

**DERIVATIZACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS TIPO AMINAS BASADA
EN LA FORMACIÓN DE SUS RESPECTIVAS SALES CON EL FIN DE
ESTUDIAR LA SOLUBILIDAD Y EFECTO DEL IÓN COMÚN**

**CAMILA FERNANDA MEDINA SANDOVAL
LINA ROCÍO MORANTES PERICO**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X
BUCARAMANGA**

2012

**DERIVATIZACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS TIPO AMINAS BASADA
EN LA FORMACIÓN DE SUS RESPECTIVAS SALES CON EL FIN DE
ESTUDIAR LA SOLUBILIDAD Y EFECTO DEL IÓN COMÚN**

**CAMILA FERNANDA MEDINA SANDOVAL
LINA ROCÍO MORANTES PERICO**

Proyecto de Grado Modalidad Investigación presentado como requisito para optar
al título de Química.

DIRECTOR:

José Antonio Henao Martínez, *Ph.D.*

CODIRECTORES:

Vladimir V. Kouznetsov, *Ph.D, DSc.*

Hernando Camargo, Químico

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X
BUCARAMANGA**

2012

DEDICATORIA

A mis amados padres, Guillermo y Fanny, por sus valiosos consejos, amor y principalmente por el apoyo que me han brindado siempre para lograr cumplir con éxito cada uno de los proyectos trazados en mi vida.

A mis hermanos, Iván y Fredy, por sus palabras de alivio en momentos de dificultad y por sus grandes aportes en mi desarrollo personal. Los adoro.

A Oscar Martínez, por brindarme su compañía, cariño y comprensión, por darme fuerzas en los momentos que más lo necesitaba y por no dejarme desfallecer en el transcurso del camino.

A mi prima, hermana y amiga Pili, por estar siempre junto a mí y recordarme que con perseverancia todo se puede lograr. Gracias por contagiarme de tu fortaleza.

A mis amigos y familiares, por guiarme en muchas oportunidades para alcanzar la realización de mis metas.

Y finalmente a mi querida amiga Cami, porque entre llantos y risas logramos culminar satisfactoriamente este proceso de formación para nuestras vidas.

DEDICATORIA

A Dios, quien me dio la salud, la fe, la fortaleza y la esperanza para terminar esta etapa.

A mis padres, este esfuerzo es para ustedes, por cada uno de los sacrificios que hicieron por enseñarme a nadar contra la corriente y porque siempre estuvieron incondicionalmente cuando los necesite. LOS AMO.

A mis hermanas por la comprensión y paciencia que tuvieron durante mis momentos de estrés. A ti Mayis porque sé que tuviste que sacrificar muchas cosas.

A mis abuelos. Nonito, hoy desde el cielo ves un logro más de tu nieta. A tíos, y primos porque son y seguirán siendo parte de mi formación.

A ti Jesu por todo lo que compartimos y por tu apoyo incondicional en los momentos que más lo necesite en esta etapa, porque aportaste cosas positivas en mi vida; logramos crear una historia que no se me olvidará.

A mis amigas Pili, Auri y Silvi porque cuando sentía que las fuerzas se me acababan siempre me ayudaron a levantarme y me siguieron animando

Al profe José Antonio Henao, a Hernando Camargo y a Linis por la confianza que me dieron. Lo logramos!

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor José Antonio Henao Martínez, por las enseñanzas recibidas, la dedicación, el cariño y apoyo incondicional en nuestras vidas.

Al Doctor Vladimir V. Kouznetsov, por la codirección de nuestro trabajo y sus valiosos aportes que impidieron nos desviáramos del camino.

A Hernando Camargo, por convertirse en nuestro amigo y olvidar por muchos instantes de su labor para sacarnos una sonrisa.

A los profesores Juan Manuel Urbina y Stelia Carolina Méndez, por las correcciones, consejos y sugerencias en la evaluación de esta investigación.

A la VIE por su colaboración y aporte económico mediante el proyecto de investigación código 5179.

A la doctora Elena Stashenko y el Laboratorio de Cromatografía de la UIS, por su colaboración en la espectrometría de masas.

Al doctor Daniel Molina y el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la sede Guatiguará de la UIS, por la cooperación en la espectroscopia RMN.

A la Escuela de Química de la UIS por su colaboración en la realización de la espectroscopía infrarroja.

A los miembros del Laboratorio de Difracción de Rayos-X: José Luis, Mónica, Mario, Andelfo y José Quintana, por acogernos con amabilidad y brindarnos su orientación.

A nuestros compañeros del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, especialmente a Sebastián Flórez y Mauricio Acelas, por su paciencia y constante colaboración.

Y finalmente, a todas las personas vinculadas de una u otra forma en el tiempo de realización de este proyecto de grado, especialmente a nuestros amigos Javier, Mafe, Oscar, Henry y Marisol, por las risas, el llanto, los momentos alegres y tristes, por las horas de estudio y de diversión.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	25
1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	27
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
1.2 JUSTIFICACIÓN	27
2. OBJETIVOS	30
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	30
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
3. MARCO DE REFERENCIA	31
3.1 MARCO DE ANTECEDENTES	31
3.2 MARCO TEÓRICO	32
3.2.1 Formación de aminas vía iminas	32
3.2.2 Antifúngicos de tipo aminas.....	34
3.2.3 Técnicas Analíticas	37
3.2.4 Derivatización.....	38
3.2.5 Mejoramiento de la solubilidad de los medicamentos.....	38
3.2.6 Determinación Estructural por Datos de Difracción de Polvo.....	41
4. METODOLOGÍA	51
4.1 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS.....	52
4.1.1 Obtención del compuesto 1- <i>N</i> -(2-piridilmetil)aminonaftaleno (4a)	54
4.1.2 Obtención del compuesto 1- <i>N</i> -(3-piridilmetil)aminonaftaleno (4b)	55

4.1.3	Obtención del compuesto 1- <i>N</i> -(4-piridilmetil)aminonaftaleno (4c)	56
4.2	CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LOS COMPUESTOS 1- <i>N</i> - (PIRIDILMETIL)AMINONAFTALENOS.....	56
4.2.1	Espectroscopía infrarroja (IR).....	57
4.2.2	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM).....	57
4.2.3	Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	58
4.3	DERIVATIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS	59
4.3.1	Obtención de la sal 4a	60
4.3.2	Obtención de la sal 4b	60
4.3.3	Obtención de la sal 4c	60
4.4	CARACTERIZACIÓN DE LOS CLORHIDRATOS	61
4.4.1	Espectrometría de Fluorescencia de Rayos-X (FRX)	61
4.5	CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE LOS CLORHIDRATOS	62
4.5.1	Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas (DRX)	62
4.6	ANÁLISIS TÉRMICOS.....	63
4.7	DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LAS NUEVAS SALES FORMADAS	64
4.7.1	Solubilidad de referencia	66
4.7.2	Pruebas de Salting-out.....	67
5.	RESULTADOS	68
5.1	SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS.....	68
5.2	CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LOS COMPUESTO 1- <i>N</i> - (PIRIDILMETIL)AMINONAFTALENOS.....	70
5.3	DERIVATIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS	81

5.4 CARACTERIZACIÓN DE LOS CLORHIDRATOS	82
5.5 CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE LOS CLORHIDRATOS	85
5.6 ANÁLISIS TÉRMICOS.....	87
5.7 DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LAS NUEVAS SALES FORMADAS	91
CONCLUSIONES	99
RECOMENDACIONES	101
BIBLIOGRAFÍA	102
ANEXOS	108

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Mecanismo de la formación de una imina mediante la reacción de un compuesto carbonílico con una amina primaria.	33
Esquema 2. Reacción general de formación de los compuestos <u>4a-4c</u>	54
Esquema 3. Reacción general de formación de los derivados sal <u>4a-4c</u>	59
Esquema 4. Reacción general de aminación reductiva	69
Esquema 5. Posibles rutas de fragmentación para los iones moleculares de las aminas a) <u>4a</u> , b) <u>4b</u> y c) <u>4c</u>	74

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Proceso de derivatización de un fármaco para poder superar la barrera de solubilidad	28
Figura 2. Estructura de la naftifina y la terbinafina	35
Figura 3. Estructura de la Fenitoína y la Fosfenitoína	36
Figura 4. Estructura de los compuestos 1- <i>N</i> -(piridilmetil)aminonaftalenos a) 4a , b) 4b y c) 4c	52
Figura 5. Montaje experimental de las síntesis	53
Figura 6. Espectrofotómetro FTIR Bruker Tensor 27	57
Figura 7. Equipo CG-EM marca Agilent Technology 6890 series GC System	58
Figura 8. Espectrómetro de RMN Bruker Avance III 400 MHz	58
Figura 9. Espectrómetro de FRX	61
Figura 10. Equipos de Análisis Térmico	64
Figura 11. Representación de los ensayos de salting-out	67
Figura 12. Aspecto físico de los compuestos sólidos a) 4b y b) 4c	70

Figura 13. Espectro IR de los compuestos a) <u>4a</u> , b) <u>4b</u> y c) <u>4c</u>	71
Figura 14. Espectro EM de los compuestos a) <u>4a</u> , b) <u>4b</u> y c) <u>4c</u>	73
Figura 15. Espectros ¹ H-RMN de los compuestos a) <u>4a</u> , b) <u>4b</u> y c) <u>4c</u>	77
Figura 16. Espectros ¹³ C-RMN para los compuestos a) <u>4a</u> , b) <u>4b</u> y c) <u>4c</u>	80
Figura 17. Aspecto físico de los derivados a) sal <u>4a</u> , b) sal <u>4b</u> y c) sal <u>4c</u>	81
Figura 18. Espectros de FRX de los derivados a) sal <u>4a</u> , b) sal <u>4b</u> y c) sal <u>4c</u>	84
Figura 19. Perfil de difracción de la sal <u>4b</u>	86
Figura 20. Perfil de difracción de la sal <u>4c</u>	86
Figura 21. Termogramas para los compuestos orgánicos (<u>4b</u> y <u>4c</u>) y sus respectivas sales (sal <u>4b</u> y sal <u>4c</u>)	87
Figura 22. Termograma del ATG obtenido para el compuesto <u>4b</u>	88
Figura 23. Termograma del ATG obtenido para la sal <u>4b</u>	89
Figura 24. Termograma del ATG obtenido para el compuesto <u>4c</u>	90
Figura 25. Termograma del ATG obtenido para la sal <u>4c</u>	90
Figura 26. Estructura de los clorhidratos a) sal <u>4b</u> y b) sal <u>4c</u>	91
Figura 27. Curva de calibración de los clorhidratos a) sal <u>4b</u> y b) sal <u>4c</u>	92

Figura 28. Curva de calibración de las pruebas de salting-out para a) sal **4b** y b) sal **4c** 95

Figura 29. Gráfica de Setchenow de los clorhidratos sal **4b** y sal **4c** 97

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Impacto de los métodos de difracción de polvo en ciencia de materiales y otras áreas.	42
Tabla 2. Sistemas cristalinos y parámetros de celda en el espacio directo y recíproco	45
Tabla 3. Expresiones simplificadas para los sistemas cristalinos en el espacio recíproco	46
Tabla 4. Deducción del tipo de red según la presencia sistemática	49
Tabla 5. Especificaciones de las mezclas de los solventes	60
Tabla 6. Condiciones de medición de DRX de muestras policristalinas	63
Tabla 7. Condiciones del ensayo de gravimetría	65
Tabla 8. Especificaciones de la preparación de las soluciones saturadas	66
Tabla 9. Propiedades físicas y rendimientos de las aminas sintetizadas	70
Tabla 10. Bandas de absorción más representativas de los compuestos 4a–4c	72

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J, Hz) e integral de los protones de las aminas obtenidas	76
Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm) en los espectros de ^{13}C -RMN para los compuestos 1- <i>N</i> -(piridilmetil)aminonaftalenos	79
Tabla 13. Propiedades físicas de los clorhidratos	82
Tabla 14. Comparación de los puntos de fusión de los compuestos orgánicos y sus sales	83
Tabla 15. Porcentaje de cloro en las sales	84
Tabla 16. Resultados del ensayo de gravimetría	92
Tabla 17. Datos obtenidos de Absorbancia para las soluciones de sal 4b y sal 4c	92
Tabla 18. Resultados obtenidos para la Solubilidad de Referencia de los derivados	94
Tabla 19. Datos de absorbancia para los clorhidratos a) sal 4b y b) sal 4c usando como solvente una solución de NaCl.	95
Tabla 20. Concentración final y solubilidad molar de las mezclas	96
Tabla 21. Resultados de las pruebas de salting-out	97

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Resultado del tratamiento de datos realizado con el programa POWDERX	108
Anexo B Entrada y salida de datos del proceso de indexado mediante el programa DICVOL04	112
Anexo C Salida de datos del refinamiento con el programa NBS*AIDS83	117

LISTA DE ABREVIATURAS

μL	Microlitros
AcOEt	Acetato de etilo
C	Celda primitiva
CCF	Cromatografía de Capa Fina
DRX	Difracción de Rayos-X
DSC	Differential Scanning Calorimetry
F	Celda centrada en las caras
FDA	Food and Drug Administration
FRX	Fluorescencia de Rayos-X
FT	Transformada de Fourier
g	Gramos
GIQUE	Grupo de Investigación en Química Estructural
h	Horas
HCl	Ácido clorhídrico
Hz	Hertz
hkl	Índices de Miller
I	Celda centrada en el cuerpo
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
K	Kelvin
L	Litro
LQOBio	Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
ppm	Partes por millón
Rendija DS	Rendija Divergence Slit

Rendija RS	Rendija Receive Slit
Rendija SS	Rendija Soller Slit
RMN	Resonancia magnética nuclear
S ₀	Solubilidad molar
TGA	Análisis termogravimétrico
UIS	Universidad Industrial de Santander
UV-Vis	Ultravioleta-Visible

RESUMEN

TÍTULO

DERIVATIZACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS TIPO AMINAS BASADA EN LA FORMACIÓN DE SUS RESPECTIVAS SALES CON EL FIN DE ESTUDIAR LA SOLUBILIDAD Y EFECTO DEL IÓN COMÚN.*

AUTOR (ES)

MEDINA, C.M., ** MORANTES, L.R.**

PALABRAS CLAVE

DERIVATIZACIÓN, SOLUBILIDAD, SALES DE 1-AMINONAFTALENO.

CONTENIDO: La derivatización de compuestos bioactivos por medio de formación de sus correspondientes sales (clorhidratos) se considera el método más efectivo y más usado para incrementar la solubilidad de fármacos, tanto ácidos como básicos. En farmacología, las aminas son compuestos de gran interés comercial debido a que un gran número de éstas presentan actividad biológica, principalmente antifúngica, antiviral y antimicótica.

En la presente investigación se planteó la necesidad de realizar estudios de solubilidad de los productos de la derivatización de los compuestos orgánicos tipo aminas, análogos de la terbinafina y la naftifina (fármacos antifúngicos). La metodología inicia con la síntesis de iminas intermediarias obtenidas mediante la reacción de la α -naftilamina con el 2-,3- y 4-piridincarboxaldehído (reflujo 6-12 h) en etanol anhidro; posteriormente la imina es reducida con borohidruro de sodio (NaBH_4) en metanol anhidro formando los productos 1-*N*-(2-piridilmetil)aminonaftaleno (**4a**), 1-*N*-(3-piridilmetil)aminonaftaleno (**4b**) y 1-*N*-(4-piridilmetil)aminonaftaleno (**4c**). Finalmente, se prepararon las respectivas sales (clorhidratos) de los compuestos orgánicos (**4a**), (**4b**) y (**4c**) por adición de una solución de ácido clorhídrico - acetato de etilo en relación 1:3 con agitación constante y manteniendo la temperatura entre 0 – 5 °C por 20 minutos, obteniendo un sólido amarillo correspondiente al respectivo derivado.

La caracterización de los compuestos orgánicos se llevó a cabo por las técnicas instrumentales Espectroscopía Infrarrojo (FT-IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Cromatografía de Gases acoplado a Espectrometría de Masas (CG-EM). Posteriormente se realizaron estudios de Difracción de Rayos-X (DRX) y Fluorescencia de Rayos-X (FRX) para los derivados. Los estudios de las solubilidades acuosas de los productos obtenidos por la derivatización de sus compuestos orgánicos mostraron una relación inversa entre el $\log S_o$ y el punto de fusión (*p.f.*), donde S_o es la solubilidad molar del clorhidrato, así como también presentaron tendencias al efecto del ion común en las pruebas de salting-out.

*Trabajo de Investigación

**Facultad de Ciencias Básicas. Escuela de Química. Director: Dr. José A. Henao Martínez. Codirectores: Dr. Vladimir V. Kouznetsov y Qco. Hernando Camargo

ABSTRACT

TITLE

DERIVATIZATION OF ORGANIC AMINE COMPOUNDS BASED ON THEIR RESPECTIVE SALTS FORMATION IN ORDER TO STUDY THE SOLUBILITY AND COMMON ION EFFECT*

AUTHOR (S)

MEDINA, C.M., ** MORANTES, L.R.**

KEYWORDS

DERIVATIZATION, SOLUBILITY, 1-NAPHTHALENE AMONIUM SALTS.

CONTENT: Derivatization of bioactive compounds through their corresponding salts (hydrochlorides) formation is considered the most effective and used method to increase solubilities of both acidic and basic pharmaceutical products. In pharmacology, amines are compounds of high commercial interest due to the fact that a large number of these have diverse biological activity, including antifungal, antiviral and antimycotic.

In the present research the need to realize solubility studies of derivative products from organic compounds type amines, analogues of terbinafine and naftifina (antifungal drugs) was raised. The methodology begins with the synthesis of intermediary imines obtained by reaction of α -naphthylamine and 2-, 3- and 4-pyridincarboxaldehydes (reflux 6-12 h) in anhydrous ethanol; the imines are reduced with sodium borohydride (NaBH_4) in anhydrous methanol to give the products 1-*N*-(2-pyridylmethyl)aminonaphthalene (**4a**), 1-*N*-(3-pyridylmethyl)aminonaphthalene (**4b**) and 1-*N*-(4-pyridylmethyl)aminonaphthalene (**4c**). Finally the respective salts (hydrochlorides) were prepared of the organic compounds **4a**, **4b** and **4c** by addition of a solution of hydrochloric acid - ethyl acetate in ratio 1: 3 with constant stirring and maintaining the temperature between 0 - 5 °C for 20 minutes, obtaining a yellow solid corresponding to the respective derivative.

Characterization of organic compounds was carried out by instrumental techniques Infrared Spectroscopy (FT-IR), Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Gases Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS). Later studies of X-Ray Diffraction (DRX) and X-Ray Fluorescence (XRF) were carried out for all derivatives. Studies of the aqueous solubilities of the obtained products by derivatization showed an inverse relationship between $\log S_o$ and *the melting point (mp)*, where S_o is the molar solubility of the hydrochlorides, as well as tendencies of common ion effect in salting-out tests.

*Work Degree

**Faculty of Basics Sciences. School of Chemistry. Director: José A. Henao Martínez. Codirectors: Vladimir V. Kouznetsov y Qco. Hernando Camargo

INTRODUCCIÓN

La solubilidad de los fármacos es un problema primordial para la industria farmacéutica debido a que es un factor determinante en las propiedades farmacocinéticas del medicamento, provocando diferencias en la velocidad de disolución en el sitio en el cual debe ejercer su acción farmacológica. Cerca del 60% de los compuestos orgánicos sintetizados con fines farmacológicos poseen una solubilidad acuosa menor a 100 $\mu\text{g/mL}$, lo que obliga a intensificar los estudios en pro de mejorar las condiciones de solubilidad del fármaco. La derivatización de los compuestos farmacéuticos es una buena alternativa para solucionar este problema y uno de los procesos más usados es la formación de sales de los compuestos de interés. En el presente proyecto se plantea la necesidad de iniciar con la investigación de productos de derivatización de compuestos orgánicos tipo aminas con anillo naftalénico, los cuales por ser análogos a la terbinafina y la naftifina tendrían potencial actividad biológica fungicida y mayor solubilidad.

La síntesis de fármacos antifúngicos comenzó en el siglo XX y desde entonces no ha cesado el diseño de nuevas moléculas para combatir las infecciones fúngicas invasoras, las cuales han aumentado sustancialmente en las últimas dos décadas en relación con la aparición de la epidemia del SIDA, el uso de quimioterapia intensiva en pacientes oncohematológicos, el uso de fármacos antirrechazo en pacientes receptores de trasplante y la mayor utilización de dispositivos intravasculares.^[1] Por tal razón, la importancia de la investigación radica en la derivatización de compuestos orgánicos tipo *N*-(piridilmetil)aminonaftalenos los cuales poseen un grado de actividad biológica (fungicida) dentro de los niveles cercanos a los presentados por los antifúngicos comerciales, para luego caracterizar molecular y cristalográficamente dichas sales y finalmente comparar

la solubilidad que presenta el compuesto libre (aminas) con la sal producto de la derivatización.

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las tareas más importantes en la química sintética es la de generar moléculas bioactivas que podrían llegar a ser fármacos efectivos en la formulación de medicamentos. La solubilidad en soluciones acuosas de los fármacos se ha constituido en un problema fundamental para la industria farmacéutica. Para el año 2006, aproximadamente un tercio de los nuevos compuestos sintetizados en los laboratorios de química médica tenían una solubilidad menor a 10 $\mu\text{g/mL}$, otro tercio poseían solubilidades entre 10 y 100 $\mu\text{g/mL}$, mientras que los compuestos restantes solubilidades mayores a 100 $\mu\text{g/mL}$.^[2]

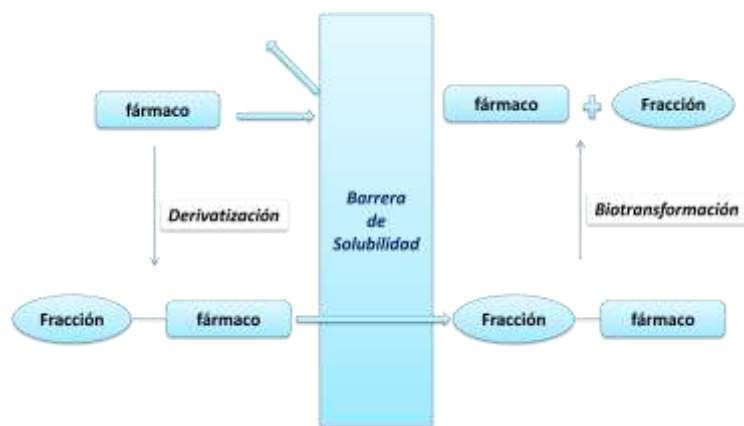
Estos valores de baja solubilidad se ven cada año más afectados en cierto grado, debido a que la introducción de la química combinatoria (proceso de síntesis rápida o simulación por computador de un gran número de moléculas diferentes pero estructuralmente similares) proporciona millones de posibles moléculas bioactivas que tienen propiedades físicas, químicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas que limitan sus oportunidades de ser utilizadas en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, en gran parte por tener pesos moleculares muy grandes que a menudo limitan su solubilidad en agua.^[3]

1.2 JUSTIFICACIÓN

La derivatización de compuestos bioactivos por medio de formación de sus correspondientes sales se considera el método más efectivo y más usado para incrementar la solubilidad de fármacos tanto ácidos como básicos. En la Figura 1 se muestra un proceso general de derivatización de un fármaco que no puede

superar las barreras de solubilidad al ser suministrado, por tal razón se plantea la derivatización del fármaco que le permita sobrepasar esta barrera y, una vez superada, se libera para posteriormente ir a sus receptores diana a ejercer su acción farmacológica.

Figura 1. Proceso de derivatización de un fármaco para poder superar la barrera de solubilidad



Fuente: El autor

Evitar la proliferación de enfermedades fúngicas sigue siendo una ardua tarea para el siglo XXI, es por ello que continúa el desarrollo de nuevos antifúngicos cada vez más efectivos. En farmacología, las aminas son compuestos de gran interés debido a que un gran número de éstas presentan actividad biológica, principalmente antifúngica, antiviral y antimicótica.^[4]

La importancia de la presente investigación radica en realizar estudios completos de solubilidad de los productos de la derivatización de los compuestos orgánicos tipo aminas análogos de la terbinafina y la naftifina (los cuales tienen una extensa

aplicabilidad farmacológica por su alta derivatización) ya que esta es una propiedad de gran importancia en los estudios de preformulación de fármacos. El propósito de esta investigación es usar la derivatización de compuestos orgánicos bioactivos tipo *N*-(piridilmetil)aminonaftalenos, que han presentado un cierto grado de actividad antifúngica, para superar la baja solubilidad en agua que presentan en su forma libre.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Generar derivados de moléculas bioactivas tipo 1-*N*-(piridilmetil)aminonaftalenos para mejorar la baja solubilidad acuosa que presentan en su forma libre y así obtener compuestos más efectivos que puedan emplearse como fármacos antifúngicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar los compuestos orgánicos 1-*N*-(piridilmetil)aminonaftalenos.
- Derivatizar los productos aminonaftalénicos sintetizados mediante la formación de sus clorhidratos.
- Caracterizar molecular y estructuralmente las sales obtenidas.
- Realizar estudios completos de solubilidad acuosa y efecto del ión común.
- Comparar de manera cualitativa los resultados obtenidos en las pruebas de solubilidad de los compuestos orgánicos con sus respectivos derivados.

3. MARCO DE REFERENCIA

3.1 MARCO DE ANTECEDENTES

La respuesta terapéutica a las infecciones fúngicas superficiales, cutáneas y mucosas, no ha dejado de evolucionar desde mediados del siglo pasado, mejorando no sólo su eficacia y espectro de acción sino también su tolerabilidad, manejo y tiempo de tratamiento. En este sentido, podemos considerar tres etapas en el desarrollo de los fármacos antifúngicos: una primera etapa que va desde la década de 1940-1950, en la cual se utilizaron tratamientos tópicos tradicionales que actuaban como exfoliantes químicos de la capa córnea (queratolíticos) y antifúngicos débiles. Entre los preparados de mayor uso se destacaron el ungüento de Whiffield (ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3%), colorantes fenólicos como la Tintura de Castellani (solución de fucsina al 0,3%) o colorante violeta de genciana al 0,5%, el ácido undecilénico al 5% y el sulfuro de selenio al 2%.

Una segunda etapa se presentó entre los años 1950 y 1980, en la cual se sintetizaron los primeros antifúngicos de uso tópico y sistémico, como el tolnaftato (1962), menos irritante sobre la piel que el ácido undecilénico pero con actividad equiparable; la haloproquina (1972), un triclorofenol yodado en forma de crema o solución al 1%; la griseofulvina, de administración oral, muy utilizada en *Tinea capitis*; los imidazoles, como el econazol (1970), el miconazol (1972), el clotrimazol (1971) y el ketoconazol (1977); los inhibidores de la síntesis de pirimidinas, como la 5-fluorocitosina, y los poliénicos nistatina, amfotericina B, natamicina y hamicina, que fueron desarrollados a principios de los años 1950.

La tercera etapa comenzó en la década de 1980 con el desarrollo de los nuevos triazoles, itraconazol, fluconazol y voriconazol de nuevas formulaciones de antifúngicos poliénicos ya conocidos, como amfotericina B-liposomal, amfotericina B complejo lipídico, amfotericina B en dispersión coloidal, nistatina liposomal; de alilaminas como la **naftifina** y la **terbinafina**, nuevas moléculas activas por vía oral y tópica frente a dermatofitos; y otros antifúngicos de exclusivo uso tópico, como ciclopiroxolamina y amorolfina.^[5]

3.2 MARCO TEÓRICO

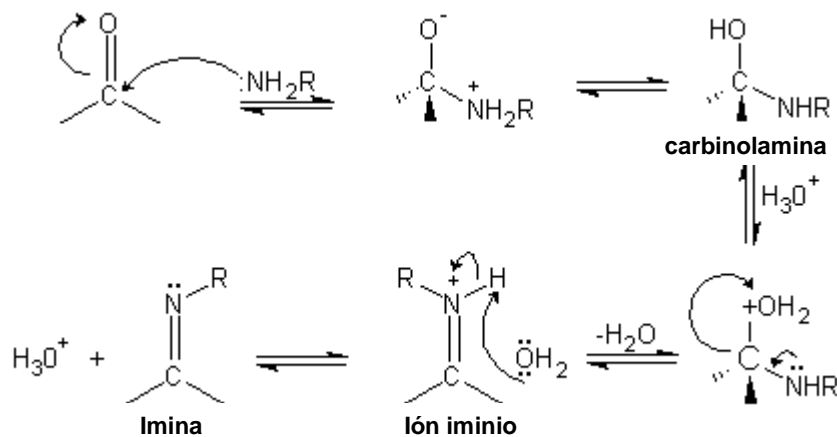
3.2.1 Formación de aminas vía iminas La iminas, también llamadas bases de Schiff en honor a Hugo Schiff, químico alemán quien en 1864 las describió por primera vez, son los productos que resultan de la adición nucleofílica de las aminas primarias a los compuestos carbonílicos (aldehídos aromáticos). A través del tiempo, las azometinas como también se les conoce, se han convertido en la herramienta más útil para los químicos orgánicos en su ardua pero valiosa tarea de construir rápida y eficazmente heterociclos nitrogenados de gran aplicabilidad. Desde el punto de vista biológico, la formación de aminas vía iminas es importante porque muchas enzimas emplean un grupo $-NH_2$ de un aminoácido para reaccionar con él y ligar un sustrato carbonílico a la enzima.

Las aminas primarias son bases de Lewis eficaces y se adicionan a aldehídos y cetonas de una manera análoga al modo como los alcoholes se adicionan para formar hemiacetales. Las bases de Schiff se forman en un proceso reversible, catalizado por ácidos. La reacción de adición nucleofílica comprende el ataque del par de electrones no enlazante del nitrógeno sobre el carbono carbonílico parcialmente positivo, originando un intermediario tetraédrico polar y la adición de

un hidrógeno de la amina al oxígeno del doble enlace para producir un amino alcohol o carbinolamina. La protonación del oxígeno de la carbinolamina por un catalizador ácido convierte el -OH en un grupo saliente más adecuado ($-\text{OH}_2^+$), y produce un ión imino debido a la pérdida de agua. La pérdida de un protón del nitrógeno da el producto final y regenera el catalizador ácido.

Típicamente la condensación entre aminas primarias y compuestos carbonílicos se lleva a cabo calentando los productos reaccionantes en un solvente orgánico y utilizando como catalizadores bases, ácidos próticos o de Lewis.

Esquema 1. Mecanismo de la formación de una imina mediante la reacción de un compuesto carbonílico con una amina primaria.



Fuente: GÓMEZ, S. Estudio exploratorio de la viabilidad de una ruta alterna basada en la transposición amino-Claisen de *N*-alil-*N*-aril-*N*-tenilaminas para acceder a las 2,5-dihidro-1H-[tieno-(2,3-e)benzo-1-azepinas].^[6]

La reacción de aminación reductiva es descrita como directa cuando el compuesto carbonílico y la amina primaria son mezclados con el propio agente reductor. En este caso el intermediario imínico es reducido directamente *in situ*, una vez se ha

generado. Una aminación reductiva indirecta o de paso a paso, involucra la preformación del intermediario imínico (que se puede aislar y conservar por algún tiempo) seguido por la reducción en una etapa aparte.

Ocasionalmente, algunas reacciones de aldehídos y aminas primarias producen cantidades considerables de compuestos dialquilados u otra clase de productos secundarios. Cuando esto ocurre, se puede seguir un procedimiento paso a paso que involucre la formación de la imina y luego un solvente con un agente reductor adecuados; ésta se reduce para obtener la amina secundaria deseada. Uno de los agentes reductores más eficaces para este tipo de reacción es el borohidruro de sodio (NaBH_4). Se conocen reacciones llevadas a cabo con este agente con rendimientos de más del 90%.^[6]

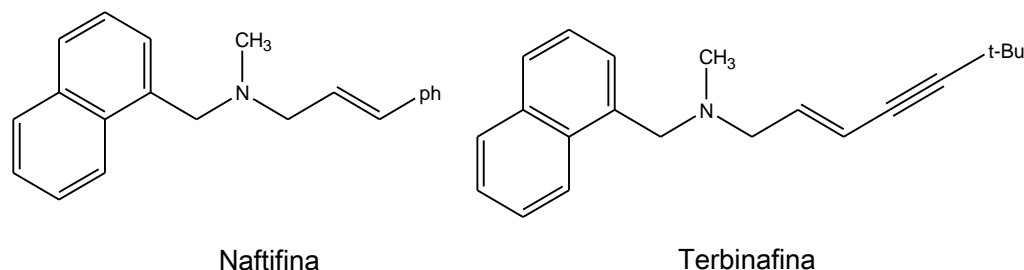
3.2.2 Antifúngicos de tipo aminas Los antimicóticos incluyen una amplia variedad de sustancias con diferentes estructuras químicas y mecanismos de acción. La clasificación se realiza según criterios convencionales que atienden a su estructura en: *polienos*, *azoles*, *alilaminas*, *derivados de péptidos*, entre otros.^[7]

Los agentes antifúngicos de la clase alilamina fueron descubiertos en 1974 como resultado de una reacción no esperada durante un programa en el centro de investigación *Sandoz-Wander*, donde se buscaba la síntesis de compuestos activos sobre el sistema nervioso central. La naftifina, el primer miembro de la serie que fue introducido, se sintetizó accidentalmente. El estudio en la relación estructura-actividad mostró que este compuesto era altamente activo *in vivo* e *in vitro* contra un gran número de hongos patógenos. Subsecuentemente, esto llevó a un sin número de investigaciones sobre el modo de acción, revelando y

prometiando resultados en el aspecto antifúngico y tipo de propiedades farmacocinéticas.^[8]

Las alilaminas que son utilizadas como agentes antimicóticos generalmente bloquean la formación de ergosterol en la membrana celular por inhibición del escualeno. Entre las más utilizadas en estos tratamientos se encuentran la terbinafina y la naftifina (Figura 2), las cuales son alilaminas con anillo naftalénico que poseen un amplio rango de actividades antifúngicas.

Figura 2. Estructura de la naftifina y la terbinafina



Fuente: TAPIA, C. Mecanismos de acción, reacciones adversas y nuevos antimicóticos.^[9]

La terbinafina es fungicida contra dermatofitos y algunas levaduras, además de ser considerada el principal fármaco en la onicomiosis; es tan eficaz debido a que actúa por inhibición de la enzima escualeno epoxidasa en la membrana celular micótica, por lo que también altera la síntesis de esteroides, conduce a déficit de esterol y acumulación de escualeno, causando la muerte celular micótica. Sólo tres meses de tratamiento bastan para erradicar el hongo, lo que no sucedía antes con otros antimicóticos.

En bajas concentraciones, la terbinafina es fungicida contra los dermatofitos, mohos y algunos hongos dimórficos. En las levaduras, según la especie, puede ser fungicida o fungistática. Además, la terbinafina es relativamente selectiva y no presenta tantos efectos adversos como otros agentes antimicóticos, porque la enzima que inhibe no está relacionada con el sistema citocromo P₄₅₀, no influye en el metabolismo hormonal y, en general, no se ve afectada por otros fármacos de metabolismo hepático. Se puede administrar por vía oral o tópica, pero de todas maneras es preciso ajustar la dosis en pacientes con patología hepática o renal. Se tolera bien y permite acortar el tratamiento de la onicomycosis.^[9]

La investigación y la síntesis de nuevos fármacos es un campo tan importante y tan grande refrendados en la literatura científica y la producción farmacéutica, que han creado una gran variedad de antibióticos antifúngicos de amplio uso puestos a disposición de las necesidades clínicas en los últimos años.

La evaluación del impacto de las infecciones micóticas se completa con la aparición de nuevas formas clínicas de micosis no descritas, por la variación en los tipos de hongos patógenos y su selección como resultado de la exposición a diversos antifúngicos. Existe una amplia variedad de sustancias bajo la denominación genérica de antifúngico que responde a diversas estructuras químicas y diferentes mecanismos de acción. Diversos factores han propiciado un mayor interés por los hongos como organismos patógenos y por la investigación sobre antifúngicos, lo cual ha permitido la producción y comercialización de algunos de ellos o bien de nuevas formas de su administración.

Las técnicas actuales están posibilitando la obtención de sustancias con una actividad superior a las tradicionales y con un menor número de efectos adversos,

sin perder de vista el problema que supone la existencia de mecanismos de resistencia. ^[8]

3.2.3 Técnicas Analíticas

3.2.3.1 Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR) La espectroscopia infrarroja es una técnica en la cual una muestra es atravesada por radiación infrarroja, una parte de esta radiación es absorbida por la muestra y otra parte es transmitida, es decir, pasa a través de ésta. El resultado es un espectro infrarrojo el cual tiene picos de absorción que corresponden a las frecuencias de vibración entre los enlaces de los átomos que constituyen la molécula. IR es una valiosa herramienta puesto que cada material posee una única combinación de átomos, luego dos compuestos diferentes no producen exactamente el mismo espectro, es decir, representa la “huella dactilar” de la muestra. ^[10]

3.2.3.2 Espectrometría de Masas (EM) La mayoría de métodos químicos y espectroscópicos empleados por los químicos en la determinación de estructuras están relacionados con la física de las moléculas; la espectrometría de masas se extiende a la física y a la química de las moléculas, particularmente con iones gaseosos. En la espectrometría de masas convencional los iones interesantes son los cargados positivamente. El espectrómetro de masas tiene tres funciones: 1) producir iones a partir de las moléculas a investigar. 2) Separar estos iones de acuerdo con la relación masa-carga. 3) Medir las abundancias relativas de cada ión. La espectrometría de masas es el único método a enlazar con los métodos espectroscópicos que el químico orgánico tiene a su disposición. ^[11]

3.2.3.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN) El análisis de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C conduce a identificar el tipo de protones presentes en las moléculas y la interacción entre estos, lo cual permite determinar la cantidad y confirmar la presencia de los protones y carbonos que se encuentran en la molécula a estudiar.^[12]

3.2.4 Derivatización Durante los últimos años se ha venido incrementando el descubrimiento de agentes terapéuticos efectivos lo cual involucra el diseño de compuestos que posean propiedades terapéuticas adecuadas, además de alta afinidad por los blancos biológicos. Entre estas propiedades farmacéuticas se encuentra la solubilidad, permeabilidad a través de barreras como el epitelio intestinal y el metabolismo y la excreción. El adecuado balance de estas propiedades permite al fármaco mantener las concentraciones adecuadas para ejercer efectos terapéuticos a través del óptimo proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). Un medicamento que sea pobremente absorbido, rápidamente metabolizado y rápidamente excretado, no puede ser considerado como un potente agente terapéutico, debido a que es necesario aumentar la dosificación del medicamento para que éste alcance la concentración efectiva en el organismo, lo que conlleva a una posible aparición de efectos adversos.^[13]

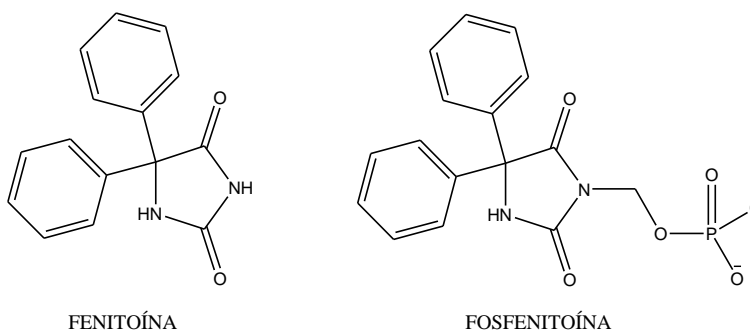
3.2.5 Mejoramiento de la solubilidad de los medicamentos Cuando un fármaco exhibe pobre biodisponibilidad oral, es necesario considerar ciertos factores que pueden contribuir a este problema. Estos factores son la pobre solubilidad en el fluido intestinal, pobre permeabilidad a través de las membranas celulares, flujo de salida a través de la membrana apical y rápida eliminación, ya sea metabolizada en el epitelio intestinal o excreción en el hígado.

Para fármacos administrados oralmente, la pobre solubilidad en el intestino puede llevar a una pobre absorción a través del epitelio intestinal; por tal razón la derivatización de fármacos es útil para mejorar la solubilidad acuosa y absorción oral de medicamentos pobremente solubles, incorporando grupos ionizables dentro del diseño del derivado.^[13]

El cambio de un ácido o base libre a la forma de sal es uno de los mecanismos utilizados para modificar las propiedades físico-químicas y biológicas de una sustancia sin cambiar su estructura química. El cambio en la estructura cristalina que se produce con la formación de sales puede tener los siguientes efectos: incrementar la solubilidad en agua de las sustancias con grupos ácidos o bases libres y mejorar su biodisponibilidad, mejorar la estabilidad física o química de los componentes ácidos, favorecer los procesos de purificación de principios activos y facilitar las operaciones de manipulación industrial de los medicamentos ácidos o básicos.^[14] Un ejemplo de esta derivatización es el caso de la fenitoína, el cual es un antiepiléptico de uso común. Estudios realizados por Stella^[15] para mejorar la solubilidad en agua demostraron que al realizar la derivatización de la fenitoína a fosfenitoína (Figura 3), su derivado es rápidamente hidrolizado por los fosfatos alcalinos en el hígado y el intestino, y el intermedio hidroximetil se descompone espontáneamente para regenerar la fenitoína.^[16]

Otro ejemplo donde se ha utilizado la derivatización se reportó en el año 2008; Chassaing realizó la síntesis y estudios de solubilidad del benzimidazol (carbamatos de benzimidazol). Estas derivatizaciones mostraron alta solubilidad acuosa y alta estabilidad en presencia de fosfatos alcalinos. Con estos resultados se abren las posibilidades de suministrar los derivados en dosis menores a las recomendadas para los benzimidazoles.^[17]

Figura 3. Estructura de la Fenitoína y la Fosfenitoína



Fuente: YANNI, S. and THAKKER, D. R. Prodrugs: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion (ADME) Issues.^[16]

Entre las formas de sales de drogas comercializadas aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA), los clorhidratos representan casi el 43% de las sales aniónicas utilizadas. Sin embargo, se ha demostrado que los clorhidratos de drogas catiónicas no siempre pueden dar un aumento suficiente de la solubilidad en comparación con otras formas de sales.

Debido a su prevalencia en la farmacia, es de interés caracterizar y comprender los factores que ayudan a predecir la solubilidad del clorhidrato. Publicaciones previas han indicado la relación existente entre la solubilidad y el punto de fusión para algunas sales de drogas, mientras que otros no han encontrado tal correlación. Además, los clorhidratos pueden ser sensibles al efecto de ion común (disminución de la solubilidad al agregar un ion común) de los iones cloruro presentes en fluidos biológicos o soluciones de infusión intravenosa.

Los factores responsables de la magnitud del efecto del ion común no son completamente entendidos, pero Miyazaki (1980) observó una relación inversa

entre el $\log S$ (logaritmo de la solubilidad) y la tendencia de los clorhidratos a *salt-out* en la presencia de exceso de iones cloruro.

El comportamiento *<salting-out>* en soluciones salinas de los clorhidratos se determina de acuerdo a la ecuación de Setchenow:

$$\log S_0/S = K_s C \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde,

S_0/S es la relación de la solubilidad del clorhidrato en agua/soluciones salinas.

C es la concentración molar de las soluciones salinas.

K_s es la constante de Setchenow.^[18]

3.2.6 Determinación Estructural por Datos de Difracción de Polvo Los métodos de difracción de polvo han tenido un gran crecimiento en los últimos 30 años en el desarrollo estructural de una gran variedad de compuestos, esto se debe principalmente al desarrollo del método de Rietveld en los años 1960. Estos avances estuvieron acompañados con el desarrollo de nuevos software (DBWS, GSAS, etc), los cuales abren la posibilidad de analizar datos de mezclas complejas o análisis simultáneos de un grupo de datos. Los avances conseguidos en la técnica de polvo surgieron de la necesidad de analizar y conocer estructuras de compuestos que son muy difíciles (o imposibles) de obtener en forma de monocristal. En la Tabla 1 se muestran las principales áreas en las cuales es de gran utilidad emplear esta técnica.

La evolución de herramientas para solucionar estructuras desconocidas cada vez es mayor, recordando que el refinamiento de las estructuras es uno de los componentes más importantes del proceso debido a que con él se optimizan los parámetros estructurales utilizando los mínimos cuadrados (según el método de Rietveld).

Tabla 1. Impacto de los métodos de difracción de polvo en ciencia de materiales y otras áreas.

Catálisis Heterogénea	Zeolitas, arcillas
Cerámicos	Zirconias
Compuestos de Coordinación	Catálisis Homogénea
Biomateriales	Apatitas
Materiales Orgánicos	Farmacéuticos

Fuente: Course Material Master Index^[19]

Para realizar la determinación de una estructura por difracción de rayos-X de muestras policristalinas, se requiere realizar una serie de pasos o procesos secuenciales descritos a continuación:

1. Obtener datos de alta calidad.
2. Determinar la posición de los máximos de difracción.
3. Indexar los máximos de difracción para encontrar el sistema de cristalización y los parámetros de celda unidad.
4. Deducir el posible grupo espacial.
5. Extraer las intensidades integradas de los picos $I(hkl)$ del perfil de difracción completo.
6. Solucionar la estructura utilizando los $I(hkl)$.
7. Refinar el modelo inicial de la estructura.
8. Refinar la estructura completa por el método de Rietveld.
9. Generar tablas y figuras de la estructura óptimas para ser publicada.

El primer paso es crucial para realizar una buena determinación de la estructura; esta adquisición de datos debe realizarse preferiblemente con radiación sincrotrón, sin embargo, es posible obtener una buena colección de datos teniendo como herramienta un difractómetro. Este paso conlleva a obtener una correcta posición de los máximos de difracción, con un ancho de pico angosto que ayuda a minimizar los errores en la determinación de la posición.

Otro efecto que produce la buena toma de datos es determinar con mayor facilidad la presencia de impurezas presentes en la muestra. Esto es un factor determinante en el proceso de indexación del perfil de difracción, debido a que el éxito o fracaso de esta etapa está determinado por la correcta identificación de valores de 2θ que no corresponden al material de estudio. Para muestras completamente puras, el proceso de indexación debe ser realizado con todas las reflexiones presentes en el perfil de difracción; sin embargo, en la mayoría de los casos se encuentran algunas reflexiones débiles que pueden ser obviadas por la presencia de alguna impureza.

Proceso de Indexado de un perfil de difracción: Un paso importante en la reconstrucción de la información tridimensional de los datos de difracción de polvo es la determinación de la celda unidad solamente con la posición de los picos. Estos son determinados en un principio por la ecuación de Bragg.

El espaciamiento d en un material está relacionado al espaciamiento d^* en la red recíproca según la expresión $d=1/d^*$. Este último término está relacionado con los índices de Miller hkl , de acuerdo con la ecuación $d^* = ha^*+kb^*+lc^*$. La magnitud d^* se obtiene del producto punto de los dos vectores tal como se muestra a continuación:

Si se realiza el producto punto de la red recíproca consigo mismo tenemos que:

$$\mathbf{r}_{hkl}^* \cdot \mathbf{r}_{hkl}^* = (h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*) \cdot (h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*) \quad (\text{Ecuación 2})$$

$$(\mathbf{r}_{hkl}^*)^2 = \frac{1}{d_{hkl}^2} = h^2\mathbf{a}^{*2} + k^2\mathbf{b}^{*2} + l^2\mathbf{c}^{*2} + 2hka^*b^*\cos\gamma^* + 2klb^*c^*\cos\alpha^* + 2hla^*c^*\cos\beta^* \quad (\text{Ecuación 3})$$

Esta ecuación muestra la relación entre d y los índices de Miller y un máximo de seis parámetros independientes, los cuales pueden ser etiquetados A , B , C , D , E y F como se muestra a continuación:

$$Q_{hkl} = Ah^2 + Bk^2 + Cl^2 + Dkl + Ehl + Fhk \quad (\text{Ecuación 4})$$

Esta es la ecuación clave usada en la indexación de datos de difracción de polvo y para el refinamiento de los parámetros de celda unidad. La ecuación anterior puede ser simplificada considerablemente aplicando la simetría.

En la Tabla 2 se muestran los sistemas cristalinos con los parámetros de celda tanto en el espacio directo como en el espacio recíproco. En verde se muestran las variables independientes.

Aplicando estos conceptos a la ecuación 4 se obtienen las expresiones simplificadas mostradas en la Tabla 3 tanto para el espacio recíproco como el espacio directo.

Tabla 2. Sistemas cristalinos y parámetros de celda en el espacio directo y recíproco

Sistema Cristalino	Parámetros de celda unidad	Parámetros en el espacio recíproco
Triclínico	$a \neq b \neq c; \alpha \neq \beta \neq \gamma$	$a^* \neq b^* \neq c^*; \alpha^* \neq \beta^* \neq \gamma^*$
Monoclínico	$a \neq b \neq c; \alpha = \gamma = 90^\circ; \beta \neq 90^\circ$	$a^* \neq b^* \neq c^*; \alpha^* = \gamma^* = 90^\circ; \beta^* \neq 90^\circ$
Ortorrómico	$a \neq b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a^* \neq b^* \neq c^*; \alpha^* = \beta^* = \gamma^* = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a^* = b^* \neq c^*; \alpha^* = \beta^* = \gamma^* = 90^\circ$
Trigonal	$a = b = c; \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	$a^* = b^* = c^*; \alpha^* = \beta^* = \gamma^* \neq 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c; \alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$	$a^* = b^* \neq c^*; \alpha^* = \beta^* = 90^\circ; \gamma^* = 60^\circ$
Cúbico	$a = b = c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a^* = b^* = c^*; \alpha^* = \beta^* = \gamma^* = 90^\circ$

Fuente: Course Material Master Index^[19]

La indexación implica la utilización de estas ecuaciones; inicialmente se utilizan los valores de d para posteriormente encontrar los valores de hkl junto con los parámetros de celda. Usualmente es de gran utilidad utilizar los valores de hkl , el

espaciamiento d y los valores de 2θ equivalentes de la red de Bravais para dar las dimensiones de la celda unidad.

Tabla 3. Expresiones simplificadas para los sistemas cristalinos en el espacio recíproco

	Espacio recíproco	Espacio directo
Cúbico	$1/d^2 = a^{*2} (h^2 + k^2 + l^2)$	$1/d^2 = (h^2 + k^2 + l^2) / a^2$
Tetragonal	$1/d^2 = a^{*2} (h^2 + k^2) + c^{*2} l^2$	$1/d^2 = (h^2 + k^2) / a^2 + l^2 / c^2$
Ortorrómbico	$1/d^2 = a^{*2} h^2 + b^{*2} k^2 + c^{*2} l^2$	$1/d^2 = h^2 / a^2 + k^2 / b^2 + l^2 / c^2$
Monoclínico	$1/d^2 = a^{*2} h^2 + b^{*2} k^2 + c^{*2} l^2 + 2a^*c^* \cos\beta^* hl$	$1/d^2 = h^2 / (a^2 \sin^2 \beta) + k^2 / b^2 + l^2 / (c^2 \sin^2 \beta) - 2 hl \cos \beta / (ac \sin^2 \beta)$
Hexagonal	$1/d^2 = a^{*2} (h^2 + hk + k^2) + c^{*2} l^2$	$1/d^2 = 4 (h^2 + hk + k^2) / 3a^2 + l^2 / c^2$
Trigonal	$1/d^2 = a^{*2} \{(h^2 + k^2 + l^2) + 2 \cos\alpha (kl + hl + hk)\}$	⊖

⊖ Para el caso trigonal y triclínico se usan expresiones muy complicadas y extensas que no se tendrán en cuenta.

Fuente: Course Material Master Index^[19]

Las condiciones mostradas en las tablas 2 y 3 son necesarias pero no suficientes para un indexado físicamente plausible, así, indiferentemente de cómo se indexe el patrón de polvo, se necesita un criterio simple para la plausibilidad física del indexado. Una de las contribuciones más importantes para el indexado de polvo fue realizado por P. M. de Wolff (1968) quien derivó satisfactoriamente una figura de mérito para este propósito. La figura de Mérito M_{20} , que se define mediante la expresión mostrada en la ecuación 5:

$$M_{20} = \frac{Q_{20}}{2\langle Q \rangle N_{20}} \quad (\text{Ecuación 5})$$

Donde:

N_{20} es el número de las líneas indexadas.

Q_{20} es el valor de Q de la línea indexada número 20.

$\langle Q \rangle$ es el promedio de la discrepancia entre la línea observada y la línea calculada.

Entonces si todas las primeras 20 líneas son indexadas y M_{20} es mayor que 10, el indexado es físicamente confiable.

Wolff también declaró que si el número de líneas no indexadas debajo de Q_{20} no es mayor de 2, el valor de $M_{20} > 10$ garantiza que el indexado es sustancialmente correcto, pero puede ser confirmado con datos de monocristal. Experiencias muestran que cada línea no indexada a menudo se puede considerar como líneas de impurezas o representan error en la medida.

Otra figura de mérito, la índice F, ha sido definida por Smith y Snyder en 1979 (ecuación 6).

$$F_N = \frac{1}{\langle \Delta 2\theta \rangle} * \frac{N}{N(Q_g)} \quad (\text{Ecuación 6})$$

Donde:

N es el número de líneas indexadas

$\langle \Delta 2\theta \rangle$ es la discrepancia promedio entre los valores observados y los calculados $N(Q_g)$ es el número de posibles líneas de difracción.^[19]

El proceso de indexación del patrón de polvo del cual se obtiene la celda unidad, normalmente se lleva a cabo por métodos de autoindexado como el DICVOL.^[20]

Determinación del Grupo Espacial: El conocimiento del grupo espacial al que pertenece un cristal es una información valiosa que proporciona la difracción de Rayos-X en el análisis estructural. El proceso de determinación del grupo espacial se basa en el conocimiento previo de la celda unidad y de los índices de Miller (hkl) de las reflexiones registradas en el perfil de difracción, también es de gran interés la información que pueda obtenerse de la morfología del cristal y del estudio de algunas propiedades físicas anisotrópicas, si es posible. El punto de partida en este proceso es el conocimiento de las ausencias sistemáticas que pueden deducirse de la tabulación de los hkl observados en el perfil. A partir de estas extinciones se puede deducir el tipo de red de Bravais (Tabla 4) y los elementos de simetría traslacionales que posee el cristal.

Las ausencias sistemáticas, sin embargo, carecen de utilidad para dar información directa acerca de la existencia o no de los elementos de simetría no traslacionales (planos de simetría y ejes de rotación). Los elementos de simetría espacial provocan la anulación del factor de estructura, y por tanto la ausencia de intensidad en ciertas reflexiones. Esta cualidad permite que mediante el análisis de las intensidades difractadas se pueda deducir en gran parte de los casos el grupo espacial. Con ayuda de programas como el CHEKCELL^[21], se realiza la búsqueda automática entre los 230 grupos espaciales, para encontrar la solución.

Tabla 4. Deducción del tipo de red según la presencia sistemática

Condición para la presencia sistemática de las reflexiones (no ausencia)	Tipo de red
Ninguna	P
$h + k + l = 2n$	I
$h + k = 2n$	C
$k + l = 2n$	A
$h + l = 2n$	B
$h + k + l = 2n$ $h + k + l = 2n$ $h + k + l = 2n$	F
$-h + k + l = 3n$	R (ejes hexagonales)
$h - k + l = 3n$	R (ejes romboédricos)

Fuente: Course Material Master Index^[19]

Determinación del número de moléculas por celda unidad Z: La Ecuación 7 es la expresión general para determinar el número de átomos o moléculas referidas a la celda unidad.

$$Z = \frac{\rho(g/cm^3) * V(A^3) * N_A}{M(g/mol)} \quad (\text{Ecuación 7})$$

Donde: **M** es la masa molecular del compuesto, **ρ** es la densidad, **V** el volumen de la celda (el cual se calcula a partir de los parámetros de la celda hallados por difracción) y **N_A** es el número de Avogadro. El valor calculado de **Z** debe ser un número entero, pero, debido a los errores experimentales implícitos a las

determinaciones de la densidad y del volumen o a la existencia de defectos en el cristal, siempre se obtiene un número ligeramente desviado del valor entero.

Refinamiento de las constantes de la celda unidad: El valor de las constantes de la celda unidad obtenidas mediante el proceso de indexado no son refinadas; es necesario hacer el cálculo de los mejores valores de las constantes. El refinamiento consiste en calcular un patrón de difracción con base en las constantes de la celda unidad halladas en el indexado utilizando el grupo espacial, la densidad y el número de moléculas por celda unidad (Z). Este perfil de difracción calculado es comparado con el perfil experimental y mediante variación de los valores de las constantes de la celda unidad ($a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$) se ajusta el perfil calculado al experimental mediante el método de mínimos cuadrados. La diferencia entre los valores calculados y experimentales ($\Delta 2\theta = 2\theta_{\text{cal}} - 2\theta_{\text{exp}}$) es utilizada como criterio de ajuste.^[22]

4. METODOLOGÍA

Los reactivos y solventes usados en todas las reacciones fueron de grado analítico de las marcas Merck y Carlo Erba.

El seguimiento de las diferentes reacciones en la síntesis de los compuestos orgánicos se realizó empleando la técnica de cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck). Las placas cromatográficas de capa fina se revelaron en una cámara UV-Vis marca CAMAG a 366 nm y 254 nm.

La purificación de los compuestos orgánicos (aminas) se llevó a cabo por cromatografía en columna sobre gel de sílice 40 (0,063-0,200 nm), empleando como eluente mezclas de heptano/acetato de etilo con aumentos graduales de polaridad.

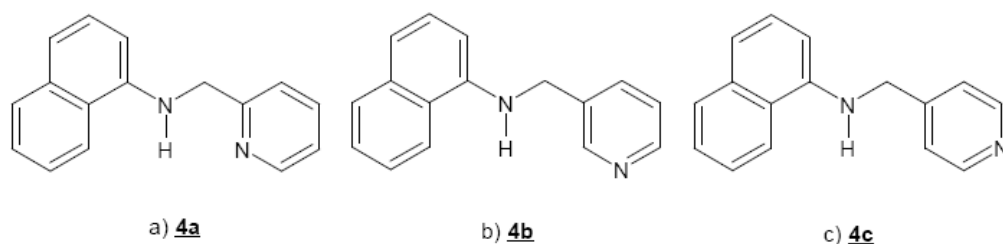
En algunos casos se empleó la destilación a presión reducida como medio de separación, asistida por una bomba de vacío marca Vacuubrand MZ 2C NT.

Los puntos de fusión se tomaron con un fusiómetro marca Thermo SCIENTIFIC MEL-TEMP 3.0 y fueron corroborados por calorimetría diferencial de barrido (*Differential Scanning Calorimetry*, DSC).

4.1 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

En la Figura 4 se observan las estructuras de los compuestos orgánicos sintetizados (a) 1-*N*-(2-piridilmetil)aminonaftaleno, (b) 1-*N*-(3-piridilmetil)aminonaftaleno y (c) 1-*N*-(4-piridilmetil)aminonaftaleno. Posteriormente se caracterizaron molecularmente por diferentes técnicas instrumentales (FT-IR, CG-EM y RMN).

Figura 4. Estructura de los compuestos 1-*N*-(piridilmetil)aminonaftalenos a) **4a**, b) **4b** y c) **4c**



Fuente: El autor

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 100 mL conectado a un condensador con una trampa de cloruro de calcio, se hizo reaccionar 1.0 mmol de la α -naftilamina (**1**) disuelta en etanol anhidro (30-40 mL) con 1.2 mmoles de 2-, 3- y 4-piridincarboxialdehídos (**2a-2c**). La masa de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se calentó manteniendo a reflujo entre 6 a 12 h dependiendo de la amina. Al final de este tiempo se formaron las correspondientes *N*-(piridilmetil)- α -naftilaminas intermediarias (**3a-3c**) (Figura 5a). Concluida la reacción, luego de hacer seguimiento por cromatografía de capa fina (CCF), se hizo una destilación a presión reducida para aislar el producto crudo. Las iminas se obtuvieron como líquidos aceitosos de color amarillo.

Luego se continuó la segunda etapa con la reducción de los compuestos intermediarios como se ilustra en la Figura 5b. En un balón de tres bocas, conectada una de ellas a un condensador y otra a un sistema de suministro de nitrógeno se depositaron 1.0 mmol de las *N*-(piridilmetil)- α -naftilaminas intermediarias (**3a-3c**) y como disolvente metanol anhidro (30-40 mL); luego pequeñas porciones de borohidruro de sodio (la relación utilizada fue de 1:3 imina:NaBH₄) se fueron adicionando a la solución metanólica en agitación constante y manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C. Terminada la adición del agente reductor, se dejó que la masa de reacción alcanzara la temperatura ambiente lentamente permaneciendo en agitación por 12 h. Cumplido este tiempo, se calentó a reflujo por una hora y se agregaron 120 mL de agua dejando el reflujo por una hora más. Luego se destiló la mayor cantidad posible de metanol y agua; el remanente se disolvió nuevamente en agua, se basificó con una solución de hidróxido de sodio 1M y se extrajo en repetidas ocasiones con acetato de etilo. La fase orgánica se depositó sobre sulfato de sodio. Finalmente se pasó por una columna corta y se concentró hasta sequedad para obtener los compuestos 1-*N*-(piridilmetil)aminonaftalenos (**4a-4c**) correspondientes^[23] (Esquema 2).

Figura 5. Montaje experimental de las síntesis



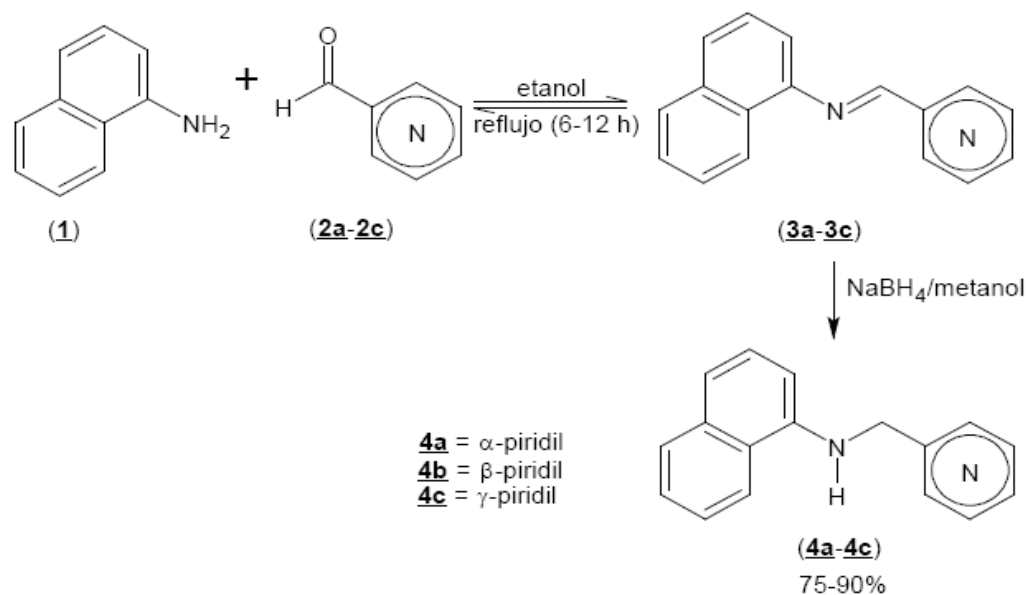
a) Montaje utilizado primera etapa.



b) Montaje utilizado segunda etapa.

Fuente: El autor

Esquema 2. Reacción general de formación de los compuestos **4a-4c**



Fuente: CAMARGO, H. Estudio del efecto del solvente y la temperatura bajo condiciones cinéticas y termodinámicas en la cristalización de polimorfos de aminas con anillos naftalénicos.^[28]

4.1.1 Obtención del compuesto 1-N-(2-piridilmetil)aminonaftaleno (4a) A partir de 2.00 g (14 mmoles) de α -naftilamina con 1.79 g (17 mmoles; 1.60 mL) de 2-piridincarboxialdehído en 40 mL de etanol en reflujo por 12 h; luego de concentrar, se obtuvieron 2.30 g (9.94 mmoles; 71%) del producto puro como un aceite amarillo. $C_{16}H_{12}N_2$ (PM 232.3 g/mol). IR: 3052, 1628, 1584, 1506, 773 cm^{-1} .

A continuación se hicieron reaccionar 2.30 g (9.94 mmoles) de la imina con 1.12 g (29.8 mmoles) de borohidruro de sodio en 40 mL de metanol anhidro; luego de retirar el solvente y concentrar, se obtuvieron 1.70 g (7.36 mmoles; 75%) del compuesto puro como un aceite amarillento. $C_{16}H_{14}N_2$ (PM 234.3 g/mol). IR: 3396, 1582, 1526, 1477, 1408, 769 cm^{-1} . CG-MS (70 eV): $t_R = 26,375$ min, $m/z M^+ 234$

(100), 156 (42), 115 (30), 233 (23). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ 8.69-8.63 (m, 1H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.62 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (dq, $J = 5.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (101 Hz, CDCl_3 , Me_4Si), δ 158.14, 149.33, 143.25, 136.81, 134.49, 128.79, 126.82, 125.99, 124.94, 123.71, 122.36, 121.85, 120.47, 117.64, 104.85, 49.29.

4.1.2 Obtención del compuesto 1-N-(3-piridilmetil)aminonaftaleno (4b) A partir de 2.00 g (14 mmoles) de α -naftilamina con 1.79 g (17 mmoles, 1.60 mL) de 3-piridincarboxialdehído en 40 mL de etanol en reflujo por 6 h; luego de concentrar, se obtuvieron 2.77 g (11.92 mmoles; 85%) del producto puro como un líquido viscoso de color amarillo. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (PM 232.3 g/mol). *IR*: 1624, 1569, 1420, 774 cm^{-1} .

Partiendo de 2.77 g (11.92 mmoles) de la imina con 1.35 g (35.77 mmoles) de borohidruro de sodio en 40 mL de metanol anhidro; luego de retirar el solvente y concentrar, se obtuvieron 2.51 g (10.72 mmoles; 90%) del compuesto puro como un sólido de color blanco y aspecto brillante. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (PM 234.3 g/mol). p.f. 74 - 76 °C. *IR*: 3378, 1583, 1533, 1408, 768 cm^{-1} . *CG-MS* (70 eV): $t_R = 26.634$ min, m/z M^+ 234 (100), 115 (60), 142 (55), 233 (17). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ 8.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, 3H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 6.52 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.48 (s, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ 149.38, 148.94, 142.69, 135.37, 134.63, 134.31, 128.83, 126.52, 125.96, 125.05, 123.71, 123.47, 119.83, 118.28, 105.07, 46.09.

4.1.3 Obtención del compuesto 1-N-(4-piridilmetil)aminonaftaleno (4c) Se hicieron reaccionar 2.00 g (14 mmoles) de α -naftilamina con 1.79 g (17 mmoles, 1.58 mL) de 4-piridincarboxialdehído en 40 mL de etanol anhidro en reflujo por 9 h. El solvente fue evaporado y el material crudo se recristalizó en isopropanol caliente con un rendimiento de 2.38 g (10.24 mmoles; 73%) del producto puro como un sólido amarillo. $C_{16}H_{12}N_2$ (PM 232.3 g/mol). p.f. 110-112 °C. IR: 1623, 1595, 1410, 806, 775 cm^{-1} .

A partir de 2.38 g (10.24 mmoles) de la imina y 1.16 g (30.72 mmoles) de borohidruro de sodio, se obtuvieron 1.99 g (8.50 mmoles; 83%) del compuesto puro como un sólido blanco. $C_{16}H_{14}N_2$ (PM 234,3 g/mol). p.f. 136-138 °C. IR: 3298, 1581, 1545, 1411, 768 cm^{-1} . CG-MS (70 eV): $t_R = 26.934$ min, m/z M^+ 234 (100), 115 (60), 142 (43), 233 (19). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 8.57 (dd, $J = 4.5$, 1.5 Hz, 2H), 7.91 – 7.86 (m, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 6.7$, 3.1 Hz, 2H), 6.50 – 6.41 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.58 (s, 2H). ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 150.18 (2C), 148.70, 142.49, 134.42, 128.97, 126.55, 126.08, 125.18 (2C), 123.45, 122.31, 119.83, 118.38, 105.19, 47.39.

4.2 CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LOS COMPUESTOS 1-N-(PIRIDILMETIL)AMINONAFTALENOS

Inicialmente se tomaron los puntos de fusión por triplicado de los compuestos **4a**, **4b** y **4c**, luego se corroboraron por la técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como parte inicial de la caracterización. Seguidamente se emplearon las técnicas instrumentales de IR, CG-EM y RMN.

4.2.1 Espectroscopía infrarroja (IR) Para el análisis de los compuestos, se obtuvieron espectros infrarrojos con el espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27 (Figura 6). El compuesto **4a** de aspecto físico aceitoso se analizó como una muestra pura sobre placas de bromuro de potasio y los compuestos sólidos **4b** y **4c** en forma de pastillas con bromuro de potasio.

Figura 6. Espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27



Fuente: El autor

4.2.2 Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM)

Cada uno de los compuestos fue enviado al Laboratorio de Cromatografía ubicado en el Centro Nacional de Investigaciones para la Agroindustrialización de Especies Vegetales Aromáticas Medicinales Tropicales-CENIVAM de la UIS. Para la preparación de las muestras se agregaron 50 mg de cada uno de los compuestos **4a-4c** en viales diferentes y se disolvieron en 1.5 mL de acetato de etilo.

Cada uno de estos análisis fue realizado en un cromatógrafo de gases Agilent Technology 6890 series GC System, con un detector selectivo de masas Agilent Technology 5973 New Work, impacto de electrones (70eV); se empleó una columna DB5MS de 60m x 0.25mm x 0.25µm y gas de arrastre nitrógeno a 85 kpa con válvula Split (Figura 7).

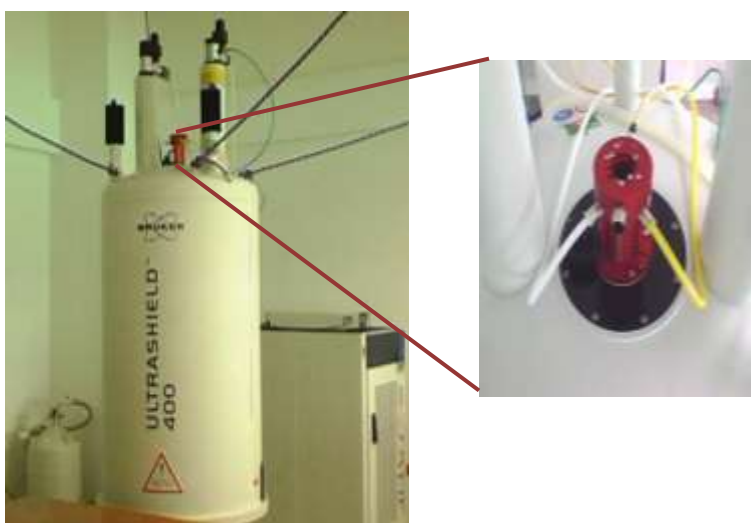
Figura 7. Equipo CG-EM marca Agilent Technology 6890 series GC System



Fuente: El autor

4.2.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN) A 40 mg de los compuestos **4a–4c** se adicionó un volumen de 1 mL de cloroformo deuterado y luego se analizaron en el espectrómetro marca Bruker Avance III 400 MHz ubicado en la sede Guatiguará de la UIS (Figura 8), para obtener los respectivos espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

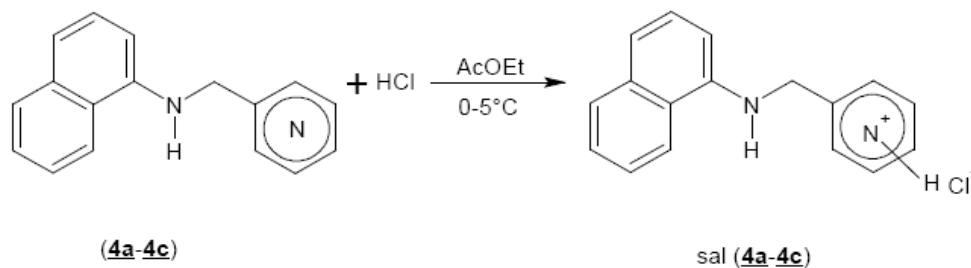
Figura 8. Espectrómetro de RMN Bruker Avance III 400 MHz



Fuente: El autor

4.3 DERIVATIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Esquema 3. Reacción general de formación de los derivados sal **4a-4c**



Fuente: El autor

Metodología general

En un balón de fondo redondo sobre un baño de hielo (manteniendo una temperatura de 0 a 5 °C) se adicionaron los compuestos 1-*N*-(piridilmetil)aminonaftalenos **4a**, **4b** y **4c** correspondientes a cada ensayo en acetato de etilo (15-40 mL) hasta una completa disolución; luego se adicionó 1 mL de una solución acidulada de ácido clorhídrico-acetato de etilo anhidro (HCl-AcOEt) en relación 1:3 gota a gota agitando constantemente (Esquema 3).^[24] La agitación se mantuvo hasta que se finalizó la adición de la solución acidulada. La reacción se dejó en reposo durante 2 h con el objetivo de promover la cristalización. Finalmente, la solución fue evaporada a presión reducida por una hora hasta obtener el sólido seco (sal **4a**, sal **4b** y sal **4c**), el cual se almacenó en un recipiente ámbar completamente cerrado para evitar contacto con la humedad y la luz presente en el medio.

El proceso general de recristalización de los clorhidratos sal **4a**, sal **4b** y sal **4c** se llevó a cabo mediante evaporación del solvente bajo condiciones termodinámicas.

El método se desarrolló en un baño termostático fijado a 25 °C para asegurar una evaporación lenta del solvente empleado. Los solventes utilizados para este proceso fueron agua, etanol, metanol, acetona, acetonitrilo y mezclas de estos disolventes. La relación de las mezclas se puede observar en la Tabla 5.

4.3.1 Obtención de la sal 4a A partir de 1.00 g (4.27 mmoles) del compuesto **4a** disuelto en 15 mL de acetato de etilo seguida de la adición lenta de la solución acidulada de HCl, se obtuvieron 1.08 g (3.98 mmoles; 93%) de un sólido amarillo altamente higroscópico. $C_{16}H_{15}N_2Cl$ (PM 271.77 g/mol).

Tabla 5. Especificaciones de las mezclas de los solventes

Mezcla	Relación
Agua-etanol	50:50
Agua-metanol	50:50
Agua-acetonitrilo	70:30
Agua-acetona	70:30

4.3.2 Obtención de la sal 4b A partir de 0.41 g (1.75 mmoles) del compuesto **4b** disuelto en 30 mL de acetato de etilo seguido de la adición lenta de la solución acidulada de HCl, se obtuvieron 0.40 g (1.48 mmoles; 84%) de un sólido amarillo policristalino. $C_{16}H_{15}N_2Cl$ (PM 271.77 g/mol). p.f. 136-139 °C.

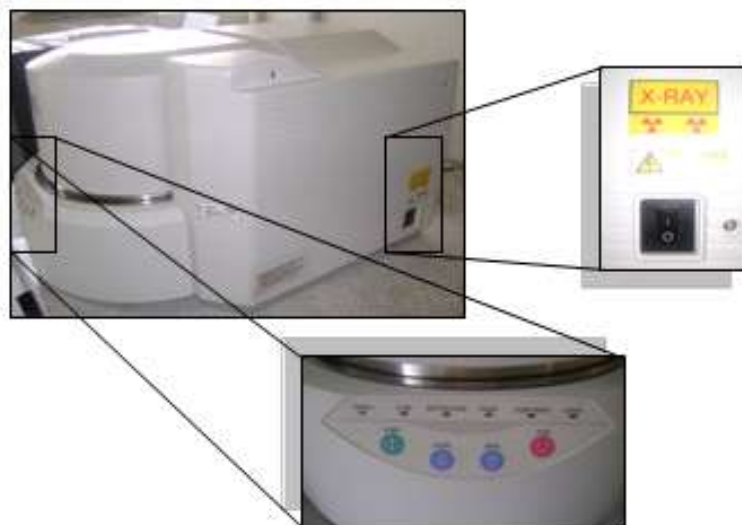
4.3.3 Obtención de la sal 4c A partir de 1.80 g (7.69 mmoles) del compuesto **4c** disuelto en 40 mL de acetato de etilo y mediante adición lenta de la solución acidulada de HCl se obtuvieron 1.77g (6.51 mmoles; 85%) de un sólido policristalino amarillo. $C_{16}H_{15}N_2Cl$ (PM 271.77 g/mol). p.f. 190-192 °C.

4.4 CARACTERIZACIÓN DE LOS CLORHIDRATOS

Los puntos de fusión de la sal **4b** y **4c** fueron tomados por triplicado y corroborados por la técnica de DSC como parte inicial de la caracterización. Posteriormente se realizaron los análisis por fluorescencia de rayos-X (FRX).

4.4.1 Espectrometría de Fluorescencia de Rayos-X (FRX) En la técnica de Fluorescencia de Rayos-X de energía dispersiva, las muestras fueron irradiadas con fotones de una energía de 20 keV, provenientes de un tubo de Rayos-X, proporcionando intensidades y energías diferentes.^[25] El espectrómetro empleado para este análisis es marca SHIMADZU EDX 800HS (Figura 9) ubicado en la Corporación Centro de Desarrollo Productivo de Joyería (CDP) de la ciudad de Bucaramanga. La sal **4a** se analizó como una película fina y las sales **4b** y **4c** como muestras de polvo.

Figura 9. Espectrómetro de FRX



Fuente: El autor

4.5 CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE LOS CLORHIDRATOS

4.5.1 Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas (DRX) La caracterización cristalográfica de los clorhidratos se realizó por la técnica de Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas según la metodología mostrada a continuación:

- 100 mg de la muestra obtenida fueron pulverizados en un mortero de ágata y tamizados a través de un tamiz de 400 mesh.
- Se montó la muestra en un portamuestra zero background (ZBH) con el propósito de disminuir el ruido de fondo.
- La toma de datos se hizo en un Difractómetro de Polvo marca BRUKER modelo D8 FOCUS ubicado en Maracaibo, Venezuela.
- La información obtenida para cada compuesto mediante DRX fue sometida a una serie de corrección de datos que involucran el alisamiento del perfil utilizando el método de Savitzky-Golay, eliminación del ruido de fondo (background) mediante el método de Sonneveld y Visser, eliminación de la radiación $K\alpha_2$ utilizando el método de Rachinger y localización de los picos empleando el método de la segunda derivada. Adicionalmente, el programa calcula el ancho máximo de la altura media (FWHM) para cada una de las reflexiones.^[19] Este proceso se realizó utilizando el programa especializado de dominio público POWDERX.^[26]
- Se determinó el sistema cristalino y se calcularon las constantes de celda. Este proceso se realizó mediante la asignación de índices a las reflexiones observadas (indexado) utilizando el método de dicotomías de volumen, DICVOL04.^[20]
- El grupo espacial se determinó mediante el estudio de las ausencias sistemáticas con la ayuda del programa especializado CHEKCELL.^[21]

- Se calcularon los mejores valores de las constantes de la celda unidad mediante el uso del programa especializado NBS*AIDS83.^[27]

Las condiciones de trabajo para la medición de cada una de las muestras se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Condiciones de medición de DRX de muestras policristalinas

PARÁMETRO		DATOS
Radiación		CuK α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)
Voltaje		40 KV
Amperaje		40 mA
Rango de medición		2 – 70° (2θ)
Tiempo de muestro / paso		2 s
Intervalo de muestreo		0.02° (2θ)
Filtro β		Níquel
Rendijas	DS	3.0 mm
	RS	1.0 mm
	SS	2.5°
Detector		Lineal Lynxeye

4.6 ANÁLISIS TÉRMICOS

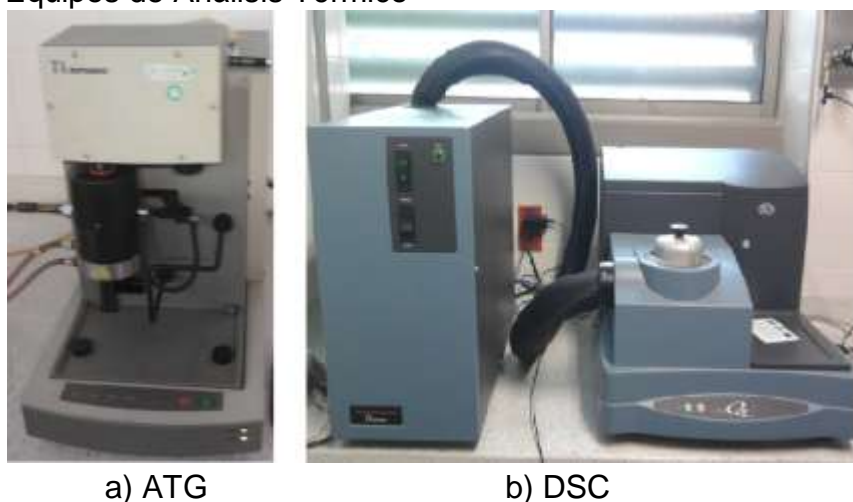
Para detectar la presencia de solvatos e hidratos, se realizó un análisis termogravimétrico (ATG). Las pérdidas de peso suministran información sobre los puntos de fusión y descomposición de los compuestos, además de las pérdidas asociadas a las moléculas de solvente en caso de encontrarse presentes en la estructura cristalina. Con el propósito de conocer el punto de fusión, determinar si ocurrían reacciones en estado sólido y transiciones de fase en los compuestos sintetizados, se utilizó la técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Las condiciones de trabajo fueron las siguientes: velocidad de calentamiento de 5.0 °C/min dentro del rango de temperatura entre 20 y 300 °C. Los equipos que se emplearon para este análisis fueron un TGA 2050 V5.1A y un DSC Q10 V9.9 de TA Instruments, ubicados en el Laboratorio de Calorimetría de la Escuela de Ingeniería Química de la UIS (Figura 10).

El porcentaje de pérdidas de peso ($\%P_p$) en los análisis de los termogramas obtenidos por la técnica de ATG se estimó considerando el porcentaje antes de la pérdida (P_i) menos el porcentaje residual (P_r) según la ecuación 8

$$\%P_p = P_i - P_r \quad (\text{Ecuación 8})$$

Figura 10. Equipos de Análisis Térmico



Fuente: El autor

4.7 DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LAS NUEVAS SALES FORMADAS^[18]

Con el fin de determinar si los derivados se obtuvieron como *mono-* ó *di-* sales, se realizó un ensayo de gravimetría, en el cual se prepararon soluciones acuosas de

cada sal (**4b** y **4c**) y se adicionó 1 mL de una solución de nitrato de plata 2 M, con el propósito de precipitar el cloro contenido en los clorhidratos en forma de cloruro de plata (AgCl). Obtenidos los precipitados se realizó un tratamiento térmico a 90 °C utilizando una mufla y luego se depositaron sobre sílica gel para retirar la humedad presente. Los residuos secos se pesaron y se calculó el porcentaje de cloro contenido en las muestras. En la Tabla 7 se detallan las condiciones del ensayo.

Tabla 7. Condiciones del ensayo de gravimetría

	Peso de la muestra [g]	Peso del precipitado [g]
Sal 4b	0.0400	0.0239
Sal 4c	0.0379	0.0208

Los resultados obtenidos para realizar las curvas de calibración se graficaron empleando el software MATLAB Release 12 con base a la Ley de Beer en la cual la concentración *C* de un analito absorbente está relacionada linealmente con la absorbancia, como se muestra en la Ecuación 9.

$$A = \epsilon bc. \quad (\text{Ecuación 9})$$

Donde:

A= absorbancia

ϵ = absortividad molar

b= camino óptico

c= concentración del analito

4.7.1 Solubilidad de referencia Las solubilidades de los compuestos a analizar (sal **4b** y sal **4c**) fueron determinadas por triplicado a 25 °C siguiendo la metodología planteada a continuación para cada clorhidrato:

- Para cada sal, se pulverizó y se pesó la cantidad necesaria para obtener una solución saturada (Tabla 8). Posteriormente, se transfirió a un vial con tapa y se adicionó 1 mL de agua ultrapura agitando manualmente hasta disolver.
- Se cubrió el vial con papel aluminio para proteger las soluciones de la luz y se dejó en reposo.
- Se esperó por 24 h y se observó si luego de cumplido este período de tiempo se formaba un precipitado del compuesto agregado.

Tabla 8. Especificaciones de la preparación de las soluciones saturadas

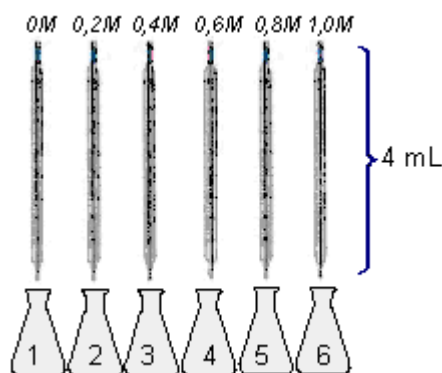
Compuesto	Cantidad Clorhidrato [g]	Volumen de Agua [mL]
Sal 4b	0,4008	1,0
Sal 4c	0,2459	1,0

- Una vez garantizado el exceso del compuesto en la solución, ésta se filtró empleando un embudo de capa-filtrante y papel de filtro de 0.45 µm.
- Se analizaron las soluciones saturadas por espectrofotometría Ultravioleta-Visible (UV-Vis) y con los datos obtenidos de absorbancia empleando las ecuaciones correspondientes a las regresiones lineales de cada curva de calibración se determinó la solubilidad acuosa de los derivados en unidades de solubilidad molar S_0 .

4.7.2 Pruebas de Salting-out Se analizó el comportamiento de salting-out de los clorhidratos (sal **4b** y sal **4c**) por medición de la solubilidad en soluciones de cloruro de sodio de 0 – 1.0 M mediante la siguiente metodología:

- Se prepararon soluciones de diferentes concentraciones para realizar una curva de calibración del analito por espectrofotometría UV-Vis.
- Se realizó una disolución de la solución saturada (descrita en las pruebas de solubilidad de referencia) a un volumen final de 25 mL y se dividió en 6 fracciones de 4 mL cada una de las cuales se envasó en un frasco ámbar.
- Cada frasco se numeró ascendentemente desde 1 hasta 6 y se adicionó un mismo volumen de las soluciones de cloruro de sodio (NaCl) de concentraciones 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1.0 M por separado empleando pipetas graduadas como se representa en la Figura 11.
- Se valoraron las mezclas por espectrofotometría UV-Vis y se graficaron los resultados empleando la ecuación de Setchenow (Ecuación 1).

Figura 11. Representación de los ensayos de salting-out



Fuente: El autor

5. RESULTADOS

La preparación de los derivados a partir de las moléculas orgánicas **4a-4c** se desarrolló en dos etapas: la primera de ellas se basó en la preparación de los compuestos orgánicos tipo aminas en la cual se adquirió destreza en la parte sintética, en la cristalización y en la caracterización molecular de dichos compuestos. La segunda etapa se enfocó en la obtención de las nuevas sales (clorhidratos) a partir de las moléculas orgánicas mencionadas anteriormente. Una vez obtenidas y caracterizadas sus estructuras, se estudiaron los perfiles de solubilidad acuosa presentados por dichos compuestos derivados.

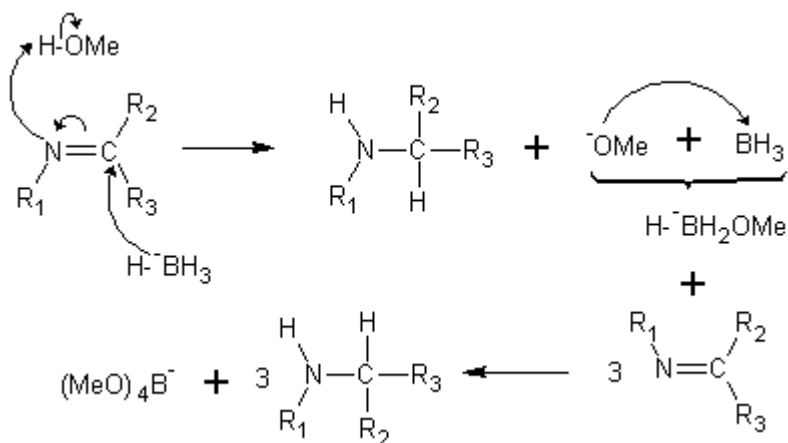
5.1 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

La presente investigación se inició con la síntesis de los 1-*N*-(piridilmetil)aminonaftalenos **4a-4c**, compuestos obtenidos en trabajos de investigación previos;^[28] por reacción de la α -naftilamina con el respectivo 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehído utilizando etanol anhidro como solvente y reflujo constante, se formaron las correspondientes iminas intermediarias.

En el esquema 1 (pág. 29) se muestra el mecanismo de obtención de las iminas en medio ácido, el cual ocurre por medio de una reacción de adición-eliminación. El nitrógeno del grupo amino ataca al carbono carbonílico del aldehído, deficiente de electrones. Esta deficiencia es generada por el efecto inductivo que ejerce el oxígeno sobre dicho carbono, que para el momento del ataque nucleofílico adquiere carga negativa y toma un hidrógeno de carácter ácido del nitrógeno, liberándose agua.

Las aminas **4a**, **4b** y **4c** se obtuvieron como resultado de una reacción de *aminación reductiva indirecta*, ya que el producto intermediario se aisló y se caracterizó por IR para luego emplear un agente reductor, en el caso particular se trató del borohidruro de sodio. Este agente reductor es económico, de fácil manipulación, ambientalmente amigable y muy empleado para este tipo de reacciones. Su acción reductora se debe a que en el medio de reacción libera iones hidruro altamente básicos que están habilitados para realizar un ataque nucleofílico sobre el carbono electrodeficiente del grupo imino, lo que provoca el desplazamiento de un par de electrones hacia el nitrógeno y, por lo tanto, el incremento de su susceptibilidad al ataque de electrófilos, que en este caso son los protones provenientes del solvente prótico metanol (Esquema 4).

Esquema 4. Reacción general de aminación reductiva



Fuente: University of Colorado at Boulder, Department of Chemistry and Biochemistry.^[29]

El compuesto **4a** se aisló como un líquido viscoso amarillo mientras que los compuestos **4b** y **4c** se obtuvieron como sólidos de color blanco de aspecto escarchado y café claro opaco respectivamente (Figura 12 a y b). Los

rendimientos de las reacciones estuvieron entre el 75-90% de acuerdo a lo descrito en la Tabla 9.

Tabla 9. Propiedades físicas y rendimientos de las aminas sintetizadas

Compuesto	Color	Aspecto Físico	p.f. [°C]	Rendimiento [%]
4a	Amarillo	Aceite	---	75
4b	Blanco	Sólido	74-76	90
4c	Café	Sólido	135-137	83

Figura 12. Aspecto físico de los compuestos sólidos a) **4b** y b) **4c**



a) **4b**

b) **4c**

Fuente: El autor

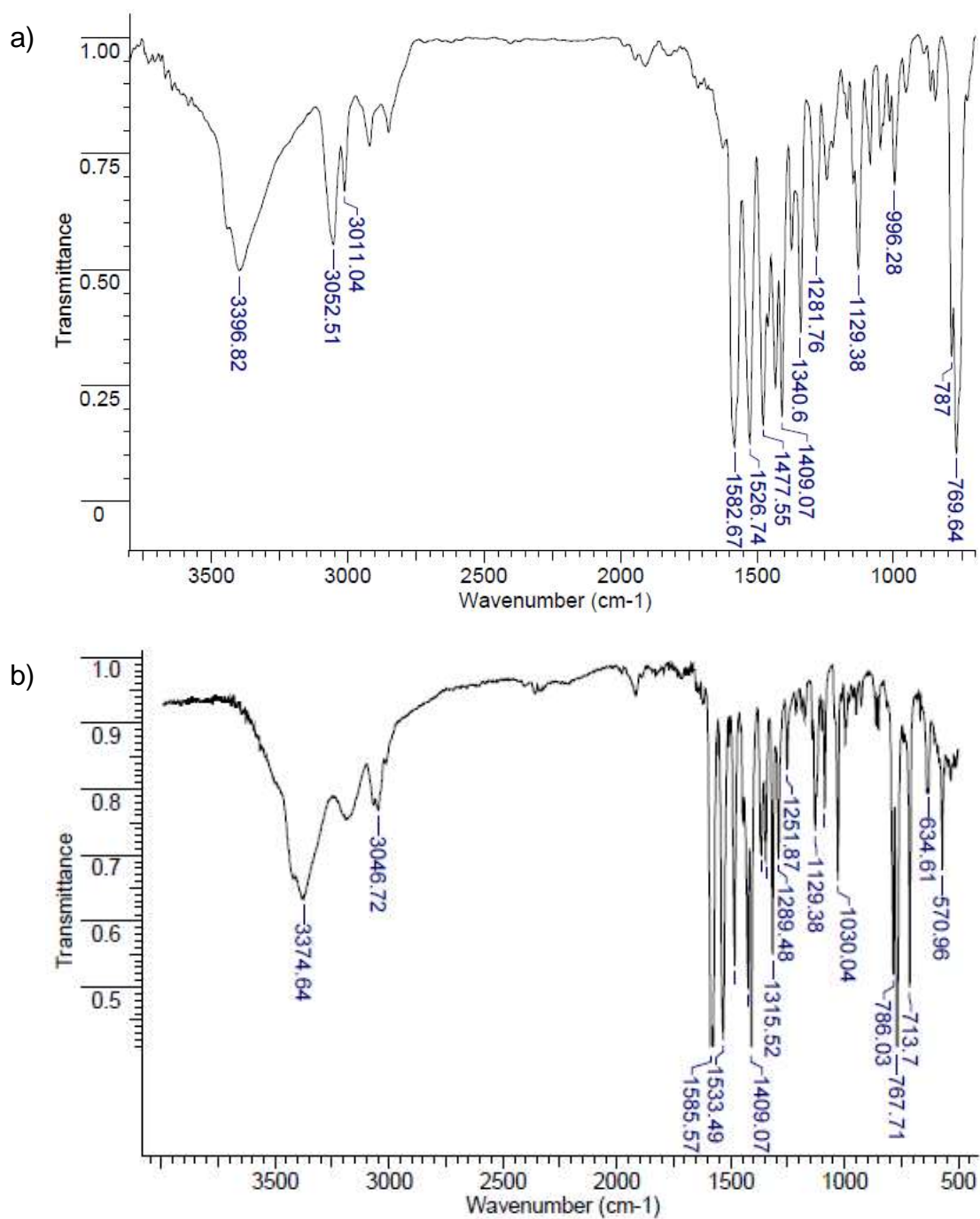
5.2 CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LOS COMPUESTO 1-N-(PIRIDILMETIL)AMINONAFTALENOS

Las síntesis realizadas se corroboraron mediante caracterización molecular por Espectroscopía Infrarroja (Figura 13), Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (Figura 14) y Resonancia Magnética Nuclear (Figuras 15 y 16).

Los espectros de IR obtenidos para los compuestos **4a – 4c** se pueden observar en la Figura 13. En esta figura se pueden apreciar mejor las intensidades de las

bandas de absorción, asociadas a su correspondiente grupo funcional como se muestra en la Tabla 10.

Figura 13. Espectro IR de los compuestos a) **4a**, b) **4b** y c) **4c**



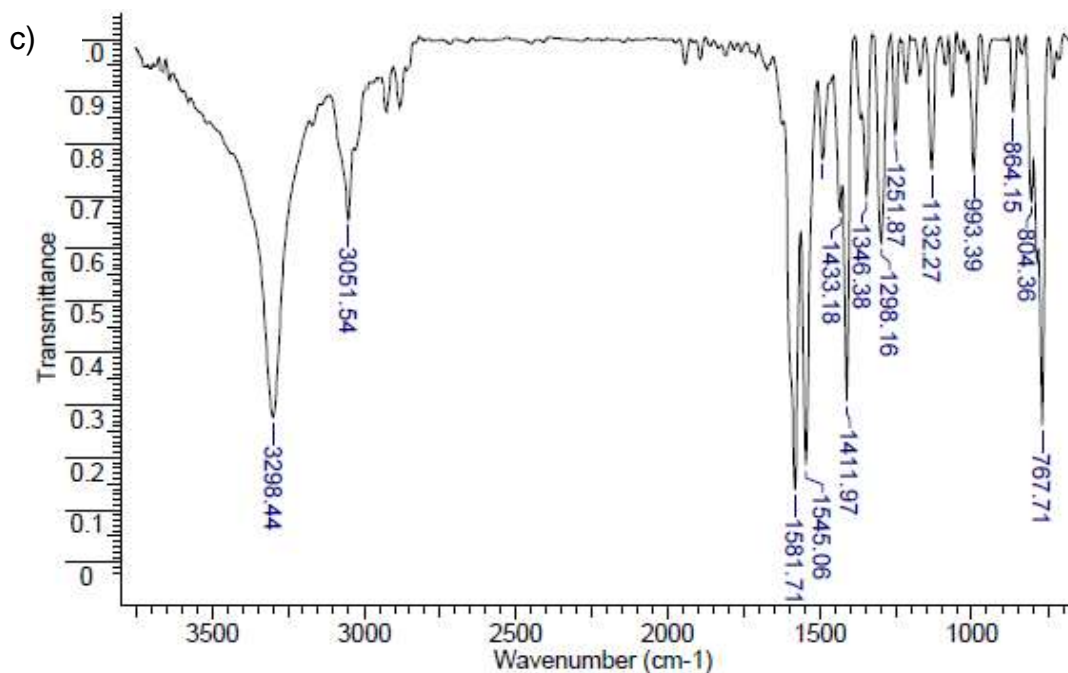


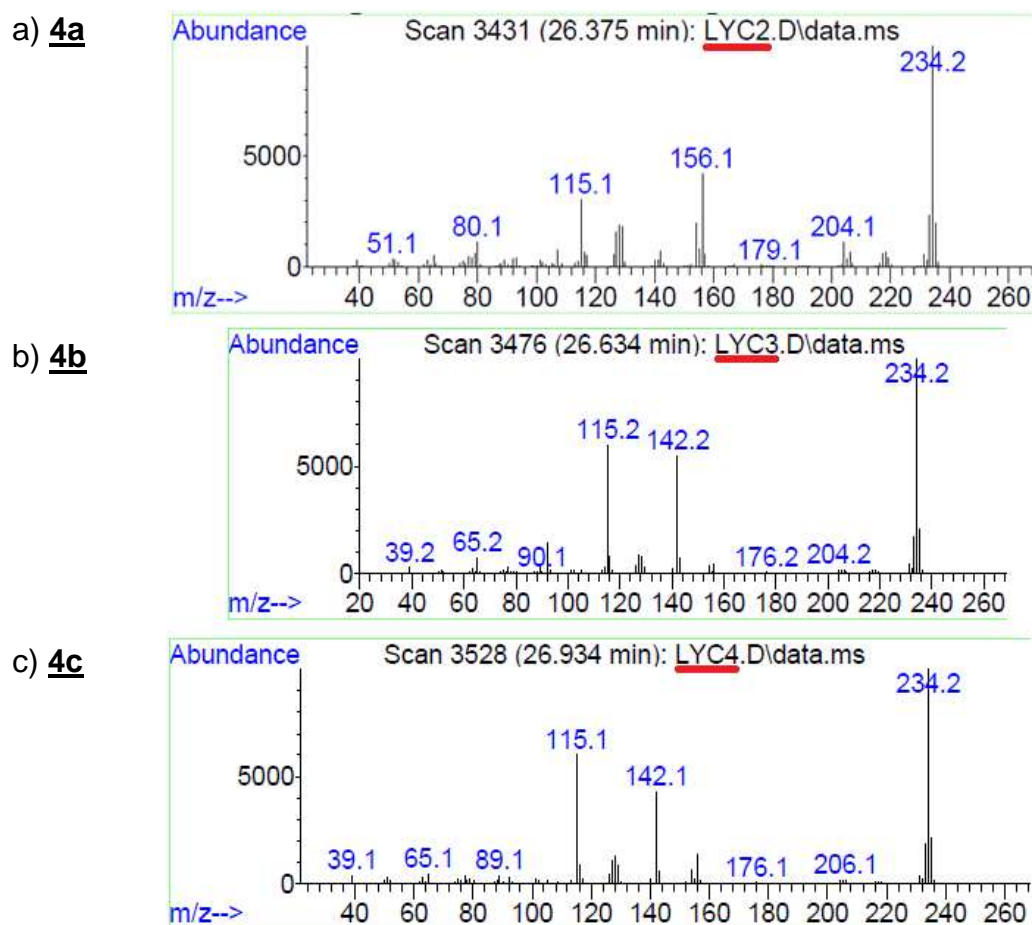
Tabla 10. Bandas de absorción más representativas de los compuestos **4a** – **4c**

FT-IR			
ν [cm^{-1}]			Asignación
4a	4b	4c	
3396	3374	3298	Vibración tensión N-H
3052	3046	3051	Vibración tensión C-H (aromático)
1582	1585	1581	Vibración flexión N-H
1526	1533	1545	Esqueleto del anillo piridínico
1409	1409	1411	Vibración estiramiento C-N (aromático)
769	767	767	Vibración deformación fuera del plano C-H

El análisis de los espectros de IR resultó fundamental para comprobar la formación de los productos finales, ya que la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión de las iminas intermediarias (enlace C=N, región del espectro $1690\text{-}1620\text{ cm}^{-1}$) desapareció y en su lugar aparecieron las bandas características de los enlaces N-H de las aminas secundarias (tensión entre $3500\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$, flexión entre $1600\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ y $650\text{-}900\text{ cm}^{-1}$).

La caracterización de las aminas **4a** – **4c** también se sustenta con los análisis de Espectrometría de Masas realizados a través de sus espectros (Figura 14).

Figura 14. Espectro EM de los compuestos a) **4a**, b) **4b** y c) **4c**

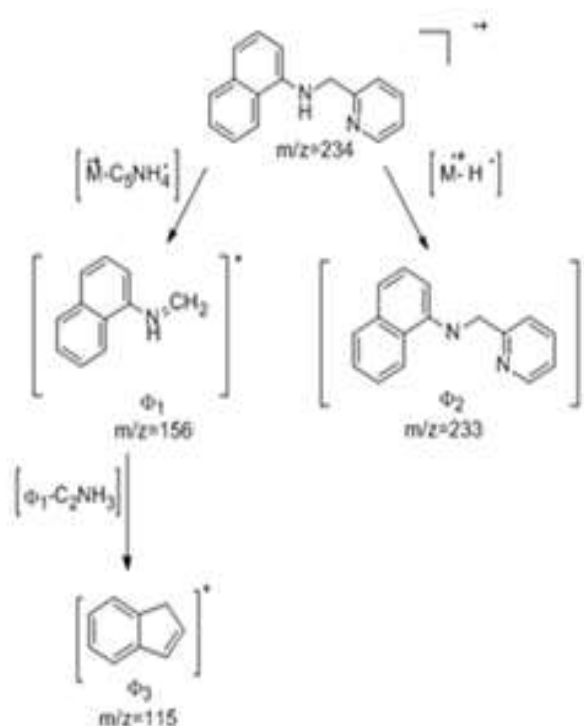


Los cromatogramas obtenidos reportaron áreas alrededor del 99%, además registraron que el ion pico de base corresponde a la relación masa-carga, $m/z = 234$, que concuerda con el ion molecular; a partir de este se llevaron a cabo las dos primeras fragmentaciones para cada uno de los compuestos. De manera particular, para **4a** las pérdidas fueron de 1 y 78 unidades, correspondientes a los iones $\Phi_1 = [M^+ - 78]^+$ y $\Phi_2 = [M^+ - 1]^+$. A partir de la primera pérdida mencionada se

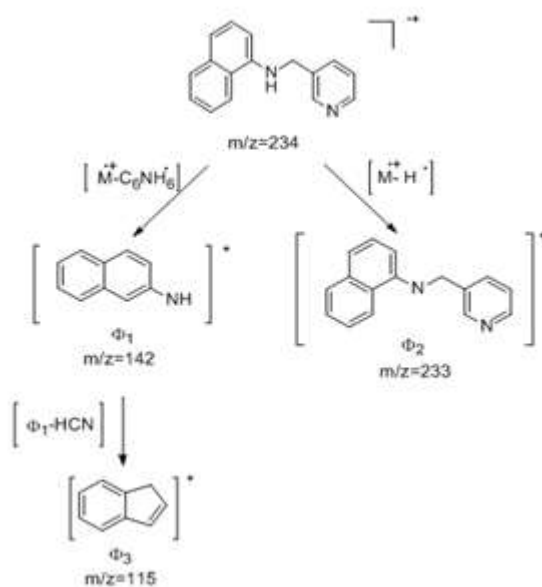
encontró una posterior pérdida de 41 unidades que corresponde a $\Phi_3 = [\Phi_1^+ - 41]$. Para los compuestos **4b** y **4c** las primeras fragmentaciones corresponden a pérdidas de 1 y 92 unidades, asignadas a los iones $\Phi_1 = [M^+ - 92]^+$ y $\Phi_2 = [M^+ - 1]^+$. En una posterior fragmentación se encontró $\Phi_3 = [\Phi_1 - 27]$. Los anteriores fueron los fragmentos moleculares que se encontraron con mayor abundancia. La posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos se presenta en el Esquema 5.

Esquema 5. Posibles rutas de fragmentación para los iones moleculares de las aminas a) **4a**, b) **4b** y c) **4c**

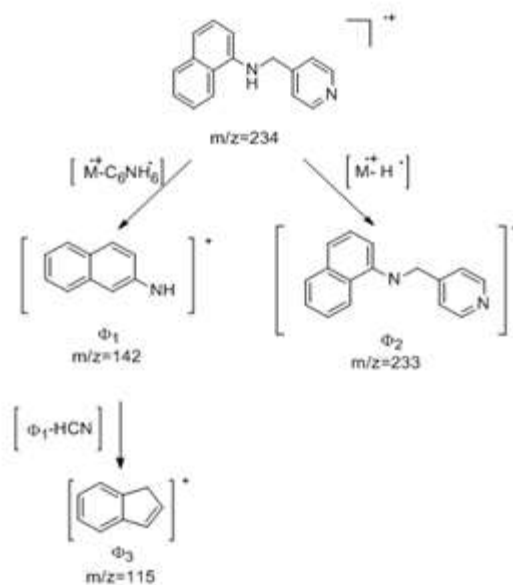
a) **4a**



b) **4b**



c) **4c**



Los datos obtenidos por la técnica de 1H -RMN se reportan en la Tabla 11. En el análisis de los espectros de 1H -RMN de los 1-*N*-(piridilmetil)aminonaftalenos (Figuras 15) se observó que casi la totalidad de los protones aromáticos generaron

sus señales características en el rango de 7.2 a 8.7 ppm, a excepción del protón unido al carbono β del anillo naftalénico, que aparece entre 6.4 - 6.6 ppm. Este corrimiento a frecuencias más bajas se debe al ambiente químico en el que se encuentra dicho protón, debido a la interacción de resonancia entre el par de electrones del nitrógeno (unido a tres enlaces), que lo protege del campo magnético del equipo y por lo tanto desplaza su señal a campos altos.

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J, Hz) e integral de los protones de las aminas obtenidas

$\delta(\text{ppm})$		
<u>4a</u>	<u>4b</u>	<u>4c</u>
8.69-8.63 (m, 1H)	8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H)	8.57 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H)
8.06-7.97 (m, 1H)	8.50 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H)	7.91-7.86 (m, 1H)
7.89-7.81 (m, 1H)	7.75 (ddd, 3H)	7.85-7.80 (m, 1H)
7.62 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H)	7.45-7.36 (m, 2H)	7.52-7.46 (m, 2H)
7.51 (dq, J = 5.6, 1.9 Hz, 2H)	7.28-7.20 (m, 3H)	7.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H)
7.41-7.35 (m, 1H)	6.52 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H)	7.28 (dd, J = 6.7, 3.1 Hz, 2H)
7.35-7.28 (m, 2H)	4.68 (s, 1H)	6.50-6.41 (m, 1H)
7.22-7.17 (m, 1H)	4.48 (s, 2H)	4.90 (s, 1H)
6.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H)		4.58 (2H)
5.77 (s, 1H)		
4.62 (d, J = 4.8 Hz, 2H)		

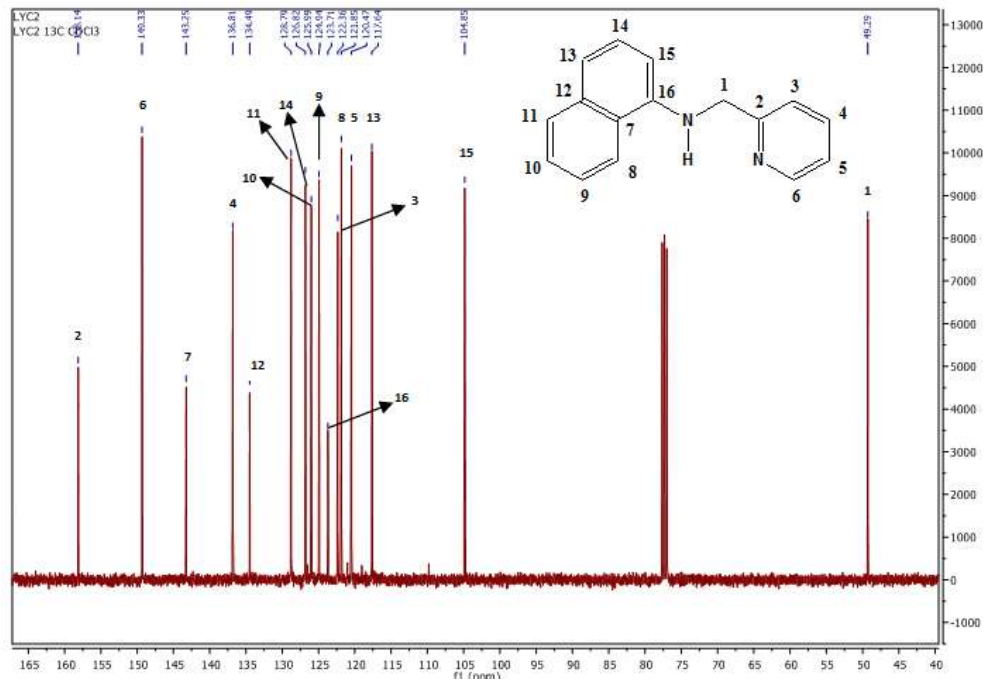
Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm) en los espectros de ^{13}C -RMN para los compuestos 1-N-(piridilmetil)aminonaftalenos

^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3 , Me_4Si)		
$\delta(\text{ppm})$		
<u>4a</u>	<u>4b</u>	<u>4c</u>
158.14	149.39	150.18 (2C)
149.33	148.94	148.70
143.25	142.69	142.92
136.81	135.37	134.42
134.49	134.63	128.97
128.79	134.31	126.55
126.82	128.83	126.08
125.99	126.52	125.18 (2C)
124.94	125.96	123.45
123.71	125.05	122.31
122.36	123.71	119.83
121.85	123.47	118.38
120.47	119.83	105.19
117.64	118.28	47.39
104.85	105.07	
49.29	46.09	

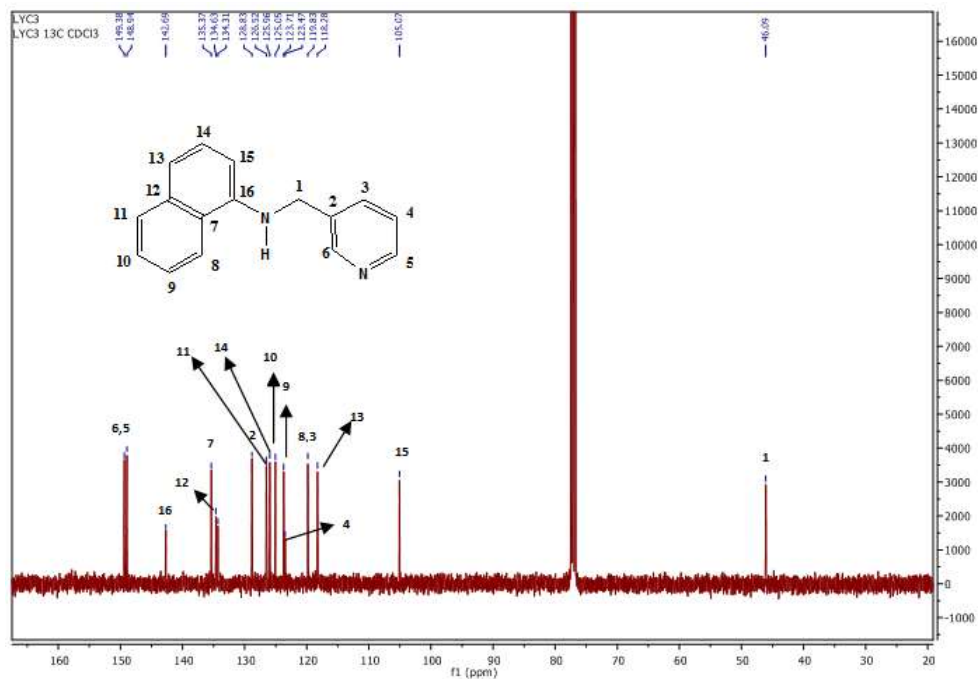
En la Figura 16 se observan para el espectro del compuesto **4c** sólo 14 señales, debido a que los pares de carbonos C-4/C-5 y C-6/C-3 se solapan por la simetría presente en el anillo piridínico de la molécula.

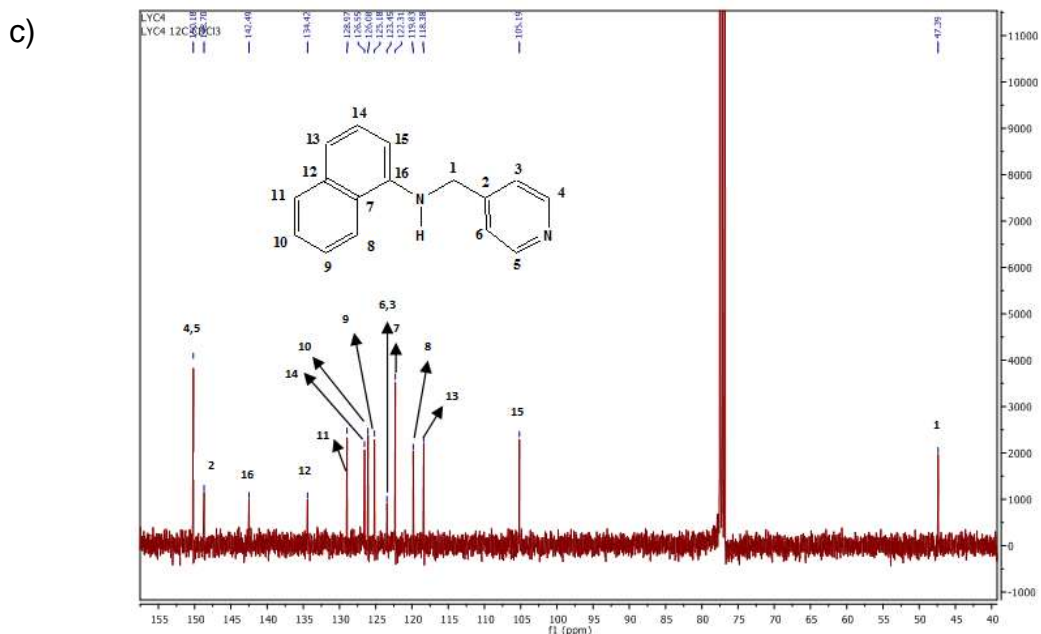
Figura 16. Espectros ^{13}C -RMN para los compuestos a) **4a**, b) **4b** y c) **4c**

a)



b)

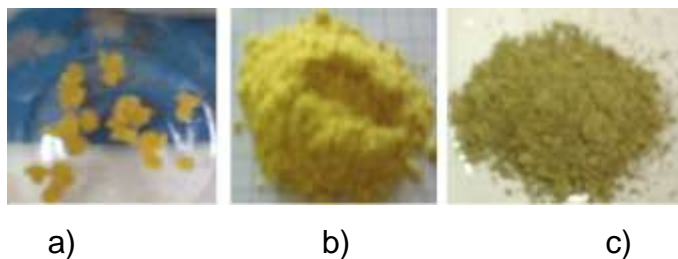




5.3 DERIVATIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Las sales de los compuestos 1-*N*-(2-piridilmetil)aminonaftaleno, 1-*N*-(3-piridilmetil)aminonaftaleno y 1-*N*-(4-piridilmetil)aminonaftaleno (sal **4a**, sal **4b** y sal **4c**) se obtuvieron como un precipitado al hacer reaccionar los compuestos orgánicos con una solución de HCl/AcOEt en frío, los cuales se aislaron como sólidos amarillos (Figura 17) con altas propiedades higroscópicas, especialmente para la sal **4a**. Algunas de las propiedades físicas se listan en la Tabla 13.

Figura 17. Aspecto físico de los derivados a) sal **4a**, b) sal **4b** y c) sal **4c**



Fuente: El autor

Tabla 13. Propiedades físicas de los clorhidratos

Compuesto	Color	Aspecto Físico	p.f. [°C]
Sal 4a	Amarillo	Sólido	---
Sal 4b	Amarillo	Sólido	136-138
Sal 4c	Amarillo-verdoso	Sólido	190-192

Como se observa en la Tabla 13, el punto de fusión para la sal **4a** no está reportado. Esto se debe principalmente a la baja estabilidad que presentó el derivado después de aislarse. Inicialmente, se obtuvo como cristales que en solución se aglomeraban en forma de rosetas, pero una vez retirado el solvente los cristales captaban humedad del ambiente, tal así, que pasados unos pocos minutos lo que se observaba era la formación de un aceite. Dicho efecto complicó la caracterización cristalográfica y los análisis térmicos de este derivado, por lo cual no se obtuvieron resultados de las técnicas de DRX y DSC/ATG.

De las recristalizaciones realizadas por el método de evaporación de solvente, cuyo propósito era la obtención de cristales definidos y de condiciones apropiadas para el estudio estructural mediante la difracción de Rayos-X de monocristal, no se obtuvieron resultados debido a la naturaleza de los compuestos. Además, esto pudo deberse a las estrictas condiciones de almacenamiento y manejo que hay que tener con estos clorhidratos para mantener su estabilidad. Durante los experimentos se notó que los derivados son altamente sensibles a la humedad y luz del ambiente, alterando sus propiedades físicas.

5.4 CARACTERIZACIÓN DE LOS CLORHIDRATOS

Como parte fundamental de la caracterización de los derivados sal **4b** y sal **4c**, se tomaron los puntos de fusión y se compararon con el de los correspondientes

compuestos orgánicos a partir de los cuales se derivaron, como se aprecia en la Tabla 14.

Tabla 14. Comparación de los puntos de fusión de los compuestos orgánicos y sus sales.

Compuesto	p.f. [°C]
<u>4b</u>	74-76
Sal <u>4b</u>	136-138
<u>4c</u>	135-137
Sal <u>4c</u>	190-192

El aumento en los puntos de fusión de los derivados con respecto a su compuesto de partida fue el primer indicio de formación del clorhidrato. Los puntos de fusión aumentaron aproximadamente 60 °C, lo cual es coherente con los reportes en la literatura, ya que generalmente las sales tienen mayores puntos de fusión con respecto a los compuestos orgánicos en su forma libre.

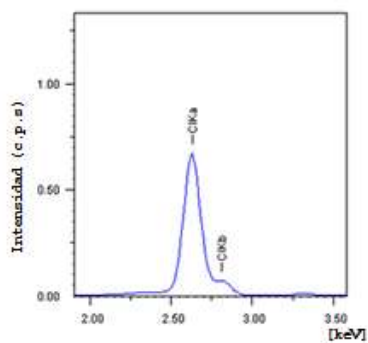
Posteriormente, los clorhidratos se analizaron por fluorescencia de Rayos-X, técnica que no detecta elementos como C, H y N (contenidos en la molécula), mientras que el cloro si es detectado (en esta técnica, cada radiación de fluorescencia es característica de cada elemento químico). Los datos obtenidos demostraron sólo la presencia de cloro en los derivados, como se detalla en la Tabla 15. Estos resultados son acordes con el rango de detección del equipo que va desde el sodio hasta el uranio. Sus espectros se aprecian en la Figura 18, en los cuales se muestran las intensidades de la radiación en función de la energía.

Tabla 15. Porcentaje de cloro en las sales.

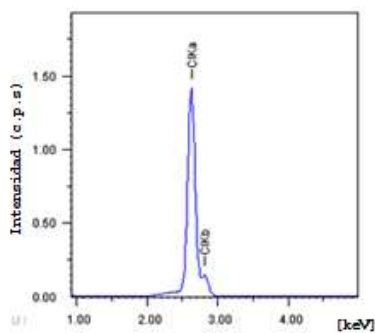
Compuesto	Porcentaje Cl (%)
Sal 4a	99,757
Sal 4b	99,921
Sal 4c	99,717

Figura 18. Espectros de FRX de los derivados a) sal **4a**, b) sal **4b** y c) sal **4c**

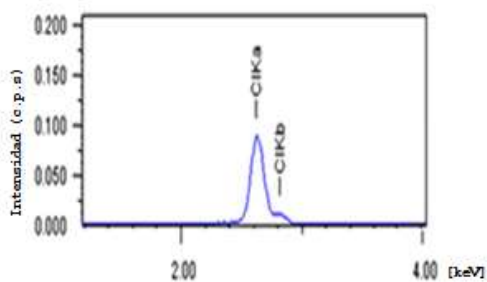
a) sal **4a**



b) sal **4b**



c) sal **4c**



Para la sal **4a** la toma de datos se realizó en forma de una película fina debido a la inestabilidad que presentó este clorhidrato (mencionada anteriormente), mientras que para los derivados sal **4b** y sal **4c** se tomaron en forma de polvo. En los tres espectros la señal de emisión ($ClK\alpha$, $ClK\beta$) se observó en la misma posición (entre 2,5 y 3,0 keV), por lo cual se dedujo que ésta emisión de energía no depende del tipo de compuesto sino que es una característica del elemento analizado, como lo reporta la literatura. La técnica resultó ser muy útil para la caracterización ya que sus espectros presentaron relativa simplicidad.

5.5 CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE LOS CLORHIDRATOS

La difracción de Rayos-X (DRX) de muestras policristalinas se planteó como herramienta para la caracterización cristalográfica de los clorhidratos, apoyada en otras técnicas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y fluorescencia de Rayos-X (FRX).

En la caracterización cristalográfica de la sal **4b** se obtuvo que el material en estudio cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/m$ (N°11) y constantes de celda $a = 16.257$ (8) Å; $b = 9.236$ (7) Å; $c = 13.221$ (6) Å; $\beta = 94.87^\circ$ (5) y volumen de 1978 (1) Å³ con figuras de mérito de $M_{(20)} = 11.6$ y $F_{(30)} = 18.6$, (0.0172, 94). En la Figura 19 se aprecia el perfil de difracción correspondiente al derivado.

La sal **4c** cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial $P2/m$ (No. 10) y constantes de celda $a = 10.385$ (8) Å, $b = 14.87$ (1) Å, $c = 8.712$ (6) Å y $\beta = 124.08^\circ$ (4) y volumen de 1004.3 (5) Å³ con figuras de mérito de $M_{(20)} = 13.7$ y $F_{(30)} = 21.7$ (0.0162, 85). En la Figura 20 se observa el difractograma obtenido para este compuesto.

En los Anexos A, B y C se observan los archivos de salida de los programas POWDERX, DICVOL04 y NBS*AIDS83 respectivamente.

Figura 19. Perfil de difracción de la sal **4b**

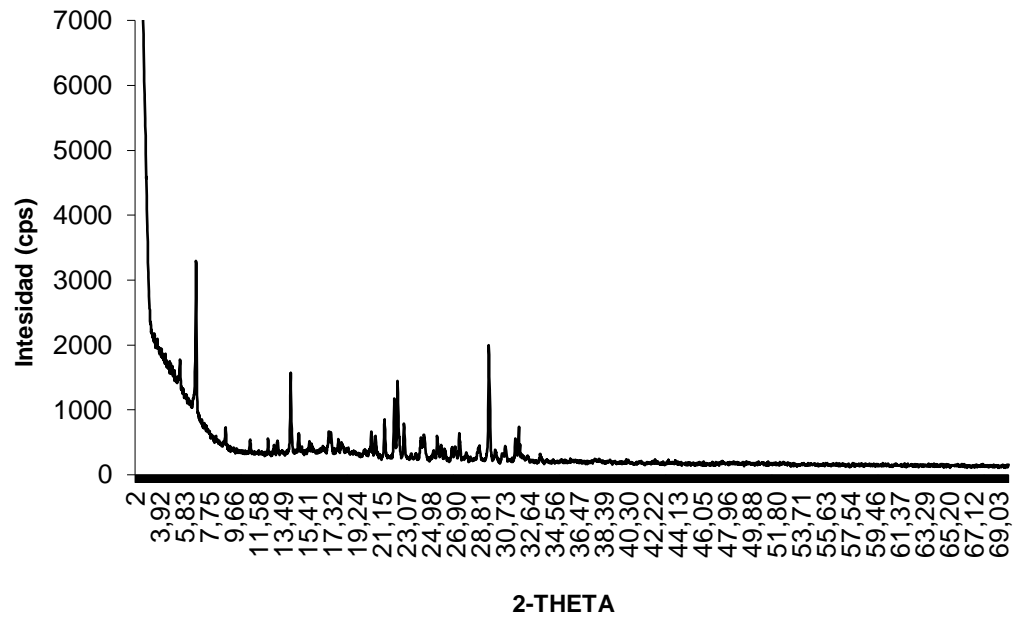
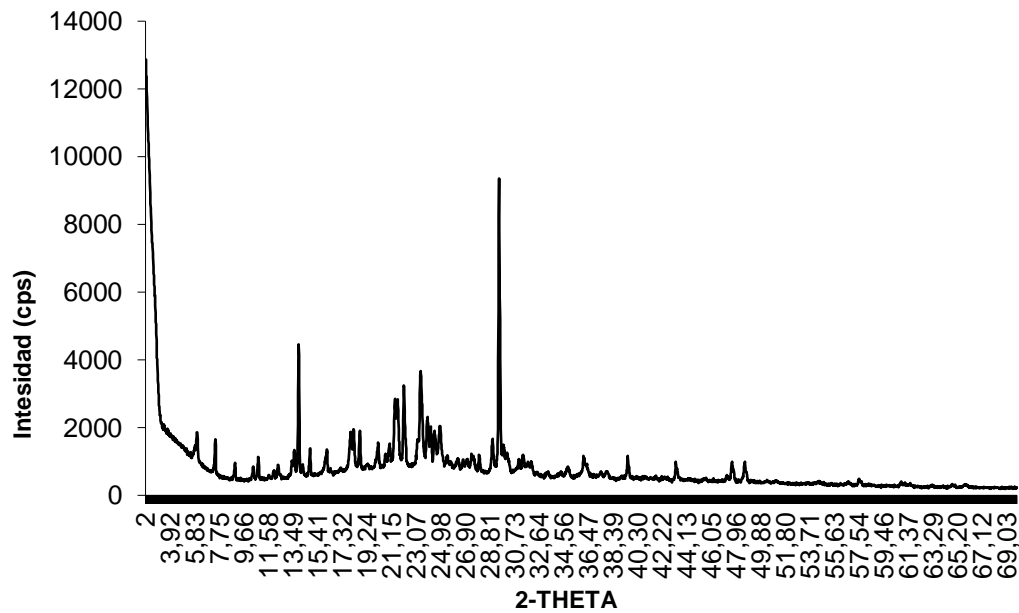


Figura 20 Perfil de difracción de la sal **4c**

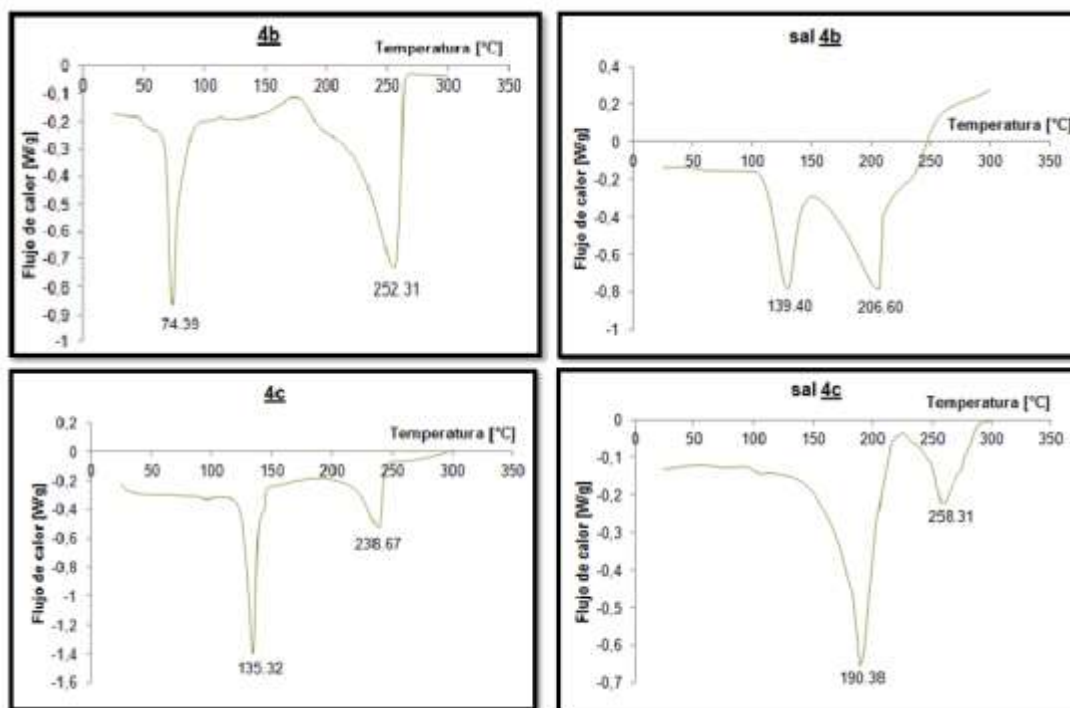


5.6 ANÁLISIS TÉRMICOS

En la Figura 21 se observan los termogramas obtenidos por la técnica de calorimetría diferencial de barrido para los compuestos orgánicos (**4b** y **4c**) y sus derivados (sal **4b** y sal **4c**)

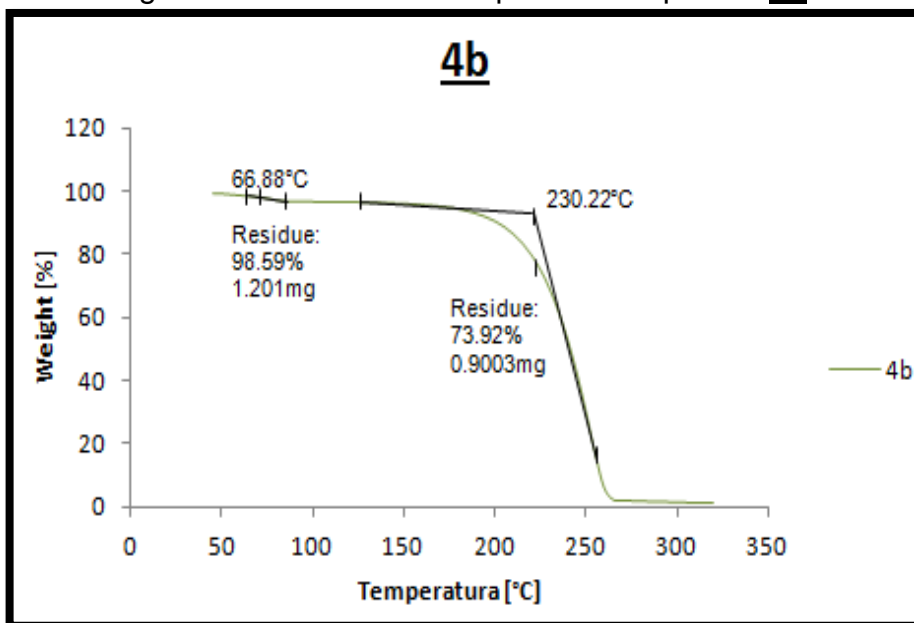
En cada uno de los termogramas de DSC se aprecian dos endotermas. La primera correspondiente al punto de fusión, y la segunda al punto de descomposición de los compuestos. Con estos resultados se descarta la presencia de solvente dentro de la estructura cristalina de las muestras analizadas. Sin embargo, se realizaron análisis termogravimétricos (ATG) para tener total certeza de lo observado en los análisis por DSC.

Figura 21. Termogramas para los compuestos orgánicos (**4b** y **4c**) y sus respectivas sales (sal **4b** y sal **4c**)



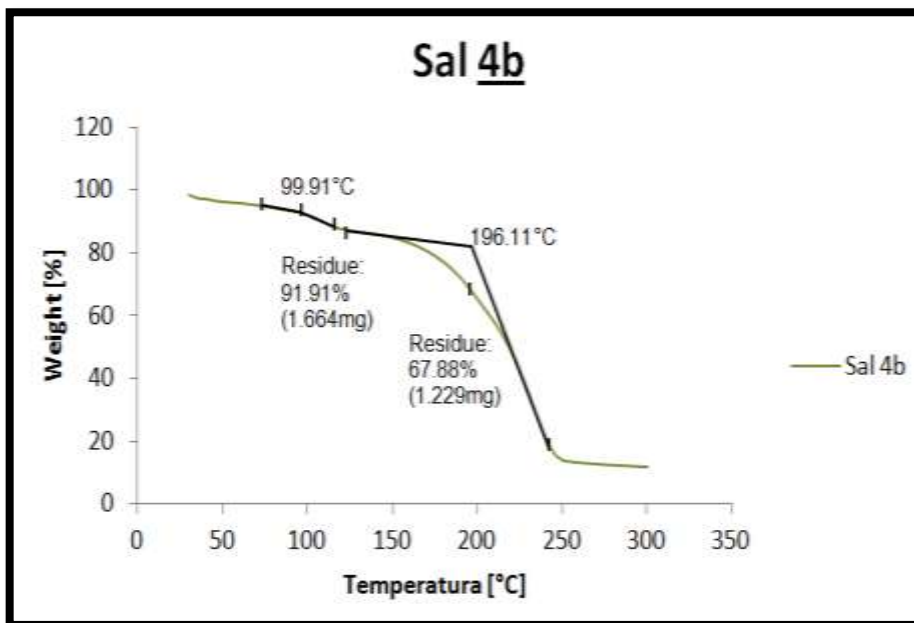
En la Figura 22 se muestra el termograma de ATG para el compuesto **4b**, en el cual se observan dos pérdidas de peso, una entre 60-80 °C (1,41%) y la otra entre 150-265 °C (24,67%). La mayor pérdida (24,67%) se asoció al rango de descomposición del compuesto, mientras que la menor pérdida (1,41%) corresponde al rango del punto de fusión del mismo.

Figura 22. Termograma del ATG obtenido para el compuesto **4b**



El estudio de termogravimetría realizado para la sal **4b** (Figura 23) reveló dos pérdidas de peso, la primera en 99.91 °C (8,12%) correspondiente a la pérdida de agua; tal como se mencionó anteriormente estos clorhidratos son muy higroscópicos y posiblemente el agua se encontraba de forma superficial en el derivado. La segunda pérdida de peso entre 130-230 °C (26,14%) corresponde al rango de fusión y descomposición de la sal.

Figura 23. Termograma del ATG obtenido para la sal **4b**



La Figura 24 muestra el termograma del compuesto **4c** en el cual se observan dos pérdidas de peso. La primera en el rango comprendido entre 125 y 150 °C (8.88%) correspondiente al punto de fusión y la segunda pérdida de peso entre 180-235 °C (15.28%) corresponde a la descomposición de la amina. Este resultado comprueba que no hay presencia de moléculas de solvente dentro de la estructura.

Por último, el análisis del termograma para la sal **4c** mostró una pérdida de peso en el rango de temperaturas de 120-230 °C asociada al punto de fusión. En la Figura 25 se aprecia con más detalle lo mencionado anteriormente, además se puede ver que no hay pérdidas asociadas al solvente ni a moléculas de agua. Con este resultado y comparándolo con los obtenidos para la sal **4b** se podría establecer que la sal **4c** no asocia superficialmente moléculas de agua.

Figura 24. Termograma del ATG obtenido para el compuesto **4c**

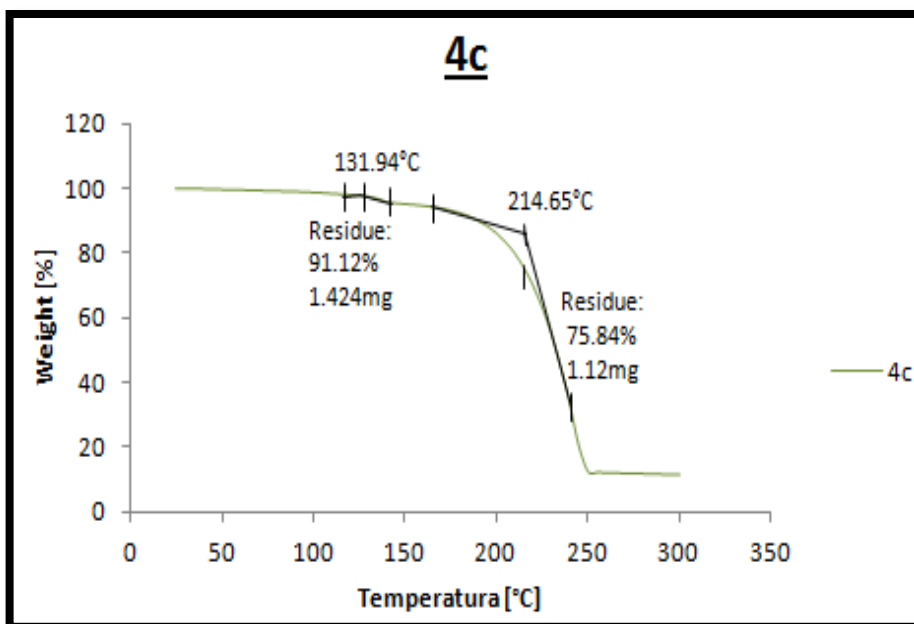
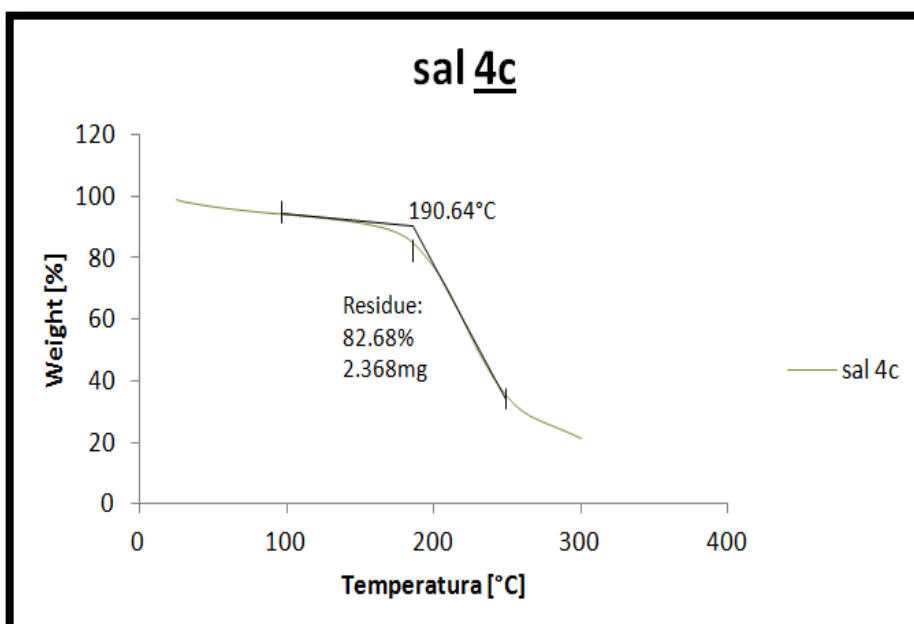


Figura 25. Termograma del ATG obtenido para la sal **4c**



El análisis de cada uno de los termogramas demostró que los compuestos no presentaron solvente dentro de su estructura cristalina y que las pérdidas de peso están relacionadas sólo con sus puntos de fusión y descomposición. Además, la ausencia de alguna exoterma muestra que no ocurrieron transiciones de fase en estado sólido.

5.7 DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LAS NUEVAS SALES FORMADAS

En este estudio se analizaron los perfiles de solubilidad acuosa de los clorhidratos sal **4b** y sal **4c**, así como también se discute la influencia que tiene la presencia del exceso de un ión común en la disolución de los mismos.

Del ensayo de gravimetría se comprobó que los derivados eran *mono*-sales (Figura 26) ya que el porcentaje de cloro determinado en los precipitados de AgCl concuerda con el encontrado en las sales **4b** y **4c**, como se demuestra en la Tabla 16.

Figura 26. Estructura de los clorhidratos a) sal **4b** y b) sal **4c**

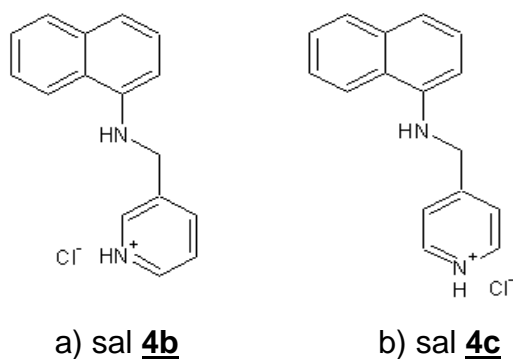


Tabla 16. Resultados del ensayo de gravimetría

Derivado	Porcentaje de Cl ⁻ en los precipitados de AgCl [%]	Porcentaje de Cl ⁻ en los derivados [%]
Sal 4b	14.78	13.04
Sal 4c	13.58	

4.5.1 Solubilidad de Referencia En el presente estudio se determinaron las solubilidades acuosas de los clorhidratos de los compuestos 1-*N*-(3-piridilmetil)aminonaftaleno (**4b**) y 1-*N*-(4-piridilmetil)aminonaftaleno (**4c**) a 25±0.2 °C. Inicialmente, se prepararon soluciones de diferentes concentraciones de cada clorhidrato empleando como solvente agua, y los datos obtenidos (Tabla 17) se graficaron empleando el software MATLAB Release 12 ilustrados en la Figura 27.

Tabla 17. Datos obtenidos de Absorbancia para las soluciones de sal **4b** y sal **4c**

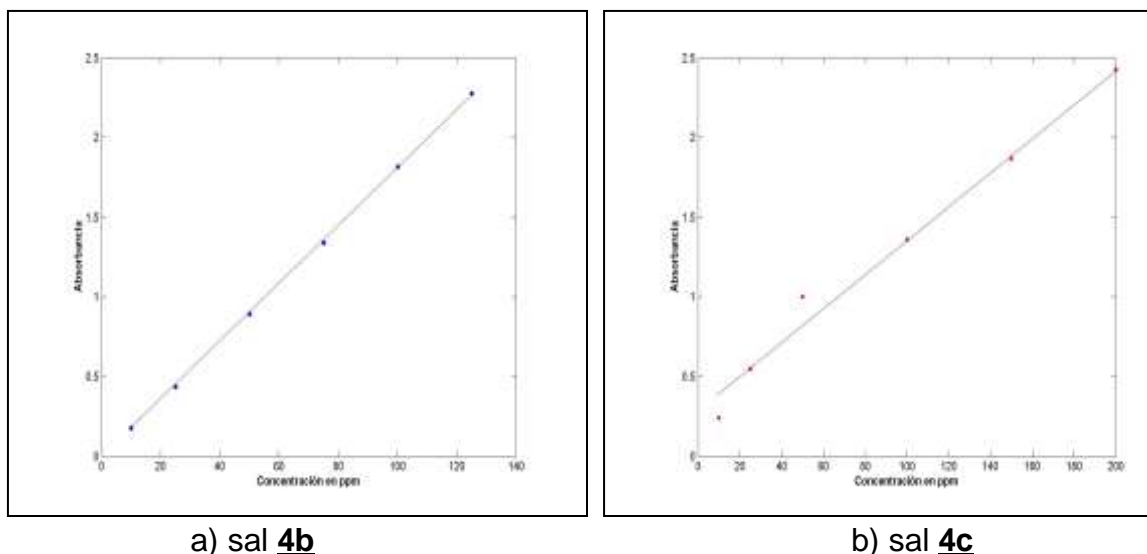
sal 4b		sal 4c	
[ppm]	Absorbancia (λ = 323 nm)	[ppm]	Absorbancia (λ = 323 nm)
10	0.177	10	0.239
25	0.436	25	0.548
50	0.893	50	1.001
75	1.337	75	1.358
100	1.825	100	1.869
125	2.275	125	2.427

La regresión lineal de las gráficas de *Concentración en ppm vs. Absorbancia* dio como resultado las Ecuaciones 10 y 11.

$$\text{Sal } \mathbf{4b} \rightarrow A = 0,0183C - 0,0181 \quad r^2 = 0,9998 \quad (\text{Ecuación 10})$$

$$\text{Sal } \mathbf{4c} \rightarrow A = 0,0108C + 0,2726 \quad r^2 = 0,9916 \quad (\text{Ecuación 11})$$

Figura 27. Curva de calibración de los clorhidratos a) sal **4b** y b) sal **4c**



Una vez obtenidas las soluciones saturadas, los excesos se retiraron por filtración y se secaron a temperatura ambiente. Los análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para observar si se produjeron cambios en el estado sólido o formación de hidratos de la base libre de cada compuesto no se realizaron debido a la poca cantidad de compuesto recuperado al filtrar. Por lo tanto, se utilizaron los resultados de punto de fusión obtenidos en los análisis térmicos.

Las soluciones saturadas se analizaron en el espectrofotómetro UV-Vis ($\lambda = 323$ nm) obteniéndose una absorbancia de 1,229 para la sal **4b** y de 1,139 para la sal **4c**. Empleando las regresiones lineales de las ecuaciones 10 y 11 se determinó la solubilidad acuosa de dichas soluciones mostradas en la Tabla 18. El pH de las soluciones saturadas se encontraba alrededor de 1.0 y 1.5.

Tabla 18. Resultados obtenidos para la Solubilidad de referencia de los derivados

Compuesto	Concentración [ppm]	Solubilidad Molar [mol/L]	Log S _o ^a	p.f [K]
sal 4b	567400	2.088	0,3197	412
sal 4c	399000	1.468	0,1667	463

^a Log de la solubilidad molar

Los resultados indicaron que las solubilidades de estas dos sales exhiben una relación inversa con sus puntos de fusión, así el clorhidrato con menor punto de fusión (sal **4b**) presentó una mayor solubilidad y el de mayor punto de fusión (sal **4c**) menor solubilidad. Estos resultados se ajustan a los observados en publicaciones anteriores, las cuales plantearon para los compuestos en estudio que: “aquellas sales (clorhidratos) con mayores puntos de fusión (de un grupo de aminas secundarias) tenían relativamente menores solubilidades, mientras que aquellas con menores puntos de fusión generalmente tienen mayores solubilidades”.^[2,18]

Conjuntamente investigaciones previas sobre formación de sales para mejorar la solubilidad de fármacos sugieren que “las sales de drogas tanto ácidas como básicas tienen, en general, mayores solubilidades que sus correspondientes formas libres”.^[2] Este comportamiento se apreció para los compuestos **4b** y **4c** al hacer los mismos ensayos de solubilidad de referencia, pues al tratar de preparar las soluciones acuosas, cualitativamente se observó que dichos compuestos no eran solubles formando de inmediato un precipitado.

4.5.2 Pruebas de salting-out Inicialmente se hicieron las curvas de calibración para ambos clorhidratos preparando soluciones de diferentes concentraciones, usando como solvente una solución de NaCl 1M y analizándolas por

espectrofotometría UV-Vis a una $\lambda = 323 \text{ nm}$ (Tabla 19). Las gráficas elaboradas se muestran en la Figura 28 y las regresiones lineales se reportan en las ecuaciones 12 y 13.

Tabla 19. Datos de absorbancia para los clorhidratos a) sal **4b** y b) sal **4c** usando como solvente una solución de NaCl.

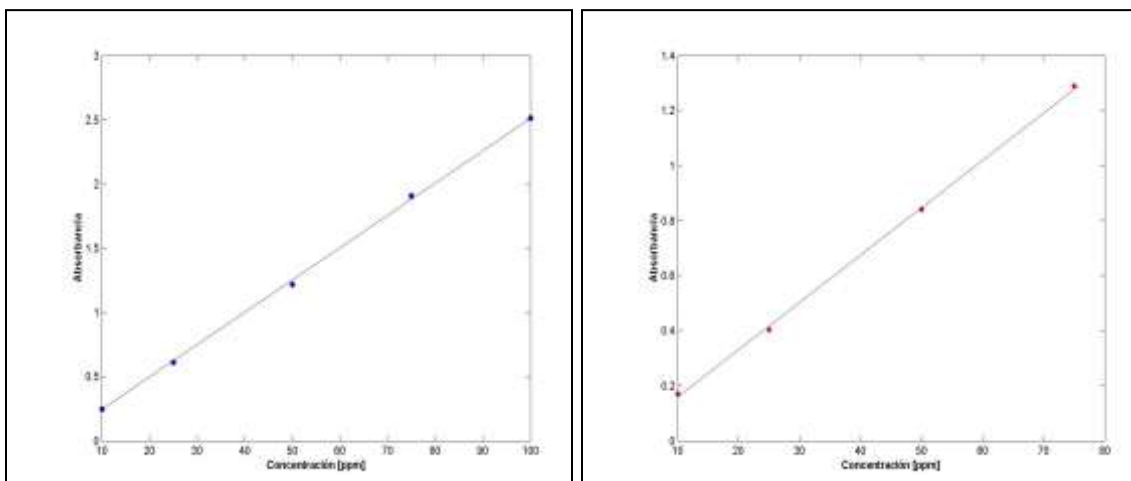
Concentración [ppm]	Absorbancia ($\lambda = 323 \text{ nm}$)	
	sal 4b	sal 4c
10	0,246	0,170
25	0,612	0,404
50	1,216	0,842
75	1,909	1,291
100	2,515	2,465*

*Este valor no se empleó porque alteraba la linealidad de la gráfica según la Ley de Beer.

Sal **4b** $\rightarrow A = 0,0254C - 0,0208 \quad r^2 = 0,9994 \quad (\text{Ecuación 12})$

Sal **4c** $\rightarrow A = 0,0173C - 0,0162 \quad r^2 = 0,9994 \quad (\text{Ecuación 13})$

Figura 28. Curva de calibración de las pruebas de salting-out para a) sal **4b** y b) sal **4c**



a) sal **4b**

b) sal **4c**

Una vez adicionados los volúmenes de las soluciones de NaCl se analizaron las mezclas en el espectrofotómetro UV-Vis. Las lecturas de absorbancia permitieron la determinación de las concentraciones finales de las mismas (Tabla 20).

Tabla 20. Concentración final y solubilidad molar de las mezclas

Compuesto	Solución de NaCl Agregada [M]	Absorbancia	Concentración Final [ppm]	Solubilidad Molar [M] x10 ⁻⁴
sal 4b	0,0	1,798	71,628	2,635
	0,2	1,512	60,265	2,218
	0,4	1,389	55,521	2,043
	0,6	1,245	49,850	1,834
	0,8	1,198	47,999	1,766
	1,0	1,110	44,533	1,639
sal 4c	0,0	1,462	69,766	2,567
	0,2	1,160	57,219	2,105
	0,4	1,102	54,809	2,017
	0,6	1,003	50,695	1,865
	0,8	0,950	48,493	1,784
	1,0	0,859	44,712	1,645

El efecto que se observó al adicionar las soluciones de NaCl de diferentes concentraciones a una disolución (de 200 ppm) de la solución saturada fue una disminución de la concentración final de la mezcla a medida que se aumentaba la concentración de la solución de NaCl agregada. Por lo tanto, la disminución de la solubilidad es linealmente proporcional a la concentración de la solución electrolítica.

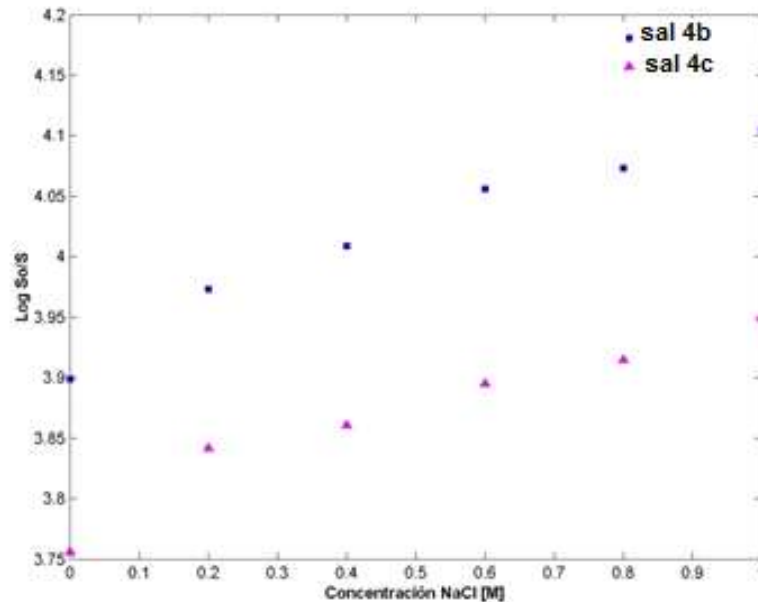
Con la ecuación de Setchenow (Ecuación 1), la cual sigue una tendencia lineal, se logró cuantificar el comportamiento de salting-out de los derivados (Tabla 21) y los datos se graficaron como se ilustra en la Figura 29. Las regresiones lineales

(ecuaciones 14 y 15) mostraron valores positivos de las pendientes k_s (0.1967 para la sal **4b** y 0.1740 para la sal **4c**) lo que corrobora un efecto de salting-out para las dos sales.

Tabla 21. Resultados de las pruebas de salting-out

Concentración Solución NaCl [M]	Log S_o/S	
	sal 4b	sal 4c
0	3,899	3,757
0,2	3,974	3,843
0,4	4,009	3,862
0,6	4,056	3,896
0,8	4,073	3,915
1,0	4,105	3,950

Figura 29. Gráfica de Setchenow de los clorhidratos sal **4b** y sal **4c**



Sal **4b** → $LogS_o = 0,1963C + 3,9212 \quad r^2 = 0,9778 \quad (\text{Ecuación 14})$

$$\text{Sal } \mathbf{4c} \rightarrow \text{Log}S_o = 0,1736C + 3,7837 \quad r^2 = 0,9646 \quad (\text{Ecuación 15})$$

El comportamiento observado en la Figura 29 de la representación de la ecuación de Setchenow, es originado por las interacciones electrostáticas que explican el cambio en la solubilidad. La sal **4b** demostró menor tendencia a salting-out dentro de todo el rango de las soluciones de NaCl empleadas, mientras que la disminución de la solubilidad para la sal **4c** fue mayor. La presencia de NaCl disminuye la solubilidad en agua de las especies en estudio porque aumenta la fuerza iónica de las soluciones, debido a la solvatación de los iones de la sal. Este cambio en la solubilidad depende de la cantidad de exceso del ion común.

La importancia por la cual se estudió el efecto del ión común radicó en observar el comportamiento que tienen los clorhidratos sintetizados en altas concentraciones de iones cloruro con respecto a su solubilidad acuosa, con lo cual se adelantarían estudios posteriores que se deben realizar a principios activos de posibles candidatos a fármacos.

CONCLUSIONES

- La reacción de aminación reductiva indirecta es una ruta de síntesis eficaz para la obtención de aminas secundarias con sustituyentes aromáticos. Los rendimientos obtenidos fueron del 75 – 90%.
- El compuesto **4a** se obtuvo como un aceite y el proceso de derivatización realizado proporcionó una sal sólida muy higroscópica que impidió su caracterización cristalográfica.
- Debido a que los compuestos orgánicos tipo aminas (**4b** y **4c**) son insolubles en agua, se realizó la derivatización basada en la formación de clorhidratos como alternativa práctica para superar esta barrera y aumentar su biodisponibilidad.
- Los análisis termogravimétricos mostraron que ninguno de los solventes se encontraba formando parte de la estructura cristalina de los compuestos ni de sus respectivos derivados, por lo tanto, las formas cristalinas no se encontraban solvatadas.
- La caracterización cristalográfica realizada para el derivado sal **4b** mostró que cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/m$ (N°11) y constantes de celda $a = 16.257$ (8) Å; $b = 9.236$ (7) Å; $c = 13.221$ (6) Å; $\beta = 94.87^\circ$ (5) y volumen de 1978 (1) Å³.

- La caracterización cristalográfica realizada para el derivado sal **4c** mostró que cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial P2/m (No. 10) y constantes de celda $a = 10.385 (8) \text{ \AA}$, $b = 14.87 (1) \text{ \AA}$, $c = 8.712 (6) \text{ \AA}$, $\beta = 124.08^\circ (4)$ y volumen de $1004.3 (5) \text{ \AA}^3$.
- La sal **4b** presentó mayor solubilidad acuosa que la sal **4c** y se encontró que ambas exhiben una relación inversa de solubilidad con sus puntos de fusión. Adicionalmente, el agua superficial presente en la sal **4b** proporcionó un aumento en su solubilidad acuosa debido a su capacidad para formar mayor número de interacciones tipo puentes de hidrógeno.
- Con los resultados de las pruebas de efecto salino se comprobó que los clorhidratos estudiados son sensibles al efecto del ión común presentando un comportamiento de salting-out, y que su influencia en la solubilidad depende de la concentración del ión cloruro en el medio acuoso.

RECOMENDACIONES

- Realizar pruebas de actividad biológica, principalmente antifúngica de los nuevos derivados formados.
- Derivatizar los compuestos orgánicos **4a-4c** empleando diferentes ácidos aprobados por la FDA, para mejorar su estabilidad y lograr la obtención de monocristales para estudios estructurales.
- Buscar las condiciones de cristalización óptimas para la obtención de monocristales aptos para la realización de la caracterización estructural de los nuevos derivados formados.
- Analizar el comportamiento de la solubilidad bajo diferentes condiciones de pH de 2-8 (simulando el tracto gastrointestinal) de las nuevas sales obtenidas.

BIBLIOGRAFÍA

[1] GREGORÍ, V. B. S., Estructura y Actividad de los Antifúngicos. En: *Revista Cubana de Farmacia*. Agosto, 2005, vol.39 N°2, p. 1-15

[2] SERAJUDDIN, A. T. M., Salt formation to improve drug solubility. En: *Advanced Drug Delivery Reviews*. Abril – Mayo, 2007, vol.59, p. 603–616

[3] STELLA, V. J. and NTI-ADDAE, K. W. Prodrug strategies to overcome poor water solubility. En: *Advanced Drug Delivery Reviews*. Mayo – Julio, 2007, vol.59, p. 677–694

[4] MARTÍNEZ-ROSI, N.; PERES, N. and ROSSI, A. Antifungal Resistance Mechanisms in Dermatophytes. En: *Micropathologia*. Nov – Dec, 2008, vol.166, N°5-6, p. 369-380

[5] MAESTRE, J. R. and ALOU, L. Ventajas y desventajas de los antifúngicos de uso tópico [online]. *Revista de Microbiología, Universidad Complutense [Madrid]: Revista de la SEQ, 2007* [acceso 5 de octubre de 2010; 11:55:00]. Disponible en internet: http://www.seq.es/seq/html/revista_seq/0301/rev1.html

[6] GÓMEZ, S. Estudio exploratorio de la viabilidad de una ruta alterna basada en la transposición amino-Claisen de N-alil-N-aril-N-tenilaminas para acceder a las 2,5-dihidro-1H-[tieno-(2,3-e)benzo-1-azepinas]. Trabajo de grado de Química.

Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química, 2003. p.62-67

[7] BIDART, T. Lo antiguo y lo nuevo en antifúngicos y antivirales. En: *Review Chilean of Infectology*. 2004, vol.21 N°1, p.13-19

[8] RODRÍGUEZ, W. Uso sintético de las *N*-ariliden-naftilaminas. Síntesis de [1-(α -naftil)-3-butenil]-*N*-arilaminas y derivados de 3-aril-2-(α -naftil)-1,3-tiazoldin-4-onas en búsqueda de compuestos heterocíclicos con actividad antifúngica. Trabajo de grado de Química. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química, 2002. p.3-5

[9] TAPIA, C. Mecanismos de acción, reacciones adversas y nuevos antimicóticos. [online]. Facultad de Medicina, Universidad de Chile [Chile]. Medwave, Mayo 2005 [acceso 8 de septiembre del 2011; 11:02:00]. Disponible en internet: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3548>

[10] BRUNSCHWIG, B. Introduction to Fourier Transforms Infrared Spectrometry. En: Molecular Materials Research Center [Online]. 2001. [acceso el 20 de diciembre de 2011; 10:05:00]. Disponible en: <http://mmrs.caltech.edu/intro.pdf>

[11] DANIEL J. P y CARL R. J. Espectrometría de masas. En: Determinación de estructura Orgánicas. Barcelona. Reverté, S.A. 2003. p.273

[12] HORNAK, J. Pasto. The Basics of RMN. En: Center for Imaging Science. [online]. Institute of Technology, Rochester [New York]. 2002. [acceso el 13 de enero de 2012; 10:15:00]. Disponible en: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/nmr/inside.htm>

[13] BEAUMONT, K.; WEBSTER, R.; GARDNER, I. and DACK, K. Design of Ester Prodrugs to Enhance Oral Absorption of Poorly Permeable Compounds: Challenges to the Discovery Scientist. En: *Current Drug Metabolism*. Diciembre 2003, vol.4 N°6, p. 461–485

[14] Farmacocinetica y metabolismo. [Online]. UBM Medical, Instituto Químico Biológico de Madrid [España].VADEMECUN, Diciembre 2010 [acceso 24 de julio de 2011; 14:15:00]. Disponible en internet: www.iqbs.es/cbasicas/farma/farma04/e006.htm.

[15] STELLA V. J. A. Case for Prodrugs: Phosphenytoin. En: *Advanced Drug Delivery Reviews*. Mayo 1996, vol.19 N°2, p. 311–330

[16] YANNI, S. and THAKKER, D. R. Prodrugs: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion (ADME) Issues. En: *Biotechnology: Pharmaceutical aspects*. New York. Springer, 2007. p. 343-381

[17] CHASSAING, C. Highly water-soluble Prodrugs of Anthelmintic Benzimidazole Carbamates: Synthesis, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics. En: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2008, vol. 51, p. 1111-1114

[18] THOMAS, E. and RUBINO, J. Solubility, melting point and salting-out relationships in a group of secondary amine hydrochloride salts. En: *International Journal of Pharmaceutics*. Agosto 1995, vol 130. p. 179-183

[19] Course Material Master Index [Online]. School of Crystallography, Birkbeck College, University of London [London]. 1997-2006. [acceso 23 de febrero de 2010; 08:00:00]. Disponible en: <http://pd.chem.ucl.ac.uk/pdnn/pdindex.htm#symm3>

[20] LOÜER, D. and BOULTIF, A. Indexing of powder diffraction patterns for low symmetry lattices by successive dichotomy method. En: *Journal of Applied Crystallography*. 1991, vol. 24. p. 987-993

[21] LAUGIER, J. and BOCHU, B. CHEKCELL: LMGP-Suite Suite of Programs for the interpretation of X-ray. [online]. Experiments, ENSP/Laboratoire des Matériaux et du Génie Physique, BP 46. 38042 Saint Martin d'Hères, France, 1992 [acceso el 23 de mayo de 2010; 2:55:00]. Disponible en internet: <http://www.inpg.fr/LMGP> y <http://www.ccp14.ac.uk/tutorial/lmgp/>

[22] JENKINS, R. and SNYDER, R. L. Introduction to X-ray powder diffractometry. John Wiley & Sons, New York. 1996, vol.138. p. 246-254

[23] AMADO, D. Obtención de nuevas bis-aldehídos y diaminas con fragmentos heteroalílicos. Su uso sintético en preparación de nuevos heterociclos. Proyecto de grado de Química. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química, 2004. p. 34-35

[24] OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS. Forma cristalina de clorhidrato de quinapril y proceso para su preparación. Inventores: S. GIRIJ, R. GOVIND, D. VILAS y N. SAGAR. Int CL.: C07D 217/ 26 Fecha de solicitud: 14, septiembre, 2005. España, petente de investigación. ES 2286 325 T3 01 de diciembre, 2007.

[25] BUHRKE, V.; JENKINS, R. and SMITH, D. En: A practical guide for the preparation of specimens for X-Ray, Fluorescence and X-Ray diffraction analysis. Wiley-VCH. New York, 1998.

[26] DONG, C. PowderX windows-95 based program for X-ray diffraction data processing. En: *Journal of Applied Crystallography*. 1999, vol.32 N°4, p. 838

[27] MIGUELL, A. D., HUBBARD, C. R. and STALICK, J. K. NBS*AIDS83: A Fortran program for crystallographic data evaluation. National Bureau of standards (USA), Tech note 1141, (NBS*AIDS83 is a development of NBS*AIDS80), 1991.

[28] CAMARGO, H. Estudio del efecto del solvente y la temperatura bajo condiciones cinéticas y termodinámicas en la cristalización de polimorfos de aminas con anillos naftalénicos. Tesis doctoral de Química. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química, 2012. p. 43-54

[29] RICHARDSON, J. Organic Chemistry at CU Boulder. [online]. University of Colorado at Boulder, Department of Chemistry and Biochemistry. January 19,

2012. [acceso el 28 de Enero de 2012; 9:00:00]. Disponible en:
<http://orgchem.colorado.edu/>

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A. Resultados del tratamiento de datos realizado con el programa POWDERX

- Sal **4b**

2Theta	d (Å)	Height	Area	FWHM
2,653	33,27238	32,2	245,2	0,2000
3,709	23,80388	39,2	175,3	0,2000
4,338	20,35304	54,9	467,4	0,1800
4,635	19,04893	55,7	305,9	0,1800
4,877	18,10282	67,2	321,6	0,1800
5,065	17,43396	52,7	207,0	0,0800
5,471	16,14118	302,1	2287,7	0,1800
5,723	15,43009	60,4	135,1	0,0800
5,970	14,79125	50,7	100,2	0,1200
6,717	13,14816	1512,4	14897,8	0,2000
7,170	12,31933	34,3	240,7	0,1400
7,371	11,98411	19,8	178,3	0,1800
8,260	10,69602	56,5	359,6	0,2000
8,996	9,82197	208,8	1874,2	0,1800
10,912	8,10177	139,2	1231,5	0,1800
12,292	7,19471	166,0	1658,2	0,2000
12,760	6,93177	98,8	754,0	0,1600
13,030	6,78884	146,8	1324,3	0,1800
13,392	6,60603	37,3	227,8	0,2000
14,055	6,29606	899,3	8374,2	0,2000
14,678	6,03036	228,6	2000,6	0,1800
14,916	5,93451	80,7	476,8	0,1200
15,498	5,71294	137,8	1076,7	0,1600
15,696	5,64131	116,0	801,8	0,1400
16,381	5,40699	70,3	130,5	0,1600
16,562	5,34831	100,0	700,7	0,1400
17,020	5,20549	269,2	2923,8	0,3400
17,174	5,15904	257,0	3434,5	0,3400
17,466	5,07340	77,3	174,1	0,0800
17,757	4,99093	187,3	1683,9	0,1800
18,015	4,92011	150,4	1491,7	0,2000
18,522	4,78636	87,3	621,9	0,1800
18,804	4,71543	37,1	105,2	0,0800
19,022	4,66188	37,7	302,6	0,2000
19,815	4,47703	59,2	323,6	0,1400
20,314	4,36810	277,4	2148,6	0,1800
20,626	4,30265	242,8	2428,4	0,2000
20,955	4,23596	31,7	98,1	0,1000
21,342	4,15991	471,2	4163,4	0,1800
22,104	4,01819	720,4	6432,7	0,1800
22,366	3,97183	991,3	8870,5	0,1800
22,863	3,88650	442,6	3924,2	0,1800
23,435	3,79302	82,3	812,8	0,2000
23,785	3,73789	53,4	412,7	0,1800
24,161	3,68064	236,4	1616,9	0,1800
24,411	3,64348	298,0	2933,4	0,2000
25,153	3,53769	98,8	852,8	0,1800
25,425	3,50041	310,6	2796,0	0,2000
25,741	3,45812	176,8	1417,7	0,1600
26,016	3,42219	147,2	1323,3	0,1800
26,584	3,35033	149,6	1191,0	0,1600
26,825	3,32086	155,4	1399,1	0,1800

27,160	3,28060	320,4	3212,5	0,2000
27,482	3,24295	30,8	131,6	0,1000
27,707	3,21709	100,9	741,8	0,2000
28,017	3,18219	51,4	425,4	0,1700
28,720	3,10585	154,2	1939,2	0,2600
29,453	3,03022	1562,2	15609,1	0,2000
29,950	2,98105	155,3	1556,8	0,2000
30,487	2,92974	118,1	861,3	0,1600
30,717	2,90839	205,7	1832,7	0,1800
31,027	2,87996	32,3	258,6	0,1600
31,244	2,86046	23,0	80,5	0,0800
31,518	2,83627	280,0	2495,1	0,1800
31,788	2,81275	378,9	2729,6	0,1800
32,102	2,78599	69,5	184,9	0,1000
32,447	2,75713	69,9	723,2	0,2200
33,079	2,70590	23,1	185,0	0,1600
33,438	2,67766	109,3	1094,2	0,2000
34,438	2,60215	44,6	401,5	0,1800
35,045	2,55846	41,5	369,4	0,1800
35,316	2,53945	31,8	391,8	0,2800
35,655	2,51607	-21,9	157,4	0,1600
35,974	2,49449	39,5	176,4	0,0900
36,167	2,48165	49,4	343,9	0,1400
36,550	2,45650	31,5	192,2	0,1400
37,667	2,38615	54,4	415,1	0,1600
38,087	2,36079	44,4	377,1	0,2000
38,306	2,34779	38,2	228,0	0,1200
38,856	2,31584	56,5	425,3	0,1600
39,128	2,30035	32,9	215,4	0,1600
40,298	2,23621	48,0	293,5	0,1400
40,496	2,22577	21,4	115,3	0,1400
40,886	2,20541	30,9	171,4	0,1800
41,172	2,19076	29,5	313,1	0,2600
41,699	2,16430	26,5	212,3	0,1600
41,908	2,15399	25,4	139,8	0,1200
42,120	2,14363	40,8	272,7	0,1600
42,428	2,12875	36,6	294,3	0,1800
43,004	2,10157	27,5	190,4	0,1400
43,388	2,08386	49,2	240,2	0,1800
43,928	2,05948	52,7	327,9	0,1500
45,580	1,98860	19,9	147,8	0,1600
45,821	1,97871	25,2	198,2	0,1800
46,166	1,96474	35,6	349,0	0,2000
47,085	1,92851	32,8	290,9	0,1800
47,585	1,90941	41,7	507,2	0,2600
48,442	1,87760	35,9	287,4	0,1600
48,703	1,86815	29,8	207,2	0,1400
49,176	1,85127	28,3	160,2	0,1400
49,378	1,84417	27,3	218,5	0,1600
49,657	1,83446	29,5	235,6	0,1600
50,245	1,81438	23,7	100,8	0,1000
50,386	1,80960	39,0	209,3	0,1800
50,657	1,80056	29,2	263,6	0,1800
50,903	1,79245	25,0	72,4	0,0800
51,347	1,77799	19,0	112,8	0,1200
51,587	1,77029	26,9	179,8	0,1400
52,066	1,75511	42,1	374,5	0,1800
52,319	1,74720	48,2	365,7	0,1600
52,589	1,73888	32,8	427,9	0,2600
52,994	1,72655	26,0	179,6	0,1400
53,233	1,71935	24,5	195,0	0,1600
53,775	1,70330	27,6	213,2	0,1600
54,245	1,68964	29,6	262,4	0,1800
54,472	1,68313	26,6	142,0	0,1400
54,742	1,67548	25,7	188,9	0,1600
55,297	1,65996	22,3	153,4	0,1600
55,633	1,65073	29,9	181,7	0,1400
56,088	1,63840	29,4	145,6	0,1400

56,442	1,62897	41,4	296,2	0,2000
56,882	1,61742	31,5	191,7	0,1800
57,304	1,60650	34,5	232,0	0,1600
57,735	1,59554	44,8	281,8	0,2000
57,979	1,58941	30,8	231,2	0,2400
58,359	1,57995	31,3	281,8	0,1800
58,709	1,57135	43,2	336,6	0,1600
58,999	1,56432	34,3	274,7	0,1600
59,183	1,55990	22,0	193,5	0,1800
59,542	1,55135	32,1	230,7	0,1800
59,888	1,54320	25,2	141,6	0,1300
61,056	1,51647	34,1	321,3	0,2200
61,413	1,50849	18,4	98,1	0,1200
61,715	1,50183	36,9	288,4	0,1600
61,996	1,49570	28,8	136,2	0,1600
62,270	1,48979	28,4	256,2	0,1800
62,592	1,48288	29,6	126,6	0,1400
63,609	1,46161	20,7	165,5	0,1600
64,600	1,44156	28,6	343,5	0,2400
65,877	1,41667	29,1	232,8	0,1600
66,176	1,41099	30,2	197,4	0,1800
68,194	1,37406	18,8	88,6	0,1000
68,887	1,36194	19,4	189,0	0,2000

- Sal 4c

2Theta	d (Å)	Height	Area	FWHM
3,738	23,61718	14,5	115,5	0,1600
4,396	20,08335	17,7	140,7	0,1600
4,722	18,69902	16,0	135,3	0,2200
5,150	17,14591	20,1	158,6	0,1600
5,506	16,03753	53,0	326,0	0,1400
5,962	14,81244	252,1	3024,5	0,2400
6,515	13,55645	12,7	67,2	0,1600
7,160	12,33591	15,2	102,3	0,1800
8,600	10,27389	13,7	91,7	0,1800
8,783	10,06042	12,5	58,7	0,1400
9,694	9,11659	11,4	67,3	0,1600
10,320	8,56502	147,9	1775,1	0,2400
10,707	8,25599	188,6	2222,6	0,2400
11,206	7,88957	17,0	123,8	0,1600
11,903	7,42904	122,3	1342,2	0,2200
12,255	7,21649	138,0	1515,6	0,2200
13,379	6,61243	13,9	94,2	0,1600
13,637	6,48792	24,3	192,0	0,2400
14,661	6,03733	18,3	75,8	0,1200
15,120	5,85493	9,9	32,5	0,0800
15,486	5,71748	20,5	141,6	0,1400
16,024	5,52642	203,1	2127,6	0,2200
16,419	5,39464	22,4	164,3	0,1600
16,827	5,26461	20,6	94,1	0,1200
17,160	5,16328	34,5	357,1	0,2800
17,905	4,94994	422,0	4056,8	0,2000
18,107	4,89512	363,2	3014,4	0,1800
18,723	4,73566	20,3	147,0	0,1800
19,383	4,57570	11,2	42,2	0,1000
19,996	4,43676	228,7	2912,5	0,2600
20,910	4,24490	186,3	2029,7	0,2200
21,565	4,11744	463,2	5555,2	0,2400
22,390	3,96763	15,7	75,8	0,1000
23,363	3,80450	503,4	5867,4	0,2400
23,922	3,71677	227,3	2498,4	0,2200
24,875	3,57657	403,9	4668,4	0,2400
25,653	3,46978	23,1	115,7	0,1200
26,149	3,40506	66,5	872,9	0,2800
26,651	3,34210	45,5	355,2	0,1600

26,961	3,30439	88,2	879,6	0,2200
27,464	3,24500	76,3	670,1	0,2600
28,145	3,16796	16,6	145,0	0,1800
28,935	3,08333	58,5	640,9	0,2400
29,599	3,01560	41,9	253,9	0,1400
30,112	2,96537	166,3	2055,6	0,2600
30,588	2,92029	25,7	98,9	0,1000
30,800	2,90069	31,4	123,8	0,1600
31,402	2,84644	66,4	460,8	0,2200
31,848	2,80759	69,8	1032,1	0,3200
32,380	2,76266	34,4	460,0	0,3200
33,103	2,70398	23,8	90,8	0,2200
34,135	2,62452	31,4	304,5	0,3200
34,805	2,57557	117,5	1194,9	0,2200
35,253	2,54385	23,1	140,0	0,1600
35,852	2,50270	42,8	466,0	0,2200
36,184	2,48048	36,0	324,3	0,2200
36,519	2,45851	21,9	99,5	0,1000
36,736	2,44445	31,4	249,6	0,1600
36,969	2,42963	24,0	111,7	0,1400
37,250	2,41191	18,9	127,0	0,1400
37,449	2,39954	18,8	109,4	0,1200
37,838	2,37579	53,7	624,1	0,2600
38,166	2,35612	17,5	68,4	0,1000
38,387	2,34304	15,8	121,3	0,1600
39,395	2,28538	35,0	285,5	0,1800
39,566	2,27590	21,2	81,1	0,0800
39,792	2,26351	28,5	194,3	0,1400
40,000	2,25220	14,3	77,1	0,1200
40,456	2,22786	15,1	105,1	0,1400
40,817	2,20900	21,7	166,1	0,2800
41,176	2,19054	11,8	77,1	0,1600
41,765	2,16101	21,7	169,2	0,2800
42,514	2,12468	27,9	219,0	0,1600
42,700	2,11585	20,3	121,5	0,1200
43,447	2,08119	19,0	165,2	0,1800
43,753	2,06734	19,7	78,6	0,1000
43,972	2,05755	26,1	204,0	0,1600
44,496	2,03453	19,5	194,0	0,2000
44,880	2,01799	15,0	122,5	0,1800
45,630	1,98654	20,3	153,4	0,2200
46,193	1,96364	23,2	194,2	0,1800
46,468	1,95266	12,0	56,2	0,1400
46,945	1,93394	18,4	108,9	0,1600
47,196	1,92422	15,7	129,0	0,1800
47,520	1,91187	11,1	85,0	0,1600
47,827	1,90031	15,9	120,0	0,1800
48,546	1,87382	11,6	86,3	0,1800
48,919	1,86039	7,9	62,9	0,1600
49,378	1,84419	9,8	87,5	0,1800
49,648	1,83479	11,1	77,0	0,1600

ANEXO B. Salida de datos del proceso de indexado mediante el programa DICVOL04

- Sal 4b

```

| *** LYC3S *** |
-----
                        INPUT DATA
                        *****

EXPERIMENTAL          EXPERIMENTAL
  2-THETA              ERROR

    5.471              0.030
    6.717              0.030
    8.260              0.030
    8.996              0.030
   10.912              0.030
   12.292              0.030
   14.055              0.030
   14.916              0.030
   17.020              0.030
   17.757              0.030
   17.174              0.030
   19.022              0.030
   20.314              0.030
   20.626              0.030
   21.342              0.030
   22.104              0.030
   22.366              0.030
   22.863              0.030
   23.435              0.030
   24.161              0.030

*****
-----
PARAMETER LIMITS      VOLUME LIMITS
-----
| A MAXIMUM   = 25.00 A | | VOLUME MINIMUM = 0.00 A**3 |
| B MAXIMUM   = 25.00 A | | VOLUME MAXIMUM = 2500.00 A**3 |
| C MAXIMUM   = 25.00 A | |
| BETA MINIMUM = 90.00 Deg. | |
| BETA MAXIMUM = 125.00 Deg. | |
|
-----
                        WAVELENGTH = 1.540598 A
LOWER FIGURE OF MERIT REQUIRED FOR PRINTED SOLUTION(S) : M( 20) = 10.0
MAXIMUM NUMBER OF ACCEPTED UNINDEXED LINES AMONG THE FIRST 20 INPUT LINES: (-) 1

THE SOLUTION IS NOW USED TO TRY TO INDEX ALL INPUT 37 LINES :
=====
DIRECT PARAMETERS : A=16.2935 B= 9.2457 C=13.2462 BETA= 94.868 VOLUME= 1988.27
STANDARD DEVIATIONS : 0.0048 0.0044 0.0047 0.0047 0.031
REFINED ZERO-POINT SHIFT :-0.0430 deg. 2-theta

REDUCED CELL : A=13.2462 B= 9.2457 C=16.2935 BETA= 94.868 VOLUME=1988.27

H   K   L   DOBS   DCAL   DOBS-DCAL  2TH.OBS  2TH.CAL  DIF.2TH.
1   0   0  16.06301 16.10743 -0.04442   5.497   5.482   0.015
0   0   1  13.09750 13.11416 -0.01666   6.743   6.735   0.009
1   0  -1  10.66175 10.63965  0.02210   8.286   8.304  -0.017
1   0   1   9.79360  9.79366 -0.00006   9.022   9.022   0.000

```

2	0	0	8.08204	8.08553	-0.00349	10.938	10.934	0.005
2	0	-1	7.17955	7.16707	0.01248	12.318	12.340	-0.022
1	0	-2	6.28437	6.28371	0.00066	14.081	14.083	-0.001
1	0	2	5.92414	5.92310	0.00104	14.942	14.945	-0.003
1	1	-2	5.19737	5.19483	0.00255	17.046	17.055	-0.008
1	1	2	4.98360	4.98556	-0.00196	17.783	17.776	0.007
3	0	-1	5.15119	5.15039	0.00079	17.200	17.203	-0.003
3	1	0	4.65540	4.65993	-0.00453	19.048	19.030	0.019
0	2	1	4.36252	4.35385	0.00867	20.340	20.381	-0.041
3	0	-2		4.36118	0.00133		20.347	-0.006
3	1	1	4.29731	4.29596	0.00135	20.652	20.659	-0.007
1	0	3	4.15491	4.14989	0.00501	21.368	21.394	-0.026
2	0	-3	4.01354	4.00552	0.00802	22.130	22.175	-0.045
2	2	0		4.00938	0.00415		22.154	-0.023
3	0	2		4.01286	0.00068		22.134	-0.004
0	1	3	3.96716	3.96511	0.00205	22.392	22.404	-0.012
4	0	-1		3.96780	-0.00064		22.389	0.004
2	2	-1	3.88214	3.88158	0.00056	22.889	22.893	-0.003
1	1	3	3.78877	3.78543	0.00333	23.461	23.482	-0.021
2	2	1		3.79197	-0.00320		23.441	0.020
4	0	1		3.78325	0.00552		23.496	-0.035
2	1	-3	3.67666	3.67491	0.00175	24.187	24.199	-0.012
3	1	2		3.68058	-0.00392		24.161	0.026
1	2	2	3.63961	3.64190	-0.00229	24.437	24.422	0.016
4	1	-1		3.64572	-0.00611		24.396	0.042
2	2	-2	3.49686	3.49139	0.00546	25.451	25.492	-0.041
4	1	1		3.50104	-0.00418		25.420	0.031
2	1	3	3.45469	3.45925	-0.00456	25.767	25.733	0.035
3	2	1	3.34713	3.34562	0.00151	26.610	26.623	-0.012
4	1	-2		3.34613	0.00099		26.618	-0.008
3	1	-3	3.31763	3.32105	-0.00342	26.851	26.823	0.028
3	0	3	3.27750	3.27507	0.00243	27.186	27.207	-0.021
5	0	0	3.23987	3.24197	-0.00210	27.508	27.490	0.018
5	0	-1	3.21409	3.21202	0.00207	27.733	27.752	-0.018
0	1	4	3.10309	3.10307	0.00001	28.746	28.746	0.000
1	3	0	3.02758	3.02351	0.00407	29.479	29.520	-0.041
2	2	-3		3.02623	0.00135		29.493	-0.013
3	2	2		3.02939	-0.00181		29.461	0.018
2	1	-4	2.97850	2.97873	-0.00023	29.976	29.974	0.002
2	2	3	2.90592	2.90238	0.00354	30.743	30.782	-0.038
2	3	0	2.87761	2.87733	0.00028	31.053	31.056	-0.003
4	0	3	2.85814	2.86060	-0.00246	31.270	31.243	0.028
4	2	-2	2.83393	2.83461	-0.00068	31.544	31.537	0.008
(5	0	2) 2.81049	*****		31.814		-0.069
4	2	2	2.70379	2.70030	0.00348	33.105	33.149	-0.044
6	0	0		2.70238	0.00141		33.123	-0.018

* NUMBER OF LINES

.- LINES INPUT = 37
.- LINES INDEXED = 36
.- LINES CALCULATED = 128

* AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE FOR INDEXED LINES = 0.0003

* MEAN ABSOLUTE DISCREPANCIES

<Q> = 0.7699E-04

<DELTA(2-THETA)> = 0.1318E-01

MAX. ERROR ACCEPTED (DEG. 2-THETA) = 0.4500E-01

* FIGURES OF MERIT

1.- M(20) = 16.1
2.- F(20) = 36.3(0.0095, 58)
3.- F(36) = 21.3(0.0132, 128)

• Sal 4c

```
-----
| *** LYC4S *** |
-----
```

INPUT DATA

EXPERIMENTAL	EXPERIMENTAL
2-THETA	ERROR

5.962	0.030
10.320	0.030
10.707	0.030
11.903	0.030
12.255	0.030
16.024	0.030
17.160	0.030
17.905	0.030
18.107	0.030
19.996	0.030
20.910	0.030
21.565	0.030
23.363	0.030
23.922	0.030
24.875	0.030
26.149	0.030
26.961	0.030
27.464	0.030
28.935	0.030
29.599	0.030

PARAMETER LIMITS	VOLUME LIMITS
A MAXIMUM = 25.00 A	VOLUME MINIMUM = 0.00 A**3
B MAXIMUM = 25.00 A	VOLUME MAXIMUM = 2500.00 A**3
C MAXIMUM = 25.00 A	
BETA MINIMUM = 90.00 Deg.	
BETA MAXIMUM = 125.00 Deg.	

WAVELENGTH = 1.540598 A

LOWER FIGURE OF MERIT REQUIRED FOR PRINTED SOLUTION(S) : M(20) = 10.0
 MAXIMUM NUMBER OF ACCEPTED UNINDEXED LINES AMONG THE FIRST 20 INPUT LINES: (-) 1

```
*****
**
** ATTENTION : VOS DONNEES SONT-ELLES IRREPROCHABLES ? **
** WARNING : ARE YOUR DATA IRREPROACHABLE ? **
**
*****
```

```
=====
>>>> SEARCH OF SOLUTIONS WITH A ZERO ERROR ON INPUT DATA = -.038 Deg. 2Theta
```

```
>>>> Search No. 1 (1/2)
```

```
=====
THE SOLUTION IS NOW USED TO TRY TO INDEX ALL INPUT 33 LINES :
=====
DIRECT PARAMETERS : A= 9.0636 B=14.8347 C= 8.7011 BETA=108.546 VOLUME= 1109.15
STANDARD DEVIATIONS : 0.0051 0.0078 0.0121 0.056
REFINED ZERO-POINT SHIFT : 0.0375 deg. 2-theta
```

REDUCED CELL : A= 8.7011 B=14.8347 C= 9.0636 BETA=108.546 VOLUME=1109.15

H	K	L	DOBS	DCAL	DOBS-DCAL	2TH.OBS	2TH.CAL	DIF.2TH.
0	1	0	14.90800	14.92864	-0.02064	5.924	5.915	0.008
1	0	0	8.59674	8.62422	-0.02747	10.282	10.249	0.033
0	0	1	8.28575	8.27809	0.00766	10.669	10.679	-0.010
0	2	0	7.45307	7.44066	0.01241	11.865	11.884	-0.020
1	1	0		7.45897	-0.00591		11.855	0.009
0	1	1	7.23910	7.23153	0.00756	12.217	12.229	-0.013
1	0	-1		7.22686	0.01224		12.237	-0.021
0	2	1	5.53978	5.52840	0.01138	15.986	16.019	-0.033
1	2	-1	5.17469	5.17934	-0.00464	17.122	17.106	0.015
0	3	0	4.96056	4.95517	0.00539	17.867	17.886	-0.020
1	1	1	4.90556	4.90375	0.00181	18.069	18.075	-0.007
2	0	-1	4.44530	4.43980	0.00550	19.958	19.983	-0.025
0	3	1	4.25265	4.24879	0.00387	20.872	20.891	-0.019
1	2	1		4.25656	-0.00391		20.852	0.019
2	1	-1		4.25370	-0.00105		20.866	0.005
0	0	2	4.12471	4.13172	-0.00700	21.527	21.490	0.037
1	1	-2		4.12685	-0.00213		21.515	0.011
2	2	-1	3.81066	3.81032	0.00034	23.325	23.327	-0.002
1	2	-2	3.72273	3.71832	0.00440	23.884	23.912	-0.029
2	2	0		3.72352	-0.00080		23.878	0.005
1	3	1	3.58200	3.58338	-0.00139	24.837	24.827	0.010
1	4	0	3.41004	3.40987	0.00018	26.111	26.112	-0.001
2	1	1	3.30901	3.31293	-0.00393	26.923	26.890	0.033
2	3	-1		3.30471	0.00430		26.958	-0.036
1	1	2	3.24945	3.25192	-0.00247	27.426	27.404	0.021
2	2	-2		3.24480	0.00465		27.466	-0.040
2	3	0		3.24758	0.00187		27.442	-0.016
2	2	1	3.08729	3.09009	-0.00279	28.897	28.870	0.027
1	4	1	3.01944	3.01998	-0.00054	29.561	29.555	0.005
3	0	-1		3.02351	-0.00407		29.520	0.041
0	5	0	2.96909	2.97055	-0.00146	30.074	30.058	0.015
1	1	-3	2.84985	2.84978	0.00007	31.364	31.364	-0.001
2	4	-1		2.84743	0.00242		31.391	-0.027
1	4	-2	2.81090	2.80840	0.00250	31.810	31.839	-0.029
1	5	0		2.80769	0.00322		31.847	-0.037
2	4	0		2.81064	0.00026		31.813	-0.003
3	0	-2		2.81124	-0.00034		31.806	0.004
1	3	2	2.76587	2.76422	0.00165	32.342	32.361	-0.020
3	1	-2		2.76213	0.00374		32.387	-0.045
3	2	-2	2.62741	2.62893	-0.00152	34.097	34.076	0.020
0	2	3	2.57830	2.58097	-0.00267	34.767	34.729	0.037
1	5	1		2.57770	0.00060		34.775	-0.008
2	2	-3		2.57817	0.00013		34.768	-0.002
3	3	-1		2.57989	-0.00160		34.744	0.022
1	3	-3	2.50529	2.50430	0.00098	35.814	35.828	-0.015
2	4	1		2.50628	-0.00099		35.799	0.015
3	3	0	2.48303	2.48099	0.00204	36.146	36.176	-0.031
2	2	2	2.44694	2.44926	-0.00232	36.698	36.662	0.036
3	3	-2		2.44419	0.00275		36.740	-0.043
1	1	3	2.37810	2.37739	0.00071	37.800	37.811	-0.012
1	6	0		2.37832	-0.00022		37.796	0.004
4	0	-1	2.26559	2.26376	0.00184	39.754	39.787	-0.034
2	4	2	2.12649	2.12629	0.00020	42.476	42.480	-0.004
4	1	0		2.12783	-0.00134		42.448	0.028
4	2	-2		2.12486	0.00163		42.510	-0.034
1	7	0	2.05924	2.05925	-0.00001	43.934	43.933	0.000
3	4	1		2.05921	0.00003		43.934	-0.001
4	3	-1		2.05845	0.00079		43.951	-0.018

* NUMBER OF LINES
.- LINES INPUT = 33
.- LINES INDEXED = 33
.- LINES CALCULATED = 151
* AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE FOR INDEXED LINES = 0.0001
* MEAN ABSOLUTE DISCREPANCIES

<Q> =0.9012E-04
<DELTA(2-THETA)> =0.1431E-01
MAX. ERROR ACCEPTED (DEG. 2-THETA) =0.4500E-01
* FIGURES OF MERIT
1.- M(20) = 16.1
2.- F(20) = 28.3(0.0144, 49)
3.- F(33) = 15.3(0.0143, 151)

ANEXO C. Salida de datos para el refinamiento por el programa NBS*AIDS83

• Sal 4b

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME								
RECIPROCAL CELL														
.61734E-01	.10827E+00	.75912E-01	90.0000	85.1331	90.0000	.505534E-03								
R C STNDRD ERRS														
.32683E-04	.79249E-04	.36862E-04	.0000	.0557	.0000									
R C CORRECTIONS														
-.43057E-08	-.25385E-07	-.19122E-07	.0000	.0000	.0000	*****								
DIRECT CELL														
16.257270	9.236593	13.220840	90.0000	94.8669	90.0000	1978.107000								
D C STNDRD ERRS														
.008378	.006761	.006472	.0000	.0557	.0000	1.553571								
D C CORRECTIONS														
.000002	.000002	.000005	.0000	.0000	.0000	.001099								
DIRECT CELL VARIANCE-COVARIANCE MATRIX														
												ROW		
.701831E-04	-.111669E-04	-.101659E-04	.000000E+00	-.751808E-06	.000000E+00								1	
-.111669E-04	.457120E-04	-.106240E-04	.000000E+00	.589400E-06	.000000E+00								2	
-.101659E-04	-.106240E-04	.418838E-04	.000000E+00	.829623E-06	.000000E+00								3	
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00								4	
-.751808E-06	.589400E-06	.829623E-06	.000000E+00	.945892E-06	.000000E+00								5	
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00								6	
DIRECT CELL CORRELATION MATRIX														
												ROW		
1.000000	-.197152	-.187502	.000000	-.092272	.000000								1	
-.197152	1.000000	-.242801	.000000	.089634	.000000								2	
-.187502	-.242801	1.000000	.000000	.131807	.000000								3	
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000								4	
-.092272	.089634	.131807	.000000	1.000000	.000000								5	
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000								6	
N	D calc	D obs	INT	<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL	
				H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT	
1	16.1987	16.0640	0	1	0	0C	1	0	0	5.497	5.451	-.046	1.0	
2	13.1732	13.0982	0	0	0	1C	0	0	1	6.743	6.705	-.038	1.0	
3	10.6731	10.6622	0	-1	0	1C	-1	0	1	8.286	8.278	-.008	1.0	
4	9.8205	9.7940	0	1	0	1C	1	0	1	9.022	8.998	-.024	1.0	
5	8.0993	8.0823	0	2	0	0C	2	0	0	10.938	10.915	-.023	1.0	
6	8.0238						1	1	0		11.018			
7	7.5628						0	1	1		11.692			
8	7.1766	7.1797	0	-2	0	1C	-2	0	1	12.318	12.323	.005	1.0	
9	6.9843						-1	1	1		12.664			
10	6.7282						1	1	1		13.148			
11	6.6523						2	0	1		13.299			
12	6.5866						0	0	2		13.432			
13	6.2905	6.2845	0	-1	0	2C	-1	0	2	14.081	14.067	-.014	1.0	
14	6.0897						-2	1	0		14.534			
15	5.9285	5.9243	0	1	0	2C	1	0	2	14.942	14.931	-.011	1.0	
16	5.6670						-2	1	1		15.624			
17	5.3996						3	0	0		16.404			
18	5.3980						2	1	1		16.408			
19	5.3627						0	1	2		16.517			
20	5.3366						-2	0	2		16.599			
21	5.1993	5.1975	0	-1	1	2C	-1	1	2	17.046	17.040	-.006	1.0	
22	5.1519	5.1513	0	-3	0	1C	-3	0	1	17.200	17.198	-.002	1.0	
23	4.9892	4.9837	0	1	1	2C	1	1	2	17.783	17.763	-.020	1.0	
24	4.9103						2	0	2		18.051			
25	4.8537						3	0	1		18.263			
26	4.6615	4.6555	0	-3	1	0C	-3	1	0	19.048	19.023	-.025	1.0	
27	4.6208						-2	1	2		19.192			

28	4.6183						0	2	0		19.203		
29	4.4993						-3	1	1		19.716		
30	4.4413						-1	2	0		19.976		
31	4.3911						0	0	3		20.207		
32	4.3611	4.3626	0	-3	0	2C	-3	0	2 M	20.340	20.347	.007	1.0
33	4.3582						0	2	1		20.361		
34	4.3357						2	1	2		20.468		
35	4.3319						-1	0	3		20.486		
36	4.2966	4.2974	0	3	1	1C	3	1	1	20.652	20.656	.004	1.0
37	4.2385						-1	2	1		20.942		
38	4.1792						1	2	1		21.243		
39	4.1501	4.1550	0	1	0	3C	1	0	3	21.368	21.393	.025	1.0
40	4.0497						4	0	0		21.930		
41	4.0122	4.0136	0	3	0	2C	3	0	2 M	22.130	22.138	.008	1.0
42	4.0119						2	2	0		22.139		
43	4.0052						-2	0	3		22.177		
44	3.9666	3.9672	0	-4	0	1C	-4	0	1 M	22.392	22.396	.004	1.0
45	3.9657						0	1	3		22.401		
46	3.9436						-3	1	2		22.528		
47	3.9220						-1	1	3		22.654		
48	3.8836	3.8822	0	-2	2	1C	-2	2	1	22.889	22.880	-.009	1.0
49	3.7937						2	2	1		23.430		
50	3.7856	3.7888	0	1	1	3C	1	1	3 M	23.461	23.482	.021	1.0
51	3.7818						4	0	1		23.505		
52	3.7814						0	2	2		23.508		
53	3.7299						2	0	3		23.837		
54	3.7227						-1	2	2		23.884		
55	3.7089						-4	1	0		23.974		
56	3.6800						3	1	2		24.165		
57	3.6746	3.6767	0	-2	1	3C	-2	1	3 M	24.187	24.201	.014	1.0
58	3.6447						-4	1	1		24.403		
59	3.6433	3.6397	0	1	2	2C	1	2	2 M	24.437	24.412	-.025	1.0
60	3.5883						-4	0	2		24.792		
61	3.5577						-3	0	3		25.009		
62	3.5096						-3	2	0		25.357		
63	3.4998	3.4969	0	4	1	1C	4	1	1 M	25.451	25.429	-.022	1.0
64	3.4922						-2	2	2		25.486		
65	3.4586	3.4547	0	2	1	3C	2	1	3	25.767	25.738	-.029	1.0
66	3.4389						-3	2	1		25.888		
67	3.3641						2	2	2		26.474		
68	3.3458	3.3472	0	3	2	1C	3	2	1 M	26.610	26.621	.011	1.0
69	3.3447						-4	1	2		26.630		
70	3.3262						4	0	2		26.781		
71	3.3199	3.3177	0	-3	1	3C	-3	1	3	26.851	26.832	-.019	1.0
72	3.2933						0	0	4		27.054		
73	3.2821						-1	0	4		27.148		
74	3.2735	3.2775	0	3	0	3C	3	0	3 M	27.186	27.220	.034	1.0
75	3.2397	3.2399	0	5	0	0C	5	0	0	27.508	27.510	.002	1.0
76	3.2098	3.2141	0	-5	0	1C	-5	0	1	27.733	27.771	.038	1.0
77	3.1822						0	2	3		28.016		
78	3.1751						1	0	4		28.081		
79	3.1708						-3	2	2		28.120		
80	3.1595						-1	2	3		28.222		
81	3.1453						-2	0	4		28.353		
82	3.1294						4	1	2		28.499		
83	3.1114						-4	0	3		28.668		
84	3.1020	3.1031	0	0	1	4C	0	1	4	28.746	28.757	.011	1.0
85	3.0927						-1	1	4		28.845		
86	3.0869						1	2	3		28.901		
87	3.0859						5	0	1		28.910		
88	3.0855						3	1	3		28.914		
89	3.0571						5	1	0		29.188		
90	3.0449						-4	2	0		29.308		
91	3.0319						-5	1	1		29.436		
92	3.0288	3.0276	0	3	2	2C	3	2	2 M	29.479	29.467	-.012	1.0
93	3.0258						-2	2	3		29.497		
94	3.0247						-1	3	0		29.508		
95	3.0100						-5	0	2		29.655		

M(20) = 11.6 (DLIMIT = 3.6618, # POSSIBLE = 57)
 x(20) = 0

F(30) = 18.6 (DELTA 2-Theta = .0172, # POSSIBLE = 94)

• Sal 4c

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME										
RECIPROCAL CELL																
	.11626E+00	.67266E-01	.13858E+00	90.0000	55.9210	90.0000.897634E-03										
R C STNDRD ERRS																
	.70184E-04	.54381E-04	.89700E-04	.0000	.0433	.0000										
R C CORRECTIONS																
	-.77761E-07	-.18611E-07	-.13441E-07	.0000	.0000	.0000*****										
DIRECT CELL																
	10.385120	14.866320	8.711966	90.0000	124.0790	90.00001114.040000										
D C STNDRD ERRS																
	.008116	.012019	.005688	.0000	.0433	.0000 .985471										
D C CORRECTIONS																
	.000009	.000003	.000003	.0000	.0000	.0000 .001343										
							<AUTHOR >	<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL		
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT			
1	14.8663	14.8995	0	0	1	0C	0	1	0	5.927	5.940	.013	1.0			
2	8.6016	8.5939	0	1	0	0C	1	0	0	10.285	10.276	-.009	1.0			
3	8.2575	8.2831	0	-1	0	1C	-1	0	1	10.672	10.705	.033	1.0			
4	7.4452	7.4510	0	-1	1	0C	-1	1	0 M	11.868	11.877	.009	1.0			
5	7.4332						0	2	0		11.897					
6	7.2187	7.2371	0	-1	1	1C	-1	1	1 M	12.220	12.251	.031	1.0			
7	7.2158						0	0	1		12.256					
8	6.4915	6.5047	0	0	1	1C	0	1	1	13.602	13.630	.028	1.0			
9	5.6241						1	2	0		15.744					
10	5.5246	5.5410	0	-1	2	1C	-1	2	1	15.982	16.030	.048	1.0			
11	5.1877						-2	0	1		17.078					
12	5.1775	5.1737	0	0	2	1C	0	2	1 M	17.125	17.112	-.013	1.0			
13	4.9554	4.9596	0	0	3	0C	0	3	0	17.870	17.885	.015	1.0			
14	4.8981	4.9047	0	-2	1	1C	-2	1	1	18.072	18.096	.024	1.0			
15	4.4378	4.4446	0	1	0	1C	1	0	1	19.961	19.992	.031	1.0			
16	4.3008						2	0	0		20.635					
17	4.2943						-1	0	2		20.667					
18	4.2939						-1	3	0		20.669					
19	4.2541						-2	2	1		20.864					
20	4.2524	4.2520	0	1	1	1C	1	1	1 M	20.875	20.873	-.002	1.0			
21	4.2490						-1	3	1		20.890					
22	4.1314						2	1	0		21.491					
23	4.1287						-2	0	2		21.505					
24	4.1256	4.1241	0	-1	1	2C	-1	1	2 M	21.530	21.522	-.008	1.0			
25	4.0849						0	3	1		21.739					
26	3.9782	3.9737	0	-2	1	2C	-2	1	2	22.355	22.330	-.025	1.0			
27	3.8104	3.8101	0	1	2	1C	1	2	1	23.328	23.326	-.002	1.0			
28	3.7226	3.7222	0	-2	2	0C	-2	2	0 M	23.887	23.884	-.003	1.0			
29	3.7184						-1	2	2		23.912					
30	3.7166						0	4	0		23.924					
31	3.6093						-2	2	2		24.646					

32	3.6079						0	0	2			24.655		
33	3.5833	3.5815	0	-2	3	1C	-2	3	1	24.840	24.827	-.013	1.0	
34	3.5061						0	1	2		25.383			
35	3.4117	3.4096	0	-1	4	0C	-1	4	0	26.114	26.097	-.017	1.0	
36	3.3966						-3	0	1		26.216			
37	3.3891						-1	4	1		26.275			
38	3.3309						-3	0	2		26.742			
39	3.3112	3.3086	0	-3	1	1C	-3	1	1 M	26.926	26.904	-.022	1.0	
40	3.3059						1	3	1		26.948			
41	3.3041						0	4	1		26.964			
42	3.2503						-3	1	2		27.418			
43	3.2481	3.2491	0	-2	3	0C	-2	3	0 M	27.429	27.437	.008	1.0	
44	3.2458						0	2	2		27.457			
45	3.2453						-1	3	2		27.461			
46	3.1720	3.1719	0	-2	3	2C	-2	3	2	28.110	28.109	-.001	1.0	
47	3.0893	3.0869	0	-3	2	1C	-3	2	1	28.900	28.877	-.023	1.0	
48	3.0397						-3	2	2		29.359			
49	3.0237						2	0	1		29.518			
50	3.0213	3.0191	0	-2	4	1C	-2	4	1 M	29.564	29.542	-.022	1.0	
51	2.9733						0	5	0		30.030			
52	2.9630						2	1	1		30.137			
53	2.9167						0	3	2		30.627			
54	2.9040	2.9039	0	-2	0	3C	-2	0	3	30.765	30.764	-.001	1.0	
54	2.9040	2.8936	0			U	-2	0	3 R	30.877	30.764	-.113	1.0	
55	2.8672						3	0	0		31.169			
56	2.8501						-2	1	3		31.361			
57	2.8493	2.8496	0	1	4	1C	1	4	1 M	31.367	31.370	.003	1.0	
58	2.8153						3	1	0		31.758			
59	2.8122						1	0	2		31.795			
60	2.8121						2	4	0		31.796			
61	2.8102	2.8106	0	-1	4	2C	-1	4	2 M	31.813	31.817	.004	1.0	
62	2.8101						1	5	0		31.819			
63	2.8016						-3	3	1		31.918			
64	2.8008						2	2	1		31.927			
65	2.7974						-1	5	1		31.967			
66	2.7644	2.7656	0	-3	3	2C	-3	3	2 M	32.345	32.359	.014	1.0	
67	2.7632						1	1	2		32.374			
68	2.7623						-2	4	2		32.385			
69	2.7525						-3	0	3		32.503			
70	2.7503						-1	0	3		32.529			
71	2.7490						0	5	1		32.545			
72	2.7065						-3	1	3		33.071			
73	2.7049						-2	2	3		33.091			
74	2.7044						-1	1	3		33.097			
75	2.6751						3	2	0		33.471			
76	2.6302	2.6272	0	1	2	2C	1	2	2	34.100	34.059	-.041	1.0	
77	2.5939						-4	0	2		34.551			
78	2.5887						0	4	2		34.622			
79	2.5812						-3	2	3		34.726			
80	2.5811						2	3	1		34.728			
81	2.5796						-2	5	1		34.748			
82	2.5794	2.5781	0	-1	2	3C	-1	2	3 M	34.770	34.751	-.019	1.0	
83	2.5553						-4	1	2		35.090			
84	2.5073						-3	4	1		35.785			
85	2.5055	2.5051	0	-2	3	3C	-2	3	3 M	35.817	35.811	-.006	1.0	
86	2.4817	2.4828	0	3	3	0C	3	3	0 M	36.149	36.165	.016	1.0	
87	2.4805						-3	4	2		36.184			
88	2.4777						0	6	0		36.226			
89	2.4751						-4	0	1		36.265			

