

Caracterización Estructural de tres Derivados de Tetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-dionas por Difracción de Rayos X de Muestras Policristalinas

Autor

Cristian Gusseppe Albarracín Caballero

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Químico

Director

José Antonio Henao Martínez

Químico, Ph.D.

Codirector

José Miguel Delgado Quiñones

Lic. en Química, Ph.D.

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE)

Bucaramanga

2024

Dedico esta meta cumplida a mis abuelos, mis padres y mis hermanos que me apoyaron durante todo el transcurso de este proyecto.

Agradecimientos

Quiero agradecerle al “Pelao”, el profesor Arnold Romero por la oportunidad de trabajar en el área de mi interés a pesar de mi negativa a otros de sus proyectos.

Para mi director el profesor José Henao por el apoyo y las oportunidades ofrecidas que se presentaron durante el desarrollo de este trabajo que fueron de gran valor para mi desarrollo personal y profesional.

A mi codirector, el profesor Miguel por todas sus enseñanzas y correcciones a los múltiples errores cometidos durante todo el proceso de escritura de este trabajo.

Al Laboratorio de Rayos X por todo el apoyo dado para la ejecución de este trabajo, por los múltiples registros de datos, las discusiones por el constante cambio de formatos de solicitud y las jornadas problemáticas por los proyectos de ANH y servicio geológico.

Al JC, el profesor Poveda, por sus consejos al inicio de este trabajo y su influencia en mi formación como profesional.

A aquellos amigos que estuvieron durante mi periodo de formación: Elkin, cuyos consejos debí seguir mucho antes para mi propio desarrollo; Sebastián y Estefani, por la amistad y todo el apoyo brindado en todo el transcurso de la carrera; Isidro, por la ayuda prestada durante diferentes momentos del proyecto realizado.

Finalmente, a mi familia, por todo su apoyo durante este largo camino, por sus palabras de apoyo y la compañía brindada a pesar de las dificultades.

Tabla de Contenido

	Introducción	14
1.	Planteamiento del Problema	16
2.	Objetivos	17
2.1	Objetivo General	17
2.2	Objetivos Específicos	17
3.	Marco Teórico	17
3.1	Difracción de Rayos X de un Monocristal	17
3.2	Difracción de Rayos X de Muestras Policristalinas	23
3.3	Determinación Estructural a Partir de Datos de Polvo	27
3.3.1	Indexado del Patrón de Polvo	29
3.3.2	Determinación del Grupo Espacial	31
3.3.3	Descomposición de las Intensidades del Patrón de Polvo	33
3.3.4	Determinación de la Estructura Cristalina	35
3.3.5	Refinamiento del Modelo Estructural Obtenido	37
3.3.6	Validación de la Estructura Cristalina	41
3.3.6.1	Validación de la Estructura Cristalina por Medio de DFT	43
3.3.6.2	Química Supramolecular	45
3.3.7	Enlace de Hidrógeno	46
3.3.8	Interacción $\pi \cdots \pi$ y $X-H \cdots \pi$	49
3.3.9	Superficies de Hirshfeld	56
3.4	Métodos Térmicos	58
3.4.1	Análisis Termogravimétrico (TGA)	58
3.4.2	Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)	59
4.	Antecedentes	59
5.	Metodología	65
5.1	Registro del Patrón de Difracción de Rayos X de Polvo de los Materiales Sintetizados	67
5.2	Recristalización de los Materiales Sintetizados	68
5.3	Registro del Patrón de Difracción de Rayos X de Polvo de los Materiales Recristalizados	69
5.4	Indexado de los Patrones de Difracción de Rayos X de los Materiales Recristalizados	71
5.5	Determinación del Grupo Espacial	72
5.6	Elaboración de un Modelo Estructural para los Materiales de Estudio	72
5.7	Ajuste y Descomposición de los Máximos de Difracción Registrados de los Materiales Bajo Estudio	73
5.8	Determinación de la Estructura Cristalina por Medio de los Patrones de Difracción de Rayos X de los Materiales Recristalizados	74
5.9	Refinamiento de la Estructura Cristalina de los Materiales Recristalizados	75
5.10	Validación de la Estructura Cristalina de los Materiales Recristalizados	76
5.11	Análisis Supramolecular de la Estructura Refinada de los Materiales DKPs	78
5.12	Registro de los Termogramas TGA y DSC de los Materiales Recristalizados	79

6.	Análisis de Resultados	79
6.1	Caracterización Estructural de JK-064	79
6.1.1	Indexado del Patrón de Difracción de Polvo de JK-064	79
6.1.2	Determinación del Grupo Espacial del Material JK-064	81
6.1.3	Determinación de la Estructura Cristalina del Material JK-064	82
6.1.4	Refinamiento de la Estructura Cristalina del Material JK-064	83
6.1.5	Análisis de la Estructura Cristalina del Material JK-064	89
6.1.5.1	Descripción de Geometría de Anillos	91
6.1.5.1.1	Geometría de la Molécula A	91
6.1.5.1.2	Geometría de la Molécula B	94
6.1.5.2	Relaciones Supramoleculares del Material JK-064	96
6.1.5.3	Análisis de las Superficies de Hirshfeld	105
6.1.5.4	Análisis de las Huellas Dactilares	116
6.1.5.5	Redes de Energía	123
6.1.5.6	Cálculo de Morfología del Material JK-064	127
6.1.6	Análisis de TGA/DSC	128
6.2	Caracterización Estructural de JK-081	131
6.2.1	Indexado del Patrón de Difracción de Polvo de JK-081	131
6.2.2	Determinación del Grupo Espacial del Material JK-081	134
6.2.3	Determinación de la Estructura Cristalina del Material JK-081	135
6.2.4	Refinamiento de la Estructura Cristalina del Material JK-081	136
6.2.5	Análisis de la Estructura Cristalina del Material JK-081	140
6.2.5.1	Descripción de la Geometría de Anillos	142
6.2.5.2	Relaciones Supramoleculares del Material JK-081	144
6.2.5.3	Análisis de las Superficies de Hirshfeld	150
6.2.5.4	Análisis de las Huellas Dactilares	157
6.2.5.5	Redes de Energía	160
6.2.5.6	Cálculo de Morfología del Material JK-081	162
6.2.6	Análisis de TGA y DSC	163
6.3	Determinación Estructural de JK-099	166
6.3.1	Indexado del Patrón de Difracción de Polvo de JK-099	166
6.3.2	Determinación del Grupo Espacial del Material JK-099	167
6.3.3	Determinación de la Estructura Cristalina del Material JK-099	168
6.4	Comparación de los Materiales JK-064 y JK-081	169
7.	Conclusiones	171
8.	Recomendaciones	172
	Referencias	173
	Apéndices	187

Lista de Figuras

Figura 1. Ley de Bragg.....	19
Figura 2. Difractómetro Rigaku XTaLAB P-200-DS del Laboratorio de Rayos X de la UIS	23
Figura 3. Geometría de focalización de Bragg-Brentano	25
Figura 4. Posibles grupos espaciales para el bromhidrato de dopamina	32
Figura 5. Resumen de posibles interacciones de enlaces de hidrógeno entre donadores y aceptores electrónicos.....	47
Figura 6. Representación de un grafo.....	49
Figura 7. Geometrías de las interacciones $\pi \cdots \pi$	50
Figura 8. Parámetros geométricos que describen las interacciones $\pi \cdots \pi$	52
Figura 9. Tipos de empaquetamientos donde se observan posibles interacciones $\pi \cdots \pi$	53
Figura 10. Conformaciones de las interacciones X-H $\cdots\pi$	55
Figura 11. HS del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico.....	57
Figura 12. Estructura de tetrahydro-3H-[1,3]tiazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona	60
Figura 13. Estructuras de REQLEF y BUXLIQ.....	63
Figura 14. Estructura de XENVES	64
Figura 15. Representación esquemática de la ruta de síntesis para la obtención de las tetrahydro-3H-tiazolo[3,4-a]pirazin-5,8-dionas	66
Figura 16. Difractómetro Bruker D8 Advance.....	68
Figura 17. Patrones de difracción de polvo de los materiales DKPs del presente estudio	70
Figura 18. Máximos de difracción usados en el indexado del material JK-064.....	81
Figura 19. Ajuste del patrón de difracción de polvo de JK-064.....	85
Figura 20. Superposición de la estructura molecular refinada y modelada del material JK-064.....	87
Figura 21. Superposición de la estructura refinada y de la estructura calculada por CASTEP.....	88
Figura 22. Celda unidad del material JK-064.....	89
Figura 23. Empaquetamiento de las moléculas en la estructura cristalina de JK-064 visto en el plano bc	91
Figura 24. Geometría del anillo de 1,3-tiazolidina de la molécula A.....	92
Figura 25. Geometría del anillo de DKP de la molécula A.....	93
Figura 26. Geometría del anillo de 1,3-tiazolidina de la molécula B.....	94
Figura 27. Geometría del anillo DKP de la molécula B.....	95
Figura 28. Enlaces de hidrógeno intramoleculares del material JK-064.....	98
Figura 29. Enlaces de hidrógeno intermoleculares del compuesto JK-064.....	99
Figura 30. Enlaces de hidrógeno bifurcados del material JK-064.....	100
Figura 31. Representación gráfica de los centros de masa de los anillos aromáticos de la estructura cristalina	101
Figura 32. Interacciones $\pi \cdots \pi$ del tipo paralela desplazada observadas	103
Figura 33. Empaquetamiento del material JK-064 a lo largo del eje c y b	104
Figura 34. Tipos de superficies de Hirshfeld.	106
Figura 35. HS de los enlaces de hidrógeno de la molécula A	108
Figura 36. Superficie de Hirshfeld de las interacciones $\pi \cdots \pi$ de la molécula A.....	110
Figura 37. Superficies de Hirshfeld de los enlaces de hidrógeno de la molécula B.....	111

Figura 38. Superficie de Hirshfeld de las interacciones $\pi \cdots \pi$ de la molécula B	112
Figura 39. Superficies de Hirshfeld de la molécula de agua en el material JK-064.....	114
Figura 40. HS de C del material JK-064	115
Figura 41. Huellas dactilares del material JK-064	117
Figura 42. Comparación de las contribuciones porcentuales de las interacciones intermoleculares en las huellas dactilares	118
Figura 43. Contribuciones más relevantes de las interacciones de la molécula A	119
Figura 44. Contribuciones más relevantes de las interacciones de la molécula B	120
Figura 45. Comparación de las huellas dactilares de la molécula A y la molécula B del material JK-064	121
Figura 46. Contribuciones más relevantes de las interacciones de la molécula de H ₂ O en el material....	123
Figura 47. Vista de las redes de energía del material JK-064 a lo largo del eje a.....	126
Figura 48. Morfología del compuesto JK-064	127
Figura 49. Termograma TGA del material JK-064.....	128
Figura 50. Termograma DSC del material JK-064.	130
Figura 51. Máximos de difracción usados en el indexado del material JK-081.....	132
Figura 52. Patrón de difracción de polvo del material JK-081 recristalizado.	133
Figura 53. Ajuste del patrón de difracción de polvo del material JK-081	137
Figura 54. Superposición de la estructura modelada del algoritmo DFTB3 y la estructura del proceso del refinamiento de Rietveld JK-081	138
Figura 55. Superposición de la estructura molecular modelada por GRACE y la estructura refinada del material JK-081	139
Figura 56. Unidad simétrica del material JK-081	141
Figura 57. Empaquetamiento del material cristalino JK-081	142
Figura 58. Conformación T de la 1,3-tiazolidina	143
Figura 59. Conformación de B del anillo de DKP	144
Figura 60. Enlaces de hidrógeno del material JK-081	145
Figura 61. Interacciones $\pi \cdots \pi$ presentes en el material de estudio	147
Figura 62. Empaquetamientos de las interacciones $\pi \cdots \pi$ del material JK-081.....	148
Figura 63. Interacciones C–H $\cdots$ C π de JK-081.....	150
Figura 64. HS de los enlaces de hidrógeno del material JK-081.....	152
Figura 65. HS de las interacciones del tipo $\pi \cdots \pi$ del JK-081	154
Figura 66. HS de las interacciones intermoleculares del tipo C–H $\cdots$ π del material JK-081	155
Figura 67. HS delineada en C del compuesto JK-081.....	156
Figura 68. Huellas dactilares del material JK-081	158
Figura 69. Comparación de las contribuciones porcentuales de las interacciones intermoleculares en la huella dactilar	160
Figura 70. Diagrama de las redes de energía de JK-081 a lo largo del eje a.....	162
Figura 71. Hábito cristalino del material JK-081	163
Figura 72. Termograma TGA del compuesto JK-081.....	164
Figura 73. Termograma DSC del material JK-081	165
Figura 74. Indexado del material JK-099	167

Lista de Tablas

Tabla 1. Parámetros geométricos que definen a los enlaces de hidrógeno.....	48
Tabla 2. Parámetros geométricos de las conformaciones de las interacciones $\pi \cdots \pi$	52
Tabla 3. Parámetros geométricos de las conformaciones de las interacciones X-H $\cdots \pi$	56
Tabla 4. Información cristalográfica de materiales DKPs ortorrómbicos	61
Tabla 5. Información general de los materiales tetrahydro-3H-tiazolo[3,4-a]pirazin-5,8-dionas	67
Tabla 6. Restricciones de checkCIF/PLATON para los enlaces de hidrógeno en un material cristalino...	96
Tabla 7. Descripción de los enlaces de hidrógeno del material JK-064.....	97
Tabla 8. Parámetros geométricos asociados con las interacciones $\pi \cdots \pi$ de JK-064	102
Tabla 9. Factores de escala para los tipos de energía en la red cristalina de un material	124
Tabla 10. Contribución de los diferentes componentes que contribuyen a la red de energía del material JK-064	125
Tabla 11. Descripción de los enlaces de hidrógeno del material JK-081	146
Tabla 12. Parámetros geométricos asociados con las interacciones $\pi \cdots \pi$ del material JK-081	146
Tabla 13. Parámetros geométricos de las interacciones C-H $\cdots \pi$ del material JK-081	149
Tabla 14. Contribuciones a la red de energía del material JK-081	160

Lista de Apéndices.

Apéndice A. Diagramas moleculares de los materiales BOLWEE, XENVIW, TOJRIV, TOJQEQ, GESYIP y GESYOV.....	187
Apéndice B. Tablas de condiciones de los índices de Miller para los elementos de simetría traslacionales, tipos de redes de Bravais y tabla de análisis estadístico de Mogul del material JK-099.....	189
Apéndice C. Información complementaria del material JK-064.....	192
Apéndice D. Información complementaria del material JK-081.....	201
Anexo E. Detalles del indexado del patrón de difracción del compuesto JK-099.....	205

Abreviaturas

ADP: Parámetros de desplazamiento atómico

API: Ingrediente farmacéuticamente activo

CCD: Detectores acoplados de carga

CCDC: Centro de datos cristalográficos de Cambridge

CF: Función de costo

CIF: Formato de Información Cristalográfica

CSD: Base de datos cristalográficos de Cambridge

DFT: Teoría del Funcional de la Densidad

DFT-D: Teoría del funcional de la densidad corregida por dispersión

DKP: 2,5-Dicetopiperazinas

DKPs: Derivados de DKP

d_{norm}: Densidad electrónica normalizada

DSC: Calorimetría de Barrido Diferencia

EM: Espectrometría de masas

FOM: Figuras de mérito

FT-IR: Espectroscopía de infrarrojo de transformada de Fourier

GoF: Bondad del ajuste

HS: Superficie de Hirshfeld

HSI: Índice de forma de la Superficie de Hirshfeld

RMN: Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

RMSCD: Raíz de la desviación cuadrática medio

SA: Recocido simulado

SI: Índice de forma

TGA: Análisis termogravimétrico

UV-vis: Ultravioleta visible

WPPD: Descomposición del patrón de polvo completo

Resumen

Título: Caracterización Estructural de tres Derivados de Tetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-dionas por Difracción de Rayos X de Muestras Policristalinas.

Autor: Cristian Gusseppe Albarracín Caballero**

Palabras Clave: DRX, Caracterización Estructural, 2,5-Dicetopiperazinas, 1,3-Tiazolidinas, Química Supramolecular.

Descripción: Los derivados de los compuestos heterocíclicos 1,3-tiazolidinas y 2,5-dicetopiperazinas son de gran interés debido a sus potenciales actividades antifúngicas, citotóxicas, antioxidantes, entre otras. Pocos son los materiales reportados con estos 2 anillos fusionados. Por esta razón se planteó realizar la síntesis de este tipo de materiales en el CODEIM. En este laboratorio se realizó la caracterizaron preliminar de algunos compuestos preparados con ambas bases estructurales. Los materiales obtenidos fueron caracterizados por medio de espectroscopía FT-IR, RMN y por EM. En el presente trabajo de investigación se planteó caracterizar estructuralmente mediante difracción de rayos X tres derivados de tetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-dionas por medio de técnicas de difracción de rayos X de muestras policristalinas ante la imposibilidad de obtener monocristales. Con la información adquirida previamente mediante las técnicas espectroscópicas se procedió a determinar la estructura usando los patrones de difracción de polvo registrados experimentalmente. En este proceso se usó el método de Recocido Simulado mediante el programa EXPO2014 y se refinaron las estructuras por el método Rietveld usando TOPAS. El primero de los compuestos cristaliza en un sistema triclinico con parámetros de celda $a=5.3858(5)$ Å, $b=12.5151(9)$ Å, $c=14.7418(13)$ Å, $\alpha=111.979(6)^\circ$, $\beta=95.404(9)^\circ$, $\gamma=100.787(8)^\circ$, $V=890.33(14)$ Å³, $Z=2$ y grupo espacial $P1$. El segundo compuesto caracterizado cristaliza en un arreglo ortorrómbico de grupo espacial $P2_12_12_1$ con parámetros de celda unidad $a=5.2553(3)$ Å, $b=13.3593(11)$ Å, $c=25.6635(17)$ Å, $V=1800.7(2)$ Å³ y $Z=4$. El indexado del tercer compuesto sugiere que cristaliza en un sistema monoclinico con parámetros de celda $a=25.560$ Å, $b=5.194$ Å, $c=15.408$ Å, $\beta=112.772^\circ$, $V=1886.06$ Å³. A partir de la información cristalográfica obtenida se precisó que las interacciones intra- e inter-moleculares de mayor importancia que mantienen a los materiales en su fase sólida son los enlaces de hidrógeno, interacciones del tipo $\pi \cdots \pi$ y $C-H \cdots \pi$.

* Trabajo de grado

**Facultad de Ciencias Básicas, Escuela de Química, Director: José Antonio Henao, Codirector: José Miguel Delgado

Abstract

Title: Structural Characterization of three tetrahydro-3*H*-thiazolo[3,4-*a*]pyrazine-5,8-diones by X-Ray Powder Difraction.

Autor: Cristian Gusseppe Albarracín Caballero**

Keywords: XRD, Structural characterization, 2,5-Diketopiperazine, 1,3-Thiazolidine, Supramolecular chemistry.

Description: Derivates of the heterocyclic compounds 1,3-thiazolidine and 2,5-diketopiperazine are of great interest because their potencial antifungal, cytotoxic, antioxidant activities, among others. For this reason, the synthesis of this kind of material was proposed in CODEIM. In this laboratory a preliminary characterization of some prepared compounds using both structural bases were made. The acquired materials were characterized by FT-IR and NMR spectroscopy and MS. In this research it was proposed the structural characterization using X-ray diffraction of three derivates of tetrahydro-3*H*-thiazolo[3,4-*a*]pyrazine-5,8-diones through X-ray powder diffraction techniques given the impossibility of obtaining single crystals. With the information previously acquired through spectroscopic techniques and using the registered diffraction powder patterns, the determination of the structure proceeded. In this process the Simulated Annealing method was used with EXPO2014 program, and the structures were refined using the Rietveld method through TOPAS. The first compound crystallizes in a triclinic system with cell parameters $a=5.3858(5)$ Å, $b=12.5151(9)$ Å, $c=14.7418(13)$ Å, $\alpha=111.979(6)^\circ$, $\beta=95.404(9)^\circ$, $\gamma=100.787(8)^\circ$, $V=890.33(14)$ Å³, $Z=2$ and space group $P1$. The second material characterized crystallizes in a orthorhombic system with space group $P2_12_12_1$ with unit cell parameters $a=5.2553(3)$ Å, $b=13.3593(11)$ Å, $c=25.6635(17)$ Å, $V=1800.7(2)$ Å³ and $Z=4$. The indexing results suggest that the third compound crystallizes in a monoclinic system of cell parameters $a=25.560$ Å, $b=5.194$ Å, $c=15.408$ Å, $\beta=112.772^\circ$, $V=1886.06$ Å³. With the crystallographic information acquired it was specified which intra- and inter-molecular interactions were of greater importance to maintain the material son his solid phase, been those hydrogen bonds, $\pi \cdots \pi$ y $C-H \cdots \pi$ interactions.

*Bachelor Work

**Facultad de Ciencias Básicas, Escuela de Química, Director: José Antonio Henao, Codirector: José Miguel Delgado

Introducción

En las últimas décadas se ha incrementado considerablemente el interés por la preparación de fármacos nuevos y cada vez más efectivos para el tratamiento de diversas enfermedades. Aún con la atención que se le ha prestado a los compuestos metal-orgánicos durante varios años, los compuestos orgánicos siguen siendo los más estudiados con el objetivo de desarrollar nuevos principios farmacéuticamente activos (comúnmente llamados *APIs*, por sus siglas en inglés: *Active Pharmaceutical Ingredient*).

Entre la gran variedad de compuestos orgánicos con potencial actividad farmacológica están los compuestos heterocíclicos. Estos compuestos tienen uno o más átomos distintos del carbono formando parte del anillo. Entre los átomos distintos del carbono, llamados heteroátomos, se encuentran principalmente el nitrógeno, el oxígeno y el azufre. En estos compuestos, los anillos pueden tener desde tres miembros hasta más de nueve. Dependiendo de la naturaleza del enlace presente, se pueden distinguir cuatro tipos de compuestos: los heterociclos saturados o heteroalcanos, los parcialmente insaturados o heteroalquenos, los que tienen el máximo número posible de dobles enlaces no acumulables o heteroanulenos y los aromáticos.

Entre los numerosos compuestos con anillos de cinco y seis miembros se encuentran los derivados de la tiazolidina y las dicetopiperazinas. La tiazolidina, 1,3-tiazolidina, es un heterociclo saturado con fórmula $(\text{CH}_2)_3(\text{NH})\text{S}$. Un aspecto interesante de la 1,3-tiazolidina es que la hibridación sp^3 de sus carbonos abre la posibilidad de que dichos átomos puedan ser centros quirales, lo que resulta de gran importancia en el ámbito de las aplicaciones farmacéuticas. Entre los numerosos principios farmacéuticamente activos que han sido extensamente utilizados para tratar diversas dolencias y que pueden ser considerados como derivados de la 1,3-tiazolidina, por

poseer su anillo característico, se encuentra la penicilina, un antibiótico de larga y provechosa utilidad.

Por otra parte, las dicetopiperazinas (o *DKP*, por su nombre en inglés: **DiKetoPiperazine**), también llamadas dioxopiperazinas, son compuestos que poseen dos átomos de nitrógeno y dos núcleos carbonílicos en su estructura, con sólo dos carbonos con hibridación sp^3 . Estos compuestos están estrechamente relacionados con la piperazina, un antihelmíntico muy usado desde mediados del siglo pasado. Dependiendo de las posiciones de los grupos carbonilos se puede tener 3 isómeros: la 2,3-, 2,5-, y la 2,6-dicetopiperazina.

Los compuestos objeto de estudio del presente trabajo son tetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-dionas que pueden considerarse como derivados tanto de la 1,3-tiazolidina como de la 2,5-dicetopiperazina. Esos compuestos están siendo muy estudiados por sus propiedades citotóxicas y por su actividad antioxidante.

Para racionalizar las propiedades farmacológicas de éstos o de cualquier compuesto bioactivo se debe conocer su estructura cristalina y molecular. Las técnicas que proveen la información más precisa sobre la estructura de un material, esto es, sobre la disposición en el espacio tridimensional de los átomos que conforman el material son, sin duda, las técnicas difractométricas. En particular por ser la de más fácil acceso, la difracción de rayos X de monocristal y la de muestras policristalinas son las más utilizadas.

En el presente trabajo se realizó la caracterización estructural por técnicas de difracción de rayos X de muestras policristalinas de tres derivados de las tetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-dionas. Se debe puntualizar que estos derivados fueron preparados durante el desarrollo del trabajo de grado “Síntesis de nuevos derivados polifuncionalizados de las 3-aril-tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-dionas, compuestos con potencial actividad antibiótica” realizada por Luis Javier Cala Gómez en el 2015 en el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés

Medicinal (CODEIM) de la Escuela de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad Industrial de Santander (Cala Gómez, 2015). Los tres derivados también serán caracterizados por métodos térmicos.

1. Planteamiento del Problema

La estructura cristalina es de gran importancia en el área farmacéutica ya que provee información relevante sobre un determinado principio activo, su estabilidad en una configuración cristalina determinada, su capacidad de compresión, entre otras propiedades. Es común que un mismo compuesto presente diferentes estructuras cristalinas, lo que ocasiona que sus características varíen, teniendo así que ciertas formas físicas de una misma fórmula molecular son más estables o pueden tener un mejor comportamiento como medicamento al ser administrados por determinadas vías. Los factores que determinan que una sustancia pueda cristalizarse en un tipo de red u otra dependen de las condiciones fisicoquímicas en la cuales se realizó la síntesis y la recrystalización.

Para compuestos tetrahydro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-dionas, al ser potenciales agentes citotóxicos y antioxidantes, la determinación de configuraciones cristalinas es de particular importancia debido a la presencia de uno o más centros quirales en sus estructuras moleculares. Es bien conocido que la configuración estructural influye determinantemente en las propiedades farmacológicas de los principios farmacéuticamente activos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Caracterizar la estructura de tres derivados funcionalizados de las tetrahydro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-dionas.

2.2 Objetivos Específicos

Registrar e Indexar los patrones de difracción de rayos X de muestras policristalinas de tres derivados funcionalizados de las tetrahydro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-dionas mediante técnicas de difracción de rayos X de muestras policristalinas.

Caracterizar los mencionados compuestos por métodos térmicos: Análisis Termogravimétrico (*TGA*) y Calorimetría de Barrido Diferencial (*DSC*).

Determinar la estructura cristalina de los compuestos bajo estudio mediante técnicas de difracción de rayos X de muestras policristalinas.

Analizar las interacciones intra- e inter-moleculares y el arreglo supramolecular presente en estos compuestos.

3. Marco Teórico

3.1 Difracción de Rayos X de Monocristal

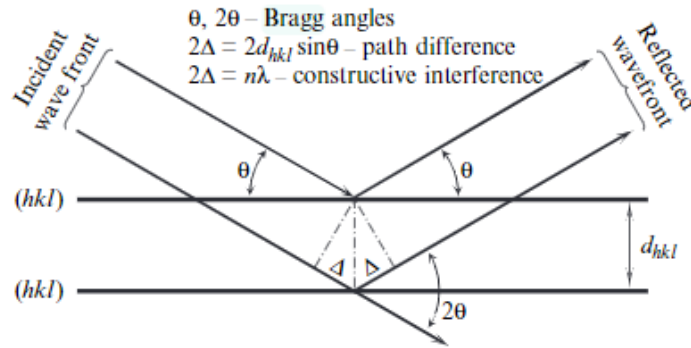
En Cristalografía tradicionalmente se denomina estructura cristalina al arreglo de átomos que se repite de manera periódica que puede describir la disposición tridimensional de dichos átomos en todo el cristal. La descripción de este arreglo se realiza sobre la base la denominada celda unidad. La celda unidad se define como la región más pequeña del espacio tridimensional,

que exhibe la mayor simetría, que es capaz de reproducir la disposición de todos los átomos (o moléculas) que forma el arreglo cristalino de un material. Esta unidad se define por medio de tres vectores cuyos módulos, y los ángulos que forman entre los vectores, son comúnmente llamados parámetros de la celda unidad. Ellos son a , b , c , α , β y γ (Pecharsky y Zavalij, 2009).

Cuando se hace incidir un haz de rayos X sobre un material cristalino se genera el fenómeno de difracción del haz incidente, entre otros fenómenos (absorción, fluorescencia, etc.) que ocurren al interaccionar los rayos X con el material. La difracción corresponde a la dispersión coherente del haz incidente, conservándose la longitud de onda (λ) del haz utilizado. Como lo explicaron en 1913 los físicos William Henry Bragg y William Lawrence Bragg (Jenkins y Snyder, 1996; Pecharsky y Zavalij, 2009), la difracción ocurre cuando se cumple la relación geométrica definida por la llamada Ley de Bragg. En la Figura 1 se muestra esquemáticamente la disposición simétrica de la difracción, donde tanto las ondas del haz incidente como las difractadas por el material forman un ángulo θ con respecto a los planos hkl definidos por la estructura cristalina del material. Como el ángulo de incidencia es igual al ángulo de difracción del haz, la interacción se puede visualizar como una reflexión. Por ellos, se suelen llamar reflexiones a las difracciones registradas.

Figura 1.

Ley de Bragg



Nota: tomado de (Pecharsky y Zavalij, 2009).

Para que se produzca una interferencia constructiva, el camino óptico adicional recorrido por el haz que penetra hasta el segundo plano cristalino, 2Δ , debe ser igual a un múltiplo entero de la longitud de onda de los rayos X utilizados, $n\lambda$. Como geoméricamente $\Delta = d_{hkl} \text{ Sen } \theta_{hkl}$, de esa manera surge la Ley de Bragg, relación (1).

$$n\lambda = 2 d_{hkl} \text{ Sen } \theta_{hkl} \quad (1)$$

En los experimentos de difracción se registran los valores de los ángulos a los cuales ocurre la difracción, que se expresan como $2\theta_{hkl}$, ya que registra el ángulo que forma el haz incidente con el difractado. También se registra la intensidad de cada uno de los haces difractados. Teniendo el valor de la λ del haz utilizado, para cada valor de $2\theta_{hkl}$ registrado se calcula el correspondiente espaciamiento interplanar, d_{hkl} , que generó dicha difracción (Giacovazzo *et al.*, 1992). Luego, con el conjunto de d_{hkl} calculados, se determinan los valores de los parámetros de la celda mediante un proceso comúnmente llamado indexado del patrón de difracción.

Las ondas difractadas (o reflexiones) que se registran en los patrones de difracción (o difractograma) tienen diferentes intensidades. A las intensidades registradas contribuyen diversos factores como la cantidad de muestra, la intensidad del haz por el material (dada por el voltaje y amperaje del utilizado), la absorción del haz por el material, entre otros. Además de esos factores, sin mayor relevancia, la intensidad de los haces difractados depende de la naturaleza de los átomos que forma el material y de la disposición tridimensional que define la estructura atómica o molecular del material. Esta importante información, objeto central en el proceso de determinación la estructura cristalina de un material, está contenida en el denominado Factor de Estructura (Giacovazzo *et al.*, 1992; Glusker y Trueblood, 2010).

El Factor de Estructura se define como la sumatoria de los haces difractados en una dirección específica, 2θ , por un conjunto de planos con un determinado espaciamiento d_{hkl} . Como se mencionó anteriormente, en el experimento de difracción se registran las posiciones (2θ) y las intensidades (I_{hkl}) de las reflexiones que se generan. Por la naturaleza ondulatoria de los rayos X, el cuadrado de la amplitud del haz resultante es proporcional a la intensidad registrada, por lo que se puede determinar la amplitud del Factor de Estructura para cada reflexión a partir de correspondiente intensidad.

El haz resultante, como toda onda electromagnética, tiene asociada una amplitud y una fase en relación con un origen definido. El factor de Estructura está definido por la ecuación (2). La amplitud de la reflexión resultante depende de qué tipo de átomo (j) forma parte del material, a través de su factor de dispersión (f), y del grado de ocupación de dicho átomo en una determinada posición en la red cristalina (g). También afecta a la intensidad de la difracción, la movilidad de cada átomo alrededor de su posición de equilibrio. A este parámetro se le ha llamado comúnmente factor de temperatura, por cuanto la movilidad atómica depende de la temperatura (M). Sin

embargo, actualmente se llaman parámetros de desplazamiento atómico (**ADP** por sus siglas en inglés, *Atomic Displacement Parameters*).

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^n g^j M^j(s) f^j \exp [2\pi i (hx^j + ky^j + lz^j)] \quad (2)$$

ó

$$F_{hkl} = |F_{hkl}| \exp (\phi_{hkl}) \quad (3)$$

donde $|F_{hkl}|$ es la amplitud del Factor de Estructura y ϕ es la fase.

W.H. Bragg (Bragg, 1915) formuló que la densidad electrónica en un punto x, y, z cualquiera de la celda unidad se puede determinar mediante la Transformada de Fourier del Factor de Estructura, usando la ecuación (4).

$$\rho_{hkl} = \frac{1}{V_c} \sum_h \sum_k \sum_l |F_{hkl}| \exp (-2\pi i (hx + ky + lz) - \phi_{hkl}) \quad (4)$$

De esta ecuación se desprende que, teniendo la fase de cada una de las reflexiones (ϕ_{hkl}) y el módulo del Factor de Estructura correspondiente ($|F_{hkl}|$, proporcional a la raíz cuadrada de las intensidades medidas) se podrán calcular las posiciones de los máximos de las densidades electrónicas dentro de la celda. Ello conduciría directamente a definir las posiciones atómicas y en consecuencia determinar la estructura cristalina del material, ya que dichas posiciones se corresponden con el centro de los máximos de las densidades electrónicas calculadas. Lamentablemente, como se mencionó con anterioridad, no se pueden medir las fases asociadas con cada una de las reflexiones generadas en un experimento de difracción. Esto constituyó durante muchos años, en Cristalografía, el llamado Problema de la Fase. Este problema limitó seriamente, hasta el desarrollo de los denominados Métodos Directos, la determinación de la estructura

cristalina de materiales usando la difracción de rayos X. La mayor contribución al desarrollo de los Métodos Directos la realizaron Herbert A. Hauptman y Jerome Karle. Por esa contribución se les otorgó el Premio Nobel de Química en 1985 (Bragg, 1915).

El proceso de determinación estructural a partir de datos de difracción de monocristal se realiza, luego del registro de miles de reflexiones, usando equipos como el Difractómetro Rigaku XtaLAB P-200-DS del Laboratorio de Rayos X de nuestra Universidad (ver Figura 2), con programas de computación como el SHELX (Sheldrick, 2015a, 2015b), Olex2 (Dolomanov *et al.*, 2009), entre otros. Dichos programas se utilizan tanto para el proceso de determinación de la estructura, generalmente por Métodos Directos, como del refinamiento estructural que se realiza por mínimos cuadrados. Una vez determinada y refinada la estructura, el análisis cristalológico se efectúa con programas como PLATON (Spek, 2009) y la graficación con Mercury (Macrae *et al.*, 2020), Diamond (Brandenburg y Berndt, 1999), entre otros programas.

Figura 2.

Difractómetro Rigaku XTaLAB P-200-DS del Laboratorio de Rayos X de la UIS



3.2 Difracción de Rayos-X Muestras Policristalinas

Como se indica directamente del nombre de la técnica, en un experimento de difracción de muestras policristalinas o polvos la muestra no es un monocristal, sino un agregado policristalino que consiste en millones de cristalitos muy pequeños, cuyo tamaño está comúnmente en el orden de los 50 μm .

Los primeros registros de patrones de difracción de polvos fueron realizados independientemente por Debye y Scherrer en Europa y Hull en los Estados Unidos en 1916. Ellos

utilizaron películas fotográficas como medio de detección, aunque la geometría que utilizaron fue marcadamente distinta. Debye y Scherrer utilizaron una cámara cilíndrica en donde se enrollaba la película fotográfica, con la muestra colocada en el centro de la cámara. Estos autores utilizaron un colimador para hacer incidir los rayos X sobre la muestra y un colimador detrás de la posición de la muestra para absorber la radiación incidente. Esta disposición se conoce como la geometría de Debye-Scherrer y es todavía la que se utiliza en los difractómetros de las modernas facilidades de radiación sincrotrónica en el mundo, aunque ahora la detección de las difracciones se realiza por medios electrónicos. Por otra parte, Hull utilizó una película fotográfica plana ubicada detrás de la muestra, protegida por un pararrayos. Como una gran cantidad de cristalitos están orientados en diferentes direcciones, se producen anillos concéntricos generados por una gran cantidad de reflexiones que surgen a valores discretos de 2θ definidos por la Ley de Bragg, que dependen de las distancias interplanares del material que se estudia (Jenkins y Snyder, 1996; Pecharsky y Zavalij, 2009).

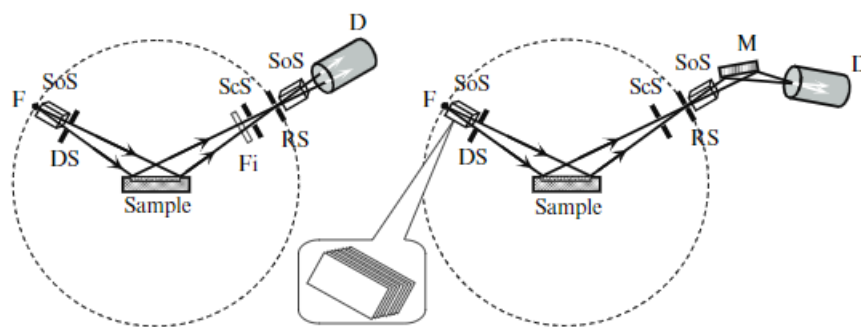
Los difractómetros de polvo comúnmente usados en los laboratorios de rayos X utilizan la geometría de focalización de Bragg-Brentano que se muestra en la Figura 3.

En la configuración de Bragg-Brentano se tienen una fuente de rayos X colocada en el punto *F* de la Figura 3. Le siguen las rendijas de Soller, SoS, que limitan la divergencia del haz incidente en la dirección perpendicular a la superficie de la muestra que suele ser plana, y la rendija de divergencia, DS. Ambas rendijas tratan de focalizar el haz incidente sobre la muestra. Luego de la muestra, del lado del haz difractado, se coloca una rendija de dispersión, ScS, y rendijas de Soller para tratar de enfocar el haz hacia el detector. Con la finalidad de eliminar radiaciones espúreas, debidas a la fluorescencia entre otros factores, se suelen colocar filtros (*Fi*) o, mejor aún, monocromadores (*M*). En ambos casos, el punto focal de la fuente y de la rendija receptora son equidistantes del eje común del goniómetro, la cual coincide con el centro de la muestra y está

localizado en el círculo del goniómetro (Pecharsky y Zavalij, 2009). Gracias a este tipo de geometrías se logra aprovechar de una mejor forma el enfoque del haz difractado por la muestra policristalina dando como resultado una mejor resolución del patrón de difracción de polvo.

Figura 3.

Geometría de focalización de Bragg-Brentano



Nota: a) configuración con filtro β para el haz difractado; (b) configuración con el monocromador para el haz difractado tomado de (Pecharsky y Zavalij, 2009).

Los detectores que se emplean mayoritariamente son los detectores de área, aunque aún se siguen utilizando detectores puntuales de centelleo. Cada uno de estos detectores presentan ciertas ventajas y desventajas. En el caso del detector de centelleo, éste registra un bajo nivel de ruido, es altamente sensible y cubre un amplio rango de intensidades, aunque es de respuesta lenta y se ve afectado en gran medida por su naturaleza puntual. Por estos factores, el tiempo de registro de los patrones es alto. Los detectores de área inicialmente eran películas fotográficas que permitían el registro de un amplio rango de los patrones de difracción. Entre los detectores de área modernos están los dispositivos de carga acoplada (*CCD, Charge-Coupled Device*). Otro tipo de detector son los denominados “placa de imagen” (o “Image Plate”), en los cuales el registro del patrón de difracción es acumulado como una imagen que debe ser almacenada, leída y procesada

posteriormente. Tanto los *CCD* como los “Image Plate” registran numerosas reflexiones al mismo tiempo. El proceso de lectura de datos para una placa de imagen es del orden de los 30 segundos mientras que en los *CCD* los tiempos son cercanos a un segundo (Dinnebier *et al.*, 2008).

Los detectores de área pueden registrar una fracción o la totalidad de la información de difracción de polvo de los anillos de Debye-Scherrer. Esta capacidad es una de las grandes ventajas de los detectores de área con respecto a los detectores de centelleo. En el registro de los anillos de Debye-Scherrer con detectores de área se puede observar de manera directa efectos de orientación preferencial, granularidad y textura que presenta un material (Dinnebier *et al.*, 2008). Esta información importante se pierde cuando se registran los patrones con los detectores puntuales.

El patrón de difracción de polvo de cada material es un reflejo de la naturaleza particular de su estructura. Ello conlleva a que las posiciones e intensidades de los máximos de difracción de dicho patrón constituye una especie de huella dactilar del material. Por ello, se pueden utilizar bases de datos, que contengan los patrones de difracción registrados para ciento de miles de materiales, para la identificación de las fases cristalinas presentes en una muestra policristalina dada. La identificación de fases se efectúa por un proceso de búsqueda/superposición que se realiza usando programas de computación, comparando el patrón registrado con los patrones almacenados en bases de datos (Pecharsky y Zavalij, 2009).

Además del patrón de polvo de fases cristalinas reportadas, la base de datos contienen información adicional de importancia, como el nombre químico del material, su composición, los parámetros de la celda unidad, las posiciones atómicas que define su estructura cristalina, algunas propiedades físicas y químicas, entre otras (Pecharsky y Zavalij, 2009).

Cuando se tiene un material que no ha sido reportado, se deben determinar los parámetros de la celda unidad mediante el proceso de indexado a partir de las posiciones de los máximos de difracción registrados (David y Shankland, 2008). El proceso de indexado puede presentar

dificultades debido a que el patrón de difracción es una proyección unidimensional de la estructura tridimensional del material, ya que se registran los máximos de difracción como una función de una sola variable independiente, el ángulo de difracción o ángulo de Bragg.

Cuando no se logran obtener cristales de calidad y tamaño adecuado para el registro de patrones de difracción de cristal único, para la determinación de la estructura cristalina de un material por estos métodos, se han utilizado datos de difracción de polvo para tal fin. Se debe destacar que la determinación de estructuras cristalinas usando difracción de polvos es un proceso notablemente más laborioso que cuando se usa la bien establecida metodología implementada, a través de los años, de difracción de cristal único o monocristal.

3.3 Determinación Estructural a Partir de Datos de Polvo

Con el transcurrir del tiempo, la difracción de rayos X de polvo se ha convertido en una técnica analítica de gran importancia para la identificación de fases cristalinas en muestras sólidas a partir del hecho de que cada fase cristalina exhibe un patrón de difracción que le es característico. Cuando se registra dicho patrón se puede afirmar que la fase cristalina correspondiente está presente en la muestra examinada.

En los últimos años se han desarrollado metodologías que permiten determinar la estructura de materiales cristalinos, usando técnicas de difracción de rayos X de polvos, para los cuales no se obtienen cristales de tamaño y la calidad requerida para los estudios de difracción de rayos X de monocristal.

A pesar del gran desarrollo computacional experimentado en los últimos años, tanto de *hardware* como de *software*, el proceso de determinación de la estructura cristalina de un material ya sea de carácter orgánico o inorgánico, usando datos de difracción de polvos, es aún un proceso considerablemente más complicado que el de la determinación estructural a partir de datos de

cristal único. El proceso de determinación estructural a partir de datos de polvos no es aún un proceso rutinario.

En general, para la determinación estructural de un material a partir de patrones de difracción de polvos se siguen los siguientes pasos:

1. Determinación de los parámetros de la celda unidad a partir de la posición de los máximos de difracción en el proceso de indexado.
2. Determinación del grupo espacial de la celda unidad por medio de la identificación de las ausencias sistemáticas obtenidas en el indexado.
3. Validación del grupo espacial a partir de la descomposición y ajuste del patrón de polvo registrado usando el método de Pawley o de Le Bail.
4. Búsqueda de materiales similares (materiales isoestructurales) en bases de datos como modelo inicial para el refinamiento de la estructura usando el patrón de difracción registrado, en caso de que dichos materiales similares existan.
5. Determinación de la estructura cristalina directamente del patrón de difracción registrado, por medio de métodos matemáticos computacionales (métodos directos y métodos de red directa).
6. Refinamiento de las posiciones atómicas y otros parámetros cristalográficos, mediante el Método de Rietveld, del modelo estructural determinado a partir del patrón registrado.
7. Verificación de la estructura cristalina por medio de cálculos de química computacional.
8. Análisis cristalológico y validación de la estructura por medio de PLATON.
9. Graficación de la estructura obtenida usando Diamond u otros programas.

En la actualidad se cuenta con varios paquetes de programas que permiten la realización de uno o más de los pasos descritos anteriormente, como *DICVOL* (Blanton *et al.*, 2019; Louër y

Boultif, 2014) y *CONOGRAPH* (Esmaeili *et al.*, 2017) para la determinación de los parámetros de la celda unidad, FullProf (Rodríguez-Carvajal, 1993) para la descomposición y ajuste del patrón de difracción, *EXPO2014* (Altomare *et al.*, 2013) para la determinación del grupo espacial, descomposición y ajuste del patrón de difracción y determinación estructural, y *TOPAS* (Coelho, 2018) para el refinamiento de las posiciones atómicas y otros parámetros cristalográficos mediante el Método de Rietveld, entre otros.

3.3.1 *Indexado del Patrón de Polvo*

Teóricamente un patrón de difracción de polvos contiene la misma información que se registra con un monocristal, aunque la información tridimensional observada en técnicas de monocristal (con coordenadas h,k,l asociadas con x,y,z) colapsa a una dimensión (2θ) en los patrones de difracción de polvos. En el difractograma se pueden diferenciar tres fuentes de información: la posición de los máximos de difracción, su forma y las intensidades integradas de dichos máximos (David *et al.*, 2006).

Actualmente existe una amplia gama de programas con los cuales se puede realizar el proceso de indexado. Estos se basan en diferentes métodos matemáticos para encontrar la solución de la celda unidad más probable. La manera de determinar que la solución sugerida es físicamente confiable es por medio de las diferencias entre los valores de las posiciones de los máximos calculados con los parámetros obtenidos en el indexado y las posiciones de los máximos registrados. Esta diferencia es cuantificada en las denominadas Figuras de Mérito (**FOM**, por sus siglas en inglés **Figure Of Merit**). Las FOM de mayor relevancia y confiabilidad son las Figuras de de Wolff (de Wolff, 1968) y la de Smith y Snyder (Smith y Snyder, 1979) las cuales están definidas por las ecuaciones 5 y 6, respectivamente,

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

$$F_N = \frac{1}{\langle \Delta 2\theta \rangle} \cdot \frac{N}{N \langle \theta_g \rangle} \quad (6)$$

donde M_{20} (o M_N) es la *FOM* de de Wolff, que relaciona las 20 primeras reflexiones del indexado, Q_{20} es el inverso del cuadrado de las distancias de los planos cristalográficos hkl (como se muestra en la ecuación 7), $\langle Q \rangle$ es el promedio de la discrepancia entre los valores de Q_{20} , y N_{20} es el número de las Q_{20} calculadas (David *et al.*, 2006; de Wolff, 1968). Por otra parte, F_N es la *FOM* de Smith y Snyder, $N(\theta_g)$ es el número de diferentes valores de Q calculados por encima de θ_g , el cual es el valor de θ seleccionado como límite, $\langle \Delta 2\theta \rangle$ es el promedio de la discrepancia en 2θ para el número de máximos observados, N , menores a θ_g (David *et al.*, 2006; Smith y Snyder, 1979).

$$Q_{hkl} = \frac{10^4}{d_{hkl}^2} \quad (7)$$

Estas dos *FOM* permiten precisar si una solución sugerida por el indexado es correcta o no. Se estima que M_{20} debe ser superior a 10 ($M_{20} > 10$). En el caso de F_N , se estima que debe ser mayor o igual a quince ($F_N > 15$). El valor numérico de F_N no varía notablemente a medida que se incluyen más reflexiones si la solución sugerida es la correcta (David *et al.*, 2006; de Wolff, 1968; Smith y Snyder, 1979).

El proceso de indexado se puede realizar a través de diferentes programas entre los que se destacan *TREOR* (Werner *et al.*, 1985), *DICVOL* (Boultif y Louër, 1991) y *CONOGRAPH* (Esmaeili *et al.*, 2017).

De estos programas, el más comúnmente utilizado es *DICVOL*. Incluso, ha sido incorporado en plataformas gráficas como *PreDICT* (Blanton *et al.*, 2019), en programas de determinación estructural como *EXPO2014* (Altomare *et al.*, 2013) y de refinamiento como *FullProf* (Rodríguez-Carvajal, 1993).

Con estos programas se pueden realizar búsquedas exhaustivas de posibles soluciones partiendo de los sistemas cristalinos de mayor simetría (cúbico, hexagonal, tetragonal, trigonal y romboédrico) a los de menor simetría (monoclínico y triclínico). En el proceso es posible modificar los criterios de la búsqueda acotando el tamaño de las constantes de la celda unidad, el rango de valores del ángulo β (para el sistema monoclínico) y el volumen de la celda unidad. También se pueden establecer valores mínimos de *FOM* (M_{20}) para que un resultado dado pueda ser considerado como posible solución.

En *CONOGRAPH* (Esmaeili *et al.*, 2017) se pueden realizar búsquedas de las posibles celdas unidades que reproduzcan las posiciones de los máximos de un patrón de difracción de rayos X. Con este programa se puede determinar el sistema cristalino y los parámetros de la celda unidad. Se puede precisar la naturaleza de la red de Bravais en la que cristaliza el material: primitiva (*P*), centrada en una cara (*A*, *B* o *C*), centrada en las caras (*F*) o centrada en el cuerpo (*I*). En *CONOGRAPH* se utiliza la Figura de Merito (*FOM*) M_{20} para determinar la celda unidad más probable obtenida en el proceso de indexado.

3.3.2 Determinación del Grupo Espacial

Una vez que se ha seleccionado una celda unidad como la solución más plausible a partir del proceso de indexado se procede a realizar la determinación del grupo espacial del material de

estudio por medio de las ausencias sistemáticas reflejadas en los índices de Miller asignados a los máximos de difracción.

Se debe mencionar que la presencia de elementos de simetría con componente traslacional, como los denominados ejes de tornillos o helicoidales, los planos de deslizamiento y hasta el centrado de la celda unidad, conlleva a relaciones que cumplen las distintas reflexiones h,k,l que son observadas en los patrones de difracciones. Esto es, elementos de simetría con componente traslacional se ven reflejados en relaciones matemáticas que deben cumplir los índices de Miller, por lo que determinadas familias de reflexiones están ausentes en el patrón de difracción. Estas son las llamadas Ausencias Sistemáticas. Por medio del análisis de estas ausencias se determinan qué elementos de simetría con componentes traslacional están presentes en el material. Como ejemplo se presentan algunas de las condiciones de las ausencias sistemáticas que determina la selección de los grupos espaciales en la Figura 4.

Figura 4.

Posibles grupos espaciales para el bromhidrato de dopamina

Screw axis	Orientation ^a	Reflection type	Allowed reflections ^b
$2_1, 4_2$	[100]	$h00$	$h = 2n$
	[010]	$0k0$	$k = 2n$
$2_1, 4_2, 6_3$	[001]	$00l$	$l = 2n$
2_1	[110]	$hh0$	$h = 2n$
$4_1, 4_3$	[100]	$h00$	$h = 4n$
	[010]	$0k0$	$k = 4n$
	[001]	$00l$	$l = 4n$
$3_1, 3_2, 6_2, 6_4$	[001]	$00l$	$l = 3n$
$3_1, 3_2$	[111]	hhh	$h = 3n$
$6_1, 6_5$	[001]	$00l$	$l = 6n$

Nota: a) las orientaciones están como direcciones cristalográficas; b) Todas las otras direcciones están prohibidas. Tomado de (Pecharsky y Zavalij, 2009).

3.3.3 Descomposición de las Intensidades del Patrón de Polvo

La descomposición del patrón de polvo (**WPPD**, por sus siglas en inglés **Whole-Powder-Pattern Decomposition**) suele ser el siguiente paso en la determinación estructural de un nuevo material por medio de la difracción de polvo, como se señaló en la sección 3.3. En esta etapa se intenta recuperar la información tridimensional del patrón de difracción que por la naturaleza de la técnica de difracción de polvos colapsa en una sola dimensión (2θ) durante el registro de los datos, generando la superposición de los máximos de difracción.

Se han desarrollado varios programas con el propósito de realizar este procedimiento. Entre ellos se encuentran *DASH*, *EXPO*, *FullProf*, y *TOPAS*. Con estos programas se puede realizar la descomposición de las intensidades integradas del difractograma por medio del método de Pawley (Pawley, 1981) o el de Le Bail (Le Bail, 2005).

En el método de Pawley se ajustan independientemente los parámetros que describen la posición y la intensidad de las reflexiones que pudieran estar solapadas en cada uno de los máximos de difracción del patrón registrado. Tiene el inconveniente que cuando hay un alto solapamiento de reflexiones en un máximo dado se produce una alta correlación entre las intensidades de las reflexiones, lo que conduce a que algunas reflexiones tengan valores negativos (lo que no tiene sentido físico). También se pueden generar singularidades en las matrices en el proceso de ajuste por mínimos cuadrados, por lo que este ajuste no llega a converger satisfactoriamente. Para solventar estos problemas se han introducido algunas relaciones matemáticas que imponen restricciones en los valores que pueden tener las intensidades de reflexiones que tienen valores de 2θ muy similares.

En el método de Le Bail, el más comúnmente utilizado, inicialmente a todos los máximos de difracción del patrón se les asigna un mismo valor, arbitrario, de intensidad. Este valor se distribuye entre las reflexiones que forman dichos máximos. Luego se ajusta esa distribución de intensidades hasta un valor integrado. Se fija la intensidad total de cada máximo a los nuevos valores integrados, repitiéndose de manera iterativa este proceso hasta que los valores integrados de las intensidades reproducen las intensidades medidas experimentalmente para cada uno de los máximos registrados.

Con ambas metodologías, el ajuste se realiza por el método de mínimos cuadrados. Luego de haber sustraído la radiación de fondo, se extraen las intensidades ajustadas de las reflexiones que se solapan en cada uno de los máximos de difracción del patrón. De este ajuste se modelan los siguientes parámetros (David *et al.*, 2006; Rietveld, 1969):

- Parámetros de la celda unidad (a , b , c , α , β , y γ , dependiendo del sistema cristalino).
- Error instrumental cero.
- Desplazamiento de la muestra.
- Parámetros de forma de los picos de Bragg (U , V , W , L_{hkl} , $2\theta_{hkl}$, H_{hkl} , entre otros).

La calidad del ajuste, realizado tanto por el método de Pawley como el de Le Bail, se evalúa mediante parámetros de naturaleza estadística, similares a los que se utilizan para evaluar el ajuste de la estructura que se realiza por el método de Rietveld. Estos parámetros son el factor residual del perfil o factor de desacuerdo, R_p , el factor del perfil del residual ponderado, R_{wp} , el factor del residual experimental esperado, R_{exp} , y la bondad del ajuste, **GoF**, por sus siglas en inglés, (**Goodness of Fit**, χ^2). Estos factores se calculan mediante las ecuaciones 8, 9, 10 y 11, respectivamente.

$$R_p = \frac{\sum_{i=1}^n |Y_i^{obs} - Y_i^{calc}|}{\sum_{i=1}^n Y_i^{obs}} \cdot 100 \quad (8)$$

$$R_{wp} = \left[\frac{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (Y_i^{obs} - Y_i^{calc})^2}{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (Y_i^{obs})^2} \right]^{\frac{1}{2}} \cdot 100 \quad (9)$$

$$R_{exp} = \left[\frac{n - p}{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (Y_i^{obs})^2} \right]^{\frac{1}{2}} * 100 \quad (10)$$

$$\chi^2 = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (Y_i^{obs} - Y_i^{calc})^2}{n - p} \quad (11)$$

En dichas expresiones, n es el número total de puntos registrados en el patrón de difracción, Y_i^{obs} representa la intensidad de las reflexiones observadas; Y_i^{calc} es la intensidad calculada para los máximos de Bragg en el difractograma, w_i es el factor de peso de cada una de las reflexiones que es proporcional al inverso de la intensidad observada de máximo de Bragg ($1/Y_i^{obs}$), y p es la cantidad de parámetros refinados.

Para que el proceso de ajuste se considere exitoso es necesario que los parámetros estadísticos tengan los valores más bajos posibles. Se estima que R_p , R_{wp} y R_{exp} deben ser menores a 0.10 (10%) y la magnitud de χ^2 debe ser lo más cercano a uno (1).

3.3.4 Determinación de la Estructura Cristalina

Para la determinación de la estructura cristalina de un material por Métodos Directos (o *ab-initio*) se usa el espacio recíproco tomando como punto de partida únicamente los máximos de Bragg observados en el patrón de difracción. Los Métodos Directos requieren registrar un alto número de máximos de difracción y realizar una buena descomposición de las intensidades integradas de dichos máximos, ya que esta metodología depende en gran medida de la cantidad de

intensidades integradas, para poder extraer información estructural como si se tratara de la técnica de monocristal.

En los métodos de espacio directo, la determinación de la estructura de un material se puede realizar por medio de diferentes algoritmos de optimización global. En general, es necesario conocer el diagrama molecular del material bajo estudio que muestra la conectividad de los átomos que conforman la molécula. Como es bien conocido, esta información se puede obtener por técnicas espectroscópicas (FT-IR, UV-Vis, etc.) y de resonancia (RMN, etc.). Por esta metodología, esencialmente, un modelo de la disposición estructural de la molécula se coloca en una posición arbitraria de la celda unidad (espacio directo) y se procede a moverla casi infinitas veces (modificando su posición, rotación y ángulos de torsión, etc.) dentro de la celda, calculando el patrón de difracción luego de cada movimiento. Los patrones calculados se comparan con el registrado experimentalmente. Cuando un patrón calculado es semejante al registrado, la disposición de la molécula del modelo es, también, semejante a la disposición de dicha molécula en la estructura del material. Luego, se busca minimizar las diferencias entre los patrones, optimizando la disposición de la molécula a medida que se avanza en el proceso de determinación estructural. El primer algoritmo de optimización global en ser utilizado para la determinación de una estructura cristalina fue el Recosido Simulado, **SA** por sus siglas en inglés “Simulated Annealing” (Černý y Favre-Nicolin, 2007; Pannetier *et al.*, 1990).

Aunque se han desarrollado otros métodos, el más usado sigue siendo el de Recosido Simulado. En esta metodología, las soluciones más probables se identifican, por un esquema de recocido simulado que parte de altas temperaturas en las que el material tienen un alto grado de libertad de movimiento (simulando el estado líquido), de una manera análoga al proceso de una masa fundida que se enfría lentamente, de allí su nombre. Luego de los múltiples movimientos que

se realizan, asociados con altas temperaturas, se alcanza un equilibrio térmico. Una vez alcanzado este punto, la temperatura del material se reduce y se repite el proceso hasta que el sistema asume una disposición estructural que se puede identificar como la estructura cristalina del material. Dicha disposición se avalúa con los criterios de ajuste de patrones convencionales (R_{wp} , R_B , etc.) que se pueden asociar con una “función de costo” (CF , por sus siglas en inglés *Cost Function*, Pannetier *et al.*, 1990). En el ajuste se consideran los parámetros de la celda unidad, parámetros instrumentales y parámetros estructurales del modelo molecular inicial obtenido por los estudios químicos preliminares.

3.3.5 Refinamiento del Modelo Estructural Obtenido

Una vez que se obtiene un buen modelo estructural se procede a realizar su ajuste o refinamiento usando el denominado método de Rietveld (Rietveld, 1969). Este ajuste se realiza minimizando, por el método de mínimos cuadrados, la diferencia del cuadrado de las intensidades medidas punto a punto del patrón experimental y las intensidades calculadas a partir del modelo para cada uno de esos puntos (David y Shankland, 2008). En dicha minimización se ajustan los parámetros instrumentales y los estructurales característicos del material.

La información contenida en un patrón de difracción se puede dividir en varias partes que deben modelar adecuadamente por medio de parámetros ajustables. Estos parámetros son:

- La posición de los picos, que está determinada esencialmente por la forma y tamaño de la celda unidad y la simetría del grupo espacial.
- La intensidad integrada de los máximos de difracción, que está determinada por la estructura cristalina promediada en tiempo y espacio.

- El perfil de los picos, que está determinado por la óptica del difractómetro con el que se registra el patrón de difracción y los parámetros microestructurales del material.
- La contribución de radiación de fondo o *background*.

La relación matemática que permite calcular la intensidad en cada punto i , $Y_{c,i}$, del patrón, está dada por la expresión 12,

$$Y_{c,i} = Y_{b,i} + S \sum_{hkl} (L_{hkl} |F_{hkl}|^2 \Phi(2\theta_i - 2\theta_{hkl}) P_{hkl} A) \quad (12)$$

Donde $Y_{b,i}$ es la contribución de la radiación de fondo (*background*) en cada punto y S es un factor de escala que es aplicado a todos los puntos del patrón calculado. La sumatoria simboliza todas las reflexiones calculadas (hkl), L_{hkl} es el factor de corrección de polarización lorentziana. F_{hkl} es el factor de estructura que, como su nombre lo indica, depende de la estructura del compuesto. La función del perfil Φ define la forma de lo máximos de difracción. P_{hkl} es una función que corrige las intensidades por los efectos de la denominada orientación preferencial, que suele ser un problema en el registro de datos de muestras policristalinas. El factor A toma en cuenta la absorción de los rayos X, el cual depende de la naturaleza de los átomos que conforman el material (Young, 1995).

Los tres aspectos que son críticos al momento de calcular el patrón de difracción de polvos de un material cristalino son la contribución de la radiación de fondo en cada uno de los puntos del patrón, cómo se modelan los máximos de difracción para el difractograma calculado y el factor de estructura del material bajo estudio (descrito en la ecuación 2). El primero de estos aspectos ($Y_{b,i}$) es normalmente calculado por medio de una función que suele tener un comportamiento lineal. Esta función se puede representar por medio de un polinomio (Young, 1995). Uno de los polinomios más utilizados para este fin es el polinomio de Chebyshev que se encuentra descrito

como una función de un argumento x_i , como se describe en la ecuación 13 (Pecharsky y Zavalij, 2009).

$$Y_{b,i} = \sum_{i=0}^N B_i t_i(x_i) \quad (13)$$

En esta ecuación el factor B_i son los parámetros de la contribución de la radiación de fondo que son refinados, N es el orden del polinomio que se utiliza para describir la radiación de fondo y t_i es la función de Chebyshev. En la ecuación 14 se describe el argumento del polinomio de Chebyshev, x_i .

$$x_i = \frac{2(2\theta_i - 2\theta_{min})}{2\theta_{max} - 2\theta_{min}} - 1 \quad (14)$$

En esta ecuación, $2\theta_{min}$ y $2\theta_{max}$ son el primer y último valor registrado en 2θ en el patrón de difracción. El componente t_i es la función de Chebyshev que se describe en la ecuación 15,

$$t_{n+1}(x) + 2xt_n(x) + t_{n-1}(x) = 0 \quad (15)$$

la cual t son los coeficientes del polinomio, siendo $t_0=1$ y $t_1=x$. Los valores de la función de Chebyshev son calculados usando una serie de valores tabulados según el grado del polinomio (Pecharsky y Zavalij, 2009).

Debido a la naturaleza de la forma de los máximos de difracción, su modelamiento para calcular el patrón de difracción es considerablemente difícil ya que dichos máximos no pueden ser modelado por funciones comunes como la gaussiana o la lorentziana (Young, 1995). Ello debido, entre otros factores, a la naturaleza asimétrica de los máximos de difracción (Young, 1995). Esto complica aún más la determinación estructural de materiales cristalinos usando datos de difracción de polvos. De las diferentes funciones que se han desarrollado para modelar la forma de los

máximos de Bragg en el patrón de polvo, se destacan las funciones pseudo-Voigt y Split-Pearson VII, entre otras (Young, 1995). Estas funciones pueden ser descritas como una convolución analítica de funciones gaussianas y lorentzianas. La función más utilizada en la determinación estructural de materiales utilizando datos de difracción de rayos X de polvos es la pseudo-Voigt, que se expresa mediante la ecuación 16.

$$PV(x) = \eta \frac{C_G^{1/2}}{\sqrt{\pi}H} \exp(-G_G x^2) + (1 - \eta) \frac{C_L^{1/2}}{\pi H} (1 + C_L x^2)^{-1} \quad (16)$$

En esta función, H es el ancho a la altura media del máximo de difracción descrito por la fórmula de Caglioti (ver ecuación 17), el argumento x es el cociente entre $(2\theta_i - 2\theta_{hkl})$ y H , η es el parámetro de distribución de la función pseudo-Voigt que define el porcentaje de la contribución gaussiana y lorentziana para cada uno de los picos. C_G y C_L son los factores de normalización de la función gaussiana y lorentziana, respectivamente (Pecharsky y Zavalij, 2009). En la ecuación 16, se puede observar que cuando $\eta=1$ la función pseudo-Voigt es gaussiana pura y cuando $\eta=0$ es una función lorentziana pura.

$$H = (U \tan^2 \theta + V \tan \theta + W)^{1/2} \quad (17)$$

En el cálculo del ancho a la altura media de cada máximo, mediante la fórmula de Caglioti, se emplean tres parámetros (U , V y W) que son refinados durante el proceso de ajuste del patrón de difracción calculado y el registrado, para determinar sus mejores valores (Pecharsky y Zavalij, 2009).

El tercero de los componentes críticos para el modelamiento del patrón de difracción de polvo de cualquier material es el factor de estructura, F_{hkl} , descrito por la ecuación 2. La complejidad de esta función depende de la cantidad y naturaleza de los átomos que se encuentren

en la celda unidad de un material. El factor M que describe la movilidad de los átomos respecto a su posición de equilibrio se describe mediante la ecuación 18,

$$M^j = \exp\left(-B^j \sin^2\theta / \lambda^2\right) \quad (18)$$

Donde B^j es la desviación cuadrática media en Å² del j -ésimo átomo de su posición de equilibrio o parámetro de desplazamiento, θ es el ángulo de Bragg en la que cada máximo hkl es observado y λ es la longitud de onda de la fuente de rayos X. Esta es una aproximación isotrópica que permite describir los Parámetros de Desplazamiento Atómico (ADP) de cada uno de los átomos que se encuentren en la celda unidad. Dependiendo de la naturaleza del material los ADP pueden tomar valores relativamente altos, por lo que pueden conducir a una reducción en la intensidad de los máximos de difracción registrados (Pecharsky y Zavalij, 2009).

La calidad del refinamiento de la estructura cristalina se indica por medio de los parámetros residuales de desacuerdo descritos en las ecuaciones 8-11, mencionadas anteriormente. Estos parámetros reflejan el grado de coincidencia entre el patrón de difracción calculado y el registrado experimentalmente. En ciclos sucesivos de refinamiento se reducen progresivamente las diferencias entre el patrón calculado y el observado hasta que el cambio en los parámetros que se ajustan es insignificante. Entonces el ajuste converge y se obtiene un modelo estructural que describe adecuadamente la estructura del material (Dinnebier *et al.*, 2008; Rietveld, 1969)

3.3.6 Validación de la estructura cristalina

La validación de la estructura cristalina de un nuevo material a partir del análisis de los datos de difracción de muestras policristalinas se realiza comúnmente por medio de un análisis cristalológico detallado que permite precisar si el modelo estructural obtenido tiene “sentido químico”. Esto es, la conectividad de los átomos debe mostrar que las distancias y ángulos de

enlaces de la estructura obtenida son cónsonas con los valores que se observan regularmente en estructuras cristalinas de compuestos similares. En la validación, también se suelen utilizar cálculos computacionales usando la teoría del funcional de la densidad o *DFT* (por sus siglas en inglés, *Density Functional Theory*). Ambas metodologías se discutirán con mayor detalle en secciones posteriores.

El análisis cristaloquímico se realiza mediante programas de computación como *PLATON* y *checkCIF*. *PLATON* se empezó a utilizar a finales de la década de 1990, al evaluar la información cristalográfica producida en el proceso de determinación/refinamiento de una estructura cristalina por métodos de cristal único que está contenida en archivos con formato *CIF* (formato de información cristalográfica, por sus siglas en inglés *Crystallographic Information Format*). Mediante este procedimiento se evalúa la integridad, calidad y consistencia de la información suministrada. Como se mencionó anteriormente, entre los aspectos más importantes está el análisis de las distancias y ángulos de enlace, ángulos de torsión, etc. Durante el proceso de validación se genera un reporte que contiene los posibles errores, inconsistencias, observaciones, etc., que deben ser corregidos, agregados o justificados para su correcta interpretación. En las publicaciones científicas que contengan resultados cristalográficos se suele requerir la evaluación de los archivos .cif producida por *PLATON* (Spek, 2009). La experiencia obtenida en la validación de estructuras por técnicas de cristal único se extendió a las estructuras determinadas mediante datos de difracción de polvos.

Parte de la información que se extrae a partir de *checkCIF/PLATON* es el análisis de la geometría de los anillos que hacen parte de un compuesto. Dicho análisis delucida la conformación geométrica de los compuestos cíclicos. En los anillos de cinco miembros se presentan dos geometrías, una comúnmente llamada “sobre” (*E*, por el inglés *Envelope*) y “torcida” (*T*, por el

inglés *Twisted*). Los anillos de seis miembros tienen seis conformaciones posibles: silla, semi-silla, sobre, bote, bote-torcido y bote-deformado.

Para identificar el tipo de conformación que tienen los anillos en la estructura cristalina, se utilizan los parámetros Q , θ , φ y τ . Q es la amplitud de plegado del anillo, θ y φ son ángulos de fase (Boeyens, 1978; Cremer y Pople, 1975) y τ es el promedio de los ángulos de torsión de los enlaces que conforman el anillo (Domenicano *et al.*, 1975). Estos parámetros se determinan teniendo en cuenta un plano que describe un pentágono o hexágono ideal, anillos planos, que se conoce como el plano *CP*.

3.3.6.1 Validación de la Estructura Cristalina por Medio de DFT. La química computacional es un término que cubre la utilización de recursos computacionales para la resolución de problemas de carácter químico relacionados con alguna sustancia. Los diferentes métodos de química computacional pueden predecir propiedades moleculares con el fin de contrastarlos con resultados experimentales obtenidos y muchas otras aplicaciones (Foresman y Frisch, 2015).

En Cristalografía se utiliza la química computacional para realizar validaciones de las estructuras cristalinas determinadas a partir de los patrones de difracción de polvo, usando métodos basados en la teoría del funcional de la densidad o *DFT*, que ofrecen una alta precisión en los resultados obtenidos a cambio de una considerable reducción relativa de recursos computacionales que se necesitan para los programas mecánico-cuánticos que realizan cálculos *ab initio*. Los métodos de *DFT* ofrecen una información considerable respecto a los efectos de los electrones en la naturaleza de un material en comparación a otros métodos de modelamiento (como los métodos semi-empíricos, *Hartree-Fock* y otros que utilizan Teoría de Perturbación). Entre los modelos de

DFT que se han desarrollado el más recomendado para la validación de estructuras cristalinas es el método de modelamiento B3LYP/G (van de Streek y Neumann, 2010, 2014) que es un funcional híbrido. Este tipo de funcionales calculan la energía asociada con una propiedad de la materia en compuestos, combinando el intercambio exacto de la teoría Hartree-Fock (un 20% del valor total de la energía del resultado obtenido) con la energía de correlación-intercambio (*exchange-correlation energy*) por métodos *ab initio* o empíricos (Foresman y Frisch, 2015).

También es recomendada la inclusión de efectos de dispersión en el funcional que se utilice, ya que ello permite calcular las contribuciones en la estructura cristalina debidas a las interacciones no covalentes entre los electrones del material, tanto de carácter intra- como inter-molecular, por lo que el funcional utilizado comúnmente se describe como B3LYP/G D3 (van de Streek y Neumann, 2010, 2014).

Estas funciones matemáticas se emplean en cálculos de optimización geométrica usando como punto de partida una disposición tridimensional dada de la molécula, la cual se optimiza progresivamente variando sus coordenadas atómicas (respetando distancias de enlace, ángulos de enlace y otros parámetros geométricos) con el fin de llegar a la configuración donde las funciones de onda que describen a los electrones y sus energías den como resultado la configuración de baja energía más estable para dicho compuesto. Para este tipo de cálculos se debe tener presente que en un arreglo cristalino periódico no sólo se deben tener en cuenta la naturaleza química de las moléculas contenidas dentro de la celda unidad, varias celdas unidades vecinas (una supercelda) sino también las condiciones de simetría que describen dicho arreglo (grupo espacial).

Como criterio de validación se utiliza la comparación de las posiciones atómicas obtenidas experimentalmente con las posiciones atómicas obtenidas del cálculo de optimización geométrica.

Se estima que la estructura determinada es la correcta si el desplazamiento cartesiano cuadrático medio o **RMSCD**, por sus siglas en inglés **Root Mean Square Cartesian Displacement**, tiene un valor de 0.35 Å o menor ($RMSCD \leq 0.35 \text{ Å}$) (van de Streek y Neumann, 2014).

3.3.6.2 Química Supramolecular. Los materiales cristalinos presentan empaquetamientos que son gobernados por las interacciones intermoleculares, que son objeto de estudio en la Química Supramolecular. Esta rama de la química es un campo interdisciplinario que involucra a la Química, la Física y la Biología (Lehn, 1995). Fue propuesta como un medio para explicar las interacciones de carácter intermolecular entre dos o más moléculas, en particular las interacciones de naturaleza no covalente (Lehn, 1995; Steed y Atwood, 2009).

Las interacciones no covalentes abarcan un gran rango de efectos atractivos y repulsivos. Dichos efectos pueden ser de largo alcance, como los efectos dispersivos, inductivos, electrostáticos, entre otros, y de corto alcance (efectos de intercambio-repulsión, transferencia de carga y penetración de carga). Las interacciones no covalentes pueden ser enlaces de hidrógeno, interacción ion-ion, ion-dipolo, dipolo-dipolo, $\pi \cdots \pi$, $X-H \cdots \pi$, fuerzas atractivas de van der Waals, entre otras. Estas son las interacciones que rigen los empaquetamientos de los materiales cristalinos, algunas de ellas son más importantes que otras en moléculas orgánicas, como las que se estudian en este trabajo; como los enlace de hidrógeno, las interacciones $\pi \cdots \pi$, $X-H \cdots \pi$ y las fuerzas de van der Waals (Cram, 1986; Steed y Atwood, 2009).

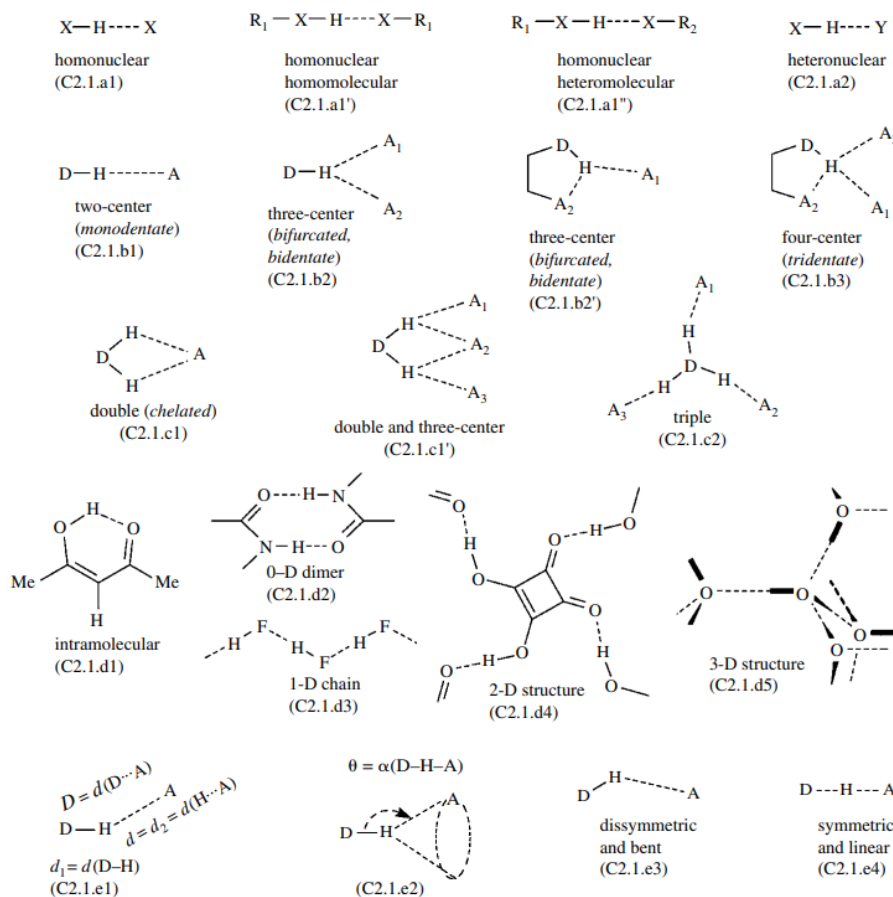
Los análisis supramoleculares que se presentan en este trabajo de investigación son referentes a las interacciones de carácter intermolecular que comprenden los enlaces de hidrógeno, las interacciones $\pi \cdots \pi$ y las interacciones de tipo π e hidrógenos ($X-H \cdots \pi$).

3.3.7 Enlace de Hidrógeno

Se considera que un enlace de hidrógeno $[D-H\cdots A]$ existe cuando un grupo funcional D-H, donde D es un átomo electronegativo, está interactuando con un átomo A electronegativo que actúa como un grupo aceptor de la misma molécula o de una diferente. Generalmente los enlaces de hidrógeno se pueden caracterizar como un protón que es compartido por dos pares electrónicos desapareados (Gilli y Gilli, 2009). En esta interacción se pueden relacionar los átomos involucrados de diferentes formas, como se muestra en la Figura 5.

Figura 5.

Resumen de posibles interacciones de enlaces de hidrógeno entre donadores y aceptores electrónicos



Nota: tomado de (Gilli y Gilli, 2009).

Se estima que los enlaces de hidrógenos presentan parámetros geométricos característicos relacionados con las distancias y ángulos que forman los átomos involucrados en la correspondientes interacciones (Gilli y Gilli, 2009; McDonald y Thornton, 1994; Torshin *et al.*, 2002). Los cinco parámetros geométricos que comúnmente se consideran se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1.*Parámetros geométricos que definen a los enlaces de hidrógeno*

Parámetro	Enlace de H débil	Enlace de H moderado	Enlace de H fuerte
$d(H\cdots A)$ [Å]	2.2-3.2	1.5-2.2	1.2-1.5
$d(D\cdots A)$ [Å]	4.0-3.2	3.2-2.5	2.2-2.5
$D-H\cdots A$ [°]	90-150	130-180	165-180
$A'-A\cdots D$ [°]	>90	>90	>90
$A'-A\cdots H$ [°]	>90	>90	>90

Donde A' es el átomo que está enlazado covalentemente al aceptor electrónico.

En la Química Supramolecular se utiliza la Teoría de Grafos para describir los arreglos formados por los enlaces de hidrógeno presentes en una estructura. El proceso consiste en identificar los patrones formados por enlaces de hidrógeno y clasificarlos en base a su topología. En dicha descripción se utilizan relativamente pocos parámetros que forman los denominados grafos (Bernstein *et al.*, 1995).

De manera general, un grafo se describe utilizando un descriptor del patrón, G , el grado del grafo, r , la cantidad de átomos aceptores de hidrógenos en el enlace o enlaces descritos (a) y la cantidad de hidrógenos que se donan (d). En la Figura 6 se muestran estos cuatro parámetros (Etter *et al.*, 1990).

Figura 6.*Representación de un grafo*

$$G_d^a(r)$$

El descriptor del patrón de los enlaces de hidrógeno puede describir cuatro arreglos diferentes: *S* para denotar enlaces de hidrógeno intramoleculares, *R* para indicar los enlaces de hidrógeno que forman anillos, *C* que señala los enlaces de hidrógeno que forman cadenas infinitas y *D* para denotar enlaces de hidrógeno que forman dímeros finitos entre dos moléculas (Etter *et al.*, 1990).

El grado de un grafo, *r*, hace referencia a la cantidad de átomos que conforman un anillo o la longitud de anillos que tiene una cadena antes de volver a su punto inicial. Es decir, tomando como punto inicial el aceptor del enlace de hidrógeno define cuantos átomos describen el camino hasta el hidrógeno donado donde vuelve a iniciar el enlace de hidrógeno. En el caso de los grafos descritos por *D* su grado siempre será dos y se puede omitir en la representación de éste (Etter *et al.*, 1990).

Los aceptores y los hidrógenos donados (*a* y *d*, respectivamente) en el enlace de hidrógeno, hacen alusión a la cantidad de aceptores e hidrógenos que participan en el enlace o enlaces de hidrógenos que se describen en el grafo (Etter *et al.*, 1990).

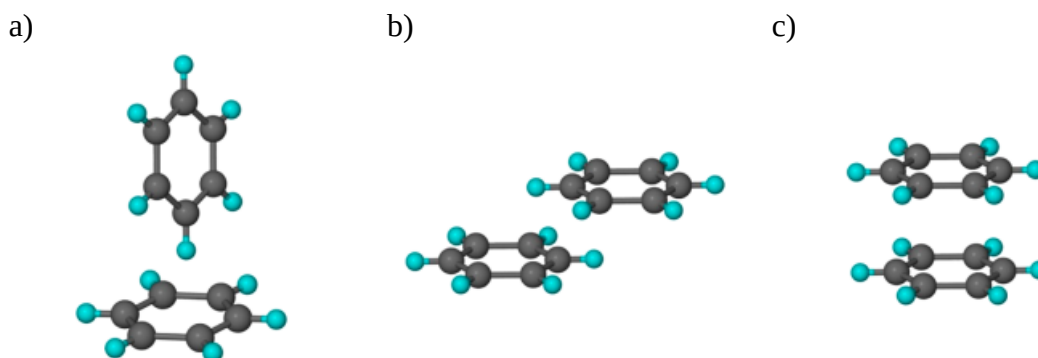
3.3.8 Interacciones $\pi \cdots \pi$ y $X-H \cdots \pi$

Las interacciones $\pi \cdots \pi$ son contactos entre nubes de anillos π . Presentan un carácter no covalente que han sido descritas como el momento cuadrupolar con una carga parcial de potencial electrostático negativo sobre las dos caras de un sistema aromático y una carga parcial de potencial

electrostático positivo alrededor de la periferia de moléculas, por ejemplo, tipo benceno (C_6H_6) (Hunter y Sanders, 1990). Este tipo de interacciones suele estar presente en el empaquetamiento de moléculas orgánicas en cristales, la estructura terciaria de proteínas, en los macrociclos poliaromáticos, entre otros materiales (Hunter y Sanders, 1990; Thakuria *et al.*, 2019). En las interacciones $\pi \cdots \pi$ se presentan tres posibles geometrías que se muestra en la Figura 7 (Thakuria *et al.*, 2019).

Figura 7.

Geometrías de las interacciones $\pi \cdots \pi$



Nota: a) Conformación de vértice y cara forma de T; b) configuración paralela desplazada; y c) apilación cofacial paralela. Tomado de (Thakuria *et al.*, 2019).

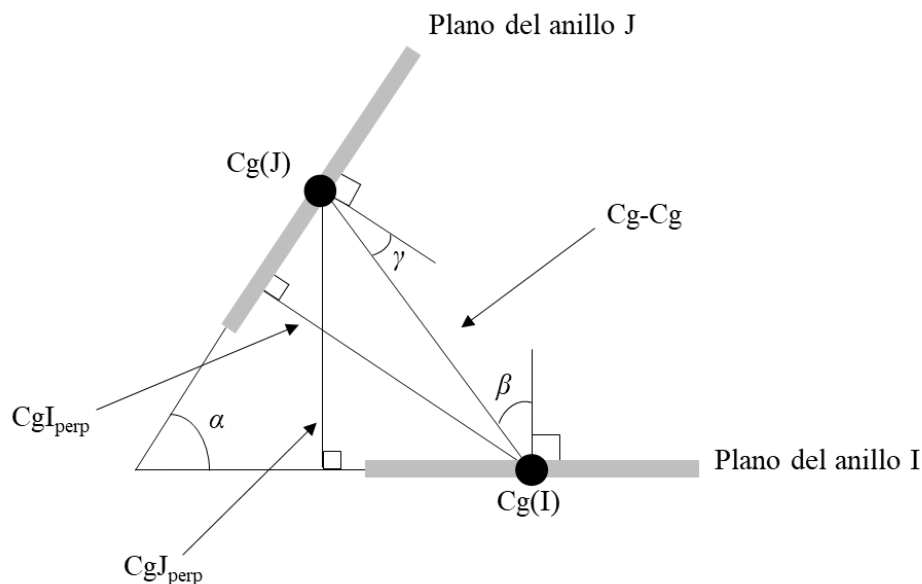
Las figuras 7a, 7b y 7c muestran, respectivamente, las disposiciones denominadas vértice y cara o forma de T, de forma paralela desplazada y de apilación cofacial paralela. Este tipo de interacciones se considera importante cuando se presenta entre anillos de carácter aromático con una distancia entre los centros de coordenadas de los anillos involucrados en la interacción igual o menor a $6.0 \text{ \AA}$ ($Cg-Cg \leq 6.0 \text{ \AA}$) y el valor del ángulo entre el plano que contiene uno de los anillos aromáticos y el vector que describe la distancia entre los dos es menor a 60° ($\beta < 60^\circ$).

La presencia de estas configuraciones depende de la naturaleza de los compuestos aromáticos, es decir, que depende si estos se encuentran funcionalizados y si los grupos funcionales son aceptores o donadores electrónicos. La geometría de forma de T es la preferida por compuestos con anillos aromáticos no sustituidos. Mientras la conformación paralela desplazada se presenta en compuestos con anillos aromáticos sustituidos o con múltiples anillos aromáticos. Finalmente la configuración de apilación cofacial paralela es raramente observada en cualquier tipo de sistema (Thakuria *et al.*, 2019).

Las tres configuraciones de las interacciones de $\pi \cdots \pi$ se describen por medio de seis parámetros geométricos que se muestran en la Figura 8. Ellos son: la distancia de los centros de masa de los anillos aromáticos (Cg-Cg), la distancia perpendicular del centro de masa del primero de los anillos aromáticos (Cg(I)) en el segundo anillo (CgI_{Perp}), la distancia perpendicular del centro de masa del segundo anillo de la interacción (Cg(J)) en el primer anillo (CgJ_{Perp}), el ángulo diedro entre los planos que contienen a los anillos de la interacción (α), el ángulo que se forma entre el vector Cg-Cg y el plano normal del anillo I (β), y el ángulo que se forma entre el vector que Cg-Cg y el segundo de los J que participa en la interacción (γ).

Figura 8.

Parámetros geométricos que describen las interacciones $\pi \cdots \pi$



Los valores que deben tomar cada uno de los parámetros geométricos antes señalados para cada una de las conformaciones se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2.

Parámetros geométricos de las conformaciones de las interacciones $\pi \cdots \pi$

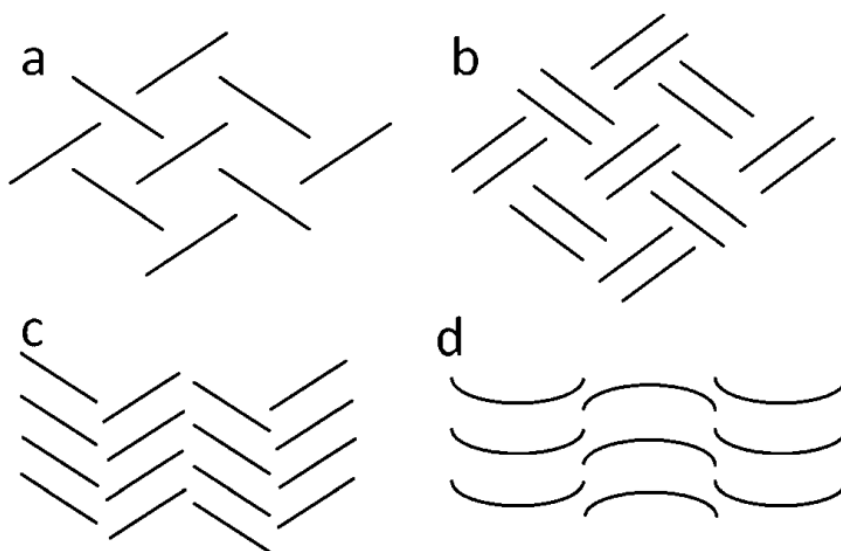
Tipo de conformación	
Paralela	$\alpha = \beta = \gamma = 0^\circ$; $Cg-Cg = CgI_{\text{perp}} = CgJ_{\text{perp}}$
Paralela Desplazada	$0^\circ = \alpha < \beta = \gamma$; $Cg-Cg > CgI_{\text{perp}} = CgJ_{\text{perp}}$
Tipo T	$\alpha = \gamma = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; $Cg-Cg = CgJ_{\text{perp}}$; $CgI_{\text{perp}} = 0 \text{ \AA}$

La presencia de los tres tipos de conformaciones de las interacciones $\pi \cdots \pi$ en un sistema cristalino pueden generar cuatro tipos de empaquetamientos, que se muestran en la Figura 9. El

primero, presente en la Figura 9a, es el denominado arreglo de espina de bacalao o de espiga, que se presenta cuando en el material hay interacciones de $\pi\cdots\pi$ de forma de T. El arreglo de emparedado de espinas de bacalao se observa si se tiene apilamiento de una conformación paralela desplazada y una interacción de forma de T, con las moléculas apiladas en pares (Figura 9b). Cuando se apilan de manera infinita moléculas que tienen una interacción $\pi\cdots\pi$ de forma paralela o paralela desplazada se forma un arreglo de apilamiento denominado γ , como se presenta en la Figura 9c. Se debe mencionar que esta vista se muestra a lo largo de un eje determinado y al cambiar de eje se aprecia un arreglo de espina de pescado. El último tipo de empaquetamiento, llamado arreglo β , mostrado en la Figura 9d, se puede presentar en materiales que contengan anillos aromáticos y semeja capas de grafito. Este empaquetamiento es promovido principalmente por las interacciones que tienen geometría paralela o paralela desplazada (Loots y Barbour, 2012).

Figura 9.

Tipos de empaquetamientos donde se observan posibles interacciones $\pi\cdots\pi$



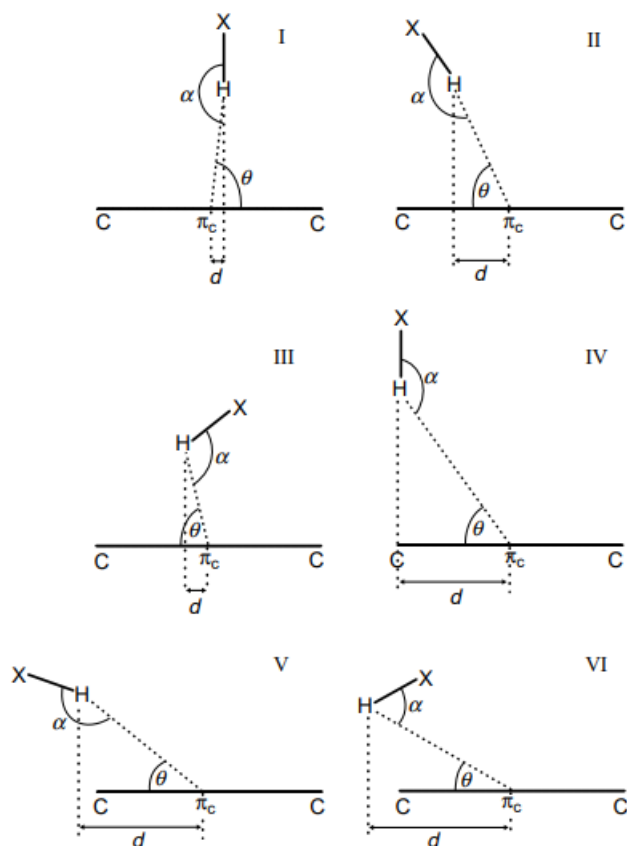
Nota: Tomado de (Loots y Barbour, 2012).

Otro tipo de interacciones que se analizaron en este trabajo fueron las interacciones $X-H\cdots\pi$, las cuales pueden ser consideradas como interacciones débiles donde los orbitales deslocalizados tipo π actúan como aceptores electrónicos. Este tipo de interacciones pueden ser de carácter intra- o inter-molecular y se presenta normalmente en materiales que tienen una deficiencia en grupos aceptores electrónicos (Malone *et al.*, 1997). Cuando la interacción se presentan entre un hidrógeno enlazado covalentemente a un carbono y los orbitales tipo π ($C-H\cdots\pi$) se puede considerar la interacción como un enlace de hidrógeno de carácter débil, que ocurre entre un ácido suave ($C-H$) y una base blanda (π), en donde la fuerza de la interacción dependerá del carácter químico que posee el carbono enlazado covalentemente al hidrógeno (Umezawa *et al.*, 1998).

En las interacciones $X-H\cdots\pi$ se pueden observar seis posibles conformaciones entre el $X-H$ y el sistema aromático involucrado, que se muestran en la Figura 10,

Figura 10.

Conformaciones de las interacciones X-H $\cdots\pi$



Nota: Tomado de (Malone *et al.*, 1997).

donde α es el ángulo formado entre el enlace del grupo X-H y el vector que se forma entre la posición del hidrógeno y el centro de masa del sistema aromático, θ es el ángulo formado entre la superficie del anillo aromático y el vector entre el hidrógeno y el centro de masa del sustituyente aromático; π_c es la distancia entre el átomo de hidrógeno y el centro de masa del anillo aromático, y d es la distancia entre el centro de masa del sistema aromático y el punto en donde el átomo de hidrógeno se encuentra realizando la interacción. Los valores que deben tomar α , θ , d y π_c para cada una de las seis posibles conformaciones se muestran en la Tabla 3.

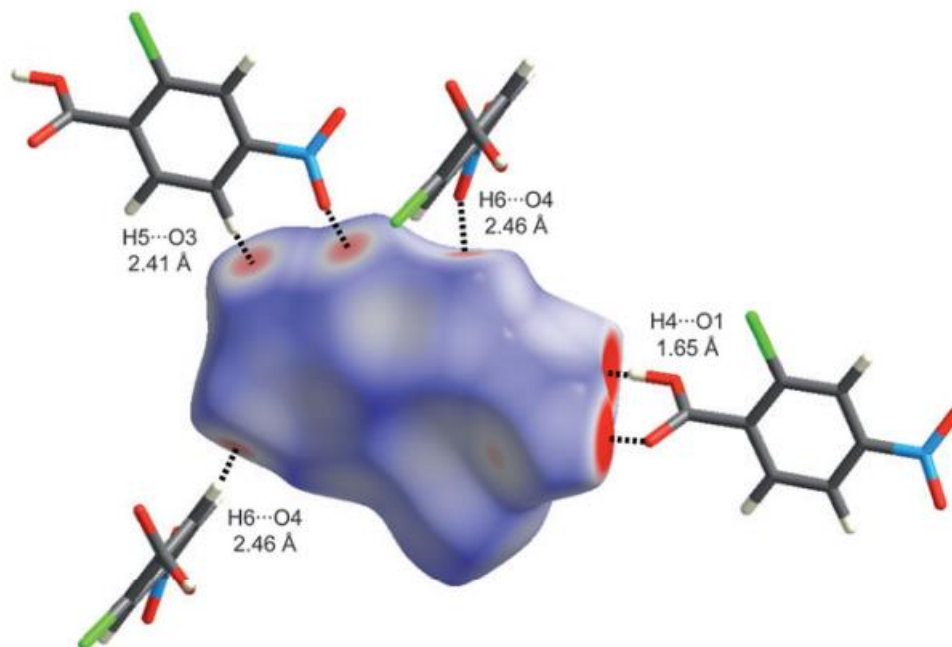
Tabla 3.*Parámetros geométricos de las conformaciones de las interacciones X-H... π*

Tipo de conformación	α (grados)	θ (grados)	d (Å)	π_c (Å)
Tipo I	$150 \leq \alpha \leq 180$	$\theta \geq 53$	$d \leq 0.5$	$\pi_c \leq 3.05$
Tipo II	$150 \leq \alpha \leq 180$	$\theta \geq 53$	$0.5 \leq d \leq 1.4$	$\pi_c \leq 3.05$
Tipo III	$\alpha < 150$	$\theta \geq 53$	$d \leq 1.4$	$\pi_c \leq 3.05$
Tipo IV	$130 \leq \alpha \leq 150$	$40 \leq \theta \leq 60$	$1.4 \leq d \leq 1.5$	$\pi_c \leq 3.05$
Tipo V	$90 \leq \alpha \leq 180$	$\theta \leq 90$	$d > 1.4$	$\pi_c \leq 4.0$
Tipo VI	$\alpha \geq 90$	$\theta \leq 90$	$d \leq 0.5$	$\pi_c \leq 4.0$

Nota: tomado de (Malone *et al.*, 1997).

3.3.9 Superficies de Hirshfeld

Las interacciones intermoleculares que se describieron en las secciones 3.3.7 y 3.3.8 se pueden estudiar por medio del análisis supramolecular de las superficies de Hirshfeld (*HS* por sus siglas en inglés, *Hirshfeld Surface*). Estas superficies permiten definir el espacio que ocupa la densidad electrónica de una molécula dentro de un cristal, con la finalidad de poder particionar la densidad electrónica asociada con cada uno de los fragmentos de la molécula que interactúan de manera covalente y no covalente entre ellos (ver Figura 11). Estas superficies se denominan *HS* por el trabajado realizado por Fred L. Hirshfeld (Hirshfeld, 1977, 1985).

Figura 11.*HS del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico*

Nota: tomado de (M. A. Spackman y Jayatilaka, 2009).

En la Figura 11 se observa una *HS* de distancia de contacto normalizada o d_{norm} de una molécula del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico. En este tipo de superficies se ilustran zonas de tres coloraciones diferentes, de color azul, blanco y rojo. Las áreas de color azul representan interacciones de baja energía que ocurren a largas distancias, las zonas de color blanco reflejan las interacciones de una energía moderada y las zonas de coloración roja reflejan interacciones de una alta energía o un gran número de interacciones sobre un área determinada (M. A. Spackman y Jayatilaka, 2009). Este análisis facilita el estudio detallado de las interacciones de carácter intermolecular que se presentan en un material cristalino. El cálculo de la *HS* se realiza con el programa CrystalExplorer v21 (P. R. Spackman *et al.*, 2021).

3.4 Métodos térmicos

Los métodos térmicos son muy usados por su rapidez, sencillez y disponibilidad en el estudio y caracterización de una serie de procesos fisicoquímicos (adsorción, desorción, reducción, oxidación y reacciones en el estado sólido) y en el estudio de diagramas de fases (transiciones entre fases cristalinas). Permiten obtener información sobre la estabilidad de una muestra y el contenido de solvente presente cuando la muestra es sometida a un aumento de temperatura en un ambiente controlado. Estos métodos son de gran importancia en compuestos que son utilizados en diferentes industrias, entre ellas la farmacéutica (Skoog *et al.*, 2018).

3.4.1 *Análisis termogravimétrico (TGA)*

En los estudios termogravimétricos, la masa de una sustancia conocida es medida como función de la temperatura o del tiempo transcurrido a una dada temperatura, dependiendo del tipo de experimento que se lleva a cabo. Los análisis por TGA permiten estudiar procesos de vaporización, sublimación y desorción. También se analizan reacciones de descomposición y oxidación que puedan ocurrir en diversos materiales (Skoog *et al.*, 2018).

La muestra que se estudia se puede someter a un régimen de calentamiento determinado durante un período de tiempo dado. En este tipo de estudios se pueden detectar cambios en la masa debidos a pérdidas materiales por diferentes razones o porque el material está reaccionando con la atmósfera a la que se encuentra sometido. Por esto la atmósfera es importante, dependiendo de la naturaleza de la muestra. Entre los factores que afectan los cambios en la masa de un material de estudio se encuentra (Gabbot, 2008):

- Evaporación de componentes volátiles (*i.e.* solventes), secado, desorción o absorción de gases.

- Descomposición oxidativa de sustancias orgánicas con el aire u oxígeno presente en la atmósfera.
- Humedad presente en la atmósfera u otras posibles sustancias volátiles.

Por otra parte, la muestra puede ser sometida a un calentamiento isotérmico en el que la masa se determina en función del tiempo (Gabbot, 2008).

3.4.2 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Con esta técnica se pueden medir los cambios de energía que ocurren en una muestra cuando es sometida a procesos de calentamiento, enfriamiento o cuando se mantiene a una temperatura dada. En este tipo de estudios se pueden determinar las temperaturas particulares en las cuales esos cambios tienen lugar. Los cambios de energía permiten precisar cuantitativamente las posibles transiciones de fases que ocurren en el material de interés y la naturaleza endo- o exotérmica de dichas transiciones. De esta manera se puede obtener información sobre la composición, estabilidad y pureza del material bajo estudio (Gabbot, 2008; Lin y Li, 2009; Mansfield *et al.*, 2014).

4. Antecedentes

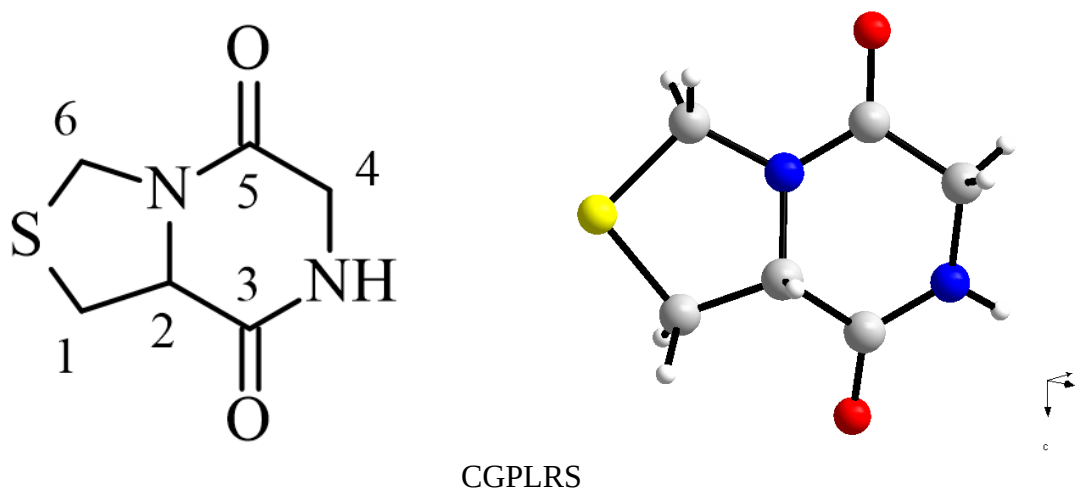
Existe una considerable cantidad de estudios acerca de rutas sintéticas para la obtención de compuestos con heterociclos fusionados de 1,3-tiazolidina y de 2,5-dicetopiperazina (*DKP*, por sus siglas en inglés *DiKetoPiperazines*). Sin embargo, son pocas las investigaciones en las que se

reporta una caracterización estructural adecuada de estos materiales (Liu *et al.*, 2012; Pinho e Melo *et al.*, 2002; Verbistkiy *et al.*, 2011).

El primer reporte encontrado en la literatura en el que se caracterizó la estructura cristalina de un material conformado por un heterociclo fusionado entre 1,3-tiazolidina y *DKP* se realizó a finales de la década de 1970 (Haar *et al.*, 1976). En dicho trabajo se reportó la estructura cristalina de la tetrahidro-3*H*-[1,3]tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona (o ciclo-glicil-4-tioprolilo) identificado en la Base de datos Cristalográficos de Cambridge (CSD, por sus siglas en inglés *Cambridge Structure Database*) del Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (CCDC, Cambridge Crystallographic Data Centre) con el código CGPLRS (ver Figura 12).

Figura 12.

Estructura de tetrahidro-3H-[1,3]tiazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona



Nota: adaptado de (Haar et al., 1976).

El material *CGPLRS* cristaliza en un sistema ortorrómbico de grupo espacial $P2_12_12_1$ (No. 19) con parámetros de celda $a=5.622$ (2) Å, $b=12.217$ (4) Å y $c=10.318$ (4) Å, con un $V = 708.681$

$\text{\AA}^3$ y Z igual a 4. También se establecieron las configuraciones geométricas en las que se encuentran los anillos heterocíclicos, el anillo de *DKP* en una conformación de bote (*B*, por su sigla en inglés *Boat*) y el anillo de 1,3-tiazolidina con una conformación de sobre (*E*, por su sigla en inglés *Envelope*) (Haar *et al.*, 1976).

Las demás investigaciones de caracterización estructural reportan información sobre las estructuras cristalinas de algunos materiales derivados de la *DKP* (*DKPs*). Estos materiales cristalizan con simetría ortorrómbica (Budesinsky *et al.*, 2017; Nandurkar *et al.*, 2013; Suaifan *et al.*, 2006; Van Poucke *et al.*, 1983), en el sistema monoclinico (Iannotta *et al.*, 2010; M. V. D. Pinho e Melo *et al.*, 2006) y en un arreglo triclinico (Suaifan *et al.*, 2006).

En el caso de los materiales de *DKPs* que cristalizan en el sistema ortorrómbico, todos lo hacen en el grupo espacial $P2_12_12_1$ (No. 19) y sus parámetros de celda se muestran en la Tabla 4. Las estructuras de estos materiales se presentan en el Apéndice A.

Tabla 4.

Información cristalográfica de materiales DKPs ortorrómbicos

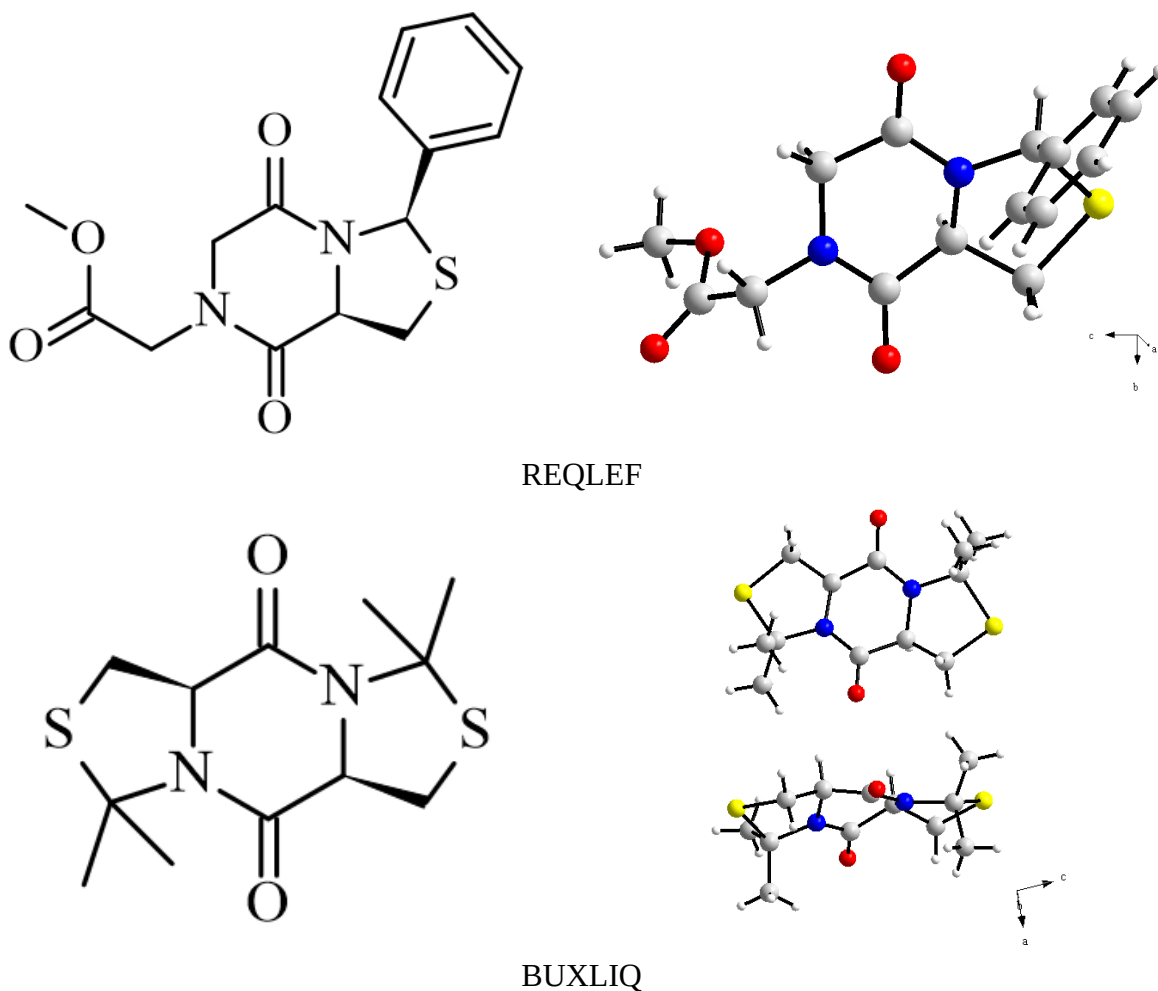
Código CSD	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	Volumen (Å³)	Referencias
BOLWEE	9,256(2)	10,154(2)	27,420(8)	2577,08	(Van Poucke <i>et al.</i> , 1983)
XENVIW	6,160(0)	6,528(0)	25,905(0)	1041,70	(Suaifan <i>et al.</i> , 2006)
TOJRIV	8,862(0)	9,599(0)	20,073(0)	1707.54	(Nandurkar <i>et al.</i> , 2013)
TOJQEQ	7,996(0)	10,277(0)	22,706(0)	1865,86	(Nandurkar <i>et al.</i> , 2013)
GESYIP	7,711(0)	11,658(1)	14,817(1)	1331,97	(Budesinsky <i>et al.</i> , 2017)
GESYOV	13,500(0)	14,584(0)	20,546(0)	4045,18	(Budesinsky <i>et al.</i> , 2017)

En los cuatro estudios realizados de los materiales *DKPs* que cristalizan en el sistema ortorrómbico, los anillos de *DKP* presentan una conformación de bote, independientemente del grado de funcionalización del material.

Los dos materiales *DKPs* que cristalizan en el sistema monoclinico son la (3*R*, 8*aR*)-7-(metoxilcarbonilmetil)-3-feniltetrahidro[1,3]tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona (identificada en la *CSD* con el código REQLEF) (M. V. D. Pinho e Melo *et al.*, 2006) y la 3,3,8,8-tetrametiltetrahidro-5*H*,10*H*-bis[1,3]tiazolo-[3,4-*a*:3',4'-*d*]pirazine-5,10-diona (identificado en la *CSD* con el código BUXLIQ) (Iannotta *et al.*, 2010). Los parámetros de la celda unidad de estos materiales son $a=11,141(0)$ Å, $b=5,676(0)$ Å, $c=12,746(1)$ Å y $\beta=108,34(0)^\circ$, con un volumen de $765.00(11)$ Å³ para el REQLEF. Para el BUXLIQ, las constantes de celda son $a=17.576(4)$ Å, $b=11.309(3)$ Å, $c=10.749(2)$ Å y $\beta=93.44(0)^\circ$, $V=2132,7(8)$ Å³. Las estructuras de estos dos materiales se muestran en la Figura 13.

Figura 13.

Estructuras de REQLEF y BUXLIQ



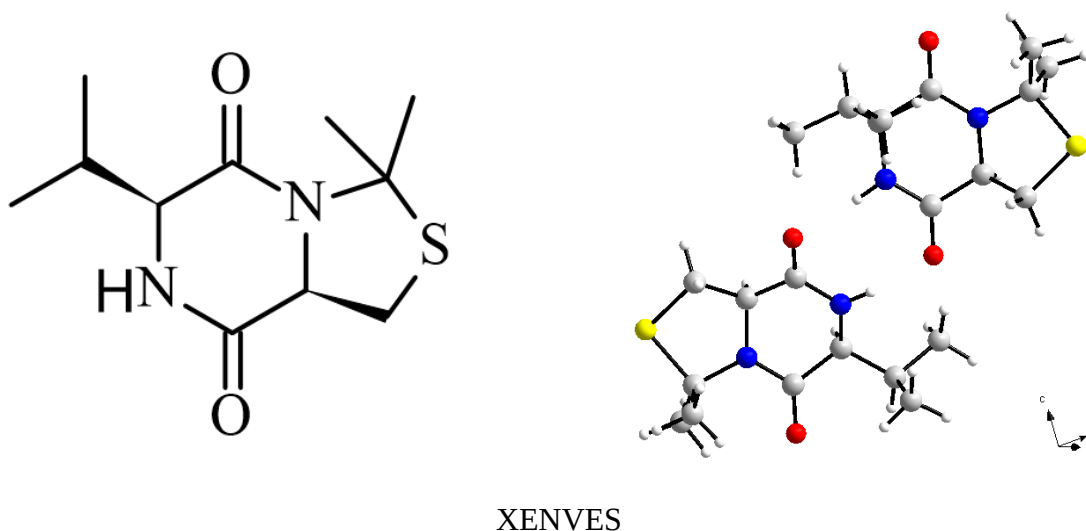
Nota: tomado de (Iannotta *et al.*, 2010; M. V. D. Pinho e Melo *et al.*, 2006).

El material REQLEF cristaliza en el grupo espacial $P2_1$ (No. 4), mientras que el BUXLIQ lo hace en el grupo espacial $C2$ (No. 5). Al igual que en los materiales ortorrómbicos, los anillos de *DKP* presentan una conformación de bote.

El único reporte encontrado con los heterociclos de 1,3-tiazolidina y *DKP* que cristaliza en un sistema triclínico es la 6*S*,8*αR*,3,3-dimetil-6-isopropil-tetrahidrotiazolo(3,4-*a*)pirazin-5,8-diona (identificado en la *CSD* con el código XENVES) con parámetros de celda $a=5,7440(2)$ Å, $b=9,7410(3)$ Å, $c=11,0190(4)$ Å, $\alpha=91.399(1)^\circ$, $\beta=94.980(1)^\circ$ y $\gamma=98.341(2)^\circ$ con un $V=607,29(4)$ Å³. El material cristaliza en el grupo espacial *P1* (No. 1) y al igual que los demás materiales el anillo de *DKP* se encuentra en una conformación de *B* (Suaifan *et al.*, 2006). La estructura del material XENVES se muestra en la Figura 14.

Figura 14.

Estructura de XENVES



Nota: tomado de (Suaifan *et al.*, 2006).

En el trabajo de investigación realizado por Budesinsky y su equipo de colaboradores (Budesinsky *et al.*, 2017) se elucidó parte de la naturaleza de los anillos de *DKP*. Usando cálculos de *DFT* y corroborándolos con estudios de difracción de rayos X de cristal único para determinar

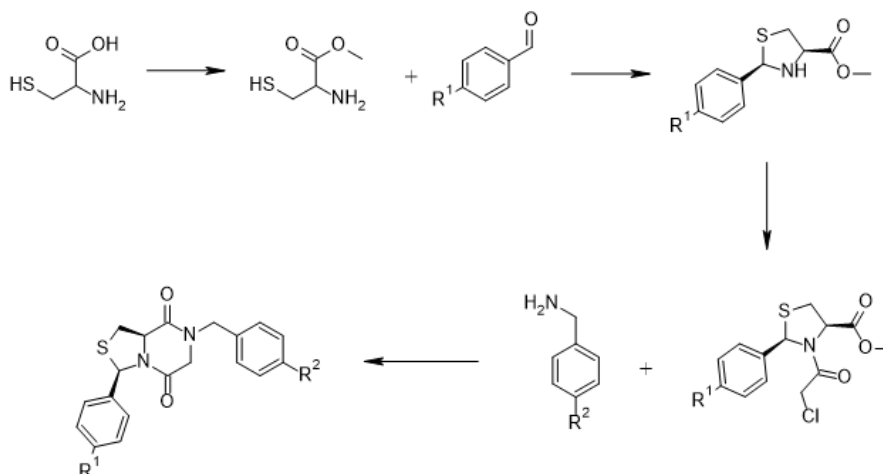
la conformación de mayor estabilidad de este tipo de heterociclo, se encontraron las conformaciones de bote y de bote-torcido (*T* del inglés *Twist-boat*).

5. Metodología

Los tres materiales estudiados en el presente trabajo de grado corresponden a tres compuestos tetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-dionas sintetizados por Cala (Cala Gómez, 2015; Javier Cala *et al.*, 2023) por medio de la ruta de síntesis que se muestra en la Figura 15; estos compuestos son el (3*R*, 8*aR*)-7-bencil-3-fenil-tetrahidrotiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona (en el desarrollo del trabajo se le denomina JK-064), el (3*R*, 8*aR*)-7-(4-metilbencil)-3-feniltetrahidrotiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona (denominado JK-081) y el (3*R*, 8*aR*)-7-bencil-3-(4-metilfenil)tetrahidrotiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona (denominado JK-099). Las denominaciones utilizadas siguen la nomenclatura empleada en el proceso de síntesis de dichos compuestos (Cala Gómez, 2015).

Figura 15.

Representación esquemática de la ruta de síntesis para la obtención de las tetrahidro-3H-tiazolo[3,4-a]pirazin-5,8-dionas



Nota: R¹: H o CH₃; R²: H o CH₃. Tomado de (Cala Gómez, 2015).

Estos materiales fueron caracterizados por Espectroscopía de Infrarrojo de Transformada de Fourier (*IR-FT* por sus siglas en inglés, *InfraRed-Fourier Transform*) para confirmar la presencia de los diferentes grupos funcionales del material, Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con la que se corroboró la naturaleza y conectividad de los átomos presentes y Espectrometría de Masas (EM) para identificar la masa molecular de los compuestos obtenidos. La información referente a la fórmula molecular, masa molecular, estado de agregación y temperatura de fusión de cada uno de los materiales, reportada por Cala (Cala Gómez, 2015) se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5.*Información general de los materiales tetrahidro-3H-tiazolo[3,4-a]pirazin-5,8-dionas*

Material	Formula molecular	Masa molecular [g/mol]	Estado de agregación	Temperatura de fusión [°C]
JK-064	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	338,42	Sólido beige	106-109
JK-081	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	352,45	Sólido amarillo pálido	151-153
JK-099	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	352,45	Sólido beige	119-120

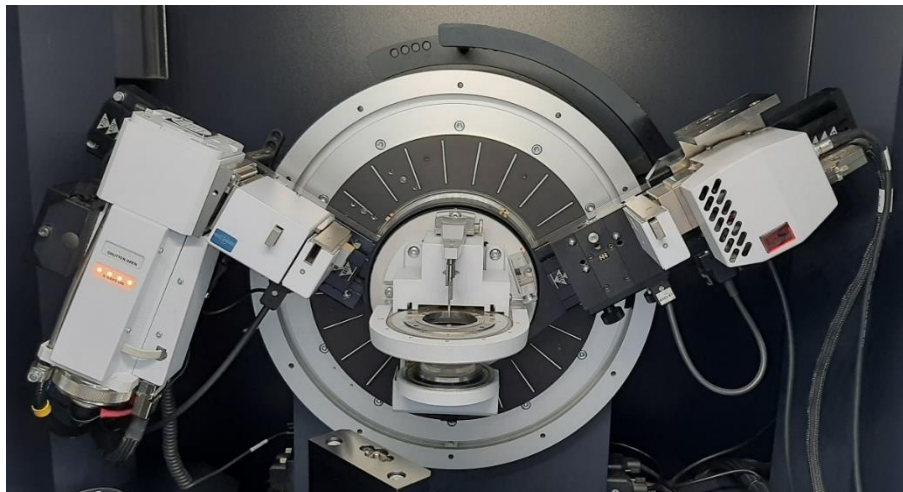
Nota: tomado de (Cala Gómez, 2015).

5.1 Registro del Patrón de Difracción de Rayos X de Polvo de los Materiales Sintetizados

El patrón de difracción de polvo de los tres materiales sintetizados se registró en el difractómetro Bruker D8 Advance (ver Figura 16) del Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander, a temperatura ambiente para examinar la calidad cristalina de estos materiales.

Figura 16.

Difractómetro Bruker D8 Advance



5.2 Recristalización de los Materiales Sintetizados

Se realizaron pruebas de recristalización en la mezcla de solventes utilizados en el proceso de purificación de la columna de cromatografía, *n*-heptano y acetato de etilo en una relación tres a uno (3:1). Se disolvieron pequeñas cantidades del material, masas de alrededor de un mg, en *n*-heptano mientras se iba incrementado la temperatura de la solución (hasta un máximo de 60 °C) hasta llegar a un volumen en el cual el material se hubiera solubilizado por completo (alrededor de 15 a 25 mL). Luego se adicionó la cantidad requerida de acetato de etilo (de 5 a 8,3 mL) y se procedió a reducir la temperatura de la solución lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente (25 °C). Se dejó reposar la solución resultante, se filtró, se selló con papel parafinado y, finalmente, se dejó evaporar lentamente a temperatura ambiente.

Desafortunadamente, luego de numerosos intentos, no se logró obtener buenos cristales en ninguna de las experiencias realizadas. Tratando de obtener cristales de calidad adecuada para

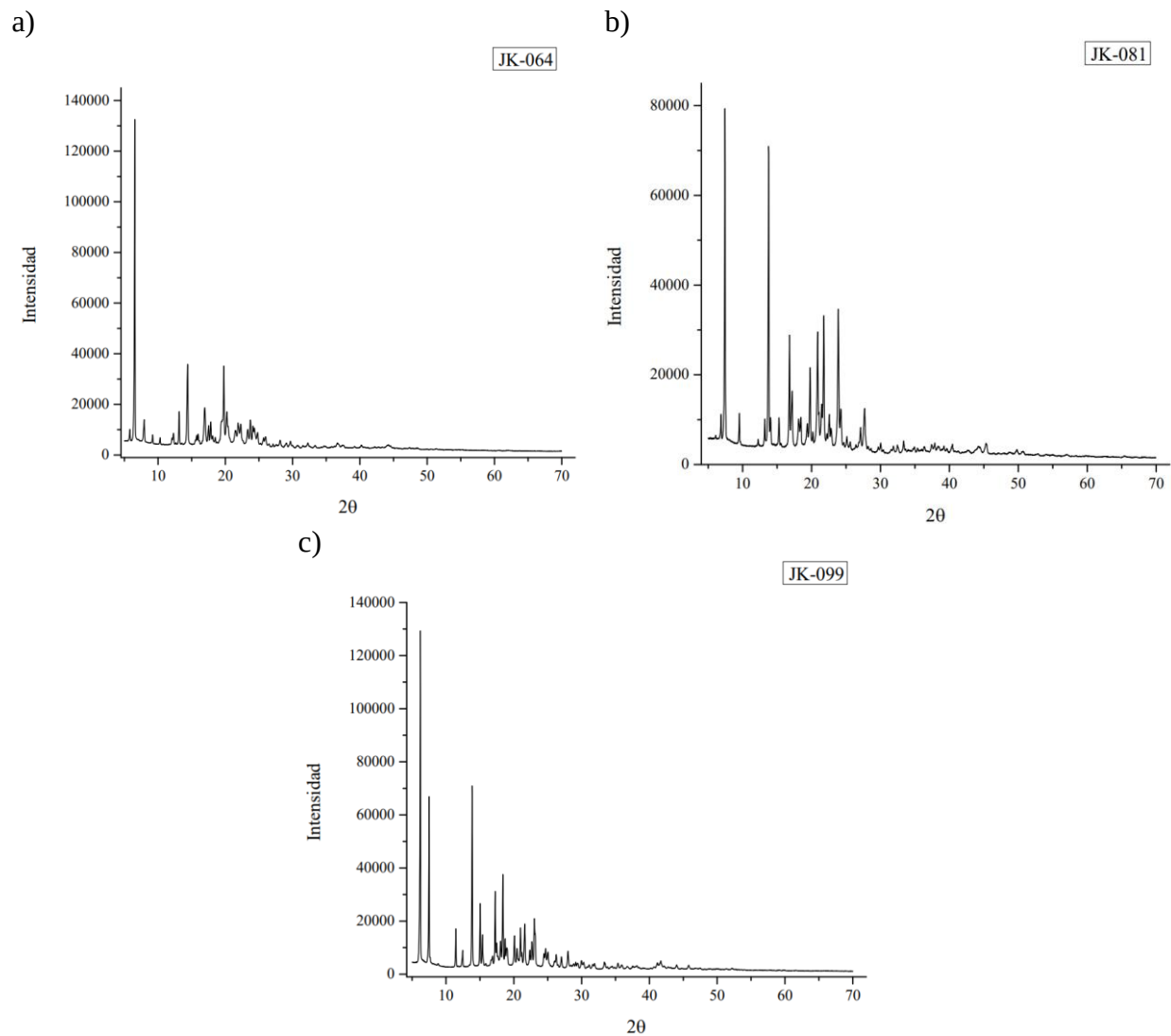
análisis de difracción de rayos X de cristal único, se examinaron diferentes solventes y mezclas de estos. Entre ellos acetonitrilo, tetrahidrofurano, metanol, etanol e isopropanol, y sus mezclas correspondientes. En ninguno de estos ensayos se obtuvo cristales de tamaño y calidad adecuada. Se debe mencionar que el material policristalino obtenido en algunos de estos ensayos mejoró la pureza y cristalinidad de los materiales.

5.3 Registro del Patrón de Difracción de Rayos X de Polvo de los Materiales Recristalizados

El registro del patrón de difracción de polvo de cada uno de los tres materiales bajo estudio recristalizados se realizó, igualmente, en el difractómetro Bruker D8 Advance del Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander, a temperatura ambiente. Los patrones obtenidos se presentan en la Figura 17.

Figura 17.

Patrones de difracción de polvo de los materiales DKPs del presente estudio



Nota: a) patrón de difracción de polvo del material JK-064; b) patrón de difracción de polvo del material JK-081; c) patrón de difracción de polvo del material JK-099.

5.4 Indexado de los Patrones de Difracción de Rayos X de los Materiales Recristalizados

El indexado de los patrones registrados se realizó con el programa DICVOL (Louër y Boultif, 2014) implementado como parte de la interface gráfica del programa PreDICT (Blanton *et al.*, 2019). PreDICT realiza primero un pre-procesamiento de los datos, comenzados con el modelado de la radiación de fondo con el polinomio de Chebyshev para su suprimirlo. Después procede a la eliminación de los picos del patrón producto de la interacción con la radiación $K_{\alpha 2}$. Luego, se precisaron las posiciones de los picos que se consideraron como máximos de difracción en el difractograma de cada uno de los materiales. Con DICVOL se evaluaron posibles celdas unidad en los sistemas cúbico, hexagonal, trigonal y tetragonal con parámetros a , b y c menores de 35 Å. Adicionalmente, para el indexado se permitió que tres máximos de difracción pudieran estar asociados con impurezas. También se permitió que la discrepancia fuese menor a 0.03° , para considerar que ambos picos, el calculado y el registrado, son idénticos.

Luego de numerosas corridas del programa, sin producir resultados satisfactorios, se consideró que las celdas unidades de estos materiales, muy posiblemente, no exhiben estas simetrías. Por ellos se procedió a examinar posibles celdas unidad en los sistemas ortorrómbico, monoclinico y triclinico.

En el caso del material JK-099, el indexado del patrón de difracción se realizó usando el programa CONOGRAPH (Esmaeili *et al.*, 2017), debido a que no se obtuvo un buen resultado con el programa DICVOL. En este programa se utilizaron los mismos criterios para la búsqueda de la celda unidad, descritos anteriormente, haciendo una búsqueda exhaustiva de los diferentes sistemas cristalinos y redes de Bravais

Para considerar los resultados del proceso de indexado como los más probables se tuvo en cuenta que la celda unidad sugerida tuviera el menor volumen, que el sistema cristalino fuera el de mayor simetría, que las Figuras de Mérito (*FOM*) tuvieran los valores más elevados, $M_{20} \geq 10$, $F_N \geq 15$ y que la mayoría de los picos del patrón fueran correctamente indexados.

5.5 Determinación del Grupo Espacial

El grupo espacial en el que posiblemente cristalicen cada uno de los materiales bajo estudio fue determinado por medio del programa EXPO2014 (Altomare *et al.*, 2015) teniendo en cuenta las ausencias sistemáticas observadas en el proceso de indexado del patrón de difracción.

Es bien conocido que la presencia de elementos de simetría con componentes traslacional como los ejes helicoidales o ejes de tornillo y los planos de deslizamiento, junto a la naturaleza centrada o no de la celda unidad imponen condiciones sobre los valores de los índices de Miller, *hkl*, de las reflexiones que se observan en el patrón de difracción. En el Apéndice B se presentan las condiciones que se cumplen cuando están presentes los elementos de simetría antes señalados.

5.6 Elaboración de un Modelo Estructural para los Materiales de Estudio

Utilizando los resultados reportados por Cala (Cala Gómez, 2015) de la naturaleza química de los materiales en estudio, esto es, usando el diagrama molecular determinado para cada material, se intentó obtener la disposición tridimensional de los átomos que forman cada una de las moléculas usando programas de computación de minimizado de energía. La posible disposición atómica de cada una de las moléculas se optimizó con métodos computacionales por medio del programa MOPAC2022 (Stewart, 2016), usando el método semi-empírico PM7, y por el programa ORCA 5.0.3 (Neese, 2018, 2022) por medio de *DFT D3*, con el funcional B3LYP/G**-D3.

Este proceso es crítico en el proceso de determinación estructural usando datos de difracción de rayos X de polvos, ya que un modelo estructural con información inconsistente (distancias y ángulos de enlace inexactos) muy posiblemente conduce a estructuras cristalinas erróneas usando el método de Recocido Simulado. Esto ocurre porque un gran número de los movimientos que se realizan durante el Recocido Simulado se emplearán en mejorar la calidad del ajuste entre el patrón medido y calculado y no, necesariamente, en obtener una disposición estructural que efectivamente represente la estructura del material en estudio. En este proceso se deberían obtener modelos estructurales que tengan “sentido químico” ya que, como se mencionó anteriormente, al final del proceso de determinación estructural la estructura debe mostrar la conectividad correcta de los átomos que forman la molécula, dispuestos a distancias y ángulos de enlace consonos con los valores que se observan regularmente en estructuras cristalinas de compuestos similares.

5.7 Ajuste y Descomposición de los Máximos de Difracción Registrados de los Materiales Bajo Estudio

El programa TOPAS (Coelho, 2018) se utilizó para ajustar el difractograma registrado para cada uno de los materiales estudiados. Se empleó el algoritmo planteado por Le Bail (Le Bail, 2005) para verificar que los parámetros de la celda unidad obtenidos en el indexado del patrón y el posible grupo espacial en el que cristalizan cada uno de los materiales bajo estudio se ajustan adecuadamente al patrón de difracción registrado para cada material. En este proceso se ajustan los parámetros de la celda unidad, los parámetros de forma de los picos de Bragg y la radiación de fondo, de tal manera que ellos reproduzcan adecuadamente el perfil del patrón registrado para cada material. La calidad del ajuste se evalúa con los parámetros de desacuerdo señalados en las expresiones 8-11.

5.8 Determinación de la Estructura Cristalina por Medio de los Patrones de Difracción de Rayos X de los Materiales Recristalizados

La estructura cristalina de los materiales estudiados se determinó usando el programa EXPO2014 (Altomare *et al.*, 2015) teniendo como punto de partida los modelos estructurales optimizados computacionalmente y los difractogramas registrados. Para estas determinaciones se empleó el método de Recocido Simulado, usando los parámetros de la celda unidad, el grupo espacial y los parámetros asociados con la radiación de fondo y la forma de los máximos de difracción obtenidos en el ajuste y descomposición de los máximos registrados realizado por el método de Le Bail (Le Bail, 2005). Este proceso se realizó con los datos del patrón comprendidos en el rango de 4 a 50° de 2θ , que es donde se encuentra la mayor cantidad de información extraíble del difractograma (ver Figura 17). Se revisó que el modelo inicial presentara distancias y ángulos de enlace similares a los que se muestran en compuestos reportados en el base de datos *CSD*, como se muestra en el Apéndice B.

Se debe mencionar que, en el proceso de determinación estructural, el método de Recocido Simulado puede brindar resultados erróneos. Esto suele ser común cuando el compuesto al que se le desea determinar la estructura tiene un alto grado de complejidad ya que, por ejemplo, tiene un alto número de átomos no hidrógenos y diferentes grupos funcionales. Generalmente, se deben modificar parámetros de entrada del programa que se emplean, tales como la temperatura simulada inicial, la tasa a la que la temperatura se reduce, el número de movimientos utilizados durante los ciclos de ajustes, entre otros. Estos cambios en los parámetros del método se realizan para tratar de obtener un resultado que represente un mínimo global de la función, que pueda satisfactoriamente reproducir el patrón de polvo registrado experimentalmente. Para lograr este objetivo regularmente

se requieren repetidas corridas del programa, tratando de obtener consistentemente la misma estructura.

5.9 Refinamiento de la Estructura Cristalina de los Materiales Recristalizados

Utilizando el programa TOPAS (Coelho, 2018) se realizó el refinamiento de Rietveld de las estructuras moleculares determinadas, a partir del patrón de difracción de polvo, manteniendo las restricciones en valores de las distancias y ángulos de enlace generados en el análisis estadístico realizado por Mogul (Bruno *et al.*, 2004; Cottrell *et al.*, 2012).

Utilizando el método de Le Bail se establecieron los límites que se podían alcanzar con el refinamiento de Rietveld de la estructura del material. Este límite depende de los componentes descritos en la ecuación 15 para la calcular los máximos de difracción en el patrón de polvo calculado, que no son dependientes del factor de estructura.

El proceso de refinamiento se inició refinando el factor de escala (S) para que tome el mejor valor posible, el grado del polinomio de Chebyshev que describirá la radiación de fondo. Luego se refinaron los parámetros de la celda unidad y los parámetros para modelar los picos de Bragg mediante la función pseudo-Voigt.

Una vez se tuvieron los mejores valores posibles para los parámetros anteriores, se procedió a refinar las posiciones atómicas de los átomos del material. Para ello, teniendo presente el diagrama molecular elucidado por Cala (Cala Gómez, 2015), se mantuvieron restricciones en las distancias de enlace, ángulos de enlace y planaridad de los grupos aromáticos (Dinnebier *et al.*, 2018) siguiendo la información estadística obtenida con Mogul (Bruno *et al.*, 2004; Cottrell *et al.*, 2012). Se logró una buena coincidencia del patrón entre el patrón calculado y el medido

experimentalmente y la estructura del material conservó el sentido químico de su diagrama molecular.

Una vez las posiciones atómicas de los átomos no hidrogenoides estuvieron refinadas, se calcularon las posiciones de los hidrógenos siguiendo la naturaleza de la hibridación del átomo al cual están unidos. Posteriormente se procedió a refinar los Parámetros de Desplazamiento Atómico (*ADP*). Se debe mencionar que estos parámetros sólo tienen sentido cuando toman valores positivos. Por la naturaleza orgánica de los materiales del presente estudio se estima que la magnitud de los *ADP* deberían ser mayores o igual que tres ($B^j \geq 3$) (Pecharsky y Zavalij, 2009). En el refinamiento de los *ADP* se fijó que los valores de un mismo elemento tuvieran el mismo valor. Para los átomos de hidrógeno el valor de B^j se les debe adicionar un valor igual a 1.2 veces el valor de los *ADP* del átomo con los que se encuentran enlazados covalentemente, siguiendo criterios comúnmente aceptados (Madsen y Hoser, 2015). El proceso de refinamiento se suele repetir con la idea de que los resultados obtenidos en cada uno de esos procesos sean estadísticamente similares.

5.10 Validación de la Estructura Cristalina Refinada de los Materiales de Estudio

La estructura cristalina refinada de los materiales estudiados se analizó en busca de inconsistencias debidas a distancias entre átomos no enlazados inusuales, espacios vacíos en la celda unidad, entre otros aspectos, con la herramienta *checkCIF*/PLATON (Spek, 2009). En esta herramienta se generan cinco tipos de alertas. Las alertas tipo 1 son aquellas que señalan errores en la elaboración del archivo *CIF*. Por ejemplo, errores en la sintaxis de la escritura del archivo, información inconsistente o que no se encuentra. Las alertas del tipo 2 sugieren que la estructura puede no ser la correcta o su descripción es deficiente. Las alarmas tipo 3 advierten que la estructura

puede no estar bien determinada. Las alertas del tipo 4 se producen cuando hay datos que se deben mejorar o es necesario suministrar una mayor información sobre aspectos metodológicos. El ultimo tipo de alertas son las del tipo 5, que se producen cuando se recomienda revisar detalles específicos de la información suministrada.

Cada una de las alertas mencionadas anteriormente se presentan en diferentes niveles dependiendo de su importancia. El nivel de alerta A se debe atender obligatoriamente, ya que se refieren a problemas que deben ser resueltos o justificados convincentemente. Las alertas de nivel B señalan problemas que pueden ser críticos y su justificación debe ser razonada debidamente. Las alertas de nivel C son aquellas que deben ser revisadas, con el propósito de asegurar que no son debidas a omisiones en los datos. El nivel de alerta más bajo es el G. Estas alertas son generadas respecto a la información general suministrada y se deben revisar para asegurarse que los resultados reportados son los correctos.

Se debe mencionar que la validación con *checkCIF/PLATON* (Spek, 2009) fue desarrollada para analizar los resultados obtenidos en las determinaciones estructurales realizadas por difracción de cristal único. Dado que las estructuras determinadas por difracción de polvo tienen muchos aspectos en común, se ha utilizado la misma herramienta para evaluar sus resultados. Sin embargo, ambas técnicas tienen metodologías distintas para el procesamiento de los datos registrados. Por ello, algunos aspectos de la validación con *checkCIF/PLATON* no se aplican al validar las estructuras obtenidas por difracción de polvo.

En las estructuras cristalinas determinadas en este trabajo se explicaron debidamente las alertas generadas en el proceso de validación de dichas estructuras. Algunas de ellas estaban relacionadas con el modelaje de la radiación de fondo, la función de la forma de los picos, si en el

patrón de difracción de polvo del material presentaba orientación preferencial o no, entre otros. También se agregó la información sobre el difractómetro utilizado en el registro de los patrones y las condiciones en las que se realizaron las medidas. Igualmente, se revisó que las distancias de los átomos enlazados y no enlazados del material cristalino estuvieran en un rango apropiado, teniendo en cuenta la naturaleza del material. Unas pocas alertas no pudieron ser respondidas debido a las diferencias que existen entre datos de monocristal y de difracción de rayos X de polvo. Por ejemplo, no se especificaron parámetros de desplazamiento atómico (*ADP*) anisotrópicos porque con difracción de polvo solo se determinan los parámetros de desplazamiento isotrópicos.

5.11 Análisis Supramolecular de la Estructura Cristalina Refinada de los Materiales DKPs

A partir de los análisis realizados con *checkCIF/PLATON* (Spek, 2009) de las estructuras cristalinas refinadas se extrajo la información de las posibles interacciones de carácter intra- e intermolecular de cada uno de los materiales. La química supramolecular de los materiales *DKPs* se analizó identificando la naturaleza de las interacciones descritas en el marco teórico del presente documento.

Usando el programa Diamond (Brandenburg y Berndt, 1999) se graficaron y analizaron las interacciones descritas por *checkCIF/PLATON*. Igualmente, se visualizaron y analizaron los empaquetamientos que se muestran en los materiales estudiados debido a los contactos intermoleculares que le dan forma a la red cristalina. Luego se utilizó el programa *CrystalExplorer* (M. A. Spackman y Jayatilaka, 2009) para estudiar las superficies de Hirshfeld que permiten describir la densidad electrónica dentro de la celda unidad de los materiales asociadas con las interacciones intermoleculares. Adicionalmente se realizó el análisis de las denominadas “huellas dactilares” del material, destacándose la información complementaria que brindan sobre las

interacciones intermoleculares. Como análisis final se estudiaron las redes de energía de los materiales determinados que permitieron elucidar el efecto tienen los contactos intermoleculares presentes en la estabilidad del arreglo cristalino de cada material.

5.12 Registro de los Termogramas *TGA* y *DSC* de los Materiales Recristalizados.

Se registró el termograma de los materiales JK-064 y JK-081 en dos equipos. El primero de ellos es el termoanalizador *TGA Discovery* 5500 y el segundo fue el termoanalizador *DSC Discovery* 2500. Ambos instrumentos se encuentran en el Laboratorio de Investigación de Polímeros del Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander. En los dos equipos se utilizó el mismo protocolo. Se empleó una atmósfera de nitrógeno con un flujo de 50 mL por minuto para evitar efectos no deseados, como hidratación u oxidación del material durante el registro de los datos experimentales. Las curvas *TGA* de los materiales se registraron con una rampa de calentamiento de 25 a 500 °C y las curvas *DSC* en rampas de calentamiento de 25 a 250 °C, a una razón de cambio de 10 °C por minuto.

6. Análisis de Resultados

6.1 Caracterización Estructural de JK-064

Los resultados obtenidos a lo largo del proceso de la determinación de la estructura cristalina del material de estudio JK-064 se presentan en esta sección.

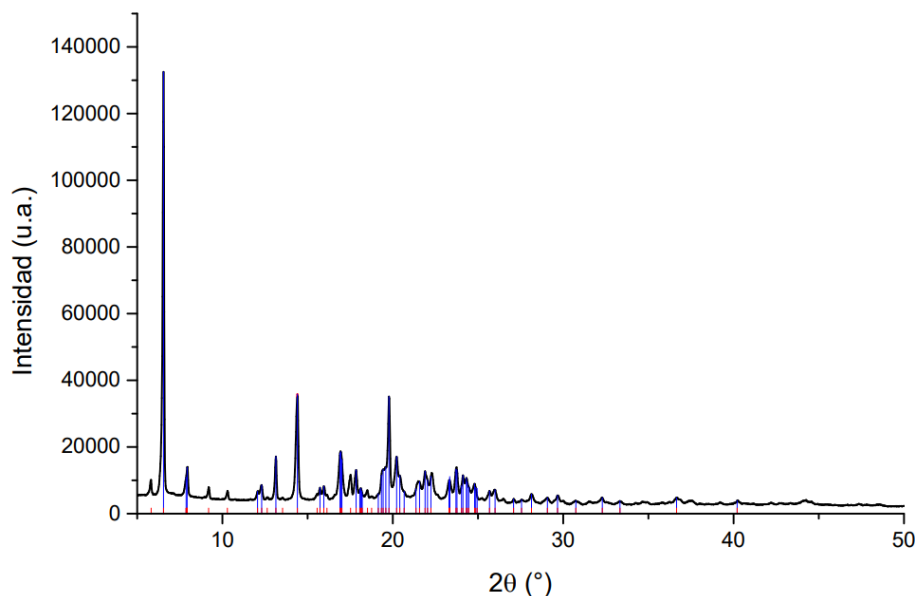
6.1.1 Indexado del Patrón de Difracción de Polvo de JK-064

En la Figura 18 se muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del material del JK-064 y los máximos de Bragg usados en el indexado. Las posiciones de los picos se asignaron con

PreDICT (Blanton *et al.*, 2019) y con el programa DICVOL (Louër y Boulton, 2014) se evaluaron las posibles celdas. El indexado sugiere que el material cristaliza en un sistema cristalino triclinico. Los parámetros de celda del material serían $a=5.4006(8)$ Å, $b=12.5118(18)$ Å, $c=14.7330(26)$ Å, $\alpha=112.067(15)^\circ$, $\beta=95.133(15)^\circ$, $\gamma=100.911(13)^\circ$, $V=894.10(23)$ Å³. Las FOM obtenidas para esta celda unidad son $M_{20}=66.8$; $F_{66}=176.8$ (0.0057, 20). En este proceso se indexaron 57 de los 66 máximos de difracción utilizados. Los numerosos esfuerzos realizados por encontrar una celda unidad que incluyera todos los máximos registrados resultaron infructuosos. En atención a las muy buenas FOM antes señaladas, se estimó que los máximos que no se pudieron indexar corresponden a una posible segunda fase, que estaría presente como impureza. Igualmente se consideró que los parámetros de la celda unidad obtenida corresponden a la del compuesto JK-064. Como se verá posteriormente, esta celda resultó ser la correcta. Ello se demostró luego del proceso de determinación y refinamiento estructural. En el Apéndice C se muestran el resultado del indexado en detalle.

Figura 18.

Máximos de difracción usados en el indexado del material JK-064



Nota: las líneas rojas debajo del patrón de difracción de polvo son las posiciones de los máximos utilizados (observadas experimentalmente), las líneas azules los máximos de difracción calculados por el proceso de indexado.

6.1.2 Determinación del Grupo Espacial del Material JK-064

Con base en la celda unidad triclinica obtenida en el proceso de indexado, el grupo espacial de JK-064 es muy posiblemente *P1*. La cantidad de moléculas que se pueden presentar en la celda unidad se deduce a partir del volumen de la celda unidad determinada en el proceso de indexado, $894.10(23) \text{ \AA}^3$. Considerando que cada uno de los átomos diferentes de hidrógeno ocupen un volumen promedio de $18 \text{ \AA}^3$ (Altomare *et al.*, 2015), el volumen que ocupa una molécula del compuesto sería $432 \text{ \AA}^3$. Por esto, se esperaría que en la celda unidad obtenida haya dos moléculas.

Tanto los parámetros de la celda unidad triclinica como el grupo espacial *P1* se validaron por el método de Le Bail con el programa TOPAS (Coelho, 2018), utilizando un polinomio de Chebyshev de grado ocho para describir la radiación de fondo, la función pseudo-Voigt para

modelar la forma de los picos del patrón calculado y refinando los parámetros de la celda unidad para que tomen los mejores valores posibles. Como se mencionó anteriormente, la orientación preferencial se puede presentar en un patrón de difracción de rayos X de polvos y puede conducir a una determinación de la estructura cristalina del material errónea. Por ello se evaluó, por el método de March-Dollase (Dollase, 1986; March, 1932), si el difractograma presenta una orientación preferencial. Se encontró que el máximo de difracción más intenso ($2\theta=6.5469^\circ$), que corresponde a la dirección [100], muestra efectos de orientación preferencial. Los parámetros residuales de desacuerdo luego del ajuste del patrón realizado fueron $R_{exp}=1.31$, $R_{wp}=6.22$, $R_p=4.11$, $GoF=4.76$ sugiriendo que la celda unidad obtenida es la más probable.

6.1.3 Determinación de la Estructura Cristalina del Material JK-064

Para la determinación de la estructura cristalina del material se usaron los resultados obtenidos en el proceso de Le Bail. El modelo estructural del compuesto JK-064 se elaboró teniendo en cuenta el diagrama molecular reportado por Cala (Cala Gómez, 2015). Ya que en el grupo espacial $P1$ no hay elementos de simetría que permita relacionar las dos moléculas contenidas en la celda unidad, y como se determinó que hay dos moléculas dentro de esta, el modelo estructural contiene dos moléculas.

El modelo estructural se optimizó con el programa MOPAC2022 (Stewart, 2016) usando el método semi-empírico PM7, para minimizar las inconsistencias en las distancias y ángulos de enlaces presentes. El resultado de dicha optimización se utilizó como entrada en el programa EXPO2014 usando la metodología de Recocido Simulado. Igualmente se utilizaron los datos del difractograma desde 6° hasta 50° en 2θ . Luego de múltiples intentos y modificaciones en los parámetros iniciales del programa no se logró llegar a un resultado que se pudiera identificar en principio como la estructura del material, por lo que se procedió a mejorar el modelo de partida con una optimización geométrica con el programa ORCA por métodos de *DFT D3*, con el funcional

B3LYP/G**-D3; los asteriscos (*) son funciones de difusión para todos los tipos de átomos en el compuesto.

A pesar de los cambios realizados al modelo estructural y de múltiples variaciones en los parámetros iniciales del programa EXPO2014 no fue posible obtener una estructura cristalina que reprodujera correctamente el patrón de polvo y no contuviera inconsistencias graves. Se debe mencionar que en el estudio del material realizado por métodos térmicos (*TGA* y *DSC*), cuyos resultados se discutirán a detalle en la sección 6.1.6, evidenció que el compuesto JK-064 se encuentra hidratado.

Teniendo en cuenta la naturaleza hidratada del material se optimizaron geométricamente, con el método semi-empírico PM7 implementado en MOPAC2022, modelos estructurales, tanto para un hemihidrato (lo esperado por el *TGA*) y para un monohidrato. Luego de numerosas ejecuciones del Recocido Simulado en EXPO2014 se obtuvo un excelente modelo estructural para el hemihidrato, con $CF=18.616$. Esta CF indica una disposición de las moléculas dentro de la celda unidad que producen una buena coincidencia entre el patrón de polvo registrado y el patrón calculado (Altomare *et al.*, 2015). Luego se procedió a realizar el proceso de refinamiento de este modelo por el método de Rietveld.

6.1.4 Refinamiento de la Estructura Cristalina del Material JK-064

El proceso de refinamiento de la estructura cristalina se realizó con el programa TOPAS (Coelho, 2018) por el método de Rietveld. Se utilizaron restricciones para que los parámetros geométricos (distancias de enlace, ángulos de enlace y planaridad de los grupos aromáticos) de la estructura cristalina mantenga un sentido físico y químico de acuerdo con el análisis estadístico realizado con Mogul usando los datos cristalográficos contenidos en la base de datos *CSD*.

El proceso de refinamiento de la estructura cristalina se inició estableciendo el rango de valores de 2θ que fueron utilizados para refinar la estructura del material. Una vez establecido se refinó el factor de escala, los coeficientes del polinomio de Chebyshev de grado ocho, los parámetros de la celda unidad y los términos de la función pseudo-Voigt que modelan la forma de los picos de Bragg. Posteriormente, se procedió a modelar la orientación preferencial de la dirección [100] del material. Una vez se tuvo el mejor ajuste entre el patrón de difracción registrado y el calculado se procedió a refinar las posiciones atómicas de los átomos del material, a excepción del oxígeno que pertenece al hemihidrato.

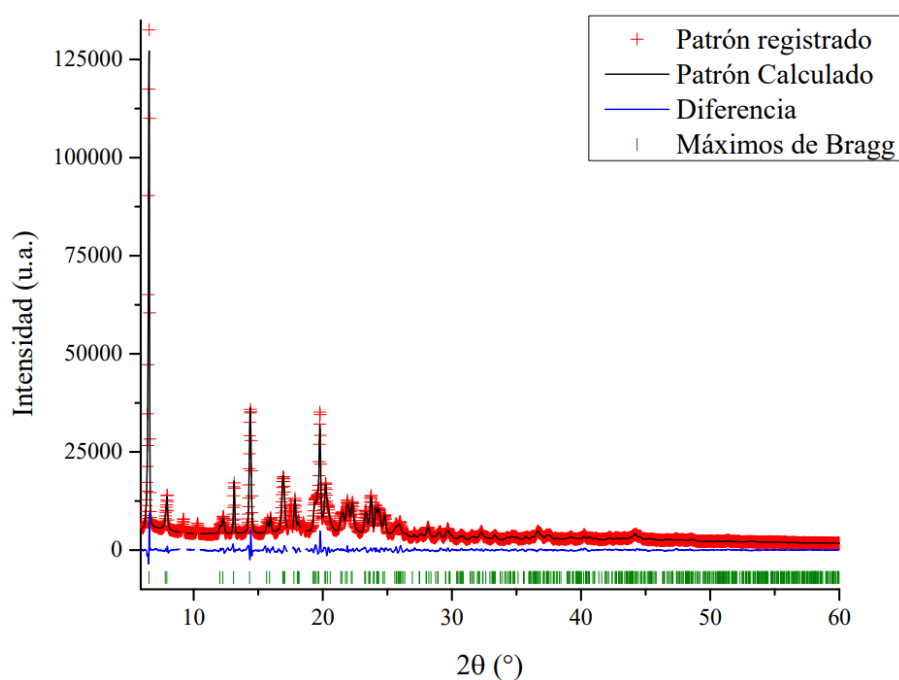
Como se mencionó anteriormente, las posiciones atómicas fueron refinadas aplicando restricciones a las distancias y ángulos de enlace de los diferentes grupos funcionales del compuesto JK-064, junto con restricciones que mantenían la planaridad del sustituyente de fenilo y de bencilo. En esta etapa del refinamiento se le da una gran importancia a las restricciones utilizadas y a medida que se progresa en el proceso de refinamiento se van reduciendo dichas restricciones. Ello se realiza para que el resultado obtenido no este impuesto por el conocimiento químico previo del material, sino por el patrón de difracción de polvo registrado. Luego de que con las posiciones de los átomos el patrón calculado muestre una buena coincidencia con el patrón de difracción registrado, mientras conservan un sentido químico, se calculan las posiciones atómicas de los hidrógenos de las moléculas dentro de la celda unidad, usando el programa Mercury (Macrae *et al.*, 2020).

Con las posiciones atómicas refinadas se pueden refinar los parámetros de desplazamiento atómicos (*ADP*) con la restricción que los átomos de un mismo elemento tengan el mismo valor. Al valor de los *ADP* de los átomos de hidrógeno se le adicionó un 1.2 veces el valor del átomo al que se encuentran enlazados (Madsen y Hoser, 2015).

Al final del proceso de refinamiento se obtuvo una estructura cristalina triclínica con grupo espacial $P1$ y constantes de celdas $a=5.3858(5)$ Å, $b=12.5151(9)$ Å, $c=14.7418(13)$ Å, $\alpha=111.979(6)^\circ$, $\beta=95.404(9)^\circ$, $\gamma=100.787(8)^\circ$, $V=890.33(14)$ Å³, $Z=2$. Los parámetros residuales de desacuerdo del ajuste obtenidos fueron $R_{exp}=1.45$, $R_{wp}=4.92$, $R_p=3.92$ y $GoF=3.39$, lo que indica una muy alta probabilidad que el modelo estructural determinado corresponde a la estructura cristalina del material JK-064. El ajuste del patrón de difracción de polvo de este material se muestra en la Figura 19.

Figura 19.

Ajuste del patrón de difracción de polvo de JK-064



Nota: las cruces de color rojo corresponden al patrón de difracción registrado, la línea negra representa el patrón de difracción calculado, la curva de color azul es la diferencia entre el patrón registrado y el calculado, y las líneas de color verde representan las posiciones calculadas para los máximos de Bragg.

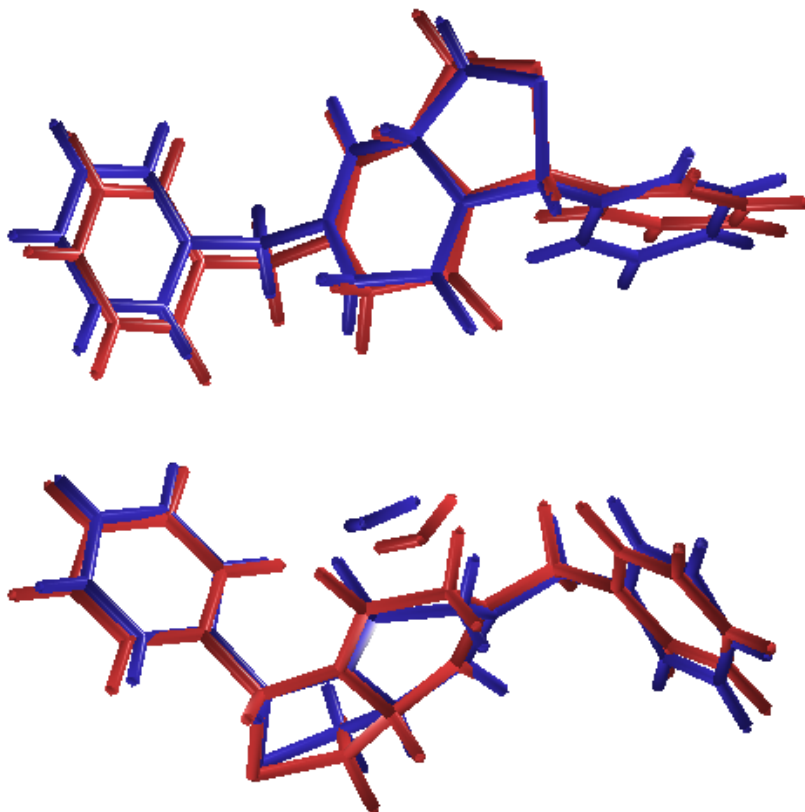
En la Figura 18 y la Figura 19 se observa un total de 9 máximos de difracción débiles que no pertenecen al compuesto JK-064, que se encuentran en las posiciones descritas en el Apéndice C, en los detalles del proceso de indexado. Con base en la calidad del ajuste y de los resultados obtenidos se puede considerar que los máximos de difracción débiles que no pudieron ser indexados corresponden a una impureza presente en la muestra analizada.

Para la validación de la estructura cristalina por *DFT* y debido al alto costo computacional de varios paquetes para la implementación del método en un sólido cristalino se utilizó el *software* DFTB+ (Hourahine *et al.*, 2020). La razón de dicha reducción se debe a que en este programa se ha implementado una variación del método convencional de *DFT*, en la cual no se resuelven de manera directa los Hamiltonianos de las funciones de onda que describen las posiciones atómicas del material, sino que se realizan las aproximaciones al método de *DFT* a través de densidad funcional basada en enlazado fuerte o *Density Functional based Tight Binding*, **DFTB** por sus siglas en inglés. Ello permite la implementación de funcionales equivalentes de *DFT* logrando reducir el tiempo de procesamiento hasta unas de 250 veces (Gaus *et al.*, 2013; Hourahine *et al.*, 2020).

La validación de la estructura cristalina se realizó utilizando el Hamiltoniano *DFTB3* en la optimización geométrica, junto con una corrección de las interacciones de tipo dispersivas que se encuentren presentes en el material. El *RMSCD* de las posiciones atómicas de los cálculos realizados, en comparación con la estructura refinada, fue de 0.2680 y 0.3214 Å para la primera y la segunda molécula de la celda unidad. La superposición de la estructura molecular refinada y la calculada del material JK-064 se muestra en la Figura 20.

Figura 20.

Superposición de la estructura molecular refinada y modelada del material JK-064



Nota: las moléculas de color rojo es la obtenida por DFTB+ y las azules son las refinadas por el método de Rietveld.

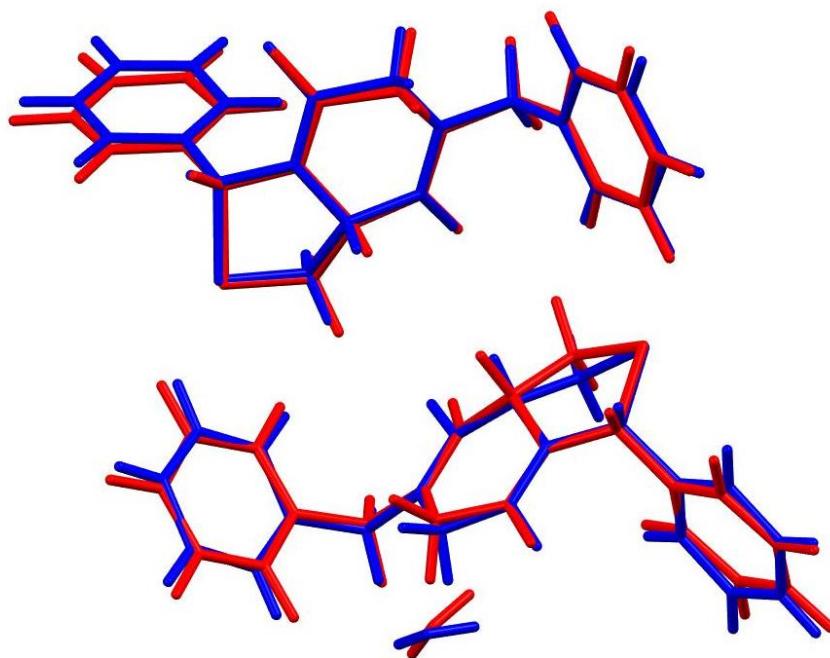
Adicionalmente, se contó con el apoyo de la línea ID22 en Grenoble, Francia, para la realización del cálculo computacional usando una estación de trabajo Dell Precision T7810 con un procesador de 2.30 GHz, con 28 núcleos y 260 GB de RAM. Se corroboró la estructura del material JK-064 mediante un cálculo de *DFT-D* realizado en el programa CASTEP (Clark *et al.*, 2005; Refson *et al.*, 2006) que se encuentra integrado en la interfaz Biovia Materials Studio 2022 (Biovia, 2017). En el cálculo se usó un funcional PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof) (Perdew *et al.*, 1996) y

se incluyeron las correcciones de las interacciones dispersivas mediante la metodología de Grimme (Grimme *et al.*, 2010).

Inicialmente los parámetros de la celda unidad se mantuvieron fijos en la optimización geométrica, luego el modelo resultante de esa minimización fue optimizado nuevamente permitiendo que los parámetros de celda variaran. Al comparar el modelo final del cálculo de *DFT-D* con el refinado por difracción de rayos X de polvo (ver Figura 21) se obtuvo un *RMSDC* de 0.198 Å, estando por debajo del valor considerado como correcto para estructuras determinadas con datos de difracción de rayos X de polvo, 0.350 Å (van de Streek y Neumann, 2014).

Figura 21.

Superposición de la estructura refinada y de la estructura calculada por CASTEP



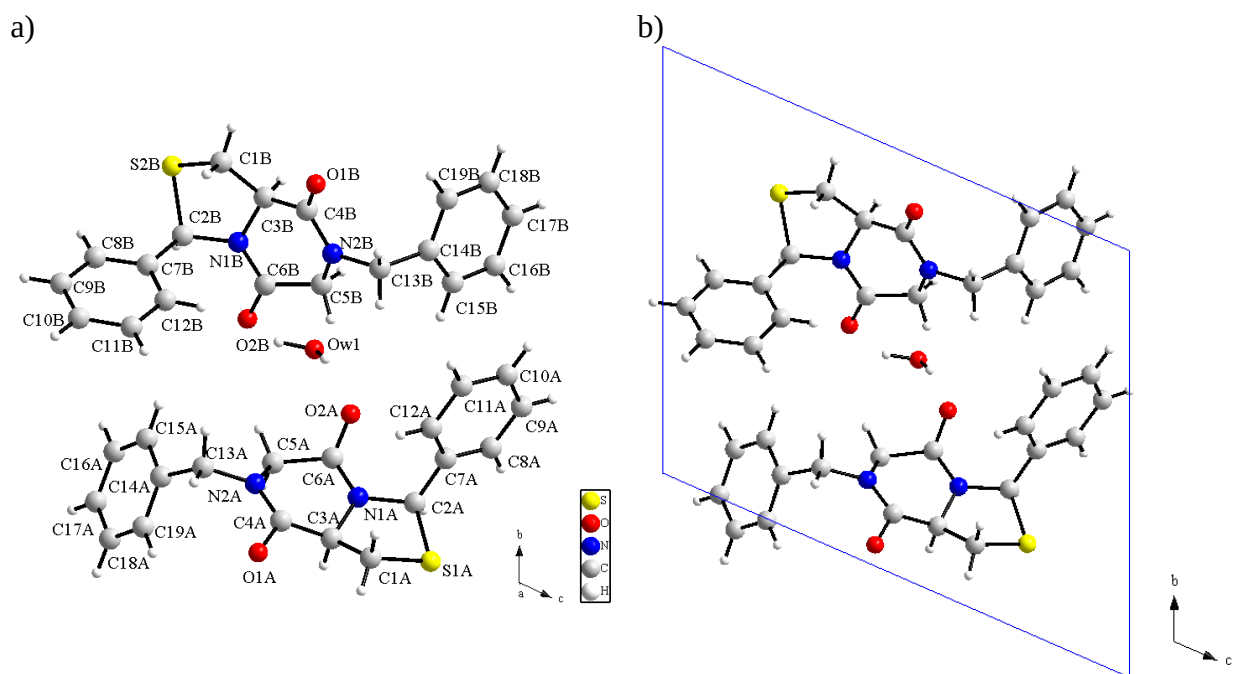
Nota: las moléculas de color rojo son las modeladas por *DFT-D* y las azules son las refinadas por el método de Rietveld.

6.1.5 Análisis de la estructura cristalina del material JK-064

Se analizó la estructura cristalina refinada de JK-064 por medio de la herramienta *checkCIF/PLATON*, confirmando la validez de los diferentes parámetros de la estructura (hibridación atómica de los átomos del material, distancias y ángulos de enlace, ángulos de torsión, contactos intermoleculares, entre otros). Se obtuvo información sobre la naturaleza y disposición de los anillos que conforman el material, el empaquetamiento cristalino y otros aspectos importantes para la racionalización de la estructura en términos de la química supramolecular. La celda unidad del material JK-064, dibujada por medio del programa Diamond (Brandenburg y Berndt, 1999) se muestra en la Figura 22

Figura 22.

Celda unidad del material JK-064.



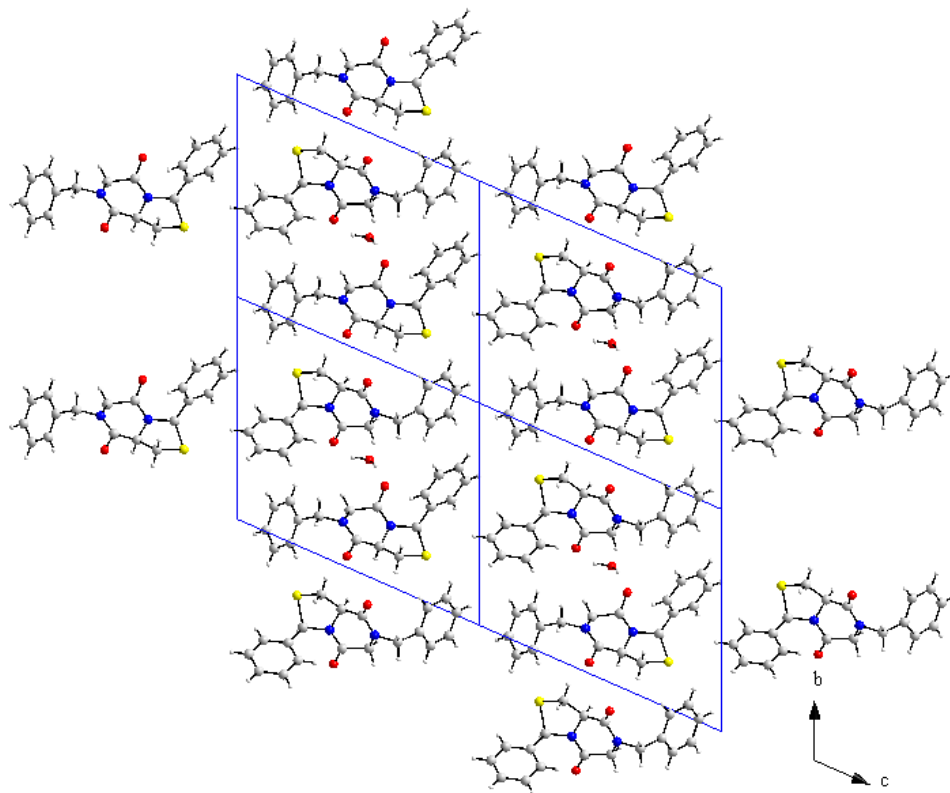
Nota: a) moléculas independientes del compuesto JK-064 con las correspondientes etiquetas para los átomos. Los átomos de azufre se representan en color amarillo, los de nitrógeno en azul, los átomos de oxígeno en rojo, los carbonos son de color gris y los hidrógenos son blancos; b) Vista de la celda unidad a lo largo del eje *a*.

En la Figura 22 se observa que la celda unidad contiene dos moléculas cristalográficamente independientes del compuesto de interés, además de una molécula de agua. Como era de esperarse, las moléculas están constituidas por dos heterociclos fusionados, un anillo de 1,3-tiazolidina y un anillo de *DKP*. El anillo de la 1,3-tiazolidina (de cinco miembros) se encuentra funcionalizado en el carbono C2 por un grupo fenilo y el anillo de *DKP* (de seis miembros) está funcionalizado en el átomo N2 con un grupo bencilo. Adicionalmente, cada una de las moléculas tiene dos centros quirales, los carbonos C2 y C3, que presentan una configuración *R*.

La Figura 23 presenta la vista del plano *bc* del empaquetamiento del material JK-064. En dicha figura se observa un apilamiento secuencial de la molécula A- molécula de agua-molécula B a lo largo del eje *b*. Las vistas de los planos *ac* y *ab* se encuentran en el Apéndice C.

Figura 23.

Empaquetamiento de las moléculas en la estructura cristalina de JK-064 visto en el plano bc



Nota: vista del empaquetamiento en el plano bc de JK-064.

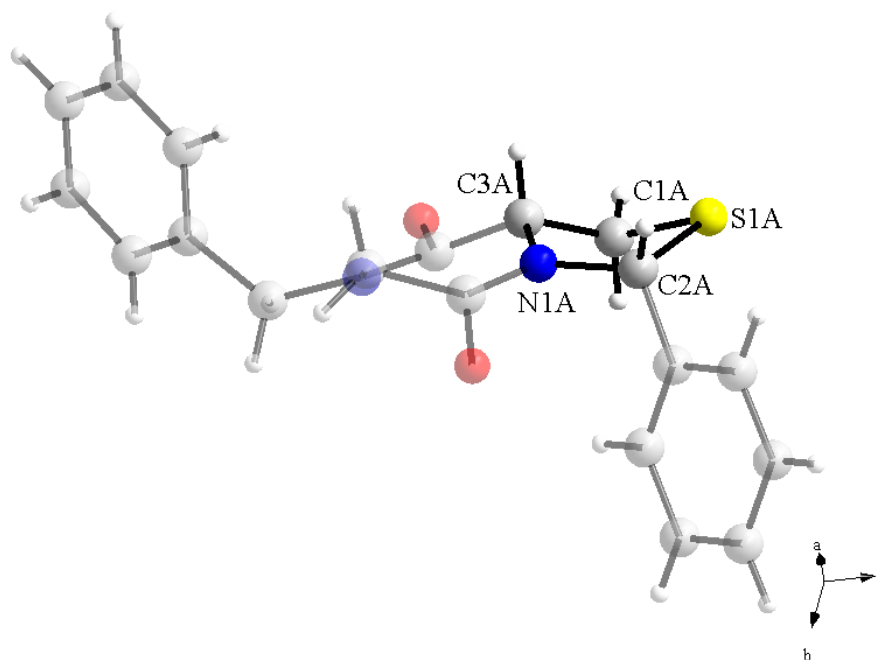
6.1.5.1 Descripción de la Geometría de los Anillos. La información que describe la geometría de los componentes cíclicos que conforman el material también se obtuvo utilizando *checkCIF/PLATON*. La descripción de la molécula A y de la molécula B se presentarán de forma separada.

6.1.5.1.1 Geometría de la molécula A. Como se mencionó anteriormente, el material JK-064 está conformado por cuatro anillos: la 1,3-tiazolidina, la *DKP*, un fenilo y un grupo bencilo. El análisis de la geometría del anillo de 1,3-tiazolidina indica que éste tiene una conformación de

sobre en S1A (*E*, por *Envelope* en inglés) común en anillos de cinco miembros. Los parámetros de asimetría (Cremer y Pople, 1975) $Q=0.449(2)$ Å y el ángulo de desfase es $\varphi=214.0(2)^\circ$, el cual está muy cerca del valor ideal, 216° , para dicha conformación. El ángulo de torsión τ , calculado tomando como referencia el enlace S1A–C1A, es $42.2(5)^\circ$ lo que indica que el fragmento de 1,3-tiazolidina no es plano. La representación gráfica de la conformación del anillo de 1,3-tiazolidina se muestra en la Figura 24.

Figura 24.

Geometría del anillo de 1,3-tiazolidina de la molécula A

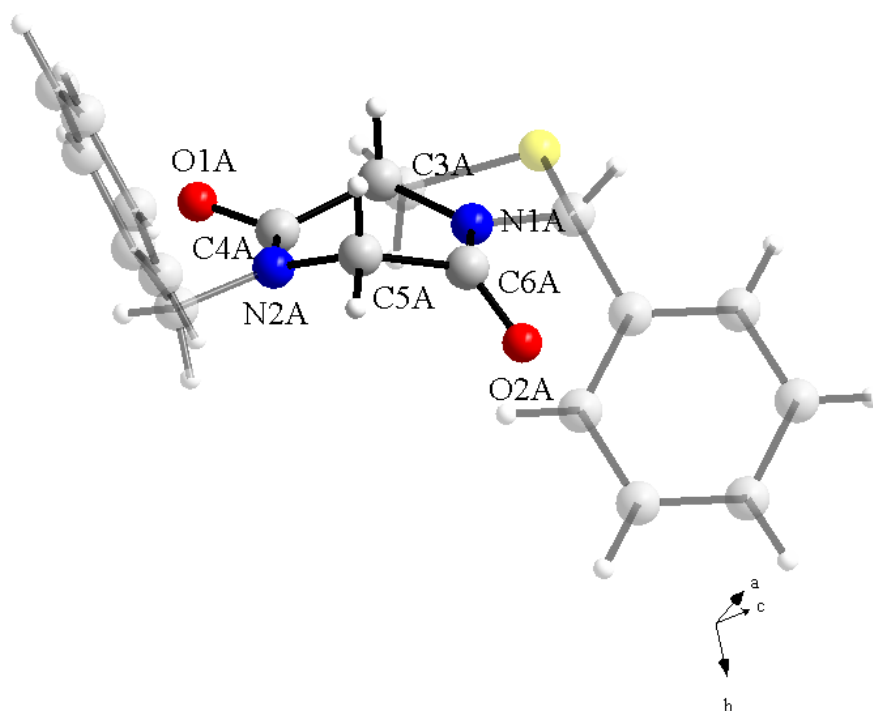


En el anillo de 1,3-tiazolidina todos los sustituyentes se encuentran en posiciones axiales o ecuatoriales, exceptuando los átomos C7A y H2A del centro quiral C2A que se encuentran en posiciones bisectantes. Estos sustituyentes forman, respectivamente, un ángulo de $33.0(7)^\circ$ y $38.7(13)^\circ$ respecto a la normal del plano formado por los átomos S1A–C1A–C3A–N1A–C2A (Cremer y Pople, 1975).

El anillo de *DKP* de la molécula A muestra una conformación cercana a la conformación bote $\theta=84.9(11)^\circ$ y $\varphi=114(7)^\circ$. Los valores ideales para la geometría de bote son $\theta=90^\circ$ y $\varphi=120^\circ$ (Boeyens, 1978; Cremer y Pople, 1975). En la Figura 25 se representa la conformación geométrica del anillo de *DKP* de la molécula A.

Figura 25.

Geometría del anillo de DKP de la molécula A



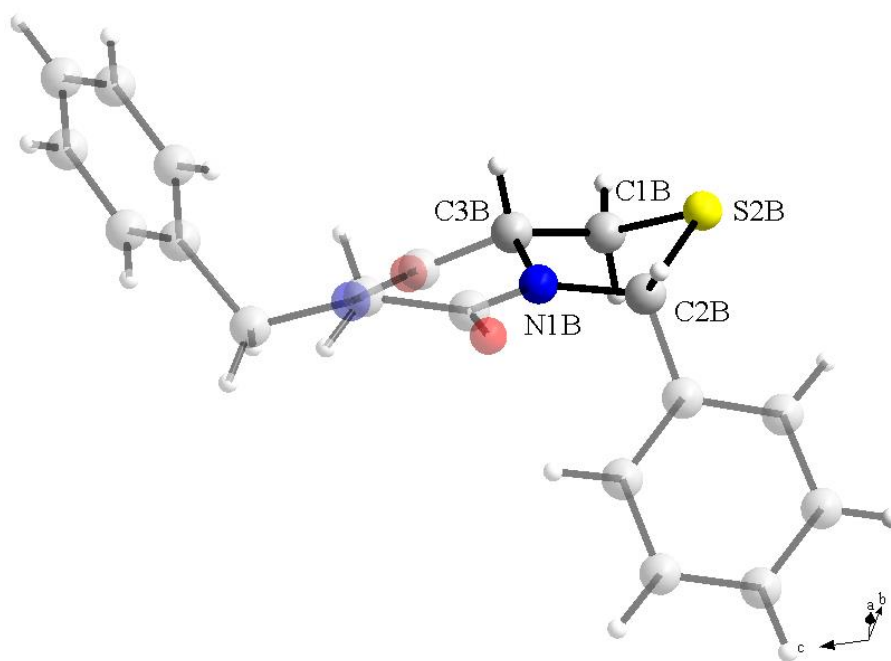
En el anillo de *DKP* todos los sustituyentes se encuentran en posiciones axiales o ecuatoriales.

El anillo del fenilo está formado por los átomos C7A–C8A–C9A–C10A–C11A–C12A y del bencilo se encuentra formado por los átomos C14A–C15A–C16A–C17A–C18A–C19A. Estos anillos presentan ángulos de torsión τ con valores cercanos a 1.0° y 2.0° , respectivamente, indicando que estos anillos son planos, como se espera para anillos aromáticos.

6.1.5.1.2 Geometría de la molécula B. El anillo de 5 miembros de la molécula B presenta un parámetro de asimetría $Q=0.491(12)$ Å y un $\varphi = 199.3(11)^\circ$, indicando que la 1,3-tiazolidina tiene una conformación torcida (*T* por el inglés *Twisted*). Tomando como referencia el enlace S2B–C1B el ángulo de torsión el anillo τ es $43.6(6)^\circ$, lo cual indica que el anillo no es plano. En la Figura 26 se ilustra la conformación de la 1,3-tiazolidina de la molécula B.

Figura 26.

Geometría del anillo de 1,3-tiazolidina de la molécula B

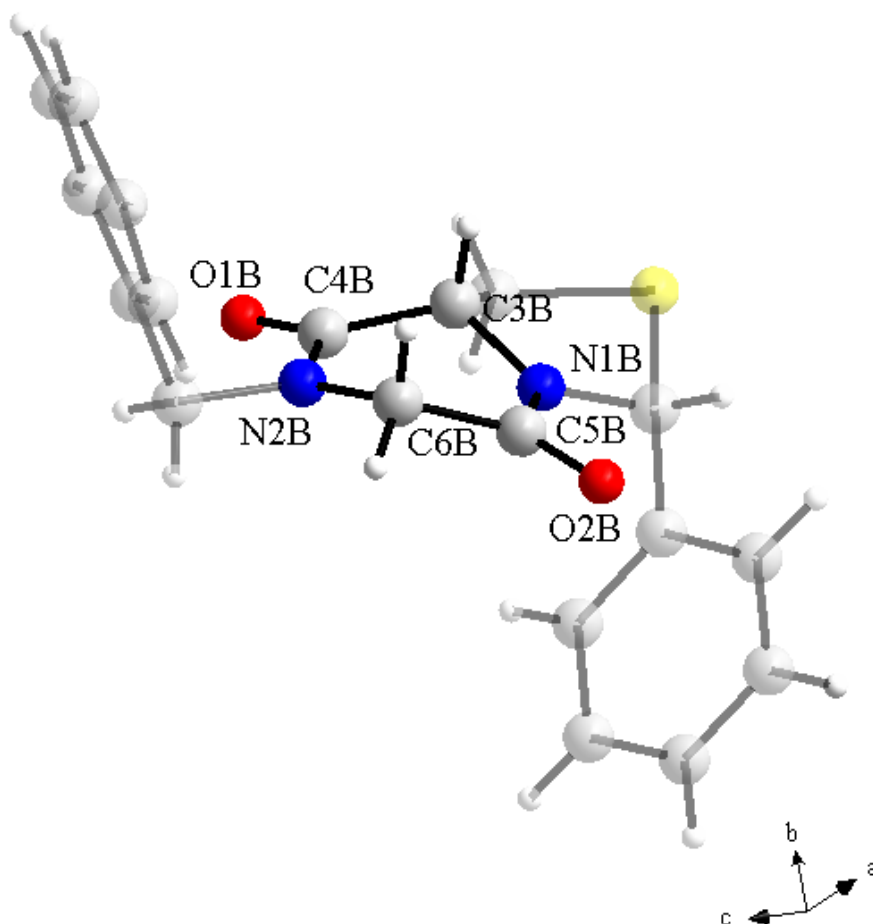


A diferencia de la molécula A, en la molécula B solo el sustituyente H2B se encuentra en posición bisectante, formando un ángulo de $50.2(19)^\circ$ respecto al plano normal formado por los átomos S2B–C1B–C3B–N1B–C2B (Cremer y Pople, 1975).

El anillo de *DKP*, con ángulos de desfase $\theta=93.8(10)^\circ$ y $\varphi=124.9(10)^\circ$, exhibe una conformación muy cercana a la de bote (ver Figura 27). Como ya se mencionó, los valores ideales para esta conformación son $\theta=90^\circ$ y $\varphi=120^\circ$ (Boeyens, 1978; Cremer y Pople, 1975).

Figura 27.

Geometría del anillo DKP de la molécula B



En el anillo de *DKP* ninguno de los sustituyentes se encuentra en posición bisectante.

El fenilo de la molécula B está constituido por los átomos C7B–C8B–C9B–C10B–C11B–C12B y el bencilo por los átomos

C14B–C15B–C16B–C17B–C18B–C19B. Los ángulos τ de estos anillos son de 0.5 y 1.2°, indicando que ambos anillos son planos, lo cual es consistente con su naturaleza aromática.

6.1.5.2 Relaciones Supramoleculares en el Material JK-064. En el material JK-064 se pueden identificar unas 18 interacciones intra- e inter-moleculares relevantes. Entre estas interacciones se encuentran enlaces de hidrógeno e interacciones tipo $\pi \cdots \pi$. Diez de dichas interacciones son enlaces hidrógeno (siete intermoleculares y tres intramoleculares). Las ocho restantes son del tipo $\pi \cdots \pi$.

El primer tipo de interacción que se discutirá será los enlaces de hidrógeno. Estas interacciones deben cumplir con los parámetros geométricos descritos en la Tabla 1, los cuales se aplican en el procedimiento que se realiza con *checkCIF/PLATON* (Spek, 2009), que se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6.

Restricciones de checkCIF/PLATON para los enlaces de hidrógeno en un material cristalino

Restricciones de los parámetros geométricos	
1ra	$d(\text{H} \cdots \text{A}) < R_{\text{H}} + R_{\text{Aceptor}} - 0.12 \text{ [Å]}$
2da	$d(\text{D} \cdots \text{A}) \text{ [Å]} < R_{\text{Donador}} + R_{\text{Aceptor}} + 0.50 \text{ [Å]}$
3ra	$\text{D-H} \cdots \text{A} > 100^\circ$

Nota: R_{H} es el radio de van der Waals del hidrógeno involucrado en la interacción; R_{Aceptor} es el radio de van der Waals del aceptor electrónico involucrado; y R_{Donador} es el radio de van der Waals del donador electrónico que participa de la interacción intra- o inter-molecular.

En la Tabla 6 se observa que dependiendo del valor de la suma de los radios de van der Waals de los átomos involucrados en la interacción, un contacto de corto alcance podrá ser considerado o no como un enlace de hidrógeno. El radio de van der Waals es el radio de una esfera que permite definir un átomo y definir la distancia mínima posible entre dos átomos que no se encuentran enlazados covalentemente (Ride *et al.*, 2015). Los valores de 0.12 Å y 0.50 Å que se encuentran en la primera y segunda restricción de la Tabla 6, son valores de tolerancia determinados por la herramienta *checkCIF/PLATON* (Spek, 2009). En la Tabla 7 se mencionan los átomos involucrados en los enlaces de hidrógeno presentes en el material, junto con los parámetros geométricos que describen cada uno de esos enlaces y las operaciones de simetría involucradas.

Tabla 7.

Descripción de los enlaces de hidrógeno del material JK-064.

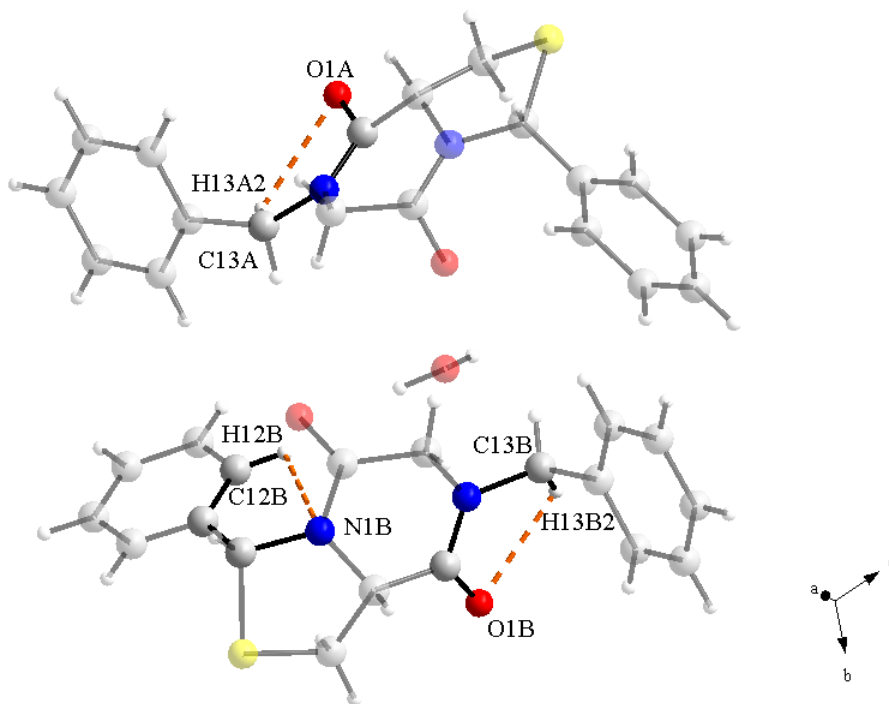
Interacción	Grafo	D–H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D–H···A [°]	Operación de simetría
Ow1–H1w1···O2A	$R_3^2(8)$	0.95(5)	2.50(7)	3.43(3)	168.0(9)	-1+x, y, z
Ow1–H1w2···O2B	$R_3^2(8)$	0.95(4)	2.16(7)	2.89(3)	133.0(4)	-1+x, y, z
C13B–H13B1···Ow1	$R_2(6)$	0.95(3)	2.11(3)	2.76(3)	125.0(2)	x, y, z
C5B–H5B1···Ow1	$R_2(6)$	0.95(2)	2.51(3)	3.04(3)	116.0(2)	x, y, z
C3B–H3B···O1A	$R_2^2(13), C_2^2(12)$	0.96(3)	2.48(4)	3.19(3)	131.0(2)	1+x, y, z
C13B–H13B2···O1B	$S(5)$	0.95(3)	2.45(3)	2.79(3)	101,3(19)	---
C13A–H13A2···O1A	$S(5)$	0.95(2)	2.47(3)	2.80(2)	101,0(18)	---
C5B–H5B1···O2A	$R_3^2(8), C_2^2(12)$	0.95(2)	2.51(3)	3.45(2)	171.0(2)	x, y, z
C12B–H12B···N1B	$S(4)$	0.95(2)	2.56(3)	2.88(16)	100.0(2)	---
C19B–H19B···S1A	$R_2^2(13)$	0.95(3)	2.75(2)	3.54(16)	142.0(2)	x, 1+y, z

Los enlaces de hidrógeno del tipo intramolecular de JK-064 se ilustran en la Figura 28, los átomos opacados no participan en la descripción de ninguno de los grafos. Las interacciones conformadas por los átomos C13A–H13A2···O1A y C13B–H13B1···O1B se pueden describir por

el grafo $S(5)$, mientras que el enlace de hidrógeno constituido por los átomos $C12B-H12B\cdots N1B$ se describe por medio del grafo $S(4)$.

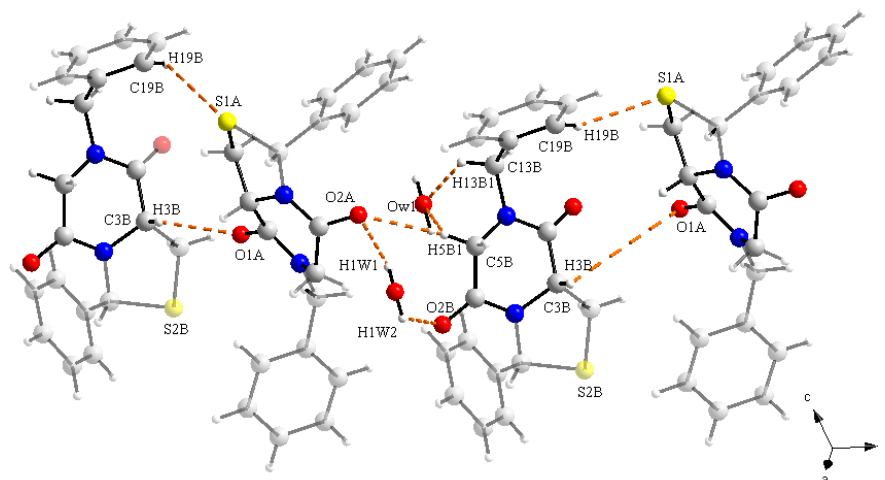
Figura 28.

Enlaces de hidrógeno intramoleculares del material JK-064



Nota: las líneas punteadas de color naranja representan los enlaces de carácter intramolecular presentes.

En los primeros dos enlaces de hidrógeno que se encuentran en la Tabla 7 el átomo de oxígeno Ow1 actúa como un donador electrónico, mientras que en la tercera y cuarta interacción descrita el átomo Ow1 se comporta como un aceptor electrónico. Por este comportamiento del átomo Ow1, los enlaces de hidrógeno $Ow1-H1w1\cdots O2A$ y $Ow1-H1w2\cdots O2B$ son del tipo cooperativo, aumentando la energía asociada con estas interacciones. En la Figura 29 se encuentran ilustrados los enlaces de hidrógeno intermoleculares descritos en la Tabla 7, los átomos opacados no participan en la descripción de ninguno de los grafos.

Figura 29.*Enlaces de hidrógeno intermoleculares del compuesto JK-064*

Nota: las líneas punteadas de color naranja representan los enlaces de carácter intermolecular presentes.

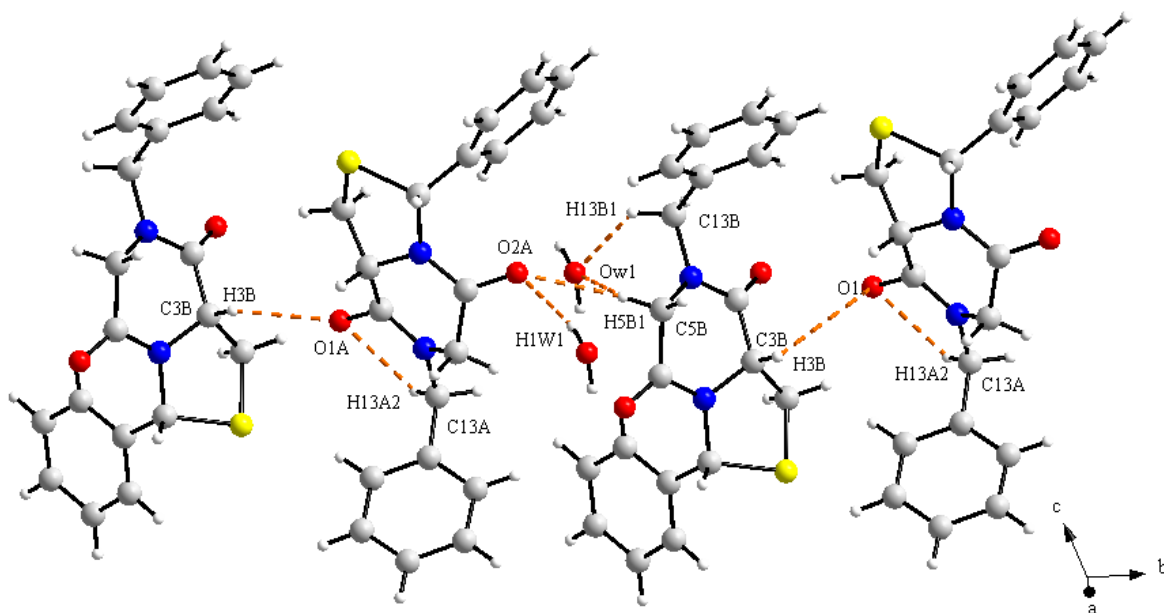
Como se muestra en la Tabla 7 y se corrobora en la Figura 29, los enlaces de hidrógeno intermoleculares del material se pueden describir por medio del grafo R , porque varios de los enlaces de hidrógeno forman anillos entre dos o tres moléculas. También se puede observar que estas interacciones se repiten a lo largo del eje a y b . También se puede observar que los enlaces $C3B-H3B \cdots O1A$ y $C5B-H5B1 \cdots O2A$ describen una cadena infinita a lo largo del eje b , que se puede describir por el grafo $C_2^2(12)$.

Otra característica que presentan algunos de los enlaces de hidrógeno intermoleculares descritos es que son bifurcados. Como se señaló anteriormente, este hecho ocurre cuando existen dos enlaces de hidrógeno, donde el átomo de hidrógeno de un mismo donador electrónico interactúa de forma no covalente con dos aceptores electrónicos diferentes, o un aceptor electrónico interactúa con dos hidrógenos de donadores electrónicos diferentes (Gilli y Gilli, 2009). En la

Figura 30 están ilustrados únicamente los enlaces de hidrógeno bifurcados que se presentan en el material JK-064.

Figura 30.

Enlaces de hidrógeno bifurcados del material JK-064



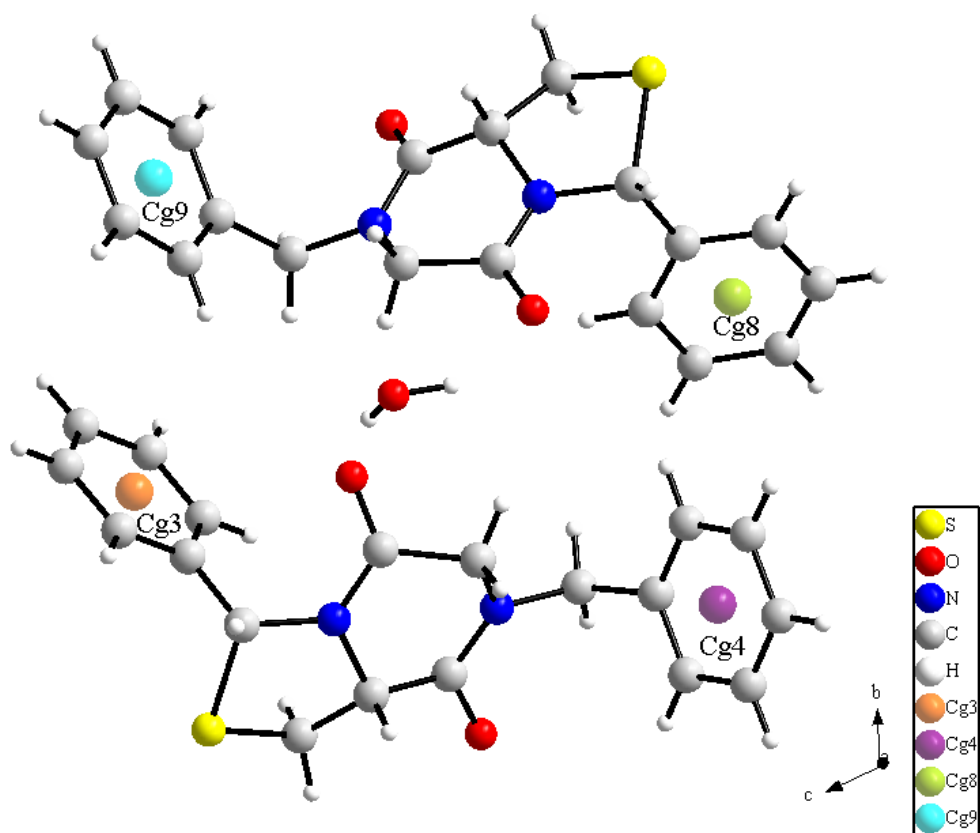
Los enlaces de hidrógeno bifurcados en el material son de dos tipos. En el primero, el átomo de hidrógeno de un donador forma la interacción con dos aceptores diferentes. En el segundo tipo, un aceptor forma enlaces de hidrógeno con dos hidrógenos de diferentes donadores electrónicos. Los enlaces de hidrógeno $C5B-H5B1 \cdots O2A$ y $C5B-H5B1 \cdots Ow1$ son del primer tipo, y comparten el hidrógeno $H5B1$. Los enlaces de hidrógeno $Ow1-H1w1 \cdots O2A$, $C5B-H5B1 \cdots O2A$, $C3B-H3B \cdots O1A$ y $C13A-H13A2 \cdots O1A$ son del segundo tipo, donde los átomos $O2A$ y $O1A$ participan en dos enlaces de hidrógeno de manera simultánea.

Las interacciones del tipo $\pi \cdots \pi$ se ilustran por medio de la representación de centros de masas o centroides de los anillos aromáticos que hacen parte de la estructura cristalina del material.

En la Figura 31 se muestran las dos moléculas con una representación de los centroides de los anillos de fenilo y de bencilo, cuyas posiciones fueron calculadas por *checkCIF/PLATON* (Spek, 2009). Los parámetros geométricos de las ocho interacciones que se discutirán se muestran en la Tabla 8.

Figura 31.

Representación gráfica de los centros de masa de los anillos aromáticos de la estructura cristalina



Nota: El centro de masa del anillo de fenilo del molécula A se representa con una esfera de tonalidad naranja denominada Cg3; el centroide del anillo aromático del bencilo del molécula A se representa con una esfera de tonalidad morada que se denomina Cg4; el centro de masa del fenilo de la molécula B se representa por medio de una esfera de

un tono verde y se denomina Cg8; el centroide del anillo aromático del bencilo de la molécula B se denomina como Cg9 y es representado por medio de una esfera de tono celeste.

Tabla 8.

Parámetros geométricos asociados con las interacciones $\pi \cdots \pi$ de JK-064

Interacción	Cg-Cg	α	β	γ	CgI _{Perp}	CgJ _{Perp}	Operación de simetría
Cg3-Cg3	5.386(8)	0.0(7)	57.3	57.3	2.913(6)	2.912(6)	-1+x, y, z
Cg3-Cg3	5.386(8)	0.0(7)	57.3	57.3	2.913(6)	2.913(6)	1+x, y, z
Cg4-Cg4	5.386(9)	0.0(7)	51.0	51.0	3.388(6)	3.388(6)	-1+x, y, z
Cg4-Cg4	5.386(9)	0.0(7)	51.0	51.0	3.387(6)	3.388(6)	1+x, y, z
Cg8-Cg8	5.385(10)	0.0(8)	43.8	43.8	3.855(7)	3.885(7)	-1+x, y, z
Cg8-Cg8	5.385(10)	0.0(8)	43.8	43.8	3.855(7)	3.885(7)	1+x, y, z
Cg9-Cg9	5.386(9)	0.0(7)	48.4	48.4	3.578(6)	3.577(6)	-1+x, y, z
Cg9-Cg9	5.386(9)	0.0(7)	48.4	48.4	3.577(6)	3.578(6)	1+x, y, z

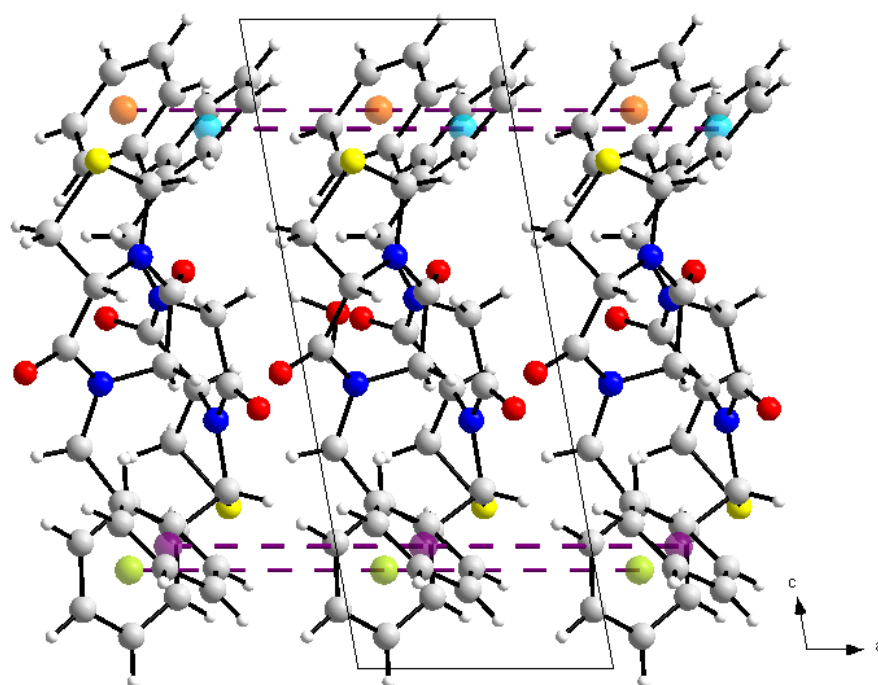
Nota: Cg-Cg es la distancia entre los dos centroides en Å, α es el ángulo que se forma entre los planos normales de los anillos que conforman la interacción, β es el ángulo entre el vector Cg-Cg y la normal del plano del anillo donde termina el vector, γ es el ángulo entre el vector Cg-Cg y el plano normal del anillo donde inicia el vector, CgI_{Perp} es la distancia perpendicular del CgI en el anillo J en Å y CgJ_{Perp} es la distancia perpendicular del CgJ en el anillo I en Å.

Utilizando la información de la Tabla 2 se puede determinar el tipo de conformación que presenta cada una de las interacciones descritas. Como se mencionó en la sección 3.4 hay tres tipos de conformaciones para las interacciones $\pi \cdots \pi$, la configuración de cara con cara o paralela, la configuración de cara-vértice o de forma de T y la configuración paralela desplazada. El valor que toman los ángulos que describen la interacción son los parámetros que determinan la conformación que se está representando.

Teniendo en cuenta la información de la Tabla 2 y la Tabla 8 se puede afirmar que las interacciones $\pi\cdots\pi$ del material JK-064 son del tipo paralelas desplazadas, como se observa en la Figura 32.

Figura 32.

Interacciones $\pi\cdots\pi$ del tipo paralela desplazada observadas



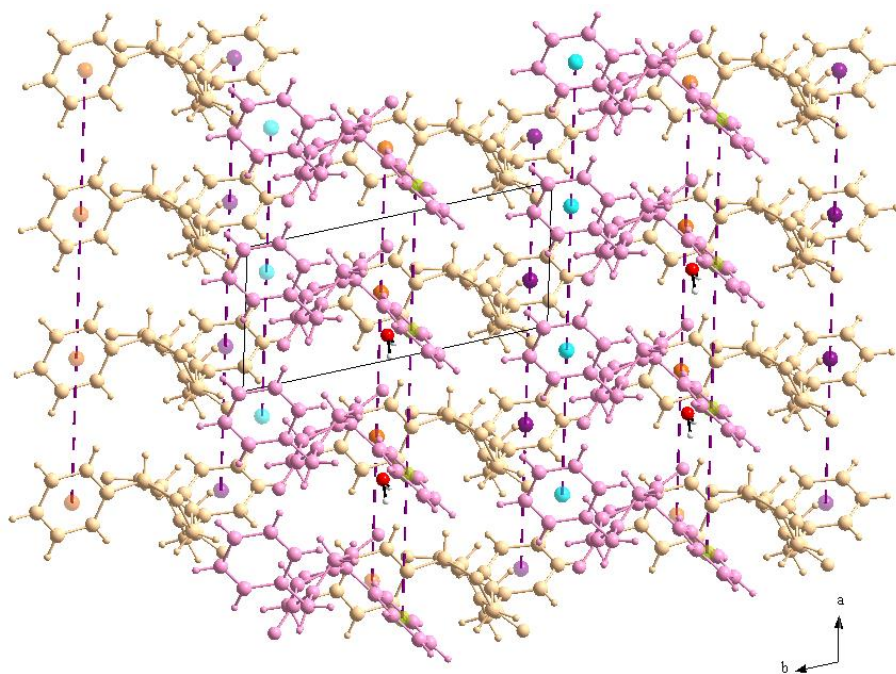
Nota: las líneas punteadas moradas indican las interacciones intermoleculares del tipo $\pi\cdots\pi$.

Estos contactos moleculares forman una cadena que se extiende a lo largo del eje *a* como se puede observar en la Figura 32. La repetición de estas interacciones permite observar dos arreglos de empaquetamientos en las vistas del material a lo largo del eje *b* y *c* (ver Figura 33).

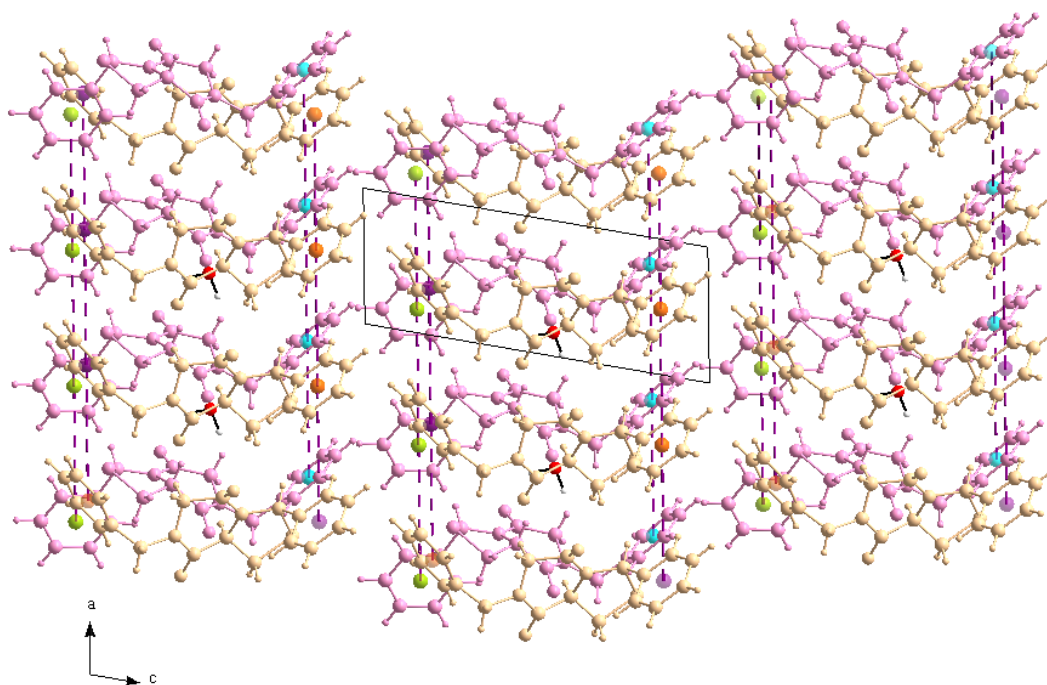
Figura 33.

Empaquetamiento del material JK-064 a lo largo del eje c y b

a)



b)



Nota: las líneas punteadas moradas indican las interacciones intermoleculares del tipo $\pi \cdots \pi$. Las moléculas A se encuentran en color bronce y las moléculas B de color rosa. a) vista del empaquetamiento a lo largo del eje c ; y b) vista del empaquetamiento a lo largo del eje b .

En las vistas a lo largo de los ejes b y c del empaquetamiento del material (Figura 33) se observa que las dos moléculas del material muestran un arreglo de espina de bacalao debido a sus interacciones $\pi \cdots \pi$. Las moléculas de A en el empaquetamiento (moléculas de color bronce) forman entre sí mismas el arreglo de espinas de bacalao y las moléculas de B tienen el mismo comportamiento entre ellas. Este tipo de empaquetamiento se corrobora con el posterior análisis de las huellas dactilares en la sección 6.1.5.4.

6.1.5.3 Análisis de las Superficies de Hirshfeld. Como se mencionó anteriormente, en las superficies de densidad electrónica o superficies de Hirshfeld (HS) se pueden observar las interacciones de carácter intermolecular que se presentan en un material cristalino. Las interacciones descritas en la sección 6.1.5.2 se pueden corroborar en las HS .

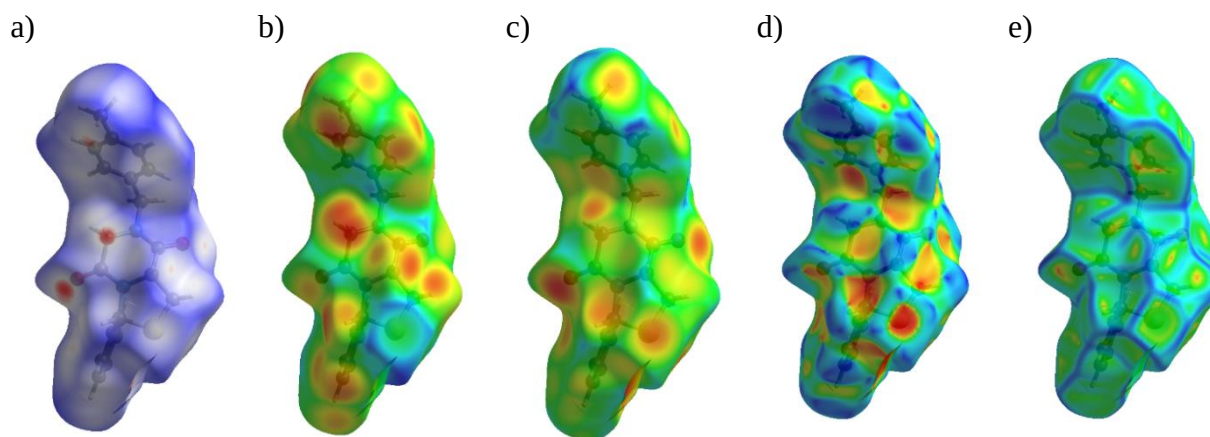
Con el programa CrystalExplorer (P. R. Spackman *et al.*, 2021) se calcularon las HS de cada una de las moléculas del material JK-064. Las HS se calcularon a partir de DFT por medio del funcional B3LYP/6-31G(d, p) (Mackenzie *et al.*, 2017) para determinar la densidad electrónica de los átomos que conforman cada una de las moléculas dentro de la celda unidad. Todas las superficies se calcularon en la mayor calidad grafica permitida en el programa, para poder obtener las imágenes de la mejor calidad posible.

Para el estudio de este material se consideraron cinco tipos de HS delineadas en: distancia de contacto normalizada (d_{norm}), distancia de un punto de la superficie al átomo más cercano dentro de la superficie (d_i), distancia de un punto de la superficie al átomo más cercano fuera de la superficie (d_e), índice de forma, S , por el inglés *Shape*, y curvatura, C , por el inglés *Curveness*. Los

cinco tipos de *HS* se encuentran ilustradas en la Figura 34. Del análisis de cada una de las superficies antes mencionada se obtiene información importante sobre las interacciones supramoleculares presentes en el material.

Figura 34.

Tipos de superficies de Hirshfeld.



Nota: a) *HS* delineada en d_{norm} ; b) *HS* trazada en d_i ; c) *HS* trazada en d_e ; d) *HS* delineada en S ; y e) *HS* trazada en C .

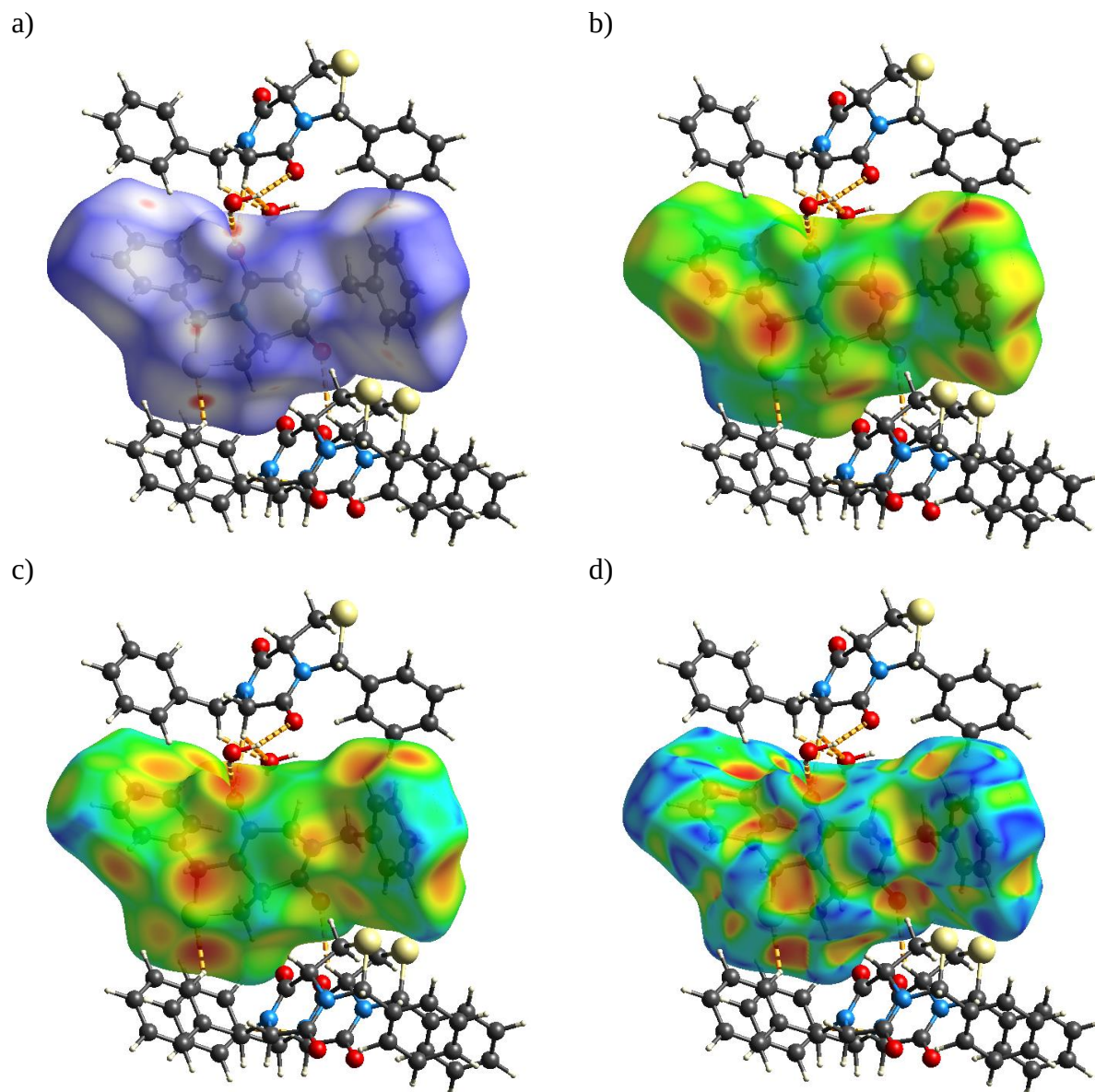
En la *HS* delineada en d_{norm} (Figura 34a) se observan zonas de color azul, blanco y rojo. Las zonas azules son aquellas donde no ocurren interacciones intermoleculares de ningún tipo. En las áreas blancas tienen lugar interacciones de largo alcance o baja energía. Finalmente, las zonas rojas representan interacciones con un carácter energético alto. En la *HS* delineada en d_i (Figura 34b) se observan las interacciones que tienen lugar entre la molécula que se encuentra dentro de la superficie y la superficie misma, siendo las zonas de coloración naranja donde ocurre una interacción entre la molécula y la superficie. En la *HS* trazada en d_e (Figura 34c) se muestran las interacciones que ocurren entre la superficie y una molécula diferente. Al igual que en la *HS*

delineada en d_i , las zonas anaranjadas indican los lugares donde ocurren las interacciones. La *HS* trazada en índice de forma (*S*) permite determinar la naturaleza de la interacción que se refleja sobre la superficie, las cuales se representan por medio de óvalos, formas triangulares y cuadradas de color rojo dependiendo del tipo de interacción (óvalos para enlaces de hidrógeno, formas triangulares y cuadradas para $\pi \cdots \pi$ y $C-H \cdots \pi$). Finalmente, la *HS* delineada en curvatura (*C*), representadas en color verde, permiten identificar las zonas planas correspondientes a interacciones intermoleculares del tipo $\pi \cdots \pi$, como se ilustran en la Figura 34e (Shikhaliyev *et al.*, 2019).

En la Figura 35 se presentan las *HS* donde se reflejan los enlaces de hidrógeno en los cuales participa la molécula A del material JK-064.

Figura 35.

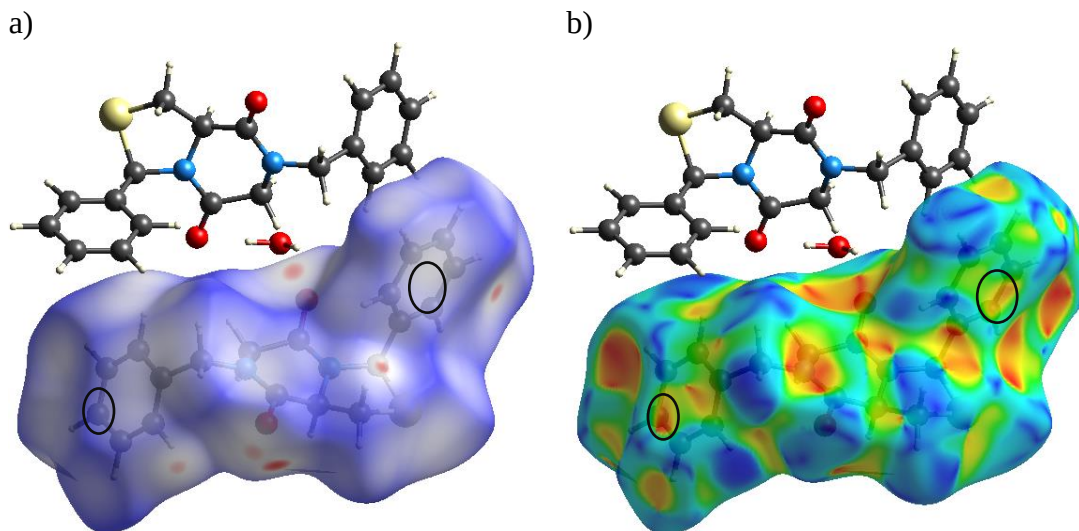
HS de los enlaces de hidrógeno de la molécula A



Nota: las líneas punteadas de color naranja representan los enlaces de hidrógeno; a) superficie delineada en d_{norm} de la molécula A; b) superficie trazada en d_i de la molécula A; c) superficie delineada en d_e de la molécula A; y d) superficie delineada S de la molécula A.

Sobre la *HS* trazada en d_{norm} (Figura 35a) se observan varias zonas rojas que corresponden a varias de las interacciones de carácter intermolecular discutidas en la sección 6.1.5.2, entre ellas los enlaces de hidrógeno en los que participa la molécula A (señaladas con las líneas anaranjadas). Los enlaces de hidrógeno hacen contacto con la superficie en las zonas rojas cercanas asociadas con los átomos que participan en los enlaces de hidrógeno. En las *HS* delineada en d_i (Figura 35b) se observa un color verde sobre las zonas de los átomos que participan en los enlaces de hidrógeno, indicando que las densidades electrónicas de los aceptores no están interaccionando con la *HS*. En la superficie delineada en d_e (Figura 35c) se tienen áreas de forma circular de color rojo sobre los átomos que participan en los contactos, indicando cómo la densidad electrónica de los grupos donadores interacciona con la *HS*. En la Figura 35d (*HS* trazada en S) se observan formas ovaladas de color rojo sobre las posiciones atómicas de los aceptores que forman los enlaces de hidrógeno, confirmando la naturaleza de estas interacciones sobre la superficie.

Las interacciones del tipo $\pi \cdots \pi$ también se observan en las superficies de Hirshfeld que se muestran en la Figura 36.

Figura 36.*Superficie de Hirshfeld de las interacciones $\pi\cdots\pi$ de la molécula A*

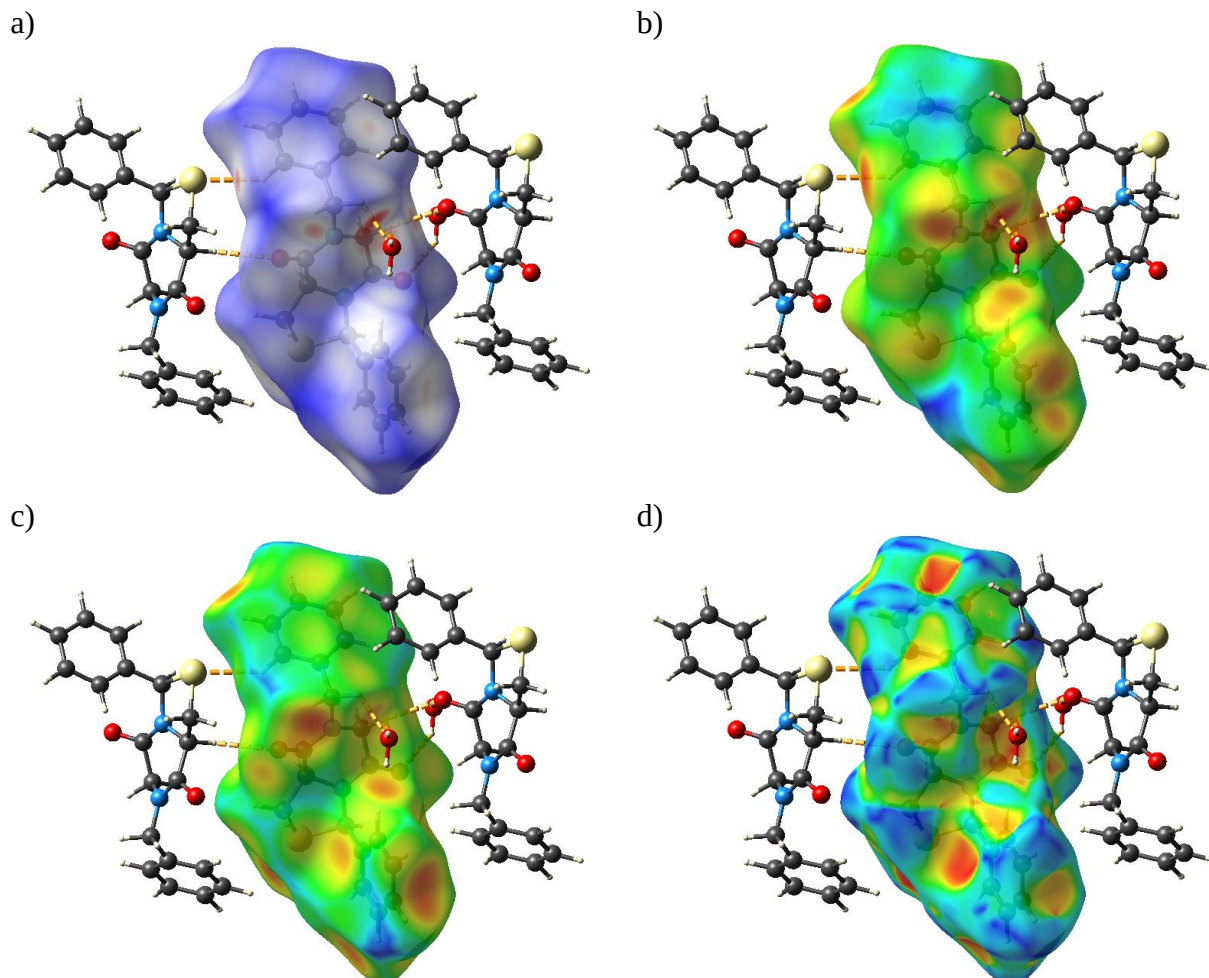
Nota: a) superficie delineada en d_{norm} de la molécula A y b) superficie delineada en S de la molécula A.

Las interacciones en las que participan los anillos fenilo y bencilo de la molécula A se señalan con óvalos de color negro en la Figura 36. En las zonas cercanas a los átomos de carbono C8A y C17A se observan áreas blancas en la HS trazada en d_{norm} (Figura 36a), que indican un contacto intermolecular de baja energía. La naturaleza de este contacto se confirma en la HS delineada en S (Figura 36b) donde las zonas de la superficie sobre los átomos mencionados tienen formas triangulares de color naranja, que indican una interacción del tipo $\pi\cdots\pi$.

De una forma similar en la superficie de Hirshfeld de la molécula B también se encuentran reflejadas las interacciones intermoleculares en las que participa dicha molécula. En la Figura 37 se ilustran las HS de la molécula B del material cristalino.

Figura 37.

Superficies de Hirshfeld de los enlaces de hidrógeno de la molécula B



Nota: a) superficie delineada en d_{norm} de la molécula B; b) superficie trazada en d_i de la molécula B; c) superficie trazada en d_e de la molécula B y d) superficie delineada en S de la molécula B.

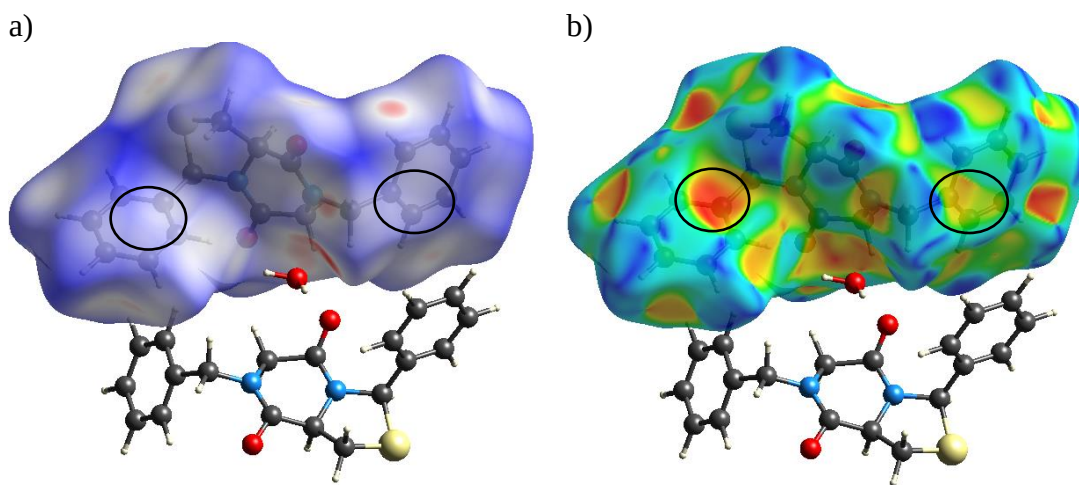
En la *HS* de la Figura 37a, cercana a la posición del hidrógeno H13B1 se observa una zona de color rojo en la *HS* delineada en d_{norm} que muestra uno de los enlaces de hidrógeno presentes. En las superficies trazada en d_i (Figura 37b) se observan zonas de color verde sobre los aceptores que participan en el enlace de hidrógeno y zonas de color naranja intenso sobre los hidrógenos que

forman dicho enlace. Por otra parte, en la Figura 37c se tiene el caso contrario que se observa en las superficies delineadas en d_i . Hay zonas verdes sobre las posiciones de los hidrógenos que hacen parte del enlace y zonas naranjas sobre los átomos aceptores. En la HS trazada en S (Figura 37d) se observa que sobre las zonas de los átomos que participan en los enlaces de hidrógeno se tienen áreas de forma ovalada de color naranja o rojo, confirmando la naturaleza del contacto.

Las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ de la molécula B también se encuentran reflejadas en la superficie de Hirshfeld del material, como se ilustra en la Figura 38.

Figura 38.

Superficie de Hirshfeld de las interacciones $\pi \cdots \pi$ de la molécula B



Nota: a) superficie delineada en d_{norm} de la molécula B y b) superficie delineada en SI de la molécula B.

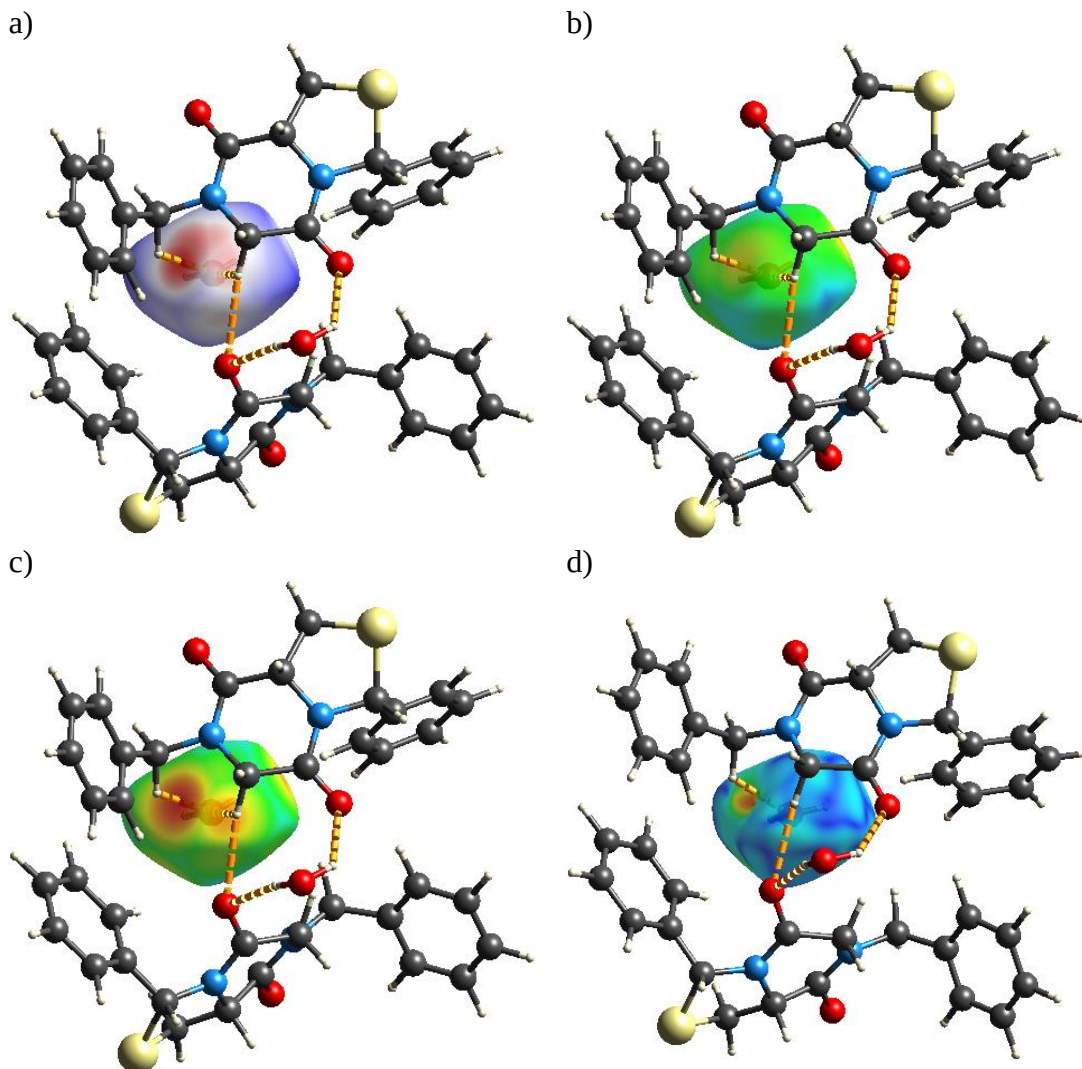
En esta figura, los óvalos de color negro señalan las zonas de las interacciones entre los anillos aromáticos de la molécula B. Las interacciones en las que participa el anillo fenilo se muestran por medio de unas zonas blancas en la HS delineada en d_{norm} , cercana a la posición de los átomos C7B y C12B (Figura 38a). En la superficie de HS trazada en S se observa una zona de color

naranja con una forma cuadrada deformada. Las interacciones en las que participa el anillo de bencilo se ilustran en la *HS* delineada en d_{norm} sobre las posiciones atómicas del C15B y C16B, y en la superficie de *HS* trazada en *S* en una zona con forma de triángulo deformado de color amarillo tenue.

En la Figura 39 se muestran los enlaces de hidrógeno en los que participa la molécula de agua presente en el material.

Figura 39.

Superficies de Hirshfeld de la molécula de agua en el material JK-064



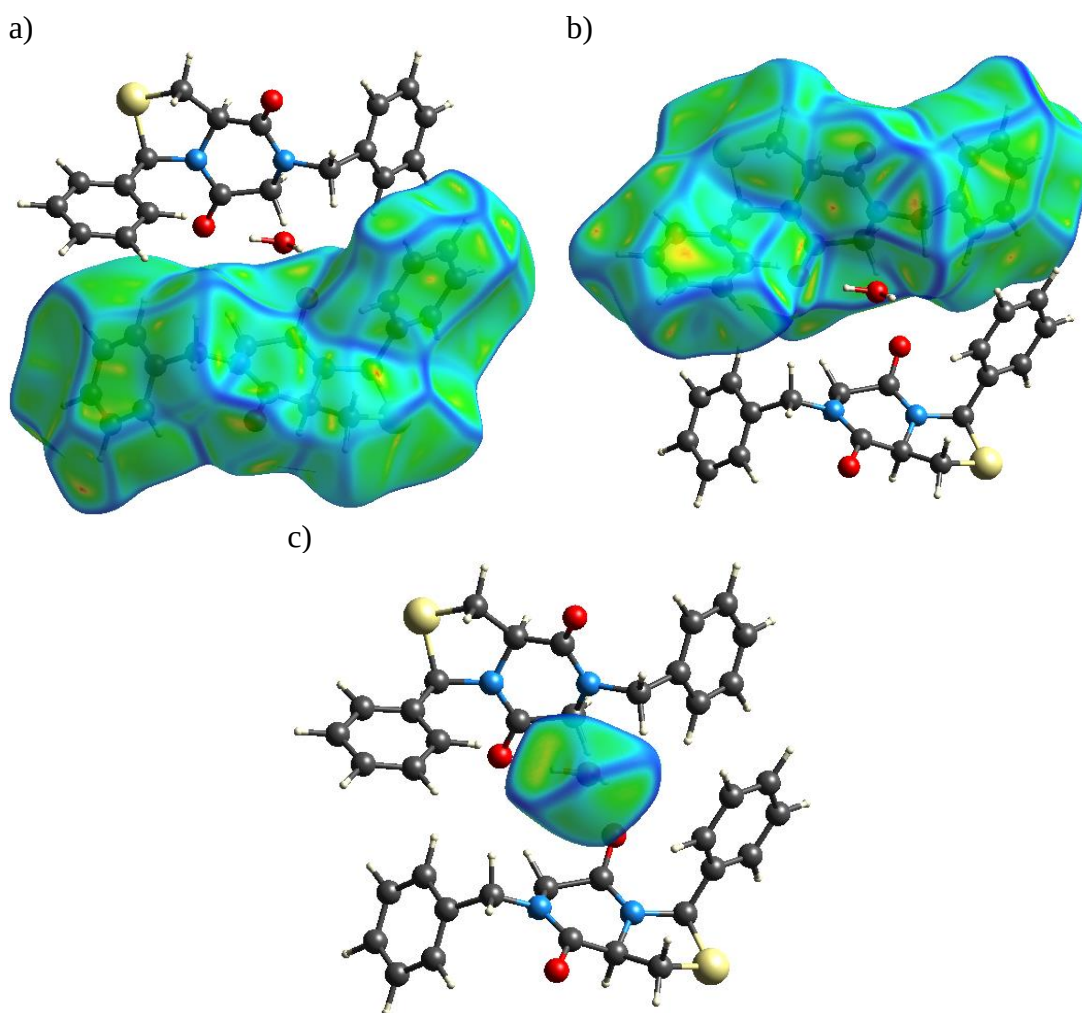
Nota: a) superficie trazada en d_{norm} del agua; b) superficie trazada en d_i del agua; c) superficie trazada en d_e del agua y d) superficie trazada en SI del agua.

Sobre la superficie delineada en d_{norm} del agua presente (Figura 39a) se observa dos zonas rojas sobre la posición del oxígeno Ow1. La más intensa de ellas es la asociada con el enlace de hidrógeno que se forma con el hidrógeno H13B1. La superficie trazada en d_i (Figura 39b) muestra

que la zona alrededor del oxígeno es de color verde, mientras que en la superficie delineada en d_e (Figura 39c) tiene una coloración anaranjada. Esto se debe a que las interacciones donde el oxígeno Ow1 se comporta como un aceptor no se refleja en la superficie delineada en d_i , pero si en las trazadas en d_e . El último tipo de superficie de Hirshfeld, las *HS* delineada en C , se encuentra ilustrado en la Figura 40.

Figura 40.

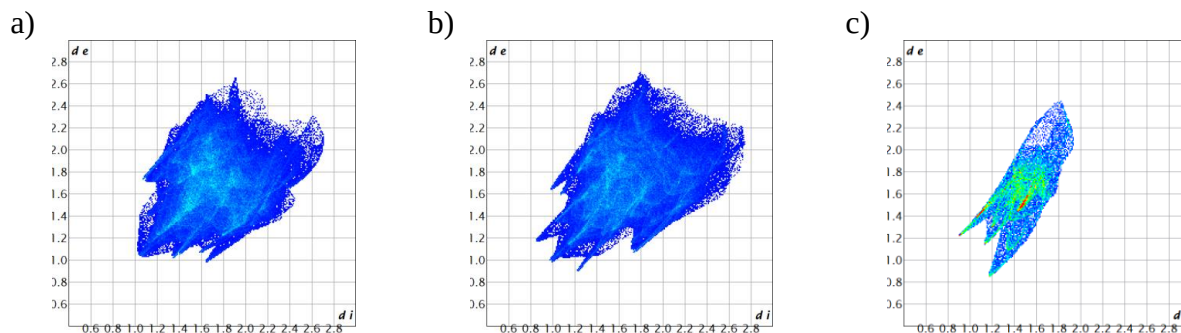
HS de C del material JK-064



Nota: a) *HS* delineada en C de la molécula A; b) *HS* delineada en C de la molécula B y c) *HS* delineada en C del agua presente en el material.

En las *HS* trazada en *C* del material JK-064 se encuentran varias porciones planas (áreas de color verde), donde se presentan algunas de las interacciones intermoleculares ya descritas. En las moléculas A y B se encuentran varias zonas planas alrededor de los átomos que no se describieron en la sección 6.1.5.2 (Figura 40a y Figura 40b), que muestran otros contactos intermoleculares observados, de menor importancia. En la *HS* trazada en *C* del agua una gran porción de la superficie presenta un área plana (Figura 40c) debido a la gran diferencia en el volumen de esta superficie de Hirshfeld con respecto a las superficies de las moléculas A y B.

6.1.5.4 Análisis de huellas dactilares. Otro de los componentes de las *HS* es la huella dactilar que se representa por medio de una gráfica en dos dimensiones (2D) de las distancias de la superficie de densidad electrónica al átomo más cercano de la molécula que se encuentra dentro de la superficie (d_i , eje de las abscisas), *versus* la distancia de la *HS* de uno de los átomos que se encuentran fuera de la superficie descrita (d_e , eje de las ordenadas) (Spackman y Jayatilaka, 2009). Para el material JK-064 se presenta la huella dactilar para cada una de las moléculas cristalográficamente independientes, como se observa en la Figura 41.

Figura 41.*Huellas dactilares del material JK-064*

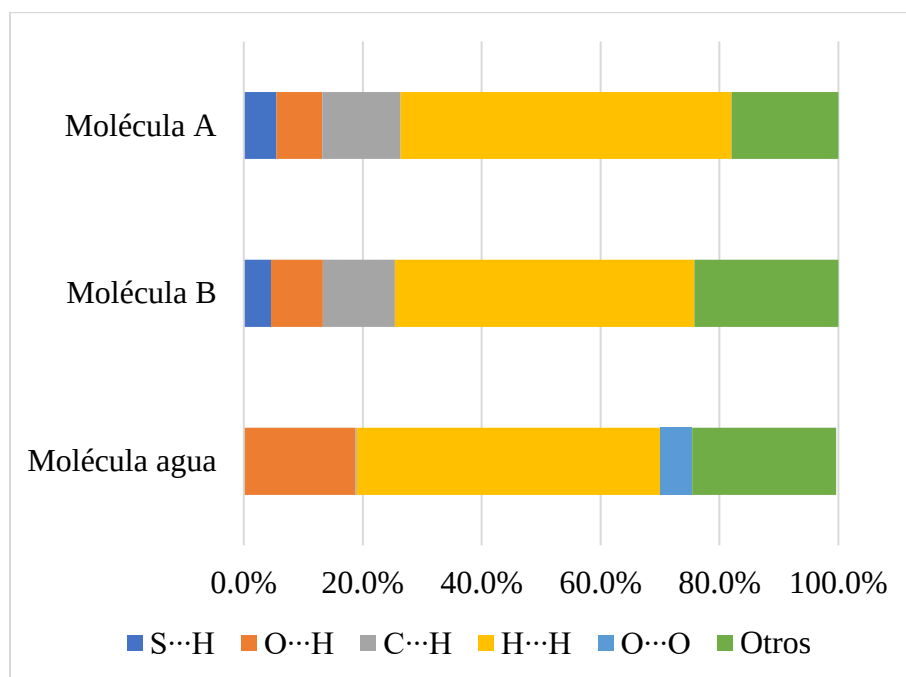
Nota: a) huella dactilar de la molécula A; b) huella dactilar de la molécula B; y c) huella dactilar de la molécula de agua.

La huella dactilar de la molécula A y de la molécula B (Figura 41a y Figura 41b, respectivamente) tiene forma de caparazón, en la que se pueden observar diferencias en el rango de 1.0-2.0 Å y 0.8-2.0 Å en d_e y d_i , respectivamente. En la huella dactilar del agua se observan zonas verdes, azules y rojas, mientras que las huellas de las moléculas A y B presentan tonos azules, azul intenso y azul celeste. Las zonas verdes y rojas en la huella dactilar del agua se deben a los contactos a cortas distancias presentes debidos al pequeño volumen de su HS (24.50 Å³).

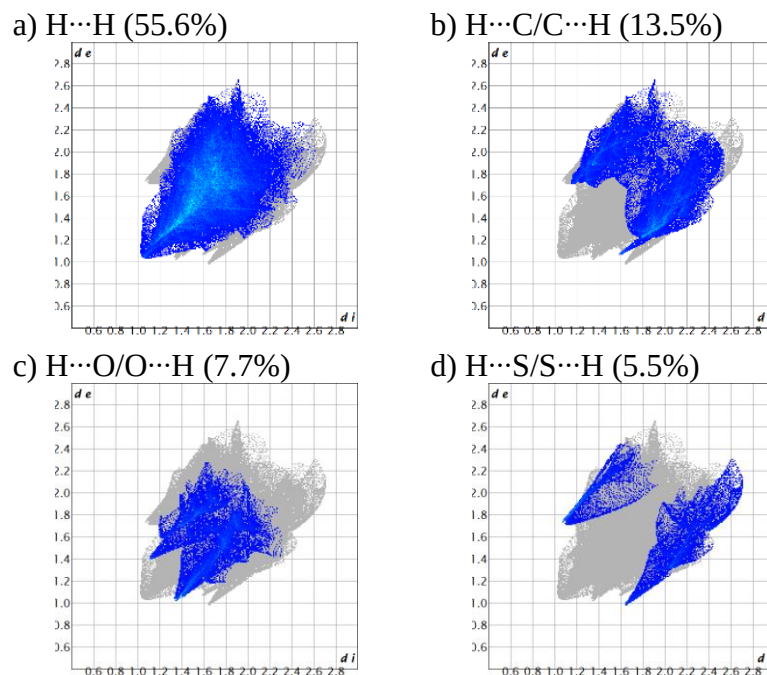
En las huellas dactilares se pueden determinar las áreas que pertenecen a las interacciones que ocurren entre dos grupos de átomos, determinando el nivel de contribución de dichas interacciones a la superficie de Hirshfeld. En la Figura 42 se muestra una comparación de las contribuciones realizadas por los diferentes tipos de contactos intermoleculares para la molécula A, la molécula B y la molécula de agua del material JK-064. Todas las contribuciones a la HS menores al 4.5% se representan como otros contactos intermoleculares en la gráfica de barras.

Figura 42.

Comparación de las contribuciones porcentuales de las interacciones intermoleculares en las huellas dactilares



Las huellas dactilares de las contribuciones de mayor valor a la *HS* de la molécula A se presentan en la Figura 43.

Figura 43.*Contribuciones más relevantes de las interacciones de la molécula A*

Nota: a) contribuciones de las interacciones $H\cdots H$; b) contribuciones de las interacciones $H\cdots C/C\cdots H$; c) contribuciones de las interacciones $H\cdots O/O\cdots H$; d) contribuciones de las interacciones $H\cdots S/S\cdots H$.

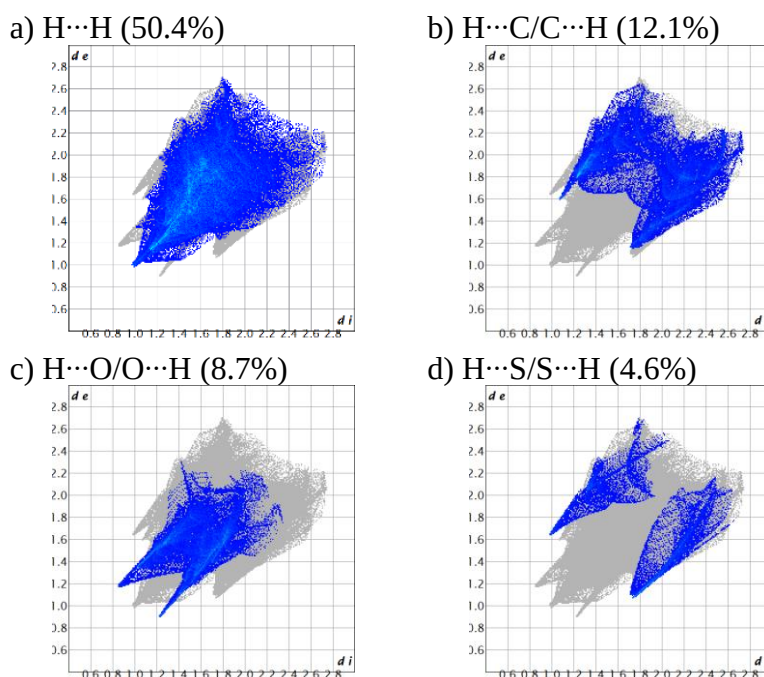
De todas las interacciones intermoleculares que tienen lugar en la molécula A del material, los contactos $H\cdots H$ que ocurren con distancias de 2.0 a 5.6 Å representan un 55.6% de las contribuciones a la superficie (Figura 43a). En la Figura 43b se observan las zonas que representan las interacciones $H\cdots C/C\cdots H$ de la HS con una contribución del 13.5% y se representa como dos crestas asimétricas en la parte superior de la huella dactilar. Las contribuciones de las interacciones $H\cdots O/O\cdots H$ representan un 7.7% de la superficie de densidad electrónica y son las zonas en las que ocurren gran parte de los enlaces de hidrógeno discutidos. Estas interacciones son las más agudas, que se encuentran entre las coordenadas (1.2, 1.4) a (1.4, 1.1). El 5.5% de las contribuciones de la

HS se deben a los contactos $H\cdots S/S\cdots H$, entre ellos el enlace de hidrógeno C19B-H19B $\cdots$ S1A, que se representan en la huella dactilar por medio de dos crestas difusas asimétricas que inician en las coordenadas (1.1, 1.7) y (1.7, 1.0).

En la huella dactilar de la molécula B, mostrada en la Figura 44, se puede ver una distribución similar a la observada en la huella dactilar de la molécula A.

Figura 44.

Contribuciones más relevantes de las interacciones de la molécula B



Nota: a) contribuciones de las interacciones $H\cdots H$; b) contribuciones de las interacciones $H\cdots C/C\cdots H$; c) contribuciones de las interacciones $H\cdots O/O\cdots H$; d) contribuciones de las interacciones $H\cdots S/S\cdots H$.

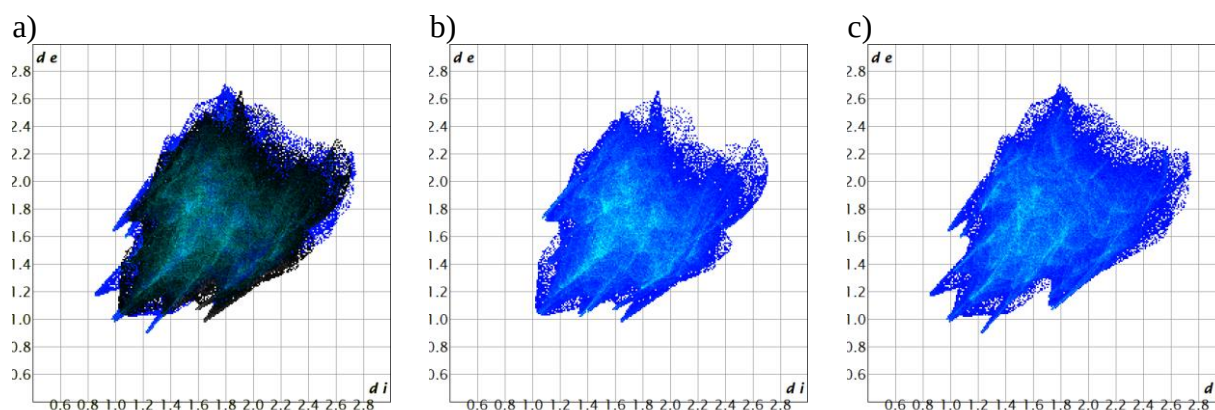
En la Figura 44a se observa que la mayoría de la huella dactilar se encuentra descrita por los contactos $H\cdots H$, representando un 50.4% de las contribuciones, que ocurren desde distancia de 2.0 a 5.0 Å. Las interacciones $H\cdots C/C\cdots H$ se representan en la huella dactilar como dos crestas que

inician en un pico agudo en 1.1 y 1.7 Å del eje de las ordenadas (Figura 44b), estas interacciones representan un 12.1% de las contribuciones a la superficie de densidad electrónica. En la huella dactilar que ilustra los contactos $H\cdots O/O\cdots H$ se observa un arreglo bidentado que inicia en dos de los picos agudos de la huella en coordenadas (0.9, 1.1) y (1.1, 0.9), ver Figura 44c; entre estos contactos se encuentran varios de los enlaces de hidrógeno descritos y contribuyen en 8.7% de la *HS*. En la Figura 44d se observan dos crestas difusas asimétricas que describen las interacciones $H\cdots S/S\cdots H$ que tienen lugar en la molécula B, que ocurren entre distancias de 2.7 a 4.0 Å, estas interacciones representan el 4.6% de las contribuciones de la superficie de densidad electrónica.

Al superponer las huellas dactilares de la molécula A y la molécula B (ver Figura 45) se observan diferencias en la manera en que se encuentra distribuidas las interacciones intermoleculares.

Figura 45.

Comparación de las huellas dactilares de la molécula A y la molécula B del material JK-064



Nota: a) superposición de las huellas dactilares, la huella dactilar de color negro corresponde a la molécula A y la huella dactilar azul es de la molécula B, b) huella dactilar de la molécula A y c) huella dactilar de la molécula B.

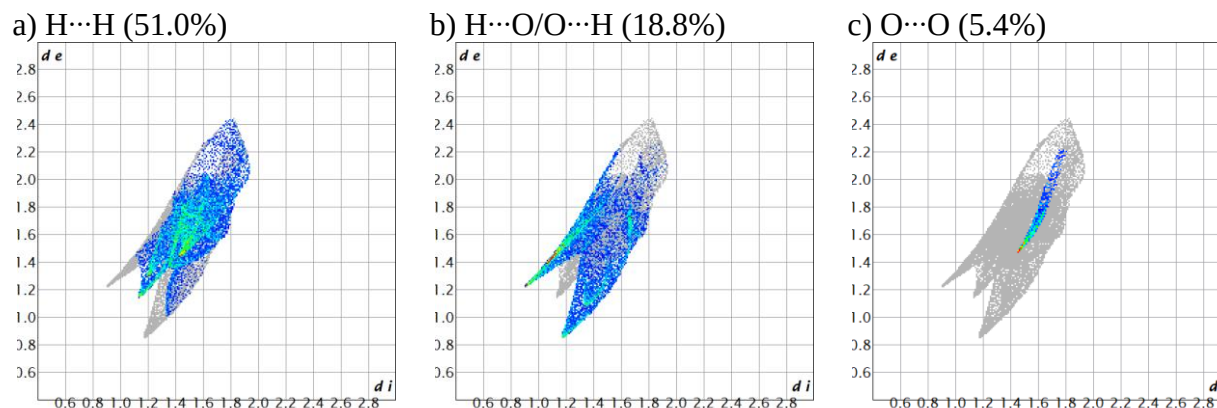
Una de las principales diferencias que se observan entre las huellas dactilares de las dos moléculas son los picos agudos que representan los enlaces de hidrógeno que se discutieron para el material. Los picos que inician en los puntos (0.9, 1.2), (1.0, 1.0), (1.0, 1.7), (1.1, 1.6) y (1.2, 0.9) hacen parte de la huella dactilar de la molécula B, mientras las zonas agudas que inician en las coordenadas (1.6, 1.1) y (1.7, 1.0) son de la molécula A. Esta diferencia se debe a los enlaces de hidrógeno formados por la molécula B y la molécula de agua, ya que las distancias entre el hidrógeno y el átomo aceptor son de las más cortas entre todos los enlaces de hidrógeno (2.11 a 2.16 Å), como se presentó en la Tabla 7.

Debido a que la relación que existe entre las contribuciones de los contactos intermoleculares $H\cdots C/C\cdots H$ y $C\cdots C$ ($(\%H\cdots C/C\cdots H)/\%C\cdots C$) es mayor que 4.5 en la huella dactilar de molécula A y la molécula B, los empaquetamientos observados por las interacciones $\pi\cdots\pi$ son del tipo de espina de bacalao, como se discutió en la sección 6.1.5.2 con la Figura 32 (Loots y Barbour, 2012).

En la molécula de agua presente en la estructura, como es de esperarse, una de las contribuciones de mayor relevancia a la *HS* es la formación de enlaces de hidrógeno, como se muestra en la Figura 46.

Figura 46.

Contribuciones más relevantes de las interacciones de la molécula de H₂O en el material



Nota: a) contribuciones de las interacciones H $\cdots$ H; b) contribuciones de las interacciones H $\cdots$ O/O $\cdots$ H; y c) contribuciones de las interacciones O $\cdots$ O.

En la huella dactilar del agua que se encuentra dentro de la red se observa un modelo con forma de cresta, donde la gran mayoría de su área se encuentra formada por los contactos H $\cdots$ H que ocurren entre distancias de 2.6 a 4.0 Å y representan un 51.0% de las contribuciones a la superficie. La zona que representa los enlaces de hidrógeno en los que la molécula de agua actúa como aceptor o donador electrónico forman un arreglo de dos crestas que cubren parte de las zonas más agudas de la huella dactilar (ver Figura 46b), representando un 18.8% de las interacciones de la superficie de Hirshfeld. La última de las contribuciones representativas (5,4%) son los contactos O $\cdots$ O que forman un arreglo de pluma sobre la huella del agua entre las coordenadas (1.5, 1.5) y (1.8, 2.2).

6.1.5.5 Redes de energía. El último componente de las superficies de densidad electrónica son las redes de energía, que identifican las contribuciones de los diferentes tipos de

energía asociada con las interacciones presentes en la red cristalina. Ellas son: energía electrostática, energía de polarización, energía de dispersión y energía de repulsión e intercambio.

La energía de una red es el resultado de la sumatoria del producto de un factor de escala por el valor de una energía determinada (Mackenzie *et al.*, 2017). En la Tabla 9 se muestran los factores de escala para cada uno de los tipos de energía de una red cristalina

Tabla 9.

Factores de escala para los tipos de energía en la red cristalina de un material

Modelo de energía	K_{elec}	K_{pol}	K_{dis}	K_{rep}
CE-HF	1.019	0.651	0.901	0.811
CE-B3LYP	1.057	0.740	0.871	0.618

Dependiendo del modelo computacional utilizado para calcular las energías de la red se debe utilizar el factor de escala apropiado para cada uno de los términos de la energía de la red, como se describe en la ecuación 19,

$$E_{Total} = E'_{Elec}K_{Elec} + E'_{Pol}K_{Pol} + E'_{Dis}K_{Dis} + E'_{Rep}K_{Rep} \quad (19)$$

onde el componente E_{Elec}' es la energía electrostática clásica de las interacciones entre las distribuciones de carga de los monómeros, el E_{Pol}' es la energía de polarización que es estimada como una suma sobre todos los átomos con términos del tipo $-1/2\alpha F$, donde F es el campo eléctrico del núcleo de cada átomo desde la distribución de carga de otro monómero y α son las polarizabilidades (tendencia de la distribución de carga) isotrópica de los átomos. El término E_{Dis}' es la energía de dispersión que representa la suma de todos los pares atómicos intermoleculares (interacciones de van der Waals), y el componente E_{Rep}' es la energía de repulsión e intercambio que se calcula a partir del producto antisimétrico de los *spins* orbitales de los monómeros.

En la Tabla 10 se muestran las contribuciones de los diferentes tipos de energía en la red del material cristalino.

Tabla 10.

Contribución de los diferentes componentes que contribuyen a la red de energía del material JK-064

Operación de Simetría	<i>R</i>	<i>E_{ele}'</i>	<i>E_{pol}'</i>	<i>E_{dis}'</i>	<i>E_{rep}'</i>	<i>E_{tot}</i>
-	12.75	2.80	-0.30	-8.90	0.00	-5.00
<i>x, y, z</i>	14.99	0.20	-0.30	-7.40	0.00	-6.50
<i>x, y, z</i>	5.39	-17.20	-5.30	-50.90	27.50	-49.40
-	8.31	-4.50	-0.90	-15.20	15.60	-8.90
-	6.31	-21.70	-6.70	-42.40	29.40	-46.70
-	6.71	-18.00	-3.80	-35.10	47.10	-23.30
-	12.18	-7.00	-0.90	-16.20	0.00	-22.20
-	3.48	-25.50	-8.10	-15.30	56.20	-11.50
-	15.27	2.90	-0.20	-5.10	0.00	-1.50
-	6.97	-17.40	-4.70	-29.90	30.40	-29.10
-	8.28	-1.60	-0.80	-9.70	3.20	-8.80
-	4.86	-20.60	-4.90	-8.10	19.80	-20.20
-	14.89	1.50	-0.30	-9.30	0.00	-6.70

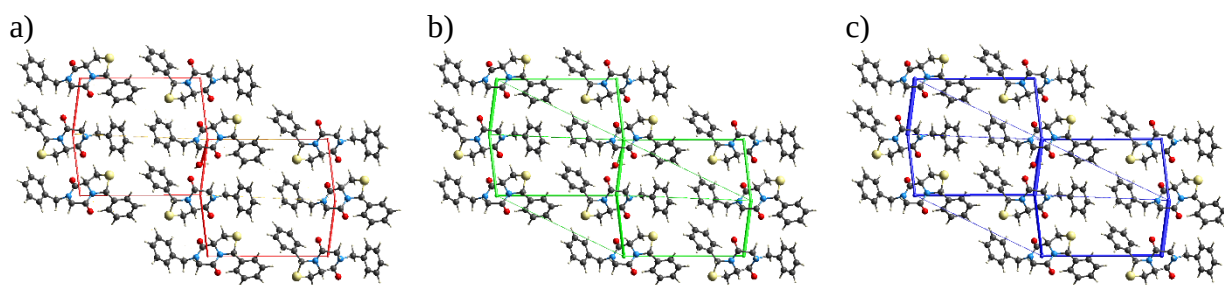
Nota: *R* es la distancia en Å entre los centros de masas de las moléculas involucradas, *E_{ele}* son las contribuciones de la energía electrostática, *E_{pol}* es la contribución de la energía de polarización, *E_{dis}* es la contribución de la energía dispersiva, *E_{rep}* son las contribuciones de la energía repulsiva e intercambio. Todas las energías se reportan en kJ/mol.

Las contribuciones energéticas con valores negativos ayudan a estabilizar la red cristalina, mientras que las energías con valores positivos desestabilizan el arreglo cristalino. Con la ecuación 19 se calcula la energía total de cada una de las moléculas que se presentan en la red. En la Tabla 10 se observa que la contribución de la energía dispersiva (*E_{dis}'*) muestra los valores más negativos, a excepción de las moléculas cuyos centros de masa se encuentran a una distancia de 3.48 y 4.86

Å, que son moléculas de agua. La energía dispersiva predomina debido a las interacciones de $\pi \cdots \pi$ y a las fuerzas de van der Waals. En la Figura 47 se muestra una representación gráfica de la red cristalina.

Figura 47.

Vista de las redes de energía del material JK-064 a lo largo del eje a



Nota: a) red de las contribuciones E_{ele} ; b) red de las contribuciones E_{dis} ; y c) red total.

Las redes de energía del material JK-064 muestran un arreglo de mallas formado por cilindros como se observa en la vista del plano bc , que se presenta en la Figura 47. En el Apéndice C se muestra una vista ampliada de la red de energía, junto con vistas a lo largo de los otros ejes. La Figura 47a es la red de las contribuciones de E_{ele} , la Figura 47b es la red de las contribuciones de tipo dispersivas en el material. La Figura 47c representa la energía total.

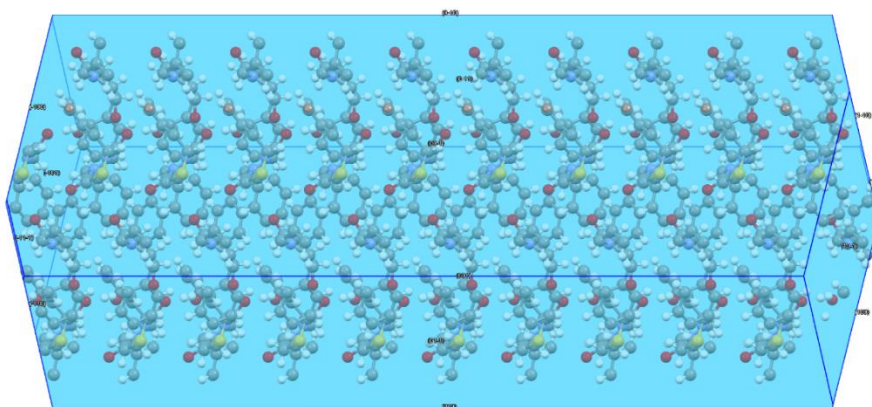
En la red de energía de las contribuciones de tipo E_{ele} (Figura 47a) se observa un arreglo ligeramente diferente a la red de energía de las contribuciones de tipo dispersivo (Figura 47b), debido a las distancias involucradas en los dos tipos de interacciones. Las contribuciones principales para la red de energía electrostática corresponden a los enlaces de hidrógeno, lo que causa que los cilindros de mayor volumen se extiendan a lo largo del eje a y b , contribuyendo de mayor forma a los cilindros verticales que se observan en la topología de la Figura 47c. En la red de energía de dispersiva (Figura 47b) se observan cilindros horizontales de un mayor volumen que

los de la red de energía electrostática, debido a que a lo largo del eje c se presentan varios contactos de van der Waals de menor importancia que no se discuten en el documento, pero aportan a la estabilidad del arreglo cristalino. Los cilindros que más aportan a la red de energía total son los de carácter dispersivo que se extienden a lo largo del eje a .

6.1.5.6 Cálculo de morfología del material JK-064. Se realizaron cálculos de predicción de la morfología del material cristalino JK-064 por medio de la herramienta BFDH *Morphology* implementada en el programa Mercury de la CSD (Macrae *et al.*, 2020). La morfología resultante muestra un hábito cristalino en forma de prisma de seis caras, como se ilustra en la Figura 48.

Figura 48.

Morfología del compuesto JK-064



Nota: vista del plano ab de JK-064.

En el hábito cristalino se observa que las seis caras de mayor área del prisma son aquellas descritas por los índices de Miller $(0\ 1\ 0)$, $(0\ \bar{1}\ 0)$, $(0\ 0\ 1)$, $(0\ 0\ \bar{1})$, $(0\ 1\ \bar{1})$ y $(0\ \bar{1}\ 1)$ (ver Figura 48) las cuales corresponden a la familia de planos de las primeras tres reflexiones del material que son (001) , (010) y $(01\bar{1})$. Estas reflexiones se observan en el patrón de difracción de polvo del material JK-064 en los valores 6.54° , 7.87° y 7.95° de 2θ , siendo la primera de estas reflexiones observadas

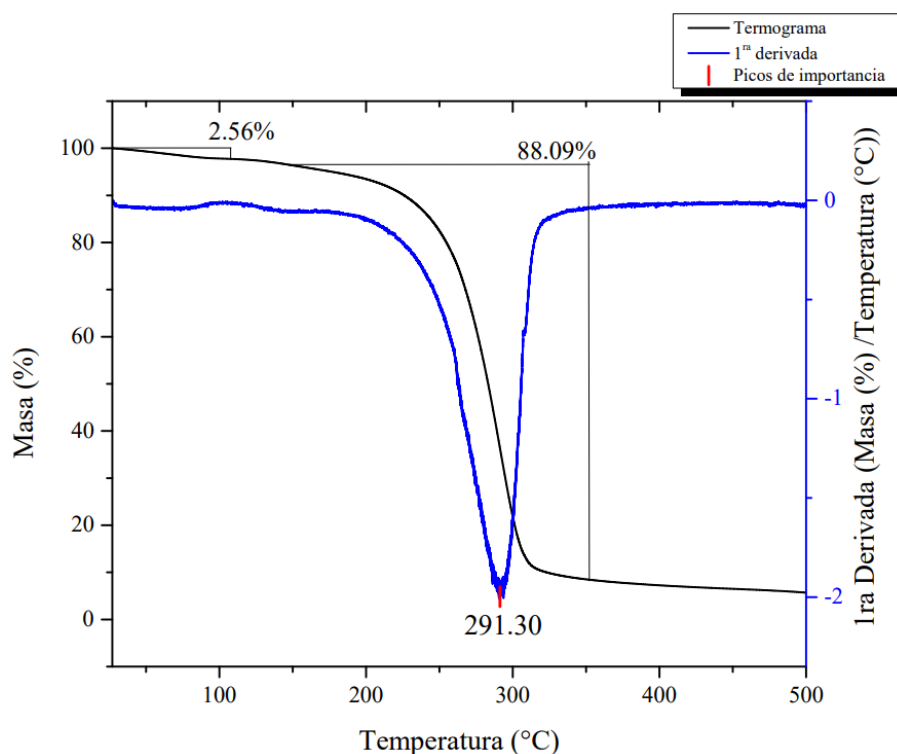
la más intensa del material. En las caras de mayor área superficial del hábito cristalino se presentan la mayoría de los enlaces de hidrógeno presentes en JK-064.

6.1.6 Análisis de TGA/DSC

Los termogramas del material se registraron en los equipos termoanalizador *TGA Discovery* 5500 y el termoanalizador *DSC Discovery* 2500. Estos instrumentos se encuentran en el Laboratorio de Investigación de Polímeros del Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander. El termograma *TGA* del material se registró desde 25 °C hasta una temperatura de 500 °C en una atmósfera de nitrógeno, con un flujo de 50 mL/min. La masa del material analizada fue de 1.603 mg y la razón de cambio de la rampa de calentamiento fue de 10 °C/min. El termograma se muestra en la Figura 49.

Figura 49.

Termograma TGA del material JK-064.

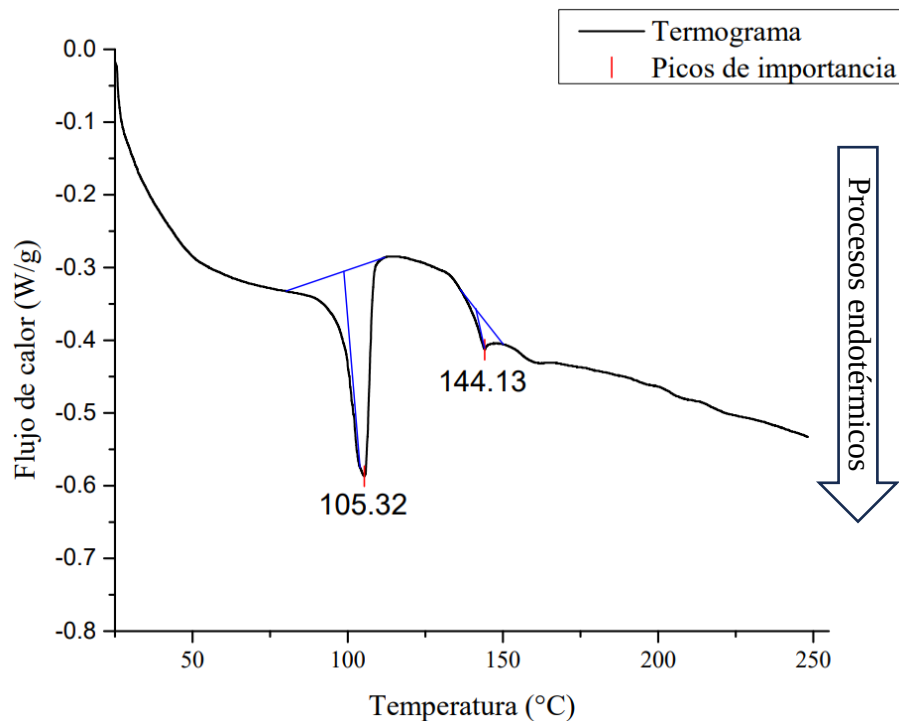


Nota: la curva negra representa el termograma de *TGA*, la curva azul es la primera derivada del termograma y la línea roja señala el punto de importancia de la primera derivada.

En el termograma *TGA* del material JK-064 se observan dos pérdidas de masa que son de importancia. La primera de estas pérdidas ocurre a una temperatura cercana a los de 108.19 °C y es de 2.56% de la masa total del material (0.0410 mg). Esta pequeña pérdida de masa se atribuye a la molécula de agua que se representa en la fórmula del compuesto, ya que en una celda unidad hay dos moléculas del compuesto JK-064 y una molécula de agua, como ya se ha mencionado. Por lo que la masa molar de la celda unidad es de 694.84 g/mol, de los cuales 18.01 g/mol son de la molécula de agua presente. La representación porcentual de dicha masa molar en la celda unidad es de 2.59%.

La segunda pérdida de masa que se observa en el termograma inicia a 144.73 °C y termina en 352.62 °C; dicha pérdida representa un 88.09% de la masa del total del material. La pérdida de masa se debe a la degradación del material, al no ser estable en las temperaturas medidas. En la curva de la primera derivada del termograma se observa que el punto de inflexión se encuentra en 291.30 °C, que es el punto donde ocurre el mayor cambio en la masa del material.

El termograma *DSC* se registró en una rampa entre 25 y 250 °C, en una atmósfera de nitrógeno con un flujo de 50 mL/min. La razón de cambio de la rampa de calentamiento fue la misma utilizada en el *TGA*, 10 °C/min, y la masa analizada del compuesto fue de 1.100 mg. El termograma *DSC* se observa en la Figura 50.

Figura 50.*Termograma DSC del material JK-064.*

Nota: la curva negra describe el termograma de DSC y las líneas rojas señalan los puntos de importancia del termograma.

En los resultados del análisis de DSC se observan dos procesos endotérmicos. El primero de ellos tiene una temperatura pico de 105.32 °C, que se asocia a la pérdida de agua en el material y a la temperatura de fusión. Esta temperatura se encuentra muy cercana al intervalo reportado por Cala (Cala Gómez, 2015) utilizando un fusiómetro, de 106-109 °C, como se muestra en la Tabla 5. El segundo proceso endotérmico presenta una temperatura pico en 144.13 °C, la cual se puede asociar al inicio de la descomposición del material una vez se ha eliminado el agua presente en la celda unidad.

6.2 Caracterización Estructural de JK-081

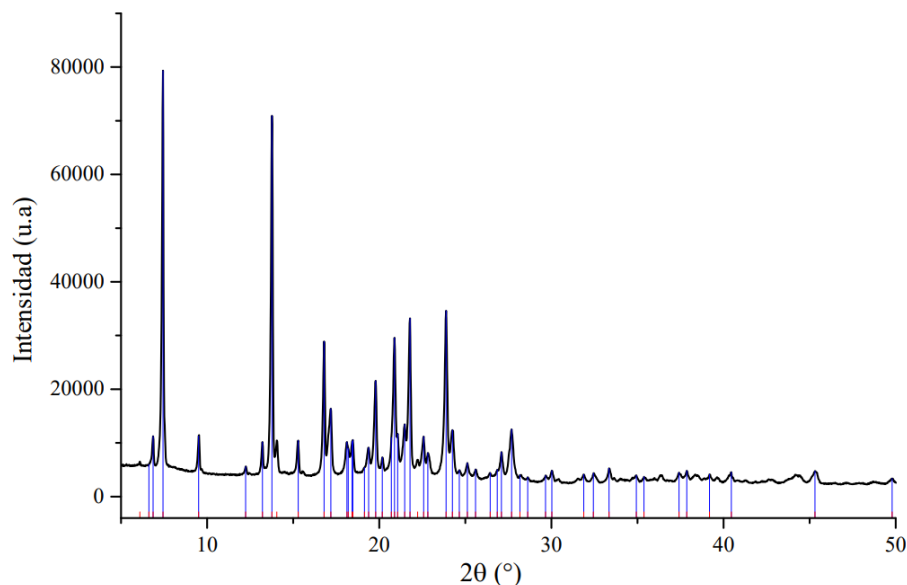
Los resultados obtenidos en la determinación de la estructura cristalina del compuesto de interés JK-081 se presentan en esta sección.

6.2.1 Indexado del Patrón de Difracción de Polvo de JK-081

Usando la interfaz gráfica del PreDICT (Blanton *et al.*, 2019) se seleccionaron los máximos de Bragg que se utilizaron para el indexado que se realizó por medio del programa DICVOL (Louër y Boulton, 2014). El patrón de difracción de polvo del material recristalizado en una mezcla de acetato de etilo y n-heptano (relación 1:1), y los máximos de difracción usados en el indexado se muestran en la Figura 51. El indexado de este patrón sugiere que el material cristaliza en un sistema ortorrómbico. Los parámetros de celda fueron: $a=5.253(1)$ Å, $b=13.364(2)$ Å, $c=25.660(5)$ Å, $V=1801.52(7)$ Å³. Las *FOM* de la celda unidad son $M_{20}=31.5$ y $F_{50}=91.0$ (0.0104, 27). En el proceso de indexado se utilizaron un total de 50 máximos de difracción y 47 fueron correctamente indexados. A pesar de los intentos de obtener una celda unidad que indexara correctamente los 50 máximos de Bragg, los resultados no eran satisfactorios.

Figura 51.

Máximos de difracción usados en el indexado del material JK-081.

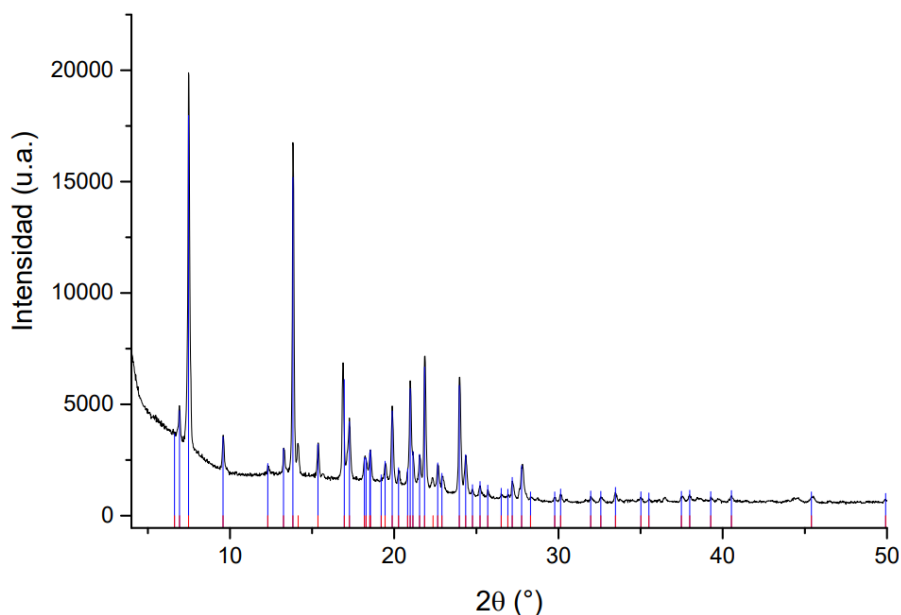


Nota: las líneas rojas debajo del patrón de difracción de polvo son las posiciones de los máximos utilizados (observadas experimentalmente), las líneas azules los máximos de difracción calculados por el proceso de indexado.

Con el propósito de intentar eliminar las posibles impurezas presentes en el material se realizó la recrystalización de este. Se utilizó una mezcla de los solventes metanol y acetonitrilo (relación 4:1), que fue empleada en el proceso de recrystalización de compuestos similares reportados en la literatura consultada (Van Poucke *et al.*, 1983). El patrón de difracción de rayos X de polvo del material recrystalizado se muestra en la Figura 52.

Figura 52.

Patrón de difracción de polvo del material JK-081 recristalizado.



Nota: las líneas rojas debajo del patrón de difracción de polvo son las posiciones de los máximos utilizados (observadas experimentalmente), las líneas azules los máximos de difracción calculados por el proceso de indexado.

Se volvió a realizar el indexado con el nuevo patrón de difracción, los máximos utilizados se observan en la Figura 52. Los resultados del indexado continúan sugiriendo que el material cristaliza en un sistema ortorrómbico. Los parámetros de celda unidad son $a=5.242(9)$ Å, $b=13.334(2)$ Å, $c=25.593(3)$ Å, $V=1788.88(5)$ Å³. Las FOM de la celda unidad son $M_{20}=54.5$ y $F_N=135.1$ (0.0055, 27). La cantidad de máximos de Bragg utilizados fueron 50, de los cuales 48 se indexaron correctamente. Al comparar el patrón de difracción de polvo inicial y el del material recristalizado (Figura 51 y Figura 52, respectivamente), se observa que uno de los máximos de difracción no indexados (6.0909° en 2θ) ya no se encuentra en el patrón de difracción registrado. Adicionalmente se observó una mejora considerable en las FOM de la celda unidad resultante, por

ello, se decidió continuar el proceso de determinación estructural con estos resultados. Los detalles del proceso de indexado de los patrones de difracción de polvo del compuesto JK-081 se muestran en el Apéndice D del documento.

6.2.2 *Determinación del Grupo Espacial del Material JK-081*

El grupo espacial se determinó utilizando los parámetros de celda obtenidos en el indexado y considerando las condiciones de los índices de Miller para el tipo de celda unidad y los elementos de simetría traslacionales. Utilizando el programa EXPO2014 (Altomare *et al.*, 2015) se seleccionó el grupo espacial $P2_12_12_1$, como el más probable, basándose en las ausencias y presencias de los hkl de la celda unidad. Considerando el volumen de la celda unidad ($1788.88(5) \text{ \AA}^3$) y que el volumen promedio que podría ocupar una molécula del compuesto JK-081 es de $450 \text{ \AA}^3$, se esperan cuatro moléculas dentro de la celda unidad.

Utilizando el método de Le Bail con el programa TOPAS (Coelho, 2018) se validaron los parámetros de la celda unidad y el grupo espacial seleccionado. De manera similar al material JK-064, se estableció un polinomio de Chebyshev para modelar la radiación de fondo, el grado del polinomio fue 18. Se utilizó una función pseudo-Voigt para modelar la forma de los máximos de Bragg. Se refinaron los componentes del polinomio de Chebyshev, los parámetros de la celda unidad y los parámetros de la función de los picos para que tomaran los mejores valores posibles. Los parámetros residuales de desacuerdo obtenidos luego del ajuste fueron $R_{exp}=2.35$, $R_{wp}=4.86$, $R_p=3.28$ y $GoF=2.07$, que indican que la celda unidad y el grupo espacial muy probablemente son los correctos.

6.2.3 *Determinación de la Estructura Cristalina del Material JK-081*

Para el proceso de la determinación de un modelo que pueda reproducir el patrón de difracción registrado se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos. El diagrama molecular reportado por Cala (Cala Gómez, 2015), los resultados obtenidos por el método de Le Bail y la información contenida en el patrón de difracción en el rango de 4° a 50° en 2θ .

El modelo estructural utilizado se elaboró a partir del diagrama molecular del compuesto JK-081. Como el grupo espacial seleccionado es $P2_12_12_1$ el modelo estructural solo debe estar compuesto de una molécula, porque los elementos de simetría traslacionales del grupo (ejes helicoidales) permiten relacionar las otras moléculas que se encuentren dentro de la celda unidad. El modelo se optimizó geométricamente por el método semi-empírico PM7, en el programa MOPAC2022 (Stewart, 2016).

La metodología de Recocido Simulado se implementó en el programa EXPO2014 (Altomare *et al.*, 2015), usando como entrada el modelo optimizado, los resultados del método de Le Bail y los datos del patrón de polvo recristalizado en el rango de 4° a 50° en 2θ . Luego de múltiples ejecuciones del programa se obtuvo un resultado satisfactorio, el cual contaba con una $CF=15.615$. La disposición geométrica de la estructura molecular de dicho resultado indica una buena coincidencia entre el patrón registrado y el patrón calculado para el material, ya que una disposición geométrica de una molécula en la celda unidad se considera buena si su CF es menor que 30 ($CF < 30$) (Altomare *et al.*, 2015). A partir de este resultado se continuo con el proceso de refinamiento de la estructura cristalina.

6.2.4 Refinamiento de la Estructura Cristalina del Material JK-081

De manera similar al material JK-064, para el refinamiento de Rietveld de JK-081 se utilizó el programa TOPAS (Coelho, 2018). Para ello se utilizó el difractograma mostrado en la Figura 52 en el rango de 4° a 50° en 2θ . Inicialmente se refinó el factor de escala, los 18 coeficientes del polinomio de Chebyshev, los parámetros de la celda unidad y los componentes de la función pseudo-Voigt. Una vez se redujeron las diferencias entre el patrón de difracción de polvo registrado y el calculado, se procedió a refinar las posiciones atómicas de los átomos diferentes de hidrógeno.

Para asegurar que los parámetros geométricos de la molécula dentro de la celda unidad no tomaran valores erróneos, se utilizaron restricciones en las distancias de enlace, ángulos de enlace y planaridad de los sustituyentes aromáticos del compuesto JK-081. Los valores usados para las restricciones se obtuvieron por medio del análisis estadístico realizado en Mogul (Bruno *et al.*, 2004; Cottrell *et al.*, 2012). Una vez se logró una buena coincidencia entre el patrón de polvo registrado y el calculado al refinar las posiciones atómicas, mientras conservan su sentido químico, se calcularon las posiciones de los átomos de hidrógeno usando el programa Mercury (Macrae *et al.*, 2020).

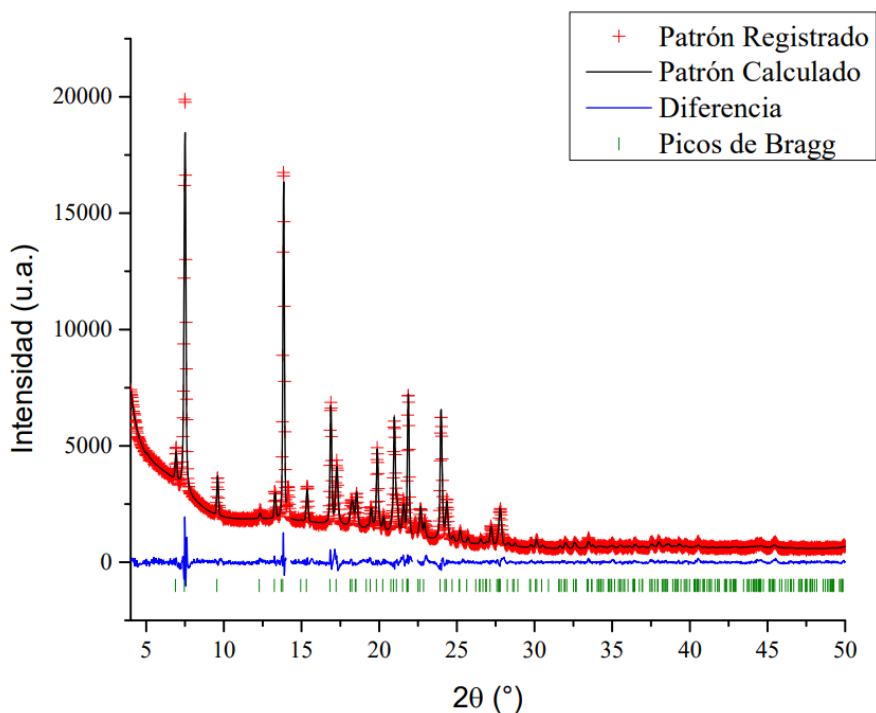
Luego se refinaron los *ADP* isotrópicos de los átomos de la molécula, restringiendo que los átomos de un mismo elemento tengan un mismo valor. En el caso de los átomos de hidrógeno de la molécula los valores de sus *ADP* isotrópicos se les debe adicionar 1.2 veces el valor de los átomos a los que se encuentran enlazados. Se evaluó si el difractograma presentaba o no una orientación preferencial, para evitar una determinación de una estructura errónea. Utilizando el método de March-Dollase (Dollase, 1986; March, 1932) se encontró que el patrón de difracción

presenta una orientación preferencial a la dirección [011], que corresponde al máximo de Bragg más intenso (7.500° en 2θ).

Cuando terminó el proceso de refinamiento se obtuvo como resultado una estructura cristalina ortorrómbica de grupo espacial $P2_12_12_1$ con parámetros de celda $a=5.2553(3)$ Å, $b=13.3593(11)$ Å, $c=25.6635(17)$ Å, $V=1800.7(2)$ Å³ y $Z=4$. Los parámetros residuales de desacuerdo del ajuste obtenidos fueron $R_{exp}=2.258$, $R_{wp}=4.63$, $R_p=3.46$ y $GoF=2.05$ indicando una alta probabilidad de que sea la estructura del material JK-081. El ajuste gráfico del patrón de polvo se muestra en la Figura 53.

Figura 53.

Ajuste del patrón de difracción de polvo del material JK-081



Nota: el patrón de difracción de polvo de color negro pertenece a los datos registrados del material recristalizado, el patrón de difracción rojo es de la estructura cristalina refinada del material, el perfil de color azul es

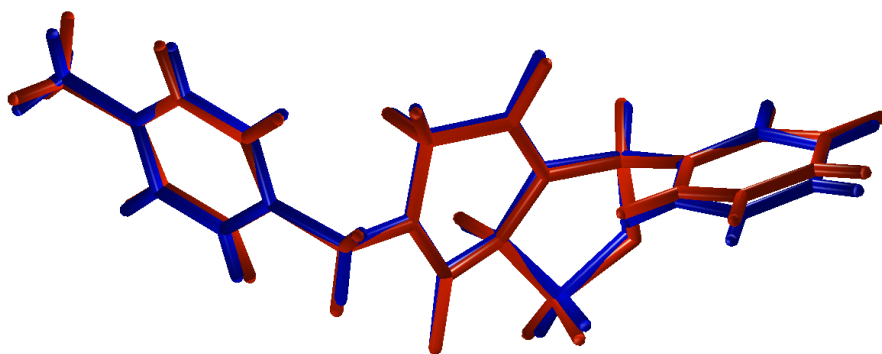
la diferencia que se tienen entre los dos patrones de difracción y las líneas verdes corresponde a las posiciones en 2θ de los máximos de difracción del material.

Al observar los patrones de difracción de polvo del material JK-081 (Figura 51, Figura 52 y Figura 53) los máximos de difracción que se encuentran en los valores de 14.120° y 22.258° en 2θ no pertenecen a la estructura cristalina determinada, siendo éstas impurezas de una naturaleza no conocida.

La validación de la estructura cristalina se realizó utilizando el Hamiltoniano *DFTB3* en la optimización geométrica, junto con una corrección de las interacciones de tipo dispersivas que se encuentren presentes en el material. El *RMSCD* de las posiciones atómicas del cálculo realizado y la estructura obtenida en el proceso de refinamiento fue de $0.270 \text{ \AA}$. La superposición de la estructura molecular modelada con *DFTB3* y la estructura refinada se observa en la Figura 54.

Figura 54.

Superposición de la estructura modelada del algoritmo DFTB3 y la estructura del proceso del refinamiento de Rietveld JK-081

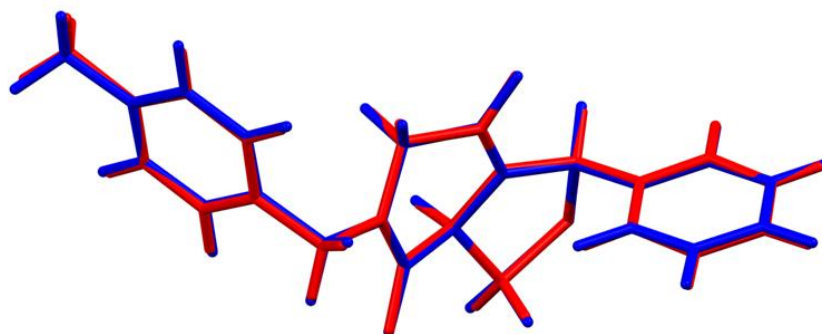


Nota: La molécula de color azul es la estructura del material determinada por el refinamiento de Rietveld y la molécula de color rojo es la optimización geométrica de la estructura utilizando el funcional *DFTB3*.

Gracias al apoyo del Dr. Jacco van de Streek del Centro de Investigación y Desarrollo Avant-garde Materials Simulation, en Alemania se realizó un cálculo computacional para corroborar la estructura obtenida luego del refinamiento. El cálculo computacional de *DFT-D* fue realizado por medio del programa GRACE (Neumann, 2002), con el funcional híbrido PBE (Perdew *et al.*, 1996) ejecutado en VASP (Kresse y Furthmüller, 1996) y con las correcciones necesarias para el modelamiento de las interacciones dispersivas (Neumann y Perrin, 2005). La estructura modelada computacionalmente y la estructura resultante del proceso de refinamiento se compararon obteniendo un *RMSDC* de 0.0653 Å, confirmando la validez del resultado obtenido. Como ya se ha mencionado, las estructuras determinadas a partir de datos de difracción de polvo se pueden considerar como correctas si el *RMSDC* entre la estructura modelada por *DFT-D* y la estructura resultante del refinamiento es menor de 0.350 Å ($RMSDC < 0.350$ Å) (van de Streek y Neumann, 2014). La superposición de las dos estructuras se muestra en la Figura 55.

Figura 55.

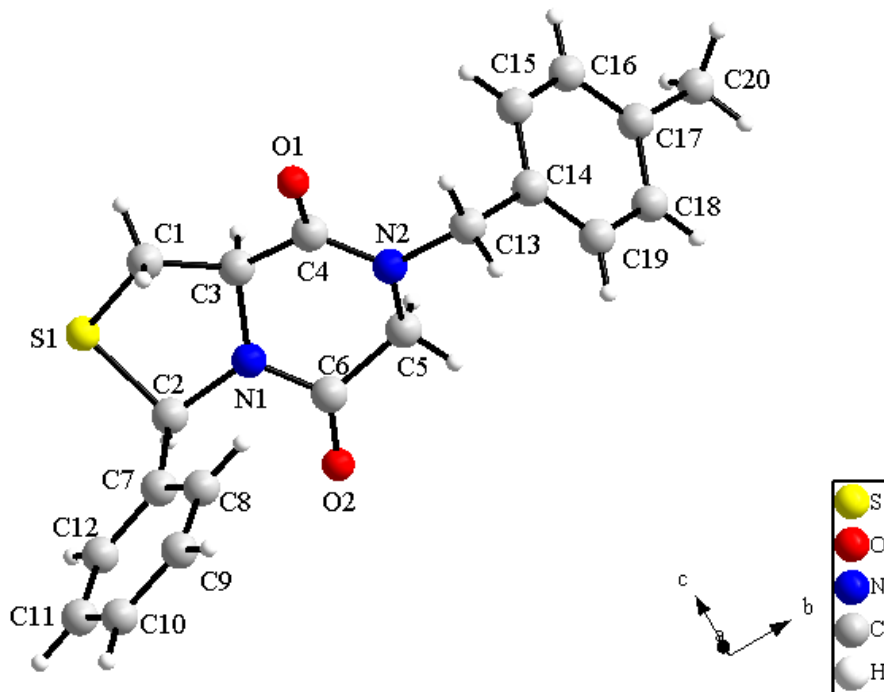
Superposición de la estructura molecular modelada por GRACE y la estructura refinada del material JK-081



Nota: la molécula de color rojo es de la estructura molecular modelada por *DFT-D* y la molécula de color azul pertenece la estructura del material determinada por el refinamiento.

6.2.5 *Análisis de la Estructura Cristalina del Material JK-081*

Se analizó la integridad de los datos contenidos en el archivo de formato de información cristalográfica (*CIF*) del material JK-081. Parte de la información validada fue la hibridación atómica de los átomos del material, distancias y ángulos de enlace, ángulos de torsión, contactos intermoleculares, entre otros. Los datos se analizaron usando la herramienta *checkCIF*/PLATON, obteniendo a su vez la información de los anillos que conforman a JK-081, el empaquetamiento cristalino y aspectos importantes para la descripción de la estructura en términos de química supramolecular. Utilizando el programa Diamond (Brandenburg y Berndt, 1999) se dibujó la unidad asimétrica del compuesto JK-081, mostrada en la Figura 56.

Figura 56.*Unidad simétrica del material JK-081*

Nota: el átomo de azufre se representa de color amarillo, los oxígenos en rojo, los nitrógenos en azul, los carbonos son de color gris y los hidrógenos son blancos.

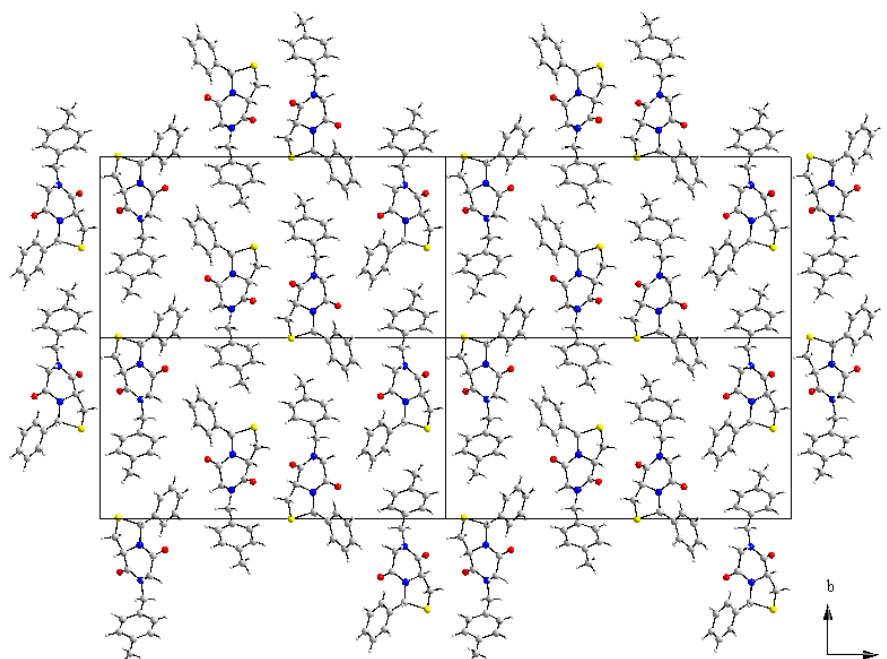
En la unidad simétrica (Figura 56) se observa que el material se encuentra constituido por un fragmento molecular de dos heterociclos fusionados, un anillo de *DKP* y 1,3-tiazolidina. El anillo de *DKP* esta funcionalizado en el grupo amino (nitrógeno N2) con un grupo 4-metilbencilo. En el anillo de 1,3-tiazolidina se encuentran dos centros quirales, el primero es el carbono C2 que tienen una configuración *R* y está funcionalizado con un grupo fenilo; el segundo centro quiral es el carbono C3 que también presenta una configuración *R*.

En la Figura 57 se muestra el empaquetamiento del material desde la vista del plano *bc*. Las moléculas presentes en el material se apilan en forma de cadenas lineales a lo largo del eje *b*, la

cadena inicia en el fenilo y termina carbono C20 del 4-metilbencilo. En la Figura 57 también es posible observar de manera clara dos de los ejes de tornillo que caracterizan al material (ejes 2_1) que son paralelos a los ejes b y c . La vista de los dos planos restantes (ab y ac) del empaquetamiento se encuentran en el Apéndice D.

Figura 57.

Empaquetamiento del material cristalino JK-081



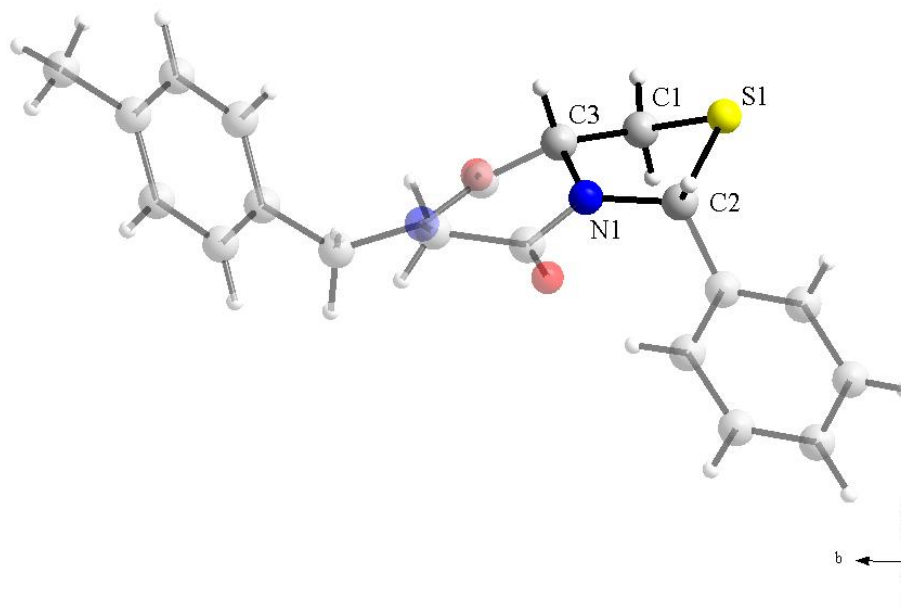
Nota: vista del plano bc del material

6.2.5.1 Descripción de la Geometría de Anillos. A partir de la información suministrada por el *checkCIF/PLATON* se determinó que el anillo de 1,3-tiazolidina tiene un parámetro de asimetría $Q=0.483(7)$ Å y ángulo de desfase (φ) respecto al plano CP de $201.60(10)^\circ$ indicando que la conformación del anillo corresponde a una forma torcida ***T***, por siglas en inglés *Twist*, con una ligera distorsión, ya que φ es mayor al ángulo ideal más cercano para esta conformación de

198° (Cremer y Pople, 1975). El ángulo de torsión $\tau=42.7(4)^\circ$, tomando como referencia el enlace S1–C1, indica que el anillo no es plano (ver Figura 58).

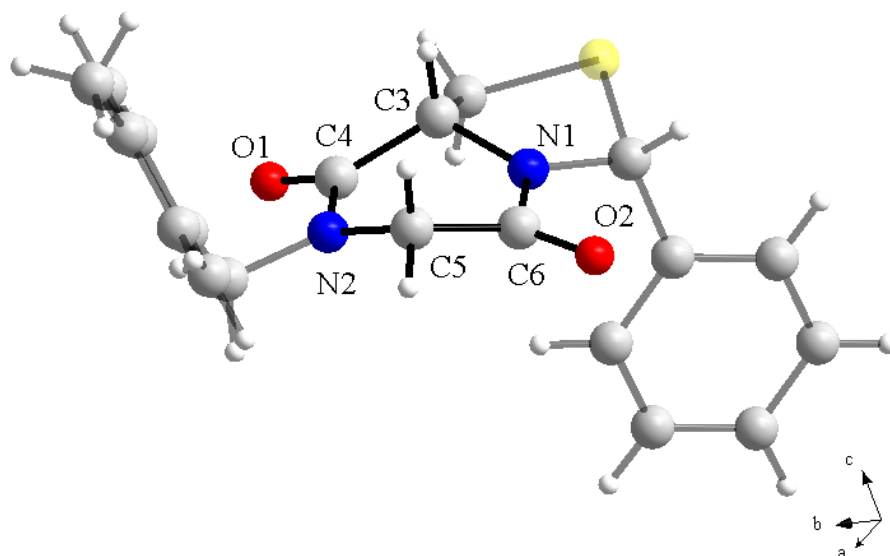
Figura 58.

Conformación T de la 1,3-tiazolidina



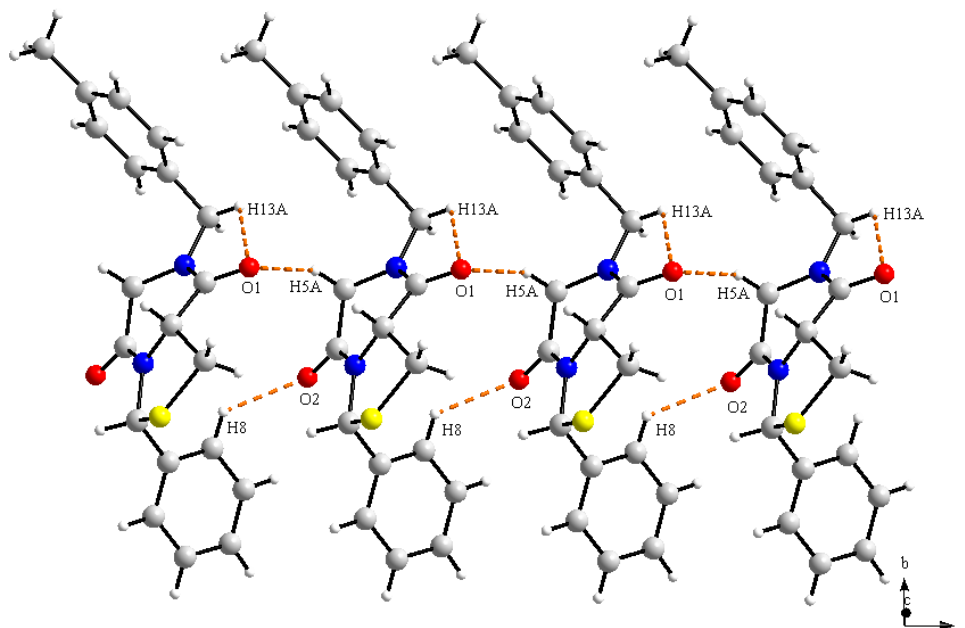
En la 1,3-tiazolidina todos los sustituyentes se encuentran en posiciones axiales o ecuatoriales, a excepción del átomo H2 del centro quiral C2 que se encuentra en una posición bisectante, con un ángulo respecto a la normal del plano *CP* de $46.1(10)^\circ$.

En el anillo de *DKP* la información indica una conformación de bote, con $\theta=87.3(11)^\circ$ y $\varphi=116.11(11)^\circ$, valores muy cercanos a los ideales para esta conformación, de $\theta=90^\circ$ y $\varphi=120^\circ$ (Boeyens, 1978; Cremer y Pople, 1975). La conformación del anillo *DKP* se muestra en la Figura 59.

Figura 59.*Conformación de B del anillo de DKP*

Todos los sustituyentes del anillo *DKP* se encuentran en posiciones axiales o ecuatoriales. El anillo del fenilo formado por los átomos C7–C8–C9–C10–C11–C12 y el anillo de 4-metilbencilo formado por los átomos C14–C15–C16–C17–C18–C19, tienen ángulos de torsión τ iguales a 3.9° y 1.8, respectivamente, indicando que son planos. el anillo es plano.

6.2.5.2 Relaciones Supramoleculares del Material JK-081. Los enlaces de hidrógeno, las interacciones $\pi \cdots \pi$ e interacciones C–H $\cdots\pi$ son las interacciones intra- e inter-moleculares relevantes en el compuesto JK-081. Los enlaces de hidrógeno que se identifican son tres, uno de carácter intramolecular y dos intermoleculares, que se muestran en la Figura 60.

Figura 60.*Enlaces de hidrógeno del material JK-081*

Nota: las líneas punteadas de color naranja representan los enlaces de hidrógeno presentes.

Los dos enlaces de hidrógeno intermoleculares son $C5-H5A \cdots O1$ y $C8-H8 \cdots O2$, cada uno de ellos forma una cadena infinita a lo largo del eje a . Los dos enlaces de hidrógeno se pueden describir por un grafo $C(5)$ y $C(7)$ para cada uno. También es posible describir los dos enlaces de hidrógeno con un grafo $R_2^2(12)$. El enlace de hidrógeno intermolecular es $C13-H13A \cdots O1$ causa que el átomo aceptor $O2$ sea bifurcado, es decir que forma un enlace de hidrógeno con dos donadores de hidrógeno diferentes al mismo tiempo (Gilli y Gilli, 2009) y se encuentra descrito con el grafo $S(5)$. La descripción de los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno descritos anteriormente se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11.*Descripción de los enlaces de hidrógeno del material JK-081*

Interacción	Grafo	D–H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D–H···A [°]	Operación de simetría
C5–H5A···O1	C(5), $R_2^2(12)$	0.95(2)	2.52(2)	3.338(19)	145.2(18)	[1455]= -1+x, y, z
C8–H8···O2	C(7), $R_2^2(12)$	0.95(2)	2.38(3)	3.066(18)	129.8(18)	[1655]= 1+x, y, z
C13–H13A···O1	S(5)	0.95(19)	2.37(3)	2.811(19)	107.9(16)	---

En la estructura del compuesto JK-081 se pueden identificar cuatro interacciones $\pi\cdots\pi$, las cuales se representan por medio de los centroides de los anillos aromáticos que hacen parte de las moléculas. En la Tabla 12 se muestra la información de las interacciones de naturaleza $\pi\cdots\pi$.

Tabla 12.*Parámetros geométricos asociados con las interacciones $\pi\cdots\pi$ del material JK-081*

Interacción	Cg–Cg	α	β	γ	CgI _{Perp}	CgJ _{Perp}	Operación de simetría
Cg3–Cg3	5.253(6)	0.0(5)	57.1	57.1	2.852(4)	2.851(4)	-1+x, y, z
Cg3–Cg3	5.252(6)	0.0(5)	57.1	57.1	2.851(4)	2.852(4)	1+x, y, z
Cg4–Cg4	5.252(6)	0.0(5)	48.4	48.4	3.490(5)	3.490(5)	-1+x, y, z
Cg4–Cg4	5.252(6)	0.0(5)	48.4	48.4	3.490(5)	3.490(5)	1+x, y, z

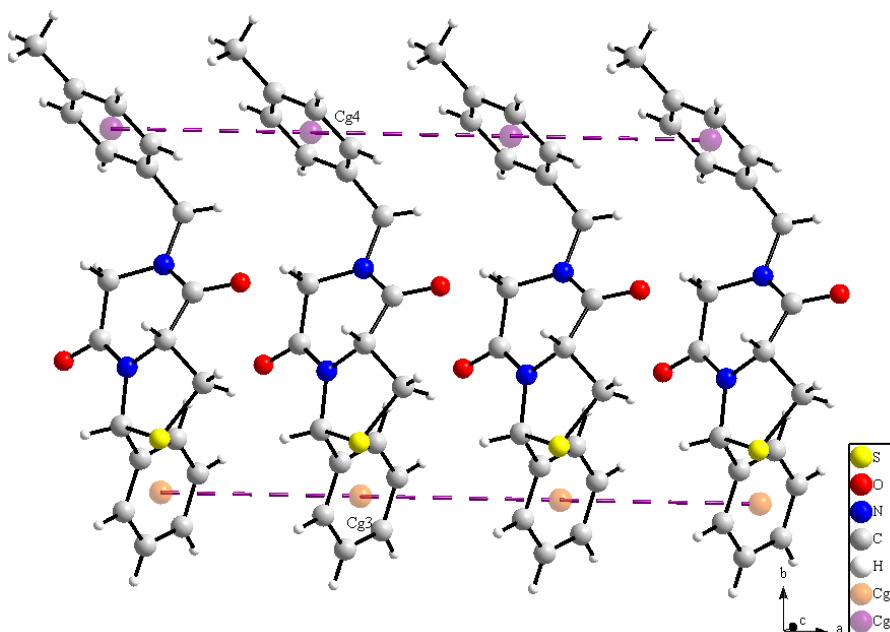
Nota: Cg–Cg es la distancia entre los dos centroides en Å, α es el ángulo que se forma entre los planos normales de los anillos que conforman la interacción, β es el ángulo entre el vector Cg–Cg y la normal del plano del anillo donde termina el vector, γ es el ángulo entre el vector Cg–Cg y el plano normal del anillo donde inicia el vector, CgI_{Perp} es la distancia perpendicular del CgI en el anillo J en Å y CgJ_{Perp} es la distancia perpendicular del CgJ en el anillo I en Å. Cg3 es el centro de masa del fenilo y Cg4 es el centro de masa del 4-metilbencilo.

Utilizando los parámetros geométricos descritos en la Tabla 2 y la Tabla 12 se determina que las interacciones $\pi\cdots\pi$ de la estructura tienen una conformación paralela desplazada (Thakuria

et al., 2019; Zhao *et al.*, 2015). Las interacciones $\pi\cdots\pi$ del material JK-081 se observan en la Figura 61.

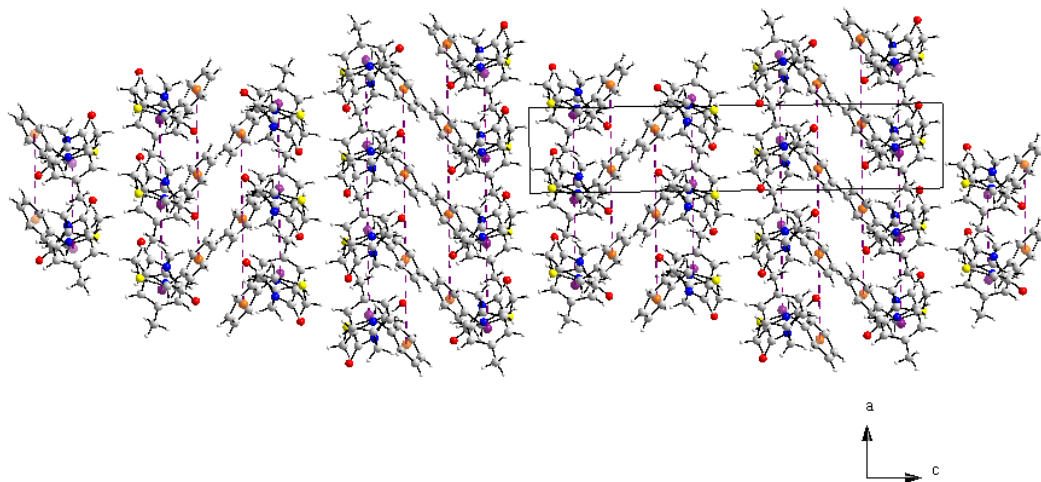
Figura 61.

Interacciones $\pi\cdots\pi$ presentes en el material de estudio



Nota: las esferas naranjas representan el centro de masa del anillo de fenilo (Cg3) y las esferas de color púrpura el centro de masa del sustituyente 4-metilbencilo (Cg4), las líneas punteadas de color morado representan las interacciones $\pi\cdots\pi$.

Con la información de la Tabla 12 se observa que las interacciones $\pi\cdots\pi$ ocurren entre fenilos de diferentes moléculas y 4-metilbencilos de diferentes moléculas. Esto también se corrobora en la Figura 61, donde las esferas de color naranja y violeta representan los centroides de los anillos aromáticos. Las interacciones ocurren a lo largo del eje *a* formando una cadena infinita. Este tipo de contactos forman el empaquetamiento que se muestra en la Figura 62.

Figura 62.*Empaquetamientos de las interacciones $\pi\cdots\pi$ del material JK-081*

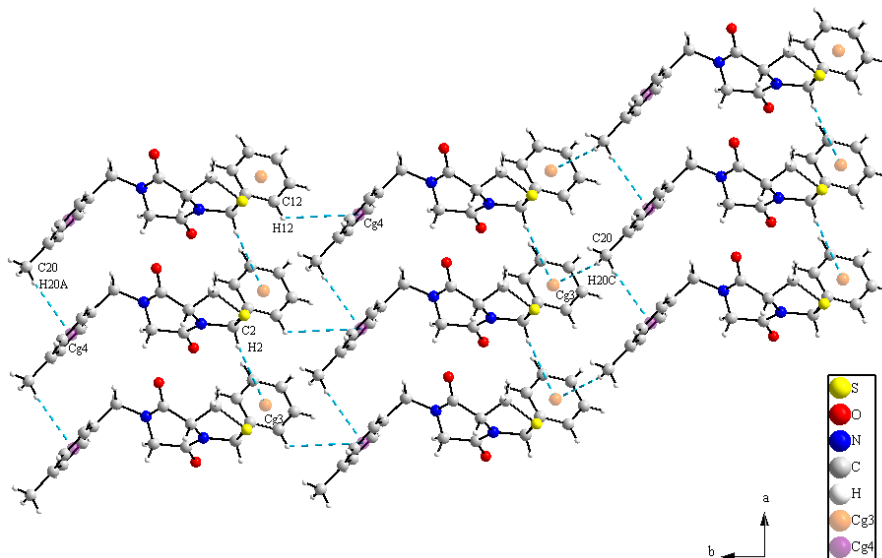
Las interacciones $\pi\cdots\pi$ forman el empaquetamiento de espina de bacalao (Figura 62) en el material JK-081. Este arreglo se observa en materiales cuyos contactos intermoleculares entre los átomos de carbono e hidrógeno son considerablemente mayores que los contactos entre átomos de carbono (Loots y Barbour, 2012). La relación entre los dos tipos de contactos de largo alcance para el compuesto se muestra en la sección 6.2.5.4 del documento, corroborando el arreglo observado.

Otros de los contactos intermoleculares de importancia en JK-081 son cuatro interacciones C–H $\cdots\pi$. Los parámetros geométricos que describen estas interacciones son presentados en la Tabla 13.

Tabla 13.*Parámetros geométricos de las interacciones C–H $\cdots$ π del material JK-081*

Interacción	α (grados)	θ (grados)	d (Å)	π_c (Å)	Tipo
C20-H20C $\cdots$ Cg3	101.30(13)	65.47(5)	1.27	3.06(18)	III
C20-H20A $\cdots$ Cg4	131.30(13)	62.80(5)	1.40	3.07(18)	V
C2-H2 $\cdots$ Cg3	153.05(12)	51.65(5)	2.18	3.52(17)	V
C12-H12 $\cdots$ Cg4	121.69(15)	55.11(6)	2.14	3.75(19)	V

De acuerdo con la información de los parámetros geométricos de las interacciones C–H $\cdots$ π , tres de los contactos presentan una conformación tipo V y solo uno la conformación de tipo III (como se muestran en la Figura 10 y en la Tabla 3), siendo estas dos conformaciones las más comunes que se presentan en las interacciones X–H $\cdots$ π , cuando el hidrógeno se encuentra enlazado a un átomo de carbono (Mooibroek y Gamez, 2012). En la Figura 63 se observa el arreglo que forman estas interacciones.

Figura 63.*Interacciones C–H...C_π de JK-081*

Nota: Las interacciones C–H... π se encuentran representadas por una línea punteada de color celeste.

Las interacciones del tipo C–H... π que se observan en la Figura 63 forman cadenas que se extienden de manera infinita a lo largo de los ejes *a* y *b*. Las interacciones que ocurren a lo largo del eje *a* son C2–H2...Cg3 y C20–H20A...Cg4. Los contactos que ocurren a lo largo del eje *b* son las interacciones C20–H20C...Cg3 y C12–H12...Cg4. Estas cuatro interacciones contribuyen al empaquetamiento del material ya que los demás contactos intermoleculares se puedan presentar.

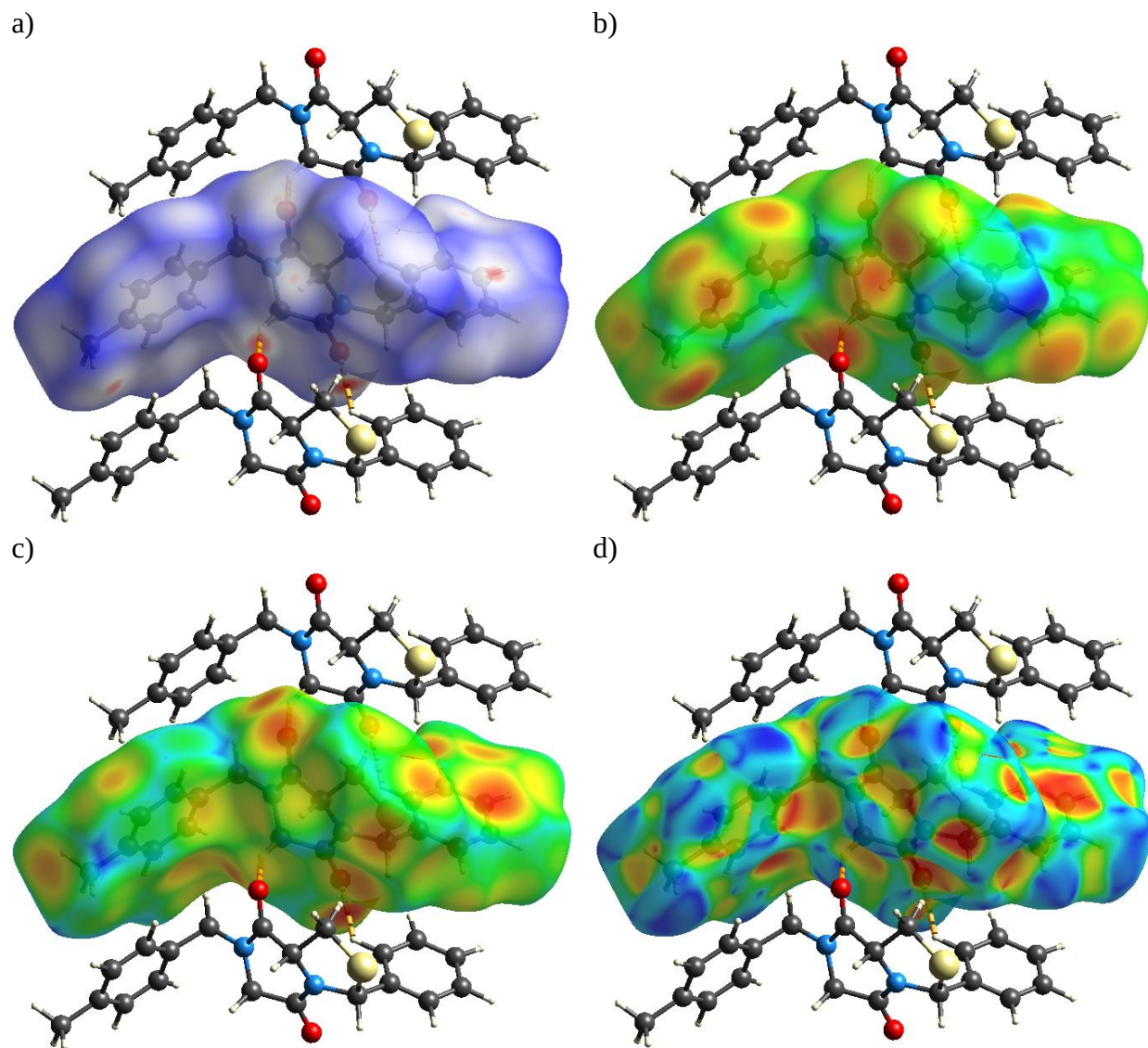
6.2.5.3 Análisis de las Superficies de Hirshfeld. Las interacciones intermoleculares descritas en la sección 6.2.5.2 también se ven reflejadas en las *HS* correspondientes del material. Se utilizó el programa CrystalExplorer (P. R. Spackman *et al.*, 2021) para calcular las *HS* del compuesto JK-081 con *DFT* por medio del funcional B3LYP/6-31G(d, p) (Mackenzie *et al.*, 2017), determinando la densidad electrónica de cada uno de los átomos que conforman la molécula. Los

cinco tipos de superficies se calcularon en la mayor calidad grafica permitida por CrystalExplorer, para tener la mejor calidad posible en las figuras analizadas.

En el estudio de JK-081 se consideraron los mismos tipos de *HS* empleadas en el material JK-064, las *HS* delineadas en d_{norm} , d_i , d_e , S y C . En la Figura 64 se observa las *HS* que describen los enlaces de hidrógeno que se presentan en el compuesto JK-081.

Figura 64.

HS de los enlaces de hidrógeno del material JK-081



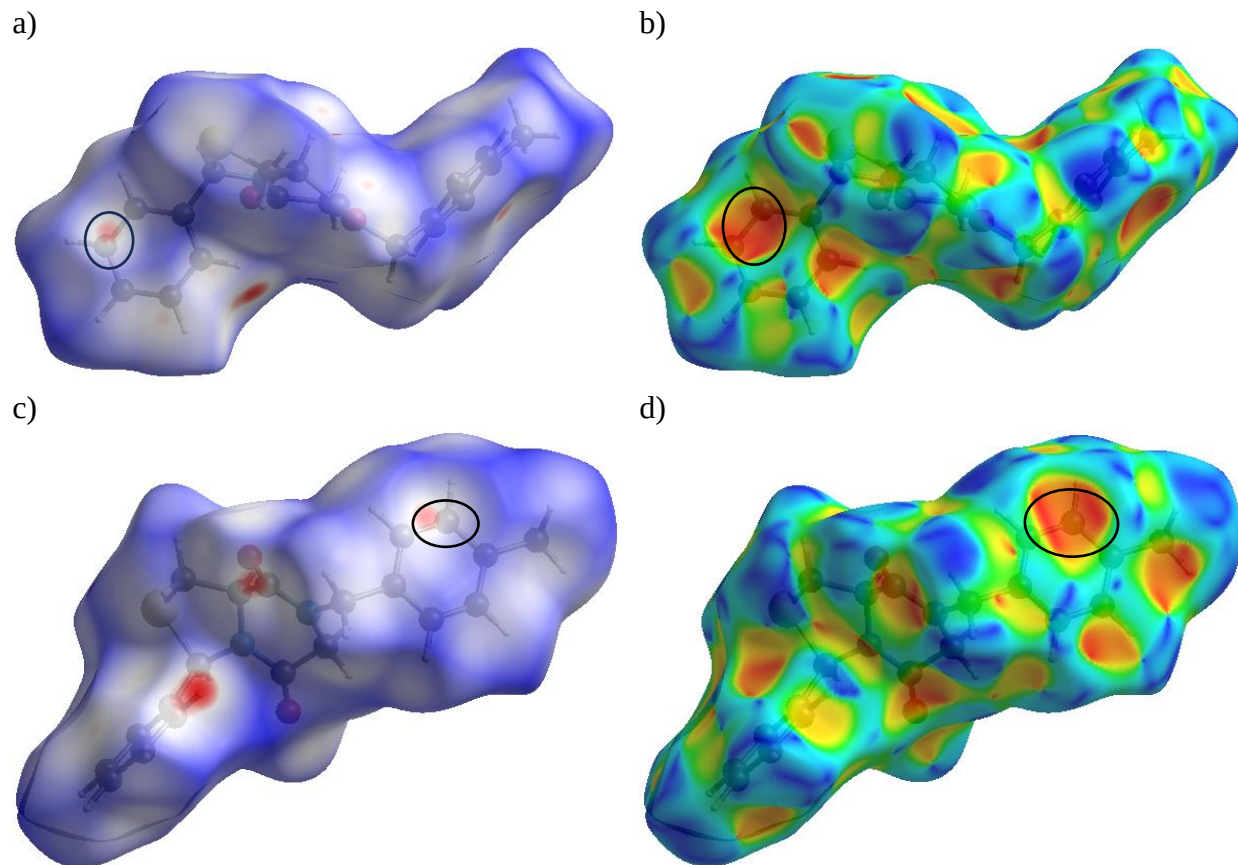
Nota: a) HS delineada en d_{norm} de la unidad asimétrica; b) HS delineada en d_i de la unidad asimétrica; c) HS delineada en d_e de la unidad asimétrica; y d) HS delineada en S de la unidad asimétrica. Los enlaces de hidrógeno se encuentran representados por medio de líneas punteadas de color naranja.

En la Figura 64a (superficie delineada en d_{norm}) se observan óvalos de color rojo sobre las posiciones de los aceptores e hidrógenos que participan en los enlaces de hidrógeno; dependiendo de la distancia $D\cdots H-A$ presentada en la Tabla 11, más intensa será la coloración. En las superficies trazadas en d_i y d_e (Figura 64b y Figura 64c) se observan arreglos complementarios respecto a las áreas cercanas a los aceptores electrónicos y a los hidrógenos. En la HS delineadas en d_i las zonas que rodean a los hidrógenos tienen una coloración anaranjada, mientras los aceptores tienen una coloración amarilla y en la superficie trazada en d_e se observa el escenario contrario, una coloración anaranjada sobre el área que rodea los aceptores y una coloración amarilla en la zona de los hidrógenos. En la Figura 64d las zonas cercanas a los átomos que participan en las interacciones presentan áreas con forma de óvalo de color naranja, indicando que el contacto es un enlace de hidrógeno.

Las superficies de Hirshfeld de las interacciones del tipo $\pi\cdots\pi$ del material se ilustran en la Figura 65.

Figura 65.

HS de las interacciones del tipo $\pi\cdots\pi$ del JK-081



Nota: a) HS delineada en d_{norm} de la interacción Cg3-Cg3; b) HS trazada en S de la interacción Cg3-Cg3; c) HS delineada en d_{norm} de la interacción Cg4-Cg4; y d) HS trazada en S de la interacción Cg4-Cg4.)

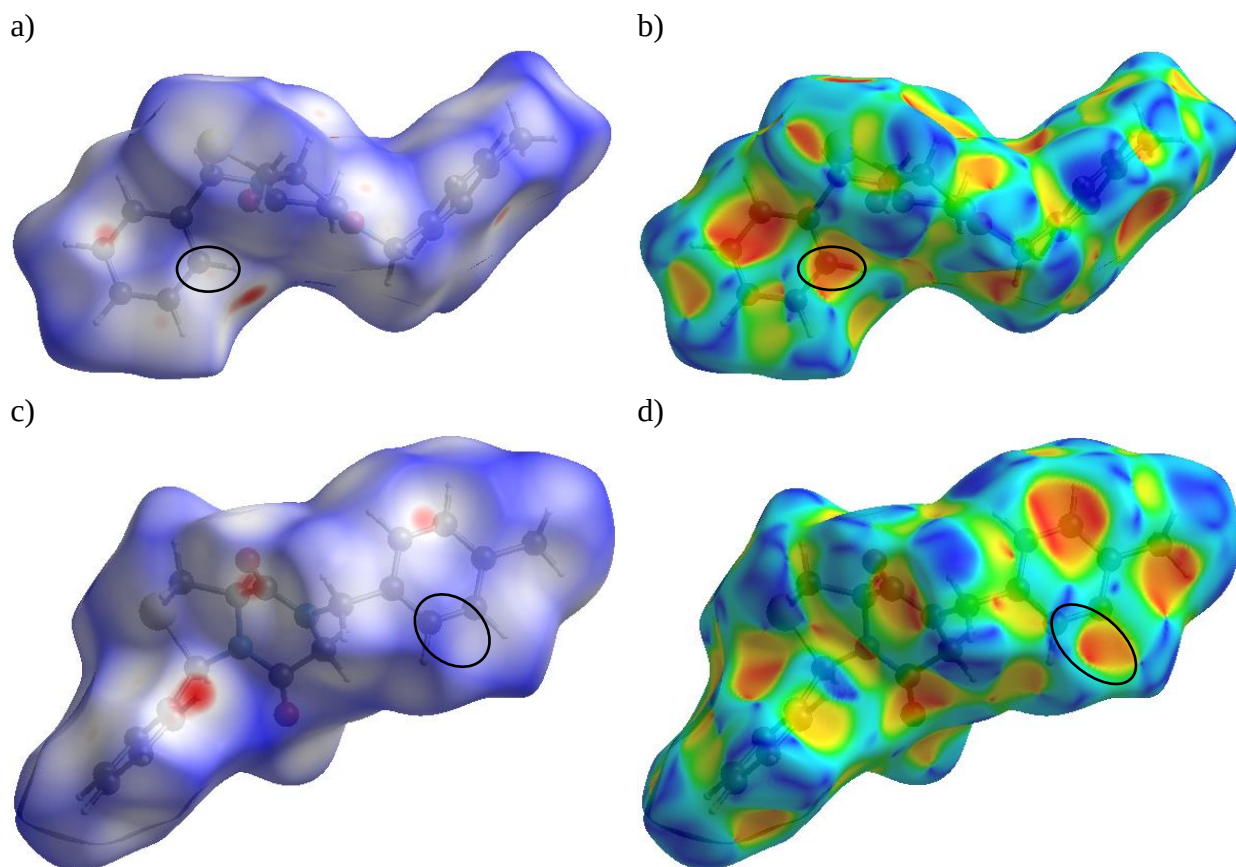
En las superficies de Hirshfeld trazada en d_{norm} (Figura 65a y Figura 65c) se identifican los contactos $\pi\cdots\pi$ con las zonas de color rojo tenue (demarcadas con óvalos de color negro) sobre las zonas de las posiciones de los átomos C11 y C18. La naturaleza de estas interacciones intermoleculares se confirma en las HS delineada en S (Figura 65b y Figura 65d), por medio de dos áreas naranjas, una de ellas con una forma de un cuadrado deformado cercana a la posición del

enlace C11-C12 y la otra con una forma triangular sobre carbono C18 (señaladas con óvalos negros).

Dos de las interacciones de tipo $C-H\cdots\pi$ ($C20-H20C\cdots Cg3$ y $C12-H12\cdots Cg4$) se encuentran representadas en las mismas zonas descritas en la Figura 65. Es por esto por lo que las zonas que se observan en las *HS* delineada en d_{norm} tienen un tono rojo, aunque las interacciones $\pi\cdots\pi$ ocurren a largas distancias (entre 5-6 Å). Las superficies de Hirshfeld de los dos contactos $C-H\cdots\pi$ restantes se ilustran en la Figura 66.

Figura 66.

HS de las interacciones intermoleculares del tipo $C-H\cdots\pi$ del material JK-081



Nota: a) *HS* delineada en d_{norm} de la interacción C2–H2...Cg3; b) *HS* delineada en S de la interacción C2–H2...Cg3; c) *HS* trazada en d_{norm} de la interacción C20–H20A...Cg4; y d) *HS* trazada en S de la interacción C20–H20A...Cg4.

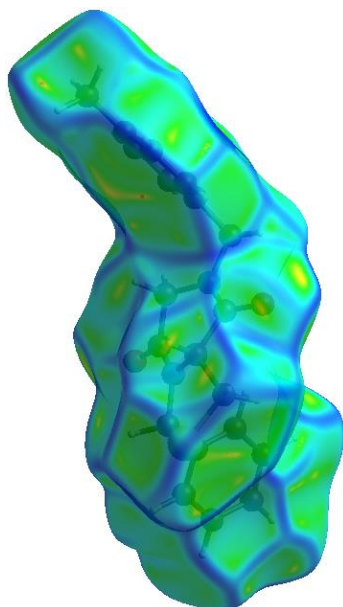
En la Figura 66a y Figura 66c se observan dos zonas señaladas con óvalos de color negro sobre las áreas de las posiciones atómicas de los carbonos C8 y C15, que son zonas blancas que indican contactos intermoleculares de baja energía. La naturaleza de estos dos contactos se observa en las *HS* trazada en S (Figura 66b y Figura 66d) ya que el área sobre el átomo C8 y C15 presentan formas triangulares deformadas de color naranja, que se relacionan con las interacciones intermoleculares del tipo C–H... π .

El ultimo tipo de superficie de Hirshfeld utilizada en el estudio del material JK-081 es el delineado en C . Este tipo de *HS* se observa en la Figura 67.

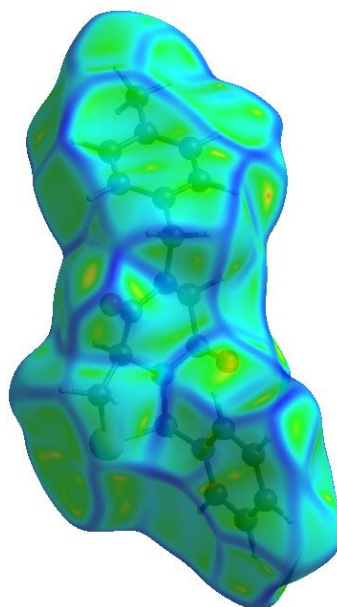
Figura 67.

HS delineada en C del compuesto JK-081

a)



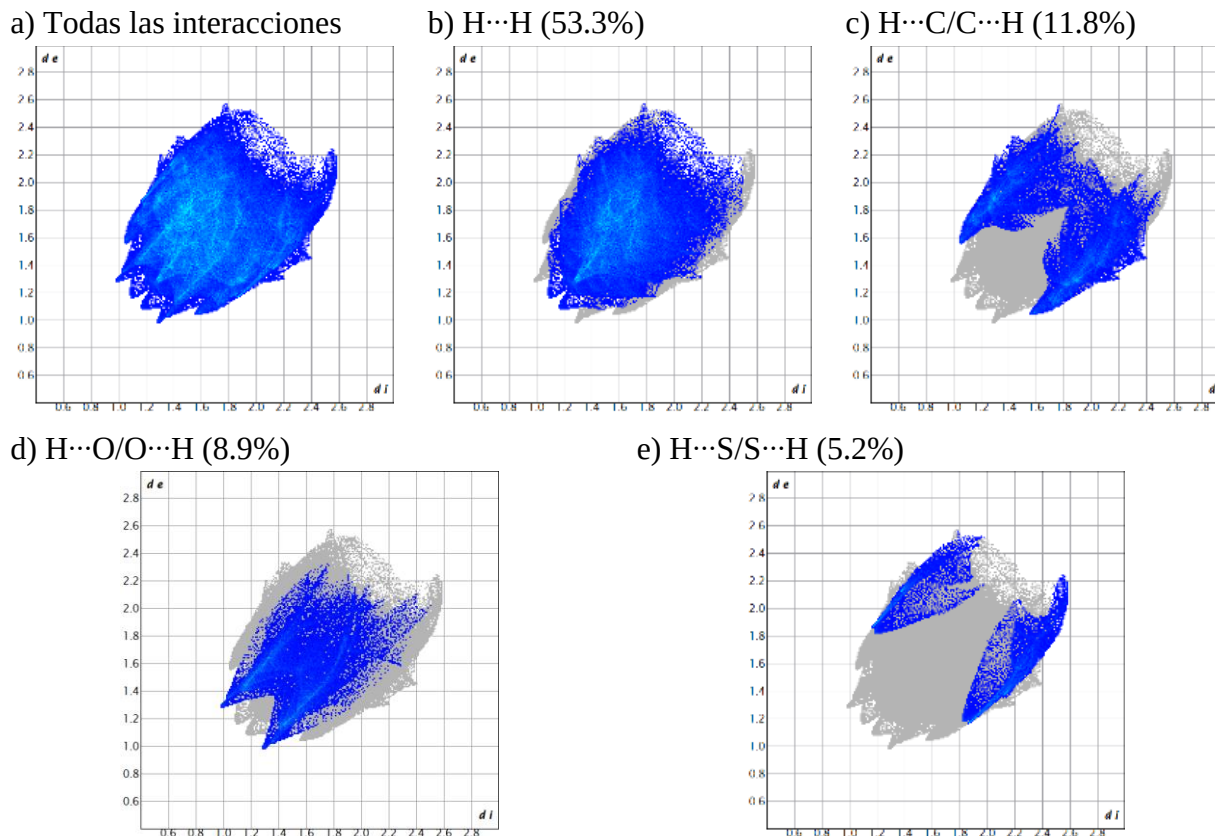
b)



Nota: a) *HS* delineado en *C* de la vista del plano *ab* del material; y b) *HS* trazado en *C* de la vista del plano *bc* del material.

En las *HS* delineada en *C* (Figura 67) se puede señalar que el volumen que describe a la superficie consta en gran medida de zonas curvas (las áreas donde se observa una línea de color azul). Las zonas planas que pueden ser detalladas en el material coinciden con los contactos intermoleculares que se describieron en la sección 6.2.5.2. Varias de estas zonas planas se encuentran sobre las caras de los anillos aromáticos y la periferia de estos.

6.2.5.4 *Análisis de huellas dactilares.* Las gráficas en 2D de las huellas dactilares de mayor importancia del compuesto JK-081 se muestran en la Figura 68.

Figura 68.*Huellas dactilares del material JK-081*

Nota: a) huella dactilar del material; b) contribuciones de las interacciones H...H; c) contribuciones de las interacciones H...C/C...H; d) contribuciones de las interacciones H...O/O...H; e) contribuciones de las interacciones H...S/S...H.

En la huella dactilar del material (Figura 68a) se observa que presentan tonos azules y una forma de caparazón. El 53.3% de las contribuciones de la superficie de densidad electrónica se ven representadas a cortas y largas distancias (entre 2.2 y 6.0 Å) por medio de interacciones de H...H (Figura 68b). Las interacciones de H...C/C...H representan un 11.8% de las contribuciones de la *HS* (Figura 68c), las cuales se ven representadas en la huella dactilar como dos crestas simétricas. También se observa que, aunque los enlaces de hidrógeno son las interacciones de mayor energía

asociada en el material, que se evidencia en las coordenadas (1.0, 1.3) y (1.3, 1.0), solo contribuyen en un 8.9% en la formación de la superficie (Figura 68d), estas contribuciones se distribuyen en el centro de la huella dactilar.

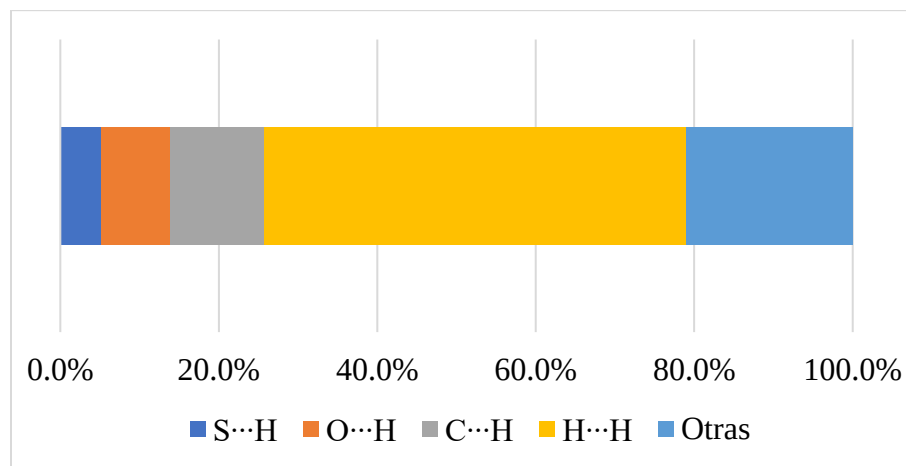
Aunque no hay interacciones de importancia que incluyan el átomo de azufre (como aceptor electrónico) un 5.2% de la densidad electrónica del material se compone de contactos $H\cdots S/S\cdots H$ (Figura 68e), las cuales se ven como dos crestas difusas en la huella dactilar que ocurren a distancias superiores a 3.1 Å. Las otras huellas dactilares del material cuyas contribuciones son menores al 1.0% se encuentran en el Apéndice D del texto.

A partir de las contribuciones de los contactos intermoleculares a la HS , se puede determinar el motivo de las interacciones $\pi\cdots\pi$ que se observa en el empaquetamiento. Ya que el aporte de los contactos $H\cdots C/C\cdots H$ es del 11.8% y los de $C\cdots C$ es de 0.1%, el cociente entre las dos contribuciones es mayor a 4.5 por lo que el empaquetamiento es espina de bacalao (Loots y Barbour, 2012).

En la Figura 69 se muestra una comparación de las contribuciones realizadas por cada de una de las interacciones intermoleculares a la formación de la superficie de Hirshfeld.

Figura 69.

Comparación de las contribuciones porcentuales de las interacciones intermoleculares en la huella dactilar



6.2.5.5 Redes de energía. Las contribuciones de los diferentes tipos de energía en la red del material JK-081 se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14.

Contribuciones a la red de energía del material JK-081

Operación de Simetría	<i>R</i>	E_{elec}'	E_{pol}'	E_{dis}'	E_{rep}'	E_{tot}
<i>x, y, z</i>	5.25	-34.50	-8.10	-77.1	69.40	-66.80
<i>-x, y+1/2, -z+1/2</i>	9.37	-10.90	-3.80	-21.9	12.30	-25.90
<i>x, y, z</i>	13.36	-1.30	-0.40	-16.1	0.00	-15.70
<i>x+1/2, -y+1/2, -z</i>	6.83	-13.90	-4.10	-29.9	22.80	-29.60
<i>x, y, z</i>	14.35	-8.10	-0.90	-14.1	0.00	-21.60
<i>x+1/2, -y+1/2, -z</i>	15.12	0.00	-0.20	-5.6	0.00	-5.10
<i>-x, y+1/2, -z+1/2</i>	10.37	0.60	-0.60	-12.3	4.90	-7.50

Nota: *R* es la distancia entre los centros de masas de las moléculas involucrados en Å, E_{elec}' son las contribuciones de la energía electrostática, E_{pol}' es la contribución de la energía de polarización, E_{dis}' es la contribución de la energía dispersiva, E_{rep}' son las contribuciones de la energía repulsiva e intercambio, dadas en kJ/mol.

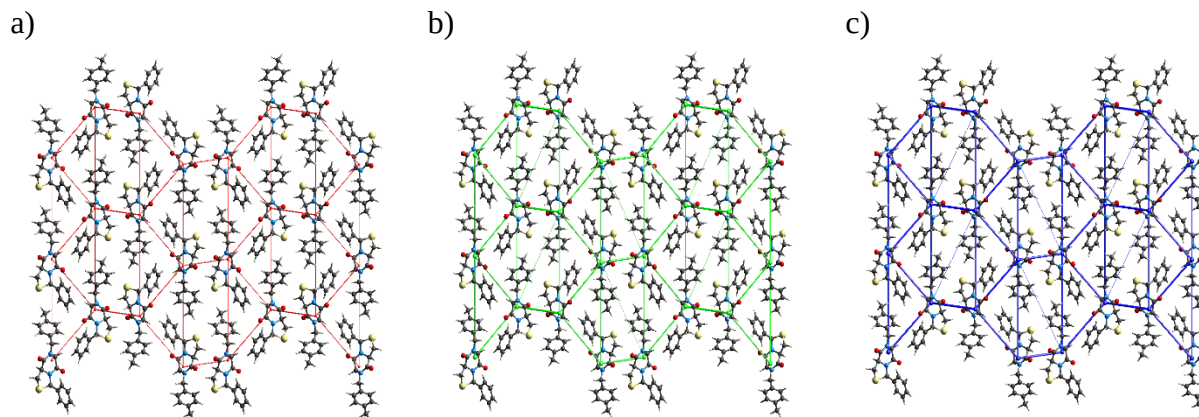
Como se mencionó en la sección 6.1.5.5, la energía total que se le atribuye a cada molécula es la sumatoria de los cuatro tipos de energías presentes en la red, las cuales se suman luego de multiplicar cada uno de sus componentes por un factor de escala que se relaciona con cada tipo de energía (ecuación 19) (Mackenzie *et al.*, 2017). Los factores de escala para los cuatro tipos de energía se muestran en la Tabla 9.

Los valores de energía negativa en la Tabla 14 son aquellos que estabilizan la red cristalina, mientras las energías positivas desestabilizan el arreglo cristalino. Esta información indica que la mayor contribución a la red de energía se debe al componente E_{dis} , sin importar la distancia a la que se encuentre de la molécula central. Teniendo en cuenta esto, la red de energía está descrita en su mayoría por medio de las contribuciones de fuerzas dispersivas, las cuales corresponden a las interacciones del tipo $\pi \cdots \pi$ y $C-H \cdots \pi$.

Otra forma de representar esta información es por medio de un diagrama de las redes de energía del material, el cual se muestra en la Figura 70.

Figura 70.

Diagrama de las redes de energía de JK-081 a lo largo del eje a



Nota: a) red de las contribuciones de E_{ele}' ; b) red de las contribuciones de E_{dis}' ; c) red de energía total

Los diagramas de redes de energía ilustran un arreglo de paneles de abeja a lo largo del plano bc . En la Figura 70a se representan las contribuciones de la E_{ele}' y en la Figura 70b solo se muestran las contribuciones del tipo dispersivas. Los cilindros que se observan en la red son una representación de las contribuciones energéticas de las moléculas en la red

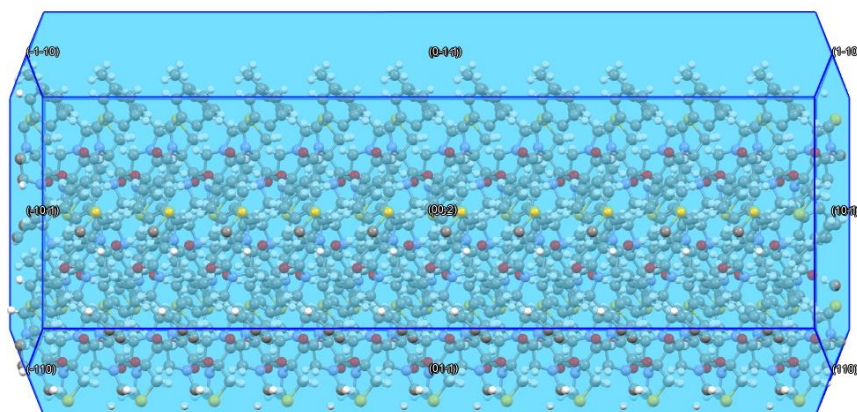
En la red de E_{elec}' y E_{dis}' hay ligeras diferencias, que se observan en un cilindro con orientación diagonal a lo largo del eje b (Figura 70b). También se puede observar que las contribuciones del tipo dispersivo tienen un mayor volumen, que las de tipo electrostático, por lo que la red de energía total (Figura 69c) y de E_{dis}' son casi iguales

6.2.5.6 Cálculo de Morfología del Cristal del Material JK-081. Se realizaron cálculos de predicción de la morfología del compuesto JK-081 por medio de la herramienta BFDH *Morphology* con el programa Mercury de la CSD (Macrae *et al.*, 2020), identificando que el material tiene un hábito de prisma con seis caras, como se muestra en la Figura 71. Los planos que

presentan una mayor área en el hábito cristalino están descritos por los índices de Miller $(0\ 0\ 2)$, $(0\ 0\ \bar{2})$, $(0\ 1\ 1)$, $(0\ \bar{1}\ \bar{1})$, $(0\ \bar{1}\ 1)$ y $(0\ 1\ \bar{1})$. Ellos corresponden a la familia de planos de las primeras dos reflexiones del material (Figura 20) con valores de 2θ de 6.79° y 7.25° para las reflexiones $(0\ 0\ 2)$ y $(0\ 1\ 1)$.

Figura 71.

Hábito cristalino del material JK-081



Nota: Vista del plano ab del hábito cristalino.

En las caras de mayor área superficial del hábito cristalino tienen lugar las interacciones de tipo $C-H\cdots\pi$ de mayor distancia entre dos fragmentos moleculares.

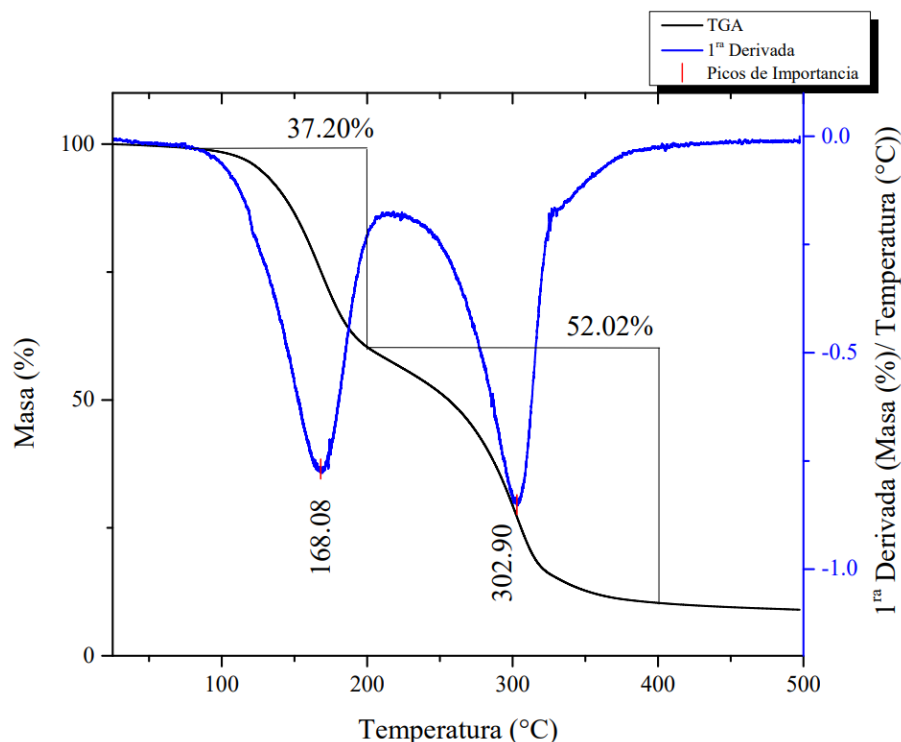
6.2.6 Análisis de TGA y DSC

El registro de los termogramas del material JK-081 fueron realizados en los termoanalizadores del Laboratorio de Investigación de Polímeros del Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander. En el termoanalizador *TGA Discovery* 5500 se registró el termograma TGA con una rampa de calentamiento desde 25 a 500 °C a una tasa de

cambio de 10 °C/min. El análisis se realizó a una masa de 7.268 mg en una atmósfera de nitrógeno con un flujo de 10 mL/min. El termograma se observa en la Figura 72.

Figura 72.

Termograma TGA del compuesto JK-081



Nota: la curva negra representa el termograma de TGA, la curva azul es la primera derivada del termograma y la línea roja señala el punto de importancia de la primera derivada.

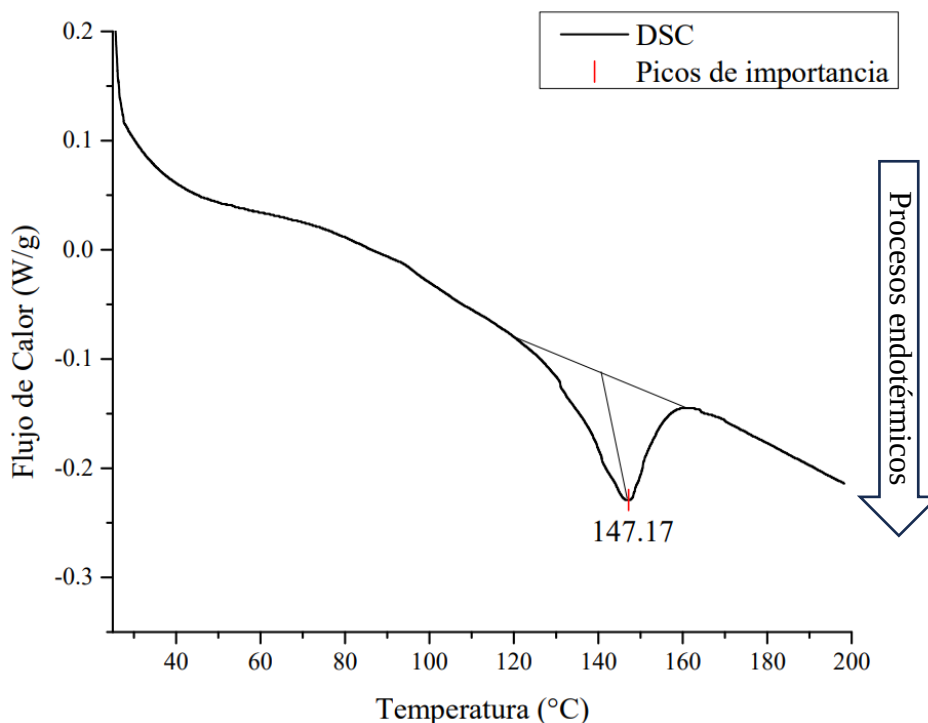
En el termograma se observan dos pérdidas de masa considerables. La primera de estas inicia a una temperatura de 90.49 °C y termina a 200 °C, aproximadamente. La pérdida de masa representa un 37.20% de la masa inicial del material (2.704 mg) y representa un proceso de descomposición que ocurre junto al cambio de fase compuesto. La segunda pérdida del material inicia a una temperatura de 200 °C y termina a 400 °C, y representa un 52.02% de la masa inicial del material (3.780 mg). Al observar la información de la primera derivada del termograma se

extrae la información de los puntos de inflexión de las dos pérdidas de masa del material ya descritas. El primer punto de inflexión está en 168.08 °C y el segundo se encuentra en los 302.90 °C.

Para el registro del termograma *DSC* del compuesto JK-081 se utilizó el equipo termoanalizador *DSC Discovery 2500* con una rampa de calentamiento desde 25 °C hasta una temperatura de 200 °C, con una tasa de cambio de 10 °C/min. Se implementó una atmosfera de nitrógeno con un flujo de 10 mL/min para analizar una masa de 1.900 mg. En la Figura 73 se muestra el termograma.

Figura 73.

Termograma DSC del material JK-081



Nota: la curva negra describe el termograma de *DSC* y las líneas rojas señalan los puntos de importancia del termograma.

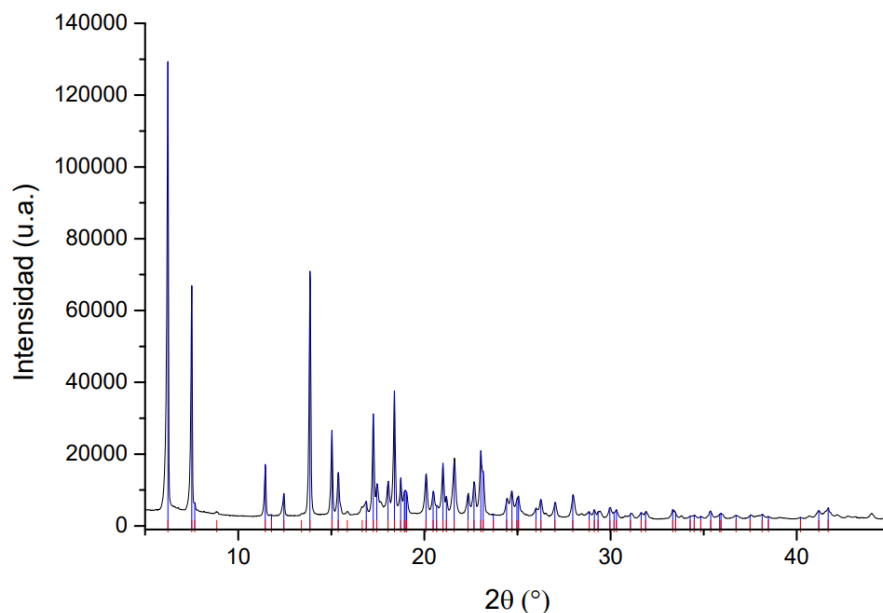
En la Figura 73 se observa que hay un proceso endotérmico con una temperatura pico de 147.17 °C, que se atribuye a la temperatura de fusión del material JK-081. Esta temperatura no se encuentra muy desviada de la reportada por Cala (Cala Gómez, 2015) utilizando un fusiómetro, de 151-153 °C, que se muestra en la Tabla 5.

6.3 Determinación Estructural de JK-099

Los resultados obtenidos en el proceso de indexado y la determinación del grupo espacial del compuesto JK-099 se muestran en esta sección.

6.3.1 Indexado del Patrón de Difracción de Polvo de JK-099

Los máximos de difracción utilizados en el proceso de indexado realizado con el programa CONOGRAPH (Esmaeili *et al.*, 2017) del material JK-099 se muestran en la Figura 74. El resultado del indexado del patrón de difracción de polvo sugiere que el material cristaliza en un sistema monoclinico cuyos parámetros de celda son $a=25.560 \text{ \AA}$, $b=5.194 \text{ \AA}$, $c=15.408 \text{ \AA}$, $\beta=112.772^\circ$, $V=1886.06 \text{ \AA}^3$. La *FOM* de esta celda unidad es $M_{20}=42.5$ indicando una celda unidad bastante probable. Para el indexado se utilizaron un total de 63 máximos de difracción de los cuales 59 fueron indexados correctamente; los detalles del indexado se muestran en el Apéndice E.

Figura 74.*Indexado del material JK-099*

Nota: las líneas rojas debajo del patrón de difracción de polvo son las posiciones de los máximos utilizados (observadas experimentalmente), las líneas azules los máximos de difracción calculados por el proceso de indexado.

6.3.2 Determinación del Grupo Espacial del Material JK-099

Para la determinación del grupo espacial de la celda unidad obtenida en el indexado se tuvieron en cuenta las condiciones de los índices de Miller para el tipo de celda unidad y los elementos de simetría traslacionales. Usando el programa EXPO2014 (Altomare *et al.*, 2015) se seleccionó el grupo espacial *C2* indicando que la celda unidad se encuentra centrada en la cara *C* y tiene un eje binario paralelo al eje *b*. Teniendo en cuenta el volumen de la celda unidad (1886.06 Å³) y el volumen promedio que puede ocupar una molécula del compuesto JK-099 (450 Å³) se esperan cuatro moléculas dentro de la celda unidad.

Se validaron los parámetros de la celda unidad y el grupo espacial $C2$ utilizando el método de Le Bail con el programa TOPAS (Coelho, 2018). Se utilizó un polinomio de Chebyshev de grado seis para modelar la radiación de fondo y la función pseudo-Voigt para calcular los máximos de Bragg. Se refinaron los coeficientes del polinomio Chebyshev, los parámetros de la celda unidad y los componentes de la función pseudo-Voigt para que tomaran los mejores valores posibles. Los parámetros residuales de desacuerdo obtenidos al final del ajuste fueron $R_{exp}=2.60$, $R_{wp}=4.23$, $R_p=3.02$ y $GoF=1.62$, indicando que la celda unidad y el grupo espacial son probablemente correctos.

6.3.3 *Determinación de la Estructura Cristalina del Material JK-099*

Durante el proceso de la determinación de un modelo que pudiera reproducir el patrón de polvo registrado se tuvo en cuenta los siguientes aspectos. El diagrama molecular reportado por Cala (Cala Gómez, 2015), los resultados obtenidos por el método de Le Bail (parámetros de celda unidad y grupo espacial) y la información contenida en el patrón de difracción en el rango de 4° a 50° en 2θ .

Con el diagrama molecular del compuesto JK-099 se elaboró el modelo estructural. Debido a que el grupo espacial seleccionado es $C2$ el modelo estructural solo debe estar compuesto por una única molécula del compuesto de estudio, ya que las operaciones de simetría permiten relacionar las demás moléculas que se encuentren dentro de la celda unidad. El modelo se optimizó geométricamente por el método semi-empírico PM7 en el programa MOPAC2022 (Stewart, 2016).

Se usó la metodología de Recocido Simulado en el programa EXPO2014 (Altomare *et al.*, 2015), usando como información de entrada el patrón de difracción de rayos X en el rango de 4° a 50° , los resultados del método de Le Bail y el modelo estructural optimizado. Luego de múltiples ejecuciones del programa no fue posible obtener una disposición geométrica de la molécula dentro

de la celda unidad que permitirá reproducir el patrón de difracción registrado. Por lo que se procedió a optimizar el modelo estructural utilizando el programa ORCA 5.0.3 (Neese, 2022) con la metodología *DFT* por medio del funcional B3LYP/G*.

Usando los datos anteriormente mencionados junto con el nuevo modelo estructural, se volvió a ejecutar la metodología de Recocido Simulado. Luego de múltiples ejecuciones fue posible llegar a una disposición geométrica del material donde las diferencias entre el patrón de difracción registrado y el patrón calculado fueran menores. El CF de este modelo fue de 16.734, por lo que se puede continuar con el proceso del refinamiento estructural, ya que se considera como buena la disposición geométrica de una molécula dentro de una celda unidad si su CF es menor que 30 ($CF < 30$) (Altomare et al., 2015).

El proceso del refinamiento de la estructura cristalina se continuo con el modelo mencionado anteriormente, sin embargo, debido a la complejidad del proceso de refinamiento no se pudo resolver la estructura del material. Uno de los problemas presentados durante el proceso del refinamiento de Rietveld fue que los átomos de oxígeno del anillo DKP de una molécula dentro de la celda se acercaba al átomo de carbono del sustituyente de bencilo de otra de las moléculas. Esto ocasionaba que las distancias y ángulos de enlace relacionados con estos grupos de átomos tomaran valores considerablemente desviados de sus rangos ideales.

6.4 Comparación de los Materiales JK-064 y JK-081

Los dos materiales cuyas estructuras cristalinas se caracterizaron por completo por medio de difracción de rayos X de polvo fueron los compuestos JK-064 y JK-081. Aunque la naturaleza química de estas moléculas es similar, ambos compuestos cristalizan en sistemas cristalinos diferentes como una posible respuesta a la funcionalización del bencilo del material JK-081. Esto se puede evidenciar en la diferencia de las interacciones intra- e inter-moleculares que se presentan en ambos casos.

En el material JK-064 tenemos que se presentan enlaces de hidrógeno, interacciones del tipo $\pi \cdots \pi$ y contactos de corto alcance; mientras que en JK-081 se describen enlaces de hidrógeno, interacciones $\pi \cdots \pi$, interacciones $C-H \cdots \pi$ y contactos de corto alcance. Esta diferencia en la presencia de un tipo de interacciones entre los dos materiales se puede deber a las Reglas de Etter (Etter, 1991; Malone *et al.*, 1997), las cuales establecen que los mejores aceptores y donadores electrónicos deben formar enlaces de hidrógeno y que luego de la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares, los mejores aceptores y donadores electrónicos restantes formaran enlaces de hidrógeno intermoleculares entre ellos.

Las interacciones intermoleculares del tipo $C-H \cdots \pi$ se pueden considerar como enlaces de hidrógeno débiles (Gilli y Gilli, 2009; Shceiner, 2015) en materiales con una deficiencia de aceptores electrónicos, pero que tienen una presencia de sistemas aromáticos que permiten estabilizar sus arreglos cristalinos por medio de estos contactos. En los materiales DKPs estudiados no se observa una deficiencia de átomos que puedan actuar como grupos aceptores, pero si se pueden encontrar a largas distancias de los donadores electrónicos más fuertes, como es el caso del compuesto JK-081.

En JK-081 se tiene que la distancia entre el átomo C20 del grupo metilo y el aceptor electrónico más cercano (S1) es de 4.23 Å y la distancia del hidrógeno del grupo metilo más cercano a dicho aceptor (H20B) es de 3.84 Å, por lo que los contactos entre estos átomos no pueden ser considerados como un enlace de hidrógeno intermolecular debido a los criterios ya mencionados en el documento. Sin embargo, las distancias entre el centro de masa de los anillos aromáticos que conforman el material y los hidrógenos del sustituyente de metilo (H20A y H20C) son de 3.06 y 3.07 Å (ver Tabla 13), lo que permite que se formen dos de las cuatro interacciones del tipo $C-H \cdots \pi$ y contribuyan a estabilizar la red cristalina.

En los enlaces de hidrógenos se describe el empaquetamiento de los materiales, se puede observar que los átomos de oxígeno del anillo *DKP* pueden formar enlaces de hidrógeno bifurcados (Figura 30 y Figura 60). Este tipo de interacciones intra- e inter-moleculares han sido estudiadas en la última década debido a su influencia en la estabilidad de estructuras cristalinas de macromoléculas (Brielle y Arkin, 2020; Feldblum y Arkin, 2014; Thomas *et al.*, 2015), las cuales pueden ser de importancia para futuros estudios de interés biológico.

7. Conclusiones

Se determinaron de manera exitosa las estructuras cristalinas de los materiales JK-064 y JK-081 por medio de la técnica de difracción de rayos X de polvo, a partir de la implementación de múltiples herramientas computacionales con el propósito de extraer toda la información necesaria de los patrones de polvo de los dos materiales. Las estructuras cristalinas obtenidas se encuentran reportadas con sus respectivos parámetros de desacuerdo del ajuste asociados al proceso de refinamiento estructural y validadas por técnicas aceptadas por la literatura consultada.

Aunque no se pudo determinar la estructura del material JK-099 debido a la complejidad presentada en el proceso de refinamiento de Rietveld, se registró e indexó el patrón de polvo del material obteniendo una celda unidad probable.

Por medio de métodos térmicos se lograron determinar las temperaturas a las que ocurren procesos endotérmicos de importancia para los compuestos JK-064 y JK-081.

La información cristalográfica relacionada con los anillos de *DKP* de los materiales cristalinos, específicamente con la conformación geométrica de estos, concuerdan con el comportamiento descrito por la literatura para este tipo de heterociclos. Las interacciones de carácter intra- e inter-moleculares que se discutieron en los materiales JK-064 y JK-081 muestran que estos tienden a estabilizarse por medio de interacciones de carácter dispersivo, como las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ y $C-H \cdots \pi$. También se observa una tendencia de los materiales *DKPs* a

formar enlaces de hidrógeno débiles y enlaces de hidrógeno bifurcados, de acuerdo con la información que se mostró en la sección 6 del documento.

8. Recomendaciones

Se recomienda realizar nuevamente el termograma *DSC* del compuesto JK-064 con una tasa de cambio menor con el propósito de determinar por separado los procesos de deshidratación y temperatura de fusión del material. También se recomienda ejecutar pruebas de recristalización con solventes polares como metanol, etanol y 2-propanol con el objetivo de estudiar posibles fases solvatadas o de un mayor grado de hidratación del material JK-064 que el reportado en esta investigación.

Para completar la determinación de la estructura del compuesto JK-099 se recomienda realizar nuevos ensayos de recristalización con el propósito de obtener monocristales de la calidad adecuada y/o realizar el registro de datos de difracción de polvo con radiación sincrotrón.

Para los posibles estudios de actividad biológica de los materiales estudiados se aconseja volver a realizar el proceso de síntesis, debido a que la cantidad disponible de los materiales con la que se cuenta es insuficiente para llevar a cabo estudios confiables de esta clase.

Referencias

- Altomare, A., Corriero, N., Cuocci, C., Falcicchio, A., Moliterni, A., y Rizzi, R. (2015). EXPO software for solving crystal structures by powder diffraction data: methods and application. *Cryst. Res. Technol.*, **50**(9–10), 737–742. <https://doi.org/10.1002/crat.201500024>
- Altomare, A., Cuocci, C., Giacovazzo, C., Moliterni, A., Rizzi, R., Corriero, N., y Falcicchio, A. (2013). EXPO2013 : a kit of tools for phasing crystal structures from powder data. *J. Appl. Crystallog.*, **46**(4), 1231–1235. <https://doi.org/10.1107/S0021889813013113>
- Bernstein, J., Davis, R. E., Shimon, L., y Chang, N. (1995). Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**(15), 1555–1573. <https://doi.org/10.1002/anie.199515551>
- Biovia, D. S. (2017). *Materials studio. R2 (Dassault Systèmes BIOVIA)*.
- Blanton, J. R., Papoular, R. J., y Louër, D. (2019). PreDICT: a graphical user interface to the DICVOL14 indexing software program for powder diffraction data. *Powder Diff.*, **34**(3), 233–241. <https://doi.org/10.1017/S0885715619000514>
- Boeyens, J. C. A. (1978). The conformation of six-membered rings. *J. Cryst. Mol. Struct.*, **8**(6).
- Boulton, A., y Louër, D. (1991). Indexing of powder diffraction patterns for low-symmetry lattices by the successive dichotomy method. *J. Appl. Crystallog.*, **24**(6), 987–993. <https://doi.org/10.1107/S0021889891006441>
- Bragg, W. H. (1915). Bakerian Lecture: X-Rays and Crystal Structure. . *Philos. Trans. Royal Soc. A*, **215**, 253–274.
- Brandenburg, K., y Berndt, M. (1999). DIAMOND - Visual Crystal Structure Information

- System. *J. Appl. Cryst.*, **32**, 1028–1029.
- Brielle, E. S., y Arkin, I. T. (2020). Quantitative Analysis of Multiplex H-Bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, **142**(33), 14150–14157. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c04357>
- Bruno, I. J., Cole, J. C., Kessler, M., Luo, J., Motherwell, W. D. S., Purkis, L. H., Smith, B. R., Taylor, R., Cooper, R. I., Harris, S. E., y Orpen, A. G. (2004). Retrieval of Crystallographically-Derived Molecular Geometry Information. *J Chem Inf Model.*, **44**(6), 2133–2144. <https://doi.org/10.1021/ci049780b>
- Budesinsky, M., Cisarova, I., Borremans, F., Martins, J. C., y Pauwels, E. (2017). Solid-state structure of cyclic dipeptides: An X-ray and computational study of cis- and trans-diketopiperazines of N-methyl-phenylalanine with the thia-pipecolic acids and thia-prolines. *Acta. Crystallogr. B. Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.*, **73**(6), 1179–1193. <https://doi.org/10.1107/S2052520617014731>
- Cala Gómez, L. J. (2015). *Síntesis de nuevos derivados funcionalizados de las 3-aril-tiazolo-[3,4- α]pirazin-5,8-dionas con potencial actividad antibiótica. Trabajo de grado.* Universidad Industrial de Santander - UIS.
- Černý, R., y Favre-Nicolin, V. (2007). Direct space methods of structure determination from powder diffraction: principles, guidelines and perspectives. *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.*, **222**(3–4), 105–113. <https://doi.org/10.1524/zkri.2007.222.3-4.105>
- Clark, S. J., Segall, M. D., Pickard, C. J., Hasnip, P. J., Probert, M. I. J., Refson, K., y Payne, M. C. (2005). First principles methods using CASTEP. *Z. Fur Krist. - Cryst. Mater.*, **220**(5–6), 567–570. <https://doi.org/10.1524/zkri.220.5.567.65075>

- Coelho, A. A. (2018). *TOPAS and TOPAS-Academic* : an optimization program integrating computer algebra and crystallographic objects written in C++. *J. Appl. Crystallogr.*, **51**(1), 210–218. <https://doi.org/10.1107/S1600576718000183>
- Cottrell, S. J., Olsson, T. S. G., Taylor, R., Cole, J. C., y Liebeschuetz, J. W. (2012). Validating and Understanding Ring Conformations Using Small Molecule Crystallographic Data. *J Chem Inf Model.*, **52**(4), 956–962. <https://doi.org/10.1021/ci200439d>
- Cram, D. J. (1986). Preorganization? From Solvents to Spherands. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**(12), 1039–1057. <https://doi.org/10.1002/anie.198610393>
- Cremer, D., y Pople, J. A. (1975). General definition of ring puckering coordinates. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**(6), 1354–1358. <https://doi.org/10.1021/ja00839a011>
- David, W. I. F., y Shankland, K. (2008). Structure determination from powder diffraction data. *Acta Crystallogr. A* , **64**(1), 52–64. <https://doi.org/10.1107/S0108767307064252>
- David, W. I. F., Shankland, K., McCusker, L. B., y Baerlocher, C. (2006). *Structure Determination from Powder Diffraction Data* (W. I. F. David, K. Shankland, L. B. McCusker, y C. Baerlocher (eds.); Vol. 13). Oxford University Press.
- de Wolff, P. M. (1968). A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. *J. Appl. Crystallogr.*, **1**(2), 108–113. <https://doi.org/10.1107/S002188986800508X>
- Dinnebier, R. E., Billinge, S. J. L., Cockcroft, J. K., Fitch, A. N., Von Dreele, R. B. ., Rodríguez-Carvajal, J., Allmann, R., Le Bail, A., Zuev, A., Altomare, A., Giacovazzo, C., Moliterni, A., Caliendo, R., Rizzi, R., Solovyov, L. A., Madsen, I. C., Scarlett, N. V. Y., Popa, N. C., Scardi, P., ... Cranswick, L. M. D. (2008). *Powder Diffraction* (R. E. Dinnebier y S. J. L.

Billinge (eds.)). Cambrigde. Royal Society of Chemistry.

<https://doi.org/10.1039/9781847558237>

Dinnebier, R. E., Leineweber, A., y Evans, J. S. O. (2018). Rietveld Refinement: Practical Powder Difraccction Pattern Analysis using TOPAS. In *Rietveld Refinement*. Berlin/Boston. De Gruyter.

Dollase, W. A. (1986). Correction of intensities for preferred orientation in powder diffractometry: application of the March model. *J. Appl. Crystallogr.*, **19**(4), 267–272.
<https://doi.org/10.1107/S0021889886089458>

Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K., y Puschmann, H. (2009). *OLEX2* : a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.*, **42**(2), 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>

Domenicano, A., Vaciago, A., y Coulson, C. A. (1975). Molecular geometry of substituted benzene derivatives.I. On the nature of the ring deformations induced by substitution. *Acta Crystallogr. B: Struct. Sci. Cryst.*, **31**(1), 221–234.
<https://doi.org/10.1107/S0567740875002397>

Esmaeili, A., Kamiyama, T., y Oishi-Tomiyasu, R. (2017). New functions and graphical user interface attached to powder indexing software *CONOGRAPH*. *J. Appl. Crystallogr.*, **50**(2), 651–659. <https://doi.org/10.1107/S1600576717001145>

Etter, M. C. (1991). Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry. *J. Phys. Chem.*, **95**(12), 4601–4610. <https://doi.org/10.1021/j100165a007>

Etter, M. C., MacDonald, J. C., y Bernstein, J. (1990). Graph-set analysis of hydrogen-bond

- patterns in organic crystals. *Acta. Crystallogr. B. Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.*, **46**(2), 256–262. <https://doi.org/10.1107/S0108768189012929>
- Feldblum, E. S., y Arkin, I. T. (2014). Strength of a bifurcated H bond. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **111**(11), 4085–4090. <https://doi.org/10.1073/pnas.1319827111>
- Foresman, J. B., y Frisch, A. (2015). *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods* (Third edition). Gaussian, Inc.
- Gabbot, P. (2008). *Principles and Applications of Thermal Analysis*. New Delhi. (Blackwell Publishing (ed.); 1st Edition).
- Gaus, M., Goez, A., y Elstner, M. (2013). Parametrization and Benchmark of DFTB3 for Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput.*, **9**(1), 338–354. <https://doi.org/10.1021/ct300849w>
- Giacovazzo, C., Monaco, H. L., Viterbo, D., Scordari, F., Gilli, G., Zanotti, G., y Catti, M. (1992). *Fundamentals of Crystallography*. Great Britain. Oxford University Press.
- Gilli, G., y Gilli, P. (2009). *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. New York. Oxford University Press.
- Glusker, J. P., y Trueblood, K. N. (2010). *Crystal Structure Analysis: A Primer* (Third Edition). New York. Oxford University Press.
- Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., y Krieg, H. (2010). A consistent and accurate *ab initio* parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H–Pu. *J. Chem. Phys.*, **132**(15). <https://doi.org/10.1063/1.3382344>
- Haar, W., Fermandjian, S., Robert, F., Lefebvre-Soubeyran, O., y Savrda, S. (1976).

- Conformational studies of cyclu-gly-pro(s) by x-ray diffraction and prqtqn magnetic resonance. *Tetrahedron*, **32**(22), 2811–2815.
- Hirshfeld, F. L. (1977). Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theor. Chim. Acta*, **44**(2), 129–138. <https://doi.org/10.1007/BF00549096>
- Hirshfeld, F. L. (1985). Accurate electron densities in molecules. *J. Mol. Struct.*, **130**(1–2), 125–141. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(85\)85028-6](https://doi.org/10.1016/0022-2860(85)85028-6)
- Hourahine, B., Aradi, B., Blum, V., Bonafé, F., Buccheri, A., Camacho, C., Cevallos, C., Deshayé, M. Y., Dumitrică, T., Dominguez, A., Ehlert, S., Elstner, M., van der Heide, T., Hermann, J., Irle, S., Kranz, J. J., Köhler, C., Kowalczyk, T., Kubař, T., ... Frauenheim, T. (2020). DFTB+, a software package for efficient approximate density functional theory based atomistic simulations. *J. Chem. Phys.*, **152**(12), 124101. <https://doi.org/10.1063/1.5143190>
- Hunter, C. A., y Sanders, J. K. M. (1990). The nature of .pi-.pi. interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**(14), 5525–5534. <https://doi.org/10.1021/ja00170a016>
- Iannotta, D., Castellucci, N., Monari, M., y Tomasini, C. (2010). A straightforward synthesis and partial hydrolysis of cysteine-derived 2,5-diketopiperazines. *Tetrahedron Lett.*, **51**(34), 4558–4559. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.06.108>
- Javier Cala, L., Álvarez Santos, M. R., Méndez-Sánchez, S. C., Yepes, A. F., y Romero Bohórquez, A. R. (2023). New Heterofused Thiazolo/Pyrazinedione Hybrids as Promising Building Blocks for Anticancer Drug Development: Synthesis, Biological and Drug-Likeness Evaluation. *ChemistrySelect*, **8**(9). <https://doi.org/10.1002/slct.202204489>

- Jenkins, R., y Snyder, R. L. (1996). *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry* (J. D. Winefordner (ed.); Vol. 138). New York. John Wiley y Sons, Inc.
- Kresse, G., y Furthmüller, J. (1996). Efficient iterative schemes for *ab initio* total-energy calculations using a plane-wave basis set. *Phys. Rev. B Condens. Matter*, **54**(16), 11169–11186. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.54.11169>
- Le Bail, A. (2005). Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. *Powder Diffr.*, **20**(4), 316–326. <https://doi.org/10.1154/1.2135315>
- Lehn, J.-M. (1995). *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives* (1st Edition). New York. Wiley-VCH.
- Lin, C.-C., y Li, Y.-Y. (2009). Synthesis of ZnO nanowires by thermal decomposition of zinc acetate dihydrate. *Mater. Chem. Phys.*, **113**(1), 334–337. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2008.07.070>
- Liu, Y., Liu, X., Sun, W., Fang, H., Li, M., Xu, W., Road, D., Hospital, Q., Road, W. W., y Road, W. W. (2012). Synthesis of tert-butyl 1-(5,8-dioxohexahydro-[1,3]thiazolo[3,4- α]pyrazin-3-yl)ethylcarbamate. *Chem. Heterocycl. Compounds.*, **48**(6), 1021–1025.
- Loots, L., y Barbour, L. J. (2012). A simple and robust method for the identification of π – π packing motifs of aromatic compounds. *Cryst. Eng. Comm.*, **14**(1), 300–304. <https://doi.org/10.1039/C1CE05763D>
- Louër, D., y Boultif, A. (2014). Some further considerations in powder diffraction pattern indexing with the dichotomy method. *Powder Diffr.*, **29**(S2), S7–S12. <https://doi.org/10.1017/S0885715614000906>

- M. V. D. Pinho e Melo, T., M. M. Lopes, S., Matos Beja, A., Ramos Silva, M., M. d'A. Rocha Gonsalves, A., y A. Paixão, J. (2006). Synthesis of Chiral Thiazolo[3,4-a]pyrazine-5,8-diones. *Heterocycles*, **68**(4), 679. <https://doi.org/10.3987/COM-05-10662>
- Mackenzie, C. F., Spackman, P. R., Jayatilaka, D., y Spackman, M. A. (2017). *CrystalExplorer* model energies and energy frameworks: extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems. *IUCrJ*, **4**(5), 575–587. <https://doi.org/10.1107/S205225251700848X>
- Macrae, C. F., Sovago, I., Cottrell, S. J., Galek, P. T. A., McCabe, P., Pidcock, E., Platings, M., Shields, G. P., Stevens, J. S., Towler, M., y Wood, P. A. (2020). *Mercury 4.0* : from visualization to analysis, design and prediction. *J. Appl. Crystallogr.*, **53**(1), 226–235. <https://doi.org/10.1107/S1600576719014092>
- Madsen, A. Ø., y Hoser, A. A. (2015). A simple approach to estimate isotropic displacement parameters for hydrogen atoms. *Acta Crystallogr. A: Found. Adv*, **71**, 169–174. <https://doi.org/10.1107/S2053273314025133>
- Malone, J. F., Murray, C. M., Charlton, M. H., Dochertyb, R., y Laveryb, A. J. (1997). X-H... π (phenyl) interactions Theoretical and crystallographic observations. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **93**, 3429–3436.
- Mansfield, E., Tyner, K. M., Poling, C. M., y Blacklock, J. L. (2014). Determination of nanoparticle surface coatings and nanoparticle purity using microscale thermogravimetric analysis. *Anal. Chem.*, **86**(3), 1478–1484. <https://doi.org/10.1021/ac402888v>
- March, A. (1932). Mathematische Theorie der Regelung nach der Korngestah bei affiner

- Deformation. *Z Kristallogr Cryst Mater*, **81**(1–6), 285–297.
<https://doi.org/10.1524/zkri.1932.81.1.285>
- McDonald, I. K., y Thornton, J. M. (1994). Satisfying Hydrogen Bonding Potential in Proteins. *J. Mol. Biol.*, **238**(5), 777–793. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1994.1334>
- Mooibroek, T. J., y Gamez, P. (2012). How directional are D–H···phenyl interactions in the solid state (D = C, N, O)? *CrystEngComm*, **14**(24), 8462. <https://doi.org/10.1039/c2ce26205c>
- Nandurkar, N. S., Kumar, N. N. B., Mukhina, O. A., y Kutateladze, A. G. (2013). Photoassisted access to enantiopure conformationally locked ribofuranosylamines spiro-linked to oxazolidino-diketopiperazines. *ACS Comb Sci.*, **15**(1), 73–76.
<https://doi.org/10.1021/co3001296>
- Neese, F. (2018). Software update: the ORCA program system, version 4.0. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, **8**(1), 1-6. <https://doi.org/10.1002/wcms.1327>
- Neese, F. (2022). Software update: The <scp>ORCA</scp> program system—Version 5.0. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, **12**(5), 1-15. <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>
- Neumann, M. A. (2002). *GRACE has been developed by Avant-garde Materials Simulation since 2002.*
- Neumann, M. A., y Perrin, M.-A. (2005). Energy Ranking of Molecular Crystals Using Density Functional Theory Calculations and an Empirical van der Waals Correction. *J. Phys. Chem. B*, **109**(32), 15531–15541. <https://doi.org/10.1021/jp050121r>
- Pannetier, J., Bassas-Alsina, J., Rodriguez-Carvajal, J., y Caignaert, V. (1990). Prediction of crystal structures from crystal chemistry rules by simulated annealing. *Nature*, **346**(6282),

- 343–345. <https://doi.org/10.1038/346343a0>
- Pawley, G. S. (1981). Unit-cell refinement from powder diffraction scans. *J. Appl. Crystallogr.*, **14**(6), 357–361. <https://doi.org/10.1107/S0021889881009618>
- Pecharsky, V. K., y Zavalij, P. Y. (2009). *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*. Boston. Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0>
- Perdew, J. P., Burke, K., y Ernzerhof, M. (1996). Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.*, **77**(18), 3865–3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>
- Pinho e Melo, T. M. V. D., Soares, M. I. L., Rocha Gonsalves, A. M. d. A., Paixão, J. A., Beja, A. M., Ramos Silva, M., Alte da Veiga, L., y Costa Pessoa, J. (2002). Synthesis of chiral pyrrolo[1,2-c]thiazoles via intramolecular dipolar cycloaddition of münchnones: An interesting rearrangement to pyrrolo[1,2-c]thiazines. *J. Org. Chem.*, **67**(12), 4045–4054. <https://doi.org/10.1021/jo010807p>
- Refson, K., Tulip, P. R., y Clark, S. J. (2006). Variational density-functional perturbation theory for dielectrics and lattice dynamics. *Phys. Rev. B*, **73**(15), 155114. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.73.155114>
- Ride, D. L., Thomas, T. J., y Haynes, W. H. (2015). *CRC Handbook of Chemistry and Physics* (W. H. Haynes (ed.); 95th ed.). Boca Raton. CRC Press Taylor y Francis Group.
- Rietveld, H. M. (1969). A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. *J. Appl. Crystallogr.*, **2**(2), 65–71. <https://doi.org/10.1107/S0021889869006558>
- Rodríguez-Carvajal, J. (1993). Recent advances in magnetic structure determination by neutron

- powder diffraction. *Physica B: Condens. Matter*, **192**(1–2), 55–69.
[https://doi.org/10.1016/0921-4526\(93\)90108-I](https://doi.org/10.1016/0921-4526(93)90108-I)
- Shceiner, S. (2015). *Noncovalent Forces* (S. Scheiner (ed.); Vol. 19). New York. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14163-3>
- Sheldrick, G. M. (2015a). Crystal structure refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr. C Struct. Chem.*, **71**(1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
- Sheldrick, G. M. (2015b). *SHELXT* – Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr. A*, **71**(1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>
- Shikhaliyev, N. Q., Çelikesir, S. T., Akkurt, M., Bagirova, K. N., Suleymanova, G. T., y Toze, F. A. A. (2019). Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of (*E*)-1-(4-chlorophenyl)-2-[2,2-dichloro-1-(4-fluorophenyl)ethenyl]diazene. *Acta Crystallogr.*, **75**(4), 465–469.
<https://doi.org/10.1107/S2056989019003657>
- Skoog, D. A., Holler, J. F., y Crouch, S. R. (2018). Atomic Absorption and Atomic Fluorescence Spectrometry. In *Principles of Instrumental Analysis* (7th Edition). Boston. Cengage Learning.
- Smith, G. S., y Snyder, R. L. (1979). F_N : A criterion for rating powder diffraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. *J. Appl. Crystallogr.*, **12**(1), 60–65.
<https://doi.org/10.1107/S002188987901178X>
- Spackman, M. A., y Jayatilaka, D. (2009). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, **11**(1), 19–32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>
- Spackman, P. R., Turner, M. J., McKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Jayatilaka, D., y

- Spackman, M. A. (2021). *CrystalExplorer* : a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *J. Appl. Crystallogr.*, **54**(3), 1006–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>
- Spek, A. L. (2009). Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr. D*, **65**(2), 148–155. <https://doi.org/10.1107/S090744490804362X>
- Steed, J. W., y Atwood, J. L. (2009). *Supramolecular Chemistry*. Chichester. John Wiley y Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470740880>
- Stewart, J. J. P. (2016). *MOPAC, Software is Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO*.
- Suaifan, G. A. R. Y., Mahon, M. F., Arafat, T., y Threadgill, M. D. (2006). Effects of steric bulk and stereochemistry on the rates of diketopiperazine formation from N-aminoacyl-2,2-dimethylthiazolidine-4-carboxamides (Dmt dipeptide amides)-a model for a new prodrug linker system. *Tetrahedron*, **62**(48), 11245–11266. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.009>
- Thakuria, R., Nath, N. K., y Saha, B. K. (2019). The Nature and Applications of π - π Interactions: A Perspective. *Cryst. Growth Des.*, **19**(2), 523–528. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b01630>
- Thomas, J., Liu, X., Jäger, W., y Xu, Y. (2015). Unusual H-Bond Topology and Bifurcated H-bonds in the 2-Fluoroethanol Trimer. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**(40), 11711–11715. <https://doi.org/10.1002/anie.201505934>
- Torshin, I. Y., Weber, I. T., y Harrison, R. W. (2002). Geometric criteria of hydrogen bonds in proteins and identification of 'bifurcated' hydrogen bonds. *Protein Eng. Des. Sel.*, **15**(5),

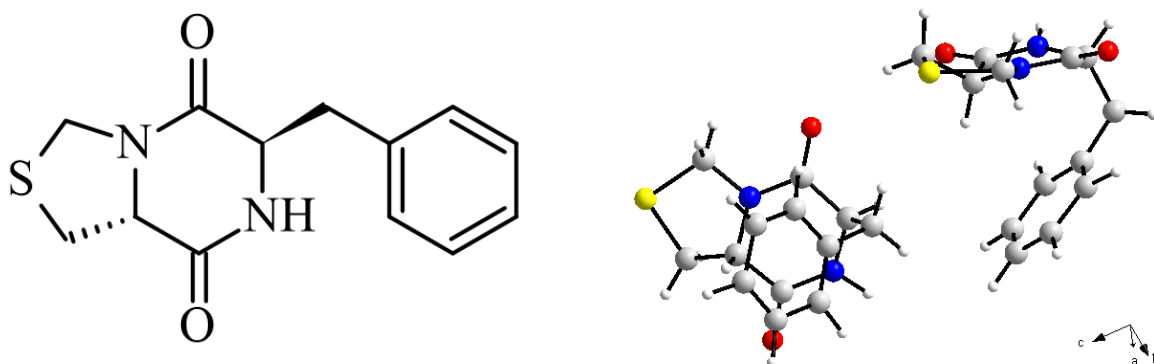
- 359–363. <https://doi.org/10.1093/protein/15.5.359>
- Umezawa, Y., Tsuboyama, S., Honda, K., Uzawa, J., y Nishio, M. (1998). CH/ π Interaction in the Crystal Structure of Organic Compounds. A Database Study. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**(5), 1207–1213. <https://doi.org/10.1246/bcsj.71.1207>
- van de Streek, J., y Neumann, M. A. (2010). Validation of experimental molecular crystal structures with dispersion-corrected density functional theory calculations. *Acta Crystallogr. B. Struct.*, **66**(5), 544–558. <https://doi.org/10.1107/S0108768110031873>
- van de Streek, J., y Neumann, M. A. (2014). Validation of molecular crystal structures from powder diffraction data with dispersion-corrected density functional theory (DFT-D). *Acta Crystallogr. B: Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.*, **70**(6), 1020–1032. <https://doi.org/10.1107/S2052520614022902>
- Van Poucke, M., Geise, H. J., y Lenstra, A. T. H. (1983). (3R,6R)- 3-Benzyl-8-thia- 1,4-diazabie y clo[4.3.0]nonane-2,5-dione, C₁₃H₁₄N₂O₂S. *Acta Crystallogr.*, **39**(1983), 230–232.
- Verbistkiy, E. V., Berezin, M. V., Slepukhin P. A., Zabelina, O. N., Rusinov, G. L., y Charushin, V. N. (2011). Synthesis, crystal structures, and properties of 5-(het)aryl-3-cyano-1-ethyl-2-(1H)-pyrazzinones. *Russ. Chem. Bull., International Edition*, **60**(5), 906–913.
- Werner, P. E., Eriksson, L., y Westdahl, M. (1985). TREOR, a semi-exhaustive trial-and-error powder indexing program for all symmetries. *J. Appl. Crystallogr.*, **18**(5), 367–370. <https://doi.org/10.1107/S0021889885010512>
- Young, R. A. (1995). *The Rietveld Method* (R. A. Young (ed.); 1st ed., Vol. 1). New York. Oxford University Press.

Zhao, Y., Li, J., Gu, H., Wei, D., Xu, Y., Fu, W., y Yu, Z. (2015). Conformational Preferences of π - π Stacking Between Ligand and Protein, Analysis Derived from Crystal Structure Data Geometric Preference of π - π Interaction. *Interdiscip Sci.*, 7(3), 211–220.
<https://doi.org/10.1007/s12539-015-0263-z>

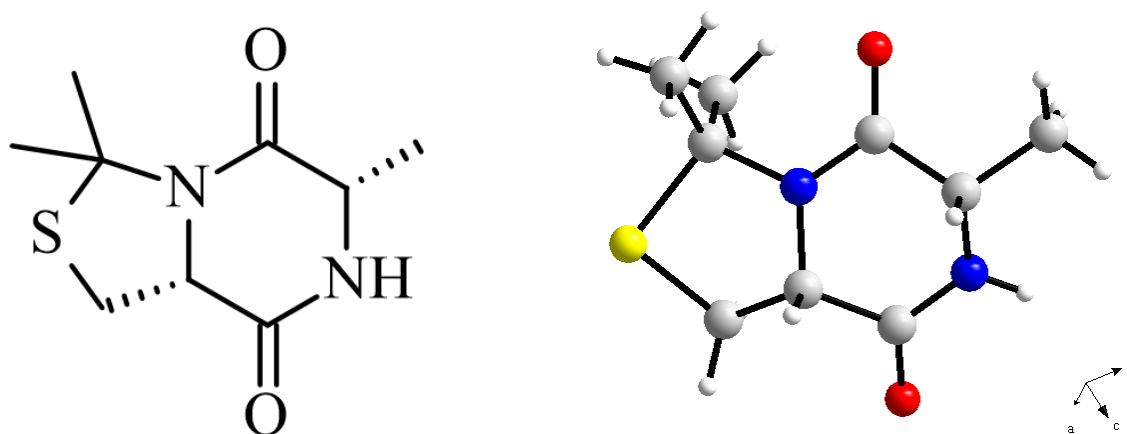
Apéndices

Apéndice A. Diagramas moleculares de los materiales BOLWEE, XENVIW, TOJRIV, TOJQEQ, GESYIP y GESYOV.

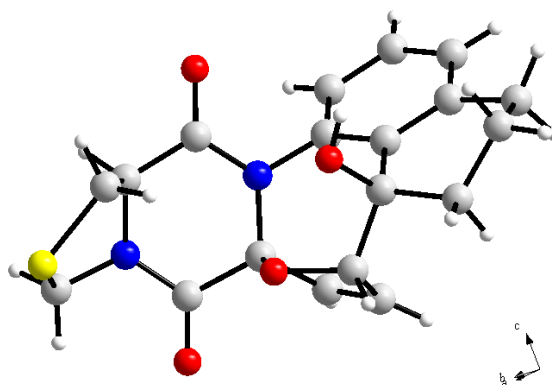
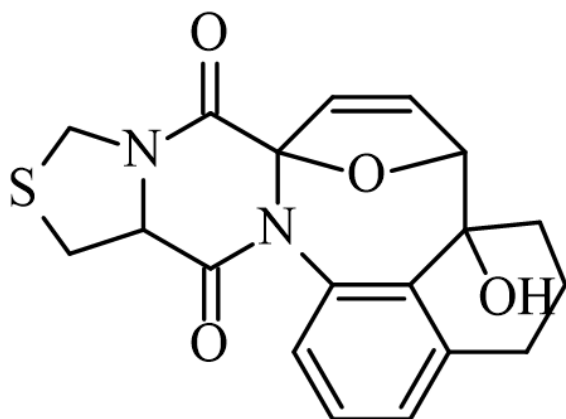
- Diagrama molecular de (6*R*, 8*aR*)-6-benciltetrahidro-3*H*-[1,3]tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona (BOLWEE).



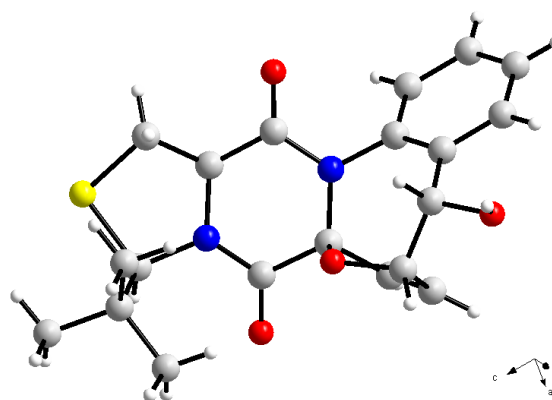
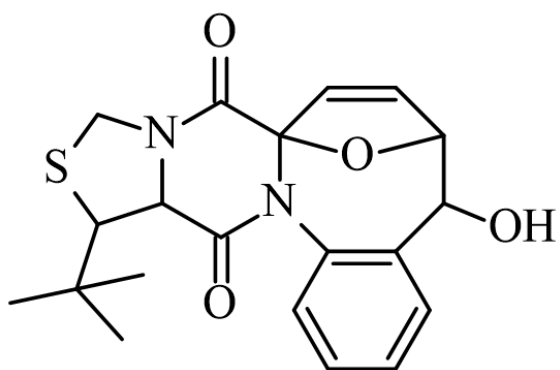
- Diagrama molecular de (6*S*, 8*aR*)-3,3,6-trimetiltetrahidrotiazolo(3,4-*a*)pirazin-5,8-diona (XENVIW).



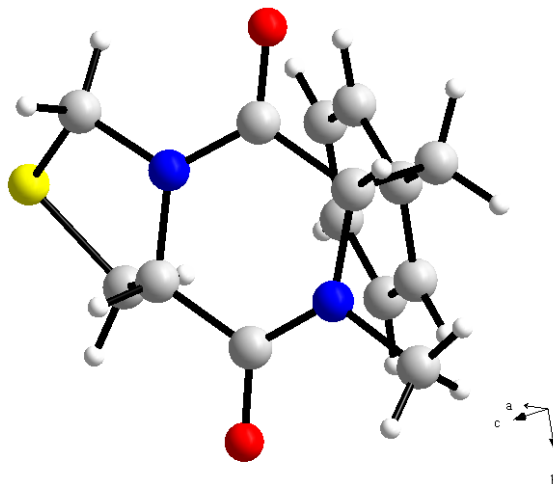
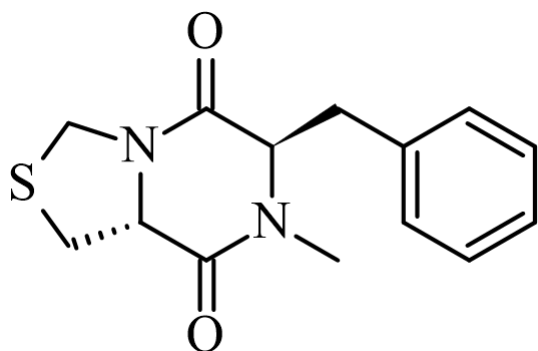
- Diagrama molecular de 14-hidroxil-23-oxa-6-tia-2,8-diazahexaciclo[12.7.1.1^{10,13}.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{18,22}]tricoso-1(22),11,18,20-tetraeno-3,9-diona (TOJRIV).



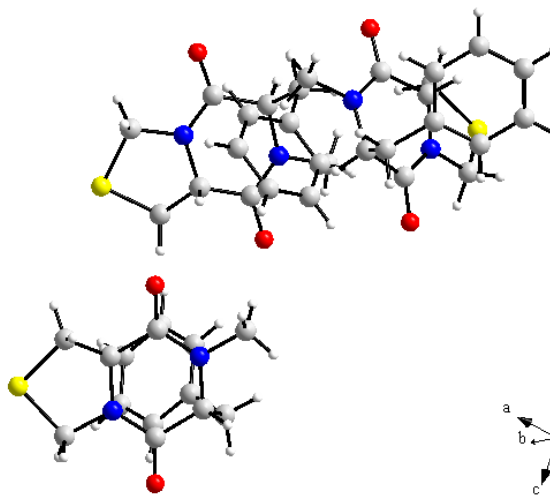
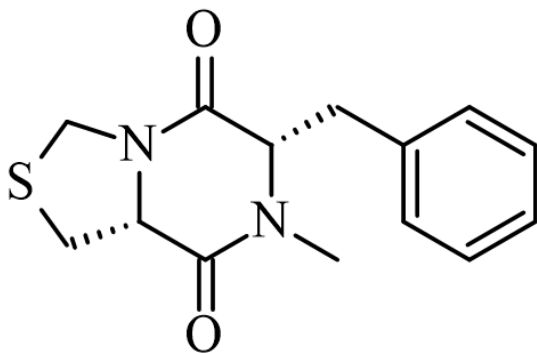
- Diagrama molecular de 4-*t*-butil-16-hidroxil-20-oxa-5-tia-3,9-diazapentaciclo[15.2.1.0^{1,9}.0^{3,7}.0^{10,15}]icosa-10,12,14,18-tetraeno-2,8-diona (TOJQEQ).



- Diagrama molecular de (6*R*, 8*aR*)-bencil-7-metiltetrahidro-3*H*-[1,3]tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona (GESYIP).



- Diagrama molecular de (6*S*, 8*aR*)-bencil-7-metiltetrahidro-3*H*-[1,3]tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona (GESYOV).



Apéndice B. Tablas de condiciones de los índices de Miller para los elementos de simetría traslacionales, tipos de redes de Bravais y tabla de análisis estadístico de Mogul del material JK-099.

- Condiciones de los índices de Miller para las redes de Bravais.

Tipo de red	Índices del Miller	Condiciones de las reflexiones
<i>P</i>	<i>hkl</i>	Ninguna
<i>A</i>	$(k+l)/2$	<i>hkl</i> : $k+l=2n$
<i>B</i>	$(h+l)/2$	<i>hkl</i> : $h+l=2n$
<i>C</i>	$(h+k)/2$	<i>hkl</i> : $h+k=2n$
<i>I</i>	$(h+k+l)/2$	<i>hkl</i> : $h+k+l=2n$
<i>F</i>	$(k+l)/2$; $(h+l)/2$; $(h+k)/2$	<i>h</i> , <i>k</i> y <i>l</i> son todos pares o impares
<i>R_{obv}</i>	$(2h+k+l)/3$; $(h+2k+2l)/3$	<i>hkl</i> : $-h+k+l=3n$, triple celda hexagonal en la orientación principal.
<i>R_{rev}</i>	$(h+2k+l)/3$; $(2h+k+2l)/3$	<i>hkl</i> : $h-k+l=3n$, triple celda hexagonal en la orientación inversa.

- Condiciones de los índices de Miller de los planos de deslizamiento.

Símbolo	Orientación del plano y translación	Condiciones de las reflexiones
<i>a</i> *	$(hk0)$ <i>a</i> /2	<i>hk0</i> : $h=2n$
<i>a</i>	$(h0l)$ <i>a</i> /2	<i>h0l</i> : $h=2n$
<i>b</i> *	$(0kl)$ <i>b</i> /2	<i>0kl</i> : $k=2n$
<i>b</i>	$(hk0)$ <i>b</i> /2	<i>hk0</i> : $k=2n$
<i>c</i> *	$(0kl)$ <i>c</i> /2; $(h0l)$ <i>c</i> /2	<i>0kl</i> : $l=2n$; <i>h0l</i> : $l=2n$
<i>n</i> *	$(0kl)$ $(b+c)/2$; $(h0l)$ $(c+a)/2$	<i>0kl</i> : $k+l=2n$; <i>h0l</i> : $h+l=2n$
<i>n</i>	$(hk0)$ $(a+b)/2$	<i>hk0</i> : $h+k=2n$
<i>d</i> *	$(0kl)$ $(b\pm c)/4$; $(h0l)$ $(c\pm a)/4$	<i>0kl</i> : $k+l=4n$; <i>h0l</i> : $h+l=4n$
<i>d</i>	$(hk0)$ $(a\pm b)/4$	<i>hk0</i> : $h+k=4n$

Nota: los símbolos con * representan que el plano de deslizamiento es perpendicular a la dirección descrita por los índices Miller.

- Condiciones de los índices de Miller para los ejes helicoidales.

Eje de tornillo	Orientación y translación del eje	Condiciones de las reflexiones
2_1	$[100]$ <i>a</i> /2	<i>h00</i> : $h=2n$
2_1	$[010]$ <i>b</i> /2	<i>0k0</i> : $k=2n$
2_1	$[001]$ <i>c</i> /2	<i>00l</i> : $l=2n$
3_1	$[001]$ <i>c</i> /3	<i>00l</i> : $l=3n$
$4_1, 4_3$	$[100]$ <i>a</i> /4; $3a/4$	<i>h00</i> : $h=4n$
$4_1, 4_3$	$[010]$ <i>b</i> /4; $3b/4$	<i>0k0</i> : $k=4n$
$4_1, 4_3$	$[001]$ <i>c</i> /4; $3c/4$	<i>00l</i> : $l=4n$
6_1	$[001]$ <i>c</i> /6	<i>00l</i> : $l=6n$

- Análisis estadísticos de las distancias y ángulos de enlace del compuesto JK099.

Frag.	Clas.	No.	Valor (x)	Promedio ($\bar{x}$)	Desv. Est.	z	x - $\bar{x}$	Mín	Máx
C1 N1	Usual	639	1.475	1.464	0.014	0.781	0.011	1.363	1.511
C1 C4	Usual	535	1.541	1.514	0.019	1.402	0.027	1.327	1.573
C5 C1	Usual	259	1.526	1.526	0.016	0.047	0.001	1.464	1.570
C6 N1	Usual	39	1.466	1.466	0.015	0.034	0.000	1.433	1.508
C3 C2	Usual	455	1.528	1.510	0.019	0.956	0.018	1.378	1.648
O2 C2	Usual	10000	1.209	1.226	0.022	0.759	0.017	1.061	1.629
C3 N2	Usual	293	1.466	1.458	0.014	0.575	0.008	1.357	1.506
C4 N2	Usual	76	1.390	1.347	0.022	1.95	0.042	1.236	1.429
C7 N2	Usual	1868	1.471	1.464	0.015	0.454	0.007	1.329	1.561
O1 C4	Usual	10000	1.209	1.219	0.018	0.563	0.010	1.014	1.407
C5 S1	Usual	547	1.836	1.806	0.028	1.078	0.030	1.520	2.028
C6 S1	Usual	164	1.851	1.836	0.012	1.316	0.015	1.781	1.881
C14 C6	Usual	215	1.501	1.509	0.012	0.637	0.008	1.417	1.533
C7 C8	Usual	10000	1.507	1.510	0.018	0.172	0.003	1.255	1.743
C9 C8	Usual	10000	1.394	1.384	0.021	0.488	0.010	0.618	1.734
C13 C8	Usual	10000	1.393	1.384	0.021	0.423	0.009	0.618	1.734
C10 C9	Usual	10000	1.392	1.385	0.021	0.373	0.008	0.755	1.685
C11 C10	Usual	10000	1.394	1.376	0.026	0.708	0.018	0.588	1.723
C12 C11	Usual	10000	1.393	1.376	0.026	0.652	0.017	0.588	1.723
C12 C13	Usual	10000	1.393	1.385	0.021	0.397	0.008	0.755	1.685
C15 C14	Usual	10000	1.398	1.386	0.016	0.772	0.012	1.034	1.589
C19 C14	Usual	10000	1.394	1.386	0.016	0.510	0.008	1.034	1.589
C16 C15	Usual	10000	1.391	1.383	0.018	0.438	0.008	0.882	1.645
C16 C17	Usual	10000	1.397	1.384	0.027	0.484	0.013	0.714	1.822
C18 C17	Usual	10000	1.396	1.384	0.027	0.440	0.012	0.714	1.822
C20 C17	Usual	10000	1.491	1.507	0.034	0.462	0.016	0.822	1.869
C19 C18	Usual	10000	1.395	1.383	0.018	0.632	0.011	0.882	1.645
C2 N1	Inusual	108	1.392	1.347	0.009	5.115	0.044	1.326	1.368
C4 C1 N1	Usual	67	109.124	112.076	2.271	1.300	2.952	107.006	116.527
C5 C1 C4	Usual	17	111.430	112.253	1.348	0.610	0.823	109.633	114.924
C1 N1 C6	Usual	23	117.113	116.584	0.884	0.598	0.529	115.151	118.111
C6 N1 C2	Usual	19	119.141	123.397	2.323	1.832	4.255	120.147	127.077
C3 C2 N1	Usual	25	115.097	116.938	2.032	0.906	1.841	112.219	119.751
O2 C2 N1	Usual	108	121.573	122.311	1.298	0.569	0.738	118.516	125.669
C7 N2 C3	Usual	21	117.147	116.206	1.218	0.772	0.940	113.979	119.338
C7 N2 C4	Usual	40	118.002	119.798	0.943	1.904	1.796	117.391	121.503
C1 C4 N2	Usual	33	114.793	116.924	2.256	0.945	2.131	110.223	119.862
O1 C4 C1	Usual	535	123.298	120.343	2.213	1.335	2.954	108.906	130.748
O1 C4 N2	Usual	76	121.767	122.529	1.165	0.653	0.762	119.178	125.150
C1 C5 S1	Usual	129	107.163	105.121	1.423	1.435	2.042	102.263	110.171
C5 S1 C6	Usual	41	93.714	90.870	1.858	1.531	2.843	86.984	94.892

CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE DERIVADOS DKPs

S1 C6 N1	Usual	35	104.409	104.049	0.994	0.362	0.360	101.767	105.900
C14 C6 N1	Usual	22	113.127	115.159	1.407	1.445	2.032	112.760	117.520
C14 C6 S1	Usual	100	112.305	111.616	1.486	0.464	0.689	107.640	114.686
C8 C7 N2	Usual	1580	112.006	113.149	1.583	0.722	1.143	104.070	122.755
C7 C8 C9	Usual	10000	119.214	120.764	1.862	0.833	1.550	87.661	143.824
C7 C8 C13	Usual	10000	120.698	120.764	1.862	0.035	0.066	87.661	143.824
C13 C8 C9	Usual	10000	120.084	118.178	1.55	1.230	1.906	77.788	137.787
C10 C9 C8	Usual	10000	119.913	120.629	1.508	0.475	0.716	57.872	140.854
C11 C10 C9	Usual	10000	119.988	120.195	1.496	0.138	0.207	62.866	141.64
C12 C11 C10	Usual	10000	120.048	119.924	1.813	0.068	0.124	60.776	149.835
C11 C12 C13	Usual	10000	119.989	120.195	1.496	0.138	0.206	62.866	141.64
C12 C13 C8	Usual	10000	119.959	120.629	1.508	0.444	0.670	57.872	140.854
C15 C14 C6	Usual	388	117.956	120.604	1.817	1.457	2.648	114.660	125.093
C19 C14 C6	Usual	388	122.662	120.604	1.817	1.133	2.058	114.660	125.093
C19 C14 C15	Usual	10000	119.375	118.292	1.242	0.872	1.083	82.647	131.319
C16 C15 C14	Usual	10000	120.392	121.192	0.999	0.800	0.800	101.604	132.999
C15 C16 C17	Usual	10000	120.127	121.381	1.313	0.955	1.254	76.237	140.200
C18 C17 C16	Usual	10000	119.589	118.112	2.111	0.700	1.477	68.819	160.846
C20 C17 C16	Usual	10000	119.787	120.945	3.017	0.384	1.158	38.612	167.243
C20 C17 C18	Usual	10000	120.624	120.945	3.017	0.106	0.321	38.612	167.243
C19 C18 C17	Usual	10000	120.182	121.381	1.313	0.913	1.199	76.237	140.200
C18 C19 C14	Usual	10000	120.287	121.192	0.999	0.905	0.905	101.604	132.999
C5 C1 N1	Inusual	121	110.628	106.179	1.106	4.024	4.449	103.658	109.497
C1 N1 C2	Inusual	79	118.874	123.118	1.875	2.264	4.244	117.360	127.313
O2 C2 C3	Inusual	455	123.202	118.245	2.184	2.269	4.957	108.421	123.635
C2 C3 N2	Inusual	146	111.829	115.072	1.428	2.271	3.244	112.128	118.045
C3 N2 C4	Inusual	67	118.624	123.307	1.896	2.469	4.683	119.132	132.050

Nota: Los valores de distancias o ángulos de enlace que se consideran como inusuales son aquellos que se encuentra a dos o más desviaciones estándar del valor promedio ($z \geq 2.000$).

Apéndice C. Información complementaria del material JK-064

- Resultados del indexado del patrón de difracción del material JK-064.

Parámetros de la celda unidad e incertidumbres estándar:

$$a=5.4005(8) \text{ \AA}; b=12.5118(18) \text{ \AA}; c=14.7330(26) \text{ \AA},$$

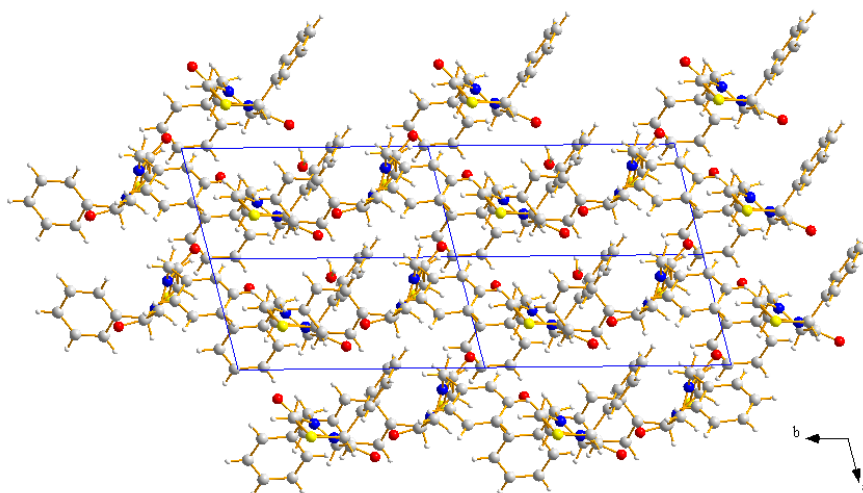
$$\alpha=112.067(15)^{\circ}, \beta=95.133(15)^{\circ}, \gamma=100.911(13)^{\circ}, V=894.10(23) \text{ \AA}^3$$

FOM: $M_{20}=66.8$; $F_{66}=176.8$ (0.0057, 20)

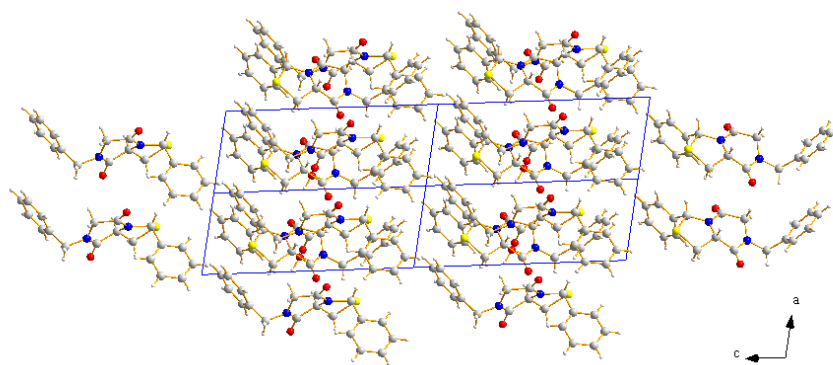
Refl.	$2\theta_{\text{obs}}$	d_{obs}	I (I/I ₀)	<i>hkl</i>	$2\theta_{\text{calc}}$	d_{calc}	$\Delta (2\theta)$
1	5.8141	15.1939	76.57	-	-	-	-
2	6.5469	13.4898	1000.00	1 0 0	6.5536	13.4760	-0.0067
3	7.8757	11.2164	50.12	0 1 0	7.8507	11.2521	0.0250
4	7.9365	11.1306	72.41	1 $\bar{1}$ 0	7.9552	11.1045	-0.0187
5	9.1927	9.6118	60.03	-	-	-	-
6	10.2918	8.5844	51.40	-	-	-	-
7	12.0957	7.3110	19.75	1 1 0	12.0928	7.3127	0.0029
8	12.2979	7.1912	35.32	2 $\bar{1}$ 0	12.2970	7.1918	0.0009
9	12.6324	6.9937	36.97	-	-	-	-
10	13.1274	6.7387	104.03	2 0 0	13.1287	6.7380	-0.0013
11	13.5279	6.5406	36.12	-	-	-	-
12	14.4072	6.1428	246.80	1 $\bar{2}$ 0	14.4094	6.1419	-0.0022
13	15.5632	5.6925	44.97	-	-	-	-
14	15.7228	5.6316	28.47	0 2 0	15.7385	5.6260	-0.0157
15	15.9507	5.5517	33.65	2 $\bar{2}$ 0	15.9491	5.5522	0.0016
16	16.1331	5.4913	43.26	-	-	-	-
17	16.8975	5.2427	108.58	0 0 1	16.8968	5.2429	0.0006
18	16.9633	5.2225	105.08	0 1 1	16.9728	5.2196	-0.0095
19	17.0798	5.1872	37.95	1 $\bar{1}$ $\bar{1}$	17.0863	5.1852	-0.0065
20	17.5171	5.0612	87.88	-	-	-	-
21	17.8443	4.9666	68.74	2 1 0	17.8387	4.9681	0.0056
22	18.0751	4.9037	20.69	3 $\bar{1}$ 0	18.0718	4.9046	0.0033
23	18.0791	4.9026	20.52	3 $\bar{1}$ 0	18.0718	4.9046	0.0073
24	18.1982	4.8708	9.84	1 0 $\bar{1}$	18.2011	4.8700	-0.0029
25	18.5144	4.7912	52.72	-	-	-	-
26	18.7586	4.7290	39.18	-	-	-	-
27	19.2759	4.6008	30.89	1 1 1	19.2733	4.6015	0.0026
28	19.3709	4.5785	64.66	1 2 0	19.3680	4.5792	0.0029
29	19.4373	4.5630	66.71	1 $\bar{2}$ $\bar{1}$	19.4357	4.5634	0.0016
30	19.5715	4.5320	72.09	2 $\bar{1}$ $\bar{1}$	19.5731	4.5316	-0.0016
31	19.7113	4.5002	151.30	3 $\bar{2}$ 0	19.7118	4.5001	-0.0005
32	19.7540	4.4905	241.64	3 0 0	19.7476	4.4920	0.0064
33	20.1867	4.3953	96.03	1 $\bar{1}$ 1	20.1907	4.3944	-0.0040
34	20.2010	4.3922	100.36	1 $\bar{1}$ 1	20.1907	4.3944	0.0103
35	20.3967	4.3505	52.21	0 2 1	20.3950	4.3508	0.0017
36	20.6648	4.2946	15.17	2 $\bar{2}$ $\bar{1}$	20.6665	4.2943	-0.0017
37	21.3624	4.1559	23.92	2 0 1	21.3537	4.1576	0.0087
38	21.5654	4.1173	38.32	2 0 $\bar{1}$	21.5600	4.1183	0.0055
39	21.8779	4.0592	64.96	1 $\bar{3}$ 0	21.8806	4.0587	-0.0027
40	21.9922	4.0383	47.56	2 $\bar{3}$ 0	21.9960	4.0376	-0.0038
41	22.2454	3.9929	57.55	2 $\bar{1}$ 1	22.2473	3.9926	-0.0019

42	22.2795	3.9869	61.62	$2\bar{1}1$	22.2473	3.9926	0.0322
43	23.2913	3.8159	45.89	121	23.2864	3.8167	0.0049
44	23.3128	3.8125	44.71	121	23.2864	3.8167	0.0264
45	23.7020	3.7507	78.32	030	23.7023	3.7507	-0.0003
46	23.7235	3.7474	78.90	030	23.7023	3.7507	0.0212
47	23.7623	3.7414	64.35	$3\bar{2}\bar{1}$	23.7636	3.7412	-0.0013
48	24.0187	3.7020	34.40	$3\bar{3}0$	24.0221	3.7015	-0.0034
49	24.0894	3.6913	54.08	310	24.0813	3.6925	0.0081
50	24.2974	3.6602	51.38	$1\bar{3}\bar{1}$	24.2973	3.6602	0.0001
51	24.3270	3.6558	50.66	$1\bar{3}\bar{1}$	24.2973	3.6602	0.0297
52	24.4458	3.6383	29.12	$2\bar{3}\bar{1}$	24.4475	3.6380	-0.0017
53	24.7403	3.5956	35.38	$4\bar{2}0$	24.7385	3.5959	0.0018
54	24.8007	3.5870	39.10	$1\bar{2}1$	24.8068	3.5862	-0.0061
55	25.6742	3.4669	27.29	$02\bar{1}$	25.6618	3.4686	0.0125
56	25.9639	3.4289	28.89	$21\bar{1}$	25.9590	3.4295	0.0049
57	27.0822	3.2898	10.92	130	27.0939	3.2884	-0.0117
58	27.5470	3.2353	8.002	221	27.5386	3.2363	0.0083
59	28.1250	3.1701	22.53	$12\bar{1}$	28.1233	3.1703	0.0017
60	29.0748	3.0687	13.17	$2\bar{4}0$	29.0532	3.0709	0.0216
61	29.6636	3.0091	21.36	$4\bar{3}\bar{1}$	29.6607	3.0094	0.0028
62	30.7037	2.9095	7.439	$31\bar{1}$	30.7033	2.9095	0.0003
63	32.2726	2.7716	16.70	$03\bar{1}$	32.2727	2.7715	-0.0001
64	33.2972	2.6886	7.412	012	33.2883	2.6893	0.0089
65	36.6216	2.4518	16.27	$3\bar{2}\bar{2}$	36.6122	2.4524	0.0094
66	40.2336	2.2396	11.05	511	40.2429	2.2391	-0.0094

- Vista del plano *ab* del empaquetamiento del material JK-064

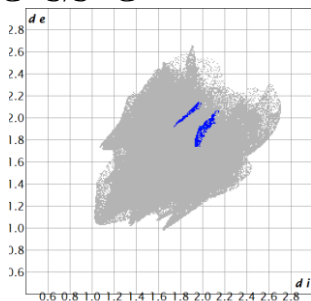


- Vista del plano *ac* del empaquetamiento del material JK-064

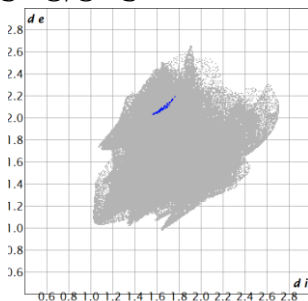


- Huellas dactilares de las interacciones de la molécula A

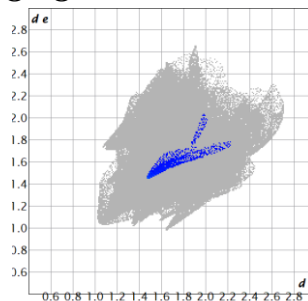
a) C...S/S...C



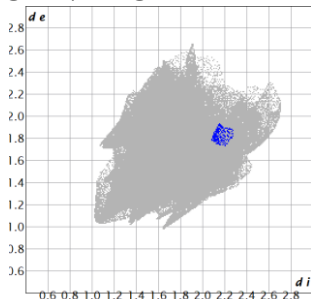
b) S...O/O...S



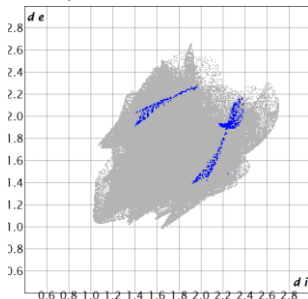
c) O...O



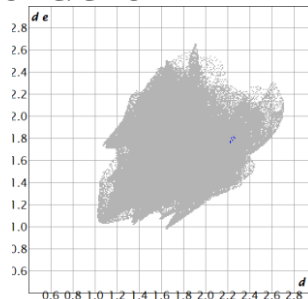
d) O...N/N...O



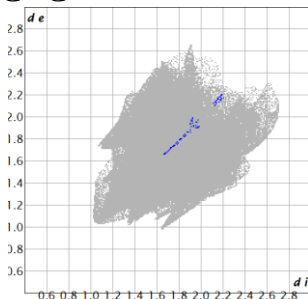
e) H...N/N...H



f) O...C/C...O

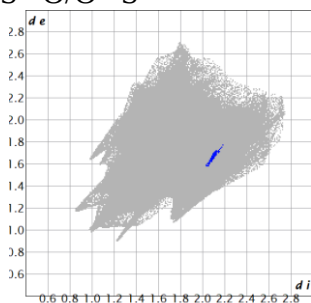


g) C...C

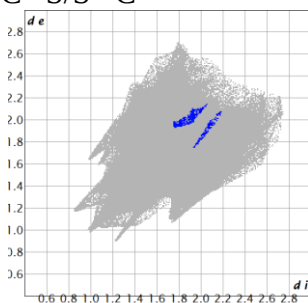


- Huellas dactilares de las interacciones de la molécula B

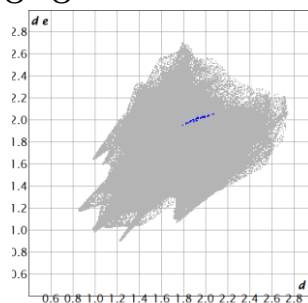
a) S...O/O...S



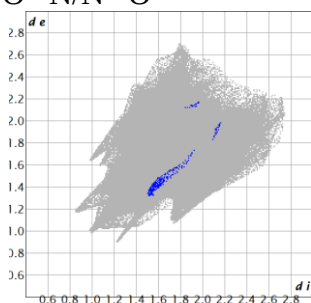
b) C...S/S...C



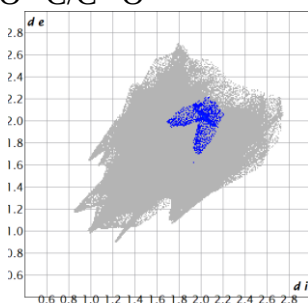
c) O...O



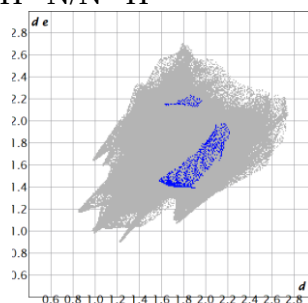
d) O...N/N...O



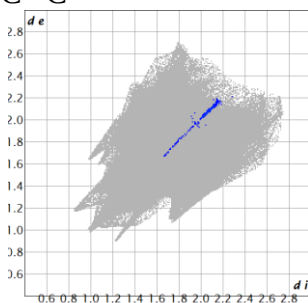
e) O...C/C...O



f) H...N/N...H

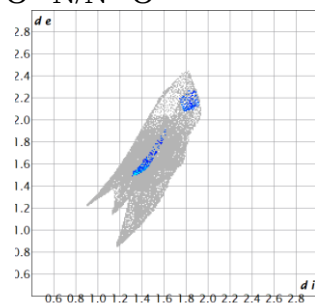


g) C...C

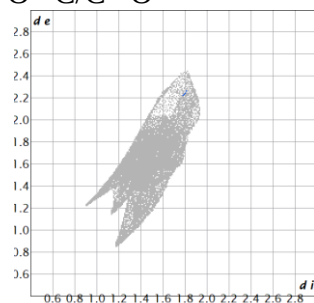


- Huellas dactilares de las interacciones del agua

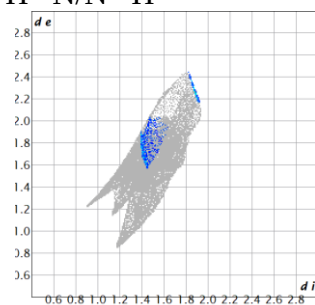
a) $O\cdots N/N\cdots O$



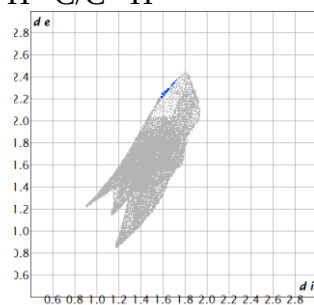
b) $O\cdots C/C\cdots O$



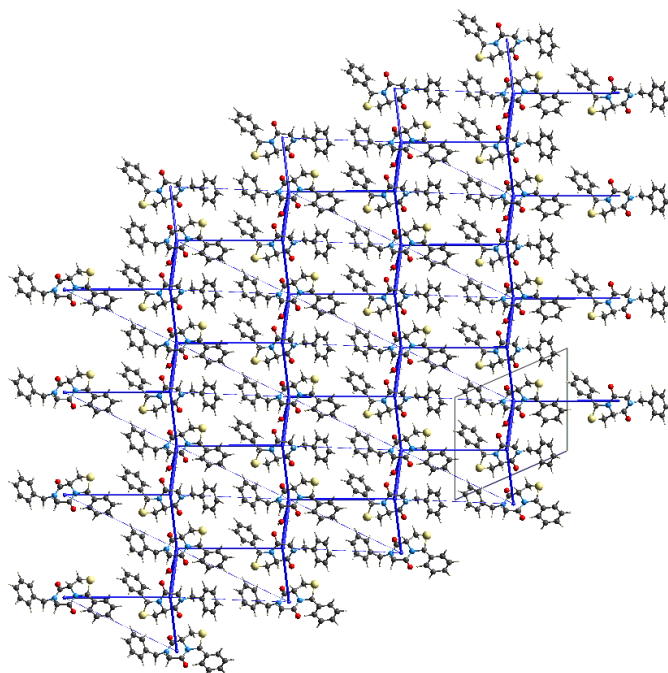
c) $H\cdots N/N\cdots H$



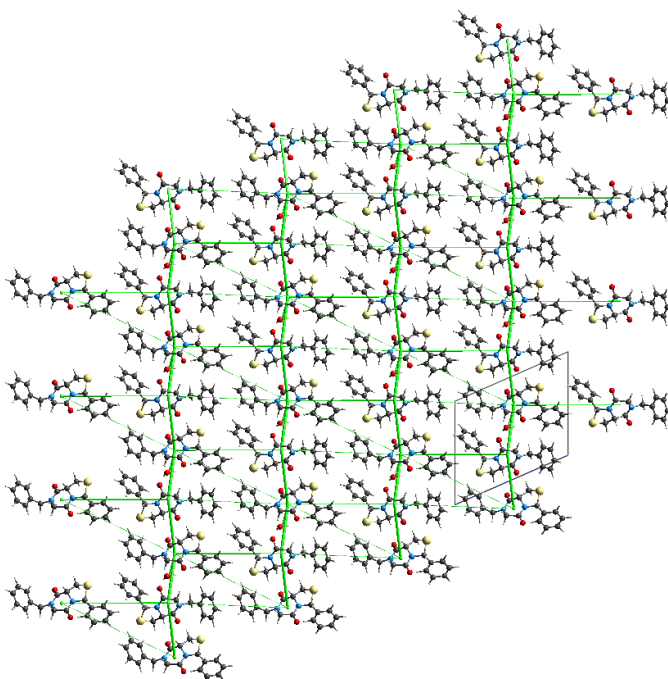
d) $H\cdots C/C\cdots H$



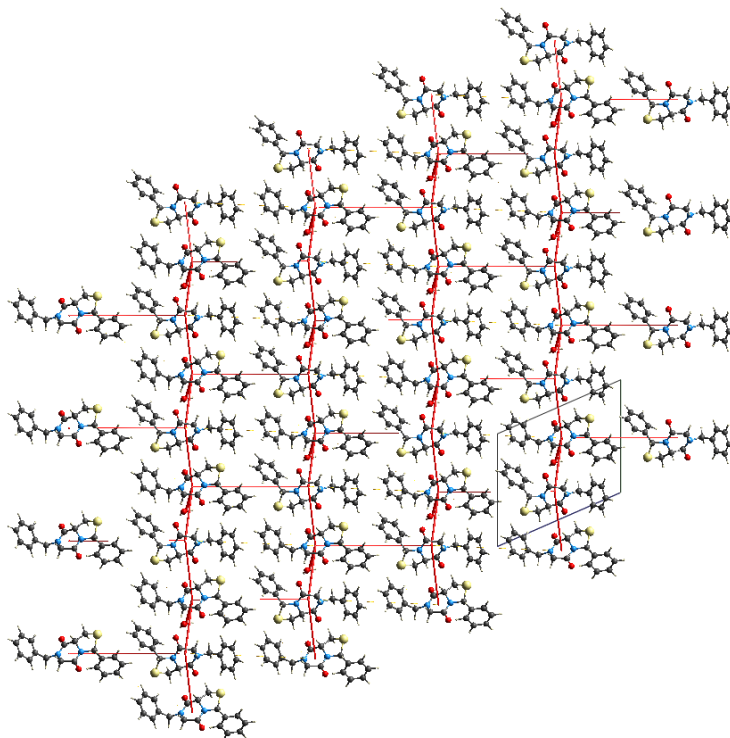
- Red de energía total de la supercelda 2x2x2



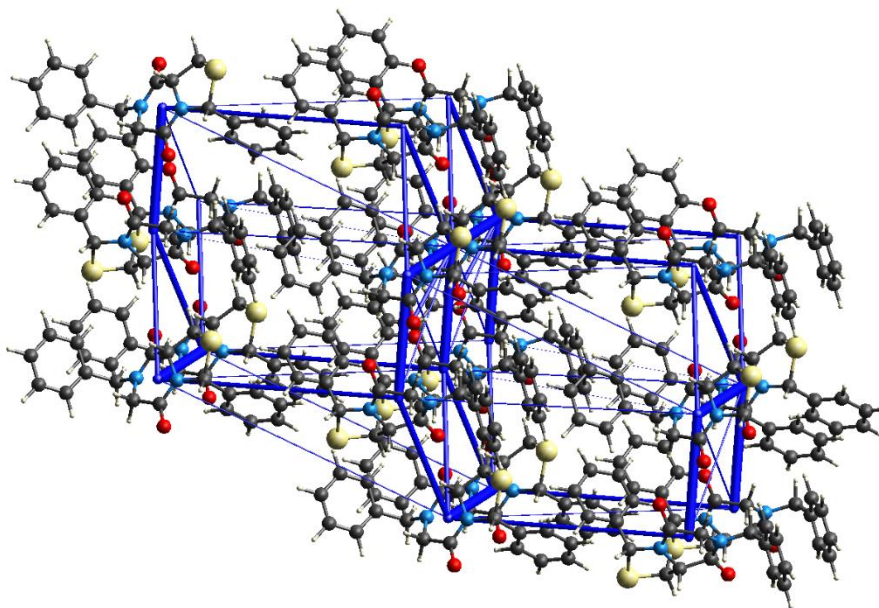
- Red de energía dispersiva de la supercelda 2x2x2



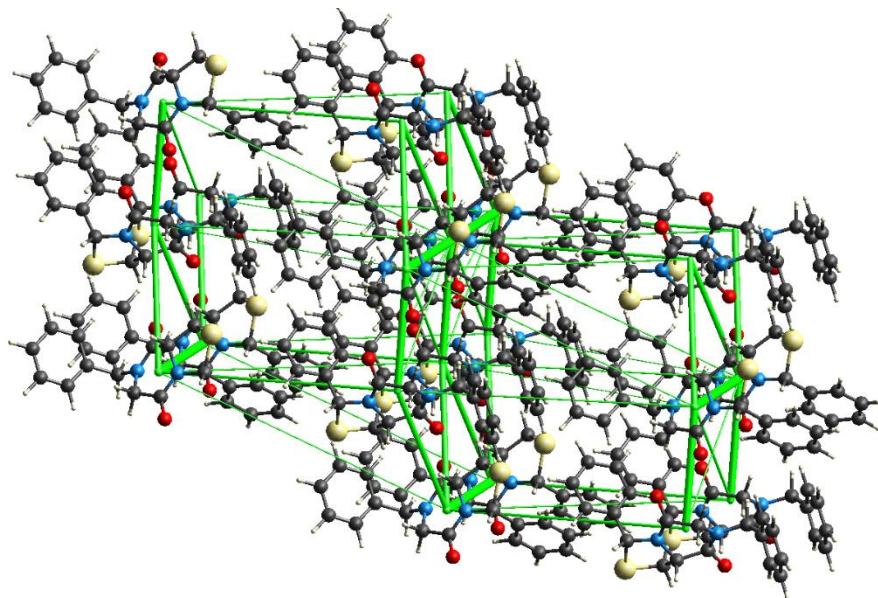
- Red de energía Coulombica de la supercelda 2x2x2



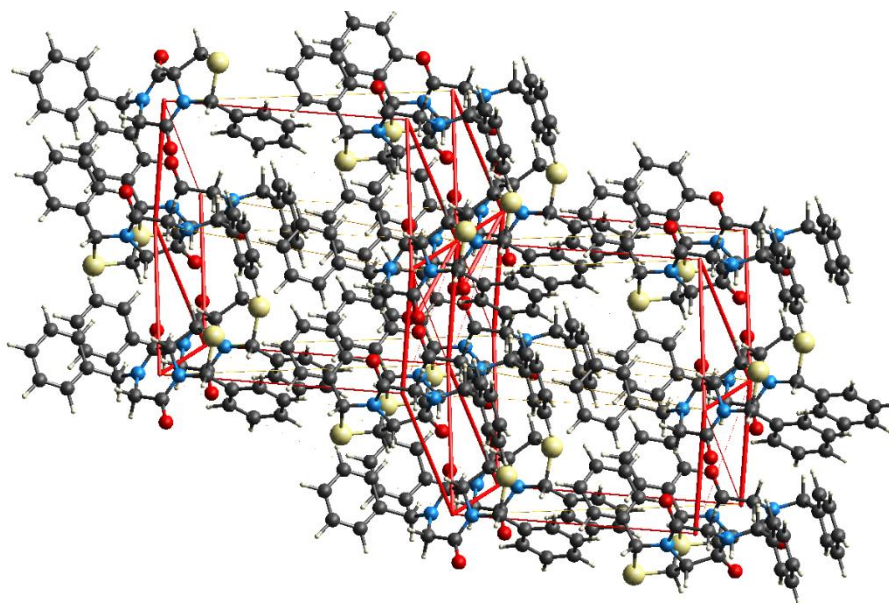
- Red de energía total girada de la molécula B central



- Red de energía dispersiva girada de la molécula B central



- Red de energía Coulombica girada de la molécula B central



Apéndice D. Información complementaria del material JK-081.

- Resultados del indexado del patrón de difracción de rayos X del JK-081.

Parámetros de la celda unidad e incertidumbres estándar:

$$a=5.253(1) \text{ \AA}; b=13.364(2) \text{ \AA}; c=25.660(5) \text{ \AA}, V=1801.52(7) \text{ \AA}^3$$

$$FOM: M_{20}=31.5; F_{20}=91.0 (0.0104, 27)$$

Refl.	$2\theta_{\text{obs}}$	d_{obs}	I (I/I _{obs})	<i>hkl</i>	$2\theta_{\text{cal}}$	d_{cal}	$\Delta (2\theta)$
1	6.0909	14.5030	82.21	-	-	-	-
2	6.6219	13.3371	75.61	0 1 0	6.6007	13.3798	0.0212
3	6.8643	12.8665	141.63	2 0 0	6.8666	12.8623	-0.0023
4	7.4242	11.8974	1000.00	1 1 0	7.4413	11.8702	-0.0170
5	9.5098	9.2924	142.37	2 1 0	9.5302	9.2726	-0.0203
6	12.2372	7.2268	70.33	3 1 0	12.2496	7.2195	-0.0124
7	13.2041	6.6997	127.99	0 2 0	13.2234	6.6899	-0.0194
8	13.7640	6.4284	894.12	4 0 0	13.7580	6.4312	0.0060
9	14.0489	6.294	131.82	-	-	-	-
10	15.2666	5.7989	128.49	4 1 0	15.2733	5.7963	-0.0068
11	16.7960	5.2741	364.10	3 2 0	16.7946	5.2746	0.0013
12	17.1668	5.1610	206.59	1 0 1	17.1903	5.1540	-0.0235
13	18.1186	4.8920	128.20	0 1 1	18.1042	4.8959	0.0144
14	18.2044	4.8692	113.20	2 0 1	18.2043	4.8692	0.0001
15	18.4235	4.8117	129.09	1 1 1	18.4320	4.8095	-0.0085
16	18.4573	4.8030	132.82	1 1 1	18.4320	4.8095	0.0253
17	19.1263	4.6365	68.23	4 2 0	19.1271	4.6363	-0.0008
18	19.3611	4.5808	114.44	2 1 1	19.3832	4.5756	-0.0221
19	19.7676	4.4875	265.92	3 0 1	19.7828	4.4841	-0.0151
20	20.1838	4.3959	92.13	1 3 0	20.1907	4.3944	-0.0069
21	20.6984	4.2877	91.71	6 0 0	20.6999	4.2874	-0.0015
22	20.8807	4.2507	87.73	3 1 1	20.8760	4.2517	0.0047
23	21.0704	4.2129	79.45	2 3 0	21.0656	4.2138	0.0048
24	21.4701	4.1353	144.49	0 2 1	21.4704	4.1353	-0.0003
25	21.7656	4.0799	406.58	6 1 0	21.7490	4.0829	0.0166
26	22.2308	3.9950	86.67	-	-	-	-

27	22.5727	3.9358	140.89	2 2 1	22.5666	3.9368	0.0061
28	22.8229	3.8932	102.41	4 1 1	22.8091	3.8955	0.0138
29	23.8689	3.7249	436.44	3 2 1	23.8697	3.7248	-0.0008
30	24.2458	3.6678	156.14	4 3 0	24.2655	3.6649	-0.0197
31	24.6557	3.6078	62.13	6 2 0	24.6421	3.6097	0.0137
32	25.1167	3.5426	78.98	5 1 1	25.0873	3.5467	0.0294
33	25.5997	3.4768	62.97	4 2 1	25.5890	3.4783	0.0107
34	26.4303	3.3694	55.74	1 3 1	26.4053	3.3726	0.0250
35	26.8474	3.3180	63.00	6 0 1	26.8025	3.3235	0.0449
36	27.1036	3.2872	104.42	2 3 1	27.0902	3.2888	0.0134
37	27.6744	3.2207	157.80	6 1 1	27.6329	3.2255	0.0415
38	28.1786	3.1642	150.59	3 3 1	28.1974	3.1622	-0.0188
39	28.6324	3.1151	45.46	3 4 0	28.6216	3.1163	0.0108
40	29.6679	3.0087	49.51	7 0 1	29.6279	3.0127	0.0400
41	30.0155	2.9746	60.84	6 2 1	29.9970	2.9764	0.0185
42	31.8708	2.8056	51.98	1 4 1	31.8677	2.8058	0.0031
43	32.4636	2.7557	54.84	2 4 1	32.4468	2.7571	0.0168
44	33.3491	2.6845	66.26	8 1 1	33.3083	2.6877	0.0408
45	37.4130	2.4017	56.27	10 2 0	37.4235	2.4011	-0.0105
46	37.8645	2.3741	60.74	1 5 1	37.8508	2.3749	0.0137
47	39.1885	2.2969	52.18	3 5 1	39.1708	2.2979	0.0177
48	40.4340	2.2290	57.27	2 3 2	40.3897	2.2313	0.0443
49	45.3157	1.9995	59.80	7 5 1	45.2884	2.0007	0.0272
50	49.7844	1.8300	42.42	9 5 1	49.7476	1.8313	0.0368

- Resultados del indexado del patrón de difracción de polvo del material recristalizado.

Parámetros de la celda unidad e incertidumbres estándar:

$$a=5.242(9) \text{ \AA}; b=13.334(2) \text{ \AA}; c=25.593(3) \text{ \AA}, V=1788.88(5) \text{ \AA}^3$$

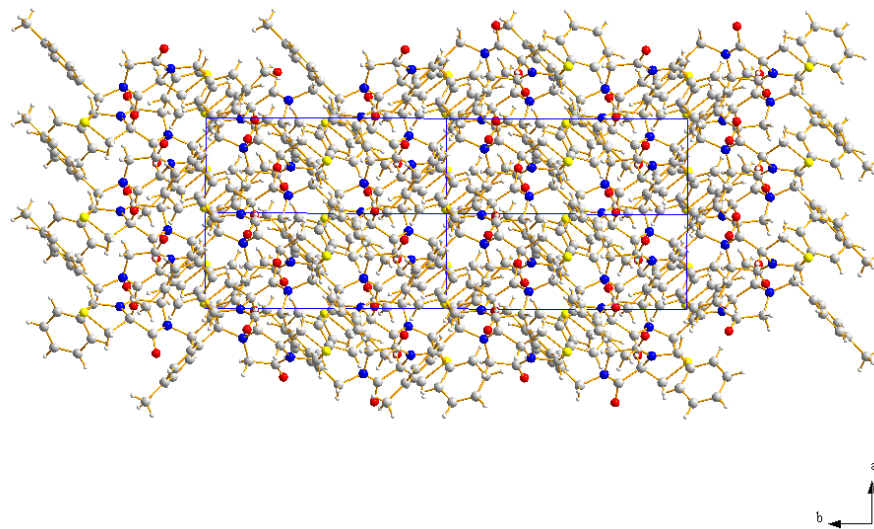
$$FOM: M_{20}=54.5; F_{20}=135.1 (0.0055, 27)$$

Refl.	$2\theta_{\text{obs}}$	d_{obs}	$I (I/I_{\text{obs}})$	hkl	$2\theta_{\text{cal}}$	d_{cal}	$\Delta (2\theta)$
1	6.6268	13.3271	189.64	0 1 0	6.6231	13.3347	0.0038
2	6.9254	12.7533	248.21	2 0 0	6.9021	12.7963	0.0233
3	7.4817	11.8062	1000.00	1 1 0	7.4693	11.8257	0.0124
4	9.5780	9.2264	181.54	2 1 0	9.5713	9.2328	0.0067
5	12.3050	7.1871	113.82	3 1 0	12.3067	7.1861	-0.0017
6	13.2623	6.6704	152.03	0 2 0	13.2684	6.6673	-0.0062

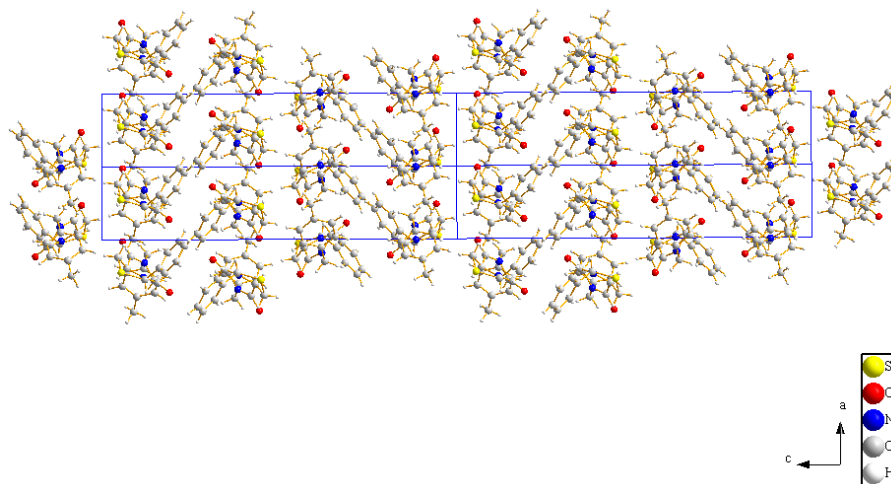
CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE DERIVADOS DKPs

7	13.8330	6.3965	842.18	4 0 0	13.8293	6.3982	0.0037
8	14.1561	6.2501	161.94	-	-	-	-
9	15.3510	5.7672	163.04	4 1 0	15.3475	5.7685	0.0035
10	16.8690	5.2515	327.85	3 2 0	16.8633	5.2533	0.0058
11	17.2680	5.1310	220.31	1 0 1	17.2537	5.1352	0.0143
12	18.1742	4.8772	128.30	0 1 1	18.1694	4.8784	0.0048
13	18.2816	4.8488	127.90	2 0 1	18.2745	4.8506	0.0071
14	18.5041	4.7910	141.17	1 1 1	18.4994	4.7922	0.0047
15	18.5522	4.7786	148.46	1 1 1	18.5524	4.7786	-0.0003
16	19.2084	4.6169	85.06	4 2 0	19.2102	4.6164	-0.0018
17	19.4465	4.5609	119.65	2 1 1	19.4570	4.5584	-0.0105
18	19.8730	4.4639	247.56	3 0 1	19.8632	4.4661	0.0098
19	20.2583	4.3799	103.21	1 3 0	20.2609	4.3793	-0.0026
20	20.8022	4.2666	99.79	6 0 0	20.8078	4.2654	-0.0056
21	20.9637	4.2341	304.67	3 1 1	20.9596	4.2349	0.0041
22	21.1432	4.1985	144.44	2 3 0	21.1419	4.1988	0.0013
23	21.5439	4.1213	137.10	0 2 1	21.5468	4.1208	-0.0029
24	21.8489	4.0645	359.37	6 1 0	21.8277	4.0684	0.0212
25	22.3584	3.9863	84.715	-	-	-	-
26	22.6504	3.9224	115.43	2 2 1	22.6506	3.9224	-0.0002
27	22.9136	3.8780	88.93	4 1 1	22.9051	3.8794	0.0085
28	23.9662	3.7100	312.66	3 2 1	23.9624	3.7106	0.0038
29	24.3550	3.6516	136.34	4 3 0	24.3249	3.6561	0.0301
30	24.7557	3.5934	59.77	6 2 0	24.7583	3.5931	-0.0026
31	25.2222	3.5280	67.82	5 1 1	25.1976	3.5314	0.0247
32	25.6947	3.4642	58.62	4 2 1	25.6930	3.4644	0.0017
33	26.5142	3.3590	50.77	1 3 1	26.4996	3.3608	0.0146
34	26.9149	3.3099	48.36	6 0 1	26.9263	3.3085	-0.0114
35	27.1840	3.2777	78.28	2 3 1	27.1892	3.2771	-0.0052
36	27.7582	3.2112	108.54	6 1 1	27.7588	3.2111	-0.0006
37	28.3085	3.1500	41.57	3 3 1	28.3040	3.1505	0.0044
38	29.7547	3.0001	41.27	3 4 0	29.7687	2.9987	-0.0140
39	30.1315	2.9634	48.86	7 0 1	30.1293	2.9637	0.0022
40	31.9636	2.7976	43.58	6 2 1	31.9812	2.7961	-0.0176
41	32.5858	2.7456	42.83	1 4 1	32.5644	2.7474	0.0215
42	33.4714	2.6750	53.09	2 4 1	33.4687	2.6752	0.0027
43	35.0158	2.5605	41.88	10 0 0	35.0326	2.5593	-0.0168
44	35.5053	2.5263	38.61	8 2 1	35.4950	2.5270	0.0103
45	37.4814	2.3975	43.13	10 2 0	37.5043	2.3961	-0.0229
46	37.9709	2.3677	45.75	1 5 1	37.9861	2.3668	-0.0153
47	39.2711	2.2923	42.33	3 5 1	39.2760	2.2920	-0.0049
48	40.5343	2.2237	44.99	2 3 2	40.5411	2.2233	-0.0068
49	45.3988	1.9961	41.47	7 5 1	45.4152	1.9954	-0.0164
50	49.9162	1.8255	37.70	9 5 1	49.9016	1.8260	0.0146

- Vista del plano ab del empaquetamiento del material JK-081.

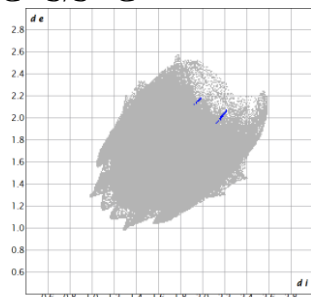


- Vista del plano ac del empaquetamiento del material JK-081

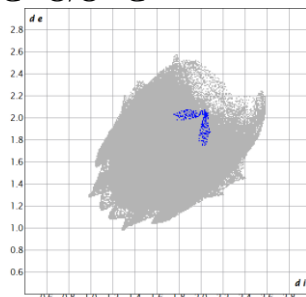


- Huellas dactilares de las interacciones

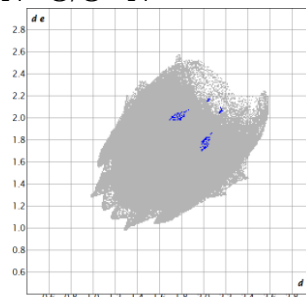
a) C...S/S...C



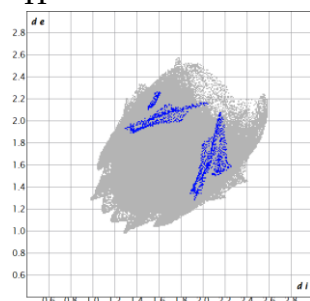
b) C...O/O...C



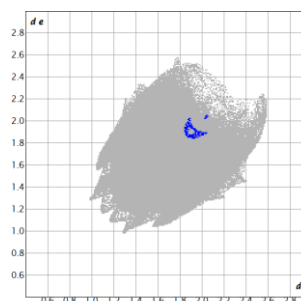
c) N...O/O...N



d) H...N/N...H



e) C...C



Anexo E. Detalles del indexado del patrón de difracción del compuesto JK-099.

- Resultados del indexado del patrón de difracción de polvo del material recristalizado.

Parámetros de la celda unidad:

$$a=25.560 \text{ \AA}, b=5.194 \text{ \AA}, c=15.408 \text{ \AA}, \beta=112.772^\circ, V=1886.06 \text{ \AA}^3$$

$$a=25.560 \text{ \AA}; b=5.194 \text{ \AA}; c=15.408 \text{ \AA}, \beta=112.772^\circ, V=1886.06 \text{ \AA}^3$$

$$FOM: M_{20}=42.5$$

Refl.	$2\theta_{\text{obs}}$	d_{obs}	$I (I/I_{\text{obs}})$	hkl	$2\theta_{\text{cal}}$	d_{cal}	$\Delta (2\theta)$
1	6.2243	14.1952	1000.00	0 0 1	6.2243	14.1952	0.0000
2	7.5051	11.7727	517.00	2 0 0	7.5043	11.7804	0.0008
3	7.6767	11.5224	49.70	2 0 $\bar{1}$	7.6745	11.5203	0.0022
4	8.2730	10.6780	30.75	-	-	-	-
5	11.4600	7.7205	132.20	2 0 1	11.4613	7.7188	-0.0013
6	11.7915	7.5044	24.16	2 0 $\bar{2}$	11.7958	7.5013	-0.0043
7	12.4585	7.1050	69.81	0 0 2	12.4585	7.1050	0.0000

CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE DERIVADOS DKPs

8	13.8635	6.3874	548.58	$4\ 0\ \bar{1}$	13.8618	6.3852	0.0017
9	15.0352	5.8883	205.91	$4\ 0\ 0$	15.0326	5.8902	0.0026
10	15.3783	5.7600	115.11	$4\ 0\ \bar{2}$	15.3753	5.7601	0.0030
11	15.8685	5.5813	31.15	-	-	-	-
12	16.6622	5.3164	41.00	-	-	-	-
13	16.8790	5.2495	52.88	$2\ 0\ 2$	16.8787	5.2508	0.0003
14	17.2591	5.1357	241.34	$2\ 0\ \bar{3}$	17.2614	5.1356	-0.0023
15	17.4640	5.0790	91.02	$1\ \bar{1}\ 0$	17.4784	5.0751	-0.0144
16	18.0601	4.9115	93.81	$1\ \bar{1}\ 1$	18.0672	4.9108	-0.0071
17	18.3893	4.8204	290.69	$4\ 0\ 1$	18.3925	4.8210	-0.0032
18	18.7304	4.7346	103.58	$0\ 0\ 3$	18.7301	4.7360	0.0003
19	18.9186	4.6854	73.41	$4\ 0\ \bar{3}$	18.9539	4.6799	-0.0353
20	19.0587	4.6568	73.39	$1\ 1\ 1$	19.0553	4.6579	0.0034
21	20.0973	4.4179	109.98	$3\ \bar{1}\ \bar{1}$	20.1018	4.4171	-0.0045
22	20.4893	4.3349	74.92	$3\ 1\ 0$	20.4904	4.3341	-0.0011
23	20.6799	4.2965	44.12	$1\ 1\ \bar{2}$	20.6433	4.3027	0.0366