

ESTUDIO MEDIANTE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DEL EFECTO DEL SOLVENTE Y LA TEMPERATURA EN LA CRISTALIZACIÓN DE NUEVOS HETEROCICLOS 2-(α -PIRIDINIL)-3-(α -NAFTIL)-1,3-TIAZOLIDIN-4-ONA Y 2-(α -NAFTIL)-3-(α -PIRIDINIL)-1,3-TIAZOLIDIN-4-ONA

JOSÉ LUIS PINTO CAMARGO, Qco

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUIMICA
BUCARAMANGA
2012**

**ESTUDIO MEDIANTE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DEL EFECTO DEL SOLVENTE Y
LA TEMPERATURA EN LA CRISTALIZACIÓN DE NUEVOS HETEROCICLOS 2-(α -
PIRIDINIL)-3-(α -NAFTIL)-1,3-TIAZOLIDIN-4-ONA Y 2-(α -NAFTIL)-3-(α -PIRIDINIL)-1,3-
TIAZOLIDIN-4-ONA**

JOSÉ LUIS PINTO CAMARGO, *Qco*

Trabajo de Investigación presentado como
Requisito para optar al título
Magíster en Química.

Director:
JOSE ANTONIO HENAO MARTINEZ, *Ph.D.*

Codirector:
VLADIMIR V. KOUZNETSOV, *Ph.D, DSc.*

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA**

2012

DEDICATORIA

*A Mi ángel de la guarda,
quien es mi guía
para llevar a cabo mis metas.*

*A mis padres, Susana y Luis Domingo,
quienes con su incondicional apoyo,
me ayudaron en este gran proyecto para mi vida.*

*A mis amigos, por ser quienes son,
por ser las personas con quienes he compartido mis logros
y por estar en momentos fáciles y difíciles de mi vida.*

Abundancia no es lo que tienes, sino lo que disfrutas

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores José Antonio Henao Martínez y Vladimir Kouznetsov, por su confianza, dirección, apoyo y por darme la oportunidad de crecer personal y profesionalmente con sus continuas enseñanzas.

A los Doctores Ángela Marcela Montaña y Juan Manuel Urbina, por sus enseñanzas, evaluación, colaboración y sugerencias al presente trabajo.

A todos los miembros del Laboratorio de Difracción de Rayos-X, en especial a Hernando Camargo, Jesús Andelfo Pinilla, Mario Alberto Macías y Mónica Viviana Sandoval.

A todos los miembros del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, en especial a Carlos Puerto, Diego Rolando Merchán.

Por su paciencia y colaboración muchas gracias a Jessika Hernández y Luis Ernesto Cortes, quienes siempre tuvieron una palabra de aliento.

Y a todas aquellas personas ajenas al Laboratorio de Difracción de Rayos-X que de una u otra forma colaboraron desinteresadamente en la realización de este proyecto y mas allá de este proyecto estuvieron como mis amigos. Me es grato decirles gracias a Fernando Rojas, Carlos Mario Meléndez, John Hervin Bermúdez, Josué Sebastián Bello y a pesar de la distancia, muchas gracias Diego Amado.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	17
1. ESTADO DEL ARTE	19
1.1 MARCO DE ANTECEDENTES	19
1.2 MARCO TEÓRICO	24
1.2.1 Heterociclos	24
1.2.2 Polimorfismo	26
1.2.3 Identificación de polimorfos	27
1.2.4 Rayos-X, radiación electromagnética	29
1.2.5 Técnicas de difracción de Rayos-X	30
1.2.6 Análisis térmico	46
2. PARTE EXPERIMENTAL	48
2.1 MATERIALES Y MÉTODOS	48
2.2 SÍNTESIS	49
2.2.1 Síntesis de 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona (JOS1)	49
2.2.2 Síntesis de 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona (JOS2)	50
2.3 BÚSQUEDA DE NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS BAJO CONDICIONES CINÉTICAS Y TERMODINÁMICAS	51
2.4 ESTUDIO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X	52
2.4.1 Difracción de Rayos-X de muestras monocristalinas	52
2.4.2 Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas	53
2.5 ANÁLISIS TÉRMICOS	56
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	57

3.1 CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y ESTRUCTURAL	57
3.1.1 Caracterización molecular de los compuestos sintetizados	57
3.1.2 Caracterización estructural por difracción de cuatro círculos de <i>JOS263</i>	
3.2 BÚSQUEDA DE FORMAS POLIMÓRFICAS EMPLEANDO DIFERENTES SOLVENTES BAJO CONDICIONES CINÉTICAS Y TERMODINÁMICAS	73
3.3 ANÁLISIS TÉRMICOS DE LAS MUESTRAS CRISTALIZADAS BAJO CONDICIONES CINÉTICAS Y TERMODINÁMICAS	80
CONCLUSIONES	84
RECOMENDACIONES	86
BIBLIOGRAFÍA	87
ANEXOS	94

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras basadas en la tiazolidina	19
Figura 2. Estructuras de algunos compuestos heterocíclicos	25
Figura 3. Compuestos aromáticos heterocíclicos policíclicos	26
Figura 4. Representación general de una 2,3-diaril-1,3-tiazolidin-4-ona	26
Figura 5. Goniómetro de geometría euleriana	31
Figura 6. Goniómetro de geometría Kappa.	32
Figura 7. Metodología para el tratamiento de datos, indexación y refinamiento de constates de celda	44
Figura 8. Montaje de muestra por técnica de llenado lateral	46
Figura 9. Esquema de síntesis <i>JOS1</i>	49
Figura 10. Esquema de síntesis <i>JOS2</i>	50
Figura 11. Equipo térmico para las cristalizaciones de las 4-tiazolidinonas bajo condiciones cinéticas y termodinámicas	52
Figura 12. Imagen de un monocristal del compuesto <i>JOS2</i>	53
Figura 13. Espectro IR de 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona	58
Figura 14. Espectro IR de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona	59
Figura 15. Espectro de masas de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona	60
Figura 16. Posible ruta de fragmentación de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona	61
Figura 17. Espectro de ^1H -RMN de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona	62
Figura 18. Efecto de los átomos de nitrógeno y azufre y de los grupos naftil y piridinil sobre el desplazamiento químico del protón enlazado al carbono C3.	63
Figura 19. Representación de la celda unidad de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona	64
Figura 20. Diagrama ORTEP para el derivado 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona	65

Figura 21. Empaquetamiento molecular de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona	65
Figura 22. Contactos de corto alcance entre las moléculas de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona	66
Figura 23. Orientación estereoquímica de 4-tiazolidinonas 2,3-disustituidas	67
Figura 24. Plano paralelo al anillo tiazolidinónico	67
Figura 25. Perfil de difracción de muestras policristalinas de JOS2 simulado con el programa Mercury a partir de los datos difractométricos de cuatro círculos	69
Figura 26. Perfil de difracción de JOS1 obtenido experimentalmente	70
Figura 27. Perfil de difracción de JOS2 obtenido experimentalmente	71
Figura 28. Hábito cristalino de forma acicular para el compuesto JOS1 cristalizado en etanol bajo condiciones termodinámicas	74
Figura 29. Cristalizaciones de JOS1 bajo condiciones cinéticas. 29(a) Cristalización a partir de metanol; 29(b) Cristalización a partir de acetona; 29(c) Cristalización a partir de acetonitrilo	74
Figura 30. Diagrama ORTEP para las soluciones obtenidas para cada uno de los cristales de JOS1. Figura 30(a). Cristal I; Figura 30(b). Cristal II; Figura 30(c). Cristal III	75
Figura 31. Perfiles de DRX de muestras policristalinas para cada una de las cristalizaciones de JOS1 con diferentes solventes a condiciones termodinámicas	77
Figura 32. Perfiles de DRX de muestras policristalinas para cada una de las cristalizaciones de JOS1 con acetonitrilo a condiciones cinéticas	77
Figura 33. Monocristales de JOS2 recristalizado en metanol, bajo condiciones termodinámicas	78
Figura 34. Perfiles de DRX de muestras policristalinas para cada una de las cristalizaciones de JOS2 con diferentes solventes a condiciones termodinámicas	79
Figura 35. Perfiles de DRX de muestras policristalinas para cada una de las cristalizaciones de JOS2 con diferentes solventes a condiciones cinéticas	79
Figura 36. Termograma de DSC para la muestra de JOS1	80

Figura 37. Termogramas de DSC para la muestra de *JOS1*. Figura 37(a). Cristalizada en etanol; Figura 37(b). Cristalizada en acetona; Figura 37(c). Cristalizada en metanol.

81

Figura 38. Termogramas *JOS2* bajo condiciones termodinámicas. 38(a). *JOS2* acetonitrilo; 38(b). *JOS2* metanol; 38(c). *JOS2* etanol.

82

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros de medida de DRX de muestras policristalinas para <i>JOS1</i>	54
Tabla 2. Parámetros de medida de DRX de muestras policristalinas para <i>JOS2</i>	54
Tabla 3. Condiciones experimentales para el tratamiento de datos para los compuestos sintetizados	55
Tabla 4. Sistemas tiazolidin-4-ona sintetizados	57
Tabla 5. IR de los derivados <i>2-(α-piridinil)-3-(α-naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona</i> y <i>2-(α-naftil)-3-(α-piridil)-1,3-tiazolidin-4-ona</i>	59
Tabla 6. Datos cristalográficos obtenidos mediante difracción de cuatro círculos	64
Tabla 7. Lista de posiciones atómicas del derivado <i>2-(α-naftil)-3-(α-piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona</i>	68
Tabla 8. Resultados cristalográficos obtenidos para las muestras sintetizadas obtenidos después del refinamiento por NBS	71
Tabla 9. Datos de algunas reflexiones observadas para el sistema monoclinico de <i>JOS2</i>	73
Tabla 10. Cristalizaciones a partir de diferentes solventes bajo condiciones cinéticas y termodinámicas del compuesto <i>JOS1</i>	73
Tabla 11. Datos cristalográficos obtenidos mediante difracción de cuatro círculos para el compuesto <i>JOS1</i> cristalizado en acetonitrilo bajo condiciones termodinámicas	75
Tabla 12. Resultados cristalográficos obtenidos para la muestra <i>JOS1</i> cristalizada en acetonitrilo bajo condiciones cinéticas	78
Tabla 13. Temperaturas de descomposición de las muestras cristalizadas	82

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Lecturas complementarias	94
Anexo 2. Espectro de masas de 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona	96
Anexo 3. Espectro de ^1H -RMN de la 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona	97
Anexo 4. Salida de NBS para el compuesto 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona Forma I	98
Anexo 5. Salida de NBS para el compuesto 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona Forma II	104
Anexo 6. Salida de NBS para el compuesto 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona Forma III	110
Anexo 7. Salida de NBS para el compuesto 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona	113

LISTA DE ABREVIATURAS

CAP:	Chloramphenicol palmitate.
CCDC:	Cambridge Crystallographic Data Centre.
CSD:	Cambridge Structural Database.
DICVOL04:	Programa para el indexado de muestras de polvo por DRX.
DMSO:	Dimetilsulfóxido.
DRX:	Difracción de Rayos-X.
DS:	Slit de divergencia.
DSC:	Calorimetría de barrido diferencial
GC-MS	Cromatografía de Gases acoplado a espectrometría de masas
$F_{(N)}$:	Figura de mérito de Smith-Snyder.
ICDD:	International Centre for Diffraction Data.
IR:	Espectroscopia Infrarroja.
$M_{(N)}$:	Figura de mérito de Wolff.
NBS*AIDS83:	Programa parageneración y refinamiento de datos.
NIST:	National Institute of Standards and Technology.
RMN:	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.
RR:	Rendija receptora.
RS_m :	Slit receptora del monocromador.
TGA:	Análisis termogravimétrico.
7α MNa:	Esteroides 7- α -metil Δ 5,10-noretindrona.

TITULO: ESTUDIO MEDIANTE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DEL EFECTO DEL SOLVENTE Y LA TEMPERATURA EN LA CRISTALIZACIÓN DE NUEVOS HETEROCICLOS 2-(α -PIRIDINIL)-3-(α -NAFTIL)-1,3-TIAZOLIDIN-4-ONA Y 2-(α -NAFTIL)-3-(α -PIRIDINIL)-1,3-TIAZOLIDIN-4-ONA.*

AUTOR: PINTO CAMARGO, José Luis**

PALABRAS CLAVES: Difracción de rayos-X, Polimorfismo, Tiazolidinonas.

DESCRIPCIÓN

Las tiazolidinonas se han caracterizado por presentar un amplio rango de aplicaciones útiles sobretodo en el aspecto biológico. Basados en estos hechos, se sintetizó vía multicomponente compuestos que presenten actividad contra hongos y bacterias. Los nuevos compuestos 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona y 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona, fueron sintetizados bajo parámetros establecidos en el Laboratorio de Química Orgánica Y biomolecular a partir de la respectiva α -amina con el α -aldehído y empleando como bloque de construcción el ácido α -mercaptoacético, a reflujo en tolueno seco por 8 horas, obteniéndose en ambos casos un compuesto sólido. La caracterización molecular del compuesto se llevó a cabo por IR, GC-MS y RMN.

La técnica de difracción de Rayos-X sigue siendo una invariable herramienta analítica para la industria y la investigación moderna, ya que mediante esta técnica, el estudio del polimorfismo es fácilmente identificable ya que los patrones de difracción de los diversos polimorfos siempre presentan notables diferencias y dichas diferencias pueden ser corroboradas con otras técnicas como el análisis térmico (Calorimetría de barrido diferencial o Análisis termogravimétrico).

El estudio del sistema de cristalización y el cálculo de las constantes de la celda unidad fueron determinados por la técnica de Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas, donde el compuesto 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona presento inicialmente dos formas cristalinas concomitantes en el sistema monoclinico y bajo condiciones de evaporación rápida del solvente en acetonitrilo una nueva forma cristalina también en el sistema monoclinico. Mientras que el compuesto 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona presenta una única solución en el sistema monoclinico sin importar las condiciones de solvente y temperatura.

* Trabajo de Investigación.

** Facultad de Ciencias, Escuela de Química. Programa en Química. Dir. José Antonio Henao Martínez, Ph.D.. Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D. DSc.

TITLE: X-RAY DIFFRACTION STUDY OF SOLVENT EFFECT AND TEMPERATURE IN THE CRYSTALLIZATION OF NEW HETEROCICLIC 2-(α -PYRIDINYL)-3-NAPHTHYL-1,3-THIAZOLIDIN-4-ONE AND 2-(α -NAPHTYL)-3-PYRIDINYL-1,3-THIAZOLIDIN-4-ONE.*

AUTHOR: PINTO CAMARGO, José Luis**

KEY WORDS: X-ray Diffraction, Polymorphism, Thiazolidinone.

ABSTRACT

The thiazolidinones have been characterized by presenting a wide range of useful applications especially in the biological aspect. Based on these facts, was synthesized via multi-component a new compounds which have activity against fungi and bacteria. The new compounds 2-(α -pyridinyl)-3-(α -naphthyl)-1,3-thiazolidin-4-one and 2-(α -naphthyl)-3-(α -pyridinyl)-1,3-thiazolidin-4-one, were synthesized under parameters established in the Laboratoriode Química Orgánica y Biomolecular using the respective α -amine with the α -aldehyde and using as a building block the α -mercaptoacetic acid, under reflux in dry toluene for 8 hours, obtainingin in both cases a solid compound. Molecular characterization of the compounds was performed by IR,NMR and GC-MS.

The technique of X-Ray diffraction remains an invariable analytical tool for the industry and modern research, because through this technique, the study of polymorphism is easily identifiable because the diffraction patterns of the various polymorphs always have strong differences and these differences can be corroborated by other techniques such as thermal analysis (Differential Scanning Calorimetry and Thermogravimetric Analysis).

The study of the crystallization and the calculation of the unit cell constants were determined by the X-Ray Powder Diffraction technique, wherein the compound 2-(α -pyridinyl)-3-(α -naphthyl)-1,3-thiazolidin-4-one initially present two crystalline concomitant forms in the monoclinic system and under conditions of rapid evaporation of the solvent in acetonitrile also a new crystalline form in the monoclinic system. While compound 2-(α -naphthyl)-3-(α -pyridinyl)-1,3-thiazolidin-4-one has a single solution in the monoclinic system regardless of conditions of solvent and temperature.

* Investigation work

** Faculty of Sciences, School of Chemistry. Program of Chemistry. Dir. José Antonio Henao Martínez Ph.D. Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D. DSc.

INTRODUCCIÓN

Los derivados de compuestos heterocíclicos son ampliamente estudiados debido a que la gran mayoría de estos compuestos poseen actividad biológica, por lo tanto, son los más utilizados en el desarrollo de medicamentos o fármacos. Las tiazolidinonas son una clase de heterociclos que llama la atención ya que exhiben un amplio rango de actividades biológicas tales como antibacteriana, antifúngica y anti-inflamatoria, entre otras.

Las primeras investigaciones sobre propiedades de derivados tiazolidínicos incluyeron la formación de precipitados con metales pesados a manera de complejos, y al mismo tiempo se le encontró empleo en el campo de la fotografía para extender la sensibilidad de las emulsiones de haluros de plata a longitudes de onda de la región visible del espectro, con el fin de evitar el efecto de velado y proteger las películas del efecto de la radiación ultravioleta. Además de este uso se utilizan como agentes antimicrobianos, insecticidas y agentes antiparasitarios. Por su actividad contra las especies fitopatógenas como la *Alternaria solana* y *Sclerotinia americana*, las 3-fenil- y 3-(*p*-clorofenil)-2,4-tiazolidinonas se patentaron como fungicidas; algunas 2-aril-4-tiazolidinonas con un grupo aminoalquil enlazado al átomo de nitrógeno mostraron propiedades anestésicas locales¹.

Comenzando el presente siglo ya se tienen nuevos e interesantes perfiles de actividad de las 4-tiazolidinonas y en consecuencia, se han desarrollado muchos protocolos diferentes que permiten sintetizar los esqueletos de estos heterociclos. Estos métodos emplean la condensación de tres componentes o una síntesis de dos pasos; de cualquier forma, la reacción procede vía formación de imina en el primer paso seguido por el ataque del azufre nucleófilo sobre el carbono imínico y finalmente la ciclación intramolecular con eliminación de agua².

La importancia del estudio del efecto del solvente sobre la formación de polimorfos de compuestos orgánicos con posible actividad biológica, radica en el interés por conocer los diferentes tipos de ordenamiento molecular (formación de polimorfos o no) que puedan surgir mediante la cristalización de estos materiales bajo diferentes condiciones cinéticas y termodinámicas. El interés por investigar los diferentes tipos de polimorfos, solvatos o hidratos que pueda formar un compuesto en particular está orientado a conocer si su actividad biológica es favorecida o no. Este aspecto es de especial interés para la industria farmacéutica, aunque de igual manera son muy utilizados en la industria agroquímica, de explosivos, pigmentos, tintas y químicos en general³.

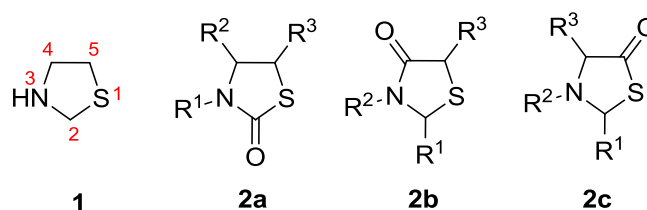
La metodología planteada en la presente investigación consistió en realizar la síntesis de compuestos isómeros que tienen los dos mismos sustituyentes en posiciones alternas, 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona y 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona, seguida de recristalizaciones a partir de solventes como etanol, metanol, acetonitrilo, acetona y dimetilsulfóxido bajo condiciones cinéticas y termodinámicas. Los cristales obtenidos se caracterizaron por medio de difracción de Rayos-X de muestras policristalinas y algunos de ellos por monocristal, resonancia magnética nuclear y calorimetría diferencial de barrido, todo con el ánimo de conocer si estas condiciones favorece la obtención de formas polimórficas.

1. ESTADO DEL ARTE

1.1 MARCO DE ANTECEDENTES

La estructura química base de las tiazolidinonas (**2a-c**) es la tiazolidina (**1**) cuyo heterociclo consiste en un anillo de cinco miembros que contiene dos heteroátomos, un átomo de azufre (posición 1) y un átomo de nitrógeno (posición 3) con un grupo carbonilo (posiciones 2,4,5)¹. Puede presentar diversos sustituyentes en las posiciones 2, 3, 4 y 5, que hacen posible su variación estructural y determinan sus propiedades químicas como se puede observar en la Figura 1.

Figura 1. Estructuras basadas en la tiazolidina



Se distinguen por presentar actividad pesticida e insecticida⁴, antifúngica^{5,6}, antibacteriana⁷, antiinflamatoria y analgésica⁸, antihistamínica⁹, antiviral¹⁰, cardioprotectiva¹¹, antitumoral¹², antiinflamatorias, antiproteolíticos y antihemolíticos¹³, entre muchas otras¹⁴⁻¹⁶. Pero es la actividad antifúngica de estos sistemas la actividad biológica que ha impulsado en buena medida nuestro trabajo de investigación.

La búsqueda permanente de una metodología de síntesis general, simple, eficiente y económica que permita construir sistemas con el anillo tiazolidinónico, ha conducido al desarrollo de varios trabajos que se han convertido en los pilares de la síntesis de nuevos compuestos que incorporan esta subestructura. Según la literatura clásica, y la experiencia adquirida en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular¹⁷, las 4-tiazolidinonas pueden ser generadas con buenos rendimientos a partir de iminas y a través de reacciones de ciclación que involucran un α -mercaptoácido.

Diversos investigadores en el área han intentado definir el término **polimorfismo** sin lograr una descripción clara de este concepto.

Entre los años 1906 y 1919, época en que no se tenía clara la definición de polimorfismo, Groth¹⁸ recopiló en cinco volúmenes un compendio de 10000 compuestos donde relacionó sus propiedades cristalinas incluyendo las formas polimórficas y los métodos de preparación. Una segunda colección sobre el comportamiento polimórfico de materiales orgánicos fue realizada por Deffet¹⁹, la cual contenía información sobre 1188 sustancias que exhibían polimorfismo a presión atmosférica y otras 32 sustancias que presentaban comportamiento polimórfico a elevadas presiones.

McCrone²⁰ en 1965 definió el polimorfismo como “una fase de un sólido cristalino de un compuesto dado que resulta, al menos, de dos diferentes arreglos de las moléculas de ese compuesto en el estado sólido”. En 1969 Rosenstein y Lami²¹ proponen una nueva definición de polimorfismo y la enuncian de la siguiente manera: “cuando una sustancia puede existir en más de un estado cristalino, éste es llamado a exhibir polimorfismo”.

En 1971 Kuhnert-Brandstätter²² publicó una compilación sobre compuestos polimórficos de aproximadamente 1000 compuestos farmacéuticos importantes en la cual hace una amplia descripción de los detalles descriptivos del comportamiento e identificación de estos materiales.

A partir de 1983, año en que fue aceptado por la comunidad científica el término polimorfismo, Miguell y Stalick publicaron una serie de tablas para la determinación de datos cristalinos para el *International Centre for Diffraction Data (ICDD)*²³. En la actualidad, la base de datos NIST *Crystal Data* (NIST agosto 2011) contiene 237671 entradas con datos cristalográficos de compuestos orgánicos y organometálicos, en donde se pueden identificar algunos materiales que exhiben comportamiento polimórfico.

A marzo de 2011 la *Cambridge Structural Database* (CSD) del *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC)²⁴, contiene un total de 525095 entradas de datos cristalográficos de compuestos orgánicos y de compuestos con al menos un enlace carbono-metal, entre las cuales más de 13540 compuestos son identificados como polimorfos.

Es conocido en el campo de la cristalización de polimorfos que el bloqueo del crecimiento de un cristal en una dirección particular es causado por las interacciones superficie-solvente. Este tipo de interacciones ha promovido la investigación hacia nuevas formas de cristalización de compuestos en diferentes solventes. Entre estas investigaciones está la de Boerrigter y colaboradores²⁵, quienes en el 2002 en la Universidad de Nijmegen realizaron un estudio de la relación entre el polimorfismo, la morfología y mecanismos de crecimiento de cristales de un esteroide (*7 α MNa*). Algunos trabajos previos mostraron que éste tipo de esteroide presenta dos formas polimórficas: una de ellas cristaliza en el sistema monoclinico ($P2_1$) y la otra en el triclinico ($P1$) cuando se utilizaron solventes para su recristalización como hexano y una mezcla de acetona-acetonitrilo, respectivamente. Boerrigter en este caso utilizó acetona en solución acuosa y en fase vapor como solvente para el crecimiento de los cristales del esteroide. Los resultados mostraron que aunque las dos formas de cristalización en fase vapor y en solución cristalizan hacia el mismo sistema monoclinico ($P2_1$), la morfología o hábito cristalino es diferente en las dos formas de cristalización. Esta discrepancia entre las morfologías se atribuye a la sobresaturación por el solvente en fase vapor.

En la Universidad de Minnesota, Botez²⁶ presenta los resultados de una investigación que tenía la finalidad de encontrar una nueva estructura cristalina del *poliol D-manitol anhídrido* ya que este compuesto es utilizado en la industria alimenticia sustituyendo el azúcar en los productos dietéticos, en la industria farmacéutica como un diurético osmótico para reducir edema cerebral y en el tratamiento de fallas renales; encontrando

las condiciones óptimas en cuanto al tipo y concentración del solvente, temperatura y rata de crecimiento para obtener la nueva estructura cristalina δ -D-manitol.

Una serie de estudios realizados por Stoika²⁷ en la Universidad de Nijimen (Holanda) sobre compuestos farmacéuticos (esteroides), permitieron comprobar que el crecimiento y el tamaño de un cristal dependían de las interacciones entre superficie-solvente e igualmente permitió descubrir que la biodisponibilidad depende de la forma y del tamaño de los cristales, ofreciendo de esta manera amplias expectativas en el campo de la investigación estructural para la generación de nuevas formas cristalinas.

Otro estudio realizado en la Universidad de Virginia con el principio activo ácido salicílico y el fármaco ibuprofeno, tuvo como finalidad encontrar un solvente (Polietilenglicol) que no produjera contaminación ambiental y que en los procesos de cristalización y precipitación no se vieran afectados aspectos como solubilidad, nucleación, ratas de crecimiento de los cristales, hábitos y estructuras cristalinas²⁸.

Chawla²⁹ publicó una revisión sobre los retos del polimorfismo farmacéutico en el cual hace referencia a la forma como el polimorfismo ha contribuido significativamente a la variedad de funciones de los fármacos, en los productos químicos, y en el sector alimenticio. Estas propiedades (propiedades cinéticas, mecánicas, superficiales, termodinámicas, espectroscópicas y de empaquetamiento) pueden ser clasificadas como *fundamentales* y *derivadas*. Adicionalmente menciona de la posibilidad de manipular la biodisponibilidad de un fármaco ofreciendo de esta manera a los químicos una oportunidad atractiva de trabajo y conduce a los científicos farmacéuticos a producir medicamentos de mejor calidad. En sus investigaciones con el palmitato de cloranfenicol (*Chloramphenicol palmitate, CAP*) encontró que la “forma B” corresponde a un polimorfo metaestable, el cual presenta ocho veces más actividad que su “forma A”; que si es administrado a humanos puede causar efectos potencialmente fatales. Igualmente advierte que si un polimorfo presenta actividad, otra forma puede ser menos activa, inactiva, tóxica o puede tener otra propiedad de interés.

En la Universidad de Georgetown, Mei y Wolf³⁰ estudiaron la cristalización de nuevas formas polimórficas de la acridina mediante la utilización de ácidos dicarboxílicos como orientadores del empaquetamiento. Sin embargo, la manipulación del empaquetamiento de un cristal a través de la derivatización de una estructura molecular de un fármaco es limitada puesto que puede en última instancia afectar las propiedades farmacológicas y toxicológicas del fármaco. El desarrollo de nuevas herramientas para inducir, y si es posible, controlar el polimorfismo en compuestos orgánicos sin la necesidad de modificaciones estructurales es de gran importancia. Como resultados de esta investigación, Mei y Wolf concluyeron que en presencia de ácidos dicarboxílicos, la acridina presenta dos nuevos arreglos intramoleculares, atribuidos a la formación de enlaces OH—N o CH—O.

En el año 2004, Sheth y colaboradores³¹ publicaron en un comunicado cómo se afecta el hábito cristalino y paralelamente se afecta la forma polimórfica, por factores que incluyen la polaridad del solvente, saturación inicial, y, dependiendo del método de cristalización, rata de enfriamiento de la solución, o evaporación del solvente, con el fin de encontrar una nueva forma polimórfica del piroxicam. Se conocía que las otras dos formas polimórficas cristalizaban como prismas y como agujas, respectivamente, y que a partir de solventes como el diclorometano o la acetona se cristalizaban en algunas ocasiones agujas o prismas; que en solventes como el acetato de etilo o el tetrahidrofurano se presenta una mezcla de prismas y agujas, y en solventes como el benceno o el tolueno principalmente prismas.

En el año 2005, en el Laboratorio de Difracción de Rayos-X de la Universidad Industrial de Santander, se realizó el proyecto de grado “Estudio del efecto del solvente sobre la cristalización de la 3-(4-fluorofenil)-2-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona mediante difracción de Rayos-X, encontrando en dicha investigación dos estructuras polimórficas de esta tiazolidinona³². Cuando se cristalizó en etanol, acetonitrilo y DMSO, se encontró un sistema monoclinico y un grupo espacial $P2_1/c$ [No.14], con constantes de celda $a=10.7047 \text{ \AA}$; $b=10.8716 \text{ \AA}$; $c=13.3076 \text{ \AA}$; $\beta=101.081^\circ$ y $V=1519.82 \text{ \AA}^3$ y utilizando

metanol, también cristalizó en un sistema monoclinico pero en un grupo espacial $P2_1/a$ [No.14] con constantes de celda $a=13.6878 \text{ \AA}$; $b=6.3614 \text{ \AA}$; $c=16.4928 \text{ \AA}$; $\beta=97.1999^\circ$ y $V=1424.75 \text{ \AA}^3$.

En el Laboratorio de Difracción de Rayos-X, también se desarrolló el proyecto de grado titulado "Síntesis de la 2-fenil-3-(2-piridil)-1,3-tiazolidin-4-ona y estudio por Difracción de Rayos-X del efecto del solvente y temperatura bajo condiciones cinéticas y termodinámicas en su cristalización"³³ investigación en la cual se mostró que en el proceso de cristalización para el compuesto, se obtuvo una forma polimórfica que cristaliza en el sistema ortorrómbico con grupo espacial $Pbca$ [No.61], con constantes de celda $a=9.64 \text{ \AA}$, $b=10.40 \text{ \AA}$ y $c=25.10 \text{ \AA}$ y volumen de 2519 \AA^3 , y en la cristalización con etanol se detectó la presencia de una segunda forma polimórfica, la cual no pudo ser caracterizada cristalográficamente debido a que los datos eran insuficientes para realizar dicha labor.

1.2 MARCO TEÓRICO

1.2.1 Heterociclos

Un gran número de compuestos orgánicos, entre los que se encuentran los productos de origen natural, fármacos sintéticos y sistemas de interés teórico, son los heterociclos, aquellos compuestos cíclicos cuyos anillos están formados, además de carbono e hidrógeno, por otro(s) elemento(s) como nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.

Generalmente, este grupo de compuestos se divide en tres grandes grupos:

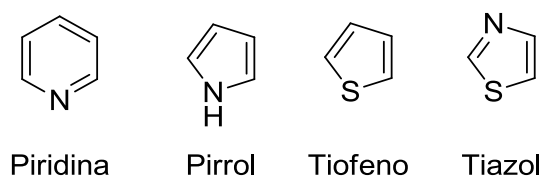
- Heteroparafinas (heterociclos alifáticos).
- Heteroolefinas (heterociclos no saturados).
- Heterociclos aromáticos.

Los heterociclos alifáticos y no saturados se pueden ver como análogos cíclicos de los éteres, las amidas, las enaminas, los sulfatos, etc. Esta analogía se hace más evidente cuando se comparan propiedades que resultan ser comunes para los dos tipos de compuestos.

Los heterociclos aromáticos son compuestos que, aunque teniendo un heteroátomo en su anillo, conservan ciertas propiedades típicas de la química del benceno. A su vez, el heteroátomo puede desempeñar un papel de relevancia en el sentido de “otorgarle” propiedades “especiales” a la molécula que de esta manera se hace diferente a los sistemas benzoaromáticos³⁴.

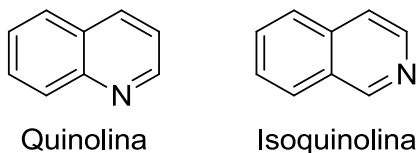
Algunos compuestos heterocíclicos aromáticos son piridina, pirrol, tiofeno y tiazol (Figura 2). En su estabilidad y comportamiento químico recuerdan más al benceno que a los alquenos.

Figura 2. Estructuras de algunos compuestos heterocíclicos



Los compuestos aromáticos heterocíclicos pueden ser también policíclicos. Un anillo de benceno y un anillo de piridina, por ejemplo, pueden compartir un lado común en dos formas distintas. Una forma de unión origina un compuesto llamado quinolina y la otra, la isoquinolina. En la Figura 3 se representan las estructuras de la quinolina e isoquinolina³⁵.

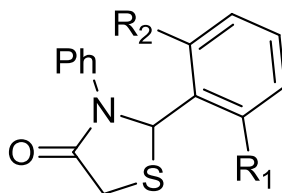
Figura 3. Compuestos aromáticos heterocíclicos policíclicos



La experiencia ha mostrado que los compuestos con actividad biológica son a menudo derivados de estructuras heterocíclicas. En realidad, una de las más ricas fuentes de diversidad de la química medicinal son pequeños heterociclos que exhiben actividad biológica y pueden servir como escalones para encontrar estructuras con mayor potencial o con una mayor funcionalización.

Las tiazolidinonas (Figura 4) son una clase de heterociclos que atraen la atención pues se han reportado que poseen un amplio rango de actividades biológicas, entre ellas antifúngica^{5,6}, antibacteriana⁷, antihistamínica⁹, antimicrobiana¹ y anti-inflamatoria⁸, como ya se ha mencionado.

Figura 4. Representación general de una 2,3-diaril-1,3-tiazolidin-4-ona



1.2.2 Polimorfismo

De acuerdo al diccionario inglés Oxford, la primera aparición del término en 1656 fue en relación con la diversidad de formas. **Polimorfismo** (griego: *poli* = muchas, *morfismo* = formas) especificando la diversidad de la naturaleza, es un término usado en muchas disciplinas. En el contexto de la cristalografía, el primer uso fue acreditado a

Mitscherlinch entre los años 1822 y 1823, quien reconoció diferentes estructuras cristalinas de un mismo compuesto en un número de sales de fosfatos y arseniatos³.

El polimorfismo es la capacidad que tiene un compuesto para cristalizar en más de una estructura cristalina. El polimorfismo solo puede ocurrir en el estado sólido, y la diferencia entre estos dos polimorfos cualesquiera desaparece cuando éstos se funden.

Además, en el caso de cristales obtenidos a partir de una solución, el solvente puede quedar incluido en el sólido cristalino, dando lugar a los llamados **solvatos**. Probablemente el uso más común involucra la confusión entre solvatos (incluyendo hidratos) y materiales cristalinos que no contienen solvente (anhídridos en el caso del agua). Los cristales solvatados exhiben un amplio rango de comportamientos. En un extremo, el solvente es fuertemente enlazado, y fuertes condiciones son requeridas para el proceso de desolvatación. En muchos de estos casos el solvente es parte integral de la estructura cristalina original y su eliminación lleva al colapso de la estructura y la formación de una nueva estructura. En el otro extremo están los solvatos en los cuales el solvente es débilmente enlazado, y la desolvatación no lleva al colapso de la estructura original. Cualquiera entre los dos extremos es también posible. Entonces, se habla de solvatos polimórficos cuando una transformación hacia otra forma cristalina tiene lugar mediante la desolvatación y de **pseudopolimorfismo** si se mantiene la estructura cristalina.

1.2.3 Identificación de polimorfos

En muchos casos, la presencia de diversos polimorfos en una muestra se puede poner de manifiesto visualmente debido a diferencias en la coloración o el hábito cristalino de cada una de las diversas formas. No obstante, el polimorfismo también se puede detectar utilizando una gran variedad de técnicas experimentales que van desde las medidas más sencillas hasta los métodos de análisis más sofisticados cómo:

- ✓ Medidas del índice de refracción.
- ✓ Medidas de la velocidad de disolución.
- ✓ Análisis térmico.
- ✓ Observación al microscopio óptico de luz polarizada.
- ✓ Difracción de Rayos-X (de muestras monocristalinas y policristalinas).
- ✓ Espectroscopia Raman e infrarrojo (IR).
- ✓ Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de sólidos.

Cualquiera de las técnicas mencionadas podría ser utilizada en principio para detectar el polimorfismo; para hacer una descripción estructural detallada de las diferentes modificaciones de un polimorfo se debe utilizar la difracción de Rayos-X de muestras monocristalinas o policristalinas. Cabe notar que pueda resultar muy difícil obtener monocristales lo bastante grandes y de suficiente calidad como para poder aplicar esta técnica³⁶.

Una vez se ha conseguido la identificación y caracterización de los diferentes polimorfos, es posible utilizar algunos métodos físicos para hacer una cuantificación de la composición polimórfica y del grado de cristalinidad de una muestra. Estas técnicas incluyen la difracción de Rayos-X de polvo, las espectroscopias RMN de sólidos, Raman e IR así como la calorimetría de barrido diferencial (DSC) o el análisis termogravimétrico (TGA). No obstante, cada sistema polimórfico presenta problemas particulares relacionados al tipo de técnica cuantitativa utilizada ya que ninguna de ellas se puede aplicar de forma general. Por ejemplo, en la espectroscopia IR de transmisión, en que la muestra que se quiere estudiar se mezcla con polvo de KBr para fabricar una pastilla por compresión, se puede dar el caso que la compresión del polvo produzca las transformaciones polimórficas. También en el caso de muestras con determinadas morfologías puede haber orientaciones cristalográficas preferenciales que invaliden el análisis cuantitativo con difracción de Rayos-X. En el caso de utilizar el DSC para la identificación de polimorfos, a menudo se da una superposición de los picos correspondientes a las diferentes fases.

En cualquier caso, la Difracción de Rayos-X resulta ser la técnica más útil para el estudio del polimorfismo de una muestra ya que los patrones de difracción de los diversos polimorfos siempre presentan notables diferencias³⁷.

1.2.4 Rayos-X, radiación electromagnética

Los Rayos-X son una radiación electromagnética de longitud de onda corta producida por el frenado de electrones de elevada energía o por transiciones electrónicas de electrones que se encuentran en los orbitales internos de los átomos. Los Rayos-X fueron descubiertos por Röntgen en 1895. Varios años más tarde, Sommerfeld, midió la longitud de onda de Rayos-X y encontró que su valor era de 0.4 \AA , aproximadamente. El intervalo de longitudes de onda de Rayos X comprende aproximadamente 10^{-5} \AA hasta 100 \AA ; sin embargo, la espectroscopia de Rayos-X convencional se limita, en su mayor parte, a la región de aproximadamente 0.1 \AA a 25 \AA ³⁸. En 1912 Max von Laue, tomando una idea del artículo de Ewald, un destacado alumno de Sommerfeld, sugirió que los cristales podían ser utilizados como retículos naturales para producir la difracción. Ese mismo año, dos estudiantes de Röntgen, Friederich y Campling, realizaron el experimento que demostró la factibilidad de las ideas de Ewald. En 1913, W. L. Bragg y Max von Laue usaron los patrones de difracción de los Rayos-X para deducir las estructuras de algunos haluros de metales alcalinos: NaCl, KCl, KBr, KI.

El fenómeno de la difracción causado por la interacción de la materia con los Rayos-X, electrones o neutrones, es el fundamento de la cristalografía, ciencia que estudia las estructuras de materiales cristalinos. La cristalografía se consolida como la ciencia por excelencia para la determinación de las estructuras de materiales cristalinos y hoy en día es aún la herramienta más segura con la que cuenta la cristalografía.

Dependiendo de la naturaleza de la muestra a ser estudiada, las diversas técnicas de difracción pueden agruparse en dos grandes bloques. Uno que incluye las que permiten

el estudio de monocristal o de cristal único y otro que incluye las técnicas para el estudio de muestras policristalinas.

La Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas permite abordar la identificación y cuantificación de fases cristalinas (puesto que todos los sólidos cristalinos poseen su difractograma característico o huella digital). Los estudios de polimorfismo, transiciones de fase y soluciones sólidas, medida del tamaño de partícula, determinación de diagramas de fase, etc., se realizan habitualmente por DRX.

1.2.5 Técnicas de difracción de Rayos-X

Entre las técnicas más utilizadas en DRX se encuentran el de muestras policristalinas o técnica de polvo y la técnica de monocristal. La técnica de polvo es útil para estudiar aquellas especies o compuestos que no se presentan o no es posible obtener en forma de monocristales. Mediante ambas técnicas se pueden establecer los parámetros estructurales.

- Difractómetro de cuatro círculos

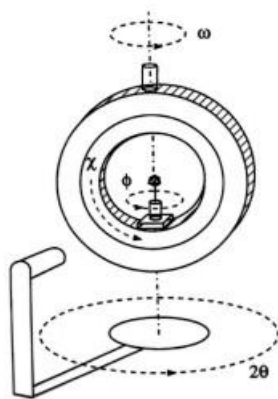
La característica común a todas las técnicas genéricamente llamadas de cristal móvil, es que la muestra está constituida por un pequeño monocristal, cuyo promedio más adecuado está comprendido en el intervalo de 0.06-0.5 mm, aproximadamente. El monocristal se utiliza montado en un dispositivo goniométrico de precisión con el propósito de hacer posible que el cristal sea ubicado en una dirección previamente seleccionada y a su vez quede convenientemente orientado respecto a la dirección del haz de Rayos-X incidente, donde la radiación empleada debe ser monocromática.

La introducción de los computadores digitales a finales de la década de 1970, permitió el diseño de los llamados *difractómetros automáticos de cuatro círculos*. Estos equipos disponen de un sistema goniométrico, con una mecánica muy precisa que mediante

tres giros permite colocar el cristal en cualquier orientación del espacio provocando así que se cumplan los requerimientos de la construcción de Ewald para que se produzca la difracción. En estas condiciones, un cuarto eje de giro que sostiene el detector electrónico, se coloca en condiciones de recoger el haz difractado. Todos estos movimientos se pueden programar para que se realicen de un modo automático, con una mínima intervención del operador.

Entre este tipo de goniómetros se pueden distinguir dos geometrías goniométricas que se han usado con éxito durante muchos años. En el goniómetro de *geometría Euleriana* (ver Figura 5) el cristal se orienta mediante los tres ángulos de Euler, Φ que representa el giro sobre el eje de la cabeza goniométrica, \mathbf{c} que le permite el balanceo sobre el círculo cerrado, y \mathbf{w} que permite el giro total del goniómetro. El cuarto círculo lo representa el giro del detector, 2θ .

Figura 5. Goniómetro de geometría euleriana ^a



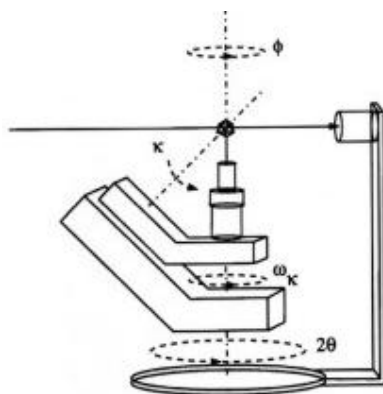
Esta geometría presenta la ventaja de la estabilidad mecánica, pero restringe la accesibilidad al cristal para equipos externos de control de temperatura.

La geometría alternativa a la Euleriana es la denominada *geometría Kappa* que no dispone de un círculo cerrado equivalente al \mathbf{c} . En su lugar, su función la cumplen los llamados ejes \mathbf{k} y \mathbf{w}_k , de tal modo que con una combinación de ambos se pueden

^a Fuente: http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_06.html

obtener \mathbf{c} eulerianos en el intervalo de -90 a $+90^\circ$. La ventaja principal de esta geometría es la amplia accesibilidad al cristal como se presenta en la Figura 6. Los ángulos Φ y 2θ son idénticos al los de la geometría euleriana:

Figura 6. Goniómetro de geometría Kappa.^B



- Montaje del monocristal

Para la difracción de un monocristal es conveniente que el cristal este montado de modo que éste pueda ser desplazado para una correcta alineación y centrado en la cámara. El dispositivo de costumbre usado para éste propósito es una cabeza goniométrica de precisión, la cual tiene dos arcos que permiten que el cristal rote ligeramente $\pm 20^\circ$ en cada uno de los dos planos perpendiculares, y dos arcos de traslación que permiten que éste sea desplazado hasta que esté sobre el eje central de la cabeza³⁹.

- Difracción de muestras monocristalinas

El objetivo de un experimento de difracción de Rayos-X es reconstruir una imagen en tres dimensiones de la molécula cristalizada, a partir de la información dada por la

^B Fuente: http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_06.html

difracción (por parte de los electrones de la molécula) de los Rayos-X que inciden sobre el cristal. Esta reconstrucción es posible si se cuenta con la descripción completa de la longitud de onda (amplitud, frecuencia y fase) de cada reflexión. Con esta información se obtiene un mapa de densidad electrónica, que permite construir un modelo de la molécula acorde a dicha densidad electrónica. El modelo final constituye un archivo de coordenadas x, y, z que describe la posición espacial de cada átomo de la molécula en estudio⁴⁰.

La información inicial que se obtiene con las primeras imágenes son el grupo espacial y los parámetros de celda correspondiente. Conocer la simetría del cristal es importante para diseñar la estrategia de colección de datos y esencial para la integración de datos.

Si en las primeras imágenes se observan puntos a buena resolución y la celda unidad se puede hallar sin problemas, se continúan tomando imágenes hasta conseguir un conjunto completo de datos. El número total de imágenes y la porción a cubrir para lograr un conjunto completo de observaciones dependen fuertemente del grupo espacial.

Una vez tomado un juego completo de datos, debe integrarse la información de todas las imágenes y ponerla en la misma escala. Esto es necesario debido a que existen variaciones entre las imágenes debidas a la intensidad de los Rayos-X y el decaimiento del cristal; además, la simetría del cristal determina que muchas de las reflexiones medidas sean redundantes. El resultado de ello es una lista de intensidades de las reflexiones únicas y de sus posiciones en el espacio recíproco (h, k, l) . Finalmente se transforman las intensidades en factores de estructura. Estos factores de estructura contienen la amplitud de las ondas difractadas, pero carecen de información acerca de la fase de la onda.

- Refinamiento y reconstrucción del modelo

El paso siguiente consiste en el afinamiento de las fases estimadas, el cálculo de un mapa de densidad electrónica con dichas fases y la reconstrucción del modelo

molecular de acuerdo con dicho mapa. Para ello se suele trabajar en forma iterativa, alternadamente en el espacio recíproco y en el espacio directo.

- Refinamiento en el espacio recíproco

En este proceso se modifican progresivamente las posiciones atómicas del modelo (coordenadas espaciales) buscando la mayor similitud posible entre los factores de estructura experimentales (F_o) y los calculados con el modelo (F_c), lo que redundará en una mejora en las fases estimadas. Los cambios en las posiciones atómicas son condicionados por restricciones de distancias y ángulos de enlace. Una vez halladas las coordenadas más favorables para un ciclo del refinamiento, se combina su información de fases con las observaciones experimentales y se calculan mediante transformaciones de Fourier los mapas de densidad electrónica $\rho(x, y, z)$.

- Refinamiento en el espacio directo

Una vez obtenido el mapa de densidad electrónica, se lleva a cabo lo que se conoce como reconstrucción del modelo (*model building*). En un programa de graficación, se carga el mapa de densidad electrónica y se le superpone el esqueleto del modelo. Se busca entonces que el modelo ajuste a la densidad experimental. Para ello se modifican las partes del modelo que no se ajustan a la densidad electrónica observada. Una vez modificadas adecuadamente las posiciones de los átomos del modelo, se vuelve a comenzar con el refinamiento en el espacio recíproco y así sucesivamente.

A medida que se refina tanto en el espacio recíproco como en el directo, el modelo se va ajustando cada vez más a la densidad electrónica. El grado de precisión y detalle estructural que se va logrando depende de la resolución obtenida originariamente en las imágenes. Como guía para el ajuste del modelo a la densidad electrónica existe un factor estadístico de correlación R (Ecuación 1), que marca la diferencia relativa entre los factores de estructura F_o y F_c . Cuando sucesivos pasos de refinamiento no modifican apreciablemente el valor de este parámetro, y el mismo oscila en valores cercanos a 0.25° , se puede considerar concluido el refinamiento de la estructura. Sin

embargo, aún pueden quedar zonas de densidad electrónica sin asignar, las cuales probablemente correspondan a moléculas de agua estructurales, de iones constitutivos o cofactores de la molécula, o bien de aditivos de la solución de cristalización.

$$R = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad \text{Ecuación 1}$$

La asignación racional de estas densidades hará bajar aún más el factor R. En este momento se da por terminado el refinamiento.

Junto con el factor R existen otros dos factores residuales que permiten evaluar la calidad del modelo, el Factor de peso R_w y el Bondad del ajuste S conocido también como “*Godness of fit*”. A diferencia del Factor R, el Factor R_w (Ecuación 2), incluye una función de peso (w) que evita el desajuste de las diferencias relativas entre F_o y F_c .

$$R_w = \left(\frac{\sum_i w_i \Delta_i^2}{\sum_i w_i F_{o,i}^2} \right)^{1/2} \quad \text{Ecuación 2}$$

El ajuste de bondad se define como:

$$S = \left[\frac{\sum_i \{\Delta_i / \sigma(F_o)_i\}^2}{N - P} \right]^{1/2} \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde N es el número de datos y P es el número de parámetros refinados, el cual debería tomar el valor de 1 si el modelo es una verdadera representación de la estructura.

Entre los datos que se obtienen se encuentran el cálculo de longitudes de enlace, ángulos de enlace y de torsión, mínimos cuadrados de planos y ángulos diédricos, conformación de anillos y enlaces de hidrógeno.

- Difractometría de muestras policristalinas

En los últimos años la utilidad del método de polvo ha crecido considerablemente y su campo se ha extendido con la introducción del difractómetro de Rayos-X⁴¹. Este poderoso instrumento de investigación utiliza radiación monocromática y una muestra finamente pulverizada. Esta técnica presenta características muy interesantes que permiten abordar el estudio cristalográfico de las especies que no se presentan o que no es posible obtener en forma de monocristales. El estado de estas especies es el de agregado o polvo policristalino, encontrado en una gran variedad de sustancias que van desde los metales y aleaciones, hasta la gran mayoría de minerales y de productos químicos de síntesis existentes. El campo de aplicación más importante del método del polvo está en la identificación de fases cristalinas, cualitativa y cuantitativamente.

- El difractómetro de polvo

El difractómetro de polvo es un instrumento que registra la información en un detector electrónico de radiaciones y es operado con la ayuda de una computadora; este detector está dotado de un sistema de movimiento continuo y uniforme, que le permite deslizarse a lo largo del intervalo angular donde se producen las reflexiones de Bragg. Sencillamente, el perfil de difracción aparece formado por una serie de máximos de intensidad distribuidos en función de los valores angulares, 2θ , de las reflexiones que representan. Las alturas de estos máximos, o más, exactamente, sus áreas, constituyen magnitudes representativas de las intensidades de las reflexiones.

Las ventajas del difractómetro y sus características se resumen así:

- ✓ Alta intensidad difractada
- ✓ Medidas de intensidad con buena precisión
- ✓ Alta resolución en 2θ
- ✓ Automatización electrónica

- Caracterización cristalográfica mediante la difracción de Rayos-X de muestras policristalinas

Una vez realizada la toma de datos, bajo las condiciones de trabajo establecidas, se inicia con el tratamiento de datos, cuyo propósito es extraer los datos útiles a partir del patrón experimental.

Tratamiento de datos

Un patrón de difracción está constituido a partir de un número de contribuciones las cuales incluyen la difracción de longitudes de onda deseadas, dispersión y fluorescencia a partir de la muestra y portamuestra. Los pasos a seguir son: Alisamiento o *smoothing*, Sustracción del ruido de fondo o *background*, eliminación de $K\alpha_2$ y localización de los picos. Para este procedimiento se trabaja con el programa POWDERX⁴².

- Alisamiento (*smoothing*)

La colección de datos es un proceso estadístico constante que introduce dispersiones aleatorias durante la formación de cada uno de los picos; debido a que este proceso se realiza en cuentas de señales difractadas y colectadas por un detector en el tiempo. Estas dispersiones se pueden remover parcialmente mediante alisamiento de los datos. Este proceso se desarrolla tomando una cierta cantidad de datos (puntos colectados que forman un pico en el perfil de difracción), donde el punto intermedio de datos es reemplazado por el promedio y luego el número de datos a seguir trabajando es incrementado en un dato repitiendo el proceso hasta que todo el perfil sea “*suavizado*”. Sin embargo el proceso de suavizado y el grado de alisamiento está determinado por el conteo estadístico que el detector asocia con cada pico, la agudeza o definición de cada pico, la unicidad de cada pico y el número de datos seleccionado para suavizar cada pico. Por tanto todo el ajuste del perfil se realiza mediante el uso de polinomios cuadrados que actúan como filtros digitales que realizan la interpolación entre los puntos seleccionados. El proceso se conoce como el método de mínimos cuadrados de

Savitzky-Golay, donde se establecen los valores de a , b y c para cada intervalo de datos⁴².

- Sustracción del ruido de fondo (*Background*)

La radiación que incide sobre la muestra y en algunas ocasiones en el portamuestra, puede ser difractada, produciendo una radiación secundaria adicional a la radiación proveniente de la fuente de radiación. Por tanto la radiación X que alcanza al detector esta adicionalmente modificada. Entonces la facilidad de interpretación del difractograma resultante va a depender de la resolución del patrón y la relación señal/ruido dentro de ese patrón.

En general entre los factores más comunes que pueden producir un significativo ruido de fondo tenemos:

- ✓ Dispersión generada por el porta muestra (generalmente es visto a valores bajos de 2-theta , donde se produce una banda demasiado ancha).
- ✓ La fluorescencia del espécimen (controlable con el uso de un monocromador).
- ✓ La presencia de cantidades significativas de material amorfo en la muestra.
- ✓ Dispersión por el substrato utilizado para el montaje de la muestra (controlable con el uso de un portamuestra que no produce ruido de fondo en un amplio rango de 2-theta (*Zero background holders* (ZBH))).
- ✓ La dispersión de aire (que tiene un efecto grande a valores bajos de 2-theta).

La operación de diferenciar los picos del ruido de fondo puede ser realizado en dos pasos. El primero es linealizar el patrón para remover la típica curvatura a bajos ángulos y los máximos de las bandas anchas resultantes de la dispersión de amorfos. El segundo paso es determinar el umbral de los datos estadísticamente significativos⁴³.

- Eliminación de $K\alpha_2$

Los Rayos-X incidentes constan de dos componentes $K\alpha$ ($K\alpha_1$ y $K\alpha_2$) y la relación de sus intensidades es de 2:1 respectivamente. Estos dos componentes se manifiestan en el perfil de difracción como dobletes y por tal razón se hace necesario inicialmente realizar una correlación de la desviación del ángulo de difracción debido a α_1 y α_2 , posteriormente separar los perfiles α_1 y α_2 y eliminar por último el perfil α_2 y así ubicar el pico de mayor intensidad α_1 .

Uno de los métodos que se emplean es el método de Ranchinger, en el cual se calcula el promedio de intensidades para las radiaciones $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ por mínimos cuadrados sobre todo el perfil de difracción usando una deconvolución de las dos radiaciones con transformada de Fourier.

- Localización de los picos

Este proceso se basa en un valor de intensidad umbral que se le asigna al programa, el cual es obtenido analizando primero la intensidad del fondo o ruido del difractograma original. Los perfiles con intensidad mayor o igual que el valor umbral dado son identificados, posteriormente se halla para cada uno de los picos el ancho máximo de la altura media (FWHM) y por último traza por el punto medio una perpendicular que une el tope del pico con la abscisa (2θ); en esta forma es como se encuentra la posición del pico y su intensidad⁴².

- Análisis cualitativo

Cada sustancia produce un perfil de difracción característico, independientemente que se encuentre en estado puro o formando parte de una mezcla de sustancias. Un vez realizado el proceso de búsqueda de picos, se continúa con la búsqueda por comparación con fichas contenidas en la base de datos PDF-2 (*Powder Diffraction File*) de la ICDD (*International Centre for Diffraction Data*) que contiene información sobre alrededor de 237671 sustancias entre elementos, aleaciones, compuestos inorgánicos,

orgánicos, minerales, etc, actualizada al año 2011. Este análisis puede realizarse en forma cualitativa, identificando a qué sustancia o sustancias corresponden los perfiles de difracción, o cuantitativo, ya que las intensidades de las líneas de difracción de cada fase son proporcionales a la fracción en volumen de esa fase presente en la muestra. El primero en idear un procedimiento sencillo para la clasificación y subsiguiente identificación de las sustancias cristalinas mediante sus diagramas de polvo fue Hanawalt en 1936⁴⁴.

El método de Hanawalt parte de la base de que más de una sustancia puede tener el mismo valor de d o uno muy cercano para la primera y segundas reflexiones más fuertes, y caracteriza cada sustancia por los valores de d de las tres reflexiones más fuertes, nombrándolas d_1 , d_2 y d_3 respectivamente. Los valores de d_1 , d_2 y d_3 junto con las intensidades relativas, son usualmente suficientes para identificar el perfil de un compuesto desconocido^{43,44}.

Con el desarrollo de las computadoras y el acceso a las bases de datos en CD-ROM, se observa un mejoramiento en la identificación y caracterización de fases. Programas basados en el método Boolean realizan las búsquedas empleando expresiones que funcionan como llaves y que se conocen como operadores Booleanos. Entre estos operadores se incluyen palabras claves como **AND (&)**, **IOR (—)** y **ANDNOT (-)**, y también incluyen otras posibilidades de búsqueda como química, líneas de difracción características, revista de publicación, autor y fecha, propiedades físicas, etc. Cuando la búsqueda es iniciada, se crea un árbol booleano donde presenta los archivos con mayores posibilidades teniendo en cuenta las restricciones aplicadas y donde el operador del programa puede observar cada uno de los archivos para establecer finalmente su fase⁴³.

- Asignación de índices a los perfiles de difracción (Indexación)

La indexación de un patrón de difracción es un requerimiento esencial para dar comienzo a la caracterización cristalográfica. El objetivo de la indexación es restituir la

tridimensionalidad de los puntos de la red recíproca a partir de datos de difracción unidimensional, asignando los valores $h k l$ a las familias de planos que corresponden a cada línea de difracción. Esta reconstrucción no es solamente un problema cristalográfico y algebraico, sino que también depende de la precisión de los datos. Hay varios procedimientos para indexar, pero en todos mientras más decrece la simetría del cristal se presenta mayor dificultad, debido a un número mayor de variables a determinar. En la actualidad se han desarrollado una serie de programas especializados que permiten indexar perfiles de difracción desconocidos. Entre los más utilizados están el método de ensayo y error **Treor90**⁴⁵, el método de dicotomía de volúmenes, **Dicvol04**⁴⁶ e **Ito**⁴⁷.

- Dicvol04

Es un programa de indexación (asignación de índices de Miller ($h k l$) a los máximos de difracción) de perfiles de Rayos-X de muestras policristalinas basado en la filosofía de la búsqueda de la celda de mayor simetría y menor volumen. En él se incluye la búsqueda en los 7 sistemas cristalinos: cúbico, tetragonal, hexagonal, trigonal, rómbico, monoclinico y triclinico. Está basado en un algoritmo de búsquedas sucesivas dicotómicas, que realiza una exploración de los posibles parámetros de celda, fraccionándolo en diferentes intervalos de volúmenes de celda. El objetivo de este programa es indexar un difractograma y, con base en ello, dar una posible celda unidad; se obtiene el posible sistema cristalino al que pertenece el material en estudio y sus parámetros de celda, pero no el grupo espacial. Adicionalmente presenta la posibilidad de calcular el valor del *zero shift*, hacer la corrección de los datos con dicho valor y realizar un nuevo indexado con los nuevos valores.

Para identificar la mejor solución hay que considerar al menos tres criterios:

- ✓ El sistema cristalino al que pertenece la solución.
- ✓ El valor de las Figuras de Mérito $M(N)$ y $F(N)$ de cada celda elemental opcionada.

- ✓ Si se obtienen distintas posibles soluciones, hay que considerar en primer lugar aquellas que pertenezcan al sistema cristalino con mayor simetría. Los sistemas cristalinos ordenados de mayor a menor simetría son: cúbico, tetragonal, hexagonal (trigonal), ortorrómbico, monoclinico y triclinico.

La **figura de mérito de Wolff $M(N)$** es un parámetro o número introducido en 1969 para medir el promedio de la diferencia entre las posiciones (espacios reticulares) de los N máximos que se introduce como datos y las posiciones de los máximos teóricos que se calculan a partir de los parámetros de la celda solución. Por lo tanto, a la hora de examinar las soluciones se tiene que considerar la figura de mérito $M(N)$ (Ecuación 4), siendo N el número de máximos utilizados: cuanto mayor sea $M(N)$ mejor indexado estará el diagrama de difracción de Rayos- X^{48} .

$$M_{20} = \frac{d_{20}^{*2}}{2|\Delta d^{*2}| N_{pos}} \quad \text{Ecuación 4}$$

Donde d_{20}^{*2} es el valor de d^{*2} para la línea 20; Δd^{*2} es el promedio absoluto entre la diferencia entre el d^{*2} calculado y observado.

En principio, no se debe aceptar como válida una celda elemental si deja algún máximo sin indexar, a no ser que se pueda dar una explicación: tal vez corresponda a una impureza, sea demasiado ancha, o corresponda a más de un máximo y están solapados.

La **figura de mérito de Smith-Snyder $F(N)$** se introdujo en 1979 como otro parámetro para estimar cuantitativamente la calidad de los resultados del proceso de indexado y parámetros de la celda unidad obtenidos por computador. Esta figura de mérito (Ecuación 5) la adoptaron la Sociedad Americana de Cristalografía, la Unión Internacional de Cristalografía y el Centro Internacional para la Difracción de Datos (ICDD), para evaluar la calidad de las medidas.

$$F_{(N)} = \left(\frac{1}{\Delta 2\theta} \right) \left(\frac{N}{N_{pos}} \right) \quad \text{Ecuación 5}$$

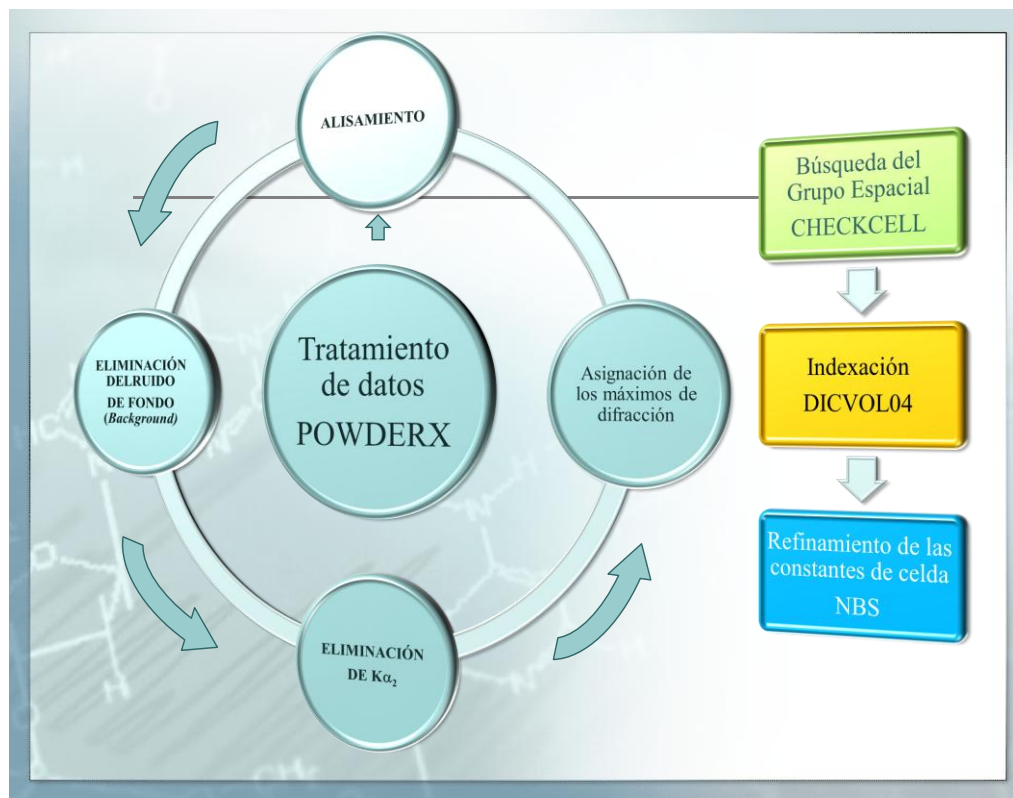
N_{pos} es el número de posibles líneas de difracción hasta la N -ésima línea observada y $\Delta 2\theta$ es el promedio absoluto entre la diferencia entre el 2θ calculado y observado.

Se puede decir con certeza que las posibles soluciones de la ecuación anterior y del proceso de indexado automático dependen de la exactitud de los datos observados. Además, a mayor valor de $F_{(N)}$ se obtienen mejores parámetros de celda unidad con una mayor precisión y confiabilidad⁴⁹.

- **Ausencias sistemáticas**

Una vez determinadas las dimensiones de la celda unidad, la determinación del grupo espacial se hace con la ayuda de las ausencias sistemáticas. Los elementos de simetría traslacional provocan la anulación de algunos factores de estructura, y por tanto la ausencia de ciertas reflexiones. Esta cualidad permite que mediante el análisis de las intensidades difractadas se pueda deducir el grupo espacial. Con ayuda de programas especializados se realiza la búsqueda automática entre los 230 grupos espaciales, para encontrar la solución. El CHEKCELL⁵⁰ es un programa de dominio público para la búsqueda del grupo espacial.

Figura 7. Metodología para el tratamiento de datos, indexación y refinamiento de constantes de celda



- Determinación del número de moléculas por celda unidad Z

La ecuación general (Ecuación 6) para el cálculo del número de átomos o moléculas referidas a la celda unidad, es:

$$Z = \frac{\rho(\text{g/cm}^3) \cdot V(\text{\AA}^3)}{M(\text{g/mol}) \cdot N_A} \text{ Ecuación 6}$$

Donde: M es la masa molecular del compuesto, ρ es la densidad del material, V el volumen de la celda, el cual se calcula a partir de los parámetros de la celda hallados mediante el indexado de los máximos de difracción y N_A es el número de Avogadro. El valor calculado de Z debe ser un número entero, pero, debido a los errores experimentales implícitos en las determinaciones de la densidad y del volumen, o a la existencia de defectos en el cristal, siempre se obtiene un número ligeramente desviado del valor entero.

- Refinamiento de las constantes de la celda unidad

El valor de las constantes de la celda unidad obtenidas mediante el proceso de indexado son calculados y refinados utilizando las reflexiones usadas para dicho cálculo, las cuales generalmente no suelen ser más de 20; por tal razón, es necesario hacer el cálculo de los mejores valores de las constantes con el total de las reflexiones observadas. El refinamiento consiste en calcular un patrón de difracción con base en las constantes de la celda unidad halladas en el indexado, utilizando el grupo espacial, la densidad y el número de moléculas por celda unidad (Z). Este perfil de difracción calculado es comparado con el perfil experimental y mediante variación de las constantes de la celda unidad ($a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$) se ajusta el perfil calculado al experimental mediante el método de mínimos cuadrados. La diferencia entre los valores calculados y experimentales ($\Delta 2\theta, 2\theta_{\text{exp}} - 2\theta_{\text{cal}}$) es utilizada como criterio de ajuste. El programa de refinamiento utilizado en el presente trabajo es el NBS*AIDS83⁵¹.

- Preparación de la muestra

Se debe tener un especial cuidado en el tratamiento de ésta para no alterar su estado físico, ya que por ejemplo, en el proceso de pulverización o molienda se puede inducir una descomposición o inversión polimórfica. La muestra se prepara para el análisis difractométrico reduciéndola a un polvo fino, el cual se extiende uniformemente o sobre la superficie de un portamuestra *zero background*, utilizando una pequeña cantidad de parafina líquida, o también empleando un portamuestra de aluminio, el cual, luego de una suave presión manual es compactada. El llenado lateral o técnica de McMurdie⁵² es probablemente el mejor método de llenado desarrollado hasta hoy. El método es similar al del llenado al reverso, excepto que la muestra es cargada por uno de los lados (lado abierto) del portamuestra, tal como se observa en la Figura 8. A medida que la muestra se carga en el portamuestra se debe golpear contra una superficie sólida para que ésta se compacte y así los cristales quedan totalmente al azar evitando el problema de la orientación preferencial.

Figura 8. Montaje de muestra por técnica de llenado lateral



1.2.6 Análisis térmico

Las técnicas termoanalíticas son ampliamente utilizadas en la caracterización de materiales. El análisis térmico abarca todos los métodos de medida basados en el cambio con la temperatura, de una propiedad física o mecánica del material.

En la Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC), se mide directamente el flujo de energía en forma de calor que tiene lugar en la muestra y en la referencia de forma independiente. La muestra a estudiar y el material de referencia se colocan en dos cámaras o células, localizadas simétricamente, dentro de un bloque metálico. Ambas cámaras están equipadas con un sensor para la medida de su temperatura, y una resistencia de calentamiento, independiente, para cada una de ellas. Estas resistencias mantienen cada una de las cámaras a la temperatura programada. Las temperaturas de cada cámara se miden y se comparan simultáneamente y en forma continua con el valor programado. La diferencia de energía requerida para mantener las dos cámaras a la temperatura programada, es la cantidad de energía que se representa en el termograma.

Entre las técnicas fundamentales de análisis térmico también se encuentra el análisis termogravimétrico (TGA), donde a diferencia de la calorimetría diferencial (DSC) se

miden los cambios de calor (energía) que tienen lugar en la muestra durante el análisis; el TGA detecta los cambios en la masa o peso de la muestra. Los experimentos pueden hacerse variando la temperatura a una cierta velocidad de calentamiento o con un programa preestablecido, o bien, midiendo la variación de peso en función del tiempo, a una cierta temperatura fija (isoterma).

Los cambios de peso (fundamentalmente pérdidas) que se producen en la muestra pueden ser debidos a varias causas, implicando cada una de ellas un tipo diferente de estudio y una información específica de la muestra³⁷.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 MATERIALES Y MÉTODOS

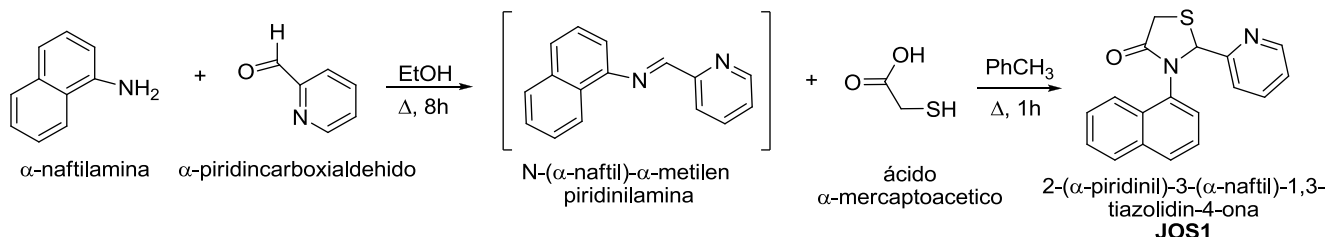
Los reactivos grado síntesis empleados para la obtención de los heterociclos correspondían a las marcas Merck y Aldrich, utilizados sin previa purificación. El progreso de las reacciones se monitoreó usando cromatografía en capa delgada sobre cromatoplasmas de aluminio silufol UV254 TLC.

Los puntos de fusión (no corregidos) fueron determinados en un fusiómetro Fisher-Johns y corroborados con Calorimetría Diferencial de Barrido. Los espectros infrarrojo (IR) fueron recolectados usando un espectrómetro Lumex Infralum FT-02 de transformada de Fourier, en pastillas de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H RMN) se recolectaron empleando un espectrómetro Bruker AM-400. Los desplazamientos químicos son reportados en ppm (en relación al solvente empleado DMSO- d_6 a 2.50 ppm y CDCl_3 a 7.24 ppm para protones). Las señales han sido asignadas de la siguiente manera: s, singulete; d, duplete; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; q, cuarteta; quint., quinteto; m, multiplete; br, ancho. Para la identificación por espectrometría de masas se empleó un cromatografo de gases Hewlett Packard 5890a Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (msd), con impacto de electrones a 70 eV y empleando una columna capilar de 60m HP-5 [5%-fenil-poli(dimetil-siloxano)].

2.2 SÍNTESIS

2.2.1 Síntesis de 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona (JOS1)

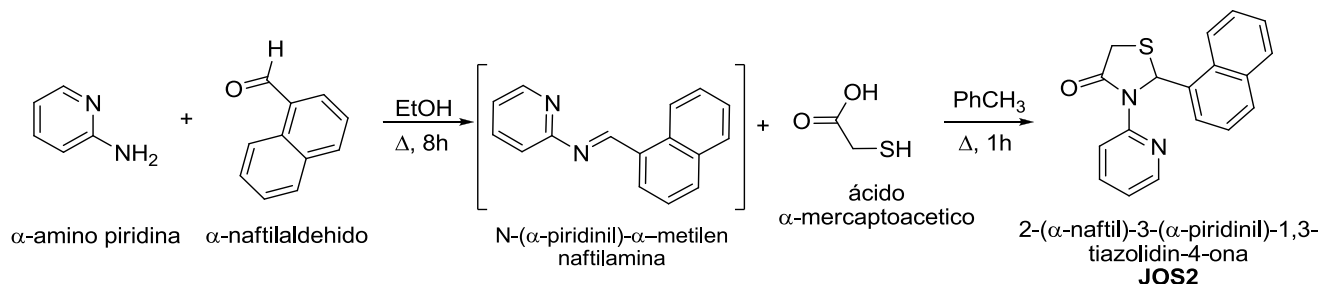
Figura 9. Esquema de síntesis JOS1



En un balón de fondo redondo de 100 mL se depositaron 2.00 g (13.96 mmol) de α -naftilamina y 1.68 g (19.00 mmol) de α -piridincarboxialdehido. La mezcla se calentó a reflujo por un periodo de 8 a 9 h con agitación constante. Se hizo reaccionar el crudo obtenido (N-(α -piridinil)- α -metilen naftilamina) con el ácido α -mercaptoacético empleando una trampa Dean-Stark donde se recolectó agua como mezcla azeotrópica tolueno/agua. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, removiendo el tolueno a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil. El producto 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona fue obtenido como un sólido beige estable. Se obtuvieron 3.43 g (11.20 mmol, rendimiento de 56%), P.f. 115-117°C. IR (KBr): 2915, 1681, 1614, 1589 cm^{-1} . 1H -RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, C8), 8.02 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, C17), 7.93 – 7.89 (2H, m, C12 y C14), 7.75 – 7.68 (2H, m, C15 y C16), 7.64 – 7.60 (1H, m, C6), 7.54 – 7.42 (2H, m, C7 y C10), 7.38 – 7.32 (1H, m, C11), 6.90 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, C5), 6.09 (1H, s, C3), 4.18 (1H, d, $J = 15.4$ Hz, C2a), 3.91 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, C2b) ppm. CG-EM (70 eV): $t_R = 27.18$ min, $m/z = 306$ (20, M^+), 233 (100), 154 (40), 127 (55). F.M.: $C_{18}H_{14}N_2OS$, P.M.: 306 g/mol.

2.2.2 Síntesis de 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona (JOS2)

Figura 10. Esquema de síntesis JOS2



En un balón de fondo redondo de 100 mL se depositaron 2.00 g (21.00 mmol) de α -aminopiridina y 3.58 g (23.00 mmol) de α -naftilaldehído. La mezcla se calentó a reflujo por un periodo de 8 a 9 h con agitación constante. Se hizo reaccionar el crudo obtenido (N-(α -naftil)- α -metilen piridinilamina) con el ácido α -mercaptoacético empleando una trampa Dean-Stark donde se recolectó agua destilada como mezcla azeotrópica tolueno/agua. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, removiendo el tolueno a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil. El producto 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona fue obtenido como un sólido beige estable. Se obtuvieron 4.17g (13.65 mmol, rendimiento del 65%), P.f. 125-128°C. IR (KBr): 2928, 1689, 1619, 1581 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, C12), 9.00 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, C18), 8.93 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, C9), 8.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, C7), 8.62 (2H, t, $J = 8.4$ Hz, C10 y C11), 8.57 (1H, s, C3), 8.52 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, C17), 8.43 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, C6), 8.19 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, C16), 8.07 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, C5), 7.86 (1H, dd, $J = 6.6, 5.4$ Hz, C15), 4.86 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, C2a), 4.67 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, C2b) ppm. CG-EM (70 eV): $t_R = 26.15$ min, $m/z = 306$ (60, M^+), 277 (29), 264 (42), 231 (100), 185 (121), 127 (55), 79 (98), 52 (35). F.M.: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$, P.M.: 306 g/mol.

2.3 BÚSQUEDA DE NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS BAJO CONDICIONES CINÉTICAS Y TERMODINÁMICAS

La cristalización bajo evaporación lenta del solvente se llevó a cabo a 25°C y el tiempo empleado para la formación de cristales obedeció a las diferentes tasas de evaporación de cada solvente como consecuencia de sus diferentes puntos de ebullición y por ende presiones de vapor. El proceso de disolución en cuatro diferentes tipos de solventes para JOS1 fueron: metanol, etanol, acetona y acetonitrilo; y metanol, etanol, dimetilsulfóxido y acetonitrilo para el compuesto JOS2 (seleccionados por su carácter polar y que son muy utilizados en la industria farmacéutica). Una vez logrado el punto de supersaturación y observada la formación de cristales, estos se retiraron cuando alcanzaron un tamaño entre 0.3 y 0.5 mm, evitando el maclaje o posibles imperfecciones de los cristales ya formados. El equipo empleado para garantizar la temperatura promedio se presenta en la Figura 11.

Simultáneamente, la cristalización bajo condiciones cinéticas se llevó a cabo a una temperatura cercana al punto de ebullición de cada solvente. El proceso de disolución de las muestras se realizó de forma similar a las establecidas para las condiciones termodinámicas.

Figura 11. Equipo térmico para las cristalizaciones de las 4-tiazolidinonas bajo condiciones cinéticas y termodinámicas



2.4 ESTUDIO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X

2.4.1 Difracción de Rayos-X de muestras monocristalinas

Preparación de la muestra

Un cristal de un tamaño entre 0.3-0.5 mm (Figura 12) se seleccionó después de que la muestra fuera purificado mediante cromatografía de columna mediante inspección visual con la ayuda de un estereoscopio teniendo cuidado que no presentara maclas o imperfecciones. Posteriormente, el cristal se montó en un capilar de vidrio conservando su eje de crecimiento, y el capilar, finalmente se ubicó en una cabeza goniométrica para toma de datos. Para la muestra *JOS1* no fue posible obtener material monocristalino para su respectiva toma de datos y posterior análisis.

Estudio mediante difracción de cuatro círculos

La toma de datos de difracción para la muestra *JOS2* se realizó en un difractómetro Rigaku SCXmini v1.0 ubicado en la Universidad de Pittsburg (Estados Unidos), a una temperatura de 298K, con radiación de $MoK\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), monocromador de grafito

y un detector CCD. El tratamiento de datos fue llevado a cabo con ayuda del programa Bruker – AXS. La solución se llevó a cabo con el programa Shelxs-97 y el refinamiento de la estructura se realizó con el programa Shelxl-97.

Figura 12. Imagen de un monocristal del compuesto JOS2



2.4.2 Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas

Preparación de las muestras

Las muestras cristalizadas en cada uno de los diferentes solventes (condiciones cinéticas y termodinámicas) se pulverizaron independientemente en un mortero de ágata, hasta obtener un tamaño de partícula de aproximado de 38 μm . El montaje utilizado para cada muestra se llevó a cabo empleando un portamuestras *zero background*.

Toma de datos

Gracias a la colaboración de la Fundación Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas (INZIT), se realizó la toma de datos de difracción de muestras policristalinas en un difractómetro de polvo marca BRUKER modelo D8 FOCUS ubicado

en Maracaibo, Venezuela. Las condiciones de trabajo establecidas para cada una de las muestras del compuesto *JOS1* se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros de medida de DRX de muestras policristalinas para *JOS1*

PARÁMETRO	DATOS
<i>Radiación</i>	<i>CuKα ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)</i>
<i>Voltaje</i>	<i>40 KV</i>
<i>Amperaje</i>	<i>40 mA</i>
<i>Rango de medición</i>	<i>2 – 70° (2θ)</i>
<i>Tiempo de muestro / paso</i>	<i>2 seg</i>
<i>Intervalo de muestreo</i>	<i>0.0199482° (2θ)</i>
<i>Filtro</i>	<i>Níquel</i>
<i>Detector</i>	<i>Monodimensional LynxEye</i>
<i>Rendijas</i>	<i>DS</i>
	<i>RS</i>
	<i>SS</i>
	<i>3 mm</i>
	<i>1 mm</i>
	<i>2.5°</i>

Para la muestra *JOS2* la toma de los datos de difracción se realizó en un difractómetro de polvo marca RIGAKU modelo D/MAX IIIB, ubicado en el laboratorio de Difracción de Rayos-X de la Universidad Industrial de Santander. Las condiciones de trabajo establecidas para la medición de cada una de las muestras se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros de medida de DRX de muestras policristalinas para *JOS2*

PARÁMETRO	DATOS
<i>Radiación</i>	<i>CuKα ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)</i>
<i>Voltaje</i>	<i>40 KV</i>
<i>Amperaje</i>	<i>20 mA</i>
<i>Rango de medición</i>	<i>2 – 70° (2θ)</i>
<i>Tiempo de muestro / paso</i>	<i>15 seg</i>
<i>Intervalo de muestreo</i>	<i>0.02° (2θ)</i>
<i>Monocromador</i>	<i>Grafito</i>
<i>Detector</i>	<i>Centelleo (NaI dopado con TI)</i>
<i>Rendijas</i>	<i>DS</i>
	<i>RS</i>
	<i>SS</i>
	<i>1°</i>
	<i>0.3°</i>
	<i>1 mm</i>

Tratamiento de datos

Una vez tomados los datos de difracción de polvo, se realizó el tratamiento con ayuda del programa POWDERX. Los tratamientos realizados consistieron en alisamiento del

perfil por el método de Savitzky-Golay, eliminación del ruido de fondo por el método de Sonneveld y Visser, eliminación de las líneas de difracción producidas por $K\alpha_2$ por el método de Rachinger y finalmente la determinación de las posiciones de los máximos de difracción por el método del ancho máximo a la altura media del pico (FWHM).

Las condiciones experimentales para las correcciones de los datos “crudos” de cada una de las muestras se indican en la Tabla 3.

Tabla 3. Condiciones experimentales para el tratamiento de datos para los compuestos sintetizados

Tipo de corrección	Método Aplicado	Muestra	Parámetros	
			Puntos a seleccionar	Orden del polinomio
Alisamiento	Savitzky-Golay	Jos1	5	2
		Jos2	5	2
Eliminación Background	Sonneveld y Visser		Parámetros	
			Puntos a seleccionar	Número de repetición
		Jos1	150	40
	Jos2	150	40	
Eliminación de $K\alpha_2$	Rachinger		Parámetros	
			Relación $K\alpha_2/K\alpha_1$	Tipo de Radiación
		Jos1	49.0	Cu
Jos2				

Indexado de las reflexiones. Como resultado de la indexación utilizando el programa DICVOL04 y empleando para ello las 20 primeras reflexiones más intensas en unidades de 2θ , se obtuvieron los resultados que finalmente son utilizados para el refinamiento de las constantes de celda unidad con el programa NBS.

Búsqueda del grupo espacial. Con la información obtenida de los índices de Miller en el indexado, se realizó el estudio completo de las ausencias sistemáticas con ayuda del programa CHEKCELL, para la cual se utilizaron las mismas reflexiones del indexado.

Refinamiento de las constantes de la celda unidad. Finalmente, con el total de las reflexiones observadas corregidas, el refinamiento de las constantes de la celda unidad se realizó con ayuda del programa NBS*AIDS83. Los parámetros más importantes que se introdujeron en el programa son: a , b , c , α , β , γ , *sistema cristalino*, *grupo espacial*, *número de moléculas por celda unidad (Z)*, y *la longitud de onda de la radiación utilizada (CuK α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$))*.

2.5 ANÁLISIS TÉRMICOS

La toma de datos de calorimetría diferencial de barrido para la muestra *JOS1* se realizó en un equipo DSC Q10 TA Instrument con condiciones de calentamiento de 5 °C/min dentro de un rango de temperatura entre 30 y 300°C, con aire como gas de arrastre, ubicado en la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad Industrial de Santander.

El análisis para la muestra *JOS2* se realizó en un equipo de TGA - 2950 marca Micromeritics ubicado en el laboratorio de análisis químico de la empresa de Suministros de Colombia S.A, (Sabanetá, Antioquia). Las condiciones de trabajo fueron las siguientes: rampa de calentamiento de 20.00 °C/min con toma de datos entre 3.0 y 970 °C, sensibilidad de alta resolución de 8.0 °C y un analizador termogravimétrico Hi-Re, con gas de arrastre de aire certificado cuya composición es: Aire zero 2.0, Hidrocarburos totales: 1.9 ppm y humedad de 1.8 ppm en atmósfera de oxígeno.

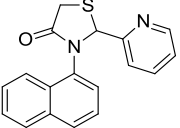
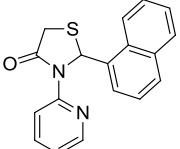
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y ESTRUCTURAL

3.1.1 Caracterización molecular de los compuestos sintetizados

Con las metodologías de síntesis descritas anteriormente, los compuestos *JOS1* y *JOS2* se obtuvieron con un rendimiento de 56 y 65% respectivamente (Tabla 4). Los derivados del sistema tiazolidin-4-ona sintetizados se obtuvieron como sólidos estables de color beige. Su caracterización se realizó mediante IR, RMN, GC-MS y DRX.

Tabla 4. Sistemas tiazolidin-4-ona sintetizados

Comp.	Pf. °C	Rendimiento, %
 JOS2	115-117	56
 JOS1	125-128	65

A continuación se discute la elucidación molecular y estructural para el derivado *JOS2*, tomando como referencia que los datos obtenidos en IR y espectrometría de masas coincidieron con los determinados para *JOS1*. El análisis detallado del espectro IR de *JOS2* demostró la presencia de los principales grupos funcionales presentes en la molécula sintetizada, confirmando que el proceso de condensación y de ciclación intermolecular generó el compuesto de interés. La banda a 3008 cm^{-1} debida a la tensión asimétrica $C_{Ar}\text{-H}$ indica la presencia de los sistemas aromáticos característicos del anillo naftilo y piridinilo. La banda debida a la vibración de tensión del carbono carbonílico del anillo tiazolidinona se encuentra en la región de $1670\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$. En la

tabla 5 se relacionan las asignaciones de las bandas IR para los derivados JOS1 y JOS2, y en la Figura 13 se presenta el espectro IR de la molécula 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona y en la Figura 14 el espectro IR de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona.

Figura 13. Espectro IR de 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona

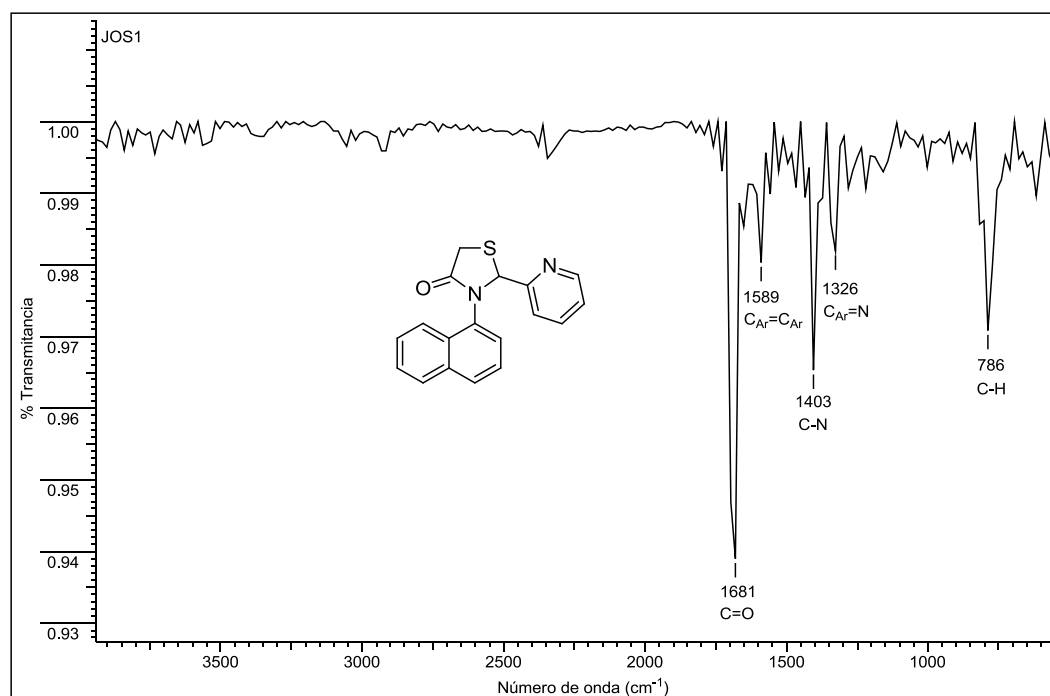


Figura 14. Espectro IR de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona

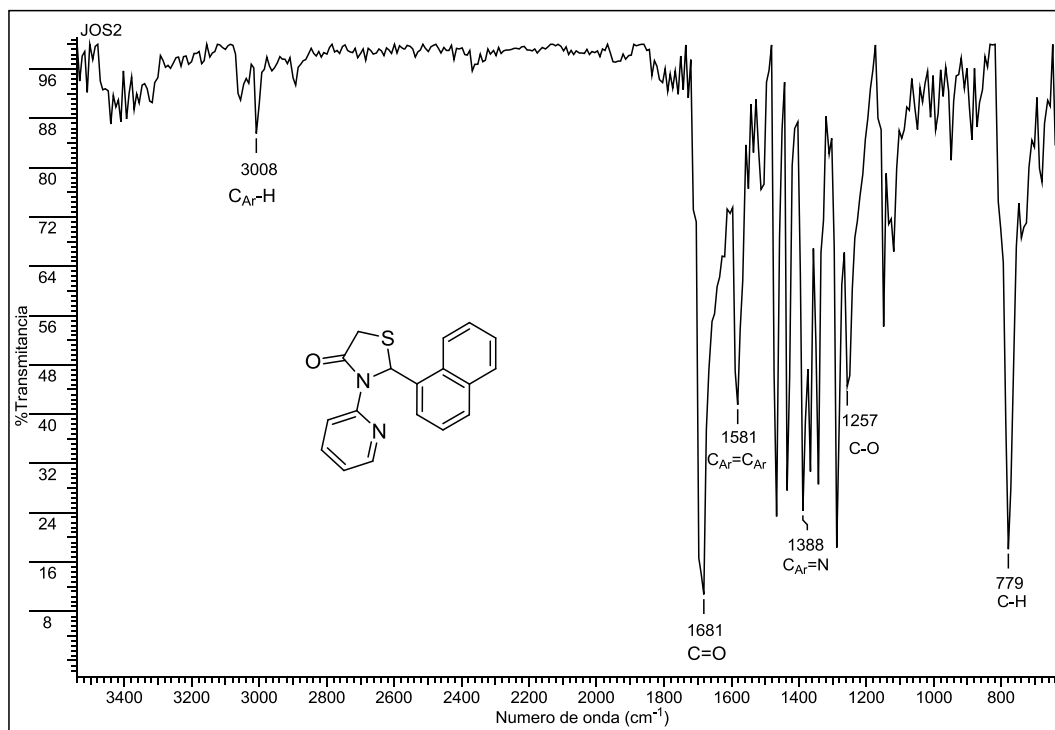


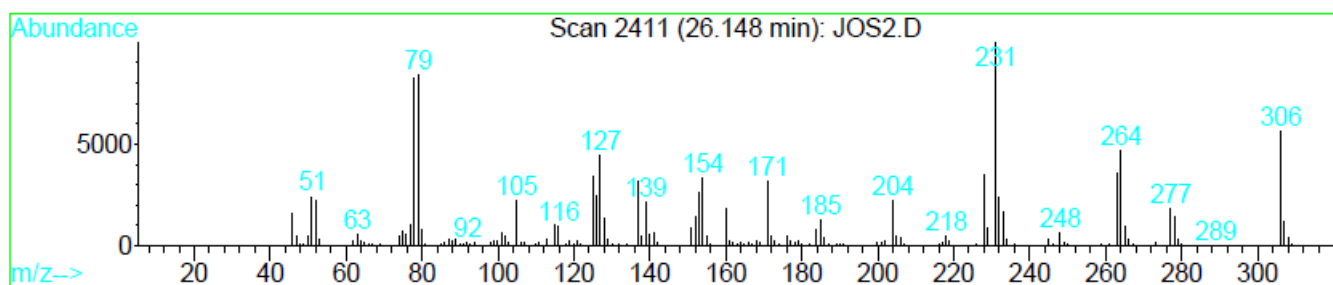
Tabla 5. IR de los derivados 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona y 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona

Asignación	ν (cm ⁻¹)	
	JOS1	JOS2
Vibración de tensión C _{Ar} -H	3016	3008
Vibración de Tensión C(=O)-N	1681	1681
Vibración de Tensión C=C _{Ar}	1589	1581
Vibración de Tensión C=C	1403	1434
Vibración de Tensión Asimétrica C-N _{Ar}	1326	1388
Vibración de Tensión Asimétrica C=O	1291	1288
Vibración de Tensión Asimétrica C-O	1256	1257
Vibración de Tensión Asimétrica C-H	786	779

Para la identificación de las 4-tiazolidinonas, se empleó la técnica de CG-EM. La pureza de los productos se evidenció en los perfiles cromatográficos, los cuales muestran una única señal, con tiempos de retención desplazados ligeramente con valores de 26.15 y 27.18 min para *JOS1* y *JOS2* respectivamente. Los espectros de masas registran los iones moleculares de intensidad variable (29-95%) donde para las dos moléculas, los fragmentogramas exhiben, al ion pico de base con una relación m/z de 306 (Figura 15). En el Anexo 2, se presenta el espectro de masas de la 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona.

En el espectro de masas de *JOS2*, se logra observar pérdidas de 29 y 42 unidades que sufre el ión molecular, asociadas a las especies (-CHO \cdot) y (H₂C=C=O); de 75 unidades correspondiente a la pérdida sucesiva de (-SH \cdot) ya que se registra el pico relacionado con la pérdida del anillo tiazolidinónico con m/z 231; otras pérdidas que sufre el ión molecular son asociadas al fragmento piridínico con m/z 78 y la del grupo naftílico con m/z 127.

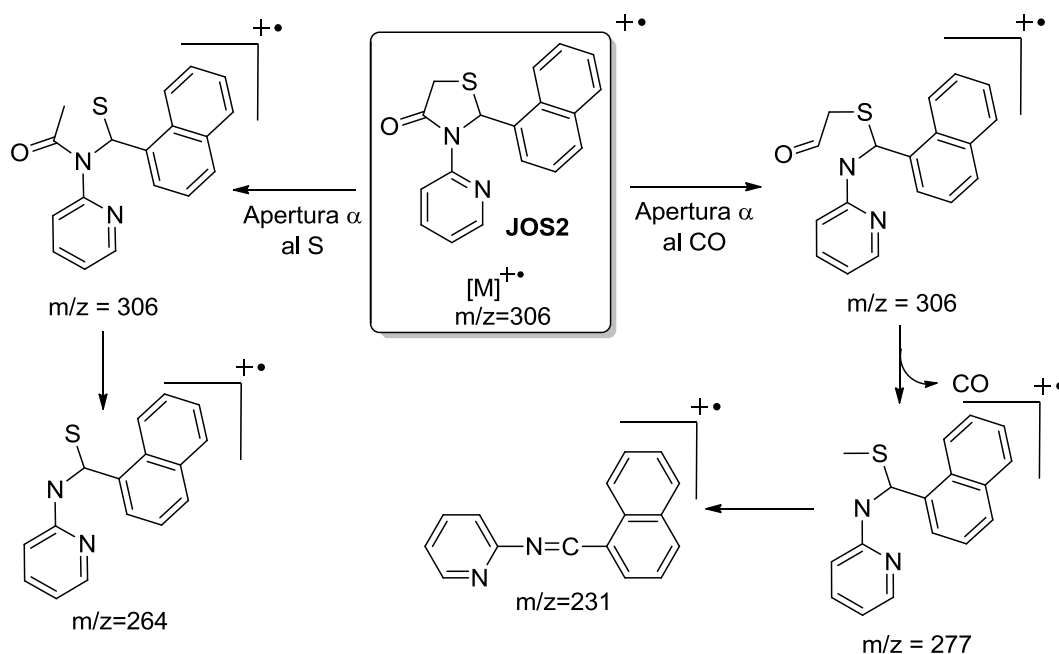
Figura 15. Espectro de masas de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona



Tomando en cuenta el fragmentograma mostrado en la Figura 15, se puede describir un posible patrón de fragmentación en el que las rupturas alfa de la función carbonílica y al átomo de azufre, inician la formación de los catión-radicales observados experimentalmente. La ruptura alfa al carbono carbonílico genera la posterior eliminación del grupo CO y la generación del catión radical con relación masa carga de

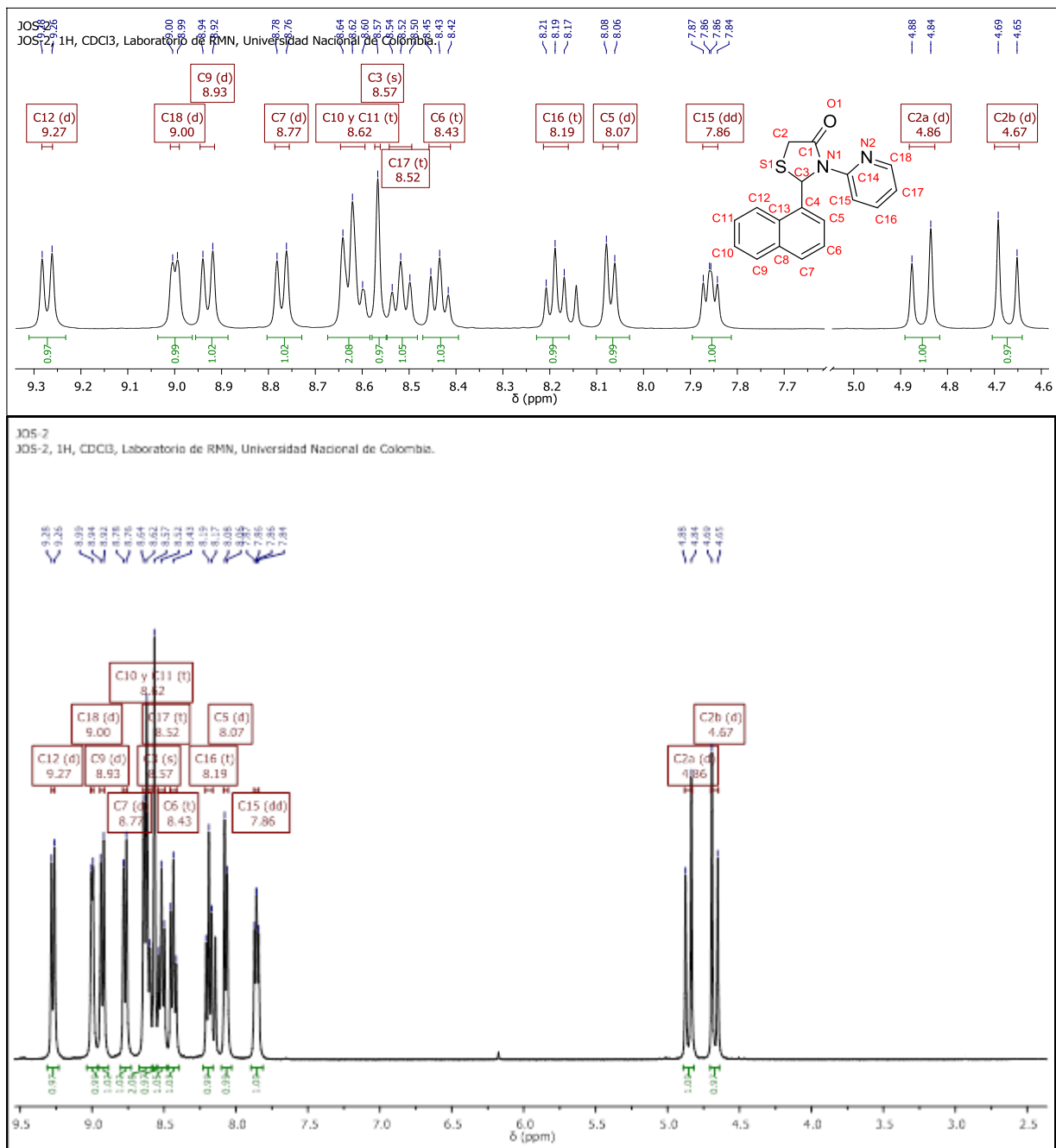
277, mientras que la ruptura alfa al átomo de azufre genera el catión radical con m/z de 264 (Figura 16). Caso similar ocurre en el compuesto *JOS1*, ya que las rupturas alfa están presentes en el anillo tiazolidínico, donde la función carbonílica y el átomo de azufre inician la formación de los catión-radicales observados experimentalmente.

Figura 16. Posible ruta de fragmentación de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona



En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona (Figura 17), se identifican claramente las señales correspondientes a los protones de los sistemas aromáticos naftilo y piridinilo dentro de la región de 9.27-7.85 ppm. A campo mas bajo se observan las señales correspondientes a los protones geminales C2a (d, $J = 16.1$ Hz, 4.85 ppm) y C2b (d, $J = 16.1$ Hz, 4.67 ppm) indicando la presencia del grupo metilénico dentro del anillo de cinco miembros y corroborando su formación durante la reacción de ciclación. A campos más altos, y mezclado con los protones de los sistemas aromáticos se encuentra el protón C3 (8.57 ppm) como un singlete. Caso contrario se observa en el espectro $^1\text{H-RMN}$ de la 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona (*JOS1*, Anexo 3), donde la señal correspondiente al carbono C3 se encuentra a 6.09 ppm como un singlete, sin superponerse a las señales aromáticas entre 8.64-6.90 ppm.

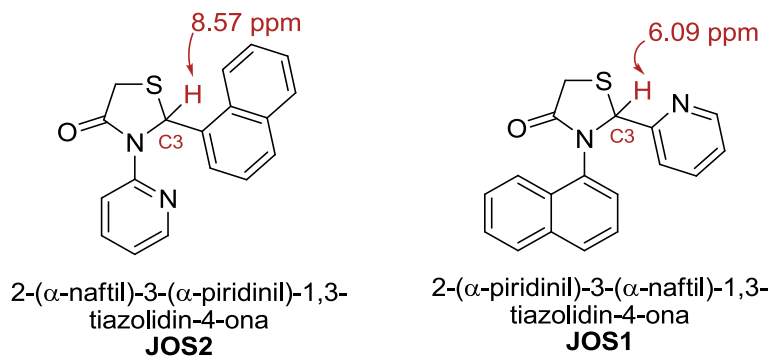
Figura 17. Espectro de ^1H -RMN de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona



Al relacionar cada una de señales del átomo C3 con la posible estructura de cada uno de compuestos, es posible establecer las diferencias estructurales que existen entre los dos isómeros sintetizados: para ambos casos, las señales del carbono C3 se encuentran a campos altos debido al desapantallamiento generado a través de los dos

átomos electronegativos, azufre y el nitrógeno. Sin embargo en el caso de *JOS2* el átomo C3 se encuentra a campos más altos debido a que se encuentra unido al núcleo de la piridina, mientras que en el caso de *JOS1* este carbono C3 se encuentra enlazado al núcleo del naftaleno (Figura 18).

Figura 18. Efecto de los átomos de nitrógeno y azufre y de los grupos naftil y piridinil sobre el desplazamiento químico del protón enlazado al carbono C3.



Durante el proceso final de obtención de los compuestos *JOS1* y *JOS2* (purificación por cromatografía de columna), y en la etapa de eliminación del solvente para obtener los derivados sólidos (denominados aquí como “*iniciales*”) en el rotoevaporador, condiciones que denominamos en el presente trabajo como cinéticas (50 °C de temperatura y presión reducida), a partir de la mezcla de solventes éter de petróleo-acetato de etilo en relación 2:1, se obtuvo un sólido policristalino para *JOS1* y monocristales para *JOS2*.

3.1.2 Caracterización estructural por difracción de cuatro círculos de *JOS2*

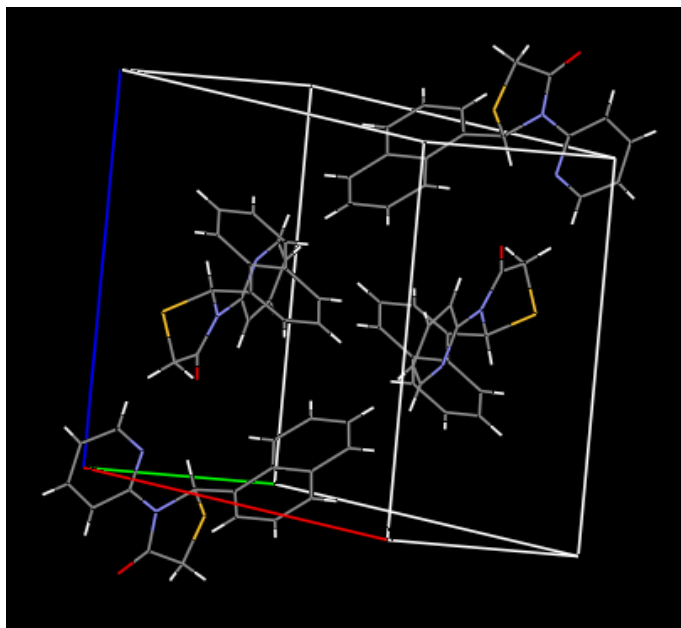
Mediante el estudio difractométrico de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona, se logró determinar que cristaliza en un sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/c$ [No.14] con $Z = 4$ y volumen de celda unidad de 1451.09 \AA^3 . El valor de las constantes de celda unidad junto con los demás datos cristalográficos se presentan en la Tabla 6.

Una representación de la celda unidad se muestra en la Figura 19. La estructura es presentada en ORTEP en la Figura 20 y la Figura 21 representa un empaquetamiento particular de las moléculas en la dirección *bc*.

Tabla 6. Datos cristalográficos obtenidos mediante difracción de cuatro círculos

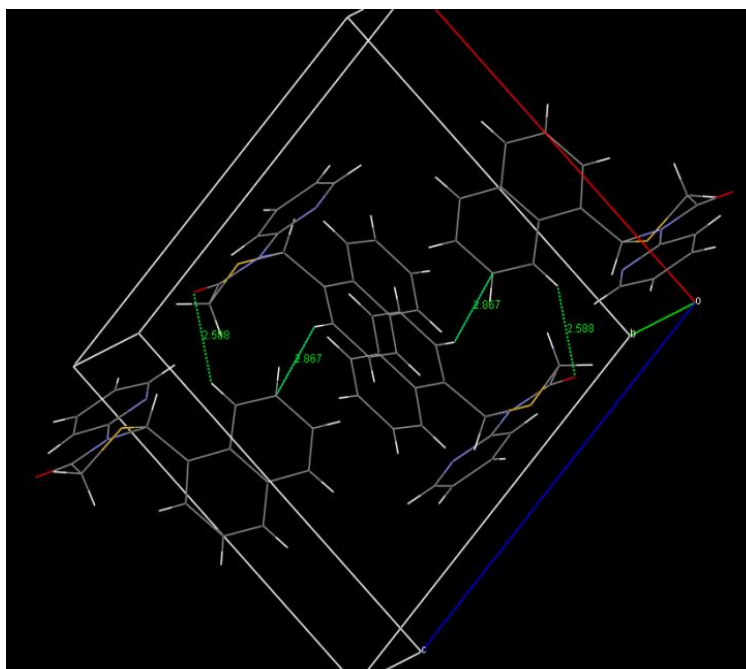
Difracción de cuatro círculos para 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona	
Grupo Espacial	P2 ₁ /c
Distancias de la celda	a = 11.958 (3) Å
	b = 9.656 (2) Å
	c = 12.662 (2) Å
Ángulos de la celda	α = 90.00°
	β = 97.010° (5)
	γ = 90.00°
Volumen de la celda	1451.09 Å ³
Z	4
Dx	1.34

Figura 19. Representación de la celda unidad de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona



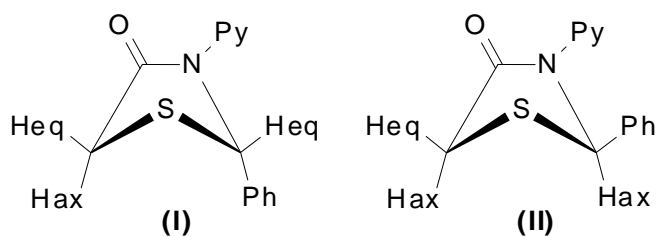
Se puede observar que la configuración de JOS2 presenta dos interacciones intramoleculares, uno de ellos es una interacción convencional débil tipo puente de H, con una distancia de 2.588 Å y la otra interacción es no convencional débil tipo C-H... π , con una distancia de 2.867 Å. Estas interacciones se presentan en la Figura 22.

Figura 22. Contactos de corto alcance entre las moléculas de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona



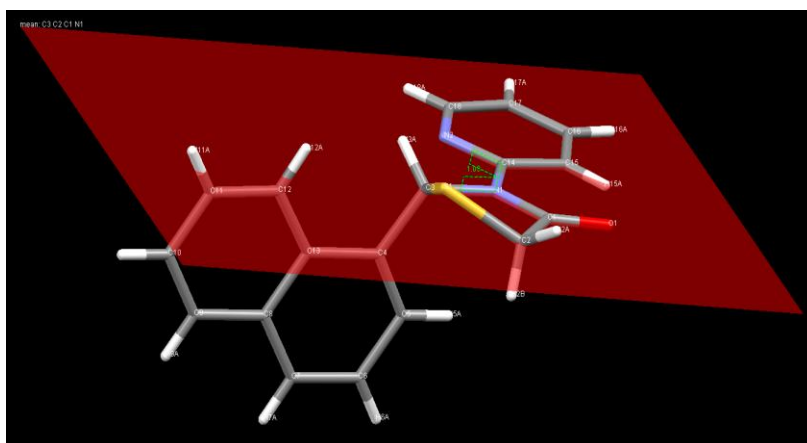
Teóricamente en el caso de las 4-tiazolidinonas 2,3-disustituidas son posibles dos estereoisómeros (**I**, **II**), Figura 20. Sin embargo, en un estudio realizado por Vigorita y colaboradores sobre una serie de 2-aril-3-(2-piridil)-4-tiazolidinonas se encontró que la configuración preferida es aquella en la que el protón 2-H y uno de los protones metilénicos están en relación *cis*-1,3-diecuatorial (**I**), debido a que el grupo fenilo prefiere la orientación axial para evadir la interacción estérica con el grupo piridilo.⁵³ De esta manera, asumiendo una configuración análoga en los compuestos sintetizados, en el presente trabajo se corrobora que el protón 5-Ha estaría ubicado en la posición pseudoecuatorial de la misma forma que el protón 2-Ha, (Figura 23).

Figura 23. Orientación estereoquímica de 4-tiazolidinonas 2,3-disustituidas



Del mismo modo, en la Figura 24 se presenta un plano paralelo al anillo tiazolidínico el cual permite calcular ángulos de torsión: se observa que el grupo piridil no es completamente coplanar al anillo tiazolidínico y que el ángulo de torsión entre ellos es de 1.09° . En una búsqueda en la base de datos de Cambridge, de 84 materiales 4-tiazolidínicos 2,3 disustituidos reportados, se corrobora lo planteado por Vigorita y colaboradores.

Figura 24. Plano paralelo al anillo tiazolidínico



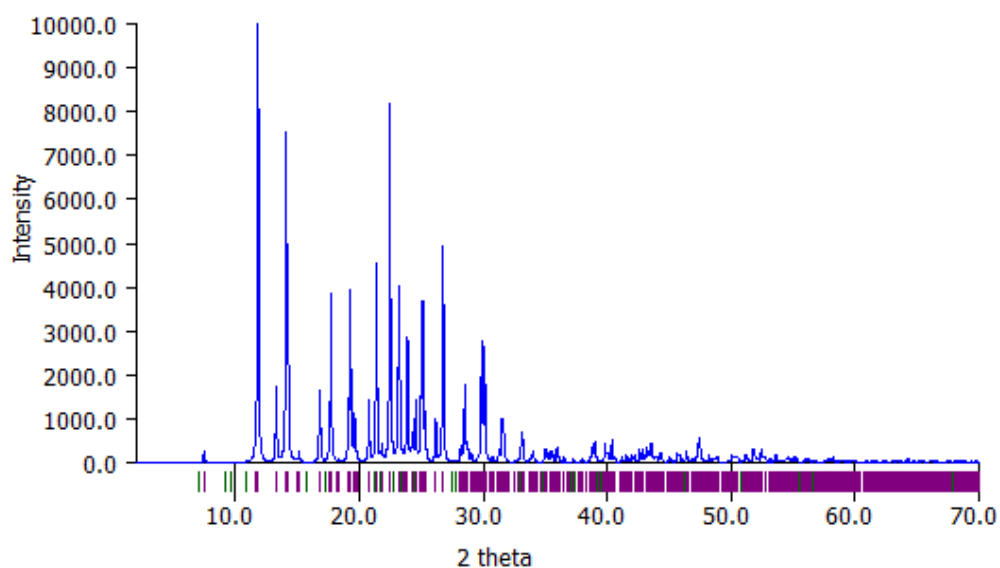
Las posiciones atómicas de cada uno de los átomos de la 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona son reportados en la Tabla 7, y finalmente, en la Figura 25 se muestra una representación del perfil de difracción de muestras policristalinas simulado con el programa Mercury (CSD, 2011) a partir de los datos obtenidos mediante difracción de cuatro círculos.

Tabla 7. Lista de posiciones atómicas del derivado 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona

Número	Etiqueta	Xfrac + DES	Yfrac + DES	Zfrac + DES
1	S1	0.15129(6)	0.40806(7)	-0.07674(6)
2	O1	0.08610(17)	0.0911(2)	-0.24738(15)
3	N1	0.16174(15)	0.1374(2)	-0.07454(14)
4	N2	0.18473(18)	0.0007(2)	0.07564(17)
5	C8	0.5082(2)	0.3653(3)	0.09802(19)
6	C13	0.38911(19)	0.3549(2)	0.08567(17)
7	C4	0.33570(19)	0.2567(2)	0.01163(17)
8	C14	0.15157(18)	0.0052(3)	-0.02784(19)
9	C15	0.1088(2)	-0.1088(3)	-0.0855(2)
10	H15A	0.0884	-0.1029	-0.1586
11	C12	0.3288(2)	0.4449(3)	0.14653(19)
12	H12A	0.2506	0.4403	0.1396
13	C3	0.20832(19)	0.2527(2)	-0.00708(18)
14	H3A	0.1791	0.2469	0.0618
15	C1	0.1277(2)	0.1705(3)	-0.1789(2)
16	C5	0.4001(2)	0.1732(3)	-0.0435(2)
17	H5A	0.3653	0.1079	-0.0905
18	C16	0.0974(2)	-0.2308(3)	-0.0321(3)
19	H16A	0.0667	-0.3082	-0.0686
20	C9	0.5610(2)	0.4642(3)	0.1699(2)
21	H9A	0.6391	0.4717	0.1781
22	C11	0.3839(3)	0.5383(3)	0.2153(2)
23	H11A	0.3426	0.5961	0.2547
24	C2	0.1495(3)	0.3198(3)	-0.2006(2)
25	H2A	0.0905	0.3567	-0.2524
26	H2B	0.2212	0.3304	-0.2282
27	C6	0.5181(2)	0.1839(3)	-0.0306(2)
28	H6A	0.5605	0.1263	-0.0691
29	C18	0.1740(3)	-0.1212(3)	0.1244(3)
30	H18A	0.1975	-0.1262	0.1971
31	C7	0.5703(2)	0.2781(3)	0.0380(2)
32	H7A	0.6484	0.2851	0.0454

Número	Etiqueta	Xfrac + DES	Yfrac + DES	Zfrac + DES
33	C10	0.5004(3)	0.5483(3)	0.2272(2)
34	H10A	0.5369	0.6124	0.2742
35	C17	0.1310(2)	-0.2381(3)	0.0745(3)
36	H17A	0.1249	-0.3201	0.1120

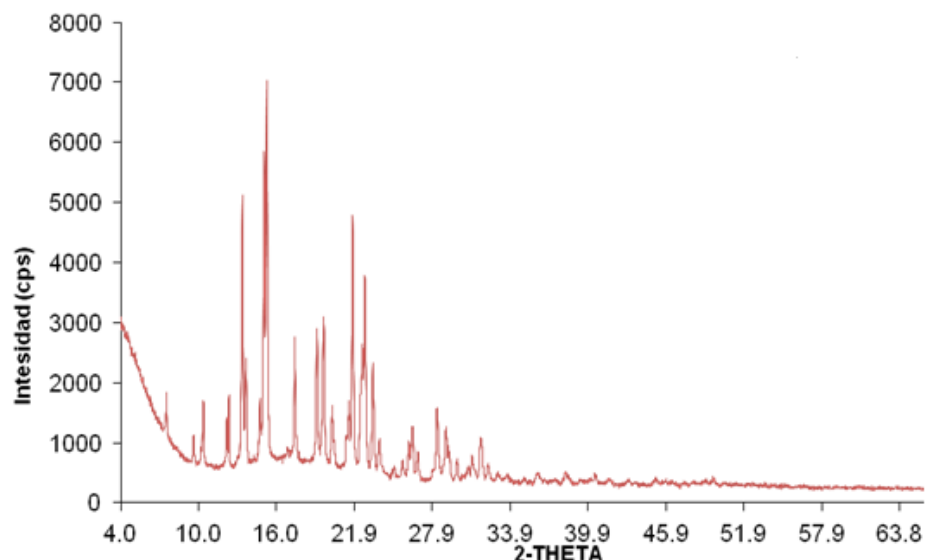
Figura 25. Perfil de difracción de muestras policristalinas de *JOS2* simulado con el programa Mercury a partir de los datos difractométricos de cuatro círculos



Caracterización cristalográfica por difracción de Rayos-X de muestras policristalinas para los compuestos sintetizados *iniciales*

El difractograma del perfil de DRX de muestras policristalinas obtenido experimentalmente para la muestra *JOS1* se presenta en la Figura 26.

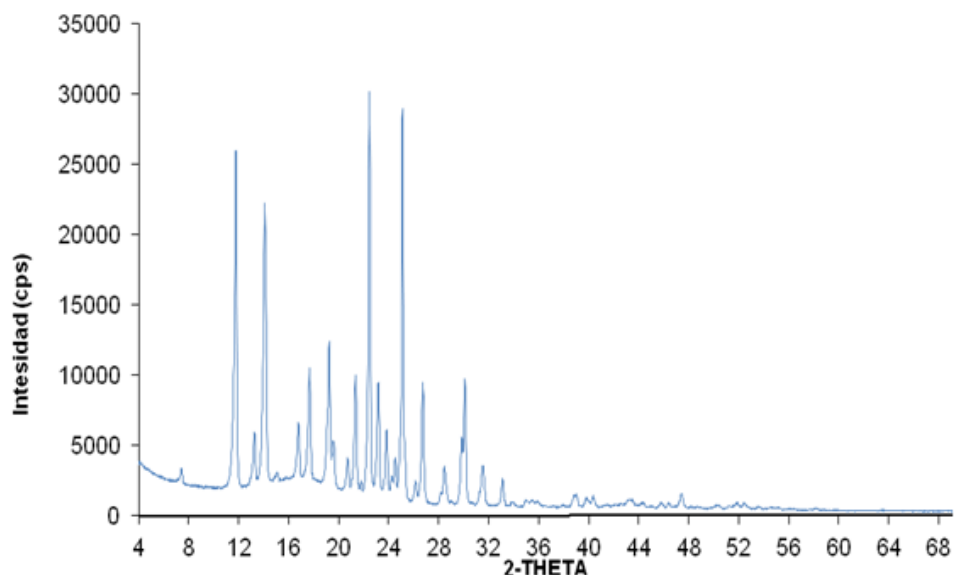
Figura 26. Perfil de difracción de *JOS1* obtenido experimentalmente



Después del tratamiento de datos de la muestra *JOS1* se obtuvieron 94 reflexiones, y como resultado del proceso de indexación, se lograron asignar 40 de ellas al sistema cristalino monoclinico con grupo espacial $P2_1/c$ [No. 14]; de las 54 restantes, 29 fueron indexadas en el sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1$ [No. 4], y las 25 sobrantes no se lograron indexar. Las constantes de la celda encontradas en las dos soluciones del indexado, fueron refinadas con el programa NBS. Los resultados obtenidos se reportan en la Tabla 8 y los archivos de entrada y salida de los indexados y refinamientos de las celdas se presentan en los Anexos 4 y 5.

Los monocristales obtenidos para la muestra *JOS2* fueron molturados y reducidos a polvo. El difractograma del perfil de DRX de muestras policristalinas obtenido experimentalmente para la muestra se presenta en la Figura 27.

Figura 27. Perfil de difracción de JOS2 obtenido experimentalmente



En el proceso de indexado se encontró una única solución, en el sistema cristalino monoclinico con un grupo espacial $P2_1/c$ [No. 14]. Las constantes de celda calculadas fueron refinadas y se reportan en la Tabla 8. La salida de trabajo se encuentra reportada en el Anexo 7.

Tabla 8. Resultados cristalográficos obtenidos para las muestras sintetizadas obtenidos después del refinamiento por NBS

Parámetros	JOS1		JOS2
	Forma I	Forma II	
a (Å)	9.565(5)	14.328(8)	11.965(4)
b (Å)	23.699(9)	10.984(7)	9.680(4)
c (Å)	12.700(4)	16.350(2)	12.672(5)
β (°)	104.15(4)	111.37(6)	97.015
Volumen (Å³)	2791.72	2396.26	1456.77
M_(N)	7.3	10.4	14.2
F_(N)	15.4 (0.0138, 142)	13.6 (0.0306, 256)	23.4 (0.0156, 82)
Grupo Espacial	$P2_1/c$ [No. 14]	$P2_1$ [No. 4]	$P2_1/c$ [No. 14]

En el caso de la búsqueda del grupo espacial, los resultados se corroboraron mediante el estudio de los índices de *Miller* observados, proceso denominado análisis de ausencias sistemáticas, para determinar los elementos de simetría traslacional que las originan⁵⁴. Para *JOS2*, las condiciones generales de ausencias sistemáticas para el grupo $P2_1/c$ [No. 14] son:

- hkl : ninguna condición; lo cual indica que los valores de hkl no tienen una condición definida (los valores hkl pueden ser pares o impares). Esta condición es característica para una celda primitiva, **P**.
- $h0l$: $l = 2n+1$. Este tipo de ausencias son producidas por un plano de deslizamiento tipo c , perpendicular al eje b .
- $0k0$: $k = 2n+1$. Este tipo de ausencias son producidas por un eje de tornillo 2_1 paralelo al eje b .

de las cuales, están presentes en el difractograma observado hkl y $h0l$, lo cual nos indica que el cristal pertenece a la clase $2/m$ y los posibles grupos espaciales serían $P2/c$ [N° 13] o $P2_1/c$ [No. 14]. En la Tabla 9 se relacionan algunas de las reflexiones observadas que permiten hacer el estudio de las ausencias sistemáticas. Al hacer un análisis comparativo de las condiciones de reflexión de los dos grupos espaciales se encuentra que el grupo espacial $P2_1/c$ contiene las condiciones del grupo $P2/c$. Por tal razón se selecciona el grupo espacial centrosimétrico, corroborando el único resultado obtenido mediante el cálculo automático utilizando el programa especializado CHEKCELL.

Tabla 9. Datos de algunas reflexiones observadas para el sistema monoclinico de *JOS2*

<i>hkl</i>	<i>OkO</i>	<i>hOl</i>
1 0 0	---	-1 0 2
2 0 0	---	1 0 2
-1 1 2	---	-2 0 2
1 1 2	---	2 0 2
2 1 1	---	
-1 2 1	---	
1 2 1	---	

En la tabla anterior se puede apreciar que las reflexiones *hkl* poseen los índices mezclados (pares e impares) y no revelan una condición especial. En el caso de las reflexiones *hOl*, el índice *l* es par, cumpliendo de igual manera con la condición general para el grupo espacial $P2_1/c$. El índice *OkO* no se encuentra presente en las reflexiones observadas.

3.2 BÚSQUEDA DE FORMAS POLIMÓRFICAS EMPLEANDO DIFERENTES SOLVENTES BAJO CONDICIONES CINÉTICAS Y TERMODINÁMICAS

Los cristales obtenidos a condiciones cinéticas y termodinámicas, para los solventes: metanol, etanol, acetona y acetonitrilo del compuesto *JOS1* se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Cristalizaciones a partir de diferentes solventes bajo condiciones cinéticas y termodinámicas del compuesto *JOS1*

Condiciones	Solventes			
	Etanol	Metanol	Acetona	Acetonitrilo
Termodinámicas	Acicular	Acicular	Acicular	Acicular
Cinéticas	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Esferullita

El hábito cristalino acicular para las diferentes cristalizaciones relacionadas en la tabla anterior se presenta en la Figura 28; en las Figuras 29 a y 29b se muestra la apariencia de la emulsión y en la Figura 29c las esferulitas.

Figura 28. Hábito cristalino de forma acicular para el compuesto *JOS1* cristalizado en etanol bajo condiciones termodinámicas

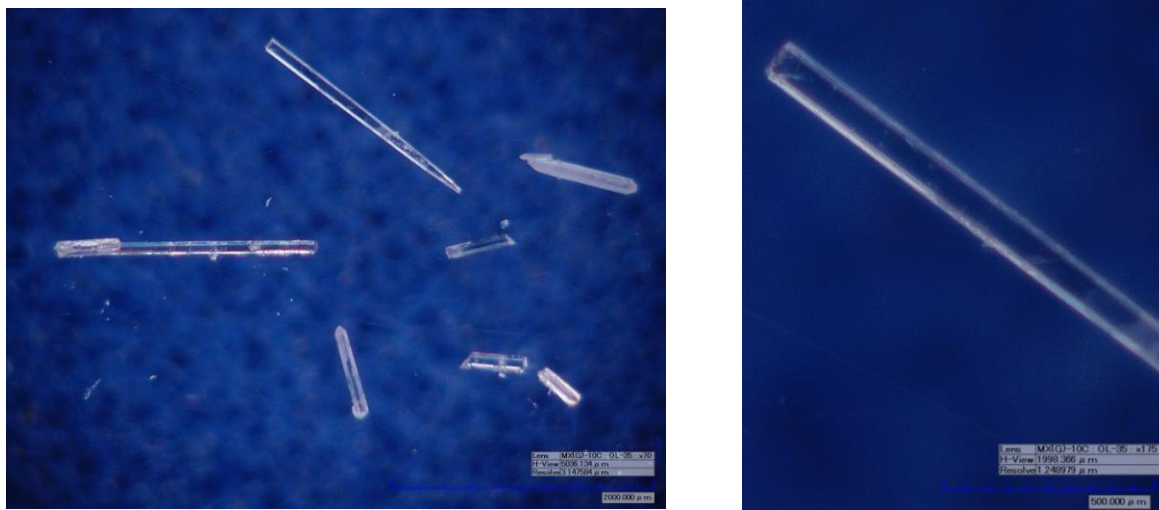


Figura 29. Cristalizaciones de *JOS1* bajo condiciones cinéticas. 29(a) Cristalización a partir de metanol; 29(b) Cristalización a partir de acetona; 29(c) Cristalización a partir de acetonitrilo

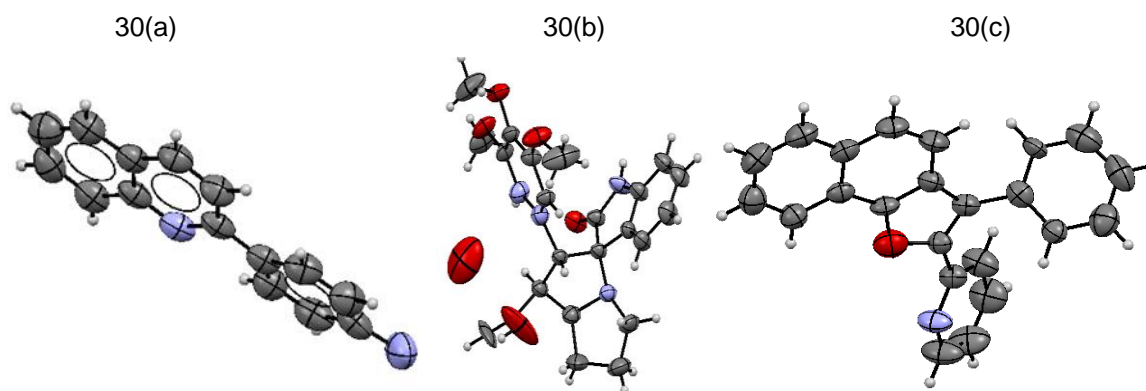


Los mejores cristales obtenidos en acetonitrilo fueron escogidos y sometidos a difracción de cuatro círculos. Ya que al resolver la estructura, no se logró obtener una solución concordante con la estructura caracterizada molecularmente, se escogieron y se estudiaron en total 3 cristales, cuyos datos cristalográficos se presentan en la Tabla 11. En la Figura 30, se presentan las estructuras obtenidas cuyos datos no corresponden a la estructura esperada ya que no se observa al menos el heteroátomo de azufre presente en el anillo tiazolidinónico.

Tabla 11. Datos cristalográficos obtenidos mediante difracción de cuatro círculos para el compuesto *JOS1* cristalizado en acetonitrilo bajo condiciones termodinámicas

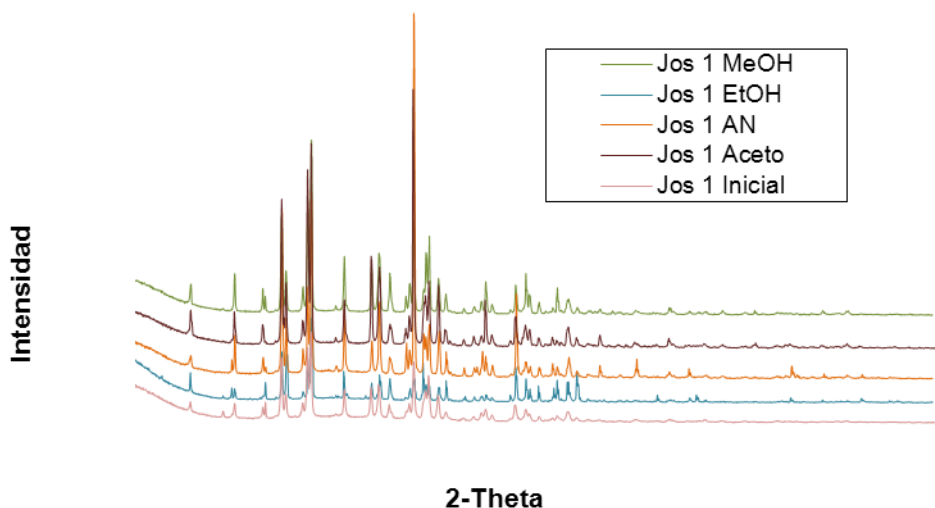
Parámetros	Cristal I	Cristal II	Cristal III
Sistema Cristalino	Ortorrómico	Monoclínico	Ortorrómico
a (Å)	12.130(9)	11.652(8)	18.101(2)
b (Å)	47.286(3)	8.740(6)	8.057(8)
c (Å)	8.127(6)	23.052(6)	23.399(2)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	100.92(1)	90
γ (°)	90	90	90
Grupo Espacial	Pna2 ₁ [No. 33]	P2 ₁ /c [No. 14]	Pbcn [No. 60]

Figura 30. Diagrama ORTEP para las soluciones obtenidas para cada uno de los cristales de *JOS1*. Figura 30(a). Cristal I; Figura 30(b). Cristal II; Figura 30(c). Cristal III



Todos los perfiles de DRX de muestras policristalinas de *JOS1* cristalizados bajo condiciones termodinámicas son similares (Figura 31).

Figura 31. Perfiles de DRX de muestras policristalinas para cada una de las cristalizaciones de *JOS1* con diferentes solventes a condiciones termodinámicas



A partir de la comparación hecha en la Figura 32 se puede concluir que bajo condiciones cinéticas y utilizando acetonitrilo, el compuesto *JOS1* cristaliza en una nueva forma polimórfica con sistema cristalino monoclinico y grupo espacial $P2_1$ [No 4]. En la Tabla 12 se presenta el resultado de la caracterización cristalográfica.

Figura 32. Perfiles de DRX de muestras policristalinas para cada una de las cristalizaciones de *JOS1* con acetonitrilo a condiciones cinéticas

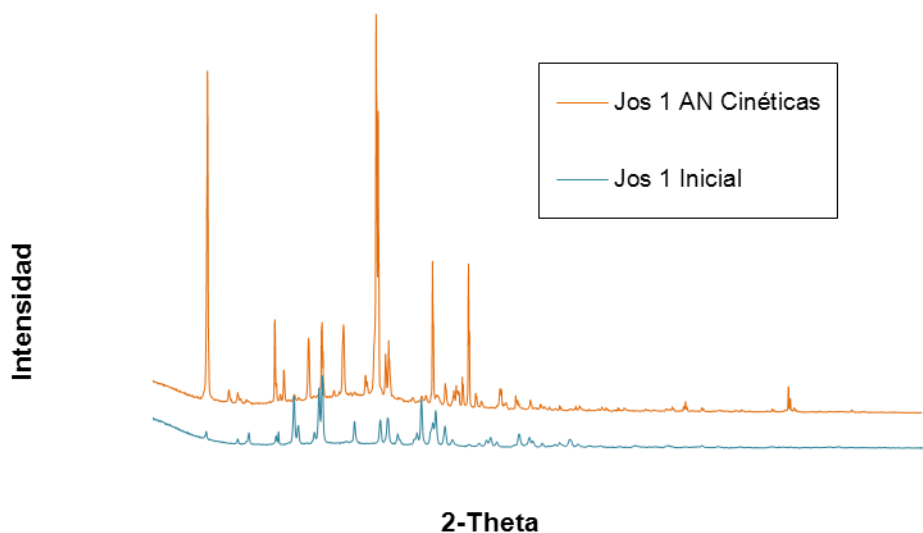


Tabla 12. Resultados cristalográficos obtenidos para la muestra *JOS1* cristalizada en acetonitrilo bajo condiciones cinéticas

Parámetros	JOS1
	Forma III
<i>a</i> (Å)	18.048(2)
<i>b</i> (Å)	7.742(9)
<i>c</i> (Å)	19.876(3)
β (°)	98.292(9)
Volumen (Å ³)	2748
<i>M</i> _(N)	6.8
<i>F</i> _(N)	10.6 (0.0259, 51)
Grupo Espacial	P2 ₁ [No. 4]

Los monocristales obtenidos a partir de las cristalizaciones bajo condiciones termodinámicas para el derivado *JOS2* presentaron una morfología laminar como se puede observar de las imágenes obtenidas (Figura 33).

Figura 33. Monocristales de *JOS2* recristalizado en metanol, bajo condiciones termodinámicas



Mediante el análisis de cada uno de los perfiles de difracción se puede observar que el ordenamiento molecular del compuesto *JOS2* con etanol, metanol, DMSO y acetonitrilo es el mismo, sin importar si la condición es termodinámica (Figura 34) o cinética (Figura 35).

Figura 34. Perfiles de DRX de muestras policristalinas para cada una de las cristalizaciones de *JOS2* con diferentes solventes a condiciones termodinámicas

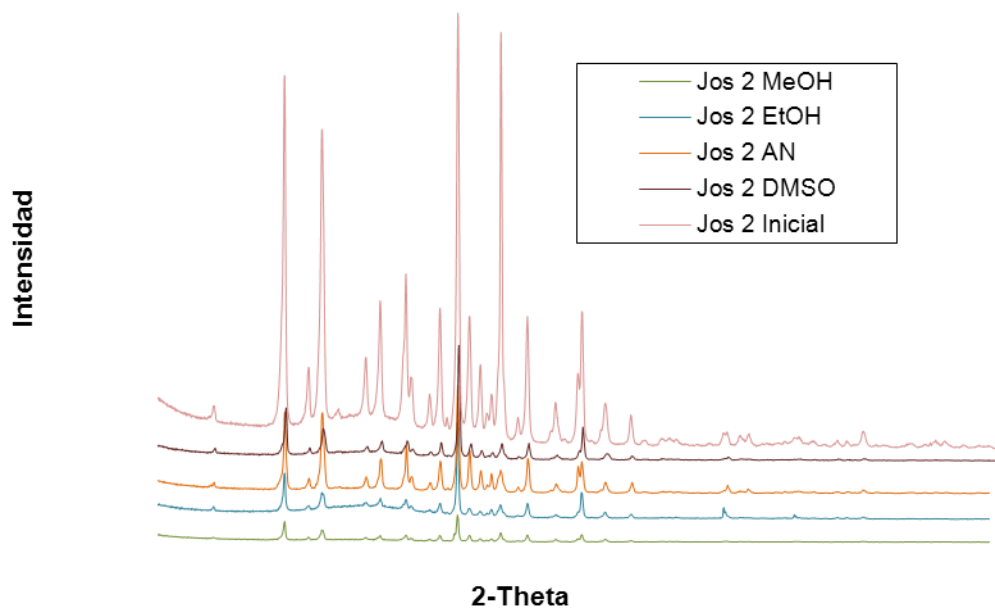
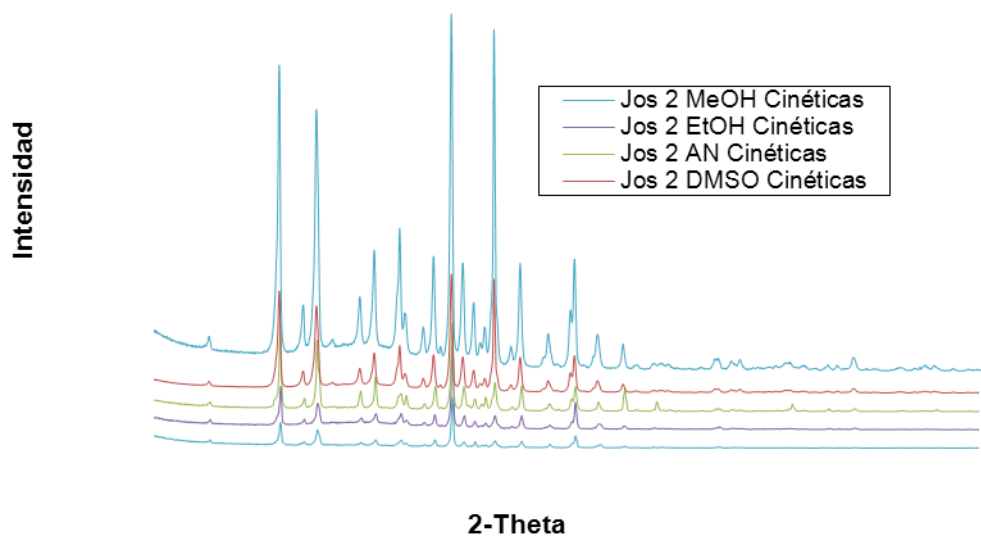


Figura 35. Perfiles de DRX de muestras policristalinas para cada una de las cristalizaciones de *JOS2* con diferentes solventes a condiciones cinéticas



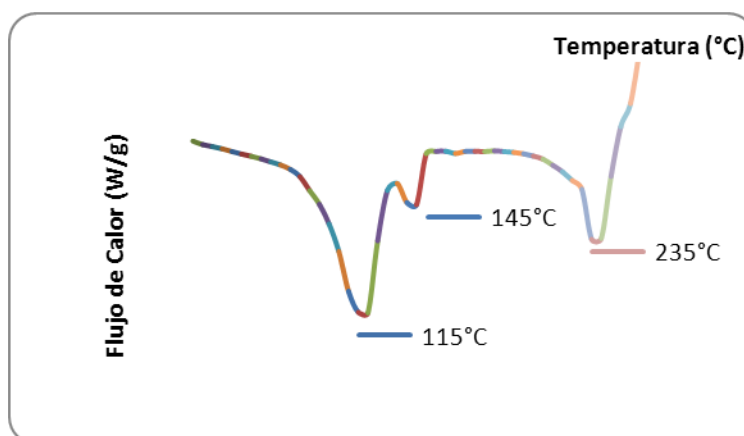
Los resultados obtenidos después del indexado, la búsqueda del grupo espacial y el refinamiento de las constantes de celda con ayuda del programa NBS para cada una de

las cristalizaciones es: sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/c$ [No. 14] con parámetros de celda $a = 13.6878$, $b = 6.3614$, $c = 16.4928$ y $\beta = 97.1999^\circ$.

3.3 ANÁLISIS TÉRMICOS DE LAS MUESTRAS CRISTALIZADAS BAJO CONDICIONES CINÉTICAS Y TERMODINÁMICAS

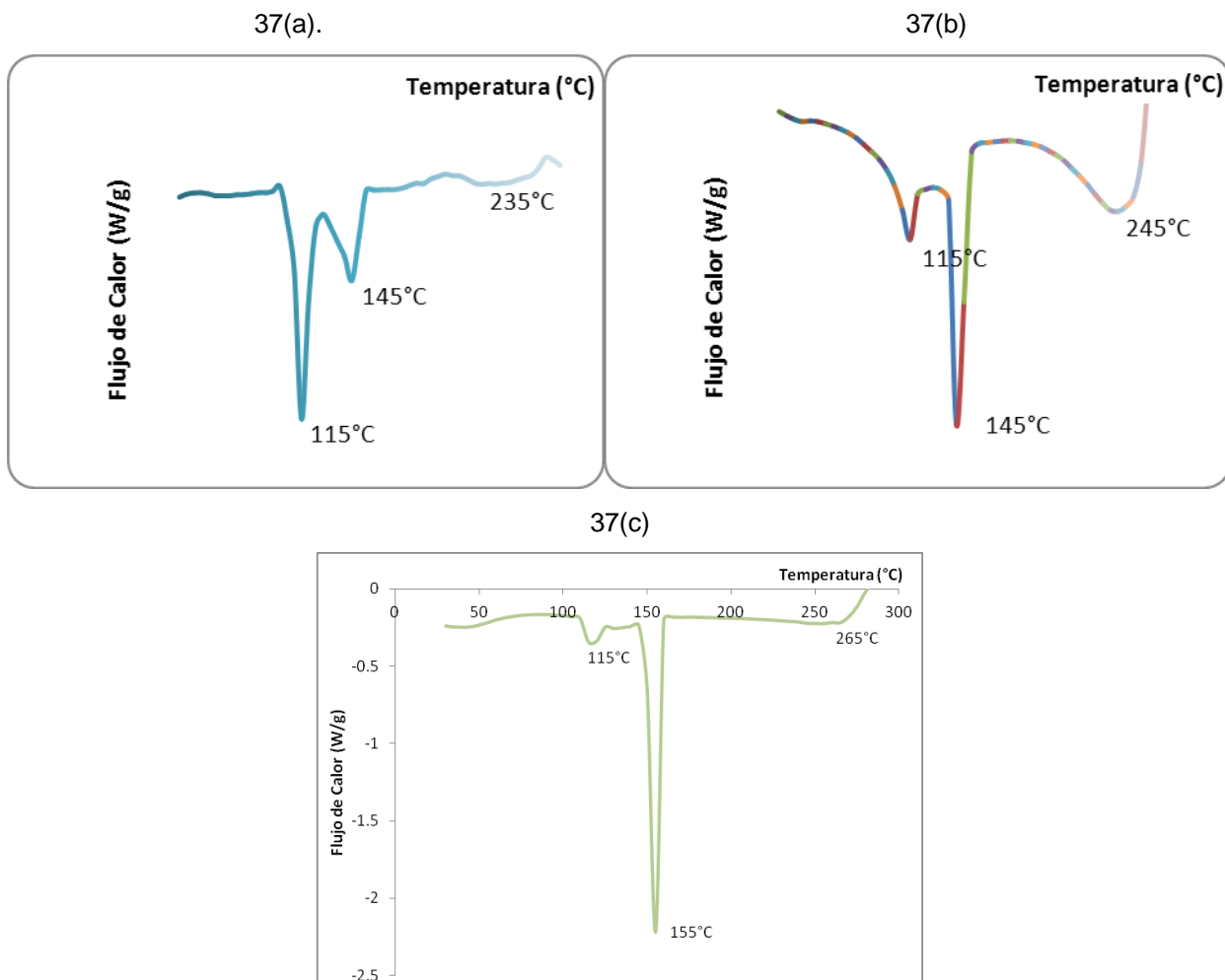
El resultado del análisis calorimétrico de la muestra *JOS1* se observa en la Figura 36. En esta figura se corrobora la presencia de la concomitancia hallada por difracción de Rayos-X de muestras policristalinas, donde se aprecian los puntos de fusión de las dos fases cristalinas, 115 y 145°C. La muestra se descompone en 235°C.

Figura 36. Termograma de DSC para la muestra de *JOS1*



En las Figuras 37a, 37b y 37c se observa el mismo comportamiento de *JOS1 inicial* donde se aprecian los puntos de fusión de las dos formas polimórficas cristalinas y la posterior descomposición de los materiales.

Figura 37. Termogramas de DSC para la muestra de *JOS1*. Figura 37(a). Cristalizada en etanol; Figura 37(b). Cristalizada en acetona; Figura 37(c). Cristalizada en metanol.



Para *JOS2* se realizó análisis termogravimétrico donde las temperaturas observadas corresponden a las temperaturas de descomposición del material estudiado. Debido a la cercanía de los puntos de ebullición de cada solvente utilizado en la cristalización no se registra pérdida de peso y se puede concluir que las formas cristalinas de *JOS2* no presentan solvatación. Esta información se reporta en la Tabla 13.

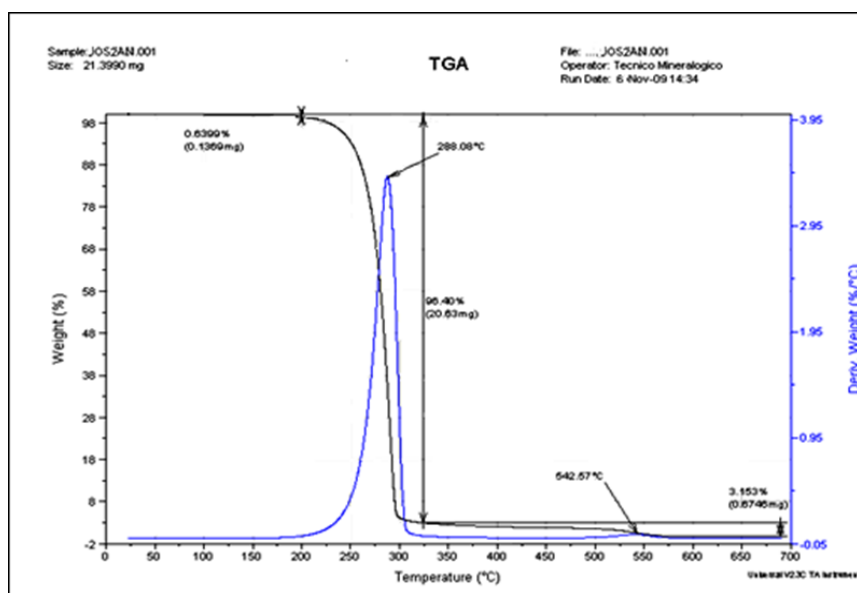
Tabla 13. Temperaturas de descomposición de las muestras cristalizadas

Muestra recristalizada	Temperatura máxima de descomposición	Puntos de Ebullición del solvente
Etanol	247.18°C	78°C
Acetonitrilo	289.08°C	81°C
Metanol	283.54°C	65°C

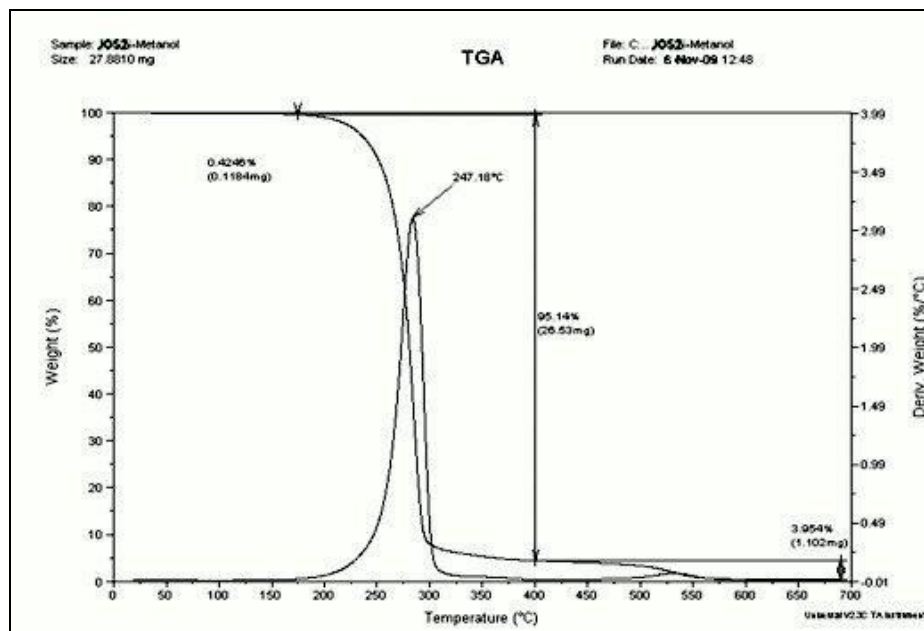
En la Figura 38, se pueden apreciar los termogramas de TGA de las diferentes muestras cristalizadas.

Figura 38. Termogramas JOS2 bajo condiciones termodinámicas. 38(a). JOS2 acetonitrilo; 38(b). JOS2 metanol; 38(c). JOS2 etanol.

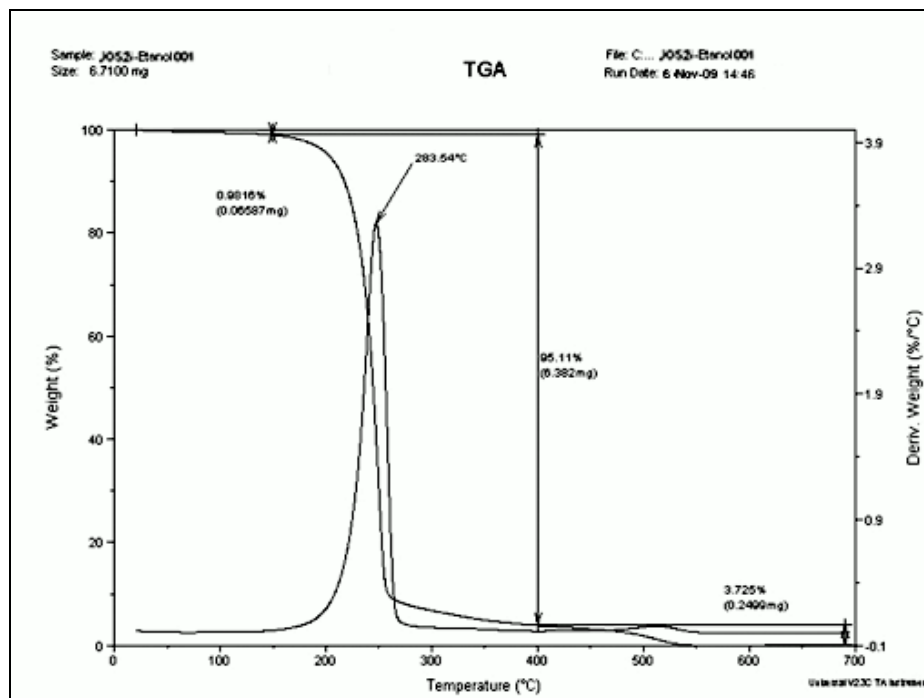
(a)



(b)



(c)



CONCLUSIONES

- En el presente trabajo de investigación se lograron sintetizar los compuestos 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona (JOS1) y 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona (JOS2).
- El derivado 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona cristaliza bajo dos formas polimórficas concomitantes. Una de ellas en el grupo espacial $P2_1/c$ [No. 14] con parámetros de celda $a = 9.565 \text{ \AA}$, $b = 23.699 \text{ \AA}$, $c = 12.700 \text{ \AA}$ y $\beta = 104.15$ y la segunda cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1$ [No. 4] y parámetros de celda $a = 14.328 \text{ \AA}$, $b = 10.984 \text{ \AA}$, $c = 16.350 \text{ \AA}$ y $\beta = 111.37$.
- Mediante la cristalización con los solventes etanol, metanol, acetona y acetonitrilo a evaporación lenta bajo condiciones termodinámicas, se obtuvieron las mismas formas cristalinas concomitantes, formas polimórficas I y II para la muestra JOS1.
- Mediante la cristalización con etanol, metanol y acetona bajo condiciones cinéticas, se obtuvieron emulsiones, mientras que en acetonitrilo se encontró una nueva forma polimórfica III de JOS1 la cual cristaliza en el grupo espacial $P2_1$ [No. 4] con parámetros de celda $a = 19.664 \text{ \AA}$, $b = 4.017 \text{ \AA}$, $c = 20.987 \text{ \AA}$ y $\beta = 113.62$.
- A pesar de emplear condiciones termodinámicas y cinéticas para el compuesto JOS2 en la presente investigación no se lograron obtener nuevas formas polimórficas cristalinas. Cada una de ellas cristaliza en el mismo grupo espacial $P2_1/c$ [No. 14] con parámetros de celda muy similares entre sí.

- Los análisis termogravimétricos, corroboran la información encontrada en los análisis por difracción de Rayos-X de muestras policristalinas para el compuesto *JOS1*, confirmando así la cristalización concomitante.
- El análisis termogravimétrico claramente muestra que el solvente no se encuentra formando parte de la estructura cristalina de *JOS2* bajo condiciones termodinámicas, por lo tanto, las formas cristalinas polimórficas no se encuentran solvatadas.

RECOMENDACIONES

- Continuar la investigación con nuevas condiciones de cristalización, como agitación o la disminución de la temperatura de cristalización a condiciones termodinámicas para garantizar una mejor formación de cristales.
- Realizar el estudio, utilizando mezclas de solventes de carácter polar y no polar o mezclas con agua con el fin de buscar formas hidratadas.

BIBLIOGRÁFIA

1. BROWN, F. "4-Thiazolidinones". En: *Chem. Rev.* Vol. 61 (1961). p. 463-521.
2. TOKUYAMA, Ryu *et al.* *Chem. Pharm. Bull.* Vol. 49 (2001), No 4. p360-367.
Citado por: SRIVASTAVA, Tummul; HAQ, W. and KATTI, S. B. Carboimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron.* Vol. 58 (2000). p. 7619-7624.
3. BERSTEIN, J. Polymorphism in molecular Crystals. Oxford University press. New York. 2002.
4. TONG, H.C.; SKIDMORE, D.; MAIBACK, H.I. and SKINNER, W.A. "Human Skin-Surface Lipid Fatty Acids-Mosquito Repellents". En: *Chem. Abst.,.* Vol. 26 (1970). p. 728-730.
5. VERMA, A. and SARAF, S.K. "4-Thiazolidinone: a Biologically Active Scaffold". En: *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 43 (2008). p. 897-905.
6. YADAV, L.D.S.; VAISH, A. and SHARMA, S. "New Fungitoxic Fused-Ring Synthetics Incorporating Azoles and Azines in Different Combinations". En: *J. Agric. Food Chem.* Vol. 42 (1994). p. 811-813.
7. RAO, R.P. "Mercurated thiazolidones as antifungal agents". En: *Curr. Sci.* Vol 35 (1966). p. 541.
8. VIGORITA, M. G.; OTTANÀ, R.; MONFORTE, F.; MACCARI, R.; TROVATO, A.; MONFORTE, M.T. and TAVIANO, M.F. "Synthesis and Antiinflammatory,

- Analgesic Activity of 3,3'-(1,2-Ethanediy)l-bis[2-aryl-4-thiazolidinone] Chiral Compounds. Part 10". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 11 (2001). p. 2791-2794.
9. DIURNO, M.V.; MAZZONI, O.; CORREALE, G.; MONTERREY, I.G.; CALIGNANO, A.; RANA, G.L. and BOLOGNESE, A. "Synthesis and Structure-Activity Relationships of 2-(Substituted phenyl)-3-[3-(*N,N*-dimethylamino)propyl]-1,3-thiazolidin-4-ones Acting as H1-Histamine Antagonists". En: *Il Farmaco*. Vol. 54 (1999). p. 579-583.
 10. SINHG, S.P., PARMAR, S.S., RAMAN, K. and STENBERG, V.I. "Chemistry and Biological Activity of Thiazolidinones". En: *Chem. Rev.* Vol. 81 (1981). p. 175-203.
 11. KATO, T.; OZAKI, T.; TSUZUKI, K. and OHI, N. "Practical Synthesis of Novel Cardioprotective Drug CP-060S". En: *Org. Process Res. Dev.* Vol. 5 (2001). p. 122-126.
 12. GUDUDURU, V.; HURH, E.; DALTON, T.J. and MILLER, D.D. "Discovery of 2-Arylthiazolidine-4-carboxylic Acid Amides as a New Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer". En: *J. Med. Chem.* Vol. 48 (2005). p. 2584-2588.
 13. NEWBOULD, B.B. "Suppression of adjuvant-induced arthritis in rats with 2-butoxycarbonylmethylene-4-oxothiazolidine". En: *Br. J. Pharmacol.* Vol. 24(3) (1965). p. 632-640.
 14. BONDE, C.G. and GAIKWAD, N.J. "Synthesis and Preliminary Evaluation of some Pyrazine Containing Thiazolines and Thiazolidinones as Antimicrobial Agents". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 12 (2004). p. 2151-2161.

15. GEISSLER, J.F.; TRAXLER, P.; REGENASS, U.; MURRAY, B.J.; ROESEL, J.L.; MEYER, T.; MCGLYNN, E.; STORNI, A. and LYDONS, N.B. "Thiazolidine-Diones: Biochemical and Biológica Activity of a Novel Class Tyrosine Protein Kinase". En: *J. Biol. Chem.* Vol. 265 (1990). p. 22255-22261.

16. NEWCOME, G.R; Nayak, A. "Thiazolidin-4-ones". En: *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1979. Vol. 25. p. 83-112.

17. AMADO, D.F. Obtención de nuevas *Bis*-aldiminas y diaminas con fragmentos heteroarílicos, su uso sintético en preparación de nuevos heterociclos. Bucaramanga, 1997. p. 128. Proyecto de grado (Químico). Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

18. DEFFET, L. Repertoire des composés organique Polymorphes. Editions Desoer, Liège. 1942.

19. GROTH. P. H. R. Chemische Kristallographie. [Chemical crystallography] W. Engelemann, Leipzig. Vol. 1-5. p. 1906-1919.

20. McCRONE, W.C. Polymorphism. In *physic and chemistry of the organic solid state*. D. Fox, M. M. Labes and A. Weissenberg *ed.*: Wiley Interscience, New York. Vol. 2. (1965). p. 725-67

21. ROSENSTEIN, S. and LAMY, P. P. Polymorphism. *Am. J. Hos. Pharm.*, Vol. 26 (1969). p. 598-601.

22. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, M. Thermomicroscopy in the analysis of pharmaceuticals. In *International series of monographs in analytical chemistry*, Vol. 45 (R. Belcher and M. Freiser *ed.*). Pergamon, Oxford. 1971.

23. NIST (2011) *NIST* cristal data: US National Institute of Standards and Technology. Gaithersburg, Maryland (<http://www.nist.gov/srd/chemandcryst.htm>)
24. *Cambridge Structural Database*: a quarter of a million crystal structures and rising. F. H. Allen, *Acta Crystallography.*, B58, 380-388,2002.
25. BOERRIGTER, S. M. X., van den HOOGENHOF, C. J. M., MEEKES, H., VERWER, P., and BENNEMA, P. Pseudomorphic crystal growth of the model steroid methyl analogue of norethindrone. En: *J. Phys. Chem. B.* 106 (2002). p. 13224-13230
26. BOTEZ, C. E., SURYANARAYANAN, R., NUNES, C. and STEPHENS, P. W. Crystal structure of anhydrous δ -D-mannitol. En: *Powder diffraction.* Vol. 18. No.3. (2003). p. 214-218.
27. STOICA, C., V. P., MEEKES, H., van HOOFF, P.J.C.M., KASPERSEN, F.M., and VLIEG, E. Understanding the effect of a solvent on the crystal habit. En: *Crystal growth & design.* Vol 4, No.4 (2004). p. 765-768.
28. WANG, X., STEWARD, C., and KIRWAN, D. J. Low Molecular Weight Poly (ethylene glycol) as an Environmentally Benign Solvent for pharmaceutical crystallization and precipitation. En: *Crystal growth & design.* Vol 5 (2004). p. 85-92.
29. CHAWLA, G. and BANSAL, A. Challenges in polymorphism of pharmaceuticals. National institute of pharmaceutical Education and research. 2004. *CRIPS.* Vol. 5. No 1. p. 9-12. 1.
30. MEI, X. and WOLF, C. Formation of new polymorphs of acridine using dicarboxylic acids as crystallization templates in solution. En: *Crystal growth & design.* Vol 4, No. 6 (2004). p. 1099-1103.

31. SHETH, A. M., BATES, S., MULLER, F. X. and GRANT, D. J. Polymorphism in pyroxicam. En: *Crystal growth & design*. Vol. 4, No. 6 (2004). p. 1091-1098.
32. PINTO, J.L. Estudio del efecto del solvente sobre la cristalización del 3-(4-fluorofenil)-2-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona mediante Difracción de Rayos-X. 2005. Proyecto de grado (Químico), Facultad de Ciencias, Escuela de Química, UIS, Bucaramanga-Colombia.
33. CAMARGO, H.A. Síntesis de el 2-fenil-3-(2-piridil)-1,3-tiazolidin-4-ona y estudio por Difracción de Rayos-X del efecto del solvente bajo condiciones cinéticas y termodinámicas en la cristalización. 2006. Proyecto de grado (Químico), Facultad de Ciencias, Escuela de Química, UIS, Bucaramanga-Colombia.
34. KOUZNETSOV, V. y PALMA, A. Química básica de los heterociclos y su importancia práctica. Bucaramanga : UIS, 1997. p. 1-11.
35. CAREY, F. Química Orgánica. Madrid : McGraw-Hill, 1999.
36. BLAGDEN, Nicholas and DAVEY, Roger J. Polymorph Selection: Challenges for the Future?. En: *Crystal growth & design*. Vol.3 (2003). p. 873-885.
37. LLORENTE, M. Á. y HARTA, A. Técnicas de caracterización de polímeros. Ciencias químicas Universidad Nacional de educación a distancia. Madrid. 1ed. 1991.
38. SKOOG, M., HOLLER, F.J., NIEMAN, T. Análisis instrumental. 5ed. Mc Graw Hill. Barcelona. 2001. p. 291-316.

39. STOUT, G.H. and JENSEN, L.H. X-Ray structure Determination. 2ed. John Wiley & Sons (intersciencie), New York. (1989).
40. CLEGG, W. Crystal Structure Determination. Oxford University press. New York. 1998.
41. CORNELIUS, H. S. Jr. Y CORNELIS, K. Manual de mineralogía de Dana, Reverté S.A., John Wiley & Sons. N.Y., 1985.p. 124-126.
42. DONG, C. "PowderX windows-95- based program for X-ray diffraction data processing". En: *J. Appl. Cryst.* Vol.32, (1998). p. 838.
43. JENKINS, R and SNYDER, R. L. X-ray powder diffractometry, John Wiley & Sons, Inc. New York, Vol. 138. 1996. p. 246-254.
44. BERMÚDEZ-POLONIO, B.J. Métodos de Difracción de Rayos X; Principios y aplicaciones. Ediciones Pirámide S.A. Madrid. 1981.
45. WERNER, P.-E., ERIKSSON, L. and WESTDAHL, M. *TREOR*, a semi-exhaustive trial-and-error powder indexing program for all symmetries. En: *J. Appl crystallogr.* Vol. 18. 1985. p. 367-370.
46. LOÜER, D. and BOULTIF, A. Indexing of powder diffraction patterns for low symmetry lattices by successive dichotomy method. En: *J. Appl crystallogr.* Vol. 24. 1991. p. 987-993.
47. VISSER, J.W. Fully automatic program for finding the unit cell from powder data. En: *J. Appl. Cryst.* Vol. 2. 1969. p. 89-95.
48. de WOLFF, P.M. A simplified criterion for the realibility of a powder pattern indexing. En: *J. Appl. Cryst.* Vol. 1. 1968. p. 108-113.

49. SMITH, G.S. and SNYDER, R.L. F_N : A criterion for rating powder diffraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. En: *J. Appl. Cryst.* Vol. 12. 1979. p. 60-65.
50. LAUGIER, J. and BOCHU, B. CHEKCELL: *LMGP-Suite Suite of Programs for the interpretation of X-ray. Experiments, ENSP/Laboratoire des Matériaux et du Génie Physique, BP 46. 38042 Saint Martin d'Hères, France.*
<http://www.inpg.fr/LMGP> and <http://www.ccp14.ac.uk/tutorial/lmgp/>
51. MIGUELL, A. D., HUBBARD, C. R. and STALICK, J. K. (1991). "NBS*AIDS83: A Fortran program for crystallographic data evaluation," National Bureau of standards (USA), Tech note 1141, (NBS*AIDS83 is a development of NBS*AIDS80).
52. McMURDIE, H.F., MORRIS, M.C., EVANS, E.H., PARETZKIN, B., and WONG-NG, W. Methods of producing standard X-ray diffraction patterns. En: *Powder Diffr.* 1. 1982. p. 40-43.
53. VIGORITA, M.G.; CHIMIRRI, A.; GRASSO, S. and FENECH, G. "IR and pmr Spectra of 2-Aryl-4-thiazolidinones. III. Stereochemical Analysis of 2-Aryl-3-(2-pyridyl)-4-thiazolidinones" En: *J. Heterocycl. Chem.* Vol.16. 1979. p. 1257-1261.
54. LADD, M. F. C. and PALMER, R. A. Structure determination by X-Ray crystallography. 2ed. Plenum Press. New York. 1994. p. 138-148, 190.

ANEXOS

Anexo 1. Lecturas complementarias recomendadas

BYRN, Stephen, PFEIFFER, Ralph and STOWELL, Joseph. Solid State Chemistry of drugs. 2ed. SSCI Inc. 2000.

KOUZNETSOV, V.V., VARGAS, L., ÖCAL, N. YOLAÇAN, Ç. KABAN, Ş. En: *J. Heterocyclic Chem.*, 38, p. 233-236. 2001.

LAIRD, Trevor. Special feature section: polymorphism and crystallization. En: *Organic process research & development*. 2003. 7. p. 957.

MADRAS, Giridhar. Growth and Ripening Kinetics of Crystalline Polymorphs. En: *Crystal growth & design*. 2003. 3. p. 981-990.

MITSCHERLICH, E. Considering the materials which can crystallize in two different crystal forms. p. 1822-1823. *Abl. Akad. Berlin*, 43-8.

MIURA, H., USHIO, T., NAGAI, K., FUJIMOTO, D., LEPP Z., TAKAHASHI, H., and TAMURA, R. Crystallization of a desired metaestable polymorph by pseudoseeding, crystal structure solution from its powder X-ray diffraction data, and confirmation of polymorphic transition. En: *Crystal growth & design*. 2003. 3, p. 959-965.

BOZDAĞ-DÜNDAR, O., ÖZGEN, Ö, MENTENŞE, A., ALTANLAR, N., ATLI, O., KENDI, E. and ERTAN, R. Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl thiazolidine-2,4-dione derivatives. En: *Bioorganic & Medical Chemistry*. 2007. 15. p. 6012-6017.

PARK, K., EVANS, J. M., and MYERSON, S. Determination of solubility of polymorphs using differential scanning calorimetry. *Crystal growth & design*. 2003. 3. p. 991-995.

POSTEK, M. Scanning electron microscopy and student's handbook. Burlington, Ve. Ladd Research Industries.1980.

RODGERS, R. D. Polymorphism in crystals – A special issue of *Crystal growth & design*. En: *Crystal growth & design*. 2004. 4. p. 1085.

SEDDON, Kenneth R. *Pseudopolymorph: A Polemic*. En: *Crystal growth & design*. 2004. 4. p. 1087.

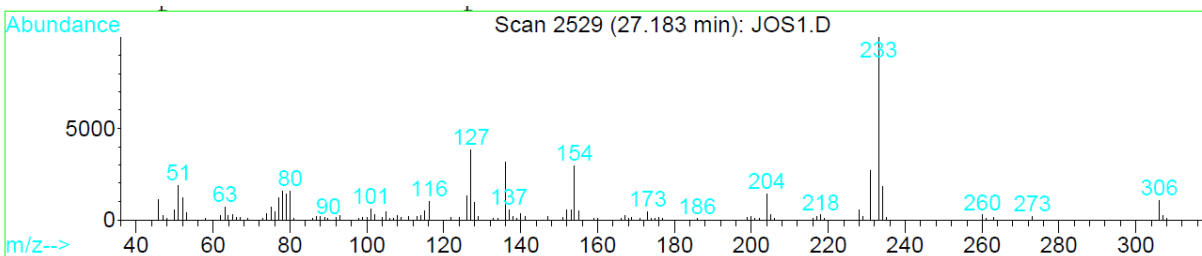
SHETH, A. M., BATES, S., MULLER, F. X. and GRANT, D. J. Polymorphism in pyroxicam. En: *Crystal Growth and design*. 2004. Vol. 4, No. 6. p. 1091-1098.

VEESLER, S., FERTÈ, N., COSTES, M. S., CZJZEK, M. and ASTIER, J. P. Temperature and pH Effect on the Polymorphism of Aprotinin (BPTI) in Sodium Bromide Solutions. En: *Crystal growth & design*. 2004. 4, p. 1137-1141.

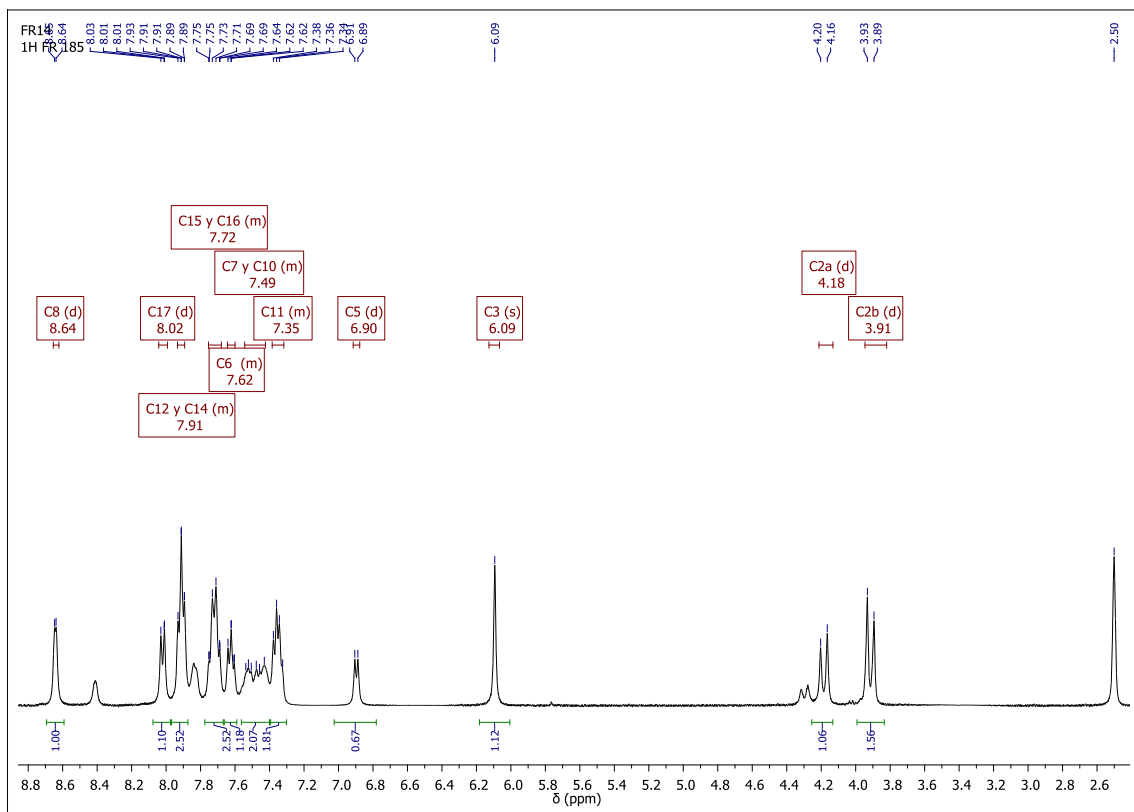
WANG, Xing, STEWARD, Celia, and KIRWAN, D. J. Low Molecular Weight Poly (ethylene glycol) as an Environmentally Benign Solvent for pharmaceutical crystallization and precipitation. En: *Crystal growth & design*. 2004. 5. p. 85-92.

YU, Lian. Nucleation of One Polymorph by Another. *J. AM. CHEM. SOC.* 2003, 125. p. 6380-6381.

Anexo 2. Espectro de masas de 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona



Anexo 3. Espectro de ^1H -RMN de la 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona



Anexo 4. Salida de NBS para el compuesto 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona

Forma I

JCPDS - ICDD ** Edit Aids PC-90 ** Revision pc 90/02/28

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

IJOB = 0	INCODN = 0	IBK = 0
IWHO = 0	IOUT = 2	IINPUT = 0
IFRMT = 0	ITHMX = 0	ICOL = 0
IXCD = 0	IXPD = 0	IPHL = 2
IDOLSQ = 1		

*** MONOCLINIC *** ;2/ 1/21 22:22:32

```

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
 9.5444 23.6540 12.8228 104.18
                                3E A-
P21/c      4      4      2806.71
P21/c      4      4      2806.71
O
Jos1
T-2      1.00  .00  .00 / .00  .00  1.00 / .00 -1.00  .00
1.00:    .00  .00  1.00 / .00 -1.00  .00 / 1.00  .00  .00
INV      .00  .00  1.00 / .00 -1.00  .00 / 1.00  .00  .00
 9.544 23.654 12.823 90.00 104.18 90.00 2806.71
 9.544 12.823 23.654 90.00 90.00 104.18 2806.71 34
12.823 23.654 9.544 90.00 104.18 90.00 .5421 .4035
91.096 164.424 559.512 .000 .000 -29.981
 1.5406 2
                                0.05
                                ;2/ 1/21 0 0 pc 90/02/28
1-THETA ANGLES      THTMX = 20.0 NCYC = 2 TOLMN = .0250 TOLMX = .1000
THEMX = 20.3 DMIN = 2.217898 LAMBDA =1.5406000
1 CONDITIONS for NON-EXTINCTION requested
OK0      K = 2n
CYCLE 5 Jos1
2-Theta TOLERANCE = .05000
LARGEST RESIDUAL reduced to UNIT WEIGHT .02905 for OBS 18
STANDARD ERROR UNIT WT for OBS .01745 with DEGREES of FREEDOM 15

```

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL						
.10782E+00	.42196E-01	.81200E-01	90.0000	75.8489	90.0000	.358202E-03
R C STNDRD ERRS						
.53336E-04	.16318E-04	.28658E-04	.0000	.0356	.0000	
R C CORRECTIONS						
-.37567E-09	.52077E-09	.11669E-08	.0000	.0000	.0000	.0000000E+00
DIRECT CELL						
9.565237	23.699000	12.700740	90.0000	104.1511	90.0000	2791.720000
D C STNDRD ERRS						
.004829	.009165	.004023	.0000	.0356	.0000	1.528689
D C CORRECTIONS						
.000000	.000000	.000000	.0000	.0000	.0000	.000000

<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL				
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT
1	12.3153			0	0	1	0	0	1		7.172		
2	11.8495	11.8313	0	0	2	0C	0	2	0	7.466	7.455	-.011	1.0
3	10.9279						0	1	1		8.084		
4	9.2750	9.2565	0	1	0	0C	1	0	0	9.547	9.528	-.019	1.0
5	8.6371						1	1	0		10.233		
6	8.5388						0	2	1		10.352		

279	2.2381	1	1	5	40.264
280	2.2362	-2	9	2	40.298
281	2.2330	1	10	1	40.359
282	2.2300	-4	2	3	40.415
283	2.2294	3	5	2	40.426
284	2.2249	4	3	0	40.513
285	2.2235	2	3	4	40.538
286	2.2231	-1	9	3	40.547
287	2.2223	3	0	3	40.562
288	2.2181	-3	5	4	40.643
289	2.2164	0	9	3	40.674
290	2.2087	1	2	5	40.822
291	2.2073	-3	0	5	40.849

REFLECTION SUMMARY for ENTIRE PATTERN:
 ESTIMATED RESOLUTION = .050 deg 2-Theta

THEORETICAL # of LINES = 291
 THEORETICAL RESOLVABLE = 175
 UNIQUE OBSERVED LINES = 40

TOTAL LINES INPUT= 40
 NUMBER INDEXED= 40
 NUMBER UNINDEXED= 0
 NUMBER FLAGGED = 0

***** FOR INDEXED LINES *****

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = -.001
 # with DIFF > +0.05(2-Theta) = 0
 # with DIFF < -0.05(2-Theta) = 0

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = -.71

M(20) = 7.3 (DLIMIT = 3.3155, # POSSIBLE = 87)
 X(20) = 0

** WARNING ==>

M(20) < 10 indicates that the CELL is SUSPECT ****

F(30) = 15.4 (DELTA 2-Theta = .0138, # POSSIBLE = 142)

Anexo 5. Salida de NBS para el compuesto 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona Forma II

JCPDS - ICDD ** Edit Aids PC-90 ** Revision pc 90/02/28

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

IJOB = 0 INCODN = 0 IBK = 0
 IWHO = 0 IOUT = 2 IINPUT = 0
 IFRMT = 0 ITHMX = 0 ICOL = 0
 IXCD = 0 IXPD = 0 IPHKL = 2
 IDOLSQ = 1

*** MONOCLINIC *** ;2/ 1/30 6:14:23

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
 14.3276 10.8984 16.3826 111.706 CELL 1
 3E A- ESDS 2
 P21 4 4 2376.72 SG-I 3
 P21 4 4 2376.72 SG-F 4
 O FLGS 5
 Jos11 NAME 6
 T-2 .00 -1.00 .00 /-1.00 .00 .00 / .00 .00 -1.00 MATX
 1.00: .00 .00 1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00 .00 .00 MATX C
 INV .00 .00 1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00 .00 .00 MATX
 14.328 10.898 16.383 90.00 111.71 90.00 2376.72 C-IN
 10.898 14.328 16.383 111.71 90.00 90.00 2376.72 35 C-RD D
 16.383 10.898 14.328 90.00 111.71 90.00 1.5032 1.3147 C-CD E
 118.775 205.280 268.390 -86.811 .000 .000 DOTM
 1.5406 2 PDF1 F
 0.05 PDF2 G
 ;2/ 1/30 0 0 pc 90/02/28 HIST K
 1-THETA ANGLES THMX = 20.0 NCYC = 2 TOLMN = .0250 TOLMX = .1000
 THEMX = 20.5 DMIN = 2.194543 LAMBDA =1.5406000
 1 CONDITIONS for NON-EXTINCTION requested
 OK0 K = 2n
 CYCLE 4 Jos11
 2-Theta TOLERANCE = .05000
 LARGEST RESIDUAL reduced to UNIT WEIGHT -.04886 for OBS 4
 STANDARD ERROR UNIT WT for OBS .02163 with DEGREES of FREEDOM 10

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL						
.74949E-01	.91041E-01	.65676E-01	90.0000	68.6285	90.0000	.417317E-03
R C STNDRD ERRS						
.40911E-04	.62576E-04	.39814E-04	.0000	.0626	.0000	
R C CORRECTIONS						
-.26263E-08	-.23917E-07	.23965E-08	.0000	.0000	.0000	*****
DIRECT CELL						
14.327590	10.984120	16.350640	90.0000	111.3715	90.0000	2396.257000
D C STNDRD ERRS						
.008188	.007550	.012631	.0000	.0626	.0000	1.906906
D C CORRECTIONS						
.000001	.000004	.000000	.0000	.0000	.0000	.000732

N	D calc	D obs	INT	<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL
				H	K	L	H	K	L				
1	15.2263	15.2596	0	0	0	1C	0	0	1	5.787	5.800	.013	1.0
2	13.3424						1	0	0		6.619		
3	12.5559						-1	0	1		7.035		
4	8.9081						0	1	1		9.921		
5	8.6008	8.6048	0	1	0	1C	1	0	1	10.272	10.277	.005	1.0
6	8.4801						-1	1	0		10.423		

142	2.7460						0	4	0								32.582		
143	2.7346						-5	1	3								32.722		
144	2.7293						-4	1	5								32.788		
145	2.7253						-4	2	4								32.837		
146	2.7247						-2	0	6								32.844		
147	2.7229						-1	3	4								32.866		
148	2.7207						-5	1	1								32.894		
149	2.7133						4	0	2								32.986		
150	2.7024	2.7076	0	0	4	1C	0	4	1		33.058						33.122	.054	1.0
151	2.6980						-2	3	4								33.178		
152	2.6949						-5	0	4								33.218		
153	2.6946						-3	2	5								33.222		
154	2.6897						1	4	0								33.284		
155	2.6826						-1	4	1								33.374		
156	2.6786						-1	0	6								33.425		
157	2.6757						1	1	5								33.463		
158	2.6704						3	3	1								33.531		
159	2.6685						5	0	0								33.556		
160	2.6632						0	2	5								33.624		
161	2.6607						-3	0	6								33.658		
162	2.6566						4	2	1								33.711		
163	2.6446						-2	1	6								33.869		
164	2.6388						0	3	4								33.945		
165	2.6341						4	1	2								34.007		
166	2.6173						-5	1	4								34.233		
167	2.6159						1	4	1								34.251		
168	2.6024						-1	1	6								34.435		
169	2.5967						-1	4	2								34.513		
170	2.5931						5	1	0								34.563		
171	2.5859						-3	1	6								34.661		
172	2.5831						0	4	2								34.700		
173	2.5725						-3	3	4								34.848		
174	2.5631						-2	4	1								34.980		
175	2.5563						-4	3	2								35.075		
176	2.5537						2	2	4								35.112		
177	2.5446						-4	3	1								35.242		
178	2.5415						3	2	3								35.286		
179	2.5403						-5	2	2								35.304		
180	2.5393						2	4	0								35.318		
181	2.5377						0	0	6								35.341		
182	2.5205						2	3	3								35.590		
183	2.5159						-2	4	2								35.658		
184	2.5112						-5	0	5								35.727		
185	2.5111						-5	2	3								35.729		
186	2.5074						-4	0	6								35.782		
187	2.5070						-4	2	5								35.789		
188	2.5003						-5	2	1								35.888		
189	2.4981	2.4913	0	-4	3	3C	-4	3	3		36.022						35.920	-.052	1.0
190	2.4798						3	0	4								36.195		
191	2.4795						1	4	2								36.199		
192	2.4793						5	0	1								36.202		
193	2.4726						0	1	6								36.304		
194	2.4725						1	3	4								36.305		
195	2.4698						3	3	2								36.345		
196	2.4658						-4	3	0								36.408		
197	2.4653						1	2	5								36.415		
198	2.4531						2	0	5								36.602		
199	2.4523						-1	4	3								36.615		
200	2.4502						2	4	1								36.647		
201	2.4480	2.4478	0	-5	1	5C	-5	1	5	M	36.684						36.681	-.003	1.0
202	2.4445						-4	1	6								36.735		
203	2.4408						-2	2	6								36.793		
204	2.4326						4	2	2								36.921		
205	2.4324						-2	3	5								36.925		
206	2.4246	2.4283	0	-1	3	5C	-1	3	5	R	36.990						37.048	.058	1.0
207	2.4193						-5	2	4								37.132		
208	2.4189						3	1	4								37.138		
209	2.4184						5	1	1								37.146		

210	2.4152						0	4	3		37.198			
211	2.4130						4	0	3		37.233			
212	2.4086						-2	4	3		37.304			
213	2.4075						-1	2	6		37.320			
214	2.4002	2.4008	0	5	2	0C	5	2	0	37.429	37.439	.010	1.0	
215	2.3945						-3	2	6		37.531			
216	2.3941						2	1	5		37.537			
217	2.3831						-4	3	4		37.718			
218	2.3808						-6	0	2		37.756			
219	2.3805						-6	0	3		37.760			
220	2.3788						-3	4	1		37.788			
221	2.3643						-3	4	2		38.029			
222	2.3625						-3	3	5		38.059			
223	2.3568	2.3515	0	4	1	3C	4	1	3	38.243	38.155	-.048	1.0	
224	2.3413						1	0	6		38.416			
225	2.3413						0	3	5		38.417			
226	2.3367	2.3368	0	4	3	1C	4	3	1	M	38.494	38.495	.001	1.0
227	2.3365						-3	4	0		38.498			
228	2.3338						-2	0	7		38.545			
229	2.3267						-6	1	2		38.667			
230	2.3265						-6	1	3		38.671			
231	2.3249						-6	0	1		38.699			
232	2.3241						-6	0	4		38.713			
233	2.3152						-3	0	7		38.868			
234	2.3144						2	4	2		38.881			
235	2.3075						1	4	3		39.003			
236	2.3058						-5	0	6		39.032			
237	2.3037						0	2	6		39.069			
238	2.2960						-3	4	3		39.206			
239	2.2899						1	1	6		39.314			
240	2.2838						-5	2	5		39.424			
241	2.2830						-1	0	7		39.437			
242	2.2829						-2	1	7		39.440			
243	2.2809						-4	2	6		39.475			
244	2.2769						-1	4	4		39.548			
245	2.2745						-6	1	1		39.592			
246	2.2738						-6	1	4		39.605			
247	2.2729						5	0	2		39.620			
248	2.2658						2	3	4		39.749			
249	2.2654						-3	1	7		39.758			
250	2.2623						-2	4	4		39.815			
251	2.2601						3	2	4		39.855			
252	2.2597						5	2	1		39.862			
253	2.2573						3	3	3		39.906			
254	2.2566						-5	1	6		39.919			
255	2.2564						-5	3	2		39.922			
256	2.2459	2.2469	0	3	4	1C	3	4	1	40.098	40.116	.018	1.0	
257	2.2398						2	2	5		40.231			
258	2.2359						-5	3	3		40.305			
259	2.2353						-1	1	7		40.316			
260	2.2330						-4	3	5		40.360			
261	2.2317						-4	0	7		40.383			
262	2.2283						-5	3	1		40.449			
263	2.2270						0	4	4		40.472			
264	2.2258						5	1	2		40.495			
265	2.2237						6	0	0		40.535			
266	2.2226						-6	0	5		40.556			
267	2.2092						4	2	3		40.814			
268	2.2034						1	3	5		40.926			

REFLECTION SUMMARY for ENTIRE PATTERN:
ESTIMATED RESOLUTION = .050 deg 2-Theta

THEORETICAL # of LINES = 415
THEORETICAL RESOLVABLE = 251
UNIQUE OBSERVED LINES = 63

TOTAL LINES INPUT= 27

NUMBER INDEXED= 27
NUMBER UNINDEXED= 1
NUMBER FLAGGED = 0

***** FOR INDEXED LINES *****

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = .003
with DIFF > +0.05(2-Theta) = 1
with DIFF < -0.05(2-Theta) = 0

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = -.73

M(20) = 10.4 (DLIMIT = 3.5539, # POSSIBLE = 34)
X(20) = 0

F(30) = 13.6 (DELTA 2-Theta = .0306, # POSSIBLE = 256)

**Anexo 6. Salida de NBS para el compuesto 2-(α -piridinil)-3-(α -naftil)-1,3-tiazolidin-4-ona
Forma III**

JCPDS - ICDD ** Edit Aids PC-90 ** Revision pc 90/02/28

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

IJOB = 0 INCODN = 0 IBK = 0
 IWHO = 0 IOUT = 2 IINPUT = 0
 IFRMT = 0 ITHMX = 0 ICOL = 0
 IXCD = 0 IXPD = 0 IPHKL = 2
 IDOLSQ = 1

*** MONOCLINIC *** ;2/ 1/30 6:37:25

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
 18.030 7.7281 19.8201 98.295 CELL 1
 12E B- ESDS 2
 P21 4 4 2732.79 SG-I 3
 P21 4 4 2732.79 SG-F 4
 O FLGS 5
 Jos1ANC2 NAME 6
 T-2 .00 -1.00 .00 /-1.00 .00 .00 / .00 .00 -1.00 MATX
 1.00: .00 .00 1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00 .00 .00 MATX C
 INV .00 .00 1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00 .00 .00 MATX
 18.030 7.728 19.820 90.00 98.29 90.00 2732.79 C-IN
 7.728 18.030 19.820 98.29 90.00 90.00 2732.79 35 C-RD D
 19.820 7.728 18.030 90.00 98.29 90.00 2.5647 2.3330 C-CD E
 59.724 325.081 392.836 -51.556 .000 .000 DOTM
 1.5406 2 PDF1 F
 0.05 PDF2 G
 ;2/ 1/30 0 0 pc 90/02/28 HIST K
 1-THETA ANGLES THMX = 20.0 NCYC = 2 TOLMN = .0250 TOLMX = .1000
 THEMX = 11.0 DMIN = 4.033958 LAMBDA =1.5406000
 1 CONDITIONS for NON-EXTINCTION requested
 OK0 K = 2n
 CYCLE 4 Jos1ANC2
 2-Theta TOLERANCE = .05000
 LARGEST RESIDUAL reduced to UNIT WEIGHT .03756 for OBS 3
 STANDARD ERROR UNIT WT for OBS .02409 with DEGREES of FREEDOM 7

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL						
.55994E-01	.12917E+00	.50844E-01	90.0000	81.7077	90.0000	.363885E-03
R C STNDRD ERRS						
.44968E-04	.16230E-03	.84012E-04	.0000	.0890	.0000	
R C CORRECTIONS						
-.84236E-08	-.35256E-07	.56349E-08	.0000	.0000	.0000	*****
DIRECT CELL						
18.047860	7.741887	19.875920	90.0000	98.2923	90.0000	2748.118000
D C STNDRD ERRS						
.015183	.009728	.031847	.0000	.0890	.0000	4.195405
D C CORRECTIONS						
.000002	.000001	-.000002	.0000	.0000	.0000	.000732

N	D calc	D obs	INT	<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL
				H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT
1	19.6681						0	0	1		4.489		
2	17.8592						1	0	0		4.944		
3	14.2869						-1	0	1		6.181		
4	12.3640						1	0	1		7.144		
5	9.8341	10.0133	0	0	0	2C	0	0	2 R	8.824	8.985	.61	1.0
5	9.8341	9.8277	0			U	0	0	2	8.991	8.985	-.006	1.0

6	9.1928	9.1950	0	-1	0	2C	-1	0	2	9.611	9.613	.002	1.0
7	8.9296						2	0	0		9.897		
8	8.6118						-2	0	1		10.264		
9	8.1330						1	0	2		10.870		
10	7.7224						2	0	1		11.449		
11	7.2039	7.2259	0	0	1	1C	0	1	1	12.239	12.277	.038	1.0
12	7.1435						-2	0	2		12.381		
13	7.1032	7.0875	0	1	1	0C	1	1	0	12.479	12.451	-.028	1.0
14	6.8068						-1	1	1		12.996		
15	6.5617						1	1	1		13.483		
16	6.5560						0	0	3		13.495		
17	6.4634						-1	0	3		13.689		
18	6.1820						2	0	2		14.316		
19	6.0830	6.0942	0	0	1	2C	0	1	2	14.523	14.550	.027	1.0
20	5.9531	5.9616	0	3	0	0C	3	0	0	M 14.848	14.869	.021	1.0
21	5.9403						-3	0	1		14.902		
22	5.9217						-1	1	2		14.949		
23	5.8860						1	0	3		15.040		
24	5.8495						-2	1	0		15.134		
25	5.7574						-2	1	1		15.378		
26	5.6907						-2	0	3		15.559		
27	5.6075	5.5999	0	1	1	2C	1	1	2	15.813	15.791	-.022	1.0
28	5.4827						3	0	1		16.153		
29	5.4674						2	1	1		16.199		
30	5.4530						-3	0	2		16.242		
31	5.2500	5.2433	0	-2	1	2C	-2	1	2	16.896	16.874	-.022	1.0
32	5.0031						0	1	3		17.713		
33	4.9616						-1	1	3		17.863		
34	4.9547	4.9511	0	2	0	3C	2	0	3	M 17.901	17.888	-.013	1.0
35	4.9259						-1	0	4		17.993		
36	4.9170	4.9190	0	0	0	4C	0	0	4	M 18.019	18.026	.007	1.0
37	4.8308						2	1	2		18.351		
38	4.7955	4.7968	0	3	0	2C	3	0	2	18.482	18.487	.005	1.0
39	4.7623	4.7625	0	-3	0	3C	-3	0	3	18.616	18.617	.001	1.0
40	4.7192						-3	1	0		18.788		
41	4.7128						-3	1	1		18.814		
42	4.6856						1	1	3		18.925		
43	4.5964						-2	0	4		19.295		
44	4.5852						-2	1	3		19.343		
45	4.5748						1	0	4		19.387		
46	4.4963	4.4988	0	-4	0	1C	-4	0	1	19.718	19.729	.011	1.0
47	4.4744						3	1	1		19.827		
48	4.4648						4	0	0		19.870		
49	4.4581						-3	1	2		19.900		
50	4.3059						-4	0	2		20.611		
51	4.2245	4.2236	0	4	0	1C	4	0	1	21.017	21.012	-.005	1.0
52	4.1733						2	1	3		21.273		
53	4.1560						-1	1	4		21.363		
54	4.1506						0	1	4		21.391		
55	4.1213						3	0	3		21.544		
56	4.0919						-3	0	4		21.701		
57	4.0767						3	1	2		21.783		
58	4.0665						2	0	4		21.838		
59	4.0563						-3	1	3		21.894		

Summary of INDEXED REFLECTIONS EXCEEDING TOLERANCE = .05 and UNINDEXED LINES

d CALC	d OBS	INT	H	K	L	2-ThOBS	2-ThCLC	DIFF	WT
9.8341	10.0133	0	0	0	2C	8.824	8.985	.161	1.00
	9.8277	0			U	8.991			1.00

REFLECTION SUMMARY for ENTIRE PATTERN:
ESTIMATED RESOLUTION = .050 deg 2-Theta

THEORETICAL # of LINES = 59
THEORETICAL RESOLVABLE = 46
UNIQUE OBSERVED LINES = 15

TOTAL LINES INPUT= 15
NUMBER INDEXED= 14
NUMBER UNINDEXED= 1
NUMBER FLAGGED = 0

***** FOR INDEXED LINES *****

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = .013
with DIFF > +0.05(2-Theta) = 1
with DIFF < -0.05(2-Theta) = 0

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = 1.63

M(14) = 6.8 (DLIMIT = 4.2038, # POSSIBLE = 51)
X(14) = 1

** WARNING ==>

M(14) < 10 indicates that the CELL is SUSPECT ****

F(14) = 10.6 (DELTA 2-Theta = .0259, # POSSIBLE = 51)

Anexo 7. Salida de NBS para el compuesto 2-(α -naftil)-3-(α -piridinil)-1,3-tiazolidin-4-ona

JCPDS - ICDD ** Edit Aids PC-90 ** Revision pc 90/02/28

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

IJOB = 0	INCODN = 0	IBK = 0
IWHO = 0	IOUT = 2	IINPUT = 0
IFRMT = 0	ITHMX = 0	ICOL = 0
IXCD = 0	IXPD = 0	IPHKL = 2
IDOLSQ = 1		

*** MONOCLINIC *** ;1/12/06 21:24:48

** ERROR >==>_

** More than ONE CARD Read for TYPE I

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
 11.947 9.663 12.661 97.013
 44E B- CELL 1
 P21/c 14A 4 1450.70 ESDS 2
 P21/c 14A 4 1450.70 SG-I 3
 O SG-F 4
 Jos2 FLGS 5
 NAME 6
 T-2 .00 -1.00 .00 /-1.00 .00 / .00 .00 -1.00 MATX
 1.00: .00 .00 1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00 .00 .00 MATX C
 INV .00 .00 1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00 .00 .00 MATX
 11.947 9.663 12.661 90.00 97.01 90.00 1450.70 C-IN
 9.663 11.947 12.661 97.01 90.00 90.00 1450.70 35 C-RD D
 12.661 9.663 11.947 90.00 97.01 90.00 1.3103 1.2364 C-CD E
 93.374 142.731 160.301 -18.468 .000 .000 DOTM
 1.5406 2 PDF1 F
 0.05 PDF2 G
 ;1/12/06 0 1 pc 90/02/28 HIST K

1-THETA ANGLES THTMX = 20.0 NCYC = 2 TOLMN = .0250 TOLMX = .1000
 THEMX = 29.6 DMIN = 1.559261 LAMBDA =1.5406000
 2 CONDITIONS for NON-EXTINCTION requested
 HOL L = 2n
 OK0 K = 2n
 CYCLE 6 Jos2
 2-Theta TOLERANCE = .05000
 LARGEST RESIDUAL reduced to UNIT WEIGHT -.04067 for OBS 24
 STANDARD ERROR UNIT WT for OBS .02134 with DEGREES of FREEDOM 24

	A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL	.84204E-01	.10330E+00	.79513E-01	90.0000	82.9852	90.0000	.686450E-03
R C STNDRD ERRS	.27384E-04	.42073E-04	.31357E-04	.0000	.0314	.0000	
R C CORRECTIONS	.46682E-08-	.61218E-08-	.59883E-09	.0000	.0000	.0000	.0000000E+00
DIRECT CELL	11.965450	9.680576	12.671390	90.0000	97.0148	90.0000	1456.771000
D C STNDRD ERRS	.004169	.003943	.005312	.0000	.0314	.0000	.566150
D C CORRECTIONS	-.000001	.000001	.000000	.0000	.0000	.0000	.000000

			<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL	
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT
1	11.8759	11.9045	0	1	0	0C	1	0	0	7.420	7.438	.018	1.0
2	7.6712						0	1	1		11.526		
3	7.5035						1	1	0		11.785		
4	6.6744						-1	1	1		13.255		
5	6.2883						0	0	2		14.073		

74	2.8011						-2	3	1				31.924		
75	2.7557						1	3	2				32.465		
76	2.7319						2	3	1				32.755		
77	2.7084	2.7052	0	-4	1	2C	-4	1	2	M	33.087	33.047	-0.040	1.0	
78	2.7019						4	1	1				33.129		
79	2.6943						2	2	3				33.226		
80	2.6575						3	2	2				33.699		
81	2.6481	2.6506	0	2	0	4C	2	0	4		33.789	33.822	.033	1.0	
82	2.6431						-2	3	2				33.888		
83	2.6367	2.6382	0	0	2	4C	0	2	4		33.953	33.973	.020	1.0	
84	2.6317						-1	2	4				34.040		
85	2.6230						-3	0	4				34.156		
86	2.6162						3	1	3				34.247		
87	2.5934						-3	2	3				34.557		
88	2.5665	2.5656	0	4	0	2C	4	0	2		34.944	34.932	-.012	1.0	
89	2.5571						0	3	3				35.065		
90	2.5543						2	1	4				35.104		
91	2.5390						-1	3	3				35.322		
92	2.5326						-4	2	1				35.415		
93	2.5317	2.5315	0	-3	1	4C	-3	1	4	M	35.430	35.427	-.003	1.0	
94	2.5308						-4	2	0				35.441		
95	2.5300						2	3	2				35.452		
96	2.5200						1	2	4				35.598		
97	2.5069						-2	2	4				35.790		
98	2.5012	2.5020	0	-3	3	0C	-3	3	0		35.862	35.875	.013	1.0	
99	2.4902						-3	3	1				36.039		
100	2.4892						-4	1	3				36.053		
101	2.4808						4	1	2				36.180		
102	2.4623						1	3	3				36.460		
103	2.4423						-1	1	5				36.769		
104	2.4373						-4	2	2				36.848		
105	2.4345						0	1	5				36.892		
106	2.4326						4	2	1				36.922		
107	2.4201						0	4	0				37.119		
108	2.4177						3	3	1				37.158		
109	2.4148						-2	3	3				37.204		
110	2.3882						-3	3	2				37.633		
111	2.3765						0	4	1				37.825		
112	2.3752	2.3739	0	5	0	0C	5	0	0	M	37.869	37.848	-.021	1.0	
113	2.3714						1	4	0				37.910		
114	2.3695						3	2	3				37.943		
115	2.3522						-2	1	5				38.232		
116	2.3408						-1	4	1				38.426		
117	2.3313						1	1	5				38.588		
118	2.3275						3	0	4				38.654		
119	2.3232						2	2	4				38.729		
120	2.3201	2.3197	0	1	4	1C	1	4	1	M	38.788	38.783	-.005	1.0	
121	2.3182						-5	1	1				38.814		
122	2.3175						-5	0	2				38.827		
123	2.3068	2.3069	0	5	1	0C	5	1	0	M	39.013	39.015	.002	1.0	
124	2.3061						-3	2	4				39.026		
125	2.3036						-4	0	4				39.070		
126	2.2875						2	3	3				39.358		
127	2.2739						-4	2	3				39.603		
128	2.2675						4	2	2				39.720		
129	2.2648	2.2642	0	3	3	2C	3	3	2	M	39.779	39.768	-.011	1.0	
130	2.2630						3	1	4				39.801		
131	2.2586						0	4	2				39.881		
132	2.2538						-5	1	2				39.971		
133	2.2519						0	3	4				40.005		
134	2.2488	2.2500	0	-1	3	4C	-1	3	4	M	40.041	40.063	.022	1.0	
135	2.2411						2	4	0				40.206		
136	2.2411						-4	1	4				40.207		
137	2.2380						-1	2	5				40.265		
138	2.2370						-1	4	2				40.285		
139	2.2325	2.2332	0	4	1	3C	4	1	3	M	40.356	40.369	.013	1.0	
140	2.2319						0	2	5				40.379		
141	2.2248						-3	3	3				40.514		

346	1.6379	1.6386	0	-3	5	3C	-3	5	3	56.081	56.108	.027	1.0
347	1.6363						2	4	5		56.169		
348	1.6332						-6	1	5		56.284		
349	1.6311						7	1	1		56.362		
350	1.6249						-6	3	3		56.597		
351	1.6222						-4	5	1		56.698		
352	1.6218						4	5	0		56.716		
353	1.6216						4	0	6		56.723		
354	1.6214						-5	4	3		56.728		
355	1.6208						-7	1	3		56.752		
356	1.6189						1	5	4		56.825		
357	1.6181						-3	2	7		56.857		
358	1.6154						-2	5	4		56.959		
359	1.6134						0	6	0		57.035		
360	1.6132						6	2	3		57.045		
361	1.6117						-7	2	1		57.103		
362	1.6077						5	1	5		57.256		
363	1.6052						-4	1	7		57.357		
364	1.6020						5	4	2		57.479		
365	1.6011						7	2	0		57.517		
366	1.6003						-5	3	5		57.546		
367	1.6003						0	6	1		57.546		
368	1.5993						4	1	6		57.586		
369	1.5987						1	6	0		57.608		
370	1.5963	1.5974	0	-4	5	2C	-4	5	2 M	57.661	57.703	.042	1.0
371	1.5962						-7	2	2		57.710		
372	1.5950						4	5	1		57.756		
373	1.5899						7	0	2		57.960		
374	1.5899						-1	4	6		57.960		
375	1.5898						6	0	4		57.963		
376	1.5893						-1	6	1		57.985		
377	1.5887	1.5886	0	6	3	2C	6	3	2 M	58.012	58.007	-.005	1.0
378	1.5854						-4	3	6		58.138		
379	1.5844						0	4	6		58.178		
380	1.5841						-5	2	6		58.190		
381	1.5838	1.5836	0	-1	0	8C	-1	0	8 M	58.210	58.202	-.008	1.0
382	1.5827						1	6	1		58.247		
383	1.5806						4	3	5		58.331		
384	1.5782						-1	3	7		58.429		
385	1.5768						3	5	3		58.487		
386	1.5756						-7	0	4		58.534		
387	1.5738						2	2	7		58.609		
388	1.5721						0	0	8		58.680		
389	1.5697						0	3	7		58.776		
390	1.5689						7	1	2		58.812		
391	1.5688						6	1	4		58.815		
392	1.5678						-2	0	8		58.855		
393	1.5676						-6	2	5		58.863		
394	1.5673						-2	4	6		58.874		
395	1.5672						5	3	4		58.881		
396	1.5658						7	2	1		58.938		
397	1.5631						-1	1	8		59.052		
398	1.5629						2	5	4		59.057		
399	1.5628						0	6	2		59.062		
400	1.5626						-4	4	5		59.069		

REFLECTION SUMMARY for ENTIRE PATTERN:
ESTIMATED RESOLUTION = .050 deg 2-Theta

THEORETICAL # of LINES = 400
THEORETICAL RESOLVABLE = 245
UNIQUE OBSERVED LINES = 65

TOTAL LINES INPUT= 65
NUMBER INDEXED= 65
NUMBER UNINDEXED= 0
NUMBER FLAGGED = 0

***** FOR INDEXED LINES *****

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = .002
with DIFF > +0.05(2-Theta) = 0
with DIFF < -0.05(2-Theta) = 0

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = .30

M(20) = 14.2 (DLIMIT = 3.3239, # POSSIBLE = 41)
X(20) = 0

F(30) = 23.4 (DELTA 2-Theta = .0156, # POSSIBLE = 82)