, **NIs**.

Procedimiento general: La síntesis de 1-naftilcarbonil isotiocianato (II) fue descrita en el Capítulo 1. En un Erlenmeyer conteniendo una solución de 11,5 mmol de 1-naftilcarbonil isotiocianato (II) en acetonitrilo y mantenido en un baño entre -5 °C y 0°C, se adiciona gota a gota y con agitación constante 11,5 mmol de n-butilamina, etilamina e isopropilamina, para la obtención de **NBt**, **NEt** y **NIs**, respectivamente. Finalizado el agregado, la mezcla se calienta a reflujo por dos horas, luego se agrega hielo y agua destilada formándose un sólido y un aceite color amarillo-naranja. El sólido es filtrado y lavado con agua mientras que el aceite formado es extraído con diclorometano.<sup>23</sup>

Para la carbonil tiourea **NBt**, el sólido formado luego de la adición de hielo-agua se purificó por recristalización en etanol. En el caso de **NEt** y **NIs** se formó un aceite viscoso de color amarillo-naranja que se extrajo con diclorometano en un embudo de decantación. Finalmente se reunieron los extractos orgánicos, se agregó sulfato de sodio anhidro para eliminar el agua residual, se filtró y eliminó el solvente en un rotavapor, obteniéndose un sólido de color amarillo pálido impregnado de un aceite color naranja. El producto se sometió a cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo, 7:3). Las fracciones conteniendo los compuestos puros se dejaron evaporar lenta y controladamente (hexano/acetato de etilo, 7:3) hasta la aparición de sólido cristalino abundante. Los cristales se separaron por filtración. Punto de Fusión: **NBt** (etanol): 150 – 152 °C, **NEt** (Hexano/acetato de etilo): 145 – 147 °C, y **NIs** (Hexano/acetato de etilo): 173 – 175 °C.

### 2.3. Estudio teórico químico cuántico

Para establecer los conformeros de mínima energía de los compuestos **NBt**, **NEt** y **NIs** se estudiaron las curvas de energía potencial relativa de todos aquellos enlaces en los cuales la molécula tiene libre rotación. Una vez obtenidos los mínimos globales, se siguió el procedimiento descrito en la sección de Métodos computacionales del Capítulo de Métodos Experimentales Técnicas y Equipamiento.

A continuación se analiza cada uno de los compuestos.

### 2.3.1. N-butylcarbamotioil naftaleno-1-carboxamida, (NBt).

Los ángulos de torsión tenidos en cuenta para hacer el análisis de las curvas de energía potencial se presentan en la Figura 2.3.1 y las curvas resultantes de las torsiones en los enlaces con libre rotación en **NBt** se muestran en la Figura 2.3.2.

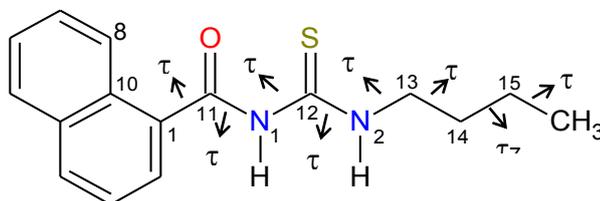
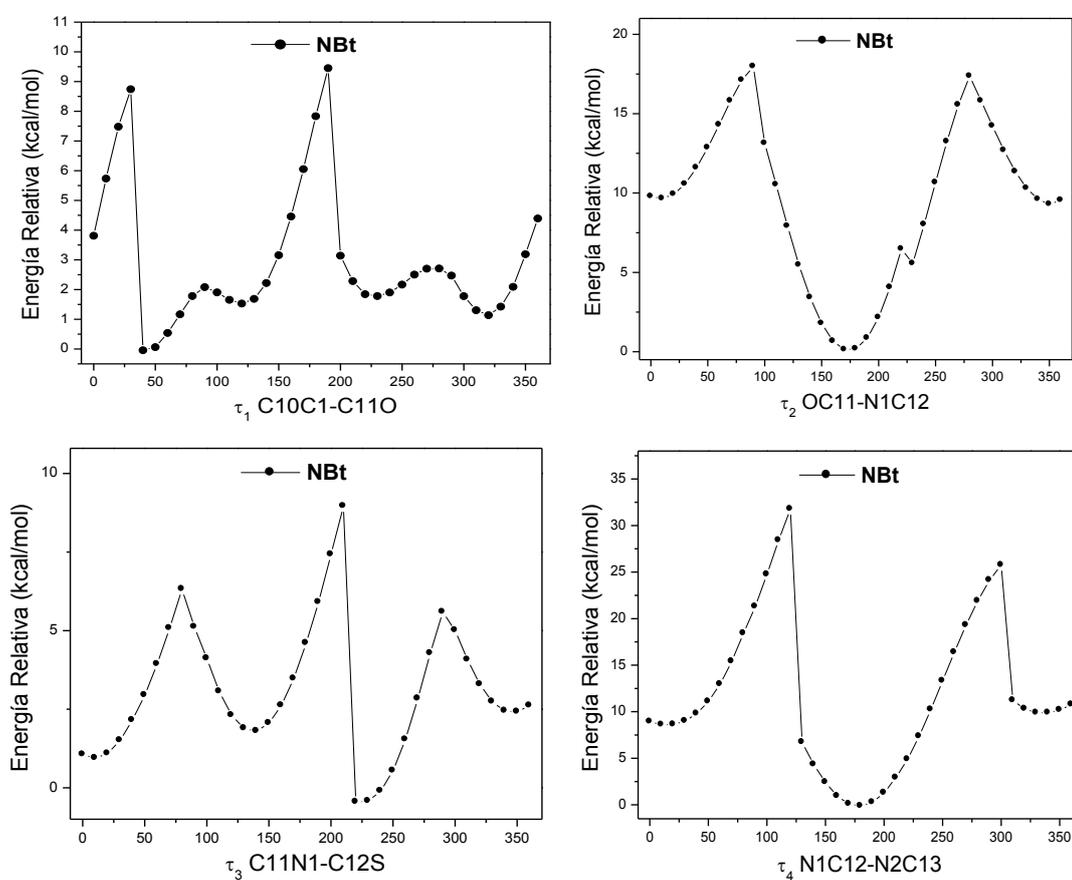
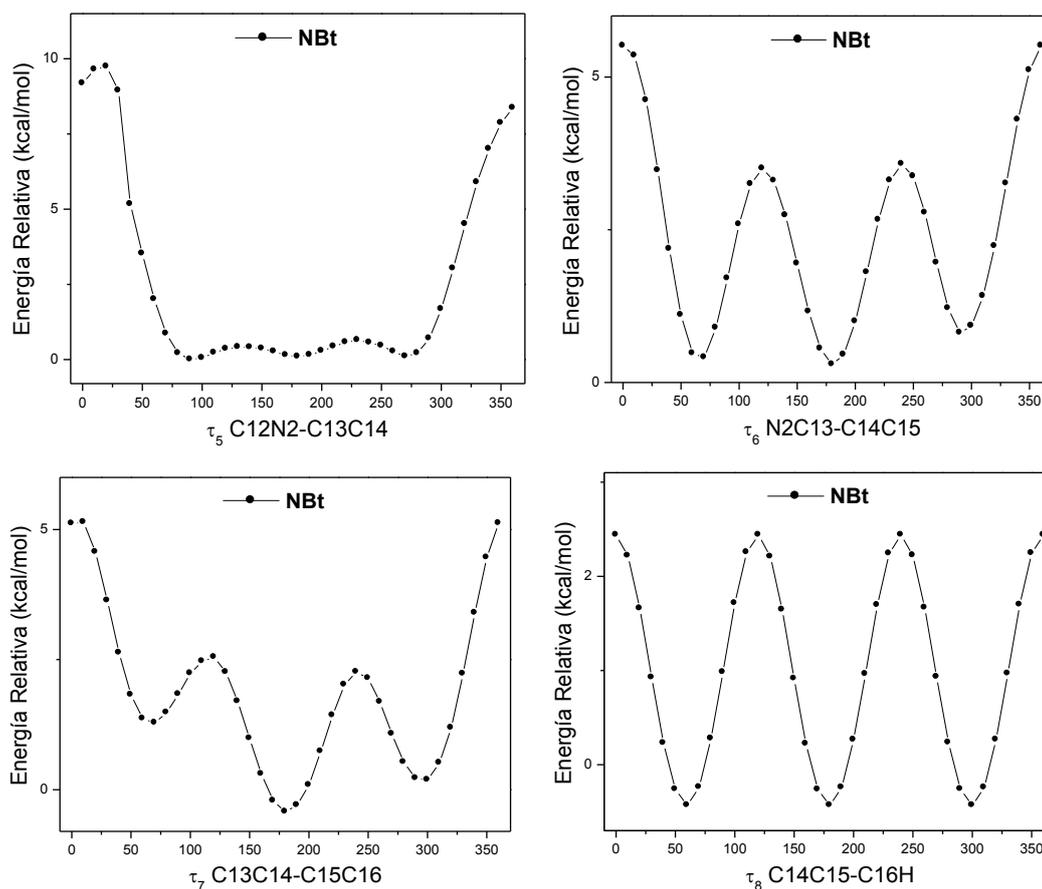


Figura 2.3.1. Enlaces seleccionados y designación de los ángulos de torsión para **NBt**.





**Figura 2.3.2.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$  -  $\tau_8$  para **NBt**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

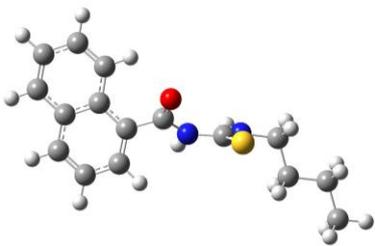
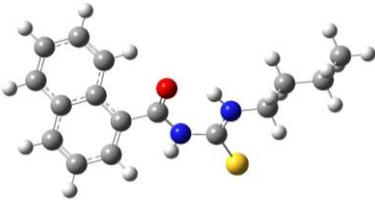
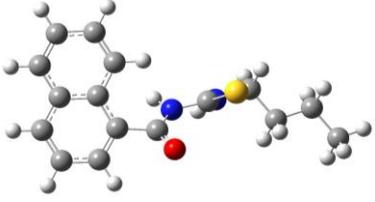
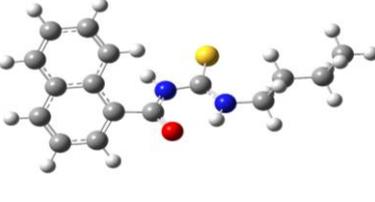
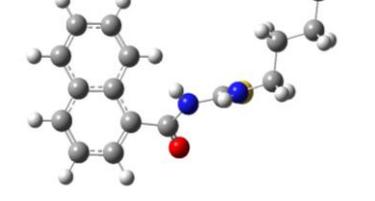
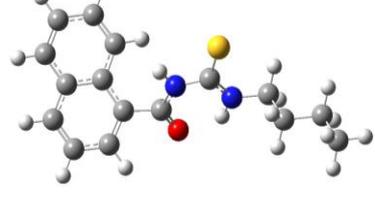
De cada curva de energía potencial se consideraron los puntos mínimos locales con energías menores de 2,0 kcal/mol por encima del mínimo global. Estos mínimos locales de cada ángulo diedro se combinaron entre sí, generándose 8 posibles conformeros, los que fueron optimizados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p), como se muestra en la Tabla 2.3.1.

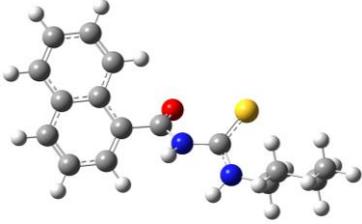
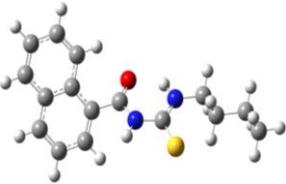
De las 8 conformaciones optimizadas se analizaron solo 4 de ellas: **NBt2**, **NBt4**, **NBt6** y **NBt8**, teniendo en cuenta que las 3 últimas tienen una diferencia de energía de < 2 kcal/mol respecto al conformero de menor energía, **NBt2**.

Estos cuatro conformeros adoptan la forma **S** en la porción -C(O)-NH-C(S)-NH- de acuerdo a la nomenclatura propuesta por Woldu and Dillen<sup>7</sup> (Esquema 2.1.3.).

Los conformeros **NBt2** y **NBt8** difieren entre sí solo en la orientación del grupo naftilo respecto del plano de la porción carbonil tiurea (el anillo aromático se ubica 41° por encima y por debajo de este plano) y son muy similares en energía. Algo semejante ocurre entre **NBt4** y **NBt6**, donde el naftilo está 136° por encima y por debajo del plano mencionado; por lo que se decidió tomar a estos pares de conformeros como equivalentes entre sí y analizar **NBt2** y **NBt6** como conformeros de mínima energía.

**Tabla 2.3.1.** Confórmeros optimizados y energías calculadas (B3LYP/6-311++g(d,p)) generados por combinación de los mínimos de las curvas de energía potencial para **NBt**.

	Confórmero	<sup>1</sup> E (kcal/mol)	<sup>2</sup> ΔE (kcal/mol)
NBt1		-755354,36	14,36
NBt2		-755368,72	0,00
NBt3		-755354,12	14,60
NBt4		-755367,93	0,80
NBt5		-755353,68	15,04
NBt6		-755368,00	0,72

<b>NBt7</b>		-755353,41	15,31
<b>NBt8</b>		-755368,68	0,04

<sup>1</sup>Energía de cada conformero. <sup>2</sup>Es la diferencia de energía relativa al conformero más estable.

En síntesis, las optimizaciones de los conformeros generados mediante la combinación de los mínimos de las curvas de energía potencial predicen la existencia de dos conformeros designados como **NBt2** y **NBt6**, con una relación de abundancia poblacional de 72% para **NBt2** y 28 % para **NBt6**, aplicando la ecuación de Boltzmann.

Se observa que la porción -C(O)NHC(S)NH- se encuentra en un mismo plano en ambos conformeros, con la cadena interatómica que une el oxígeno y el azufre adoptando la forma de **S**, lo que favorece la formación de un puente de hidrógeno intramolecular C=O····H-N. La distancia de enlace N2-H2A····O1 es de 1,880 Å y 1,877 Å para los conformeros **NBt2** y **NBt6**, respectivamente.

La principal diferencia entre los conformeros se presenta en el ángulo de torsión ( $\tau_1$ ) del enlace que une el anillo de naftilo con la función carboxamida, C10C1-C=O, siendo de 41,29° en el conformero de menor energía **NBt2** y de -135,97° en **NBt6**.

El análisis de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) es utilizado para interpretar la deslocalización electrónica desde un orbital ocupado (donor) a un orbital desocupado (aceptor). Para analizar con mayor detalle las diferencias entre ambas conformaciones se hicieron cálculos de NBO con el nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p), que permite analizar cuantitativamente el rol que juegan las interacciones que estabilizan las conformaciones. Las interacciones más relevantes se detallan en la Tabla 2.3.2.

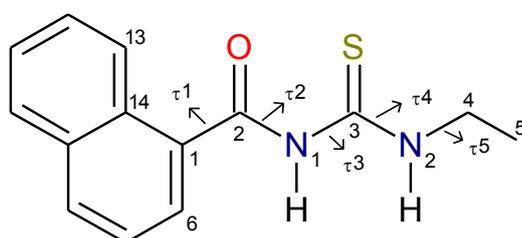
En ambos conformeros, la mayor contribución observada corresponde a la deslocalización LPN1  $\rightarrow$   $\pi^*$ C11-O con una energía de 49,42 y 53,01 kcal/mol para **NBt2** y **NBt6**, respectivamente. La existencia de la interacción LPO  $\rightarrow$   $\sigma^*$ N2-H2A refuerza el enlace de puente de hidrogeno a través de un pseudo anillo de 6 miembros y resulta prácticamente equivalente para ambas formas.

**Tabla 2.3.2.** Análisis de NBO de las conformaciones **NBt2** y **NBt6**.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	NBt2 kcal/mol	NBt6 kcal/mol
LP O → $\sigma^*$ C1 – C11	19,02	19,20
LP O → $\sigma^*$ C11– N1	25,56	25,52
LP O → $\sigma^*$ N2 – H2A	10,27	10,45
LP N1 → $\sigma^*$ C11 – O	1,19	0,72
LP N1 → $\pi^*$ C11 – O	49,42	53,01
LP N2 → $\sigma^*$ C13 – H13A	1,59	1,57
LP N2 → $\sigma^*$ C13 – H13B	1,62	1,66
LP N2 → $\sigma^*$ C13 – C14	6,02	6,02
LP N2 → $\sigma^*$ C14 – C15	0,75	0,75
LP S → $\sigma^*$ N1 – C12	14,24	14,25
LP S → $\sigma^*$ C12 – N2	15,03	15,06

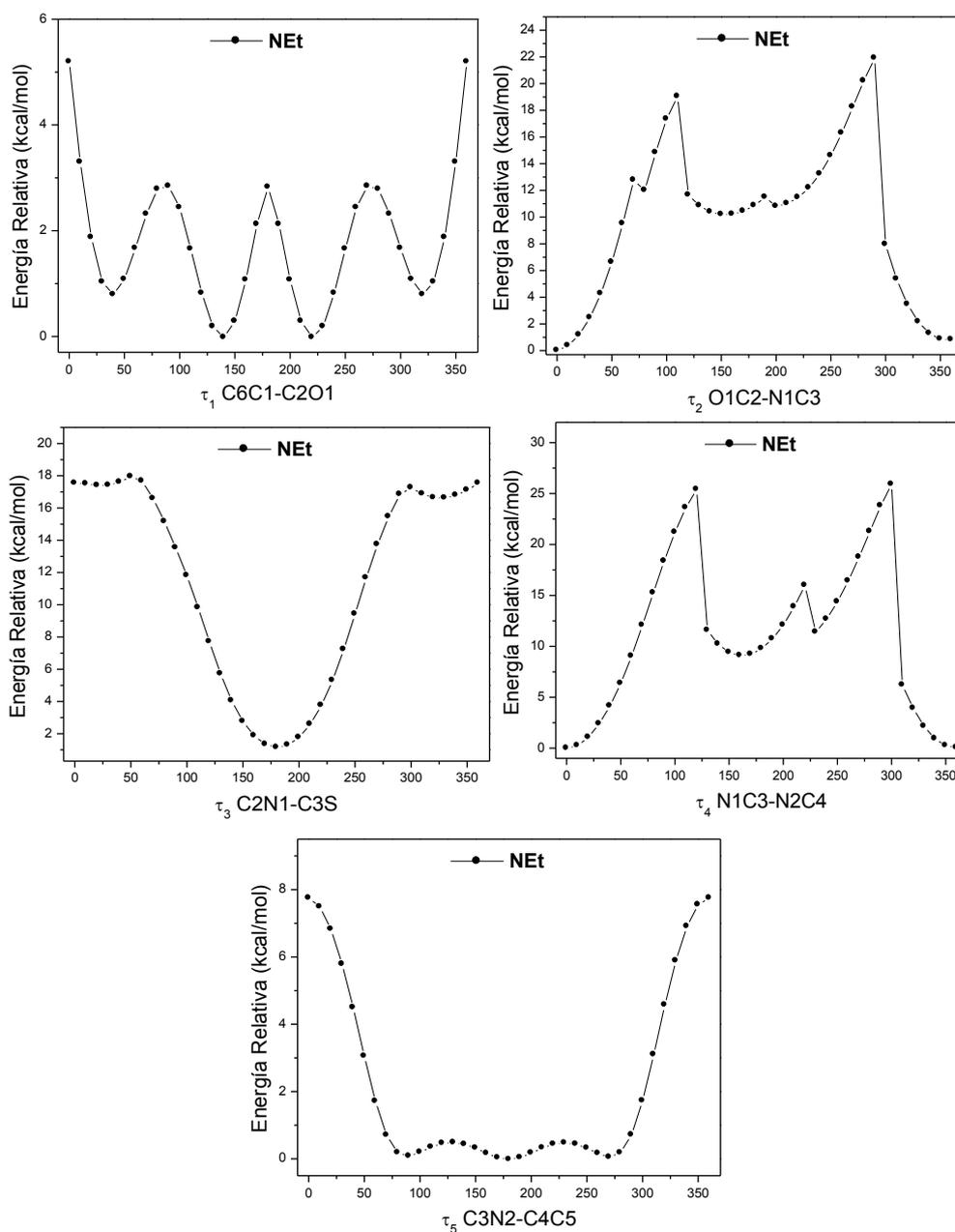
### 2.3.2. N-etilcarbamotioil naftaleno-1-carboxamida, (NEt).

El análisis de las curvas de energía potencial se hizo a partir de los ángulos presentados en la Figura 2.3.3. y las curvas resultantes de las torsiones para los enlaces con libre rotación de **NEt** se muestran en la Figura 2.3.4.



**Figura 2.3.3.** Enlaces seleccionados y designación de los ángulos de torsión para **NEt**.

Las estructuras de los posibles conformeros se generaron a partir de la combinación de los mínimos locales de las curvas de energía potencial, con energías  $\leq$  a 2 kcal/mol con respecto al mínimo global de cada una de ellas. Una vez diseñadas las estructuras de los posibles conformeros, se optimizaron con el nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p).

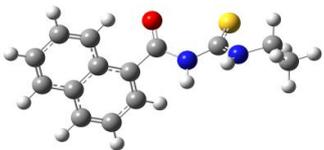
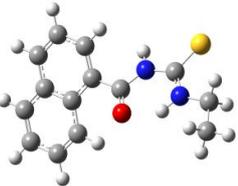
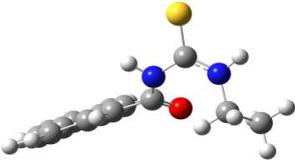
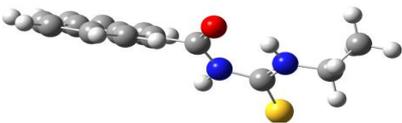
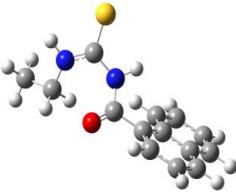
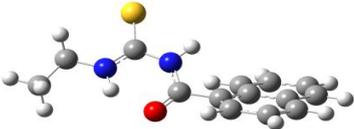
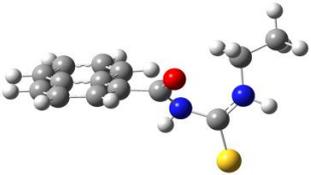
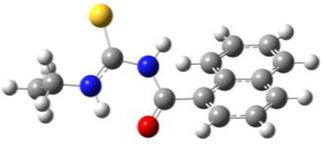


**Figura 2.3.4.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$ - $\tau_5$  para **NEt**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

A partir del análisis de las curvas se postularon 8 posibles conforméromos. Los resultados de la geometría molecular luego de la optimización (B3LYP/6-311++g(d,p)) se muestran en la Tabla 2.3.3.

**Tabla 2.3.3.** Conforméromos optimizados y energías calculadas (B3LYP/6-311++g(d,p)) generados por combinación de los mínimos de las curvas de energía potencial para **NEt**.

Conforméromos	$^1E$ (kcal/mol)	$^2\Delta E$ (kcal/mol)
---------------	------------------	-------------------------

<b>NEt1</b>		-706001,9215	14,0
<b>NEt2</b>		-706015,9206	0,0
<b>NEt3</b>		-706006,6987	9,2
<b>NEt4</b>		-706015,7578	0,2
<b>NEt5</b>		-706006,1557	9,8
<b>NEt6</b>		-706015,1631	0,8
<b>NEt7</b>		-706006,1557	9,8,
<b>NEt8</b>		-706015,0147	0,9

<sup>1</sup>Energía de cada conformero. <sup>2</sup>Es la diferencia de energía relativa al conformero más estable.

De los 8 conformeros calculados, 4 de ellos: **NEt2**, **NEt4**, **NEt6** y **NEt8** están en un rango de energía menor a 2 kcal/mol, siendo **NEt2** el de menor energía. La relación de abundancia poblacional determinada por la ecuación de Boltzmann resultó de 44%, 34%, 12% y 10% para **NEt2**, **NEt4**, **NEt6** y **NEt8**, respectivamente.

**Tabla 2.3.4.** Ángulos de torsión (°) y distancias interatómicas (Å) para las conformaciones más estables de **NEt**.

Parámetro	NEt2	NEt4	NEt6	NEt8
$\phi$ C14C1-C2O1	-41,0	-41,2	136,3	135,8
$\phi$ C2N1-C3N2	0,9	1,5	1,6	1,5
$\phi$ O1C3-N2C4	-4,1	-4,1	-4,2	-3,6
$\phi$ SC3-N2C4	0,2	1,5	0,3	1,3
rN2-H2...O1C2	1,888	1,877	1,886	1,875
rN2...O1	2,700	2,698	2,699	2,697

De acuerdo a la Tabla 2.3.4., la desviación de la porción -C(O)NHC(S)NH- respecto del plano del anillo aromático se puede analizar a través del ángulo de torsión C14C1-C2O1 los cuales son de -41,0°, -41,2°, 136,3° y 135,8° para **NEt2**, **NEt4**, **NEt6** y **NEt8** respectivamente.

En los cuatro conformeros mostrados en la Tabla 2.3.3., la porción -C(O)NHC(S)NH- se encuentra en un mismo plano, siendo la disposición entre el C=O y el C=S *antiperiplanar*, con un ángulo de pseudo-torsión S-C...C-O de 178, 178, 179 y 179° para **NEt2**, **NEt4**, **NEt6** y **NEt8** respectivamente. Esta disposición sumado a la elevada coplanaridad favorece la formación de puentes de hidrógeno O...H intramoleculares. Las distancias calculadas de enlace de puente de hidrógeno H...O intramolecular están comprendidas entre 1,888 y 1,875 Å, mientras que la distancia entre O y N es de 2,700 y 2,697 Å, evidenciando una interacción fuerte.

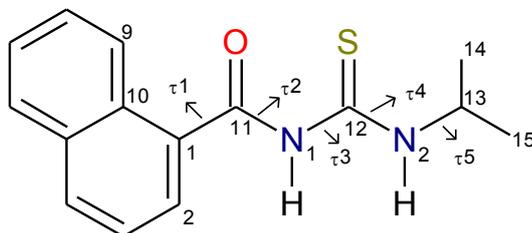
Los cálculos de NBO se realizaron con el nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p) y los datos relevantes se detallan en la Tabla 2.3.5. Los conformeros **NEt2** y **NEt4** se tomaron como los más representativos para el análisis por NBO, **NEt2** por ser el de mínima energía y **NEt4** porque es el que reproduce la estructura cristalina descrita más adelante (sección 2.7.2.). Los mismos se ven estabilizados principalmente por las interacciones LPO  $\rightarrow \sigma^*$  C1-C2, LPO  $\rightarrow \sigma^*$  C2-N1 y LPN1  $\rightarrow \pi^*$  C2-O. De manera similar a lo observado para **NBt**, la formación del pseudo anillo mediante enlace de hidrógeno intramolecular se ve favorecida por la interacción LPO  $\rightarrow \sigma^*$  N2-H2.

**Tabla 2.3.5.** Análisis de NBO de las conformaciones **NEt2** y **NEt4**.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	NEt2 kcal/mol	NEt4 kcal/mol
LP O $\rightarrow \sigma^*$ C1 – C2	19,01	23,57
LP O $\rightarrow \sigma^*$ C2 – N1	25,48	38,67
LP O $\rightarrow \sigma^*$ N2 – H2	10,05	9,23
LP N1 $\rightarrow \sigma^*$ C2 – O	1,18	1,99
LP N1 $\rightarrow \pi^*$ C2 – O	50,26	50,46
LP N2 $\rightarrow \pi^*$ C4 – H6	4,8	---
LP N2 $\rightarrow \sigma^*$ C4 – H4B	5,24	---
LP S $\rightarrow \sigma^*$ N1 – C3	14,68	---
LP S $\rightarrow \sigma^*$ C3 – N2	14,28	15,18

### 2.3.3. N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NIs).

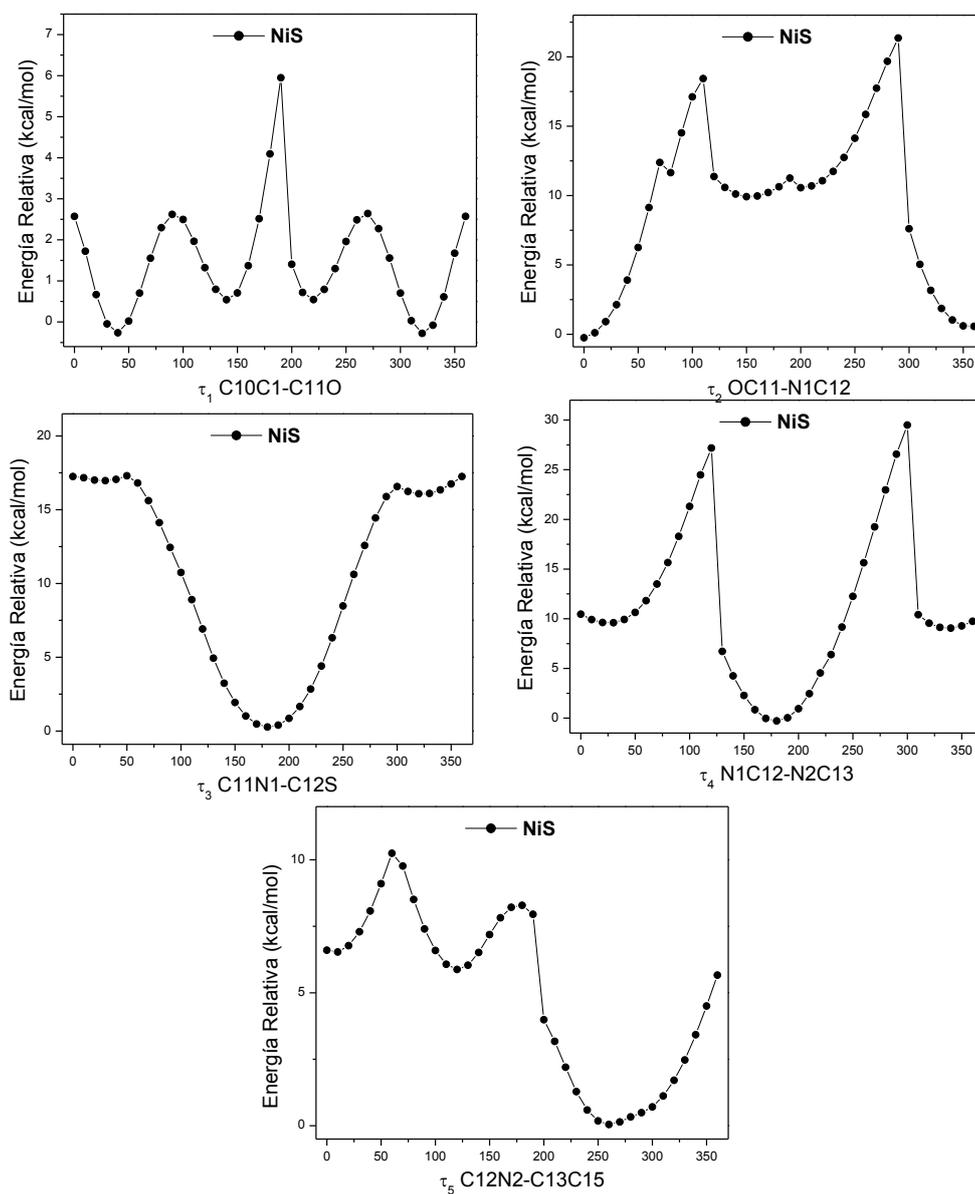
Los ángulos de torsión considerados para hacer el análisis de las curvas de energía potencial se presentan en la Figura 2.3.5. y las curvas resultantes de las torsiones para los enlaces con



libre rotación de **NIs** se muestran en la Figura 2.3.6.

**Figura 2.3.5.** Enlaces seleccionados y designación de los ángulos de torsión para **NIs**.

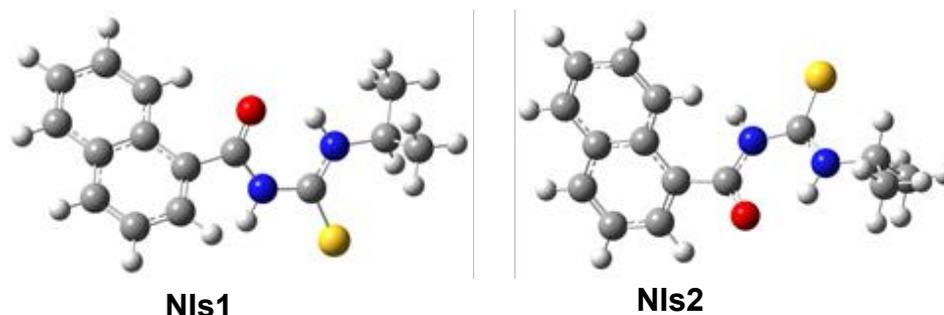
En la curva de energía potencial en torno a  $\tau_1$  se observan 4 mínimos (Figura 2.3.6.) a  $40^\circ$ ,  $140^\circ$ ,  $220^\circ$  y  $320^\circ$ , los mínimos a  $40^\circ/320^\circ$  y  $140^\circ/220^\circ$  son conformeros que difieren únicamente en la disposición del anillo aromático por encima ( $40^\circ$  y  $220^\circ$ ) o por debajo ( $140^\circ$  y  $320^\circ$ ) del plano de la función carbonil tiourea. Dado que las diferencias estructurales son poco significativas, se tomaron en cuenta para el análisis solo los mínimos a  $40^\circ$  y  $140^\circ$ . Para  $\tau_2$  se evidencian dos mínimos a  $0^\circ$  y  $360^\circ$  que son representaciones de la misma estructura, considerando solamente el ángulo de  $0^\circ$ . Se combinaron los mínimos de todos los  $\tau$  generándose de esta forma dos posibles conformeros ( $\Delta E \leq 2$  kcal/mol): **NIs1** y **NIs2**, los que se optimizaron con el nivel de teoría B3LYP3-11++g(d,p) (Figura 2.3.7.).



**Figura 2.3.6.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$ - $\tau_5$  para **NiS**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

La relación de abundancia determinada por la ecuación de Boltzmann resultó de 78% para **NiS1** y 22% para **NiS2**, y **NiS1** es el de menor energía.

Las interacciones intermoleculares formadas por puentes de hidrogeno,  $O \cdots H$ , están favorecidas en ambos conformeros debido a la planaridad de la porción  $-C(O)NHC(S)NH$ . Para el conformero de menor energía, **NiS1**, se observa que esta porción de la molécula presenta una desviación de  $41^\circ$  con respecto al plano de los anillos, mientras que para **NiS2** el ángulo es de  $136^\circ$ .



**Figura 2.3.7.** Confórmeros optimizados (B3LYP/6-311++g(d,p)) generados por combinación de los mínimos de las curvas de energía potencial para **NIs**.

Los cálculos de NBO se realizaron con el nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p) y las principales contribuciones estabilizantes se presentan en la Tabla 2.3.6.

Las contribuciones LPO  $\rightarrow \sigma^*$  C1–C11, LPN2  $\rightarrow \sigma^*$  C11–O y LPS  $\rightarrow \sigma^*$  C11–O presentes en el confórmero **NIs1** ratifica la mayor estabilidad del confórmero. La contribución LPO  $\rightarrow \sigma^*$ N2–H2 en **NIs1** es tres veces mayor que en el confórmero **NIs2**, sugiriendo así una mayor estabilidad en el pseudo anillo formado en esta porción de la molécula.

**Tabla 2.3.6.** Análisis de NBO de las conformaciones **NIs1** y **NIs2**.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	NIs1 kcal/mol	NIs2 kcal/mol
LP O $\rightarrow \sigma^*$ C11 – O	17,23	20,02
LP O $\rightarrow \sigma^*$ C11 – N1	24,97	24,30
LP O $\rightarrow \sigma^*$ N2 – H2	33,23	10,66
LP O $\rightarrow \sigma^*$ C1 – C11	17,19	---
LP N1 $\rightarrow \sigma^*$ C11 – O	6,36	0,77
LP N1 $\rightarrow \pi^*$ C11 – O	47,77	49,13
LP N2 $\rightarrow \sigma^*$ C11 – O	0,92	---
LP N2 $\rightarrow \sigma^*$ C13 – C15	5,67	5,54
LP S $\rightarrow \sigma^*$ C11 – O	68,11	---
LP S $\rightarrow \sigma^*$ N1 – C12	14,05	14,05
LP S $\rightarrow \sigma^*$ C12 – N2	10,98	15,41

## 2.4. Espectroscopia vibracional

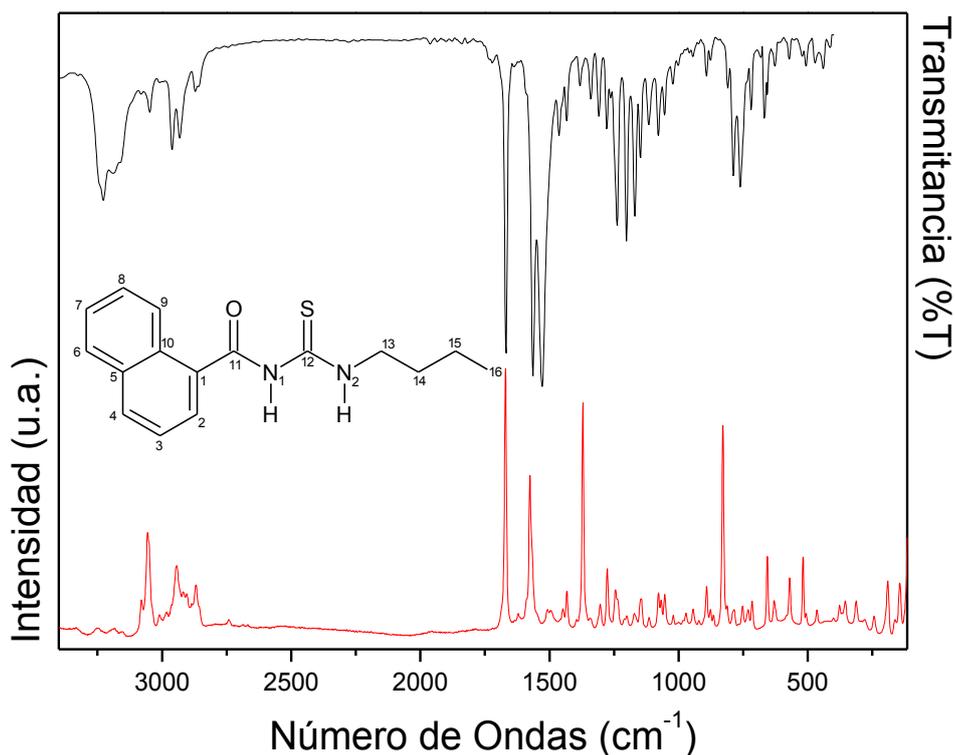
Los espectros IR y Raman de **NBt**, **NEt** y **NIs** se muestran en las Figuras 2.4.1. - 2.4.3., respectivamente. En las Tablas 2.4.1. - 2.4.3. se detallan las principales frecuencias observadas y calculadas para los confórmeros de mínima energía de cada uno de los compuestos. Las tablas completas de las asignaciones de IR y Raman se encuentran en el Anexo 2.

### 2.4.1. N-butilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NBt).

Las bandas de estiramiento N-H se observan en 3327 y 3227  $\text{cm}^{-1}$ . La primera se atribuyó a la vibración de N1-H1 (N unido al átomo de carbono carbonílico) y la segunda al estiramiento N2-H2. El N2-H2A (donor) forma enlaces de hidrógeno intramoleculares con el átomo de oxígeno (aceptor), observándose el desplazamiento de la banda a frecuencias menores y el aumento de su intensidad (calc. 3612 y 3452  $\text{cm}^{-1}$  para **NBta** y 3607 y 3440  $\text{cm}^{-1}$  para **NBtb**).

El estiramiento C=O se asignó a la banda en 1669  $\text{cm}^{-1}$  en IR y 1671  $\text{cm}^{-1}$  en Raman, siendo esta última la banda más intensa del espectro (calc. 1709  $\text{cm}^{-1}$  (**NBta**) y 1714  $\text{cm}^{-1}$  (**NBtb**)). Las absorciones localizadas a 1537 y 1118  $\text{cm}^{-1}$  en IR y a 1576 y 1115  $\text{cm}^{-1}$  en Raman se atribuyeron a los estiramientos C-N (butilo y carbonilo), respectivamente. La diferencia entre las frecuencias observadas para ambos enlaces C-N se debe al carácter parcial doble del enlace C-N con el grupo butilo.

Las bandas en 734 (IR) y 731 (Raman)  $\text{cm}^{-1}$  se asignaron al estiramiento C-S. La localización de esta banda sugiere el carácter simple de este enlace (calc. 744, **NBta** y 746, **NBtb**  $\text{cm}^{-1}$ ).



**Figura 2.4.1.** Espectros IR (superior) y Raman (inferior) experimentales de N-butilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida.

**Tabla 2.4.1.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración más relevantes para **NBta** y **NBtb**.

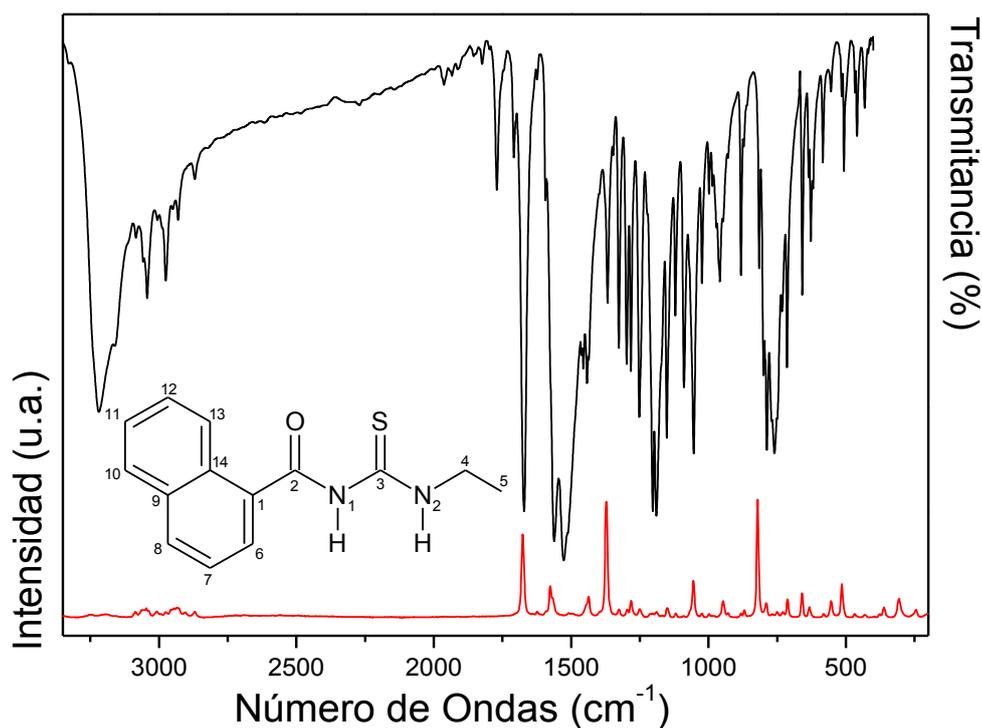
Experimental <sup>a</sup>	B3LYP/6-311++g(d,p) <sup>c</sup>	Asignación <sup>d</sup>
---------------------------	----------------------------------	-------------------------

IR <sup>b</sup>	Raman <sup>b</sup>	NBta	NBtb	
3327 md	---	3612 (36)	3607(38)	$\nu(\text{N1-H1})$
3227 m	3184(1)	3452 (277)	3440(260)	$\nu(\text{N2-H2A})$
1669 m	1671 (100)	1709(194)	1714(263)	$\nu(\text{C=O})$
1537 f	1576 (59)	1594(348)	1597(401)	$\nu(\text{C-N2})_{\text{But}}$
---	1568 <sup>H</sup> (40)	1542(580)	1548(50)	$\delta(\text{N2-H2A}) + \delta(\text{N1-H1})$
1118 md	1115 (5)	1125 (24)	1126(39)	$\nu(\text{C-N1})_{\text{C=O}}$
734 md	731 (8)	744(11)	746(13)	$\nu(\text{C-S})$

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil; H, Hombro. <sup>c</sup> Frecuencias IR calculadas e intensidades entre paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>d</sup>  $\nu$  y  $\delta$  representa estiramientos y deformaciones, respectivamente.

#### 2.4.2. N-etilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NEt).

Los espectros de IR y Raman en fase sólida de **NEt** se presentan en la Figura 2.4.2. y en la Tabla 2.4.2. las frecuencias experimentales y calculadas más representativas junto con la asignación tentativa para el conformero de mínima energía. La tabla con la asignación completa se encuentra en el Anexo 2.



**Figura 2.4.2.** Espectros IR (superior) y Raman (inferior) experimentales de N-etilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida.

La absorción localizada en  $3219 \text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR corresponde al estiramiento N2-H2 y el ensanchamiento observado puede deberse a la interacción intramolecular con el oxígeno carbonílico,  $\text{N2H2}\cdots\text{O=C}$ . Los estiramientos C3-N2 y C3-N1 fueron asignados a las bandas en

1562 y 1152  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro IR (calc. 1581 y 1132  $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente, mientras que en Raman estos modos no fueron detectados.

El estiramiento del grupo carbonilo se asoció con la banda muy intensa en 1671  $\text{cm}^{-1}$  (IR) y con la dispersión a 1676  $\text{cm}^{-1}$  en Raman, (calc. 1709  $\text{cm}^{-1}$ ). La disminución en el número de ondas, en comparación con la absorción típica del C=O, se debe a la resonancia conjugada con el anillo naftilo y a la formación de puentes de hidrogeno con el enlace N2H2.<sup>24,25</sup>

La banda IR de mediana intensidad observada en 733  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 748  $\text{cm}^{-1}$ ) fue asignada al estiramiento C-S.

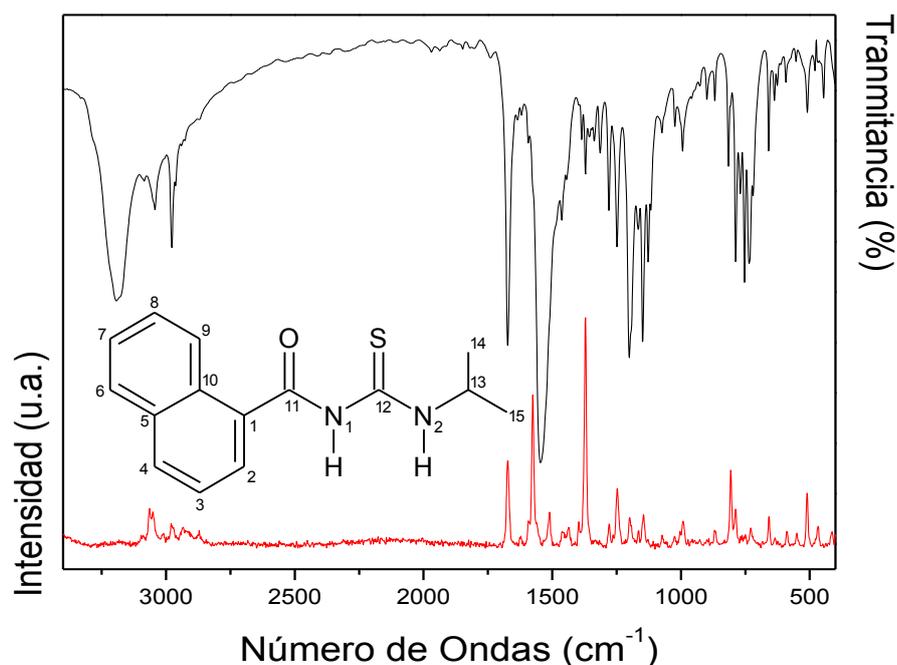
**Tabla 2.4.2.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración más relevantes para **NEt2**.

Experimental <sup>a</sup>		B3LYP/6-311++G(d,p) <sup>c</sup>	Asignación <sup>d</sup>
IR <sup>b</sup>	Raman <sup>b</sup>		
3219(mf)	3248(<1)	3451(244)	$\nu(\text{N2-H})$
3043(m)	3195(<1)	3188(21)	$\nu(\text{C-H})$ aromático
2975(d)	2976(8)	3030(18)	$\nu(\text{C-H})$ alifático
1671(mf)	1676(37)	1709(197)	$\nu(\text{C=O})$
1562(mf)	1576(66)	1581(352)	$\nu(\text{C3-N2})$
---	1532(<1)	1546(184)	$\delta(\text{N1-H}) + \delta(\text{N2-H})$
1527(mf)	---	1541(630)	$\delta(\text{N-H})$
1152(f)	1152(8)	1132(10)	$\nu(\text{C3-N1})$
733(m)	730(7)	748(24)	$\nu(\text{C3-S})$

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> mf, muy fuerte; f, fuerte; m, medio; d, débil. <sup>c</sup> Frecuencias IR calculadas e intensidades entre paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>d</sup>  $\nu$  y  $\delta$  representa estiramientos y deformaciones, respectivamente.

### 2.4.3. N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NIs).

Los espectros de IR y Raman en fase sólida de **NIs** se presentan en la Figura 2.4.3. y las frecuencias experimentales y calculadas más representativas con la respectiva asignación tentativa del confórmero de mínima energía en la Tabla 2.4.3. La tabla con la asignación completa se encuentra en el Anexo 2.



**Figura 2.4.3.** Espectros IR (superior) y Raman (inferior) experimentales de N-isopropilcarbamotioil naftaleno-1-carboxamida.

La banda IR en  $3193\text{ cm}^{-1}$  (calc.  $3439\text{ cm}^{-1}$ ) se atribuyó al estiramiento N2-H2. Los estiramientos C12-N2 y C12-N1 fueron asignados a las absorciones en  $1551$  y  $1127\text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR (calc.  $1581$  y  $1121\text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente, las cuales no fueron observadas en el espectro Raman. La diferencia entre las frecuencias sugiere que la distancia de enlace en C12-N2 es menor que en la C12-N1, debido al mayor carácter doble del enlace C12-N2.

El estiramiento del grupo (C=O) se asoció con la banda muy intensa en  $1673\text{ cm}^{-1}$  (IR) y con la dispersión Raman de intensidad media en  $1673\text{ cm}^{-1}$  (calc.  $1709\text{ cm}^{-1}$ ).

**Tabla 2.4.3.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración más relevantes para **Nls1**.

Experimental <sup>a</sup>		B3LYP/6-311++g(d,p) <sup>c</sup>	Asignación <sup>d</sup>
IR <sup>b</sup>	Raman <sup>b</sup>		
3193(f)	3191(md)	3439(247)	$\nu(\text{N2-H2})$
3043(d)	3064(m)	3188(21)	$\nu(\text{C-H})$ aromático
2978(m)		3099(41)	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)_2$
1673(mf)	1673(mf)	1709(194)	$\nu(\text{C=O})$
1551(mf)	---	1581(382)	$\nu(\text{C12-N2})$
1532(mf)	---	1546(194)	$\nu(\text{CC})$ aromático
		1541(615)	$\delta(\text{N1-H1})$
1127(m)	---	1121(45)	$\nu(\text{C12-N1})$
720(md)	729(md)	743(33)	$\nu(\text{C-S})$

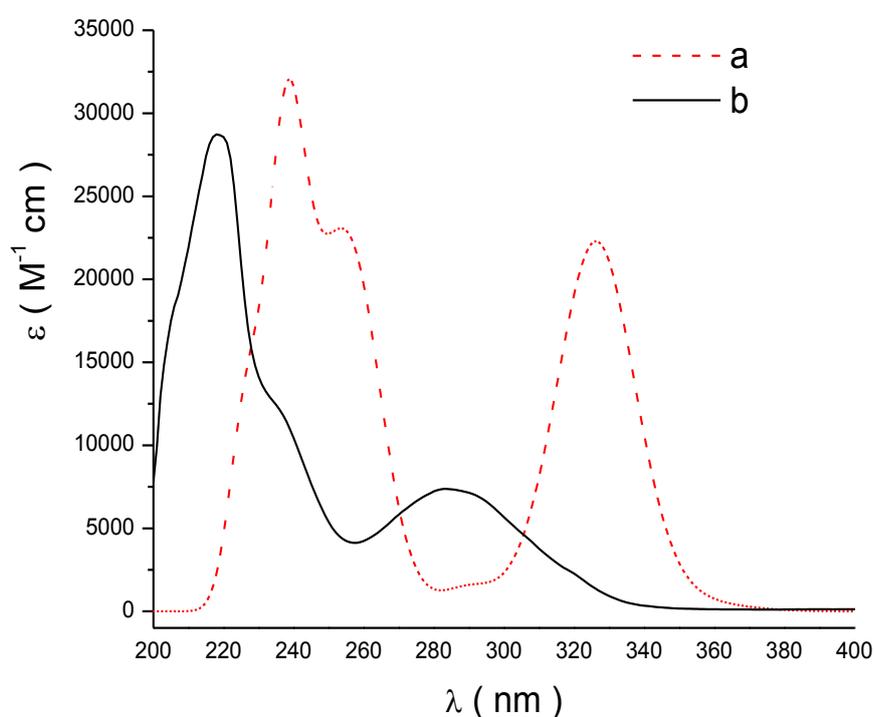
<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> mf, muy fuerte; f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>c</sup> Frecuencias IR calculadas e intensidades entre paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>d</sup>  $\nu$  y  $\delta$  representa estiramientos y deformaciones, respectivamente.

## 2.5. Espectroscopia UV-visible

Los espectros electrónicos experimentales y calculados y los orbitales moleculares de **NBt**, **NEt** y **NIs** se muestran en las Figuras 2.5.1. - 2.5.6., respectivamente. En las Tablas 2.5.1. - 2.5.3. se asignaron las principales absorciones en comparación con los espectros calculados (B3LYP/6-311G(d,p)), considerando implícitamente el efecto del solvente (acetonitrilo en todos los casos). Para la asignación se tomaron en cuenta sólo las contribuciones mayores al 30% y  $f > 0,05$  ( $f$  = fuerza del oscilador).

### 2.5.1. N-butylcarbamotioil naftaleno-1-carboxamida, (NBt).

En la Figura 2.5.1 se presentan los espectros experimental y calculado de **NBt**.



**Figura 2.5.1.** Espectros UV-Vis de **NBt** a) experimental ( $2,96 \times 10^{-4}$  M); b) calculado (B3LYP/6-311G(d,p)).

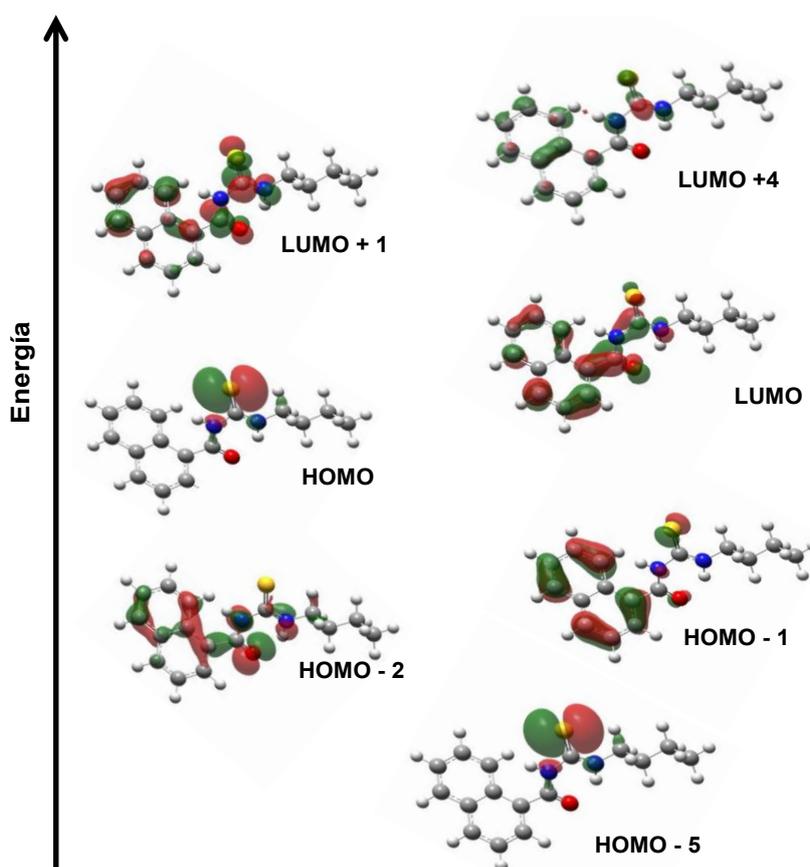
En la Figura 2.5.2. se representan los principales orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **NBt**. El hombro observado a 204 nm se debe a transiciones HOMO→LUMO+4 (calc. 226 nm) originado por excitaciones desde orbitales no ligantes del átomo de azufre a orbitales  $\pi^*$  de los anillos aromáticos y del carbonilo. La banda a 218 nm corresponde a excitaciones HOMO-5 → LUMO, desde los orbitales no enlazantes del átomo de azufre a los orbitales  $\pi^*$  de los anillos aromáticos. La absorción localizada a 236 nm (calc. 259 nm) se atribuye principalmente a excitaciones monoeléctricas HOMO-2 → LUMO+1. La banda se genera básicamente por la contribución de orbitales  $\pi$  del naftilo, no ligantes de los

átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre a orbitales  $\pi^*$  de los anillos aromáticos. La banda centrada a 284 nm está dominada por transiciones de HOMO-1 a LUMO (92%) correspondientes a excitaciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  dentro del esqueleto aromático.

**Tabla 2.5.1.** Espectros electrónicos experimental y calculado de **NBt** en solución de acetonitrilo y asignación tentativa de las transiciones más relevantes.

Experimental <sup>a</sup>	calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignación	%
204 <sup>H</sup>	226	0,0612	HOMO $\rightarrow$ LUMO+4	68
218	238	0,2927	HOMO-5 $\rightarrow$ LUMO	87
236	259	0,1434	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO+1	100
284	327	0,212	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO	92

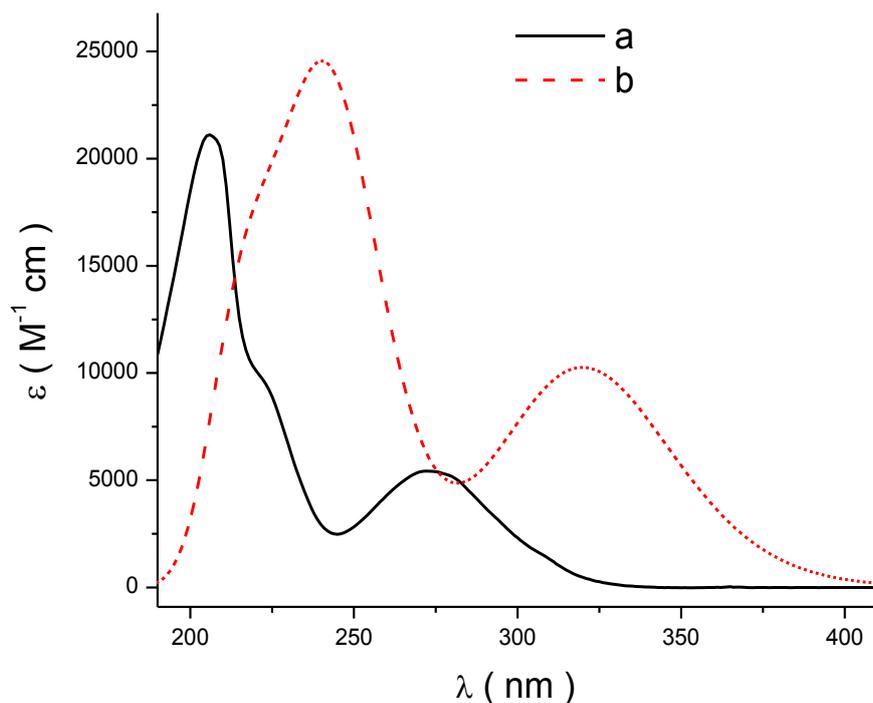
<sup>a</sup> en nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311G(d,p)). <sup>c</sup> Fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas. <sup>H</sup> Hombro.



**Figura 2.5.2.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **NBt**. La escala de energía es cualitativa y no representa la energía real de los orbitales.

### 2.5.2. N-etilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NEt).

En la Figura 2.5.3. se presentan los espectros electrónicos observado y calculado de **NEt** y en la Tabla 2.5.2. se describe la asignación de los mismos. La representación de los orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas se muestra en la Figura 2.5.4.



**Figure 2.5.3.** Espectros UV-Vis de **NEt** a) experimental ( $2,13 \times 10^{-5}$  M); b) calculado (B3LYP/6-311G(d,p)).

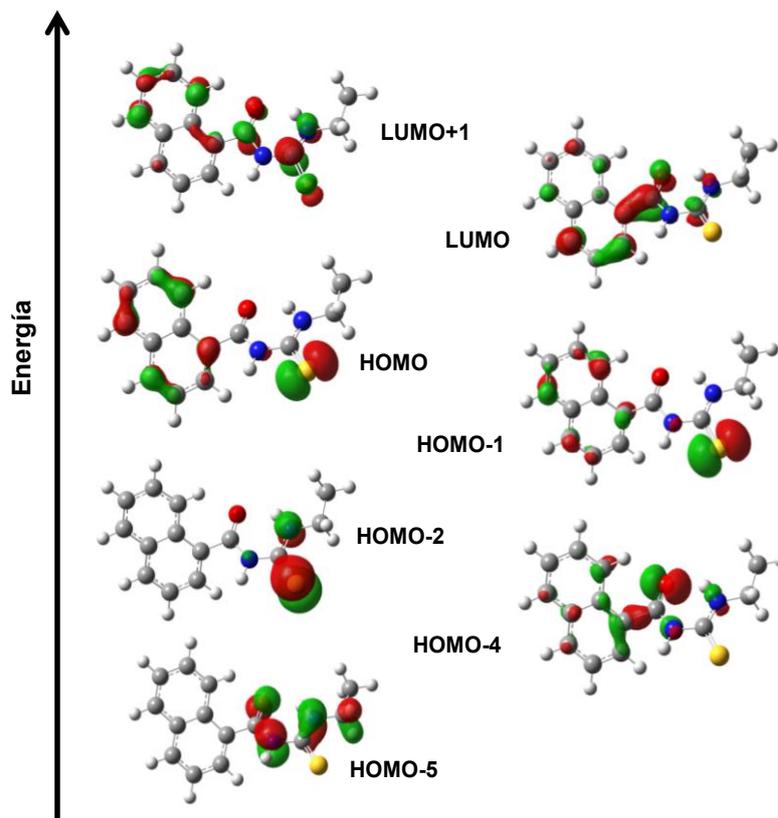
La absorción localizada en 205 nm (calc. 238 nm) se atribuye principalmente a excitaciones HOMO-5  $\rightarrow$  LUMO con una contribución de 88%. La banda en 223 nm (calc. 247 nm) se correlaciona con la transición monoeléctronica HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO+1 y la absorción en 272 nm (calc. 324 nm) está asociada a las transiciones electrónicas HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO y HOMO  $\rightarrow$  LUMO.

HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 presentan la contribución de orbitales no ligantes del átomo de azufre mientras que en HOMO y HOMO-1 aportan también los orbitales  $\pi$  del naftilo. A HOMO-4 y HOMO-5 contribuyen orbitales no ligantes de los átomos de nitrógeno y de oxígeno. LUMO y LUMO+1 muestran el aporte de orbitales  $\pi^*$  del naftilo, mientras que LUMO+1 presenta además orbitales  $\pi^*$  de la porción tiourea.

**Tabla 2.5.2.** Espectros electrónicos experimental y calculado de **NEt** en solución de acetonitrilo y asignación tentativa de las transiciones más relevante.

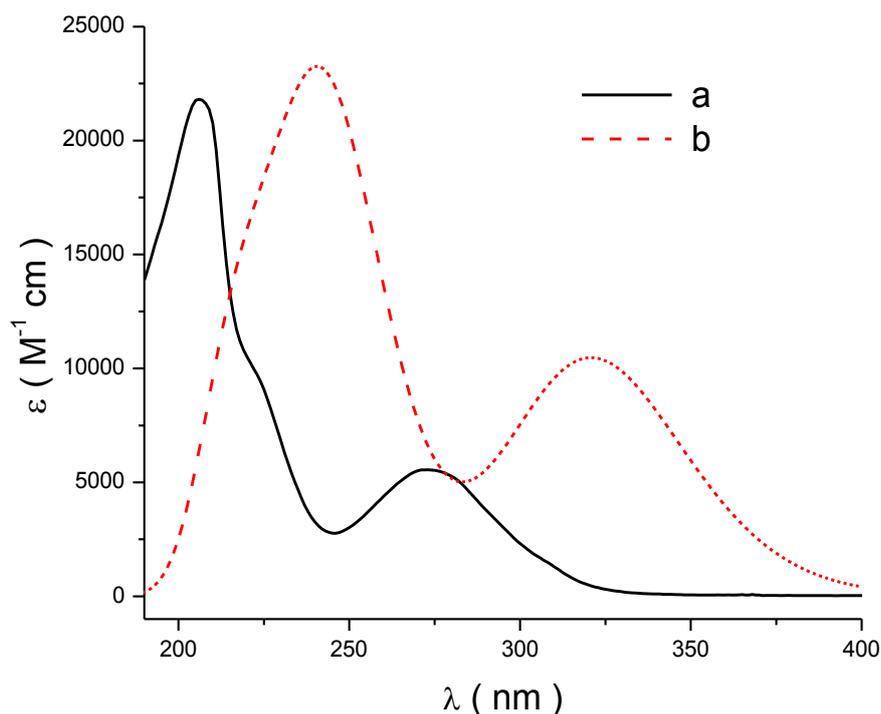
Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignado	%
---	216	0,2842	HOMO-4 $\rightarrow$ LUMO+1	35
205	238	0,2326	HOMO-5 $\rightarrow$ LUMO	88
223	247	0,2259	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO+1	100
272	324	0,2099	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO	55
			HOMO $\rightarrow$ LUMO	45

<sup>a</sup> en nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311G(d,p)). <sup>c</sup> Fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas.



**Figura 2.5.4.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de NEt. La escala de energía es solo cualitativa.

### 2.5.3. N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NIs).



**Figura 2.5.5.** Espectros UV-Vis de **NIs**. a) experimental ( $2,36 \times 10^{-6}$  M) b) calculado (B3LYP/6-311 G(d,p)).

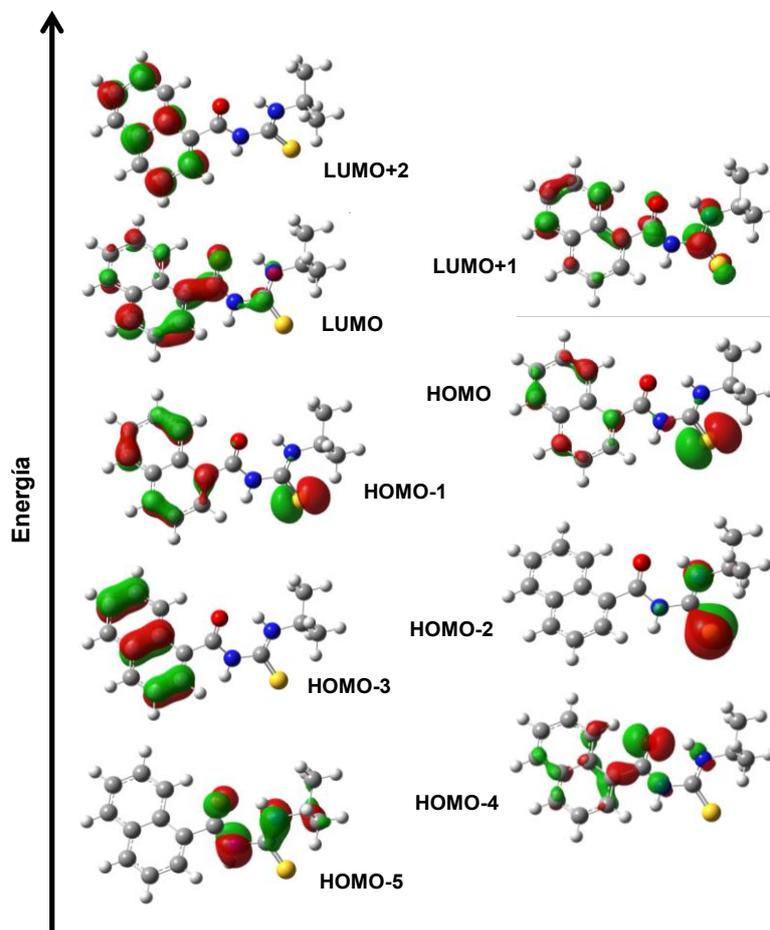
La banda en 206 nm (calc. 238 nm) corresponde principalmente a transiciones HOMO-5  $\rightarrow$  LUMO (92%) desde orbitales no enlazantes del nitrógeno y del oxígeno hacia los orbitales  $\pi^*$  de los anillos aromáticos. La absorción en 223 nm (calc. 246 y 251 nm) se origina esencialmente por excitaciones HOMO-3  $\rightarrow$  LUMO+1 y HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO+1 desde orbitales  $\pi$  del naftilo y no enlazantes de los átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre hacia los orbitales  $\pi^*$  de los anillos aromáticos y de la tiourea. La banda localizada en 273 nm (calc. 306 y 324 nm) se genera fundamentalmente por transiciones HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO y HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO desde orbitales  $\pi$  de los anillos condensados y no enlazantes de la tiourea hacia los orbitales  $\pi^*$  del naftilo.

**Tabla 2.5.3.** Espectros electrónicos experimental y calculado de **NIs** en solución de acetonitrilo y asignación tentativa de las transiciones más relevantes.

Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignado	%
206	217	0,2339	HOMO-4 $\rightarrow$ LUMO+1	45
	238	0,2603	HOMO-5 $\rightarrow$ LUMO	92
			HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO	21
223	246	0,1423	HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO+1	42
			HOMO $\rightarrow$ LUMO+2	29
	251	0,1699	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO+1	100

	306	0,0472	HOMO-2 → LUMO	100
273			HOMO-1 → LUMO	75
	324	0,2122	HOMO → LUMO	25

<sup>a</sup> en nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311G(d,p)). <sup>c</sup> La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas.



**Figura 2.5.6.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **NIs**. La escala de energía es sólo cualitativa.

## 2.6. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Se midieron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **NBt**, **NEt** y **NIs**, los cuales se muestran en las Figura 2.6.1. – 2.6.6. En esta sección se describe la asignación de las señales y se discuten someramente los resultados obtenidos. Para la asignación de las señales correspondiente al anillo aromático se empleó la numeración mostrada en las Figuras 2.6.1. – 2.6.3. La multiplicidad de las señales se denota como: s, d, dd, dt, br d, t, q, octupl y m, para describir a: singlete, doblete, doble doblete, doble triplete, doblete ancho, triplete, quintete, octuplete y multiplete, respectivamente. Todos los compuestos de este capítulo se midieron en solución de deuterocloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ).



$^{13}\text{C}$  RMN (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=179,9$  (C=S); 169,1 (C=O); 133,9 (C1); 133,0 (C2); 131,0 (C10); 129,9 (C4); 128,9 (C5); 128,3 (C6); 127,1 (C7); 126,3 (C3); 124,7 (C9); 124,6 (C8); 45,8 (N-CH<sub>2</sub>); 30,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 20,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 13,9 ppm (CH<sub>3</sub>) ppm.

## 2.6.2. N-etilcarbamiotiil naftaleno-1-carboxamida, (NEt).

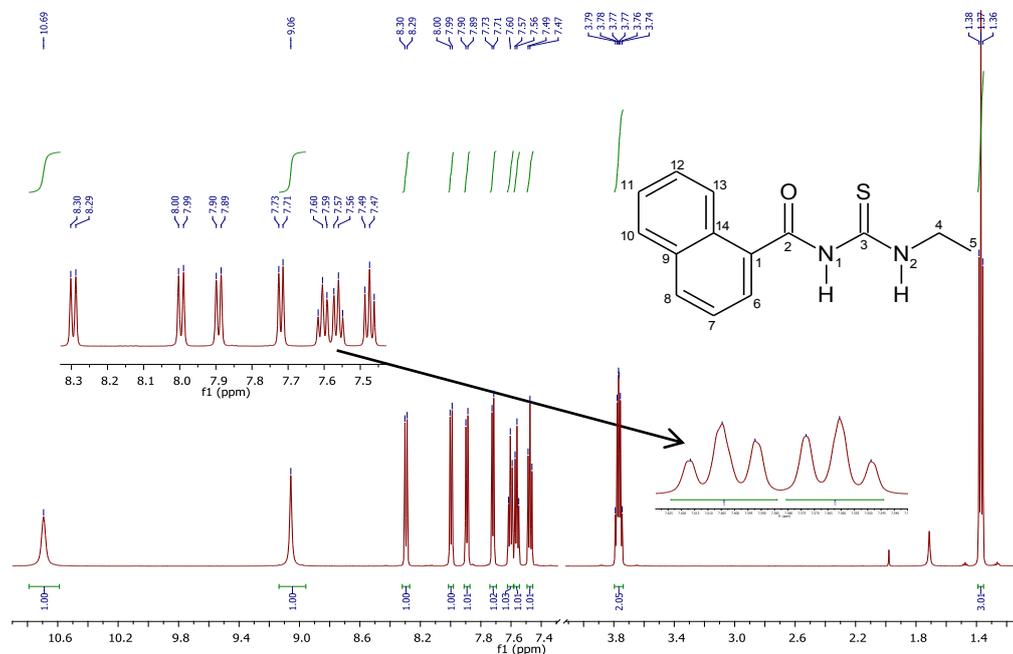
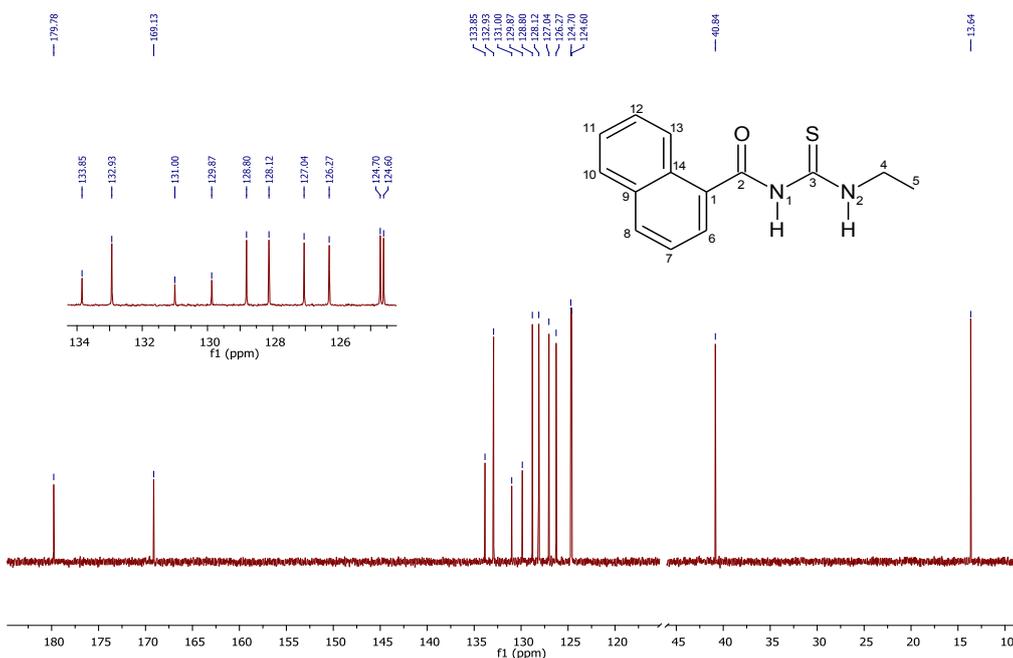


Figura 2.6.3. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de NEt.

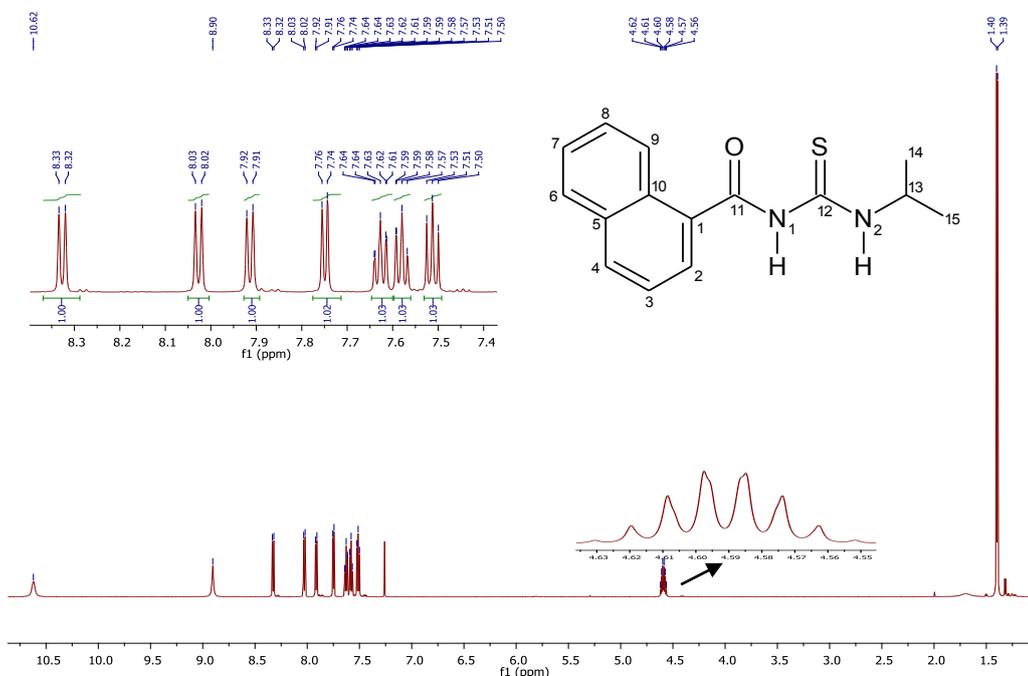
$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 10,69$  (s, 1H, Et-NH); 9,06 (s, 1H, O=C-NH); 8,29 (d, 1H, H13,  $J = 8$  Hz); 8,00 (d, 1H, H6,  $J = 8$  Hz); 7,89 (d, 1H, H8,  $J = 8$  Hz); 7,72 (d, 1H, H10,  $J = 7$  Hz); 7,60 (t, 1H, H12,  $J = 7$  Hz); 7,56 (t, 1H, H11,  $J = 7$  Hz); 7,47 (t, 1H, H7,  $J = 8$  Hz); 3,83 – 3,73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,37 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz) ppm.



**Figura 2.6.4.** Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **NEt**.

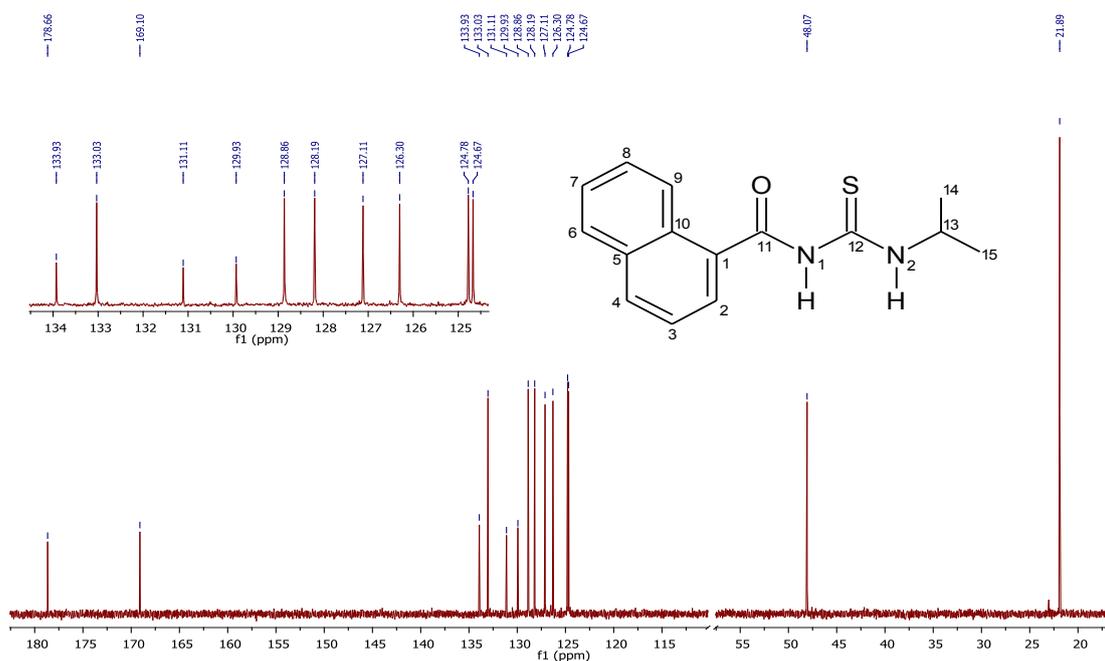
$^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =179,8 (C=S); 169,1 (C=O); 133,9 (C1); 132,9 (C6), 131,0 (C14); 129,9 (C9); 128,8 (C8); 128,1 (C10); 127,0 (C11); 126,3 (C7); 124,7 (C13); 124,6 (C12); 40,8 ( $\text{CH}_2$ ); 13,6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

### 2.6.3. N-isopropilcarbamotioil naftaleno-1-carboxamida, (NIs).



**Figura 2.6.5.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de NIs.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10,62 (s, 1H,  $^i\text{Pr-NH}$ ); 8,90 (s, 1H,  $\text{O=C-NH}$ ); 8,33 (d, 1H, H9,  $J$  = 8 Hz); 8,03 (d, 1H, H2,  $J$  = 8 Hz); 7,91 (d, 1H, H4,  $J$  = 8 Hz); 7,75 (d, 1H, H6,  $J$  = 7 Hz); 7,63 (dd, 1H, H8,  $J$  = 7 Hz); 7,58 (dd, 1H, H7,  $J$  = 7 Hz); 7,51 (t, 1H, H3,  $J$  = 8 Hz); 4,59 (octupl, 1H, CH,  $J$  = 6,6 Hz); 1,40 (d, 6H,  $\text{CH}_3$   $J$  = 6,6 Hz) ppm.



**Figura 2.6.6.** Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **NIs**.

$^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =178,7 (C=S); 169,1 (C=O); 133,9 (C1); 133,0 (C2); 131,1 (C10); 129,9 (C5); 128,9 (C4); 128,2 (C6); 127,1 (C7); 126,3 (C3); 124,8 (C9); 124,7 (C8); 48,1 (CH); 21,9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

Los desplazamientos químicos evidenciados por los compuestos expuestos en este Capítulo concuerdan con los reportados para estructuras similares <sup>25,26</sup> de igual forma la región aromática se encontró en la región esperada, 8,33–7,47 ppm para  $^1\text{H}$ .<sup>27</sup> Los desplazamientos químicos de la función carbonilo y tiocarbonilo y de los hidrógenos ácidos unidos a nitrógeno se presentan en la Tabla 2.6.1.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **NBt** fue medido en un equipo de 300 MHz, las señales de H7 y H8, se describen como multipletes porque el solapamiento impidió encontrar los valores de las constantes de acoplamiento. En un estudio hecho a moléculas que presentan un naftilo en sus estructuras,<sup>27</sup> estos hidrógenos son reportados con multiplicidad ddd (constantes de acoplamiento 8Hz, 7 Hz y 1 Hz), y con desplazamientos químicos muy similares. Estos mismos núcleos muestran señales resueltas en los espectros de **NEt** y **NIs** medidos en un equipo de 600 MHz.

**Tabla 2.6.1.** Desplazamientos químicos de la función carbonil tioureas **NBt**, **NEt** y **NIs**.

Compuesto	$\delta$ (ppm)			
	C=S	C=O	N1H1	N2H2
<b>NBt</b>	179,9	169,1	8,99	10,74
<b>NEt</b>	179,8	169,1	9,06	10,69
<b>NIs</b>	178,7	169,1	8,90	10,62
<b>Bibliog</b> <sup>25,28,29</sup>	178,8	170,1	8,29	9,19

Los sustituyentes alquilo presentan señales con desplazamientos químicos por debajo de 3,8 y 48,1 ppm para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , respectivamente.

En el grupo isopropilo (**NIs**) se observa para el metino ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), un desdoblamiento correspondiente a un octuplete en el espectro  $^1\text{H}$  RMN con una constante de 6,6 Hz. Dicha observación es solo posible si se presume que el acoplamiento con el hidrogeno de N-H vecino tiene un valor de  $J$  similar a los 6,6 Hz, y por lo tanto el hidrogeno de metino muestra un desdoblamiento que es el resultado de un acoplamiento a 7 núcleos cuasi equivalentes (6 hidrógenos de metilo y un hidrógeno de N-H). Cuando se observa el desplazamiento químico de N-H el ensanchamiento de esta señal,<sup>30</sup> impide observar el acoplamiento vecinal. En base a esta última observación, la asignación mostrada más arriba se la describió como octuplete (octupl). Un estudio experimental que podría corroborar la suposición realizada antes, consiste en el intercambio isotópico de hidrógeno por deuterio (H/D). En este estudio, la muestra

disuelta en deuteriocloroformo se mezcla con agua deuterada de manera de forzar el intercambio de los hidrógenos ácidos por deuterio. Como consecuencia de este intercambio, la medición de un nuevo espectro debería mostrar que las señales originales de N-H desaparecen mientras que el octuplete debería reducirse a un septuplete. Estos experimentos no fueron realizados en este trabajo, principalmente por cuestiones presupuestarias.

## 2.7. Difracción de rayos X

Por recristalizaciones cuidadosas de muestras purificadas de **NBt**, **NEt** y **NIs** se obtuvieron monocristales con calidad suficiente para la elucidación de la estructura por difracción de rayos X. La Tabla 2.7.1. detalla resultados del refinamiento estructural. En la Tabla 2.7.2. describe los principales parámetros estructurales experimentales y calculados. La tabla completa de los parámetros estructurales se encuentra en el Anexo 2.

**Tabla 2.7.1.** Resultados del refinamiento estructural y datos de los cristales de **NBt**, **NEt** y **NIs**.

Identificación	<b>NBt</b>	<b>NEt</b>	<b>NIs</b>
Formula empírica	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS
Peso molecular	286,38	258,33	272,36
Temperatura/K	293(2)	293(2)	293(2)
Sistema cristalino	Triclinico	Triclinico	Monoclinico
Grupo espacial	P-1	P-1	P2 <sub>1</sub> /n
a/Å	6,4045(6)	5,6791(4)	5,9388(2)
b/Å	10,8469(5)	10,8708(6)	21,2022(7)
c/Å	11,8669(9)	11,0126(7)	11,6303(4)
α/°	104,895(5)	97,675(5)	90
β/°	99,550(7)	91,277(6)	101,112(3)
γ/°	92,139(5)	96,251(5)	90
Volumen/Å <sup>3</sup>	782,87(10)	669,31(7)	1436,98(9)
Z	2	2	4
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1,215	1,282	1,259
Coefficiente de absorción mm <sup>-1</sup>	1,806	0,231	0,219
F(000)	304,0	272,0	576,0
Radiación	CuKα (λ = 1,54184)	MoKα (λ = 0,71073)	MoKα (λ = 0,71073)
2θ rango para colección de datos/°	7,84 a 144,68	7,224 a 57,38	6,782 a 58,17
Rango de los índices	-7 ≤ h ≤ 7, -8 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 14	-7 ≤ h ≤ 4, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 14	-7 ≤ h ≤ 7, -18 ≤ k ≤ 26, -14 ≤ l ≤ 12
Reflexiones colectadas	5274	5196	6868
Reflexiones independientes	3031 [R <sub>int</sub> = 0,0254, R <sub>sigma</sub> = 0,0370]	2891 [R <sub>int</sub> = 0,0219, R <sub>sigma</sub> = 0,0349]	3110 [R <sub>int</sub> = 0,0331, R <sub>sigma</sub> = 0,0509]
Datos/restricciones/parámetros	3031/0/182	2891/0/164	3110/0/236
Bondad de ajustes F <sup>2</sup>	1,041	1,015	1,014
Índices R Final <sup>a</sup> [I] >= 2σ	R <sub>1</sub> = 0,0566,	R <sub>1</sub> = 0,0453,	R <sub>1</sub> = 0,0429,

(I)	wR <sub>2</sub> = 0,1665	wR <sub>2</sub> = 0,1146	wR <sub>2</sub> = 0,0855
Índices R final [todos los datos]	R <sub>1</sub> = 0,0670, wR <sub>2</sub> = 0,1837	R <sub>1</sub> = 0,0635, wR <sub>2</sub> = 0,1294	R <sub>1</sub> = 0,0758, wR <sub>2</sub> = 0,1009
Mayor diferencia de pico/valle (e Å <sup>-3</sup> )	0,52/-0,30	0,29/-0,17	0,18/-0,20

$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \left[ \frac{\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2}{\sum w(|F_o|^2)^2} \right]^{1/2}$$

**Tabla 2.7.2.** Distancias de enlace (Å), ángulos de enlaces y ángulos de torsión (°), experimentales y calculados (B3LYP/6-311++g(p)) de **NBt**, **NEt** y **Nls**.

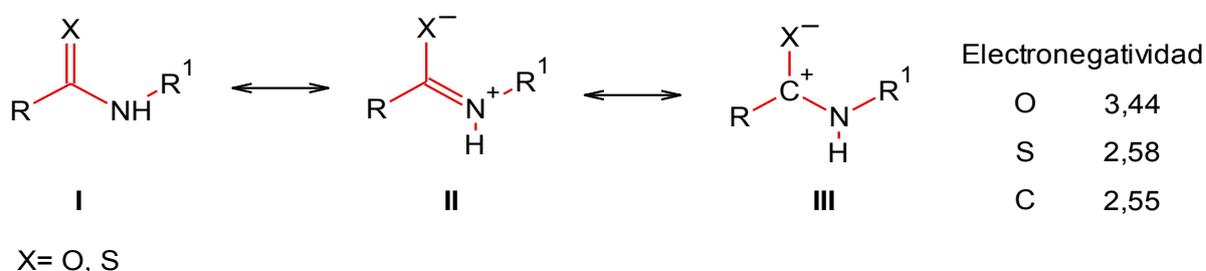
Parámetros	NBt		Nls		Parámetros	NEt	
	Exp	Calc	Exp	Calc		Exp	Calc
r(C1-C11)	1,497(3)	1,500	1,486(2)	1,499	r(C1-C2)	1,493(3)	1,499
r(C11-N1)	1,371(3)	1,383	1,373(2)	1,383	r(C2-N1)	1,374(2)	1,383
r(C11-O1)	1,220(3)	1,227	1,223(2)	1,227	r(C2-O)	1,217(2)	1,227
r(C12-N1)	1,392(3)	1,408	1,393(2)	1,409	r(C3-N1)	1,390(2)	1,408
r(C12-N2)	1,318(3)	1,336	1,320(2)	1,336	r(C3-N2)	1,316(2)	1,336
r(C12-S1)	1,675(2)	1,677	1,6678(1)	1,678	r(C3-S)	1,6757(1)	1,675
r(C13-N2)	1,461(3)	1,460	1,464(2)	1,469	r(C4-N2)	1,463(2)	1,461
∠(C2-C1-C11)	118,7(2)	118,8	118,98(1)	118,89	∠(C6-C1-C2)	119,67(1)	118,90
∠(N1-C11-C1)	114,40(1)	114,3	115,22(1)	114,27	∠(N1-C2-C1)	115,29(1)	114,34
∠(O1-C11-C1)	122,40(1)	123,1	122,52(1)	123,11	∠(O-C2-C1)	122,10(1)	123,13
∠(O1-C11-N1)	123,16(1)	122,6	122,25(1)	122,61	∠(O-C2-N1)	122,59(1)	122,53
∠(N1-C12-S1)	118,10(1)	117,8	124,70(1)	126,68	∠(N1-C3-S)	118,53(1)	118,26
∠(N2-C12-N1)	117,07(1)	115,7	116,29(1)	115,75	∠(N2-C3-N1)	116,76(1)	116,00
Φ(C1-C11-N1-C12)	-174,8(2)	-175,0	176,03	-174,3	Φ(C1-C2-N1-C3)	-178,02(1)	175,3
Φ(C2-C1-C11-N1)	49,6(3)	43,2	-47,26	42,9	Φ(C5-C4-N2-C3)	100,2(3)	179,7
Φ(C10-C1-C11-O1)	47,1(3)	41,3	-43,35	41,1	Φ(C14-C1-C2-N1)	-133,24(1)	139,7
Φ(N1-C12-N2-C13)	178,2(2)	179,9	178,92	178,5	Φ(C14-C1-C2-O)	48,2(3)	-41,0
Φ(O1-C11-N1-C12)	3,2(4)	4,4	-2,45	5,0	Φ(N2-C3-N1-C2)	9,6(3)	0,9

Los valores calculados corresponde al confórmero de mínima energía que se estableció para cada compuesto: **NBt2**, **NEt2** y **Nls1**. La numeración a tener en cuenta para esta tabla es la descrita en la Figura 2.7.1. para **NBt** y **Nls** y la Figura 2.7.5. para **NEt** de manera de facilitar la comparación de los resultados obtenidos.

La longitud del enlace C11/2–O1, varía entre 1,217 y 1,223 Å y es típica de un doble enlace carbonilo (C=O) mientras que las distancias para C12/3–S1 van de 1,668 a 1,676 Å. El alargamiento de esta última distancia interatómica revela que la interacción π, que es determinante en la función carbonilo, es poco relevante en el tiocarbonilo como consecuencia de un solapamiento ineficaz entre los orbitales p de átomos de carbono y azufre de tamaño muy diferente.<sup>31–33</sup>

Es interesante observar que de los tres enlaces C–N presentes en cada compuesto, la longitud más corta pertenece al enlace tioamida que une el tiocarbonilo con el resto alquilo, -C(S)-NHR,

seguido por el enlace de amida -C(O)-NH y finalizando con el segundo enlace tioamida que conecta el tiocarbonilo con el átomo de nitrógeno puente amida/tioamida, N-C(S). Los valores encontrados son: C12/3–N2; 1,318(3), 1,316(2), 1,320(2) Å, C11/2–N1; 1,371(3), 1,374(2), 1,373(2) Å y C12–N1; 1,392(3), 1,390(2), 1,393(2) Å, para **NBt**, **NEt** y **Nls**, respectivamente. Las diferencias significativas entre ellos sugieren un mayor carácter de doble enlace para la unión C12/3–N2 producto de una fuerte deslocalización electrónica desde el par libre del átomo de nitrógeno (N2) hacia el átomo de carbono (C12/3). Esta deslocalización resulta en un aumento de la densidad de electrones en los átomos de carbono y azufre de la función tioamida (forma II en el Esquema 2.7.1).<sup>34</sup> La formación de un pseudo doble enlace entre el C12/3 y N2, en los 3 compuestos está favorecida por la ineficiencia de solapamiento  $\pi$  entre C12/3 y S (forma I). Es probable que dicha ineficiencia sea la responsable de incrementar el peso de la forma II dentro de los contribuyentes de resonancia, haciendo que el carácter parcial de doble enlace C-N de la porción tioamida sea aún superior al observado en el enlace C-N de amida.

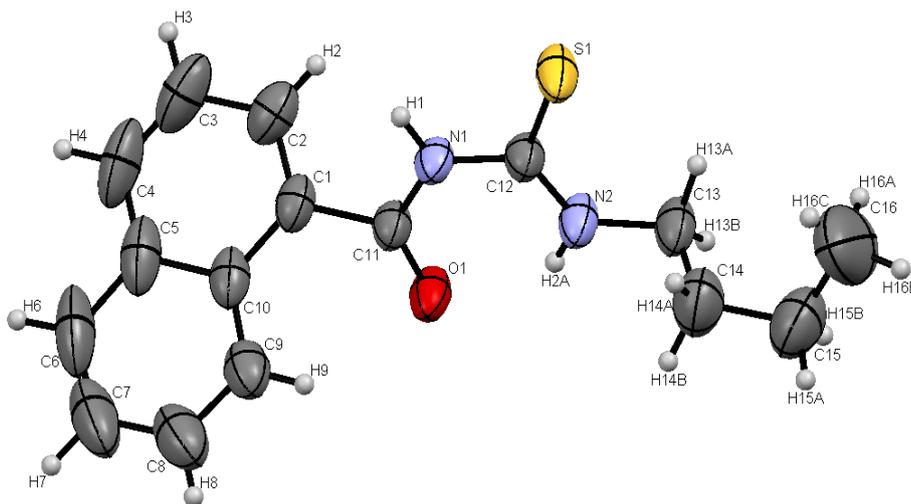


**Esquema 2.7.1.** Estructuras de resonancia de amidas y tioamidias.

A continuación se detallan cada una de las estructuras cristalinas de los compuestos expuestos en este capítulo.

### 2.7.1. N-butilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NBt).

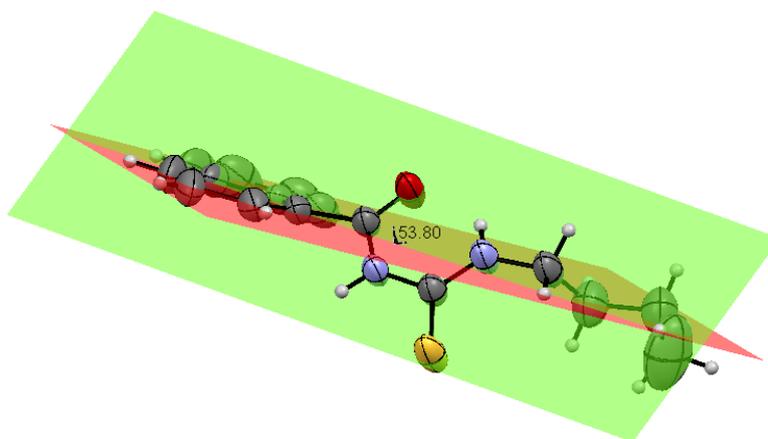
En el siguiente segmento se discutirán los resultados estructurales obtenidos por la resolución de las estructuras cristalinas. La Figura 2.7.1. muestra el diagrama ORTEP obtenido por difracción de rayos X para el compuesto **NBt**.



**Figura 2.7.1.** Diagrama ORTEP de **NBt**, con la respectiva numeración atómica y con elipsoides de desplazamiento en el nivel del 30% de probabilidad.

La conformación observada en la estructura cristalina presenta un ángulo de torsión entre el anillo de naftilo y el plano de carbonilo (C2C1-C11O) de  $47,15^\circ$ . Una comparación con los conformeros calculados muestra que la estructura cristalina tiene mayor concordancia con **NBt4**, un conformero  $0,80$  kcal/mol más energético que el más estable calculado, Sección 2.3.1. Esto sugiere que las interacciones intermoleculares en el cristal resultan relevantes en la estabilización de la estructura cristalina.

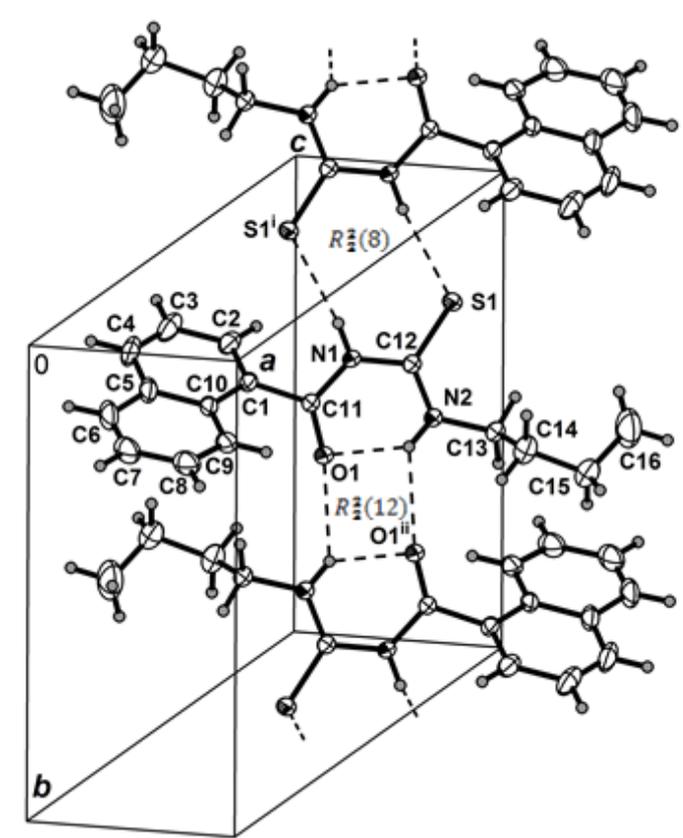
La planaridad observada del grupo carbonil tiourea C(O)NHC(S)NH está favorecida por la interacción de puente de hidrogeno  $\text{NH}\cdots\text{O}$  con  $d(\text{N}\cdots\text{O})$ ,  $d(\text{H}\cdots\text{O})$  y  $\angle(\text{NH}\cdots\text{O})$  de  $2,672(2)$  Å,  $1,991$  Å y  $135,4^\circ$ . La intersección entre el plano mencionado y el del anillo de naftilo es de  $53,81(8)^\circ$  tal como se ilustra en la Figura 2.7.2.



**Figura 2.7.2.** Planos del naftilo (en rojo) y carbonil tiourea (en verde) de **NBt**.

Como se muestra en la Figura 2.7.3., las moléculas están dispuestas en la red cristalina como dímeros simétricos  $R_2^2(12)$ , dispuestos de manera antiparalela unidos a través de enlaces  $\text{NH}\cdots\text{O}$  intermoleculares [ $d(\text{N}\cdots\text{O})=3,113(2)$  Å,  $\angle(\text{NH}\cdots\text{O})=134,8^\circ$ ]. Los dímeros están

además, conectados entre sí por interacciones intermoleculares de puente de hidrogeno  $\text{NH}\cdots\text{S}$  en donde el átomo de azufre actúa como aceptor [ $d(\text{N}\cdots\text{S})=3,391(2)$  Å,  $\angle(\text{NH}\cdots\text{S})=158,2^\circ$ ] dando lugar a cintas poliméricas,  $R_2^2(8)$  que se extienden a lo largo del eje  $b$  del cristal. Tabla 2.7.3.



**Figura 2.7.3.** Empaquetamiento cristalino de **NBt** mostrando las interacciones intra e intermoleculares en el cristal.

Las longitudes de enlace de los grupos carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) y tiocarbonilo ( $\text{C}-\text{S}$ ) son  $1,220(3)$  Å y  $1,675(2)$  Å, respectivamente. Estos valores concuerdan con la diferencia estructural encontrada entre los grupos carbonilo y tiocarbonilo, una longitud de enlace  $\text{C}-\text{S}$  ( $\sim 1,6$  Å) considerablemente más larga que  $\text{C}=\text{O}$  ( $\sim 1,25$  Å).<sup>33</sup>

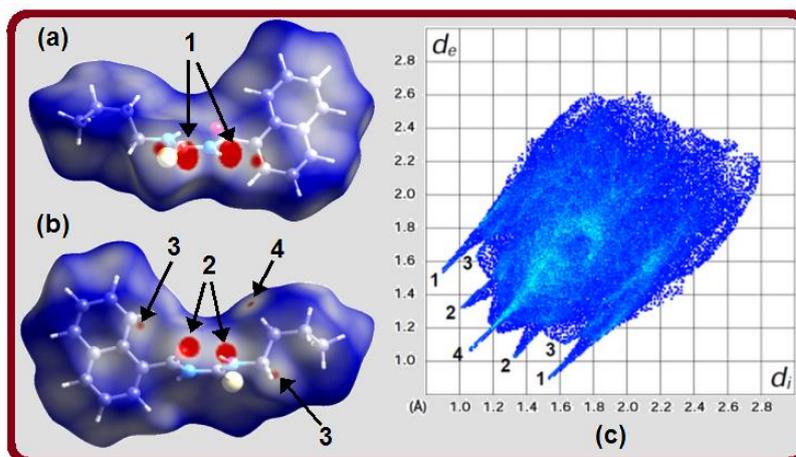
**Tabla 2.7.3.** Distancias y ángulos (Å, °) de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares relevantes en **NBt**.

D-H $\cdots$ A	d(D-H)	d(H $\cdots$ A)	d(D $\cdots$ A)	$\angle(\text{DHA})$
N(1)-H(1) $\cdots$ S(1)#1	0,86	2,58	3,391(2)	158,2
N(2)-H(2A) $\cdots$ O(1)	0,86	1,99	2,672(2)	135,4
N(2)-H(2A) $\cdots$ O(1)#2	0,86	2,45	3,113(2)	134,8

Códigos de simetría: (#1)  $-x+2, -y, -z+1$ ; (#2)  $-x+2, -y+1, -z+1$

Para una mejor comprensión del empaquetamiento cristalino de los compuestos estudiados, se ha realizado una descripción completa de las principales interacciones intermoleculares

utilizando el análisis de superficie de Hirshfeld, descrita en el capítulo de Materiales y Métodos (Métodos Computacionales, sección k.). Las Figuras 2.7.4.a y 2.7.4.b muestran superficies evaluadas sobre la propiedad  $d_{\text{norm}}$ .

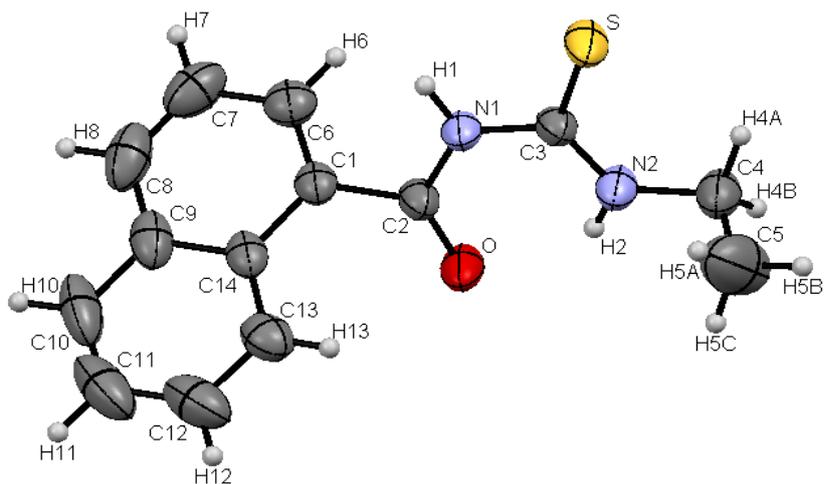


**Figura 2.7.4.** Vistas de las superficies de Hirshfeld de **NBt** mapeado con  $d_{\text{norm}}$  en dos orientaciones: (a) vista frontal, (b) vista posterior (girada  $180^\circ$  alrededor del eje vertical de la superficie). El diagrama bidimensional completo de huella dactilar se muestra en (c). Los contactos cercanos están etiquetados como: (1)  $\text{S}\cdots\text{H}$ , (2)  $\text{O}\cdots\text{H}$ , (3)  $\text{C}\cdots\text{H}$  y (4)  $\text{H}\cdots\text{H}$ . **NBt**.

Los principales contactos, marcados como **1** de color rojo en la Figura 2.7.4. (a) y (b), son dominantes en el mapa de  $d_{\text{norm}}$  y representan los contactos  $\text{H}\cdots\text{S}/\text{S}\cdots\text{H}$  atribuidos a los enlaces de hidrógeno  $\text{N1-H1}\cdots\text{S1}$  de acuerdo con el diagrama Ortep de empaquetamiento, Figura 2.7.3. Un par de puntos grandes y rojos etiquetados como **2** muestran los contactos  $\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{H}$  asociados a enlaces de hidrógeno  $\text{N2-H2A}\cdots\text{O1}$ , mientras que dos pequeñas regiones rojas, marcadas como **3** en la superficie (Figura 2.7.4.a), corresponden a contactos  $\text{H}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{H}$  asociados a enlaces de hidrógeno  $\text{C13-H13B}\cdots\text{C9}$  débiles. Vale la pena indicar que los contactos  $\text{H}\cdots\text{H}$  (marcados con **4**) representan la interacción más débil. Aunque los contactos  $\text{H}\cdots\text{H}$  también están presentes en las estructuras restantes, no son visibles debido a que las distancias son mayores que la suma de los radios van der Waals.

## 2.7.2. N-etilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (NEt).

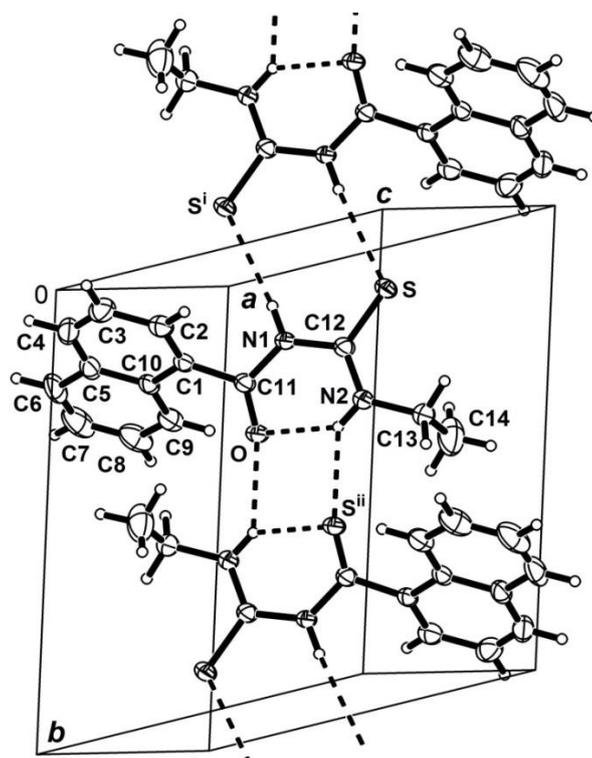
La Figura 2.7.5. muestra el empaquetamiento molecular del compuesto **NEt** y en la Tabla 2.7.2. se presentan los parámetros más relevantes. Como se esperaba para el grupo naftilo, las distancias de enlace C-C están en el rango de 1,342(5) a 1,430(3) Å, que corresponde a estructuras de enlace resonante. Los grupos carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) y tiocarbonilo ( $\text{C}-\text{S}$ ) presentaron longitudes de enlace 1,217(2) y 1,675(2) Å respectivamente.



**Figura 2.7.5.** Diagrama ORTEP de **NEt**, con la respectiva numeración atómica y con elipsoides de desplazamiento en el nivel del 30% de probabilidad.

Un enlace intramolecular relativamente fuerte  $\text{NH}\cdots\text{O}$  [ $d(\text{N}\cdots\text{O}) = 2,656(2) \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{NH}\cdots\text{O}) = 134,1^\circ$ ] favorece la planaridad de la porción carboniltiourea,  $\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})$ . El plano de la carbonil tiourea tiene un ángulo de intersección de  $56,90(6)^\circ$  con el plano naftilo.

Como se muestra en el empaquetamiento cristalino de la Figura 2.7.6. y Tabla 2.7.4., las moléculas vecinas están dispuestas como dímeros centro simétricos, mantenidos por enlaces intermoleculares  $\text{NH}\cdots\text{S}$  [ $d(\text{N}\cdots\text{S}) = 3,460(2) \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{NH}\cdots\text{S}) = 165,9^\circ$ ]. Los dímeros vecinos, a su vez, están vinculados entre sí a través de enlaces  $\text{NH}\cdots\text{O}$  intermoleculares relativamente débiles [ $d(\text{N}\cdots\text{O}) = 3,048(2) \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{NH}\cdots\text{O}) = 138,9^\circ$ ] dando lugar a una cadena, en forma de cinta, que se extiende a lo largo del eje b del cristal (Figura. 2.7.6.). Este empaquetamiento es similar al reportado para **NBt** y cristaliza en el mismo grupo espacial triclinico P-1, con constantes de celda unitaria equivalentes<sup>35</sup> (Tabla 2.7.1.).



**Figura 2.7.6.** Empaquetamiento cristalino de **NEt** mostrando las interacciones intra e intermoleculares.

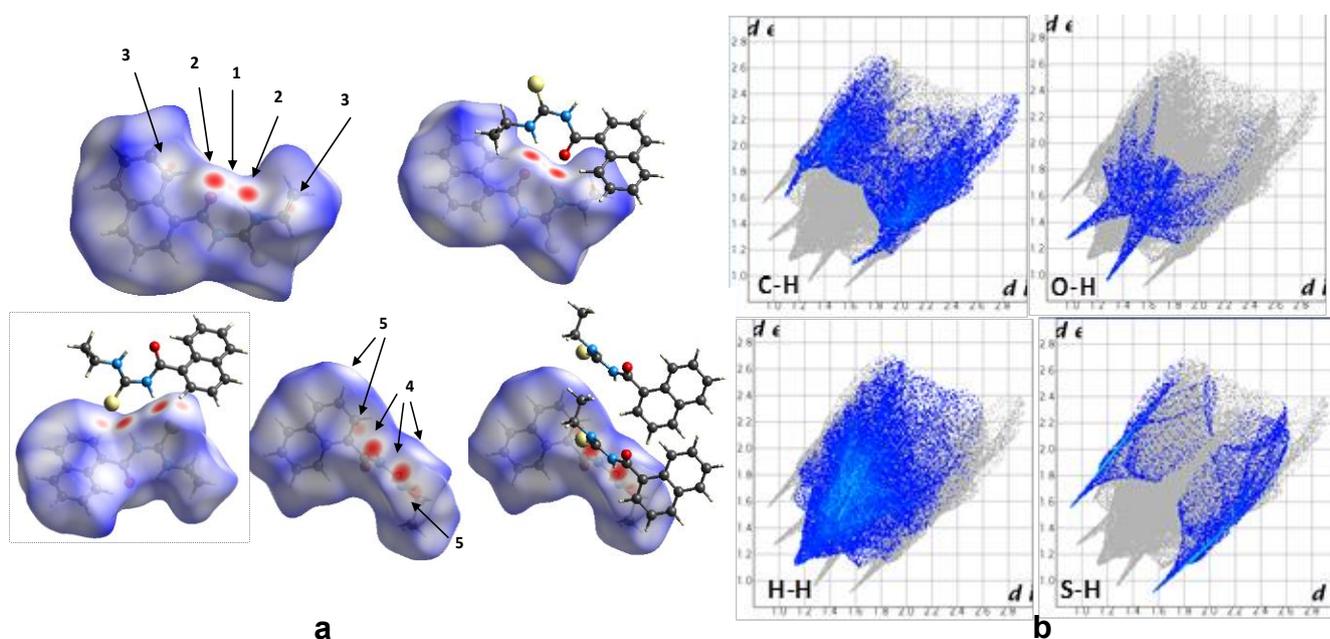
**Tabla 2.7.4.** Distancias y ángulos (Å, °) de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares relevantes en **NEt**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)
N(1)-H(1) ···S(1)#2	0,86	2,62	3,460	165,9
N(2)-H(2) ···O(1)	0,86	1,98	2,656	134,1
N(2)-H(2) ···O(1)#1	0,86	2,35	3,048	138,9

Códigos de simetría: (#1)  $-x+1, -y+1, -z+1$ ; (#2)  $-x+1, -y, -z+1$

La Figura 2.7.7. ilustra a) las interacciones intermoleculares y b) el gráfico de descomposición 2D (*fingerprint*) de **NEt** en la red cristalina. Los puntos más intensos son interacciones H...O/O...H, marcadas como **2** en la superficie de Hirshfeld y, al girar la molécula 180°, se observan interacciones S...H/H...S marcadas como **4** en la Figura 2.7.7. a.

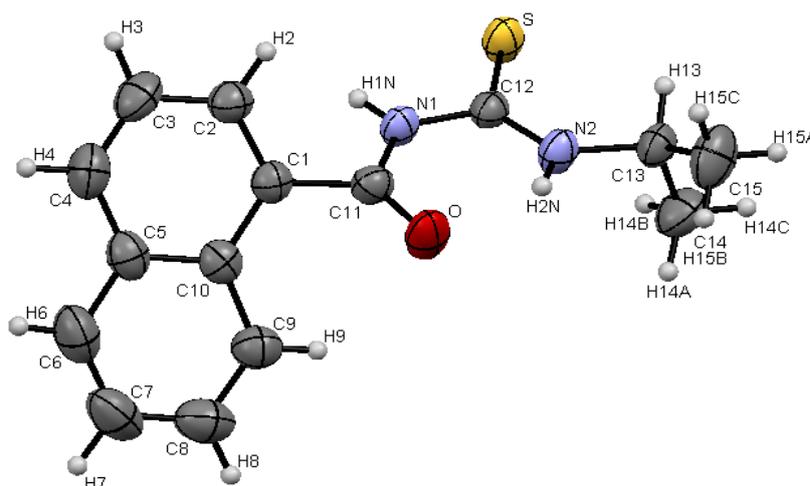
De igual manera, las contribuciones encontradas a la estabilización de la red cristalina en el análisis de la superficie de Hirshfeld fueron: S...H 13,9%, O...H de 7,7 %, H...H 45,8% y C...H 26,5%, Figura. 2.7.7.b.



**Figura 2.7.7.** (a) Vista de la superficie de Hirshfeld de **NEt** evaluada con el descriptor  $d_{norm}$  (distancia de contacto normalizada) mostrando los contactos C···H, O···H H···H y S···H. (b) Gráfico de descomposición 2D de los principales contactos.

### 2.7.3. N-isopropilcarbamotioil naftaleno-1-carboxamida, (NIs).

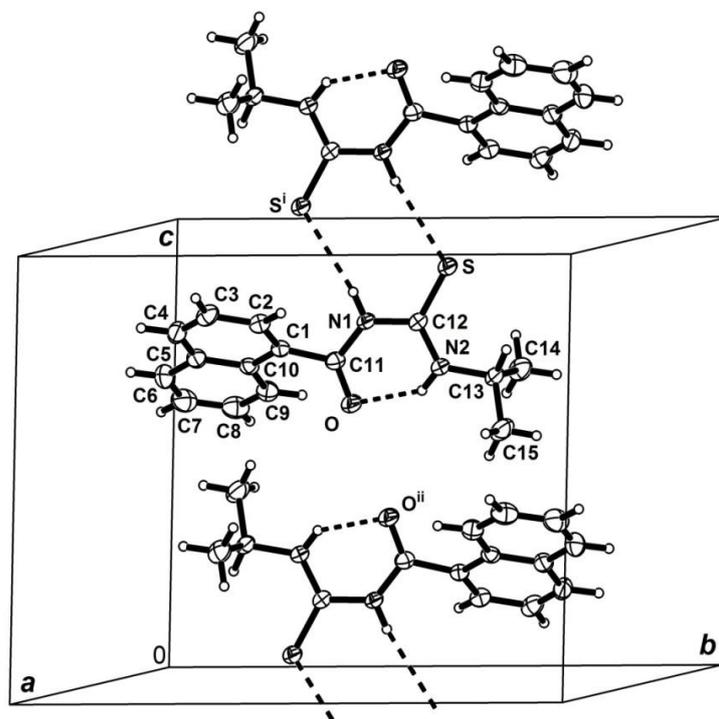
La Figura 2.7.8. exhibe el empaquetamiento molecular del compuesto **NIs** y la Tabla 2.7.2. muestra los parámetros geométricos más relevantes. Los grupos carbonilo (C=O) y tiocarbonilo (C–S) presentaron longitudes de enlace 1,223(2) y 1,668(2) Å, respectivamente y las distancias de enlace C–C del naftilo están en el rango de 1,348(3) a 1,426(2) Å.



**Figura 2.7.8.** Diagrama ORTEP de **NIs**, con la respectiva numeración atómica y con elipsoides de desplazamiento en el nivel del 30% de probabilidad.

Un enlace intramolecular relativamente fuerte [ $d(\text{N} \cdots \text{O}) = 2,647(2)$  Å,  $\angle (\text{NH} \cdots \text{O}) = 140(2)^\circ$ ], Tabla 2.7.5., es lo que se le atribuye la planaridad de la porción C(O)NHC(S)NH presenta un

ángulo de intersección de  $49,89(5)^\circ$  con el plano del naftilo. Como se muestra en la Figura.2.7.9., las moléculas vecinas están dispuestas como dímeros centro-simétricos enlazados por interacciones intermoleculares  $\text{NH}\cdots\text{S}$  de fuerza intermedia [ $d(\text{N}\cdots\text{S}) = 3,450(2)$  Å,  $\angle(\text{NH}\cdots\text{S}) = 166(2)^\circ$ ], Tabla 2.7.5.



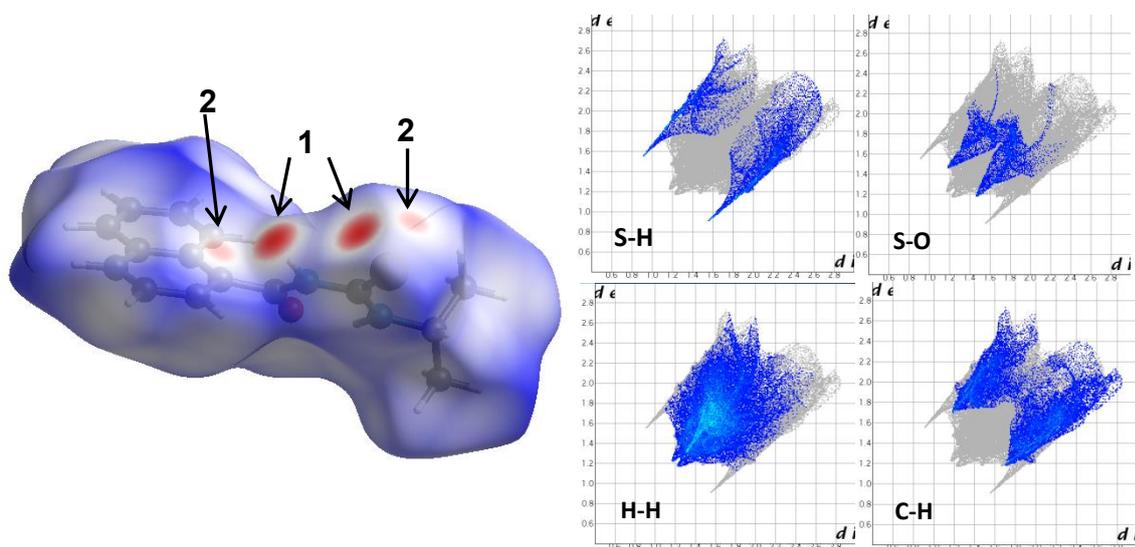
**Figura 2.7.9.** Empaquetamiento cristalino de **NIs** mostrando las interacciones intra e intermoleculares.

**Tabla 2.7.5.** Distancias y ángulos (Å, °) de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares relevantes en **NIs**.

D-H $\cdots$ A	d(D-H)	d(H $\cdots$ A)	d(D $\cdots$ A)	$\angle(\text{DHA})$
N(1)-H(1) $\cdots$ S#1	0,83	2,64	3,450	165,7
N(1)-H(1) $\cdots$ S	0,83	2,64	2,641	81,4
N(2)-H(2) $\cdots$ O	0,81	1,97	2,647	140,2

Códigos de simetría: (#1)  $-x+1, -y+1, -z+2$

En el análisis de las superficies de Hirshfeld, solo se detectaron dos interacciones intermoleculares marcadas como **1** (Figura 2.7.10.a.) que corresponde al contacto  $\text{C12S}\cdots\text{H2N}$  ( $2,637$  Å,  $\angle = 116,61^\circ$ ) y la interacción marcada como **2** al  $\text{C12S}\cdots\text{C2}$  ( $3,361$  Å,  $\angle = 150,67^\circ$ ). Las principales contribuciones se muestran en la Figura. 2.7.10.b.  $\text{S}\cdots\text{H}$  12,3%,  $\text{O}\cdots\text{H}$  de 6,9 %,  $\text{H}\cdots\text{H}$  49,6% y  $\text{C}\cdots\text{H}$  25,9%.



**Figura 2.7.10.** (a) Vista de la superficie de Hirshfeld de NIS evaluada con el descriptor  $d_{norm}$  (distancia de contacto normalizada) mostrando los contactos, S···H y S···C marcados como **1** y **2**, respectivamente. (b) Gráfico de descomposición 2D de los principales contactos.

## 2.8. Ensayos biológicos

Como parte de los objetivos propuestos en el plan de trabajo de esta tesis doctoral, se realizaron estudios *in vitro* de bioactividad sobre alguno de los compuestos sintetizados.

Las bacterias son los microorganismos más abundantes del planeta, encontrándose tanto en hábitats acuáticos como terrestres, aún en las condiciones más inhóspitas incluyendo desechos radioactivos,<sup>36</sup> presentando una capacidad vertiginosa de adaptarse a los cambios en los ambientes en los que existen.<sup>37</sup>

Cuando se somete una población de bacterias a cambios bruscos del ambiente que las rodea, éstas segregan sustancias que les ayuda a fijarse a otras bacterias, células u objetos. Este mecanismo de defensa se llama formación de biopelículas o biofilm, el cual ayuda también a las bacterias a protegerse de los antibióticos.

Se define como biofilm o biopelícula, a un grupo de microorganismos inmersos en una matriz polimérica extracelular adhesiva protectora, elaborada por las bacterias que se adhieren a una superficie. Esta matriz polimérica es una estructura compleja que reacciona y actúa como un organismo único, por esta razón se la clasifica como organismo multicelular,<sup>37</sup> está formada mayoritariamente por agua, bacterias y exopolisacáridos (EPS)<sup>38</sup> y, en menor proporción, por otras macromoléculas como ADN, proteínas, etc. Las mismas presentan canales que permiten el flujo de agua, nutrientes y oxígeno y su estructura puede variar de acuerdo a la naturaleza del microorganismo.<sup>39</sup>

Se ha reportado que alrededor del 60% de las infecciones humanas son el resultado de la formación de biofilms.<sup>40</sup> En la industria alimentaria, la presencia de biofilms causa serios

problemas de ingeniería, afectando el flujo de calor a través de una superficie, el aumento de la resistencia a la fricción del fluido entre las superficies y la tasa de corrosión de las superficies que conduce a pérdidas de energía y de producción.<sup>41</sup>

Se define como Quorum sensing a un mecanismo de comunicación entre bacterias mediante el cual éstas controlan procesos específicos como por ejemplo la formación de un biofilm. Esta comunicación se da a través de autoinductores que tienen la capacidad de controlar el ambiente bacteriano conforme a la densidad de la población, de allí la importancia de estudiar compuestos que puedan inhibir el QS en bacterias patógenas.

El sistema de QS es un mecanismo de regulación de la expresión de los genes en función de la densidad celular.<sup>42</sup> Debido a que QS interviene en un amplio espectro de fenotipos, que incluyen virulencia y formación de biopelículas, la inhibición de QS es un método terapéutico alternativo para tratamientos contra infecciones microbianas, teniendo en cuenta que las células en la biopelícula son más resistentes a los antibióticos o sistemas desinfectantes.<sup>43,44</sup>

El diseño de sustancias antipatogénicas podría ser una estrategia importante para evitar el deterioro de los alimentos industriales. Los compuestos antipatogénicos no matan las bacterias ni detienen su crecimiento; sino controlan la formación de biopelículas y evitan el desarrollo de cepas resistentes.<sup>45</sup> La interrupción de QS, o comunicación bacteriana de célula a célula, es un ejemplo de efectos antipatogénicos y puede hacer que las bacterias patógenas (o de descomposición) no sean virulentas.<sup>46</sup>

A continuación se presentan los ensayos y resultados realizados al compuesto N-etilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (**NEt**).

### **2.8.1. Crecimiento bacterial y formación de biopelículas**

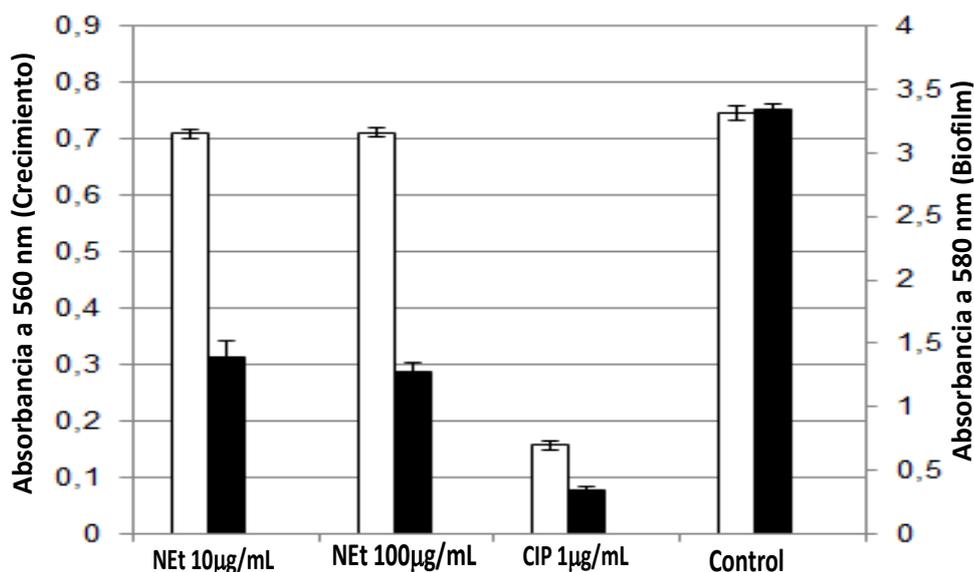
Los cultivos overnight de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 se diluyeron hasta alcanzar una DO (densidad óptica)  $0,100 \pm 0,005$  a 560 nm en medio Luria Bertani (LB). Se colocaron 180 mL en los pocillos de una microplaca de poliestireno. Posteriormente, se agregaron 20  $\mu$ L de soluciones de **NEt** para alcanzar las concentraciones 10 y 100  $\mu$ g/mL (8 réplicas). Como control negativo se empleó el disolvente DMSO/agua (1:1) con un volumen total de 200 mL. El control positivo empleado fue Ciprofloxacina (CIP) a una concentración de 1  $\mu$ g/mL. Después de 24 h de incubación a 37°C, el crecimiento se midió espectrofotométricamente a 560 nm utilizando un lector de placas de microtitulación (Power Wave XS2) Biotek, Vermont, EE. UU.

Para la cuantificación de biopelículas, se empleó un método basado en un protocolo informado anteriormente por O'Toole y Kolter, 1998.<sup>47</sup> Después de 24 h de incubación de la bacteria *P. aeruginosa* PAO1 a 37°C, la biopelícula formada se determinó espectrofotométricamente

mediante tinción con cristal violeta (0,1% p/v). El control fue el mismo que el utilizado para el crecimiento bacteriano, DMSO/agua (1:1).

Los resultados obtenidos de estos ensayos se presentan en la Figura 2.8.1. El crecimiento bacteriano fue débilmente inhibido (menos del 5%) por **NEt** en ambas concentraciones. Sin embargo, **NEt** inhibió la formación de biopelículas en 59 y 62% a 10 y 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente.

La inhibición del biofilm podría llevarse a cabo de dos maneras. En primer lugar, puede afectarse debido a que disminuye el número de bacterias capaces de formar el biofilm (que es el modo de acción habitual de los antibióticos, pero con el riesgo de que las bacterias desarrollen resistencia y puedan crecer incluso en presencia del antibiótico). En segundo lugar, puede provocarse la inhibición de biopelícula producida por cada bacteria, afectándose la detección de QS. Como el porcentaje de inhibición del biofilm por **NEt** fue mayor que el del crecimiento, se investigó la inhibición del QS en el siguiente ensayo.



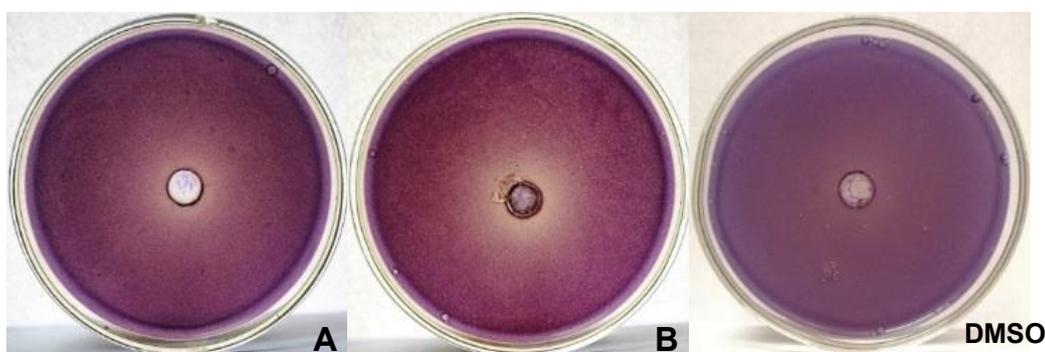
**Figura 2.8.1.** Efecto de **NEt** sobre el crecimiento ( $\square$ ) y la formación de biofilm ( $\blacksquare$ ) en cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, a diferentes concentraciones. Control del inhibidor empleado fue 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de CIP (Ciprofloxacina).

### 2.8.2. Quorum sensing, QS.

La determinación del efecto de **NEt** en el sistema QS se realizó mediante un ensayo de difusión sobre la cepa *Chromobacterium violaceum* CV026.<sup>48,49</sup> Las placas de agar LB (Luria Bertani) fueron previamente inoculadas con *C. violaceum* CV026 suplementado con 5  $\mu\text{g}$  de los autoinductores QS, N-hexanoil-L-homoserina lactona (HHL, Sigma). Posteriormente, se realizó un pocillo en la placa y estos se cargaron con 50  $\mu\text{L}$  de 2 soluciones de mg/mL y 20 mg/mL de **NEt** en DMSO para obtener soluciones con concentraciones de 100 y 1000  $\mu\text{g}$  por pocillo e

incluyendo DMSO como control de solvente. Después de 18 horas de incubación a 28°C, los compuestos adicionados en los pocillos pueden: 1) inhibir el crecimiento de *C. violaceum* CV026, con lo cual se forma un halo traslucido o bien 2) pueden inhibir la producción de violaceína, pero permitiendo el crecimiento bacteriano, halos turbios sin pigmento.

En el bioensayo realizado con *C. violaceum* CV026 (Figura 2.8.2), la presencia de halos turbios en un fondo violeta indicó una inhibición de QS sin afectar el crecimiento microbiano. El ensayo se llevó a cabo a 100 y 1000 µg/mL de **NEt** según lo informado anteriormente para otros compuestos.<sup>49</sup> El compuesto fue capaz de inhibir la producción del pigmento asociada con el sistema QS, lo que sugiere que podría modular el efecto sobre la interacción del HHL con el receptor CviR (sistema de regulación, Cvil/CviR). Los compuestos antagonistas capaces de unirse al sitio del ligando de AHL previenen la unión del ADN al factor de transcripción que activa la expresión génica e induce la virulencia bacteriana.<sup>50</sup>



**Figura 2.8.2.** A. **NEt** 100 µg/mL ( $5,2 \pm 0,2$  mm); B. **NEt** 1000 µg/mL ( $6,3 \pm 0,2$  mm); **DMSO** 2,5% control.

La reducción del biofilm observada en cultivos bacterianos tratados con **NEt** podría ser el resultado de la inhibición del crecimiento celular o la inhibición de la producción de AHL (acil homoserin lactona). Con respecto a la primera hipótesis, se observó que el crecimiento microbiano no fue modificado, sin embargo se demostró que **NEt** inhibió el QS.

### 2.8.3. Ensayo de actividad metabólica del biofilm

La actividad metabólica de las células sésiles, que viven en la biopelícula, se detectó utilizando un ensayo de reducción de bromuro de 3-[4, 5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT) con modificaciones.<sup>41</sup> Al biofilm formado después de 24 h de incubación se le añadió 180 µL de PBS (solución salina regulada con fosfato, pH 6,5) y 20 µL del compuesto disuelto a 100 y 10 µg/mL (8 réplicas). Transcurridas otras 24 h se desechó el sobrenadante y se introdujeron 100 µL de solución de MTT (0,5 mg/mL) en cada pocillo incubándose en condiciones estériles durante 4 horas a 37°C. El formazán púrpura insoluble (obtenido de la hidrólisis enzimática de

MTT por la enzima deshidrogenasa que se encuentra en las células vivas) se disolvió en DMSO y la absorbancia se midió a 570 nm, utilizando el lector de microplacas.

Los resultados obtenidos de este ensayo se presentan en la Tabla 2.8.1.

**Tabla 2.8.1.** Efecto del compuesto **NEt** sobre la actividad metabólica de las células de biofilm PAO1 de *Pseudomonas aeruginosa*.

Compuestos	DO a 570 nm	% Inhibición Actividad Metabólica de bacterias en Biofilm
<b>NEt 10 µg/mL</b>	1,087 ± 0,042	25
<b>NEt 100 µg/mL</b>	0,916 ± 0,148	37
CIP 1 µg/mL	0,164 ± 0,009	89
Control	1,455 ± 0,079	--

La viabilidad de las células bacterianas presentes en la biopelícula fue inhibida por **NEt** en 25% y 37% a 10 y 100 µg/mL, respectivamente. El resultado indica que **NEt** podría utilizarse como agente preventivo para la contaminación de superficies, ya que evita la formación de biofilm. También podría usarse como desinfectante, ya que inhibe parcialmente la actividad metabólica de las células que forman el biofilm y, por lo tanto, lo hace más susceptible de ser eliminado.

Otro sitio de acción interesante que podría afectarse sería el biofilm formado previamente, ya que muchos de los sistemas de desinfección que se usan actualmente no son efectivos contra las células en biofilm.

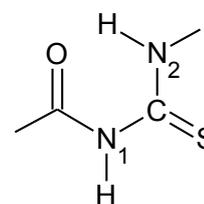
## 2.9. Conclusiones

Las estructuras moleculares obtenidas por difracción de rayos X para los compuestos **NBt**, **NEt** y **NIs** muestran que en la estructura central, -C(O)-NH-C(S)-NH-, los grupos CO y CS se disponen en posición *antiperiplanar* dando lugar a la forma de S.<sup>7,8</sup> Dicha forma adquiere estabilidad gracias a las interacciones intramoleculares de puente de hidrógeno C=O...H-N formando un pseudo anillo de 6 miembros, como se muestra en la Tabla 2.9.1. Estas distancias de enlace O...H están en el orden de ~1,88 Å y las interacciones intramoleculares se evidencian en los espectros de IR por la posición y forma de la banda de estiramiento N2-H, la cual está desplazada a menores números de ondas (exp. 3227, 3219 y 3193 cm<sup>-1</sup>, respectivamente; calc. 3452, 3451 y 3439 cm<sup>-1</sup>, respectivamente). La desviación entre los planos de la porción -C(O)-NH-C(S)-NH- y del anillo de naftilo varía entre 44,27° y 43,17° para los compuestos estudiados.

**Tabla 2.9.1.** Resumen de los principales parámetros entre las estructuras.

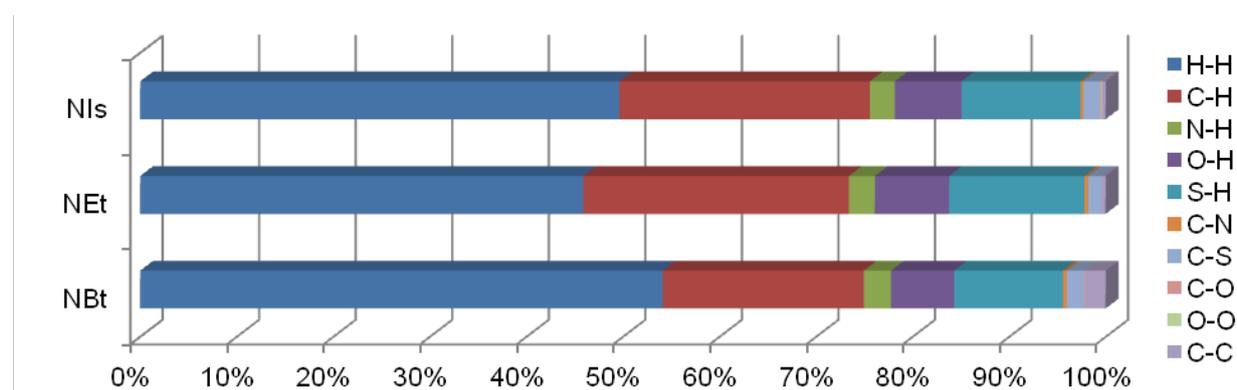
Parámetro <sup>a</sup>	NBt	Net	NIs
------------------------	-----	-----	-----

Distancia de Enlaces (Å)	C-S	1,675(2)	1,6757(1)	1,6678(1)
	C-N2	1,318(3)	1,316(2)	1,320(2)
	C-N1	1,392(3)	1,390(2)	1,393(2)
	O-H	1,99	1,98	1,97
IR, $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	N2-H	3227	3219	3193
	C=O	1699	1671	1673
	C-N2	1537	1562	1551
	C-N1	1118	1152	1127
RMN, $\delta$ (ppm)	N1-H <sub>1</sub>	8,99	9,06	8,90
	N2-H <sub>2</sub>	10,74	10,69	10,62
	C=S	179,9	179,8	178,8
	C=O	169,1	169,1	169,1



<sup>a</sup> Datos Experimentales.

En el empaquetamiento cristalino de estos compuestos, los contactos intermoleculares de hidrógenos son dominantes con contribuciones mayores al 50% como se muestra en la Figura 2.9.1.



**Figura 2.9.1.** Contribuciones relativas de los principales contactos intermoleculares en la superficie de Hirshfeld para los compuestos **NBt**, **NEt** y **NIs**.

Los compuestos **NBt**, **NEt** y **NIs** presentan distancias de enlace, desplazamientos químicos y frecuencias de vibración similares, por lo que se concluye que la diferente sustitución alifática sobre la porción carbonilurea no genera cambios importantes en las propiedades estructurales de la misma.

Los ensayos biológicos realizados con **NEt** indican que previene la formación de biopelículas e inhibe parcialmente la actividad metabólica de las células que lo forman. Por lo tanto, puede usarse como agente para evitar la contaminación de las superficies y como desinfectante.

## 2.10. Bibliografía

1. Schroeder, D. C. Thioureas. *Chem. Rev.* **55**, 181–228 (1955).
2. Mertschenk, B., Beck, F. & Bauer, W. in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011). doi:10.1002/14356007.a26\_803.pub2
3. Saeed, A. *et al.* Competing intramolecular NHOC hydrogen bonds and extended intermolecular network in 1-(4-chlorobenzoyl)-3-(2-methyl-4-oxopentan-2-yl) thiourea analyzed by experimental and theoretical methods. *Chem. Phys.* **431–432**, 39–46 (2014).
4. Burrows, A. D., Menzer, S., Mingos, D. M. P., White, A. J. P. & Williams, D. J. The influence of the chelate effect on supramolecular structure formation: synthesis and crystal structures of zinc thiourea and thiosemicarbazide complexes with terephthalate. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* 4237–4240 (1997). doi:10.1039/a703830e
5. Shakeel, A. Thiourea Derivatives in Drug Design and Medicinal Chemistry: A Short Review. *J. Drug Des. Med. Chem.* **2**, 10 (2016).
6. Neucki, E. Zur kennntniss des sulfoharnstoffs. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **6**, 598–600 (1873).
7. Woldu, M. G. & Dillen, J. A quantum mechanical study of the stability and structural properties of substituted acylthiourea compounds. *Theor. Chem. Acc.* **121**, 71–82 (2008).
8. Okuniewski, A., Chojnacki, J. & Becker, B. 3,3'-Dibenzoyl-1,1'-dibenzyl-1,1'-(ethane-1,2-diyl)dithiourea. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **68**, o619–o620 (2012).
9. Estévez-Hernández, O., Otazo-Sánchez, E., Hidalgo-Hidalgo De Cisneros, J. L., Naranjo-Rodríguez, I. & Reguera, E. A Raman and infrared study of 1-furoyl-3-monosubstituted and 3,3-disubstituted thioureas. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **62**, 964–971 (2005).
10. Pérez, H., Corrêa, R. S., Plutín, A. M., Álvarez, A. & Mascarenhas, Y. N -Benzoyl- N ' , N '-dimethylthiourea. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **67**, o647–o647 (2011).
11. Koch, K. R. New chemistry with old ligands: N-alkyl- and N,N-dialkyl-N'-acyl(aroil)thioureas in co-ordination, analytical and process chemistry of the platinum group metals. *Coord. Chem. Rev.* **216–217**, 473–488 (2001).
12. Cârçu, V., Negoiu, M., Rosu, T. & Serban, S. SYNTHESIS , CHARACTERIZATION OF COMPLEXES OF N-BENZOYL-N ' -2-NITRO-4-METHOXYPHENYL- THIOUREA WITH Cu , Ni , Pt , Pd , Cd AND Hg. *J. Therm. Anal. Calorim.* **61**, 935–945 (2000).
13. Plutín, A. M. *et al.* Alkylation of benzoyl and furoylthioureas as polydentate systems. *Tetrahedron* **56**, 1533–1539 (2000).
14. Wilson, D., de los Ángeles Arada, M., Alegret, S. & del Valle, M. Lead(II) ion selective electrodes with PVC membranes based on two bis-thioureas as ionophores: 1,3-bis(N'-benzoylthioureido)benzene and 1,3-bis(N'-furoylthioureido)benzene. *J. Hazard. Mater.*

- 181**, 140–146 (2010).
15. Inamdar, G. S. *et al.* New insight into adenosine receptors selectivity derived from a novel series of [5-substituted-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl] benzamides and furamides. *Eur. J. Med. Chem.* **63**, 924–34 (2013).
  16. Chen, H.-L., Guo, Z.-F. & Lu, Z. Controlling Ion-Sensing Specificity of N -Amidothiureas: From Anion-Selective Sensors to Highly Zn <sup>2+</sup> -Selective Sensors by Tuning Electronic Effects. *Org. Lett.* **14**, 5070–5073 (2012).
  17. Otazo-Sánchez, E. *et al.* Aroylthiureas: new organic ionophores for heavy metal ion selective electrodes. A nuclear magnetic resonance study. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **58**, 2281–2290 (2002).
  18. Otazo-Sánchez, E., Pérez-Marín, L., Estévez-Hernández, O., Rojas-Lima, S. & Alonso-Chamarro, J. Aroylthiureas: new organic ionophores for heavy-metal ion selective electrodes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2211 (2001). doi:10.1039/b102029n
  19. Teori, K., Sebagai, T. P., Ion, P. & li, C. theoretical and experimental investigation of pyridyl- thiourea derivatives as ionophores for Cu ( II ) ion detection. **20**, 73–84 (2016).
  20. Mukerjee, A. K. & Ashare, R. Isothiocyanates in the chemistry of heterocycles. *Chem. Rev.* **91**, 1–24 (1991).
  21. Drobnica, L., Kristián, P. and Augustín, J. The chemistry of the — NCS group. *Cyanates Their Thio Deriv. Vol. 2* 1003–1221 (1977). doi:10.1002/9780470771532
  22. Dzurilla, M., Kutschy, P., Imrich, J. & Brtos, S. ChemInform Abstract: Hugerhoff Reaction of N-1- or N-2-Naphthoyl-N'-monosubstituted and N', N'-Disubstituted Thiourea Derivatives. *ChemInform* **26**, no-no (1995).
  23. Zaib, S. *et al.* New aminobenzenesulfonamide–thiourea conjugates: Synthesis and carbonic anhydrase inhibition and docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* **78**, 140–150 (2014).
  24. G. Kavak, S. Özbey, G. Binzet, N. K. Synthesis and single crystal structure analysis of three novel benzoylthiourea derivatives. *Turkish J. Chem.* **33**, 857–868 (2009).
  25. Saeed, S., Rashid, N., Ali, M., Hussain, R. & Jones, P. G. Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure and pharmacological properties of some novel thiophene-thiourea core derivatives. *Eur. J. Chem.* **1**, 221–227 (2010).
  26. Saeed, A. *et al.* Synthesis, X-ray crystal structure, thermal behavior and spectroscopic analysis of 1-(1-naphthoyl)-3-(halo-phenyl)-thioureas complemented with quantum chemical calculations. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **150**, 409–418 (2015).
  27. Jios, J. L. & Duddeck, H. Synthesis, multinuclear (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>17</sup>O) magnetic resonance spectroscopy and conformational analysis of some substituted aryl naphthoates. *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. B J. Chem. Sci.* **55**, 189–192 (2000).
  28. Saeed, S., Rashid, N., Jones, P. G., Ali, M. & Hussain, R. Synthesis, characterization and

- biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 1323–1331 (2010).
29. Jasman, S. M. *et al.* Synthesis, Crystal Structure and Electrical Studies of Naphthoyl-Thiourea as Potential Organic Light Emitting Diode. *J. Chem. Crystallogr.* **45**, 338–349 (2015).
  30. Günther, H. *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry.* (Wiley-VCH, 2013).
  31. Wiberg, K. B. & Rablen, P. R. Why Does Thioformamide Have a Larger Rotational Barrier Than Formamide? *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 2201–2209 (1995).
  32. Hadad, C. M., Rablen, P. R. & Wiberg, K. B. C-O and C-S bonds: Stability, bond dissociation energies, and resonance stabilization. *J. Org. Chem.* **63**, 8668–8681 (1998).
  33. Wiberg, K. B. & Wang, Y. A comparison of some properties of C=O and C=S bonds. *Arkivoc* **2011**, 45 (2010).
  34. Wiberg, K. B. & Rush, D. J. Solvent effects on the thioamide rotational barrier: An experimental and theoretical study. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 2038–2046 (2001).
  35. Contreras Aguilar, E. *et al.* Weak and strong hydrogen bonds conducting the supramolecular framework of 1-butyl-3-(1-naphthoyl)thiourea: crystal structure, vibrational studies, DFT methods, Pixel energies and Hirshfeld surface analysis. *Mol. Phys.* **116**, 399–413 (2018).
  36. Fredrickson, J. K. *et al.* Geomicrobiology of High-Level Nuclear Waste-Contaminated Vadose Sediments at the Hanford Site , Washington State Geomicrobiology of High-Level Nuclear Waste-Contaminated Vadose Sediments at the Hanford Site , Washington State. *Appl. Environ. Microbiol.* **70**, 4230–4241 (2004).
  37. Monds, R. D. & O'Toole, G. A. The developmental model of microbial biofilms: ten years of a paradigm up for review. *Trends Microbiol.* **17**, 73–87 (2009).
  38. Sutherland, I. W. Biofilm exopolysaccharides: A strong and sticky framework. *Microbiology* **147**, 3–9 (2001).
  39. Branda, S. S., Vik, Å., Friedman, L. & Kolter, R. Biofilms: the matrix revisited. *Trends Microbiol.* **13**, 20–26 (2005).
  40. Costerton, J. W. & P.S. Stewart, E. P. G. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science (80-. ).* **284**, 1318–1322 (1999).
  41. Luciardi, M. C., Blázquez, M. A., Cartagena, E., Bardón, A. & Arena, M. E. Mandarin essential oils inhibit quorum sensing and virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa*. *LWT - Food Sci. Technol.* **68**, 373–380 (2016).
  42. Miller, M. B. & Bassler, B. L. Quorum Sensing in Bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* **55**, 165–199 (2001).
  43. Zhang, L.-H. & Dong, Y.-H. Quorum sensing and signal interference: diverse implications. *Mol. Microbiol.* **53**, 1563–1571 (2004).

44. Pan, J. & Ren, D. Quorum sensing inhibitors: a patent overview. *Expert Opin. Ther. Pat.* **19**, 1581–1601 (2009).
45. Otto, M. Quorum-sensing control in Staphylococci - a target for antimicrobial drug therapy? *FEMS Microbiol. Lett.* **241**, 135–141 (2004).
46. Fuqua, W. C., Winans, S. C. & Greenberg, E. P. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. *J. Bacteriol.* **176**, 269–275 (1994).
47. O'Toole, G. A. & Kolter, R. Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Mol. Microbiol.* **30**, 295–304 (1998).
48. McClean, K. H. *et al.* Quorum sensing and *Chromobacterium violaceum*: exploitation of violacein production and inhibition for the detection of N-acylhomoserine lactones. *Microbiology* **143**, 3703–3711 (1997).
49. D'Almeida, R. E. *et al.* Comparison of seven structurally related coumarins on the inhibition of Quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa* and *Chromobacterium violaceum*. *Bioorg. Chem.* **73**, 37–42 (2017).
50. Skogman, M., Kanerva, S., Manner, S., Vuorela, P. & Fallarero, A. Flavones as Quorum Sensing Inhibitors Identified by a Newly Optimized Screening Platform Using *Chromobacterium violaceum* as Reporter Bacteria. *Molecules* **21**, 1211 (2016).

## CAPÍTULO 3

### Tioureas 4-metoxibenzoil *N'*-sustituidas

#### 3.1. Introducción

En este capítulo se describen los estudios experimentales y teóricos de tres nuevos compuestos de la familia de las acil tioureas (también denominadas carbonil tioureas). Se eligió nombrar a estos compuestos como derivados de la 4-metoxibenzamida (acrónimo entre paréntesis): N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida (**MBt**), N-Isopropilcarbamoil-4-metoxibenzamida (**MIs**) y N-[(3-cloro-2-metilfenil) carbamoil]-4-metoxibenzamida (**MMCf**).

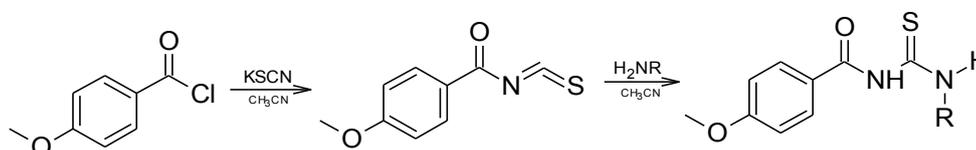
Los derivados de ariltiourea ( $\text{Ar-NHC(S)NH-R}$ ) han demostrado actividad anti-infecciosa contra el virus de la hepatitis C (VHC)<sup>1</sup> y actividad antifúngica contra hongos patógenos de plantas,<sup>2,3</sup> además de ser potentes inhibidores de la ureasa.<sup>4</sup> Pueden actuar como co-ligandos en complejos de Pd (II), los que presentan propiedades de cristal líquido. Además, han sido ampliamente utilizados para la extracción de metales como cobre (II), paladio (II) y oro (III) a partir de sus soluciones acuosas,<sup>5</sup> debido a su capacidad de coordinación para formar complejos metálicos. Derivados de ariltiourea también se han empleado como transportadores de oro (III) a través de una membrana líquida inmovilizada con polímeros.<sup>6</sup>

#### 3.2. Síntesis

La síntesis general de los compuestos **MBt**, **MIs** y **MMCf** se muestra en el Esquema 3.2.1. Un método de síntesis para compuestos análogos ya fue descrito en el Capítulo 2, Sección 2.2.1.

En un balón de 100 mL se hacen reaccionar 1,8 gramos (11,5 mmol) de ácido 4-metoxibenzoico, con 2,4 gramos (11,5 mmol) de pentacloruro de fósforo. Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 1.2.1., Capítulo 1, se obtiene el cloruro de 4-metoxibenzoilo, el cual es transferido a un balón de 250 mL que tiene disuelto 1,7 gramos (17,4 mmol) de tiocianato de potasio (KSCN) en 25 mL de acetonitrilo seco. A partir de esta solución se obtiene el carbonil isotiocianato correspondiente (ver sección 1.2., Capítulo 1).

La solución en acetonitrilo del carbonil isotiocianato obtenido se trasvasó a un erlenmeyer, el cual se sumerge en un baño frío controlando que la temperatura se mantenga entre  $-5^{\circ}\text{C}$  y  $0^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se adicionó por goteo y con agitación constante, 11,5 mmol de la amina correspondiente: n-butilamina (1,1 mL), isopropilamina (0,8 mL) y 3-cloro-2-metilnilina (1,4 mL) para la obtención de **MBt**, **MIs** y **MMCf**, respectivamente.



Compuesto	R
<b>MBt</b>	Butilo
<b>MIs</b>	Isopropilo
<b>MMCf</b>	2-metil-3-clorofenilo

**Esquema 3.2.1.** Síntesis de tioureas 4-metoxibenzoil N'-sustituídas.

La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, transcurrido ese tiempo se adicionó hielo y agua destilada. En el caso de los compuestos **MIs** y **MMCf** se formó un sólido y un aceite color amarillo-naranja, mientras que para **MBt** solo se obtuvo un sólido color amarillo pálido, que fue posteriormente recrystalizado en etanol. En todos los casos, el sólido se separó por filtración, se lavó con agua fría, se secó y se recrystalizó en etanol. El aceite se extrajo de la fase acuosa con diclorometano en un embudo de decantación.

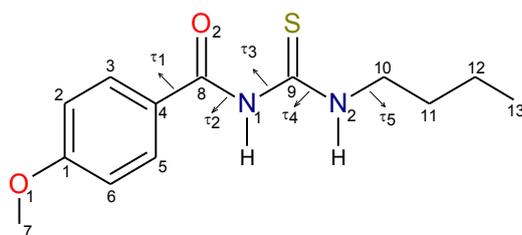
El aceite y el sólido formados en **MIs** y **MMCf** fueron analizados por cromatografía de capa fina (CCF) obteniéndose una única señal para cada uno de los sólidos, que se corresponde con el respectivo compuesto de interés. Sin embargo, el aceite de cada uno de los compuestos muestra en CCF señales que corresponden al compuesto de interés, al ácido de partida y a un producto que no pudo ser identificado (que se detecta en el punto de siembra). Para aislar **MIs** y **MMCf** de los respectivos aceites se realizó una cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 7:3) y, una vez colectadas las fracciones puras de la columna, se dejó evaporar el solvente de manera lenta y controlada hasta su cristalización y luego los cristales fueron separados por filtración. Los cristales obtenidos de esta manera en **MIs** y **MMCf** se reunieron con los provenientes de la recrystalización del sólido formado inicialmente. Punto de fusión: **MBt** (etanol): 70-72 °C, **MIs** (Hexano/acetato de etilo, 7:3): 87-88 °C, y **MMCf** (Hexano/acetato de etilo, 7:3): 166-167 °C.

### 3.3. Estudio teórico químico cuántico

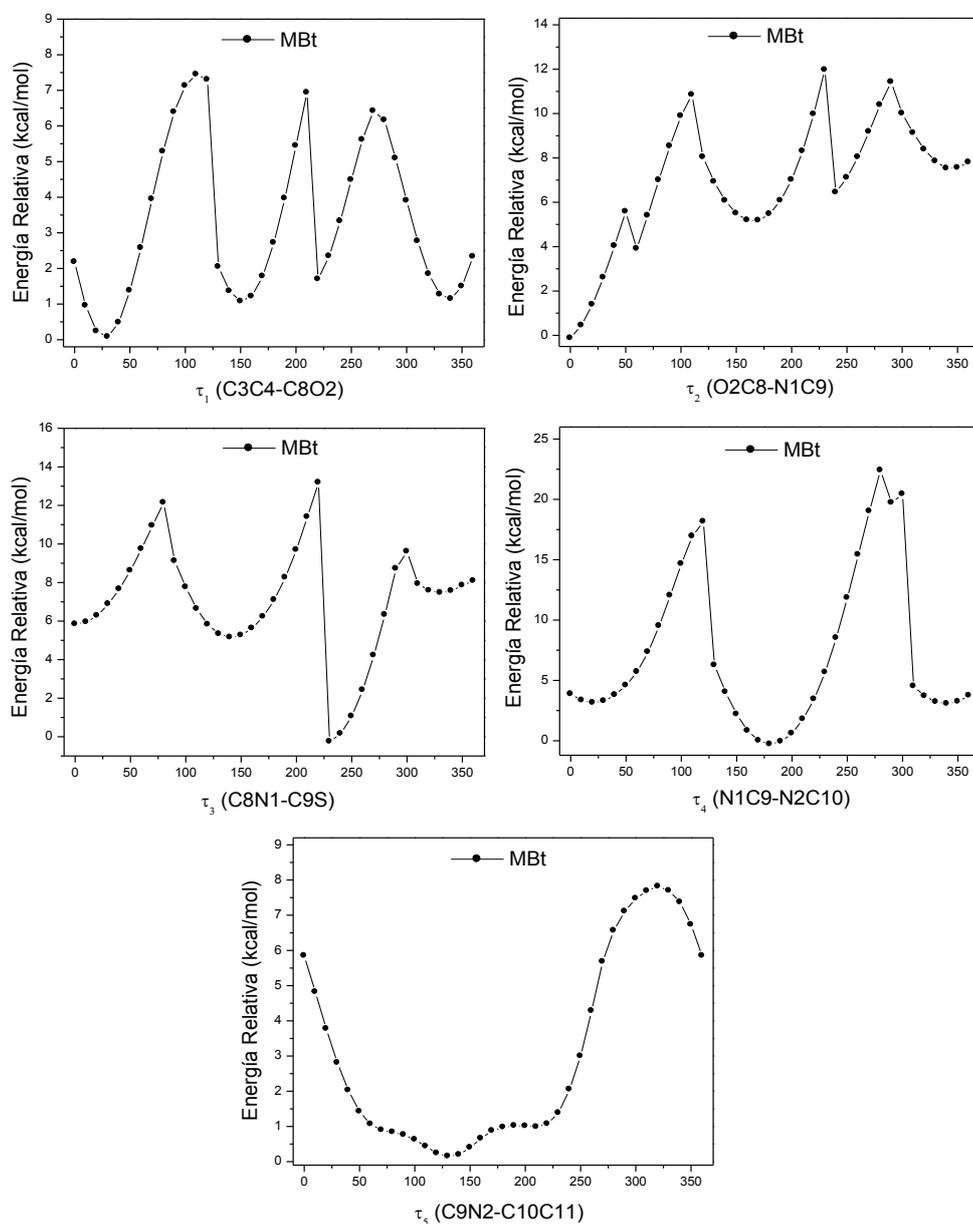
Para establecer los conformeros de mínima energía de los compuestos **MBt**, **MIs** y **MMCf**, se estudiaron las curvas de energía potencial relativa de todos aquellos enlaces en los cuales la molécula tiene libre rotación. Una vez obtenidos los mínimos globales, se siguió el procedimiento descrito en la sección Métodos computacionales, de Métodos Experimentales Técnicas y Equipamiento.

#### 3.3.1. N-butilcarbamotioil-4-metoxibenzamida, (MBt).

El análisis conformacional se hizo alrededor de enlaces de libre rotación seleccionados, los que se presentan en la Figura 3.3.1. Las curvas de energía potencial sobre los mismos se presentan en la Figura 3.3.2.



**Figura 3.3.1.** Enlaces seleccionados y designación de los ángulos de torsión para **MBt**.



**Figura 3.3.2.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$  -  $\tau_5$  para **MBt**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

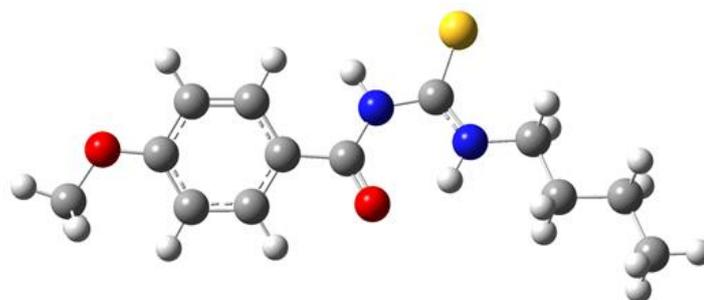
A partir de las curvas de energía potencial se hicieron las siguientes observaciones:

La torsión  $\tau_1$  corresponde a la orientación del enlace carbonilo (C8-O2) respecto del anillo naftilo (enlace C3-C4) y presenta mínimos a 30°/310° y 150°/220° con configuración *synclinal* y *anticlinal*, respectivamente.

Para las torsiones  $\tau_2$ ,  $\tau_3$  y  $\tau_4$  solo se consideró el mínimo global, ya que los mínimos locales encontrados en las curvas de energía potencial están por encima de 2 kcal/mol. Los mismos están localizados a  $0^\circ$ ,  $230^\circ$  y  $180^\circ$ , respectivamente. Las configuraciones adoptadas en estos puntos son *synperiplanar*, *anticlinal* y *periplanar* para  $0^\circ(\tau_2)$ ,  $230^\circ(\tau_3)$  y  $180^\circ(\tau_4)$ , respectivamente.

Finalmente,  $\tau_5$  representa la disposición de la cadena alquílica respecto del plano del pseudo anillo  $-\text{CO}-\text{NHCS}-\text{NH}-$ , que corresponde al enlace  $\text{C}_9\text{N}_2-\text{C}_{10}\text{C}_{11}$ . Se observa un mínimo global a  $130^\circ$  indicando que el enlace  $\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$  se ubica en configuración *anticlinal* respecto al plano.

Teniendo en cuenta la información obtenida de las torsiones analizadas, se estudiaron las diferentes opciones conformacionales optimizadas con la base B3LYP/6-311++g(d,p), obteniendo así la estructura más estable, que se muestra en la Figura 3.3.3. El butilo adopta la forma habitual de una cadena alifática.<sup>7</sup>



**Figura 3.3.3.** Confórmero de mínima energía optimizado con nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p) para **MBt**.

Se realizó el análisis de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) para el confórmero de mínima energía con el nivel de teoría B3LYP/6-311++(d,p). En la Tabla 3.3.1. se detallan las interacciones más relevantes. Se ha observado una interacción muy fuerte entre el par libre LP N1 y el  $\pi^*$  C8-O2 con una energía de 57,1 kcal/mol. El par libre LP O2 participa en las interacciones  $\text{LP O}_2 \rightarrow \sigma^* \text{C}_4-\text{C}_8$ ,  $\text{LP O}_2 \rightarrow \sigma^* \text{C}_8-\text{N}_1$  y  $\text{LP O}_2 \rightarrow \sigma^* \text{N}_2-\text{H}_2\text{N}$  con energías de 19,1, 25,0 y 10,4 kcal/mol, respectivamente.

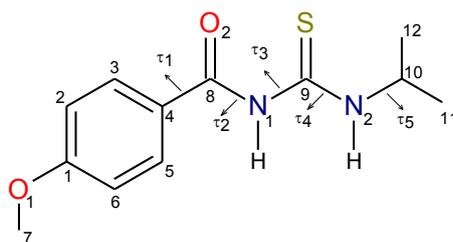
**Tabla 3.3.1.** Análisis de NBO de **MBt**.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	MBt kcal/mol
LP O2 $\rightarrow$ $\sigma^*$ C4 – C8	19,1
LP O2 $\rightarrow$ $\sigma^*$ C8 – N1	25,0
LP O2 $\rightarrow$ $\sigma^*$ N2 – H2N	10,4
LP N1 $\rightarrow$ $\pi^*$ C8 – O2	57,1
LP N1 $\rightarrow$ $\pi^*$ C9 – S	33,8
LP N2 $\rightarrow$ $\pi^*$ C9 – S	55,7

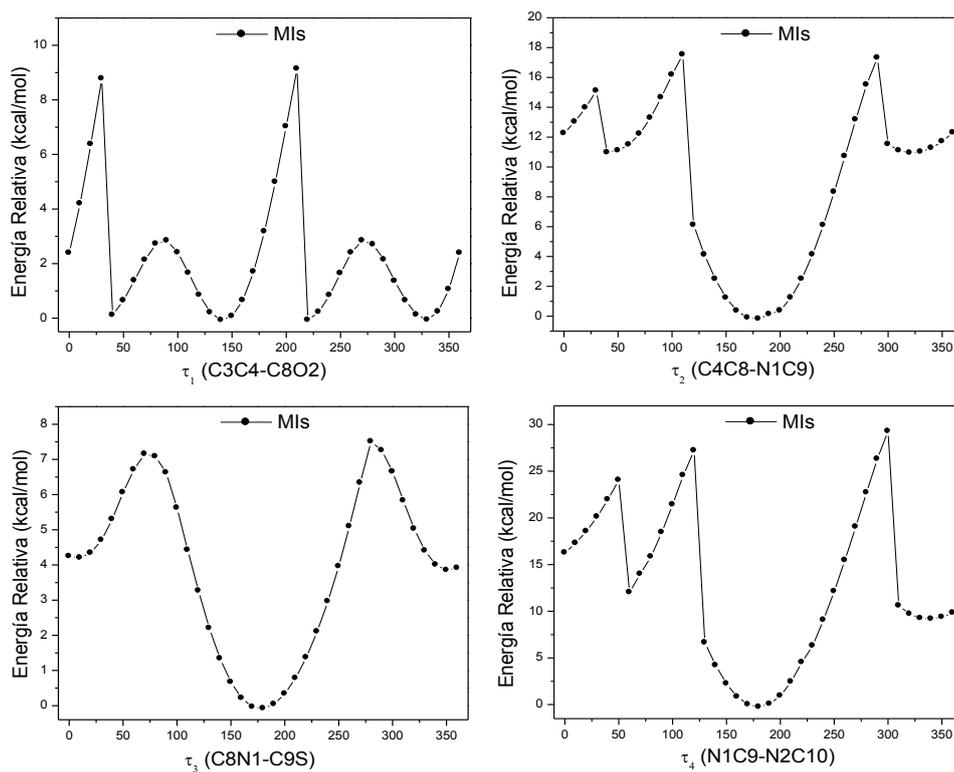
LP S	$\rightarrow \sigma^*$ N1 – C9	14,1
LP S	$\rightarrow \sigma^*$ C9 – N2	14,6
LP O1	$\rightarrow \pi^*$ C6 – C1	40,1

### 3.3.2. N-Isopropilcarbamotioil-4-metoxibenzamida, (MIs).

En torno a los enlaces de libre rotación se hizo el análisis conformacional representado en la Figura 3.3.4., arrojando como resultado las curvas de energía potencial exhibidas en la Figura 3.3.5.



**Figura 3.3.4.** Enlaces seleccionados y designación de los ángulos de torsión para MIs.



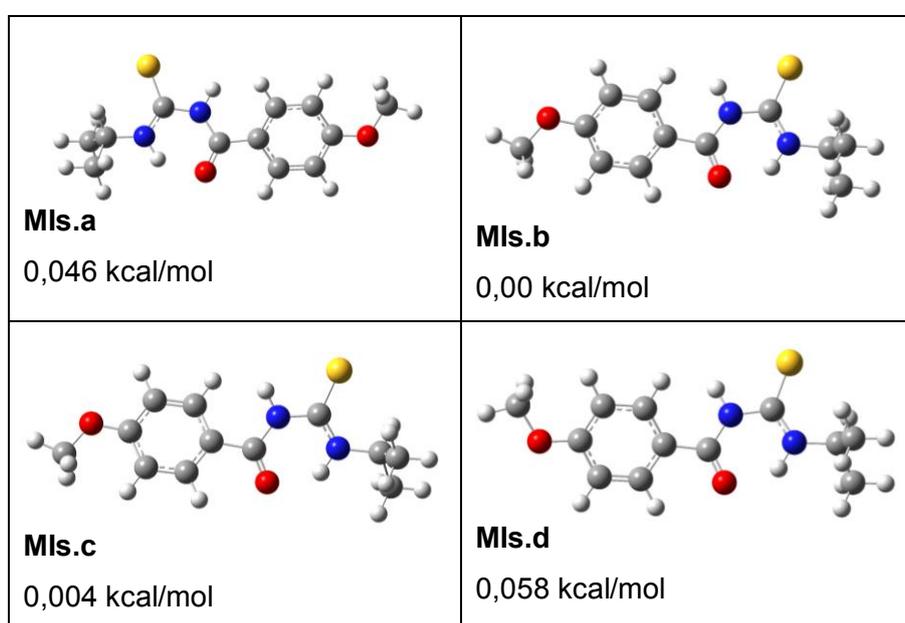
**Figura 3.3.5.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$  -  $\tau_4$  para MIs, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

Las curvas de energía potencial para las torsiones  $\tau_2$  (C4C8-N1C9),  $\tau_3$  (C8N1-C9S) y  $\tau_4$  (N1C9-N2C10) presentan un mínimo a  $180^\circ$  (configuración *anticlinal*).

La curva de energía potencial para  $\tau_2$  se evaluó definiendo el ángulo de torsión entre los átomos C4C8-N1C9, diferente a los elegidos para **MBt** ( $\tau_2 = \text{O2C8-N1C9}$ ), debido a que para dicha torsión el cálculo no finalizaba correctamente.

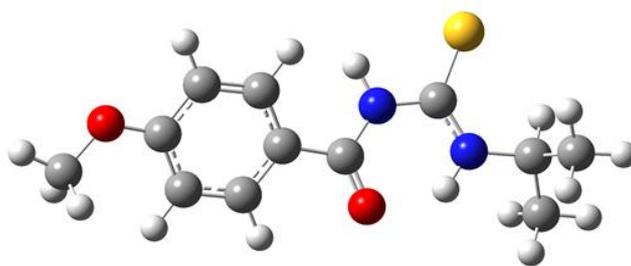
La torsión alrededor de  $\tau_1$  presenta cuatro mínimos a  $40^\circ$ ,  $140^\circ$ ,  $220^\circ$  y  $330^\circ$ , los cuales corresponden a las configuraciones *synclinal*, *anticlinal*, *anticlinal* y *synclinal*, respectivamente.

A partir de la información obtenida de las torsiones, se analizaron las distintas conformaciones optimizadas con la base B3LYP/6-311++g(d,p) presentadas en la Figura 3.3.6. De los cuatro posibles conformémeros encontrados, el conformémero **Mls.b** es el de menor energía. Los conformémeros **Mls.a**, **Mls.c** y **Mls.d** difieren de **Mls.b** en 0,046 kcal/mol, 0,004 kcal/mol y 0,058 kcal/mol, respectivamente.



**Figura 3.3.6.** Posibles conformémeros encontrados para **Mls**.

Los cuatro conformémeros obtenidos presentan energías similares y estructuralmente no se encuentran cambios importantes. La principal diferencia se encuentra en la orientación del grupo metoxilo con respecto al grupo carbonilo, este ángulo de torsión tiene los siguientes valores:  $-162^\circ$ ,  $-17^\circ$ ,  $17^\circ$  y  $162^\circ$  para **Mls.a**, **Mls.b**, **Mls.c** y **Mls.d**, respectivamente. La población determinada por la ecuación de Boltzmann fue de 24 (**Mls.a**), 26 (**Mls.b**), 26 (**Mls.c**) y 24 (**Mls.d**) % para cada una de las conformaciones, por lo que se eligió el conformémero **Mls.b** como el más estable (en base a las energías calculadas para los cuatro conformémeros) que se observa en la Figura 3.3.7.



**Figura 3.3.7.** Confórmero de mínima energía optimizado con nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p) para **MIs.b**.

El análisis de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) donde se detallan las principales interacciones estabilizantes fueron determinadas para el confórmero **MIs.b** con el nivel de teoría B3LYP/6-311++(d,p), Tabla 3.3.2.

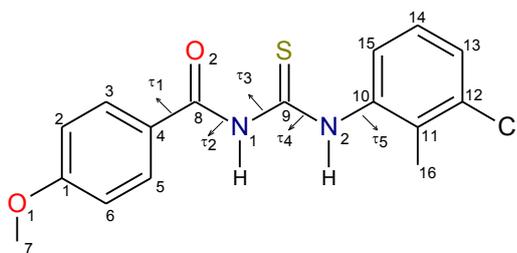
Las mayores contribuciones a la estabilización de la molécula están dadas por las transferencias de carga LPS  $\rightarrow \sigma^*N1 - C9$  con una energía de 76,56 kcal/mol y por LPN2  $\rightarrow \pi^*C9-S$  con una energía de 52,33 kcal/mol. Si bien la interacción hiperconjugativa LPS  $\rightarrow \sigma^*N1-H1N$  presenta una energía menor, aunque relevante, junto con las dos anteriores serían las responsables de la formación de enlaces intermoleculares observadas en las estructuras cristalinas reportadas en este trabajo y en compuestos de similares características.<sup>8</sup>

**Tabla 3.3.2.** Análisis de NBO con las principales interacciones estabilizantes de **MIs.b**.

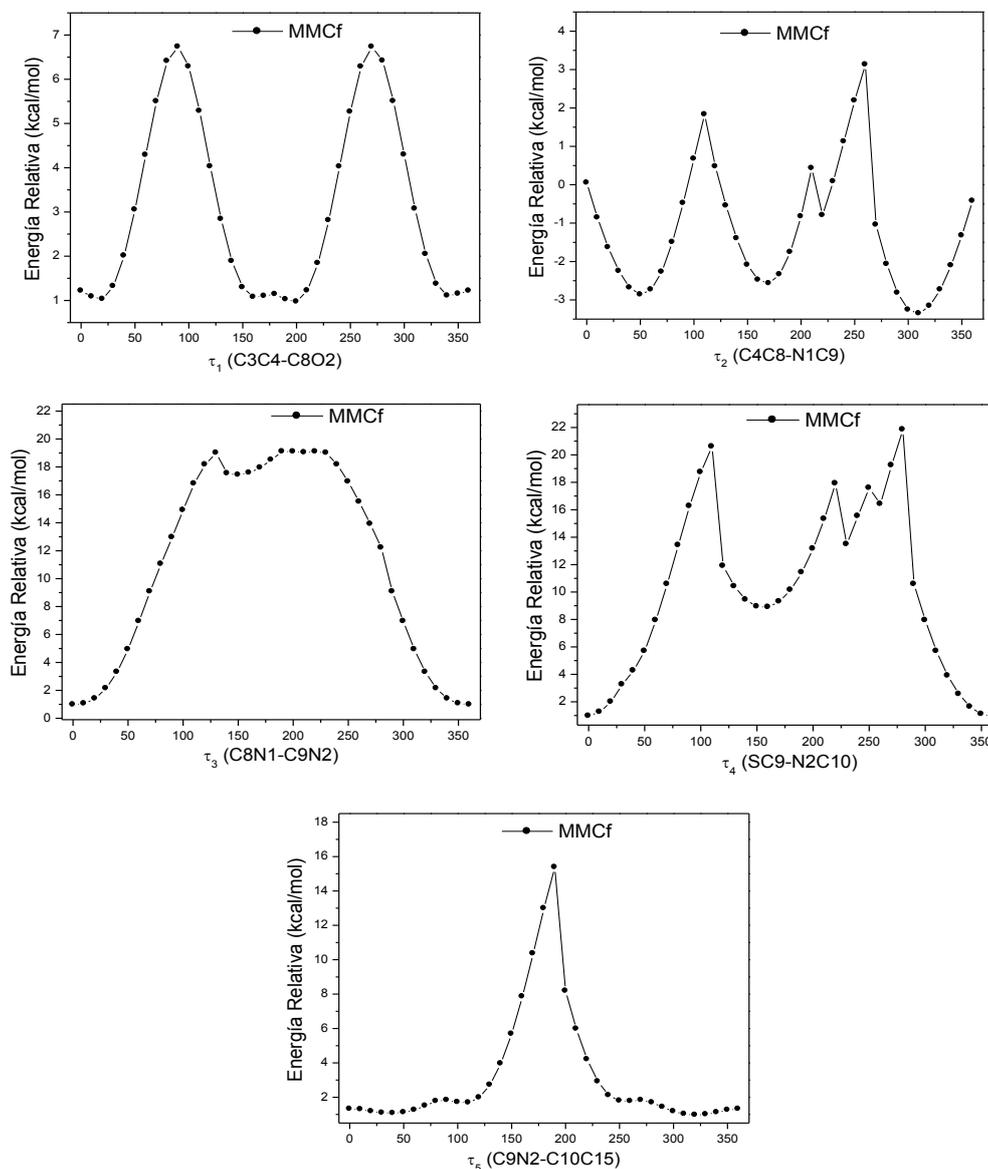
Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	MIs (kcal/mol)
LP O2 $\rightarrow \sigma^* N1 - H1N$	28,82
LP O2 $\rightarrow \sigma^* N1 - C9$	22,64
LP O2 $\rightarrow \sigma^* C4 - C8$	17,88
LP O2 $\rightarrow \sigma^* C8 - N1$	23,78
LP N1 $\rightarrow \pi^* C8 - O2$	21,42
LP N1 $\rightarrow \pi^* C9 - S$	31,21
LP N2 $\rightarrow \pi^* C9 - S$	52,33
LP S $\rightarrow \sigma^* N1 - H1N$	9,13
LP S $\rightarrow \sigma^* N1 - C9$	76,56
LP S $\rightarrow \sigma^* C9 - N2$	15,54
LP O1 $\rightarrow \pi^* C6 - C1$	29,56

### 3.3.3. N-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamotioil]-4-metoxibenzamida, (MMCf).

En la Figura 3.3.7. se muestran los enlaces con libre rotación que se evaluaron para la obtención de las curvas de energía potencial visualizadas en la Figura 3.3.8. De este análisis se obtuvo el confórmero de mínima energía presentado en la Figura 3.3.9.



**Figura 3.3.7.** Enlaces seleccionados y designación de los ángulos de torsión para **MMCf**.



**Figura 3.3.8.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$  -  $\tau_5$  para **MMCf**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

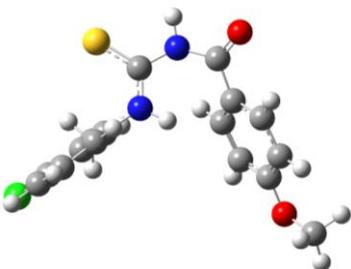
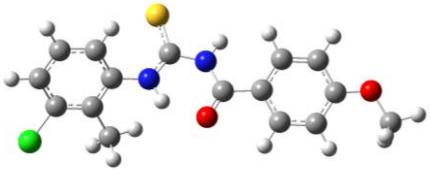
Del análisis de las curvas de energía potencial mostradas en la Figura 3.3.8. se hicieron las siguientes observaciones.

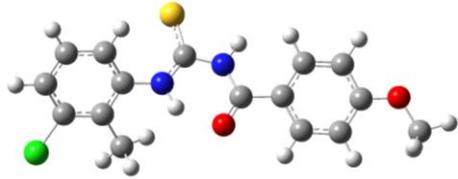
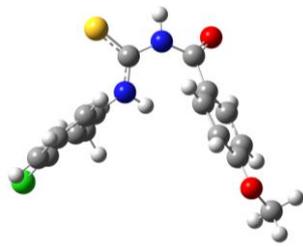
- La torsión  $\tau_1$  (C3C4-CO2) presenta mínimos a 20° y 340° que corresponden a una configuración *synperiplanar* y mínimos a 160° y 200° que presentan una configuración

*antiperiplanar*. El mínimo global está localizado a 200°, en el cual el carbonilo está en el mismo plano que el anillo aromático.

- En la torsión  $\tau_2$ , la mayoría de los puntos de la curva son estructuras posibles debido a su baja energía, por esta razón y para no caer en mínimos locales, se toma solo el mínimo global de  $\tau_2$  a 310° que presenta una configuración *synclinal* en el enlace C4C8-N1C9.
- Para  $\tau_3$  y  $\tau_4$  se encontraron dos mínimos de energía en 0° y 360° con una diferencia de energía entre ellos de 0,10 kcal/mol y corresponden a la configuración *synperiplanar*. Para ambas torsiones se observa una estructura plana local de la parte central -C(O)-NH-C(S)-NH-R, donde los enlaces dobles C=O y C=S se disponen con orientación *antiperiplanar* dando lugar a la forma de S. A esta última se atribuye la estabilidad del conformero, ya que favorece las interacciones intramoleculares a través de puentes de hidrogeno C=O...HN-R formando un pseudo anillo de 6 miembros.
- Para la torsión  $\tau_5$ , C9N2-C10C15, se observan los mínimos globales a 40° y 320°, que corresponden a la configuración *synclinal*.

Con la información obtenida de las curvas de energía potencial se diseñaron y estudiaron las distintas conformaciones. Se obtuvieron 4 conformeros que se optimizaron con el método y la base B3LYP/6-311++g(d,p), obteniéndose así la geometría molecular de la forma más estable: **MMCf.b** (Figura 3.3.9.). Los cálculos y correlación de datos se hacen en base al conformero de mínima energía **MMCf.b**

Conformero	Energía kcal/mol	Población (%)
 <p><b>MMCf.a</b></p>	10,83	0,0
 <p><b>MMCf.b</b></p>	0,00	50,4

 <p style="text-align: center;"><b>MMCf.c</b></p>	0,01	49,6
 <p style="text-align: center;"><b>MMCf.d</b></p>	10,63	0,0

**Figura 3.3.9.** Confórmeros de mínima energía optimizados con nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p) para **MMCf**.

El conformero de mínima energía **MMCf.b** presenta una planaridad en la porción -C(O)-NH-C(S)-NH-R favorecida por el puente de hidrógeno O···H intramolecular, con una distancia de enlace 1,823 Å. El grupo metoxilo se encuentra en disposición “cis” con respecto al grupo carbonilo. El anillo de 3-cloro-2-metilfenilo se aparta del plano del resto de la molécula, posiblemente debido al efecto estérico que puede ejercer el grupo metilo.

En la Tabla 3.3.3. se presentan los resultados del estudio de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) a través de las principales interacciones estabilizantes determinadas con el nivel de teoría B3LYP/6-311++(d,p).

De la Tabla 3.3.3. se deduce que la mayor estabilización de la molécula se presenta principalmente por las transferencias de carga LPN2 →  $\sigma^*$ C9–S con una energía de 73,85 kcal/mol y LPN1 →  $\pi^*$ C8–O con una energía de 55,35 kcal/mol.

**Tabla 3.3.3.** Análisis de NBO con las principales interacciones estabilizantes de **MMCf.b**.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	MMCf.b Kcal/mol
LP O2 → $\sigma^*$ C4 – C8	18,72
LP O2 → $\sigma^*$ C8 – N1	25,03
LP O2 → $\sigma^*$ N2 – H2N	14,02
LP N1 → $\pi^*$ C8 – O2	55,35
LP N1 → $\pi^*$ C9 – S	47,34
LP N2 → $\pi^*$ C9 – S	73,85
LP S → $\sigma^*$ N1 – C9	14,36

### 3.4. Espectroscopia infrarroja y Raman

Los espectros de infrarrojo (IR) y Raman de N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida (**MBt**), N-isopropilcarbamoil-4-metoxibenzamida (**MIs**) y N-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-4-metoxibenzamida (**MMCf**) se presentan en las Figuras 3.4.1.-3.4.3. y, en las Tablas 3.4.1.-3.4.3., las asignaciones de los modos normales de vibración. En esta sección se describirán, comparativamente, solo las asignaciones de los grupos más representativos de los compuestos estudiados.

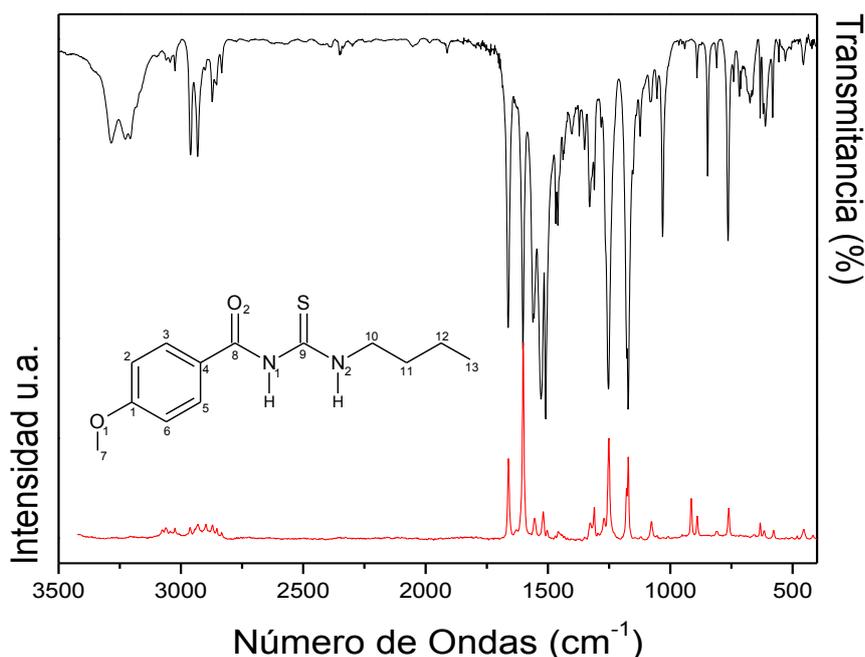
Las bandas observadas en el intervalo de 3208 a 2833  $\text{cm}^{-1}$  (ver Anexo 3) corresponden a los estiramientos simétricos y antisimétricos de los enlaces C-H de los anillos aromáticos y de las porciones alifáticas. Las bandas localizadas en 3227, 3213 y 3185  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 3438, 3428 y 3371  $\text{cm}^{-1}$ ) para **MBt**, **MIs** y **MMCf**, respectivamente, son atribuidas al estiramiento N2-H. Estas bandas anchas presentan una intensidad débil, lo que refleja la presencia interacciones intramoleculares de puentes de hidrogeno con el carbonilo (C=O  $\cdots$  HN2-R). Se observa que la menor frecuencia de estiramiento N2-H calculada corresponde a **MMCf** (3371  $\text{cm}^{-1}$ ). Esta banda está desplazada aproximadamente 60  $\text{cm}^{-1}$  hacia menores números de ondas en comparación con **MBt** y **MIs**. Este comportamiento está relacionado con la mayor fuerza de la interacción intramolecular N2-H $\cdots$ O=C en **MMCf** debido la presencia del anillo aromático de 3-cloro-2-metilfenilo. Una explicación más detallada de este comportamiento diferencial para **MMCf** se describe en la Sección 3.6.3, dado que este efecto también se observa en solución y es posible evaluarlo por RMN.

En los 3 compuestos, la posición de la banda intensa del grupo (C=O) no presenta cambios significativos y se observan en 1663, 1662 y 1664  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1663, 1662, 1667  $\text{cm}^{-1}$ ) para **MBt**, **MIs** y **MMCf**, respectivamente. La frecuencia del C=O está deslaza a menores frecuencia en los tres casos debido a que este participa en las interacciones intramoleculares anteriormente mencionadas.

Debido a la baja intensidad de las bandas del estiramiento C–S, su asignación en 741, 751 y 721  $\text{cm}^{-1}$  para **MBt**, **MIs** y **MMCf**, respectivamente, fue realizada con ayuda de cálculos teóricos. Los valores de estas frecuencias están de acuerdo con la distancia C-S de 1,665 Å, determinada por RX para **MBt**, corroborando el carácter de simple enlace entre el carbono y el azufre en estas tioureas.

A continuación, se presentan los espectros experimentales de IR y Raman y las tablas con las asignaciones más relevantes para **MBt**, **MIs** y **MMCf**.

### 3.4.1. N-butylcarbamotioil-4-metoxibenzamida, (MBt).



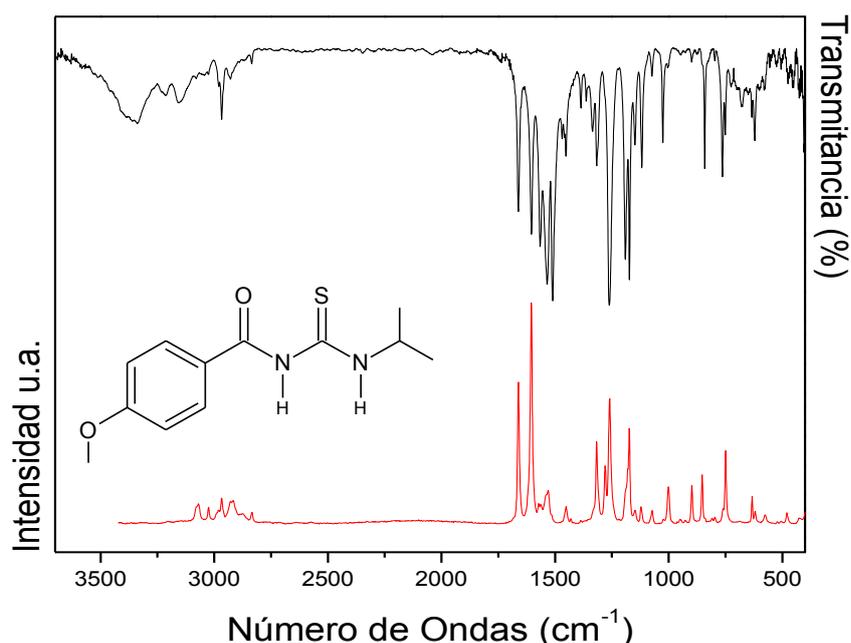
**Figura 3.4.1.** Espectros IR (superior) y Raman (inferior) experimentales de **MBt**.

**Tabla 3.4.1.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración más relevantes para **MBt**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>e</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>d</sup>		
V <sub>1</sub>	3285(d)	--	3621(32)	v(N1-H)
V <sub>2</sub>	3227(d)	--	3438(244)	v(N2-H)
V <sub>19</sub>	1663(f)	1663(42)	1704(231)	v(C=O)
V <sub>20</sub>	1602(f)	1602(100)	1645(221)	v(CH)Ar
V <sub>22</sub>	1561(mf)	--	1582(449)	v(C9-N2)
V <sub>23</sub>	1528(mf)	--	1554(342)	δ(N1-H) + δ(N2-H)
V <sub>24</sub>	1510(mf)	--	1535(622)	δ(N2-H) + δ(N1-H) + δ(N1C9N2)
V <sub>36</sub>	1372(d)	--	1391(168)	v(C8-N1) + ω(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
V <sub>37</sub>	1350(d)	--	1361(229)	v(C9-N2) + ω(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
V <sub>43</sub>	1253(mf)	1253(52)	1293(193)	v(C7-O1)
V <sub>44</sub>	1178(mf)	1179(26)	1264(285)	v(C8-C4) + δ(C9N2H)
V <sub>48</sub>	1152(d)	--	1182(290)	v(C9-N1)
V <sub>51</sub>	--	--	1161(6)	v(C10-N2) + δ(C10C11C12)
V <sub>53</sub>	1054(md)	--	1098(41)	v(C10-N2) + v(C11-C12)
V <sub>56</sub>	1031(m)	--	1052(56)	v(C7-O1)
V <sub>68</sub>	741(md)	--	780(24)	v(C-S)

<sup>a</sup> en cm<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), frecuencias IR calculadas e intensidades entre paréntesis (km mol<sup>-1</sup>). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup> Intensidad relativa entre paréntesis. <sup>e</sup> v, δ, γ, y ω representa estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano y aleteo, respectivamente.

### 3.4.2. N-Isopropilcarbamotioil-4-metoxibenzamida, (MIs).



**Figura 3.4.2.** Espectros IR (superior) y Raman (inferior) experimentales de MIs.

**Tabla 3.4.2.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración más relevantes para MIs.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>e</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>d</sup>	Frecuencia	
v <sub>1</sub>	3389(md)	--	3624(32)	v(N1-H)
v <sub>2</sub>	3213(d)	--	3428(255)	v(N2-H)
v <sub>17</sub>	1662(f)	1662(64)	1704(225)	v(C=O)
v <sub>18</sub>	1604(mf)	1605(100)	1645(218)	δ(CH)Ar
v <sub>20</sub>	1566(mf)	--	1584(446)	v(C9-N2)
v <sub>21</sub>	1535(mf)	--	1557(364)	δ(N1-H) + δ(N2-H)
v <sub>22</sub>	1511(mf)	--	1536(526)	δ(N2-H) + δ(N1-H)
v <sub>34</sub>	1317(d)	1318(37)	1377(233)	v(N1-C8) + δ(N2-C9)
v <sub>38</sub>	1261(mf)	1261(56)	1293(163)	v(C1-O1)
v <sub>39</sub>	1191(mf)	1189(15)	1265(285)	v(C4-C8)
v <sub>40</sub>	1173(mf)	1173(42)	1209(134)	v(C9-N1) + δ(N1-H)
v <sub>43</sub>	1118(d)	1118(7)	1190(220)	v(C10-N2)
v <sub>45</sub>	1074(md)	1074(6)	1163(109)	v(C9-N1)
v <sub>48</sub>	899(md)	898(17)	1084(39)	v(C8-N1) + v(C9-N1) + δ(SC9N1)
v <sub>62</sub>	751(md)	751(32)	762(35)	v(C-S)

<sup>a</sup> en cm<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), frecuencias IR calculadas e intensidades entre paréntesis (km mol<sup>-1</sup>). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup> Intensidad relativa entre paréntesis.

<sup>e</sup>v, δ, γ, ω y ρ representa estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano y aleteo, respectivamente.

### 3.4.3. N-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamotioil]-4-metoxibenzamida, (MMCf).

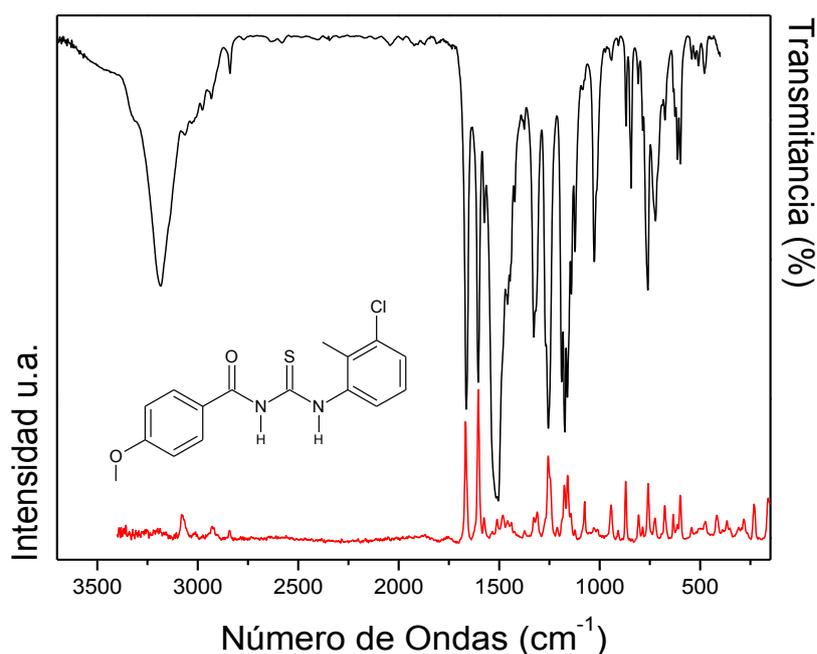


Figura 3.4.3. Espectros IR (superior) y Raman (inferior) experimentales de MMCf.

Tabla 3.4.3. Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración más relevantes para MMCf.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>e</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>d</sup>		
v1	3318(md)	--	3620(35)	v(N1-H)
v2	3185(m)	--	3371(414)	v(N2-H)
v16	1664(f)	1667(78)	1703(197)	v(C=O)
v17	1605(f)	160(100)	1645(162)	v(CH)Ar
v19		1534(6)	1608(212)	v(CC) Ar + δ(N2H)
v20	1505(mf)	1511(13)	1604(42)	v(CH)Ar
v21		1482(15)	1580(583)	(δN2-H)
v22	1458(m)	1458(12)	1554(198)	δ(N1-H)
v23	1327(m)	1327(14)	1532(485)	v(CC) Ar + δ(N1H)
v24	1269(d)	1269(13)	1504(34)	δ(C16H <sub>3</sub> )
v25	1255(f)	1256(55)	1503(56)	δ(C7H <sub>3</sub> )
v29	--	--	1474(<1)	δ(C16H <sub>3</sub> ) + δ(CH) Ar
v33	1173(mf))	1176(36)	1363(790)	v(C9-N2)
v37	--		1299(32)	v(C10-N2)
v38	1161(m)	1160(42)	1291(261)	v(C1-O1)
v39	1141(d)	1143(16)	1259(200)	v(C4-C8)
v44	1015(d)	--	1177(155)	v(C9-N1) + δ(CH) Ar
v46	868(md)	870(38)	1154(116)	δ(N1C9N2)
v49	--	--	1092(14)	v(C8-N1) + v(C9-N1)
v66	721(md)	725(13)	770(52)	v(C9-S)

<sup>a</sup> en cm<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), frecuencias IR calculadas e intensidades entre paréntesis (km mol<sup>-1</sup>). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup> Intensidad relativa entre paréntesis.

$\epsilon_v$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$  y  $\rho$  representa estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano y aleteo respectivamente.

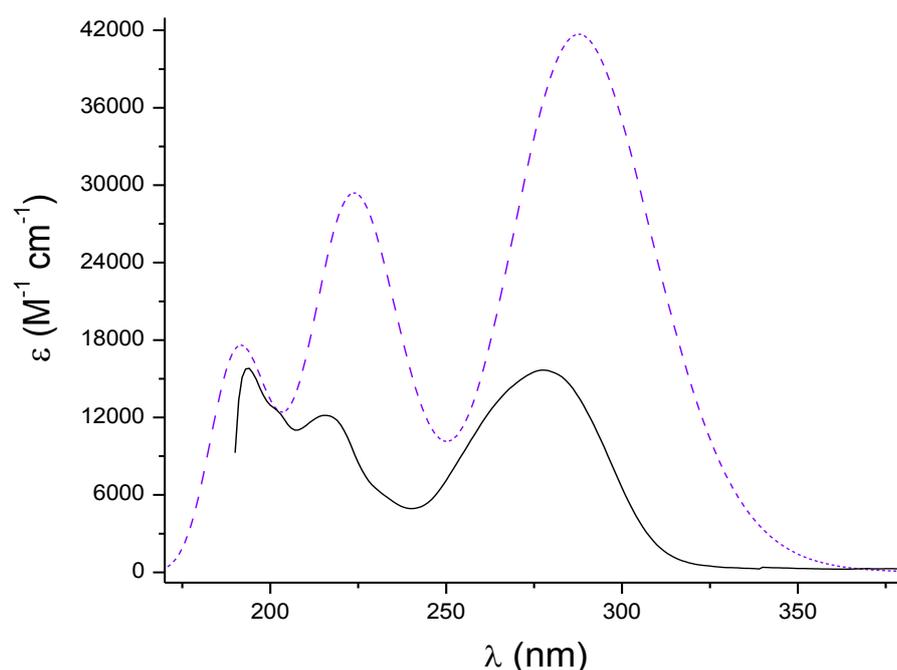
### 3.5. Espectroscopia electrónica UV-visible

Los espectros UV-visible experimentales y calculados (B3LYP/6-311G(d,p)) de N-butylcarbamotioil-4-metoxibenzamida (**MBt**), N-isopropilcarbamotioil-4-metoxibenzamida (**MIs**) y N-[(3-cloro-2-metilfenil) carbamotioil]-4-metoxibenzamida (**MMCF**) se presentan en la Figura 3.5.1., 3.5.3. y 3.5.5., respectivamente y los orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas se muestran en las Figuras 3.5.2., 3.5.4. y 3.5.6., respectivamente.

La concentración de cada una de las soluciones que se utilizó para medir los espectros fue:  $4,6 \times 10^{-6}$  M (**MBt**);  $1,1 \times 10^{-3}$  M (**MIs**);  $2,2 \times 10^{-6}$  M (**MMCF**).

#### 3.5.1. N-butylcarbamotioil-4-metoxibenzamida, (**MBt**).

El espectro electrónico experimental de **MBt** fue medido en solución de acetonitrilo y para calcular el mismo se tomó en cuenta el efecto implícito del solvente (acetonitrilo). En la Figura 3.5.1 se muestran los espectros experimental y calculado de **MBt**.



**Figura 3.5.1.** Espectros UV-visible experimental (trazo continuo) y calculado (trazo discontinuo) de **MBt**.

Con el apoyo de los cálculos teóricos, se asignaron las bandas de absorción que se detallan en la Tabla 3.5.1., considerando las contribuciones  $> 30\%$  y  $f > 0,05$ .

**Tabla 3.5.1.** Espectros electrónicos experimental y calculado de **MBt** en solución de acetonitrilo, junto con las asignaciones de las transiciones más relevantes.

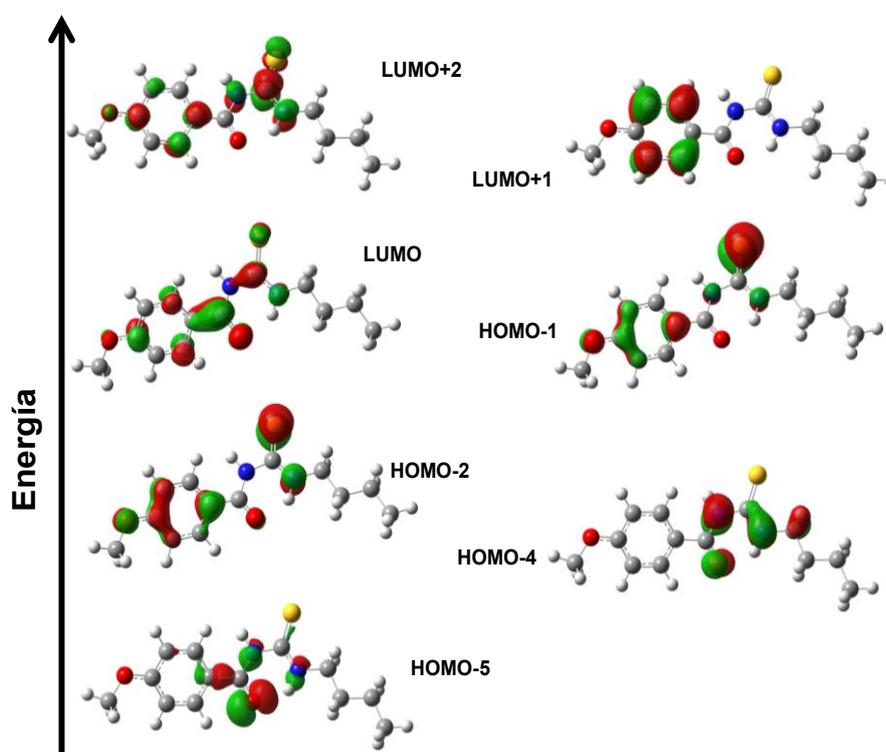
Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignado	%
194	191	0,1880	HOMO-5 → LUMO+1	33
	194	0,0551	HOMO-5 → LUMO+1	64
216	220	0,1391	HOMO-1 → LUMO+2	83
	223	0,1982	HOMO-4 → LUMO	51
278	280	0,2342	HOMO-2 → LUMO	100
	292	0,4778	HOMO-1 → LUMO	100

<sup>a</sup> en nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311G(d,p)). <sup>c</sup> La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas.

La banda localizada en 194 nm (calc. 191 y 194 nm) se origina por transiciones monoeléctricas HOMO-5 → LUMO+1 desde orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno y del oxígeno carbonílico hacia los orbitales  $\pi^*$  del anillo aromático.

La absorción en 216 nm (calc. 220 y 223 nm) se debe a excitaciones HOMO-1 → LUMO+2 y HOMO-4 → LUMO, principalmente entre orbitales  $\pi$  del anillo y no enlazantes de los átomos de azufre, nitrógeno y oxígeno carbonílico y los orbitales  $\pi^*$  de la molécula.

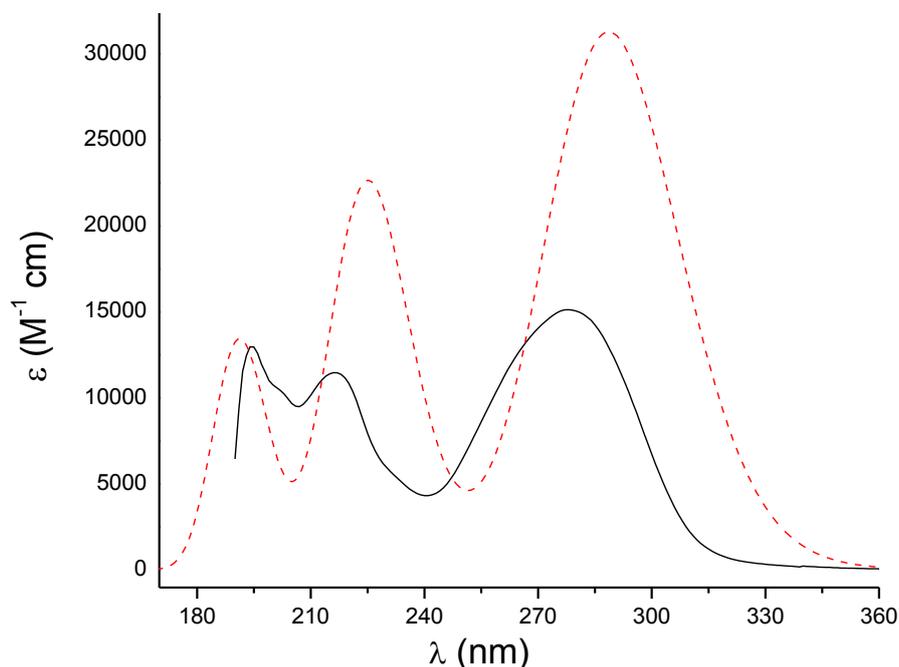
La banda 278 nm (calc. 280 y 292 nm) surge de transiciones dominantes HOMO-2 → LUMO y HOMO-1 → LUMO entre orbitales  $\pi$  del anillo y el par libre del azufre hacia los orbitales  $\pi^*$  de toda la molécula.



**Figura 3.5.2.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **MBt**. La escala de energía es solo cualitativa.

### 3.5.2. N-isopropilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (MIs).

En la Figura 3.5.3. se muestra el espectro experimental (en acetonitrilo) y el calculado de **MIs**.



**Figura 3.5.3.** Espectros UV-visible experimental (trazo continuo) y calculado (trazo discontinuo) de **MIs**.

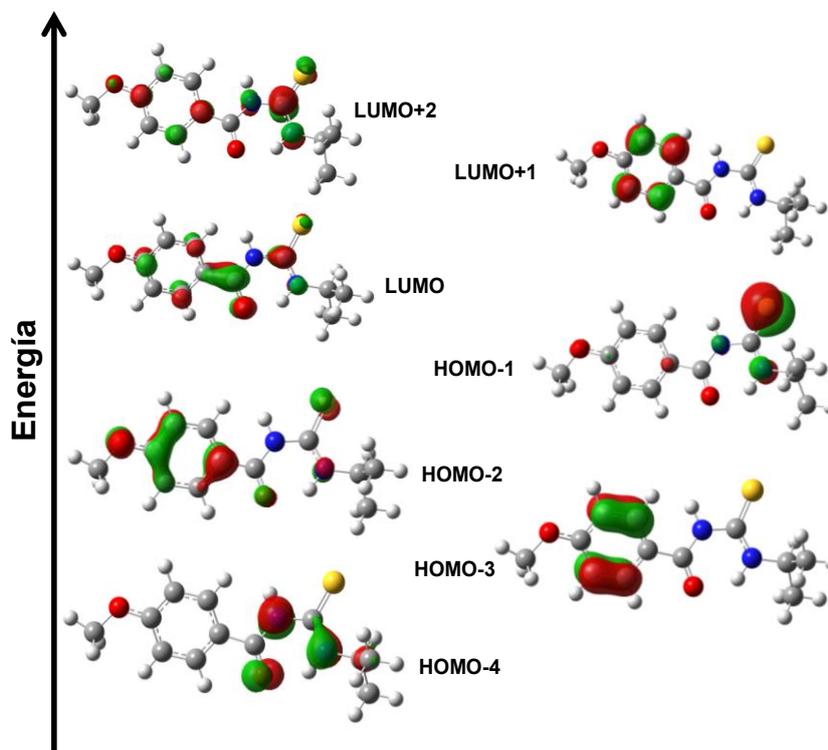
**Tabla 3.5.2** Espectros electrónicos experimental y calculado de **MIs** en solución de acetonitrilo, junto con las asignaciones de las transiciones más relevantes.

Experimental <sup>a</sup>	calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignación	%
194	191	0,2158	HOMO-3 → LUMO+1	30
201 <sup>H</sup>	222	0,0857	HOMO-4 → LUMO	49
			HOMO-1 → LUMO+2	36
216	231	0,1122	HOMO-3 → LUMO	27
278	282	0,3298	HOMO-2 → LUMO	96
	295	0,3756	HOMO-1 → LUMO	100

<sup>a</sup> en nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311 G(d,p)). <sup>c</sup> La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas. <sup>H</sup> Hombro.

La banda de absorción observada en 194 nm, generada por transiciones HOMO-3 → LUMO+1 (calc. 191 nm), se debe fundamentalmente a excitaciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el anillo aromático. El hombro en 201 nm (calc. 222 nm) se origina por transiciones HOMO-4 → LUMO y HOMO-1 → LUMO +2 desde orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno, oxígeno del carbonilo y azufre a los orbitales  $\pi^*$  de toda la molécula.

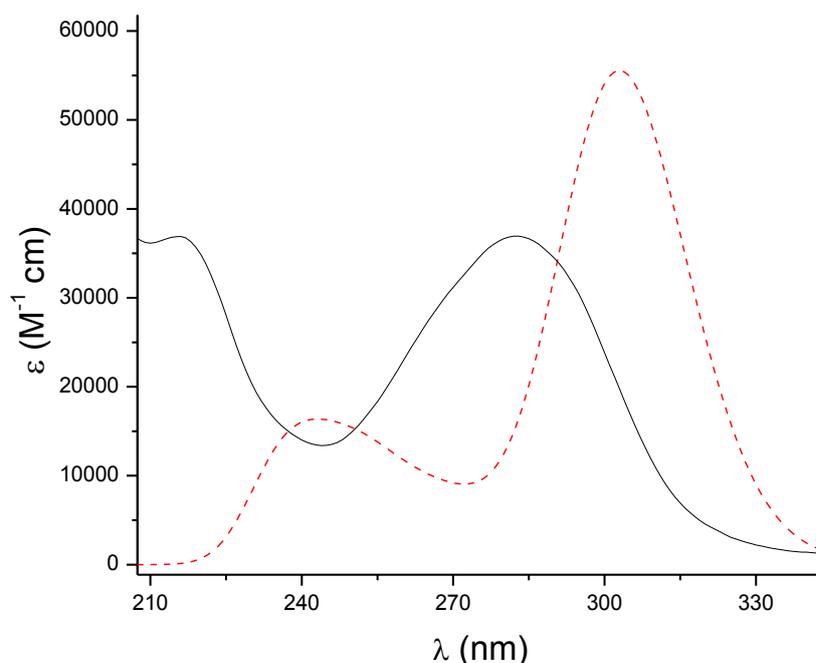
La banda 216 nm (calc. 231nm) se debe principalmente a una transición monoeléctronica HOMO-3  $\rightarrow$  LUMO originada por excitaciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el anillo. Por último, la absorción más intensa del espectro experimental en 278 nm (calc. 282 y 295 nm) se debe a la contribución de transiciones HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO y HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO desde orbitales  $\pi$  del anillo de benceno y no enlazantes del átomo de azufre y del oxígeno del grupo metoxilo a orbitales  $\pi^*$  de toda la molécula.



**Figura 3.5.4.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **MIs**.

### 3.5.3. N-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamotioil]-4-metoxibenzamida, (**MMCf**).

En la Figura 3.5.5. Experimental se presenta el espectro experimental (en acetonitrilo) y el calculado de **MMCf**.



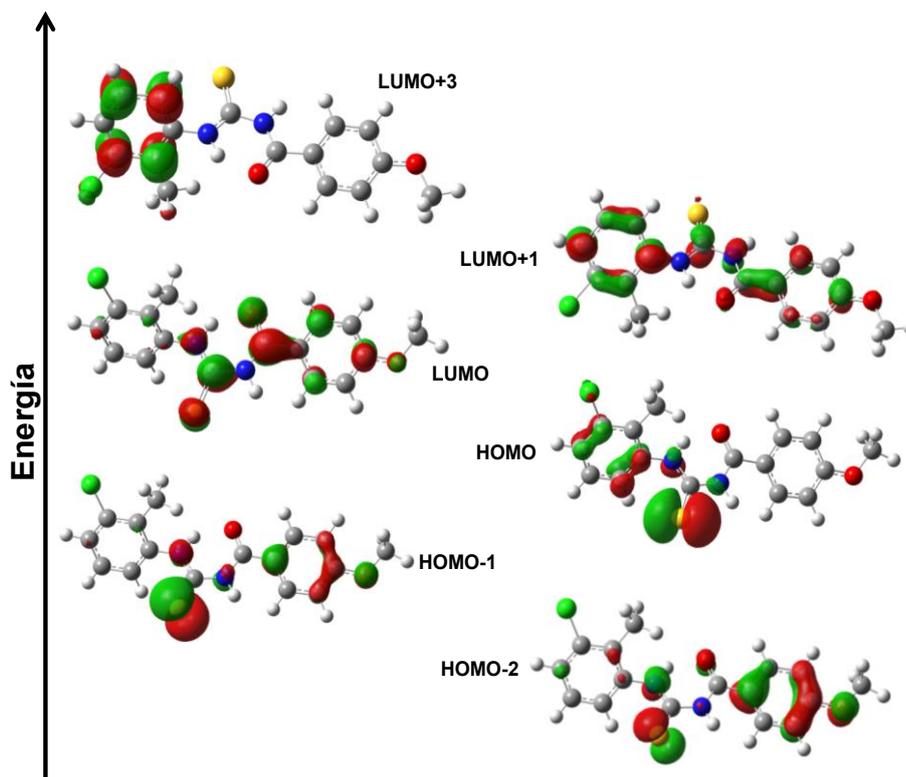
**Figura 3.5.5.** Espectros UV-visible experimental (trazo continuo) y calculado (trazo discontinuo) de **MMCf**.

**Tabla 3.5.3.** Espectros electrónicos experimental y calculado de **MMCf** en solución de acetonitrilo, junto con las asignaciones de las transiciones más relevantes.

Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignado	%
242	238	0,0860	HOMO-2 → LUMO+1	84
	251	0,1007	HOMO → LUMO+3	51
303	302	0,7201	HOMO-2 → LUMO	95
	313	0,1122	HOMO-1 → LUMO	88

<sup>a</sup> en nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311 G(d,p)). <sup>c</sup> La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas.

La absorción en 242 nm (calc. 238 y 251 nm) es atribuida mayoritariamente a excitaciones HOMO-2 → LUMO+1 y, en menor medida, a HOMO → LUMO+3. Las mismas se originan desde orbitales  $\pi$  de ambos anillos y no enlazantes de los átomos de azufre, nitrógeno y oxígeno a orbitales  $\pi^*$  extendidos sobre todo el esqueleto molecular. La banda en 303 nm se debe a transiciones dominantes HOMO-2 → LUMO y HOMO-1 → LUMO, desde orbitales  $\pi$  del anillo metoxifenilo y pares no enlazantes de los átomos de azufre y nitrógeno hacia orbitales  $\pi^*$  de toda la molécula.



**Figura 3.5.6.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **MMCf**.

### 3.6. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

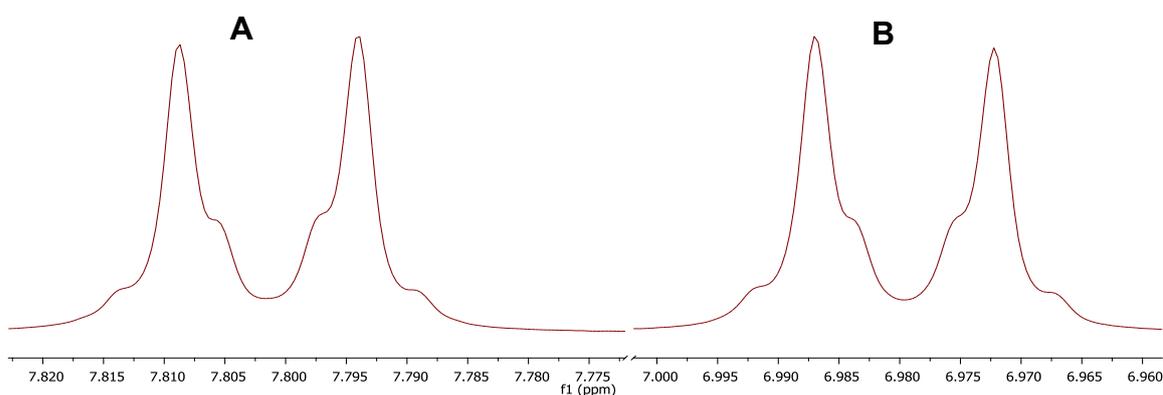
Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **MBt**, **MIs** y **MMCf** se presentan en la Figuras 3.6.3. – 3.6.6. y en la Tabla 3.6.1. se muestran los desplazamientos químicos (ppm) experimentales y calculados. Los desplazamientos químicos calculados se obtuvieron por el método GIAO, cuyo procedimiento se detalla en Materiales y Métodos, en la Sección j. Métodos computacionales.

Los compuestos expuestos en este capítulo poseen sistemas aromáticos del tipo benzoilo con sustitución en posición “para” en su estructura. En los espectros de RMN estos protones aromáticos generan señales fuertemente acopladas que no resultaron de primer orden. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) fueron obtenidas mediante cálculos algebraicos tal como se explica más abajo.

Los protones de la porción *para*-benzoil sustituida se pueden tratar como sistemas de cuatro núcleos simbolizados formalmente como AA'BB'. Esta denominación tiene en cuenta que la diferencia entre los desplazamientos químicos (en Hz) de los núcleos involucrados es comparable en magnitud al valor de las constantes de acoplamiento. Los símbolos AA' y BB' representan pares de núcleos que son químicamente equivalentes, pero no magnéticamente equivalentes. Muchos sistemas de espín presentan espectros que no son de primer orden similares a los obtenidos en este trabajo, a pesar de los altos campos magnéticos utilizados para medir los mismos. Algunos ejemplos son bencenos *o*-disustituidos,<sup>9</sup> bencenos *p*-

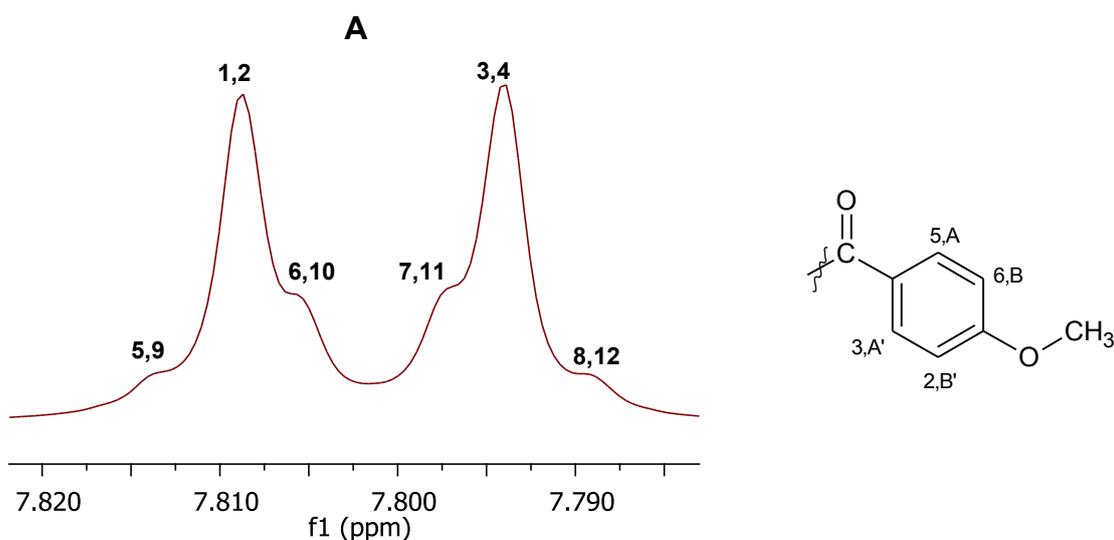
disustituidos con diferentes sustituyentes,<sup>10</sup> piridinas  $\gamma$ -sustituidas,<sup>11</sup> tiofenos,<sup>12</sup> furanos,<sup>13,14</sup> etanos 1,2-disustituidos con diferentes sustituyentes y ciclopropanos sustituidos.<sup>15</sup>

Al tratar estos sistemas, podemos considerar solo la parte "A" del espectro ya que el completo es aproximadamente centro-simétrico respecto de la posición  $\frac{1}{2}(vA + vB)$ . En la Figura 3.6.1. se muestra un espectro AA'BB' típico, correspondiente al compuesto **MIs**, donde puede observarse esta simetría.



**Figura 3.6.1.** Sistema AA'BB' de N-isopropilcarbamoil-4-metoxibenzamida, las letras A y B indican los dos grupos de protones del sistema.

El espectro AA'BB' tiene 24 líneas en total (12 para la porción AA'). Estas líneas se muestran asignadas con un número en la porción A del espectro (Figura 3.6.2). A partir de los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) hallados para cada línea en el espectro experimental se llevan a cabo los cálculos que permiten determinar las constantes de acoplamiento en estos espectros que no son de primer orden.<sup>16,17</sup>



**Figura 3.6.2.** Zona AA' del espectro  $^1\text{H}$  RMN del N-isopropilcarbamoil-4-metoxibenzamida. Los números sobre el espectro indican las líneas que convergen.

Para ejemplificar el método de cálculo de las constantes de acoplamiento del sistema AA'BB' se tomó la porción del espectro <sup>1</sup>H RMN del compuesto **Mls**, que corresponde a los protones 2 y 6 y 3 y 5 (Figura 3.6.2.).

Las ecuaciones utilizadas son las siguientes:

$N = L_1 - L_3$ , donde L representa el valor de desplazamiento químico (Hz) para cada una de las 12 líneas mostradas en la Figura 3.6.2.

$$K = L_7 - L_8 = L_5 - L_6$$

$$L = [(L_{11} - L_{10})(L_{12} - L_9)]^{1/2}$$

$$M = 0$$

$$J_{AA'} = J_{BB'}$$

$$K = J_{AA'} + J_{BB'}$$

$$J_{AB} = (N + L)/2$$

$$J_{AB'} = J_{AB} - L$$

Algunas de las posiciones de las líneas y las intensidades del espectro AA'BB' pueden ser expresadas algebraicamente y otras no. Además, no todas las líneas cuyas posiciones pueden ser explícitamente expresadas son dependientes de K (donde K es la suma de las constantes de acoplamiento de AA' y BB'). Esto hace que K sea más difícil de determinar en los espectros AA'BB', particularmente cuando K es grande. Como la apariencia del espectro tiende a volverse independiente de su magnitud y de su signo relativo, el valor de N se obtiene de la diferencia entre la separación de las líneas 1 y 3.<sup>16-18</sup>

Para ejemplificar el cálculo, se describe a continuación la obtención de constante de acoplamiento J en el sistema AA'BB' del compuesto **Mls**. En este caso se tienen los valores en Hz para las líneas de la porción "A" del espectro.

$$L_{5,9} = 4689,3$$

$$L_{1,2} = 4686,3$$

$$L_{6,10} = 4684,3$$

$$L_{7,11} = 4679,5$$

$$L_{3,4} = 4677,4$$

$$L_{8,12} = 4674,5$$

Para la Porción "A" del espectro se obtuvieron los siguientes valores: **N** = 8,9 Hz; **K** = 5,0 Hz; **L** = 8,4 Hz. A partir de ellos se calcularon las constantes de acoplamiento.

$$J_{2,3} = J_{5,6} = 8,6 \text{ Hz}$$

$$J_{2,6} = J_{3,5} = 2,1 \text{ Hz}$$

$$J_{2,5} = J_{3,6} = 0,3 \text{ Hz}$$

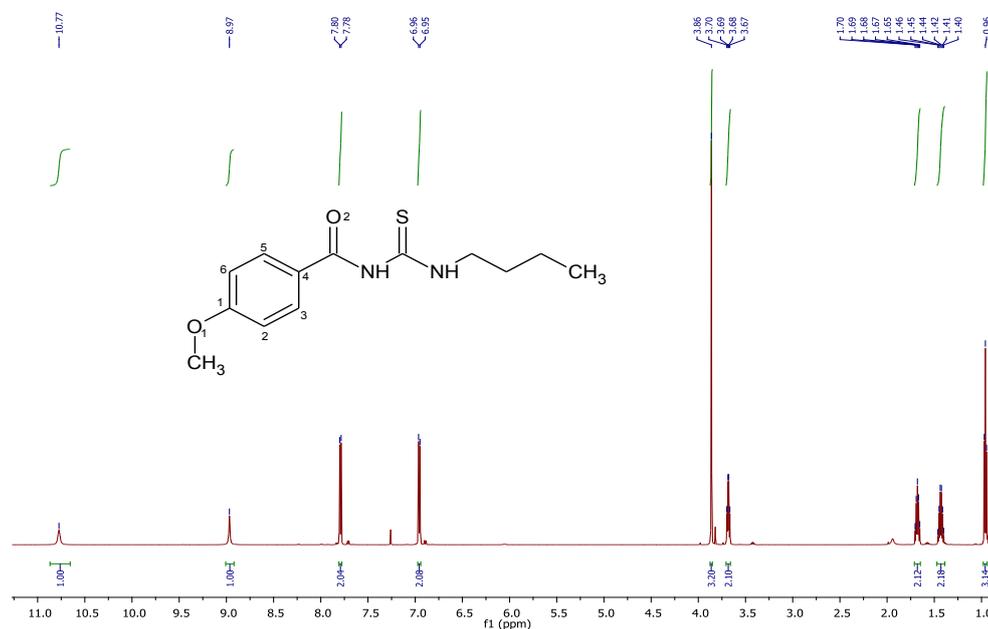
Estos cálculos se hicieron para todos los compuestos que presentan bencenos *p*-disustituidos (Tabla 3.7.1.).

**Tabla 3.7.1.** Líneas, valores de N, K y L y constantes de acoplamiento de **MBt**, **Mis** y **MMCf** expresados en Hz.

Param.	MBt	Mis	MMCf
L <sub>5,9</sub>	4683,3	4689,3	4728,2
L <sub>1,2</sub>	4680,3	4686,3	4725,1
L <sub>6,10</sub>	4678,2	4684,3	4723,1
L <sub>7,11</sub>	4673,3	4679,5	4718,2
L <sub>3,4</sub>	4671,4	4677,4	4716,3
L <sub>8,12</sub>	4668,4	4674,5	4713,4
<b>N</b>	8,9	8,9	8,8
<b>K</b>	4,9	5,0	4,8
<b>L</b>	8,5	8,4	8,5
J <sub>2,3</sub> =J <sub>5,6</sub>	8,7	8,6	8,6
J <sub>2,6</sub> =J <sub>3,5</sub>	1,9	2,1	1,9
J <sub>2,5</sub> =J <sub>3,6</sub>	0,2	0,3	0,2

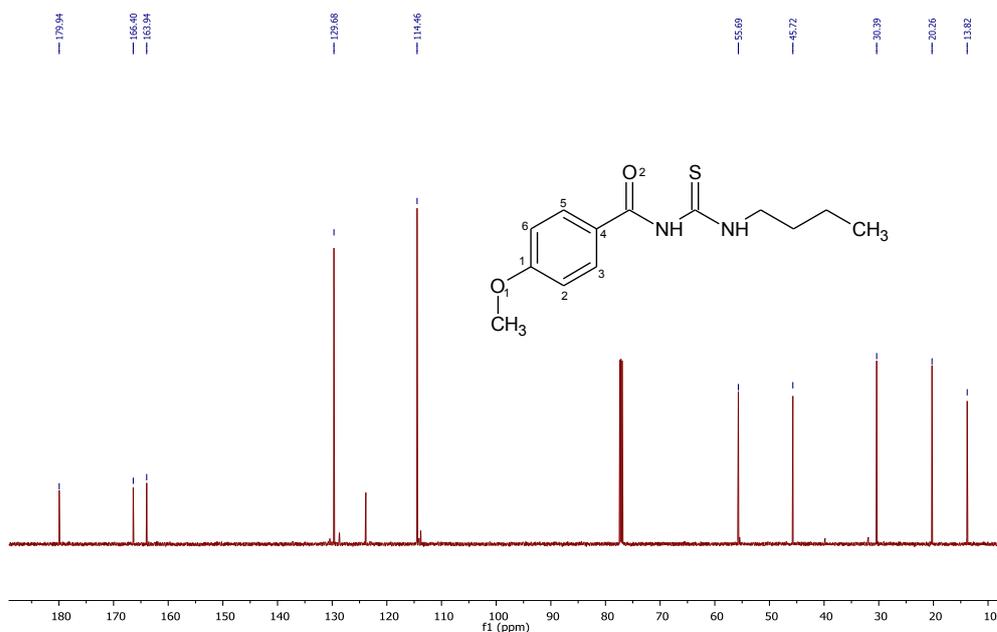
A continuación, se presentan los espectros experimentales obtenidos de cada uno de los compuestos expuestos en este capítulo, junto con la asignación de RMN.

### 3.6.1. N-butylcarbamotioil-4-metoxibenzamida, (MBt).



**Figura 3.6.3.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (zona ampliada) de **MBt**.

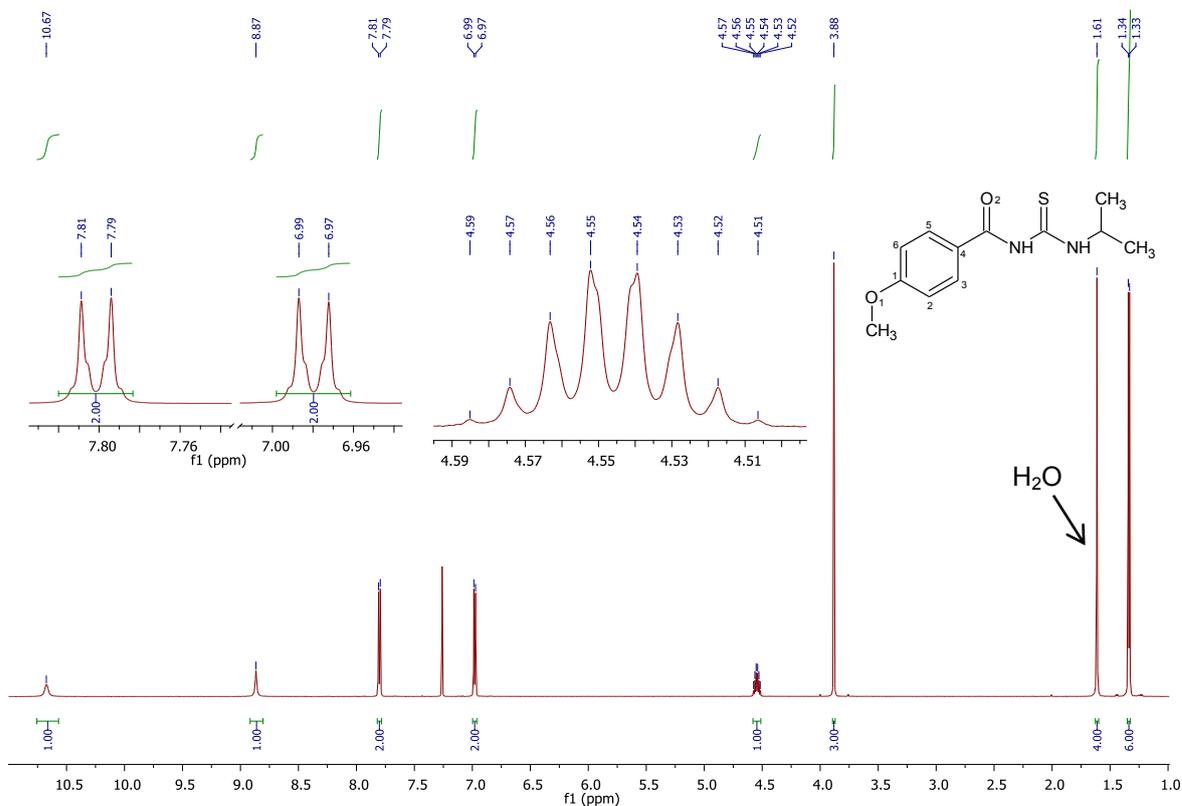
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10,77 (br,s, 1H, Bu-NH); 8,97 (s, 1H, O=C-NH), 7,79 (dt, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>, J = 9, 2 y <1 Hz); 6,96 (dt, 2H, H<sub>2</sub>/H<sub>6</sub>, J = 9, 2 y <1 Hz); 3,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O); 3,68 (c, 2H, N-CH<sub>2</sub>, J = 7 Hz), 1,68 (q, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7 Hz), 1,43 (sext, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7 Hz), 0,96 ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz).



**Figura 3.6.4.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (zona ampliada) de **MBt**.

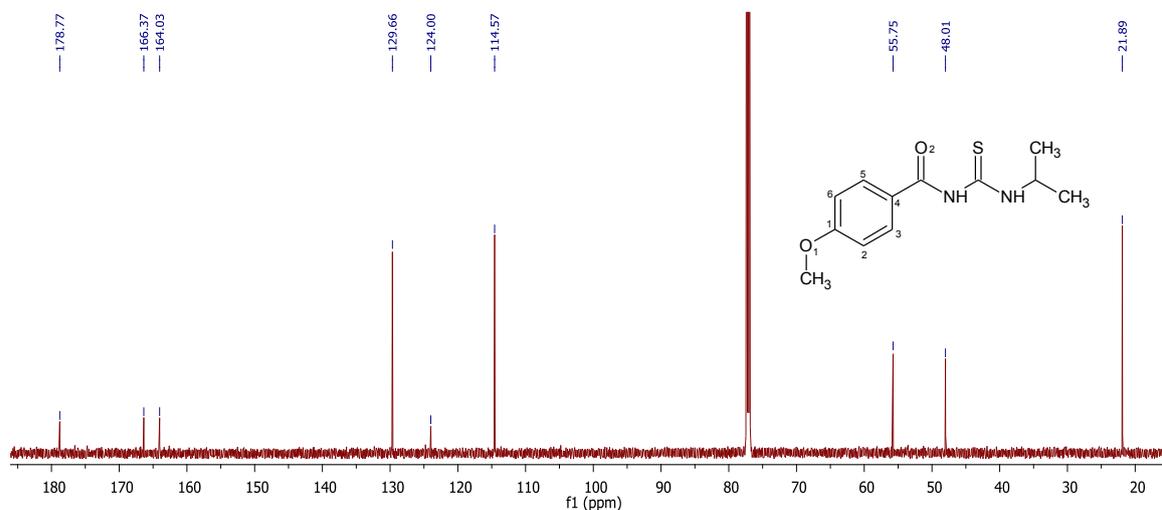
$^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 179,9 (C=S); 166,4 (C=O); 163,9 (C1); 129,7 (C3/C5); 123,9 (C4); 114,5 (C2/C6); 55,7 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ); 45,7 (N- $\text{CH}_2$ ); 30,4 (N $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 20,3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 13,8 ppm ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

### 3.6.2. N-isopropilcarbamotioil-4-metoxibenzamida, (MIs).



**Figura 3.6.5.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (zona ampliada) de **MIs**.

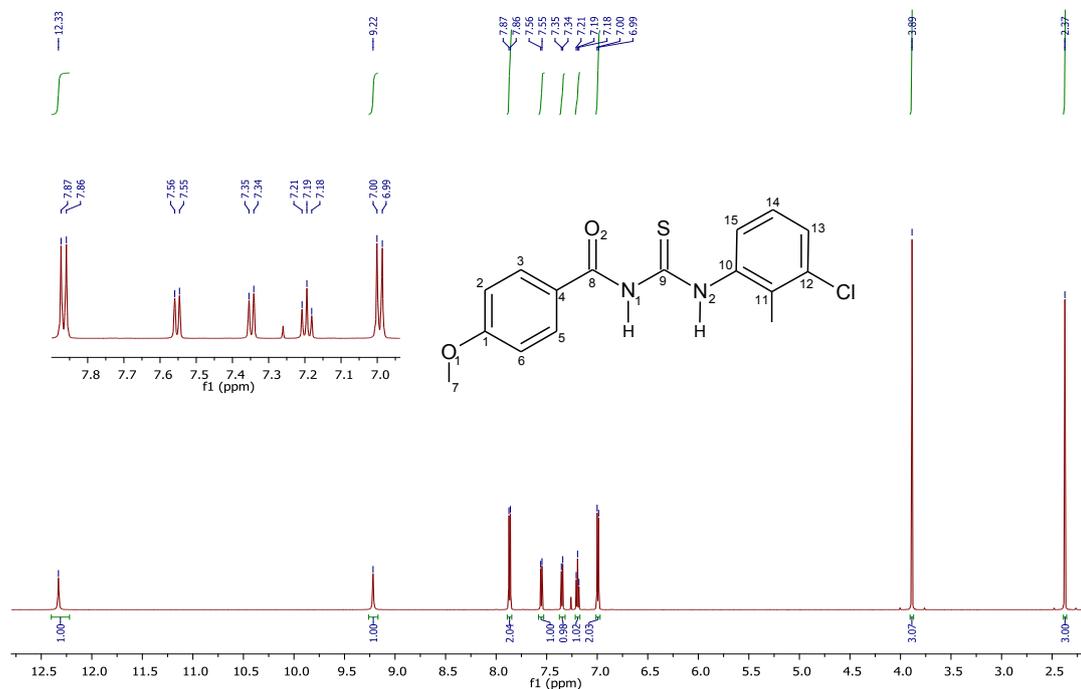
**<sup>1</sup>H RMN** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10,67 (br,s, 1H, <sup>i</sup>Pr-NH); 8,87 (s, 1H, O=C-NH); 7,80 (dt, 2H, H3/H5, *J* = 9, 2 y <1 Hz,); 6,98 (dt, 2H, H2/H6, *J* = 9, 2 y <1 Hz); 4,55 (octupl, 1H, CH, *J* = 7Hz); 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O); 1,34 ppm (d, 6H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7 Hz).



**Figura 3.6.6.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (zona ampliada) de **MIs**.

**<sup>13</sup>C RMN** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 178,8 (C=S); 166,4 (C=O); 164,0 (C1); 129,7 (C3/C5); 124,0 (C4); 114,6 (C2/C6); 55,7 (CH<sub>3</sub>-O), 48,0 (CH), 21,9 ppm (CH<sub>3</sub>).

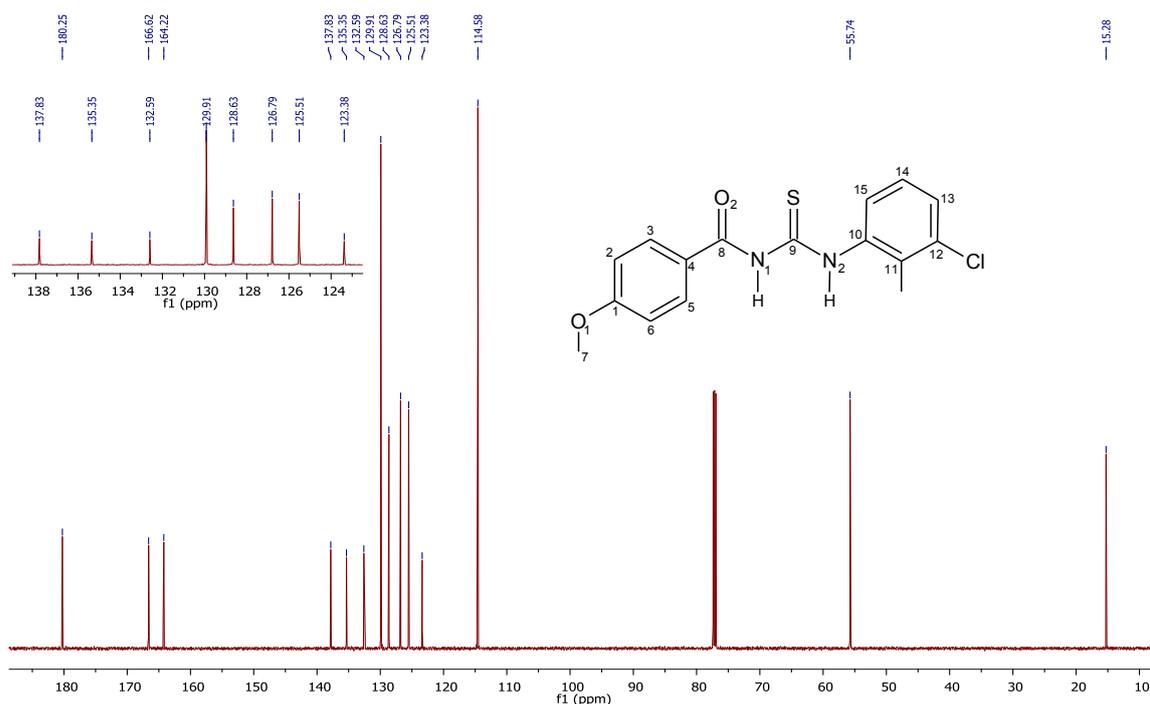
### 3.6.3. N-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamotioil]-4-metoxibenzamida, (**MMCf**).



**Figura 3.6.7.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (zona ampliada) de **MMCf**.

**<sup>1</sup>H RMN** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 12,33 (br,s, 1H, Ar-NH); 9,22 (s, 1H, O=C-NH); 7,87 (dt, 2H, H5/H3, *J* = 9, 2 y <1 Hz); 7,55 (d, 1H, H13, *J* = 8 Hz); 7,35 (d, 1H, H15, *J* = 8 Hz); 7,19 (t, 1H,

H14,  $J = 8$  Hz); 6,99 (dt, 2H, H2/H6,  $J = 9$ , 2 y <1 Hz); 3,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ); 2,37 ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ).

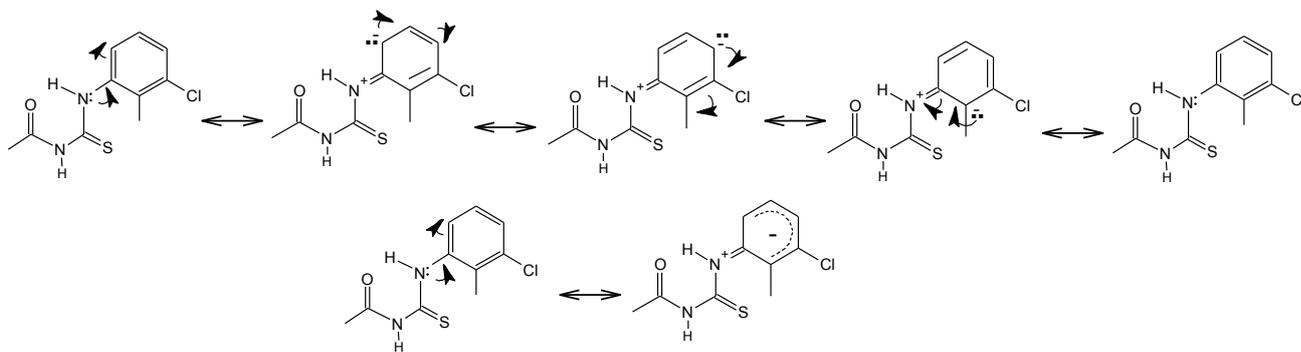


**Figura 3.6.8.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (zona ampliada) de **MMCf**.

$^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 180,2$  (C=S); 166,6 (C=O); 164,2 (C4); 137,8 (C10); 135,3 (C1); 132,6 (C13); 129,9 (C5/C3); 128,6 (C12); 126,8 (C15); 125,5 (C14); 123,4 (C11); 114,6 (C2/C6); 55,7 (-O-CH<sub>3</sub>); 15,3 ppm (Ar-CH<sub>3</sub>).

El espectro protónico muestra señales N2-H fuertemente desapantalladas a 10,77, 10,67 y 12,33 ppm para **MBt**, **Mls** y **MMCf**, respectivamente. Tal desapantallamiento está causada principalmente por la interacción intramolecular de puente de hidrogeno. La mayor desapantallamiento corresponde a **MMCf** con una diferencia notable respecto de los otros dos compuestos. El cambio de un sustituyente alquilo por un arilo provoca un corrimiento de la señal hacia campos bajos de aproximadamente 1,6 ppm. Esta diferencia muestra un incremento de la acidez del enlace N2-H en **MMCf**, debido a que el valor del desplazamiento químico es directamente proporcional a la fuerza de enlace de hidrogeno. La presencia del anillo aromático es crucial para explicar el desapantallamiento observado en **MMCf**, ya que permite que el par libre sobre el N2 se deslocalice hacia el anillo incrementando su acidez (ver Figura 3.6.9.). De este modo, el N2 adquiere un cierto carácter de amonio lo que ayuda a incrementar la acidez del enlace N2-H.

Este efecto de un mayor desapantallamiento también se observa en la señal de N1-H con valores de 8,79, 8,87 y 9,22 ppm para **MBt**, **Mls** y **MMCf**.



**Figura 3.6.9.** Estructuras de resonancia mostrando el carácter parcial de “amonio” y la mayor acidez del enlace N2-H en **MMCf**.

### 3.7. Difracción de rayos X

Para N-butylcarbamothioil-4-metoxibenzamida (**MBt**) se logró monocristales con calidad suficiente para la elucidación de su estructura por difracción de rayos X. La Tabla 3.7.1. describe los datos del cristal, la Tabla 3.7.2. los parámetros estructurales experimentales y calculados y en la Figura 3.7.1. se muestra el diagrama ORTEP. En el Anexo 3 se encuentra información adicional cristalográfica.

**Tabla 3.7.1.** Resultados de refinamiento estructural y datos de la estructura de **MBt**.

Identificación	<b>MBt</b>
Formula empírica	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
Peso molecular	266,35
Temperatura/K	293(2)
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c
a/Å	6,3789(3)
b/Å	23,7392(13)
c/Å	9,2761(5)
$\alpha$ /°	90
$\beta$ /°	98,122(5)
$\gamma$ /°	90
Volumen/Å <sup>3</sup>	1390,59(13)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}$ /cm <sup>3</sup>	1,272
Coefficiente de absorción mm <sup>-1</sup>	0,229
F(000)	568,0
Radiación	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0,71073$ )
2 $\theta$ rango para colección de datos/°	6,452 a 57,504
Rango de los índices	-8 $\leq$ h $\leq$ 8, -13 $\leq$ k $\leq$ 30, -12 $\leq$ l $\leq$ 10
Reflexiones colectadas	5746
Reflexiones independientes	3009 [R <sub>int</sub> = 0,0362, R <sub>sigma</sub> = 0,0563]
Datos/restricciones/parámetros	3009/0/235

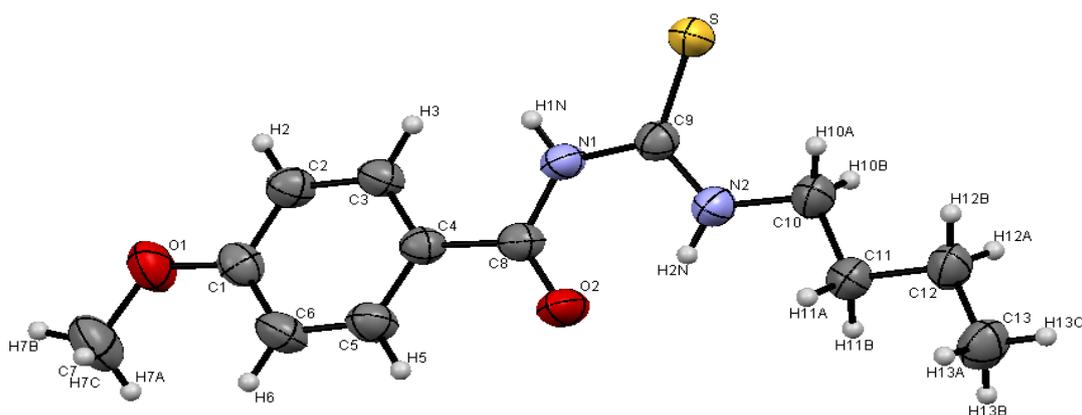
Bondad de ajustes $F^2$	1,027
Índices R Final <sup>a</sup> [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0,0515$ , $wR_2 = 0,1021$
Índices R final [todos los datos]	$R_1 = 0,0937$ , $wR_2 = 0,1205$
Mayor diferencia de pico/valle (e $\text{\AA}^{-3}$ )	0,16/-0,24

$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \left[ \frac{\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2}{\sum w(|F_o|^2)^2} \right]^{1/2}$$

**Tabla 3.7.2.** Distancias de enlace ( $\text{\AA}$ ), ángulos de enlace y de torsión ( $^\circ$ ), experimentales y calculados (B3LY/6-311++g(d,p)), seleccionados para **MBt**. La numeración de los átomos es la descripta en el diagrama ORTEP de la Figura 3.7.1.

Param.	MBt		Param.	MBt	
	Exp.	Calc.		Exp.	Calc.
r(C1-O1)	1,361(2)	1,356	$\angle(O2-C8-N1)$	121,45(19)	122,2
r(C1-C6)	1,378(3)	1,400	$\angle(O2-C8-C4)$	121,4(2)	121,7
r(C1-C2)	1,379(3)	1,402	$\angle(N1-C8-C4)$	117,09(18)	116,0
r(C2-C3)	1,373(3)	1,384	$\angle(N2-C9-N1)$	116,4(2)	116,1
r(C3-C4)	1,389(3)	1,405	$\angle(N2-C9-S)$	124,42(17)	125,7
r(C4-C5)	1,379(3)	1,398	$\angle(N1-C9-S)$	119,14(16)	118,2
r(C4-C8)	1,482(3)	1,490	$\angle(N2-C10-C11)$	110,7(2)	110,4
r(C5-C6)	1,377(3)	1,390	$\angle(C10-C11-C12)$	111,4(2)	112,5
r(C7-O1)	1,416(3)	1,425	$\angle(C13-C12-C11)$	113,0(3)	112,9
r(C8-O2)	1,224(2)	1,229	$\angle(C8-N1-C9)$	128,77(19)	129,4
r(C8-N1)	1,369(3)	1,383	$\angle(C9-N2-C10)$	123,9(2)	123,8
r(C9-N2)	1,319(3)	1,335	$\angle(C1-O1-C7)$	118,4(2)	119,0
r(C9-N1)	1,394(3)	1,406	$\Phi(C5-C4-C8-O2)$	13,0(3)	-16,5
r(C9-S)	1,665(2)	1,677	$\Phi(C3-C4-C8-O2)$	-164,2(2)	162,2
r(C10-N2)	1,458(3)	1,459	$\Phi(C5-C4-C8-N1)$	-168,2(2)	162,9
r(C10-C11)	1,506(3)	1,528	$\Phi(C3-C4-C8-N1)$	14,7(3)	-18,4
r(C11-C12)	1,525(3)	1,533	$\Phi(N2-C10-C11-C12)$	-174,2(2)	179,9
r(C12-C13)	1,510(4)	1,531	$\Phi(C10-C11-C12-C13)$	173,8(3)	179,9
$\angle(O1-C1-C6)$	124,8(2)	124,6	$\Phi(O2-C8-N1-C9)$	6,3(3)	-3,9
$\angle(O1-C1-C2)$	115,5(2)	115,8	$\Phi(C4-C8-N1-C9)$	-172,52(19)	177,2
$\angle(C6-C1-C2)$	119,7(2)	119,6	$\Phi(N2-C9-N1-C8)$	-1,2(3)	-0,1
$\angle(C3-C2-C1)$	120,5(2)	120,2	$\Phi(S-C9-N1-C8)$	178,18(18)	-179,9
$\angle(C2-C3-C4)$	120,5(2)	120,9	$\Phi(N1-C9-N2-C10)$	-178,7(2)	-179,6
$\angle(C5-C4-C3)$	118,2(2)	118,4	$\Phi(S-C9-N2-C10)$	2,0(3)	0,2
$\angle(C5-C4-C8)$	117,83(19)	117,4	$\Phi(C11-C10-N2-C9)$	164,5(2)	177,7
$\angle(C3-C4-C8)$	123,9(2)	124,2	$\Phi(C6-C1-O1-C7)$	0,8(4)	0,4
$\angle(C6-C5-C4)$	121,6(2)	121,4	$\Phi(C2-C1-O1-C7)$	-179,0(3)	-179,3
$\angle(C1-C6-C5)$	119,5(2)	119,6	-	-	-

La molécula de **MBt** cristaliza en  $P2_1/c$  con  $a=6,3789(3)$ ,  $b=23,7392(13)$ ,  $c=9,2761(5)$   $\text{\AA}$ ,  $\alpha=\gamma=90^\circ$ ,  $\beta=98,122(5)^\circ$  y  $Z=4$ . Esta presenta, en el estado cristalino, un enlace de hidrógeno intramolecular  $N-H \cdots O$  con distancias  $H \cdots O$  de 1,947  $\text{\AA}$ . La distancia de enlace del carbonilo es de 1,223  $\text{\AA}$ .



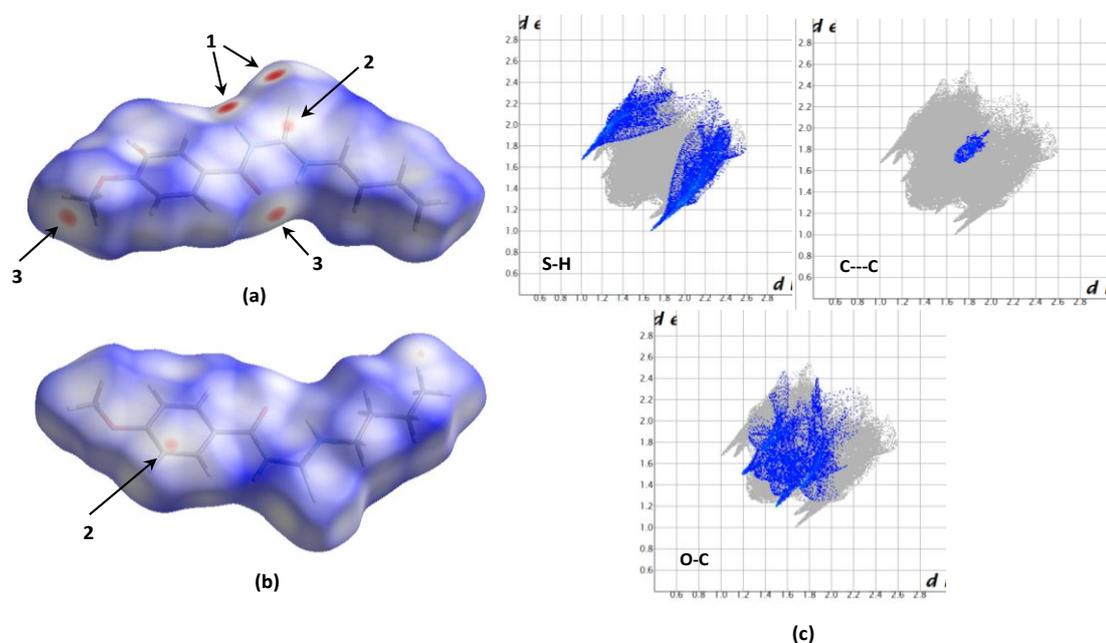
**Figura 3.7.1.** Diagrama ORTEP de **MBt**, con elipsoides térmicos al 30% del nivel de probabilidad.

El grupo  $-\text{O}-\text{CH}_3$  está en el mismo plano del anillo y coincide con el formado por el esqueleto carbonado del butilo (a este conjunto lo llamaremos plano 1). La porción de carbonil tiourea,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ , forma un segundo plano (plano 2), éstos están desplazados solo  $16,4^\circ$  entre sí, dando lugar a una molécula “casi” plana.

Las interacciones intermoleculares detectadas en el empaquetamiento cristalino pueden explicar la planaridad observada. Por ello se hizo un análisis de superficie de Hirshfeld, siguiendo el procedimiento descrito en Materiales y Métodos (Sección k) los detalles más significativos del análisis se puntualizan a continuación.

Una interacción de enlace de puente de hidrógeno intramolecular  $\text{NH}\cdots\text{O}$ , con una distancia interatómica  $\text{H}\cdots\text{O}$  relativamente corta de  $1,947 \text{ \AA}$  y una cadena  $\text{C8-N1-C9-N2}$  con un ángulo de solo  $1,20^\circ$  completan una estructura pseudo-cíclica que evidencia un grupo carboniltiourea,  $\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NH}$ , esencialmente planar. Los grupos  $\text{C}=\text{O}$  y  $\text{C}=\text{S}$  están en posición antiperiplanar, dando lugar a la forma de *S* descrita por Woldu and Dillen.<sup>19</sup>

La Figura 3.7.2. muestra la superficie de Hirshfeld de **MBt**, donde se aprecian los contactos más fuertes (marcados como círculos rojos de distinta intensidad en la Figura 3.7.2. a y b) que corresponden a interacciones intermoleculares  $\text{S}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{S}$ , (**1**), interacciones  $\text{C}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{C}$ , (**2**) y  $\text{O}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{O}$ , (**3**). El análisis de la superficie de Hirshfeld (Figura 3.7.2.c) mostró las siguientes contribución  $\text{S}\cdots\text{H}$ : 13,7 %,  $\text{C}\cdots\text{C}$ : 9 % y  $\text{C}\cdots\text{O}$ : 2.7 %.

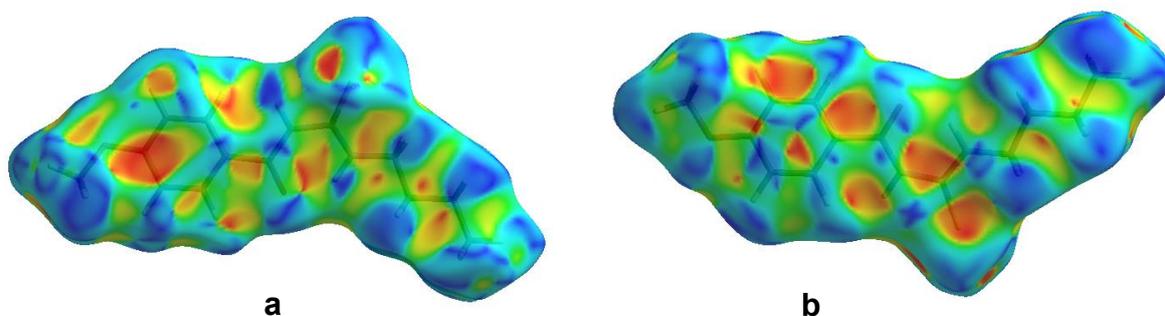


**Figura 3.7.2.** a) Vista de la superficie de Hirshfeld de **MBt** evaluada con el descriptor  $d_{norm}$  (distancia de contacto normalizada) mostrando los contactos (1) S...H, (2) C...C y (3) O...C, b) la molécula girada 180° mostrando el contacto (2) C...C. c) Gráfico de descomposición 2D de los principales contactos.

En la Figura 3.7.3. se muestra la superficie de Hirshfeld generada sobre la propiedad de índice de forma (*shape index*), la misma ayuda visualizar los arreglos de apilamiento (stacking) planar, empaquetamientos característicos y las formas de contacto con moléculas vecinas entre sí.<sup>20</sup>

En la propiedad índice de forma (*shape index*) se observan triángulos alternados de color rojo y azul, estos evidencian la presencia de arreglos de apilamiento (*stacking*)  $\pi$ - $\pi$  en la red cristalina.<sup>21,22</sup>

Una de las principales interacciones responsables del empaquetamiento molecular es C...H/H...C con una contribución de 14,5%. Estas corresponden a interacciones C-H... $\pi$ , las que en la superficie de Hirshfeld (Figura 3.7.3. *shape index*) aparecen como áreas cóncavas de color naranja ( $\pi$ ...H-C) y áreas convexas de color azul (C-H... $\pi$ ).



**Figura 3.7.3.** a. Superficie de Hirshfeld evaluada con el índice de forma (*shape index*) b. Molécula girada 180° alrededor del eje central del gráfico.

### 3.8. Actividad biológica

A continuación, se presentan los resultados de los ensayos biológicos realizados a los compuestos **MBt**, **MIs** y **MMCf**.

#### 3.8.1. Crecimiento celular y formación del biofilm

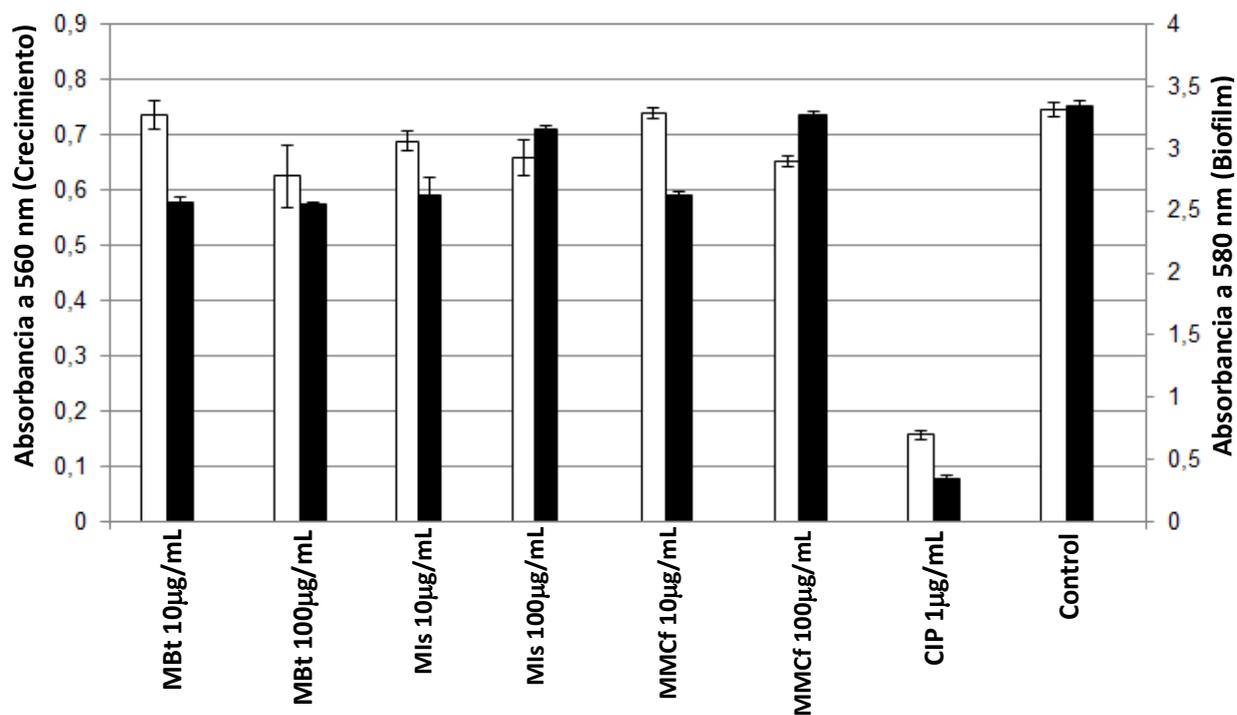
El crecimiento de las bacterias y la inhibición de la formación de biofilm fueron medidos espectrofotométricamente a una absorbancia de 560 y 580 nm, respectivamente. Los resultados obtenidos fueron cuantificados en porcentajes y se presentan en la Tabla 3.8.1. El ensayo se hizo a dos concentraciones diferentes, 10  $\mu\text{g/mL}$  y 100  $\mu\text{g/mL}$ , empleando DMSO como disolvente y control positivo (crecimiento de la bacteria y formación de biofilm) y el antibiótico Ciprofloxacina, CIP, con una concentración de 1  $\mu\text{g/mL}$  como control negativo. El procedimiento del ensayo se presentó en la sección de Bioensayos del Capítulo 2.

**Tabla 3.8.1.** Porcentaje de inhibición del crecimiento de las bacterias y porcentaje de inhibición de la formación del biofilm.

Compuestos	% Inhibición	
	Crecimiento DO 560nm	Formación de Biofilm DO 580nm
<b>MBt</b> 10 $\mu\text{g/mL}$	1	23
<b>MBt</b> 100 $\mu\text{g/mL}$	16	24
<b>MIs</b> 10 $\mu\text{g/mL}$	8	22
<b>MIs</b> 100 $\mu\text{g/mL}$	12	6
<b>MMCf</b> 10 $\mu\text{g/mL}$	1	21
<b>MMCf</b> 100 $\mu\text{g/mL}$	13	2
CIP 1 $\mu\text{g/mL}$	79	90

Los porcentajes de inhibición del crecimiento bacteriano de **MBt**, **MIs** y **MMCf** no superaron el 16% con respecto al crecimiento observado en DMSO (100%) y con respecto al antibiótico CIP, como se observa en la Figura 3.8.1. (barras blancas, 560 nm) por lo que puede aseverarse que ninguno de los compuestos presenta actividad antimicrobiana.

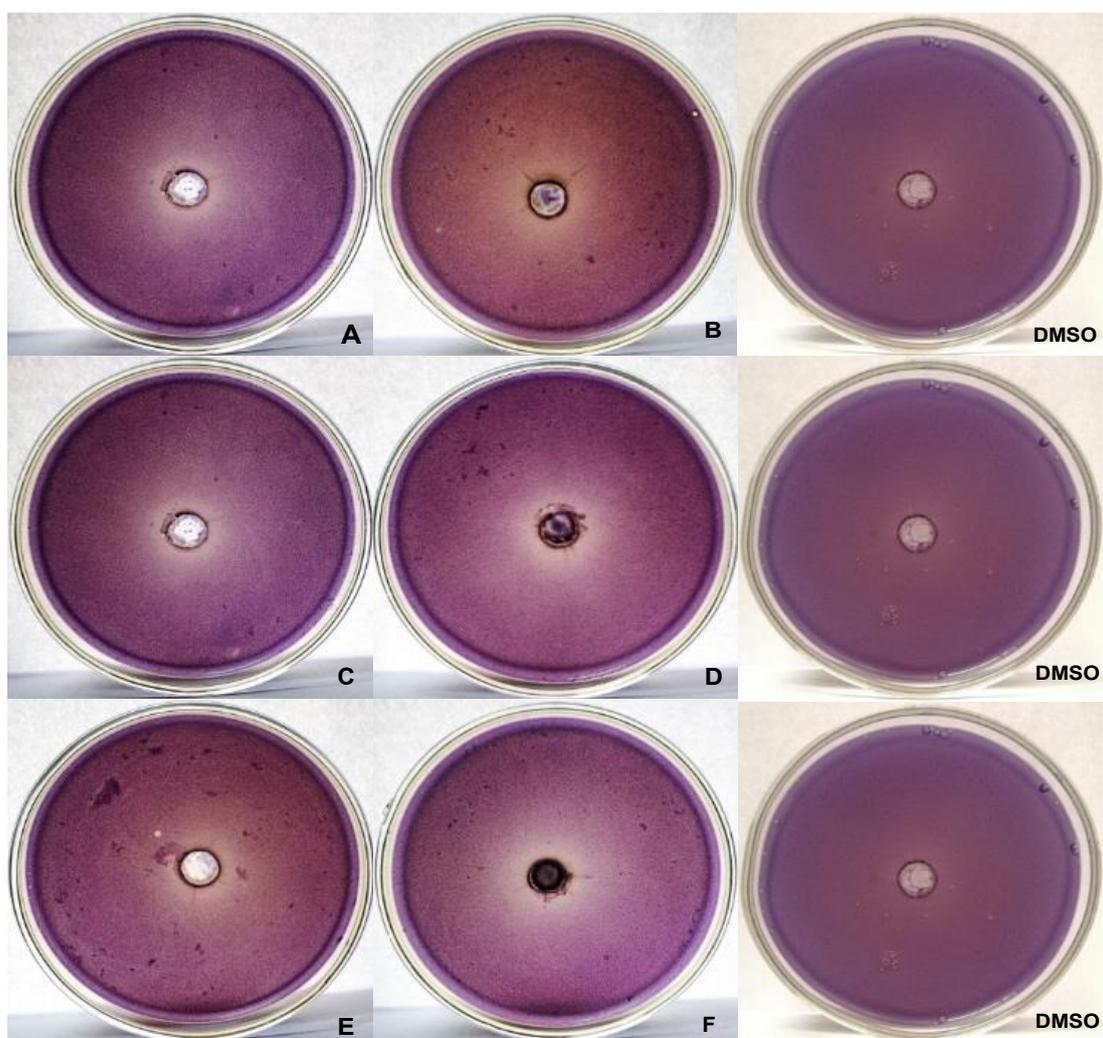
De manera similar, la inhibición de crecimiento del biofilm medido a una absorción de 580 nm (barras negras, Figura 3.8.1.) muestra resultados que en el mejor de los casos alcanza el 24% de inhibición, indicando la pobre capacidad de los compuestos de inhibir el crecimiento del biofilm. Tampoco se observan cambios importantes en el comportamiento con el incremento de la concentración.



**Figura 3.8.1.** Efecto de **MBt**, **MIs** y **MMCf** sobre el crecimiento y la formación de biopelículas de cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, a las concentraciones de 10 y 100 µg/mL.

### 3.8.2. Quorum sensing, QS.

Los resultados de evaluación del QS realizados sobre la cepa *C. violaceum* CV026 se presentan en la Figura 3.8.2. Un halo traslucido significa actividad antibacteriana. Una disminución de la coloración violeta con respecto al control de DMSO, cercana al pocillo donde se encuentra depositado el compuesto evaluado, indica la inhibición del Quorum sensing.



**Figura 3.8.2.** Efecto de los compuestos ensayados en la producción de violaceína en *C. violaceum* CV026. A. **MBt** 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $6,4 \pm 0,5$  mm); B. **MBt** 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $6,5 \pm 0,3$  mm); C. **Mls** 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $5,4 \pm 0,3$  mm); D. **Mls** 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $7,3 \pm 0,5$  mm); E. G. **MMCf** 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $6,0 \pm 0,5$  mm); H. **MMCf** 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $7,3 \pm 0,5$  mm); **DMSO** 2,5% control.

De lo observado en la Figura 3.8.2. puede decirse que los halos de inhibición resultaron de aproximadamente 6 a 7 mm, exhibiendo la posibilidad de que las carbonil tioureas evaluadas puedan inhibir la producción del pigmento asociado (violaceína) al sistema de QS.

Se observa que los halos de inhibición no varían notoriamente con respecto a las concentraciones empleadas, ya que la diferencia del tamaño de los halos a 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  es menor a 2 mm.

### 3.8.3. MMT

En la Tabla 3.8.2 se presentan los resultados de los compuestos **MBt**, **Mls** y **MMCf** evaluándose la actividad metabólica en *P. aeruginosa*, PAO1. Los datos se expresan como valor medio  $\pm$  desviación estándar.

**Tabla 3.8.2.** Efecto de los compuestos **MBt**, **MIs**, y **MMCf** sobre la actividad metabólica de las células de biofilm PAO1 de *P. aeruginosa*.

Compuestos	DO a 570 nm		% Inhibición Actividad Metabólica de bacterias en Biofilm	
	10 µg/mL (%) <sup>a</sup>	100 µg/mL (%) <sup>a</sup>	10 µg/mL	100 µg/mL
<b>MBt</b>	1,209 ± 0,061	1,048 ± 0,120	17	28
<b>MIs</b>	1,191 ± 0,033	0,895 ± 0,058	18	39
<b>MMCf</b>	1,147 ± 0,081	1,164 ± 0,039	21	20
<b>CIP 1 µg/ml</b>	0,164 ± 0,009		89	
<b>Control</b>	1,455 ± 0,079		--	

La viabilidad de las células bacterianas presentes en la biopelícula presentó una inhibición menor al 40% en todos los compuestos a las concentraciones de 10 µg/mL y 100 µg/mL. La inhibición de la actividad metabólica del biofilm de **MBt** y **MMCf** sobre las bacterias es independiente de las concentraciones empleadas, ya que no se observan diferencias en los porcentajes de inhibición sugiriendo que la efectividad de los mismos se alcanza a bajas dosis.

Por otra parte, **MIs** duplicó su efecto de inhibición del biofilm de un 18% a un 39% cuando se aumentó su concentración de 10 µg/mL a 100 µg/mL.

### 3.9. Conclusiones

La frecuencia de estiramiento del enlace N2-H en los compuestos **MBt**, **MIs** y **MMCf**, asignada con la ayuda de los cálculos teóricos, están desplazadas hacia menores números de onda con respecto a la asignación de los N-H de sus homólogos amidas secundarias en la bibliografía 3470 – 3200 cm<sup>-1</sup>,<sup>23</sup> debido a su participación en interacciones intramoleculares. Las mismas se presentan como bandas anchas en los espectros IR experimentales, indicando que dichos enlaces participan en interacciones de puente de hidrógeno intramolecular con el átomo de oxígeno del carbonilo, N2H...O=C. Este contacto intramolecular fue detectado en los espectros de RMN, en la estructura cristalina de **MBt** y en las familias de compuestos anteriormente estudiados en este trabajo doctoral.

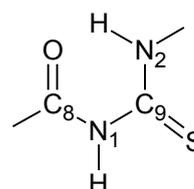
Las bandas de absorción IR asignadas al grupo carbonilo de **MBt**, **MIs** y **MMCf** no muestran cambios significativos en su localización, ya que los tres compuestos son similares estructuralmente en esa porción molecular e intervienen en las mismas interacciones intramoleculares.

La porción carbonil tiourea contiene tres diferentes tipos de enlace C-N con distintos carácter de doble enlace que pueden detectarse observando las distancias interatómicas C-N. Los

valores encontrados en la estructura cristalina de **MBt** muestran que el enlace C9-N2 es el que presenta mayor carácter de doble enlace, debido a la fuerte contribución de la estructura de resonancia con separación de carga del enlace tioamida ( $S^-(R)C=N^+HR'$ ). Para los compuestos **MIs** y **MMCf** estas observaciones se hicieron en base a los conformeros de mínima energía obtenidos por cálculos computacionales. (Tabla 3.9.1).

**Tabla 3.9.1.** Distancias de enlace en Å de la porción carboniltiurea.

Distancias De Enlace	<b>MBt</b>		<b>MIs</b>	<b>MMCf</b>
	Exp.	Calc.	Calc.	Calc.
C8-N1	1,369	1,383	1,383	1,385
C9-N1	1,394	1,406	1,406	1,406
<b>C9-N2</b>	<b>1,319</b>	<b>1,335</b>	<b>1,335</b>	<b>1,348</b>
C9-S	1,665	1,677	1,680	1,671
C8-O2	1,224	1,229	1,229	1,230



Las pruebas biológicas realizadas evidencian que estos compuestos no tienen actividad antimicrobiana frente a las cepas *P. aeruginosa* PAO1 y *C. violaceum* CV026. La prueba de inhibición del biofilm en la cepa PAO1 indica que la inhibición del biofilm fue significativa y no así la inhibición de crecimiento. Esto indicaría que el mecanismo de acción no sería antimicrobiano sino por inhibición del Quorum sensing. Este resultado se confirma con el ensayo realizado en la cepa mutante *C. violaceum* CV026, donde se detecta una inhibición del mecanismo de QS. Por otra parte los compuestos son capaces de inhibir el metabolismo de las células que forman el biofilm, por lo tanto es otra forma de frenar su desarrollo y posibilitar su eliminación. Sin embargo, cabe destacar que se duplica la inhibición de la actividad metabólica de las bacterias en el biofilm cuando se modifica la concentración de **MIs** de 10 mg/L a 100 mg/L.

### 3.9.1. Bibliografia

1. Kang, I.-J. *et al.* Design, synthesis, and anti-HCV activity of thiourea compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**, 1950–1955 (2009).
2. Ramadas, K., Suresh, G., Janarthanan, N. & Masilamani, S. Antifungal activity of 1,3-disubstituted symmetrical and unsymmetrical thioureas. *Pestic. Sci.* **52**, 145–151 (1998).
3. del Campo, R. *et al.* Thiourea derivatives and their nickel(II) and platinum(II) complexes: antifungal activity. *J. Inorg. Biochem.* **89**, 74–82 (2002).
4. Brito, T. O. *et al.* Design, syntheses and evaluation of benzoylthioureas as urease inhibitors of agricultural interest. *RSC Adv.* **5**, 44507–44515 (2015).
5. Saeed, A., Flörke, U. & Erben, M. F. A review on the chemistry, coordination, structure and biological properties of 1-(acyl/aroil)-3-(substituted) thioureas. *J. Sulfur Chem.* **35**, 318–355 (2013).
6. El Aamrani, F. Z., Kumar, A., Beyer, L., Cortina, J. L. & Sastre, A. M. Liquid-liquid extraction of gold(III) and its separation over copper(II), iron(III), and zinc(II) using thiourea derivatives from chloride media. *Solvent Extr. Ion Exch.* **16**, 1389–1406 (1998).
7. Utzat, K., Bohn, R. K. & Michels, H. H. Four conformers observed and characterized in 1-hexyne. *J. Mol. Struct.* **841**, 22–27 (2007).
8. Saeed, A., Bolte, M., Erben, M. F. & Pérez, H. Intermolecular interactions in crystalline 1-(adamantane-1-carbonyl)-3-substituted thioureas with Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* **17**, 7551–7563 (2015).
9. Sun, H., Hua, Q., Guo, F., Wang, Z. & Huang, W. Selective Aerobic Oxidation of Alcohols by Using Manganese Oxide Nanoparticles as an Efficient Heterogeneous Catalyst. *Adv. Synth. Catal.* **354**, 569–573 (2012).
10. Zheng, J. *et al.* Reductant-directed formation of PS–PAMAM-supported gold nanoparticles for use as highly active and recyclable catalysts for the aerobic oxidation of alcohols and the homocoupling of phenylboronic acids. *Chem. Commun.* **48**, 6235 (2012).
11. Peters, B. J. *et al.* Structure Dependence of Pyridine and Benzene Derivatives on Interactions with Model Membranes. *Langmuir* **34**, 8939–8951 (2018).
12. Tietz, J. I., Seed, A. J. & Sampson, P. Preparation of Brominated 2-Alkoxythiophenes via Oxidation and Etherification of 2-Thienyltrifluoroborate Salts. *Org. Lett.* **14**, 5058–5061 (2012).
13. Song, Z. Z. & Wong, H. N. C. 4-disubstituted furans, 5. Regiospecific mono-ipso-iodination of 3,4-bis(trimethylsilyl)furan and regiospecific ipso-iodination of tris[(4-alkyl- or -aryl)furan-3-yl]boroxines to 4-substituted 3-(trimethylsilyl)furans and unsymmetrical, 3,4-disubstituted f. *Liebigs Ann. der Chemie* **1994**, 29–34 (1994).
14. Katritzky, A. R. *et al.* Synthesis of 2,4-disubstituted furans and 4,6-diaryl-substituted 2,3-

- benzo-1,3a,6a-triazapentalenes. *Arkivoc* **2004**, 109 (2003).
15. Laurella, S. L. *Resonancia magnética nuclear: Una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares. I*, (2017).
  16. Martin, J. & Dailey, B. P. Proton NMR Spectra of Disubstituted Benzenes. *J. Chem. Phys.* **37**, 2594–2602 (1962).
  17. Bovey, F., Mirau, P. & Gutowsky, H. S. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. (1988).
  18. Günther, H. *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*. (Wiley-VCH, 2013).
  19. Woldu, M. G. & Dillen, J. A quantum mechanical study of the stability and structural properties of substituted acylthiourea compounds. *Theor. Chem. Acc.* **121**, 71–82 (2008).
  20. McKinnon, J. J., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chem. Commun.* 3814 (2007). doi:10.1039/b704980c
  21. McKinnon, J. J., Spackman, M. A. & Mitchell, A. S. *Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **60**, (2004).
  22. Spackman, M. A. & Jayatilaka, D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* **11**, 19–32 (2009).
  23. Larkin, P. J. *'IR and Raman Spectroscopy - Principles and Spectral Interpretation'*. Vasa (2011). doi:10.1016/b978-0-12-386984-5.10001-1

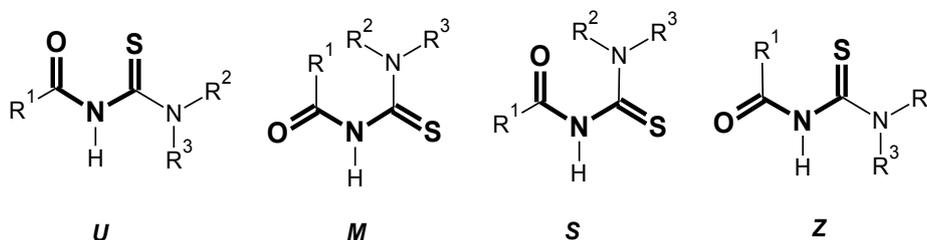
## 1. CAPÍTULO 4

### Tioureas *N',N'*-sustituidas

#### 4.1. Introducción

En este capítulo se presentan los estudios experimentales, mediante espectroscopia electrónica (UV-visible), vibracional (IR y Raman) y de resonancia magnética nuclear (RMN,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y cálculos teóricos de cinco nuevas tioureas *N',N'*-sustituidas. También fue posible determinar en cuatro de ellas, la estructura cristalina por difracción de rayos X en monocristal. Los compuestos estudiados y sus códigos de identificación entre paréntesis son: N-[di(isopropil)carbamatol]-4-metoxibenzamida (**Mlso2**), N-[di(metil)-carbamatol]-4-metoxibenzamida (**Mm2**), N-butilcarbamatol-9-antracencarboxamida (**AntBu**), N-(etilcarbamatol)-2,2-difenilacetamida (**DifEt**) y N-(difenilcarbamatol)-4-metoxibenzamida (**Mf2**).

Todos los  $\alpha$ -carbonil tioureidos (o  $\alpha$ -carbonil tioureas) estudiados en este capítulo presentan diferentes conformaciones. Las mismas han sido designadas con letras de acuerdo a la nomenclatura propuesta por Woldu and Dillen,<sup>1</sup> (Esquema 4.1.1). Para los compuestos **DifEt** y **AntBu**, donde  $\text{R}^2=\text{H}$ , la porción carbonil tiourea  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$  presenta una estructura planar local, donde la posición de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  y  $\text{C}=\text{S}$  se disponen con orientación antiperiplanar dando lugar principalmente a la forma S.



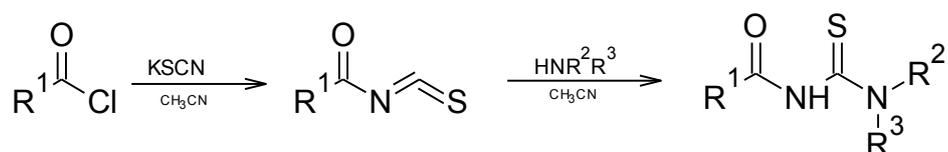
**Esquema 4.1.1.** Posibles conformaciones para tioureas N-acil/aroil-*N'*-sustituidas.

En el caso de **Mlso2**, **Mm2** y **Mf2** donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3 \neq \text{H}$ , la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares está impedida y, por lo tanto, la forma S mencionada anteriormente como la conformación más estable (Capítulo 2. Sección 2.1. Introducción), deja de serla. Las conformaciones predominantes en estos casos se analizarán individualmente. Experimentalmente se determinaron por difracción de rayos X las conformaciones de las moléculas **Mlso2** y **Mm2**. Del compuesto **Mf2** no se pudo obtener cristales de buena calidad para determinar su estructura cristalina. La molécula **Mm2** adopta la forma *U*, geometría *anticlinal*,<sup>2,3</sup> mientras la molécula **Mlso2** adopta la *synclinal*.

## 4.2. Síntesis

En el Esquema 4.2.1. se presenta, en forma genérica, la síntesis de los compuestos **Mlso2**, **Mm2**, **AntBu**, **DifEt** y **Mf2**. La preparación de los correspondientes isotiocianatos se detalló en el Capítulo 1, Sección 1.2.

El cloruro de ácido correspondiente (11,5 mmol) se añadió gota a gota a una solución de tiocianato de potasio (17,4 mmol) disuelto en acetonitrilo seco. La mezcla se calentó a reflujo por dos horas y luego se agregó la amina correspondiente (11,5 mmol). Esta mezcla se dejó reaccionar durante dos horas con calentamiento (90 - 95°C), al cabo del cual se adicionó hielo y agua destilada fría.



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>Mf2</b>	4-Metoxifenilo	Fenilo	Fenilo
<b>Mlso2</b>	4-Metoxifenilo	Isopropilo	Isopropilo
<b>Mm2</b>	4-Metoxifenilo	Metilo	Metilo
<b>DifEt</b>	Difenilmetilo	H	Etilo
<b>AntBu</b>	9-antrilo	H	Butilo

**Esquema 4.2.1.** Esquema general de la síntesis.

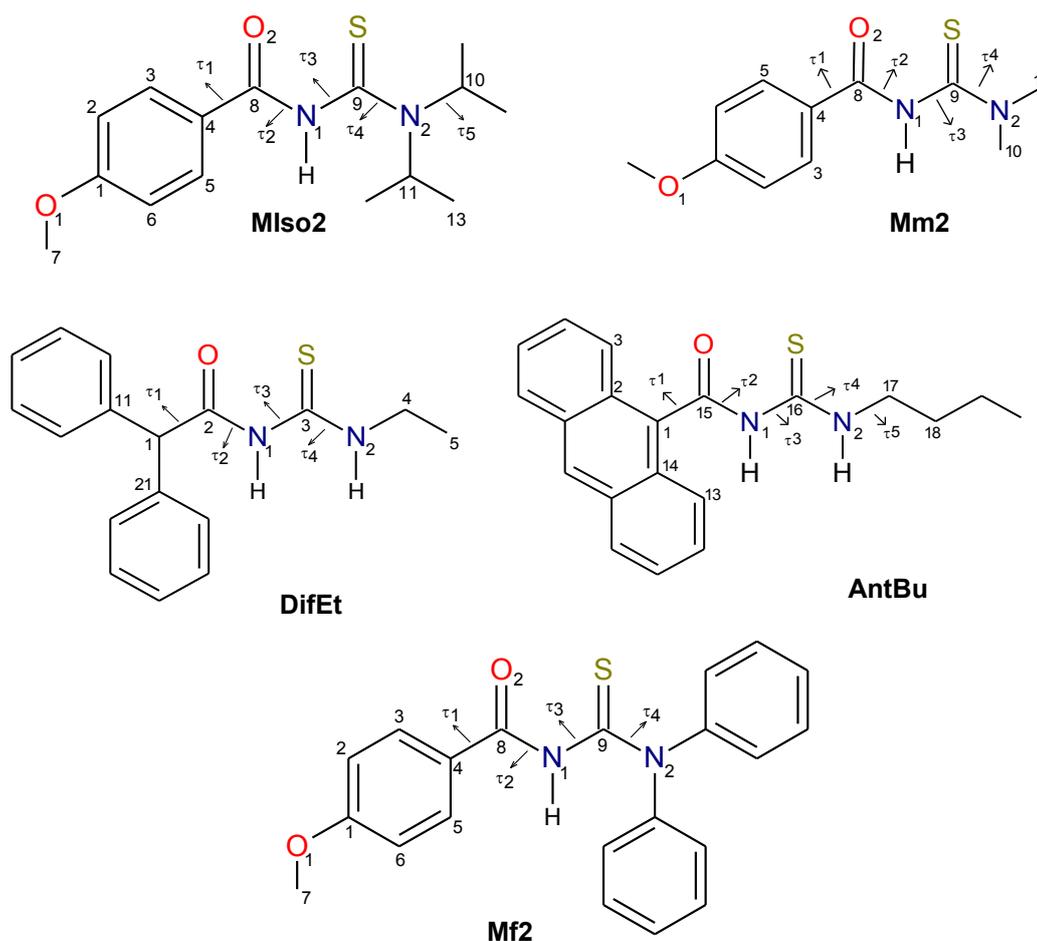
En el caso de **DifEt** y **AntBu**, al finalizar la reacción se formó un aceite de color amarillo pálido, el que fue extraído de la fase acuosa con diclorometano empleando un embudo de decantación. El agua residual se eliminó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y eliminó el solvente en un rotavapor, obteniéndose un sólido de color blanco impregnado de un aceite color naranja. El aislamiento del producto se realizó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo, 7:3)

En la síntesis de **Mlso2**, **Mm2** y **Mf2** cuando se adicionó la mezcla de hielo y agua destilada se formó un sólido blanco. El sólido fue lavado con etanol frío y su caracterización permitió comprobar la presencia de los compuestos de interés.

## 4.3. Estudio teórico químico cuántico

Para determinar los conformeros de mínima energía de **Mlso2**, **Mm2**, **DifEt**, **AntBu** y **Mf2** se analizaron las curvas de energía potencial relativa para los enlaces con libre rotación, los que se ilustran en la Figura 4.3.1. Una vez obtenidos los mínimos globales, se siguió el

procedimiento descrito en la sección Métodos computacionales del capítulo Métodos Experimentales, Técnicas y Equipamiento.



**Figura 4.3.1.** Enlaces seleccionados y designación de los ángulos de torsión para **Mlso2**, **Mm2**, **DifEt**, **AntBu** y **Mf2**.

Los ángulos diedros analizados y los valores encontrados para los mínimos de energía se muestran en la Tabla 4.3.1. El conformero más estable (mínima energía), optimizado con el nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p) para cada uno de los compuestos estudiados, es el que se adoptó para predecir los espectros IR, Raman, UV-visible y de RMN, como así también los cálculos de NBO.

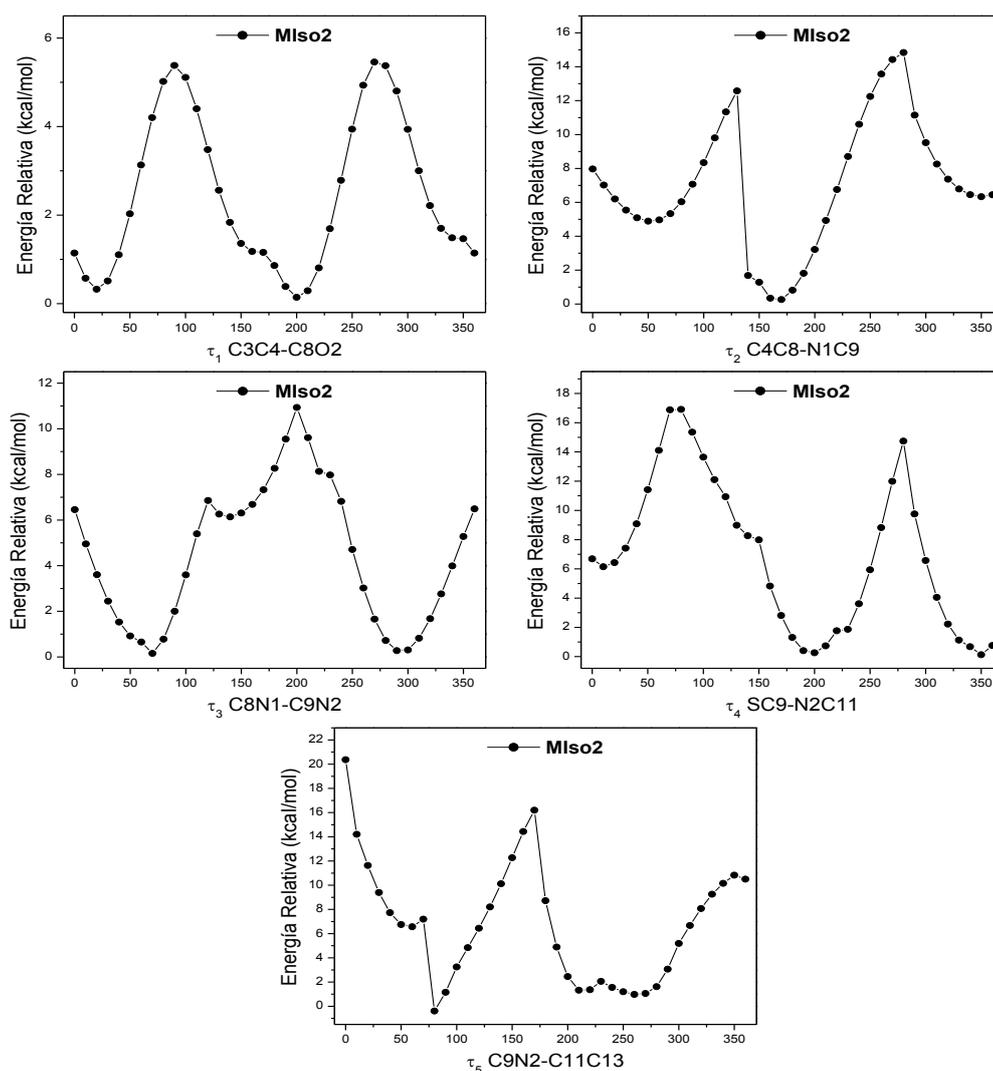
**Tabla 4.3.1.** Descripción de los ángulos de torsión analizados y valores de los mínimos locales encontrados.

Compuesto	Torsión	Ángulo de mínima energía (°)
<b>Mlso2</b>	$\tau_1$ : C3C4-C8O2	0, 20, 200 y 360
	$\tau_2$ : C4C8-N1C9	170
	$\tau_3$ : C8N1-C9N2	70 y 290
	$\tau_4$ : SC9-N2C11	200 y 350
	$\tau_5$ : C9N2-C11C13	80, 210 y 260
<b>Mm2</b>	$\tau_1$ : C5C4-C8O2	0, 20, 200 y 360
	$\tau_2$ : C4C8-N1C9	190
	$\tau_3$ : C8N1-C9S	130 y 230
	$\tau_4$ : N1C9-N2C10	20, 170 y 340

<b>DifEt</b>	$\tau_1$ : C11C1-C2O	80, 140, 150 y 310
	$\tau_2$ : OC2-N1C3	0 y 360
	$\tau_3$ : C2N1-C3S	130 y 230
	$\tau_4$ : N1C3-N2C4	180
	$\tau_5$ : C3N2-C4C5	140, 220 y 290
<b>AntBu</b>	$\tau_1$ : C2C1-C5O	60, 120, 240 y 300
	$\tau_2$ : OC15-N1C16	0, 350 y 360
	$\tau_3$ : C15N1-C16S	130 y 230
	$\tau_4$ : N1C16-N2C17	180
	$\tau_5$ : C16N2-C17C18	140, 230 y 290
<b>Mf2</b>	$\tau_1$ : C5C4-C8O2	0, 20, 200 y 300
	$\tau_2$ : O2C8-N1C9	0
	$\tau_3$ : C8N1-C9N2	50 y 310
	$\tau_4$ : N1C9-N2C10	30, 160 y 330

#### 4.3.1. N-[di(isopropil)carbamatiol]-4-metoxibenzamida, (Mlso2).

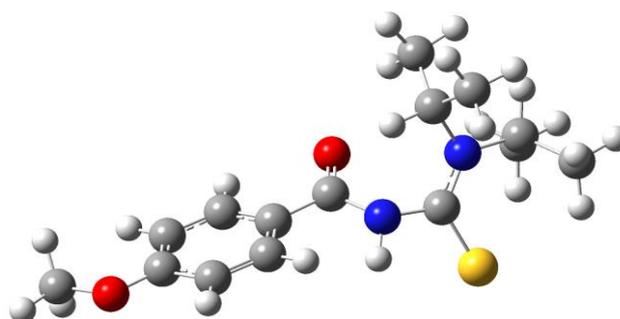
Las curvas de energía potencial para los ángulos de torsión mostrados en la Figura 4.3.1. se presentan en la Figura 4.3.2., a partir de ellas se puede observar:



**Figura 4.3.2.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$ - $\tau_5$  para **Mlso2**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

- La torsión alrededor de  $\tau_1$  (C3C4-C8O2) presenta dos mínimos globales aproximadamente equivalentes ( $20^\circ$  y  $200^\circ$ ) y dos mínimos locales ( $160^\circ$  y  $340^\circ$ ). En todos ellos el grupo carbonilo se dispone en el mismo plano del anillo aromático.
- $\tau_2$  (C4C8-N1C9) presenta un único mínimo a  $170^\circ$ , que corresponde a una configuración *antiperiplanar*.
- En la torsión  $\tau_3$  se observan dos mínimos en  $70^\circ$  y  $290^\circ$ , con una diferencia de energía de 0,12 kcal/mol, con una configuración *synclinal* en ambos mínimos para el enlace C8N1-C9N2.
- Para el ángulo de torsión  $\tau_4$  (SC9-N2C11) se observan dos mínimos a  $200^\circ$  (*antiperiplanar*) y  $350^\circ$  (*synperiplanar*) respectivamente.
- Los mínimos encontrados en la torsión  $\tau_5$ , en  $80^\circ$ ,  $210^\circ$  y  $260^\circ$  corresponden a las configuraciones *synclinal*, *perianticlinal* y *anticlinal* del enlace C9N2-C11C13.

A partir de la información obtenida de las curvas de energía potencial se plantearon las distintas opciones conformacionales que fueron optimizadas con el nivel B3LYP/6-311++g(d,p), obteniéndose la estructura más estable la cual se muestra en la Figura 4.3.3.



**Figura 4.3.3.** Confórmero más estable de **Mlso2**.

Las distancias de enlace en torno a la función carbonil tiourea C=O, C=S, N1-C8, N1-C9 y N2-C9 son 1,226; 1,660; 1,400; 1,427 y 1,344 Å respectivamente. Las distancias de enlace C=O se corresponden con un doble enlace mientras que las distancias C=S poseen mayor carácter de enlace simple. También se puede observar que de las distancias C-N, la menor es la N2-C9, siendo un enlace de carácter semidoble como se ha discutido en los Capítulos 2 y 3, debido a la resonancia del grupo amida (Esquema 2.7.1., Capítulo, 2). El grupo metoxilo se encuentra en el mismo plano del anillo aromático; el ángulo diedro entre los grupos C=O y C=S es de  $-115,1^\circ$  adoptando así la configuración *anticlinal*.

El análisis de NBO para **Mlso2** indica que la mayor estabilización se debe a la transferencia de carga LP N1  $\rightarrow$   $\pi^*$  C8-O2, con una energía de 35,5 kcal/mol, como se muestra en la Tabla

4.3.2. La mayor distancia del enlace C8-O2, determinada por RX para **Mlso2**, pone de manifiesto esta interacción.

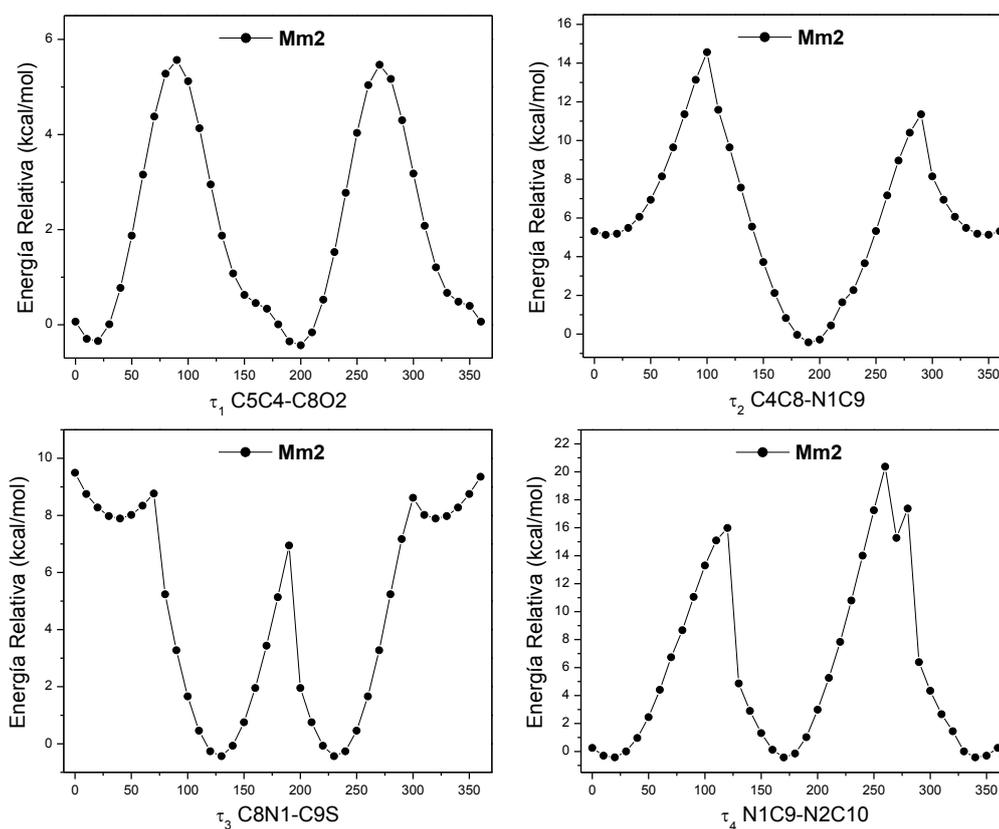
**Tabla 4.3.2.** Análisis de NBO para **Mlso2**.

Deslocalización NBO		Energía
Donante (i)	Aceptor (j)	kcal/mol
LP O2	$\sigma^*$ C 4 - C8	20,4
LP O 2	$\sigma^*$ C 8 - N 1	28,8
LP N1	$\pi^*$ C8 - O2	35,5
LP S	$\sigma^*$ N 1 - C9	13,9
LP S	$\sigma^*$ C9 - N2	16,1

#### 4.3.2. N-[di(metil)-carbamatiol]-4-metoxibenzamida, (**Mm2**).

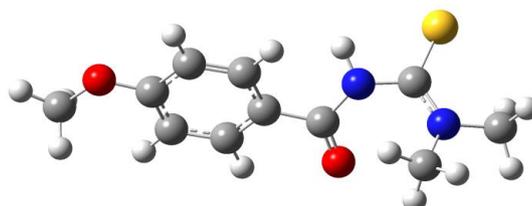
Las curvas de energía potencial obtenidas para **Mm2** se muestran en la Figura 4.3.4. Se observó que para las torsiones  $\tau_1$  y  $\tau_2$  los mínimos resultantes son los mismos en ambas moléculas, **Mlso2** y **Mm2**, por lo tanto sólo se describirán las torsiones  $\tau_3$  y  $\tau_4$ .

- Para el ángulo de torsión  $\tau_3$  se observan dos mínimos, a  $130^\circ$  y  $230^\circ$  los que corresponden a la configuración *anticlinal* para el enlace C8N–C9S, ambos presentan la misma energía. La diferencia entre ambas formas es la desviación del enlace C=S con respecto al enlace –C8N–, que resulta de  $+130^\circ$  y  $-130^\circ$ , respectivamente.
- La torsión  $\tau_4$ , que involucra al enlace N1C9-N2C10, presenta mínimos en  $20^\circ$ ,  $170^\circ$  y  $340^\circ$ , con configuraciones *synperiplanar*, *antiperiplanar* y *synperiplanar*, respectivamente.



**Figura 4.3.4.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$  -  $\tau_4$  para **Mm2**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

Las diferentes opciones conformacionales fueron optimizadas con la base B3LYP/6-311++g(d,p), resultando la estructura más estable mostrada en la Figura 4.3.5.



**Figura 4.3.5.** Conformero más estable para **Mm2**.

En la Tabla 4.3.3. se muestran las principales contribuciones estabilizantes obtenidas por NBO, destacándose las de los pares libres del O1 y del N1 al orbital  $\pi^*$  C1-C5 y C8-O2, respectivamente, con energías de 32,4 y 37,5 kcal/mol.

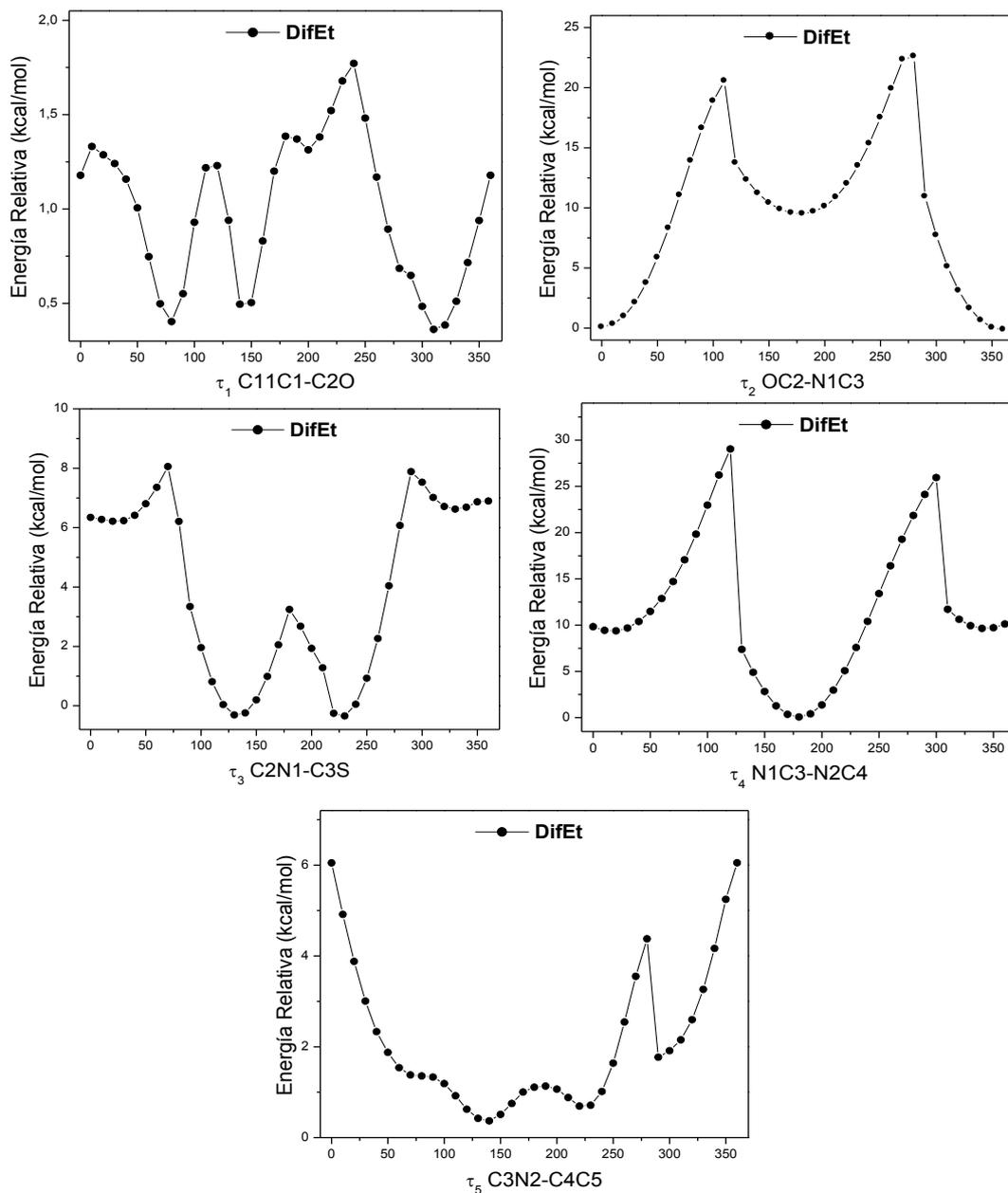
**Tabla 4.3.3.** Análisis de NBO de **Mm2**.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	Energía kcal/mol
	<b>Mm2</b>
LP O2 $\rightarrow$ $\sigma^*$ C4-C8	20,6
LP O2 $\rightarrow$ $\sigma^*$ C8-N1	28,9
LP N1 $\rightarrow$ $\pi^*$ C8-O2	37,5

LP S	→	$\sigma^*$ N1-C9	13,6
LP S	→	$\sigma^*$ C9-N2	15,1
LP O1	→	$\sigma^*$ C1-C6	7,3
LP O1	→	$\pi^*$ C1-C5	32,4
Total			155,4

### 4.3.3. N-(etilcarbamoil)-2,2-difenilacetamida, (DifEt).

En la Figura 4.3.6. se presentan las curvas de energía potencial resultantes de las torsiones alrededor de los enlaces con libre rotación mostrados en la Figura 4.3.1.

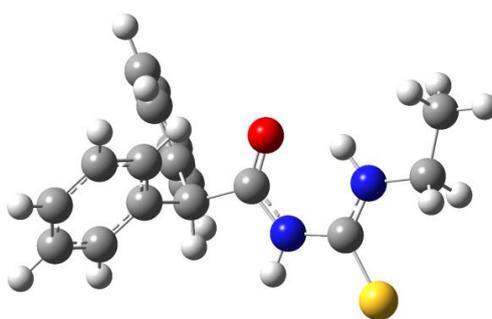


**Figura 4.3.6.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$  .  $\tau_5$  para DifEt, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

Observando las curvas generadas por las torsiones  $\tau_1$  -  $\tau_5$ , se puede concluir:

- La torsión  $\tau_1$  para el enlace C11C1-C2O genera una curva cuya con una barrera rotacional muy baja (el máximo de esta barrera es de 1,77 kcal/mol), lo que permite que todos los puntos de la curva sean conformaciones con población significativa. Sin embargo, para el análisis se tomaran en cuenta sólo los ángulos de mínima energía en 80°, 140°, 150° y 310°, cuyas configuraciones pueden describirse como *synclinal* (80° y 310°) y *anticlinal* (140° y 150°).
- La torsión  $\tau_2$  presenta dos mínimos de energía equivalentes a 0° y 360° ambos con configuración *synperiplanar*.
- Para la variación del ángulo de torsión  $\tau_3$ , C2N1-C3S, se observan dos mínimos a 130° y 230°, asignándose a ambos la configuración *anticlinal*.
- En 180° se presenta el único mínimo de energía para la torsión  $\tau_4$  (N1C3-N2C4), *antiperiplanar*, donde los grupos C=O y C=S se disponen en sentido opuesto, dando lugar a la forma S antes mencionada.
- La curva de energía potencial para la torsión  $\tau_5$  (C3N2-C4C5) presenta tres mínimos a 140°, 220° y 290° que se pueden describir como *anticlinal*, *anticlinal* y *synclinal*, respectivamente.

Analizando las curvas de energía potencial y la combinación de los mínimos observados para las distintas torsiones, se determinó que el conformero resultante de mínima energía es el que se muestra en la Figura 4.3.7. En él se evidencia el predominio de la forma S, favoreciendo la formación de un pseudo-anillo de 6 miembros. La distancia de enlace O...H es de 1,894 Å, en muy buen acuerdo con el valor de 1,896 Å determinado por DRX.



**Figura 4.3.7.** Conformero más estable (de mínima energía) para **DifEt**.

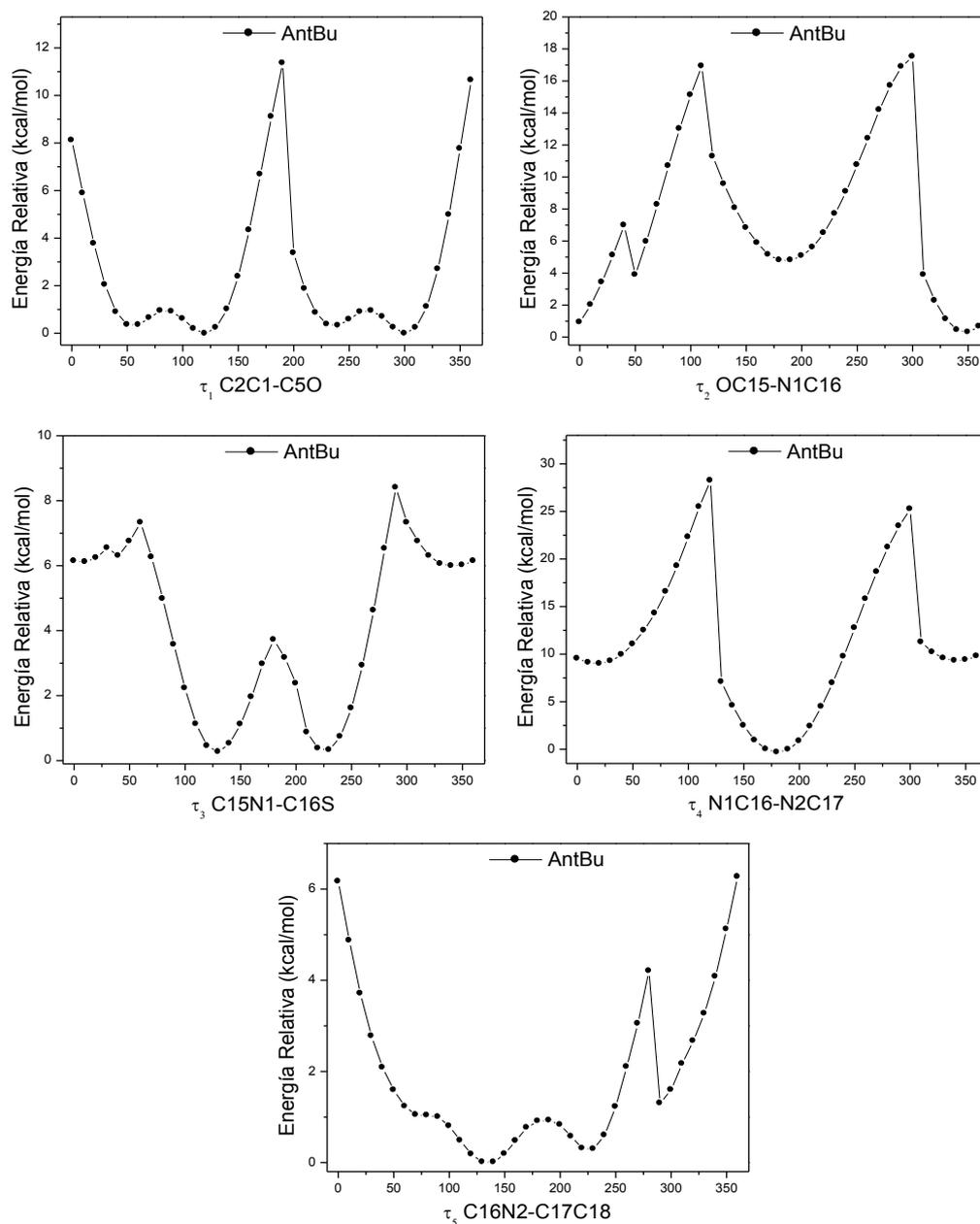
#### 4.3.4. N-butylcarbamotioil-9-antracencarboxamida, (**AntBu**).

Examinando las curvas de energía potencial (Figura 4.3.8.) se puede resumir:

- En la torsión  $\tau_1$  (C2C1-C5O), se observan cuatro mínimos en la curva: 60°, 120°, 240° y 300°. Los conformeros observados en 60° y 240° son energéticamente equivalentes, al

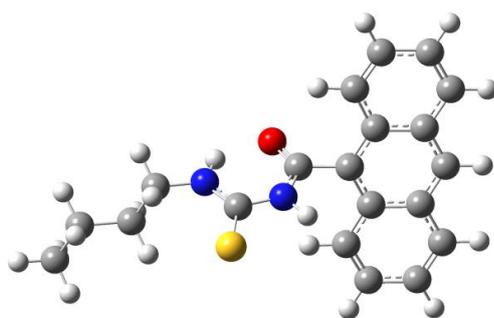
igual que los observados en  $120^\circ$  y  $300^\circ$  y en todos ellos el grupo carbonilo (C5-O) se desvía  $123^\circ$  respecto al plano del antraceno.

- Para el enlace OC15-N1C16, la torsión ( $\tau_2$ ) presenta dos mínimos en  $0^\circ$  y  $350^\circ$ , energéticamente equivalentes y con una configuración *synperiplanar*.
- La torsión  $\tau_3$  sobre el enlace C15N1-C16S muestra dos mínimos en  $130^\circ$  y  $230^\circ$ , ambos con orientación *anticlinal*.
- En la curva de energía potencial para la torsión  $\tau_4$ , N1C16-N2C17, la barrera rotacional es de 28,2 kcal/mol, a  $120^\circ$  y la configuración del confórmero es *anticlinal*. La configuración adoptada de mínima energía a  $180^\circ$  es *antiperiplanar*, en la cual el carbonilo está orientado de manera de favorecer el puente de hidrogeno con el enlace N2H2 confiriéndole mayor estabilidad.
- Para la torsión  $\tau_5$  del enlace C16N2-C17C18, los mínimos encontrados en  $140^\circ$  y  $230^\circ$  (*anticlinal*) y en  $290^\circ$  (*synclinal*).



**Figura 4.3.8.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$ - $\tau_5$  para **AntBu**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

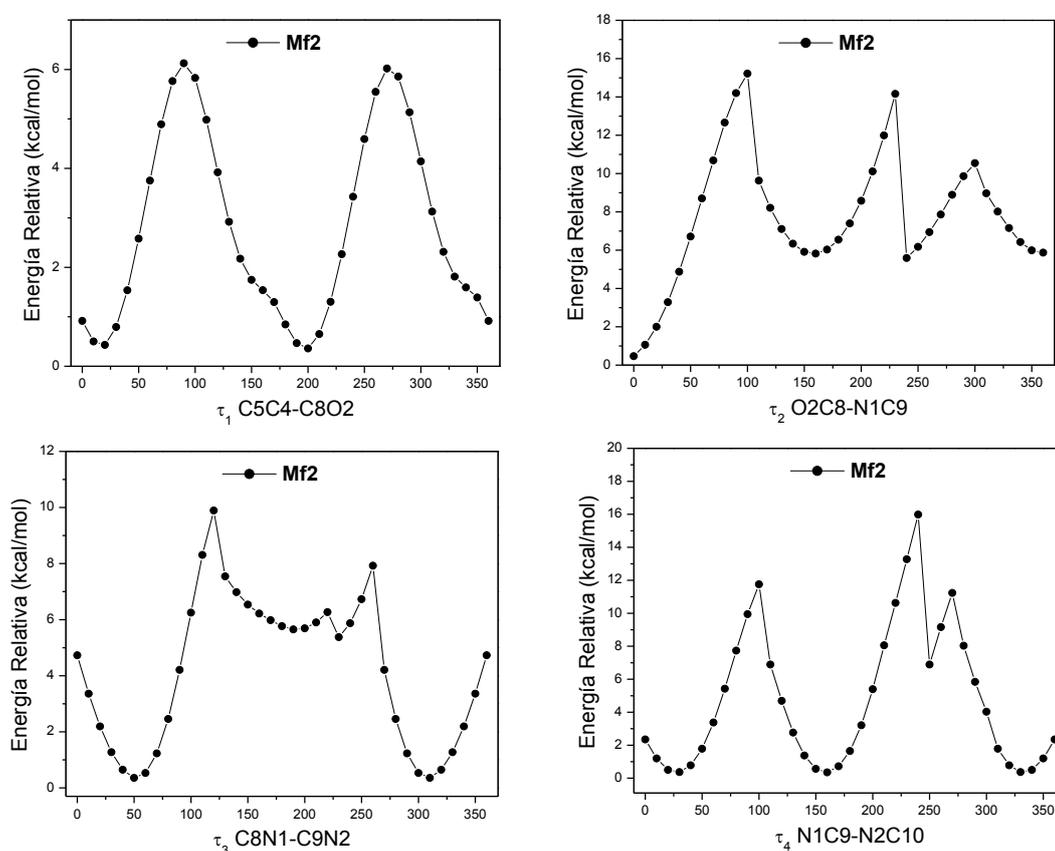
A partir de la información de las curvas de energía potencial, se determinó el conformero de mínima energía de la Figura 4.3.9., optimizado al nivel B3LYP6-311++g(d,p). Los ángulos diedros  $\tau_1$ ,  $\tau_2$ ,  $\tau_3$ ,  $\tau_4$  y  $\tau_5$  resultantes para este conformero son  $66^\circ$ ,  $3^\circ$ ,  $178^\circ$ ,  $179^\circ$  y  $-90^\circ$ , respectivamente. Se observa el predominio la forma *S* en la porción carbonil tiourea y su estabilidad se atribuye a la formación del pseudo anillo de 6 miembros por interacción intramolecular de puente de hidrógeno.



**Figura 4.3.9.** Conformero más estable (de mínima energía) para **AntBu**.

#### 4.3.5. N-[di(feni)l-carbamatiol]-4-metoxibenzamida, (**Mf2**).

En la Figura 4.3.10. se presentan las curvas de energía potencial resultantes de las torsiones alrededor de los enlaces con libre rotación para **Mf2**, mostrados en la Figura 4.3.1.



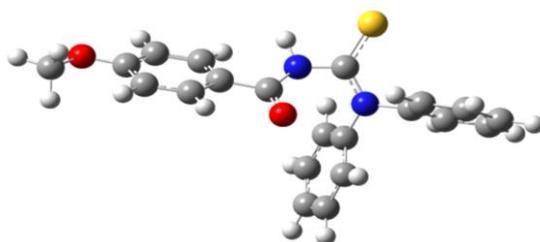
**Figura 4.3.10.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$  -  $\tau_4$  para **Mf2**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

- La torsión  $\tau_1$ , C5C4-C8O2, presenta cuatro mínimos en la curva de energía potencial en 0, 20, 200 y 300°. En 0° y 20° el grupo carbonilo se encuentra en posición *synperiplanar* con respecto al enlace C4-C5 del anillo aromático y resulta *antiperiplanar* en los mínimos de 200° y 300°.

- En  $\tau_2$ , O2C8-N1C9, el conformero en el mínimo global ( $0^\circ$ ) presenta una configuración *synperiplanar*.
- Para la torsión  $\tau_3$  (C8N1-C9N2) se observan dos mínimos en  $50$  y  $310^\circ$  equivalentes energéticamente y con una configuración *synclinal*. Esto mismo ocurre para los mínimos de  $\tau_4$  (N1C9-N2C10) en  $30$  y  $330^\circ$ , mientras que para el mínimo en  $160^\circ$  la configuración es antiperiplanar.

Los anillos aromáticos por una cuestión estérica poseen restricciones a la libre rotación respecto a la porción tiourea, y por lo tanto, se van a disponer de modo tal que no interfieren uno con el otro.

Con la información extraída de las curvas de energía potencial se obtuvo el conformero de mínima energía mostrado en la Figura 4.3.11. Se puede observar que el grupo metoxilo y el grupo carbonilo se encuentran en el mismo plano de anillo aromático. El ángulo de torsión de los grupos C=O y C=S es de  $181,3^\circ$  dando una configuración *antiperiplanar*. Los anillos aromáticos unidos al nitrógeno N2 presentan un ángulo entre sus planos de  $116,7^\circ$ .



**Figura 4.3.11.** Conformero más estable (de mínima energía) para **Mf2**.

#### 4.4. Espectroscopia infrarroja y Raman

Los espectros de infrarrojo (IR) y Raman de N-[di(isopropil)carbamatiol]-4-metoxibenzamida (**Mlso2**), N-[di(metil)-carbamatiol]-4-metoxibenzamida (**Mm2**), N-(etilcarbamatiol)-2,2-difenilacetamida (**DifEt**), N-butylcarbamatiol-9-antracencarboxamida (**AntBu**) y N-[di(fenil)carbamatiol]-4-metoxibenzamida (**Mf2**), se presentan en las Figuras 4.4.1. - 4.4.5. y las principales asignaciones se muestran en la Tabla 4.4.1. (las correspondientes tablas con las asignaciones completas se encuentran en el Anexo 4).

Para las moléculas **Mm2**, **Mlso2** y **Mf2** las bandas en  $3310$ ,  $3185$  y  $3222\text{ cm}^{-1}$  (calc.  $3577$ ,  $3592$  y  $3597\text{ cm}^{-1}$ ) se asignaron a los estiramientos N1-H. Las absorciones intensas en  $3178$  y  $3214\text{ cm}^{-1}$  (calc.  $3451$  y  $3448\text{ cm}^{-1}$ ) se atribuyeron al estiramiento N2-H para **DifEt** y **AntBu**, respectivamente. Las intensidades y posiciones de estas bandas están asociadas a las interacciones inter e intramoleculares entre  $\text{N1H}\cdots\text{S}$ ,  $\text{N1H}\cdots\text{O}$  y  $\text{N2H}\cdots\text{O}$ , descritas con más detalle en la Sección 4.7 (Difracción de RX).

Las bandas observadas en el intervalo de 3144 a 2841  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a los estiramientos antisimétricos y simétricos de los enlaces C-H de los anillos aromáticos y de las porciones alifáticas.

La banda característica del grupo carbonilo C=O se observa en 1650, 1680, 1691, 1678 y 1693  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1649, 1677, 1689, 1682 y 1693  $\text{cm}^{-1}$ ) para **Mlso2**, **Mm2**, **DifEt**, **AntBu** y **Mf2**, respectivamente, las cuales concuerdan con las reportadas para compuestos similares.<sup>4,5</sup> Para **Mlso2** y **Mm2**, compuestos estructuralmente parecidos, las frecuencias de estiramiento del grupo C=O difieren significativamente y puede atribuirse a las diferentes distancias de enlace del C=O ([**Mlso2**]: 1,224(2) Å; [**Mm2**]:1,214(6) Å) determinadas por difracción de rayos X (Tabla 4.7.2.). Esta diferencia puede deberse a las distintas interacciones intermoleculares en las que participan los grupos carbonilo, en **Mm2** el C=O se encuentra formando puentes de hidrogeno bifurcados mientras que en **Mlso2** el C=O participa de puentes de hidrogeno múltiples.

En los espectros IR experimentales se observan las bandas en 1602 (mf) [**Mlso2**], 1605 (mf) [**Mm2**], 1605 (mf) [**Mf2**], 1595 (md) [**DifEt**] y 1624 (md) [**AntBu**]  $\text{cm}^{-1}$  las cuales fueron asignadas, con ayuda de los cálculos teóricos, a los estiramientos C-C de los anillos aromáticos.

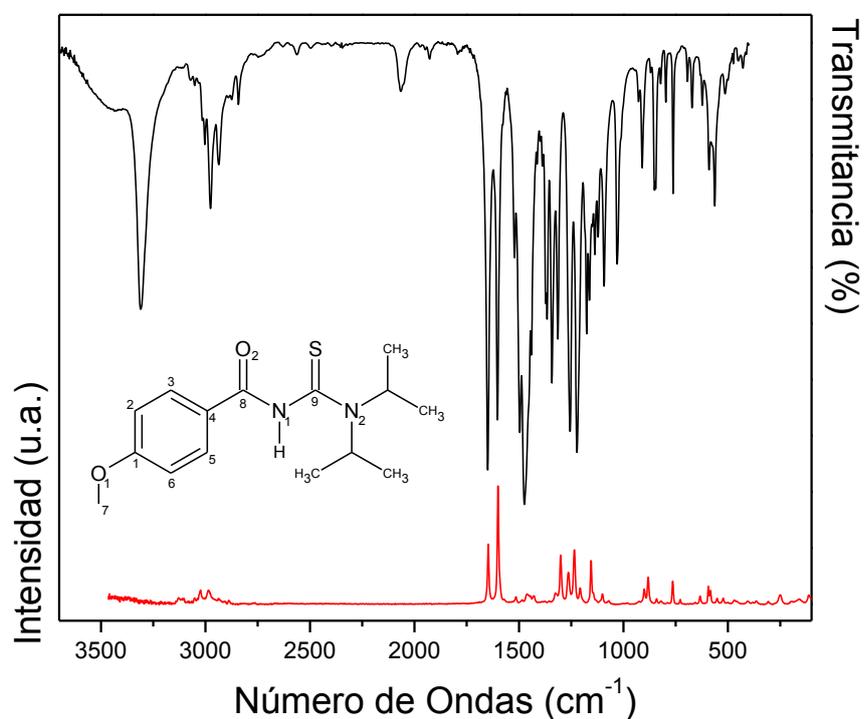
Por otra parte, el estiramiento C-S se detectó en 846, 871, 733, 640 y 851  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 844, 886, 747, 734 y 865  $\text{cm}^{-1}$ ) para **Mlso2**, **Mm2**, **DifEt**, **AntBu**, y **Mf2**, respectivamente. El corrimiento de este modo hacia frecuencias bajas se corresponde con la disminución del carácter de doble enlace del grupo C=S<sup>6,7</sup> típico de la función tioamida:  $-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ . En esta función, hay una deslocalización del par libre del átomo de nitrógeno que incrementa la densidad electrónica sobre el enlace contiguo C-N y la disminuye sobre el enlace vecino C-S. Estas deslocalizaciones están favorecidas, en parte, por la deficiencia en el solapamiento pi entre los átomos de carbono y azufre, lo que incrementa la contribución de la estructura de resonancia con separación de carga  $[-(\text{S}^-\text{C})=\text{N}^+\text{H}-]$ . Las implicancias de las estructuras de resonancia sobre las propiedades espectroscópicas permiten también explicar las diferencias entre las frecuencias observadas para los otros estiramientos C-N presentes en la molécula y se vuelve a discutir en este capítulo para analizar los datos obtenidos en resonancia magnética nuclear (ver sección 4.6).

En la tabla 4.4.1. se presentan las asignaciones de los modos más representativos y en las Figuras 4.4.1.- 4.4.4. los espectros experimentales IR y Raman de **Mlso2**, **Mm2**, **DifEt**, **AntBu** y **Mf2**, respectivamente.

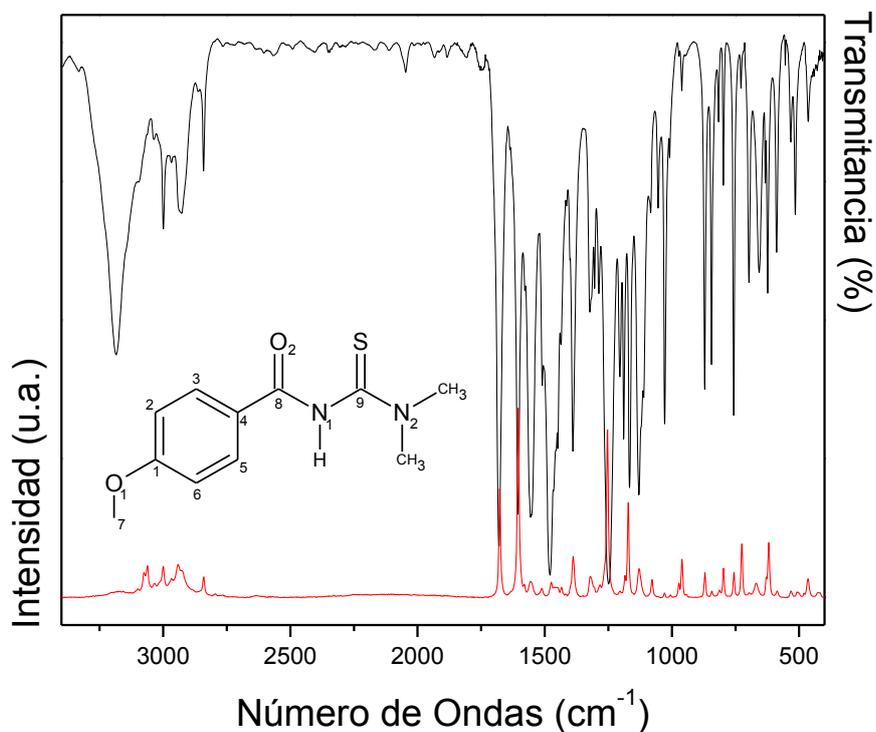
**Tabla 4.4.1.** Frecuencias IR y Raman experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos normales para **Mlso2**, **Mm2**, **DifEt**, **AntBu** y **Mf2**.

Comp.	Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
		IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
Mlso2	v1	3310(m)	--	3577(25)	v(N1-H)
	v23	1650(mf)	1649(50)	1740(237)	v (C=O)
	v24	1602(mf)	1603(100)	1644(248)	v (CC) Ar
	v26	1474(mf)	1470(8)	1558(227)	δ (N1-H) + v (C9-N2)
	v39	1440(f)	1438(6)	1464(240)	δ (N1-H)
	v51	1256(mf)	1251(45)	1288(156)	v (C1-O1)
	v52	1222(mf)	1224(13)	1268(361)	v (C4-C8)
	v53	1176(f)	1173(36)	1225(236)	γ (C9-N2)
	v57	1137(m)	--	1181(103)	v (C9-N1)
	v63	1093(m)	1092(2)	1126(245)	v (N1-C8)v + (C9-N1)
v78	846(d)	--	844(11)	v(C9-S) + v(HC-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
Mm2	v1	3185(m)	--	3592(26)	v(N1-H)
	v15	1680(mf)	1677(57)	1743(248)	v(C=O)
	v16	1605(mf)	1604(100)	1644(245)	v(CC) Ar
	v18	1556(mf)	1556(8)	1582(284)	δ (N1-H)
	v30	1389(f)	1388(21)	1411(253)	v(C9-N2)
	v33	1304(m)	1305(<1)	1296(46)	v(N2-CH <sub>3</sub> )
	v36	1205(f)	--	1212(176)	v(N1-C9)
	v44	--	1078(9)	1089(5)	v(N1-C8)
	v51	871(f)	870(12)	886(34)	v(C9-S)
DifEt	v2	3178(f)	--	3451(238)	v(N2-H)
	v19	1691(mf)	1689(21)	1729(147)	v(C=O)
	v24	1581(h)	--	1580(308)	v(C3-N2)
	v25	1559(mf)	--	1545(675)	δ(N1-H) + δ(N2-H)
	v34	1446(f)	--	1404(134)	v(C2-N1) + v(C3-N2) + ω(CH <sub>2</sub> )
	v45	1187(f)	1189(24)	1202(91)	v(C1-C11)
	v47	1175(d)	--	1192(32)	v(N2-C4)
	v50	1160(f)	--	1173(258)	v(C3-N1)
	v76	733(f)	--	747(35)	v(C3-S)
AntBu	v2	3214(f)	--	3448(265)	v(N2H2A)
	v21	1678(mf)	1682(4)	1713(214)	v(C=O)
	v26	1561(mf)	1561(18)	1591(336)	v(C16-N2) + δ(N1H1)
	v28	1521(mf)	--	1541(638)	δ(N1H1) + δ(N2H2)
	v44	1329(d)	--	1357(47)	δ(N1H) + v(C16N2)
	v53	1208(mf)	--	1217(151)	v(C15-N1) + δ(N1H)
	v55	1180(f)	1174(3)	1200(83)	v(N1-C16) + ρ(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
	v61	1113(d)	--	1125(52)	v(N1-C15)
	v62	1071(m)	--	1095(65)	v(N2-C17)
	v76	912(d)	908(1)	894(30)	δ(OC15N1)
v89	640(md)	--	734(32)	v(C16-S)	
Mf2	v1	3222(d)	--	3597(29)	v(N1-H)
	v19	1693(mf)	1696(46)	1747(211)	v(C=O)
	v20	1605(mf)	1601(55)	1644(257)	v(C-C) Ar
	v29	1493(mf)	1492(8)	1512(419)	δ(N1-H)
	v36	1371(mf)	1370(25)	1368(452)	v(C9-N2)
	v46	1186(m)	1187(11)	1222(176)	v(N1-C9)
	v58	1089(md)	1119(<1)	1089(53)	v(N1-C8)
	v75	851(m)	854(10)	866(24)	v(C9-S)

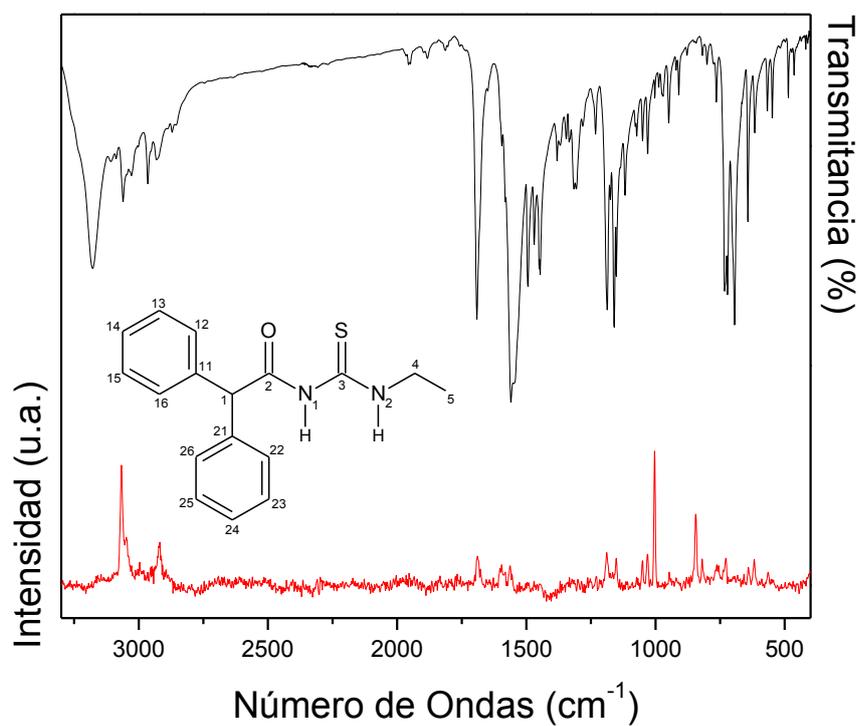
<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada entre paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ , y  $\rho$  representan , estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano y balanceo, respectivamente.



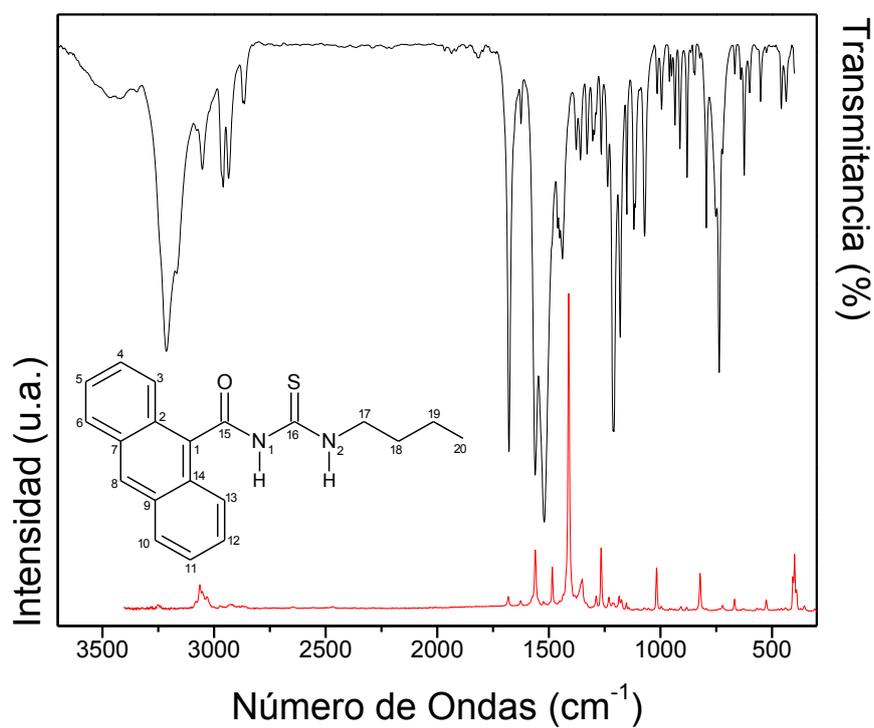
**Figura 4.4.1.** Espectros experimentales de **Miso2**: IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) en estado sólido.



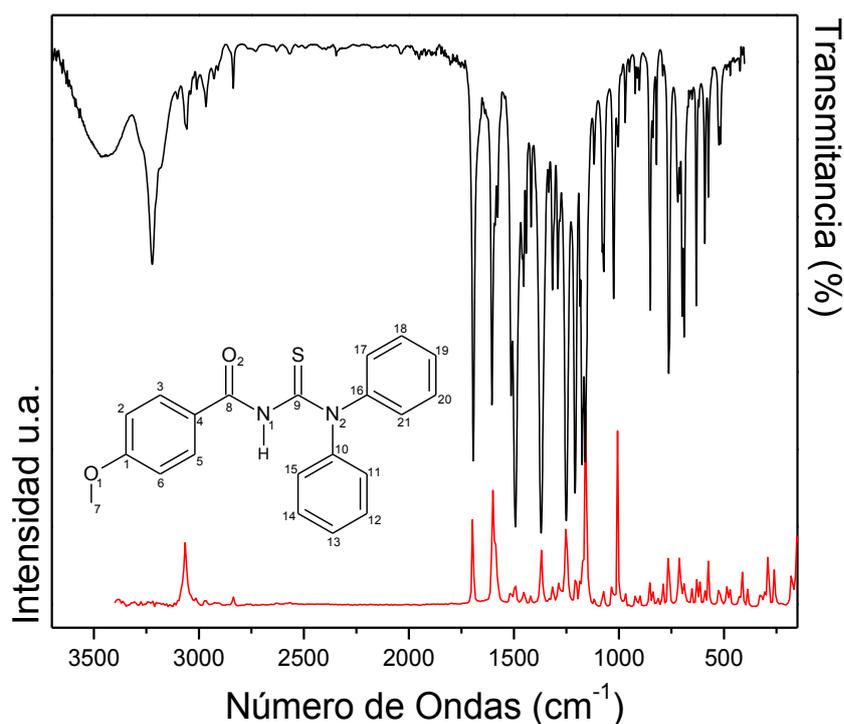
**Figura 4.4.2.** Espectros experimentales de **Mm2**: IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) en estado sólido.



**Figura 4.4.3.** Espectros experimentales de **DifEt**: IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) en estado sólido.



**Figura 4.4.4.** Espectros experimentales de **AntBu**: IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) en estado sólido.



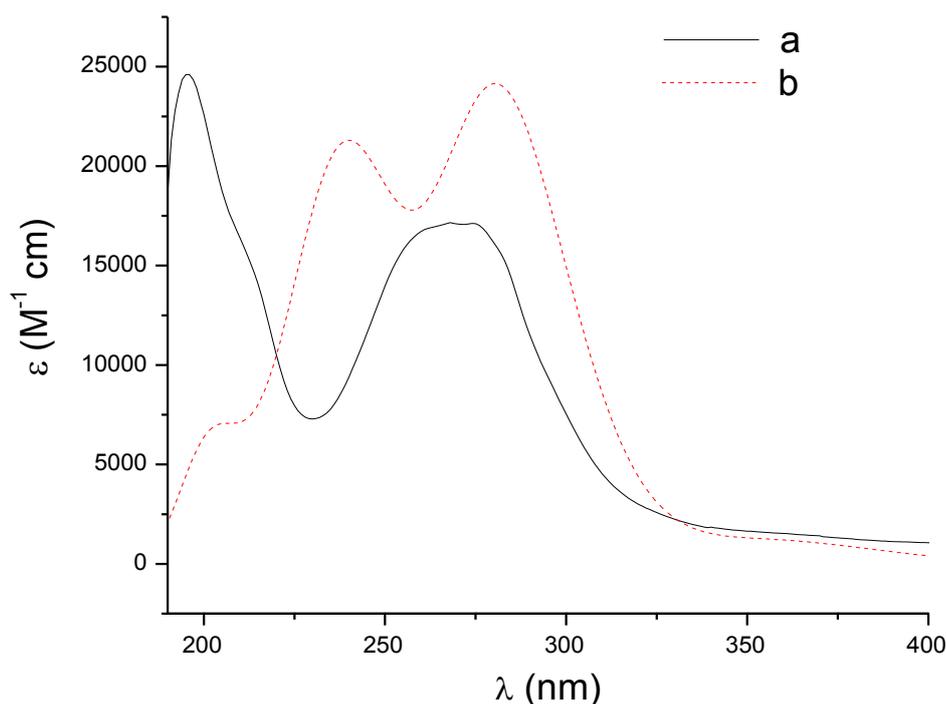
**Figura 4.4.5.** Espectros de IR (superior) y Raman (inferior) experimentales de **Mf2**.

#### 4.5. Espectroscopia electrónica UV-visible

Los espectros UV-visible experimentales y teóricos de los compuestos N-[di(isopropil)carbamatiol]-4-metoxibenzamida (**Mlso2**), N-[di(metil)-carbamatiol]-4-metoxibenzamida (**Mm2**), N-(etilcarbamatiol)-2,2-difenilacetamida (**DifEt**), N-butilcarbamatiol-9-antracencarboxamida (**AntBu**) y N-[di(feni)l-carbamatiol]-4-metoxibenzamida, (**Mf2**) se presentan en la Figura 4.5.1., 4.5.3., 4.5.5., 4.5.7. y 4.5.9., respectivamente. Los orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de los mismos se muestran en las Figuras 4.5.2., 4.5.4., 4.5.6., 4.5.8. y 4.5.10.

El nivel de teoría B3LYP/6-311 G(d,p) fue empleado para el cálculo de los espectros electrónicos en solución de acetonitrilo. A continuación, se presenta la descripción para cada uno de los compuestos, considerando las contribuciones  $> 30\%$  y  $f > 0,06$ . Las concentraciones de las soluciones utilizadas para medir los espectros fueron:  $4,8 \times 10^{-6}$  M (**Mlso2**);  $5,4 \times 10^{-6}$  M (**Mm2**);  $1,7 \times 10^{-6}$  M (**DifEt**);  $4,0 \times 10^{-6}$  M (**AntBu**);  $3,3 \times 10^{-6}$  M (**Mf2**).

#### 4.5.1. N-[di(isopropil)carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mlso2).



**Figura 4.5.1.** Espectros UV-visible experimental (a) y calculado (b) en acetonitrilo de **Mlso2**.

**Tabla 4.5.1.** Espectros electrónicos experimental y calculado de **Mlso2**, junto con las asignaciones de las transiciones más relevantes.

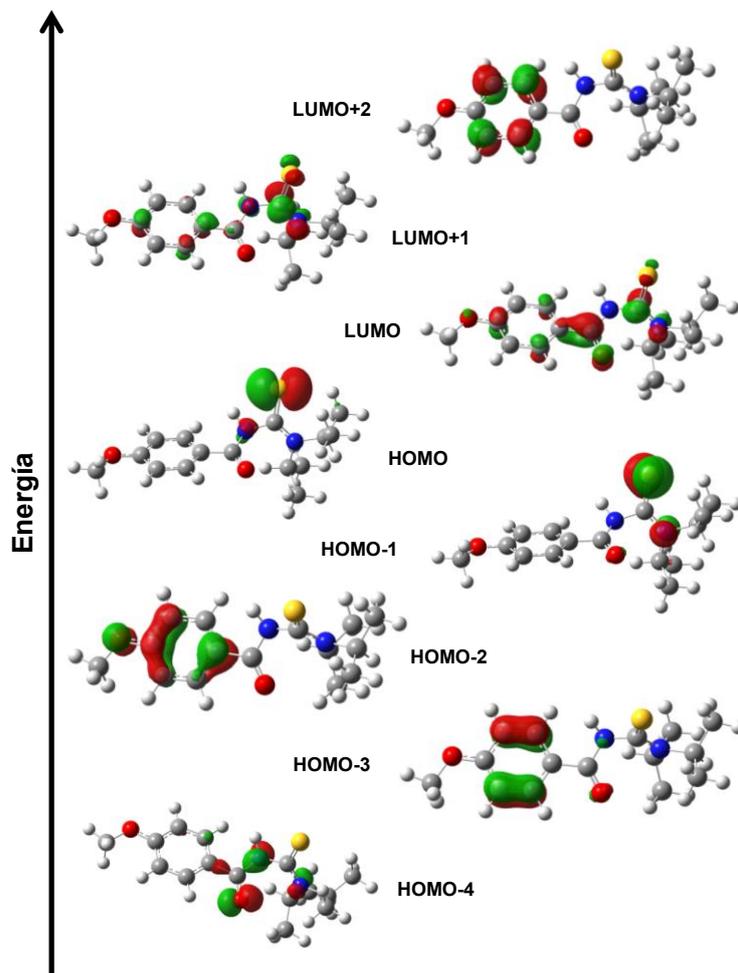
Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignación <sup>d</sup>	%
195	201	0,0655	HOMO-4 → LUMO+2	39
			HOMO-3 → LUMO+1	39
212 <sup>H</sup>	225	0,1168	HOMO-2 → LUMO+2	29
	236	0,1503	HOMO-2 → LUMO+1	59
	245	0,2030	HOMO-1 → LUMO+1	97
267	279	0,2806	HOMO-2 → LUMO	81
	284	0,1860	HOMO → LUMO+1	68
	296	0,0775	HOMO-1 → LUMO	97

<sup>a</sup>En nm. <sup>b</sup>Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311++G(d,p)). <sup>c</sup> La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas. <sup>H</sup> Hombro.

La banda en 195 nm (calc. 201 nm) se genera por transiciones electrónicas HOMO-4 → LUMO+2 y HOMO-3 → LUMO+1, principalmente entre orbitales  $\pi$  del anillo aromático y los pares libres del oxígeno carbonílico y de los nitrógenos hacia los  $\pi^*$  del anillo aromático y del enlace C9-N2.

El hombro localizado a 212 nm, (calc. 225 nm) es producto de transiciones monoeléctricas HOMO-2 → LUMO+2 desde orbitales  $\pi$  del anillo aromático y del par no enlazante del oxígeno del metoxilo a los  $\pi^*$  del anillo aromático.

La absorción a 267 nm se genera por excitaciones principalmente entre los orbitales no enlazantes del azufre (HOMO y HOMO-1), los orbitales  $\pi$  del anillo aromático (HOMO-2) a los  $\pi^*$  del anillo aromático y del enlace C9-N2. (LUMO y LUMO+1.)



**Figura 4.5.2.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **Miso2**.

#### 4.5.2. N-[di(metil)-carbamatol]-4-metoxibenzamida, (Mm2).

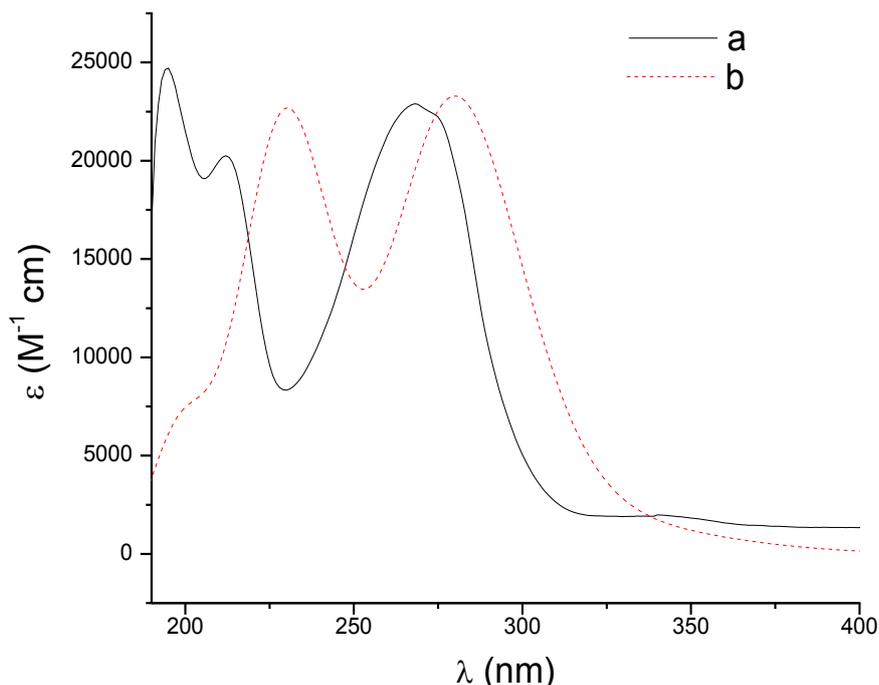


Figura 4.5.3. Espectros UV-visible experimental (a) y calculado (b) en acetonitrilo de **Mm2**.

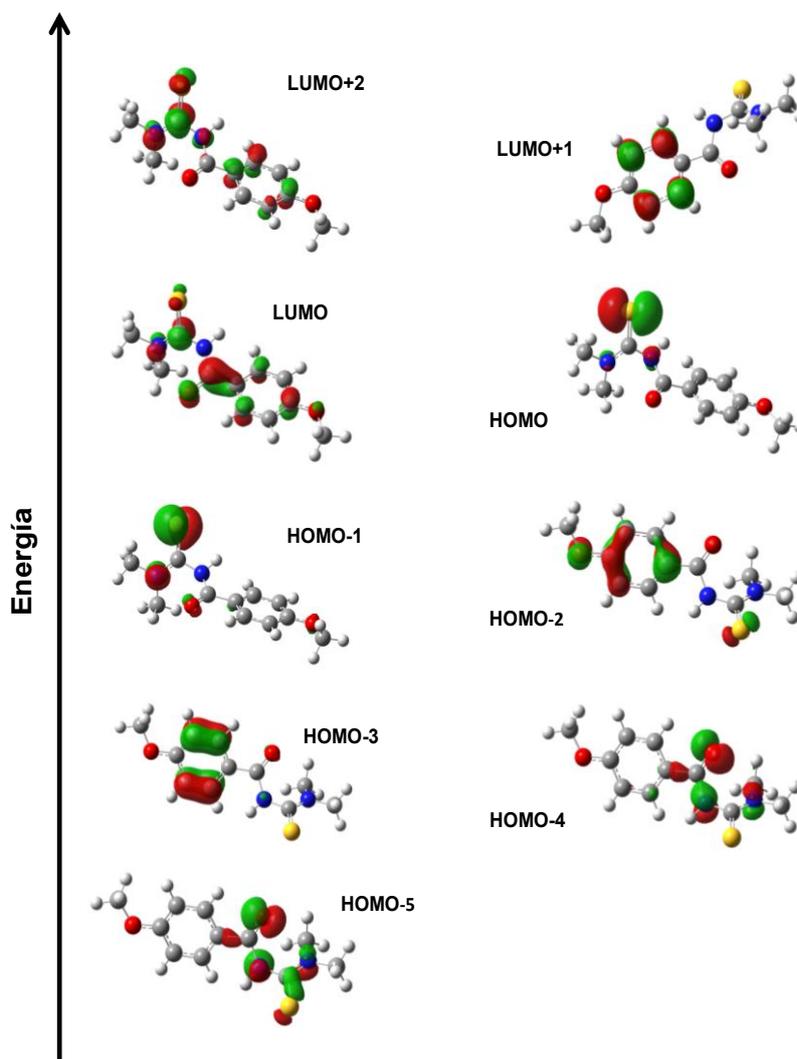
Tabla 4.5.2. Espectros electrónicos experimental y calculado de **Mm2** en solución de acetonitrilo, junto con las asignaciones de las transiciones más relevantes.

Experimental <sup>a</sup>	calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignación	%
195	197	0,0899	HOMO-3 → LUMO+2	68
	203	0,0661	HOMO-4 → LUMO+2	68
	221	0,1235	HOMO-5 → LUMO	46
212	230	0,1663	HOMO-2 → LUMO+2	85
	234	0,2288	HOMO-1 → LUMO+2	82
	280	0,4699	HOMO-2 → LUMO	82
268	290	0,0936	HOMO-1 → LUMO	75

<sup>a</sup>En nm. <sup>b</sup>Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311++G(d,p)). <sup>c</sup>La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas.

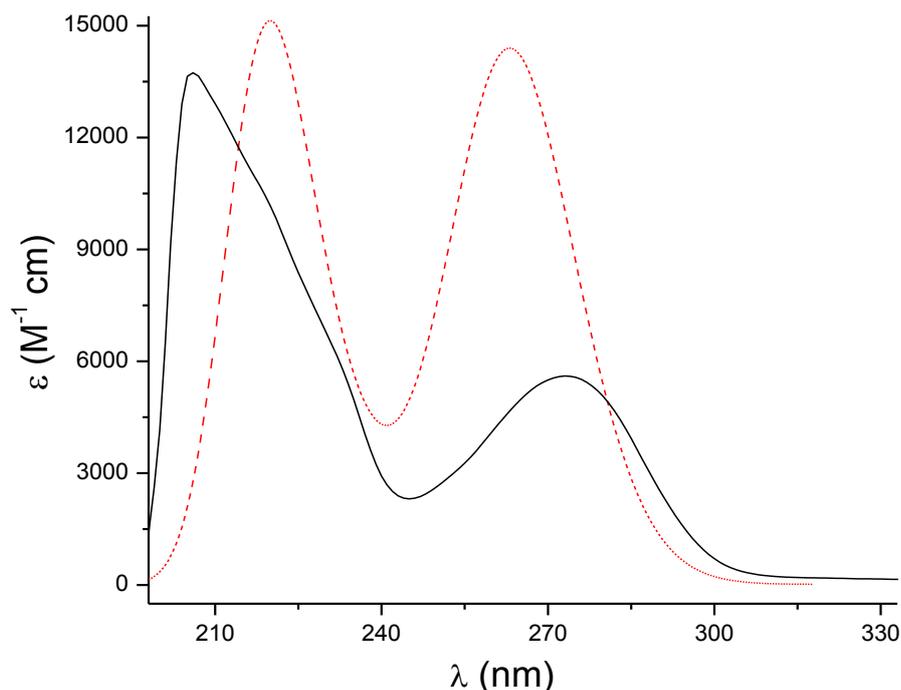
La absorción en 195 nm (calc. 197 y 203 nm) se genera por transiciones desde HOMO-3 y HOMO-4 a LUMO+2, entre los orbitales  $\pi$  del anillo aromático y los no enlazantes de los átomos de azufre y de oxígeno del metoxilo hacia los orbitales  $\pi^*$  del benceno y de los enlaces C-S y C9-N2. La banda en 212 nm (calc. 221, 230 y 234 nm) se origina particularmente por excitaciones HOMO-5 → LUMO, HOMO-2 → LUMO+2 y HOMO-1 → LUMO+2 entre los orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno hacia orbitales  $\pi^*$  del anillo y de los enlaces C-S y C9-N2. La absorción observada en 268 nm (calc. 280 y 290 nm) surge de transiciones monoeléctricas dominantes HOMO-2 → LUMO y HOMO-1 → LUMO

desde orbitales  $\pi$  del anillo y no enlazantes de los átomos de azufre, oxígeno y nitrógeno a orbitales  $\pi^*$  extendidos sobre toda la molécula.



**Figura 4.5.4.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **Mm2**.

#### 4.5.3. N-(etilcarbamoil)-2,2-difenilacetamida, (DifEt).



**Figura 4.5.5.** Espectros UV-visible experimental (a) y calculado (b) en acetonitrilo de **DifEt**.

En el espectro experimental de la Figura 4.5.5 se observan principalmente tres bandas, la absorción intensa en 206 nm es originada principalmente por transiciones HOMO-2 → LUMO+1 y HOMO-1 → LUMO+2 (calc.: 218 nm respectivamente). El hombro a 238 nm (calc.:219 nm) se atribuye a transiciones HOMO-1 → LUMO+2, mientras que la banda de menor intensidad en 272 nm se debe a excitaciones HOMO-2 → LUMO y HOMO-1 → LUMO (calc. 264 nm).

La banda localizada en 206 nm se atribuye a transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en los anillos aromáticos y desde los orbitales no enlazantes de los átomos de azufre y de nitrógeno a los  $\pi^*$  del anillo aromático. El hombro en 238 nm se genera por excitaciones entre orbitales no enlazantes del S y del N2 hacia los  $\pi^*$  del anillo aromático. La absorción en 272 nm se asigna a transiciones entre los orbitales  $\pi$  de los anillos aromáticos y los pares libres del S y N y los orbitales antienlazantes de la porción tiourea.

**Tabla 4.5.3.** Espectros electrónicos experimental y calculado de **DifEt** en solución de acetonitrilo, junto con las asignaciones de las transiciones más relevantes.

Experimental <sup>a</sup>	calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignación	%
206	218	0,0958	HOMO-2 → LUMO+1	31
			HOMO-1 → LUMO+2	25
238 <sup>H</sup>	219	0,1981	HOMO-1 → LUMO+2	55
272	264	0,2092	HOMO-2 → LUMO	38
			HOMO-1 → LUMO	62

<sup>a</sup>En nm. <sup>b</sup>Transiciones electrónicas calculadas B3LYP/6-311G(d,p). <sup>c</sup> La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas.

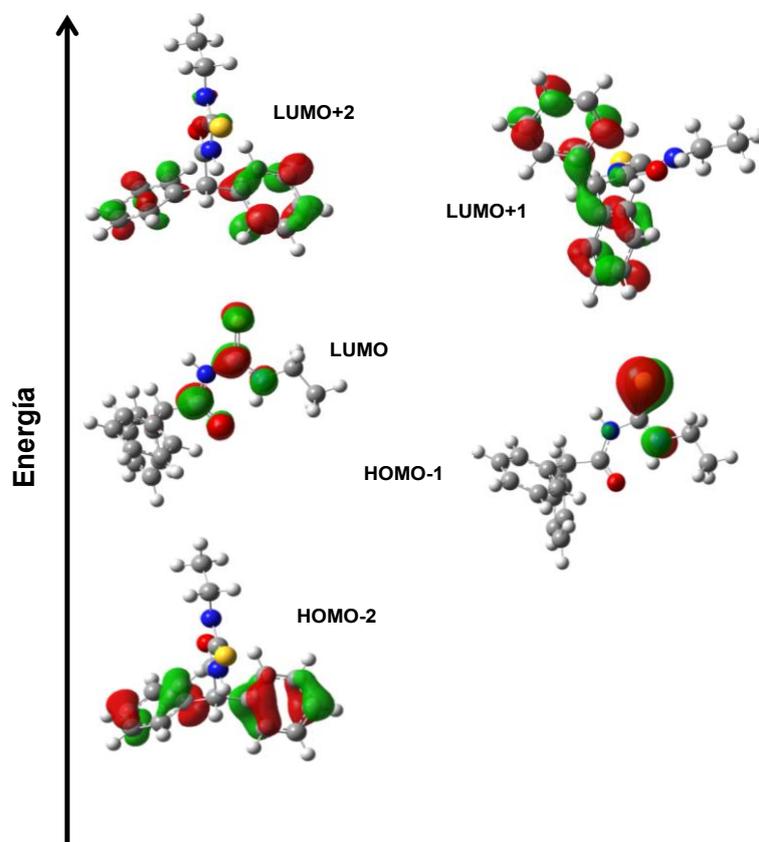


Figura 4.5.6. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **DifEt**.

#### 4.5.4. N-butilcarbamoil-9-antracencarboxamida, (**AntBu**).

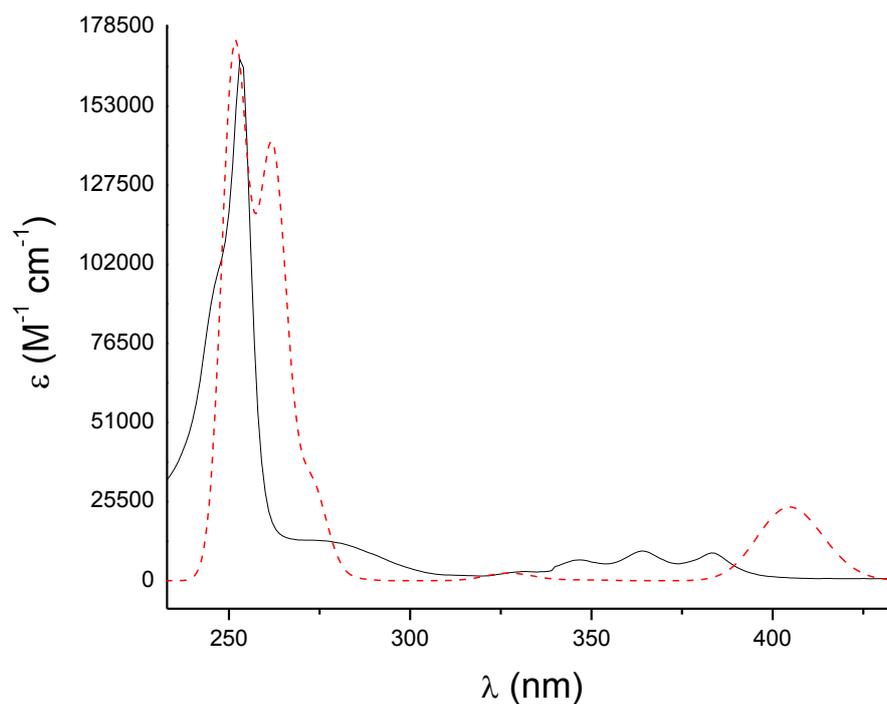


Figura 4.5.7. Espectros UV-visible experimental (a) y calculado (b) en acetonitrilo de **AntBu**.

**Tabla 4.5.4.** Espectros electrónicos experimental y calculado de **AntBu** en solución de acetonitrilo, junto con las asignaciones de las transiciones más relevantes.

Experimental <sup>a</sup>	calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignación	%
245 <sup>H</sup>	248	0,0661	HOMO-1 → LUMO+2	100
253	252	0,9500	HOMO-3 → LUMO+1	54
	258	0,1436	HOMO → LUMO+3	52
277	262	0,7362	HOMO-3 → LUMO+1	45
	273	0,1792	HOMO-2 → LUMO+1	100
383	405	0,1410	HOMO → LUMO	100

<sup>a</sup>En nm. <sup>b</sup>Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311G(d,p)). <sup>c</sup> La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas. <sup>H</sup> Hombro

HOMO y HOMO-3 corresponden a los orbitales  $\pi$  localizados en los anillos de antraceno; a HOMO-2 y HOMO-1 contribuyen los pares libres del azufre y del nitrógeno de la porción tioamida. Los orbitales LUMO, LUMO+2 y LUMO+3 poseen carácter  $\pi^*$  de los anillos aromáticos y LUMO+1 cuenta con el aporte de orbitales antienlazantes de la porción carbonil tiourea.

En el espectro electrónico del **AntBu** se observa un hombro en 245 nm generado principalmente por transiciones entre orbitales no enlazantes de la porción tiourea y los orbitales  $\pi^*$  del esqueleto de antraceno. Las bandas localizadas en 253 y 277 nm se originan por excitaciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en los anillos del antraceno y desde orbitales  $\pi$  de los anillos y no enlazantes de los átomos azufre de nitrógeno hacia orbitales antiligantes del esqueleto aromático. La absorción en 383 nm corresponde a la transición dominante HOMO → LUMO entre orbitales enlazantes y antienlazantes de los anillos condensados.

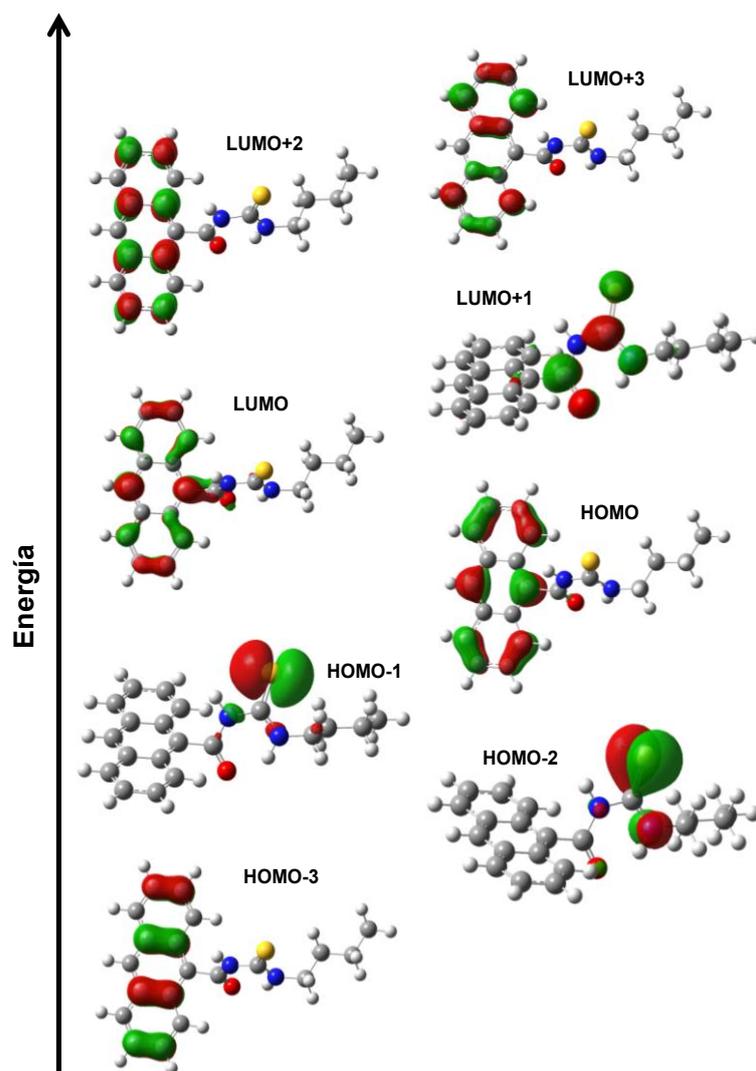
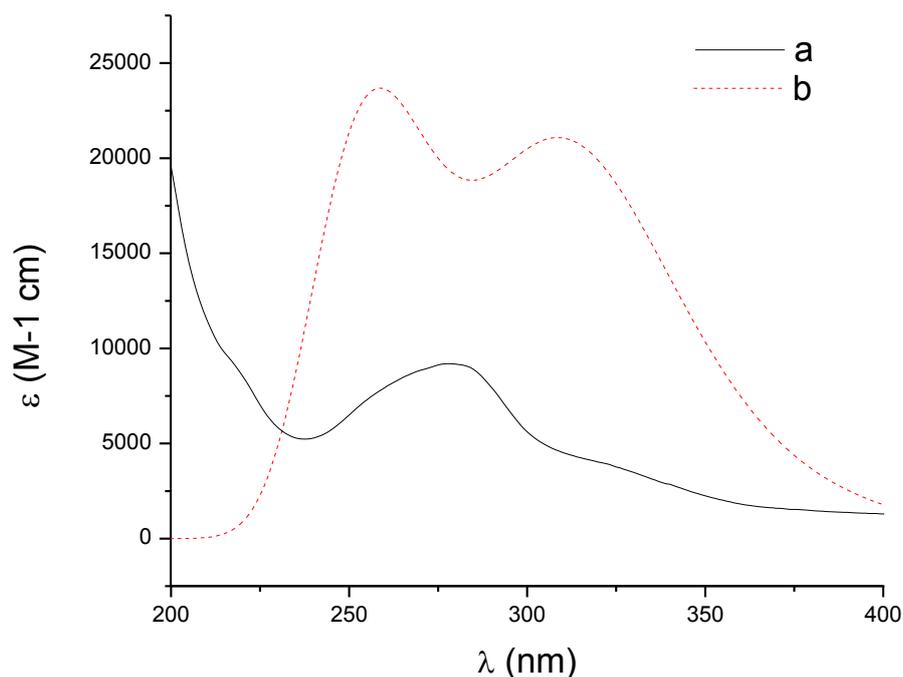


Figura 4.5.8. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **AntBu**.

#### 4.5.5. N-[di(fenil)-carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mf2).



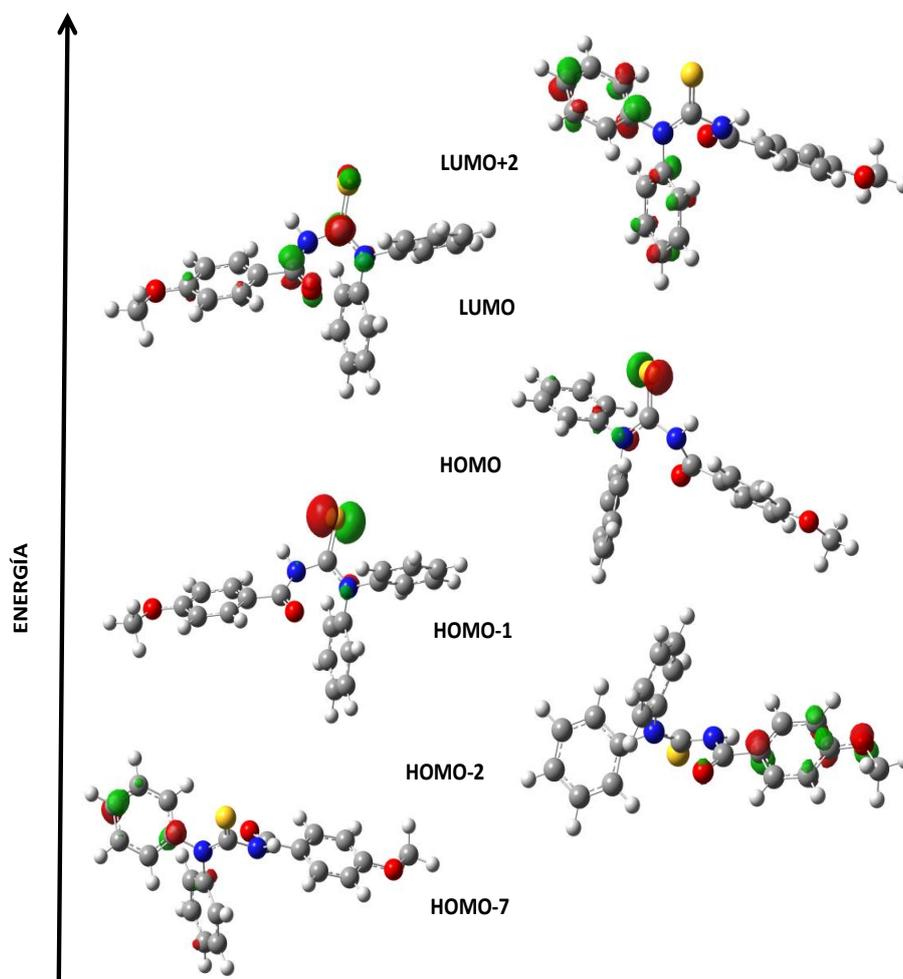
**Figura 4.5.9.** Espectros UV-visible experimental (a) y calculado (b) en acetonitrilo de **Mf2**.

La absorción en 218 nm se origina por transiciones electrónicas HOMO-7  $\rightarrow$  LUMO (calc.: 253 nm) entre orbitales  $\pi$  de uno de los anillos aromáticos y orbitales  $\pi^*$  de la porción tiourea. El hombro localizado en 256 nm es generado por excitaciones HOMO  $\rightarrow$  LUMO+2 (calc.: 265 nm) entre orbitales no enlazantes del grupo tiourea y orbitales antienlazantes de los anillos de benceno unidos al N2. La banda observada en 277 nm atribuye a excitaciones HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO (calc.: 305 nm) desde orbitales enlazantes del sustituyente fenilo del átomo N1 hacia orbitales antienlazantes de la porción alifática. La absorción en 322 nm (calc.: 332 nm) resulta de las transiciones electrónicas HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO y HOMO  $\rightarrow$  LUMO principalmente entre orbitales no enlazantes de la tiourea a orbitales  $\pi^*$  de la misma porción.

**Tabla 4.5.5.** Espectro electrónico experimental y calculado de (**Mf2**) en solución de acetonitrilo, junto con asignaciones de transiciones relevantes.

Experimental	Calculado	f	Asignado	%
218	253	0,256	HOMO-7 $\rightarrow$ LUMO	87
256 <sup>H</sup>	265	0,093	HOMO $\rightarrow$ LUMO+2	82
277	305	0,353	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO	92
			HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO	48
322	332	0,217	HOMO $\rightarrow$ LUMO	52

<sup>a</sup> En nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311++G(d,p)). <sup>c</sup> La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas. <sup>H</sup> Hombro.

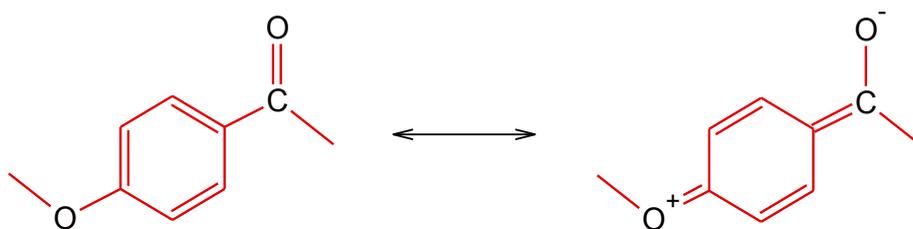


**Figura 4.5.10.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **Mf2**.

#### 4.6. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear, RMN.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **Mlso2**, **Mm2**, **DifEt**, **AntBu** y **Mf2** se presentan en la Figuras 4.6.2. – 4.6.4. y en la Tabla A4.20 (Anexo 4) se muestran los desplazamientos químicos (ppm) más representativos experimentales y calculados. Los desplazamientos químicos calculados se obtuvieron por el método GIAO detallado en la Sección j. Métodos computacionales en Materiales y Métodos. El método para la determinación de las constantes de acoplamiento de 4-metoxifenilo para **Mlso2**, **Mm2** y **Mf2** se detalla en el Capítulo 3 sección 3.6.

El carbono del grupo carbonilo sigue la tendencia:  $\delta = 173,0$  [**DifEt**]  $> 170,1$  [**AntBu**]  $> 165,1$  [**Mlso2**]  $> 163,4$  [**Mm2**]  $> 163,3$  [**Mf2**] ppm. El menor valor de  $\delta$  observado en **Mm2**, **Mf2** y **Mlso2** se explica por la transferencia de carga del grupo metoxilo (Figura 4.6.1.), que incrementa la densidad electrónica sobre éste carbono y por lo tanto su apantallamiento. El valor encontrado para el C=O en estos compuestos concuerda con los reportados para otros compuestos conteniendo la porción *p*-metoxifenilcarbonilo.<sup>10</sup>



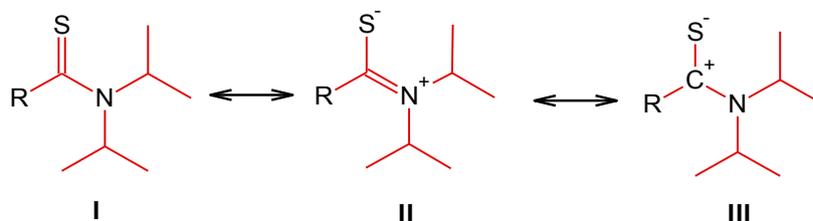
**Figura 4.6.1.** Efecto de protección por resonancia del grupo metoxilo sobre carbonilos.

El desplazamiento químico para el átomo de carbono del tiocarbonilo es observado como una señal de baja intensidad en los compuestos **Mm2**, **DifEt**, **AntBu** y **Mf2** a  $\sim 180$  ppm, comprobándose que los cambios de sustituyentes no afectan esta señal para estos compuestos. En el caso particular del compuesto **Mlso2**, bajo las condiciones de medida usadas para obtener el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , aun con un tiempo extra de acumulación, ésta señal para el carbono de tiocarbonilo no fue detectada en el espectro.

Una observación más detallada del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **Mlso2** (Figura 4.6.4.) muestra las siguientes características: En el espectro medido en  $\text{CDCl}_3$ , no se detectan señales para los carbonos de carbonilo, tiocarbonilo y metino, pero en cambio, cuando **Mlso2** se disuelve en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  (solvente que permite una mayor concentración de soluto), las señales de CO y -CH- son detectadas, con muy baja intensidad con la forma de una banda ancha a 161,5 ppm para el carbonilo y como un conjunto de señales desdobladas en la región entre 50,4 y 46,0 ppm para el metino (Figura 4.6.4.b). Esta característica de ensanchamiento de las señales de resonancia se encuentra además replicada en los metilos de isopropilo, donde, en lugar de una señal intensa y aguda, se observa una banda muy ancha y amesetada a 20 ppm. Como es de esperarse, este ensanchamiento de señales se percibe con mayor intensidad en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 4.6.3.). Particularmente, el ensanchamiento es mayor en las señales del grupo isopropilo y el efecto se trasmite por la cadena de carbonil tiourea hasta el carbono carbonílico. En cambio, tanto los espectros protónicos como de  $^{13}\text{C}$  de **Mlso2** presentan señales de intensidad y ancho de línea habitual para los átomos de la porción *p*-metoxifenilo. Esta observación nos lleva a la conclusión que los ensanchamientos observados están causados por un problema estérico en torno a ambos grupos isopropilos. La banda puede ser el resultado de la coexistencia de múltiples conformaciones, cada una de ellas con un arreglo espacial distinto entre los grupos isopropilo, que, por su volumen y restricción de movimiento en el espacio, genera conformaciones con un tiempo de vida media suficiente para ser detectados por RMN. Por lo tanto, cada conformación observable está constituida por átomos con un entorno químico ligeramente diferente entre sí originando cada una su propio conjunto de señales, en la forma de banda detectada en los espectros. La diferencia en el entorno químico de cada conformación se registra principalmente en los grupos isopropilos no equivalentes pero

el efecto no alcanza a los átomos del otro extremo de la molécula (*p*-metoxifenilo), cuyos átomos no experimentan ensanchamiento de señal.

La medición de espectros de RMN de **Miso2** a mayores temperaturas, probablemente hubiera disminuido el efecto observado, al incrementar la energía de las moléculas y logrando así que éstas superen la barrera de rotación entre conformeros.



**Figura 4.6.2.** Formas resonantes en la *N,N*-diisopropil tioamida.

Para el compuesto **Mm2**, los metilos unidos al nitrógeno de la tioamida (N2) en los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C (Figura 4.6.5. y 4.6.6.) presentan desplazamientos químicos diferentes, es decir, no son químicamente equivalentes. Esto se debe a que el entorno químico de cada metilo es diferente a causa del impedimento a la libre rotación del enlace C9-N2 de la tioamida. El mismo posee un carácter parcial de enlace doble como se explicó anteriormente en la sección 4.4. y visualizado en la Figura 4.6.2.

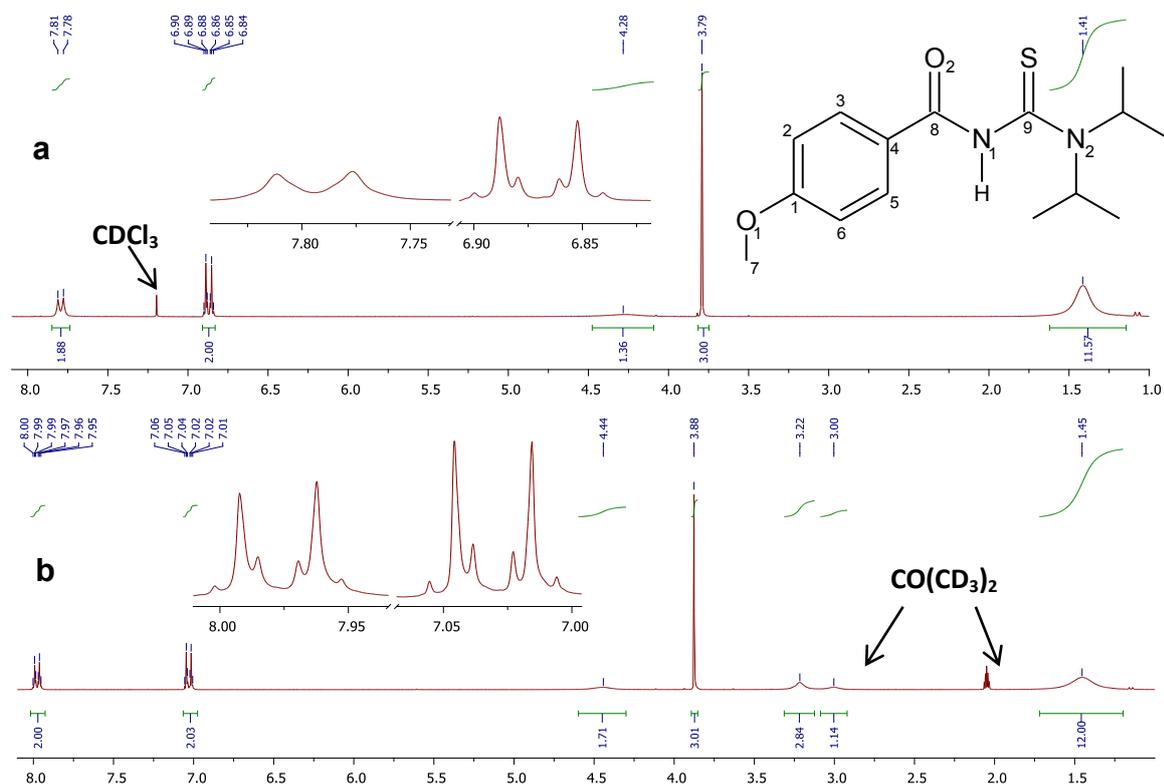
El compuesto **Mf2** presenta señales que pueden ser debidas a la coexistencia de múltiples conformaciones, los cuales dificultan la asignación fidedigna de cada señal de los carbonos de los fenilos unidos al nitrógeno. El posible equilibrio se puede evidenciar en algunas señales del espectro de RMN de <sup>13</sup>C, en la señal de -OCH<sub>3</sub> (55,8 y 55,6 ppm), C2/C6 (114,4 y 114,1 ppm) y C3/C5 (129,4 y 129,3).

En el compuesto **DifEt** todos los protones del grupo difenilo se detectan como un multiplete entre 7,4 y 7,2 ppm. En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C se observaron nueve señales debido a cuestiones de simetría. Los carbonos de los anillos de fenilo, al tener libre rotación, se comportan como químicamente equivalentes.

Para el espectro de RMN protónico de **AntBu** se pudieron asignar todas las señales, las cuales presentan una integración acorde con el compuesto esperado, pero no fue posible evaluar las constantes de acoplamiento adecuadamente debido a un ensanchamiento de todas las señales. Las asignaciones se hicieron en base a los compuestos similares de este trabajo de tesis, a otros compuestos de la familia reportados en la bibliografía<sup>11,12</sup> y a los resultados de desplazamiento químico obtenido por cálculos teóricos. No se encontró en la bibliografía una explicación del motivo de la pérdida de resolución a la muestra (por ejemplo, presencia de impurezas paramagnéticas).

En los espectros de **Mf2** se observa al menos dos conjuntos de señales, que indican la presencia de dos conforméromos. El equilibrio se puede evidenciar en algunas señales del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , tales como la señal de  $-\text{OCH}_3$  con una señal más intensa a 55,6 ppm para el conforméromo mayoritario y una señal menor a 55,8 ppm. También para C2/C6 (114,4 y 114,1 ppm) y C3/C5 (129,4 y 129,3).

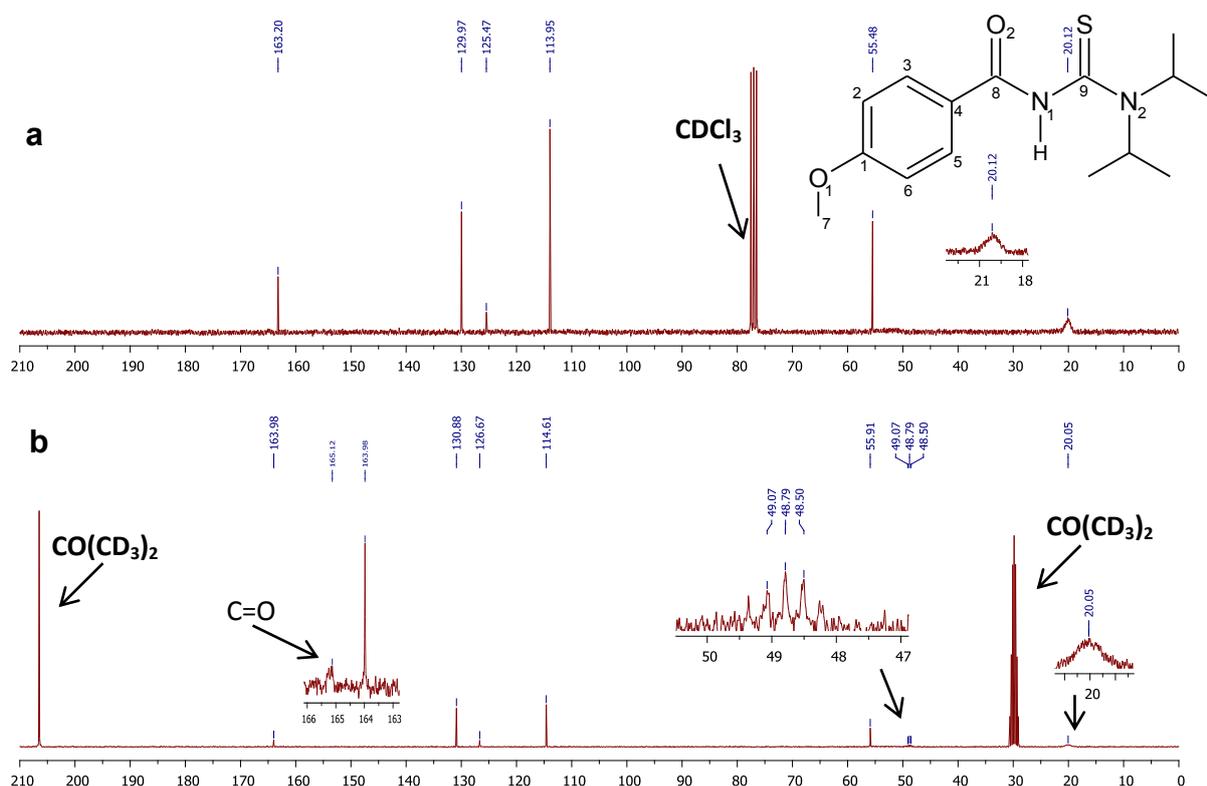
#### 4.6.1. N-[di(isopropil)carbamatiol]-4-metoxibenzamida, (Mlso2).



**Figura 4.6.3.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **Mlso2**. **a.** en  $\text{CDCl}_3$ . **b.** en acetona.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,8 (m, 2H, H3/H5); 6,9 (dt, 2H, H2/H6,  $J$  = 9, 2 y <1 Hz); 4,5 – 4,1 (m, 2H,  $-\text{CH}-$ ); 3,8 (s, 3H,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ); 1,7 – 1,1 ppm (m, 12H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, **Acetona**)  $\delta$  = 8,0 (dt, 2H, H3/H5,  $J$  = 9, 2 y <1 Hz); 7,0 (dt, 2H, H2/H6,  $J$  = 9, 2 y <1 Hz); 4,6 – 4,3 (m, 2H,  $-\text{CH}-$ ); 3,9 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 1,7 - 1,2 ppm (m, 12H,  $-\text{CH}_3$ ).

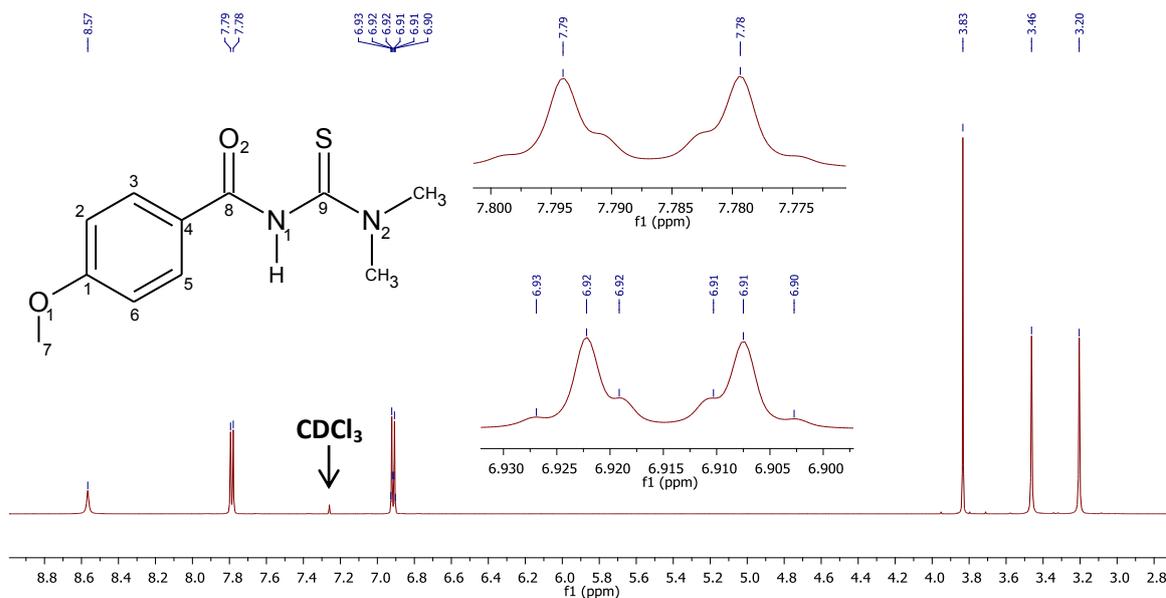


**Figura 4.6.4.** Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  Miso2. **a.**  $\text{CDCl}_3$ . **b.** acetona

$^{13}\text{C}$  RMN (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 163,2 (C1); 130,0 (C3/C5); 125,5 (C4); 114,0 (C2/C6), 55,5 (-O- $\text{CH}_3$ ); 20,1 ppm (- $\text{CH}_3$ ).

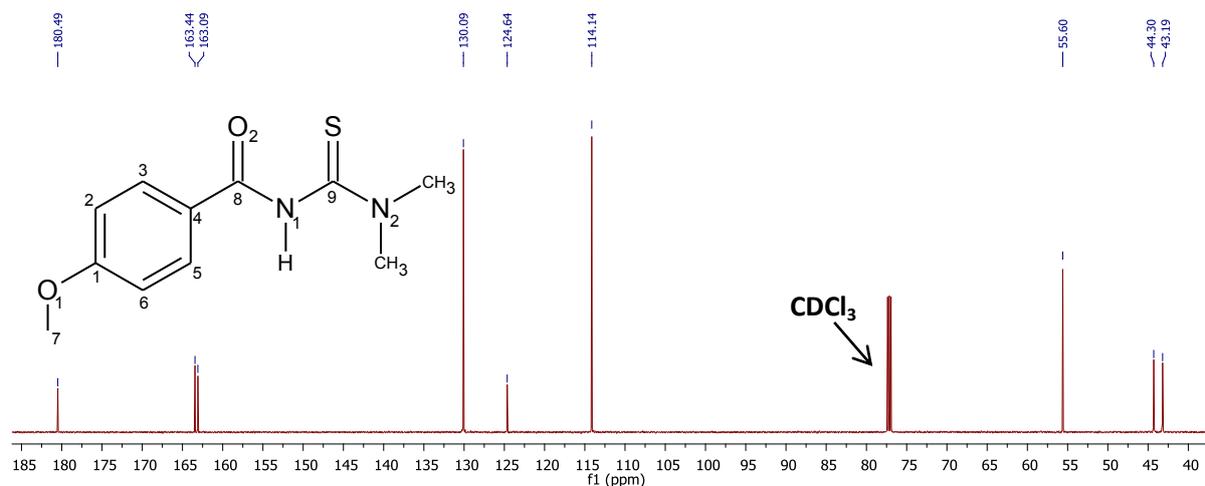
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, Acetona)  $\delta$  = 165,1 (C=O); 164,0 (C1); 130,9 (C3/C5); 126,7 (C4); 114,6 (C2/C6); 55,9 (-O- $\text{CH}_3$ ); 50,4 – 46,0 (-CH-); 20,0 ppm (- $\text{CH}_3$ ).

#### 4.6.2. N-[di(metil)-carbamatiol]-4-metoxibenzamida, (Mm2).



**Figura 4.6.5.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de Mm2.

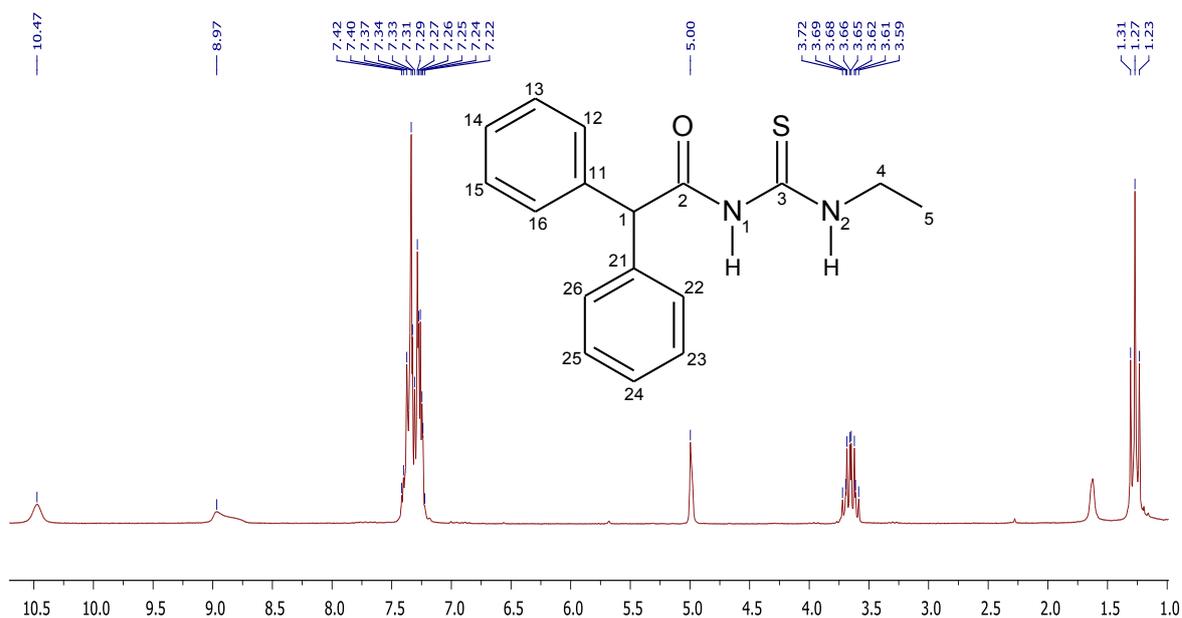
**<sup>1</sup>H RMN** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,6 (s, 1H, -NH); 7,8 (dt, 2H, H3/H5, J = 9, 4 y 1 Hz); 6,9 (dt, 2H, H2/H6, J = 9, 4 y 1 Hz); 3,8 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3,5 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,2 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>).



**Figura 4.6.6.** Espectros de RMN de <sup>13</sup>C de Mm2.

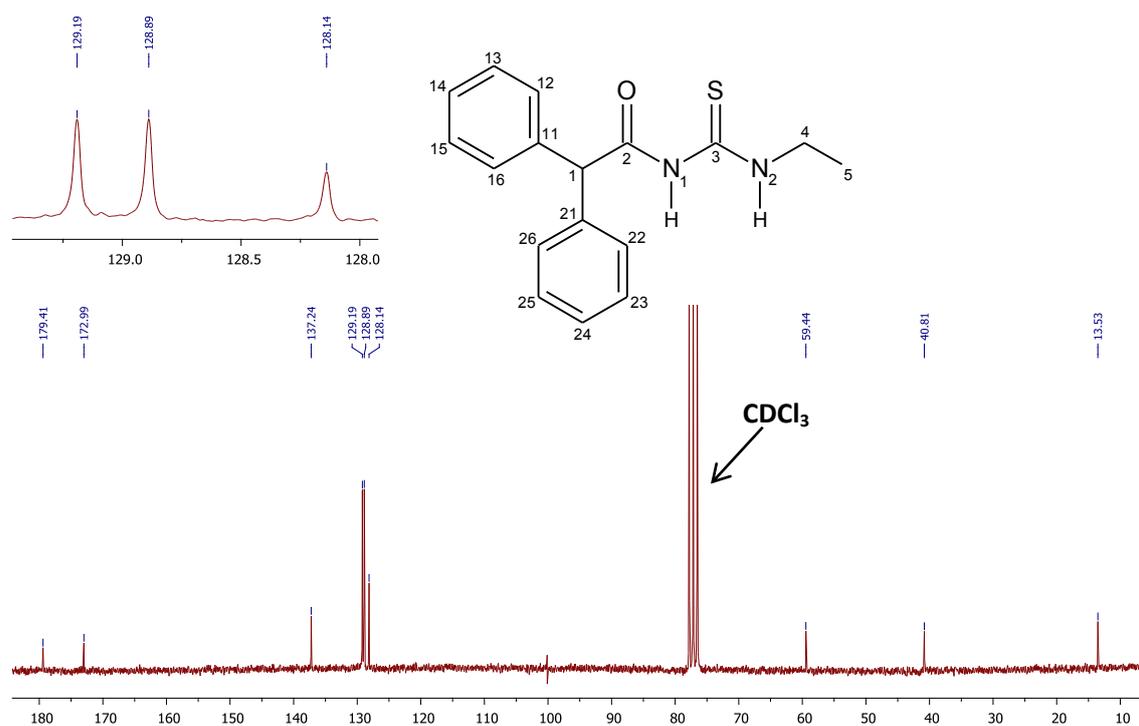
**<sup>13</sup>C RMN** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 180,5 (C=S); 163,4 (C=O); 163,1 (C1); 130,1 (C3/C5); 124,6 (C4), 114,1 (C2/C6), 55,6 (-O-CH<sub>3</sub>), 44,3 (-CH<sub>3</sub>), 43,2 (-CH<sub>3</sub>).

#### 4.6.3. N-(etilcarbamotioil)-2,2-difenilacetamida, (DifEt).



**Figura 4.6.7.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H de DifEt.

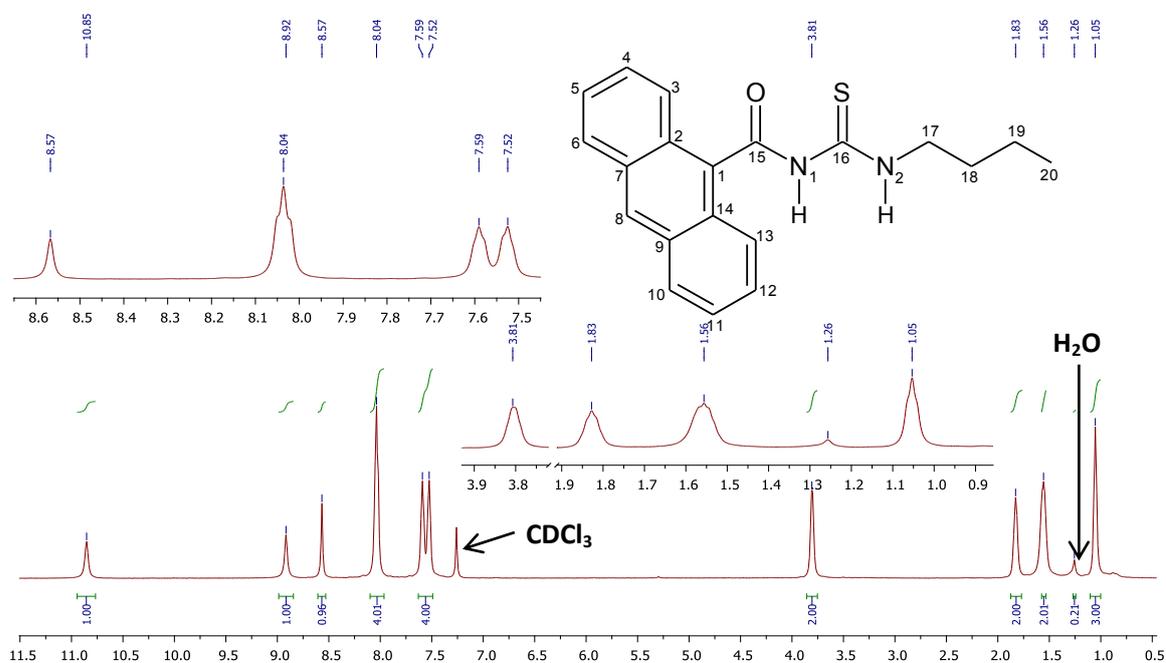
**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10,5 (br, s, 1H, Et-N2H); 9,0 (s, 1H, O=C-N1H); 7,4 – 7,2 (m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,0 (s, 1H, -CH-); 3,7 (dq, 2H, -CH<sub>2</sub>, J = 7 y 5 Hz); 1,3 ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz).



**Figura 4.6.8.** Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de DifEt.

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 179,4 (C=S); 173,0 (C=O); 137,2 (C11/C21); 129,2 (C12/C16/C22/C26); 128,9 (C13/C15/C23/C25); 128,1 (C14/C24); 59,4 (C1); 40,8 (- $\text{CH}_2$ -); 13,5 ppm (- $\text{CH}_3$ ).

#### 4.6.4. N-butylcarbamotioil-9-antracencarboxamida, (AntBu).



**Figura 4.6.9.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de AntBu.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10,9 (br,s, 1H, Bu-NH); 8,9 (s, 1H, O=C-NH); 8,6 (s, 1H, H8); 8,0 – 7,9 (m, 4H, Antraceno); 7,6 - 7,5 (m, 4H, Antraceno); 3,8 – 3,7 (m, 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 1,8 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,6 – 1,5 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,1 ppm (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  = 7 Hz).

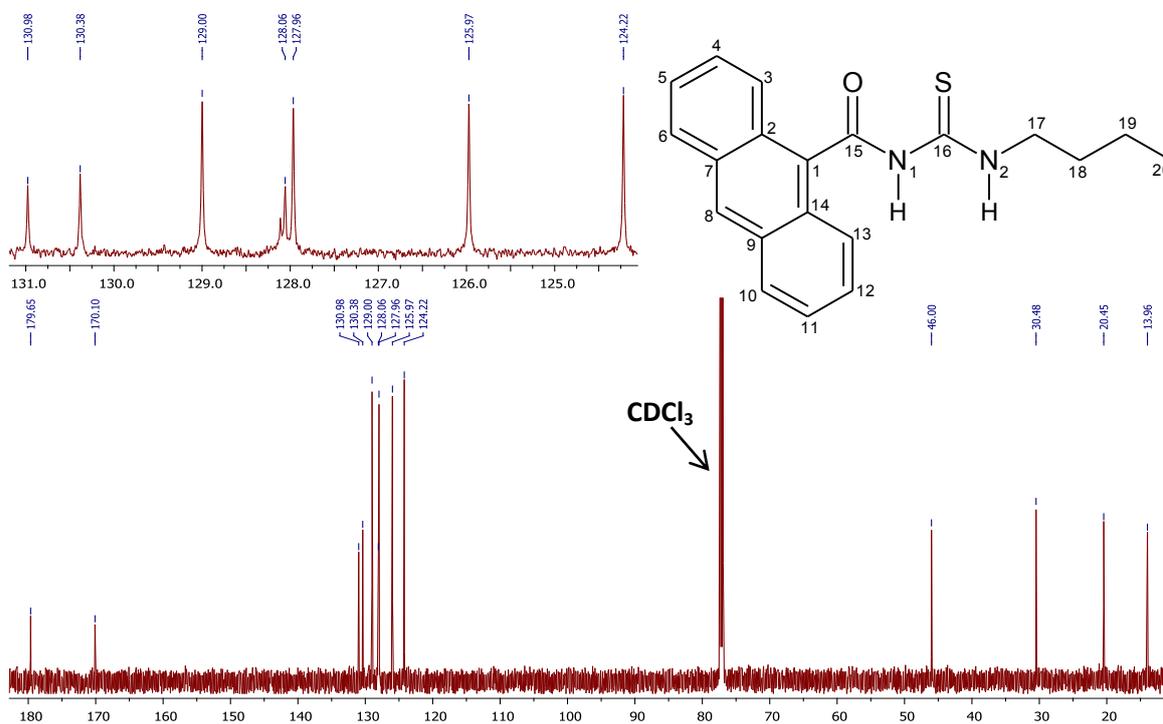


Figura 4.6.10. Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de AntBu.

$^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 179,7 (C=S); 170,1 (C=O); 131,0 (C1); 130,4 (C7/C9); 129,0 (C8); 128,1 (C2/C14); 128,06 (C4/C12); 127,96 (C6/10C); 126,0 (C5/C11); 124,2 (C13/C3); 46,0 (N- $\text{CH}_2$ ); 30,5 (N $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 20,5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 14,0 ppm ( $\text{CH}_3$ ).

#### 4.6.5. N-[di(fenil)-carbamatiol]-4-metoxibenzamida, (Mf2).

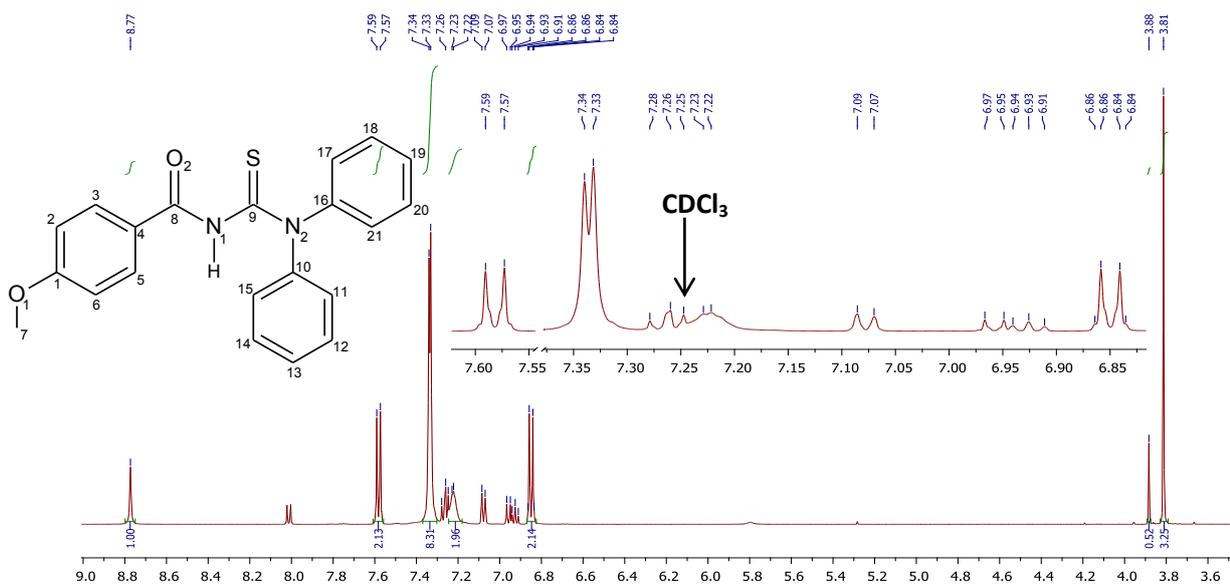
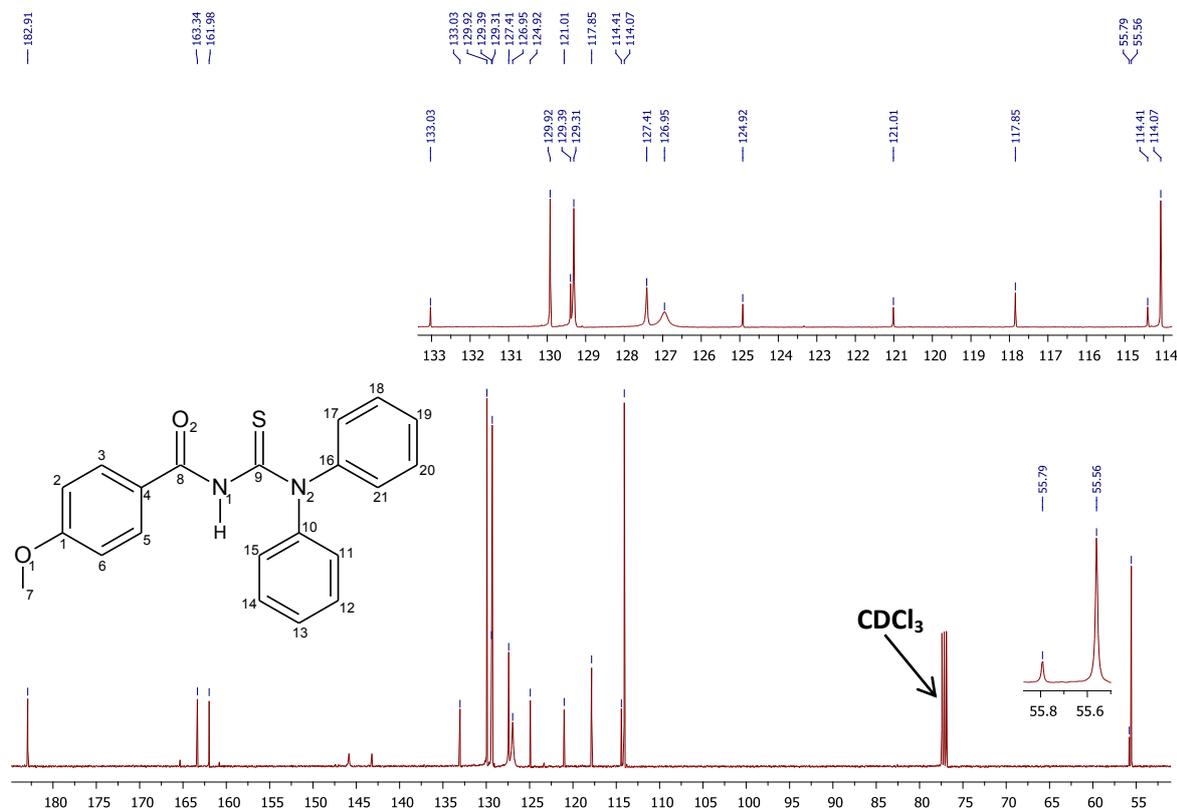


Figura 4.6.11. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de Mf2.

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,78 (br,s, 1H, N1H); 7,58 (dt, 2H, H3/H5,  $J$  = 9, 4 y <1 Hz); 7,36 – 7,31 (m, 8H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,26 – 7,16 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,85 (dt, 2H, H2/H6,  $J$  = 9, 4 y <1 Hz); 3,81 ppm (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ). Se asignaron solo las señales del conformero principal.



**Figura 4.6.12.** Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **Mf2**.

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 182,9 (C=S); 163,3 (C=O); 162,0 (C1); 133,0 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 129,9 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 129,4 (C3/C5)'; 129,3 (C3/C5); 127,4 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 127,0 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 124,9 (C4); 121,0 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 117,9 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 114,4 (C2/C6)'; 114,1 (C2/C6); 55,8 ( $\text{CH}_3$ )'; 55,6 ppm ( $-\text{OCH}_3$ ). Se asignaron solo las señales del conformero principal.

#### 4.7. Difracción de rayos X

Se han estudiado las estructuras moleculares de los compuestos **Mlso2**, **Mm2**, **AntBu** y **DifEt** en estado sólido mediante difracción de Rayos X en monocristal. La información específica correspondiente a datos del cristal y refinamiento se detalla en la Tabla 4.7.1. Los parámetros geométricos de distancias y ángulos de enlace se presentan en su totalidad y se describen en el Anexo 4.

**Tabla 4.7.1.** Resultados del refinamiento estructural y datos de los cristales de **Mlso2**, **Mm2**, **AntBu** y **DifEt**.

Identificación	<b>Mlso2</b>	<b>Mm2</b>	<b>AntBu</b>	<b>DifEt</b>
Formula empírica	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}\text{S}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}\text{S}$

Peso molecular	294,40	238,30	336,44	286,38
Temperatura/K	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Sistema cristalino	ortorrómbico	monoclínico	triclínico	triclínico
Grupo espacial	Pbcn	P2 <sub>1</sub> /c	P-1	P-1
a/Å	22,3245(9)	13,046(2)	8,9669(5)	6,4045(6)
b/Å	10,3700(3)	4,5997(8)	9,7134(5)	10,8469(5)
c/Å	27,3107(9)	20,521(5)	10,7238(7)	11,8669(9)
α/°	90	90	85,748(4)	104,895(5)
β/°	90	106,10(2)	81,429(5)	99,550(7)
γ/°	90	90	74,653(5)	92,139(5)
Volumen/Å <sup>3</sup>	6322,6(4)	1183,0(4)	890,08(9)	782,87(10)
Z	16	4	2	2
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1,237	1,338	1,255	1,215
Coefficiente de absorción mm <sup>-1</sup>	0,208	0,261	0,190	1,806
F(000)	2528,0	504,0	356,0	304,0
Radiación	MoKα (λ = 0,71073)	MoKα (λ = 0,71073)	MoKα (λ = 0,71073)	CuKα (λ = 1,54184)
2θ rango para colección de datos/°	5,966 a 58,28	5,924 a 57,584	7,2 a 57,602	7,84 a 144,68
Rango de los índices	-25 ≤ h ≤ 29, -13 ≤ k ≤ 12, -31 ≤ l ≤ 36	-9 ≤ h ≤ 16, -6 ≤ k ≤ 5, -25 ≤ l ≤ 26	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 13, -13 ≤ l ≤ 14	-7 ≤ h ≤ 7, -8 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 14
Reflexiones colectadas	25265	4923	7031	5274
Reflexiones independientes	7071 [R <sub>int</sub> = 0,0458, R <sub>sigma</sub> = 0,0437]	4923 [R <sub>sigma</sub> = 0,1376]	3797 [R <sub>int</sub> = 0,0202, R <sub>sigma</sub> = 0,0333]	3031 [R <sub>int</sub> = 0,0254, R <sub>sigma</sub> = 0,0370]
Datos/restricciones/parámetros	7071/0/537	4923/0/153	3797/0/286	3031/0/182
Bondad de ajustes F <sup>2</sup>	1,025	0,871	1,045	1,041
Índices R Final <sup>a</sup> [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0,0521, wR <sub>2</sub> = 0,1095	R <sub>1</sub> = 0,0769, wR <sub>2</sub> = 0,1866	R <sub>1</sub> = 0,0465, wR <sub>2</sub> = 0,1167	R <sub>1</sub> = 0,0566, wR <sub>2</sub> = 0,1665
Índices R final [todos los datos]	R <sub>1</sub> = 0,1030, wR <sub>2</sub> = 0,1325	R <sub>1</sub> = 0,1727, wR <sub>2</sub> = 0,2199	R <sub>1</sub> = 0,0609, wR <sub>2</sub> = 0,1303	R <sub>1</sub> = 0,0670, wR <sub>2</sub> = 0,1837
Mayor diferencia de pico/valle (e Å <sup>-3</sup> )	0,17/-0,22	0,43/-0,31	0,22/-0,33	0,52/-0,30

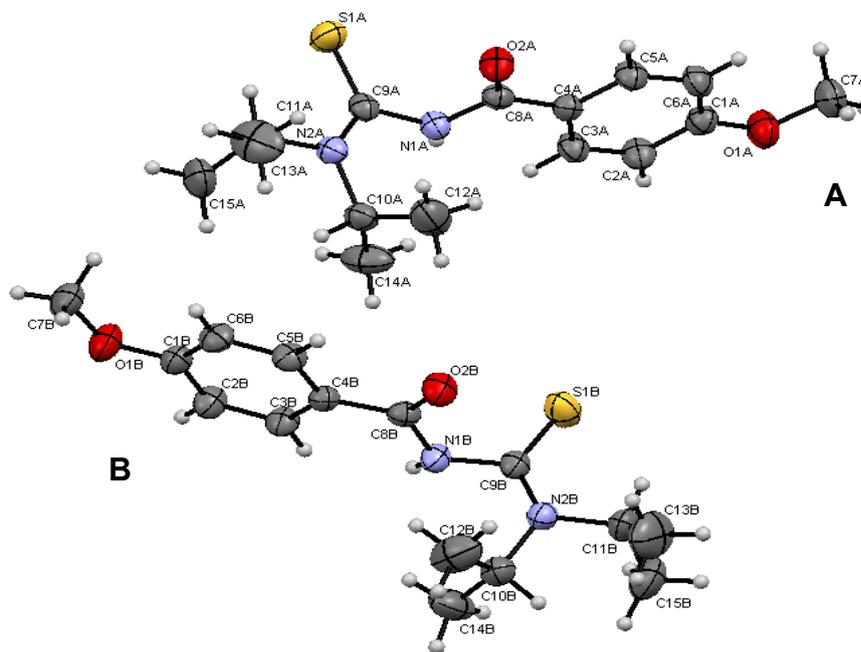
$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \left[ \frac{\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2}{\sum w(|F_o|^2)^2} \right]^{1/2}$$

#### 4.7.1. N-[di(isopropil)carbamatil]-4-metoxibenzamida, (Mlso2).

La Figura 4.7.1 muestra el diagrama ORTEP obtenido por difracción de rayos X para el compuesto **Mlso2**, la molécula cristaliza en sistema ortorrómbico adoptando el grupo espacial Pbcn, con 16 moléculas por celda unidad y con dimensiones de celda: a=22,3245(9) Å, b=10,3700(3) Å, c=27,3107(9) Å, α=β=γ=90°. En la celda unidad se determinó la presencia de

dos moléculas cristalográficamente equivalentes pero estructuralmente diferentes, **Mlso2A** y **Mlso2B**.

Las principales distancias de enlace, ángulos y ángulos diedros experimentales y calculados (B3LYP/6-311g++(d,p)) se presentan en la Tabla 4.7.2. para la comparación entre los datos calculados y experimentales se usaron los parámetros de la molécula **Mlso2A** debido a que no hay diferencias significativas entre ambos conforméromos.



**Figura 4.7.1.** Diagrama ORTEP con la numeración de las moléculas A y B para el compuesto **Mlso2**.

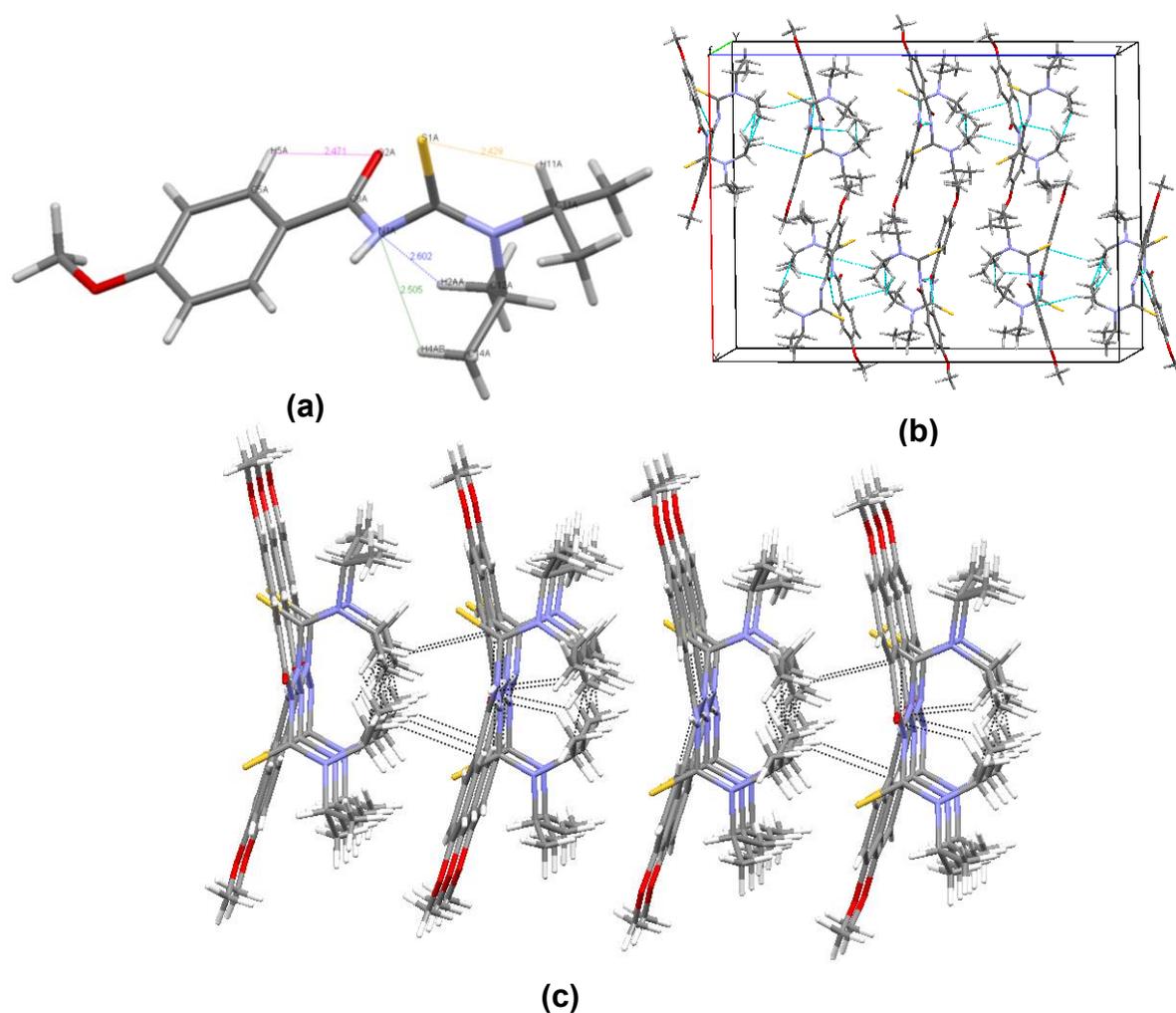
Las distancias de enlace de los grupos C8=O2 y C9=S1 son de 1,224(2) y 1,664(2) Å (calc.: 1,218 y 1,682 Å) y un ángulo de torsión de 76,3°. Las distancias de enlace C8-N1, N1-C9 y C9-N2 son 1,361(3), 1,432(3) y 1,326(3) Å, respectivamente, siendo esta última la más corta sugiriendo un mayor carácter de doble enlace para C9-N2.

**Tabla 4.7.2.** Distancias de enlace (Å), ángulos de enlace y de torsión (°), experimentales y calculados (B3LY/6-311++g(d,p)) para **Mlso2A**. La numeración de los átomos adoptada es la descripta en el diagrama ORTEP de la Figura 4.7.1.

Parámetro	Mlso2A	
	Exp.	Calc.
r(C8-O2)	1,224(2)	1,218
r(C9-S)	1,664(2)	1,682
r(C8-N1)	1,361(3)	1,400
r(C9-N2)	1,326(3)	1,344
r(C9-N1)	1,432(3)	1,427
∠(O2-C8-N1)	120,8(2)	122,7
∠(N1-C9-S1)	117,78(15)	115,2
∠(N2-C9-S1)	126,72(17)	127,6

$\angle(\text{O2-C8-C4})$	121,95(19)	122,4
$\Phi(\text{O2-C8-N1-C9})$	14,1(3)	-15,4
$\Phi(\text{S-C9-N1-C8})$	75,8(2)	-117,4
$\Phi(\text{N2-C9-N1-C8})$	-105,8(2)	64,7

Los grupos metoxilo y carbonilo se encuentran en el mismo plano del anillo aromático siendo el grupo tiocarbonilo casi perpendicular a este plano. Los isopropilos presentan disposición espacial diferente a causa de las interacciones intramoleculares con el nitrógeno y el azufre: C14-H $\cdots$ N1, C12-H $\cdots$ N1 y C11-H $\cdots$ S con valores de distancia interatómica donador – aceptor  $d(\text{D}\cdots\text{A}) = 2,50, 2,60$  y  $2,43$  Å), respectivamente (Figura 4.7.2.a).



**Figura 4.7.2.** (a) Interacciones intramoleculares en el cristal **Miso2.A.** (b) Vista de las 16 moléculas contenidas en la celda unidad y los contactos intra e intermoleculares en el empaquetamiento cristalino. (c) Ensamblado de las moléculas generado por las interacciones intra e intermoleculares.

Las interacciones inter e intramoleculares presentes en el estado cristalino para las especies **Miso2A** y **Miso2B** son descritas en la Tabla 4.7.3. Se observan contactos intermoleculares del tipo CH $\cdots$ O, CH $\cdots$ N y CH $\cdots$ S, donde el oxígeno del grupo carbonilo actúa como grupo

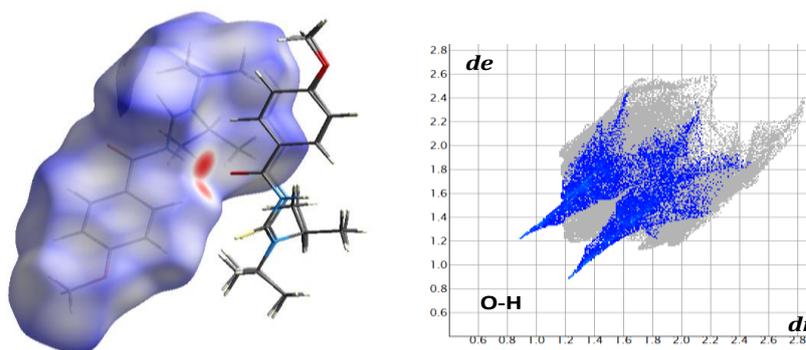
aceptor al igual que el N1 y S. Estas interacciones son las responsables del empaquetamiento de las moléculas, el cual podemos observar en la Figura 4.7.2.

**Tabla 4.7.3.** Interacciones de enlace de hidrógeno inter e intra moleculares (Å, °) para **Mlso2**.

D-H···A	d(D-H)	d(H···A)	d(D···A)	∠(DHA)
N1A-H1NA···O2A <sup>#3</sup>	0,84	2,23	3,044(2)	162
N1B-H1B···O2B <sup>#3a</sup>	0,83	2,23	3,029(2)	160
C3A-H3A···O2A <sup>#3</sup>	0,97	2,40	3,342(1)	163
C3B-H3B···O2B <sup>#3a</sup>	0,96	2,43	3,384(1)	170
C12A-H2AA···N1A *	1,00	2,60	3,103(1)	111
C5A-H5A···O2A *	0,95	2,47	2,795(1)	100
C5B-H5B···O2B *	0,94	2,46	2,792(1)	101
C14A-H4AB···N1A *	0,93	2,50	3,027(1)	116
C14B-H4BB···N1B *	0,94	2,55	3,023(1)	112
C11A-H11A···SA *	0,96	2,43	3,055(1)	123
C11B-H11B···SB *	0,96	2,42	3,043(1)	123

<sup>#3</sup>: 1/2-x, -1/2+y, z; <sup>#3a</sup>: 1/2-x, 1/2+y, z; <sup>#4</sup>: -x, 1-y, 1-z; <sup>#5</sup>: 1-x, 1-y, -z.; <sup>#6</sup>: 1-x, 1-y, 1-z. \*Interacciones intramoleculares.

En la superficie de Hirshfeld (Figura 4.7.3.a) se observan dos puntos de color rojo intenso generados por los contactos O···H/H···O, atribuidos a las interacciones N1-H···O2 que involucra el oxígeno del grupo carbonilo, con una contribución del 12,9% (Figura 4.7.3.b).

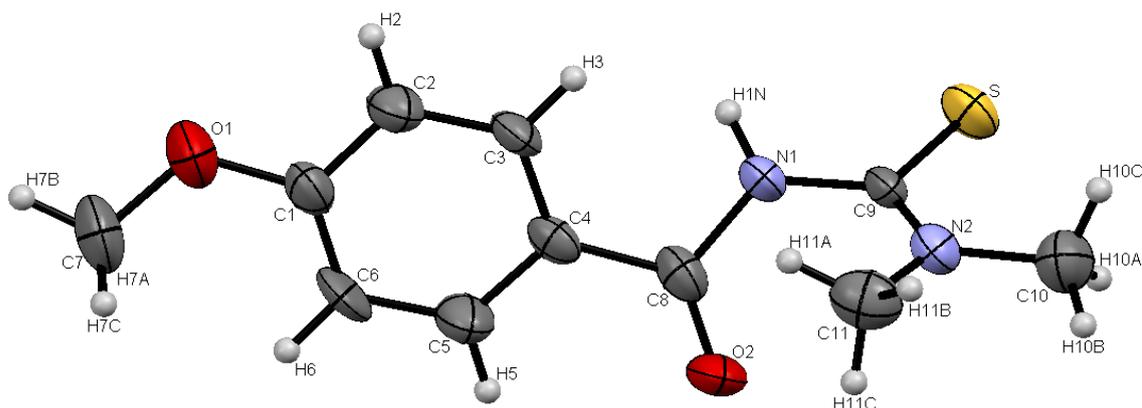


**Figura 4.7.3.** (a) Vista de la superficie de Hirshfeld de **Mlso2** evaluada con el descriptor  $d_{norm}$  (distancia de contacto normalizada), mostrando el contacto, O···H. (b) Gráfico de descomposición 2D del principal contacto O···H con una contribución del 12,9 %.

#### 4.7.2. N-[di(metil)-carbamatiol]-4-metoxibenzamida, (Mm2).

Como se muestra en la Tabla 4.7.1., **Mm2** cristaliza en el sistema monoclinico adoptando el grupo espacial P2<sub>1</sub>/c, con Z = 4 moléculas por celda unidad y con dimensiones de celda de: a=13,046(2) Å, b=4,5997(8) Å, c=20,521(5) Å, α=90 β=106,10(2) y γ=90°. El diagrama ORTEP obtenido a partir de la difracción de rayos X se muestra en la Figura 4.7.4. La estructura

resuelta presenta una *cuasi* planaridad entre el 4-metoxifenilo y el grupo amida, con un ángulo de intersección entre los planos de 28,5°.



**Figura 4.7.4.** Diagrama ORTEP de **Mm2**.

Los principales parámetros geométricos se presentan en la Tabla 4.7.4. Las distancias de enlace de C=S y C=O son de 1,698 y 1,214 Å con una configuración *anticlinal*. Esta configuración concuerda con el conformero obtenido por cálculos teóricos. De las tres distancias de enlace C-N presentes en la molécula, la de mayor carácter de doble enlace le corresponde a C9-N2, ya que presenta la menor distancia (ver Tabla 4.7.4.).

**Tabla 4.7.4.** Distancias de enlace (Å), ángulos de enlace y de torsión (°), experimentales y calculados (B3LY/6-311++g(d,p)) para **Mm2**. La numeración de los átomos adoptada es la descrita en el diagrama ORTEP de la Figura 4.7.1.

Parámetro	Mm2	
	Exp.	Calc.
r(C8-O2)	1,214(6)	1,217
r(C9-S)	1,698(5)	1,679
r(C8-N1)	1,406(6)	1,402
r(C9-N2)	1,317(6)	1,342
r(C9-N1)	1,367(6)	1,413
∠(O2-C8-N1)	121,6(5)	122,6
∠(N1-C9-S1)	119,6(4)	118,1
∠(N2-C9-S1)	121,7(4)	125,1
∠(O2-C8-C4)	124,1(5)	122,6
Φ(O2-C8-N1-C9)	-5,4(9)	12,0
Φ(S-C9-N1-C8)	129,2(5)	126,7
Φ(N2-C9-N1-C8)	-54,7(7)	-55,1

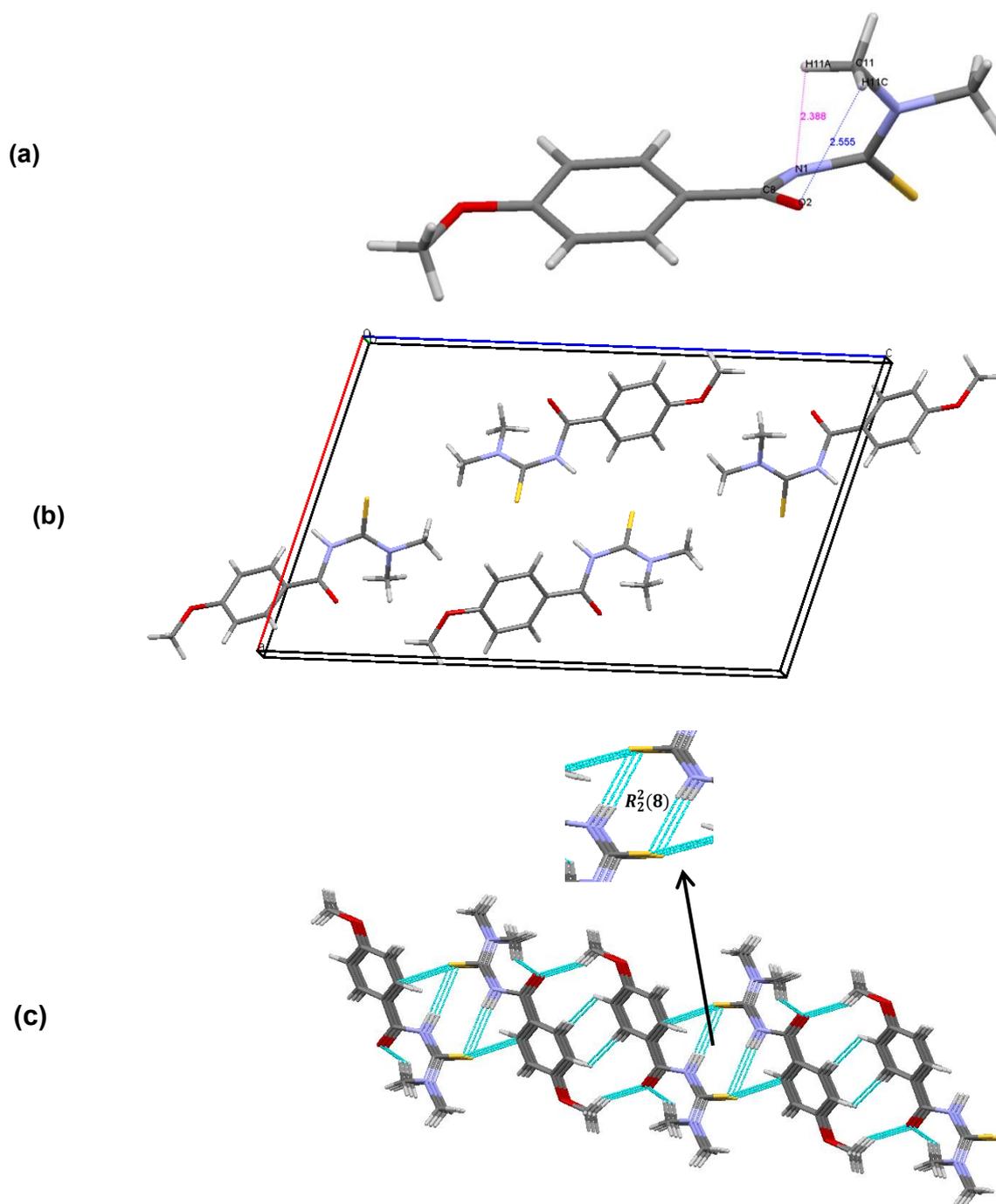
Las interacciones intra e intramoleculares encontradas en el cristal se describen en la Tabla 4.7.5 y se visualizan en la Figura 4.7.5.a y 4.7.5.c.

**Tabla 4.7.5.** Interacciones de enlace de hidrógeno inter e intra moleculares (Å, °) para **Mm2**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)
N1-H1...S <sup>#1</sup>	0,91	2,58	3,473(8)	165

C11-H11 ...N1 *	0,96	2,39	2,771(7)	103
C11-H11...O2 *	0,96	2,56	2,888(7)	100

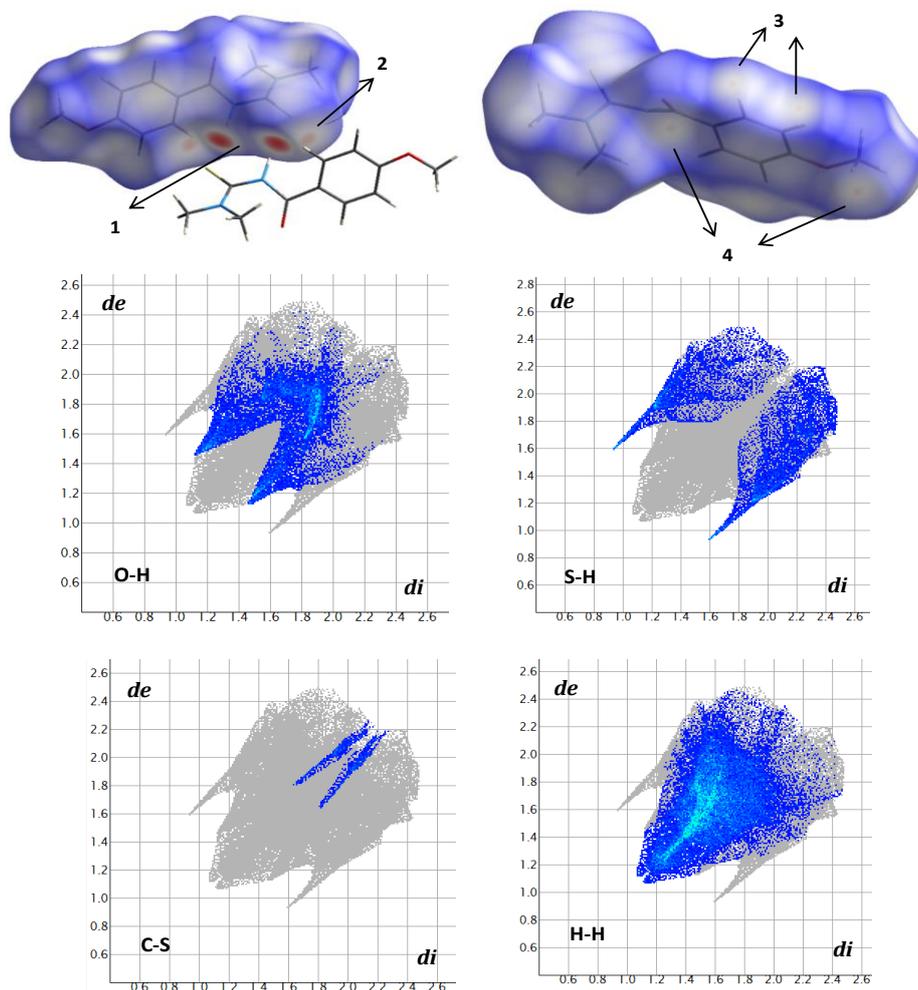
#1:1-x, -y, 1-z; \*Interacciones intramoleculares.



**Figura 4.7.5.** (a) Interacciones intramoleculares. (b) Moléculas por celda unidad. (c) Ensamblado de las moléculas generado por interacciones intra e intermoleculares.

La estructura **Mm2**, como se observa en la Figura 4.7.5.a, presenta interacciones intramoleculares de C11H ···N1 y C11H ···O2, que generan una disposición espacial diferente para cada grupo metilo, e interacciones intermoleculares N1H1 ···S/S···H1N1 visualizadas en la

superficie de Hirshfeld, (Figura 4.7.6.) como puntos rojos marcados como 1. En el ordenamiento del cristal, se puede observar (Figura 4.7.2.) que el átomo de azufre participa de otro contacto, C9S...C3, con el C3 del anillo aromático de una molécula vecina. Estos dos contactos generan arreglos supramoleculares dando lugar a motivos  $R_2^2(8)$ , generalmente presentes en las carbonil tioureas.



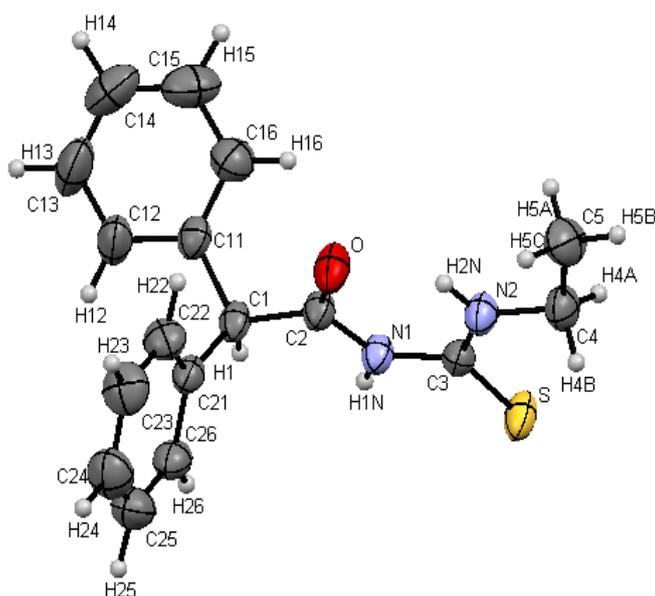
**Figura 4.7.6.** (a) Vista de la superficie de Hirshfeld de **Mm2** evaluada con el descriptor  $d_{norm}$  (distancia de contacto normalizada) mostrando los contactos, 1  $\rightarrow$  S...H/ H...S, 2  $\rightarrow$  O...H/ H...O, 3  $\rightarrow$  H...H/H...H y 4  $\rightarrow$  C...S/S...C. (b) Gráfico de descomposición 2D de los principales contactos y su contribución O...H (17,4%), S...H (15,0%), C...S (1,9%) y H...H (46,6%).

#### 4.7.3. N-(etilcarbamoil)-2,2-difenilacetamida, (DifEt).

La Figura 4.7.7. muestra el diagrama ORTEP de **DifEt**. La lista completa de las distancias interatómicas, ángulos y ángulos diedros se detallan en el Anexo 4.

La molécula cristaliza en el sistema triclínico adoptando el grupo espacial P-1, con Z = 2 moléculas por celda unidad y con dimensiones de celda: a=6,4045(6) Å, b=10,8469(5) Å, c=11,8669(9) Å,  $\alpha=104,895(5)^\circ$   $\beta=99,550(7)^\circ$  y  $\gamma=92,139(5)^\circ$ .

Los anillos aromáticos se disponen espacialmente en diferentes planos formando ángulos de 58,1 y 72,3° con respecto al plano del grupo  $-C(O)NHC(S)NH-CH_2CH_3$ . La planaridad del grupo carbonil tiourea, como ya se mencionó para compuestos similares, se debe a la interacción intermolecular de puente de hidrógeno  $N_2H \cdots O$ .



**Figura 4.7.7.** Diagrama de ORTEP de **DifEt**.

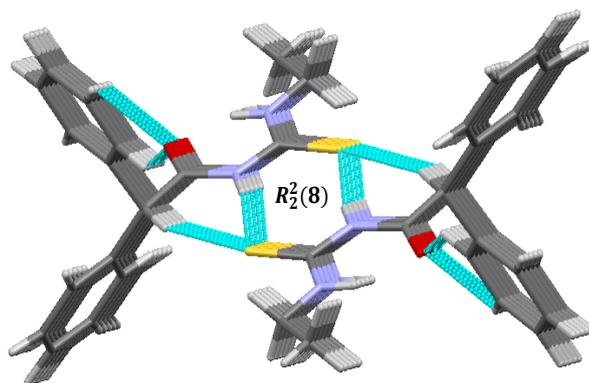
**Tabla 4.7.6.** Distancias de enlace (Å), ángulos de enlace y de torsión (°), experimentales y calculados (B3LY/6-311++g(d,p)) para **DifEt**. La numeración de los átomos adoptada es la descrita en el diagrama ORTEP de la Figura 4.7.1.

Parámetro	DifEt	
	Exp.	Calc.
$r(C2-O)$	1,2174(1)	1,222
$r(C2-N1)$	1,3706(1)	1,378
$r(C3-N2)$	1,3154(1)	1,335
$r(C3-N1)$	1,3986(1)	1,411
$r(C3-S)$	1,6708(1)	1,674
$\angle(O-C2-N1)$	123,00(13)	123,1
$\angle(N2-C3-S)$	124,27(10)	125,9
$\angle(N1-C3-S)$	119,22(10)	118,3
$\Phi(O-C2-N1-C3)$	0,4(2)	0,4
$\Phi(N2-C3-N1-C2)$	-1,0(2)	-1,1
$\Phi(S-C3-N1-C2)$	179,5(1)	179,2

**Tabla 4.7.7.** Interacciones de enlace de hidrógeno inter e intra moleculares (Å,°) para **DifEt**.

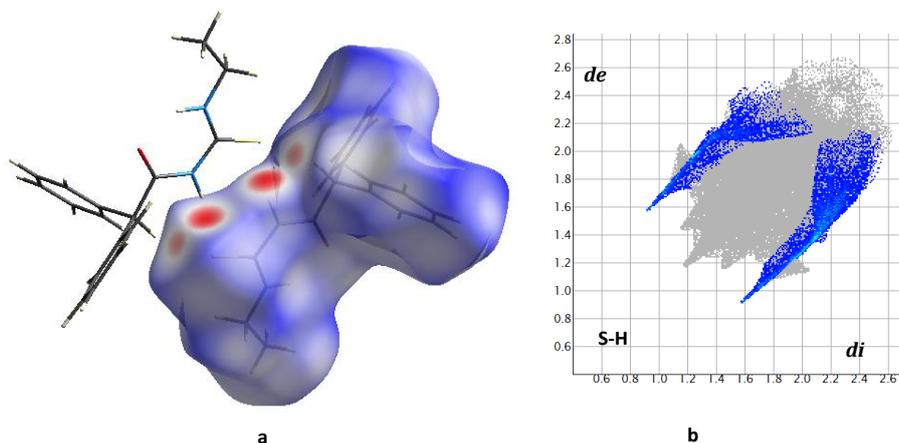
D-H $\cdots$ A	d(D-H)	d(H $\cdots$ A)	d(D $\cdots$ A)	$\angle(DHA)$
N(1)-H(1N) $\cdots$ S <sup>#1</sup>	0,79	2,66	3,442(3)	170
N(2)-H(2N) $\cdots$ O *	0,88	1,90	2,615(2)	138
C(1)-H(1) $\cdots$ S <sup>#1</sup>	0,92	2,82	3,705(3)	161

#1: -x,1-y,1-z; \*Interacciones intramoleculares.



**Figura 4.7.8.** Interacciones intermoleculares de puente de hidrógeno.

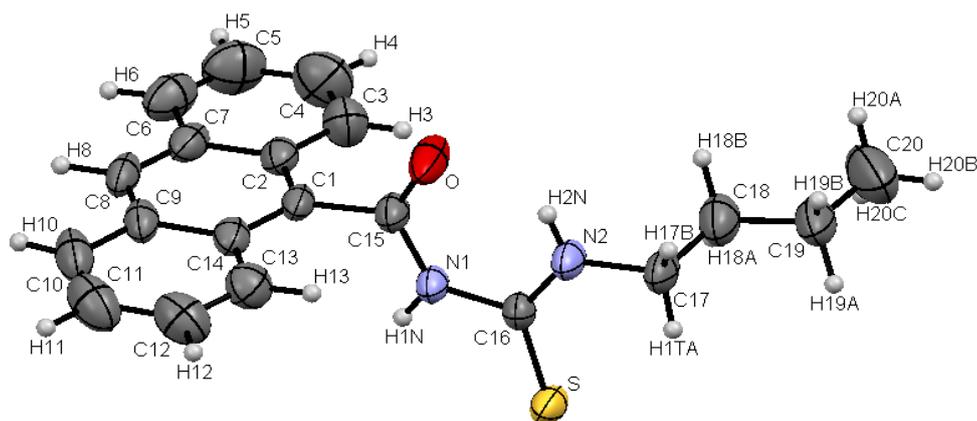
La principal interacción intermolecular encontrada en la estructura cristalina fue  $S \cdots H / H \cdots S$  marcada como puntos de color rojo en la Figura 4.7.9. y corresponden a los contactos  $N(1)-H(1N) \cdots S$  y  $C(1)-H(1) \cdots S$ .



**Figura 4.7.9.** (a) Vista de la superficie de Hirshfeld de **DifEt** evaluada con el descriptor  $d_{norm}$  (distancia de contacto normalizada) mostrando el contacto,  $S \cdots H$ . (b) Gráfico de descomposición 2D del principal contacto  $S \cdots H / H \cdots S$  con una contribución del 13,1 %.

#### 4.7.4. N-butylcarbamotioil-9-antracencarboxamida, (**AntBu**).

La molécula de **AntBu**, presentada en la Figura 4.7.8, cristaliza en el sistema triclinico adoptando el grupo espacial P-1, con  $Z = 2$  moléculas por celda unidad y con dimensiones de celda:  $a=8,9669(5) \text{ \AA}$ ,  $b=9,7134(5) \text{ \AA}$ ,  $c=10,7238(7) \text{ \AA}$ ,  $\alpha=85,748(4)^\circ$   $\beta=81,429(5)^\circ$  y  $\gamma=74,653(5)^\circ$ .



**Figura 4.7.10.** Diagrama ORTEP de **AntBu**.

**Tabla 4.7.8.** Distancias de enlace (Å), ángulos de enlace y de torsión (°), experimentales y calculados (B3LY/6-311++g(d,p)) para **AntBu**. La numeración de los átomos adoptada es la descrita en el diagrama ORTEP de la Figura 4.7.1.

Parámetro	AntBu	
	Exp.	Calc.
r(C15-O)	1,213(2)	1,225
r(C15-N1)	1,363(2)	1,380
r(C16-N2)	1,314(2)	1,337
r(C16-N1)	1,4041(1)	1,411
r(C16-S)	1,6715(1)	1,676
∠(O-C15-N1)	123,20(1)	123,1
∠(N2-C16-S)	126,05(1)	126,6
∠(N1-C16-S)	117,89(11)	118,0
Φ(O-C15-N1-C16)	-0,5(3)	2,8
Φ(N2-C16-N1-C15)	1,3(2)	-2,1
Φ(S-C16-N1-C15)	-177,5(1)	178,2

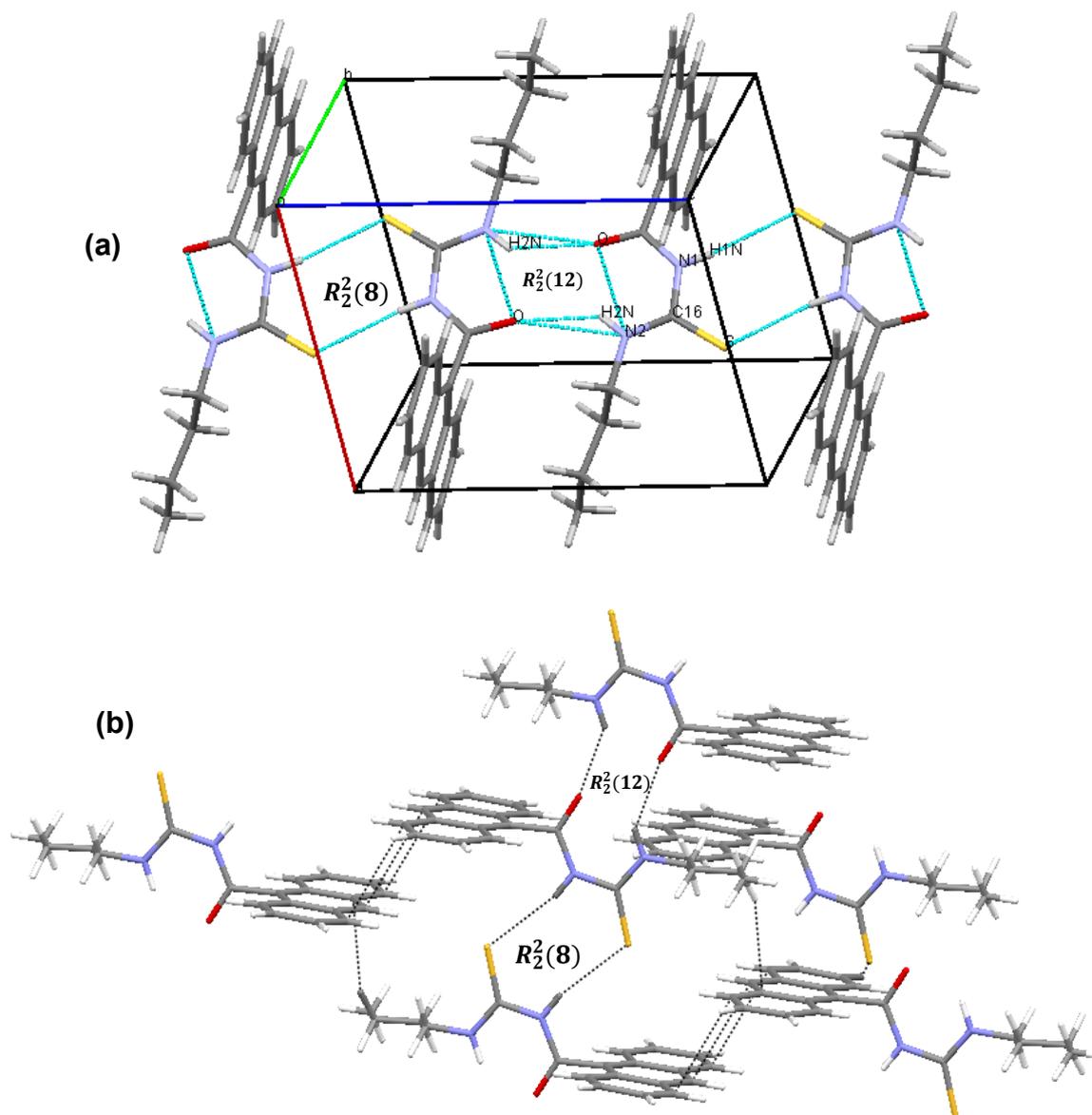
El puente de hidrógeno N2H $\cdots$ O con d(N $\cdots$ O), d(H $\cdots$ O) y ∠(NH $\cdots$ O) de 2,655(2) Å, 2,00 Å y 135°, respectivamente, favorece la planaridad de la porción carboniltiurea C(O)NHC(S)NH, la cual resulta perpendicular al plano del resto de la molécula. Los dos planos se intersectan formando un ángulo de 84,4°. La orientación de los grupos C=O y C=S resulta *antiperiplanar*.

**Tabla 4.7.9.** Interacciones de enlace de hidrógeno inter e intra moleculares (Å, °) para **AntBu**.

D-H $\cdots$ A	d(D-H)	d(H $\cdots$ A)	d(D $\cdots$ A)	∠(DHA)
N(1)-H(1N) $\cdots$ S <sup>#1</sup>	0,86	2,63	3,452(2)	161
C17-H $\cdots$ S *	0,94	2,69(2)	3,165(2)	111
N(2)-H(2N) $\cdots$ O *	0,84	2,00	2,655(2)	135
N(2)-H(2N) $\cdots$ O <sup>#2</sup>	0,84	2,33(2)	3,019(2)	140

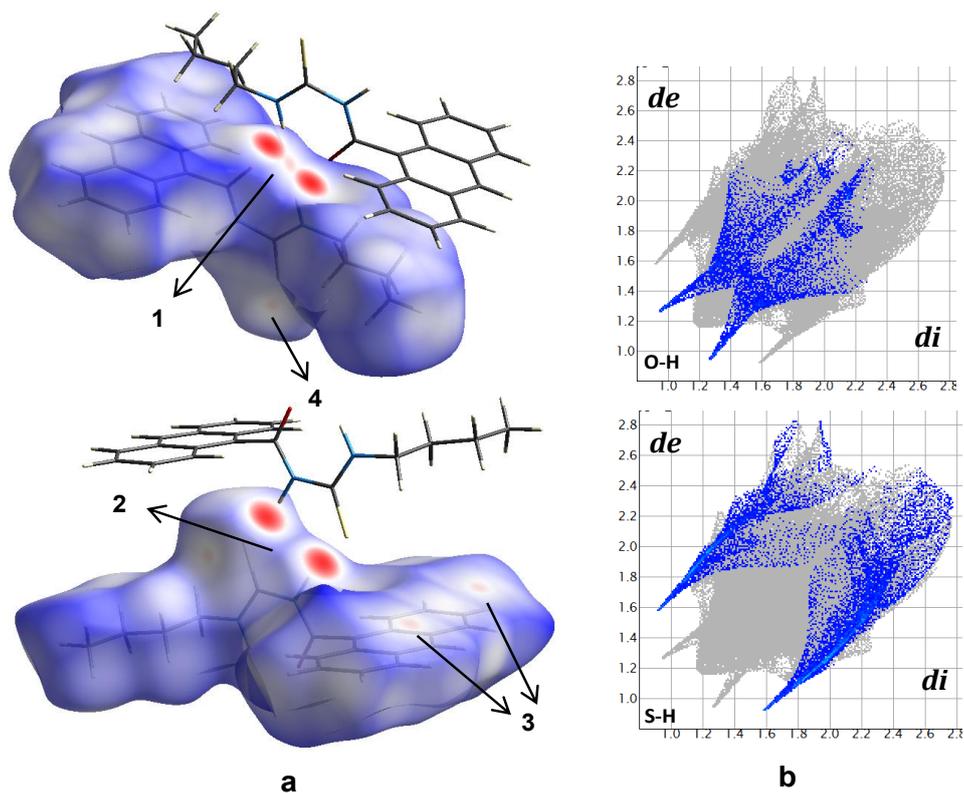
<sup>#1</sup>1-x,1-y,-z.; <sup>#2</sup>: 1-x,1-y,1-z. \*Interacciones intramoleculares.

En la Figura 4.7.11.a se muestra a lo largo del eje C de la celda dímeros  $R_2^2(12)$  con anillos de 12 miembros formados por la interacción intermolecular N2H $\cdots$ O [ $d(\text{N}\cdots\text{O})= 3,019(2)$  Å,  $\angle(\text{NH}\cdots\text{O})= 140^\circ$ ] y por la interacción N1H $\cdots$ S [ $d(\text{N}\cdots\text{S})= 3,452(2)$  Å,  $\angle(\text{NH}\cdots\text{S})= 161^\circ$ ],  $R_2^2(8)$ .



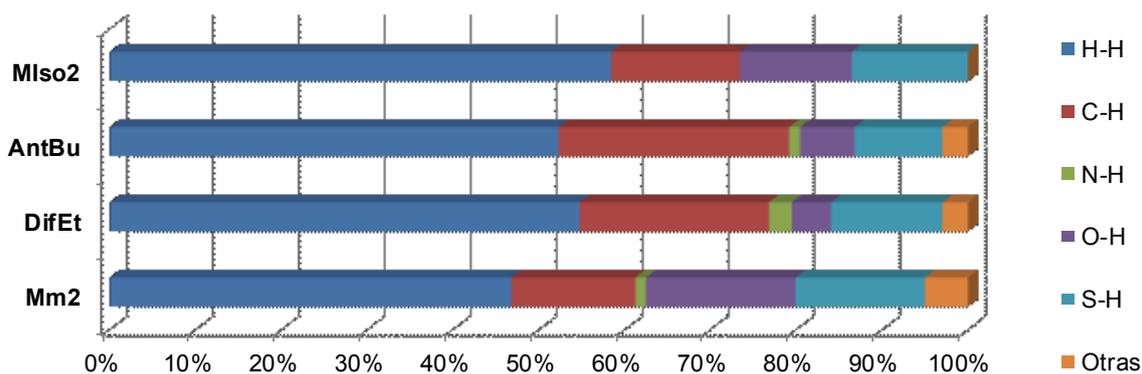
**Figura 4.7.11.** (a) Empaquetamiento en la celda unidad. b) Interacciones intermoleculares de puente de hidrógeno.

La superficie de Hirshfeld de **AntBu** (Figura 4.7.12.(a)) muestra los principales contactos marcados como **1** y **2**, que representan las interacciones H $\cdots$ O/O $\cdots$ H y H $\cdots$ S/S $\cdots$ H atribuidas a los enlaces de hidrógeno N2-H $\cdots$ O y N1-H $\cdots$ S1. También se observan en la superficie dos regiones rojas de menor intensidad identificadas como **3**, que corresponden a contactos H $\cdots$ H, y **4** asociados a enlaces de hidrógeno C12-H $\cdots$ S que representan las interacciones más débiles.



**Figura 4.7.12 (a)** Vista de la superficie de Hirshfeld de **AntBu** evaluada con el descriptor  $d_{norm}$  (distancia de contacto normalizada) mostrando los contactos S···H y O···H **(b)** Gráfico de descomposición 2D de los principales contactos O···H/H···O y S···H/H···S con una contribución del 6,3% y 10,1, respectivamente.

En la Figura 4.7.13 se presentan las contribuciones de cada tipo de contactos intermoleculares en la superficie de Hirshfeld, donde la mayor contribución es debida a las interacciones H···H.



**Figura 4.7.13.** Contribuciones relativas de los principales contactos intermoleculares en la superficie de Hirshfeld para **Mlso2**, **Mm2**, **AntBu** y **DifEt**.

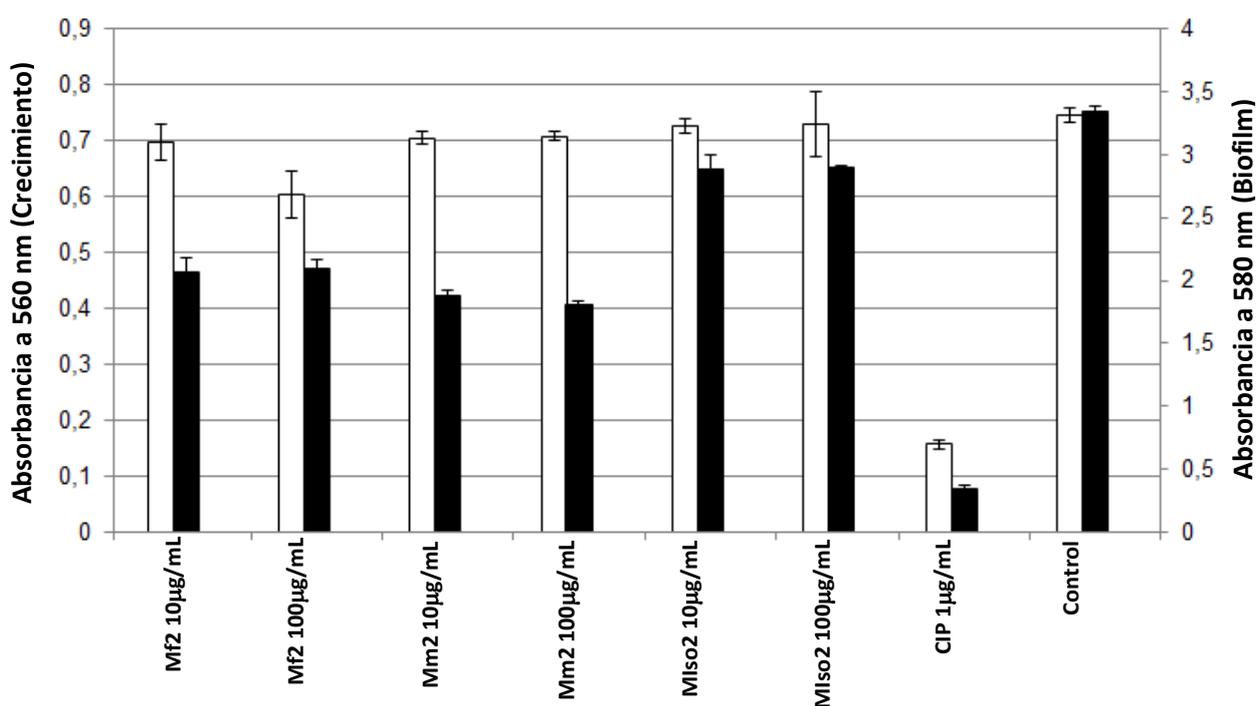
#### 4.8 Ensayos biológicos

El procedimiento de los ensayos biológicos fue descrito en el Capítulo 2, sección 2.8. A continuación se presentan los resultados obtenidos para los ensayos sobre **Mf2**, **Mm2** y **Mlso2**.

#### 4.8.1. Crecimiento bacteriano y formación de biopelículas

El compuesto **Mf2** presentó una inhibición del crecimiento de la cepa de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 de 7% y 19% y de inhibición en la formación de biofilm de 38% y 38% en las concentraciones de 10 µg/mL y 100 µg/mL, respectivamente, con respecto al control.

Para el compuesto **Mm2**, el porcentaje de inhibición de crecimiento del biofilm fue de 44% y 46%, respectivamente para concentraciones de 10 µg/mL y 100 µg/mL. Esto se puede considerar como un muy buen resultado, ya que lo que se pretende de un compuesto es que tenga capacidad de inhibir este factor de virulencia sin afectar la viabilidad de las bacterias. En este caso en particular, la inhibición del crecimiento bacteriano fue menor al 6%.



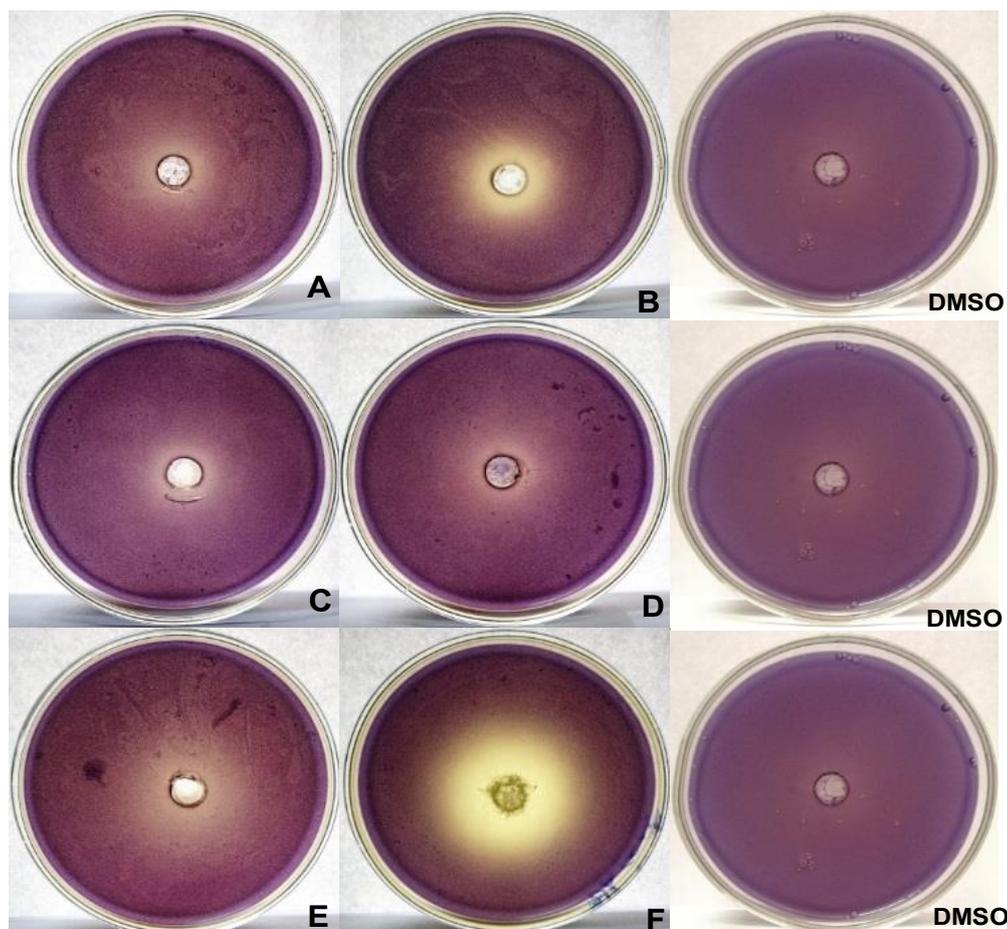
**Figura 4.3.2.** Efecto de **Mf2**, **Mm2** y **Miso2** sobre el crecimiento y la formación de biopelículas en *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Los datos se expresan como valor medio  $\pm$  desviación estándar.

#### 4.8.2. Quorum sensing, QS.

Los compuestos presentaron mejores resultados sobre la inhibición competitiva con los autoinductores en la cepa CV026 en el ensayo a la concentración de 1000 µg/mL, con respecto al control DMSO. El compuesto **Mf2** evidenció tener mayor poder inhibitorio en la producción de violaceína (Figura 4.3.3.F).

Todos los compuestos presentaron algún grado de inhibición y al aumentar la concentración también se observó un aumento en el efecto de inhibición. En el ensayo realizado a la concentración de 100 µg/mL se observó que los 3 compuestos inhiben la formación de la

violaceína sin “matar” la bacteria. Este sería el resultado ideal debido a que se busca la inhibición del QS sin afectar la viabilidad de la bacteria.



**Figura 4.3.3.** Efecto de los compuestos ensayados en la producción de violaceína en *C. violaceum* CV026. A. **Mm2** 100  $\mu\text{g/mL}$  ( $7,0 \pm 0,2$  mm); B. **Mm2** 1000  $\mu\text{g/mL}$  ( $10,8 \pm 0,7$  mm); C. **Mlso2** 100  $\mu\text{g/mL}$  ( $6,2 \pm 0,5$  mm); D. **Mlso2** 1000  $\mu\text{g/mL}$  ( $6,2 \pm 0,5$  mm); E. **Mf2** 100  $\mu\text{g/mL}$  ( $10,2 \pm 0,5$  mm); F. **Mf2** 1000  $\mu\text{g/mL}$  ( $17,5 \pm 1,1$  mm); **DMSO** 2,5% control.

#### 4.8.3. Ensayo de actividad metabólica del biofilm

La viabilidad de las células bacterianas presentes en el biofilm presentó, en todos los casos, una inhibición menor al 46% para ambas concentraciones, 10  $\mu\text{g/mL}$  y 100  $\mu\text{g/mL}$ . En el caso de los compuestos **Mlso2** y **Mm2** los resultados encontrados fueron independientes de las concentraciones empleadas.

Por otro lado, **Mf2** aumentó casi al doble su inhibición con el aumento de la concentración, desde un 28% a 10  $\mu\text{g/mL}$  a un 45% de inhibición a 100  $\mu\text{g/mL}$ .

**Tabla 4.3.2.** Efecto de **Mf2**, **Mm2** y **Mlso2** sobre la actividad metabólica de las células de biofilm PAO1 de *P. aeruginosa*.

Compuestos	DO a 570 nm		% Inhibición Actividad Metabólica de bacterias en Biofilm	
	10 µg/mL (%) <sup>a</sup>	100 µg/mL (%) <sup>a</sup>	10 µg/mL	100 µg/mL
<b>Mlso2</b>	0,939 ± 0,050	1,019 ± 0,042	35	30
<b>Mm2</b>	0,944 ± 0,109	0,944 ± 0,109	35	35
<b>Mf2</b>	1,045 ± 0,079	0,806 ± 0,018	28	45
CIP 1 µg/ml	0,164 ± 0,009		89	
Control	1,455 ± 0,079		--	

#### 4.9 Conclusiones

En los compuestos expuestos en este capítulo se puede observar que cuando la sustitución en el N2 es diferente de hidrogeno, se hace mucho más evidente el carácter doble del enlace N2-C de la función tioamida  $-(S=C)-N2-$  y por lo tanto, cobra mayor significación la restricción a la libre rotación en C-N2 y aumenta la planaridad en torno a dicho enlace. Por ejemplo, en el compuesto **Mm2** los grupos metilo unidos al nitrógeno presentan desplazamientos químicos diferentes en RMN, ya que debido a la mencionada planaridad, estos sustituyentes poseen entornos químicos diferentes.

Las interacciones inter e intramoleculares presentes en las estructuras cristalinas son las responsables de la estabilización de las moléculas en el cristal. Los conformeros de mínima energía calculados tienen algunas diferencias estructurales con los encontrados experimentalmente por DRX que se atribuyen a las interacciones intermoleculares presentes en el empaquetamiento.

En las moléculas **AntBu** y **DifEt**, la porción de tiourea  $-C(O)N1C(S)N2H-$  es completamente plana debido a las interacciones  $N2H...O$  intramoleculares presentes, favoreciendo la formación de un pseudo anillo de 6 miembros y dando lugar a la forma S. Los grupos C=O y C-S adoptan una configuración *antiperiplanar*.

Por otra parte, los ensayos biológicos indicaron que los compuestos presentan capacidad de inhibir de la formación de biofilm y una baja actividad antimicrobiana en las concentraciones ensayadas en contraste con el control, CIP, frente a *Pseudomonas aeruginosa* PAO1.

Todos los compuestos ensayados en este capítulo presentan algún grado de inhibición competitiva con los auto inductores de biofilm por el sitio activo en *C. violaceum* que desencadena la producción de violaceína. Además el compuesto **Mf2** es el que presenta características antibióticas sobre la *C. violaceum*, CV026 a una concentración de 1000 µg/mL.

#### 4.10 Bibliografía

1. Woldu, M. G. & Dillen, J. A quantum mechanical study of the stability and structural properties of substituted acylthiourea compounds. *Theor. Chem. Acc.* **121**, 71–82 (2008).
2. Est, O. On the complex formation of CdCl<sub>2</sub> with 1-furoylthioureas : Preconcentration and voltammetric behavior of Cd ( II ) at carbon paste electrodes modified with 3-monosubstituted and 3, 3-disubstituted derivatives. *Sensors And Actuators* **120**, 766–772 (2007).
3. Otazo-Sánchez, E., Pérez-Marín, L., Estévez-Hernández, O., Rojas-Lima, S. & Alonso-Chamarro, J. Aroylthioureas: new organic ionophores for heavy-metal ion selective electrodes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2211 (2001). doi:10.1039/b102029n
4. Yang, G., Zhang, Z. & Wang, D. Synthesis of a Library of N-p-Hydroxybenzoyl Thioureas using a Poly ( ethylene glycol ) Support. *New York* 1483–1486 (2001).
5. Mansuroğlu, D. S., Arslan, H., VanDerveer, D. & Binzet, G. Synthesis and Characterization of N -(2,2-Diphenylacetyl)- N '-Substituted Thiourea Derivatives: The Crystal Structure of N -(2,2-Diphenylacetyl)- N'-(4-chloro phenyl)-thiourea. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **184**, 3221–3230 (2009).
6. Daud, A. I., Khairul, W. M., Mohamed Zuki, H. & Kubulat, K. Aerobic synthetic approach and characterisation of some acetylide-thiourea derivatives for the detection of carbon monoxide (CO) gas. *J. Mol. Struct.* **1093**, 172–178 (2015).
7. Hadad, C. M., Rablen, P. R. & Wiberg, K. B. C-O and C-S bonds: Stability, bond dissociation energies, and resonance stabilization. *J. Org. Chem.* **63**, 8668–8681 (1998).
8. Santiago V. Luis, M. Isabel Burguete Azacárate, B. A. B. in *Introducción a la Química Orgánica* 254 (1997).
9. Kirby, A. J. *Reactivity and Structure Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*. **15**, (Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1983).
10. Khairul, W. M., Goh, Y. P., Daud, A. I. & Nakisah, M. A. Cytotoxicity effects of alkoxy substituted thiourea derivatives towards *Acanthamoeba* sp. *Arab. J. Chem.* **10**, 532–538 (2017).
11. Pandith, A., Kumar, A., Lee, J.-Y. & Kim, H.-S. 9-Anthracenecarboxamide fluorescent probes for selective discrimination of picric acid from mono- and di-nitrophenols in ethanol. *Tetrahedron Lett.* **56**, 7094–7099 (2015).
12. Ang, W. J., Lo, L.-C. & Lam, Y. Expedient carbonylation of aryl halides in aqueous or neat condition. *Tetrahedron* **70**, 8545–8558 (2014).

## CAPÍTULO 5

### Ureidos

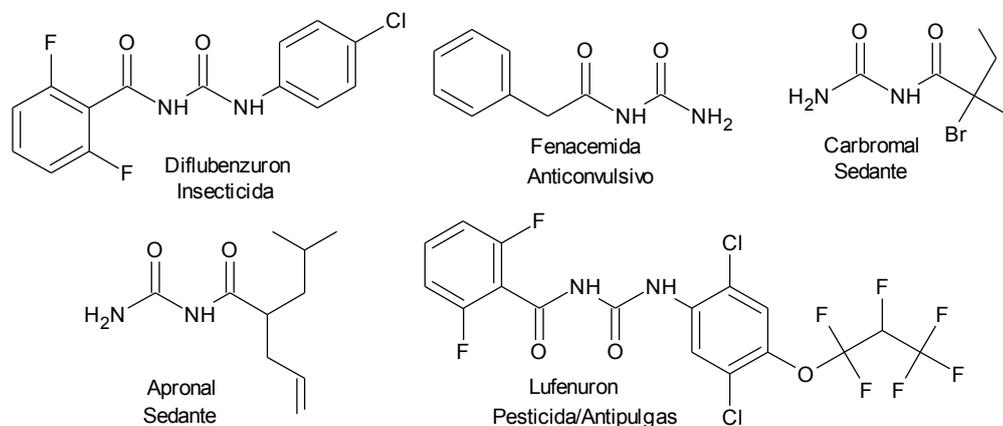
#### 5.1. Introducción

En este capítulo se presenta la síntesis de nuevos ureidos, a partir de la reacción de isocianatos y aminas primarias. Los compuestos obtenidos fueron estudiados experimentalmente por difracción de rayos X (DRX), espectroscopia vibracional (IR y Raman), electrónica (UV-Vis) y de RMN ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ). El análisis estructural y espectroscópico se complementó con la ayuda de cálculos teóricos. Los ureidos obtenidos fueron: N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida (**UDO-MBt**), N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida (**UDO-NIs**) y N-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-4-metoxibenzamida (**UDO-MMCf**).

Al igual que los acil tioureidos homólogos, estudiados en los capítulos previos, las acil ureas o acil ureidos están constituidos por dos grupos amida (carboxamida) conectados en serie, -C(=O)-NH-C(=O)-NH-. La urea, el compuesto base de los ureidos, fue obtenida por primera vez por Friedrich Wöhler<sup>1</sup> en 1828 a partir de compuestos inorgánicos.

Las diferentes ureas y los ureidos simples son empleados como fertilizantes y abono de suelos para la agricultura, para la fabricación de resinas de urea-formaldehído y melamina-formaldehído. Ureidos de mayor complejidad estructural son productos de gran importancia en la industria farmacológica, ya que pueden actuar como somníferos o sedantes, poseen efecto analgésico,<sup>2</sup> actividad anticancerígena,<sup>3</sup> para el tratamiento de la tuberculosis, actividad antimicrobiana<sup>4,5</sup> y se han realizado estudios de su acción para tratar la epilepsia,<sup>6,7</sup> entre otros.

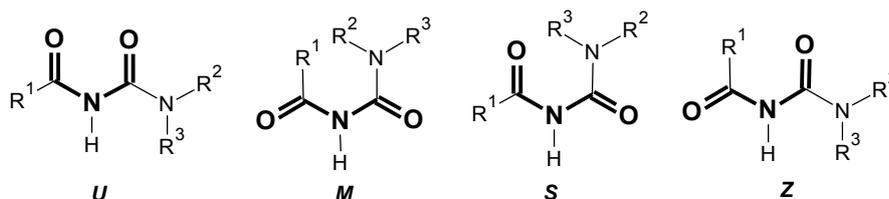
Algunos ejemplos de benzoilureas, Ar-CO-NHCONHR, actúan como insecticidas ya que se comportan como reguladores del crecimiento de los insectos, a diferencia de las benzoil tioureas, que inhiben la síntesis de la quitina.<sup>8</sup> Algunos de los principios activos presentes en el mercado que contienen la porción acil urea se presentan en la Figura 5.1.1.



**Figura 5.1.1.** Principios activos presentes en productos comerciales conteniendo acil urea.

Otros estudios de interés son el de la actividad antiviral de los ureidos contra el virus herpes simple tipo 1 VHS-1,<sup>9</sup> la actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas<sup>10</sup> y su aplicación en el tratamiento de la leishmaniasis.<sup>11</sup>

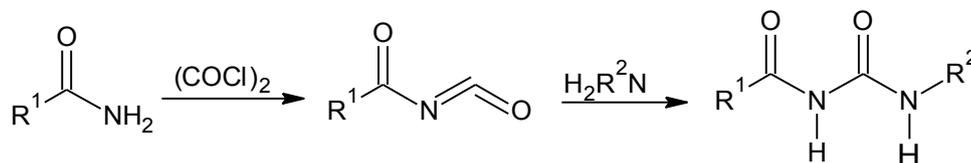
Los ureidos, de manera similar a los tioureidos, pueden adoptar las conformaciones propuestas por Woldu and Dillen.<sup>12</sup> En este trabajo se obtuvieron ureas monosustituidas, con  $R^3 = H$ , por lo que es de esperarse que adopten la configuración *S*, favoreciendo la formación de puentes de hidrógeno, (Figura 5.1.2.).



**Figura 5.1.2.** Posibles conformaciones propuestas para los ureidos mono sustituidos ( $R^3 = H$ ).

## 5.2. Síntesis

En el Esquema 5.2.1 se describe la metodología sintética empleada para la obtención de **UDO-MBt**, **UDO-NIs** y **UDO-MMCf**. El carbonil isocianato correspondiente se condensó con las diferentes alquilaminas para formar las carbonil ureas de interés. La obtención de los isocianatos se detalló en el Capítulo 1, Sección 1.2. Síntesis.



Compuesto	$R^1$	$R^2$
<b>UDO-MBt</b>	4-Metoxifenilo	Butilo
<b>UDO-NIs</b>	1-Naftilo	Isopropilo
<b>UDO-MMCf</b>	4-Metoxifenilo	2-metil-3-clorofenilo

**Esquema 5.2.1.** Estrategia general de síntesis de **UDO-MBt**, **UDO-NIs** y **UDO-MMCf**.

En un balón de reacción de 100 mL se colocó 11,7 mmol de 4-metoxibenzamida (Sigma-Aldrich, 98%) o 1-naftalenamida (ver sección 1.2.2., Capítulo 1) disueltos en 15 mL de acetonitrilo seco, luego se agregó 20,0 mmol de cloruro de oxalilo ( $\text{COCl}_2$ ). La mezcla se mantuvo a reflujo ( $80^\circ\text{C}$ ) y con agitación constante por 3 horas en atmósfera de nitrógeno (Capítulo 1). Finalizada la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y manteniendo la atmósfera de nitrógeno se adicionó por goteo 11,7 mmol de la amina correspondiente: n-butilamina (1,1 mL), isopropilamina (0,8 mL) y 3-cloro-2-metilnilina (1,4 mL) para obtener **UDO-MBt**, **UDO-NIs** y **UDO-MMCf** respectivamente.

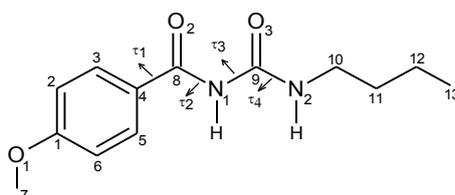
Esta mezcla se calentó a 80°C y con agitación constante durante dos horas, posteriormente se llevó a un rotavaporador para extraer el solvente. El sólido obtenido fue recristalizado en una mezcla de solventes metanol/diclorometano.<sup>13</sup>

### 5.3. Estudio teórico cuántico

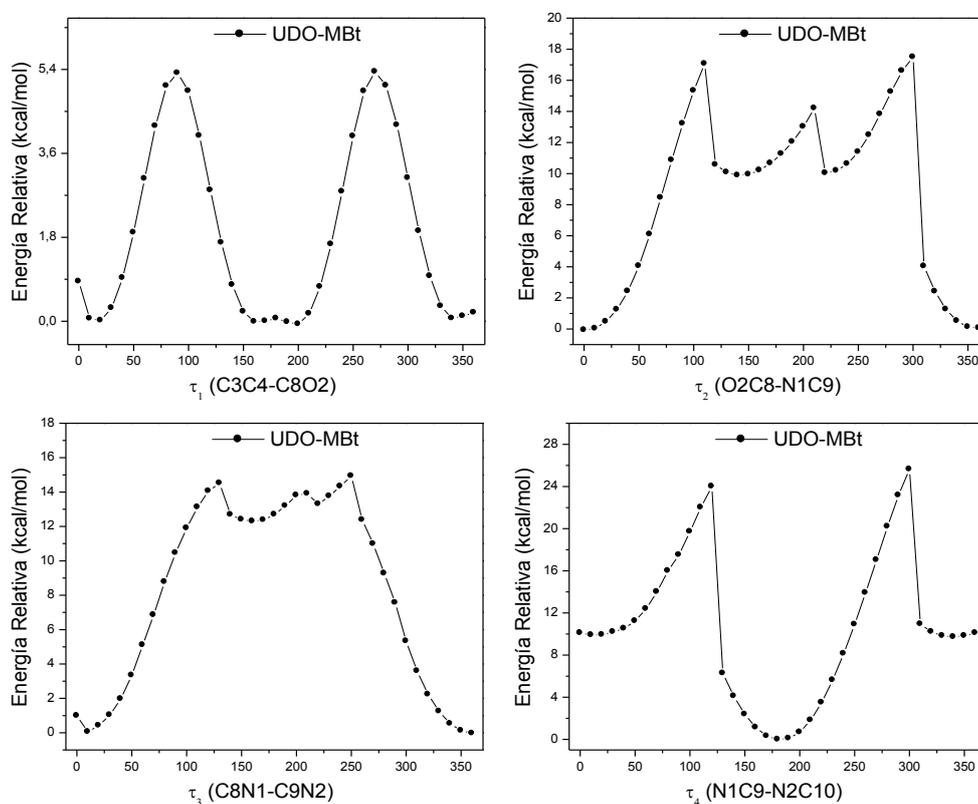
Para determinar las conformaciones de mínima energía de los compuestos **UDO-MBt**, **UDO-NIs** y **UDO-MMCf**, se analizaron las curvas de energía potencial relativa de todos aquellos enlaces con libre rotación. Una vez obtenidos los mínimos globales, se siguió con el procedimiento descrito en la sección j. Métodos computacionales de Métodos Experimentales Técnicas y Equipamiento.

#### 5.3.1. N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (UDO-MBt).

En la Figura 5.3.1. se visualizan los ángulos de torsión analizados y las curvas de energía potencial obtenidas para **NBt** se muestran en la Figura 5.3.2.



**Figura 5.3.1.** Enlaces seleccionados y designación de los ángulos de torsión para **UDO-MBt**.

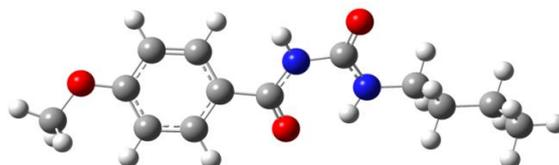


**Figura 5.3.2.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$ - $\tau_5$  para **UDO-MBt**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

El compuesto **UDO-MBt** presenta una única conformación de mínima energía. Los parámetros estructurales que caracterizan al conformero se detallan en la Tabla 5.3.1. y su estructura se presenta en la Figura 5.3.3.

**Tabla 5.3.1.** Parámetros estructurales (Å, °) de **UDO-MBt**.

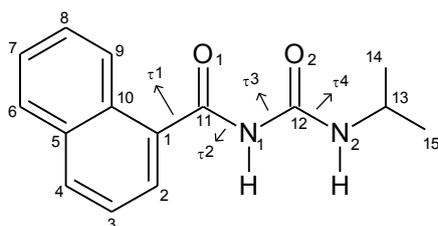
Parámetro	<b>UDO-MBt</b>	Parámetro	<b>UDO-MBt</b>
$\phi$ C3C4-C8O2	-162	r C8-O2	1,2277
$\phi$ C4C8-N1C9	-178	r C9-O3	1,2209
$\phi$ C8-N1-C9N2	2	r C8-N1	1,3794
$\phi$ N1C9-N2C10	-178	r C9-N1	1,4264
$\angle$ C1 O1 C7	119	r C9-N2	1,3484
r C1-O1	1,3569	r N2H-O2	1,9216



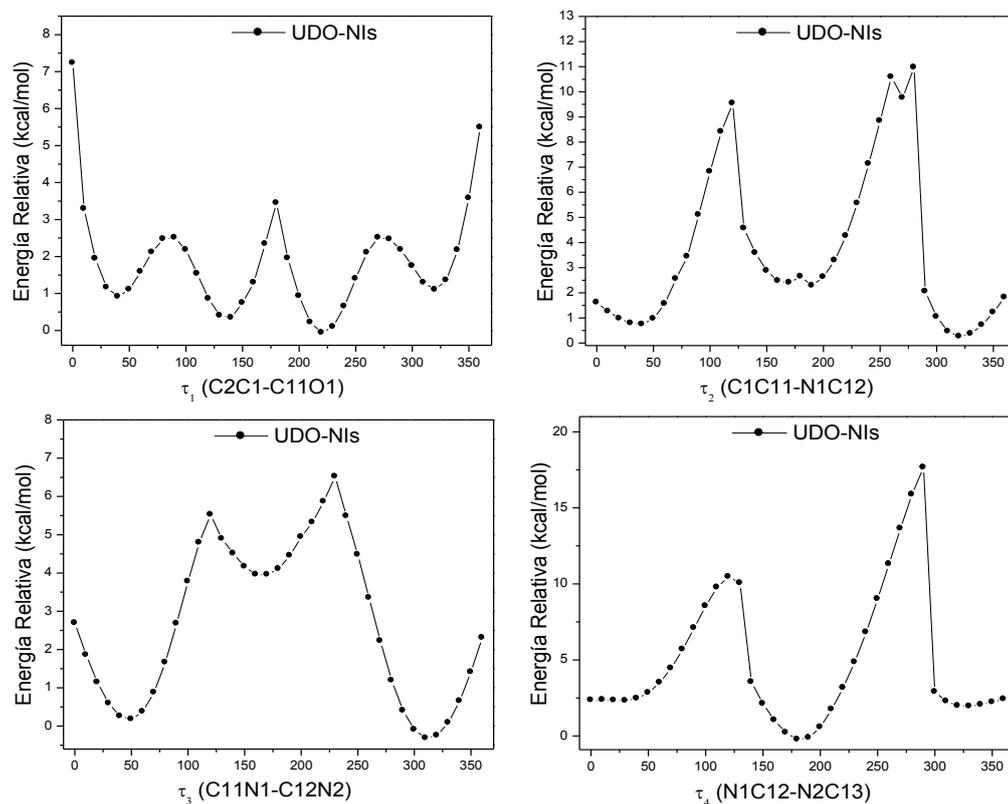
**Figura 5.3.3.** Conformero más estable para **UDO-MBt**.

### 5.3.2. N-isopropilcarbocarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (**UDO-NIs**).

Se analizaron las curvas de energía potencial generadas para los ángulos individualizados en la Figura 5.3.4. y en la Figura 5.3.5. se presentan las curvas resultantes para los enlaces con libre rotación de **UDO-NIs**.

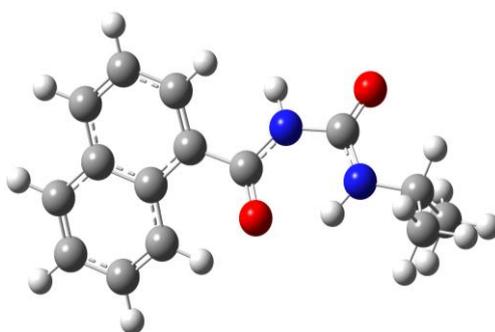


**Figura 5.3.4.** Enlaces seleccionados y designación de los ángulos de torsión para **UDO-NIs**.



**Figura 5.3.5.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$  -  $\tau_4$  para **UDO-NIs**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d).

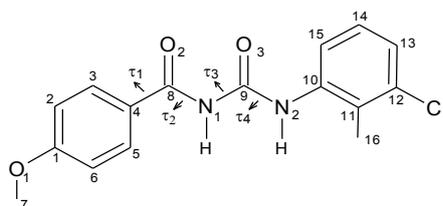
Una vez identificados y seleccionados los mínimos locales de cada curva de energía potencial, se combinaron entre sí obteniéndose un posible conformero optimizado con el nivel de teoría B3LYP-6-311++G(d,p). Figura 5.3.6.



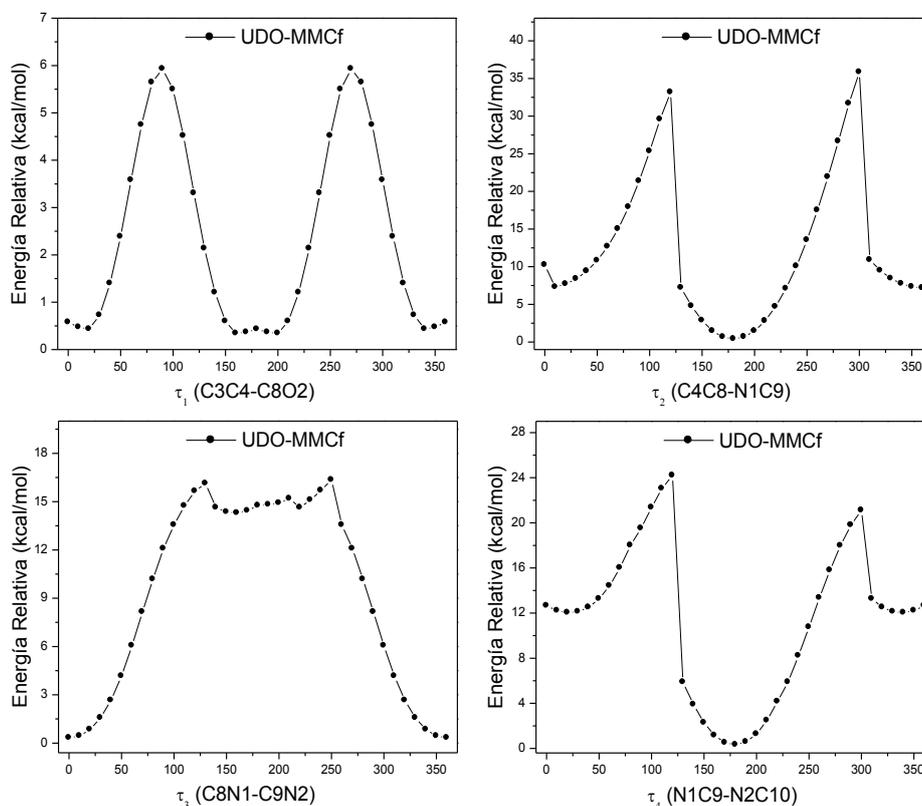
**Figura 5.3.6.** Conformero calculado más estable para **UDO-NIs**.

### 5.3.3. N-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-4-metoxibenzamida, (**UDO-MMCf**).

A partir de las torsiones definidas en la Figura 5.3.7. se obtuvieron las curvas de energía potencial de **UDO-MMCf** que se muestran en la Figura 5.3.8.



**Figura 5.3.7.** Enlaces seleccionados y designación de los ángulos de torsión para **UDO-MMCf**.

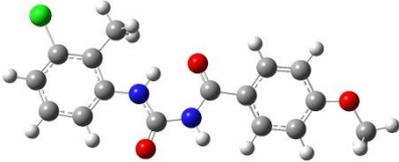
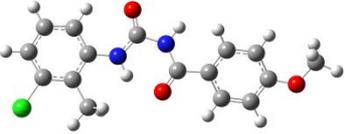
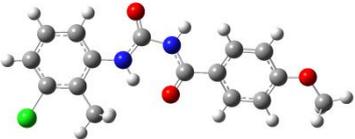


**Figura 5.3.8.** Curvas de energía potencial en función de la variación de los ángulos diedros  $\tau_1$ - $\tau_4$  para **UDO-MMCf**, calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

**UDO-MMCf.b** es el conformero de mínima energía y mayor porcentaje poblacional. La principal diferencia entre los conformeros **UDO-MMCf.a** y **UDO-MMCf.c**, obtenidos a partir del análisis de las curvas de energía potencial, es la orientación del grupo metoxilo con respecto al grupo carbonilo, ambos unidos a un anillo aromático.

**Tabla 5.3.2.** Conformeros de **UDO-MMCf** obtenidos del análisis de las curvas de energía potencial optimizados con el nivel de teoría B3LYP-6-311++G(d,p).

Conformeros	$\tau_1(^{\circ})$	$\tau_2(^{\circ})$	$\tau_3(^{\circ})$	$\tau_4(^{\circ})$	Población (%)
-------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------------

 <b>UDO-MMCf.a</b>	-161	-177	-0,9	179	32
 <b>UDO-MMCf.b</b>	6	-177	-0,5	179	37
 <b>UDO-MMCf.c</b>	-161	-177	-0,8	179	32

#### 5.4. Espectroscopia infrarroja y Raman

Los espectros IR y Raman de **UDO-MBt**, **UDO-NIS** y **UDO-MMCf** se muestran en las Figuras 5.4.1.-5.4.3., respectivamente. En las Tablas 5.4.1.-5.4.3. se describen las asignaciones de las principales frecuencias observadas y calculadas para los conformeros de mínima energía. Las tablas completas de las asignaciones de IR y Raman se encuentran en el Anexo 5.

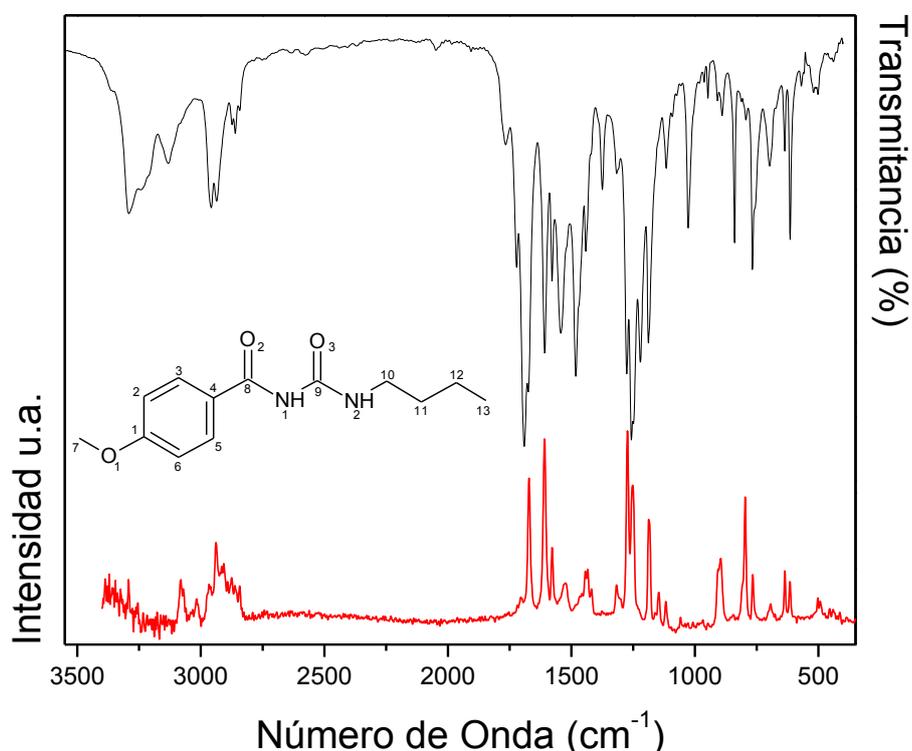
El estiramiento N2-H observado en 3293, 3279 y 3273  $\text{cm}^{-1}$  (calc.: 3503, 3503 y 3423  $\text{cm}^{-1}$ ) para **UDO-MBt**, **UDO-NIs** y **UDO-MMCf**, respectivamente están en buen acuerdo con los valores reportadas en la bibliografía<sup>14</sup> para amidas secundarias ( $\sim 3300 \text{ cm}^{-1}$ ).

A partir de los cálculos teóricos se asignó las bandas de estiramiento de los carbonilos unidos a grupos arilos ( $\phi\text{-C(O)N1-}$ ) a menores frecuencias con respecto a las del C=O de la porción carbonil urea, ( $\text{-N1C(O)N2-}$ ). Las frecuencias observadas en los espectros experimentales están localizadas en: 1674 y 1691  $\text{cm}^{-1}$  [**UDO-MBt**], 1675 y 1689  $\text{cm}^{-1}$  [**UDO-NIs**] y 1666 y 1698  $\text{cm}^{-1}$  [**UDO-MMCf**] para  $\phi\text{-C(O)N1-}$  y  $\text{-N1C(O)N2-}$ , respectivamente. Esta diferencia se debe probablemente a que el carbonilo  $\phi\text{-C(O)N1-}$  participa de interacciones intramoleculares con el enlace N2-H.

En el intervalo de 3214 a 2700  $\text{cm}^{-1}$  (ver Anexo 5) se observan las bandas asignadas a los estiramientos de los enlaces C-H de los anillos aromáticos y a los antisimétricos y simétricos de los  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  de las porciones alifáticas.

A continuación, se presentan los espectros experimentales de IR y Raman y las tablas con las asignaciones más relevantes para **UDO-MBt**, **UDO-NIs** y **UDO-MMcf**.

#### 5.4.1. N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (UDO-MBt).



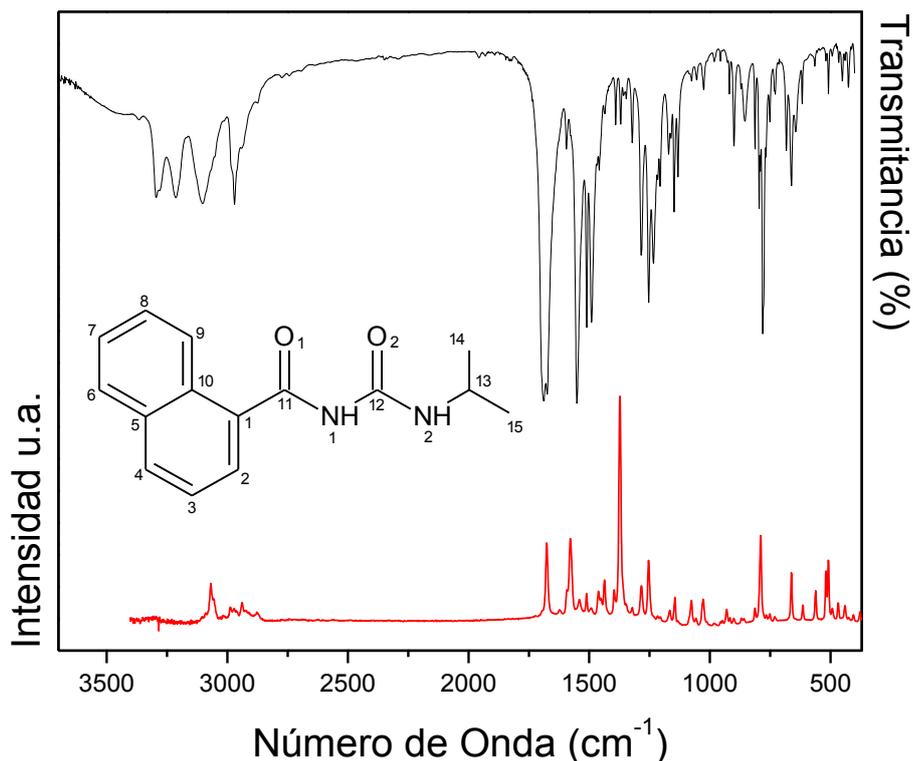
**Figura 5.4.1.** Espectros experimentales de **UDO-MBt**: IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior).

**Tabla 5.4.1.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los principales modos vibracionales para **UDO-MBt**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	3365 (H)	--	3634(35)	v(N1-H)
v2	3293 (m)	--	3503(224)	v(N2-H)
v19	1691 (mf)	1703 (<1)	1770(526)	v(C9=O3)
v20	1674 (mf)	1671 (73)	1709(213)	v(C8=O2)
v21	1608(f)	1609 (96)	1645(211)	v(CC)Ar
v23	1544 (f)	1534 (<1)	1584(594)	δ(N2-H) + v(N2-C9)
v30	1482 (f)	--	1492(433)	v(C8-N1) + δ(N1H)
v33	1468 (H)	--	1474(100)	ω(C7H <sub>3</sub> )
v43	1276 (f)	1274 (100)	1292(104)	v(C7-O1)
v45	1258 (mf)	1253(70)	1262(662)	v(C8-C4) + δ(N1H)
v46	1249 (mf)	--	1242(223)	v(C9-N2) + v(C9-N1)
v48	1222 (f)	--	1196(288)	δ(CH) Ar

<sup>a</sup> en cm<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil; H, Hombro. <sup>c</sup> Frecuencias IR calculadas e intensidades entre paréntesis (km mol<sup>-1</sup>). <sup>d</sup> v, δ y ω representa estiramientos, deformaciones y aleteo, respectivamente.

### 5.4.2. N-isopropilcarbocarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (UDO-NIs).



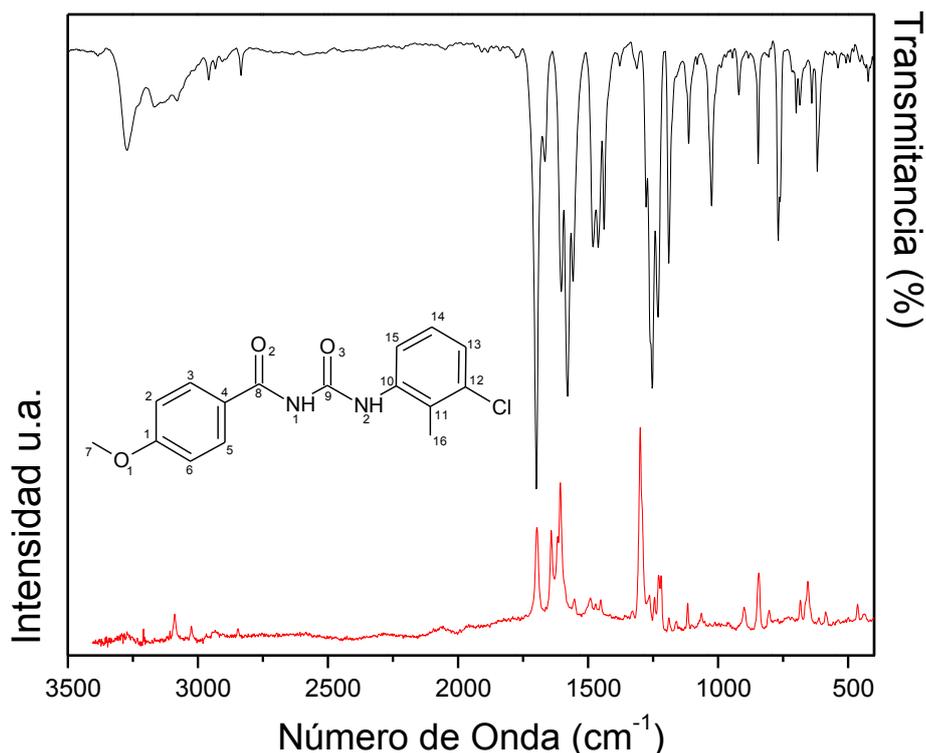
**Figura 5.4.2.** Espectros IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior) experimentales de N-isopropilcarbocarbamoil naftaleno-1-carboxamida.

**Tabla 5.4.2.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los principales modos de vibracionales para **UDO-NIs**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	--	--	3624(39)	v(N1H)
v2	3295(d)	--	3503(188)	v(N2H)
v11	3100(m)	--	3106(28)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> )
v12	2971(d)	--	3097(68)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v17	1689(mf)	1695(<1)	1791(479)	v(C12=O)
v18	1675(mf)	1676(34)	1724(153)	v(C11=O)
v22	1551(mf)	1540(9)	1578(541)	v(C12-N2) + δ(N2-H)
v38	1283 (m)	1284(15)	1489(151)	v(C11-N1)
v40	1253 (f)	1254(26)	1244(285)	v(C12-N2)
v43	--	--	1063(14)	v(N1-C12)

<sup>a</sup> en cm<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil; H, Hombro. <sup>c</sup> Frecuencias IR calculadas e intensidades entre paréntesis (km mol<sup>-1</sup>). <sup>d</sup> v y δ representa estiramientos y deformaciones, respectivamente.

### 5.4.3. N-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-4-metoxibenzamida, (UDO-MMCf).



**Figura 5.4.3.** Espectros experimentales de **UDO-MMCf**: IR (trazo superior) y Raman (trazo inferior).

**Tabla 5.4.3.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos vibracionales más relevantes para **UDO-MMCf**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	--	--	3630(43)	v(N1-H)
v2	3273(d)	--	3423(326)	v(N2-H)
v11	2959(md)	--	3143(18)	v <sub>asim</sub> (C7H <sub>3</sub> )
v16	1698(mf)	--	1774(494)	v(C9=O3)
v17	1666(d)	1668(50)	1708(129)	v(C8=O2)
v19	1603(m)	1611(51)	1640(299)	v(CC)Ar
v20	1579(mf)	1576(72)	1619(660)	v(N2C9) + δ(N2H)
v22	1558(m)	1556(<1)	1588(341)	δ(N2H) + v(CC) Ar
v28	1481(m)	--	1491(572)	v(N1C8) + δ(N1H)
v37	1277(d)	--	1296(80)	v(C10-N2) + v(C1O1)
v39	1253(f)	1263(100)	1264(683)	v(C4-C8)
v40	1231(m)	1228(9)	1234(218)	v(C9-N2)
v41	1190(m)	1192(15)	1220(193)	v(C9-N1)
v44	1113(d)	1192(15)	1196(375)	δ(CH) Ar

<sup>a</sup> en cm<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil; H, Hombro. <sup>c</sup> Frecuencias IR calculadas e intensidades entre paréntesis (km mol<sup>-1</sup>). <sup>d</sup> v y δ representa estiramientos y deformaciones, respectivamente.

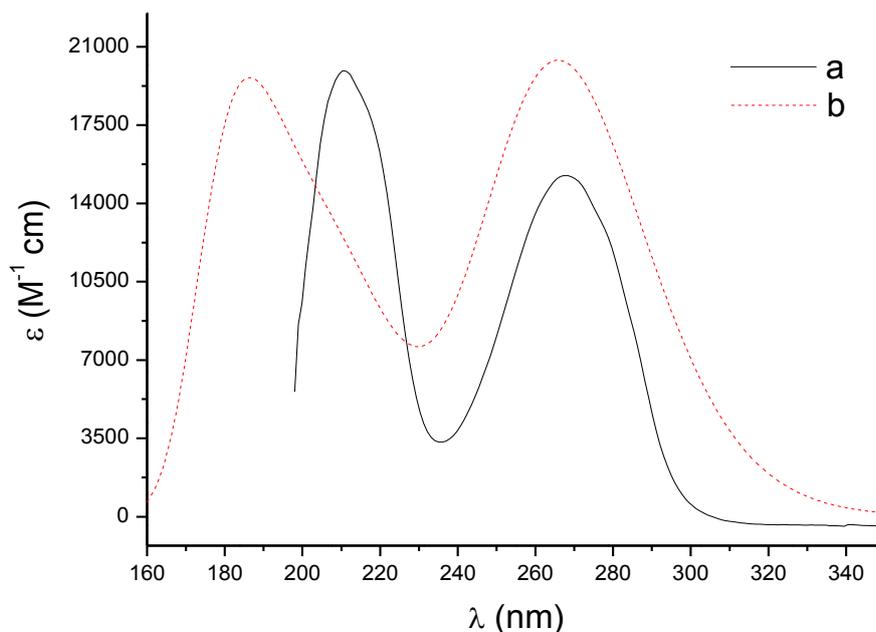
## 5.5. Espectroscopia electrónica UV-visible

Los espectros UV-visible experimentales y calculados (B3LYP/6-311G(d,p)) de N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida (**UDO-MBt**), N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida (**UDO-NIs**) y N-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-4-metoxibenzamida (**UDO-MMCf**) y los orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de cada uno de los compuestos se discutirán a continuación.

La concentración de cada una de las soluciones de acetonitrilo que se utilizó para medir los espectros fue:  $3,5 \times 10^{-5}$  M (**UDO-MBt**);  $1,4 \times 10^{-5}$  M (**UDO-NIs**);  $9,9 \times 10^{-5}$  M (**UDO-MMCf**).

### 5.5.1. N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (**UDO-MBt**).

En la Figura 5.5.1. se presentan los espectros experimental y calculado de **UDO-MBt**, en la Tabla 5.5.1. las asignaciones tentativas y en la Figura 5.5.2. los orbitales involucrados en las transiciones electrónicas.



**Figura 5.5.1.** Espectros UV-Vis de **UDO-MBt**: a) experimental y b) calculado.

La absorción más intensa en el espectro experimental en 205 nm (calc.: 180 y 192 nm) se genera principalmente por las transiciones de  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el anillo aromático y hacia los orbitales antienlazantes de la porción carbonil urea.

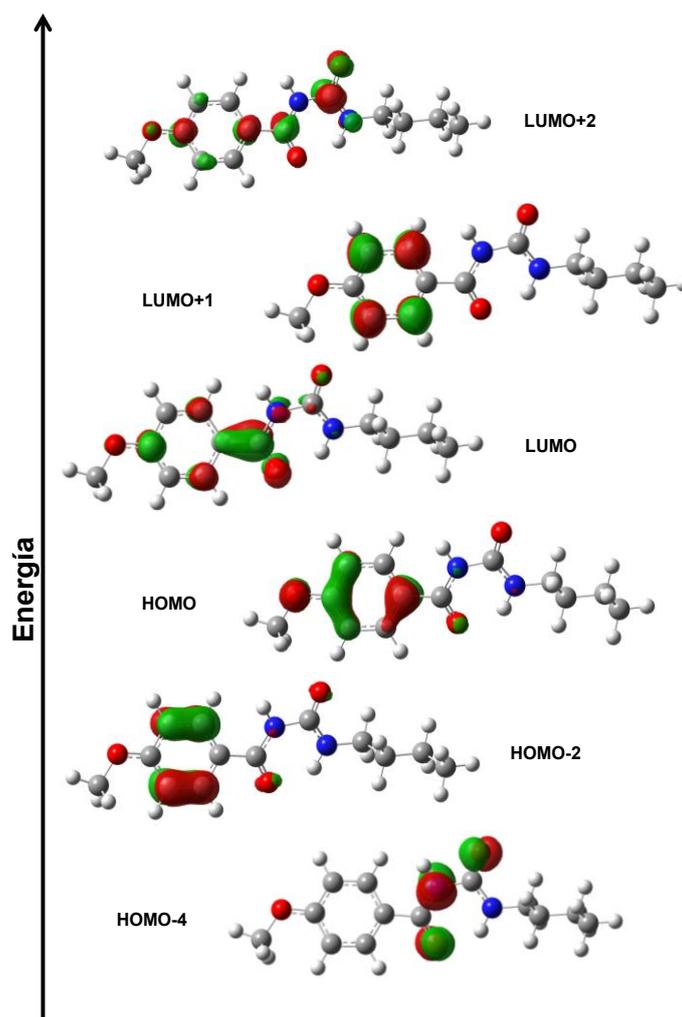
El hombro observado en 211 nm (calc.: 207 nm) se atribuye a la transición HOMO-4  $\rightarrow$  LUMO entre los pares libres de ambos átomos de oxígeno hacia los  $\pi^*$  del anillo aromático.

La banda en 263 nm (calc.: 219 y 267 nm) surgen principalmente de las excitaciones electrónicas  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el anillo aromático.

**Tabla 5.5.1.** Espectros electrónicos experimental y calculado de **UDO-MBt**, junto con la asignación tentativa de las transiciones más relevantes.

Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignado	%
205	180	0,3935	HOMO → LUMO+2	62
	192	0,2780	HOMO-2 → LUMO+1	56
211 <sup>H</sup>	207	0,1747	HOMO-4 → LUMO	69
	219	0,1165	HOMO → LUMO+1	72
263	267	0,5849	HOMO → LUMO	97

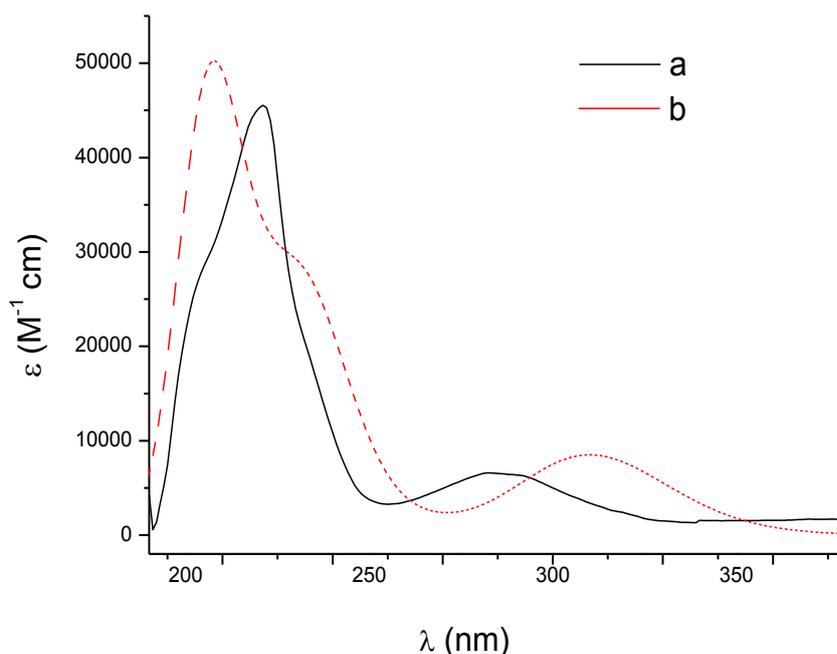
<sup>a</sup>En nm. <sup>b</sup>Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311G(d,p)). <sup>c</sup>La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas. <sup>H</sup>Hombro.



**Figura 5.5.2.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **UDO-MBt**.

### 5.5.2. N-isopropilcarbamoil naftaleno-1-carboxamida, (UDO-NIs).

En la Figura 5.5.3. se muestran los espectros electrónicos de **UDO-NIs** experimental y calculado y, en la Figura 2.5.2., los principales orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas.



**Figura 5.5.3.** Espectros UV-Vis de **UDO-NIs**: a) experimental y b) calculado.

El hombro en 203 nm (calc. 202 y 205 nm) se origina principalmente por transiciones desde orbitales HOMO-3 y HOMO-1 hacia LUMO+1, entre orbitales  $\pi$  del anillo y no enlazantes de los oxígenos de la porción carbonil urea hacia los orbitales  $\pi^*$  de los anillos aromáticos.

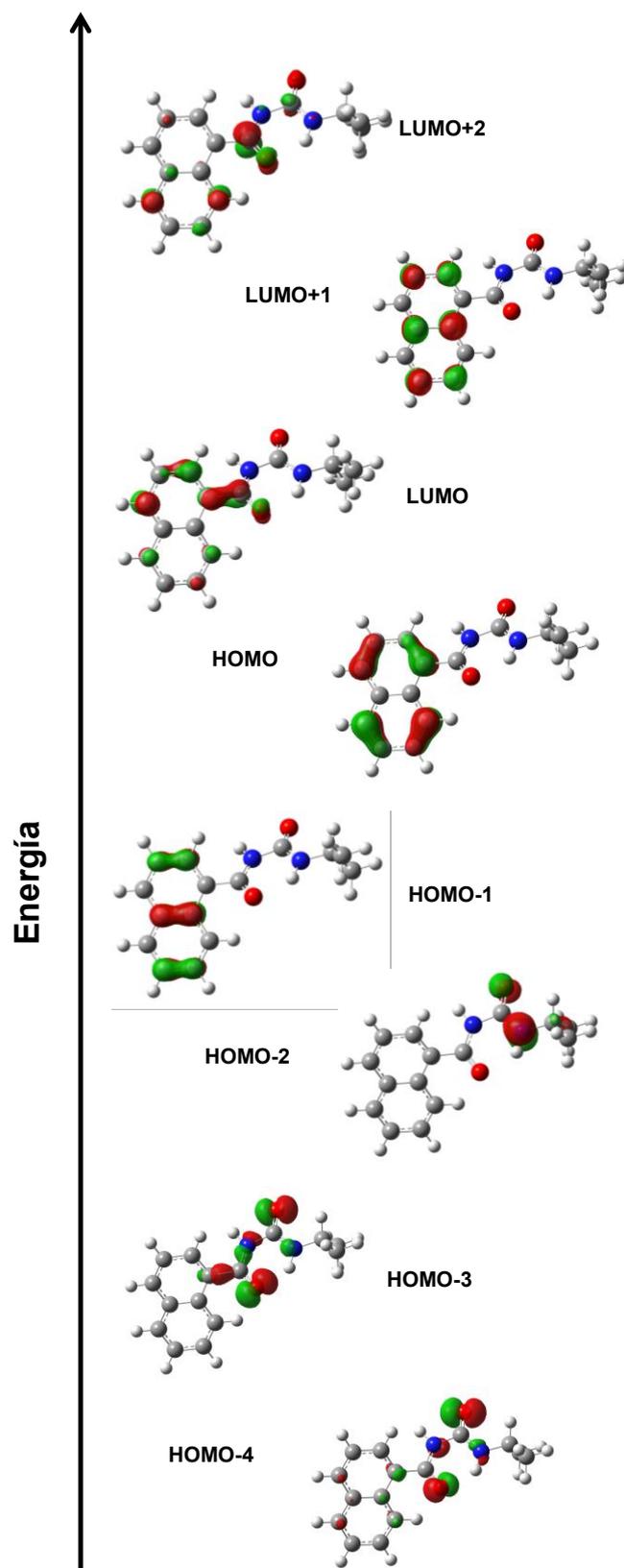
La absorción en 221 nm (calc. 207 y 208 nm) proviene de excitaciones HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO+2 y HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO+2, desde orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno y oxígeno de la porción -C(O)N<sub>2</sub>- y orbitales  $\pi$  del naftilo hacia los orbitales  $\pi^*$  de toda la molécula. El hombro 232 nm (calc. 232 y 234 nm) se genera por transiciones HOMO-4  $\rightarrow$  LUMO entre los orbitales no enlazantes de los átomos de oxígeno y nitrógeno hacia los orbitales  $\pi^*$  del naftilo.

La banda localizada en 283 nm (calc. 311 nm) se atribuye a la transición dominante HOMO  $\rightarrow$  LUMO, asignada a excitaciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el naftilo.

**Tabla 5.5.2.** Espectro electrónico experimental y calculado de **UDO-NIs** junto con la asignación tentativa de las transiciones más relevantes.

Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignado	%
203 <sup>H</sup>	202	0,1565	HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO+1	50
	205	0,1866	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+1	50
221	207	0,5494	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+2	37
	208	0,1093	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO+2	80
232 <sup>H</sup>	232	0,2319	HOMO-4 $\rightarrow$ LUMO	36
	234	0,2336	HOMO-4 $\rightarrow$ LUMO	59
283	311	0,1846	HOMO $\rightarrow$ LUMO	100

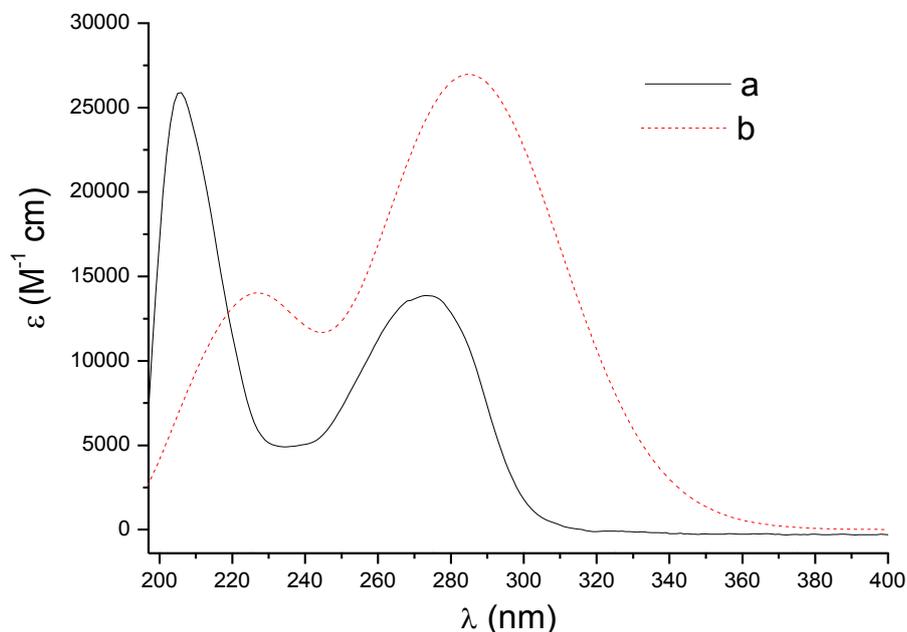
<sup>a</sup> En nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311G(d,p)). <sup>c</sup> La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas.



**Figura 5.5.4.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **UDO-NIs**.

### 5.5.3. N-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-4-metoxibenzamida, (UDO-MMCf).

En la Figura 5.5.5. se presentan el espectro experimental y el calculado de **UDO-MMCf**. Los orbitales moleculares utilizados para la asignación de las transiciones electrónicas se muestran en la Figura 5.5.6.



**Figura 5.5.5.** Espectros UV-visible de **UDO-MMCf**: a) experimental y b) calculado.

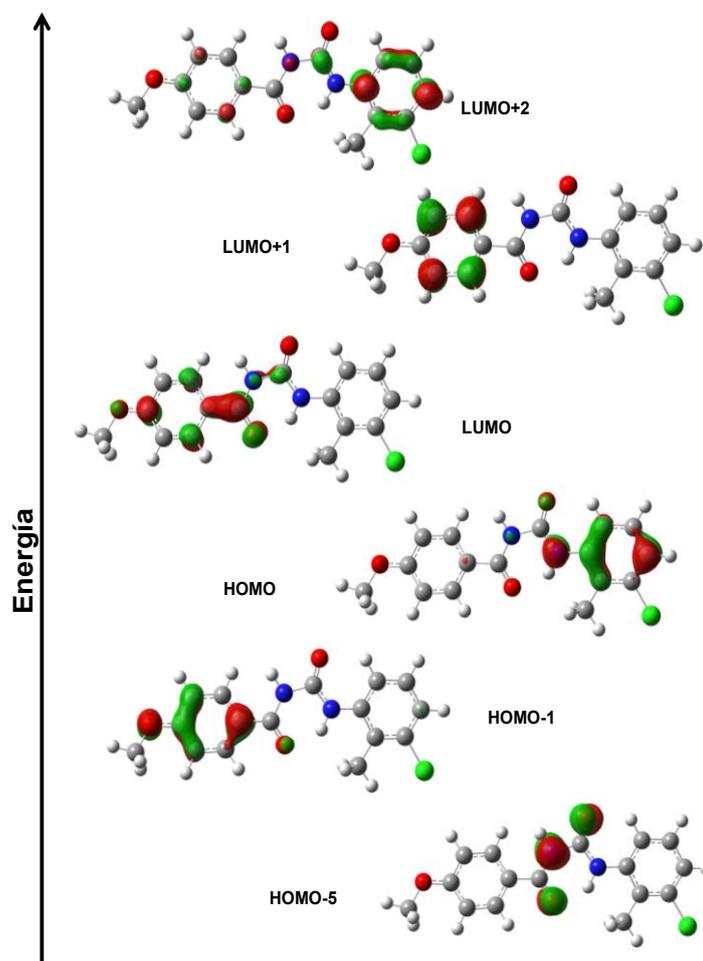
La absorción en 205 nm (calc. 208, 223 y 232 nm) es atribuida a excitaciones HOMO-5 → LUMO, HOMO-1 → LUMO+1 y HOMO → LUMO+2. Estas se originan desde orbitales  $\pi$  de ambos anillos y no enlazantes de los átomos de nitrógeno y oxígeno hacia los orbitales  $\pi^*$  de los anillos aromáticos.

La banda en 273 nm (calc. 271 y 296 nm) se debe a transiciones dominantes HOMO → LUMO y HOMO-1 → LUMO, entre los orbitales  $\pi$  y  $\pi^*$  de ambos anillos aromáticos.

**Tabla 5.5.3.** Espectros electrónicos experimental y calculado de **UDO-MMCf**, junto con las asignaciones de las transiciones más relevantes.

Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	f <sup>c</sup>	Asignado	%
205	208	0,1199	HOMO-5 → LUMO	67
	223	0,1153	HOMO-1 → LUMO+1	53
	232	0,0981	HOMO → LUMO+2	75
273	271	0,3667	HOMO-1 → LUMO	100
	296	0,4617	HOMO → LUMO	100

<sup>a</sup> En nm. <sup>b</sup> Transiciones electrónicas calculadas (B3LYP/6-311G(d,p)). <sup>c</sup> La fuerza del oscilador de las transiciones calculadas en unidades atómicas.



**Figura 5.5.6.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **UDO-MMCf**.

### 5.6. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear, (RMN).

Los espectros de RMN protónicos y de  $^{13}\text{C}$  de los *p*-metoxibenzoil- y 1-naftoil- ureidos discutidos en este capítulo se hicieron en un equipo de 600 MHz. Las señales de RMN de los hidrógenos unidos a los nitrógenos se encuentran en las zonas de campo bajo siendo las más desprotegidas, 11,03 y 11,01 [**UDO-MMCf**] > 9,38 y 8,81 [**UDO-MBt**] > 8,47 y 8,27 ppm [**UDO-NIs**] para los N2H y N1H respectivamente. Estas señales están fuertemente desapantalladas y, de ambos hidrógenos ácidos, la mayor desprotección corresponde al N2-H ya que participa en interacciones intramoleculares de puentes de hidrógeno. De manera análoga a lo observado en los tioureidos estudiados en el capítulo 2, el corrimiento químico del hidrógeno N2-H sufre una mayor desprotección cuando N2 está directamente unido a un anillo aromático (**UDO-MMCf**) debido a que la interacción intramolecular de puente de hidrógeno se refuerza en este caso por deslocalización electrónica. Una discusión más detallada se describe en el capítulo 3.

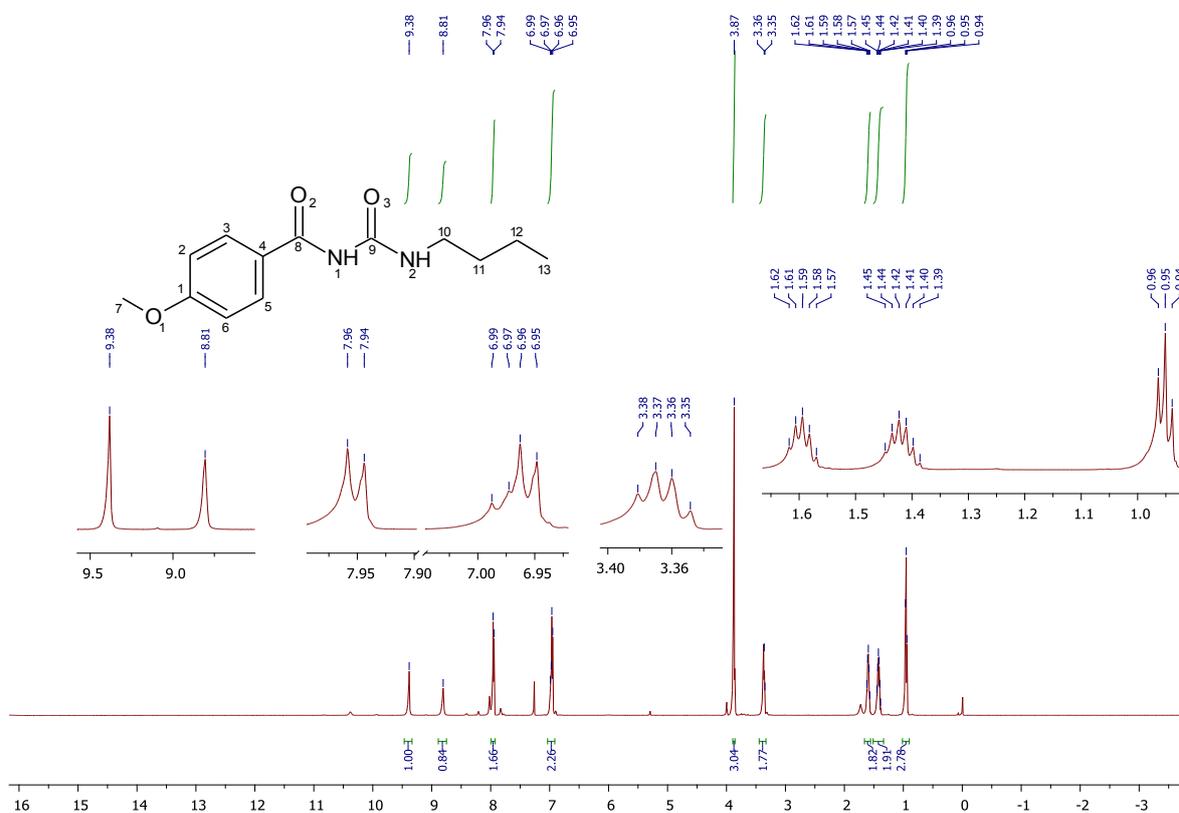
En el compuesto **UDO-MMCf**, las dos señales de N-H están separadas entre sí por solo 0,02 ppm de diferencia. Estos mismos hidrógenos se observan más separados en **UDO-MBt** y **UDO-**

**Nls.** La diferencia en el comportamiento particular de **UDO-MMCf** se atribuye al solvente de medida ya que este último fue disuelto en DMSO deuterado, un solvente polar aprótico caracterizado por interactuar fuertemente con este tipo de hidrógenos. Las otras dos muestras fueron medidas en  $\text{CDCl}_3$ .

En el espectro protónico de **UDO-MBt** las asignaciones se hicieron con la ayuda de los desplazamientos químicos obtenidos por cálculos teóricos y por comparación con otros compuestos similares estudiados en este trabajo de tesis.

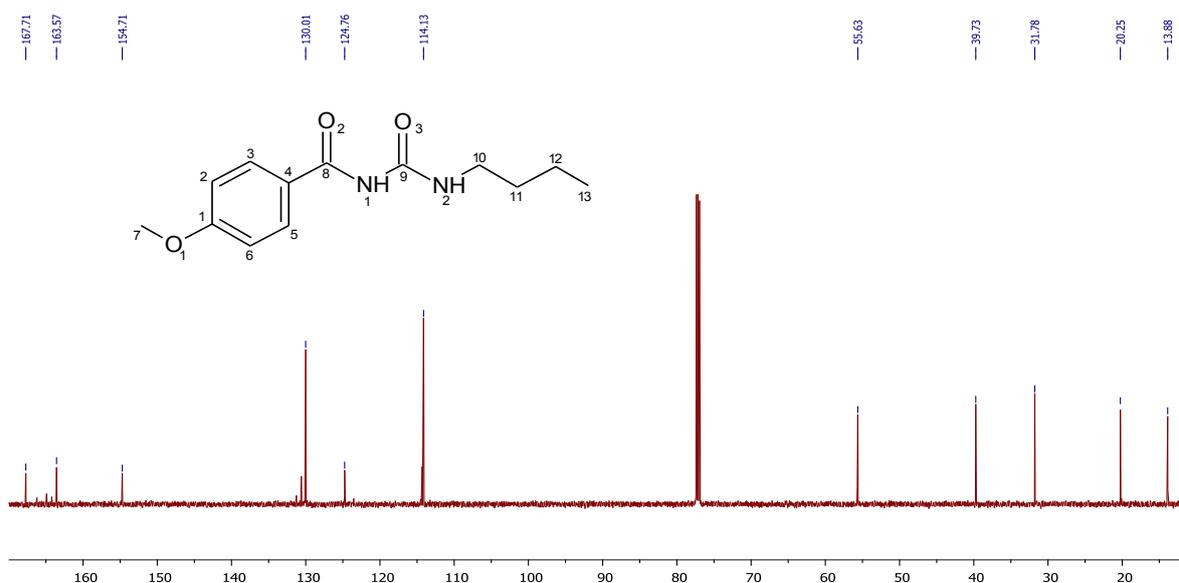
Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) de los hidrógenos aromáticos en los compuestos “*para*” metoxi-sustituídos fueron obtenidas por métodos algebraicos descritos en el capítulo 3, sección 3.6.

### 5.6.1. N-butilcarbamoil-4-metoxibenzamida, (UDO-MBt).



**Figura 5.6.1.** Espectros RMN  $^1\text{H}$  de **UDO-MBt**.

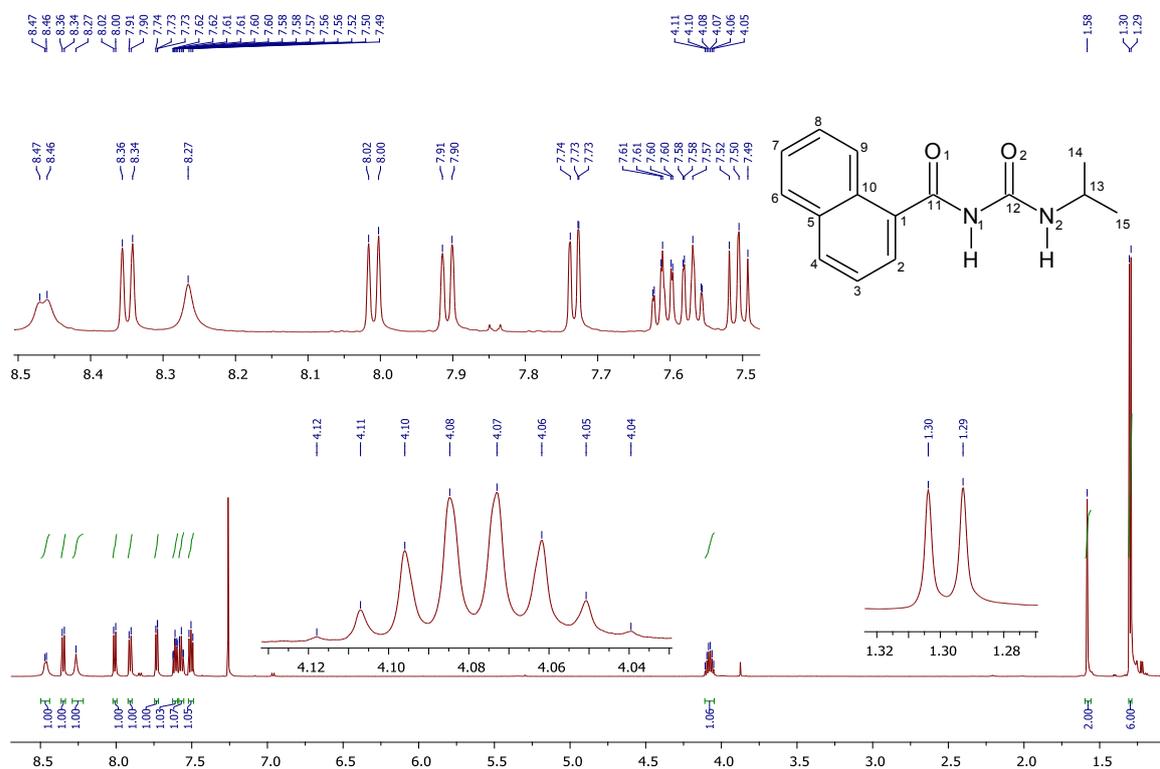
$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9,38 (s, 1H, Bu-N2H); 8,81 (s, 1H, O=C-N1H); 7,95 (d, 2H, H3/H5,  $J$  = 9 Hz); 6,96 (d, 2H, H2/H6,  $J$  = 9 Hz); 3,87 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ); 3,37 (c, 2H, N- $\text{CH}_2$ ,  $J$  = 7 Hz); 1,60 (q, 2H, N $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J$  = 7 Hz); 1,42 (sext, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  = 7 Hz); 0,95 ppm (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  = 7 Hz).



**Figura 5.6.2.** Espectros RMN <sup>13</sup>C de UDO-MBt.

<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 167,7 (Ar-C=O<sub>2</sub>); 163,6 (C<sub>9</sub>=O<sub>3</sub>-N-CH<sub>2</sub>); 154,7 (C<sub>1</sub>); 130,0 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>); 124,8 (C<sub>4</sub>); 114,1 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>); 55,6 (CH<sub>3</sub>-O); 39,7 (N-CH<sub>2</sub>); 31,9 (NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 20,3 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 13,9 ppm (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).

### 5.6.2. N-isopropilcarbocarbamoiil naftaleno-1-carboxamida, (UDO-NIs).



**Figura 5.6.3.** Espectros RMN <sup>1</sup>H de UDO-NIs.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,47 (d, 1H, <sup>i</sup>Pr-N<sub>2</sub>H, J = 6 Hz); 8,35 (d, 1H, H<sub>9</sub>, J = 8 Hz); 8,27 (s, 1H, O=C-N<sub>1</sub>H); 8,01 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J = 8 Hz); 7,91 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J = 8 Hz); 7,73 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J = 7 Hz); 7,61 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, J = 7 Hz); 7,58 (dd, 1H, H<sub>7</sub>, J = 7 Hz); 7,51 (t, 1H, H<sub>3</sub>, J = 8 Hz); 4,08 (octupl, 1H, -CH-, J = 7 Hz); 1,30 ppm (d, 6H, CH<sub>3</sub> J = 7 Hz).

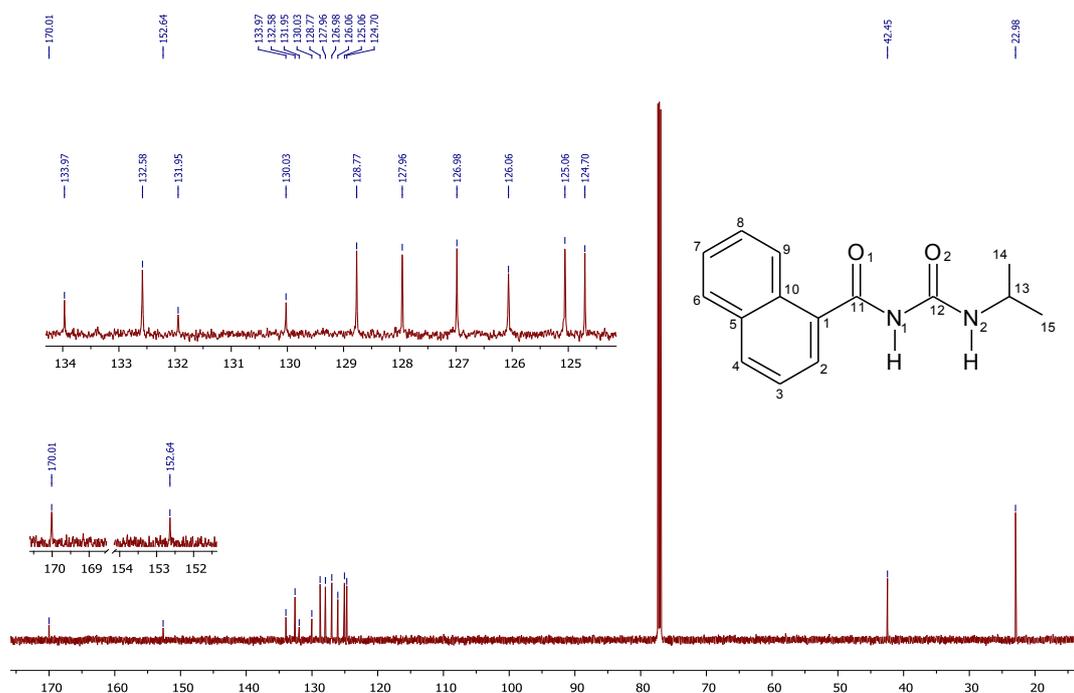


Figura 5.6.4. Espectros RMN  $^{13}\text{C}$  de UDO-Nis.

$^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 170,0 (C12=O2); 152,6 (C11=O1); 134,0 (C1); 132,6 (C2); 132,0 (C10); 130,0 (C5); 128,8 (C4); 128,0 (C6); 127,0 (C7); 126,1 (C3); 125,1 (C9); 124,7 (C8); 42,5 (CH); 23,0 ppm ( $\text{CH}_3$ ).

### 5.6.3. N-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoiil]-4-metoxibenzamida, (UDO-MMCf).

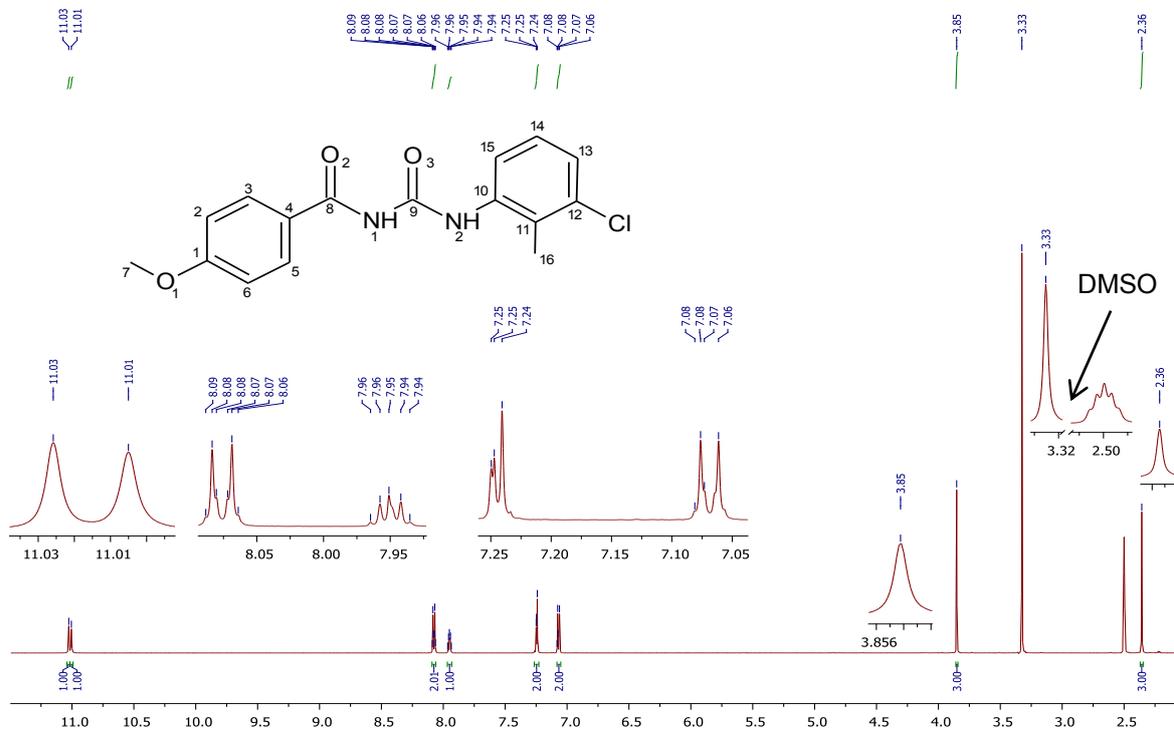
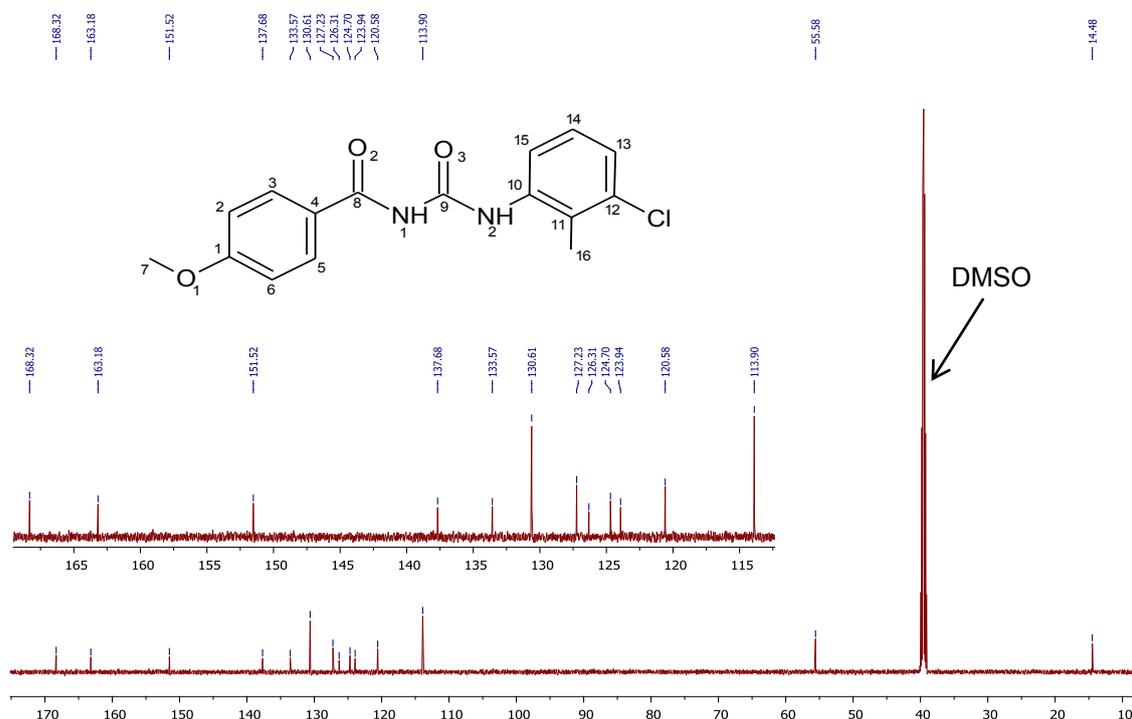


Figura 5.6.5. Espectros RMN  $^1\text{H}$  de UDO-MMCf.

$^1\text{H RMN}$  (600 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,03 (br, s, 1H, N2H); 11,01 (br, s, 1H, N1H), 8,08 (dt, 2H, H5/H3,  $J$  = 9, 2 y <1 Hz); 7,95 (m, 1H, H13); 7,25 (m, 2H, H14/H15); 7,07 (dt, 2H, H2/H6,  $J$  = 9, 2 y <1 Hz); 3,85 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ); 2,36 ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ).

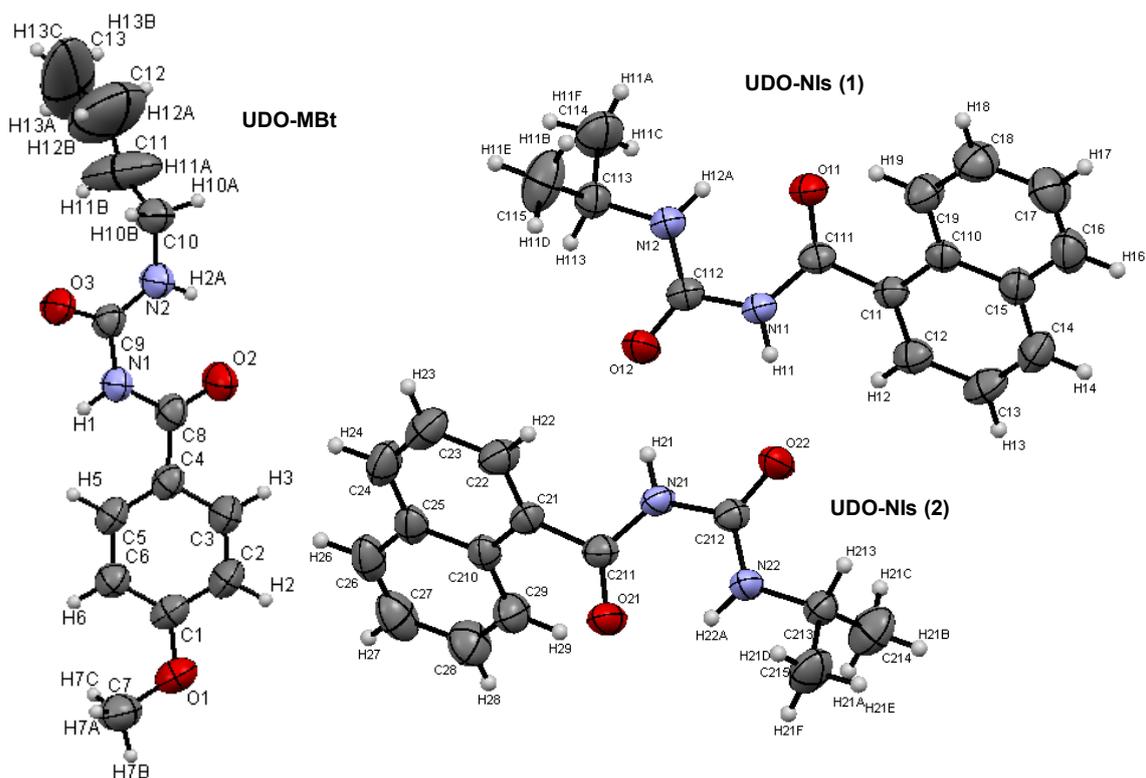


**Figura 5.6.6.** Espectros RMN  $^{13}\text{C}$  de **UDO-MMCf**.

$^{13}\text{C RMN}$  (151 MHz, DMSO)  $\delta$  = 168,3 (C9=O3); 163,2 (C8=O2); 151,5 (C1); 137,7 (C10); 133,6 (C4); 130,6 (C13); 127,2 (C5/C3); 126,3 (C12); 124,7 (C15); 123,9 (C14); 120,6 (C11); 113,9 (C2/C6); 55,6 (-O- $\text{CH}_3$ ); 14,5 ( $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ).

## 5.7. Difracción de rayos X, (DRX).

Se obtuvieron monocristales con calidad suficiente para la elucidación de las estructuras por difracción de rayos X de **UDO-MBt** y **UDO-Nis**. La Tabla 5.7.1. detalla resultados del refinamiento estructural. En la Tabla 5.7.2. se describen los principales parámetros estructurales experimentales y calculados. Las tablas completas de los parámetros estructurales se encuentran en el Anexo 5.



**Figura 5.7.1.** Diagramas ORTEP de **UDO-MBt** y **UDO-Nis** mostrando los elipsoides térmicos con 30% de probabilidad.

Para **UDO-Nis** se determinó en la celda unidad la presencia de dos moléculas cristalográficamente equivalentes pero estructuralmente diferentes. Estas moléculas están ordenadas como dímeros a través de enlaces intermoleculares  $\text{NH}\cdots\text{O}$  [ $d(\text{N11}\cdots\text{O22}) = 2,855 \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{N11H}\cdots\text{O22}) = 169,0^\circ$ ] y [ $d(\text{N21}\cdots\text{O12}) = 2,862 \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{N21H}\cdots\text{O12}) = 169,5^\circ$ ].

**Tabla 5.7.1.** Resultados del refinamiento estructural y datos de los cristales de **UDO-MBt** y **UDO-Nis**.

Identificación	UDO-MBt	UDO-Nis
Formula empírica	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$
Peso molecular	250,29	256,30
Temperatura/K	293(2)	293(2)
Sistema cristalino	monoclínico	ortorrómbico
Grupo espacial	$P2_1/c$	$Pna2_1$
a/Å	4,8639(2)	21,3313(7)
b/Å	15,2441(7)	6,2055(2)
c/Å	18,5621(8)	20,6591(6)
$\alpha/^\circ$	90	90
$\beta/^\circ$	96,637(4)	90
$\gamma/^\circ$	90	90
Volumen/Å <sup>3</sup>	1367,08(10)	2734,67(15)
Z	4	8
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1,216	1,245
Coefficiente de absorción	0,087	0,084

mm <sup>-1</sup>		
F(000)	536,0	1088,0
Radiación	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0,71073$ )	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0,71073$ )
2 $\theta$ rango para colección de datos/°	6,936 a 58,05	6,838 a 58,194
Rango de los índices	-6 $\leq$ h $\leq$ 6, -20 $\leq$ k $\leq$ 20, -23 $\leq$ l $\leq$ 24	-28 $\leq$ h $\leq$ 26, -8 $\leq$ k $\leq$ 8, -25 $\leq$ l $\leq$ 27
Reflexiones colectadas	12946	14362
Reflexiones independientes	3159 [R <sub>int</sub> = 0,0446, R <sub>sigma</sub> = 0,0463]	5572 [R <sub>int</sub> = 0,0414, R <sub>sigma</sub> = 0,0545]
Datos/restricciones/parámetros	3159/0/165	5572/1/347
Bondad de ajustes F <sup>2</sup>	1,023	1,029
Índices R Final <sup>a</sup> [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	R <sub>1</sub> = 0,0779, wR <sub>2</sub> = 0,2110	R <sub>1</sub> = 0,0505, wR <sub>2</sub> = 0,0831
Índices R final [todos los datos]	R <sub>1</sub> = 0,1442, wR <sub>2</sub> = 0,2578	R <sub>1</sub> = 0,0901, wR <sub>2</sub> = 0,0965
Mayor diferencia de pico/valle (e Å <sup>-3</sup> )	0,47/-0,28	0,13/-0,14

$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \left[ \frac{\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2}{\sum w(|F_o|^2)} \right]^{1/2}$$

La molécula de **UDO-MBt** cristaliza en el sistema cristalino monoclinico, en el grupo espacial P2<sub>1</sub>/c con: a=4,8639(2), b=15,2441(7), c=18,5621(8) Å,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 96,637(4)^\circ$  y Z=4, mientras que el compuesto **UDO-Nis** cristaliza en el sistema cristalino ortorrómbico (grupo espacial Pna2<sub>1</sub>) con dimensiones de celda: a=21,3313(7), b=6,2055(2), c=20,6591(6) Å,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$  y Z=8.

Estas moléculas presentan, en estado cristalino, un enlace intramolecular relativamente fuerte N2H $\cdots$ O [d (N2 $\cdots$ O) = 2,667 Å,  $\angle$  (N2H $\cdots$ O) = 131,5 °] **UDO-MBt**; [d (N2 $\cdots$ O) = 2,699 Å,  $\angle$  (N2H $\cdots$ O) = 133,2°] **UDO-Nis(1)** y [d (N2 $\cdots$ O) = 2,670 Å,  $\angle$  (N2H $\cdots$ O) = 134,3°] **UDO-Nis(2)** que favorecen la planaridad de la porción carbonil urea, -C(O)N1HC(O)N2H-.

**Tabla 5.7.2.** Distancias de enlace (Å), ángulos de enlaces y de torsión (°), experimentales y calculados (B3LYP/6-311++g(g,p)) de **UDO-MBt** y **UDO-Nis**.

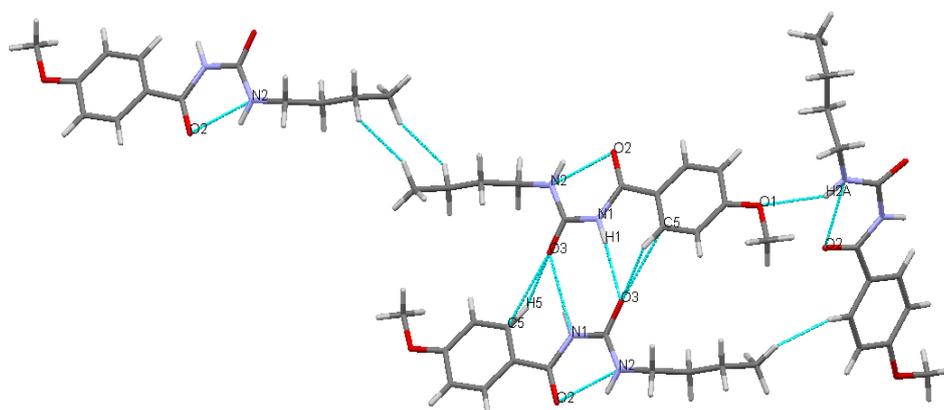
Parámetros	UDO-Nis		Parámetros	UDO-MBt	
	Exp	Calc		Exp	Calc
r(C1-C11)	1,487(4)	1,5021	r(C4-C8)	1,481(4)	1,4930
r(C11-N1)	1,371(4)	1,3785	r(C8-N1)	1,371(3)	1,3794
r(C11-O1)	1,227(3)	1,2249	r(C8-O2)	1,221(3)	1,2277
r(C12-O2)	1,226(4)	1,2179	r(C9-N1)	1,393(4)	1,4264
r(C12-N1)	1,405(4)	1,4302	r(C9-N2)	1,320(4)	1,3484
r(C12-N2)	1,329(4)	1,3486	r(C9-O3)	1,232(3)	1,2209
r(C13-N2)	1,459(4)	1,4653	r(N2-C10)	1,442(4)	1,4581
$\angle$ (C2-C1-C11)	119,4(3)	118,9	$\angle$ (C4-C8-O2)	121,2(2)	121,5
$\angle$ (N1-C11-C1)	115,3(3)	114,4	$\angle$ (N1-C8-C4)	117,0(2)	116,1
$\angle$ (O1-C11-C1)	122,4(3)	122,8	$\angle$ (O2-C8-N1)	121,8(3)	122,4
$\angle$ (O1-C11-N1)	122,2(3)	122,8	$\angle$ (O3-C9-N2)	123,3(3)	126,1

$\angle(O2-C12-N1)$	118,9(3)	118,1	$\angle(N1-C9-O3)$	118,1(3)	118,1
$\angle(N2-C12-N1)$	117,5(3)	115,5	$\angle(N2-C9-N1)$	118,5(2)	115,8
$\Phi(C1-C11-N1-C12)$	-172,9	176,3	$\Phi(C4-C8-N1-C9)$	175,8	-178,1
$\Phi(C2-C1-C11-N1)$	39,7	-41,3	$\Phi(N1-C9-N2-C10)$	-176,2	-178,5
$\Phi(C10-C1-C11-O1)$	38,3	-39,6	$\Phi(O2-C8-N1-C9)$	-4,2	2,5
$\Phi(N1-C12-N2-C13)$	-178,9	178,5	$\Phi(O3-C9-N2-C10)$	2,8	2,2
$\Phi(O1-C11-N1-C12)$	3,3	-3,1	$\Phi(C8-N1-C9-N2)$	5,02	1,8

Las distancias de enlace C-N en la porción carbonil urea,  $\phi-C(O)N1HC(O)N2H-$  son: C8/11–N1: 1,371(3) y 1,371(4) Å, C9/12–N1: 1,393(4) y 1,405(4) Å y C9/12–N2: 1,320(4) y 1,329(4) Å, para **UDO-MBt** y **UDO-NIs**, respectivamente. Se puede observar que la distancia  $N1-C(O) > \phi-C(O)-N1 > C(O)-N2$  indicando un mayor carácter de doble enlace para C-N2 atribuido a la contribución de resonancia típica del grupo amida, manteniéndose así una tendencia similar a la observada en las carboniltiureas estudiadas en los capítulos anteriores.

Estos compuestos al igual que sus homólogos tiureidos, expuestos en capítulos anteriores, presentan la formación de un pseudo anillo debido a la interacción intramolecular  $C1=O \cdots HN2$  en la porción carbonil urea,  $-C(O)NHC(O)NH-$ . Estas interacciones estabilizan la forma de S adoptada por las moléculas, no observándose en consecuencia diferencias significativas en las distancias de enlace del C=O.

En las Figuras 5.7.2. y 5.7.3. se observan las interacciones intra e intermoleculares que se describen en la Tabla 5.7.3. para **UDO-MBt** y **UDO-NIs**.



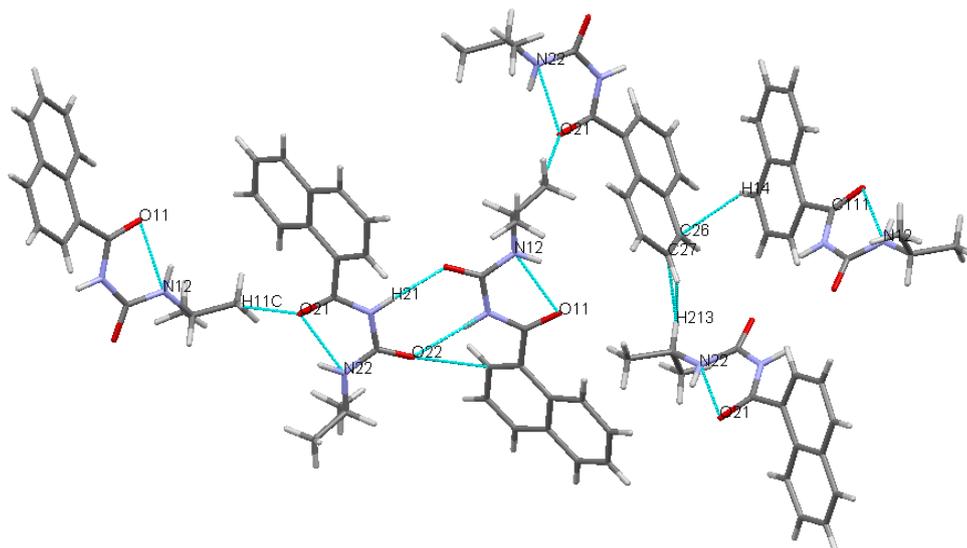
**Figura 5.7.2.** Interacciones intra e intermoleculares en **UDO-MBt**.

**Tabla 5.7.3.** Distancias y ángulos de enlace de hidrógeno (Å, °) intra e intermoleculares relevantes para **UDO-MBt** y **UDO-NIs**.

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(DHA)$
<b>UDO-MBt</b>	C7-H7B...O2 <sup>1</sup>	0,96	2,60	3,543(4)	167,1
	N1-H1...O3 <sup>2</sup>	0,86	2,07	2,884(3)	158,0
	N2-H2A...O1 <sup>3</sup>	0,86	2,50	3,163(3)	135,1
	N2-H2A...O2*	0,86	2,02	2,667(3)	131,5

<b>UDO-NIs</b>	N11-H11...O22	0,86	2,01	2,855(3)	169,0
	N12- H12A...O11	0,86	2,04	2,698(3)	133,2
	C215-H21E...O11 <sup>#</sup>	0,96	2,60	3,500(4)	157,1
	N21-H21... O12	0,86	2,01	2,862(3)	169,5
	N22-H22A...O21	0,86	2,00	2,670(3)	134,3

<sup>1</sup>2-X,-1/2+Y,3/2-Z; <sup>2</sup>-X,1-Y,1-Z; <sup>3</sup>1-X,1/2+Y,3/2-Z, <sup>#</sup>3/2-X,1/2+Y,-1/2+Z. \*Intramolecular.

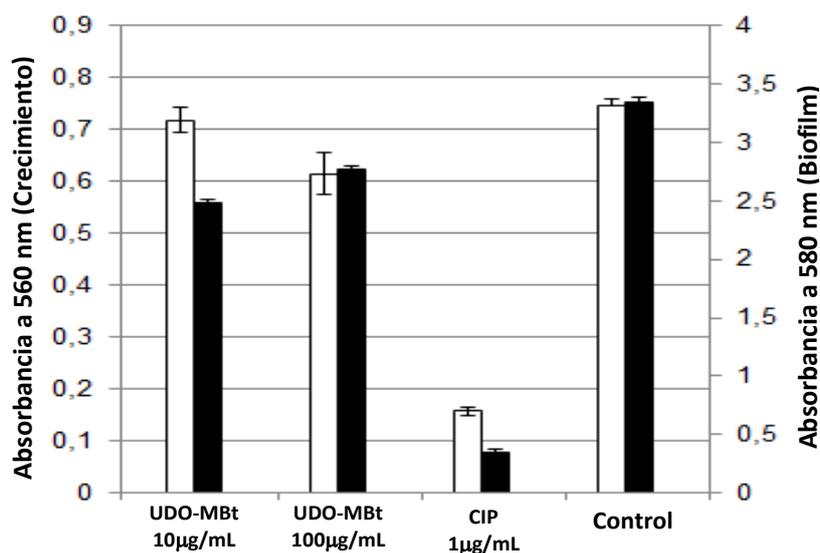


**Figura 5.7.3.** Interacciones intra e intermoleculares **UDO-NIs**.

## 5.8. Ensayos biológicos

En la Figura 5.8.1. se observan los resultados obtenidos de los bioensayos realizados para el compuesto **UDO-MBt** con respecto al control. Se evaluó la inhibición del crecimiento bacteriano y la formación de biopelícula.

Se observa que, en las concentraciones ensayadas, **UDO-MBt** inhibe el crecimiento sólo a 100 µg/mL (18%) y sin embargo ya inhibe el biofilm a 10 µg/mL (26%).

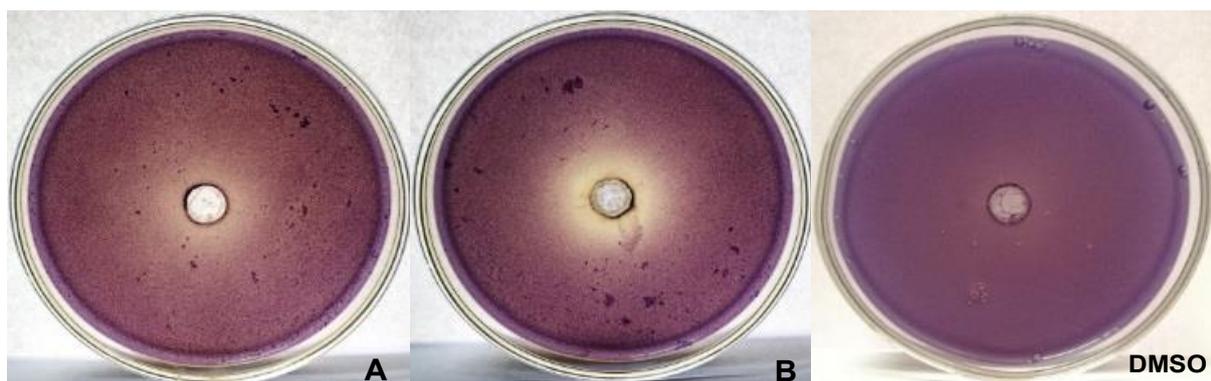


**Figura 5.8.1.** Efecto de **UDO-MBt** sobre el crecimiento bacteriano y la formación de biopelículas en *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Los datos se expresan como valor medio  $\pm$  desviación estándar.

### Quorum sensing

En los ensayos realizados con *C. violaceum* CV026 (Figura 5.8.2.), a la concentración de 100  $\mu\text{g/mL}$ , no se observan modificaciones en la población bacteriana, pero si una decoloración del pigmento violaceína involucrado en el sistema de QS. El ensayo realizado a mayor concentración, 1000  $\mu\text{g/mL}$ , presenta un halo traslucido evidenciando la inhibición del crecimiento de *C. violaceum*.

Por esta razón se puede concluir que, para las concentraciones ensayadas, el ureido tiene la propiedad de reducir la formación de la biopelícula (a 10  $\mu\text{g/mL}$ ) por que puede inhibir la producción de autoinductores (AHL, acil homoserina lactonas). A la concentración de 1000  $\mu\text{g/mL}$ , **UDO-MBt** inhibe el QS, debido a que interfiere en la viabilidad de la bacteria. Para verificar estas dos presunciones se sugiere realizar más ensayos para este tipo de compuesto y utilizar diferentes concentraciones.



**Figura 5.8.2.** A. Efecto de **UDO-MBt** ensayado en la producción de violaceína en *C. violaceum* CV026 a diferentes concentraciones. **A.** 100  $\mu\text{g/mL}$  ( $6,8 \pm 0,2$  mm); **B.** 1000  $\mu\text{g/mL}$  ( $9,6 \pm 0,4$  mm); **DMSO** 2,5% control.

### MTT

Los resultados obtenidos de la actividad metabólica en la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, PAO1 se presentan en la Tabla 5.8.1. El ureido **UDO-MBt** evidenció capacidad de inhibir la viabilidad de las bacterias en un 22% para una concentración de 10  $\mu\text{g/mL}$ , la que se duplica al aumentar la concentración a 100  $\mu\text{g/mL}$ .

Estos resultados podrían sugerir que **UDO-MBt** puede emplearse en superficies evitando la proliferación de bacterias debido a que inhibe parcialmente el metabolismo bacteriano de células en biofilm.

**Tabla 5.8.1.** Efecto de los compuestos **UDO-MBt** sobre la actividad metabólica de las células de biofilm PAO1 de *Pseudomonas aeruginosa*.

Compuestos	DO a 570 nm	% Inhibición Actividad Metabólica de bacterias en Biofilm
<b>UDO-MBt</b> 10 µg/mL (%)	1,130 ± 0,083	22
<b>UDO-MBt</b> 100 µg/mL (%)	0,858 ± 0,031	41
CIP 1 µg/ml	0,164 ± 0,009	89
Control	1,455 ± 0,079	--

## 5.9. Conclusiones

La síntesis de ureidos es compleja en cuanto a la obtención de sus precursores, los isocianatos que son compuesto sensibles a la humedad y al oxígeno ambiental.

Los ureidos comparten con los tioureidos homólogos, estudiados previamente, características conformacionales similares. En las carbonil ureas se favorece la formación de puentes de hidrogeno NH...O intramoleculares, adoptando la forma S. Las estructuras cristalinas de **UDO-MBt** y **UDO-NIs** indican que la porción de la molécula -C(O)-NHC(O)NH- es completamente plana, esto también se observa en el confórmero de mínima energía de **UDO-MMCf**.

Los espectros electrónicos y los diagramas de los orbitales moleculares de los compuestos expuestos en este capítulo, **UDO-MBt**, **UDO-NIs** y **UDO-MMCf** las transiciones HOMO → LUMO se generan por excitaciones desde los orbitales  $\pi \rightarrow \pi^*$  de los anillos aromáticos presentes en la estructura de cada compuesto.

El compuesto **UDO-MBt** fue evaluado biológicamente presentando escasa inhibición del crecimiento bacteriano de *Pseudomonas aeruginosa*, PAO1 en las concentraciones ensayadas, sin embargo muestra capacidad de inhibir la formación del biofilm sin afectar la viabilidad de la bacteria. El efecto inhibitorio de biofilm a bajas concentraciones se correlaciona con la inhibición competitiva que presenta por los autoinductores de biofilm, mediados por QS. A concentraciones mayores (1000 µg/mL) puede inclusive tener un efecto antibacteriano contra *C. violaceum*.

## 5.10. Bibliografia

1. Wöhler, F. Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs. *Ann. der Phys. und Chemie* **88**, 253–256 (1828).
2. Librowski, T. *et al.* Evaluation of anticonvulsant and analgesic effects of benzyl- and benzhydryl ureides. *Eur. J. Pharmacol.* **559**, 138–149 (2007).
3. Jiang, J. D. *et al.* 3-(Iodoacetamido)-benzoylurea: a novel cancericidal tubulin ligand that inhibits microtubule polymerization, phosphorylates bcl-2, and induces apoptosis in tumor cells. *Cancer Res.* **58**, 5389–95 (1998).
4. Surikova, O. V. *et al.* Synthesis and analgesic and antimicrobial activities of 2-(3,3-dialkyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-idene)ethanoic acid ureides. *Pharm. Chem. J.* **47**, 198–201 (2013).
5. Nag, S., Pathak, R., Kumar, M., Shukla, P. K. & Batra, S. Synthesis and antibacterial evaluation of ureides of Baylis-Hillman derivatives. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **16**, 3824–3828 (2006).
6. Wong, M. G., Defina, J. A. & Andrews, P. R. Conformational analysis of clinically active anticonvulsant drugs. *J. Med. Chem.* **29**, 562–572 (1986).
7. Pavia, M. R., Lobbestael, S. J., Taylor, C. P., Hershenson, F. M. & Miskell, D. L. N-Phenyl-N'-pyridinylureas as anticonvulsant agents. *J. Med. Chem.* **33**, 854–861 (1990).
8. Cohen, E. in *Encyclopedia of Insects* 156–157 (Elsevier, 2009). doi:10.1016/B978-0-12-374144-8.00052-7
9. Flekhter, O. B. *et al.* Synthesis and Antiviral Activity of Ureides and Carbamates of Betulinic Acid and Its Derivatives. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **29**, 594–600 (2003).
10. PAVLOV, A. Y. *et al.* Carboxamides and Hydrazide of Glycopeptide Antibiotic Eremomycin Synthesis and Antibacterial activity. *J. Antibiot. (Tokyo).* **49**, 194–198 (1996).
11. Tewari, N. *et al.* Leishmanicidal activity of phenylene bridged C2 symmetric glycosyl ureides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 4055–4059 (2004).
12. Woldu, M. G. & Dillen, J. A quantum mechanical study of the stability and structural properties of substituted acylthiourea compounds. *Theor. Chem. Acc.* **121**, 71–82 (2008).
13. Weikert, R. J. *et al.* Synthesis and anthelmintic activity of 3'-benzoylurea derivatives of 6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazole. *J. Med. Chem.* **34**, 1630–1633 (1991).
14. Bladon, P. Spectroscopic identification of organic compounds, by R. M. Silverstein and G.

C. Bassler. John Wiley and Sons Inc, New York and Chichester, Sussex. 2nd Edition  
1967. *Org. Magn. Reson.* **1**, 277 (2018).

## ANEXOS

### ANEXO 1

**Tabla A1.1.** Frecuencias IR observadas ( $\text{cm}^{-1}$ ), calculadas (B3LYP/6-311++G(d,p)) y asignación completa de los modos normales de vibración de **NNCO**.

Modo <sup>[a]</sup>	Experimental	Calculado <sup>[b]</sup> Frecuencia	Asignación <sup>[c]</sup>
v1	3063 (md)	3250(11)	$\nu(\text{C9-H})$
v2	---	3214(2)	$\nu(\text{C1-H}) + \nu(\text{C6-H})$ dp
v3	3054 (md)	3194(21)	$\nu(\text{C6-H}) + \nu(\text{C5-H})$ dp
v4	2961 (md)	3192(32)	$\nu(\text{C10-H}) + \nu(\text{C13-H}) + \nu(\text{C14-H})$ dfp
v5	2918 (md)	3176(25)	$\nu(\text{C14-H}) + \nu(\text{C10-H})$ dfp
v6	2850 (md)	3172(3)	$\nu(\text{C5-H}) + \nu(\text{C6-H})$ dfp
v7	---	3168(<1)	$\nu(\text{C10-H}) + \nu(\text{C14-H}) + \nu(\text{C13-H})$ dfp
v8	2243 (mf)	2287(2949)	$\nu_{\text{Antisimétrico}} \text{NCO}$
v9	1701 (f)	1702(597)	$\nu \text{C=O}$
v10	1661(md)	1654(10)	$\nu(\text{C14-C9}) + \nu(\text{C10-C4})$
v11	1574 (md)	1626(14)	$\nu(\text{C5-C6}) + \nu(\text{C10-C13})$
v12	1398 (m)	1603(118)	$\nu(\text{C1-C6}) + \nu(\text{C13-C14}) + \nu(\text{C3-C4})$
v13	1512 (d)	1543(92)	$\delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C13-H}) \delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C10-H})$
v14	---	1490(6)	$\delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{13-H})$
v15	1461 (md)	1467(14)	$\delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C10-H}) + \delta(\text{C13-H})$
v16	1398 (m)	1446(449)	$\nu_{\text{Simétrico}} \text{NCO}$
v17	1651 (md)	1419(22)	$\delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C9-H}) + \delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C13-H})$
v18	---	1382(4)	$\nu(\text{C3-C4})$
v19	1274 (md)	1372(19)	$\delta(\text{C10-H}) + \delta(\text{C5-H})$
v20	1261(d)	1295(58)	$\delta(\text{C9-H}) + \delta(\text{C10-H})$
v21		1243(98)	$\delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C6-H})$
v22	1228 (f)	1233(274)	$\delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C13-H}) + \nu(\text{CC3-C2})$
v23	1178 (md)	1200(126)	$\delta(\text{C13-H}) + \delta(\text{C11-H}) + \delta(\text{C1-H})$
v24	---	1188(8)	$\delta(\text{C13-H}) + \delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C9-H}) + \delta(\text{C6-H})$
v25	---	1168(17)	$\delta(\text{C13-H}) + \delta(\text{C10-H}) + \delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C6-H})$
v26	---	1111(69)	$\nu(\text{C13-C14})$
v27	1092 (d)	1088(437)	$\delta(\text{C10C2C3}) + \delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C10C4C3})$
v28	1071 (m)	1048(4)	$\nu(\text{C13-C14})$
v29	---	1014(<1)	$\chi(\text{C13-H}) + \chi(\text{C14-H}) + \chi(\text{C9-H})$
v30	1053 (md)	1010(1)	$\chi(\text{C1-H}) + \chi(\text{C5-H}) + \chi(\text{C6-H})$
v31	1009 (md)	989(2)	$\chi(\text{C10-H}) + \chi(\text{C13-H}) + \chi(\text{C14-H}) + \chi(\text{C9-H})$
v32	---	962(<1)	$\chi(\text{C1-H}) + \chi(\text{C5-H})$
v33	932 (m)	937(316)	$\delta(\text{C1C6C5}) + \nu(\text{C18N19})$
v34	---	889(<1)	$\chi(\text{C10-H}) + \chi(\text{C9-H}) + \chi(\text{C13-H}) + \chi(\text{C14-H})$
v35		830(40)	$\chi(\text{C1-H}) + \chi(\text{C4-H}) + \chi(\text{C6-H}) + \chi(\text{C9-H})$
v36	887 (md)	826(78)	$\nu(\text{C18N19}) + \delta(\text{C13C14C9})$
v37	---	802(6)	$\delta(\text{C1C6C5}) + \delta(\text{C10C13C14})$
v38	---	792(144)	$\chi(\text{C3C2C10}) + \chi(\text{O21C10C2})$
v39	---	760(119)	$\delta(\text{O21C18N19}) + \delta(\text{C18N19C20})$
v40	---	758(<1)	$\chi(\text{C5C4C3}) + \chi(\text{C9-H}) + \chi(\text{O21C18N19})$
v41	---	738(<1)	$\delta(\text{O21C18N19}) + \delta(\text{C-H})_{\text{Anillos}}$
v42	659 (d)	671(79)	$\delta(\text{O22C20N19}) + \delta(\text{C3C9C14}) + \delta(\text{C4C10C13})$

v43		626(2)	$\gamma(\text{C1C6C5}) + \gamma(\text{C10C13C14})$
v44	605 (md)	613(37)	$\gamma(\text{N19C20O22})$
v45	585 (md)	595(11)	$\delta(\text{N19C20O22})$
v46	---	556(1)	$\delta(\text{N19C20O22}) + \delta(\text{N19C18O21})$
v47	---	532(<1)	$\delta(\text{C9C14C13})$
v48	504 (md)	514(32)	$\gamma(\text{C10C13C14}) + \gamma(\text{C2C3C9})$
v49	---	475(<1)	$\gamma(\text{C10C13C14}) + \gamma(\text{C1C5C6})$
v50	---	459(2)	$\delta(\text{C5C4C10})$
v51	---	405(1)	$\gamma(\text{C4C10C13}) + \gamma(\text{C3C9C14})$
v52	---	373(<1)	$\delta(\text{C2C18O21})$
v53	---	276(4)	$\delta(\text{C2C18N19})$
v54	---	233(4)	$\delta(\text{O21C18N19})$
v55	---	220(<1)	$\gamma(\text{C10C4C5})$
v56	---	178(3)	$\gamma(\text{C1-H}) + \gamma(\text{C6-H}) + \gamma(\text{C13-H}) + \gamma(\text{C14-H})$
v57	---	101(<1)	$\gamma(\text{C18N19C20}) + \gamma(\text{C9-H}) + \gamma(\text{C10-H})$
v58	---	77(1)	$\delta(\text{N19C20O22})$
v59	---	56(1)	$\gamma(\text{N19C20O22})$
v60	---	19(2)	$\gamma(\text{O21C18N19})$

<sup>[a]</sup> mf, muy fuerte; f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>[b]</sup> Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $(\text{Km mol}^{-1})$ . <sup>[c]</sup>  $\nu$ ,  $\delta$  y  $\gamma$  representan modos de estiramiento, deformación en el plano y deformación fuera del plano, respectivamente. dp y dfp representan modos en fase y fuera de fase.

**Tabla A1.2.** Frecuencias IR observadas ( $\text{cm}^{-1}$ ), calculadas (B3LYP/6-311++G(d,p)), y asignación completa de los modos normales de vibración de **NNCS**

Modo	Experimental <sup>[a]</sup>	Calculado <sup>[b]</sup> Bandas	Asignación <sup>[c]</sup>
v1	---	3228(8)	$\nu(\text{C11-H})$
v2	---	3204(10)	$\nu(\text{C6-H}) + \nu(\text{C1-H})$ dp
v3	---	3192(31)	$\nu(\text{C13-H}) + \nu(\text{C14-H}) + \nu(\text{C10-H})$ dp
v4	---	3190(16)	$\nu(\text{C6-H}) + \nu(\text{C1-H})$ dfp
v5	---	3178(20)	$\nu(\text{C13-H}) + \nu(\text{C10-H})$ dfp
v6	---	3172(3)	$\nu(\text{C1-H}) + \nu(\text{C2-H})$ dfp
v7	---	3168(<1)	$\nu(\text{C10-H}) + \nu(\text{C14-H})$ dfp
v8	1958 (mf)	1999(3873)	$\nu_{\text{antisimétrico}} \text{NCS}$
v9	1692 (f)	1690(670)	$\nu \text{C=O}$
v10	1579 (md)	1656(3)	$\nu(\text{C11-C13}) + \nu(\text{C10-C14})$
v11	1512 (md)	1624(5)	$\nu(\text{C1-C2}) + \nu(\text{C10-C14})$
v12	1421 (m)	1602(168)	$\nu(\text{C1-C6}) + \nu(\text{C13-C14})$
v13	1395 (md)	1544(64)	$\delta(\text{C11-H}) + \delta(\text{C13-H}) \delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C10-H})$
v14	1347 (md)	1489(47)	$\delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C13-H})$
v15	---	1468(1)	$\delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{C10-H}) + \delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C11-H})$
v16	---	1421(12)	$\delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C11-H}) + \delta(\text{C14-H})$
v17	---	1381(29)	$\nu(\text{C3-C4})$
v18	---	1369(47)	$\nu(\text{C5-C6}) + \delta(\text{C13-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{C10-H})$
v19	---	1303(290)	$\delta(\text{C10-H}) + \delta(\text{C11-H}) + \delta(\text{C2-H})$
v20	1231 (mf)	1252(462)	$\delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C11-H}) + \nu(\text{C5-C18})$
v21	1218 (m)	1233(160)	$\delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{C11-H}) \nu(\text{C4-C11})$

v22	1185 (m)	1206(215)	$\delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \nu(\text{C18-N})$
v23	---	1189(1)	$\delta(\text{C13-H}) + \delta(\text{C11-H}) + \delta(\text{C1-H})$
v24	1148 (d)	1169(21)	$\delta(\text{C10-H}) + \delta(\text{C14-H}) + \delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C2-H})$
v25	1118 (m)	1152(242)	$\delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{C10-H})$
v26	1075 (d)	1095(48)	$\delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C1-H}) + \delta(\text{C2-H})$
v27	1031 (md)	1050(23)	$\delta(\text{C10-H}) + \delta(\text{C11-H})$
v28	1011 (md)	1027(21)	$\nu(\text{C5-C18}) + \delta(\text{C4C5C6}) + \delta(\text{C10C14C13})$
v29	---	1008(2)	$\chi(\text{C13-H}) + \chi(\text{C14-H}) + \chi(\text{C10-H}) + \chi(\text{C11-H})$
v30	---	1003(1)	$\chi(\text{C1-H}) + \chi(\text{C13-H}) + \chi(\text{C2-H}) + \chi(\text{C6-H})$
v31	1000 (md)	981(5)	$\chi(\text{C11-H}) + \chi(\text{C13-H}) + \chi(\text{C14-H}) + \chi(\text{C10-H})$
v32	992 (md)	956(6)	$\chi(\text{C6-H}) + \chi(\text{C2-H})$
v33	882 (m)	885(253)	$\nu_s(\text{NCS})$
v34	857 (md)	879(10)	$\chi(\text{C10-H}) + \chi(\text{C11-H}) + \chi(\text{C13-H}) + \chi(\text{C14-H})$
v35	813 (d)	825(32)	$\chi(\text{C1-H}) + \chi(\text{C11-H}) + \chi(\text{C13-H}) + \chi(\text{C2-H})$
v36	781 (f)	811(207)	$\delta(\text{C5C18O}) + \delta(\text{C2C1C6})$
v37	---	803(103)	$\delta(\text{C2C1C6}) + \delta(\text{C10C14C13})$
v38	740 (mf)	788(124)	$\chi(\text{C13-H}) + \chi(\text{C14-H}) + \chi(\text{C5-H})$
v39	668 (d)	753(15)	$\chi(\text{C3C2C10}) + \chi(\text{C5C4C11}) + \chi(\text{OCN})$
v40	---	731(7)	$\chi(\text{C13-H}) + \chi(\text{C14-H}) + \chi(\text{OC18N}) + \chi(\text{C10-H})$
v41	641 (d)	704(36)	$\delta(\text{C18NC19}) + \delta(\text{C3C10C14}) + \delta(\text{C4C11C13})$
v42	593 (m)	654(144)	$\delta(\text{OC18N}) + \delta(\text{C1C2C3}) + \delta(\text{C4C11C13})$
v43	---	625(5)	$\chi(\text{C1C6C5}) + \chi(\text{C11C13C14})$
v44	662 (md)	555(32)	$\delta(\text{C1C6C5}) + \delta(\text{C10C14C13}) + \delta(\text{SCN})$
v45	---	536(33)	$\delta(\text{C2C1C6}) + \delta(\text{C4C3C10}) + \delta(\text{OC18C5})$
v46	505 (d)	511(17)	$\chi(\text{C2C3C4})$
v47	---	484(2)	$\delta(\text{NCS})$
v48	---	476(3)	$\chi(\text{C10C14C13}) + \chi(\text{C2C1C6})$
v49	472 (md)	469(18)	$\chi(\text{NCS})$
v50	420 (md)	438(20)	$\delta(\text{C2C3C10}) + \chi(\text{C5C4C11})$
v51	---	405(4)	$\chi(\text{C4C11C13}) + \chi(\text{C3C10C14})$
v52	---	353(7)	$\delta(\text{C5C18O})$
v53	---	284(7)	$\delta(\text{C5C18N})$
v54	---	204(2)	$\chi(\text{C1C2C3})$
v55	---	193(<1)	$\delta(\text{C5C18N}) + \chi(\text{C10C14C13})$
v56	---	170(5)	$\chi(\text{C1C6C5}) + \chi(\text{C10C14C13})$
v57	---	94(1)	$\chi(\text{C18NC19}) + \chi(\text{C4C11C13}) + \chi(\text{C14C10C3})$
v58	---	70(3)	$\tau(\text{C19N20C18O})$
v59	---	44(1)	$\delta(\text{C18NC19})$
v60	---	26(1)	$\delta(\text{NCS})$

<sup>[a]</sup> mf, muy fuerte; f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>[b]</sup> Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $(\text{Km mol}^{-1})$ . <sup>[c]</sup>  $\nu$ ,  $\tau$ ,  $\delta$ , y  $\chi$  representan modos de estiramiento, torsión, deformación en el plano y deformación fuera del plano, respectivamente. dp y dfp representan modos en fase y fuera de fase.

**Tabla A1.3.** Frecuencias IR observadas ( $\text{cm}^{-1}$ ), calculadas (B3LYP/6-311++G(d,p)).y asignación completa de los modos normales de vibración de **BNCS**.

Modo <sup>[a]</sup>	Experimental	Calculado <sup>[b]</sup>	Asignación <sup>[c]</sup>
		Frecuencia	
v1	3106 (md)	3800(213)	$\nu(\text{O11-H})$

v2	---	3205(2)	$\nu(\text{C5-H}) + \nu(\text{C6-H})$ dp
v3	---	3203(4)	$\nu(\text{C3-H})$
v4	---	3192(6)	$\nu(\text{C5-H}) + \nu(\text{C6-H})$ dfp
v5	3076 (md)	3171(14)	$\nu(\text{C2-H}) + \nu(\text{C3-H})$ dfp
v6	1943 (mf)	2007(3831)	$\nu_{\text{antisimétrico}}(\text{NCS})$
v7	1698 (f)	1698(580)	$\nu(\text{C=O})$
v8	1594 (f)	1630(797)	$\nu(\text{C5-C6}) + \nu(\text{C2-C3})$
v9	---	1617(12)	$\nu(\text{C1-C2}) + \nu(\text{C4-C5}) + \delta(\text{C1O11H})$
v10	1498 (d)	1534(64)	$\delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C3-H}) + \delta(\text{C2-H})$
v11	1412 (d)	1462(70)	$\delta(\text{C3-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \nu(\text{C5-C6}) + \delta(\text{C6-H})$
v12	1305 (d)	1375(68)	$\nu(\text{C4-C5}) + \delta(\text{C1O11H}) + \nu(\text{C2-C3})$
v13	---	1329(23)	$\delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C3-H})$
v14	1255 (m)	1290(145)	$\delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{C3-H}) + \nu(\text{C1O11H})$
v15	1204(mf)	1264(1461)	$\nu(\text{C13-C4}) + \delta(\text{C6-H})$
v16	---	1193(57)	$\delta(\text{C1O11H}) + \delta(\text{C2-H})$
v17	1163 (f)	1171(813)	$\delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C3-H}) + \delta(\text{C2-H})$
v18	1111 (md)	1123(34)	$\delta(\text{C5-H}) + \delta(\text{C6-H}) + \delta(\text{C2-H}) + \delta(\text{C3-H})$
v19	1070 (d)	1106(214)	$\nu(\text{C13N}) + \delta(\text{C3-H}) + \delta(\text{C6-H})$
v20	---	1020(1)	$\delta(\text{C2C3C4}) + \delta(\text{C1C6C5})$
v21	---	991(<1)	$\chi(\text{C5-H}) + \chi(\text{C6-H})$
v22	---	975(1)	$\chi(\text{C2-H}) + \chi(\text{C3-H})$
v23	881 (m)	872(431)	$\nu_{\text{simétrica}}(\text{NCS})$
v24	865 (md)	859(61)	$\chi(\text{C6-H}) + \chi(\text{C5-H}) + \chi(\text{C2-H})$ dfp
v25	---	826(2)	$\chi(\text{C2-H}) + \chi(\text{C3-H}) + \chi(\text{5-H}) + \chi(\text{C6-H})$ dfp
v26	850 (d)	821(206)	$\delta(\text{C4C5C6}) + \delta(\text{O14C13C4})$
v27	822 (md)	763(41)	$\chi(\text{C2C13O14})$
v28	---	707(9)	$\delta(\text{O11C1C2}) + \delta(\text{C13N15C16})$
v29	797 (md)	688(34)	$\chi(\text{N15C13O14}) + \chi(\text{C2C1C6}) + \chi(\text{C3C4C5})$
v30	---	647(5)	$\delta(\text{C1C2C3}) + \delta(\text{C4C5C6})$
v31	619 (d)	610(285)	$\delta(\text{O14C13N15}) + \delta(\text{C2C1C6})$
v32	---	510(14)	$\chi(\text{C3C4C5}) + \chi(\text{C2C1C6})$ dp
v33	---	488(1)	$\delta(\text{NCS})$
v34	---	478(3)	$\chi(\text{NCS})$
v35	---	439(23)	$\delta(\text{O11C1C2}) + \delta(\text{NCS})$
v36	---	421(<1)	$\chi(\text{C2C3C4}) + \chi(\text{C1C6C5})$ dfp
v37	---	389(17)	$\delta(\text{C4C13O14})$
v38	---	386(166)	$\chi(\text{O11-H})$
v39	---	287(19)	$\delta(\text{C5C4C13})$
v40	---	285(3)	$\chi(\text{C1O11H}) + \chi(\text{O14C13N15}) + \tau(\text{C2C1O11H})$
v41	---	184(1)	$\delta(\text{C4C14N15})$
v42	---	112(<1)	$\tau(\text{C2C1O11H})$
v43	---	83(3)	$\tau(\text{C3C4C13O14})$
v44	---	51(2)	$\delta(\text{C13N15C16})$
v45	---	34(2)	$\chi(\text{NCS})$

<sup>[a]</sup> mf, muy fuerte; f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>[b]</sup> Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $(\text{Km mol}^{-1})$ . <sup>[c]</sup>  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\chi$  y  $\tau$  representan modos de estiramiento, deformación en el plano deformación fuera del plano y de torsión, respectivamente. dp y dfp representan modos en fase y fuera de fase.

## ANEXO 2

**Tabla A2.1.** Parámetros geométricos incluyendo distancias de enlaces en Angström (Å) y ángulos en grados (°) experimentales (Exp) y calculados (Calc) de **NBt**, **NEt** y **Nls**. #. Solo para esta Tabla se tiene en cuenta la numeración de la Figura 2.7.1.

Parámetros	NBt		Parámetros	Nls	
	Exp	Calc		Exp	Calc
r(C1-C2)	1,371(4)	1,383	r(C1-C2)	1,370(2)	1,383
r(C1-C10)	1,428(3)	1,435	r(C1-C10)	1,426(2)	1,435
r(C1-C11)	1,497(3)	1,500	r(C1-C11)	1,486(2)	1,499
r(C2-C3)	1,414(4)	1,410	r(C2-C3)	1,402(3)	1,410
r(C3-C4)	1,348(6)	1,372	r(C3-C4)	1,348(3)	1,372
r(C4-C5)	1,404(6)	1,419	r(C4-C5)	1,412(3)	1,419
r(C5-C6)	1,438(6)	1,420	r(C5-C10)	1,415(2)	1,434
r(C5-C10)	1,425(3)	1,434	r(C5-C6)	1,416(3)	1,420
r(C6-C7)	1,338(7)	1,373	r(C6-C7)	1,351(3)	1,373
r(C7-C8)	1,389(6)	1,413	r(C7-C8)	1,381(3)	1,413
r(C8-C9)	1,363(4)	1,375	r(C8-C9)	1,361(3)	1,375
r(C9-C10)	1,414(4)	1,421	r(C9-C10)	1,421(3)	1,421
r(C11-N1)	1,371(3)	1,383	r(C11-O)	1,223(2)	1,227
r(C11-O1)	1,220(3)	1,227	r(C11-N1)	1,373(2)	1,383
r(C12-N1)	1,392(3)	1,408	r(C12-N2)	1,320(2)	1,336
r(C12-N2)	1,318(3)	1,336	r(C12-N1)	1,393(2)	1,409
r(C12-S1)	1,675(2)	1,677	r(C12-S)	1,6678(1)	1,678
r(C13-C14)	1,507(5)	1,533	r(C13-N2)	1,464(2)	1,469
r(C13-N2)	1,461(3)	1,460	r(C13-C14)	1,507(3)	1,530
r(C14-C15)	1,512(5)	1,532	r(C13-C15)	1,512(3)	1,533
r(C15-C16)	1,437(7)	1,532	∠(C2-C1-C10)	120,16(1)	120,09
∠(C2-C1-C10)	121,4(2)	120,1	∠(C2-C1-C11)	118,98(1)	118,89
∠(C2-C1-C11)	118,7(2)	118,8	∠(C10-C1-C11)	120,63(1)	120,97
∠(C10-C1-C11)	119,7(2)	120,9	∠(C1-C2-C3)	120,9(2)	121,33
∠(C1-C2-C3)	119,(3)	121,3	∠(C4-C3-C2)	120,0(2)	119,85
∠(C4-C3-C2)	120,4(3)	119,8	∠(C3-C4-C5)	121,53(19)	120,96
∠(C3-C4-C5)	121,9(3)	121,0	∠(C4-C5-C10)	119,08(18)	119,70
∠(C4-C5-C6)	123,6(3)	120,9	∠(C4-C5-C6)	121,9(2)	120,92
∠(C4-C5-C10)	119,2(3)	119,7	∠(C10-C5-C6)	119,03(19)	119,39
∠(C10-C5-C6)	117,2(4)	119,4	∠(C7-C6-C5)	121,2(2)	120,88
∠(C7-C6-C5)	122,3(3)	120,9	∠(C6-C7-C8)	120,3(2)	119,84
∠(C6-C7-C8)	119,9(3)	119,8	∠(C9-C8-C7)	120,8(2)	120,90
∠(C9-C8-C7)	121,0(4)	120,9	∠(C8-C9-C10)	121,1(2)	120,82
∠(C8-C9-C10)	121,0(3)	120,8	∠(C5-C10-C9)	117,54(18)	118,18
∠(C1-C10-C9)	123,9(2)	123,7	∠(C5-C10-C1)	118,36(16)	118,06
∠(C5-C10-C1)	117,6(3)	118,1	∠(C9-C10-C1)	124,10(17)	123,75
∠(C5-C10-C9)	118,5(3)	118,2	∠(O-C11-N1)	122,25(1)	122,61
∠(N1-C11-C1)	114,40(1)	114,3	∠(O-C11-C1)	122,52(1)	123,11
∠(O1-C11-C1)	122,40(1)	123,1	∠(N1-C11-C1)	115,22(1)	114,27

∠(O1-C11-N1)	123,16(1)	122,6	∠(N2-C12-N1)	116,29(1)	115,75
∠(N1-C12-S1)	118,10(1)	117,8	∠(N2-C12-S)	124,70(1)	126,68
∠(N2-C12-N1)	117,07(1)	115,7	∠(N1-C12-S)	119,01(1)	117,57
∠(N2-C12-S1)	124,83(1)	126,5	∠(N2-C13-C14)	110,35(18)	108,80
∠(N2-C13-C14)	111,6(2)	113,1	∠(N2-C13-C15)	108,46(18)	110,79
∠(C15-C14-C13)	115,0(3)	112,3	∠(C14-C13-C15)	112,32(19)	112,51
∠(C16-C15-C14)	112,8(4)	112,9	∠(C11-N1-C12)	128,36(1)	129,65
∠(C11-N1-C12)	128,15(1)	129,6	∠(C12-N2-C13)	125,48(1)	124,92
∠(C12-N2-C13)	124,77(1)	124,5	Φ (C2-C1-C11-N1)	-47,26	42,9
Φ(C1-C11-N1-C12)	-174,8(2)	-175,0	Φ (C2-C1-C11-O)	131,22	-136,4
Φ(C2-C1-C11-N1)	49,6(3)	43,2	Φ (C10-C1-C11-N1)	138,17	-139,6
Φ(C2-C1-C11-O1)	-128,4(3)	-136,1	Φ (C10-C1-C11-O)	-43,35	41,1
Φ(C10-C1-C11-N1)	-134,9(2)	-139,3	Φ (C1-C11-N1-C12)	176,03	-174,3
Φ(C10-C1-C11-O1)	47,1(3)	41,3	Φ (O-C11-N1-C12)	-2,45	5,0
Φ(C14-C13-N2-C12)	99,1(3)	90,1	Φ (N2-C12-N1-C11)	-4,99	-2,5
Φ(N1-C12-N2-C13)	178,2(2)	179,9	Φ (S-C12-N1-C11)	175,16	177,6
Φ(N2-C12-N1-C11)	3,8(4)	-0,1	Φ (N1-C12-N2-C13)	178,92	178,5
Φ(N2-C13-C14-C15)	171,7(3)	179,6	Φ (S-C12-N2-C13)	-1,23	-1,6
Φ(O1-C11-N1-C12)	3,2(4)	4,4	Φ (C14-C13-N2-C12)	-87,83	146,1
Φ(S1-C12-N1-C11)	-176,51(18)	179,4	Φ (C15-C13-N2-C12)	148,73	-89,8
Φ(S1-C12-N2-C13)	-1,5(4)	0,6	--	--	--

Parámetro	NEt		Parámetro	NEt	
	Exp	Calc		Exp	Calc
r(C1-C2)	1,493(3)	1,499	∠(C8-C7-C6)	119,6(2)	119,84
r(C1-C6)	1,359(3)	1,383	∠(C7-C8-C9)	122,0(2)	120,97
r(C1-C14)	1,431(3)	1,435	∠(C8-C9-C10)	122,3(2)	120,92
r(C2-N1)	1,374(2)	1,383	∠(N2-C4-C5)	111,0(2)	110,30
r(C2-O)	1,217(2)	1,227	∠(C1-C6-C7)	120,4(2)	121,33
r(C3-N1)	1,390(2)	1,408	∠(C8-C9-C14)	119,2(2)	119,70
r(C3-N2)	1,316(2)	1,336	∠(C14-C9-C10)	118,5(3)	119,39
r(C3-S)	1,6757(1)	1,675	∠(C11-C10-C9)	121,0(3)	120,88
r(C4-C5)	1,464(4)	1,525	∠(C10-C11-C12)	120,7(3)	119,84
r(C4-N2)	1,463(2)	1,461	∠(C13-C12-C11)	120,6(3)	120,89
r(C6-C7)	1,415(3)	1,410	∠(C12-C13-C14)	121,0(2)	120,82
r(C7-C8)	1,353(4)	1,372	∠(C9-C14-C1)	118,1(2)	118,06
r(C8-C9)	1,401(4)	1,419	∠(C13-C14-C1)	123,67(18)	123,75
r(C9-C10)	1,429(4)	1,420	∠(C13-C14-C9)	118,22(19)	118,18
r(C9-C14)	1,414(3)	1,434	∠(C2-N1-C3)	127,89(1)	129,43
r(C10-C11)	1,342(5)	1,373	∠(C3-N2-C4)	124,63(1)	123,64
r(C11-C12)	1,383(5)	1,413	Φ (C1-C2-N1-C3)	-178,02(1)	175,3
r(C12-C13)	1,366(3)	1,375	Φ (C5-C4-N2-C3)	100,2(3)	179,7
r(C13-C14)	1,410(3)	1,421	Φ (C6-C1-C2-N1)	50,8(3)	-42,8
∠(C6-C1-C2)	119,67(1)	118,90	Φ (C6-C1-C2-O)	-127,8(2)	136,6
∠(C6-C1-C14)	120,81(18)	120,10	Φ (C14-C1-C2-N1)	-133,24(1)	139,7
∠(C14-C1-C2)	119,40(1)	120,96	Φ (C14-C1-C2-O)	48,2(3)	-41,0
∠(N1-C2-C1)	115,29(1)	114,34	Φ (N1-C3-N2-C4)	179,97(1)	-179,7

$\angle(\text{O-C2-C1})$	122,10(1)	123,13	$\Phi(\text{N2-C3-N1-C2})$	9,6(3)	0,9
$\angle(\text{O-C2-N1})$	122,59(1)	122,53	$\Phi(\text{O-C2-N1-C3})$	0,5(3)	-4,1
$\angle(\text{N1-C3-S})$	118,53(1)	118,26	$\Phi(\text{S-C3-N1-C2})$	-170,50(1)	-179,0
$\angle(\text{N2-C3-N1})$	116,76(1)	116,00	$\Phi(\text{S-C3-N2-C4})$	0,1(3)	0,2
$\angle(\text{N2-C3-S})$	124,71(1)	125,74	---	--	--

# Los datos experimentales provienen de difracción de rayos X y los cálculos experimentales de B3LYP/6-311++g(d,p).

**Tabla. A2.2.** Asignación de los espectros de IR y Raman para **NBt**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	3327 vw	---	3612(36)	v(N1H1)
v2	3227 m	3252 vw	3452(277)	v(N2H2A)
v3		---	3225(3)	v(CH) Ar
v4	3186 <sup>H</sup> w	3184 vw	3192(12)	v(CH) Ar
v5		3038 <sup>H</sup> m	3188(21)	v(CH) Ar
v6	3165 <sup>H</sup> w	2983 vw	3174(19)	v(CH) Ar
v7	---	---	3172(4)	v(CH) Ar
v8	---	---	3166(<1)	v(CH) Ar
v9	---	---	3162(<1)	v(CH) Ar
v10	---	---	3101(14)	vas(C13H <sub>2</sub> )
v11	3077	2943 w	3087(47)	vas(CH <sub>3</sub> )
v12	2962	2919 w	3082(49)	vas(CH <sub>3</sub> )
v13	---	---	3065(15)	vas(C14H <sub>2</sub> )
v14	2933	2905 w	3042(37)	vsim(C13H <sub>2</sub> )
v15	---	2887 vw	3032(15)	vas(C15H <sub>2</sub> )
v16	2872	2869 w	3021(39)	vsim(CH <sub>3</sub> )
v17	---	2856 vw	3014(17)	vsim(C14H <sub>2</sub> )
v18	2859	2741 vw	3004(19)	vsim(C15H <sub>2</sub> )
v19	1669 m	1671 s	1709(194)	v(C11O1)
v20	---	---	1659(1)	v(CC) Ar
v21	---	1621 vw	1631(79)	v(CC) Ar
v22	---	1589 vw	1612(3)	v(CC) Ar
v23		1576 s	1594(348)	$\delta(\text{N2H2A}) + \delta(\text{N1H1})$
v24	1537	1568 <sup>H</sup> s	1546(185)	v(CC) Ar
v25			1542(580)	$\delta(\text{N1H1}) + \delta(\text{N2H2A})$
v26	1462 vw	---	1512(10)	$\delta(\text{C15H}_2) + \delta_{\text{as}}(\text{C16H}_2) + \delta(\text{C14H}_2)$
v27	---	1508 vw	1501(8)	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
v28	----	---	1498(3)	$\delta(\text{C14H}_2) + \delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
v29	---	1496 vw	1492(11)	$\delta(\text{CH})$ Ar
v30	---	---	1490(0)	$\delta(\text{C15H}_2) + \delta(\text{C14H}_2)$
v31		1448 vw	1479(63)	$\delta(\text{C13H}_2)$
v32	1434 vw	1433 vw	1469(15)	$\delta(\text{CH})$ Ar
v33	---	---	1425(5)	$\delta(\text{CH})$ Ar
v34	---	----	1416(7)	$\delta_{\text{sim}}(\text{CH}_3) + \omega(\text{C13H}_2)$
v35	---	---	1408(12)	$\omega(\text{C13H}_2) + \omega(\text{C14H}_2) + \delta_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$
v36	1382 vw	---	1390(18)	$\omega(\text{C15H}_2) + v(\text{CC})$ Ar
v37	1373 vw	1395 vw	1388(40)	$\omega(\text{C15H}_2) + \omega(\text{C14H}_2)$
v38	1359 vw	---	1373(15)	$\delta(\text{N2C13}) + v(\text{CC})$ Ar

v39	1340 w	1371 s	1364(176)	$\delta(\text{N2C13}) + \nu(\text{CC}) \text{ Ar}$
v40	1708 w		1338(96)	$\nu(\text{C12N2}) + \delta(\text{N2C13})$
v41	1278 w	1278 w	1331(26)	$\tau\omega(\text{C15H}_2) + \tau\omega(\text{C14H}_2)$
v42	1264 w	1245 w	1262(111)	$\delta(\text{C11N1H1}) + \delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v43	1247 w	1211 w	1215(65)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar} + \delta(\text{C11N1H1})$
v44	1238 m	1202 w	1202(107)	$\delta(\text{C15H}_2) + \rho(\text{C13H}_2) + \rho(\text{C14H}_2)$
v45	1202 m	1173 w	1173(73)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v46	1170 w	1146 w	1168(38)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v47	1148 w	---	1130(18)	$\omega(\text{CH}_3)$
v48	1118 vw	1115 vw	1125(24)	$\nu(\text{C12-N1}) + \nu(\text{C13-N2})$
v49	1113 vw	971 vw	1098(17)	$\nu(\text{C12S1}) + \delta(\text{C13N2H2A}) + \nu(\text{CC}) \text{ Ar}$
v50	1078 w	944 w	1091(59)	$\nu(\text{C12S1}) + \delta(\text{C13N2H2A}) + \nu(\text{CC}) \text{ Ar} + \delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v51	1069 vw	---	1049(16)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar} + \delta(\text{CH}) \text{ Ar} + \delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v52	---	---	913(1)	$\omega(\text{CH}_3)$
v53	1055 w	922 vw	901(20)	$\delta(\text{O1C11N1}) + \omega(\text{CH}_3)$
v54	---	---	880(1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v55	---	---	841(2)	$\delta(\text{N1C12N2})$
v56	1022 vw	892 w	823(15)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v57	945 vw	877 vw	803(9)	$\rho(\text{CH}_3) + \rho(\text{C15H}_2) + \rho(\text{C14H}_2) + \rho(\text{C13H}_2)$
v58	892 w	829 s	798(100)	$\gamma(\text{C-H}) \text{ Ar}$
v59	877 vw	787 vw	770(7)	$\gamma(\text{N1H1})$
v60	---	754 vw	748(3)	$\gamma(\text{N2H2A}) + \gamma(\text{N1H1}) + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar} + \nu(\text{CC}) \text{ Ar}$
v61	734 w	732 vw	744(11)	$\nu(\text{C12S1}) + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar} + \gamma(\text{N2H2A})$
v62	---	---	734(12)	$\gamma(\text{N2H2A}) + \rho(\text{C15H}_2) + \rho(\text{C14H}_2) + \rho(\text{C13H}_2)$
v63	719 vw	716 vw	720(34)	$\gamma(\text{N2H2A})$
v64	658 w	657 m	672(22)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v65	635 vw	631 w	657(50)	$\gamma(\text{N1H1})$
v66	---	---	641(8)	$\gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v67	627 vw	625 vw	623(11)	$\gamma(\text{N1C12N2})$
v68	584 vw	570 w	575(9)	$\gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v69	---	518 m	529(2)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v70	571 vw	507 vw	515(7)	$\gamma(\text{N1C11O1}) + \delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v71	507 vw	465 vw	468(10)	$\tau(\text{N2C13C14}) + \tau(\text{C14C15C16})$
v72	---	401vw	395(9)	$\tau(\text{C13C14C15})$
v73	---	355 vw	358(5)	$\tau(\text{C11N1C12})$

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla. A2.3.** Asignación de los espectros de IR y Raman para **NEt**

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1		---	3612(36)	$\nu(\text{N1H1})$
v2	3219(mf)	3248(md)	3451(244)	$\nu(\text{N2H2A})$
v3		---	3225(3)	$\nu(\text{C13H})$
v4	3059(md)	---	3192(11)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v5	3043(m)	3195(md)	3188(21)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v6	---	3086(md)	3174(21)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v7	3006(md)	3064(md)	3173(2)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$

v8	---	3059(md)	3166(<1)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v9	---	3055(md)	3162(<1)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v10	---	3046(md)	3107(24)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$
v11	2990(md)	3038(md)	3096(33)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$
v12	---	3008(md)	3060(4)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3\text{CH}_2)$
v13	---	2995(md)	3036(12)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3\text{CH}_2)$
v14	2975(d)	2976(md)	3030(18)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3\text{CH}_2)$
v15	1671(mf)	1676(mf)	1709(197)	$\nu(\text{C}=\text{O})$
v16	1624(md)	1624	1659(1)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v17	1495(md)	1592	1631(8)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v18	1576(H)	1576	1612(4)	$\delta(\text{CC})\text{Ar}$
v19	1562(mf)	1567(mf)	1581(352)	$\nu(\text{C3-N2})$
v20	1527(mf)	---	1546(184)	$\delta(\text{N1-H}) + \delta(\text{N2-H})$
v21	---	---	1541(630)	$\delta(\text{N1-H}) + \nu(\text{C2-N1})$
v22	1510	---	1520(44)	$\delta(\text{CH}_2)$
v23	1463	---	1500(51)	$\delta(\text{CH}_3)$
v24	1456	1448(md)	1496(9)	$\omega(\text{CH}_3)$
v25	1442	1438(md)	1493(9)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v26	---	---	1470(8)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v27	---	---	1426(6)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v28	1436(md)	1437(md)	1420(17)	$\omega(\text{CH}_3)$
v29	1368(m)	1372(mf)	1400(111)	$\omega(\text{CH}_2) + \nu(\text{C2-N1}) + \nu(\text{C3-N2})$
v30	1346(md)	---	1389(9)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar}$
v31	---	---	1372(1)	$\omega(\text{CH}_2)$
v32	1327(d)	1328(md)	1351(196)	$\nu(\text{C2-N1}) + \nu(\text{C3-N2}) + \omega(\text{CH}_2)$
v33	1300(d)	1296(md)	1298(10)	$\tau(\text{CH}_2)$
v34	---	---	1297(2)	$\tau(\text{CH}_2) + \tau(\text{CH}_3)$
v35	1283(d)	1284(md)	1264(77)	$\nu(\text{C1C2})$
v36	---	---	1240(7)	$\delta(\text{CC}) \text{ Ar}$
v37	1252(mf)	1252(md)	1216(43)	$\delta(\text{CC}) \text{ Ar}$
v38	1223(md)	---	1192(20)	$\delta(\text{CC}) \text{ Ar}$
v39	1204(mf)	---	1189(176)	$\nu(\text{C13-N1}) + \omega(\text{CH}_3) + \delta(\text{N1H})$
v40	1189(mf)	---	1176(128)	$\nu(\text{C13-N1}) + \delta(\text{CH}) \text{ Ar} + \delta(\text{N1H})$
v41	1170(H)	---	1169(18)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v42	---	---	1163(1)	$\omega(\text{CH}_3) + \delta(\text{CH}_2)$
v43	1152(f)	1152(md)	1132(10)	$\nu(\text{N1C3})$
v44	1121(m)	---	1098(5)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v45	1090(f)	---	1063(23)	$\nu(\text{CH}_2\text{-CH}_3)$
v46	1055(mf)	1055(m)	1048(22)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar}$
v47	1025(md)	---	1013(3)	$\nu(\text{C3-S}) + \delta(\text{CCC}) \text{ Ar} + \nu(\text{C2-N1})$
v48	---	---	1002(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v49	---	---	997(1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v50	---	---	977(1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v51	998	---	972(4)	$\delta(\text{CH}_3)$
v52	---	---	941(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v53	985(md)	---	897(12)	$\delta(\text{CH}_3)$
v54	---	---	881(1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v55	---	---	833(1)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar} + \nu(\text{C3-S}) + \delta(\text{CH}_3)$
v56	972(d)	---	823(17)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v57	799(f)	---	809(3)	$\rho(\text{CH}_2)$
v58	788(mf)	790(md)	807(3)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{CH}_2)$

v59	761(mf)	---	799(96)	$\gamma(\text{N2H2A}) + \gamma(\text{C=O}) + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v60	749(m)	---	768(6)	$\gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{C=O})$
v61	733(m)	730(md)	748(24)	$\nu(\text{C-S})$
v62	714(f)	712(md)	747(5)	$\gamma(\text{N1H}) + \gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v63	659(m)	660(md)	695(23)	$\gamma(\text{N2H})$
v64	636(d)	633(md)	673(19)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v65	628(d)	---	655(52)	$\gamma(\text{N1H})$
v66	---	---	647(4)	$\gamma(\text{N1H}) + \gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v67	620(d)	---	617(18)	$\gamma(\text{C3-S})$
v68	583	581(md)	602(10)	$\gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v69	---	---	559(3)	$\delta(\text{C13N2CH}_2) + \gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v70	554(d)	553(md)	522(6)	$\omega(\text{CH}_2) + \gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v71	515(md)	515(d)	514(5)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar} + \gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v72	---	---	479(1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar} + \gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v73	508(md)	---	455(8)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v74	459(md)	---	405(2)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v75	432(md)	---	399(3)	$\omega(\text{CH}_3) + \delta(\text{N2C4C5})$

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla. A2.4.** Asignación de los espectros de IR y Raman para NIs

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	---	---	3611(36)	$\nu(\text{N1H1})$
v2	3193(f)	3191(md)	3439(247)	$\nu(\text{N2H2})$
v3	---	---	3225(3)	$\nu(\text{CH}) \text{ Ar}$
v4	3087(md)	---	3192(11)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v5	3043(d)	3064(m)	3188(21)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v6	---	3051(md)	3174(22)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v7	---	---	3173(2)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v8	---	---	3166(<1)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v9	---	---	3162(<1)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v10	---	---	3110(17)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$
v11	---	---	3106(27)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$
v12	2978(m)	2980(md)	3099(41)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)_2$
v13	2971(d)	2972(md)	3086(4)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)_2$
v14	---	---	3070(2)	$\nu(\underline{\text{CH}}-(\text{CH}_3)_2)$
v15	2926(d)	2934(md)	3027(29)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)_2$
v16	2872(d)	2872(md)	3023(15)	$\nu_{\text{sim}}(\text{C14H}_3) + \nu_{\text{sim}}(\text{C15H}_3)$
v17	1673(mf)	1673(mf)	1709(194)	$\nu(\text{C=O})$
v18	---	---	1659(1)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v19	1595(md)	1593(md)	1632(8)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v20	1576(md)	1575(mf)	1612(4)	$\delta(\text{CC})\text{Ar}$
v21	1551(mf)	---	1581(382)	$\nu(\text{C12-N2})$
v22	1532(mf)	---	1546(194)	$\nu(\text{CC})\text{Ar}$
v23	---	---	1541(615)	$\delta(\text{N1-H}) + \delta(\text{N2-H})$
v24	---	1510(d)	1509(26)	$\delta(\text{CH}_3)_2$
v25	1464(d)	1463(md)	1500(23)	$\delta(\text{CH}_3)_2$

v26	1434(md)	---	1493(9)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v27	1397(md)	1397(md)	1489(3)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v28	---	---	1486(3)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v29	---	---	1470(9)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v30	---	---	1426(10)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar} + \delta(\text{CH}_3)_2$
v31	---	---	1422(16)	$\omega(\text{CH}_3)_2$
v32	---	---	1402(14)	$\omega(\text{CH}_3)_2 + \omega(\text{C13H})$
v33	1387(md)	---	1393(82)	$\omega(\text{C13H})$
v34	1371(d)	1371(mf)	1389(9)	$\omega(\text{C13H}) + \delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v35	1355(md)	---	1376(89)	$\omega(\text{C13H}) + \nu(\text{N2C12})$
v36	1377(md)	---	1369(132)	$\omega(\text{C13H}) + \nu(\text{N2C12})$
v37	1314(md)	---	1344(29)	$\omega(\text{C13H})$
v38	1280(d)	1279(md)	1298(12)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v39	1249(d)	1248(md)	1264(76)	$\delta(\text{CC}) \text{ Ar} + \delta(\text{CH}) \text{ Ar} + \nu(\text{C1C11})$
v40	---	---	1240(6)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar}$
v41	---	---	1215(36)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v42	1201(f)	11200(d)	1207(123)	$\nu(\text{N1C12}) + \omega(\text{CH}_3)_2$
v43	---	---	1192(2)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar}$
v44	1192(f)	1193(d)	1191(49)	$\omega(\text{CH}_3) + \nu(\text{CH}) \text{ Ar}$
v45	1166(d)	1166(md)	1172(45)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v46	1149(f)	1149(md)	1165(141)	$\delta(\text{N1C12}) + \delta(\text{N1C11}) \delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v47	---	1154(md)	1145(33)	$\omega(\text{CH}_3)$
v48	1127(m)	--	1121(45)	$\nu(\text{N1C12})$
v49	1117(m)	--	1096(11)	$\nu(\text{CH}) \text{ Ar}$
v50	1074(md)	--	1049(16)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar}$
v51	1024(md)	--	1019(5)	$\delta(\text{N1C13N2})$
v52	994(md)	993(md)	1010(12)	$\omega(\text{CH}_3) + \nu(\text{C-S})$
v53	---	---	1001(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v54	---	---	997(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v55	---	---	977(1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v56	---	---	955(<1)	$\omega(\text{CH}_3)$
v57	---	---	943(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v58	---	---	938(1)	$\omega(\text{CH}_3)_2$
v59	899(md)	---	907(13)	$\delta(\text{C12N1C13}) + \omega(\text{CH}_3)_2$
v60	---	---	881(1)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{CH}_2)$
v61	---	871(md)	875(3)	$\nu(\text{C14-C15})$
v62	816(d)	---	823(16)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v63	---	---	813(3)	$\delta(\text{C12N1C13}) + \delta(\text{C14C13C15})$
v64	---	807(md)	807(1)	$\gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v65	788(m)	788(md)	799(96)	$\gamma(\text{C=O}) + \gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v66	769(m)	---	769(5)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{N1H})$
v67	---	---	748(3)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{N1H})$
v68	720(md)	729(md)	743(33)	$\nu(\text{C-S})$
v69	659(d)	658(md)	717(31)	$\gamma(\text{N2H})$
v70	637(md)	---	673(19)	$\gamma(\text{N1H}) + \gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v71	626(md)	---	664(52)	$\gamma(\text{N1H})$
v72	---	---	647(3)	$\gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v73	---	---	621(10)	$\gamma(\text{C-S}) + \gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{N1H})$
v74	593(md)	---	600(10)	$\gamma(\text{CCC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v75	---	589(md)	558(3)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar} + \delta(\text{CC}) \text{ Ar}$
v76	553(md)	---	523(5)	$\delta(\text{CC}) \text{ Ar}$

a	en	v77	509(md)	510(d)	514(4)	$\delta(\text{CC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{C}=\text{O})$	cm <sup>-1</sup> . <sup>b</sup>
		v78	---	---	479(1)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$	

B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis (km mol<sup>-1</sup>).<sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>v,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla A2. 5.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **NBt**. U(eq) es definido como un tercio de la traza del tensor. Uij ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C1	6341(3)	1875,7(19)	3295(2)	52,5(5)
C2	4866(4)	1275(2)	3734(3)	66,9(7)
C3	2928(4)	714(3)	2985(4)	90,0(11)
C4	2521(5)	778(3)	1851(4)	96,0(12)
C5	4009(5)	1358(3)	1360(3)	79,6(9)
C6	3665(7)	1409(4)	145(4)	108,6(15)
C7	5152(9)	1914(4)	-314(3)	112,9(15)
C8	7114(7)	2402(3)	389(3)	94,7(11)
C9	7532(5)	2415(2)	1556(2)	69,5(7)
C10	5993(4)	1914(2)	2085(2)	57,9(6)
C11	8276(3)	2585,7(19)	4131,8(19)	48,4(5)
C12	11050(3)	2321,7(19)	5764,5(18)	49,6(5)
C13	13496(4)	4157(2)	6996(2)	63,9(6)
C14	15530(5)	4285(4)	6538(3)	89,2(9)
C15	17353(6)	5078(4)	7441(4)	99,9(11)
C16	18167(11)	4465(9)	8343(6)	176(3)
N1	9315(3)	1903,0(16)	4844,7(15)	47,9(4)
N2	11739(3)	3540,6(17)	6038,5(17)	58,8(5)
O1	8834(3)	3692,2(15)	4192,7(16)	64,3(5)
S1	12099,9(11)	1252,8(5)	6443,7(5)	68,7(3)

**Tabla A2. 6.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **NBt**. El factor del desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	47,2(10)	37,0(9)	62,1(12)	4,2(9)	-6,9(9)	2,0(8)
C2	54,1(12)	50,4(12)	86,9(18)	4,4(12)	9,7(12)	-1,3(10)
C3	48,1(13)	69,4(18)	130(3)	-10,1(18)	13,6(16)	-8,8(12)
C4	50,8(14)	74,3(19)	125(3)	-14,3(19)	-24,2(16)	-1,3(13)
C5	70,8(16)	54,6(14)	84,3(18)	-4,9(13)	-32,1(14)	10,4(12)
C6	115(3)	79(2)	89(2)	-7,7(19)	-58(2)	12(2)
C7	170(4)	80(2)	64,1(19)	13,2(16)	-37(2)	12(3)
C8	142(3)	72,8(19)	61,0(16)	19,1(14)	-6,2(18)	7,7(19)
C9	88,9(18)	51,0(12)	59,6(13)	14,7(11)	-11,1(12)	2,8(12)

C10	59,4(12)	39,4(10)	60,4(13)	4,9(9)	-16,5(10)	6,5(9)
C11	51,3(10)	36,8(9)	49,9(10)	9,9(8)	-7,2(8)	-1,7(8)
C12	56,7(11)	39,1(10)	46,7(10)	10,5(8)	-5,4(9)	-2,5(8)
C13	72,1(14)	42,2(11)	62,7(13)	7,9(10)	-17,1(11)	-5,9(10)
C14	79,7(19)	92(2)	80,6(19)	9,1(17)	-1,7(15)	-11,8(16)
C15	81(2)	88(2)	115(3)	18(2)	-3,8(19)	-17,0(17)
C16	149(5)	241(8)	132(4)	96(5)	-52(4)	-57(5)
N1	53,2(9)	32,9(8)	51,2(9)	11,1(7)	-6,2(7)	-5,0(6)
N2	66,2(11)	37,2(9)	61,3(11)	13,0(8)	-18,8(9)	-5,8(8)
O1	75,6(10)	39,2(8)	67,1(10)	18,3(7)	-21,8(8)	-8,6(7)
S1	90,1(5)	40,5(3)	62,1(4)	17,4(3)	-27,3(3)	-5,5(3)

**Tabla A2. 7.** Coordinación de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **NBt**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H2	5138	1237	4518	80
H3	1929	298	3277	108
H4	1218	428	1381	115
H6	2364	1080	-339	130
H7	4872	1939	-1102	135
H8	8158	2724	57	114
H9	8850	2758	2012	83
H13A	13702	3657	7570	77
H13B	13142	5000	7396	77
H14A	15969	3435	6235	107
H14B	15245	4665	5878	107
H15A	18491	5240	7037	120
H15B	16876	5897	7812	120
H16A	17289	4609	8939	264
H16B	19594	4816	8699	264
H16C	18161	3562	7994	264
H1	8835	1117	4706	57
H2A	11108	4007	5623	71

**Tabla A2. 8.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **NEt**. U(eq) es definido como un tercio de la traza del tensor. Uij ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C1	2004(3)	2099,9(16)	2979,7(17)	40,6(4)
C2	3712(4)	2726,9(17)	3980,6(16)	43,1(4)
C3	6038(4)	2282,5(17)	5777,2(16)	41,6(4)
C4	8135(4)	4005(2)	7210(2)	57,8(6)
C5	10501(6)	4427(4)	6820(3)	113,1(13)
C6	73(4)	1349,6(19)	3256(2)	53,2(5)
C7	-1662(4)	829(2)	2336(3)	69,7(7)

C8	-1387(5)	1080(2)	1173(3)	72,6(8)
C9	592(4)	1832(2)	843(2)	57,9(6)
C10	938(7)	2065(3)	-391(2)	83,0(9)
C11	2894(8)	2752(3)	-688(3)	94,6(11)
C12	4621(6)	3261(3)	196(3)	81,1(8)
C13	4366(4)	3073(2)	1391(2)	57,7(6)
C14	2342(4)	2361,1(17)	1752,4(17)	44,0(5)
N1	4507(3)	1955,5(14)	4754,3(14)	43,4(4)
N2	6562(3)	3483,6(14)	6153,7(15)	50,1(4)
O	4315(3)	3847,0(12)	4113,4(13)	62,4(5)
S	7074,2(12)	1139,9(5)	6441,8(5)	57,7(2)

**Tabla A2. 9.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **NEt**. El factor del desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	52,0(11)	31,5(9)	39,3(9)	3,4(7)	-5,4(8)	12,1(8)
C2	62,1(12)	33,0(9)	34,1(9)	4,5(7)	-5,8(8)	7,6(8)
C3	55,9(12)	34,7(9)	34,5(9)	6,3(7)	-3,1(8)	5,9(8)
C4	77,1(16)	43,6(11)	50,6(12)	4,2(9)	-17,6(11)	4,4(11)
C5	79(2)	151(3)	108(3)	54(2)	-27,2(19)	-30(2)
C6	59,5(13)	43,5(11)	58,2(13)	8,9(9)	0,8(10)	11,2(10)
C7	50,6(14)	52,2(13)	104(2)	4,5(13)	-9,1(13)	3,5(11)
C8	71,7(17)	58,3(14)	82,9(18)	-12,4(13)	-36,1(14)	19,6(13)
C9	77,1(16)	47,2(11)	49,4(12)	-4,9(9)	-20,6(11)	25,9(11)
C10	129(3)	78,1(18)	44,2(13)	-6,7(13)	-33,3(16)	47,6(19)
C11	154(3)	96(2)	45,5(14)	20,9(15)	6,4(18)	54(2)
C12	113(2)	80,6(18)	60,7(16)	28,9(14)	23,6(16)	33,4(17)
C13	73,6(15)	52,3(12)	51,1(12)	13,3(10)	3,0(11)	17,3(11)
C14	60,8(12)	34,8(9)	37,6(10)	1,2(7)	-8,1(9)	17,9(9)
N1	64,1(11)	27,2(7)	38,2(8)	5,7(6)	-11,1(7)	3,0(7)
N2	69,8(12)	33,3(8)	46,2(9)	5,9(7)	-18,4(8)	5,0(8)
O	104,1(13)	29,5(7)	51,6(8)	7,1(6)	-28,6(8)	3,3(7)
S	90,5(5)	35,4(3)	47,5(3)	8,8(2)	-23,1(3)	10,2(3)

**Tabla A2. 10.** Coordinación de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **NEt**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H4A	8255	3376	7748	69
H4B	7471	4704	7666	69
H5A	11157	3736	6366	170
H5B	11507	4751	7528	170
H5C	10390	5070	6309	170
H6	-108	1177	4056	64
H7	-2984	317	2528	84
H8	-2547	743	575	87

H10	-210	1735	-997	100
H11	3089	2888	-1498	113
H12	5969	3734	-24	97
H13	5544	3421	1974	69
H1	3995	1176	4585	52
H2	5936	3998	5750	60

**Tabla A2. 11.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **Nls**.  $U(\text{eq})$  es definido como un tercio de la traza del tensor.  $U_{ij}$  ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C1	7297(3)	3999,8(8)	7694,5(15)	38,0(4)
C2	9287(3)	4186,2(10)	8416,7(17)	44,8(5)
C3	11102(3)	3761,0(12)	8756,8(19)	54,3(6)
C4	10911(3)	3161,9(11)	8361,8(19)	55,6(6)
C5	8900(3)	2944,7(9)	7614,5(17)	47,6(5)
C6	8685(5)	2316,3(11)	7195(2)	67,6(7)
C7	6733(5)	2112,5(13)	6498(2)	73,5(7)
C8	4890(4)	2515,6(12)	6187(2)	65,9(7)
C9	5019(3)	3125,9(11)	6556,8(18)	51,4(5)
C10	7041(3)	3366,0(8)	7279,3(15)	39,6(4)
C11	5506(3)	4479,7(9)	7268,3(16)	41,2(4)
C12	3498(3)	5391,2(8)	7972,0(15)	36,4(4)
C13	933(3)	6057,9(10)	6534,6(17)	42,8(5)
C14	-1485(4)	5829,3(14)	6490(3)	60,7(6)
C15	1284(5)	6314,2(16)	5369(2)	70,5(7)
N1	4990(2)	4877,7(7)	8112,6(14)	39,2(4)
N2	2570(3)	5544,1(8)	6883,3(14)	44,0(4)
O	4590(2)	4526,8(7)	6236,0(11)	59,7(4)
S	3008,6(8)	5767,5(2)	9159,0(4)	49,84(18)

**Tabla A2. 12.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **Nls**. El factor del desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2a^*U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	42,0(9)	41,2(11)	32,1(9)	3,2(9)	10,1(8)	-0,2(8)
C2	47,4(10)	46,4(13)	39,9(11)	2,4(11)	6,6(8)	-5,1(9)
C3	37,9(10)	72,6(16)	50,2(13)	13,3(12)	3,2(9)	-5,0(11)
C4	51,5(12)	59,7(15)	56,0(14)	13,9(12)	11,6(10)	13,3(11)
C5	57,0(11)	44,2(12)	44,6(11)	7,1(10)	17,4(9)	5,8(9)
C6	86,1(17)	51,5(15)	67,7(16)	4,7(13)	20,7(14)	20,0(14)
C7	116(2)	44,8(15)	62,1(16)	-5,3(14)	22,8(15)	0,2(15)
C8	80,8(16)	62,1(17)	54,5(14)	-9,2(13)	12,6(12)	-19,0(14)
C9	53,4(12)	53,5(14)	47,0(12)	-3,5(11)	9,2(10)	-4,1(11)
C10	46,9(10)	41,6(11)	33,4(10)	3,8(9)	15,7(8)	-0,9(8)
C11	46,4(10)	41,8(11)	34,1(10)	-0,5(9)	4,1(8)	-2,7(8)

C12	36,0(8)	37,2(10)	33,9(10)	4,8(9)	1,8(7)	-3,0(8)
C13	42,1(10)	47,4(12)	35,9(10)	8,2(10)	0,5(8)	3,6(9)
C14	45,1(12)	74,9(18)	58,4(16)	5,6(16)	0,6(11)	-4,6(12)
C15	67,6(16)	88(2)	56,0(16)	30,9(16)	10,7(12)	12,0(15)
N1	45,3(8)	42,4(9)	27,3(8)	1,7(8)	0,5(7)	4,7(7)
N2	48,6(9)	51,5(11)	29,9(9)	2,5(8)	2,7(7)	10,2(8)
O	79,6(9)	61(1)	32,8(7)	-4,4(7)	-3,6(7)	20,4(7)
S	63,1(3)	50,0(3)	32,9(3)	-0,7(3)	0,4(2)	14,0(2)

**Tabla A2. 13.** Coordinación de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para NIs.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H1N	5540(30)	4792(9)	8808(16)	41(5)
H2	9410(30)	4602(9)	8661(16)	46(5)
H2N	2870(30)	5309(10)	6384(19)	60(7)
H3	12390(30)	3912(10)	9246(17)	56(6)
H4	12180(30)	2875(10)	8569(18)	70(6)
H6	9980(30)	2072(11)	7398(19)	71(7)
H7	6660(40)	1682(12)	6240(20)	87(8)
H8	3480(40)	2379(11)	5760(20)	79(7)
H9	3800(30)	3404(8)	6365(15)	43(5)
H13	1320(30)	6373(9)	7155(17)	53(6)
H14A	-1840(30)	5488(11)	5930(20)	69(7)
H14B	-1690(30)	5675(10)	7240(20)	72(7)
H14C	-2560(40)	6176(11)	6280(20)	76(7)
H15A	260(40)	6644(12)	5150(20)	77(7)
H15B	880(40)	5977(12)	4760(20)	89(9)
H15C	2840(40)	6465(11)	5410(20)	92(8)

### ANEXO 3

**Tabla A3.1.** Frecuencias experimentales y calculadas y asignación tentativa de MBt.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	3285(d)	--	3621(32)	v(N1-H)
v2	3227(d)	--	3438(244)	v(N2-H)
v3	--	--	3213(8)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v4	--	--	3199(2)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v5	--	--	3196(1)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v6	3208(d)	--	3171(7)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v7	3181(md)	--	3142(19)	v <sub>asim</sub> (C7H <sub>3</sub> )
v8	--	--	3088(42)	v <sub>asim</sub> (C13H <sub>3</sub> )
v9	2961(d)	2963(4)	3083(70)	v <sub>asim</sub> (C11H <sub>2</sub> ) + v <sub>asim</sub> (C12H <sub>2</sub> ) + v <sub>asim</sub> (C13H <sub>3</sub> )
v10	2932(d)	2931(6)	3076(31)	v <sub>asim</sub> (C7H <sub>3</sub> )
v11	--	--	3065(27)	v <sub>asim</sub> (C10H <sub>2</sub> )
v12	--	--	3044(6)	v <sub>asim</sub> (C10H <sub>2</sub> ) + v <sub>asim</sub> (C11H <sub>2</sub> ) + v <sub>asim</sub> (C12H <sub>3</sub> )
v13	2901(md)	2900(7)	3029(25)	v <sub>sim</sub> (C10H <sub>2</sub> )

v14	--	--	3026(6)	$v_{\text{asim}}(\text{C11H}_2) + v_{\text{asim}}(\text{C12H}_2)$
v15	2872(md)	2871(5)	3021(42)	$v_{\text{sim}}(\text{C13H}_3)$
v16	2855(md)	2854(7)	3013(18)	$v_{\text{sim}}(\text{C12H}_2)$
v17	2833(md)	2834(6)	3013(61)	$v_{\text{sim}}(\text{C7H}_3)$
v18	--	--	3004(2)	$v_{\text{sim}}(\text{C11H}_2)$
v19	1663(f)	1663(42)	1704(231)	$v(\text{C}=\text{O})$
v20	1602(f)	1602(100)	1645(221)	$v(\text{CH})\text{Ar}$
v21	--	--	1606(3)	$v(\text{CH})\text{Ar}$
v22	1561(mf)	--	1582(449)	$v(\text{C9-N2})$
v23	1528(mf)	--	1554(342)	$\delta(\text{N1-H}) + \delta(\text{N2-H})$
v24	1510(mf)	--	1535(622)	$\delta(\text{N2-H}) + \delta(\text{N1-H}) + \delta(\text{N1C9N2})$
v25	1468(m)	--	1520(27)	$\delta(\text{CH}_2)_3$
v26	--	--	1508(12)	$\delta(\text{CH}_2)_3 + \delta(\text{C13H}_3)$
v27	1459(m)	--	1502(61)	$\delta(\text{C7H}_3)$
v28	--	--	1500(8)	$\delta(\text{C13H}_3)$
v29	--	--	1497(5)	$\delta(\text{C11H}_2) + \delta(\text{C13H}_3)$
v30	1438(d)	--	1493(10)	$\delta(\text{C13H}_3)$
v31	--	--	1491(6)	$\delta(\text{C12H}_2) + \delta(\text{C11H}_2)$
v32	--	--	1476(7)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v33	--	--	1448(3)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v34	1402(d)	--	1417(34)	$\omega(\text{C10H}_2) + \omega(\text{C11H}_2)$
v35	1402(md)	--	1411(24)	$\omega(\text{C13H}_3)$
v36	1372(d)	--	1391(168)	$v(\text{C8-N1}) + \omega(\text{CH}_2)_3$
v37	1350(d)	--	1361(229)	$v(\text{C9-N2}) + \omega(\text{CH}_2)_3$
v38	1329(m)	1329(8)	1346(22)	$v(\text{C-C})\text{Ar}$
v39	1310(m)	1310(15)	1336(11)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v40	--	--	1334(<1)	$\omega(\text{CH}_2)_3 \text{ asim}$
v41	--	--	1313(<1)	$\omega(\text{CH}_2)_3 \text{ sim}$
v42	1282(d)	1272(8)	1302(10)	$\omega(\text{CH}_2)_3 \text{ sim}$
v43	1253(mf)	1253(52)	1293(193)	$v(\text{C7-O1})$
v44	1178(mf)	1179(26)	1264(285)	$v(\text{C8-C4}) + \delta(\text{C9N2H})$
v45	--	--	1254(1)	$\omega(\text{CH}_2)_3 \text{ asim}$
v46	--	--	1203(15)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v47	1172(mf)	1172(41)	1196(238)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v48	1152(d)	--	1182(290)	$v(\text{C9-N1})$
v49	1140(md)	--	1176(18)	$\rho(\text{CH}_2)_3$
v50	--	--	1167(1)	$\rho(\text{C7H}_3)$
v51	--	--	1161(6)	$v(\text{C10-N2}) + \delta(\text{C10C11C12})$
v52	1082(md)	1182(8)	1142(35)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v53	1054(md)	--	1098(41)	$v(\text{C10-N2}) + v(\text{C11-C12})$
v54	--	--	1092(4)	$v(\text{C8-N1})$
v55	--	914(20)	1063(18)	$v(\text{C12-C13}) + v(\text{C11-C10})$
v56	1031(m)	--	1052(56)	$v(\text{C7-O1})$
v57	--	--	1023(2)	$\delta(\text{CC})\text{Ar} + \delta(\text{CH})\text{Ar}$
v58	847(d)	--	1020(1)	$\delta(\text{CC})\text{Ar} + \delta(\text{C10-C11})$
v59	--	--	984(2)	$\gamma(\text{CH})\text{Ar}$
v60	--	--	965(<1)	$\rho(\text{C10H}_2)$
v61	--	--	954(<1)	$\delta(\text{N1C9N2})$
v62	--	--	926(<1)	$\delta(\text{N1SN2}) + \omega(\text{C13H}_3) + \omega(\text{C12H}_2)$
v63	810(md)	--	898(15)	$\delta(\text{OC8N1}) + \delta(\text{C8N1C9})$
v64	764(m)	764(15)	854(37)	$\gamma(\text{CH})\text{Ar}$

v65	--	--	825(7)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar} + \nu(\text{C-S})$
v66	--	--	824(2)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v67	--	--	804(<1)	$\tau((\text{CH}_2)_3)$
v68	741(md)	--	780(24)	$\nu(\text{C-S})$
v69	717(md)	--	777(40)	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{C=O})$
v70	--	--	743(2)	$\tau((\text{CH}_2)_3)$
v71	633(md)	634(8)	722(28)	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{N2-H})$
v72	--	--	686(6)	$\gamma(\text{N2-H})$
v73	--	--	648(12)	$\gamma(\text{N1-H})$
v74	620(md)	617(4)	634(25)	$\gamma(\text{N1-H}) + \delta(\text{SC9N2})$
v75	611(md)	--	626(22)	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{C9-N1})$
v76	582(md)	580(3)	609(60)	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{C9-N1})$
v77	556(md)	--	589(21)	$\delta(\text{C9N2C10}) + \gamma(\text{N1-H})$
v78	530(md)	--	535(4)	$\delta(\text{C1O1C7}) + \gamma(\text{C-H}) \text{ Ar}$
v79	--	--	507(3)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v80	--	--	453(14)	$\delta(\text{C1O1C7}) + \delta(\text{C10C11C12})$
v81	--	--	423(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v82	--	--	408(1)	$\delta(\text{C13C12C11}) + \delta(\text{N1C9N2})$
v83	--	--	378(1)	$\rho(\text{C=O})$
v84	--	--	351(11)	$\gamma(\text{C1O1}) + \gamma(\text{C-H}) \text{ Ar}$
v85	--	--	312(2)	$\gamma(\text{C7O1}) + \gamma(\text{C-C}) \text{ Ar}$
v86	--	--	303(1)	$\delta(\text{C1O1C7}) + \delta(\text{N1C9N2})$
v87	--	--	249(<1)	$\omega(\text{C13H}_3)$
v88	--	--	225(<1)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v89	--	--	215(1)	$\rho(\text{C9-S})$
v90	--	--	208(5)	$\rho(\text{C7H}_3)$
v91	--	--	195(10)	$\rho(\text{C9-S}) + \omega(\text{C7H}_3)$

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla A3.2.** Frecuencias experimentales y calculadas con la asignación tentativa de **MIs**

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	3389(md)	--	3624(32)	$\nu(\text{N1-H})$
v2	3339(d)	--	3428(255)	$\nu(\text{N2-H})$
v3	3214(md)	--	3211(8)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v4	--	--	3199(2)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v5	--	--	3196(1)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v6	3154(md)	--	3172(7)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v7	3079(md)	3069()	3142(18)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C7H}_3)$
v8	3044(md)	3026()	3111(16)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C12H}_3)$
v9	3026(md)	--	3106(28)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C11H}_3)$
v10	2980(md)	2982()	3098(43)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C11H}_3) + \nu_{\text{asim}}(\text{C12H}_3) + \nu(\text{C10H})$
v11	--	--	3086(4)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C11H}_3) + \nu_{\text{asim}}(\text{C12H}_3)$
v12	2967(d)	2967()	3076(31)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C7H}_3)$
v13	--	--	3069(2)	$\nu(\underline{\text{CH}}-(\text{CH}_3)_2)$
v14	2929(md)	2989()	3027(31)	$\nu_{\text{sim}}(\text{C11H}_3) + \nu_{\text{sim}}(\text{C12H}_3)$

v15	2889(md)	2916()	3023(15)	$v_{sim}(C11H_3) + v_{sim}(C12H_3)$
v16	2835(md)	2935()	3013(57)	$v_{sim}(C7H_3)$
v17	1662(f)	1662(64)	1704(225)	$v(C=O)$
v18	1604(mf)	1605(100)	1645(218)	$\delta(CH)Ar$
v19	--	--	1606(4)	$\delta(CH)Ar$
v20	1566(mf)	--	1584(446)	$v(C9-N2)$
v21	1535(mf)	--	1557(364)	$\delta(N1-H) + \delta(N2-H)$
v22	1511(mf)	--	1536(526)	$\delta(N2-H) + \delta(N1-H)$
v23	1469(md)	--	1510(24)	$\delta(CH_3)_2$
v24	1458(md)	--	1504(53)	$\delta(C7H_3)$
v25	1452(md)	1453(7)	1501(35)	$\delta(CH_3)_2$
v26	1435(md)	--	1494(10)	$\delta(C7H_3)$
v27	--	--	1490(3)	$\delta(CH_3)_2$
v28	--	--	1487(4)	$\delta(CH_3)_2$
v29	--	--	1477(9)	$\omega(C7H)$
v30	--	--	1449(3)	$\delta(CH) Ar$
v31	1386(md)	--	1421(24)	$\omega(CH_3)_2$
v32	1363(md)	--	1401(17)	$\omega(CH_3)_2$
v33	1335(d)	--	1394(176)	$\delta(C10H)$
v34	1317(d)	1318(37)	1377(233)	$v(N1-C8) + \delta(N2-C9)$
v35	1312(d) <sup>H</sup>	--	1349(52)	$\delta(C10H)$
v36	--	1281(26)	1344(12)	$\delta(C10H) + \delta(N2-H) + \delta(N1-H)$
v37	--	--	1336(11)	$\delta(CH) Ar$
v38	1261(mf)	1261(56)	1293(163)	$v(C1-O1)$
v39	1191(mf)	1189(15)	1265(285)	$v(C4-C8)$
v40	1173(mf)	1173(42)	1209(134)	$v(C9-N1) + \delta(N1-H)$
v41	--	--	1203(5)	$\delta(CH) Ar + \omega(C7H_3)$
v42	1149(d)	1149(6)	1197(142)	$\delta(CH) Ar$
v43	1118(d)	1118(7)	1190(220)	$v(C10-N2)$
v44	--	--	1168(1)	$\omega(C7H_3)$
v45	1074(md)	1074(6)	1163(109)	$v(C9-N1)$
v46	--	1001(16)	1144(15)	$\delta(CH) Ar$
v47	1026(d)	--	1139(98)	$\delta(CH) Ar$
v48	899(md)	898(17)	1084(39)	$v(C8-N1) + v(C9-N1) + \delta(SC9N1)$
v49	841(d)	854(21)	1052(55)	$v(C7-O1)$
v50	--	--	1022(1)	$\delta(CC) Ar + \delta(CH) Ar$
v51	--	--	1016(15)	$\delta(N2C9N1)$
v52	--	--	984(2)	$\gamma(CH) Ar$
v53	--	--	965(<1)	$\gamma(CH) Ar$
v54	--	--	954(<1)	$\omega(C7H_3)$
v55	--	--	938(1)	$\rho(CH-(CH_3)_2)$
v56	--	--	906(9)	$\delta(O2C8N1)$
v57	--	--	861(5)	$\delta(CCC) Ar$
v58	797(md)	797(3)	855(37)	$\gamma(CH) Ar$
v59	--	--	825(1)	$\gamma(CH) Ar$
v60	--	--	810(6)	$\gamma(CH) Ar$
v61	763(md)	--	779(47)	$\gamma(N2H) + \gamma(N1H) + \gamma(O2-C8)$
v62	751(md)	751(32)	762(35)	$v(C-S)$
v63	680(md)	--	739(30)	$\gamma(N2H)$
v64	--	--	698(4)	$\gamma(N2H) + \gamma(N1H) + \gamma(O2-C8)$
v65	634(md)	633(12)	649(15)	$\gamma(N1H) + \delta(CC) Ar$

v66	621(md)	621(5)	634(30)	$\gamma(\text{N1H}) + \gamma(\text{N1-C9})$
v67	601(md)	--	628(26)	$\gamma(\text{S-C})$
v68	580(md)	580(4)	615(45)	$\gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{N1H}) + \gamma(\text{N1C9N2})$
v69	576(md)	577(3)	582(19)	$\rho(\text{CH}) \text{ Ar}$
v70	--	--	531(6)	$\delta(\text{C8O1C6})$
v71	--	--	507(3)	$\gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v72	--	--	469(6)	$\gamma(\text{CH-(CH}_3)_2)$
v73	--	--	426(7)	$\delta(\text{C11C10C12})$
v74	--	--	423(<1)	$\gamma(\text{CCC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v75	--	--	407(1)	$\delta(\text{N2C10C11}) + \omega(\text{CH}_3)_2$
v76	--	--	372(1)	$\omega(\text{C=O})$
v77	--	--	348(11)	$\rho((\text{CH}_3)_2) + \delta(\text{CH-(CH}_3)_2)$
v78	--	--	310(1)	$\gamma(\text{C=O}) + \gamma(\text{C1-O1})$
v79	--	--	302(1)	$\rho(\text{CH}) \text{ Ar}$
v80	--	--	257(<1)	$\rho((\text{CH}_3)_2)$
v81	--	--	231(<1)	$\rho((\text{CH}_3)_2)$
v82	--	--	227(<1)	$\rho(\text{C7H}_3)$
v83	--	--	219(14)	$\rho(\text{CS})$
v84	--	--	199(6)	$\rho(\text{C7H}_3)$
v85	--	--	164(<1)	$\gamma(\text{N1-H})$
v86	--	--	130(2)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v87	--	--	123(10)	$\gamma(\text{N1-H}) \text{ Ar} + \gamma(\text{C7-O1}) + \gamma(\text{C=O})$
v88	--	--	98(1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar} + \gamma(\text{C=O})$
v89	--	--	80(1)	$\rho(\text{C7H}_3)$
v90	--	--	65(1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v91	--	--	43(<1)	$\gamma(\text{C12H}_3) + \gamma(\text{C11H}_3)$
v92	--	--	29(1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar} + \gamma(\text{C12H}_3) + \gamma(\text{C11H}_3)$
v93	--	--	28(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>v,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla A3.3.** Datos de IR y Raman experimentales y calculados con la asignación tentativa MMCf.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	3318(md)	--	3620(35)	v1
v2	3185(m)	--	3371(414)	v(N2-H)
v3	--	--	3218(<1)	$v_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v4	3066(md)	--	3213(8)	$v_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v5	--	--	3204(3)	$v_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v6	--	--	3200(2)	$v_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v7	--	--	3198(1)	$v_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v8	--	3081(<1)	3182(6)	$v_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v9	--	3075(<1)	3171(7)	$v_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v10	3062(d)	3057(<1)	3143(19)	$v_{\text{asim}}(\text{C7H}_3)$
v11	--	--	3133(9)	$v_{\text{asim}}(\text{C16H}_3)$
v12	--	--	3097(8)	$v_{\text{asim}}(\text{C7H}_3)$
v13	2977(md)	--	3078(30)	$v_{\text{asim}}(\text{C16H}_3)$

v14	2932(md)	--	3031(11)	$\nu_{\text{sim}}(\text{C16H}_3)$
v15	2839(md)	2840(<1)	3015(57)	$\nu_{\text{sim}}(\text{C7H}_3)$
v16	1664(f)	1667(78)	1703(197)	$\nu(\text{C}=\text{O})$
v17	1605(f)	160(100)	1645(162)	$\nu(\text{CH})\text{Ar}$
v18	1574(d)	1576(13)	1637(84)	$\nu(\text{CH})\text{Ar}$
v19		1534(6)	1608(212)	$\nu(\text{CC})\text{Ar} + \delta(\text{N2H})$
v20	1505(mf)	1511(13)	1604(42)	$\nu(\text{CH})\text{Ar}$
v21		1482(15)	1580(583)	$(\delta\text{N2-H})$
v22	1458(m)	1458(12)	1554(198)	$\delta(\text{N1-H})$
v23	1327(m)	1327(14)	1532(485)	$\nu(\text{CC})\text{Ar} + \delta(\text{N1H})$
v24	1269(d)	1269(13)	1504(34)	$\delta(\text{C16H}_3)$
v25	1255(f)	1256(55)	1503(56)	$\delta(\text{C7H}_3)$
v26	--	--	1495(11)	$\delta(\text{C7H}_3)$
v27	--	1246(40)	1494(29)	$\delta(\text{C16H}_3)$
v28	--	1211(7)	1477(9)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v29	--	--	1474(<1)	$\delta(\text{C16H}_3) + \delta(\text{CH})\text{Ar}$
v30	1189(m)	1189(13)	1468(28)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v31	--	--	1449(5)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v32	--	--	1420(3)	$\omega(\text{C16H}_3)$
v33	1173(mf))	1176(36)	1363(790)	$\nu(\text{C9-N2})$
v34	--	--	1347(6)	$\nu(\text{CC})\text{Ar}$
v35	--	--	1336(24)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v36	--	--	1312(4)	$\nu(\text{CC})\text{Ar}$
v37	--	--	1299(32)	$\nu(\text{C10-N2})$
v38	1161(m)	1160(42)	1291(261)	$\nu(\text{C1-O1})$
v39	1141(d)	1143(16)	1259(200)	$\nu(\text{C4-C8})$
v40	--	--	1229(7)	$\nu(\text{CC})\text{Ar}$
v41	1122(d)	1124(5)	1209(73)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v42	--	1075(24)	1204(4)	$\omega(\text{C16H}_3)$
v43	1027(m)	--	1195(260)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v44	1015(d)	--	1177(155)	$\nu(\text{C9-N1}) + \delta(\text{CH})\text{Ar}$
v45	--	944(22)	1168(<1)	$\rho(\text{C7H}_3)$
v46	868(md)	870(38)	1154(116)	$\delta(\text{N1C9N2})$
v47	843(d)	--	1141(115)	$\delta(\text{CH})\text{Ar}$
v48	--	--	1099(5)	$\delta(\text{CCC})\text{Ar} + \delta(\text{CH})\text{Ar}$
v49	--	--	1092(14)	$\nu(\text{C8-N1}) + \nu(\text{C9-N1})$
v50	--	--	1056(5)	$\rho(\text{C16H}_3)$
v51	--	--	1052(60)	$\nu(\text{C7-O1})$
v52	808(md)	807(16)	1028(78)	$\omega(\text{C16H}_3) + \nu(\text{C12-Cl})$
v53	--	--	1021(2)	$\delta(\text{CCC})\text{Ar}$
v54	--	--	985(2)	$\gamma(\text{CH})\text{Ar}$
v55	--	--	980(1)	$\gamma(\text{CH})\text{Ar}$
v56	--	--	969(1)	$\gamma(\text{CH})\text{Ar}$
v57	--	--	962(2)	$\gamma(\text{CH})\text{Ar}$
v58	--	--	910(2)	$\gamma(\text{CH})\text{Ar}$
v59	--	--	879(24)	$\delta(\text{CCC})\text{Ar} + \nu(\text{C12-Cl})$
v60	--	--	855(35)	$\gamma(\text{CH})\text{Ar}$
v61	--	--	824(<1)	$\gamma(\text{CH})\text{Ar}$
v62	--	--	817(5)	$\delta(\text{CCC})\text{Ar}$
v63	--	--	809(2)	$\delta(\text{CCC})\text{Ar}$
v64	786(md)	788(7)	795(35)	$\gamma(\text{CH})\text{Ar}$

v65	760(d)	759(36)	786(53)	$\gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{C8-C4})$
v66	721(md)	725(13)	770(52)	$\nu(\text{C9-S})$
v67	--	--	758(20)	$\gamma(\text{N2-H})$
v68	675(md)	676(22)	732(21)	$\gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{CH})$ Ar
v69	--	633(15)	701(3)	$\gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{N1-H})$
v70	625(md)	--	696(19)	$\delta(\text{C9N2C10})$
v71	613(md)	613(8)	651(21)	$\gamma(\text{N1-H})$
v72	597(md)	598(28)	640(28)	$\gamma(\text{N1-H}) + \gamma(\text{C9-S})$
v73	541(md)	543(8)	618(23)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v74	526(md)	--	611(31)	$\gamma(\text{C9-N})$
v75	508(md)	--	596(28)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v76	--	--	551(9)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v77	--	--	541(<1)	$\gamma(\text{C12-Cl}) + \gamma(\text{CH})$ Ar
v78	--	--	521(14)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v79	--	--	511(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar
v80	--	--	505(3)	$\gamma(\text{C1-O1})$
v81	478(md)	474(5)	468(15)	$\delta(\text{N2C9S})$
v82	--	--	424(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar
v83	--	--	400(3)	$\delta(\text{Cl-C12-C13})$
v84	--	--	381(2)	$\rho(\text{C8O2})$
v85	--	418(8)	372(12)	$\delta(\text{C1-O1-C7})$
v86	--	390(5)	351(4)	$\rho(\text{C16H}_3)$
v87	--	--	314(<1)	$\delta(\text{C1-O1-C7})$
v88	--	366(6)	309(1)	$\gamma(\text{C1-O1})$
v89	--	--	279(2)	$\delta(\text{Cl-C12})$
v90	--	--	248(3)	$\delta(\text{Cl-C12})$
v91	--	--	226(<1)	$\rho(\text{C16H}_3)$
v92	--	--	223(1)	$\omega(\text{CC})$ Ar
v93	--	231(22)	202(12)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v94	--	--	167(4)	$\rho(\text{C7H}_3)$
v95	--	--	151(2)	$\gamma(\text{C7-O1}) + \gamma(\text{N1-H})$
v96	--	--	125(6)	$\gamma(\text{C7-O1}) + \gamma(\text{N2-H})$
v97	--	--	113(6)	$\gamma(\text{C8-O2}) + \gamma(\text{N1-H})$
v98	--	--	98(<1)	$\omega(\text{C16H}_3)$
v99	--	--	91(<1)	$\omega(\text{C7H}_3) + \gamma(\text{C7-O1})$
v100	--	--	88(<1)	$\omega(\text{C16H}_3)$
v101	--	--	60(<1)	$\gamma(\text{C9-S}) + \gamma(\text{CH})$ Ar
v102	--	--	50(<1)	$\gamma(\text{C7-O1}) + \gamma(\text{CH})$ Ar
v103	--	--	27(<1)	$\omega(\text{C7H}_3) + \gamma(\text{CH})$ Ar
v104	--	--	18(<1)	$\omega(\text{CH})$ Ar
v105	--	--	15(<1)	$\omega(\text{CH})$ Ar

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup> $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla A3. 4.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **MBt**.  $U(\text{eq})$  es definido como un tercio de la traza del tensor.  $U_{ij}$  ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C1	-2264(3)	3350,8(10)	5560(2)	45,8(6)
C2	-1679(3)	3906,4(10)	5446(3)	45,4(6)
C3	2(3)	4047,2(10)	4742(2)	42,2(5)
C4	1141(3)	3632,3(9)	4136(2)	38,8(5)
C5	524(3)	3079,1(10)	4251(3)	50,0(6)
C6	-1155(4)	2934,3(11)	4959(3)	53,9(6)
C7	-4602(5)	2697,1(14)	6465(5)	73,2(9)
C8	2922(3)	3749,9(10)	3314(2)	41,9(5)
C9	5283(3)	4518,4(10)	2670(2)	40,6(5)
C10	7650(4)	4366,0(12)	842(3)	52,6(7)
C11	8586(4)	3863,0(11)	176(3)	48,0(6)
C12	10431(4)	4032,5(12)	-612(3)	53,8(6)
C13	11563(5)	3533,5(14)	-1155(4)	63,2(8)
N1	3773(3)	4280,1(9)	3434(2)	44,1(5)
N2	6034(3)	4190,9(9)	1714(2)	48,3(5)
O1	-3943(2)	3259,4(8)	6287,7(19)	63,5(5)
O2	3581(2)	3391,5(7)	2543,1(18)	58,1(5)
S	6003,1(9)	5185,8(3)	2994,2(7)	55,1(2)

**Tabla A3. 5.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **MBt**. El factor del desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2a^*U11+2hka^*b^*U12+\dots]$ .

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	37,5(11)	48,5(15)	50,8(13)	3,0(12)	4,3(10)	-4,2(10)
C2	39,4(11)	41,9(14)	55,5(14)	-3,9(12)	8,8(10)	2,4(10)
C3	38,9(11)	35,2(13)	52,6(14)	-2,0(12)	6,9(10)	-2,4(10)
C4	36(1)	38,1(13)	41,7(12)	-3,6(10)	3,5(9)	-0,4(9)
C5	49,7(13)	37,5(14)	64,6(16)	-5,0(12)	13,8(12)	-0,3(10)
C6	56,6(14)	35,9(14)	69,5(17)	2,5(13)	9,9(12)	-8,5(11)
C7	62,6(18)	64(2)	97(3)	17(2)	25,8(19)	-11,3(16)
C8	40,7(11)	38,3(13)	46,5(12)	-6,1(11)	5,5(10)	-0,5(10)
C9	38,4(11)	42,9(13)	41,1(12)	-3,1(11)	7,7(9)	0,0(9)
C10	61,8(16)	49,3(17)	51,4(15)	-0,7(14)	24,3(13)	0,4(13)
C11	54,1(13)	46,5(15)	45,5(14)	-3,6(13)	14,6(12)	-2,4(12)
C12	61,9(15)	50,9(16)	53,1(15)	1,9(14)	23,2(13)	4,4(13)
C13	68,3(18)	64(2)	61,8(19)	-1,8(17)	23,2(17)	11,3(16)
N1	45,5(10)	39,5(11)	50,3(12)	-13,5(10)	16,8(9)	-4,4(9)
N2	51,3(11)	46,0(13)	51,3(12)	-10,4(11)	20,1(9)	-7,3(10)
O1	55,9(9)	58,9(12)	81,1(12)	5,6(10)	28,2(9)	-10,1(8)
O2	63,2(10)	44,3(10)	72,4(11)	-19,2(9)	28,9(9)	-7,4(8)
S	70,5(4)	39,7(4)	60,6(4)	-6,5(3)	28,3(3)	-8,2(3)

**Tabla A3. 6.** Coordinación de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **MBt**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
-------	---	---	---	-------

H1N	3470(30)	4487(10)	4040(20)	41(7)
H2	-2430(30)	4178(11)	5850(20)	63(7)
H2N	5550(40)	3866(11)	1670(30)	56(8)
H3	320(30)	4431(10)	4680(20)	40(6)
H5	1220(30)	2793(11)	3800(30)	63(7)
H6	-1500(30)	2570(10)	5050(20)	51(6)
H7A	-4990(40)	2523(13)	5530(30)	89(11)
H7B	-5840(40)	2737(13)	6960(30)	89(9)
H7C	-3440(40)	2475(13)	6990(30)	91(10)
H10A	8780(40)	4582(13)	1500(30)	88(9)
H10B	7070(30)	4616(11)	180(30)	59(8)
H11A	9060(30)	3594(10)	880(30)	53(7)
H11B	7560(30)	3653(10)	-530(30)	58(7)
H12A	9920(30)	4294(11)	-1370(30)	56(7)
H12B	11430(40)	4274(12)	30(30)	71(8)
H13A	12200(40)	3301(12)	-400(30)	65(8)
H13B	10670(40)	3311(13)	-1810(30)	81(10)
H13C	12720(50)	3641(13)	-1640(30)	97(10)

#### ANEXO 4

**Tabla A4.1.** Datos de IR y Raman experimentales y calculados con la asignación tentativa **Miso2**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	3310(m)	--	3577(25)	v(N1-H)
v2	--	--	3210(8)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v3	--	--	3197(3)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v4	--	3077(<1)	3194(<1)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v5	3052(md)	--	3175(7)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v6	3016(md)	--	3162(14)	v <sub>asim</sub> (CH) Isopropilo
v7	--	--	3144(13)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Isopropilo
v8	--	--	3143(2)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Isopropilo
v9	3003(md)	3004(5)	3140(20)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metoxilo
v10	--	--	3134(7)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Isopropilo
v11	--	--	3103(25)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Isopropilo
v12	--	--	3100(35)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Isopropilo
v13	--	--	3097(12)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Isopropilo
v14	2975(d)	2976(12)	3095(33)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Isopropilo
v15	--	--	3090(8)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Isopropilo
v16	--	--	3083(22)	v <sub>asim</sub> (CH) Isopropilo
v17	--	--	3074(31)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metoxilo
v18	2937(md)	2940(12)	3039(39)	v <sub>sim</sub> (CH) Isopropilo
v19	--	--	3037(35)	v <sub>sim</sub> (CH) Isopropilo
v20	--	2892(4)	3033(32)	v <sub>sim</sub> (CH) Isopropilo
v21	-	2846(3)	3031(7)	v <sub>sim</sub> (CH) Isopropilo
v22	2842(md)	--	3012(58)	v <sub>sim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metoxilo
v23	1650(mf)	1649(50)	1740(237)	v (C=O)

v24	1602(mf)	1603(100)	1644(248)	v (CC) Ar
v25	--	1521(6)	1607(2)	v (CC) Ar
v26	1474(mf)	1470(8)	1558(227)	v (C9-N2)
v27	1454(H)	1453(6)	1540(62)	$\delta$ (CH)Ar
v28	--	--	1520(54)	$\delta$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v29	--	--	1511(14)	$\delta$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v30	--	--	1507(5)	$\delta$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v31	--	--	1504(40)	$\delta$ (C7H <sub>3</sub> )
v32	--	--	1502(<1)	$\delta$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v33	--	--	1494(10)	$\delta$ (C7H <sub>3</sub> )
v34	--	--	1493(2)	$\delta$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v35	--	--	1491(42)	$\delta$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v36	--	--	1489(4)	$\delta$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
v37	--	--	1478(1)	$\delta$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v38	--	--	1476(4)	$\omega$ (C7H <sub>3</sub> )
v39	1440(f)	1438(6)	1464(240)	$\delta$ (N1-H)
v40	--	--	1445(14)	$\delta$ (CH) Ar
v41	--	--	1422(10)	$\omega$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v42	1413(md)	--	1417(38)	$\omega$ (CH) Isopropilo
v43	1388(md)	--	1414(32)	$\omega$ (CH) Isopropilo
v44	--	--	1404(31)	$\omega$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v45	--	--	1396(11)	$\omega$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v46	1372(m)	--	1361(188)	$\omega$ (CH) Isopropilo
v47	1365(m)	--	1354(166)	$\omega$ (CH) Isopropilo
v48	1344(f)	--	1346(144)	v (CC) Ar
v49	1342(f)	1339(8)	1341(39)	$\delta$ (CH) Isopropilo
v50	1313(m)	1314(41)	1331(4)	$\delta$ (CH) Ar
v51	1256(mf)	1251(45)	1288(156)	v (C1-O1)
v52	1222(mf)	1224(13)	1268(361)	v (C4-C8)
v53	1176(f)	1173(36)	1225(236)	$\gamma$ (C9-N2)
v54	--	--	1202(3)	$\omega$ (C7H <sub>3</sub> )
v55	--	--	1202(12)	$\omega$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v56	1162(m)	1164(9)	1190(270)	$\delta$ (CH) Ar
v57	1137(m)	--	1181(103)	v (C9-N1)
v58	--	--	1168(<1)	$\omega$ (C7H <sub>3</sub> )
v59	1121(m)	1122(8)	1159(51)	v (N2-CH) Isopropilo
v60	--	--	1151(20)	v(CH-CH <sub>3</sub> ) Isopropilo
v61	--	--	1139(15)	$\delta$ (CH) Ar
v62	--	--	1131(2)	v (CH-CH <sub>3</sub> ) Isopropilo
v63	1093(m)	1092(2)	1126(245)	v (C9-N1-C8)
v64	--	--	1095(1)	v (N1-C8)
v65	1030(m)	--	1054(73)	v (CC) Ar
v66	--	--	1023(2)	$\gamma$ (CH) Ar
v67	1011(md)	--	1005(19)	v (N2-CH) Isopropilo
v68	--	--	985(2)	$\gamma$ (CH) Ar
v69	927(md)	929(12)	978(7)	$\gamma$ (CH) Ar
v70	--	--	966(3)	$\gamma$ (CH) Ar
v71	--	--	954(<1)	$\omega$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v72	--	--	950(<1)	$\rho$ (CH) Isopropilo
v73	--	--	937(<1)	$\omega$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v74	--	--	934(2)	$\omega$ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

v75	910(d)	911(41)	906(12)	$\delta$ (C9-N1-C8)
v76	871(md)	871(4)	869(<1)	$\nu$ (CH-CH <sub>3</sub> ) Isopropilo
v77	852(d)	--	856(37)	$\gamma$ (CH) Ar
v78	846(d)	--	844(11)	$\nu$ (C=S) + $\nu$ (CH-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v79	--	--	826(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v80	822(md)	--	803(9)	$\gamma$ (CCC) Ar
v81	797(md)	798(19)	776(25)	$\gamma$ (C4C8)
v82	762(d)	762(3)	715(15)	$\gamma$ (CCC) Ar + $\gamma$ (C4C8)
v83	--	633(15)	683(4)	$\gamma$ (N1H)
v84	623(md)	622(11)	665(45)	$\gamma$ (N1H)
v85	--	--	646(7)	$\gamma$ (CCC) Ar + $\gamma$ (C9N2)
v86	--	--	629(23)	$\gamma$ (N1H)
v87	590(d)	593(4)	599(22)	$\gamma$ (N1H)
v88	563(d)	564(5)	578(23)	$\delta$ (C10N2C11)
v89	514(md)	512(3)	534(18)	$\gamma$ (CH) Ar
v90	--	--	527(9)	$\delta$ (C1-O1-C7)
v91	--	--	505(3)	$\gamma$ (CH) Ar
v92	--	--	482(6)	$\delta$ (CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v93	--	--	438(4)	$r$ (CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) + $\delta$ (CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v94	--	--	429(3)	$\gamma$ (N1H)
v95	--	--	427(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v96	--	--	394(<1)	$\delta$ (CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v97	--	--	351(2)	$\delta$ (CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v98	--	--	340(<1)	$\rho$ (CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v99	--	--	316(5)	$\rho$ (C7H <sub>3</sub> )
v100	--	--	309(<1)	$\delta$ (CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v101	--	--	296(4)	$\rho$ (C7H <sub>3</sub> ) + $\delta$ (CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v102	--	--	262(<1)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v103	--	--	241(<1)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v104	--	--	235(<1)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v105	--	--	228(2)	$\rho$ (C7H <sub>3</sub> )
v106	--	--	222(<1)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v107	--	--	217(5)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v108	--	--	209(<1)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v109	--	--	193(1)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v110	--	--	165(<1)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v111	--	--	144(3)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v112	--	--	128(2)	$\omega$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v113	--	--	123(2)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) + $\omega$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v114	--	--	99(<1)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v115	--	--	98(3)	$\omega$ (C=O)
v116	--	--	82(<1)	$\omega$ (C7H <sub>3</sub> )
v117	--	--	75(3)	$\omega$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) + $\omega$ (C7H <sub>3</sub> )
v118	--	--	39(<1)	$\rho$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v119	--	--	32(1)	$\gamma$ (CH) Ar
v120	--	--	24(1)	$\omega$ ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )

<sup>a</sup> en cm<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis (km mol<sup>-1</sup>). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup> $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla. A4.2.** Asignación de los espectros de IR y Raman para **Mm2**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	3185(m)	--	3592(26)	v(N1-H)
v2	3144(md)	--	3209(8)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v3	--	--	3198(3)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v4	--	--	3194(<1)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v5	--	3075(13)	3175(7)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v6	3094(md)	3062(16)	3153(8)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metilo
v7	--	--	3146(4)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metilo
v8	3038(md)	3033(<1)	3141(19)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metoxilo
v9	--	--	3102(11)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metilo
v10	2999(d)	3000(15)	3194(25)	v <sub>sim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metilo
v11	2968(md)	2968(9)	3075(31)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metoxilo
v12	2929(d)	2942(16)	3039(53)	v <sub>sim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metilo
v13	--	--	3024(29)	v <sub>sim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metilo
v14	2841(d)	2841(10)	3013(57)	v <sub>sim</sub> (CH <sub>3</sub> ) Metilo
v15	1680(mf)	1677(57)	1743(248)	v(C=O)
v16	1605(mf)	1604(100)	1644(245)	v(CC) Ar
v17	--	1580(6)	1607(2)	v(CC) Ar
v18	1556(mf)	1556(8)	1582(284)	δ (N1-H)
v19	--	--	1543(30)	δ(CH)Ar
v20	--	--	1505(37)	δ(CH <sub>3</sub> ) Metilo
v21	1510(f)	1511(3)	1504(59)	δ(C7H <sub>3</sub> )
v22	1479(mf)	1474(7)	1498(182)	δ(CH <sub>3</sub> ) Metilo
v23	1465(H)	--	1494(26)	δ(CH <sub>3</sub> ) Metilo
v24	--	--	1493(11)	δ(C7H <sub>3</sub> )
v25	--	--	1478(61)	ω(CH <sub>3</sub> ) Metilos + ω(C7H <sub>3</sub> )
v26	--	--	1476(4)	ω(C7H <sub>3</sub> )
v27	1448(f)	1435(5)	1472(192)	ω(CH <sub>3</sub> ) Metilos + ω(C7H <sub>3</sub> )
v28	--	--	1447(1)	ω(CH <sub>3</sub> ) Metilos + v(CC) Ar
v29	--	--	1446(7)	ω(CH <sub>3</sub> ) Metilos + v(CC) Ar
v30	1389(f)	1388(21)	1411(253)	v(C9-N2)
v31	1323(m)	1321(11)	1347(64)	v(CC) Ar
v32	--	--	1333(4)	δ(CH) Ar
v33	1304(m)	1305(<1)	1296(46)	v(N2-CH <sub>3</sub> )
v34	1287(m)	1285(6)	1289(168)	v(O1-C1)
v35	1249(mf)	1253(89)	1256(510)	v(C4-C8)
v36	1205(f)	--	1212(176)	v(N1-C9)
v37	--	--	1202(5)	ρ(C7H <sub>3</sub> )
v38	1190(f)	1185(10)	1192(264)	δ(CH) Ar
v39	--	--	1168(<1)	ω(C7H <sub>3</sub> )
v40	--	--	1160(48)	ρ((CH <sub>3</sub> ) Metilos
v41	1167(mf)	1172(49)	1144(84)	δ(CH) Ar
v42	1130(mf)	1129(47)	1136(123)	δ(CH) Ar
v43	--	--	1116(5)	ρ((CH <sub>3</sub> ) Metilos
v44	--	1078(9)	1089(5)	v(N1-C8)
v45	1054(d)	--	1074(19)	ρ((CH <sub>3</sub> ) Metilos
v46	1028(f)	1029(2)	1053(77)	v(C7-O1)
v47	--	--	1022(3)	δ(CCC) Ar

v48	--	--	989(8)	v(N2-CH <sub>3</sub> )
v49	--	--	984(2)	γ(CH) Ar
v50	--	--	968(<1)	γ(CH) Ar
v51	871(f)	870(12)	886(34)	v(C9-S)
v52	845(m)	843(3)	855(33)	γ(CH) Ar
v53	--	--	826(<1)	γ(CH) Ar
v54	797(d)	797(15)	811(7)	δ(CCC) Ar
v55	757(f)	756(13)	776(28)	γ(CH) Ar + γ(C4C8)
v56	--	--	736(2)	v(N2-CH <sub>3</sub> )
v57	697(m)	697(<1)	711(20)	γ(CH) Ar + γ(N1H)
v58	657(m)	668(7)	670(46)	γ(N1H)
v59	633(d)	629(10)	645(13)	δ(CCC) Ar
v60	624(m)	620(28)	629(21)	γ(C=S) + γ(N2H)
v61	588(d)	586(2)	597(39)	γ(C=S) + γ(N2H)
v62	533(md)	533(2)	536(5)	γ(CH) Ar
v63	515(md)	--	513(13)	δ(SCN2)
v64	--	508(2)	505(2)	δ(C1O1C7)
v65	--	465(9)	448(6)	γ(C10N2C11)
v66	--	425(2)	426(<1)	γ(CC) Ar
v67	--	--	408(2)	γ(C10N2C11)
v68	--	377(2)	373(<1)	γ(N1H)
v69	--	--	332(2)	ω(C=O)
v70	--	--	305(4)	ω(C7H <sub>3</sub> )
v71	--	303(7)	298(6)	ω(CH <sub>3</sub> ) Metilos
v72	--	--	273(3)	ω(N2-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v73	--	--	226(1)	ρ(C7H <sub>3</sub> )
v74	--	--	213(8)	γ(C7H <sub>3</sub> )
v75	--	--	199(<1)	ρ(CH <sub>3</sub> ) Metilo
v76	--	--	184(1)	ρ(CH <sub>3</sub> ) Metilo
v77	--	--	139(3)	γ(C7O1)
v78	--	--	125(4)	ρ(CH <sub>3</sub> ) Metilo
v79	--	--	108(5)	ρ(CH <sub>3</sub> ) Metilo
v80	--	--	98(2)	ρ(CH <sub>3</sub> ) Metilo
v81	--	--	83(2)	γ(CH <sub>3</sub> ) Metilo
v82	--	--	66(<1)	γ(CH <sub>3</sub> ) Metilo
v83	--	--	34(1)	γ(CH) Ar
v84	--	--	31(2)	γ(CH) Ar

<sup>a</sup> en cm<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis (km mol<sup>-1</sup>). <sup>c</sup> mf, muy fuerte; f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>v, δ y γ representa stretching, deformación en el plano, deformación y fuera del plano, respectivamente.

**Tabla A4.3.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración de **AntBu**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	--	--	3600(38)	v(N1H1)
v2	3214(f)	--	3448(265)	v(N2H2A)
v3	--	--	3205(7)	v(CH) Ar

v4	--	--	3198(12)	v(CH) Ar
v5	3165(d)	--	3188(22)	v(CH) Ar
v6	3078(d)	3082(<1)	3187(20)	v(CH) Ar
v7	--	--	3173(11)	v(CH) Ar
v8	--	--	3174(8)	v(CH) Ar
v9	--	--	3164(4)	v(CH) Ar
v10	--	--	3163(<1)	v(CH) Ar
v11	--	--	3159(3)	v(CH) Ar
v12	--	3064(7)	3101(13)	vas(C17H <sub>2</sub> )
v13	3053(d)	3053(5)	3086(47)	vas(CH <sub>3</sub> )
v14	2967(d)	--	3082(49)	vas(CH <sub>3</sub> )
v15	--	--	3064(16)	vas(C18H <sub>2</sub> )
v16	2959(d)	--	3042(36)	vsim(C17H <sub>2</sub> )
v17	--	--	3031(14)	vsim(C18H <sub>2</sub> )
v18	2935(d)	--	3021(38)	vsim(CH <sub>3</sub> )
v19	2871(md)	--	3014(16)	vsim(C18H <sub>2</sub> )
v20	2864(md)	--	3004(19)	vsim(C19H <sub>2</sub> )
v21	1678(mf)	1682(4)	1713(214)	v(C=O)
v22	--	--	1668(1)	v(CC) Ar
v23	1624(md)	1627(2)	1657(3)	v(CC) Ar
v24	--	--	1614(<1)	v(CC) Ar
v25	--	--	1594(19)	v(CC) Ar
v26	1561(mf)	1561(18)	1591(336)	v(C16-N2) + $\delta$ (N1H1)
v27	--	1524(2)	1560(18)	v(CC) Ar
v28	1521(mf)	--	1541(638)	$\delta$ (N1H1) + $\delta$ (N2H2)
v29	--	--	1519(8)	$\delta$ (CH) Ar
v30	1482(h)	1485(13)	1510(12)	$\delta$ (C17H <sub>2</sub> ) + $\delta$ (C18H <sub>2</sub> ) + $\delta$ (C19H <sub>2</sub> )
v31	--	--	1501(7)	$\omega$ (CH <sub>3</sub> )
v32	--	--	1498(6)	$\delta$ (C18H <sub>2</sub> ) + $\delta$ (CH <sub>3</sub> )
v33	--	--	1489(<1)	$\delta$ (C18H <sub>2</sub> ) + $\delta$ (C19H <sub>2</sub> )
v34	1460(d)	--	1482(14)	$\delta$ (CH) Ar
v35	1452(d)	--	1480(19)	$\delta$ (C17H <sub>2</sub> )
v36	1439(m)	--	1478(55)	$\delta$ (C17H <sub>2</sub> )
v37	--	--	1433(3)	v(C1-C15) + v(CC) Ar
v38	--	--	1417(3)	$\delta$ (CH) Ar
v39	--	--	1416(5)	$\delta$ (CH) Ar
v40	--	1411(100)	1409(11)	$\omega$ (CH <sub>3</sub> )
v41	--	--	1402(<1)	$\omega$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> + $\omega$ (CH <sub>3</sub> )
v42	1377(d)	--	1388(54)	v(CC) Ar
v43	1359(d)	1351(9)	1374(75)	$\omega$ (C17H <sub>2</sub> ) + $\omega$ (C18H <sub>2</sub> ) + $\omega$ (C19H <sub>2</sub> )
v44	1329(d)	--	1357(47)	$\delta$ (N1H) + v(C16N2)
v45	--	--	1349(2)	v(CC) Ar
v46	1304(d)	--	1337(106)	$\tau$ (CH <sub>2</sub> )
v47	1396(md)	--	1330(22)	$\tau$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
v48	--	1288(4)	1310(2)	$\delta$ (CH) Ar
v49	1265(d)	1266(19)	1296(11)	$\omega$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
v50	--	--	1290(8)	$\delta$ (CH) Ar + v(CC) Ar
v51	1236(d)	--	1267(37)	$\tau$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
v52	--	1231(3)	1256(1)	$\delta$ (CH) Ar + v(CC) Ar
v53	1208(mf)	--	1217(151)	v(C15-N1) + $\delta$ (N1H)
v54	--	1185(4)	1207(3)	$\delta$ (CH) Ar

v55	1180(f)	1174(3)	1200(83)	v(N1-C16) + $\rho(\text{CH}_2)_3$
v56	1151(d)	1152(2)	1198(39)	$\delta(\text{CH})$ Ar
v57	1119(d)	--	1179(24)	$\delta(\text{CH})$ Ar
v58	--	--	1172(8)	$\delta(\text{CH})$ Ar
v59	--	--	1131(15)	v(N1-C16) + $\rho(\text{CH}_2)_3$
v60	--	--	1130(<1)	$\delta(\text{CH})$ Ar
v61	1113(d)	--	1125(52)	v(N1C15)
v62	1071(m)	--	1095(65)	v(N2C17)
v63	--	--	1057(<1)	v(CC) Butilo
v64	1015(md)	1017(13)	1040(8)	v(CC) Ar
v65	--	--	1038(4)	v(CC) Ar
v66	--	--	1007(1)	v(CC) Butilo
v67	--	--	1006(6)	v(C15-C1)
v68	--	--	998(<1)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v69	--	--	995(<1)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v70	960(m)	--	978(2)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v71	--	--	975(<1)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v72	950(md)	--	949(6)	$\tau(\text{CH}_2)_3$
v73	--	--	947(<1)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v74	--	--	911(<1)	$\omega(\text{CH}_3)$
v75	935(md)	--	910(25)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v76	912(d)	908(1)	894(30)	$\delta(\text{OC15N1})$
v77	--	--	876(<1)	v(CC) Ar
v78	--	--	862(<1)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v79	881(d)	--	859(9)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v80	846(md)	--	836(2)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v81	--	822(11)	803(10)	$\rho(\text{CH}_2)$ Butilo
v82	794(d)	--	801(20)	$\rho(\text{CH}_2)$ Butilo + $\gamma(\text{CC})$ Ar
v83	--	--	769(<1)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v84	752(d)	--	760(14)	$\gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{N1H}) + \gamma(\text{C=O})$
v85	--	--	749(1)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v86	737(f)	722(1)	747(67)	$\gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{CH})$ Ar
v87	--	--	748(3)	$\rho(\text{CH}_2)_3$
v88	667(md)	668(3)	743(16)	$\rho(\text{CH}_2)_3$
v89	640(md)	--	734(32)	v(CS)
v90	--	--	711(10)	$\gamma(\text{N1H})$
v91	--	--	680(10)	$\gamma(\text{N2H})$
v92	624(d)	--	669(40)	$\gamma(\text{N2H})$
v93	--	--	653(4)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v94	601(md)	--	637(17)	$\rho(\text{C17H}_2) + \delta(\text{CCC})$ Ar
v95	--	--	623(5)	$\gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{N1H}) + \gamma(\text{C-S})$
v96	552(md)	--	611(14)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v97	--	--	584(2)	$\delta(\text{C16N2C17})$
v98	--	--	562(6)	$\gamma(\text{CC})$ Ar
v99	--	--	534(6)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v100	--	--	501(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar
v101	--	--	479(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar
v102	525(md)	526(3)	457(19)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar
v103	--	407(10)	434(3)	$\delta(\text{CCC})$ Butilo
v104	--	399(17)	412(<1)	$\rho(\text{CH})$ Ar
v105	--	391(6)	403(<1)	$\delta(\text{CCC})$ Ar

v106	--	355(1)	386(9)	$\delta$ (CCC) Butilo
v107	--	--	368(2)	$\delta$ (N1C16N2)
v108	--	--	352(4)	$\gamma$ (CC) Ar + $\gamma$ (CH) Ar
v109	--	--	303(<1)	$\gamma$ (CC) Ar + $\gamma$ (CH) Ar
v110	--	--	273(7)	$\rho$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
v111	--	--	253(6)	$\rho$ (CH <sub>3</sub> )
v112	--	--	239(<1)	$\rho$ (CH <sub>3</sub> )
v113	--	--	233(<1)	$\gamma$ (CC) Ar + $\gamma$ (CH) Ar
v114	--	--	227(2)	$\gamma$ (N2H) + $\gamma$ (N1H)
v115	--	--	181(1)	$\gamma$ (N2H) + $\gamma$ (N1H) + $\gamma$ (C=O)
v116	--	--	169(3)	$\gamma$ (CC) Ar + $\gamma$ (CH) Ar
v117	--	--	152(4)	$\rho$ (CH <sub>3</sub> ) + $\rho$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
v118	--	--	118(<1)	$\rho$ (CH <sub>3</sub> ) + $\rho$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
v119	--	--	115(<1)	$\gamma$ (CC) Ar + $\gamma$ (CH) Ar
v120	--	--	110(4)	$\omega$ (C=O) + $\omega$ (N1H)
v121	--	--	84(2)	$\gamma$ (CC) Ar + $\gamma$ (CH) Ar
v122	--	--	70(<1)	$\omega$ (C=O) + $\omega$ (N1H)
v123	--	--	63(<1)	$\omega$ (CH <sub>3</sub> ) + $\omega$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
v124	--	--	52(<1)	$\gamma$ (CC) Ar + $\gamma$ (CH) Ar
v125	--	--	29(<1)	$\gamma$ (CH <sub>3</sub> ) + $\gamma$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
v126	--	--	19(<1)	$\gamma$ (CH <sub>3</sub> ) + $\gamma$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
v127	--	--	14(<1)	$\rho$ (CH <sub>3</sub> ) + $\rho$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>

<sup>a</sup> en cm<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis (km mol<sup>-1</sup>). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>v,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla A4. 4.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración de **DifEt**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	3363(md)	--	3611(37)	v(N1-H)
v2	3178(f)	--	3451(238)	v(N2-H)
v3	--	--	3201(4)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v4	--	--	3195(6)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v5	3108(d)	--	3188(11)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v6	3087(d)	3067(90)	3188(26)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar + v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v7	3061(d)	3048(35)	3177(20)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar + v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v8	3028(d)	--	3176(16)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v9	--	--	3166(<1)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v10	--	--	3165(<1)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v11	3002(md)	2996(17)	3157(5)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v12	--	--	3152(7)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v13	2965(md)	--	3107(24)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> )
v14	2931(md)	--	3096(31)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> )
v15	--	--	3060(4)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>2</sub> )
v16	--	2918(32)	3049(12)	v(CH)
v17	--	--	3036(12)	v <sub>sim</sub> (CH <sub>2</sub> )
v18	2871(d)	--	3030(17)	v <sub>sim</sub> (CH <sub>3</sub> )

v19	1691(f)	1689(21)	1729(147)	v(C=O)
v20	--	--	1643(<1)	δ(CC) Ar
v21	1595(md)	--	1638(11)	δ(CC) Ar
v22	--	--	1624(2)	δ(CC) Ar
v23	--	--	1622(3)	δ(CC) Ar
v24	1581(m)	--	1580(308)	v(C3-N2)
v25	1559(mf)	--	1545(675)	δ(N1-H) + δ(N2-H)
v26	1494(f)	--	1525(36)	δ(CH) Ar
v27	--	--	1523(25)	δ(CH) Ar
v28	--	--	1519(39)	δ(CH <sub>2</sub> )
v29	--	--	1500(45)	δ(CH <sub>3</sub> )
v30	--	--	1496(9)	δ(CH <sub>3</sub> )
v31	--	--	1484(2)	δ(CH)
v32	1470(m)	--	1483(12)	δ(CH) Ar
v33	1450(f)	--	1421(15)	ω(CH <sub>3</sub> )
v34	1446(f)	--	1404(134)	v(C2-N1) + v(C3-N2) + ω(CH <sub>2</sub> )
v35	1381(d)	--	1377(19)	ω(CH)
v36	--	--	1372(2)	δ(CH) Ar
v37	1369(d)	--	1357(77)	ω(CH <sub>2</sub> )
v38	--	--	1347(9)	v(CC) Ar
v39	1334(d)	--	1343(31)	v(CC) Ar
v40	1307(d)	--	1311(6)	ω(CH)
v41	1282(md)	--	1296(<1)	τ(CH <sub>2</sub> )
v42	1231(md)	--	1264(<1)	δ(CH)
v43	--	--	1210(<1)	δ(CH) Ar
v44	--	--	1208(4)	δ(CH) Ar
v45	1187(f)	1189(24)	1202(91)	v(C1-C11)
v46	--	--	1201(12)	v(C1-C21)
v47	1175(d)	--	1192(32)	v(N2-C4)
v48	--	--	1184(<1)	δ(CH) Ar
v49	--	--	1183(<1)	δ(CH) Ar
v50	1160(f)	--	1173(258)	v(C3-N1)
v51	1152(m)	1152(20)	1162(<1)	ρ(CH <sub>2</sub> )
v52	1118(d)	--	1126(9)	v(CC) Ar
v53	1072(d)	--	1110(13)	v(CC) Ar
v54	--	--	1102(<1)	δ(CH) Ar
v55	1050(d)	1050(18)	1063(20)	v(C4-C5)
v56	1030(d)	1031(22)	1053(11)	δ(CCC) Ar
v57	1002(md)	1004(100)	1051(10)	δ(CCC) Ar
v58	--	--	1019(<1)	δ(CCC) Ar
v59	--	--	1017(1)	δ(CCC) Ar
v60	--	--	1010(<1)	γ(CH) Ar
v61	--	--	1002(<1)	γ(CH) Ar
v62	--	--	993(<1)	γ(CH) Ar
v63	971(md)	--	986(20)	δ(C2N1C3)
v64	--	--	981(<1)	γ(CH) Ar
v65	949(md)	947(9)	960(10)	v(C4-C5)
v66	920(md)	--	940(1)	γ(CH) Ar
v67	910(md)	--	925(2)	γ(CH) Ar
v68	--	845(52)	892(<1)	γ(C1-C2)
v69	--	--	961(<1)	γ(CH) Ar

v70	878(md)	--	857(2)	$\omega(\text{CH})$ Ar
v71	--	--	849(<1)	$\omega(\text{CH})$ Ar
v72	818(md)	819(19)	831(2)	$\delta(\text{CH})$
v73	--	--	807(2)	$\rho(\text{CH}_2)$
v74	801(md)	--	782(6)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v75	764(md)	761(15)	767(16)	$\gamma(\text{CH})$ Ar + $\gamma(\text{C=O})$
v76	733(f)	--	747(35)	$\nu(\text{C-S})$
v77	721(f)	728(20)	733(28)	$\gamma(\text{N1H})$ + $\gamma(\text{N2H})$
v78	694(f)	--	715(47)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v79	--	--	708(41)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v80	642(m)	640(13)	688(34)	$\gamma(\text{N2H})$
v81	--	--	654(27)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v82	616(d)	618(19)	636(31)	$\gamma(\text{N1H})$
v83	--	--	634(<1)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v84	--	--	633(3)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v85	567(md)	564(9)	614(21)	$\gamma(\text{N1-C3-N2})$
v86	486(md)	--	575(17)	$\delta(\text{C3-N2-C4})$
v87	472(md)	--	559(14)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v88	--	--	496(5)	$\gamma(\text{CCC})$ Ar
v89	--	--	484(1)	$\gamma(\text{CCC})$ Ar
v90	--	--	415(<1)	$\gamma(\text{CH-C})$ Ar
v91	--	--	413(<1)	$\gamma(\text{CH-C})$ Ar
v92	--	--	400(4)	$\gamma(\text{N2-C4-C5})$
v93	--	--	359(17)	$\delta(\text{C=O})$
v94	--	--	316(<1)	$\rho(\text{CH}_3)$
v95	--	--	287(<1)	$\rho(\text{CH})$ Ar
v96	--	--	273(<1)	$\rho(\text{CH}_3)$
v97	--	--	255(4)	$\rho(\text{CH})$ Ar
v98	--	--	238(5)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v99	--	--	227(3)	$\gamma(\text{CH})$ Ar + $\rho(\text{CH}_3)$
v100	--	--	195(3)	$\gamma(\text{N1H})$ + $\rho(\text{CH}_3)$
v101	--	--	177(5)	$\rho(\text{CH}_3)$
v102	--	--	144(4)	$\gamma(\text{C=O})$
v103	--	--	121(3)	$\omega(\text{C=O})$ + $\rho(\text{CH}_3)$
v104	--	--	98(2)	$\omega(\text{N1C3N2})$
v105	--	--	72(<1)	$\rho(\text{CH})$ Ar
v106	--	--	58(<1)	$\rho(\text{CH}_2)$ + $\rho(\text{CH}_3)$
v107	--	--	54(<1)	$\rho(\text{CH}_3)$ + $\rho(\text{CH}_2)$
v108	--	--	37(<1)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v109	--	--	24(<1)	$\omega(\text{CH}_3)$
v110	--	--	17(<1)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v111	--	--	11(<1)	$\omega(\text{CS})$

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla A4. 5.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración de **Mf2**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	3222(d)	--	3597(29)	v(N1-H)
v2	--	--	3211(8)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v3	--	--	3207(1)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v4	--	--	3200(2)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v5	--	--	3198(3)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v6	--	--	3195(8)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v7	--	--	3195(<1)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v8	--	--	3194(6)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v9	3104(md)	--	3187(18)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v10	3057(md)	3068(13)	3186(26)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v11	3041(md)	--	3176(11)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v12	--	--	3176(7)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v13	3027(md)	--	3175(8)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v14	--	--	3166(<1)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v15	--	--	3166(<1)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v16	3011(md)	--	3140(20)	v <sub>asim</sub> (C7H <sub>3</sub> )
v17	2966(md)	--	3074(31)	v <sub>asim</sub> (C7H <sub>3</sub> )
v18	2837(md)	2836(5)	3012(58)	v <sub>sim</sub> (C7H <sub>3</sub> )
v19	1693(mf)	1696(46)	1747(211)	v(C=O)
v20	1605(mf)	1601(55)	1644(257)	v(CC)Ar
v21	--	--	1640(12)	v(CC)Ar
v22	1590(md)	1589(30)	1633(30)	v(CC)Ar
v23	--	--	1628(3)	v(CC)Ar
v24	--	--	1624(6)	v(CC) Ar + δ(CH) Ar
v25	--	--	1607(2)	v(CC) Ar + δ(CH) Ar
v26	1578(md)	1579(14)	1544(44)	v(CC) Ar + δ(CH) Ar
v27	--	--	1524(36)	δ(CH) Ar
v28	1513(f)	1516(8)	1522(139)	δ(CH) Ar
v29	1493(mf)	1492(8)	1512(419)	δ (N1-H)
v30	1454(d)	1453(6)	1503(58)	δ(C7H <sub>3</sub> )
v31	1442(md)	--	1494(10)	δ(C7H <sub>3</sub> )
v32	1418(md)	1419(5)	1484(19)	δ(CH) Ar
v33	--	--	1482(6)	δ(CH) Ar
v34	1396(H)	--	1475(14)	ρ(C7H <sub>3</sub> )
v35	--	--	1447(5)	v(CC) Ar
v36	1371(mf)	1370(25)	1368(452)	v(C9-N2)
v37	1334(md)	--	1353(42)	δ(CH) Ar
v38	--	--	1349(16)	v(CC) Ar + δ(CH) Ar
v39	1316(m)	1317(2)	1346(176)	v(CC) Ar
v40	--	--	1331(4)	δ(CH) Ar
v41	1291(d)	1289(9)	1326(95)	v(CC) Ar
v42	--	--	1324(37)	v(CC) Ar
v43	1280(md)	--	1291(82)	v(C10-N2)
v44	1251(mf)	1251(37)	1287(212)	v(C1-O1)
v45	1209(mf)	1206(15)	1258(376)	v(C8-C4)
v46	1186(m)	1187(11)	1222(176)	v(C9-N1)

v47	--	--	1202(4)	$\omega$ (C7H <sub>3</sub> )
v48	--	--	1200(14)	$\delta$ (CH) Ar
v49	--	--	1195(4)	$\delta$ (CH) Ar
v50	1176(f)	1176(20)	1192(207)	$\delta$ (CH) Ar
v51	--	--	1182(<1)	$\delta$ (CH) Ar
v52	--	--	1181(<1)	$\delta$ (CH) Ar
v53	1160(f)	1158(100)	1172(336)	$\delta$ (N1C9N2) + $\nu$ (C9-S)
v54	--	--	1167(<1)	$\omega$ (C7H <sub>3</sub> )
v55	1152(H)	--	1139(16)	$\delta$ (CH) Ar
v56	1118(md)	1118(2)	1104(12)	$\nu$ (CC) Ar + $\delta$ (CH) Ar
v57	--	--	1101(7)	$\delta$ (CH) Ar
v58	1089(md)	1119(<1)	1089(53)	$\nu$ (C8-N1)
v59	1072(d)	1073(6)	1053(77)	$\nu$ (C7-O1)
v60	--	1033(11)	1049(8)	$\delta$ (CCC) Ar
v61	1025(m)	1021(4)	1047(15)	$\delta$ (CCC) Ar
v62	1009(md)	1005(89)	1022(6)	$\delta$ (CCC) Ar
v63	--	1003(<1)	1019(1)	$\delta$ (CCC) Ar
v64	970(md)	970(5)	1018(2)	$\delta$ (CCC) Ar
v65	--	--	1002(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v66	--	--	1001(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v67	--	--	989(3)	$\delta$ (N1C9N2)
v68	--	--	985(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v69	--	--	984(2)	$\gamma$ (CH) Ar
v70	--	--	982(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v71	--	--	967(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v72	923(md)	922(3)	940(5)	$\gamma$ (CH) Ar
v73	903(md)	901(4)	925(4)	$\gamma$ (CH) Ar
v74	--	--	918(1)	$\delta$ (O2C8N1)
v75	851(m)	854(10)	866(24)	$\nu$ (C9-S)
v76	838(md)	839(6)	855(34)	$\gamma$ (CH) Ar
v77	--	--	848(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v78	--	--	845(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v79	--	--	826(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v80	--	--	805(6)	$\delta$ (CCC) Ar
v81	--	--	777(11)	$\gamma$ (CH) Ar
v82	821(md)	814(3)	772(35)	$\gamma$ (C8-C4)
v83	794(md)	791(13)	769(23)	$\gamma$ (CH) Ar
v84	--	--	721(9)	$\delta$ (CCC) Ar
v85	763(m)	764(25)	709(35)	$\gamma$ (N1-H) + $\gamma$ (CH) Ar
v86	720(md)	718 <sup>H</sup> (9)	707(26)	$\gamma$ (CH) Ar
v87	709(md)	710(31)	706(38)	$\gamma$ (CH) Ar
v88	699(m)	--	661(27)	$\gamma$ (N2-H) + $\gamma$ (N2-C9)
v89	--	--	654(13)	$\gamma$ (N1-H)
v90	689(m)	689(11)	643(25)	$\gamma$ (N1-H) + $\delta$ (CCC) Ar
v91	--	--	640(32)	$\gamma$ (N1-H) + $\delta$ (CCC) Ar
v92	--	--	632(4)	$\delta$ (CCC) Ar
v93	--	--	629(1)	$\delta$ (CCC) Ar
v94	591(d)	590(6)	593(30)	$\gamma$ (N1-H) + $\gamma$ (N2-C9)

v95	574(d)	574(20)	578(32)	$\gamma(\text{CH})$ Ar
v96	523(md)	526(6)	531(21)	$\delta(\text{C1-O1-C7})$
v97	517(md)	517(6)	522(12)	$\gamma(\text{CC})$ Ar
v98	--	--	505(3)	$\gamma(\text{CC})$ Ar
v99	--	--	483(5)	$\gamma(\text{CC})$ Ar
v100	--	--	470(7)	$\gamma(\text{C10-N2})$
v101	--	--	427(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar
v102	--	--	420(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar
v103	--	--	418(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar
v104	--	--	400(2)	$\delta(\text{C9N1C8})$
v105	--	--	379(4)	$\delta(\text{CCC})$ Ar
v106	--	--	324(3)	$\delta(\text{C8C4C3})$
v107	--	--	312(2)	$\delta(\text{C1-O1-C7})$
v108	--	--	306(3)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v109	--	--	282(<1)	$\omega(\text{C7H}_3) + \gamma(\text{CH})$ Ar
v110	--	--	256(<1)	$\omega(\text{CH})$ Ar
v111	--	--	239(3)	$\omega(\text{CH})$ Ar
v112	--	--	223(<1)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v113	--	--	212(6)	$\rho(\text{C7H}_3)$
v114	--	--	169(<1)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v115	--	--	134(2)	$\omega(\text{C7H}_3) + \gamma(\text{C7-O1})$
v116	--	--	127(5)	$\omega(\text{C7H}_3) + \gamma(\text{C7-O1})$
v117	--	--	99(3)	$\rho(\text{C7H}_3) + \rho(\text{CH})$ Ar
v118	--	--	95(1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar
v119	--	--	78(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar
v120	--	--	63(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar
v121	--	--	32(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar
v122	--	--	55(2)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar
v123	--	--	41(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar
v124	--	--	33(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar
v125	--	--	24(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar
v126	--	--	19(<1)	$\gamma(\text{CC})$ Ar + $\gamma(\text{CH})$ Ar

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>v,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$  y  $\rho$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo y balanceo, respectivamente.

**Tabla A4. 6.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **Mlso**.  $U(\text{eq})$  es definido como un tercio de la traza del tensor.  $U_{ij}$  ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C1A	9513(1)	3709(2)	8049,4(8)	38,8(5)
C1B	5479,9(10)	5523(2)	5582,9(8)	38,7(5)
C2A	9118,7(11)	4677(2)	7907,7(9)	43,4(6)
C2B	5894,7(11)	6501(2)	5508,2(9)	42,6(6)
C3A	8538,1(11)	4398(2)	7791,0(8)	39,9(5)

C3B	6473,8(11)	6224(2)	5373,0(8)	38,1(5)
C4A	8325,1(10)	3131,9(18)	7810,8(7)	32,1(5)
C4B	6658(1)	4948,0(18)	5310,1(7)	31,7(5)
C5A	8723,7(11)	2176(2)	7947,9(8)	39,7(5)
C5B	6236,2(11)	3983(2)	5377,9(8)	38,6(5)
C6A	9311,6(11)	2448(2)	8067,3(9)	42,6(6)
C6B	5652,2(11)	4256(2)	5511,7(8)	41,5(6)
C7A	10507,2(14)	3168(3)	8301,7(13)	58,3(8)
C7B	4473,9(13)	4966(3)	5803,0(12)	54,0(7)
C8A	7696,4(10)	2756,2(19)	7705,0(7)	32,8(5)
C8B	7282,9(10)	4559,3(19)	5192,6(7)	33,5(5)
C9A	6671(1)	3478,2(18)	7594,3(8)	33,0(5)
C9B	8311,7(10)	5243,9(18)	5086,8(8)	33,9(5)
C10A	6739,1(11)	3768(2)	6683,5(8)	40,7(5)
C10B	8251,3(12)	5493(2)	4172,3(8)	43,5(6)
C11A	5771,3(12)	3206(3)	7103,6(10)	52,2(7)
C11B	9197,3(12)	4818(3)	4599,9(10)	55,5(7)
C12A	7197,7(18)	2773(4)	6530,3(12)	68,7(9)
C12B	7784,3(19)	4535(5)	4014,6(13)	78,9(11)
C13A	5642(2)	2096(4)	6762,7(16)	84,2(12)
C13B	9295(2)	3694(4)	4259,0(18)	94,9(13)
C14A	6970,9(19)	5132(3)	6672,5(13)	66,3(9)
C14B	8045(2)	6867(3)	4160,2(13)	71,5(10)
C15A	5453,6(15)	4444(4)	6961,2(13)	66,6(8)
C15B	9558,2(16)	6001(4)	4462,6(15)	75,7(10)
N1A	7302,2(8)	3722,0(17)	7604,3(6)	34,2(4)
N1B	7681,4(8)	5520,1(17)	5096,0(7)	36,1(4)
N2A	6424,9(8)	3441,3(16)	7152,7(6)	36,0(4)
N2B	8552,6(8)	5147,3(16)	4643,5(6)	36,9(4)
O1A	10073,3(7)	4106,6(16)	8165,9(6)	54,0(4)
O1B	4926,6(7)	5908,6(15)	5729,2(6)	53,7(5)
O2A	7537,2(7)	1627,0(13)	7696,2(6)	45,3(4)
O2B	7433,7(7)	3423,9(13)	5172,0(6)	46,3(4)
S1A	6319,3(3)	3311,2(7)	8127,7(2)	53,1(2)
S1B	8665,8(3)	5121,4(7)	5619,4(2)	56,9(2)

**Tabla A4. 7.** Parámetros de desplazamiento ansiotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **Miso**. El factor del desplazamiento ansiotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2a^*U11+2hka^*b^*U12+\dots]$ .

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1A	33,4(13)	42,5(12)	40,3(12)	-1(1)	-0,3(10)	-4,1(10)
C1B	35,1(13)	41,4(12)	39,5(12)	-1(1)	4,2(10)	1,4(10)
C2A	39,6(15)	31,8(12)	59,0(15)	3,4(11)	-3,1(12)	-4,3(10)
C2B	42,5(15)	29,4(11)	55,9(15)	-3,3(11)	8,4(12)	1,8(10)
C3A	37,6(14)	31,5(11)	50,5(14)	4,2(10)	-2,8(11)	3,3(10)
C3B	37,6(14)	27,8(11)	49,0(13)	0,1(10)	3,7(11)	-2,9(10)
C4A	34,1(12)	30,9(10)	31,4(11)	-0,9(9)	0,8(9)	0,9(9)

C4B	35,2(13)	29,7(10)	30,1(11)	0,7(8)	1,4(9)	-0,2(9)
C5A	39,6(14)	28,3(11)	51,1(13)	3,2(10)	-1,8(11)	0,7(10)
C5B	44,5(15)	27,2(11)	44,0(13)	-0,6(10)	3,2(11)	-0,4(10)
C6A	40,1(15)	36,8(12)	50,9(14)	3,9(11)	-3,6(11)	9,1(11)
C6B	40,2(15)	36,1(12)	48,3(14)	1,6(11)	2,0(11)	-10,2(11)
C7A	38,0(17)	72(2)	65,2(19)	4,3(17)	-11,7(15)	3,6(15)
C7B	36,3(16)	65,3(19)	60,5(18)	2,7(16)	7,8(14)	-6,5(13)
C8A	37,1(13)	29,3(11)	32,0(11)	0,5(9)	0,2(9)	-0,4(9)
C8B	39,7(13)	30,0(11)	30,9(11)	0,4(9)	0,8(9)	-0,4(9)
C9A	34,2(13)	24,9(10)	40,1(12)	1,7(9)	-2,5(10)	0,6(9)
C9B	34,2(13)	25,4(10)	42,2(12)	-0,6(9)	3,9(10)	0,9(9)
C10A	42,9(14)	43,6(13)	35,4(12)	4,7(10)	-3,8(11)	-0,9(11)
C10B	44,5(15)	46,7(13)	39,3(13)	3,3(11)	3,7(11)	0,6(11)
C11A	38,5(15)	70,0(17)	48,3(15)	10,8(13)	-9,1(12)	-16,4(13)
C11B	42,8(16)	74,0(18)	49,9(15)	10,8(14)	9,9(13)	17,0(14)
C12A	73(2)	83(2)	49,9(18)	-2,3(17)	2,7(17)	22,8(19)
C12B	76(3)	109(3)	51,5(19)	-4(2)	-3,1(18)	-37(2)
C13A	86(3)	72(2)	95(3)	7(2)	-32(2)	-42(2)
C13B	93(3)	76(3)	116(4)	2(2)	38(3)	43(2)
C14A	89(3)	58,2(18)	52,0(18)	14,1(15)	-9,2(19)	-28,2(18)
C14B	96(3)	65(2)	53,8(19)	20,3(16)	11(2)	29(2)
C15A	39,4(18)	92(2)	68(2)	7,8(19)	-9,3(16)	7,8(17)
C15B	39,7(19)	101(3)	87(3)	5(2)	10,0(18)	-8,5(18)
N1A	33,4(11)	29,4(9)	39,8(10)	0,1(8)	-4,4(8)	-1,7(8)
N1B	35,1(11)	27,3(9)	46,0(11)	1,5(8)	6,7(9)	2,8(8)
N2A	35,7(11)	35,0(9)	37,4(10)	2,6(8)	-4,2(8)	-5,4(8)
N2B	35,2(11)	36,4(9)	39,2(10)	1,9(8)	4,7(9)	2,8(8)
O1A	35,7(10)	52,2(10)	73,9(12)	2,6(9)	-10,2(9)	-2,7(8)
O1B	37,2(10)	48,5(9)	75,6(12)	-3,9(9)	13,3(9)	-1,9(8)
O2A	40,3(10)	28,1(8)	67,6(11)	-1,5(7)	-1,7(8)	-4,1(7)
O2B	47(1)	28,3(8)	63,5(10)	-0,8(7)	5,0(8)	3,9(7)
S1A	45,1(4)	73,8(5)	40,5(3)	4,0(3)	4,9(3)	-4,2(3)
S1B	54,1(4)	73,9(5)	42,6(3)	-2,5(3)	-6,0(3)	14,4(3)

**Tabla A4. 8.** Coordinación de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **MIso**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H1BA	7969(13)	7110(30)	3825(11)	76(9)
H1NA	7407(11)	4480(20)	7675(8)	46(7)
H1NB	7588(12)	6270(30)	5174(9)	63(8)
H2A	9271(11)	5510(20)	7892(8)	51(7)
H2B	5768(10)	7350(20)	5555(8)	43(6)
H2AA	7564(16)	2850(30)	6737(12)	93(11)
H2BA	7669(15)	4690(30)	3693(13)	95(11)
H2AB	7324(14)	2930(30)	6195(12)	84(10)
H2BB	7443(17)	4580(30)	4220(13)	103(12)

H2AC	7022(18)	1940(40)	6576(15)	130(16)
H2BC	7940(20)	3650(50)	4075(18)	160(20)
H3A	8277(10)	5110(20)	7706(8)	44(6)
H3B	6752(11)	6930(20)	5338(8)	49(6)
H3AA	5220(18)	1910(30)	6750(13)	105(12)
H3BA	9034(16)	2960(30)	4350(12)	100(13)
H3AB	5875(16)	1330(30)	6840(12)	94(12)
H3BB	9694(18)	3430(30)	4281(13)	107(13)
H3AC	5749(16)	2280(30)	6414(14)	112(13)
H3BC	9230(20)	3950(50)	3912(19)	180(20)
H4AA	7057(13)	5350(30)	6353(12)	78(9)
H4AB	7304(16)	5190(30)	6876(12)	95(12)
H4BB	7694(18)	6970(30)	4344(13)	115(14)
H4AC	6667(17)	5750(30)	6811(12)	107(13)
H4BC	8375(18)	7440(40)	4288(14)	118(15)
H5A	8580(10)	1320(20)	7976(8)	46(6)
H5B	6360(10)	3120(20)	5343(8)	43(6)
H5AA	5574(13)	4760(30)	6624(11)	73(9)
H5BA	9432(14)	6360(30)	4121(13)	91(10)
H5AB	5038(15)	4270(30)	6940(11)	84(10)
H5AC	5518(15)	5170(30)	7226(12)	103(12)
H5BB	9967(18)	5710(30)	4443(12)	109(12)
H5BC	9490(18)	6710(40)	4706(16)	138(17)
H6A	9563(11)	1800(20)	8157(8)	47(7)
H6B	5388(11)	3570(20)	5544(8)	46(7)
H7AA	10854(14)	3630(30)	8392(10)	73(9)
H7AB	10341(14)	2660(30)	8591(12)	85(10)
H7BA	4604(12)	4330(30)	6047(10)	69(9)
H7AC	10587(14)	2590(30)	8038(11)	80(10)
H7BB	4389(13)	4500(30)	5510(11)	72(9)
H7BC	4114(15)	5400(30)	5910(11)	85(10)
H10A	6411(10)	3730(20)	6447(8)	36(6)
H10B	8591(10)	5402(19)	3930(7)	36(6)
H11A	5659(11)	2980(20)	7432(9)	57(7)
H11B	9293(12)	4570(20)	4928(10)	65(8)

**Tabla A4. 9.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **Mm2**. U(eq) es definido como un tercio de la traza del tensor. Uij ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C1	8333(4)	4885(13)	3868(3)	41,5(15)
C2	7426(4)	3927(13)	4021(3)	44,2(15)
C3	7157(4)	5008(12)	4578(3)	38,4(15)
C4	7789(4)	7033(11)	4997(2)	33,3(13)
C5	8700(4)	7929(14)	4827(3)	54,2(17)
C6	8981(5)	6839(15)	4280(3)	58,3(19)

C7	9456(5)	4615(18)	3120(3)	76(2)
C8	7560(4)	8252(13)	5605(3)	41,6(15)
C9	6105(4)	8569(12)	6155(2)	33,5(14)
C10	6188(5)	7879(15)	7335(3)	58,7(18)
C11	7392(5)	5112(13)	6834(3)	54,7(17)
N1	6494(3)	7940(10)	5617(2)	40,1(13)
N2	6557(3)	7337(10)	6744(2)	39,1(12)
O1	8525(3)	3720(10)	3299,8(19)	63,3(13)
O2	8228(3)	9340(9)	6074,8(19)	51,6(11)
S	5011,0(11)	10721(4)	6037,4(7)	50,1(5)

**Tabla A4. 10.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **Mm2**. El factor del desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	29(3)	56(5)	43(3)	1(3)	15(3)	5(3)
C2	33(3)	48(4)	53(4)	-11(3)	13(3)	-9(3)
C3	21(3)	48(4)	50(3)	-4(3)	15(2)	-6(3)
C4	23(3)	31(3)	47(3)	3(3)	11(2)	6(3)
C5	39(4)	65(5)	61(4)	-22(3)	19(3)	-19(3)
C6	27(3)	90(6)	66(4)	-9(4)	28(3)	-17(4)
C7	61(4)	109(7)	74(4)	-15(4)	46(4)	4(4)
C8	32(3)	45(4)	52(4)	0(3)	20(3)	5(3)
C9	18(3)	47(4)	37(3)	-11(3)	11(2)	-3(2)
C10	51(4)	80(5)	48(4)	-2(3)	18(3)	-4(4)
C11	47(4)	47(5)	66(4)	5(3)	9(3)	4(3)
N1	22(2)	62(4)	38(3)	-10(2)	11(2)	-2(2)
N2	31(3)	49(3)	40(3)	-3(2)	15(2)	-6(2)
O1	49(3)	89(4)	63(3)	-14(2)	33(2)	-3(2)
O2	26(2)	71(3)	55(2)	-19(2)	7,6(17)	-13(2)
S	27,7(8)	67,3(12)	56,3(9)	-3,4(9)	13,4(6)	9,7(8)

**Tabla A4. 11.** Coordinación de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **Mm2**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H2	6993	2542	3747	53
H3	6539	4359	4672	46
H5	9136	9323	5096	65
H6	9610	7433	4191	70
H7A	9445	6687	3062	114
H7B	9472	3690	2703	114
H7C	10080	4070	3473	114
H10A	6065	9924	7370	88
H10B	6718	7237	7734	88
H10C	5535	6837	7294	88
H11A	7380	4298	6402	82

H11B	7265	3603	7126	82
H11C	8076	5978	7035	82
H1N	6040(40)	7960(110)	5190(30)	43(15)

**Tabla A4. 12.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **DifEt**.  $U(\text{eq})$  es definido como un tercio de la traza del tensor.  $U_{ij}$  ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C1	8435,8(19)	5810,6(18)	7437,7(9)	39,6(3)
C2	7065,1(19)	6479,5(18)	6615,9(9)	40,3(3)
C3	6765,9(18)	6630,9(16)	4914,0(9)	36,4(3)
C4	3879(2)	8180(2)	4088,8(11)	49,8(4)
C5	1978(3)	8937(3)	4397,3(15)	62,1(5)
C11	7485(2)	4719,3(18)	8265,7(10)	42,1(3)
C12	8554(3)	4189(2)	9084,1(12)	60,6(4)
C13	7815(4)	3167(3)	9857,1(14)	78,1(6)
C14	6010(4)	2651(3)	9832,2(16)	79,3(7)
C15	4941(3)	3152(3)	9030(2)	80,8(6)
C16	5678(3)	4173(3)	8241,7(15)	61,6(4)
C21	9233,8(19)	7356,2(18)	7685,1(9)	39,7(3)
C22	8087(2)	8463(2)	8125,0(12)	51,5(4)
C23	8795(3)	9902(3)	8308,8(15)	64,5(5)
C24	10660(3)	10247(3)	8054,1(15)	66,6(5)
C25	11801(3)	9158(3)	7627,8(14)	61,6(4)
C26	11102(2)	7717(2)	7437,7(11)	48,8(3)
N1	7695,3(17)	6116,1(16)	5778,4(8)	38,9(3)
N2	5098,4(18)	7541,6(17)	4906,9(9)	44,3(3)
O	5554,9(16)	7321,3(17)	6701,2(8)	55,6(3)
S	7798,9(5)	6059,4(6)	3970,5(2)	53,39(16)

**Tabla A4. 13.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **DifEt**. El factor del desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	34,9(6)	53,7(7)	29,4(6)	-12,2(5)	-0,9(5)	7,7(5)
C2	36,7(6)	53,3(7)	29,9(6)	-10,2(5)	-0,1(5)	3,9(5)
C3	35,9(6)	41,6(6)	31,1(6)	-6,0(5)	-0,7(5)	-4,0(5)
C4	47,0(8)	59,5(9)	38,7(7)	-2,5(6)	-9,3(6)	2,4(7)
C5	45,8(9)	72,2(11)	59,6(10)	2,1(9)	-10,1(7)	6,8(8)
C11	46,6(7)	48,1(7)	32,5(6)	-13,5(5)	1,1(5)	1,9(6)
C12	78,2(12)	64,6(10)	39,5(8)	-5,2(7)	-12,1(8)	-17,9(9)
C13	122(2)	75,0(12)	36,4(9)	-2,5(8)	-6,8(10)	-24,0(12)
C14	105,0(18)	73,6(12)	56,1(11)	-5,9(9)	28,3(11)	-13,5(12)
C15	60,0(11)	85,2(14)	92,8(17)	-7,1(12)	23,3(11)	-12,3(10)
C16	47,0(9)	73,0(11)	61,6(11)	-7,4(8)	-0,3(7)	-3,5(8)
C21	35,4(6)	51,7(7)	29,6(6)	-5,9(5)	0,0(5)	3,0(5)

C22	43,7(8)	61,0(9)	51,8(9)	-18,9(7)	7,7(6)	0,1(7)
C23	69,2(11)	59,4(10)	67,8(11)	-24,6(8)	0,8(9)	3,7(8)
C24	74,2(12)	57,9(10)	68,5(12)	-10,4(8)	-7,3(9)	-14,3(9)
C25	48,8(9)	73,0(11)	60,5(10)	-4,2(8)	1,3(7)	-13,2(8)
C26	38,2(7)	63,2(9)	42,5(7)	-7,5(6)	3,1(6)	0,5(6)
N1	34,2(6)	51,4(6)	30,0(5)	-9,7(4)	-0,8(4)	5,8(5)
N2	39,4(6)	58,9(7)	32,4(6)	-8,5(5)	-3,5(5)	5,3(5)
O	43,9(6)	83,1(8)	37,6(5)	-18,8(5)	-3,2(4)	20,5(5)
S	50,0(2)	79,1(3)	29,4(2)	-15,92(16)	-2,36(14)	13,09(18)

**Tabla A4. 14.** Coordinación de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **DifEt**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H1	9430(30)	5150(20)	7225(13)	39(4)
H1N	8700(30)	5580(20)	5775(12)	35(4)
H2N	4660(30)	7720(30)	5452(17)	58(5)
H4A	3690(40)	7300(30)	3769(18)	70(6)
H4B	4510(40)	9080(30)	3688(19)	76(7)
H5A	1330(40)	8110(40)	4810(20)	86(8)
H5B	1130(50)	9350(40)	3890(20)	91(8)
H5C	2240(40)	9870(40)	4740(20)	88(8)
H12	9790(30)	4590(30)	9095(16)	60(6)
H13	8540(50)	2860(50)	10450(30)	119(12)
H14	5550(50)	1950(40)	10400(20)	103(10)
H15	3640(50)	2840(50)	8970(30)	112(11)
H16	5010(40)	4510(30)	7660(20)	78(7)
H22	6830(30)	8190(30)	8271(16)	59(6)
H23	7990(40)	10610(30)	8592(19)	73(7)
H24	11140(40)	11290(30)	8188(19)	77(7)
H25	13160(40)	9400(40)	7490(20)	87(8)
H26	11920(30)	6960(30)	7159(17)	63(6)

**Tabla A4. 15.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **AntBu**. U(eq) es definido como un tercio de la traza del tensor. Uij ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C1	2429,7(18)	7233,6(17)	7710,5(14)	40,7(4)
C2	2718(2)	8572,5(18)	7726,0(16)	45,3(4)
C3	4207(3)	8834(3)	7365(2)	66,4(6)
C4	4427(4)	10154(3)	7440(3)	88,8(8)
C5	3170(4)	11305(3)	7873(3)	86,4(8)
C6	1746(3)	11117(2)	8206(2)	70,4(6)
C7	1441(2)	9762,4(18)	8153,8(16)	49,8(4)
C8	-29(2)	9539(2)	8512,2(17)	53,4(5)
C9	-316,0(19)	8210(2)	8498,2(16)	49,8(4)

C10	-1825(2)	7961(3)	8883(2)	67,7(6)
C11	-2062(3)	6645(3)	8900(2)	79,8(7)
C12	-817(3)	5474(3)	8519(2)	73,8(6)
C13	632(3)	5641(2)	8115,2(19)	59,1(5)
C14	949,4(19)	7005,5(18)	8095,8(15)	44,4(4)
C15	3731,2(19)	6008,3(18)	7194,1(15)	45,3(4)
C16	5789,3(17)	3936,7(16)	7874,5(14)	37,8(3)
C17	7612(2)	2422(2)	6251,7(19)	55,2(5)
C18	9020(3)	2985(3)	5738(2)	65,9(6)
C19	10382(3)	1856(3)	5129(2)	81,1(8)
C20	11791(3)	2419(5)	4702(3)	128,4(14)
N1	4534,8(15)	5155,0(14)	8069,5(13)	39,9(3)
N2	6272,5(17)	3584,4(16)	6694,9(14)	51,3(4)
O	4029,3(19)	5809,8(17)	6070,9(12)	83,1(6)
S	6505,2(5)	3053,9(4)	9143,0(4)	49,77(18)

**Tabla A4. 16.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **AntBu**. El factor del desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2a^{*2}U11+2hka^*b^*U12+\dots]$ .

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	37,0(8)	44,9(9)	29,5(8)	-2,4(6)	-5,0(6)	8,4(7)
C2	44,5(9)	48,5(9)	34,5(9)	-1,0(7)	-6,1(7)	2,9(7)
C3	53,7(12)	67,0(13)	71,3(15)	-2,1(11)	0,6(10)	-8,1(11)
C4	80,1(18)	91,3(19)	101(2)	4,1(16)	-7,0(15)	-38,0(16)
C5	109(2)	61,6(14)	92,3(19)	-0,6(13)	-15,1(16)	-27,8(15)
C6	93,7(18)	48,8(11)	61,2(13)	-7(1)	-17,4(12)	-0,2(12)
C7	58,6(11)	44,2(9)	36,9(9)	-4,0(7)	-10,0(8)	6,6(8)
C8	49,6(10)	54,8(11)	38,7(9)	-9,3(8)	-8,1(8)	19,9(8)
C9	37,0(9)	66,9(12)	33,9(9)	-8,4(8)	-4,6(7)	8,3(8)
C10	39,9(10)	99,6(18)	51,2(12)	-16,9(11)	-1,7(9)	5,3(11)
C11	55,6(14)	124(2)	63,3(15)	-13,3(14)	-0,2(11)	-30,1(14)
C12	71,0(15)	91,1(17)	64,8(14)	-8,7(12)	-2,4(11)	-32,6(13)
C13	61,1(12)	61,3(12)	51,4(12)	-8,1(9)	-5,1(9)	-9,3(10)
C14	41,5(9)	52,4(10)	31,1(8)	-4,6(7)	-5,8(7)	3,4(7)
C15	41,7(9)	49,6(9)	33,1(9)	-5,1(7)	-3,2(7)	8,1(7)
C16	33,7(8)	37,4(8)	36,3(8)	-3,5(6)	-1,2(6)	0,1(6)
C17	54,9(11)	49,9(10)	41,9(10)	-8,8(8)	0,7(8)	17,5(8)
C18	55,2(12)	73,7(14)	55,4(13)	-14,7(11)	-3(1)	7,5(10)
C19	65,1(14)	99,5(18)	49,2(13)	-0,8(13)	7,1(11)	21,7(13)
C20	70,4(18)	187(4)	93(2)	25(2)	18,9(16)	2(2)
N1	36,6(7)	43,0(7)	29,8(7)	-4,7(6)	-2,3(5)	7,5(6)
N2	49,7(9)	51,7(8)	34,3(8)	-5,2(6)	-1,4(7)	17,3(7)
O	87,2(11)	92,6(11)	31,6(7)	-11,8(7)	-10,2(7)	46,7(9)
S	53,1(3)	45,1(3)	37,0(3)	-1,50(18)	-6,35(19)	11,97(19)

**Tabla A4. 17.** Coordinación de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **AntBu**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H20A	11569	3127	4034	193
H20B	12658	1649	4401	193
H20C	12044	2842	5397	193
H1N	4280(20)	5395(19)	8840(20)	51(5)
H1TA	7800(20)	1780(20)	6950(20)	60(6)
H2N	5830(30)	4090(20)	6120(20)	72(7)
H3	5000(30)	8080(20)	7080(20)	67(6)
H4	5440(40)	10310(30)	7210(30)	121(11)
H5	3360(30)	12260(30)	7930(30)	109(9)
H6	880(30)	11890(30)	8520(20)	91(8)
H8	-910(20)	10350(20)	8800(20)	64(6)
H10	-2550(30)	8800(30)	9120(30)	88(8)
H11	-3130(40)	6480(30)	9180(30)	110(9)
H12	-1040(30)	4550(30)	8540(30)	105(9)
H13	1500(30)	4820(20)	7780(20)	74(6)
H17B	7260(20)	2000(20)	5540(20)	68(6)
H18A	9350(30)	3440(20)	6410(20)	74(7)
H18B	8780(30)	3780(30)	5060(20)	86(7)
H19A	10600(30)	1000(30)	5780(20)	84(7)
H19B	9940(30)	1450(30)	4420(30)	100(9)

**Tabla A4. 18.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para **Mlso2** y **Mm2**.

Parámetro	Mlso2		Parámetro	Mm2	
	Exp.	Calc.		Exp.	Calc.
r(C1-O1)	1,355(3)	1,358	r(C1-C6)	1,356(8)	1,400
r(C1-C6)	1,384(3)	1,400	r(C1-O1)	1,368(6)	1,357
r(C1-C2)	1,390(3)	1,402	r(C1-C2)	1,379(7)	1,402
r(C2-C3)	1,366(3)	1,384	r(C2-C3)	1,377(7)	1,384
r(C3-C4)	1,397(3)	1,405	r(C3-C4)	1,376(7)	1,405
r(C4-C5)	1,384(3)	1,397	r(C4-C5)	1,390(7)	1,397
r(C4-C8)	1,485(3)	1,494	r(C4-C8)	1,472(7)	1,493
r(C5-C6)	1,381(3)	1,391	r(C5-C6)	1,370(8)	1,391
r(C7-O1)	1,422(3)	1,424	r(C7-O1)	1,426(7)	1,425
r(C8-O2)	1,224(2)	1,218	r(C8-O2)	1,214(6)	1,217
r(C8-N1)	1,361(3)	1,400	r(C8-N1)	1,406(6)	1,402
r(C9-N2)	1,326(3)	1,344	r(C9-N2)	1,317(6)	1,342
r(C9-N1)	1,432(3)	1,427	r(C9-N1)	1,367(6)	1,413
r(C9-S)	1,664(2)	1,682	r(C9-S)	1,698(5)	1,679
r(C10-N2)	1,500(3)	1,497	r(C10-N2)	1,447(7)	1,461
r(C10-C14)	1,506(3)	1,534	r(C11-N2)	1,468(7)	1,464
r(C10-C12)	1,512(4)	1,536	∠(C6-C1-O1)	124,1(5)	124,6
r(C11-N2)	1,486(3)	1,497	∠(C6-C1-C2)	119,8(5)	119,7
r(C11-C13)	1,508(4)	1,536	∠(O1-C1-C2)	116,1(5)	115,8
r(C11-C15)	1,518(4)	1,534	∠(C3-C2-C1)	120,4(5)	120,1
∠(O1-C1-C6)	125,4(2)	124,5	∠(C2-C3-C4)	121,1(5)	120,8

∠(O1-C1-C2)	115,5(2)	115,8	∠(C3-C4-C5)	116,7(5)	118,4
∠(C6-C1-C2)	119,1(2)	119,7	∠(C3-C4-C8)	124,1(5)	124,0
∠(C3-C2-C1)	120,9(2)	120,1	∠(C5-C4-C8)	119,2(5)	117,6
∠(C2-C3-C4)	120,9(2)	120,8	∠(C6-C5-C4)	122,6(5)	121,3
∠(C5-C4-C3)	117,7(2)	118,4	∠(C1-C6-C5)	119,4(5)	119,6
∠(C5-C4-C8)	118,19(18)	117,6	∠(O2-C8-N1)	121,6(5)	122,6
∠(C3-C4-C8)	124,09(19)	123,9	∠(O2-C8-C4)	124,1(5)	122,6
∠(C6-C5-C4)	121,9(2)	121,3	∠(N1-C8-C4)	114,2(5)	114,8
∠(C5-C6-C1)	119,6(2)	119,6	∠(N2-C9-N1)	118,5(4)	116,9
∠(O2-C8-N1)	120,8(2)	122,7	∠(N2-C9-S)	121,7(4)	125,1
∠(O2-C8-C4)	121,95(19)	122,4	∠(N1-C9-S)	119,6(4)	118,1
∠(N1-C8-C4)	117,21(18)	114,9	∠(C9-N1-C8)	125,7(5)	125,1
∠(N2-C9-N1)	115,48(18)	117,2	∠(C9-N2-C10)	121,8(5)	120,0
∠(N2-C9-S1)	126,72(17)	127,6	∠(C9-N2-C11)	123,0(4)	124,2
∠(N1-C9-S1)	117,78(15)	115,2	∠(C10-N2-C11)	114,9(5)	115,3
∠(N2-C10-C14)	113,0(2)	112,9	∠(C1-O1-C7)	118,6(5)	118,9
∠(N2-C10-C12)	113,5(2)	110,6	Φ (C3-C4-C8-O2)	157,8(6)	161,5
∠(C14-C10-C12)	113,7(3)	112,1	Φ (C5-C4-C8-O2)	-21,7(8)	-17,5
∠(N2-C11-C13)	111,6(3)	114,5	Φ (C3-C4-C8-N1)	-19,4(7)	-18,7
∠(N2-C11-C15)	110,1(2)	112,2	Φ (C5-C4-C8-N1)	161,2(5)	162,4
∠(C13-C11-C15)	113,5(3)	113,1	Φ (N2-C9-N1-C8)	-54,7(7)	-55,1
∠(C8-N1-C9)	120,67(18)	124,2	Φ (S-C9-N1-C8)	129,2(5)	126,7
∠(C9-N2-C11)	119,59(19)	122,4	Φ (O2-C8-N1-C9)	-5,4(9)	12,0
∠(C9-N2-C10)	125,24(18)	122,3	Φ (C4-C8-N1-C9)	171,8(5)	-167,8
∠(C11-N2-C10)	114,80(18)	115,1	Φ (N1-C9-N2-C10)	-179,6(5)	171,8
∠(C1-O1-C7)	118,8(2)	118,9	Φ (S-C9-N2-C10)	-3,7(7)	-10,2
Φ (C5-C4-C8-O2)	-6,2(3)	17,5	Φ (N1-C9-N2-C11)	-6,0(7)	-16,3
Φ (C3-C4-C8-O2)	175,3(2)	-161,3	Φ (S-C9-N2-C11)	170,0(4)	161,7
Φ (C5-C4-C8-N1)	175,52(19)	-162,6	Φ (C6-C1-O1-C7)	-0,5(8)	-0,5
Φ (C3-C4-C8-N1)	-3,0(3)	18,6	Φ (C2-C1-O1-C7)	-179,5(5)	179,8
Φ (O2-C8-N1-C9)	14,1(3)	-15,4	-	-	-
Φ (C4-C8-N1-C9)	-167,55(18)	164,8	-	-	-
Φ (N2-C9-N1-C8)	-105,8(2)	64,7	-	-	-
Φ (S-C9-N1-C8)	75,8(2)	-117,4	-	-	-
Φ (N1-C9-N2-C11)	-179,47(18)	-170,9	-	-	-
Φ (S-C9-N2-C11)	-1,2(3)	11,5	-	-	-
Φ (N1-C9-N2-C10)	-6,8(3)	14,4	-	-	-
Φ (S-C9-N2-C10)	171,42(16)	-163,2	-	-	-

**Tabla 4A. 19.** Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] AntBu y DifEt.

Param.	AntBu		Param.	DifEt	
	Exp.	Calc.		Exp.	Calc.
r(C1-C2)	1,393(2)	1,411	r(C1-C2)	1,5270(18)	1,537
r(C1-C14)	1,400(2)	1,411	r(C1-C21)	1,525(2)	1,531
r(C1-C15)	1,502(2)	1,505	r(C1-C11)	1,527(2)	1,528
r(C2-C3)	1,418(3)	1,432	r(C2-O)	1,2174(1)	1,222

r(C2-C7)	1,442(2)	1,444	r(C2-N1)	1,3706(1)	1,378
r(C3-C4)	1,357(4)	1,368	r(C3-N2)	1,3154(1)	1,335
r(C4-C5)	1,411(4)	1,422	r(C3-N1)	1,3986(1)	1,411
r(C5-C6)	1,331(4)	1,366	r(C3-S)	1,6708(1)	1,674
r(C6-C7)	1,419(3)	1,429	r(C4-N2)	1,4578(1)	1,461
r(C7-C8)	1,386(3)	1,396	r(C4-C5)	1,507(2)	1,524
r(C8-C9)	1,383(3)	1,396	r(C11-C16)	1,381(2)	1,399
r(C9-C10)	1,433(3)	1,429	r(C11-C12)	1,391(2)	1,400
r(C9-C14)	1,438(2)	1,442	r(C12-C13)	1,380(3)	1,392
r(C10-C11)	1,348(4)	1,366	r(C13-C14)	1,369(4)	1,394
r(C11-C12)	1,404(4)	1,423	r(C14-C15)	1,371(4)	1,393
r(C12-C13)	1,354(3)	1,368	r(C15-C16)	1,395(3)	1,395
r(C13-C14)	1,426(3)	1,431	r(C21-C22)	1,389(2)	1,397
r(C15-O)	1,213(2)	1,225	r(C21-C26)	1,390(2)	1,398
r(C15-N1)	1,363(2)	1,380	r(C22-C23)	1,383(3)	1,393
r(C16-N2)	1,314(2)	1,337	r(C23-C24)	1,387(3)	1,394
r(C16-N1)	1,4041(1)	1,411	r(C24-C25)	1,366(3)	1,393
r(C16-S)	1,6715(1)	1,676	r(C25-C26)	1,385(3)	1,394
r(C17-N2)	1,461(2)	1,460	∠(C2-C1-C21)	106,57(11)	110,4
r(C17-C18)	1,520(3)	1,533	∠(C2-C1-C11)	112,86(12)	111,1
r(C18-C19)	1,510(3)	1,532	∠(C21-C1-C11)	113,02(11)	114,2
r(C19-C20)	1,504(4)	1,531	∠(O-C2-N1)	123,00(13)	123,1
∠(C2-C1-C14)	122,36(14)	121,4	∠(O-C2-C1)	121,81(12)	122,7
∠(C2-C1-C15)	118,82(15)	119,9	∠(N1-C2-C1)	115,15(11)	114,2
∠(C14-C1-C15)	118,73(15)	118,6	∠(N2-C3-N1)	116,51(12)	115,9
∠(C1-C2-C3)	123,77(16)	123,4	∠(N2-C3-S)	124,27(10)	125,9
∠(C1-C2-C7)	118,57(16)	118,9	∠(N1-C3-S)	119,22(10)	118,3
∠(C3-C2-C7)	117,65(18)	117,7	∠(N2-C4-C5)	108,93(14)	110,3
∠(C4-C3-C2)	121,1(2)	121,2	∠(C16-C11-C12)	118,24(16)	118,8
∠(C3-C4-C5)	120,7(3)	120,9	∠(C16-C11-C1)	124,37(14)	122,1
∠(C6-C5-C4)	120,4(3)	120,0	∠(C12-C11-C1)	117,33(14)	119,0
∠(C5-C6-C7)	121,6(2)	121,1	∠(C13-C12-C11)	120,9(2)	120,8
∠(C8-C7-C6)	122,52(18)	121,4	∠(C14-C13-C12)	120,5(2)	120,0
∠(C8-C7-C2)	118,94(17)	119,4	∠(C13-C14-C15)	119,40(19)	119,6
∠(C6-C7-C2)	118,53(19)	119,2	∠(C14-C15-C16)	120,6(2)	120,4
∠(C9-C8-C7)	122,52(15)	122,0	∠(C11-C16-C15)	120,3(2)	120,4
∠(C8-C9-C10)	123,06(17)	121,5	∠(C22-C21-C26)	118,89(15)	118,7
∠(C8-C9-C14)	119,30(17)	119,4	∠(C22-C21-C1)	120,77(13)	122,9
∠(C10-C9-C14)	117,64(19)	119,2	∠(C26-C21-C1)	120,28(13)	118,4
∠(C11-C10-C9)	121,8(2)	121,0	∠(C23-C22-C21)	120,38(16)	120,4
∠(C10-C11-C12)	120,1(2)	120,0	∠(C22-C23-C24)	120,00(18)	120,4
∠(C13-C12-C11)	121,0(2)	121,0	∠(C25-C24-C23)	119,97(17)	119,5
∠(C12-C13-C14)	121,1(2)	121,0	∠(C24-C25-C26)	120,43(17)	120,1
∠(C1-C14-C13)	123,44(16)	123,2	∠(C25-C26-C21)	120,33(15)	120,9
∠(C1-C14-C9)	118,29(16)	118,9	∠(C2-N1-C3)	126,89(12)	129,4
∠(C13-C14-C9)	118,27(17)	117,9	∠(C3-N2-C4)	125,47(13)	123,6

∠(O-C15-N1)	123,20(1)	123,1	Φ(C11-C1-C2-N1)	-125,5(1)	-131,1
∠(O-C15-C1)	121,35(15)	122,6	Φ(C11-C1-C2-O)	56,8(2)	49,5
∠(N1-C15-C1)	115,45(14)	114,3	Φ(C21-C1-C2-N1)	109,8(1)	101,0
∠(N2-C16-N1)	116,04(14)	115,4	Φ(C21-C1-C2-O)	-67,8(2)	-78,3
∠(N2-C16-S)	126,05(12)	126,6	Φ(C2-C1-C11-C12)	-173,7(1)	97,9
∠(N1-C16-S)	117,89(11)	118,0	Φ(C2-C1-C11-C16)	9,0(2)	-81,1
∠(N2-C17-C18)	111,00(17)	113,2	Φ(C21-C1-C11-C12)	-52,7(2)	-136,0
∠(C19-C18-C17)	113,3(2)	112,2	Φ(C21-C1-C11-C16)	130,1(2)	45,0
∠(C20-C19-C18)	112,2(3)	112,9	Φ(C2-C1-C21-C22)	72,6(2)	37,0
∠(C15-N1-C16)	128,38(14)	129,6	Φ(C2-C1-C21-C26)	-104,7(1)	-144,3
∠(C16-N2-C17)	126,06(16)	124,5	Φ(C11-C1-C21-C22)	-51,9(2)	-88,8
Φ (C14-C1-C2-C3)	178,8(2)	-177,4	Φ(C11-C1-C21-C26)	130,8(1)	90,0
Φ (C14-C1-C2-C7)	-0,1(3)	1,1	Φ(C1-C2-N1-C3)	-177,3(1)	-179,0
Φ (C2-C1-C15-N1)	96,3(2)	68,6	Φ(O-C2-N1-C3)	0,4(2)	0,4
Φ (C2-C1-C15-O)	-83,7(2)	-112,2	Φ(N2-C3-N1-C2)	-1,0(2)	-1,1
Φ (C14-C1-C15-N1)	-87,1(2)	-113,1	Φ(S-C3-N1-C2)	179,5(1)	179,2
Φ (C14-C1-C15-O)	92,9(2)	66,1	Φ(N1-C3-N2-C4)	-178,8(1)	-179,5
Φ (C1-C15-N1-C16)	179,5(1)	-178,0	Φ(S-C3-N2-C4)	0,7(2)	0,2
Φ (O-C15-N1-C16)	-0,5(3)	2,8	Φ(C5-C4-N2-C3)	171,8(2)	179,6
Φ (N2-C16-N1-C15)	1,3(2)	-2,1	-	-	-
Φ (S-C16-N1-C15)	-177,5(1)	178,2	-	-	-
Φ (N1-C16-N2-C17)	175,9(2)	179,3	-	-	-
Φ (S-C16-N2-C17)	-5,4(3)	-1,0	-	-	-
Φ (N2-C17-C18-C19)	-173,3(2)	-179,7	-	-	-
Φ (C18-C17-N2-C16)	-100,4(2)	-90,2	-	-	-
Φ (C17-C18-C19-C20)	-176,4(2)	179,7	-	-	-

**Tabla A4.20.** Principales desplazamientos químicos experimentales y calculados (método GIAO, B3LYP/6-311+g(2d,p))

<sup>1</sup> H	Mlso2		Mm2		DifEt		AntBu		Mf2	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
N2-H	--	--	--	--	10,5	10	10,9	10	--	--
N1-H	--	--	8,6	8	9,0	8	8,9	8	8,8	--
C-H Ar	8-7	--	7-6	8-7	7	8-7	8-7	8-7	7-6	--
<sup>13</sup> C										
C=S	--	--	180	194	179	190	179	191	182	--
C=O	164	--	163	168	173	178	170	176	163	--
C-C	131-	--	163-	133-	137-	148-	131-	138-	162-	--
Ar	114	--	114	141	128	133	124	131	114	--

Los valores expresados se presentan en ppm y están aproximados. Ar, aromático.,

## ANEXO 5

**Tabla A5.1.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración de UDO-NIs.

Modo	Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
------	---------------------------	------------------------	-------------------------

	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	--	--	3610(114)	v(N1H1)
v2	3295(d)	--	3570(66)	v(N2H2)
v3	--	--	3208(3)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v4	--	--	3192(9)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v5	3277(m)	--	3189(18)	v <sub>sim</sub> (CH) Ar
v6	--	--	3177(10)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v7	--	--	3175(9)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v8	--	--	3166(1)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v9	--	--	3163(<1)	v <sub>asim</sub> (CH) Ar
v10	3215(m)	--	3110(16)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> )
v11	3100(m)	--	3105(30)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> )
v12	2969(m)	--	3097(50)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v13	--	--	3084(5)	v <sub>asim</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v14	--	--	3069(2)	v(CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
v15	--	--	3025(19)	v <sub>sim</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v16	2940(d)	2940(<1)	3021(15)	v <sub>sim</sub> (C14H <sub>3</sub> ) + v <sub>sim</sub> (C15H <sub>3</sub> )
v17	1689(md)	1695(<1)	1756(570)	v(C11=O)
v18	1675(mf)	1676(34)	1731(313)	v(C12=O)
v19	--	--	1659(<1)	v(CC) Ar
v20	--	--	1630(3)	v(CC) Ar
v21	--	--	1612(6)	v(CC) Ar
v22	1551(mf)	1540(9)	1551(309)	v(C12-N2)
v23	1510(f)	1511(10)	1543(67)	v(CC) Ar
v24	1490(f)	--	1510(20)	δ(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v25	--	--	1500(29)	δ(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v26	--	--	1491(8)	δ(CH) Ar
v27	--	--	1490(6)	δ(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v28	--	--	1487(1)	δ(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v29	--	--	1470(4)	δ(CH) Ar
v30	--	1436(17)	1440(17)	δ(N1-H)
v31	--	--	1426(13)	δ(CH) Ar
v32	--	--	1422(11)	ω(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v33	--	--	1402(13)	ω(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v34	--	--	1391(4)	ω(C13H)
v35	--	--	1389(2)	v(CC) Ar
v36	--	--	1370(4)	δ(CH) Ar
v37	1322(d)	1321(4)	1357(29)	ω(C13H)
v38	1283(m)	1284(15)	1334(215)	δ(N2-H)
v39	--	--	1287(23)	δ(CH) Ar
v40	1253(f)	1254(26)	1257(290)	v(N1C12)
v41	--	--	1240(16)	δ(CH) Ar
v42	1234(f)	--	1225(82)	δ(CH) Ar
v43	--	--	1192(58)	v(N2C13)
v44	--	--	1190(1)	δ(CH) Ar
v45	--	--	1183(2)	ω(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
v46	1218(d)	--	1172(34)	δ(CH) Ar
v47	1206(d)	--	1166(48)	δ(CH) Ar

v48	1171(d)	1166(4)	1146(26)	$\nu(\underline{\text{HC}}-(\underline{\text{CH}_3})_2)$
v49	--	--	1090(3)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar} + \delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v50	--	--	1069(5)	$\nu(\text{C12N1}) + \nu(\text{C12N2})$
v51	--	--	1045(7)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar}$
v52	--	1076(7)	1008(6)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v53	--	--	1001(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v54	--	--	997(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v55	--	--	976(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v56	--	1028(8)	957(<1)	$\nu(\text{CH}-(\underline{\text{CH}_3})$
v57	--	--	944(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v58	--	--	936(<1)	$\omega(\text{CH}-(\text{CH}_3)_2)$
v59	--	--	934(2)	$\omega(\text{CH}_3)$
v60	--	--	881(3)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v61	--	--	868(2)	$\nu(\underline{\text{CH}}-(\underline{\text{CH}_3})$
v62	--	--	856(<1)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v63	812(d)	813(4)	823(24)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v64	--	--	807(2)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v65	780(f)	789(37)	798(111)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v66	751(md)	752(<1)	784(46)	$\gamma(\text{N1H})$
v67	--	--	769(3)	$\delta(\text{C12=O}) + \gamma(\text{C11=O})$
v68	--	--	749(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v69	683(d)	--	736(19)	$\rho(\text{N2C12=O}) + \rho(\text{N1C11=O})$
v70	662(d)	662(19)	710(21)	$\gamma(\text{N1H})$
v71	644(md)	--	680(9)	$\gamma(\text{N1H}) + \delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v72	--	--	663(12)	$\gamma(\text{N1H}) + \delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v73	--	--	618(10)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v74	--	518(21)	562(15)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar} + \delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v75	508(md)	508(26)	527(12)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v76	--	--	513(3)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v77	--	--	480(1)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v78	--	--	472(<1)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v79	--	--	454(4)	$\delta(\text{CH}-(\text{CH}_3)_2)$
v80	--	--	438(9)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar} + \gamma(\text{N2H})$
v81	--	--	429(33)	$\gamma(\text{N2H})$
v82	--	--	409(11)	$\gamma(\text{N2H})$
v83	--	--	399(2)	$\rho(\text{CC}) \text{ Ar}$
v84	--	--	362(7)	$\rho(\text{CH}_3)_2$
v85	--	--	355(2)	$\rho(\text{CH}_3)_2$
v86	--	--	271(2)	$\omega(\text{CH}_3)_2$
v87	--	--	264(5)	$\rho(\text{CH}_3)_2$
v88	--	--	238(8)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar} + \omega(\text{CH}_3)_2$
v89	--	--	229(<1)	$\rho(\text{CH}_3)_2$
v90	--	--	180(3)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v91	--	--	164(1)	$\rho(\text{CH}-(\text{CH}_3)_2)$
v92	--	--	164(2)	$\gamma(\text{N1H}) + \gamma(\text{C11=O})$
v93	--	--	121(8)	$\gamma(\text{N1H})$
v94	--	--	108(2)	$\omega(\text{CH}-(\text{CH}_3)_2)$
v95	--	--	71(3)	$\gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{C11=O})$

v96	--	--	51(1)	$\gamma(\text{N2H}) + \gamma(\text{C12=O})$
v97	--	--	41(<1)	$\gamma(\text{C12=O}) + \omega(\text{CH}_3)_2$
v98	--	--	27(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar} + \rho(\text{CH}_3)_2$
v99	--	--	21(<1)	$\rho(\text{CH}-(\text{CH}_3)_2)$

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla A5. 2.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración de **UDO-MBt**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	3365(H)	--	3634(35)	$\nu(\text{N1-H})$
v2	3293(m)	--	3503(224)	$\nu(\text{N2-H})$
v3	--	--	3211(7)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v4	--	--	3199(3)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v5	--	--	3196(<1)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v6	--	--	3171(8)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v7	--	--	3141(19)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C7H}_3)$
v8	--	3084(20)	3100(20)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_2)$
v9	3208(md)	3076(17)	3085(48)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C13H}_3)$
v10	3135(md)	3016(<1)	3081(52)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C12H}_2) + \nu_{\text{asim}}(\text{C13H}_3)$
v11	2958(md)	2962(10)	3075(31)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C7H}_3)$
v12	--	--	3058(27)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C11H}_2)$
v13	--	--	3040(39)	$\nu_{\text{sim}}(\text{C10H}_2)$
v14	--	2939(32)	3028(11)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C12H}_2)$
v15	2935(md)	2935(31)	3020(40)	$\nu_{\text{sim}}(\text{C13H}_3)$
v16	2843(md)	2909(12)	3013(55)	$\nu_{\text{sim}}(\text{C7H}_3)$
v17	--	2875(6)	3012(22)	$\nu_{\text{sim}}(\text{C11H}_2)$
v18	--	2860(5)	3003(15)	$\nu_{\text{sim}}(\text{C10H}_2)$
v19	1691(mf)	1703(<1)	1770(526)	$\nu(\text{C9=O3})$
v20	1674(mf)	1671(73)	1709(213)	$\nu(\text{C8=O2})$
v21	1608(f)	1609(96)	1645(211)	$\nu(\text{CC})\text{Ar}$
v22	1579(m)	1578(41)	1607(2)	$\nu(\text{CC})\text{Ar}$
v23	1544(f)	1534(<1)	1584(594)	$\delta(\text{N2-H}) + \nu(\text{N2-C9})$
v24	--	--	1547(7)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v25	--	--	1512(11)	$\delta(\text{CH}_2)_3$
v26	--	1522(9)	1503(22)	$\delta(\text{C7H}_3)$
v27	--	--	1500(7)	$\delta(\text{C13H}_3)$
v28	--	--	1499(9)	$\delta(\text{CH}_2)_3 + \delta(\text{C13H}_3)$
v29	--	--	1494(16)	$\delta(\text{C13H}_3)$
v30	1482(f)	--	1492(433)	$\nu(\text{C8-N1}) + \delta(\text{N1H})$
v31	--	--	1489(5)	$\delta(\text{C12H}_2) + \delta(\text{C11H}_2)$
v32	--	1434(30)	1479(15)	$\delta(\text{C10H}_2)$
v33	1468(H)	--	1474(100)	$\omega(\text{C7H}_3)$

v34	1442(d)	--	1446(16)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar}$
v35	--	--	1415(6)	$\omega(\text{C10H}_2) + \omega(\text{C13H}_3)$
v36	1421(md)	1419(88)	1407(15)	$\omega(\text{CH}_2)_3 \text{ sim}$
v37	--	--	1385(1)	$\omega(\text{CH}_2)_3 \text{ asim}$
v38	1376(d)	--	1347(26)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar}$
v39	1317(md)	1317(15)	1345(38)	$\tau((\text{CH}_2)_3)$
v40	--	--	1336(3)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v41	--	1303(4)	1330(7)	$\tau((\text{CH}_2)_3)$
v42	--	--	1297(2)	$\omega(\text{CH}_2)_3 \text{ sim}$
v43	1276(f)	1274(100)	1292(104)	$\nu(\text{C7-O1})$
v44	--	--	1265(1)	$\tau((\text{CH}_2)_3)$
v45	1276(mf)	1253(70)	1262(662)	$\nu(\text{C8-C4}) + \delta(\text{N1H})$
v46	1249(mf)	--	1242(223)	$\nu(\text{C9-N2}) + \nu(\text{C9-N1})$
v47	--	--	1203(3)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v48	1222(f)	--	1196(288)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v49	--	--	1189(8)	$\rho(\text{CH}_2)_3$
v50	--	--	1168(<1)	$\tau(\text{C7H}_3)$
v51	--	--	1155(16)	$\nu(\text{C10-N2})$
v52	1189(m)	1187(49)	1141(23)	$\delta(\text{CH}) \text{ Ar}$
v53	1116(md)	1118(12)	1129(22)	$\delta(\text{C10C11C12})$
v54	--	--	1102(4)	$\nu(\text{C9-N1}) + \nu(\text{C10-N2})$
v55	--	--	1058(1)	$\nu(\text{C11-C12}) + \nu(\text{C11-C10})$
v56	1028(d)	--	1054(69)	$\nu(\text{C7-O1})$
v57	--	--	1024(2)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v58	--	1059(<1)	1007(3)	$\nu(\text{C12-C13}) + \nu(\text{C11-C10})$
v59	--	--	985(2)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v60	--	--	978(2)	$\tau((\text{CH}_2)_3)$
v61	--	--	964(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v62	--	--	914(4)	$\delta(\text{O2C9N2}) + \tau((\text{CH}_2)_3)$
v63	--	--	912(<1)	$\omega(\text{C13H}_3)$
v64	963(md)	--	893(11)	$\delta(\text{C8N1C9})$
v65	948(md)	--	855(39)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v66	--	--	825(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v67	--	--	811(5)	$\gamma(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v68	--	--	796(<1)	$\rho((\text{CH}_2)_3)$
v69	909(md)	907(39)	779(33)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{C8=O2})$
v70	890(md)	895(42)	768(13)	$\gamma(\text{C9=O3})$
v71	--	--	741(4)	$\rho((\text{CH}_2)_3)$
v72	839(d)	--	718(23)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v73	--	--	691(<1)	$\gamma(\text{N2H})$
v74	767(m)	766(20)	663(32)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{N2H})$
v75	--	--	647(10)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v76	--	636(15)	612(61)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v77	--	616(13)	597(82)	$\gamma(\text{N1-H})$
v78	--	--	538(2)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v79	--	--	511(9)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v80	--	503(8)	483(18)	$\delta(\text{N2C10C11})$
v81	--	--	426(3)	$\delta(\text{C11C12C13})$

v82	--	--	425(<1)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v83	--	--	416(5)	$\delta(\text{C8N1C9})$
v84	--	445(6)	369(10)	$\delta(\text{C10C11C12})$
v85	--	--	332(4)	$\rho(\text{C8=O2}) + \rho(\text{C9=O3})$
v86	--	--	308(<1)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v87	--	311(13)	287(9)	$\delta(\text{C9N2C10})$
v88	--	--	242(2)	$\omega(\text{C13H}_3)$
v89	--	--	229(<1)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v90	--	--	214(5)	$\omega(\text{C13H}_3)$
v91	--	--	209(2)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v92	--	--	174(6)	$\omega(\text{C10H}_2) + \omega(\text{C13H}_3)$
v93	--	--	147(1)	$\gamma(\text{N1H}) + \omega(\text{C13H}_3)$
v94	--	--	126(13)	$\gamma(\text{C8=O2}) + \gamma(\text{C9=O3}) + \gamma(\text{N1H})$
v95	--	--	113(<1)	$\rho((\text{CH})_2)_3$
v96	--	--	95(<1)	$\omega(\text{C13H}_3)$
v97	--	--	87(<1)	$\gamma(\text{C7H}_3)$
v98	--	--	68(<1)	$\omega(\text{C10H}_2)$
v99	--	--	56(<1)	$\gamma(\text{N2H}) + \omega(\text{C10H}_2)$
v100	--	--	36(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v101	--	--	20(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v102	--	--	18(<1)	$\gamma((\text{CH})_2)_3 + \gamma(\text{CH}_3)$

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup>  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla A5. 3.** Frecuencias experimentales, calculadas y asignación tentativa de los modos de vibración de **UDO-MMCf**.

Modo	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	Asignación <sup>d</sup>
	IR <sup>c</sup>	Raman <sup>c</sup>		
v1	--	--	3630(43)	$\nu(\text{N1-H})$
v2	3273(d)	--	3423(326)	$\nu(\text{N2-H})$
v3	--	--	3248(8)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v4	--	3204(<1)	3213(7)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v5	--	--	3207(3)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v6	--	--	3199(2)	$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v7	--	--	3197(<1)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v8	3080(md)	3083(10)	3179(9)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v9	--	--	3172(9)	$\nu_{\text{asim}}(\text{CH}) \text{ Ar}$
v10	--	--	3153(5)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C16H}_3)$
v11	2959(md)	--	3143(18)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C7H}_3)$
v12	2933(md)	--	3078(30)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C7H}_3)$
v13	--	3017(<1)	3068(10)	$\nu_{\text{asim}}(\text{C16H}_3)$
v14	--	--	3023(14)	$\nu_{\text{sim}}(\text{C16H}_3)$
v15	2834(md)	2835(<1)	3015(54)	$\nu_{\text{sim}}(\text{C7H}_3)$
v16	1698(mf)	--	1774(494)	$\nu(\text{C9=O3})$

v17	1666(d)	1668(50)	1708(129)	v(C8=O2)
v18	--	--	1648(33)	v(CC)Ar
v19	1603(m)	1611(51)	1640(299)	v(CC)Ar
v20	1579(mf)	1576(72)	1619(660)	v(N2C9) + $\delta$ (N2H)
v21	--	--	1605(28)	v(CC)Ar
v22	1558(m)	1556(<1)	1588(341)	$\delta$ (N2H) + v(CC) Ar
v23	--	--	1548(7)	$\delta$ (CH) Ar
v24	--	--	1504(24)	$\delta$ (C7H <sub>3</sub> )
v25	--	--	1503(57)	$\delta$ (C16H <sub>3</sub> ) + $\delta$ (C7H <sub>3</sub> )
v26	--	--	1500(17)	$\delta$ (C16H <sub>3</sub> )
v27	--	--	1494(11)	$\delta$ (C7H <sub>3</sub> )
v28	1481(m)	--	1491(572)	v(N1C8) + $\delta$ (N1H)
v29	--	--	1475(24)	$\omega$ (C7H <sub>3</sub> )
v30	1461(m)	--	1474(59)	$\omega$ (C7H <sub>3</sub> ) + $\delta$ (CH) Ar
v31	1438(m)	--	1468(116)	$\omega$ (C16H <sub>3</sub> ) + $\delta$ (CH) Ar
v32	1378(md)	--	1447(19)	v(CC) Ar + $\delta$ (CH) Ar
v33	--	--	1418(1)	$\omega$ (C16H <sub>3</sub> )
v34	1312(md)	--	1347(63)	v(CC) Ar
v35	--	--	1336(1)	$\delta$ (CH) Ar
v36	--	--	1326(60)	v(CC) Ar
v37	1277(d)	--	1296(80)	v(C10-N2) + v(C1O1)
v38	1261 <sup>H</sup> (f)	--	1293(28)	v(C10-N2) + v(C1O1)
v39	1253(f)	1263(100)	1264(683)	v(C4-C8)
v40	1231(m)	1228(9)	1234(218)	v(C9-N2)
v41	1190(m)	1192(15)	1220(193)	v(C9-N1)
v42	--	--	1212(1)	v(ArC-C16H <sub>3</sub> ) Ar + $\delta$ (CH) Ar
v43	--	--	1203(5)	$\omega$ (C7H <sub>3</sub> )
v44	1113(d)	1192(15)	1196(375)	$\delta$ (CH) Ar
v45	1007 <sup>H</sup> (md)	--	1172(14)	$\delta$ (CH) Ar
v46	--	--	1167(<1)	$\tau$ (C7H <sub>3</sub> )
v47	--	--	1146(2)	$\delta$ (CH) Ar
v48	920(md)	--	1127(54)	v(N1C8) + $\delta$ (N1H)
v49	884(md)	--	1102(15)	v(CC) Ar + $\delta$ (CH) Ar
v50	846(d)	858(32)	1053(76)	v(C1-O1)
v51	--	--	1051(<1)	$\tau$ (C16H <sub>3</sub> )
v52	769(m)	760(8)	1033(69)	$\delta$ (CCC) Ar
v53	--	--	1023(8)	$\delta$ (CCC) Ar
v54	762(d)	--	996(18)	$\omega$ (C16H <sub>3</sub> ) + v(C9N1)
v55	--	--	989(1)	$\gamma$ (CH) Ar
v56	--	--	985(3)	$\gamma$ (CH) Ar
v57	--	--	964(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v58	--	--	929(8)	$\delta$ (O2C8N1)
v59	--	--	915(2)	$\gamma$ (CH) Ar
v60	--	--	864(14)	$\delta$ (C9N2C10)
v61	--	--	856(41)	$\gamma$ (CH) Ar
v62	--	--	824(<1)	$\gamma$ (CH) Ar
v63	--	--	812(1)	$\delta$ (CCC) Ar
v64	--	--	807(<1)	$\delta$ (CCC) Ar

v65	716(md)	--	793(35)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v66	700(md)	--	780(57)	$\gamma(\text{N1/2-H}) + \gamma(\text{C8=O2})$
v67	--	--	755(4)	$\gamma(\text{N1/2-H}) + \gamma(\text{C9=O3})$
v68	--	--	751(14)	$\nu(\text{Ar-Cl}) + \gamma(\text{C9=O3})$
v69	686(md)	--	742(41)	$\gamma(\text{N2-H})$
v70	--	--	720(10)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v71	--	--	701(2)	$\gamma(\text{N2-H}) + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v72	--	--	648(7)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v73	640(md)	638(8)	622(8)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v74	619(d)	--	613(93)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{N1H})$
v75	--	609(15)	593(75)	$\gamma(\text{N1-H})$
v76	--	--	577(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v77	--	--	550(3)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v78	--	--	522(12)	$\delta(\text{CCC}) + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v79	--	540(<1)	509(<1)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v80	--	--	504(1)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v81	--	--	489(12)	$\rho(\text{CH}) \text{ Ar}$
v82	--	--	436(4)	$\delta(\text{N1C9N2}) + \rho(\text{C8=O2})$
v83	--	--	424(<1)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar} + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v84	--	415(6)	396(2)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar} + \rho(\text{CH}) \text{ Ar}$
v85	--	--	377(14)	$\delta(\text{CCC}) \text{ Ar}$
v86	--	--	336(6)	$\rho(\text{CH}) \text{ Ar}$
v87	--	327(12)	314(<1)	$\omega(\text{C7H}_3)$
v88	--	--	312(<1)	$\rho(\text{C16H}_3)$
v89	--	--	294(3)	$\gamma(\text{C7H}_3) + \gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v90	--	--	261(3)	$\rho(\text{C16H}_3) + \gamma(\text{C9=O3})$
v91	--	--	228(2)	$\rho(\text{C7H}_3)$
v92	--	--	222(8)	$\rho(\text{C7H}_3)$
v93	--	--	218(5)	$\omega(\text{C7H}_3) + \gamma(\text{CC-H}) \text{ Ar}$
v94	--	--	175(5)	$\rho(\text{CC}) \text{ Ar} + \rho(\text{CH}) \text{ Ar}$
v95	--	--	163(<1)	$\rho(\text{C16H}_3) + \rho(\text{C7H}_3)$
v96	--	--	153(<1)	$\rho(\text{C16H}_3)$
v97	--	--	124(13)	$\gamma(\text{N1H}) + \gamma(\text{C=O3/O2})$
v98	--	--	115(1)	$\rho(\text{C16H}_3)$
v99	--	--	109(<1)	$\gamma(\text{N1/2-H}) + \rho(\text{C7H}_3)$
v100	--	--	85(<1)	$\gamma(\text{CH}) \text{ Ar}$
v101	--	--	59(<1)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v102	--	--	48(<1)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar} + \nu(\text{CH}) \text{ Ar}$
v103	--	--	33(<1)	$\nu(\text{CC}) \text{ Ar} + \nu(\text{CH}) \text{ Ar}$
v104	--	--	21(<1)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$
v105	--	--	17(<1)	$\gamma(\text{CC}) \text{ Ar}$

<sup>a</sup> en  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>b</sup> B3LYP/6-311++g(d,p), intensidad calculada en paréntesis ( $\text{km mol}^{-1}$ ). <sup>c</sup> f, fuerte; m, medio; d, débil; md, muy débil. <sup>d</sup> $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\rho$  y  $\tau$  representa stretching, deformación en el plano, deformación fuera del plano, aleteo, balanceo y torsión, respectivamente.

**Tabla A5. 4.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **UDO-NIs**.  $U(\text{eq})$  es definido como un tercio de la traza del tensor. Uij ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C11	7451,0(15)	8026(5)	5886,6(15)	38,0(7)
C12	7167,4(16)	9463(5)	5481,4(15)	46,9(8)
C13	7489,8(19)	11238(6)	5234,0(16)	55,4(10)
C14	8096(2)	11580(6)	5395,3(18)	56,8(10)
C15	8417,4(16)	10143(5)	5804,9(16)	46,0(8)
C16	9057,6(19)	10446(6)	5967,0(19)	62,1(10)
C17	9367(2)	9032(8)	6339(2)	68,9(11)
C18	9061,1(18)	7188(7)	6567(2)	66,2(11)
C19	8445,7(17)	6832(6)	6428,0(18)	53,1(9)
C110	8099,9(15)	8300(5)	6050,3(14)	39,2(8)
C111	7069,9(15)	6306(5)	6196,2(15)	39,3(8)
C112	6152,4(16)	3899(5)	5973,8(15)	40,9(8)
C113	5645,7(16)	1784(5)	6831,5(17)	44,7(8)
C114	5457(2)	2356(8)	7516(2)	81,7(14)
C115	5884(2)	-470(6)	6789(3)	87,1(14)
N11	6622,5(12)	5387(4)	5808,2(12)	41,0(6)
N12	6104,2(13)	3337(4)	6592,7(13)	47,6(7)
O11	7128,0(11)	5823(4)	6769,1(11)	51,4(6)
O12	5802,8(11)	3225(4)	5548,5(11)	58,6(7)
C21	4993,7(15)	1309(5)	4098,6(15)	41,2(8)
C22	5242,8(17)	-267(6)	4479,9(15)	53,6(9)
C23	4861(2)	-1911(6)	4738,6(19)	64,9(11)
C24	4238(2)	-1931(6)	4599,9(19)	63,6(11)
C25	3954,1(17)	-307(5)	4227,6(15)	48,5(9)
C26	3305,4(19)	-273(7)	4107,7(19)	61,5(10)
C27	3044,2(19)	1340(7)	3761(2)	69,6(12)
C28	3412,6(19)	3000(7)	3516(2)	67,7(11)
C29	4040,2(17)	3014(6)	3617,2(19)	56,6(10)
C210	4336,6(15)	1360(5)	3974,1(15)	41,4(8)
C211	5418,3(15)	2901(5)	3782,0(15)	41,4(8)
C212	6324,9(14)	5315(5)	4009,6(15)	39,8(8)
C213	6861,0(15)	7256(5)	3139,3(17)	43,8(8)
C214	6620(2)	9543(6)	3148(2)	75,3(12)
C215	7052(2)	6538(6)	2473,5(19)	71,2(12)
N21	5851,6(11)	3837(4)	4176,4(11)	40,4(6)
N22	6390,5(13)	5753(4)	3386,9(12)	46,0(7)
O21	5384,6(10)	3270(4)	3199,1(11)	55,3(6)
O22	6650,3(11)	6068(4)	4441,8(10)	54,2(6)

**Tabla A5. 5.** Parámetros de desplazamiento ansiotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **UDO-NIs**. El factor del desplazamiento ansiotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C11	43,5(19)	37,7(18)	32,8(16)	0,2(14)	-0,6(16)	3,1(15)
C12	51(2)	46(2)	43,7(19)	2,0(16)	-1,2(18)	5,4(16)
C13	70(3)	47(2)	50(2)	13,9(17)	3(2)	11,6(19)
C14	71(3)	43(2)	56(2)	5,6(17)	12(2)	-4,4(19)
C15	53(2)	45(2)	40,3(17)	-3,8(16)	6,5(17)	-5,8(17)
C16	63(3)	62(2)	61(2)	-4(2)	7(2)	-20(2)
C17	49(2)	84(3)	74(3)	3(2)	-6(2)	-12(2)
C18	52(2)	79(3)	68(3)	13(2)	-9(2)	1(2)
C19	47(2)	57(2)	55(2)	10,6(18)	0(2)	0,7(18)
C110	44(2)	42,7(18)	30,6(16)	-3,5(14)	3,6(16)	-1,0(15)
C111	38,1(19)	42(2)	37,5(19)	4,2(14)	-2,0(16)	6,5(15)
C112	42,9(19)	44,0(19)	35,8(18)	2,7(15)	0,8(17)	2,9(15)
C113	48(2)	44(2)	42,3(19)	-1,8(15)	4,7(18)	-2,1(16)
C114	108(4)	83(3)	54(2)	-2(2)	23(3)	-14(3)
C115	90(3)	50(3)	121(4)	5(2)	33(3)	2(2)
N11	45,5(16)	45,5(16)	32,1(13)	6,8(12)	-2,3(13)	-4,3(13)
N12	55,0(18)	52,0(18)	35,6(15)	6,5(13)	-4,0(14)	-11,6(14)
O11	53,7(15)	60,4(16)	40,1(13)	12,2(11)	-8,6(12)	-6,6(12)
O12	62,8(16)	77,8(18)	35,3(13)	3,4(12)	-5,0(13)	-24,4(13)
C21	45(2)	45,8(19)	33,2(17)	1,7(15)	5,0(16)	-6,9(15)
C22	53(2)	62(2)	45(2)	12,1(19)	3,6(18)	0(2)
C23	81(3)	56(3)	58(2)	16,3(19)	13(2)	-1(2)
C24	74(3)	56(3)	60(3)	4,0(19)	19(2)	-21(2)
C25	54(2)	51(2)	39,5(18)	-9,3(16)	9,1(18)	-14,2(18)
C26	57(2)	70(3)	58(2)	-14(2)	14(2)	-26(2)
C27	42(2)	92(3)	75(3)	-19(3)	4(2)	-12(2)
C28	51(2)	74(3)	78(3)	2(2)	-6(2)	-1(2)
C29	45(2)	63(2)	61(2)	8,4(19)	-5(2)	-9,3(19)
C210	43(2)	46(2)	35,2(17)	-6,1(15)	5,1(16)	-8,3(15)
C211	39,2(19)	48(2)	37(2)	4,0(15)	-1,7(17)	0,5(16)
C212	35,7(18)	46,5(19)	37,2(18)	5,3(15)	0,7(16)	0,9(15)
C213	43,6(18)	47(2)	41,3(18)	6,8(16)	-0,2(17)	-5,4(15)
C214	89(3)	55(3)	82(3)	11(2)	12(3)	7(2)
C215	90(3)	70(3)	54(2)	7(2)	23(2)	-12(2)
N21	38,7(15)	52,9(17)	29,6(13)	9,2(12)	1,7(13)	-7,7(13)
N22	48,1(17)	58,6(17)	31,2(14)	6,5(13)	-2,6(13)	-16,2(13)
O21	47,9(14)	80,6(17)	37,5(13)	13,3(12)	-4,7(12)	-17,7(12)
O22	53,5(15)	74,1(17)	35,1(13)	1,7(12)	-3,4(12)	-23,5(13)

**Tabla A5. 6.** Coordinación de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **UDO-NIs**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H12	6750	9254	5368	56
H13	7287	12190	4957	66
H14	8304	12782	5233	68

H16	9267	11653	5812	74
H17	9785	9276	6446	83
H18	9280	6193	6816	79
H19	8250	5598	6585	64
H113	5272	1890	6558	54
H11A	5815	2246	7795	123
H11B	5137	1380	7662	123
H11C	5299	3803	7526	123
H11D	5950	-845	6344	131
H11E	5583	-1435	6977	131
H11F	6273	-581	7020	131
H11	6631	5773	5409	49
H12A	6356	3919	6866	57
H22	5670	-257	4571	64
H23	5034	-2972	5002	78
H24	3993	-3055	4756	76
H26	3053	-1372	4269	74
H27	2614	1340	3685	83
H28	3227	4108	3282	81
H29	4280	4132	3448	68
H213	7230	7180	3421	53
H21A	6242	9631	2898	113
H21B	6930	10484	2964	113
H21C	6536	9969	3586	113
H21D	7201	5079	2492	107
H21E	7379	7457	2315	107
H21F	6697	6617	2188	107
H21	5834	3480	4578	48
H22A	6145	5126	3115	55

**Tabla A5. 7.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **UDO-MBt**. U(eq) es definido como un tercio de la traza del tensor. Uij ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	U(eq)
C1	8806(6)	3606(2)	7308,1(16)	61,5(8)
C2	7580(8)	4113(3)	7797,6(18)	82,4(11)
C3	5698(7)	4749(3)	7561,8(17)	77,3(10)
C4	4958(6)	4889,4(19)	6828,0(14)	54,4(7)
C5	6179(6)	4374(2)	6347,0(15)	58,5(8)
C6	8110(6)	3740(2)	6579,2(16)	60,4(8)
C7	11887(8)	2433(3)	7118(2)	86,5(11)
C8	2926(6)	5595(2)	6619,6(15)	57,4(7)
C9	-538(6)	6114,9(19)	5623,7(15)	55,2(7)
C10	-3497(7)	7367(2)	5742,8(19)	74,7(9)
C11	-2632(13)	8085(4)	5260(4)	176(3)
C12	-4630(30)	8562(7)	4887(6)	288(6)

C13	-3230(40)	9195(6)	4371(5)	437(14)
N1	1561(5)	5563,0(16)	5931,2(12)	55,7(6)
N2	-1240(5)	6794,8(17)	6003,3(13)	63,8(7)
O1	10667(5)	2997,9(16)	7599,1(12)	78,5(7)
O2	2500(5)	6177,7(16)	7044,2(12)	79,4(7)
O3	-1670(5)	5935,7(15)	5013,4(11)	77,2(7)

**Tabla A5. 8.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **UDO-MBt**. El factor del desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+...]$ .

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	60,8(17)	60,9(19)	59,8(18)	13,7(14)	-5,3(14)	-5,4(14)
C2	100(3)	96(3)	48,0(18)	6,0(17)	-5,0(17)	19(2)
C3	93(2)	85(2)	50,8(18)	-5,9(16)	-4,5(16)	17,5(19)
C4	56,1(16)	57,4(17)	47,3(15)	-0,4(12)	-4,2(12)	-7,8(13)
C5	60,5(17)	68,9(19)	44,2(15)	3,9(13)	-2,3(12)	-4,3(15)
C6	59,8(17)	65,0(19)	55,1(17)	0,3(14)	1,6(13)	1,8(14)
C7	84(2)	87(3)	88(3)	20(2)	10(2)	19(2)
C8	59,2(17)	60,1(18)	50,5(16)	-6,6(13)	-3,1(13)	-7,4(14)
C9	62,7(17)	52,3(16)	48,7(15)	-0,9(13)	-1,6(13)	-3,7(13)
C10	84(2)	63(2)	74(2)	-1,2(17)	-5,0(17)	11,1(17)
C11	156(5)	94(4)	254(8)	58(5)	-73(5)	6(3)
C12	450(18)	173(9)	226(10)	84(8)	-28(10)	20(11)
C13	1060(40)	132(7)	156(7)	62(6)	221(15)	61(14)
N1	61,7(14)	55,2(14)	48,0(13)	-6,6(10)	-2,8(10)	2,7(11)
N2	70,4(16)	61,3(15)	56,4(15)	-8,9(12)	-6,5(12)	7,1(12)
O1	84,9(16)	78,9(16)	68,6(14)	17,9(12)	-4,0(12)	14,1(12)
O2	92,7(17)	77,1(16)	62,4(14)	-22,6(11)	-15,9(11)	15,0(12)
O3	98,1(16)	70,4(15)	55,8(12)	-12,7(10)	-22,1(11)	15,7(12)

**Tabla A5. 9.** Coordinación de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **UDO-MBt**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H2	8035	4022	8292	99
H3	4908	5091	7899	93
H5	5692	4455	5852	70
H6	8932	3406	6243	72
H7A	10471	2088	6848	130
H7B	13188	2051	7391	130
H7C	12828	2777	6789	130
H10A	-4249	7629	6154	90
H10B	-4951	7023	5475	90
H11A	-1437	8484	5559	211
H11B	-1526	7822	4915	211
H12A	-5625	8898	5218	346
H12B	-5937	8179	4605	346

H13A	-1527	8941	4257	656
H13B	-2857	9749	4608	656
H13C	-4452	9282	3932	656
H1	2061	5153	5656	67
H2A	-322	6899	6419	77

**Tabla A5. 10.** Tabla de distancia de enlaces experimentales y calculados (Å) **UDO-NIs**.

Átomo		Exp.	Calc.	Átomo		Calc.	Exp.
C11	C12	1,364(4)	1,3825	C21	C22	1,363(4)	1,3825
C11	C110	1,435(4)	1,4349	C21	C210	1,425(4)	1,4349
C11	C111	1,487(4)	1,5021	C21	C211	1,491(4)	1,5021
C12	C13	1,395(5)	1,4096	C22	C23	1,411(5)	1,4096
C13	C14	1,353(5)	1,3712	C23	C24	1,359(5)	1,3712
C14	C15	1,407(5)	1,4184	C24	C25	1,405(5)	1,4184
C15	C16	1,419(5)	1,4192	C25	C26	1,406(5)	1,4192
C15	C110	1,423(4)	1,4339	C25	C210	1,418(4)	1,4339
C16	C17	1,341(5)	1,3718	C26	C27	1,351(6)	1,3718
C17	C18	1,399(6)	1,4123	C27	C28	1,390(6)	1,4123
C18	C19	1,362(5)	1,3743	C28	C29	1,355(5)	1,3743
C19	C110	1,408(5)	1,4213	C29	C210	1,413(5)	1,4213
C111	O11	1,227(3)	1,2249	C211	O21	1,228(4)	1,2249
C111	N11	1,371(4)	1,3785	C211	N21	1,362(4)	1,3785
C112	O12	1,226(4)	1,2179	C212	O22	1,224(4)	1,2179
C112	N12	1,329(4)	1,3486	C212	N22	1,322(4)	1,3486
C112	N11	1,405(4)	1,4302	C212	N21	1,406(4)	1,4302
C113	N12	1,459(4)	1,4653	C213	N22	1,463(4)	1,4653
C113	C115	1,491(5)	1,5299	C213	C215	1,502(5)	1,5299
C113	C114	1,513(5)	1,5342	C213	C214	1,509(5)	1,5342

**Tabla A5. 10.** Tabla de ángulos experimentales y calculados (°) **UDO-NIs**.

Átomo			Exp.	Calc.	Átomo			Exp.	Calc.
C12	C11	C110	119,7(3)	119,9	C22	C21	C210	120,2(3)	119,9
C12	C11	C111	119,4(3)	118,9	C22	C21	C211	119,4(3)	118,9
C110	C11	C111	120,8(3)	121,1	C210	C21	C211	120,2(3)	121,1
C11	C12	C13	121,5(3)	121,5	C21	C22	C23	120,8(3)	121,5
C14	C13	C12	120,3(3)	119,8	C24	C23	C22	119,4(4)	119,8
C13	C14	C15	120,9(3)	120,9	C23	C24	C25	122,0(4)	120,9
C14	C15	C16	121,8(3)	120,9	C24	C25	C26	122,1(3)	120,9
C14	C15	C110	119,5(3)	119,7	C24	C25	C210	118,5(3)	119,7
C16	C15	C110	118,7(3)	119,4	C26	C25	C210	119,4(3)	119,4
C17	C16	C15	121,6(4)	120,9	C27	C26	C25	120,7(4)	120,9
C16	C17	C18	119,8(4)	119,8	C26	C27	C28	120,5(4)	119,8
C19	C18	C17	120,8(4)	120,9	C29	C28	C27	120,5(4)	120,9
C18	C19	C110	121,1(4)	120,8	C28	C29	C210	121,2(4)	120,8

C19	C110	C15	117,9(3)	118,1	C29	C210	C25	117,7(3)	118,1
C19	C110	C11	124,0(3)	123,7	C29	C210	C21	123,4(3)	123,7
C15	C110	C11	118,1(3)	118,1	C25	C210	C21	118,9(3)	118,1
O11	C111	N11	122,2(3)	122,7	O21	C211	N21	123,1(3)	122,7
O11	C111	C11	122,4(3)	122,8	O21	C211	C21	121,2(3)	122,8
N11	C111	C11	115,3(3)	114,4	N21	C211	C21	115,6(3)	114,4
O12	C112	N12	123,5(3)	126,4	O22	C212	N22	124,8(3)	126,4
O12	C112	N11	118,9(3)	118,1	O22	C212	N21	118,5(3)	118,1
N12	C112	N11	117,5(3)	115,5	N22	C212	N21	116,6(3)	115,5
N12	C113	C115	111,8(3)	111,3	N22	C213	C215	108,5(3)	111,3
N12	C113	C114	109,9(3)	109,2	N22	C213	C214	111,3(3)	109,2
C115	C113	C114	111,4(4)	112,4	C215	C213	C214	112,4(3)	112,4
C111	N11	C112	128,9(3)	130,0	C211	N21	C212	128,2(3)	130,0
C112	N12	C113	123,4(3)	121,7	C212	N22	C213	123,0(3)	121,7

---