

Caracterización estructural por medio de difracción de Rayos X de polvo  
del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol, un híbrido conjugado del metronidazol

María Paula Pedraza Peñaloza

Trabajo de Grado para Optar el Título de Química

Director

Dr. José Antonio Henao Martínez, *PhD.*

Codirector

Dr. Juan Manuel Urbina González, *Dr. rer. nat.*

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Grupo de Investigación en Química Estructural

(GIQUE)

Bucaramanga

2025

### **Agradecimientos**

A mis padres, por su amor incondicional y su constante apoyo, pilares fundamentales en cada paso de este camino.

A mi hermana, por ser mi fuente de inspiración y por hacerme querer ser una mejor persona cada día.

A los profesores José Antonio Henao, Juan Manuel Urbina, Vladimir Kouznetsov y Robert Toro, por sus valiosas enseñanzas y por hacer posible la realización de este trabajo de grado.

A Jhon Montañez, Wilson Trujillo, Adriana Olarte y Daniel Rodríguez por su amistad sincera e incondicional, que ha sido un gran soporte a lo largo de este proceso.

Y a la Universidad Industrial de Santander, por brindarme la formación académica, los recursos y el entorno que hicieron posible mi crecimiento profesional y personal.

**Tabla de contenido**

	<b>Pág.</b>
Introducción .....	14
1. Planteamiento del problema .....	15
2. Justificación .....	16
3. Hipótesis .....	17
4. Objetivos.....	18
4.1    Objetivo general.....	18
4.2    Objetivos específicos .....	18
5. Marco referencial.....	19
5.1    Antecedentes .....	19
5.2    Marco teórico .....	23
5.2.1    Análisis termogravimétrico y calorimetría de barrido diferencial (TGA/DSC) .....	24
5.2.2    Estado cristalino.....	28
5.2.3    Difracción de rayos X.....	30
5.2.4    Química supramolecular y las interacciones en el empaquetamiento cristalino.....	37
5.2.5    Superficies de Hirshfeld.....	37
7. Metodología.....	41
7.1 Análisis espectroscópico por FT-IR .....	41
7.2 Caracterización por (TGA/DSC).....	41
7.3 Caracterización estructural.....	41
7.4 Análisis supramolecular: Superficies de Hirshfeld y huellas dactilares.....	43
8. Resultados y discusión.....	43
8.1 Resultados experimentales .....	43
8.2 Análisis espectroscopía IR .....	44
8.3 Análisis termogravimétrico TGA .....	47
8.5 Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	50
8.6 Difracción de Rayos X de polvo .....	52
8.6.1 Indexado del perfil de difracción de polvo.....	52
8.6.2 Descomposición del perfil de polvo .....	54

8.6.3 Determinación de la estructura cristalina .....	56
8.6.6 Química supramolecular .....	71
9. Conclusiones.....	82
10. Recomendaciones .....	83
Referencias.....	84

## Lista de tablas

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Sistemas de simetría cristalina .....	29
<b>Tabla 2.</b> Punto de fusión experimental y apariencia del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazol .....	44
<b>Tabla 3.</b> Bandas y modos vibracionales del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazol .....	45
<b>Tabla 4.</b> Análisis termogravimétrico (TGA) del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazol.....	48
<b>Tabla 5.</b> Análisis calorimetría diferencial de barrido (DSC) del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazol .....	51
<b>Tabla 6.</b> Datos de difracción de polvo de los picos observados y calculados con los índices de Miller del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazol.....	53
<b>Tabla 7.</b> Factores de variación de los datos según la descomposición del perfil de polvo por el método de Le Bail. ....	54
<b>Tabla 8.</b> Resultados obtenidos para el derivado por difracción de rayos X de polvo .....	57
<b>Tabla 9.</b> Factores de variación en los datos obtenidos del refinamiento de Rietveld.....	58
<b>Tabla 10.</b> Parámetros de asimetría de los dos anillos presentes en la estructura del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazol.....	60
<b>Tabla 11.</b> Enlaces de hidrógeno presentes en el empaquetamiento cristalino del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazol.....	63
<b>Tabla 12.</b> Coordenadas de los centroides del anillo imidazol Cg1 y el anillo aromático Cg2.....	67

**Tabla 13.** Parámetros geométricos ligados a las interacciones  $\pi\cdots\pi$  del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol ..... 68

**Tabla 14.** Parámetros geométricos de la interacción tipo C-H $\cdots\pi$  del conjugado ..... 70

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Preparación y estructura del compuesto de interés 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazol .....	21
<b>Figura 2.</b> Estructuras del 2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanol (MTZ) en diferentes representaciones.....	24
<b>Figura 3.</b> Termograma de una reacción exotérmica asociada al proceso de curado .....	26
<b>Figura 4.</b> Datos de análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido para el fármaco modelo AG337 .....	27
<b>Figura 5.</b> Celda unitaria tridimensional con los vectores no coplanares (a, b, c) .....	29
<b>Figura 6.</b> Las 14 redes de Bravais.....	30
<b>Figura 7.</b> Espectro de emisión de rayos X .....	33
<b>Figura 8.</b> Sistema de interacciones huésped-anfitrión .....	37
<b>Figura 9.</b> Superficies de Hirshfield junto con sus respectivas huellas dactilares del 1,4-diyodotetrafluorobenceno y <i>bis</i> (vinilcaprolactama) .....	40
<b>Figura 10.</b> Espectro infrarrojo del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazol.....	45
<b>Figura 11.</b> Termograma TGA del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazol. ....	48
<b>Figura 12.</b> Termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazol .....	50
<b>Figura 13.</b> Perfil de difracción de polvo del derivado 2-NO <sub>2</sub> Ar-MTZ .....	52
<b>Figura 14.</b> Descomposición del perfil de polvo (donde la línea gris representa la diferencia entre el perfil observado y el calculado para la celda).....	55
<b>Figura 15.</b> Estructura molecular del derivado junto con el perfil de polvo .....	56

- Figura 16.** Refinamiento Rietveld del conjugado, el perfil color azul representa el observado y el perfil color rojo el calculado. La línea gris observada corresponde a la diferencia entre los perfiles..... 58
- Figura 17.** Unidad asimétrica del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol, con etiquetas en los átomos ..... 60
- Figura 18.** Empaquetamiento de la estructura cristalina del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol presentado en el eje b con motivo helicoidal..... 62
- Figura 19.** Representación de los enlaces de hidrógeno intramoleculares del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol..... 64
- Figura 20.** Representación de los enlaces de hidrógeno intermoleculares del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol..... 65
- Figura 21.** Representación de los enlaces de hidrógeno intermoleculares a lo largo del eje c. ... 65
- Figura 22.** Representación de los enlaces de hidrógeno intermoleculares a lo largo del eje b.... 66
- Figura 23.** Centroides del anillo aromático del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol..... 67
- Figura 24.** Interacciones Cg1-Cg1 (color cian) y Cg2-Cg2 (color rosado) tipo  $\pi \cdots \pi$  del derivado, con motivo lineal..... 68
- Figura 25.** Interacciones Cg1-Cg2 tipo  $\pi \cdots \pi$  del conjugado a lo largo del eje C, con motivo helicoidal..... 69
- Figura 26.** Interacción C5-H4 $\cdots$ Cg2 del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol 70
- Figura 27.** Superficies de Hirshfeld ilustradas con la función  $d_{norm}$  del derivado, independiente de la molécula de agua..... 73

- Figura 28.** Superficies de Hirshfeld ilustradas con la función  $d_{\text{norm}}$  de la molécula de agua independiente al derivado ..... 73
- Figura 29.** Superficies de índice de forma (*shape index*) del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol, con vista delantera y posterior ..... 75
- Figura 30.** Superficies de curvaturas (*curvedness*) del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol, con vista delantera y posterior ..... 76
- Figura 31.** Superficies de curvaturas (*curvedness*) de la molécula de agua, con vista delantera y posterior ..... 77
- Figura 32.** Huellas dactilares de cada fragmento del derivado, independiente de la molécula de agua, mostrando las contribuciones de cada contacto en la superficie de Hirshfeld. .... 78
- Figura 33.** Huellas dactilares de cada fragmento del agua, independiente de la molécula del derivado, mostrando las contribuciones de cada contacto en la superficie de Hirshfeld..... 79
- Figura 34.** Contribuciones porcentuales de cada tipo de contacto en las superficies de Hirshfeld del derivado, representados en un diagrama de barras ..... 81
- Figura 35.** Contribuciones porcentuales de cada tipo de contacto en las superficies de Hirshfeld del agua, representados en un diagrama de barras ..... 80

**Lista de abreviaturas**

ADN:	Ácido desoxirribonucleico
Ar:	Arilo
ATR:	Reflexión total atenuada
cm <sup>-1</sup> :	Número de onda
Cp:	Capacidad calorífica a presión constante
d:	Doblete
dd:	Doble doblete
DMF:	Dimetil formamida
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> :	Dimetil sulfóxido deuterado
DRX:	Difracción de Rayos X
DSC:	Calorimetría diferencial de barrido
γ:	Vibración de flexión
GIQUE:	Grupo de Investigación en Química Estructural
h:	Horas
Hz:	Hertz
ICDD:	Centro Internacional de Datos de Difracción
IR:	Espectroscopía infrarroja
<i>J</i> :	Constante de acoplamiento
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> :	Carbonato de potasio
LQOBio:	Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular
m:	Multiplete
Me:	Metilo
MTZ:	Metronidazol
OMe:	Metoxilo
PDF:	Archivo de difracción de polvo (Powder Diffraction File)
ppm:	Partes por millón

PXRD:	Difracción de rayos X de polvo
QSAR:	Relación cuantitativa estructura-actividad
RMN:	Resonancia magnética nuclear
s:	Singlete
SAR:	Relación estructura-actividad
t:	Triplete
TGA:	Análisis termogravimétrico
v:	Vibración de tensión
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
WPPD:	Descomposición del patrón de polvo
Z:	Número de moléculas por celda unidad
δ:	Vibración de deformación

**RESUMEN**

**Título:** Caracterización estructural por medio de difracción de rayos X de polvo del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol, un híbrido conjugado del metronidazol\*

**Autor:** María Paula Pedraza Peñaloza\*\*

**Palabras clave:** Metronidazol, Difracción de rayos X, Análisis termogravimétrico, Análisis supramolecular.

**Descripción:** En este estudio se presentan los resultados de la caracterización estructural del derivado del metronidazol, 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol. Se incluyen los análisis por espectroscopia infrarroja (IR), termogramas (TGA y DSC) y difracción de rayos X en polvo (PXRD), abarcando desde la obtención del perfil de difracción hasta la validación completa de la estructura cristalina y su análisis supramolecular.

El espectro de IR confirmó la identidad del compuesto, mientras que el perfil de difracción de rayos X de polvo permitió la determinación estructural mediante el método de recocido simulado, optimizando así la mejor representación del derivado.

Los resultados revelan que el derivado analizado está monohidratado y cristaliza en el grupo espacial  $P2_12_12_1$ , con parámetros de celda  $a = 22,52869 \text{ \AA}$ ,  $b = 13,85144 \text{ \AA}$ ,  $c = 4,57496 \text{ \AA}$  y un volumen  $V = 1430,922 \text{ \AA}^3$ . Además, el empaquetamiento cristalino está estabilizado por enlaces de hidrógeno e interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre las moléculas.

---

\*Trabajo de grado

\*\*Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Ph.D. José Antonio Henao Martínez.  
Codirector: Dr. rer. nat. Juan Manuel Urbina González.

**ABSTRACT**

**Title:** Structural characterization by powder X-ray diffraction of 2-methyl-5-nitro-1-[2-(2-nitrophenoxy)ethyl]-1*H*-imidazole, a conjugated hybrid of metronidazole\*

**Author:** María Paula Pedraza Peñaloza\*\*

**Keywords:** Metronidazole, X-ray diffraction, Thermogravimetric analysis, Supramolecular analysis.

**Description:** This study presents the structural characterization results of the metronidazole derivative 2-methyl-5-nitro-1-[2-(2-nitrophenoxy)ethyl]-1*H*-imidazole. The analyses include infrared spectroscopy (IR), thermograms (TGA) (DSC), and powder X-ray diffraction (PXRD), covering the diffraction profile acquisition, full validation of the crystalline structure, and its supramolecular analysis.

The IR spectrum confirmed the compound's identity, while the powder X-ray diffraction profile enabled structural determination using the simulated annealing method, optimizing the best structural representation of the derivative.

The results reveal that the analyzed derivative is monohydrated and crystallizes in the space group  $P2_12_12_1$ , with unit cell parameters  $a = 22,52869 \text{ \AA}$ ,  $b = 13,85144 \text{ \AA}$ ,  $c = 4,57496$ , and volume  $V = 1430.922 \text{ \AA}^3$ . Additionally, the crystal packing is stabilized by hydrogen bonds and  $\pi$ - $\pi$  interactions between the molecules.

---

\*Degree Work

\*\* Faculty of Science. School of Chemistry. Director: Ph.D. José Antonio Henao Martínez.  
Codirector: Dr. rer. nat. Juan Manuel Urbina González.

## Introducción

La implementación del conjunto de técnicas para estudiar la estructura cristalina de materiales sólidos es de carácter fundamental en distintas áreas científicas, desde la química, la física de materiales, la geología, hasta la biología, la medicina y la farmacéutica, donde se pueden encontrar técnicas de análisis como la difracción de rayos X de polvo o de monocristal y/o análisis térmicos (DSC y TGA).

Tales técnicas permiten estudiar con profundidad el comportamiento de las moléculas en tres dimensiones y las interacciones intermoleculares existentes. Ejecutar estas investigaciones en compuestos de interés biológico es de suma importancia, en especial en el área de la química farmacéutica. El análisis estructural completo de un nuevo ingrediente activo (*i.e.*, una nueva molécula) de un fármaco y su estudio de actividad biológica puede contribuir a superar los efectos secundarios y resistencias clínicas, así como mejorar su potencia, ampliar su espectro de acción, su mayor duración de acción, entre otros.

El metronidazol (MTZ, 2-metil-5-nitroimidazol-1-il-etanol) es un antibiótico y antiparasitario del tipo nitroimidazol (Edwards, 1993), que se usa en el tratamiento de infecciones bacterianas y protozoarias, ya que tiene un amplio espectro de acción contra bacterias anaerobias, aerobias y protozoos. El fármaco metronidazol ha sido empleado con éxito contra la vaginosis bacteriana, infecciones por *Helicobacter pylori*, infecciones de la piel, enfermedad de Lyme (Lamont *et al.*, 2011), tricomoniasis, amebiasis y giardiasis (Leitsch, 2015).

En la actualidad, existen diversos estudios para los conjugados del metronidazol, los cuales se centran en encontrar nuevas moléculas con mayor actividad biológica, comparado con el fármaco comercial; se puede citar como ejemplo la revisión realizada por Patel y colaboradores, quienes resumieron la síntesis con relación estructura-actividad (SAR) y las actividades biológicas

asociadas, como antimicrobianas, anticancerígenas, antidiabéticas, antiinflamatorias, anti-VIH y antiparasitarias (anti-Trichomonas, antileishmanial, antiamebianas y anti-giardiales) de conjugados MTZ explorados (Patel *et al.*, 2021), cuyo análisis será de gran utilidad en el diseño de conjugados novedosos, potentes y seguros contra diversas enfermedades en el futuro cercano.

El principal objeto de estudio en este trabajo de investigación fue un compuesto potencialmente activo contra bacterias y protozoos, derivado del MTZ con un fragmento 2-nitrofenilo sintetizado con anterioridad en el laboratorio LQOBio. El estudio consistió en determinar su estructura mediante la técnica de difracción de rayos-X y emplear las técnicas complementarias de termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido, donde se estudiaron algunas propiedades del derivado.

## 1. Planteamiento del problema

A pesar de la potente eficacia del MTZ, se han documentado considerables efectos secundarios y problemas de toxicidad (neurotoxicidad y genotoxicidad). Por lo tanto, es necesario realizar investigaciones para optimizar las posibles alternativas de este fármaco para superar los efectos secundarios y la resistencia clínica. Considerando que la eficacia de un fármaco se controla optimizando sus propiedades fisicoquímicas, es importante confirmar y estudiar las estructuras de nuevos derivados en estado sólido, sobre todo, se sabe que las formas sólidas de MTZ son un área de interés debido a sus escasas propiedades para ser utilizados como comprimidos. Existen dos reportes para el MTZ en la base de datos estructural de Cambridge (Groom *et al.*, 2016) (CSD refcode MNIMET) y (CSD refcode MNIMET01) (Blaton *et al.*, 1979; Di Martino *et al.*, 2007) los cuales corresponden a la misma estructura, resueltas con coordenadas diferentes; sin embargo, estos no son polimorfos. La caracterización estructural del híbrido seleccionado es de relevancia,

ya que dicho estudio estructural se podrá relacionar con estas propiedades en estudios posteriores. Por tal razón, podemos plantear las siguientes preguntas: ¿Existe la posibilidad de determinar la estructura cristalina del conjugado 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol? ¿Hay existencia de polimorfos en este nuevo derivado?

## 2. Justificación

La resistencia a antibióticos es una problemática a nivel mundial, ya que amenaza con la efectividad de los tratamientos médicos (Laxminarayan *et al.*, 2013). Además, el perfil farmacocinético de las tabletas del MTZ no permite usar bien su dosis y produce efectos sistémicos no deseados. También posee un espectro antibacteriano estrecho, lo que limita en cierta medida su tratamiento clínico. Para realizar un aporte estructural a la resolución de estos problemas, en esta investigación se buscó contribuir al avance científico en la química estructural, estudiando la estructura cristalina de un híbrido de metronidazol (2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol) con potencial actividad biológica. Dicho compuesto fue previamente sintetizado en el laboratorio LQOBio por la estudiante de Química Karoll Rueda (trabajo de grado dirigido por los profesores Juan Manuel Urbina y Vladimir Kouznetsov), por medio de una síntesis que implementó la utilización de desechos farmacéuticos (tabletas de metronidazol vencidas) y reactivos económicamente viables, que despierta un gran interés por ser un potencial agente antiprotozoario y antimicrobiano.

La investigación que se llevó a cabo por medio de la técnica analítica de difracción de rayos X y técnicas termogravimétricas (DSC y TGA), permitió identificar de manera precisa la posición espacial de los átomos presentes, su respectiva estructura tridimensional, su empaquetamiento cristalino, las características de la celda unitaria, los procesos endotérmicos del compuesto

permitieron el análisis de la descomposición de la muestra, el punto de fusión, y la estabilidad térmica del material.

### 3. Hipótesis

Utilizando técnicas de difracción de rayos X en muestras policristalinas, y técnicas termogravimétricas (DSC y TGA), se determinará la estructura cristalina y transiciones endotérmicas de un nuevo conjugado del MTZ, el 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol. A partir de la información cristalográfica obtenida, teniendo en cuenta la influencia de los sustituyentes del derivado de MTZ y utilizando como herramienta los cálculos de superficie de Hirshfeld, se realizará un estudio químico supramolecular del derivado mencionado, lo cual arrojaría una nueva y valiosa información estructural para el desarrollo de fármacos basados en la estructura de MTZ.

## 4. Objetivos

### 4.1 Objetivo general

Caracterizar estructural y térmicamente el híbrido conjugado 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol (sintetizado previamente).

### 4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar estructuralmente el 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol por medio de difracción de rayos X de polvo.
- Caracterizar térmicamente el compuesto conjugado 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol por medio de termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido (TGA/DSC).
- Realizar el estudio supramolecular de la estructura obtenida.

## 5. Marco referencial

### 5.1 Antecedentes

El estudio de la estructura química del MTZ, junto con su actividad biológica, ha sido un punto clave para el diseño y desarrollo de otros agentes antimicrobianos partiendo de la modificación de su estructura, lo cual ha dado lugar a la síntesis de diversos compuestos que poseen propiedades amplificadas en términos de eficacia, selectividad y su perfil de toxicidad (Patel y Trivedi, 2011). De este modo, la investigación de los derivados del MTZ abarca una amplia gama de estudios, que se centran en la modificación estructural del compuesto para mejorar sus propiedades farmacológicas tales como su actividad antimicrobiana, estabilidad, selectividad y biodisponibilidad. Además, generar nuevas propiedades farmacológicas, tales como anticancerígenas, antidiabéticas, antiinflamatorias, anti-VIH y antiparasitarias (Patel *et al.*, 2021).

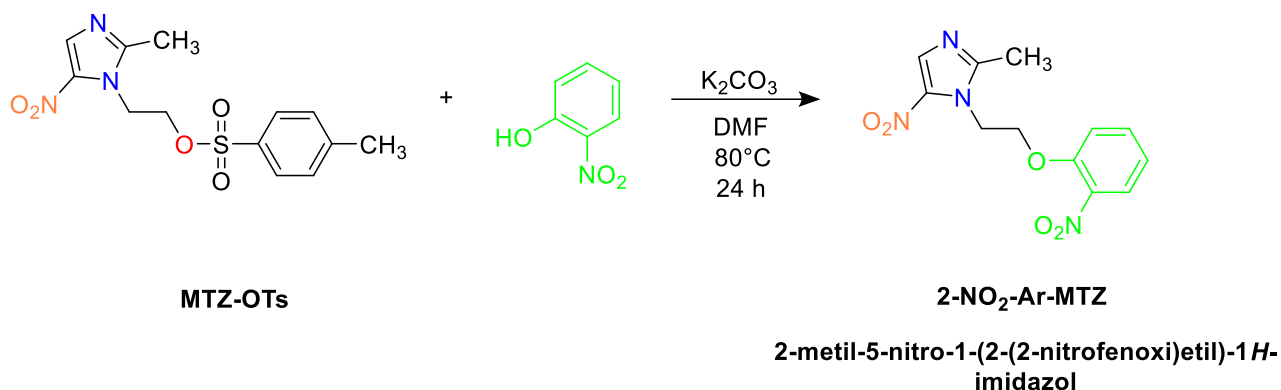
Raether y Hanel (1988) realizaron un estudio exhaustivo sobre los medicamentos nitro-heterocíclicos, entre ellos el metronidazol, y su amplia actividad biológica, su mecanismo de acción y su uso a nivel medicinal. También exploran sus implicaciones terapéuticas y posible aplicación de nitro-heterociclos en el tratamiento de distintas enfermedades infecciosas y parasitarias, que lo convierte en un estudio valioso para comprender el potencial de los derivados del MTZ en el contexto de los medicamentos nitro-heterocíclicos. Además, este estudio menciona la importancia del grupo 5-nitro, ya que es esencial en acciones terapéuticas y posee una alta actividad en contra de bacterias anaerobias, así como en protozoos; por otro lado, se resalta su capacidad para inducir mutaciones en bacterias junto con la reducción del grupo 5-nitro, formando un derivado tipo amino/hidroxilo (Andersson, 1981).

Adicionalmente, se han realizado estudios acerca de los derivados que contienen grupos ariloxilo, carboxilo y azolilo, donde se plantea la síntesis de estos derivados junto con su potencial actividad antitumoral. Los autores exploran su potencial actividad al emplear técnicas de modelado molecular y relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR), acoplamiento y dinámica moleculares, donde es comprensible la interacción de dichos conjugados con sus blancos moleculares y así, predecir una posible actividad biológica.

Así mismo, se realizó una revisión del derivado de interés, el 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol (2-NO<sub>2</sub>-Ar-MTZ), donde su síntesis observada en la figura 1, resultó en cristales de color marrón con un rendimiento del 71%. Algunas de sus propiedades establecidas fueron: P.f. 84–87 °C; IR (KBr,  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3024, 2993, 1609, 1524, 1369, 1191; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.05 (s, 1H, ArH), 7.83 (d, <sup>3</sup>*J* = 3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.63 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.35 (d, <sup>3</sup>*J* = 9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.12 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.74 (t, <sup>3</sup>*J* = 6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.54 (t, <sup>3</sup>*J* = 6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 152.36; 150.91; 139.92; 138.84; 134.84; 133.56; 125.29; 121.55; 115.59; 68.37; 45.54; 14.33. Para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, calculado: C, 49.32; H, 4.14; N, 19.17; encontrado: C, 49.56; H, 4.77; N, 18.96 (Faghih-Mirzaei *et al.*, 2019).

**Figura 1**

*Preparación y estructura del compuesto de interés 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*



El derivado no tiene estudios de su caracterización estructural en la actualidad, sin embargo, se publicó una revisión del metronidazol, donde se presenta el análisis de las estructuras cristalinas de dos formas del benzoato de metronidazol: la anhidra y la monohidratada (Caira *et al.*, 1993). Se reporta que ambas formas cristalizan en el sistema triclínico con el grupo espacial P1, sin embargo, presentan diferencias estructurales. La forma anhidra tiene parámetros de celda unitaria  $a = 6.649 \text{ \AA}$ ,  $b = 8.666 \text{ \AA}$ ,  $c = 11.940 \text{ \AA}$ , con ángulos  $\alpha = 76.70^\circ$ ,  $\beta = 76.72^\circ$ ,  $\gamma = 87.56^\circ$ , volumen de  $651.6 \text{ \AA}^3$  y  $Z = 2$ , mientras que la forma monohidratada tiene  $a = 7.544 \text{ \AA}$ ,  $b = 7.990 \text{ \AA}$ ,  $c = 12.329 \text{ \AA}$ , con  $\alpha = 94.33^\circ$ ,  $\beta = 97.40^\circ$ ,  $\gamma = 101.36^\circ$ , volumen de  $718.6 \text{ \AA}^3$  y  $Z = 2$ , reflejando la inclusión de una molécula de agua en su estructura. La forma monohidratada muestra un menor factor de confiabilidad ( $R_w(F) = 0.041$ ) en comparación con la anhidra ( $R_w(F) = 0.053$ ), lo que indica una mejor precisión en la determinación estructural.

Así mismo, las moléculas de benzoato de metronidazol adoptan conformaciones diferentes en las formas anhidra y monohidratada. En la forma anhidra, la cohesión cristalina se debe

únicamente a interacciones de van der Waals, mientras que en la monohidratada existen fuertes enlaces de hidrógeno intermoleculares mediados por moléculas de agua. Además, los perfiles de difracción de rayos X en polvo generados para ambas especies son distintivamente diferentes, lo que permite su identificación.

Gomes y Correia (2007), realizaron una revisión de métodos termogravimétricos para determinar cuantitativamente el MTZ, donde el estudio determinó que el metronidazol puro presenta dos procesos endotérmicos: fusión a 163°C y descomposición/vaporización a 246°C. La termogravimetría reveló que, en atmósfera de nitrógeno, el fármaco perdió 89.5% de su masa en la primera etapa y 6.3% en la segunda, mientras que en nitrógeno con aire sintético las pérdidas fueron 90.7% y 8.1%, respectivamente. La energía de activación calculada por el método de Ozawa fue de 73 kJ/mol (metronidazol puro en nitrógeno) y 87 kJ/mol (tabletas en aire), confirmando una cinética de orden cero. La curva de calibración a 40°C/min permitió determinar una concentración de 250.7 mg en nitrógeno (100.3% del valor etiquetado) y 256.6 mg en aire sintético (102.6%), resultados consistentes, demostrando que la termogravimetría es una técnica rápida y confiable para la cuantificación del metronidazol.

Para el análisis supramolecular de derivados del metronidazol, se realizó el estudio "*Supramolecular Assemblies of Three New Metronidazole Derivatives Constructed with Various Dihydroxy-benzoic Acids via Hydrogen Bonds*" (Qu *et al.*, 2020), donde se analiza la formación de ensamblajes supramoleculares mediante enlaces de hidrógeno entre tres nuevos derivados del metronidazol y diferentes ácidos dihidroxibenzoicos. Estos derivados del metronidazol interactúan con los ácidos 2,3-dihidroxibenzoico, 2,4-dihidroxibenzoico y 2,5-dihidroxibenzoico, formando estructuras cristalinas estables. El estudio destaca que los enlaces de hidrógeno N-H···O y O-H···O son las fuerzas intermoleculares primarias de estos compuestos. Además, se identificaron

seis sintones principales, denominados I R<sup>2</sup><sub>2</sub>(8), II R<sup>2</sup><sub>1</sub>(6), III R<sup>2</sup><sub>2</sub>(12), IV R<sup>3</sup><sub>3</sub>(9), V R<sup>2</sup><sub>2</sub>(12) y VI R<sup>3</sup><sub>3</sub>(9) (descritos por la notación gráfica de Etter), formados a través de diversos enlaces de hidrógeno. Estas interacciones contribuyen a la formación de redes tridimensionales en las estructuras cristalinas, mejorando la estabilidad de los compuestos farmacéuticos resultantes.

Teniendo los respectivos elementos para la caracterización estructural del híbrido 2-NO<sub>2</sub>-Ar-MTZ, el presente trabajo realizó un estudio cristalográfico del derivado cristalino 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol por medio de la técnica analítica de difracción de rayos X de polvo.

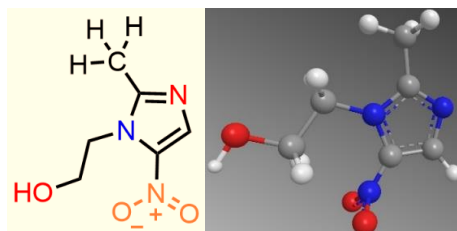
## 5.2 Marco teórico

El metronidazol, como un compuesto orgánico heterocíclico, es un ejemplo importante de cómo la química medicinal puede facilitar el descubrimiento, desarrollo y optimización de fármacos para tratar enfermedades infecciosas. Posee una estructura química única (Figura 2); su mecanismo de acción específico y su amplio espectro de actividad lo convierten en un compuesto de continuo interés en la investigación farmacéutica. Su estructura se basa en el núcleo imidazólico con grupos funcionales de gran relevancia. Este es un anillo heterocíclico de cinco miembros con dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3, el cual es un reconocido farmacóforo, que interfiere con el ADN de los microorganismos (Dingsdag y Hunter, 2018). El grupo nitro (-NO<sub>2</sub>) del MTZ se encuentra en la posición C-5 del anillo imidazólico y es crucial para mejorar la lipofilidad de los compuestos objetivo, facilitando la penetración en los tejidos e induciendo actividad biológica a través de la activación metabólica. Este grupo es indispensable para la actividad antimicrobiana y antiparasitaria, debido a que es reducido a un grupo amino (-NH<sub>2</sub>) dentro del microorganismo por la acción de enzimas bacterianas, que a su vez genera especies reactivas de oxígeno dañando su ADN e induciendo apoptosis celular (Ceruelos *et al.*, 2019); por

último, la cadena etílica (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y el grupo hidroxilo (-OH) influyen en la solubilidad del compuesto y en su capacidad para formar enlaces de hidrógeno con otras moléculas.

## Figura 2

*Estructuras del 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etanol (MTZ) en diferentes representaciones*



El potencial de la actividad biológica y química del MTZ corresponde a un tema de gran interés en la química farmacéutica debido a que posee una amplia eficacia contra una gran variedad de microorganismos (bacterias anaerobias y/o bacterias aerobias). La capacidad de tratar infecciones causadas por dichos microorganismos lo convierte en un agente antimicrobiano esencial debido a su mecanismo de acción único y por su grupo nitro que induce a la muerte celular; posee una gran selectividad contra microorganismos específicos como *Helicobacter pylori*, *bacteroides*, *Clostridium*, *gardnerella* y protozoos como *Giardia*, *Entamoeba* y *Trichomonas* (Tan *et al.*, 2015).

### 5.2.1 Análisis termogravimétrico y calorimetría de barrido diferencial (TGA/DSC)

El análisis térmico es una técnica analítica fundamental para estudiar las propiedades de los materiales en función de la temperatura. Entre las metodologías más empleadas en la caracterización de materiales cristalinos y amorfos en el ámbito farmacéutico destacan la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA). Así mismo, para analizar la relación existente entre las propiedades fisicoquímicas y la temperatura se realiza un

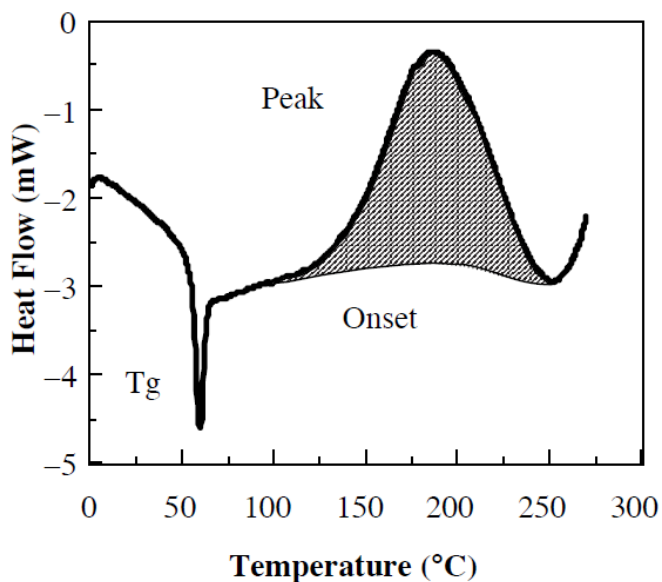
análisis térmico y posteriormente se analizan las curvas térmicas que se producen para observar las formas cristalinas.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una técnica que se implementa para caracterizar transiciones térmicas, cambios de fase, reacciones químicas y degradación térmica, donde se mide la diferencia de calor que se absorbe o se libera por una muestra y cualquier diferencia de calor es registrada como un pico en la señal que se obtiene. Posteriormente, es analizado el gráfico que se obtuvo de calorimetría y se caracterizan las transiciones térmicas dadas por la muestra. Al obtener estos datos se pueden identificar temperaturas de fusión, descomposición, entre otras, y la magnitud de los picos adiciona información respecto al calor absorbido o liberado que ocurre en las transiciones térmicas (Vyazovkin y Wight, 1999; Haines, 2002).

Esta técnica analiza las variaciones en el flujo de calor mientras la muestra es sometida a cambios de temperatura, permitiendo detectar modificaciones en la capacidad calorífica durante cualquier transición del estado sólido. Por esta razón, es especialmente útil en la determinación de la temperatura de transición vítrea en materiales amorfos. Un ejemplo de reacción química detectada mediante DSC es el curado de una resina epoxi (Craig y Reading, 2006). En el termograma observado en la figura 3, la línea base interpolada corrige la capacidad calorífica ( $C_p$ ), mientras que el pico sombreado representa la reacción exotérmica asociada al proceso de curado. En este caso, dicha reacción está precedida por una transición vítrea, que indica un cambio estructural en el material antes del inicio del curado.

**Figura 3**

*Termograma de una reacción exotérmica asociada al proceso de curado*



*Nota.* Tomado de Craig y Reading (2006).

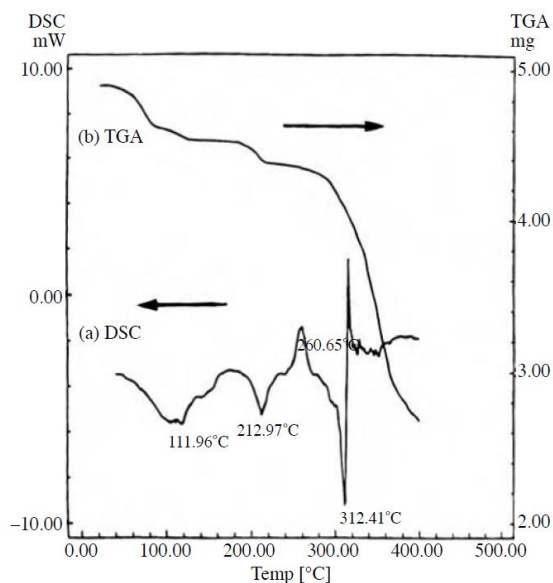
Por su parte, el análisis termogravimétrico (TGA) es una técnica implementada para analizar cambios en la masa de una muestra con respecto a la temperatura; la muestra es sometida a un programa de temperatura que es controlado, donde se calienta periódicamente y los cambios en su masa son registrados en función de su temperatura. La temperatura se aumenta con respecto al tiempo de manera lineal, y los datos obtenidos representan la masa de la muestra con variación del calentamiento y se determina la descomposición térmica, pérdida de agua, entre otros. Así mismo, se puede identificar la temperatura a la cual la muestra se descompone térmicamente, la pérdida o ganancia de masa y su comportamiento cinético (Klug y Alexander, 1974).

El TGA mide los cambios en la masa de una muestra a medida que aumenta la temperatura, proporcionando información sobre el contenido de materiales volátiles, como solventes residuales o humedad. Además, es una herramienta útil para detectar procesos de deshidratación o

desolvatación en hidratos y solvatos dentro de materiales farmacéuticos, tal como se muestra a continuación.

#### Figura 4

*Datos de análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido para el fármaco modelo AG337*



*Nota.* Tomado de Craig y Reading (2006).

El análisis por DSC del compuesto antitumoral AG337 ( $C_{14}H_{12}N_4OS \cdot 2HCl$ ), revela un comportamiento térmico complejo, con tres picos endotérmicos a 112, 213 y 312 °C, así como dos exotermas a 261 y 320 °C observadas en la figura 4. Por su parte, los datos de TGA en el mismo rango de temperatura evidenciaron tres eventos de pérdida de masa parcialmente superpuestos, que sumaron un total del 9,73 % p/p. Con base en estos resultados, los autores concluyeron, de manera razonable, que el compuesto se encontraba en su forma dihidratada (Craig y Reading, 2006).

### 5.2.2 *Estado cristalino*

El estado cristalino corresponde a una disposición donde los átomos se encuentran ordenados, y sus unidades básicas se extienden entre dimensiones del espacio donde se observan patrones repetitivos con simetrías que se encuentran definidas y caracterizan el material con propiedades únicas. En dicho estado, las moléculas se organizan en una red de tres dimensiones, con disposición predecible, donde cada molécula posee una posición específica en su red cristalina; tal estructura es descrita con los parámetros de celda, como la longitud de los vectores de red, ángulos y simetrías (Ashcroft y Mermin, 1976; Kittel, 2004).

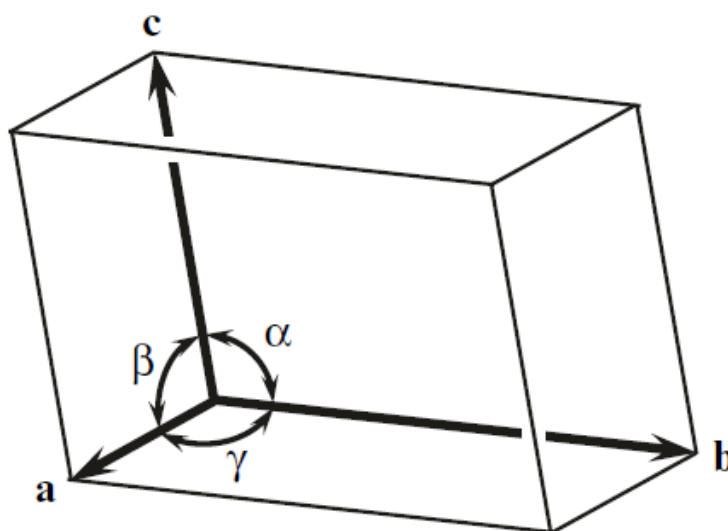
Dichos cristales pueden obtenerse de diversos materiales, como sólidos inorgánicos (metales y minerales) y sólidos orgánicos (polímeros y compuestos cristalinos). La formación del cristal depende de factores como la presión, temperatura y velocidad de enfriamiento, donde varía la cinética de nucleación y crecimiento cristalino. Los materiales que se encuentran en estado cristalino poseen propiedades físicas y químicas que varían, como la anisotropía óptica, capacidad de difractar y efectos piezoeléctricos; por tales razones, los cristales son de gran interés en distintas aplicaciones como la electrónica, medicina, óptica y ciencia de los materiales (Cullity y Stock, 2001; Sander, 2015).

La estructura de un cristal ideal se puede describir mediante una red (bidimensional) y, tridimensionalmente, en una celda. Los paralelepípedos esenciales son idénticos en forma y contenido y la ubicación de cada átomo debe describirse. Así mismo, si se desea describir una red tridimensional, es decir, su celda unitaria, se debe partir de tres vectores no coplanares ( $a$ ,  $b$ ,  $c$ ), que corresponden a los bordes independientes del paralelepípedo elemental, como se observa en la figura 3. Los parámetros ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) describen los ángulos que hay entre ellos;  $\alpha$  corresponde al

ángulo entre b y c,  $\beta$  entre a y c, y  $\gamma$  entre a y b. Los parámetros a, b y c de la celda unitaria se pueden describir en términos de Angstroms (Å) (Pecharsky *et al.*, 2009).

**Figura 5.**

*Celda unitaria tridimensional con los vectores no coplanares (a, b, c)*



*Nota.* Tomado de Pecharsky *et al.* (2009).

Los sistemas cristalinos se pueden clasificar en diferentes redes cristalinas dependiendo de su simetría tridimensional, donde la disposición de los átomos en el espacio es distinguida por la longitud de los ejes que los contienen, y la medida de sus ángulos. Existen siete sistemas cristalinos que pueden observarse en la tabla 1 (Varela, 2000) y sus 14 respectivas redes de Bravais, observadas en tres dimensiones (figura 4) (Pecharsky *et al.*, 2009).

**Tabla 1**

*Sistemas de simetría cristalina*

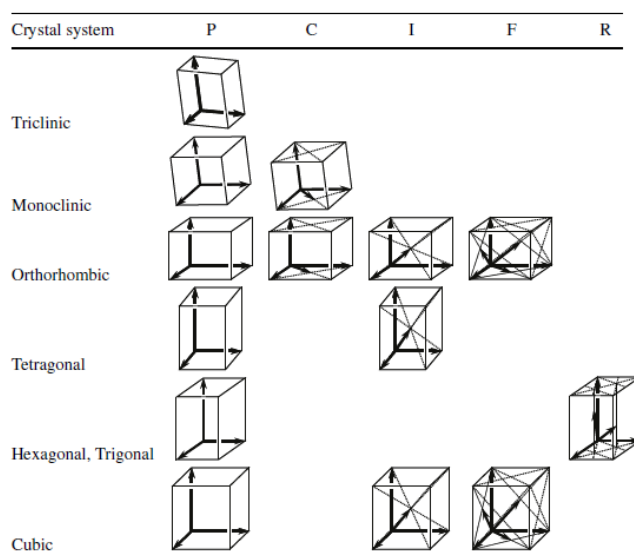
Sistema cristalino	Características de la celda
Triclínico	$a \neq b \neq c, \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$

Monoclínico	$a \neq b \neq c, \alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ$
Ortorrómico	$a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Cúbico	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Trigonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$

*Nota.* Adaptado de Varela (2000).

## Figura 6

*Las 14 redes de Bravais*



*Nota.* Tomado de Pecharsky *et al.* (2009).

### 5.2.3 Difracción de rayos X

La difracción de rayos X es comúnmente conocida como un fenómeno físico donde los rayos X incidentes se dispersan de forma coherente por la interacción radiación–materia, en este caso, por medio de su interacción con los electrones de los átomos en una red cristalina, lo que permite determinar un perfil de difracción que es característico para la estructura atómica de un

material. Los rayos X que son dispersados interfieren generando un perfil de difracción que se forma con puntos brillantes (interferencia constructiva) y oscuros (interferencia destructiva) en una placa detectora (Cullity y Stock, 2001).

La posición e intensidad que poseen los picos en el perfil de difracción se relacionan con la distancia de los planos de los átomos en la respectiva red cristalina; esta relación es establecida por la ley de Bragg, la cual establece que la diferencia de camino óptico entre los rayos que son difractados debe ser un múltiplo entero de la longitud de onda de rayos X incidentes para que así pueda ocurrir una interferencia constructiva en la región donde se determinarán las distancias interatómicas y la respectiva orientación de los planos atómicos del cristal (Woolfson y Bacon, 1980).

Los rayos X fueron descubiertos en 1895 por el físico e ingeniero mecánico alemán Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923), mientras se investigaban los efectos de los tubos de rayos catódicos en un laboratorio de la Universidad de Würzburg. Röntgen observó que dichos rayos que aparentaban ser invisibles poseían la capacidad de atravesar objetos en su forma opaca y con este hallazgo, realizó la primera radiografía de la mano de su esposa en una placa para fotografía. Dicho experimento fue de suma importancia para la ciencia y medicina ya que con esto se reprodujeron aplicaciones como la radiografía médica y la cristalografía de rayos X (Röntgen, 1896).

En 1912 Max von Laue utilizó un monocristal de sulfato de cobre hidratado (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O) para determinar la periodicidad de la red cristalina, esto le permitió ver los átomos del cristal con clara resolución por medio de difracción de rayos X. De esta manera se demostró que los rayos X son útiles para producir imágenes de distintas estructuras cristalinas en un espacio recíproco, gracias al comportamiento de onda asociado a las partículas. Esta longitud de onda ( $\lambda$ ) puede ser determinada por la ecuación de De Broglie (Pecharsky *et al.*, 2009):

$$\lambda = \frac{h}{mv} \quad \text{Ec. 1}$$

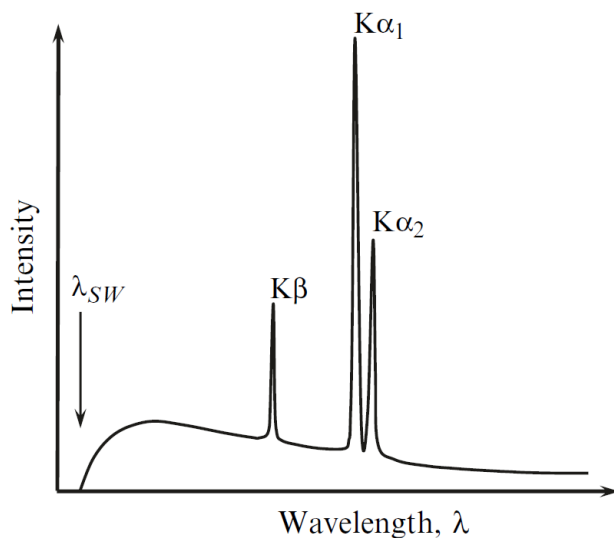
Donde,  $h = 6,626 \times 10^{-34} \left[ \frac{J}{s} \right]$  (constante de Planck),  $m [kg]$  es la masa de la partícula en reposo y  $v \left[ \frac{m}{s} \right]$  es la velocidad de la partícula.

Los rayos X se comportan como radiación electromagnética de longitud de onda corta ( $\sim 0,1$  a  $\sim 100 \text{ \AA}$ ) y se generan en un tubo de rayos X, el cual consiste en un tubo sellado al vacío con un cátodo y un ánodo. Se hace pasar corriente a través de un filamento de tungsteno, donde este eleva su temperatura y emite electrones que se dirigen hacia el ánodo; así, una parte de la energía liberada por el haz de electrones es emitida en forma de rayos X (Woolfson y Bacon, 1980). De esta manera, los métodos de difracción de rayos X están constituidos por dos tipos: DRX de monocristal y DRX de polvo.

En la Figura 7 se observa un espectro de emisión de rayos X, donde la longitud de onda se encuentra con respecto a la intensidad, y el componente  $K\alpha$  contiene dos longitudes de onda,  $K\alpha_1$  (transición  $2p^{1/2} \rightarrow 1s^{1/2}$ ) y  $K\alpha_2$  (transición  $2p^{3/2} \rightarrow 1s^{1/2}$ ); el componente  $K\beta$  posee líneas espectrales donde  $K\beta_1$  y  $K\beta_3$  son mayores y no se pueden distinguir como señales.

**Figura 7**

*Espectro de emisión de rayos X*



*Nota.* Tomado de Pecharsky *et al.* (2009).

**5.2.3.1 Difracción de rayos X de polvo.** Para la difracción de rayos X de polvo, la muestra se encuentra constituida por cristales que se encuentran en todas las orientaciones, por tanto, los rayos X se encuentran con cristales en todas las direcciones posibles e interactúan con distintos planos del cristal a la vez, y su perfil de difracción se vuelve más complejo; sus picos de difracción serán más anchos y con menor intensidad, a diferencia de la difracción por monocristal (Cullity y Stock, 2001).

Así mismo, la difracción de policristal produce información estadística respecto a la distribución de las orientaciones del cristal; a partir de esto se puede determinar dicha simetría cristalina. Los picos encontrados en el perfil de difracción son los planos de los átomos en la respectiva red cristalina; la posición e intensidad de los picos están directamente relacionados con la estructura cristalina del material, donde se incluye la distancia interatómica y orientación

cristalina. Cuando se realiza el análisis cuantitativo de los datos obtenidos se puede apreciar información de la fase del material, pureza y el tamaño del cristalito (Cullity y Stock, 2001).

Los datos que se obtienen de la difracción de rayos X de polvo se han implementado para caracterizar materiales que son de carácter cristalino; junto con el método de Hugo Rietveld (método de refinamiento) se puede determinar la estructura cristalina y resolver la estructura del material, esto se aplica para materiales que poseen patrones de difracción con poca superposición de picos registrando todo el perfil de difracción de polvo (Hammond, 2015).

**5.2.3.2 Procesamiento de los datos de difracción.** Para el tratamiento de los datos adquiridos, se realizan los siguientes procesos: el suavizado (Smoothing), eliminación del ruido de fondo (Background), la eliminación de  $K\alpha_2$  y finalmente, la búsqueda de los picos característicos que corresponderán de las posiciones de los planos cristalinos de la muestra.

**5.2.3.3 Indexado del perfil de polvo.** Como primer paso para el proceso de resolución de la estructura se realiza la indexación de los picos para determinar el sistema cristalino, las constantes de celda y el grupo espacial. Este proceso se realizará utilizando la herramienta PreDICT/DICVOL14 (Blanton, 2019), donde se realizó la búsqueda de una solución para un sistema cristalino; no han sido establecidos límites de la cantidad de picos, sin embargo, para una mejor implementación del programa es recomendable trabajar implementando como mínimo con 20 picos de Bragg para obtener una indexación confiable.

**5.2.3.4 Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas.** Se pueden determinar los posibles grupos espaciales por medio de las ausencias sistemáticas. Inicialmente se debe observar si hay existencia de elementos de simetría infinita, lo que generaría combinaciones de los índices de Miller. Así mismo, se realiza la determinación de la simetría de los grupos espaciales

partiendo de los datos obtenidos de difracción con el análisis de los índices de Miller por medio de los picos de Bragg contemplados. Los elementos que causan ausencias sistemáticas son los elementos de simetría infinitos, sin embargo, los elementos de simetría finita no poseen dichas ausencias, tales como, ejes de rotación simple e inversión, centro de inversión y el plano de espejo.

**5.2.3.5 Descomposición del perfil por intensidades integradas.** Posteriormente se realiza la descomposición del perfil de polvo en intensidades integradas individuales. Se pueden implementar distintos métodos para la descomposición de los perfiles como la implementación del programa TOPAS, sin embargo, el más común es un procedimiento que se basa en el ajuste de Rietveld refinando las intensidades con parámetros reticulares y posiciones de picos, entre otros. Una vez realizada la eliminación del ruido de fondo con la descomposición del método de Rietveld, se dividen los picos de Bragg del perfil de polvo en distintas reflexiones calculadas siendo proporcional a sus intensidades. Finalmente se realiza un ajuste del perfil refinado (GoF), donde se determina un buen ajuste obteniendo valores bajos de los residuos indicando veracidad en los datos experimentales (Toraya, 1986).

**5.2.3.6 Determinación de la estructura cristalina.** En este punto, se utilizan métodos cristalográficos Directos o Patterson, los cuales están implementados en el programa EXPO14 (Altomare *et al.*, 1999). Para la resolución de estructuras moleculares que son flexibles se utiliza SA (*Simulated Annealing*) partiendo de datos de difracción de polvo, el cual genera modelos estructurales aceptables, pero con cierta aleatoriedad donde dichos perfiles de polvo calculados son comparados con los datos experimentales, donde se busca obtener una correcta descripción estereoquímica para definir las posiciones atómicas del modelo estructural molecular en términos de longitudes de enlace, ángulos de enlace y torsión.

**5.2.3.7 Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld.** El refinamiento de la estructura se realiza con el método de Rietveld, donde se minimiza la diferencia entre el perfil de polvo experimental y calculado. Se pueden presentar discrepancias por fallas sistemáticas, sin embargo, en cada ciclo del refinamiento se minimiza el error de la aproximación de los modelos implementados, minimizando los residuos para la obtención de un mejor ajuste en el perfil de polvo. Dicho proceso se repite hasta que los cambios en los parámetros sean los más bajos posibles. Este método consiste en minimizar por medio de mínimos cuadrados la diferencia del perfil de polvo experimental y calculado, donde la expresión matemática que representa las intensidades calculadas se representa como:

$$Y_c = Y_b + \sum Y_{hkl} \quad \text{Ec. 2}$$

Dicha expresión contribuye al ruido de fondo como  $Y_b$  y las reflexiones de Bragg  $Y_h$ , donde los parámetros corresponden a las coordenadas atómicas, desplazamiento térmico, sitios de ocupación, así mismo, parámetros experimentales como la celda unidad y ancho del pico. La intensidad del perfil de polvo calculado  $Y_c$ , se da por:

$$Y_c = K|F_h|^2 H(\Delta T_h) \quad \text{Ec. 3}$$

En esta ecuación,  $K$  es el producto de los factores de corrección,  $|F_h|^2$  es el factor estructura de las intensidades de reflexión, y  $H(\Delta T_h)$  corresponde al valor de la función del perfil de cada una de las posiciones en las reflexiones de Bragg.

**5.2.3.8 Validación de la estructura cristalina.** Finalmente, se lleva a cabo la validación de la estructura cristalina automatizada, la cual se puede realizar con el conjunto de programas checkCIF/PLATON (Spek, 2020). La validación se encuentra disponible en la página web de la Unión Internacional de Cristalografía, donde se puede verificar la calidad del tratamiento de datos,

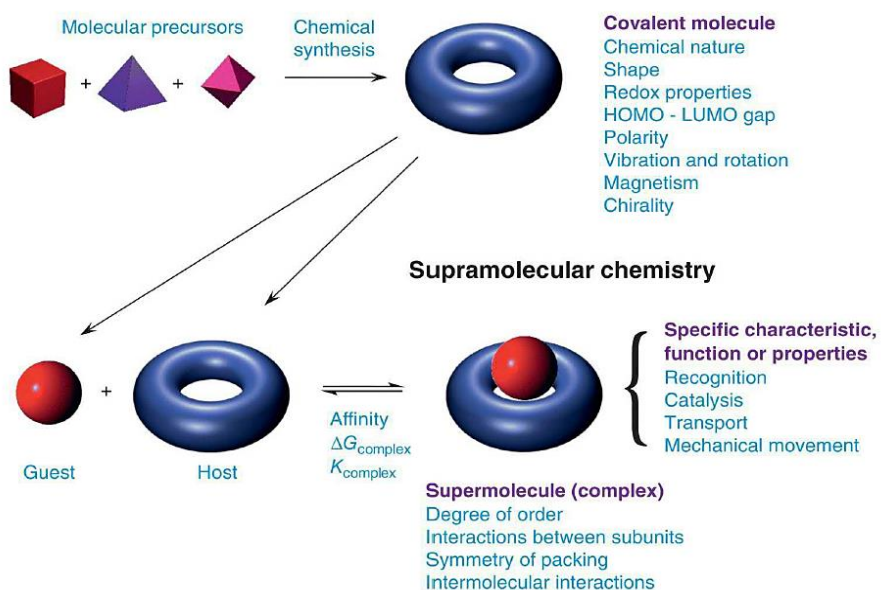
análisis incompletos, errores y problemas que puede identificar dicho servicio (Tamayo *et al.*, 2018).

#### 5.2.4 *Química supramolecular y las interacciones en el empaquetamiento cristalino*

La química supramolecular se enfoca en el estudio de las interacciones y organizaciones de las moléculas y puede describirse como la “*química más allá de la molécula*”; también posee otras definiciones, como la química del enlace no covalente por medio de interacciones huésped-anfitrión, como se observa en la figura 8.

**Figura 8**

*Sistema de interacciones huésped-anfitrión*



*Nota.* Fuente: Tamayo *et al.* (2018).

Así mismo, los enlaces que no son covalentes poseen interacciones de ion-dipolo, enlaces de hidrógeno, hidrofóbicas, aromáticas ( $\pi$ - $\pi$ , catión- $\pi$  y anión- $\pi$ ), de van der Waals, de empaquetamiento cristalino, entre otras. Para obtener una forma visual de dichas interacciones se implementan las superficies de Hirshfield (Tamayo *et al.*, 2018).

### 5.2.5 Superficies de Hirshfield

Las superficies de Hirshfield se implementan para la visualización de la distribución de la densidad electrónica como una representación gráfica de la molécula. Dicha superficie proviene de la interacción de moléculas entre sí en un cristal sólido, y se puede calcular con funciones de densidad electrónica, donde se observa un mapa de diversos colores sobre la superficie molecular. Los puntos que están en la superficie indican la distancia más cercana de un punto hasta otro en la molécula. En este caso, se deberá usar el software Crystal Explorer (producido por Mark Spackman) (Jayatilaka *et al.*, 2006) para la interpretación de estructuras cristalinas, donde se generará una superficie de Hirshfield que divide la densidad electrónica ( $\rho$ ) del cristal en una molécula de referencia y se visualiza como una molécula con distintas distribuciones de densidad electrónica alrededor de cada átomo centrado en las coordenadas del núcleo establecidas por la estructura de rayos X; así mismo, la sumatoria sobre la celda unitaria de un cristal da como resultado su densidad electrónica (Steed y Atwood, 2013; Gavezzotti, 2002).

Cuando se visualizan las estructuras cristalinas, se colorea la superficie de Hirshfield según la distancia de la superficie a los átomos, tales distancias se describen así:  $d_i$  corresponde a la distancia de un punto de la superficie al átomo interno que se encuentre más cerca,  $d_e$  es la distancia desde un punto de la superficie al átomo externo más cercano,  $d_{norm}$  son las diferencias entre  $d_i$  y los radios de van der Waals, que se definen por la ecuación.

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}} \quad \text{Ec. 4}$$

Como ejemplo ilustrativo, se muestran las superficies de Hirshfield para el 1,4-diyodotetrafluorobenceno con el aceptor de enlace halógeno *bis*(vinilcaprolactama) (ver figura 9) (Steed y Atwood, 2013).

Los enlaces de halógeno son indicados con flechas color negro y los enlaces CH...O con flechas color azul; la estructura cristalina de este co-cristal muestra enlaces de hidrógeno CH...O y enlaces halógeno I...O, donde las áreas rojas corresponden a los átomos de flúor que poseen contactos intermoleculares cortos, los átomos de yodo tienen contactos moleculares largos y la superficie cóncava de la molécula corresponde a las interacciones del enlace halógeno. Así mismo, se puede observar el empaquetamiento del cristal con las gráficas de huellas dactilares que se encuentran en 2D, donde las “alas” en el gráfico representan las características del empaquetamiento, como enlaces de hidrógeno y su huella dactilar (Steed y Atwood, 2013).

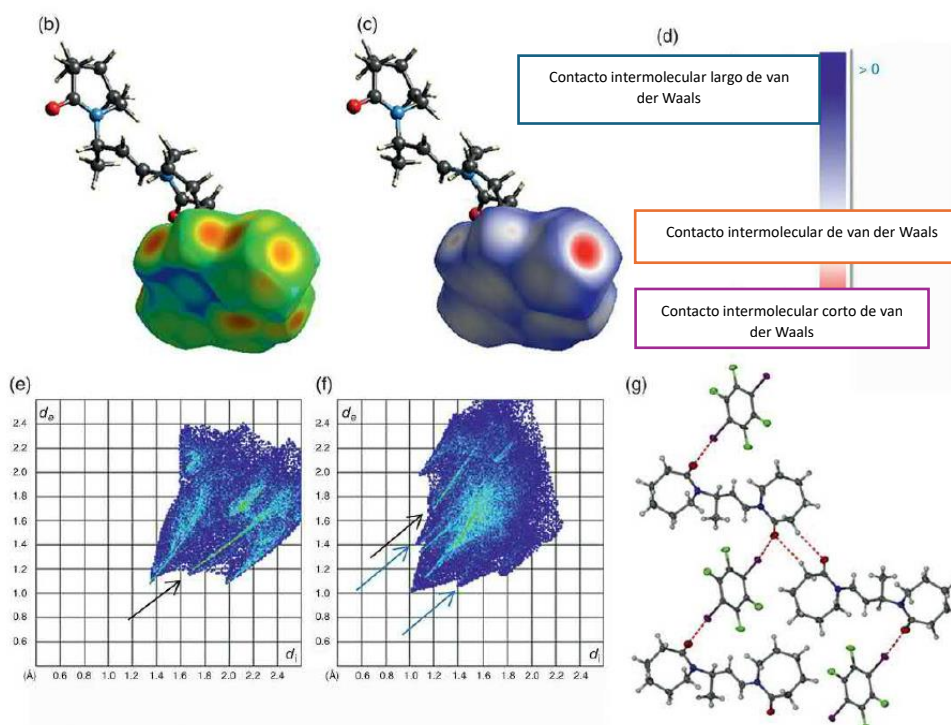
A continuación, se describen los distintos parámetros de las superficies de Hirshfeld:

- $d_e$ : distancia desde un punto superficial hasta el núcleo más cercano fuera de la superficie, el color rojo indica distancias cortas mientras el azul corresponde a distancias largas.
- $d_i$ : distancia desde un punto superficial al núcleo más cercano en la superficie, así mismo, color rojo indica distancias cortas y azul distancias largas.
- $(s)$  índice de forma: curvatura de la superficie, donde los valores de -1 es cóncava en color rojo y +1 es convexa color verde a azul.
- © curvatura: cuantifica las curvaturas de la superficie, donde los valores de -4 indica que la superficie tiende a ser plana.
- $(d_{norm})$  distancia de contacto normalizada: se encuentra determinado por  $d_e$ ,  $d_i$  y los radios de Van der Wals, los colores en el rango de blanco a azul representan valores más largos que la suma de los radios de Van der Wals.
- Huellas digitales: representan la combinación bidimensional de los parámetros  $d_e$  y  $d_i$ , que se calcularon desde cada punto de la superficie, obteniendo cuantitativamente el tipo de

interacción molecular que se observa según la variación de colores (azul a rojo), así mismo, también se cuantifica el área relativa de las interacciones moleculares.

### Figura 9

*Superficies de Hirshfield junto con sus respectivas huellas dactilares del 1,4 diyodotetrafluorobenceno y bis(vinilcaprolactama)*



*Nota.* Adaptado de Steed y Atwood (2013).

## 7. Metodología

### 7.1 Análisis espectroscópico por IR

Para el registro de los espectros IR se utilizó una celda de reflexión total atenuada (ATR), con el espectrómetro JASCO FT/IR - 4X, ubicado en el edificio de Laboratorios Livianos en la Universidad Industrial de Santander (UIS).

### 7.2 Caracterización por (TGA/DSC)

Se empleó el Analizador Discovery TGA 5500 y el Analizador Discovery DSC 2500, ubicados en la Universidad Industrial de Santander sede Guatiguará, los cuales se colocaron a calentamiento en un rango de temperatura de 35°- 500°C. Las condiciones generales para los análisis fueron: flujo de nitrógeno, velocidad de flujo de 250 mL/min y barrido de calentamiento en un orden de 10°C/min.

### 7.3 Caracterización estructural

Se utilizó la técnica analítica de DRX de polvo. Para la difracción en muestras de policristal se registraron los datos en el equipo Bruker D8 Advance, con una radiación CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ) a 40 kV y 40 mA y un rango de 2° a 70°; dicho difractómetro posee dos rendijas Soller de 2,5°, una primaria y una secundaria; junto con una ranura de divergencia de 0,6 mm, un filtro de níquel de 0,02 mm y un detector LynxEye. El equipo se encuentra en el laboratorio 104 de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.

Inicialmente, se realizó la preparación de la muestra con un mortero y un tamiz de malla de 400 mesh; posteriormente, se introdujo en una porta muestra de polimetilmetacrilato implementando el método de llenado frontal, posicionando la porta muestra en el goniómetro del

difractómetro. Se registró un patrón de difracción de polvo donde se encontraron distintas intensidades representadas como función numérica del ángulo de Bragg. Se buscaron los picos en el perfil de polvo y se realizó un suavizado (*Smoothing*), eliminación del ruido de fondo (*Background*), eliminación del K $\alpha_2$  y correcciones del factor de polarización de Lorentz junto con la conversión de datos de una rendija variable a una fija. A partir de los pasos anteriores se dio una detección de picos de manera confiable para posteriormente determinar la estructura del compuesto.

Una vez obtenidos los datos, se realizó un indexado del perfil de difracción junto con el programa PreDICT/DICVOL14, el cual corresponde al primer paso para la determinación de la celda unidad, donde se buscaron discrepancias mínimas en la serie de ecuaciones construidas partiendo de los índices de Miller que se asignen, junto con la descomposición del patrón con el método de Le Bail. Así mismo, la determinación de la estructura y el grupo espacial se realizó con el software EXPO.

Así mismo, se realizó el refinamiento de la estructura cristalina, por medio del método de Rietveld junto con el programa TOPAS (Coelho, 2018) donde se determinó por medio de la descomposición del perfil de polvo (WPPD) la ausencia de polimorfos por medio del nivel de discrepancia entre el perfil calculado y observado. Finalmente, se validó la estructura junto con el programa PLATON, que se representó gráficamente con los programas Diamond 3.0 (Brandenburg y Putz, 2006) y Mercury (Macrae *et al.*, 2020).

La asignación del grupo espacial se realizó por ausencias sistemáticas determinando los posibles grupos espaciales, descomponiendo el perfil de polvo. Se observaron la presencia de elementos de simetría infinita como la simetría traslacional, que se implementó en la

determinación de la simetría de los grupos espaciales, partiendo de los datos de difracción que se obtuvieron en el análisis de los índices de Miller con los picos de Bragg observados.

#### **7.4 Análisis supramolecular: Superficies de Hirshfeld y huellas dactilares**

Las interacciones intermoleculares que se llevan a cabo en el empaquetamiento cristalino se pueden cuantificar por medio de las superficies de Hirshfeld, determinado así la densidad electrónica de cada fragmento de la molécula, obteniendo información respecto a las interacciones moleculares. El estudio de las interacciones intramoleculares y las superficies de Hirshfeld, se realizó junto con el programa Crystal Explorer.

## **8. Resultados y discusión**

### **8.1 Resultados experimentales**

El derivado 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol utilizado en el presente trabajo de investigación corresponde a un material sólido (polvo) color blanco levemente amarillento el cual se observa en la tabla 2, y un punto de fusión experimental de 119-120 °C tomado con el fusiómetro Fisher-Johns el cual se encuentra en el laboratorio LQOBio, ubicado en la Universidad Industrial de Santander. El compuesto fue caracterizado por medio de espectroscopía IR, análisis térmico TGA-DSC y difracción de rayos X de polvo.

**Tabla 2**

*Punto de fusión experimental y apariencia del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol.*

<b>Propiedades físicas</b>	<b>Características</b>
Punto de fusión experimental	119-120 °C
Apariencia	Sólido cristalino blanco-amarillento



*Foto tomada por el autor en la Universidad Industrial de Santander, sede Guatiguará.*

## 8.2 Análisis de espectroscopía IR

A continuación, se reporta y se señala las bandas más características del espectro ATR-FTIR del compuesto para la identificación de los grupos funcionales en la figura 10 y la tabla 3. El espectro infrarrojo se obtuvo en el espectrómetro JASCO FT/IR - 4X, ubicado en la Universidad Industrial de Santander.

Figura 10

*Espectro infrarrojo del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol.*

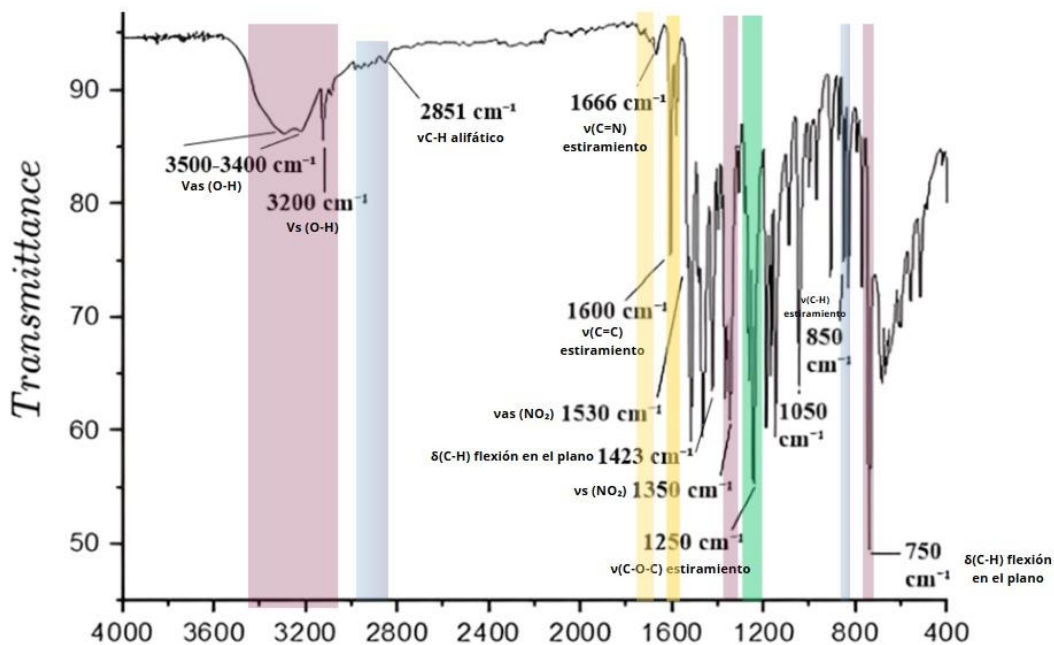


Tabla 3

*Bandas y modos vibracionales del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol.*

Grupo Funcional	Modo de Vibración	Rango (cm <sup>-1</sup> )	Banda (cm <sup>-1</sup> )	Referencias
				Silverstein <i>et al.</i>
C-H aromático	v(C-H) estiramiento	3150 - 3000	850	(2014), Pavia <i>et al.</i> (2015)
				Silverstein <i>et al.</i>
C-H alifático	v(C-H) estiramiento	2950 - 2850	2851	(2014), Colthup <i>et al.</i> (1990)

				Pavia <i>et al.</i>
C=N imidazol	$\nu(\text{C=N})$ estiramiento	1660 - 1600	1666	(2015), Nakamoto (2009)
				Silverstein <i>et al.</i>
C=C aromático	$\nu(\text{C=C})$ estiramiento	1600 - 1585	1600	(2014), Pavia <i>et al.</i> (2015)
				Silverstein <i>et al.</i>
NO <sub>2</sub> (asimétrico)	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$	1570 - 1530	1530	(2014), Smith (2011)
				Silverstein <i>et al.</i>
NO <sub>2</sub> (simétrico)	$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$	1370 - 1320	1350	(2014), Nakamoto (2009)
				Pavia <i>et al.</i>
C-O-C éter	$\nu(\text{C-O-C})$ estiramiento	1300 - 1000	1250	(2015), Colthup <i>et al.</i> (1990)
				Silverstein <i>et al.</i>
C-H metilo	$\delta(\text{C-H})$ flexión en el plano	1465 - 1375	1423	(2014), Shriner <i>et al.</i> (2004)
				Pavia <i>et al.</i>
C-H aromático	$\gamma(\text{C-H})$ flexión fuera del plano	900 - 690	750	(2015), Nakamoto (2009)
				Silverstein <i>et al.</i>
H-O-H	$\nu_{\text{as}}(\text{O-H})$	3500-3550	3500	(2014)

H-O-H	v <sub>s</sub> (O-H)	3200-3400	3200	(2014)
-------	----------------------	-----------	------	--------

---

Donde,

- **(ν) Estiramiento:** Cambio en la longitud del enlace (tensión).
- **(δ) Deformación en el plano:** Movimiento angular dentro del plano de la molécula.
- **(γ) Flexión fuera del plano:** Movimiento fuera del plano molecular.
- **(ν<sub>as</sub>, ν<sub>s</sub>) Estiramiento asimétrico y simétrico:** Vibraciones específicas en enlaces polares como N=O.

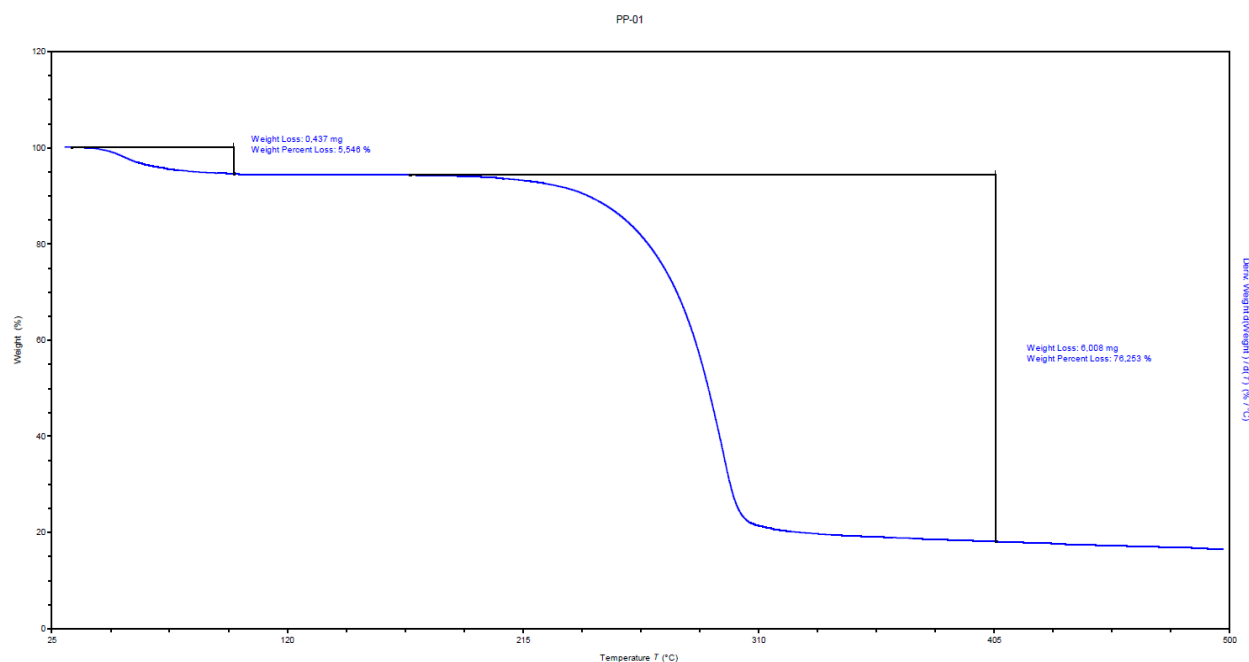
### 8.3 Análisis termogravimétrico TGA

El análisis termogravimétrico (TGA) y de calorimetría de barrido diferencial (DSC) se realizaron en el termoanalizador TGA Discovery 5500 y termoanalizador DSC Discovery respectivamente del Grupo de Investigación en Polímeros de la Universidad Industrial de Santander.

En la curva TGA mostrada en la figura 11 se observa una pérdida de masa inicial del 5,546% entre 35 °C a 98 °C la cual corresponde a pérdida de agua del material, pasando de estar hidratado a anhidro, posteriormente el material es termodinámicamente estable hasta una temperatura aproximada de 170 °C, temperatura a la cual se presenta una pérdida de masa del 76,253% donde se lleva a cabo la descomposición del material hasta aproximadamente los 400 °C. Los eventos térmicos observados se presentan en la tabla 4.

**Figura 11**

*Termograma TGA del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*

**Tabla 4**

*Análisis termogravimétrico (TGA) del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*

<b>Etapa térmica</b>	<b>Rango de temperatura (°C)</b>	<b>Pérdida de peso (%)</b>	<b>Interpretación</b>	<b>Referencia</b>
Evaporación o eliminación de agua superficial y de la red cristalina	30 - 120	5,546%	Pérdida de agua adsorbida o solventes residuales atrapados en la muestra. No afecta la	Hatakeyama y Liu (1998)

---

			estructura principal del compuesto.
			Ruptura de la estructura molecular, incluyendo degradación del Koga <i>et al.</i> (2019)
Descomposición térmica principal	220 - 310	76,253%	fragmento imidazol y pérdida de los grupos nitro.
Carbonización y residuos finales	> 310	---	Formación de residuos carbonosos. Vyazovkin <i>et al.</i> (2020).

---

La pérdida de masa inicial confirma que la pérdida de agua material monohidratado, calculado de la siguiente manera,

Masa total del hidrato:

$$295,24 \text{ g/mol} + 18,015 \text{ g/mol} = 313,26 \text{ g/mol}$$

Porcentaje de agua en el hidrato:

$$\left( \frac{18,015 \text{ g/mol}}{313,26 \text{ g/mol}} \right) * 100 = 5,75\%$$

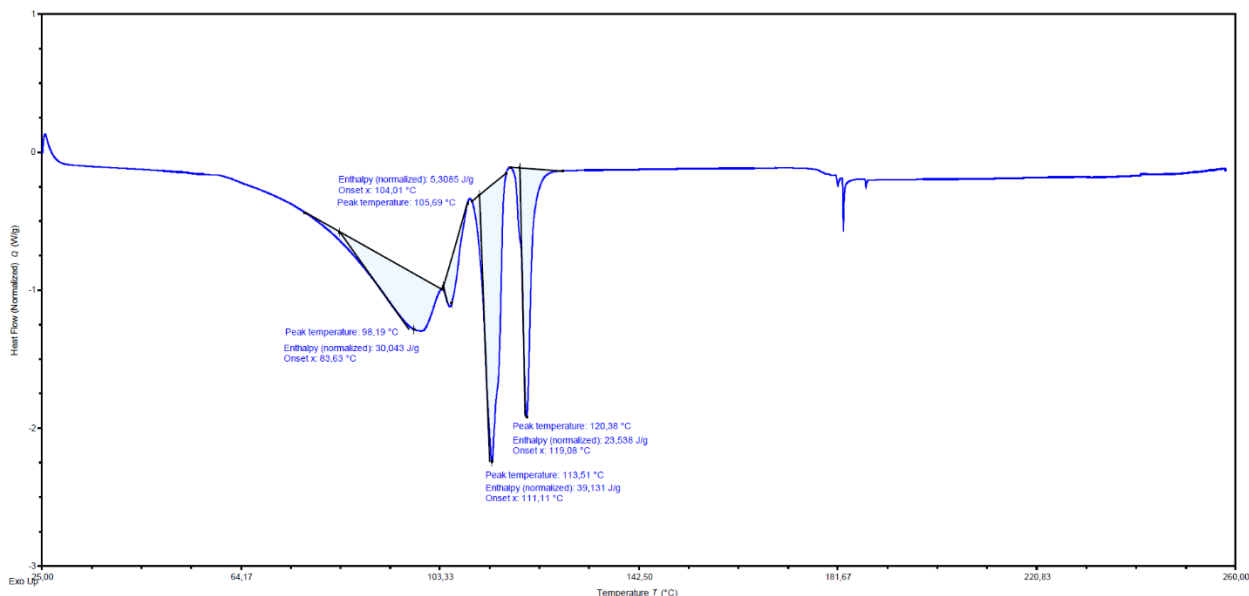
La pérdida de masa inicial en el TGA es de 5,546% el cual es cercano al valor teórico esperado para una molécula de agua, lo que da como resultado una molécula de agua por unidad molecular.

### 8.5 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

En la curva DSC se puede observar una transición endotérmica con temperatura de pico  $T_p = 98,19\text{ °C}$  el cual corresponde a la pérdida de agua, así mismo, la segunda y tercera endotermas son atribuidas a cambios de fase sólido-sólido, ya que no tienen asociadas pérdidas de masa en el TGA, para finalmente encontrar una endoterma con  $T_p = 120,38\text{ °C}$  que coincide con el punto de fusión determinado en un fusiómetro. Los picos presentes en  $105,69\text{ °C}$  y  $113,51\text{ °C}$  pueden atribuirse a un reordenamiento estructural del material debido a la formación de la fase anhidra luego de la deshidratación.

**Figura 12**

*Termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*



**Tabla 5**

*Análisis calorimetría diferencial de barrido (DSC) del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*

<b>Evento térmico</b>	<b>Onset (°C)</b>	<b>Pico (°C)</b>	<b>Entalpía (J/g)</b>	<b>Interpretación</b>	<b>Referencia</b>
Pérdida de agua superficial	98,19	105,96	5,308	Sugiere un evento endotérmico adicional	Vyazovkin <i>et al.</i> (2020), Wunderlich (2005)
Endoterma previo a la fusión (hidrato a anhidro)	111,11	113,51	39,13	Indica un reordenamiento estructural previo a la fusión principal.	Vyazovkin <i>et al.</i> (2020), Wendlandt (1986)
Punto de fusión que coincide con el determinado en el fusiómetro	119,0	120,38	23,53	Fusión completa del compuesto, mostrando un punto de fusión característico de su fase cristalina más estable.	Hatakeyama y Quinn (1999), Wunderlich (2005)

## 8.6 Difracción de Rayos X de polvo

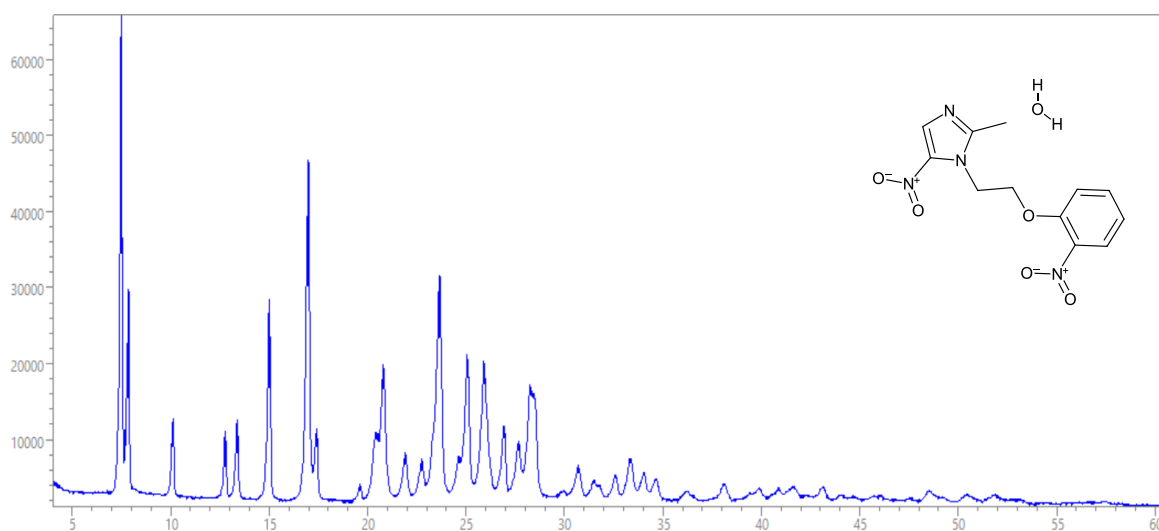
### 8.6.1 Indexado del perfil de difracción de polvo

Se realizó la descomposición del perfil de rayos X obtenido para verificar los máximos registrados e identificar correctamente los parámetros de la celda unidad, se realizó por el método de Le Bail con el programa PreDICT.

El difractograma del derivado se observa en la figura 13, donde se tienen (39) picos de los cuales se indexaron (20) con el programa DICVOL-14, en una celda ortorrómbica con parámetros de celda unidad  $a = 22.52869 \text{ \AA}$ ,  $b = 13.85144 \text{ \AA}$  y  $c = 4.57496 \text{ \AA}$ ,  $V = 1427.64 \text{ \AA}^3$  y  $Z = 4$ . Las figuras de mérito para dicho indexado fueron  $M(20) = 39.3$  y  $F(20) = 87.7$ , el grupo espacial de la celda cristalina es  $P2_12_12_1$ , calculado en Expo14 por medio de ausencias sistemáticas. En el perfil de polvo son observados las posiciones de los picos correspondientes a los índices de Miller.

### Figura 13

Perfil de difracción de polvo del derivado 2-NO<sub>2</sub>Ar-MTZ



**Tabla 6**

*Datos de difracción de polvo de los picos observados y calculados con los índices de Miller del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	DOBS	DCAL	DOBS- DCAL	2TH.OBS	2TH.CAL	DIF.2TH
1	1	0	11.8147	11.8028	0.0118	7.4763	7.4838	-0.0075
2	0	0	11.2607	11.2670	-0.0063	7.8447	7.8403	0.0044
2	1	0	8.7477	8.7416	0.0061	10.1035	10.1106	-0.0071
0	2	0	6.9311	6.9277	0.0034	12.7614	12.7676	-0.0062
1	2	0	6.6218	6.6219	-0.0001	13.3601	13.3599	0.0002
2	2	0	5.9057	5.9014	0.0043	14.9888	14.9998	-0.0110
4	1	0	5.2199	5.2186	0.0013	16.9717	16.9760	-0.0043
3	2	0	5.0945	5.0925	0.0021	17.3926	17.3997	-0.0071
1	3	0	4.5238	4.5244	-0.0006	19.6072	19.6045	0.0027
4	2	0	4.3691	4.3697	-0.0006	20.3089	20.3062	0.0027
0	1	1	4.3433	4.3440	-0.0007	20.4308	20.4273	0.0035
2	3	0	4.2729	4.2734	-0.0005	20.7712	20.7686	0.0025
2	1	1	4.0544	4.0532	0.0012	21.9039	21.9105	-0.0066
3	0	1	3.9078	3.9071	0.0007	22.7365	22.7406	-0.0041
0	2	1	3.8188	3.8175	0.0013	23.2737	23.2819	-0.0082
1	2	1	3.7594	3.7638	-0.0044	23.6465	23.6183	0.0282
2	2	1	3.6149	3.6156	-0.0007	24.6067	24.6017	0.0050

4	0	1	3.5513	3.5513	0.0001	25.0540	25.0545	-0.0005
4	1	1	3.4384	3.4401	-0.0016	25.8905	25.8782	0.0123
1	4	0	3.4224	3.4237	-0.0012	26.0136	26.0043	0.0094

### 8.6.2 Descomposición del perfil de polvo

Para evaluar la congruencia entre los datos de rayos X de polvo obtenidos, se realizó la descomposición del perfil de polvo (WPPD) usando el programa TOPAS; los resultados obtenidos se muestran en la tabla 7 y la figura 14.

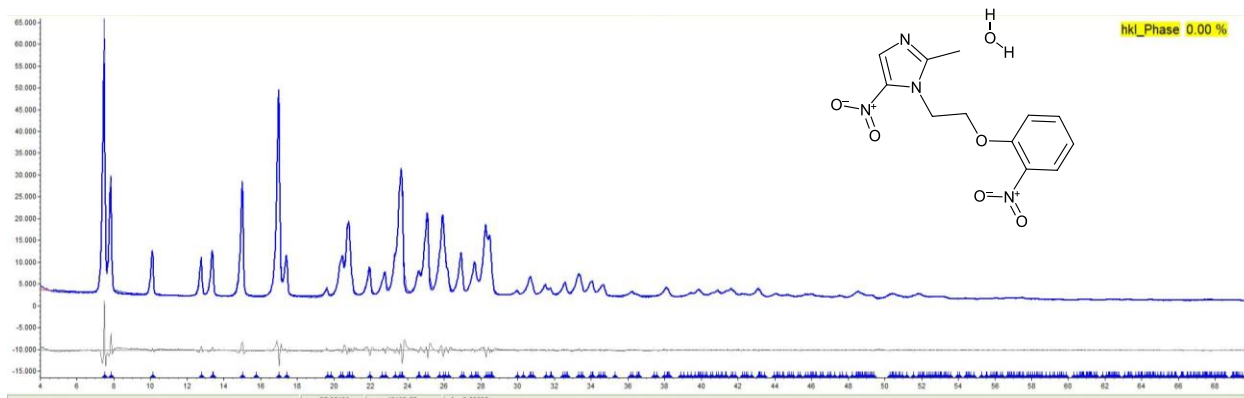
**Tabla 7**

*Factores de variación de los datos según la descomposición del perfil de polvo por el método de Le Bail*

<b>X<sup>2</sup></b>	<b>Rp</b>	<b>Rwp</b>	<b>Rexp</b>	<b>Gof</b>
4.00%	3.49%	5.06%	1.53%	3.32%

**Figura 14**

*Descomposición del perfil de polvo (donde la línea gris representa la diferencia entre el perfil observado y el calculado para la celda)*



El análisis de la descomposición del perfil de polvo mediante el método *Whole Powder Pattern Decomposition* (WPPD) del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol revela una estructura cristalina bien definida, con múltiples picos intensos en la región de 6° a 35° (2θ), lo que sugiere una alta periodicidad y orden en la red cristalina. Los factores de ajuste obtenidos en la refinación estructural, como Rp (3.49%), Rwp (5.06%), Rexp (1.53%) y Gof (3.32%), indican un buen ajuste entre el perfil experimental y el modelo teórico, lo cual confirma la relación concordante del patrón de polvo con los parámetros de celda determinados y el grupo espacial asignado.

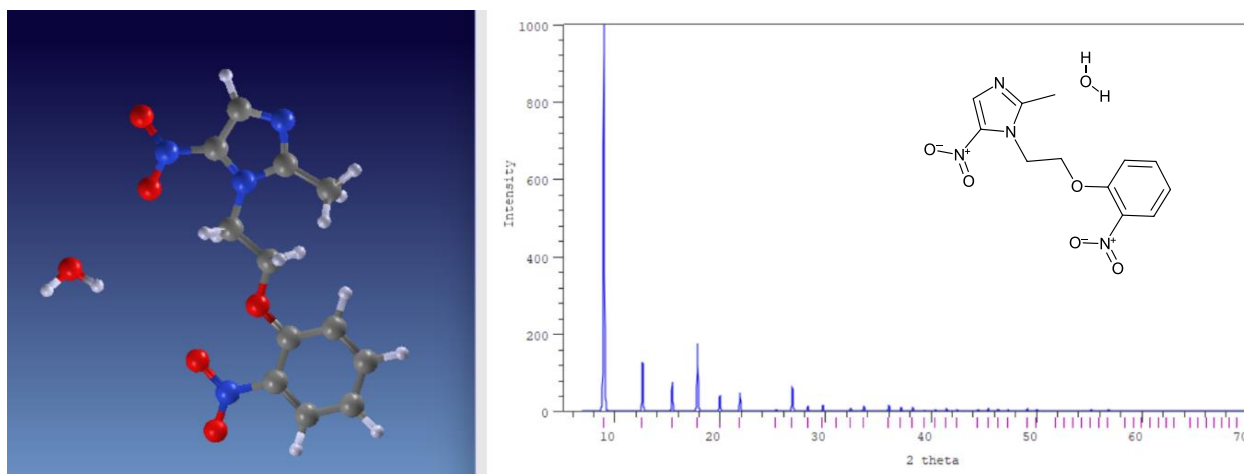
La línea gris representa la diferencia entre los datos observados y calculados, mostrando ligeras discrepancias en algunos puntos, lo que puede atribuirse a efectos de orientación preferencial. Así mismo, puede indicarse la ausencia de polimorfos ya que no hay patrones adicionales ni fases secundarias identificadas en el refinamiento estructural.

### 8.6.3 Determinación de la estructura cristalina

La determinación de la estructura cristalina se llevó a cabo utilizando el programa EXPO 14, donde se ingresaron los parámetros obtenidos en el indexado, el modelo de la estructura con un archivo.mol y el perfil de difracción de polvo que se observa en la figura 15.

**Figura 15**

*Estructura molecular del derivado junto con el perfil de polvo.*



La resolución de la estructura cristalina tomó aproximadamente cuatro horas. Se realizaron diez corridas simulando un calentamiento o “recocido”, donde se obtuvo en cada uno el menor valor de energía; además, se realizaron dos pruebas adicionales: una con el modelo hidratado y otra con el anhidro. Se obtuvieron mejores resultados con la molécula de agua presente, con función de costo de 11,686, lo que indica que esta sería la mejor representación de la estructura cristalina del conjugado.

**Tabla 8***Resultados obtenidos para el derivado por difracción de rayos X de polvo*

<b>DATOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
Fórmula	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> ·H <sub>2</sub> O
Peso fórmula	292.25
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<i>a, b, c</i> Å	22.52869, 13.85144, 4.57496
<i>α, β, γ</i>	90°, 90°, 90°
Volumen	1430.922
Z	4

El análisis para el 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol, deriva en que cristaliza en un sistema ortorrómbico con grupo espacial *P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>* (No. 19), caracterizado por tres ejes helicoidales de alta simetría y la ausencia de planos de reflexión. La presencia de una molécula de agua en la red cristalina influye en la estabilidad estructural al formar puentes de hidrógeno con los grupos nitro (-NO<sub>2</sub>), y el fragmento imidazol.

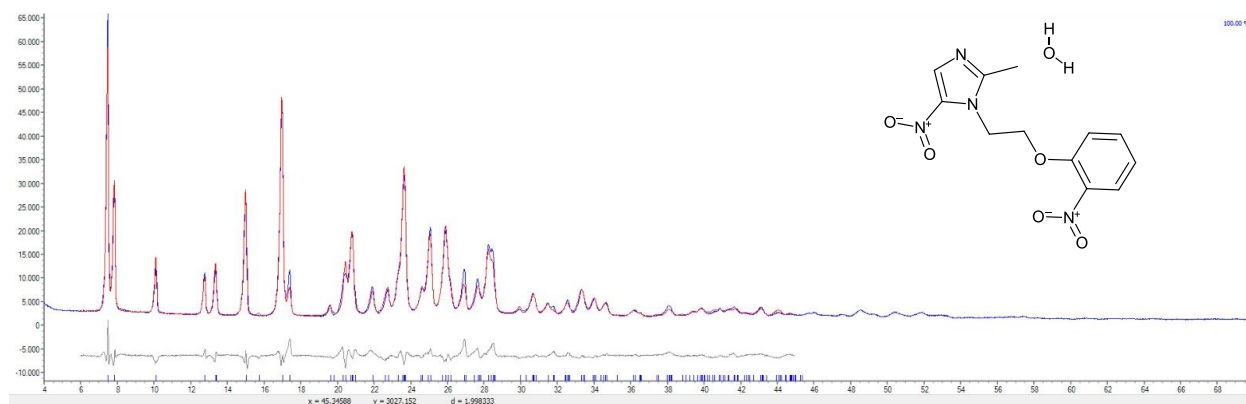
#### **8.6.4 Refinamiento de la estructura cristalina**

Una vez obtenida la estructura del conjugado, se realizó el refinamiento de Rietveld tomando consideraciones como la radiación de fondo, ocupancias, posiciones atómicas, parámetros térmicos, tamaño de cristalito, otros parámetros instrumentales como el desplazamiento del cero, ancho y forma del pico, asimetría, entre otros. Se utilizó el programa

TOPAS para realizar el refinamiento, los mejores parámetros obtenidos se observan en la tabla 9 y la figura 16.

**Figura 16**

*Refinamiento Rietveld del conjugado, el perfil color azul representa el observado y el perfil color rojo el calculado. La línea gris observada corresponde a la diferencia entre los perfiles*



**Tabla 9**

*Factores de variación en los datos obtenidos del refinamiento de Rietveld*

$2\theta$ Min-Max [°]	6.0 - 45.0
Rexp	1.41
Rwp	8.78
Rp	6.61
GOF	6.23
Rexp'	2.20
Rwp'	13.73
Rp'	11.71

---

DW	0.12
----	------

---

Se obtuvieron parámetros que reflejan la calidad del ajuste entre los datos experimentales y el modelo cristalográfico teórico (tabla 9). El valor de  $R_{exp}$  (1.41%) representa la incertidumbre estadística de los datos obtenidos, indicando que la calidad de los datos de difracción es alta. Así mismo, los valores de  $R_{wp}$  (8.78%) y  $R_p$  (6.61%), que miden la diferencia entre el perfil experimental y el ajustado, muestran una desviación, sin embargo, no es significativa, lo cual puede estar relacionado con efectos instrumentales. El GOF (6.23), obtenido de la relación entre  $R_{wp}$  y  $R_{exp}$ , sugiere que el modelo propuesto describe adecuadamente la estructura. Para una mejor evaluación de los efectos sistemáticos, se calcularon los factores corregidos  $R_{exp}'$  (2.20%),  $R_{wp}'$  (13.73%) y  $R_p'$  (11.71%), que consideran contribuciones adicionales como el ensanchamiento de picos debido a la microestructura del material. El parámetro DW (0.12), que cuantifica la distribución de los residuos, indica que la diferencia entre el perfil experimental y el calculado se encuentra dentro de los límites aceptables.

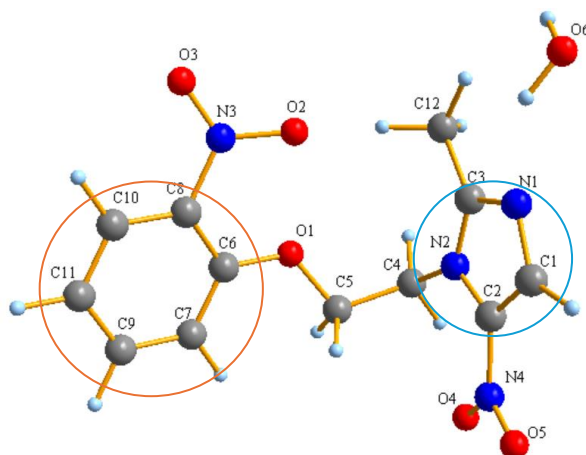
A pesar de que los valores de  $R_{wp}'$  y  $R_p'$  superan el umbral del 10%, esto no implica una incorrecta asignación del grupo espacial  $P2_12_12_1$ , ya que la correspondencia entre los picos experimentales y los calculados sigue siendo coherente con la simetría ortorrómbica propuesta.

#### **8.6.5 Validación de la estructura cristalina**

Para la validación de la estructura cristalina, se utilizó el programa PLATON, y se calcularon las interacciones inter e intramoleculares, las distancias de enlace y los ángulos de la estructura, en la figura 17 se observa la estructura del derivado, graficada con el programa Diamond.

**Figura 17**

Unidad asimétrica del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol, con etiquetas en los átomos

**Tabla 10**

Parámetros de asimetría de los dos anillos presentes en la estructura del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol

<b>Anillo de seis miembros aromático</b>							
Átomo	C6	C7	C8	C9	C10	C11	<b>Tau</b>
Ángulo de torsión [°]	-0,30	0,10	0,32	0,08	-0,13	-0,07	0,2 < 5,0
Desviación en el plano [Å]	0,0018	-0,0010	-0,0012	-0,0003	-0,0002	0,0009	
<b>Anillo de cinco miembros imidazol</b>							
Átomo	C1	C2	C3	N1	N2	<b>Tau</b>	
Ángulo de torsión [°]	-0,13	0,14	0,03	0,06	-0,11	0,1 < 5,0	
Desviación en el plano [Å]	0,0005	-0,0008	-0,0004	-0,0001	0,0007		

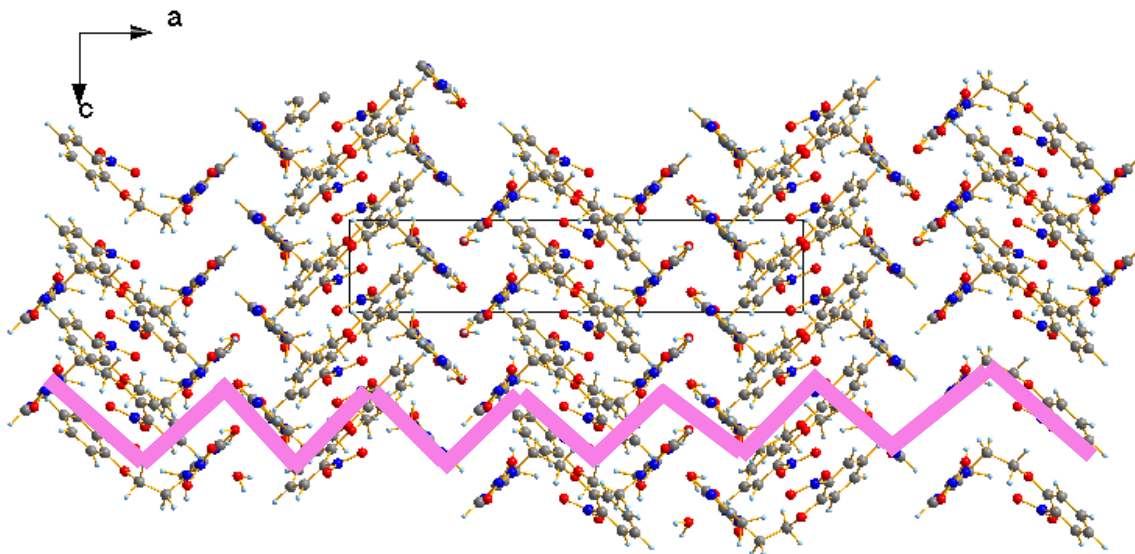
En la estructura cristalina del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol monohidratado, se identifican dos centroides de anillos que corresponden a los sistemas cíclicos de cinco y seis miembros, los cuales han sido analizados mediante los parámetros de Cremer y Pople (Cremer y Pople, 1975) observados en la tabla 10, y así evaluar posibles deformaciones estructurales. El anillo de cinco miembros, correspondiente al sistema imidazólico (C1, C2, C3, N1, N2), presenta un valor de  $\tau < 5.0^\circ$ , lo que indica una conformación prácticamente plana sin torsión significativa en sus enlaces, favoreciendo la deslocalización de sus electrones dentro del sistema y permitiendo una mayor estabilidad conformacional.

Además, esta rigidez estructural facilita interacciones intermoleculares, como enlaces de hidrógeno con la molécula de agua presente en la red cristalina, lo que puede influir en la estabilidad general del material. Por otro lado, el anillo de seis miembros, correspondiente al sistema bencénico sustituido (C6, C7, C8, C9, C10, C11), también presenta un valor de  $\tau < 5.0^\circ$ , confirmando la ausencia de distorsión significativa y asegurando la estabilidad del sistema aromático. La presencia de los grupos nitro (-NO<sub>2</sub>) en C6 y C9 disminuye la densidad electrónica del anillo, afectando su reactividad química. Esta ausencia de deformación estructural en ambos anillos indica que la molécula conserva su estabilidad cristalina.

En la figura 18 se muestra el empaquetamiento de la molécula, con proyección en el eje b, donde las moléculas se empaquetan con motivo helicoidal.

**Figura 18**

*Empaquetamiento de la estructura cristalina del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2 nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol presentado en el eje b con motivo helicoidal*



El empaquetamiento cristalino del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol revela la presencia de ejes helicoidales, los cuales desempeñan un papel fundamental en la organización tridimensional de la red cristalina. Estos ejes helicoidales se alinean a lo largo del eje b, generando una disposición ordenada de las moléculas mediante traslaciones y rotaciones sistemáticas, lo que sugiere la existencia de un eje helicoidal inducida por el grupo espacial  $P2_12_12_1$ .

Esta organización estructural permite una interacción eficiente entre las moléculas, estabilizada por enlaces de hidrógeno formados con los grupos funcionales presentes, en particular, los grupos nitro (-NO<sub>2</sub>) y los aceptores/donadores de enlaces de hidrógeno dentro de la estructura. Además, la disposición helicoidal facilita la optimización del empaquetamiento molecular, minimizando los vacíos estructurales y promoviendo una estabilidad cristalina adecuada.

Adicionalmente, la estructura del conjugado presenta 8 tipos de enlaces de hidrógeno, donde se indica el motivo que forma el arreglo de las interacciones. En la tabla 11 se observan los respectivos enlaces de hidrógeno donde se encuentra el átomo donador de hidrógeno, el aceptor, las distancias de enlace y el grafo correspondiente a la extensión del enlace de hidrógeno, el cual se asigna de acuerdo con la teoría de grafos de Etter, usada para describir los patrones de enlaces de hidrógeno en los compuestos orgánicos (Etter, 1990).

**Tabla 11**

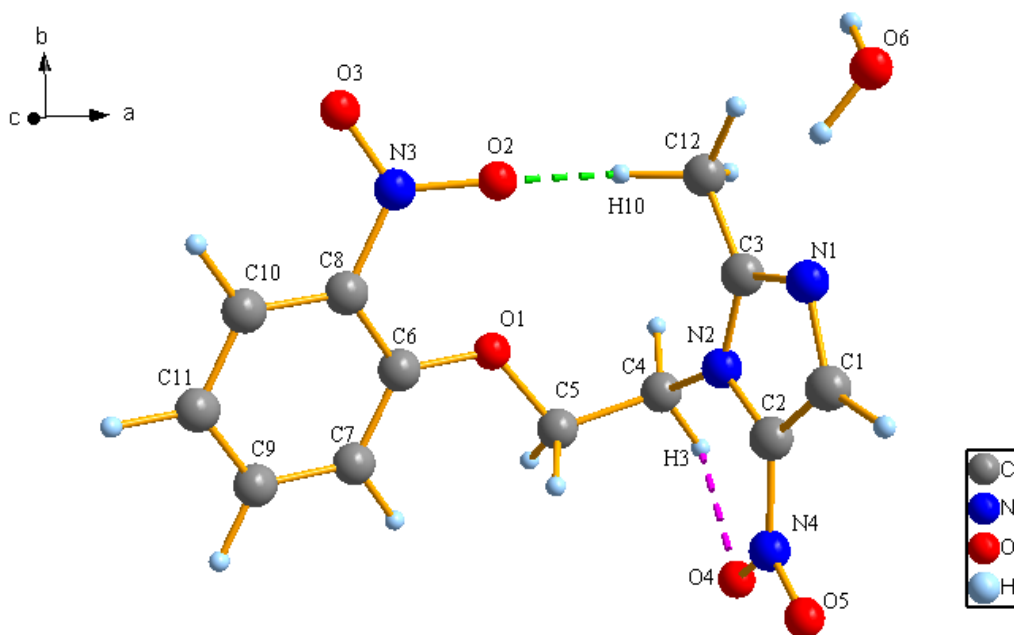
*Enlaces de hidrógeno presentes en el empaquetamiento cristalino del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*

<b>D – H – A</b>	<b>Tipo</b>	<b>D – H [Å]</b>	<b>H – A [Å]</b>	<b>D – A [Å]</b>	<b>D – H – A [Å]</b>	<b>Grafo</b>
<b>O6 -- H13 ... O6</b>	Inter	0.9600	1.9700	2.8120	146.00	C (11)
<b>O6 -- H14 ... N1</b>	Inter	0.9600	1.9900	2.8137	143.00	C (11)
<b>C1 -- H1 ... O5</b>	Inter	1,1100	2.3700	3.4626	167.00	C (11)
<b>C4 -- H3 ... O4</b>	Intra	1.1100	2.1200	2.7740	115.00	S (6)
<b>C12 -- H10 ... O2</b>	Intra	1.1100	1.7600	2.7919	153.00	S (11)

En el empaquetamiento de las moléculas se observan dos enlaces de hidrógeno intramoleculares los cuales corresponden a C4-H3...O4, representado en color rosado y C12-H10...O2, representado en color verde, mostrados en la figura 19, descritos por los símbolos grafos S (6) y S (11) respectivamente. Los demás enlaces de hidrógenos son intermoleculares los cuales son O6-H13...O6 (color cian), O6-H14...N1 (color rosado) y C1- H1...O5 (color verde), mostrados en la figura 19.

**Figura 19**

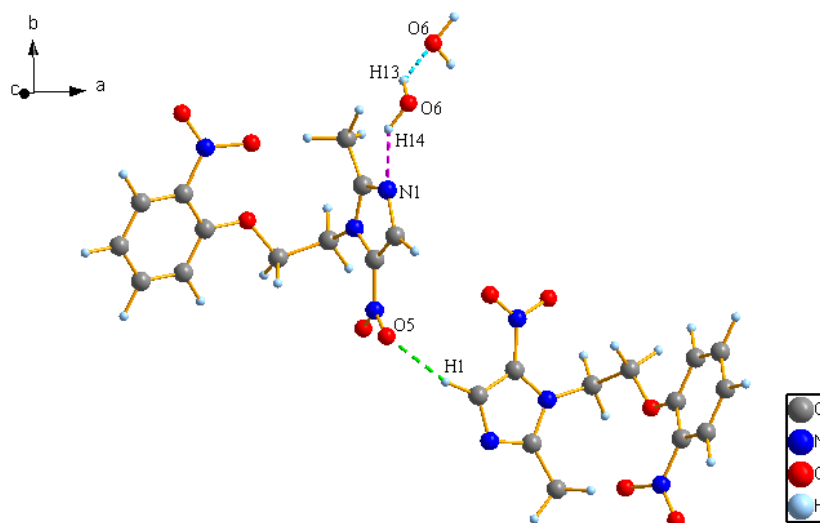
*Representación de los enlaces de hidrógeno intramoleculares del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*



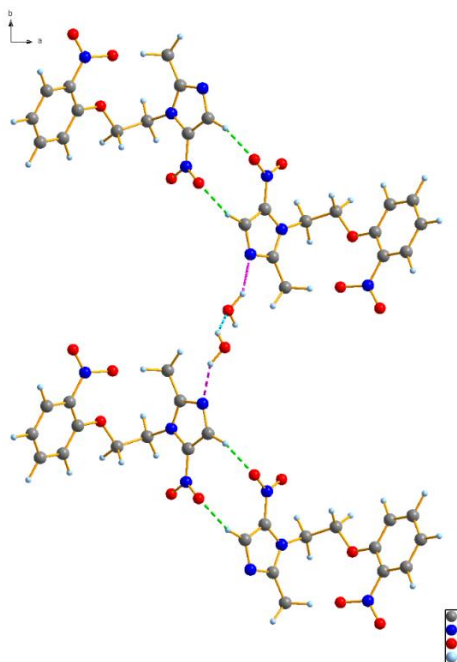
En la estructura cristalina, se observan los enlaces de hidrógeno intramoleculares representados en verde (C12 -- H10...O2) y rosado (N2 -- H3...O4) desempeñan un papel fundamental en la estabilización conformacional y en la organización supramolecular del sistema. El enlace C -- H...O (verde) se forma entre el hidrógeno H10 del grupo metileno C12 -- H10 y el oxígeno O2 del grupo nitro, promoviendo la formación de un motivo estructural helicoidal que contribuye a la rigidez de la molécula. Por otro lado, el enlace N -- H...O (rosado), establecido entre el hidrógeno H3 del grupo imidazol N2 -- H3 y el oxígeno O4 de otro grupo nitro, donde el grupo amino estabiliza la disposición espacial mediante una atracción electrostática favorable con el oxígeno carbonílico, minimizando la energía de la conformación.

**Figura 20**

*Representación de los enlaces de hidrógeno intermoleculares del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*

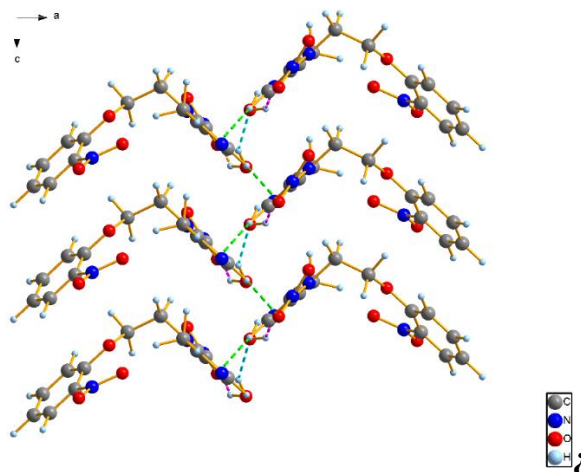
**Figura 21**

*Representación de los enlaces de hidrógeno intermoleculares a lo largo del eje c*



**Figura 22**

*Representación de los enlaces de hidrógeno intermoleculares a lo largo del eje b*

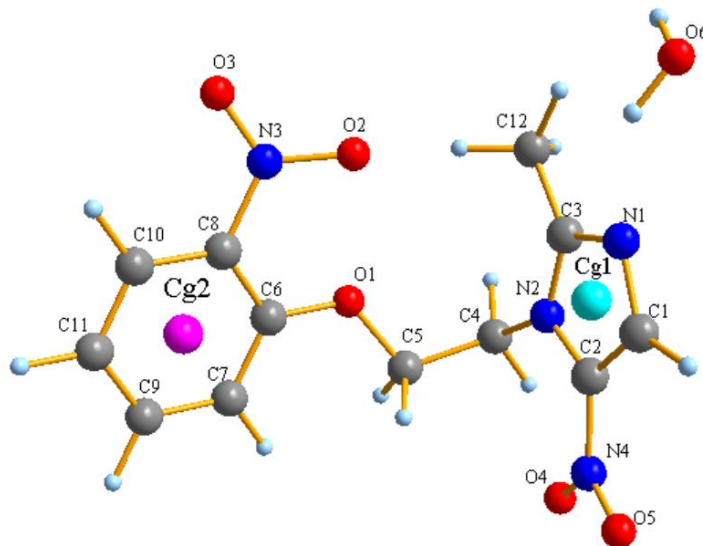


En la unidad asimétrica, se observan los enlaces de hidrógeno intramoleculares (figura 21 y 22) representados por las líneas verde (O5--H1...O5), rosa (N1--H14...O6) y cian (H13...O6) desempeñan funciones clave en la estabilidad del empaquetamiento cristalino. El enlace O5--H1...O5 (verde) corresponde a una interacción tipo O-H...O, donde el oxígeno actúa como aceptor y donador de enlace de hidrógeno, atribuyendo a la formación de un motivo estructural helicoidal. En contraste, el enlace N -- H...O (rosado), establecido entre el hidrógeno H3 del grupo imidazol N2 -- H3 y el oxígeno O4 de otro grupo nitro, es una interacción más fuerte y direccional, lo que favorece la cohesión del cristal y la formación de una red supramolecular estable.

Adicionalmente, se presentan contactos de corto del tipo  $\pi \dots \pi$  por medio de los centroides Cg1 (color cian) y Cg2 (color rosado) del anillo imidazol de la molécula. Las coordenadas en el espacio de los centroides de los anillos se observan en la tabla 12, así como los parámetros geométricos en la tabla 13.

**Figura 23**

*Centroides del anillo aromático del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*

**Tabla 12**

*Coordenadas de los centroides del anillo imidazol Cg1 y el anillo aromático Cg2*

Coordenada del centroide	Cg1	Cg2
x (Å)	0.1789	-0.0847
y (Å)	0.7015	0.6801
z (Å)	0.4037	0.6833

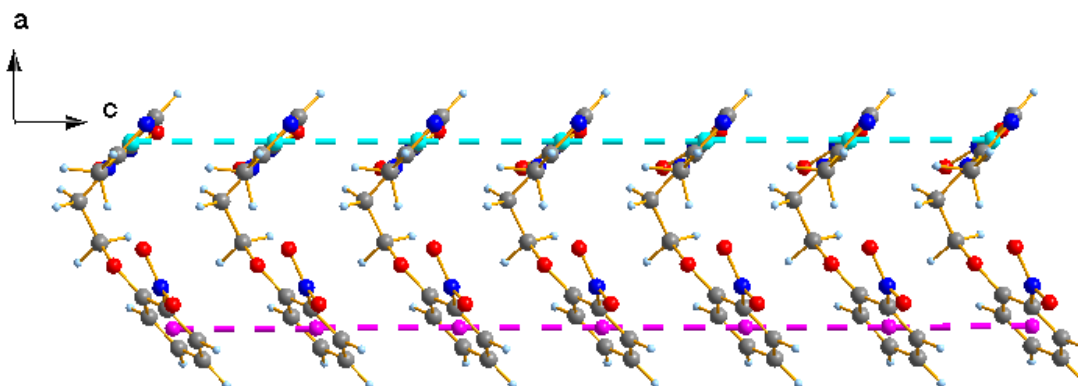
**Tabla 13**

*Parámetros geométricos ligados a las interacciones  $\pi\cdots\pi$  del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*

Interacción	Cg-Cg	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$CgI_{perp}$	$CgJ_{perp}$	Operación de simetría
Cg1-Cg1	4,5759	0	42,9	42,9	3,3518	3,3518	X, Y, -1+Z
Cg1-Cg2	5,5900	17	45,0	38,4	4,3826	3,9554	1/2+X, 3/2-Y, 1-Z
Cg2-Cg2	4,5759	0	48,1	48,1	3,0555	3,0555	X, Y-1+Z

**Figura 24**

*Interacciones Cg1-Cg1 (color cian) y Cg2-Cg2 (color rosado) tipo  $\pi\cdots\pi$  del derivado, con motivo lineal*



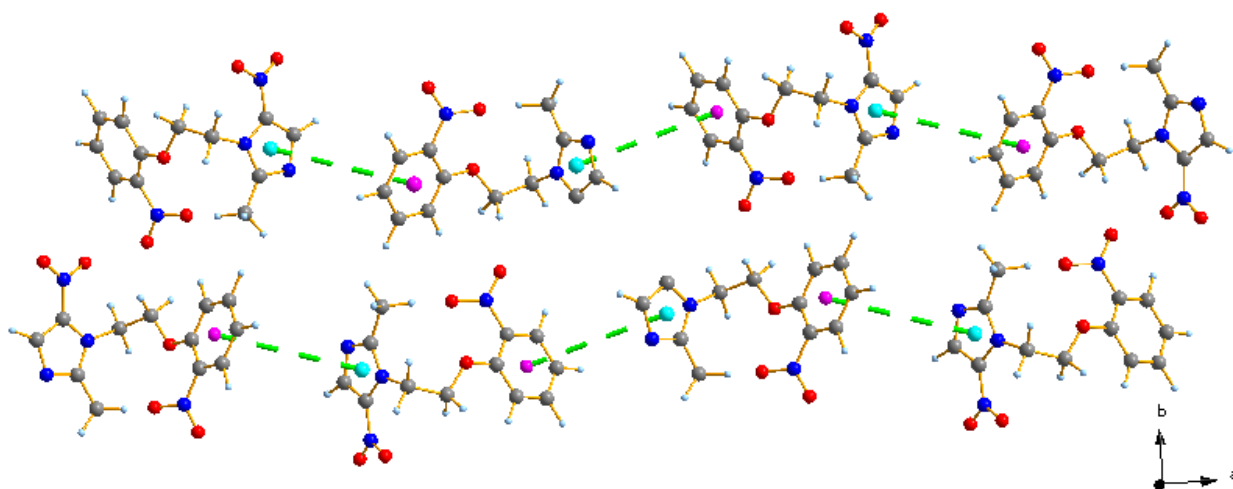
De las interacciones entre los anillos aromáticos en el empaquetamiento cristalino se presentan interacciones  $\pi\cdots\pi$  estabilizadoras del apilamiento de las moléculas, identificadas entre los centroides Cg1-Cg1 (color cian) y Cg2-Cg2 (color rosado). Estas interacciones son importantes

en la organización estructural del conjugado, formando un motivo lineal altamente ordenado dentro de la red cristalina (figura 24).

Desde un punto de vista estructural, las distancias entre los centroides y los desplazamientos laterales entre los anillos sugieren un apilamiento deslizante (Grimme, 2020), característico de interacciones  $\pi \cdots \pi$  estabilizadas electrostáticamente. La disposición paralela de los anillos favorece la superposición de las densidades electrónicas  $\pi$ , lo cual resulta en una estabilización a través de fuerzas de dispersión de London. En sistemas como el dímero de benceno, la geometría de apilamiento deslizante surge de la competencia entre las fuerzas de dispersión de London y la repulsión de Pauli (Tsuzuki *et al.*, 2002), con una influencia mínima de las interacciones electrostáticas. Así mismo, las consideraciones de dispersión y repulsión presentes en la red cristalina son determinantes en la conformación del arreglo cristalino.

### Figura 25

*Interacciones Cg1-Cg2 tipo  $\pi \cdots \pi$  del conjugado a lo largo del eje C, con motivo helicoidal*



Las interacciones  $\pi \cdots \pi$  entre los centroides Cg1-Cg2, representadas en la figura 25, generan un motivo supramolecular helicoidal a lo largo del eje c, favoreciendo la estabilidad

cristalina mediante la superposición parcial de los sistemas  $\pi$ -conjugados. Así mismo, el motivo observado indica que las interacciones Cg1-Cg2 corresponden a un apilamiento deslizante, donde los anillos aromáticos están desplazados lateralmente con respecto a su centroide. De esta manera, se minimiza la repulsión electrostática entre los electrones  $\pi$  y favorece una distribución óptima de las fuerzas de dispersión de London, contribuyendo a la estabilidad del sistema.

Adicionalmente, una de las interacciones importantes fueron del tipo C-H $\cdots$  $\pi$ , donde se presenta una interacción y sus parámetros se presentan en la tabla 14.

**Tabla 14**

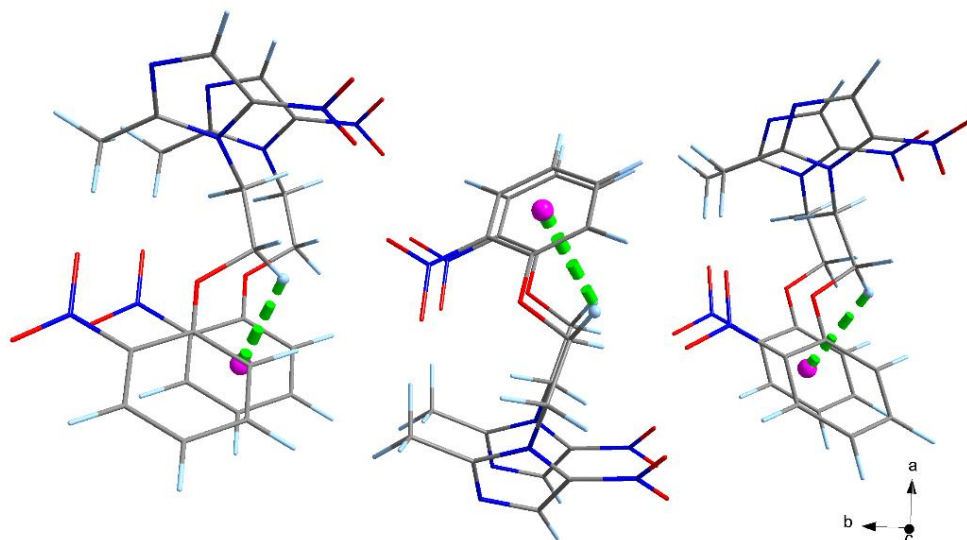
*Parámetros geométricos de la interacción tipo C-H $\cdots$  $\pi$  del conjugado*

<b>Interacción</b>	<b>d (Å)</b>	<b><math>\alpha</math> (grados)</b>	<b><math>\theta</math> (grados)</b>	<b><math>\pi_c</math> (Å)</b>	<b>Tipo</b>
C5-H4 $\cdots$ Cg2	0,59	126	77,82	2,82	III

Según los parámetros geométricos obtenidos de la interacción C-H $\cdots$  $\pi$  se presenta una conformación tipo III, la cual se presenta en la figura 26.

**Figura 26**

*Interacción C5-H4 $\cdots$ Cg2 del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol*



La interacción C5-H4...Cg2 dentro de la red cristalina genera un motivo en zigzag supramolecular observado en la figura 26, característico de los arreglos estabilizados por enlaces C-H... $\pi$  en estructuras cristalinas que poseen anillos aromáticos. En este caso, el anillo aromático Cg2 actúa como un aceptor de interacciones débiles del tipo C-H... $\pi$ , donde el hidrógeno H4 del fragmento C5-H4 se orienta en dirección perpendicular con respecto al plano del sistema aromático. Este tipo de interacción contribuye a la estabilidad del empaquetamiento molecular, promoviendo una disposición alternante de las moléculas en la red cristalina.

### 8.6.6 Química supramolecular

**8.6.6.1 Superficies de Hirshfeld.** Haciendo uso del programa CrystalExplorer se calculó la representación de las superficies de Hirshfeld, donde se observan las distintas interacciones intermoleculares por medio del análisis de las superficies de densidad electrónica.

Las superficies de la molécula denotan contactos cortos representados en color rojo, y conforme el color es más intenso, más corto y fuerte será el contacto; así mismo, los contactos más débiles se observan de color blanco y los más largos en tono azul. En la figura 27 se observan

superficies que corresponden a los enlaces de hidrógeno representados en la tabla 11 (resaltados en color rojo), sin embargo, se encuentran zonas adicionales representadas como “manchas” con una coloración rojo pálido las cuales son contactos cortos que no se pudieron identificar con la validación en PLATON.

Estas superficies permiten conocer el porcentaje de celda ocupado por la molécula 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol con un volumen de superficie de Hirshfeld equivalente a 327,31 Å<sup>3</sup> y la molécula de agua un valor de 22,56 Å<sup>3</sup> para un volumen total de 351,54 Å<sup>3</sup>. Así mismo, Z = 4 y el volumen de la celda 1430,922 Å<sup>3</sup>. obteniendo un porcentaje de ocupación total del 98,27%.

$$\% \text{ ocupación} = \left( \frac{\text{Volumen de la superficie de Hirshfeld} \times Z}{\text{Volumen de la celda}} \right) \times 100 \quad \text{Ec. 5}$$

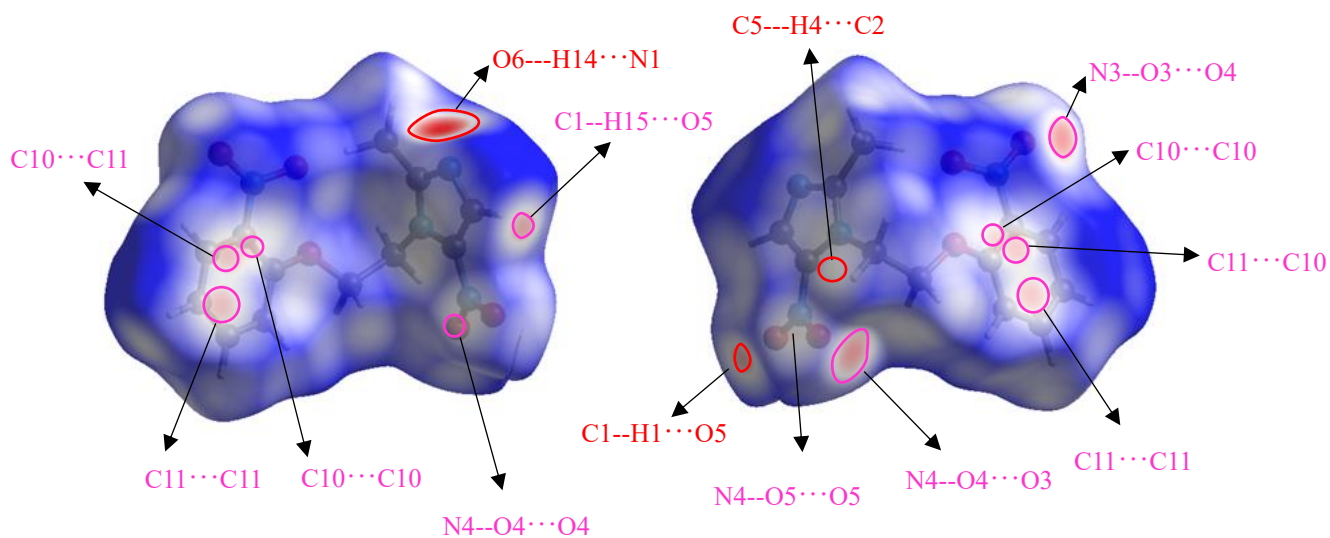
$$\% \text{ ocupación} = \frac{351,54 \times 4}{1430,922 \text{ Å}^3} \times 100 = \mathbf{98,27\%}$$

Este resultado indica que el 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol monohidratado, se empaqueta de forma compacta en la celda, ocupándola casi en su totalidad.

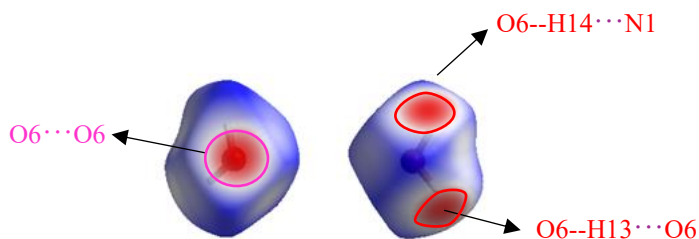
Las superficies de Hirshfeld mapeadas con  $d_{\text{norm}}$  para el 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol y la molécula de agua, se pueden observar en las figuras 27 y 28, donde se presentan los contactos cortos en tonalidades del color rojo, que corresponden a distancias más cortas que las sumas de los radios de Van der Waals de los átomos involucrados.

**Figura 27**

*Superficies de Hirshfeld ilustradas con la función  $d_{norm}$  del derivado, independiente de la molécula de agua*

**Figura 28**

*Superficies de Hirshfeld ilustradas con la función  $d_{norm}$  de la molécula de agua independiente al derivado*



Las superficies de Hirshfeld observadas permiten visualizar la distribución de las interacciones intermoleculares dentro del empaquetamiento cristalino. En este caso, la función  $d_{norm}$  resalta las áreas de mayor contacto intermolecular mediante una escala de colores, donde las regiones en rojo indican interacciones atractivas de corto alcance, típicas de enlaces de hidrógeno,

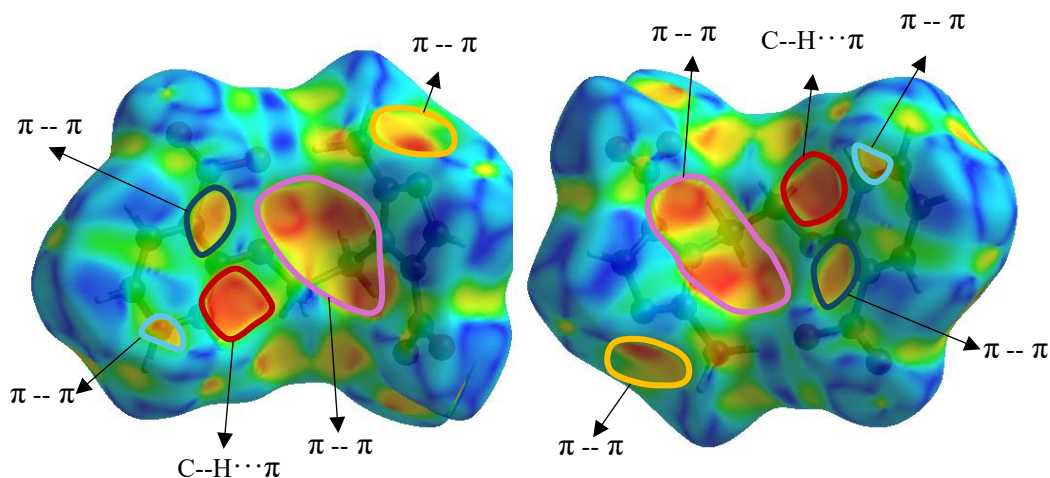
mientras que las zonas en azul reflejan áreas sin interacciones significativas. El análisis de las figuras 27 y 28 muestra que la mayor contribución de interacciones H···H y O···H, esto debido a las fuerzas de dispersión y los enlaces de hidrógeno (convencional y no convencional). Así mismo, se encontraron nuevas interacciones que no se observan por medio de la validación de la estructura, tales como C10···C11, C11···C11, C10···C10, N4--O4···O4, C1--H15···O5 y sus respectivas interacciones recíprocas observadas en la superficie posterior (representadas color rosa). Las interacciones  $\pi$ ··· $\pi$  apiladas, aportan al apilamiento de las moléculas formando una cadena que contribuye al estado sólido del derivado.

El diagrama de Índices de Forma (*Shape Index*) es una representación superficial de una molécula mediante un mapeo cromático, donde cada color corresponde a una variación en la curvatura de la superficie molecular. En este esquema, las regiones de color azul indican elevaciones topográficas similares a protuberancias, mientras que las áreas en tonos anaranjados representan depresiones o cavidades. La intensidad del color naranja, que puede alcanzar tonalidades rojizas, está directamente relacionada con la profundidad y el diámetro de la hendidura.

Este diagrama es particularmente útil para el análisis de interacciones  $\pi$ ··· $\pi$ , y permite visualizar cómo las regiones electrónicamente ricas, como las caras de los anillos aromáticos, forman cavidades donde se localizan los electrones  $\pi$ . Estas hendiduras son indicativas de interacciones supramoleculares, como el apilamiento aromático, en el cual los anillos se alinean de manera favorable debido a efectos electrostáticos y de dispersión. En la figura 29 se ilustra la representación del índice de forma del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol.

**Figura 29**

*Superficies de índice de forma (shape index) del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol, con vista delantera y posterior*



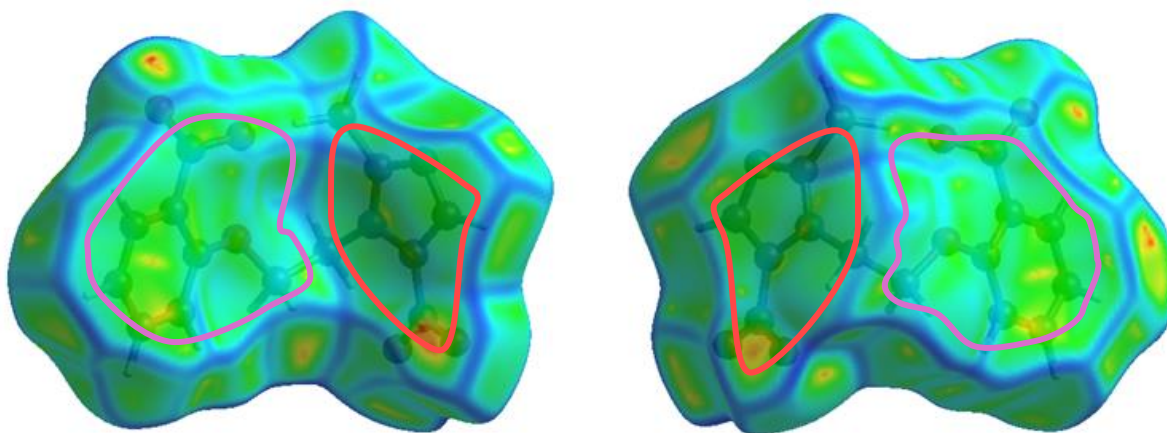
Estas características topográficas están estructuralmente complementadas, funcionando como un sistema de ajuste molecular. Es decir, una depresión en la superficie de una molécula suele corresponder a una región elevada en la molécula adyacente, permitiendo un ensamblaje preciso entre ambas estructuras. Según la distribución de la densidad electrónica: las hendiduras representan regiones con una mayor concentración electrónica, mientras que las protuberancias corresponden a zonas con menor densidad electrónica, facilitando así la complementariedad estructural.

El mapeado de índice de forma del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol muestra la presencia de apilamientos por las interacciones  $\pi \cdots \pi$ , los cuales se deben a las interacciones de los centroides Cg1-Cg1, Cg2-Cg2 y Cg1-Cg2, señalados con los círculos rosa, azul, celeste y amarillo, adicionalmente, el círculo color rojo representa la interacción tipo C-H $\cdots$  $\pi$  correspondiente al contacto C5-H4 $\cdots$ Cg2 con una distancia de 2,82 Å; estas interacciones se observan en las tablas 13 y 14 respectivamente.

Las superficies del tipo curvatura (*curvedness*) permiten visualizar la variabilidad en la curvatura de la superficie molecular, diferenciando regiones planas de aquellas con mayor curvatura. En este esquema, las zonas planas, representadas por un color verde intenso, corresponden a las regiones donde las interacciones intermoleculares ocurren a distancias más cortas y, por lo tanto, poseen una mayor energía de interacción. En contraste, las regiones con una curvatura más pronunciada presentan un color diferenciado, indicando una menor proximidad y, en consecuencia, una menor energía de interacción.

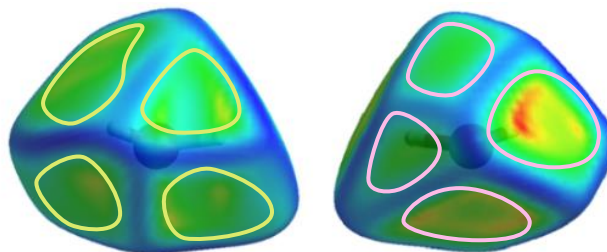
### Figura 30

*Superficies de curvaturas (*curvedness*) del 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1H-imidazol, con vista delantera y posterior*



**Figura 31**

*Superficies de curvaturas (curvedness) de la molécula de agua, con vista delantera y posterior*



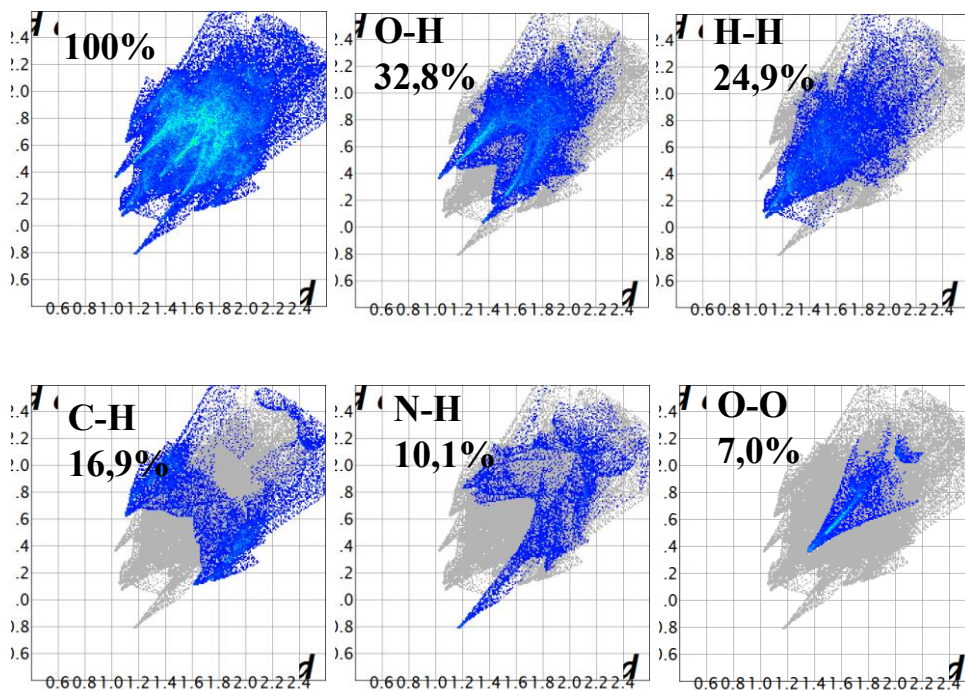
Las zonas de menor curvatura, al encontrarse a distancias interatómicas reducidas, tienen una mayor probabilidad de favorecer la formación de interacciones fuertes, lo que puede influir significativamente en las interacciones supramoleculares. Esto da lugar a una superficie predominantemente plana por su anillo imidazol (color rojo) y el anillo aromático (color rosa), con una baja proporción de regiones curvas (ver figura 30). Así mismo, es posible identificar áreas específicas donde se generan contactos intermoleculares debido a la presencia de las superficies planas, como se observa en la molécula de agua (ver figura 31), zonas completamente planas (ilustradas en color amarillo y rosa), las cuales favorecen el empaquetamiento cristalino.

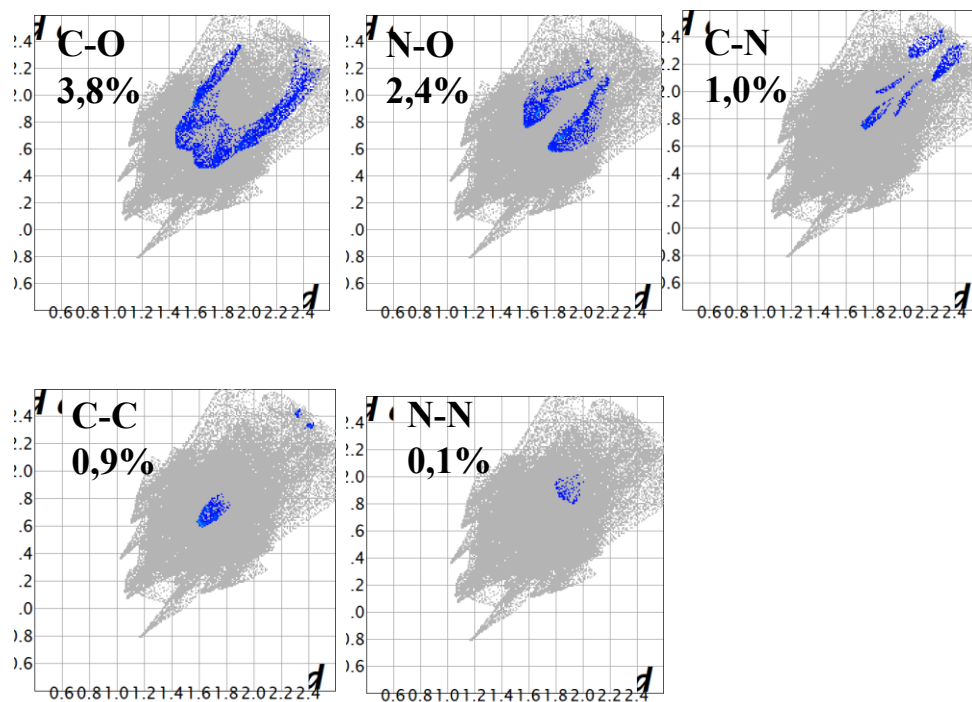
**8.6.6.2 Huellas dactilares.** Las huellas dactilares son representaciones gráficas bidimensionales que permiten visualizar y cuantificar las contribuciones de las interacciones intermoleculares en las superficies, proporcionando información sobre la disposición espacial de los átomos en la red cristalina. En estos diagramas, se correlaciona la distancia desde la superficie de la densidad electrónica hasta el átomo más cercano dentro de la molécula ( $d_i$ ) con la distancia desde la superficie hasta un átomo externo ( $d_e$ ).

Estas representaciones constituyen una firma única para cada compuesto, y son fundamentales en el análisis cuantitativo y cualitativo del empaquetamiento cristalino, ya que revelan patrones de contacto específicos entre moléculas, lo cual es crucial para comprender la estabilidad estructural, la organización supramolecular y el comportamiento físico-químico del material. Este análisis proporciona información respecto a las distintas interacciones, como enlaces de hidrógeno, interacciones  $\pi$ - $\pi$  y fuerzas de van der Waals (McKinnon *et al.*, 2004).

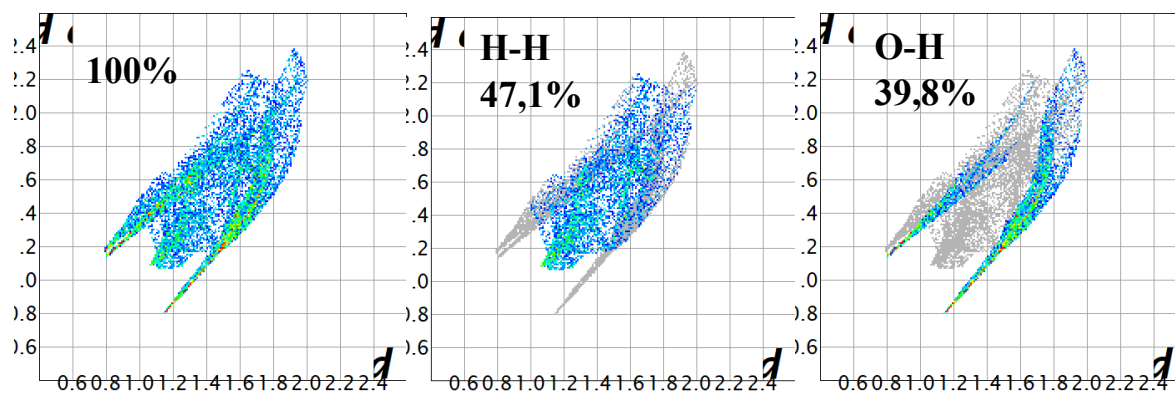
**Figura 32**

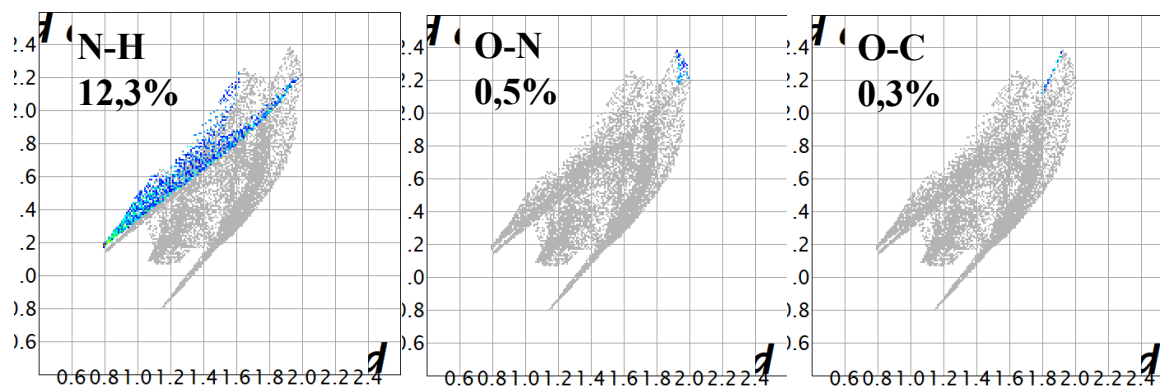
*Huellas dactilares de cada fragmento del derivado, independiente de la molécula de agua, mostrando las contribuciones de cada contacto en la superficie de Hirshfeld*



**Figura 33**

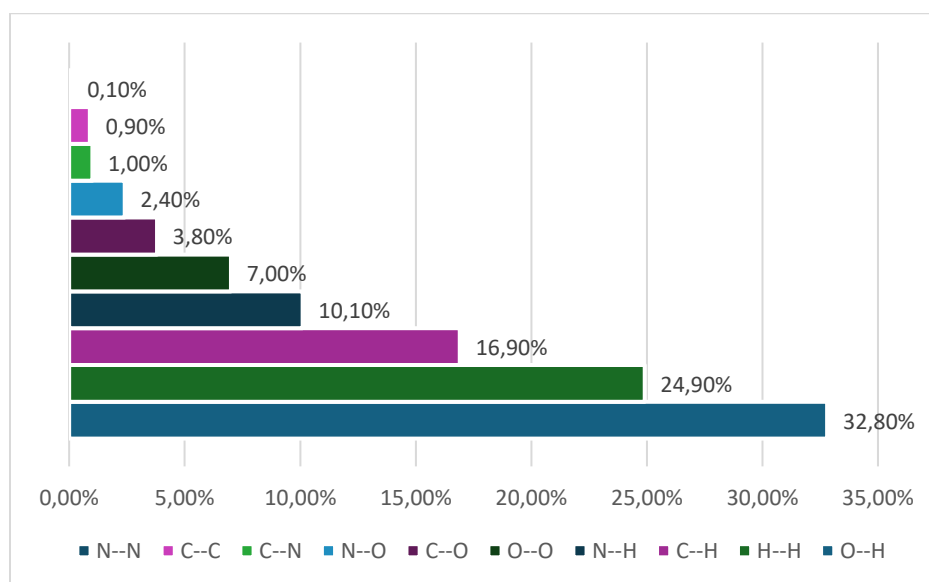
*Huellas dactilares de cada fragmento del agua, independiente de la molécula del derivado, mostrando las contribuciones de cada contacto en la superficie de Hirshfeld*





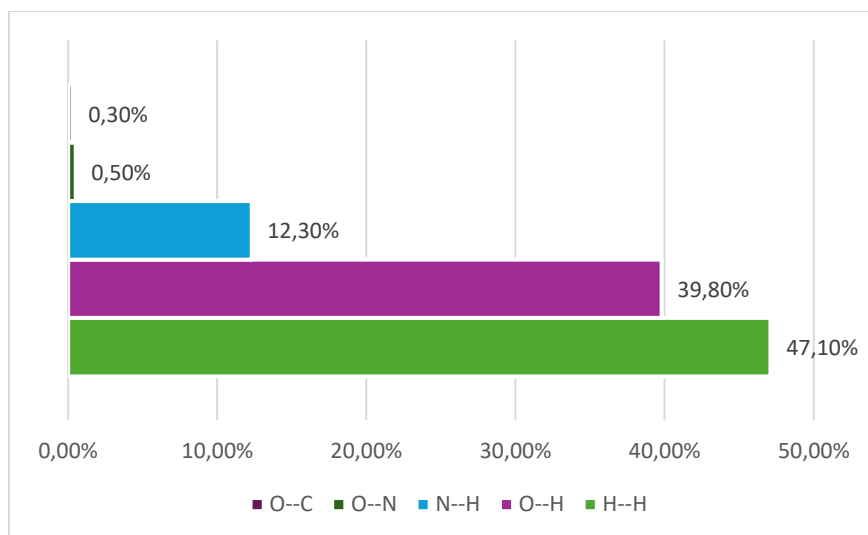
**Figura 34**

*Contribuciones porcentuales de cada tipo de contacto en las superficies de Hirshfeld del derivado, representados en un diagrama de barras*



**Figura 35**

*Contribuciones porcentuales de cada tipo de contacto en las superficies de Hirshfeld del agua, representados en un diagrama de barras*



Por medio de las huellas dactilares y los diagramas estadísticos observados en la figura 32 y 33, se puede identificar las interacciones de mayor contribución en el derivado, las cuales corresponden a O···H y H···H con valores de 32.8% y 24.9% respectivamente, esto debido los enlaces de hidrógeno presentes y a las fuerzas de dispersión. Adicionalmente, se presentan interacciones C···H, N···H, O···O, C···O, N···O, C···N, C···C y N···N, con porcentajes de 16.9%, 10.1%, 7.0%, 3.8%, 2.4%, 1.0%, 0.9%, 0.1%. Así mismo, las interacciones C···H contribuye al estado sólido del conjugado ya que son distancias de corto alcance y las interacciones C···C y N···N no contribuyen significativamente ya que la primera corresponde a una interacción débil tipo  $\pi \dots \pi$  y el segundo por medio de fuerzas de dispersión débiles, esto es producto de las densidades electrónicas del carbono y el nitrógeno y el arreglo molecular establecido. Las interacciones N···H (10.1%) también son relevantes, se encuentran relacionadas con la presencia de los grupos nitro e imidazol en la molécula, favoreciendo la formación de enlaces de hidrógeno adicionales. En menor proporción, se observan contactos O···O (7.0%), C···O (3.8%), N···O (2.4%), C···N (1.0%) y C···C (0.9%), indicando el apilamiento  $\pi$ - $\pi$  en los anillos aromáticos.

Adicionalmente, se identifican las interacciones con mayor contribución en la molécula de agua presentadas en la figura 30, las cuales corresponden a H-H y O-H, con valores de porcentaje de 47.1% y 39.8% respectivamente, mayores en comparación al derivado. También se encuentran las interacciones N-H, O-N y O-C con porcentajes de 12.3%, 0.5% y 0.3%. Sin embargo, las interacciones N···H (12.3%) también son relevantes, lo que sugiere que la molécula de agua tiene contactos con los átomos de nitrógeno presentes en su entorno. En menor proporción, se identifican contactos O···N (0.5%) y O···C (0.3%), indicando que existen interacciones débiles con otros elementos, pero con menor contribución en comparación con las interacciones dominantes.

## 9. Conclusiones

Se determinó la presencia de una molécula de agua por unidad molecular, lo que indica que el material se encuentra monohidratado. La presencia de agua en el derivado indica que las interacciones entre la molécula de agua y el 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol favorecen la cristalización en forma de hidrato.

El análisis mediante espectroscopia IR corrobora la estructura molecular de la 2-metil-5-nitro-1-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1*H*-imidazol.

Los estudios térmicos realizados confirman que el compuesto corresponde a un material monohidrato, con punto de fusión en el rango de 119,08 -120,38 °C.

La estructura cristalina del 2-NO<sub>2</sub>-Ar-MTZ se determinó a temperatura ambiente. El compuesto cristaliza en una celda unidad ortorrómbica de grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> (No. 19) y parámetros de celda  $a = 22,52869 \text{ \AA}$ ,  $b = 13,85144 \text{ \AA}$ ,  $c = 4,57496 \text{ \AA}$ , con un volumen de  $V = 1430,922 \text{ \AA}^3$ , y  $Z = 4$ .

El empaquetamiento molecular está definido principalmente por interacciones de enlaces de hidrógeno, en las cuales los contactos H···H y O···H e interacciones  $\pi\cdots\pi$  e H··· $\pi$ , desempeñan un papel clave en la estabilidad estructural.

En el arreglo supramolecular los contactos con mayor contribución son O···H y H···H debido los enlaces de hidrógeno presentes y a las fuerzas de dispersión.

Los datos obtenidos mediante difracción de rayos X de polvo podrán incorporarse en la base de datos *Powder Diffraction File* (PDF) del Centro Internacional de Datos de Difracción (ICDD).

## 9. Recomendaciones

Se recomienda realizar ensayos de cristalización del conjugado de metronidazol en distintas condiciones y solventes, con el objetivo de obtener cristales de tamaño adecuado para su análisis mediante difracción de rayos X de monocristal y determinar si se encuentran nuevos polimorfos.

### Referencias

- Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., & Rizzi, R. (1999). EXPO: A program for full powder pattern decomposition and crystal structure solution. *Journal of Applied Crystallography*, 32(2), 339-340. Chester, Reino Unido: International Union of Crystallography. <https://doi.org/10.1107/S0021889898007729>
- Andersson, K. E. (1981). Pharmacokinetics of nitroimidazoles. Spectrum of adverse reactions. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases. Supplementum*, 26, 60–67.
- Ashcroft, N. W., & Mermin, N. D. (1976). *Solid state physics*. New York, 96-98. NY: Holt, Rinehart, and Winston.
- Blanton, J. R., Papoular, R. J., & Louër, D. (2019). PreDICT: A graphical user interface to the DICVOL14 indexing software program for powder diffraction data. *Powder Diffraction*, 34(3), 233-241. <https://doi.org/10.1017/S0885715619000514>
- Blaton, N. M., Peeters, O. M., & De Ranter, C. J. (1979). 2-(2-Methyl-5-nitro-1-imidazolyl) ethanol (metronidazole). *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 35(10), 2465-2467.
- Brandenburg, K., & Putz, H. (2006). *DIAMOND [Software de cristalografía]*. Crystal Impact GbR. Bonn, Alemania.
- Caira, M. R., Nassimbeni, L. R., & van Oudtshoorn, B. (1993). X-ray structural characterization of anhydrous metronidazole benzoate and metronidazole benzoate monohydrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82(10), 1006-1009

- Ceruelos, A. H., Romero-Quezada, L. C., Ledezma, J. R., & Contreras, L. L. (2019). Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(1), 397-401. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201901\\_16788](https://doi.org/10.26355/eurrev_201901_16788)
- Coelho, A. A. (2018). TOPAS and TOPAS-Academic: An optimization program integrating computer algebra and crystallographic objects written in C++. *Journal of Applied Crystallography*, 51(1), 210-218. <https://doi.org/10.1107/S1600576718000183>
- Colthup, N. B., Daly, L. H., & Wiberley, S. E. (1990). *Introduction to infrared and Raman spectroscopy* (3rd ed.). Academic Press.
- Craig, D. Q. M., & Reading, M. (Eds.). (2006). *Thermal analysis of pharmaceuticals*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420014891>
- Cremer, D., & Pople, J. A. (1975). *A general definition of ring puckering coordinates*. *Journal of the American Chemical Society*, 97(6), 1354–1358. <https://doi.org/10.1021/ja00839a011>
- Cullity, B. D., & Stock, S. R. (2001). *Elements of X-ray diffraction*. Upper Saddle River, 171-175. NJ: Prentice Hall.
- Di Martino, P., Censi, R., Malaj, L., Capsoni, D., Massarotti, V., & Martelli, S. (2007). Influence of solvent and crystallization method on the crystal habit of metronidazole. *Crystal Research and Technology: Journal of Experimental and Industrial Crystallography*, 42(8), 800-806.

- Dingsdag, S. A., & Hunter, N. (2018). Metronidazole: an update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(2), 265-279. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx351>
- Edwards, D. I. (1993). Nitroimidazole drugs--action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 31(2), 9-20. <https://doi.org/10.1093/jac/31.2.9>
- Etter, M. C. (1990). Encoding and Decoding Hydrogen-Bonds Patterns of Organic Compounds. *American Chemical Society*, 120-126.
- Faghieh-Mirzaei, E., Sabouri, S., Zeidabadinejad, L., Abdolah Ramazani, S., Abaszadeh, M., Khodadadi, A., Shamsadinipour, M., Jafari, M., & Pirhadi, S. (2019). Metronidazole aryloxy, carboxy and azole derivatives: Synthesis, anti-tumor activity, QSAR, molecular docking and dynamics studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(2), 305-314. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.12.003>
- Gavezzotti, A. (2002). Hirshfeld surfaces: a new tool for molecular crystals. *Chemical Society Reviews*, 31(2), 176-184. <https://doi.org/10.1039/b101394g>
- Gomes, A. P. B., Correia, L. P., Simões, M. O. da S., & Macêdo, R. O. (2007). Development of thermogravimetric method for quantitative determination of metronidazole. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 88(2), 383–387. <https://doi.org/10.1007/s10973-006-8007-2>
- Grimme, S. (2020). The nature of  $\pi$ – $\pi$  stacking interactions from a density functional and coupled-cluster theory perspective. *Chemical Science*, 11(34), 8408-8415. <https://doi.org/10.1039/D0SC02667K>

- Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P., & Ward, S. C. (2016). The Cambridge structural database. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, 72(2), 171-179.
- Haines, P. J. (2002). *Principles of Thermal Analysis and Calorimetry*. The Royal Society of Chemistry. Cambridge, UK. <https://doi.org/10.1039/9781847551764>
- Hammond, C. (2015). *The Basics of Crystallography and Diffraction*. En Oxford University Press eBooks, 267-269. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198738671.001.0001>
- Hatakeyama, T., & Liu, Z. (1998). *Thermal analysis: Fundamentals and applications to polymer science*. Wiley.
- Hatakeyama, T., & Quinn, F. X. (1999). *Thermal analysis: Fundamentals and applications to polymer science* (2nd ed.). Wiley.
- Jayatilaka, D., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., McKinnon, J. J., & Spackman, M. A. (2006). CrystalExplorer: A tool for displaying Hirshfeld surfaces and visualising intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 62(a1), 90-91. <https://doi.org/10.1107/S0108767306098199>
- Kittel, C. (2004). *Introduction to solid state physics*, 4-17. Hoboken, NJ: Wiley.
- Klug, H. P., & Alexander, L. E. (1974). *X-Ray diffraction procedures: For Polycrystalline and Amorphous Materials*, 10-12. Wiley-Interscience: New York.
- Koga, N., Tanaka, H., Ono, K., Noda, K., & Criado, J. M. (2019). *Kinetic analysis of thermal decomposition of solids: Evaluation of the accuracy of simplified methods*. *Thermochimica Acta*, 675, 176–187. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2019.03.010>

- Lamont, R. F., Sobel, J. D., Akins, R. A., Hassan, S. S., Chaiworapongsa, T., Kusanovic, J. P., & Romero, R. (2011). The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(5), 533-549. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x>
- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., *et al.* (2013). Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infectious Diseases*, 13(12), 1057-1098. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9.
- Leitsch, D. (2015). Drug resistance in the microaerophilic parasite *Giardia lamblia*. *Current Tropical Medicine Reports*, 2(1), 128-135. <https://doi.org/10.1007/s40475-015-0040-6>
- Macrae, C. F., Sovago, I., Cottrell, S. J., Galek, P. T., McCabe, P., Pidcock, E., Platings, M., Shields, G. P., Stevens, J. S., Towler, M., & otros. (2020). Mercury 4.0: From visualization to analysis, design, and prediction. *Journal of Applied Crystallography*, 53(1), 226-235.
- McKinnon, J. J., Spackman, M. A., & Mitchell, A. S. (2004). Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 60(6), 627-668.
- Nakamoto, K. (2009). *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, Part A: Theory and applications in inorganic chemistry* (6th ed.). Wiley.
- Patel, M., & Trivedi, M. (2011). Synthesis, Antimicrobial Activity, and QSAR Study of Some Novel 1-Methyl-2-Substituted Phenyl-5-Nitroimidazoles. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2011/160564>

- Patel, O. P., Jesumoroti, O. J., Legoabe, L. J., & Beteck, R. M. (2021). Metronidazole-conjugates: A comprehensive review of recent developments towards synthesis and medicinal perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 210, 112994.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., & Vyvyan, J. R. (2015). *Introduction to spectroscopy* (5th ed.). Cengage Learning.
- Pecharsky, Vitalij K., & Zavalij, P. Y. (2009). *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*. Springer US, 108-114. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0>.
- Qu, H., Pan, L., Sun, Y., Wang, L., Li, Y., Zhang, M., Zhang, Z., & Lin, H. (2020). Supramolecular assemblies of three new metronidazole derivatives constructed with various dihydroxybenzoic acids via hydrogen bonds. *\*Chemical Research in Chinese Universities*, 36\*(6), 1196–1202. <https://doi.org/10.1007/s40242-020-0050-1>
- Raether, W., & Hanel, H. (1988). "Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity." *Pharmacology & Therapeutics*, 37(2), 163-200. Doi: 10.1007/s00436-002-0754-9.
- Röntgen, W. C. (1896). Eine Neue Art von Strahlen. *Sitzungsberichte der Würzburger Physik-med. Gesellschaft*, 137-147.
- Sander, M. (2015). *Crystallography and crystal defects*. Hoboken, NJ: Wiley.
- Shriner, R. L., Hermann, C. K. F., Morrill, T. C., Curtin, D. Y., & Fuson, R. C. (2004). *The systematic identification of organic compounds* (8th ed.). Wiley.
- Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. J., & Bryce, D. L. (2014). *Spectrometric identification of organic compounds* (8th ed.). Wiley.

- Smith, B. C. (2011). *Infrared spectral interpretation: A systematic approach* (2nd ed.). CRC Press.
- Spek, A. L. (2020). CheckCIF validation ALERTS: what they mean and how to respond. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 76(1), 1-11.
- Steed, J. W., & Atwood, J. L. (2013). *Supramolecular chemistry*. John Wiley & Sons: Chichester, UK, 50, 831-834.
- Tamayo, A. P., Henao, J. A., & Toro, R. A. (2018). Determinación de la estructura cristalina de la cetirizina y los cloruros de olopatadina y levocetirizina por difracción de rayos X de polvo. UIS.
- Tan, W. S., Arshad, N. M., Bhawani, S. A., *et al.* (2015). Synthesis, characterization, and biological evaluation of metronidazole-triazole hybrids as potential anti-protozoal and antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 490-500.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.012>
- Toraya, H. (1986). Whole-powder-pattern fitting without reference to a structural model: application to X-ray powder diffraction data. *Journal of Applied Crystallography*, 19(6), 440-447. Londres, Reino Unido: International Union of Crystallography.  
<https://doi.org/10.1107/S0021889886088982>
- Tsuzuki, S., Honda, K., Uchimaru, T., Mikami, M., & Tanabe, K. (2002). Origin of the attraction and directionality of the  $\pi$ - $\pi$  interaction: Molecular orbital and density functional theory analyses of benzene dimer interaction. *Journal of the American Chemical Society*, 124(4), 104-112. <https://doi.org/10.1021/ja01174b>

- Varela, J. de D. (2000). Elementos Geométricos de la Cristalografía. Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, 25-27.  
<https://repositorio.acefyn.org.co/bitstream/001/65/1/ACCEFVN-AC-spa-2000-Elementos%20geom%c3%a9tricos%20de%20cristalograf%c3%ada.pdf>
- Vyazovkin, S., & Wight, C. A. (1999). Isothermal and nonisothermal kinetics of thermally stimulated reactions studied by calorimetry. *Chemical Reviews*, 99(1), 175-222.
- Vyazovkin, S., Burnham, A. K., Criado, J. M., Pérez-Maqueda, L. A., Popescu, C., & Sbirrazzuoli, N. (2020). *ICTAC kinetics committee recommendations for performing kinetic computations on thermal analysis data*. *Thermochimica Acta*, 689, 178597.  
<https://doi.org/10.1016/j.tca.2019.178597>
- Wendlandt, W. W. (1986). *Thermal analysis* (3rd ed.). Wiley.
- Woolfson, M. M., & Bacon, G. E. (1980). *X-ray diffraction*. New York: Halsted Press.
- Wunderlich, B. (2005). *Thermal analysis*. Springer. <https://doi.org/10.1007/b137411>