

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE AMINAS CON ANILLOS NAFTALÉNICOS  
CON POTENCIAL ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA. ESTUDIO PRELIMINAR DE  
SUS POSIBLES POLIMORFOS Y SU ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA



Qco HERNANDO ALBERTO CAMARGO GARCÍA



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
2012

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE AMINAS CON ANILLOS NAFTALÉNICOS  
CON POTENCIAL ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA. ESTUDIO PRELIMINAR DE  
SUS POSIBLES POLIMORFOS Y SU ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

Qco HERNANDO ALBERTO CAMARGO GARCÍA

*Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requisitos para optar el Título de:*  
**Doctor en Química**



**Directores:**

Prof. José Antonio Henao Martínez, Ph.D

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



Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

2012

## **DEDICATORIA**

*A la memoria de mi padre, quien fue un gran forjador de sueños.*

*A mi madre por ser la persona más especial y maravillosa que puede existir.*

*A mis hermanos Javier y Carolina por ir siempre a mi lado en cada sueño alcanzado.*

*A mi novia Kayita, por su cariño, colaboración y paciencia en esta etapa de mi vida.*

*A mi familia en general, por su apoyo especial siempre.*

## AGRADECIMIENTOS

Al Doctor José Antonio Henao Martínez por su dirección, enseñanzas y apoyo incondicional en mi desarrollo personal e investigativo.

Al Doctor Vladimir V. Kouznetsov por su codirección en este trabajo de investigación y enseñanzas en el campo de la síntesis orgánica.

A los Doctores Miguel Delgado, Oscar Giraldo, Martha Niño y Ángela Marcela Montaña por sus aportes, sugerencias y evaluación de esta investigación.

A COLCIENCIAS por su colaboración y aporte económico mediante el proyecto de investigación código 1102-05-17590.

Al Doctor Reinaldo Atencio y al Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas (INZIT) Maracaibo, Venezuela, por permitirme realizar una pasantía de fortalecimiento como investigador.

A la Doctora Susana Sachino y al Laboratorio de Farmacognosia de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina) por su colaboración en la realización de las pruebas de actividad biológica.

A la Doctora Elena Stashenko y el CENIVAM de la UIS por su colaboración en la toma de espectros de masas.

A Margarita Habram, Lina Morantes y Camila Medina por su dedicación en sus tesis de pregrado que me ayudaron a culminar la investigación.

A todos los miembros del Grupo de Investigación en Química Estructural de la UIS por su incondicional apoyo en el tiempo de realización de esta tesis de grado, especialmente a José Luis Pinto, Mario Macías, Mónica Sandoval y Jesus Andelfo Pinilla.

A los miembros del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, especialmente a Carlos Puerto y Diego Merchán.

A los Doctores Guilles Gauthier y Juan Manuel Urbina por su colaboración en el transcurso de la investigación.

Al equipo de baloncesto los Tigres por esos momentos de esparcimiento importantes para el buen desarrollo como persona.

Y a todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron desinteresadamente en la realización de este proyecto, en especial a mis amigos Oveimar Barbosa, Julio Rangel, Fabio Villamil, John Castillo, Nelson Castellanos y Miguel Ángel Ramos entre otros.

## DIVULGACIÓN

Los resultados y conclusiones obtenidos en el desarrollo de esta tesis doctoral han sido expuestos y sometidos a evaluación nacional e internacional en diferentes eventos académicos y revistas científicas.

### Publicaciones:

- H. A. Camargo, N. M. Habran, and J. A. Henao. And V. V. Kouznetsov. Synthesis and X-ray diffraction data of 1-*N*-(4-pyridylmethyl)aminonaphthalene. Powder Diffraction **25** (1), 2010. 72 – 74.
- H. A. Camargo, N. M. Habran, and J. A. Henao. And V. V. Kouznetsov. Synthesis and X-ray diffraction data of 1-[*N*-(methyl)-(3,5-dimethylphenylamino)] methyl naphthalene. Powder Diffraction **26** (1), 2011. 74 – 77.

### Comunicaciones en Simposios y Congresos

- C. F. Medina, L. R. Morantes, J. A. Henao, H. A. Camargo y V. V. Kouznetsov. *SÍNTESIS DE COMPUESTOS TIPO 1-N-(PIRIDILMETIL)AMINONAFTALENOS Y ESTUDIO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE MUESTRAS POLICRISTALINAS*. X Congreso Nacional de Estudiantes de Química. Pereira, Colombia 2011.
- L. R. Morantes, C. F. Medina, J. A. Henao, H. A. Camargo y V. V. Kouznetsov. *CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DEL CLORHIDRATO DEL COMPUESTO 1-N-(4-PIRIDILMETIL)AMINONAFTALENOS POR DRX DE MUESTRAS*

*POLICRISTALINAS*. VII Reunión de la Asociación Argentina de Cristalografía. Bariloche, Argentina 2011.

- H. A. Camargo, J. A. Henao, V. V. Kouznetsov y A. Briceño. *SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DEL COMPUESTO 1-[(2,3-DIMETILFENIL)AMINONAFTALENO*. X Seminario Latinoamericano de Análisis por Técnicas de Rayos-X (SARX 2010), Puebla, México 2010.
- H. A. Camargo, N.M. Habran, J.A. Henao y V.V. Kouznetsov. *SÍNTESIS Y ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO POLIMÓRFICO DEL COMPUESTO 1-[N-(METILI)-(3,5-DIMETILFENILAMINO)]METILNAFTALENO*. XXIX Congreso Latinoamericano de Química. XVI Congreso Colombiano de Química, Cartagena, Colombia 2010.
- H. A. Camargo, J. A. Henao, A. M. Montaña, V. V. Kouznetsov, D. F. Amado. *SYNTHESIS AND X-RAY POWDER DIFFRACTION CHARACTERIZATION OF THE 1-N-(4-PYRIDYLMETHYL)AMINO NAPHTHALENE*. XI Latin American Seminar of Analysis by X-Ray Techniques (SARX 2008), Cabo Frio, Rio de Janeiro, Brasil 2008.
- H. A. Camargo, J. A. Henao, V. V. Kouznetsov, D. F. Amado. *SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DEL COMPUESTO 1-N-(3-PIRIDILMETIL) AMINO-NAFTALENO*. X Seminario Latinoamericano de Análisis por Técnicas de Rayos-X (SARX 2006), Arica, Chile 2006.

### **Tesis de pregrado**

- Síntesis, caracterización cristalográfica y estudio del comportamiento polimórfico del compuesto 1-[N-(metil)-(3,5-dimetilfenilamino)]metilnaftaleno. Autor: Nidia Margarita Habram. Universidad de Pamplona (2008).
- Derivatización de compuestos orgánicos tipo aminas basadas en la formación de sus respectivas sales con el fin de mejorar la solubilidad y velocidad de disolución. Autores: Lina R. Morantes y Camila F. Medina. Universidad Industrial de Santander (2012).

## TABLA DE CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>24</b>
<b>1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>26</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
2.1 OBJETIVO GENERAL	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
<b>3 MARCO DE REFERENCIA</b>	<b>28</b>
3.1 ESTADO DEL ARTE	28
3.2 MARCO TEÓRICO	33
3.2.1 Aminas con anillo naftalénico	33
3.2.2 Polimorfismo y pseudopolimorfismo farmacéutico	34
3.2.3 Proceso de cristalización de polimorfos	35
3.2.4 Condiciones de Cristalización Cinéticas vs Termodinámicas	36
3.2.5 Determinación Estructural por Datos de Difracción de Polvo	37
3.2.6 Difracción de Rayos-X de monocristales	39
3.2.7 Estudio del polimorfismo por Termogravimetría (TGA) y Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)	43
<b>4 PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>44</b>
4.1 OBTENCIÓN DE LOS 1-N-(PIRIDILMETIL)AMINONAFTALENOS (4a – 4c)	47
4.2 OBTENCIÓN DE LAS DIMETIL-N-(NAFTALEN-1-ILMETIL)ANILINAS (8a y 8b)	48
4.3 OBTENCIÓN DE LAS N-METIL-N-(NAFTALEN-1-ILMETIL)ANILINAS (9a y 9b)	49

4.4	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA	50
4.5	DERIVATIZACIÓN DE LAS AMINAS MEDIANTE FORMACIÓN DE SUS RESPECTIVAS SALES PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD ACUOSA	51
<b>5</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</b>	<b>52</b>
5.1	GENERACIÓN DE NUEVAS MOLÉCULAS ORGÁNICAS TIPO AMINAS CON ANILLO NAFTALÉNICO	52
5.1.1	Obtención de los 1-N-(piridilmetil)aminonaftalenos (4a – 4c)	52
5.1.2	Obtención de los Dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)anilinas (8a y 8b)	53
5.1.3	Obtención de los N-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)anilinas (9a y 9b)	54
5.2	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA	54
5.3	BÚSQUEDA DE ESTRUCTURAS POLIMÓRFICAS MEDIANTE PROCESOS DE CRISTALIZACIÓN	56
5.4	CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE LAS AMINAS SINTETIZADAS Y ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO POLIMÓRFICO	57
5.4.1	1-N-(3-piridilmetil)aminonaftaleno (4b)	57
5.4.2	1-N-(4-piridilmetil)aminonaftaleno (4c)	65
5.4.3	1-[N-(2,3-dimetilfenilamino)]metilnaftaleno (8a).	81
5.4.4	1-[N-(3,5-dimetilfenilamino)]metilnaftaleno (8b)	95
5.4.5	1-[N-metil-(2,3-dimetilfenilamino)]metilnaftaleno (9b)	104
5.5	DERIVATIZACIÓN DE AMINAS TIPO 1-N-(PIRIDILMETIL)AMINONAFTALENOS	115
5.5.1	Sal 4a.	116
5.5.2	Sal 4b.	117
5.5.3	Sal 4c.	117

5.6 DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD ACUOSA DE LAS NUEVAS SALES FORMADAS	118
5.6.1 Solubilidad de referencia	118
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>122</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>127</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>128</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>133</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del N-(p-clorobenzilideno)-p-cloroanilina .....	29
Figura 2. Estructura de la N-(piridin-2-il)-N-(2-pirimidin-2-il)amina.....	30
Figura 3. Estructura del 2,3,7,8-tetrametoxitiantreno .....	30
Figura 4. Estructura del mebendazol .....	31
Figura 5. Esquema general de las homoalilaminas .....	32
Figura 6. Esquema de algunas anilinas N-sustituídas. ....	32
Figura 7. Estructura de (a) imina y (b) enamina.....	33
Figura 8. Esquema de la naftifina y la terbinafina .....	34
Figura 9. Esquema del proceso de cristalización.....	35
Figura 10. Factores que afectan el proceso de cristalización de polimorfos .....	36
Figura 11. Esquema del proceso de identificación y caracterización estructural ...	42
Figura 12. Montajes de los procesos de cristalización bajo (a) condiciones termodinámicas y (b) condiciones cinéticas.....	56
Figura 13. Perfil de difracción del compuesto 4b .....	58
Figura 14. Termograma (DSC) obtenido para el compuesto 4b .....	59
Figura 15. Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto 4b después del proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas .....	60
Figura 16. Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto 4b después del proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas.....	63
Figura 17. Imágenes del compuesto 4c obtenidos por microscopía confocal.....	65
Figura 18. Perfil de difracción obtenido para el compuesto 4c .....	66
Figura 19. Termograma (DSC) obtenido para el compuesto 4c .....	66
Figura 20. Termograma (ATG) obtenido para el compuesto 4c.....	67
Figura 21. Termograma (DSC) obtenido para el compuesto 4c después del calentamiento por 30 minutos .....	68
Figura 22. Termograma (DSC) obtenido para el compuesto 4c después del calentamiento por 5 h .....	69

Figura 23. Termograma (DSC) obtenido para el compuesto 4c después del calentamiento por 10 h .....	70
Figura 24. Termograma (DSC) obtenido para el compuesto 4c después del calentamiento por 20 h .....	70
Figura 25. Superposición de los perfiles de difracción del compuesto 4c sin calentar y el calentado por 0.5, 5 y 10 horas. ....	71
Figura 26. Superposición de los perfiles de difracción del compuesto 4c sin calentar y el calentado por 20 horas .....	73
Figura 27. Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto 4c después del proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas.....	75
Figura 28. Termograma obtenido para la cristalización de 4c en acetonitrilo bajo condiciones termodinámicas.....	78
Figura 29. Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto 4c después del proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas. ....	79
Figura 30. Perfil de difracción del compuesto 8a. ....	81
Figura 31. Termograma obtenido por DSC para el compuesto 8a.....	82
Figura 32. Imágenes del compuesto 8a obtenidos por microscopía confocal.....	83
Figura 33. Elementos de simetría del grupo espacial $P2_1/c$ presentes en la estructura del compuesto 8a. (a) eje de tornillo “2 <sub>1</sub> ” y (b) plano de deslizamiento “c” .....	83
Figura 34. Celda Unidad del compuesto 8a.....	84
Figura 35. Planaridad de los anillos aromáticos.....	84
Figura 36. Interacción intramolecular del compuesto 8a.....	85
Figura 37. Interacciones intermoleculares del compuesto 8a entre la nube $\pi$ del anillo C y H10.....	86
Figura 38. Interacciones intermoleculares del compuesto 8a entre la nube $\pi$ del anillo A y H5.....	86
Figura 39. Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto 8a después del proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas.....	88

Figura 40. Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto 8a después del proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas .....	92
Figura 41. Imágenes del compuesto 8b obtenidas por microscopía confocal.....	95
Figura 42. Perfil de difracción del compuesto 8b .....	96
Figura 43. Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto 8a después del proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas .....	97
Figura 44. Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto 8a después del proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas.....	101
Figura 45. Perfil de difracción del compuesto 9b. ....	105
Figura 46. Perfil de difracción de la sal 9b .....	105
Figura 47. Termograma obtenido por DSC para la sal 9b .....	106
Figura 48. Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para la sal 9b después del proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas .....	107
Figura 49. Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para la sal 9b inicial (negro), etanol-agua (azul) y acetonitrilo (rojo) .....	111
Figura 50. Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para la sal 9b después del proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas.....	111
Figura 51. Termograma de DSC para la cristalización de sal 9b en etanol bajo condiciones termodinámicas.....	115
Figura 52. Espectro de FRX para el derivado del compuesto 4a.....	116
Figura 53. Espectro de FRX para el derivado del compuesto 4b.....	117
Figura 54. Espectro de FRX de la derivatización del compuesto 4c .....	118
Figura 55. Curva de calibración de los clorhidratos (a) Sal 4b y (b) Sal 4c.....	119

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Impacto de los métodos de difracción de polvo en ciencia de materiales y otras áreas.....	37
Tabla 2. Condiciones de cristalización mediante el método de evaporación del solvente. ....	45
Tabla 3. Bioensayos de las nuevas aminas sintetizadas .....	55
Tabla 4. Resultado del proceso de cristalización para el compuesto 4b.....	59
Tabla 5. Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones cinéticas para el compuesto 4b. ....	62
Tabla 6. Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones termodinámicas para el compuesto 4b .....	64
Tabla 7. Resultado del proceso de cristalización para el compuesto 4c.....	74
Tabla 8. Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones termodinámicas para el compuesto 4c.....	76
Tabla 9. Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones cinéticas para el compuesto 4c. ....	80
Tabla 10. Comparación de los principales máximos de difracción del perfil de difracción de rayos-X de muestras policristalinas obtenido experimentalmente y el simulado de datos de monocristal.....	87
Tabla 11. Resultado del proceso de cristalización para el compuesto 8a.....	88
Tabla 12. Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones termodinámicas para el compuesto 8a .....	89

Tabla 13. Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones cinéticas para el compuesto 8a .....	93
Tabla 14. Resultado del proceso de cristalización para el compuesto 8b.....	96
Tabla 15. Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones cinéticas para el compuesto 8b .....	98
Tabla 16. Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones termodinámicas para el compuesto 8b .....	102
Tabla 17. Resultado del proceso de cristalización para la sal 9b.....	106
Tabla 18. Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones cinéticas para la sal 9b.....	108
Tabla 19. Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones termodinámicas para la sal 9b .....	112

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Obtención de los 1-N-(piridilmetil)aminonaftalenos (4a – 4c) .....	48
Esquema 2. Obtención de los Dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)anilinas (8a – 8b) .....	49
Esquema 3. Obtención de los N-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)anilinas (9a y 9b) .....	50

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Caracterización Molecular del compuesto 4c. ....	133
Anexo 2. Salida de NBS para el compuesto 4b. ....	135
Anexo 3. Salida de NBS para el compuesto 4c. ....	141
Anexo 4. Salida de NBS para el compuesto 8a. ....	147
Anexo 5. Salida de NBS para el polimorfo II del compuesto 8a. ....	151
Anexo 6. Salida de NBS para del compuesto 8b. ....	156
Anexo 7. Salida de NBS para el polimorfo II del compuesto 8b. ....	161
Anexo 8. Salida de NBS para el compuesto 9b. ....	165
Anexo 9. Salida de NBS para la sal 9b. ....	176
Anexo 10. Salida de NBS para el polimorfo II de la sal 9b. ....	179
Anexo 11. Salida de NBS para el polimorfo III de la sal 9b. ....	184

## LISTA DE SÍMBOLOS

IR:	Espectroscopía Infrarrojo
CG-EM:	Cromatografía de gases acoplada a masas
<sup>1</sup> H-RMN:	Resonancia Magnética Nuclear de protones
<sup>13</sup> C-RMN:	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
DRX:	Difracción de Rayos X
DSC:	Differential Scanning Calorimetry
ATG:	Análisis Termogravimétrico
ρ:	Densidad electrónica
CCF:	Cromatografía de capa fina
UV-Vis:	Ultravioleta visible

## RESUMEN

**TÍTULO:** *Síntesis y caracterización de aminas con anillos naftalénicos con potencial actividad farmacológica. Estudio preliminar de sus posibles polimorfos y su actividad antifúngica.* \*

**AUTOR:** Hernando Alberto Camargo García.<sup>†</sup>

**PALABRAS CLAVES:** Aminas con anillo naftalénico, antifúngicos, polimorfismo

### DESCRIPCIÓN

El polimorfismo se refiere a las diferentes formas de organizarse una molécula en el estado sólido. El estudio de este fenómeno es importante en farmacéutica debido a las diferencias de biodisponibilidad y solubilidad que presentan los polimorfos. Las aminas con anillo naftalénico como la *terninafina* son usadas actualmente como antifúngicos, por tal razón en este trabajo se sintetizaron aminas con anillo naftalénico, se evaluó su actividad antifúngica y se realizó el estudio polimórfico mediante diferentes condiciones de cristalización. Los resultados mostraron que aminas con anillo piridínico en su estructura presentan mayor actividad que aquellas que no lo poseen.

En el proceso de cristalización no se encontraron polimorfos en el compuesto **4b**, mientras que para **4c** se obtuvo inicialmente un solvato y en el proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas cristalizó el polimorfo II utilizando acetonitrilo como solvente. Para **8a**, el polimorfo II se obtuvo bajo condiciones termodinámicas en acetonitrilo y bajo condiciones cinéticas en acetonitrilo y acetona-agua; para **8b**, el polimorfo II cristalizó bajo condiciones cinéticas utilizando como solventes acetona, etanol-agua, metanol-agua y acetona-agua y bajo condiciones termodinámicas utilizando etanol y metanol se observaron nuevas reflexiones en los difractogramas correspondientes al polimorfo III. Para **9b**, se realizó el estudio al derivado formado (clorhidrato) obteniendo tres polimorfos. El polimorfo I se obtuvo de la síntesis, el polimorfo II bajo condiciones cinéticas utilizando etanol-agua y el polimorfo III bajo condiciones termodinámicas en acetona. Se observó la presencia de polimorfismo concomitante bajo condiciones cinéticas empleando en acetona, acetonitrilo, metanol-agua y acetonitrilo-agua.

Posteriormente se realizó la derivatización de los 1-N-(piridilmetil)aminonaftalenos mediante la formación de clorhidratos para mejorar la solubilidad acuosa y finalmente se presentan las conclusiones y recomendaciones obtenidas del presente trabajo de investigación.

---

\* Tesis doctoral.

<sup>†</sup> Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Dr. José Antonio Henao, Dr. Vladimir V. Kouznetsov, Universidad Industrial de Santander.

## ABSTRACT

**TITLE:** Synthesis and characterization of amines with naphthalenic rings with potential pharmacological activity. Preliminary study of the possible polymorphs and their antifungal activity.

**AUTHOR:** Hernando Alberto Camargo García.<sup>‡</sup>

**KEYWORDS:** amines with naphthalenic ring, antifungal, polymorphism

## DESCRIPTION

Polymorphism is the ability of a molecule to crystallize in different. For this reason, crystallization process becomes a significant step. The study of the polymorphism is important in the pharmaceutical industry because some differences in the solubility can be observed. In particular, amines with naphthalenic ring such as *terbinafine*, which are currently used as antifungal. Based on these considerations, amines with naphthalenic ring were synthesized and the biological activity as well as the polymorphism were evaluated. The results showed that amines with pyridine group tend to have higher antifungal activity than without it.

In the crystallization process, the 4b polymorphs were not found. For 4c a solvate was obtained. From the former the polymorph II was found, which showed to be stable under thermodynamic conditions using acetonitrile as solvent. 8a crystallized in the polymorph II under thermodynamic conditions (using acetonitrile) as well as under kinetics conditions using acetonitrile and acetone-water. For 8b compound, three polymorphs were found. The first one was obtained in the synthesis process and under kinetics conditions using acetone, ethanol-water, methanol-water and acetone-water, the polymorph II was obtained. When thermodynamics conditions using ethanol and methanol were carried out, surprisingly new reflections in the diffractogram were observed which corresponding to polymorph III. For 9b (a chlorhydrate), the polymorph I was obtained from the synthesis process. Afterwards, kinetic conditions using ethanol-water were performed giving the polymorphs II as result. Nevertheless, when thermodynamic conditions using acetone were employed, the polymorph III was obtained. As an important consideration, the former compound showed a concomitant polymorphism when acetone, acetonitrile, methanol-water and acetonitrile-water under kinetics conditions were employed.

Subsequently, derivatization of the 1-N-(pyridylmethyl)aminonaphthalenes was carried out for improve the solubility in water. As a final point of this work, some conclusions and recommendations are showed.

---

<sup>‡</sup> Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Dr. José Antonio Henao, Dr. Vladimir V. Kouznetsov, Universidad Industrial de Santander.

## INTRODUCCIÓN

El polimorfismo en términos generales se refiere al fenómeno por el cual una molécula se puede organizar al llegar al estado sólido. El proceso de cristalización de nuevas formas estructurales llamadas polimorfos está gobernado por una serie de parámetros cinéticos y termodinámicos los cuales pueden ser difíciles de establecer y mantener para cada polimorfo en particular. Por esta razón, el éxito del investigador radica en el logro de las condiciones cinéticas (elevada velocidad de evaporación del solvente, altas velocidades de agitación altas presiones, altas temperatura, etc.) y/o termodinámicas (lenta evaporación del solvente, bajas velocidades de agitación, etc.) necesarias para la formación de nuevas estructuras polimórficas.

No obstante, hay un buen número de reportes en literatura internacional donde se manifiestan las diferentes condiciones cinéticas y termodinámicas mediante las cuales se han logrado cristalizar polimorfos de diferentes compuestos farmacológicos. Sin embargo, aunque algunas aminas con anillo naftalénico (como la terbinafina y la naftifina) son empleadas en la industria farmacológica y en general, el grupo funcional amina es uno de los grupos funcionales más encontrados en los medicamentos disponibles comercialmente<sup>1</sup>, los reportes que se encuentran del estudio de posibles polimorfos de este tipo de compuestos son muy escasos<sup>2,3</sup>.

La presente investigación se basó en la obtención de nuevos compuestos orgánicos tipo aminas con anillo naftalénico y la evaluación de como ciertos factores cinéticos y termodinámicos del proceso de cristalización influyen en la organización estructural del compuesto, haciendo que éste cristalice en formas diferentes (polimorfos).

Inicialmente se hace una descripción teórica y el estado del arte que se tuvo en cuenta para llevar a cabo la investigación, la importancia de este tipo de compuestos a nivel farmacológico, así como las ventajas que conlleva la obtención de estructuras polimórficas. Posteriormente, se realiza un descripción de la metodología empleada para la obtención de las aminas secundarias y terciarias, la caracterización molecular y cristalográfica de los compuestos y el proceso empleado en la búsqueda de estructuras polimórficas de cada uno de las aminas sintetizadas y con su respectiva caracterización.

Dentro de los resultados obtenidos, se tiene la obtención de los compuestos orgánicos tipo 1-N-(piridilmetil)aminonaftalenos, 1-[N-(dimetilfenilamino)]metilnaftalenos y 1-[N-(metil)-(dimetilfenilamino)]metilnaftalenos y su correspondiente caracterización molecular mediante las técnicas instrumentales de espectroscopía infrarroja (IR), cromatografía de masas acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) y resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN), además de su punto de fusión y, para ciertos compuestos, la densidad. Una vez llevado a cabo el proceso de caracterización molecular y estructural de las aminas sintetizadas, se realizaron los ensayos biológicos antifúngicos.

Después de la obtención de los compuestos en estudio, se realizó el proceso de cristalización variando los solventes de cristalización bajo condiciones cinéticas y termodinámicas específicas. El estudio estructural comparativo en cada uno de los diferentes procesos de cristalización para cada compuesto sintetizado se realizó principalmente por la técnica de difracción de rayos-X de muestras policristalinas y soportados por otras técnicas como termogravimetría, calorimetría de barrido diferencial y difracción de rayos-X de monocristal.

Basado en los resultados antifúngicos, se procedió a realizar la formación de sales (clorhidratos) de aquellos compuestos que presentaron cierta actividad con el fin de mejorar la solubilidad acuosa de dichos compuestos para posibles ensayos de citotoxicidad. Finalmente, se presentan las conclusiones obtenidas de la investigación de polimorfismo de nuevos compuestos orgánicos tipo aminas con anillo naftalénico.

## 1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las tareas más importantes en la química sintética es la de generar moléculas bioactivas que podrían llegar a ser fármacos efectivos en la formulación de medicamentos. Sin embargo, la capacidad de ciertos compuesto de existir en más de una forma polimórfica puede ocasionar alteraciones en la velocidad de disolución, solubilidad y biodisponibilidad del fármaco, produciendo elevadas concentraciones que pueden provocar sobredosificación y toxicidad en el paciente o por lo contrario, puede dar lugar a concentraciones insuficientes para lograr la eficiencia farmacológica.<sup>4</sup>

El polimorfismo es un fenómeno del cual no se puede tener certeza de cómo y cuándo ocurrirá. Desafortunadamente, no podemos ser ajenos a este fenómeno que sigue afectando la industria farmacéutica por las dramáticas diferencias en biodisponibilidad que puede encontrarse entre dos formas polimórficas del mismo compuesto (o fármaco). Varios aspectos del polimorfismo están relacionados con los problemas de los compuestos farmacéuticos, incluyendo entre ellos, algunas implicaciones de propiedad intelectual y económica.<sup>5</sup>

En farmacología, las aminas son compuestos de gran interés comercial debido a que un gran número de estos compuestos presentan gran actividad biológica, principalmente antifúngica, antiviral y antimicótica<sup>6</sup>. Por tal motivo, la síntesis de este tipo de compuesto se ha incrementado en el transcurrir de los años. Por esta razón se ha planteado la necesidad de iniciar la investigación en la búsqueda de nuevas aminas con anillo naftalénico y sus posibles estructuras polimórficas, las cuales por ser análogas de la terbinafina y la naftifina podrían llegar a tener actividad biológica principalmente antifúngica<sup>7,8</sup>.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la incidencia de los factores cinéticos y termodinámicos en la cristalización de nuevas formas polimórficas de aminas con anillo naftalénico análogos de los agentes antifúngicos terbinafina y naftifina.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Generar nuevos compuestos con estructura tipo  $\alpha$ -(N-arilaminometil)naftaleno.
- Establecer las condiciones cinéticas y/o termodinámicas óptimas para la obtención de nuevas formas cristalinas polimórficas.
- Determinar las características estructurales de las nuevas formas cristalinas polimórficas obtenidas.
- Realizar estudios de solubilidad de las nuevas formas cristalinas encontradas en el proceso de cristalización.
- Realizar estudios preliminares de actividad biológica (principalmente antifúngica) de los compuestos obtenidos.

### 3 MARCO DE REFERENCIA

#### 3.1 ESTADO DEL ARTE

Lehmann considerado como pionero en cristalografía de compuestos orgánicos realizó una publicación en 1891 en la cual propuso nuevos conceptos de sistemas polimórficos. Lehmann caracterizó dos diferentes tipos de polimorfos, el primero, el cual él llamó **monotrópico**, involucra dos formas en las cuales una sufre un cambio irreversible a la segunda forma, mientras que en el segundo término llamado **enantiotrópico**, las dos fases pueden sufrir una transición de fase reversible. Un incremento en la temperatura tiende a provocar una transformación a la forma más estable. Lehmann además mostró que muchos compuestos orgánicos cristalizan de su fusión en formas monotrópicas y que éstas tienden a ser formas menos estables con puntos de fusión menor.

El hallazgo del polimorfismo (diferentes formas en las que cristaliza un compuesto) provocó un giro en el estudio de los compuestos y la caracterización estructural comenzó a ser de vital importancia. Tamman en 1903 consideró que era posible que la misma especie molecular provocara dos formas polimórficas con disposición espacial diferente e introdujo términos para diferenciar la forma externa del cristal y la estructura interna que actualmente se conocen como forma y hábito respectivamente. Además propuso que no era suficiente diferenciar las formas por la división de monotrópica y enantiotrópica debido a que muchos investigadores de la época no trabajaban fuera de una atmósfera de presión. Por esta razón, propuso la estabilidad termodinámica relativa que hace referencia a la estabilidad termodinámica por unidad de masa. Esto es que una forma menos estable tiene un valor mayor de energía de Gibbs que la forma más estable.

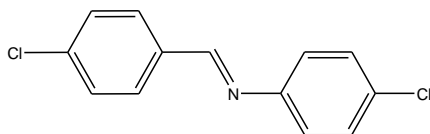
En 1924 Niggli propuso un modelo para enantiotropismo basándose en cambios estructurales. Si dos formas son similares en estructura, entonces el cambio estructural en una transformación de fase no es grande y las dos formas se

relacionan enantiotrópicamente, mientras que si existe polimorfismo las diferencias estructurales en la transformación de fase son grandes (ejemplo grafito-diamante y calcita-aragonita). Posteriormente en 1965 McCrone escribió una revisión sobre la importancia de la investigación del polimorfismo de materiales orgánicos en la industria farmacéutica.<sup>5</sup>

Para resaltar el desarrollo que a nivel mundial ha tenido la investigación de compuestos orgánicos tipo aminas y la búsqueda de estructuras polimórficas que puedan mejorar su acción farmacológica, se mencionarán algunos ejemplos donde igualmente se ilustra cómo estos principios han sido aplicados para la cristalización de diferentes modificaciones en sistemas polimórficos.

La N-(p-clorobenzilideno)-p-cloroanilina (Figura 1) es dimórfica (cristaliza en dos formas cristalinas diferentes).

**Figura 1.** Estructura del N-(p-clorobenzilideno)-p-cloroanilina

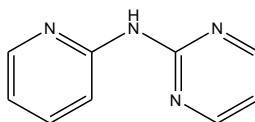


La forma ortorrómbica, termodinámicamente más estable, puede obtenerse por evaporación lenta de una solución en la cual el solvente es etanol o metilciclohexano. Cristales prismáticos usualmente crecieron en el término de horas a días, dependiendo de la concentración inicial de la solución. La forma triclinica metaestable es obtenida por la disolución de la máxima cantidad de sustancia en una solución etanólica a ebullición, la cual fue entonces inmediatamente colocada en un desecador recién cargado con cloruro de calcio. Los cristales en forma de agujas aparecen en el lapso de pocos minutos. El desecante fue de gran ayuda en la aceleración de la rata de evaporación. Los

cristales obtenidos fueron metaestables e iniciaron una posterior transformación espontánea hacia la forma ortorrómbica en períodos que se extendieron desde pocas horas al término de algunos días<sup>2,5</sup>.

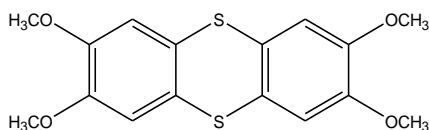
En 1997, Bock et al<sup>3</sup> estudiaron un número de sistemas en los cuales diferentes polimorfos fueron obtenidos bajo condiciones cinéticas y termodinámicas. La N-(piridin-2-il)-N-(2-pirimidin-2-il)amina (Figura 2) es dimórfico. La primera modificación es fácilmente cristalizada termodinámicamente “a partir de cualquier solvente” (el tolueno fue el actualmente usado) mientras la segunda modificación es obtenida cinéticamente por evaporación rápida de una solución etérea o por resolidificación del fundido.

**Figura 2.** Estructura de la N-(piridin-2-il)-N-(2-pirimidin-2-il)amina



El 2,3,7,8-tetrametoxiantreno (Figura 3) también es un dimórfico, la menos estable modificación monoclinica (la más baja en densidad y valor absoluto de energía de red) es obtenida bajo condiciones cinéticas: rápida cristalización a partir del disolvente polar diisopropil éter, mientras que la forma ortorrómbica más estable (más alta densidad y energía de red) es termodinámicamente obtenida a partir de un solvente apolar.

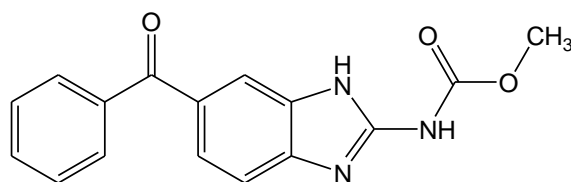
**Figura 3.** Estructura del 2,3,7,8-tetrametoxiantreno



Un compuesto antiarrítmico mostró que existía en dos formas polimórficas anhidras, dos formas polimórficas enantiotrópicas dihidratadas, una forma polimórfica monohidratada, y en forma de solvatos de varios compuestos orgánicos. Una serie de caracterizaciones selectivas se llevó a cabo buscando la forma polimórfica que fuera más estable sobre un rango grande de humedades relativas. Entre ellas se escogió la forma polimórfica A cuyo punto de transición enantiotrópica entre esta forma A y una nueva forma polimórfica D era 37°C. La forma A pudo ser obtenida finalmente bajo condiciones cinéticas mediante la cristalización espontánea por debajo del punto de transición seguido por rápida filtración y retiro del exceso de agua. Consideraciones similares fueron aplicadas para desarrollar procedimientos para la cristalización selectiva de las modificaciones  $\alpha$  y  $\beta$  del ácido glutámico.<sup>9</sup>

El mebendazol (Figura 4) es un fármaco benzimidazol usado en el tratamiento de la esquistosomiasis el cual cristaliza en tres formas polimórficas (A, B y C) siendo la forma C favorable terapéuticamente.

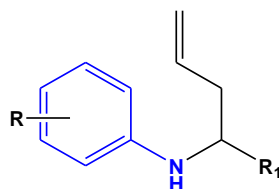
**Figura 4.** Estructura del mebendazol



En la administración de éste medicamento es indispensable conocer con exactitud la forma cristalina suministrada debido a las diferencias en las velocidades de disolución. El polimorfo C se disuelve más rápidamente (70% en 120 minutos) que el polimorfo B (37% en 120 minutos) y el polimorfo A (20% en 120 minutos).<sup>10</sup>

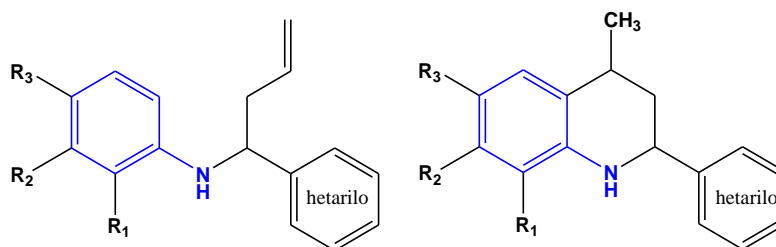
Adicionalmente, del estudio polimórfico de este tipo de compuestos, un gran número de autores han reportado que un gran número de aminas son biológicamente activas. Vargas y colaboradores en el año 2002 realizaron estudios sobre una serie de homoalilaminas (Figura 5) con actividad antifúngica donde encontraron que la actividad del compuesto mejoraba variando los sustituyentes  $R_1$  desde grupos alquil, aril, fenil y (2, 3 y 4)-piridil.<sup>11</sup> Además de la actividad antifúngica, también se ha encontrado que las aminas como la anilina y polianilina son compuestos considerados con actividad antioxidante.<sup>12</sup>

**Figura 5.** Esquema general de las homoalilaminas



Posteriormente, en el año 2008, Kouznetsov y colaboradores encontraron actividad citotóxica y antifúngica en un grupo de anilinas N-sustituídas (Figura 6).

**Figura 6.** Esquema de algunas anilinas N-sustituídas.



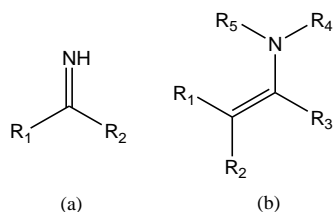
La actividad de las anilinas descritas anteriormente era considerable cuando el sustituyente heterilo era (2, 3 o 4)-piridil.<sup>13</sup>

## 3.2 MARCO TEÓRICO

### 3.2.1 Aminas con anillo naftalénico

Las aminas primarias reaccionan con facilidad con los aldehídos y las cetonas. Sin embargo, el aducto principal pierde una molécula de agua para formar una imina (también llamada *base de Schiff*) (Figura 7a). Las aminas experimentan reacciones de adición con las bases de Lewis, las cuales proceden con facilidad cuando la imina está protonada. Las aminas secundarias reaccionan con los aldehídos y las cetonas para formar enaminas (ver Figura 7b).<sup>14</sup>

**Figura 7.** Estructura de (a) imina y (b) enamina



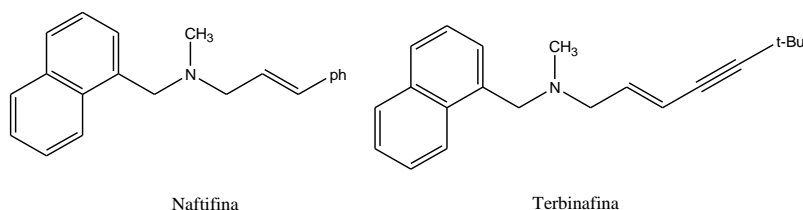
Las bases de Schiff pertenecen a un amplio grupo de intermediarios orgánicos importantes para la producción de especies químicas de gran interés, por ejemplo, en la industria farmacéutica.<sup>15</sup> Una reacción básica involucra una amina aromática y un aldehído (ecuación 1).



Las alilaminas que son utilizadas como antimicóticos. Generalmente bloquean la formación de ergosterol en la membrana celular por inhibición del escualeno. Entre las alilaminas utilizadas en estos tratamientos se encuentran la terbinafina y la naftifina (Figura 8), las cuales son alilaminas con anillo naftalénico que poseen un amplio rango de actividades antifúngicas.<sup>16</sup> La terbinafina es fungicida contra

dermatofitos y algunas levaduras, además de ser considerada el principal fármaco en la onicomicosis.<sup>17</sup>

**Figura 8.** Esquema de la naftifina y la terbinafina



En bajas concentraciones, la terbinafina es fungicida contra dermatofitos, mohos y algunos hongos dimórficos. En las levaduras, según la especie, puede ser fungicida o fungistática. Además, la terbinafina es relativamente selectiva y no presenta tantos efectos adversos como otros antimicóticos, porque la enzima que inhibe no está relacionada con el sistema citocromo P<sub>450</sub>. Tampoco influye en el metabolismo hormonal y, en general, no se ve afectada por otros fármacos de metabolismo hepático. Este fármaco se puede administrar por vía oral o tópica, pero de todas maneras es preciso ajustar la dosis en pacientes con patología hepática o renal. Se tolera bien y permite acortar el tratamiento de la onicomicosis.<sup>18</sup>

### 3.2.2 Polimorfismo y pseudopolimorfismo farmacéutico

La investigación del comportamiento polimórfico de fármacos y excipientes es un importante factor en la preformulación. En 1990, Borka y Haleblan publicaron un resumen de las principales sustancias farmacéuticas que presentan polimorfos entre los que se encuentran aminas, aminoácidos, azoles, sulfamidas, entre otras.<sup>19</sup> En general, cualquier tipo de compuesto puede presentar polimorfismo. Entre las principales técnicas para el estudio de polimorfismo y

pseudopolimorfismo (solvatos e hidratos) se encuentra la difracción de rayos-X de muestras policristalinas y análisis térmicos como termogravimetría (ATG) y calorimetría de barrido diferencial (*Differential Scanning Calorimetry, DSC*).<sup>20</sup>

### 3.2.3 Proceso de cristalización de polimorfos

La cristalización es el proceso en el cual un componente se transfiere del estado líquido al estado sólido. Este proceso ocurre en dos etapas. La primera de ellas es la nucleación, el cual es un proceso endotérmico. Posteriormente, después de formados los núcleos ocurre la etapa de crecimiento en la cual se libera energía para finalmente llegar a la formación del cristal (Figura 9).

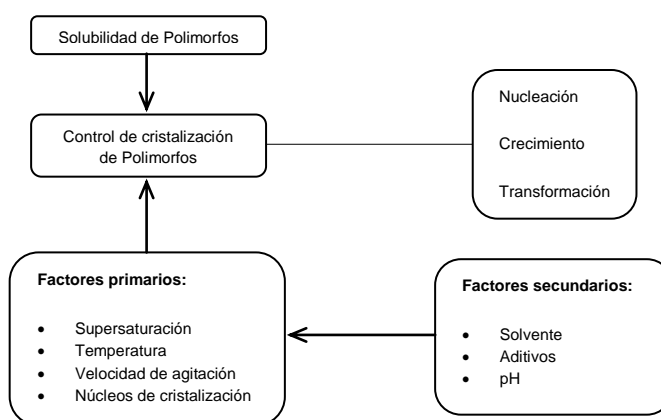
**Figura 9.** Esquema del proceso de cristalización



El arreglo molecular en los cristales con frecuencia decide la funcionalidad y propiedades de muchos tipos de materiales (biodisponibilidad y morfología), por esta razón, es importante controlar la cristalización de polimorfos para obtener una gran funcionalidad de los cristales en la industria. El proceso de cristalización de estos polimorfos está compuesto por la nucleación competitiva y el crecimiento cristalino de los polimorfos y la transformación de la forma metaestable a la forma estable. Por lo tanto, controlar el polimorfismo depende de los factores operacionales de los mecanismos de cristalización que se realicen en cada proceso. En la Figura 10 se muestra los principales factores que afectan el proceso de cristalización de estructuras polimórficas y las principales etapas que ocurren en el proceso de cristalización<sup>9</sup>.

En aplicaciones farmacéuticas, la escogencia de la modificación polimórfica para la formulación depende de las propiedades y características de la modificación preferida. Por lo tanto, debe hacerse un esfuerzo considerable en lograr el control sobre la forma polimórfica obtenida bajo varias condiciones.<sup>21</sup>

**Figura 10.** Factores que afectan el proceso de cristalización de polimorfos



### 3.2.4 Condiciones de Cristalización Cinéticas vs Termodinámicas

En química orgánica existe una gran distinción entre los términos cinética y termodinámica, cuando se hace referencia a reacciones y mecanismos de reacción. En química, las condiciones termodinámicas tienen lugar cuando el equilibrio termodinámico se mantiene o es muy cercano a él, mientras que las condiciones cinéticas se refieren a situaciones que son alejadas del equilibrio. En términos de cristalización, las condiciones termodinámicas hacen referencia a evaporación lenta, enfriamiento muy lento, etc. por otro lado, las condiciones cinéticas describen un alto grado de supersaturación, rápido enfriamiento de una solución, rápida evaporación del solvente, etc.<sup>22</sup>

### 3.2.5 Determinación Estructural por Datos de Difracción de Polvo

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

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

Catálisis Heterogénea	Zeolitas, arcillas
Cerámicos	Zirconias
Compuestos de coordinación	Catálisis Homogénea
Biomateriales	Apatitas
Materiales orgánicos	farmacéuticos

La evolución de herramientas para resolver estructuras desconocidas cada vez es mayor, recordando que el refinamiento de las estructuras es uno de los componentes más importantes del proceso debido a que con él se optimizan los parámetros estructurales utilizando los mínimos cuadrados (según el método de Rietveld). Para realizar la determinación de una estructura por difracción de rayos-X de muestras policristalinas, es requiere realizar una serie de pasos o procesos secuenciales descritos a continuación:

- Obtener datos de alta calidad.
- Determinar la posición de los máximos de difracción.

- Indexar los máximos de difracción para encontrar el sistema de cristalización y los parámetros de celda unidad.
- Deducir el posible grupo espacial.
- Extraer las intensidades integradas de los picos  $I(hkl)$  del perfil de difracción completo.
- Solucionar la estructura utilizando los  $I(hkl)$ .
- Refinar el modelo inicial de la estructura.
- Refinar la estructura completa por el método de Rietveld.
- Generar tablas y figuras de la estructura óptimas para ser publicada.

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

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

### 3.2.6 Difracción de Rayos-X de monocristales

El objetivo de un experimento de difracción de rayos-X es reconstruir una imagen en tres dimensiones de la molécula cristalizada, a partir de la información dada por la difracción de los rayos-X que inciden sobre el cristal. Esta reconstrucción es posible si se cuenta con la descripción completa de la longitud de onda (amplitud, frecuencia y fase) de cada reflexión. Con esta información se obtiene un mapa de densidad electrónica, que permite construir un modelo de la molécula acorde a dicha densidad electrónica. El modelo final constituye un archivo de coordenadas  $x$ ,  $y$ ,  $z$  que describe la posición espacial de cada átomo de la molécula en estudio.<sup>23</sup>

Inicialmente se obtiene cierta información del cristal como sistema cristalino, parámetros de celda y grupo espacial. Si en las primeras imágenes la celda unidad se puede hallar sin problemas, se continúan tomando imágenes hasta conseguir un conjunto completo de datos. Una vez tomado un juego completo de datos, debe integrarse la información de todas las imágenes y ponerla en la misma escala. Esto es necesario ya que existen variaciones entre las imágenes debidas a la intensidad de los rayos-X y el decaimiento del cristal. El resultado de ello es una lista de intensidades de las reflexiones únicas y de sus posiciones en el espacio recíproco  $(h, k, l)$ .

Finalmente se transforman las intensidades en factores de estructura los cuales contienen la amplitud de las ondas difractadas, pero carecen de información acerca de la fase de las ondas.

El paso siguiente consiste en el cálculo de un mapa de densidad electrónica y la reconstrucción del modelo molecular de acuerdo con dicho mapa. Para ello se suele trabajar en forma iterativa, alternadamente en el espacio recíproco y en el espacio directo.

En el refinamiento en el espacio recíproco se modifican progresivamente las posiciones atómicas del modelo (coordenadas espaciales), buscando la mayor similitud entre las intensidades experimentales ( $I_o$ ) y las calculadas con el modelo ( $I_c$ ). Los cambios en las posiciones atómicas son condicionados por restricciones de distancias y ángulos de enlace.

Una vez halladas las coordenadas más favorables para un ciclo del refinamiento, se combina su información de fases con las observaciones experimentales y se calculan mediante transformaciones de Fourier, mapas de densidad electrónica  $\rho$  ( $x, y, z$ ). Una vez obtenido el mapa de densidad electrónica, se lleva a cabo la reconstrucción del modelo.

En un programa especializado para la graficación se carga el mapa de densidad electrónica, se superpone el esqueleto del modelo y se busca que el modelo ajuste a la densidad experimental. Para ello se modifican las partes del modelo que no se ajustan a la densidad electrónica observada. Una vez modificadas adecuadamente las posiciones de los átomos del modelo, se vuelve a comenzar con el refinamiento en el espacio recíproco y así sucesivamente.

A medida que se refina tanto en el espacio recíproco como en el directo el modelo se va ajustando cada vez más a la densidad electrónica. El grado de precisión y detalle estructural que se va logrando depende de la resolución obtenida originariamente en las imágenes.

Como guía para el ajuste del modelo a la densidad electrónica existe un factor estadístico de correlación  $R$  (ecuación 2), que marca la diferencia relativa entre los factores de estructura  $F_o$  y  $F_c$ . Cuando sucesivos pasos de refinamiento no modifican apreciablemente el valor de este parámetro y el mismo oscila en valores menores a 0.10, se puede considerar concluido el refinamiento de la estructura.

$$R = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad \text{Ecuación 2}$$

Junto con el factor R existen otros factores residuales que permiten evaluar la calidad del modelo, el Factor de peso  $R_w$  (ecuación 3) y la bondad del ajuste S (ecuación 4) (en inglés como “*Godness of fit*”). A diferencia del Factor R, el Factor  $R_w$  incluye una función de peso ( $w$ ).

$$R_w = \left( \frac{\sum_i w_i \Delta_i^2}{\sum_i w_i F_{o,i}^2} \right)^{1/2} \quad \text{Ecuación 3}$$

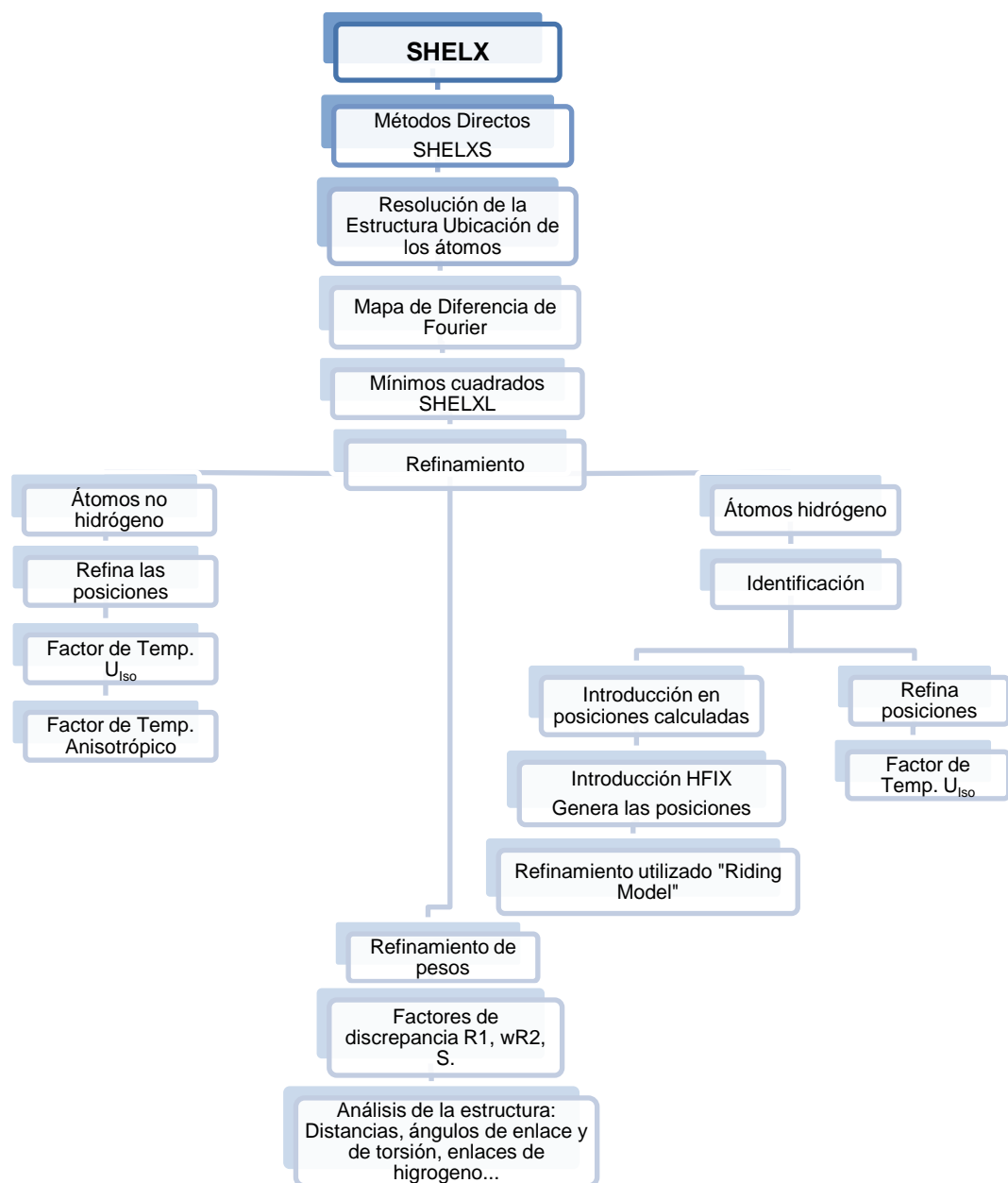
La bondad del ajuste (ecuación 4) se define como:

$$S = \left[ \frac{\sum_i \{ \Delta_i / \sigma(F_o) \}^2}{N - P} \right]^{1/2} \quad \text{Ecuación 4}$$

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

Entre los datos que se obtienen se encuentran la longitudes de enlace, los ángulos de enlace y de torsión, ángulos dihédricos, conformación de anillos y enlaces de hidrógeno. En la Figura 11 se muestra una representación del procedimiento a seguir para la realización de la identificación y caracterización estructural.<sup>24</sup>

Figura 11. Esquema del proceso de identificación y caracterización estructural



### 3.2.7 Estudio del polimorfismo por Termogravimetría (TGA) y Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)

Los análisis térmicos suelen ser de gran importancia en la industria farmacéutica para estudiar el comportamiento polimórfico tanto de principios activos como de excipientes. En TGA se detectan cambios en la masa de la muestra. Los experimentos pueden hacerse variando la temperatura, a una cierta velocidad de calentamiento, o bien, midiendo la variación de peso en función del tiempo, a una cierta temperatura fija (isoterma).

Por otro lado, el DSC se utiliza con el propósito de conocer el punto de fusión, determinar si ocurren reacciones en estado sólido y transiciones de fase en los compuestos sintetizados. En el análisis térmico diferencial, se observa el calor absorbido y emitido por un sistema químico midiendo la diferencia entre este sistema y un compuesto inerte de referencia (a menudo alúmina, carburo de silicio, o bolitas de vidrio) a medida que las temperaturas de ambos aumentan a una velocidad constante. El método térmico diferencial proporciona una alternativa simple y precisa para establecer el punto de fusión, ebullición y descomposición de los compuestos orgánicos. Por lo general, los datos resultan ser más consistentes y reproducibles que los obtenidos con un baño de aceite o un tubo capilar.<sup>25</sup>

## 4 PARTE EXPERIMENTAL

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de silufol UV<sub>254</sub> de 0.25 mm de grosor. Las placas cromatográficas de capa fina se revelaron en una cámara UV-VIS marca CAMAG 366 nm y 254 nm.

La purificación de los compuestos metilados se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Como eluyente se utilizaron mezclas de solventes n-heptano y acetato de etilo aumentando gradualmente la polaridad.

La caracterización molecular de cada uno de los compuestos se llevó a cabo por métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron con ayuda de un espectrómetro infrarrojo de transformada de Fourier marca Bruker modelo Tensor 27 sobre pastillas de KBr.

Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890 A serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972, impacto de electrones (70eV). Se empleó una columna HP-5MS de 30 m x 25 mm x 25 µm, nitrógeno a 85 Kpa como gas de arrastre, con válvula split.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se registraron en un espectrómetro BRUKER utilizando como solvente cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y referencia interna tetrametilsilano (TMS).

La densidad de los compuestos en estudio se determinó por el método de flotación utilizando una solución acuosa de yoduro de potasio.

Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro FISHER-JOHNS y corroborados por calorimetría de barrido diferencial (DSC). La toma de datos de DSC se realizó en un equipo TA Instrument Q10 y las condiciones de

calentamiento fueron de 5°C/min dentro del rango de temperatura entre 30 y 300°C.

El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó en un equipo Micromeritics el cual posee un analizador termogravimétrico Hi-Re TGA 2950. El equipo se operó mediante una rampa de calentamiento de 20.00°C/min en un rango entre 20.0 y 300°C y con una sensibilidad de alta resolución de 8.0°C.

La cristalización se llevó a cabo por el método de evaporación del solvente. Los disolventes que se utilizaron para este proceso fueron metanol, etanol, acetona y acetonitrilo en forma pura y mezclados con agua en relación 3:1 (solvente:agua). Las condiciones termodinámicas de eliminación del solvente se fijaron en un baño termostataado a 20°C, mientras que las condiciones cinéticas se establecieron a temperaturas cercanas al punto de ebullición del solvente puro. Este proceso de cristalización se mantuvo entre 2 y 4 semanas para cada recristalización bajo condiciones termodinámicas y entre 1 y 3 días bajo condiciones cinéticas. En la Tabla 2 se describe detalladamente las condiciones de cristalización establecidas.

**Tabla 2.** Condiciones de cristalización mediante el método de evaporación del solvente.

<b>MÉTODO DE CRISTALIZACIÓN-EVAPORACIÓN DEL SOLVENTE</b>		
Solvente	Condiciones termodinámicas	Condiciones cinéticas
Acetona	20°C	55°C
Acetona-agua		55°C
Metanol		60°C
Metanol-agua		60°C
Etanol		75°C
Etanol-agua		75°C
Acetonitrilo		80°C
Acetonitrilo-agua		80°C

El estudio por difracción de rayos-X de muestras policristalinas se llevó a cabo en dos difractómetros; el primero de ellos marca RIGAKU modelo D/MAX IIIB se

utilizó con radiación de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1.5406\text{\AA}$ ), 40 KV, 30 mA y monocromador de grafito, en un rango de medición de 2 a 70 en ángulos de 2 Theta y un tiempo de 12 segundos por paso en un intervalo de  $0.02^\circ$ . El segundo un difractor BRUKER modelo FOCUS D8 se operó con radiación de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1.5406\text{\AA}$ ), 40 KV, 30 mA usando un filtro de níquel y un detector lineal unidimensional. Los rangos de medición y el intervalo fueron semejantes para los dos difractómetros. Para la preparación de las muestras, primero se pulverizaron en un mortero de ágata hasta obtención de un tamaño de partícula de  $38\ \mu\text{m}$  (500 mesh) y posteriormente se montaron en un portamuestra zero background.

La corrección de datos implicó, alisamiento del perfil, eliminación del ruido de fondo, eliminación de las líneas de difracción producidas por  $\text{K}\alpha_2$  y finalmente se determinaron las posiciones de los máximos de difracción<sup>26</sup>, por medio del programa POWDERX<sup>27</sup>.

Para el indexado de las reflexiones de cada uno de los compuestos, se usó el programa DICVOL06 utilizando las veinte (20) reflexiones más intensas en unidades de  $2\theta$ <sup>28</sup>. La búsqueda del grupo espacial se realizó con ayuda del programa especializado CHEKCELL, donde se utilizó el total de las reflexiones indexadas por el Dicvol06<sup>29</sup>.

Con el total de las reflexiones observadas corregidas, el refinamiento de las constantes de la celda unidad obtenidas mediante el indexado se realizó con la ayuda del programa NBS\*AIDS83<sup>30</sup>. Los parámetros más importantes que se introducen en el programa son: las constantes de celda  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , sistema cristalino, grupo espacial, número de moléculas por celda unidad ( $Z$ ), y la longitud de onda de la radiación utilizada, que es una constante ( $\lambda_{\text{CuK}\alpha} = 1.5406\ \text{\AA}$ ). La calidad de los datos cristalográficos se garantizó con las figuras de mérito de de Wolf<sup>31</sup> y de Smith-Snyder<sup>32</sup>.

Los análisis mediante la técnica de monocristal se llevaron a cabo en un difractómetro de cuatro círculos marca Bruker AFC7S el cual se encuentra en el Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas.

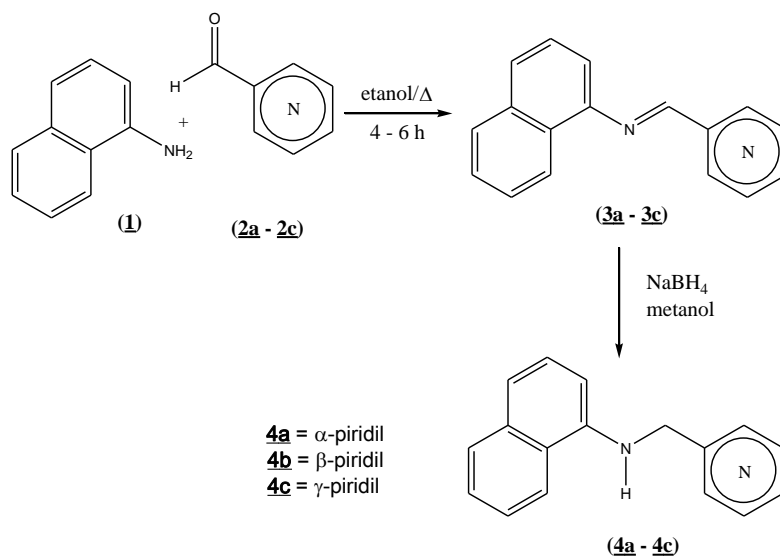
La selección del cristal se realizó con la ayuda de un microscopio estereoscópico. El criterio para la escogencia del cristal fue el de tener un tamaño entre 0.3 y 0.5 mm y un aspecto regular; es decir que no se observara maclaje ni imperfecciones. La toma de datos se realizó a una temperatura de 293K, con una radiación de  $MoK\alpha$  ( $\lambda = 0.71073\text{\AA}$ ), con un rango de medición entre 1 y 25° en ángulo theta. La solución y el refinado de las estructuras se llevaron a cabo con ayuda del programa SHELXS-97 para la solución y SHELXL-97 para el refinamiento de la estructura<sup>24</sup>.

Los análisis de Fluorescencia de Rayos X de energía dispersa se realizaron en un espectrómetro marca Shimadzu modelo EDX 800 HS y las pruebas de solubilidad de los derivados formados se estudiaron con un espectrofotómetro de Ultravioleta-Visible UV-2401.

#### **4.1 OBTENCIÓN DE LOS 1-N-(PIRIDILMETIL)AMINONAFTALENOS (4a – 4c)**

En un balón de fondo redondo conectado a un condensador con una trampa de cloruro de calcio, se hizo reaccionar 3.02 g (21 mmoles) de la  $\alpha$ -naftilamina (1) disuelta en 40 mL de etanol anhidro con 2.25 g (21 mmoles) de 2-,3- y 4-piridincarboxaldehído (2a – 2c). La masa de reacción se dejó en agitación constante y en reflujo entre 4 y 6 horas dependiendo del aldehído de partida. Se le hizo seguimiento por CCF. Concluida esta primera etapa, se evaporó el solvente hasta sequedad obteniendo un compuesto sólido para las iminas intermediarias formadas con el 3 y 4-piridincarboxialdehído y un líquido viscoso para la obtenida con el 2- piridincarboxialdehído.

En la segunda etapa de la síntesis, en un balón de tres bocas de 100 mL se disolvieron 3.00 g (13 mmoles) de las iminas formadas (**3a – 3c**) en 40 mL de metanol anhidro, posteriormente manteniendo la masa de reacción en agitación, se adicionó lentamente 1.48 g (39 mmoles) de borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) provocando efervescencia cada vez que se adicionaba una porción de  $\text{NaBH}_4$ . La reacción fue monitoreada por CCF. Cuando la reducción se llevó a cabo satisfactoriamente, se filtró o se evaporó el solvente del producto para finalmente obtener los 1-N-(piridilmetil)aminonaftalenos (**4a – 4c**). En el Esquema 1 se observa la reacción general descrita anteriormente.

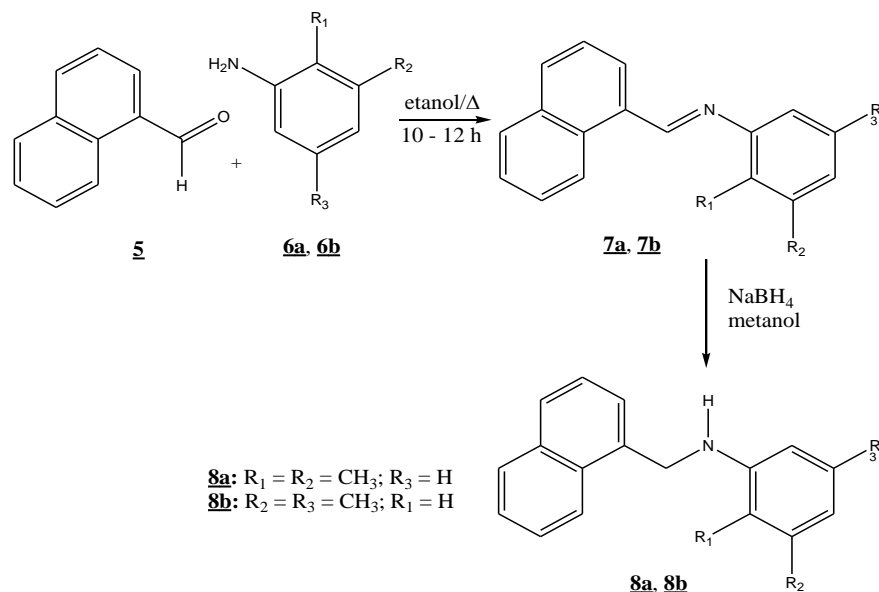


**Esquema 1.** Obtención de los 1-N-(piridilmetil)aminonaftalenos (**4a – 4c**)

## 4.2 OBTENCIÓN DE LAS DIMETIL-N-(NAFTALEN-1-ILMETIL)ANILINAS (**8a** y **8b**)

La reacción se llevó a cabo con 3.0 g (19 mmoles) del  $\alpha$ -naftilaldehído (**5**) con 2.3 g (19 mmoles) de 2,3- ó 3,5-dimetilanilina (**6a** y **6b**) y manteniendo el reflujo y la agitación entre 10 y 12 horas. La reacción se siguió por CCF.

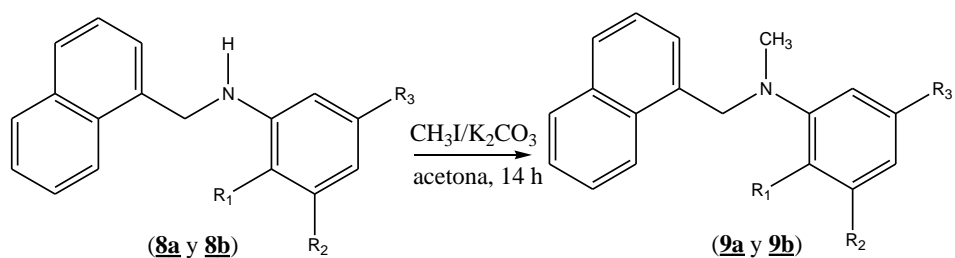
Para la reducción de 2.99 g (12 mmoles) de las iminas **6a** y **6b** se emplearon 1.36 g (36 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> y controlando la reacción con CCF. Después de formada la amina secundaria, se filtraron los cristales correspondientes a las Dimetil-N-(naftalen-ilmetil)anilinas **8a** y **8b**. En el Esquema 2 se observa la reacción general del proceso de síntesis descrito anteriormente.



Esquema 2. Obtención de los Dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)anilinas (**8a** – **8b**)

#### 4.3 OBTENCIÓN DE LAS N-METIL-N-(NAFTALEN-1-ILMETIL)ANILINAS (**9a** y **9b**)

Para la reacción de alquilación, se disolvieron en acetona anhidra 2.0 g (7.7 mmoles) cada uno de los compuestos obtenidos en la sección 5.2 (**8a** y **8b**), posteriormente se adicionaron 2.16 g (15 mmoles) de yoduro de metilo (CH<sub>3</sub>I) y 3.17 g (23 mmoles) de carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y manteniendo reflujo y agitación constante durante 14 horas. La masa de reacción fue controlada por CCF y finalmente los compuestos **9a** y **9b** fueron purificados por columna cromatográfica obteniendo rendimientos de 64 y 80%, respectivamente. En el Esquema 3 se muestra la reacción general de metilación.



**9a:** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = H

**9b:** R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = H

**Esquema 3.** Obtención de los N-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)anilinas (**9a** y **9b**)

#### 4.4 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

Las propiedades antifúngicas de los compuestos sintetizados anteriormente fueron evaluadas por el método de micro dilución en caldo, siguiendo los requerimientos de la *Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)* frente a un panel de 10 especies de hongos: 4 levaduras patógenas en humanos, tres hialohifomicetos y tres dermatofitos. Para llevar a cabo la evaluación de las propiedades antifúngicas, concentraciones de hasta 250 µg/mL de cada compuesto fueron incorporados a los medios de crecimiento de acuerdo a procedimientos ya establecidos.<sup>32, 33</sup> La anfotericina B, terbinafina y ketoconazol fueron utilizados como controles positivos.

Los estudios antifúngicos se realizaron en el Laboratorio de Farmacognosia de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina) bajo la dirección de la Doctora Susana Sachino y gracias al apoyo interlaboratorios que existe entre el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) de la UIS y el Laboratorio de Farmacognosia de la Universidad de Rosario.

#### **4.5 DERIVATIZACIÓN DE LAS AMINAS MEDIANTE FORMACIÓN DE SUS RESPECTIVAS SALES PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD ACUOSA**

Los derivados se prepararon por adición de una solución de ácido clorhídrico-acetato de etilo en relación 1:3 con agitación constante y manteniendo una temperatura entre 0 y 5°C por cerca de 20 minutos obteniendo sólidos blancos para las sales de los compuestos **4b** y **9b**, amarillo para la sal del compuesto **4c** y líquidos para los compuestos **4a**. Finalmente se realizaron pruebas de solubilidad acuosa con ayuda de ultravioleta visible.

## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 5.1 GENERACIÓN DE NUEVAS MOLÉCULAS ORGÁNICAS TIPO AMINAS CON ANILLO NAFTALÉNICO

La caracterización molecular de cada uno de los compuestos sintetizados se llevó a cabo por espectroscopía infrarroja, Cromatografía de gases acoplada a Espectrometría de Masas y Resonancia Magnética Nuclear. En el Anexo 1 se observan de manera representativa los espectros obtenidos para el compuesto **4c**.

#### 5.1.1 Obtención de los 1-N-(piridilmetil)aminonaftalenos (**4a** – **4c**)

*1-N-(2-Piridilmetil)aminonaftaleno (4a)*: se obtuvieron 2.48 g (11 mmoles, 81.6%) en forma de un líquido viscoso rojo oscuro.  $C_{16}H_{14}N_2$ . (PM = 234 g/mol). IR (película líquida); tensión N-H ( $3386\text{ cm}^{-1}$ ), tensión C-H<sub>(Ar)</sub> ( $3054\text{ cm}^{-1}$ ), flexión H-C-N ( $2838\text{ cm}^{-1}$ ), vibraciones del anillo piridínico ( $1589$  y  $1527\text{ cm}^{-1}$ ), flexión C=N ( $771\text{ cm}^{-1}$ ); EM (IE), m/z (%): 234 ( $M^+$ , 100), 204 (5), 156 (40), 142 (4), 128 (20), 115 (28).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ )  $\delta$  8.57 (ddd,  $J = 4.9, 1.6, 0.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.95 (dd,  $J = 8.1, 0.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 3H), 7.34 (d,  $J = 2.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.30 (d,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.04 – 6.99 (m, 1H), 6.52 (dd,  $J = 7.4, 0.9\text{ Hz}$ , 1H), 5.73 (s, 1H), 4.50 (s, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ),  $\delta$  157.8, 148.8, 142.9, 136.4, 134.1, 128.4, 126.5, 125.6, 124.5, 123.3, 121.9, 121.4, 120.2, 117.2, 104.5, 48.8.

*1-N-(3-Piridilmetil)aminonaftaleno (4b)*: Se obtuvieron 2.69 g (12 mmoles, 88.5%) en forma de sólido escarchado rojizo.  $C_{16}H_{14}N_2$ . (PM = 234 g/mol); p.f. 78 – 80°C; densidad 1.119 g/cm<sup>3</sup>. IR (pastilla de KBr); tensión N-H ( $3355\text{ cm}^{-1}$ ), tensión C-H<sub>(Ar)</sub> ( $3039\text{ cm}^{-1}$ ), vibraciones del anillo piridínico ( $1581$  y  $1527\text{ cm}^{-1}$ ), flexión C=N ( $771\text{ cm}^{-1}$ ); EM (IE); m/z (%) 234 ( $M^+$ , 100), 204 (3), 142 (63), 115 (88), 92 (19), 65 (17).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ),  $\delta$  (ppm): 8.96 (dd,  $J = 7.2, 0.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 2H) 7.02 – 6.89 (d,  $J = 7.6, 0.9\text{ Hz}$ , 2H), 6.38 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.42 (s, 2H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ),  $\delta$  (ppm): 156.7, 148.6, 142.4, 136.4, 134.3, 128.8, 126.5 (2C), 125.9, 123.3, 122.2 (2C), 119.9, 118.2, 104.8, 48.1.

*1-N-(4-Piridilmetil)aminonaftaleno (4c)*: Se obtuvieron 2.74 gramos (12 mmoles, 90.1%) en forma de sólido blanco. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>. (PM = 234 g/mol); p.f. 119 – 121°C; densidad 1.223 g/cm<sup>3</sup>. IR (pastilla de KBr); tensión N-H (3299 cm<sup>-1</sup>), tensión C-H<sub>(Ar)</sub> (3050 cm<sup>-1</sup>), flexión H-C-N (2881 cm<sup>-1</sup>), vibraciones del anillo piridínico (1589 y 1543 cm<sup>-1</sup>), flexión C=N (767 cm<sup>-1</sup>); EM (IE); m/z (%) 234 (M<sup>+</sup>, 100), 206 (2), 156 (13), 142 (45), 128 (18), 115 (67), 65 (7). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ 9.38 (s, 2H), 8.82 – 8.54 (m, 2H), 8.31 (s, 2H), 8.12 (s, 4H), 5.85 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.45 (s, 1H).; <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ 150.0 (2C), 148.7, 142.5, 134.4, 128.8, 126.5, 126.0, 125.0, 123.4, 122.2 (2C), 119.9, 118.1, 105.0, 47.2.

### 5.1.2 Obtención de los Dimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)anilinas (8a y 8b)

*2,3-Dimeti-N-(naftalen-1-ilmetil)anilina (8a)*: Se obtuvieron 2.84 g (11 mmoles, 93.4%) en forma de sólido amarillo pálido. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N. (PM = 261 g/mol); p.f. 102 – 104°C; densidad 1.207 g/cm<sup>3</sup>; IR (pastilla de KBr); tensión N-H (3440 cm<sup>-1</sup>), tensión C-H<sub>(Ar)</sub> (3039 cm<sup>-1</sup>), flexión H-C-N (2854 cm<sup>-1</sup>), flexión asimétrica CH<sub>3</sub> (1473 cm<sup>-1</sup>), flexión simétrica CH<sub>3</sub> (1381 cm<sup>-1</sup>); EM (IE); m/z (%) 261 (M<sup>+</sup>, 36), 202 (1), 178 (1), 141 (100), 115 (17), 91 (1), 77 (1), 65 (1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ 8.20 – 8.07 (m, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (tt, J = 7.5, 3.9 Hz, 3H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 – 6.62 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ 146.2, 136.7, 134.7, 134.0, 131.8, 128.9, 128.3, 126.4 (2C), 126.3, 125.9, 125.7, 123.8, 120.4, 119.7, 108.3, 46.9, 20.8, 12.7.

*3,5-Dimeti-N-(naftalen-1-ilmetil)anilina (8b)*: Se obtuvieron 2.77 g (11 mmoles, 91.7%) en forma de sólido blanco. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N. (PM = 261 g/mol); p.f. 113 - 116°C; densidad 1.189 g/cm<sup>3</sup>; IR (Pastilla de KBr); tensión N-H (3417 cm<sup>-1</sup>), tensión C-H<sub>(Ar)</sub> (3032 cm<sup>-1</sup>), flexión H-C-N (2864 cm<sup>-1</sup>), flexión asimétrica CH<sub>3</sub> (1473 cm<sup>-1</sup>), flexión simétrica CH<sub>3</sub> (1342 cm<sup>-1</sup>); EM (IE); m/z (%) 261 (M<sup>+</sup>, 27), 202 (1), 178 (1), 141 (100), 115 (23), 91 (5), 77 (8), 65 (1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ 8.16 – 8.08 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.31 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ 148.4, 139.1 (2C), 134.7, 134.0, 131.7, 128.8, 128.2, 126.4, 126.2, 125.9, 125.7, 123.8, 119.8, 110.8 (2C), 46.6, 21.6 (2C).

### 5.1.3 Obtención de los N-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)anilinas (**9a** y **9b**)

*N,2,3-trimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)anilina* (**9a**): Se obtuvieron 1.30 g (5 mmoles, 64.7%) en forma de un líquido viscoso amarillo intenso. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N. (PM = 275 g/mol); IR (Película líquida); tensión C-H<sub>(Ar)</sub> (3049 cm<sup>-1</sup>), flexión H-C-N (2839 cm<sup>-1</sup>) flexión asimétrica CH<sub>3</sub> (1473 cm<sup>-1</sup>), flexión simétrica CH<sub>3</sub> (1366 cm<sup>-1</sup>), flexión =C-H (794 cm<sup>-1</sup>); EM (IE); m/z (%) 275 (M<sup>+</sup>, 30), 260 (1), 141 (100), 115 (13), 91 (3), 77 (2), 65 (1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Me<sub>4</sub>Si δ 8.02 (d, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.47 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.42 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) δ 148.0, 138.8, 136.8, 133.6 (2C), 130.4, 128.5, 127.5, 126.1, 125.8, 125.0, 124.2, 122.9, 118.8, 110.3, 108.4, 54.7, 38.5, 23.2 (2C).

*N,3,5-trimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)anilina* (**9b**): Se obtuvieron 1.59 g (5.8 mmoles, 79.8%) en forma de sólido blanco. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N. (PM = 275 g/mol); p.f. 70 - 72°C; densidad 1.165 g/cm<sup>3</sup>; IR (Pastilla de KBr); tensión C-H<sub>(Ar)</sub> (3047 cm<sup>-1</sup>), flexión H-C-N (2854 cm<sup>-1</sup>) flexión asimétrica CH<sub>3</sub> (1488 cm<sup>-1</sup>), flexión simétrica CH<sub>3</sub> (1365 cm<sup>-1</sup>), flexión =C-H (794 cm<sup>-1</sup>); EM (IE); m/z (%) 275 (M<sup>+</sup>, 28), 260 (2), 202 (1), 141 (100), 115 (8), 91 (5), 77 (2), 65 (1); RMN: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.30 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.2, 138.9 (2C), 134.0, 133.7, 131.4, 129.0, 127.5, 126.8, 126.1, 125.8, 124.2, 122.9, 118.8, 110.3 (2C), 54.7, 38.5, 21.9 (2C).

## 5.2 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

Después del proceso de síntesis y caracterización molecular de las nuevas aminas con anillo naftalénico sintetizadas, se realizaron estudios de actividad biológica antifúngica, esto debido a que su similitud estructural a los antifúngicos actualmente usados en el mercado como la *terbinafina* y la *naftifina* hacían presagiar un posible grado de actividad antifúngica de los compuestos en estudio. Los resultados de la evaluación biológica realizada para todos los compuestos obtenidos se resumen en la tabla 3. El análisis de los resultados se realizó

teniendo en cuenta el comportamiento de las aminos contra 10 especies de hongos.

**Tabla 3.** Bioensayos de las nuevas aminos sintetizadas

Comp.	ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA MIC* (µg/mL)									
	Ca <sup>a</sup>	Ct <sup>b</sup>	Sc <sup>c</sup>	Cn <sup>d</sup>	Afl <sup>e</sup>	Afu <sup>f</sup>	Ani <sup>g</sup>	Mg <sup>h</sup>	Tr <sup>i</sup>	Tm <sup>j</sup>
<b>4a</b>	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<b>62.5</b>	<b>62.5</b>	<b>62.5</b>
<b>4b</b>	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250
<b>4c</b>	250	<250	<250	<b>31.2</b>	<250	<250	<250	<b>125</b>	<b>62.5</b>	<b>125</b>
<b>8a</b>	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250
<b>8b</b>	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250
<b>9a</b>	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250
<b>9b</b>	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250	<250
<b>AMP</b>	1	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	6.25	25	6.25
<b>KET</b>	0.5	0.125	0.5	0.25	0.125	0.5	0.125	0.05	0.025	0.025
<b>TERB</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	0.04	0.01	0.04

\* Concentración Mínima Inhibitoria. <sup>a</sup>Ca: *Cándida albicans* ATCC 10231; <sup>b</sup>Ct: *Cándida tropicalis* C 131 2000; <sup>c</sup>Sc: *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763b; <sup>d</sup>Cn: *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264; <sup>e</sup>Afl: *Aspergillus flavus* ATCC 9170; <sup>f</sup>Afu: *Aspergillus fumigates* ATCC 26934; <sup>g</sup>Ani: *Aspergillus niger* ATCC 9029; <sup>h</sup>Mg: *Microsporium gypseum* C 115; <sup>i</sup>Tr: *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972; <sup>j</sup>Tm: *Trichophyton rubrum* C113 2000; AMP: Amfotericina B; KET: Ketoconazol; TERB: Terbinafina.

El compuesto 1-N-(2-piridilmetil)aminonaftaleno (**4a**) exhibió una moderada actividad (MIC = 62.5 µg/mL) contra los hongos *Microsporium gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*, mientras que su isómero, el compuesto 1-N-(4-piridilmetil)aminonaftaleno (**4c**) mostró un nivel semejante de inhibición del crecimiento de las mismas cepas de hongos (MIC = 125, 62.5 y 125 µg/mL respectivamente). Adicionalmente, éste último compuesto presentó una buena actividad (MIC = 31.2 µg/mL) contra el hongo de gran importancia clínica, *Cryptococcus neoformans*.

### 5.3 BÚSQUEDA DE ESTRUCTURAS POLIMÓRFICAS MEDIANTE PROCESOS DE CRISTALIZACIÓN

El proceso de cristalización realizado para la búsqueda de formas polimórficas de los compuestos tipo aminas sintetizadas se realizó por el método de evaporación de solvente. Las condiciones de cristalización se establecieron bajo dos parámetros fundamentales, termodinámicos y cinéticos. Los solventes empleados para los procesos se escogieron por ser ampliamente utilizados en la industria farmacéutica para el estudio del polimorfismo y por su carácter polar próticos (metanol y etanol) y polar apróticos (acetona y acetonitrilo).

Bajo las condiciones termodinámicas de cristalización se aseguró que la evaporación del solvente fuera muy lenta, manteniendo para esto la temperatura estable en  $20 \pm 0.5$  °C y para las condiciones cinéticas se ajustó la temperatura de evaporación cercana al punto de ebullición de cada solvente. En la figura 12 se observan los montajes realizados de los procesos de cristalización de (a) condiciones termodinámicas y (b) condiciones cinéticas.

**Figura 12.** Montajes de los procesos de cristalización bajo (a) condiciones termodinámicas y (b) condiciones cinéticas.

(a) Condiciones termodinámicas



(b) Condiciones cinéticas



El proceso de búsqueda de polimorfos se realizó para aquellos compuestos que se obtuvieron en forma sólida a condiciones normales de temperatura y presión. Los compuestos **4a** y **9a** aunque se realizaron variantes en el proceso de cristalización (cambio de solventes y enfriamiento de la solución), no fue posible obtenerlos en forma sólida. Cabe resaltar que los solventes se emplearon en su forma libre y mezclados con agua en relación 3:1 (solvente:agua) con el fin de buscar hidratos de dichos compuestos.

#### **5.4 CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE LAS AMINAS SINTETIZADAS Y ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO POLIMÓRFICO**

La difracción de rayos-X de muestras policristalinas se planteó como la principal herramienta en el estudio del comportamiento polimórfico, apoyado en otras técnicas como calorimetría de barrido diferencial (DSC) y microscopía confocal. Los primeros factores que se tuvieron en cuenta para determinar polimorfos son el hábito cristalino y las diferencias en las posiciones de los máximos de difracción de los difractogramas obtenidos para cada cristalización comparándolos con los obtenidos inicialmente.

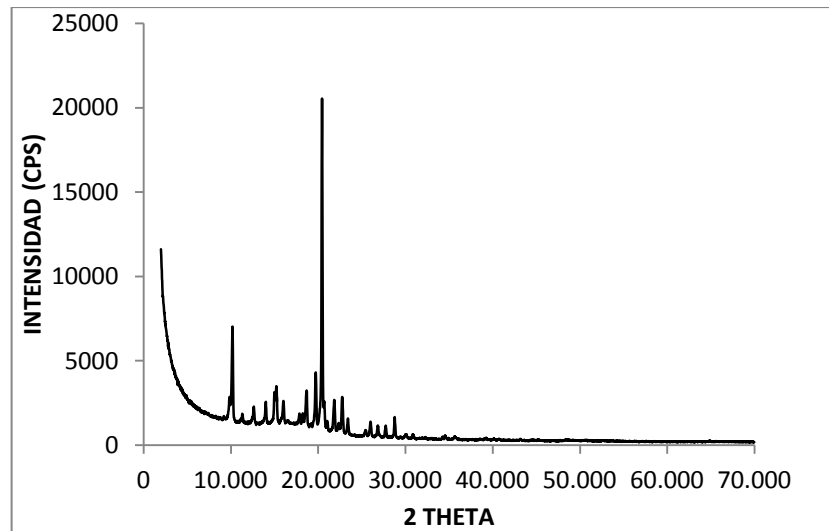
En los perfiles de difracción que se observaron diferencias significativas. Se realizaron estudios térmicos (DSC) con el fin de ayudar a determinar la presencia de solvente en la estructura cristalina y el punto de fusión de las nuevas estructuras polimórficas. El compuesto **8a** se obtuvo en forma de monocristales adecuados para la realización del correspondiente estudio estructural mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristales.

##### **5.4.1 1-N-(3-piridilmetil)aminonaftaleno (**4b**)**

La caracterización cristalográfica del compuesto **4b** se realizó por difracción de rayos X de muestras policristalinas, se encontró que éste material cristaliza en el

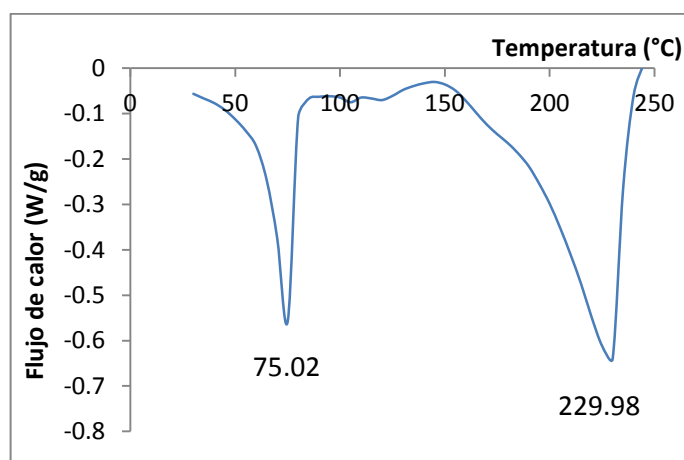
sistema monoclinico con constantes de celda  $a = 15.643 (4) \text{ \AA}$ ;  $b = 7.841 (3) \text{ \AA}$ ;  $c = 10.734 (4) \text{ \AA}$ ;  $\beta = 92.15 (1)$  y volumen de  $1315.8 (5) \text{ \AA}^3$ . Este indexado produjo figuras de mérito de  $M_{(20)} = 29.8$  y  $F_{(27)} = 33.2, (0.0084)$ . En la Figura 13 se observa el perfil de difracción correspondiente al compuesto **4b**. En el Anexo 2 se observa el archivo de salida del programa NBS\*AIDS83 referente al refinamiento de las constantes de celda unidad.

**Figura 13.** Perfil de difracción del compuesto **4b**



Posterior a la caracterización cristalográfica se realizaron estudios térmicos (DSC) para corroborar el punto de fusión obtenido experimentalmente, observar algún tipo de reacción en estado sólido y determinar la presencia de solvente dentro de la estructura cristalina. En la Figura 14 se observa el termograma obtenido por la técnica de calorimetría de barrido diferencial para el compuesto **4b**.

**Figura 14.** Termograma (DSC) obtenido para el compuesto **4b**



En el termograma descrito anteriormente se observan dos endotermas, la primera en 75.02 °C correspondiente al punto de fusión del compuesto y otra en 229.98 °C producto de la descomposición del mismo. Se aprecia que no hay presencia de solvente dentro de la estructura cristalina.

Seguido de la caracterización cristalográfica se procedió a realizar la búsqueda de estructuras polimórficas del compuesto. En la Tabla 4 se observan las características físicas de cada una de las cristalizaciones realizadas.

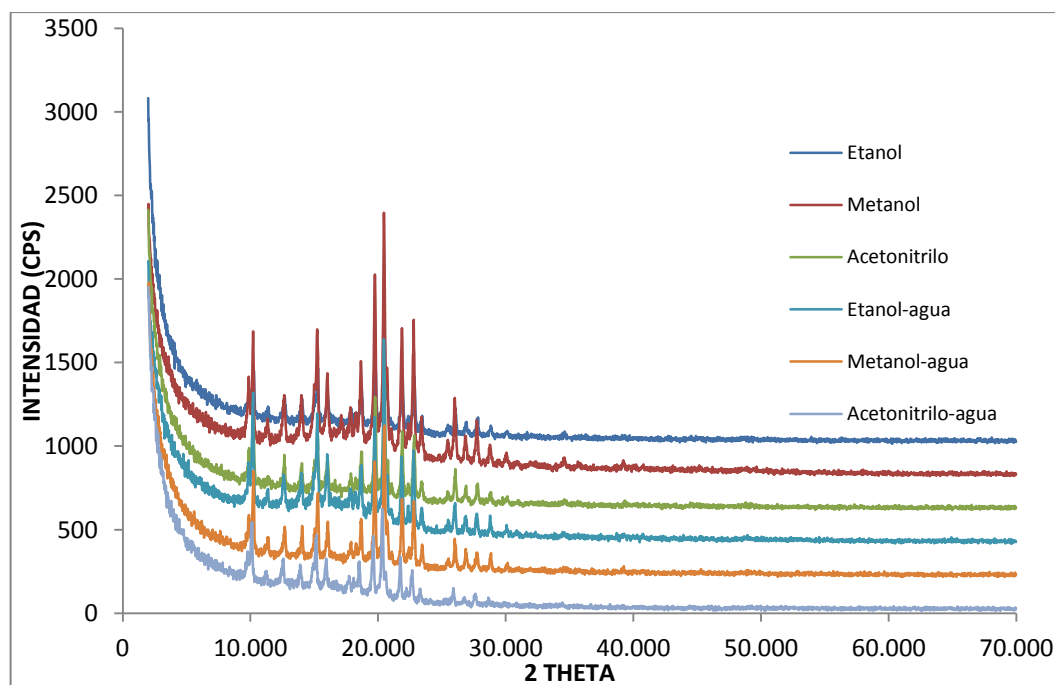
**Tabla 4.** Resultado del proceso de cristalización para el compuesto **4b**

MÉTODO DE CRISTALIZACIÓN-EVAPORACIÓN DEL SOLVENTE		
Solvente	Condiciones termodinámicas	Condiciones cinéticas
Acetona	Sólido rojizo oscuro	Líquido rojizo oscuro
Acetona-agua	Sólido rojizo oscuro	Líquido rojizo oscuro
Metanol	Sólido rojizo claro	Sólido rojizo oscuro
Metanol-agua	Sólido rojizo oscuro	Sólido rojizo oscuro
Etanol	Sólido rojizo claro	Sólido rojizo claro
Etanol-agua	Sólido rojizo claro	Sólido rojizo claro
Acetonitrilo	Sólido rojizo oscuro	Sólido rojizo oscuro
Acetonitrilo-agua	Sólido rojizo oscuro	Sólido rojizo oscuro

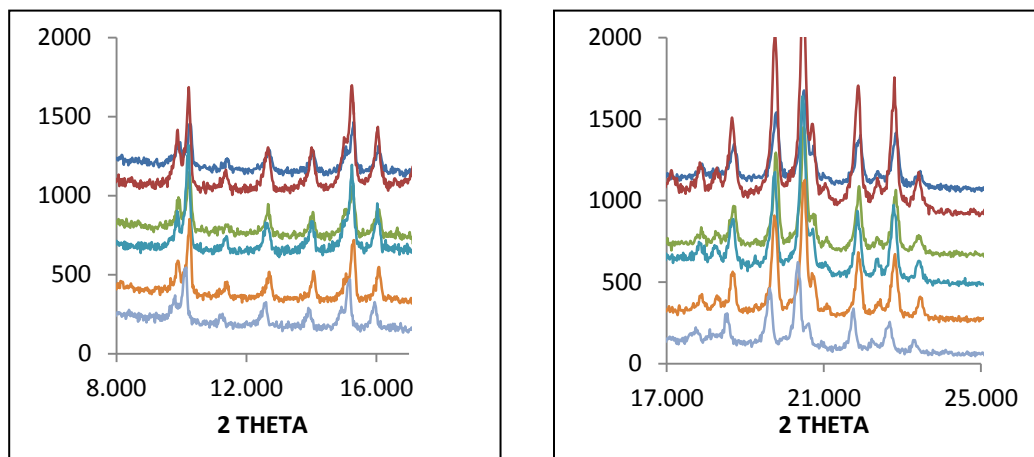
En la Tabla 4 se puede apreciar que el proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas utilizando como solvente acetona (pura y mezclada con agua) no se llevó a cabo, por el contrario, se obtuvo un líquido de color rojo oscuro. La no formación del compuesto en forma sólida puede atribuirse a la muy rápida evaporación del solvente debido al bajo punto de ebullición de la acetona (56 °C), lo cual no permitió que se llevara a cabo el proceso de nucleación primaria, considerado el primer paso para la solidificación de una sustancia.

Mediante la técnica de difracción de rayos-X se evaluaron todos los procesos de cristalización, obteniendo los perfiles mostrados en la Figura 15 para las condiciones cinéticas. En la Figura 15 se observa la similitud en los perfiles de difracción tanto en la posición como en sus relaciones de intensidad, por lo tanto, bajo las condiciones de cristalización cinéticas empleadas en este trabajo de investigación no se formaron nuevos arreglos cristalinos.

**Figura 15.** Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto **4b** después del proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas



Continuación Figura 15



En la Tabla 5 se muestra una comparación de los principales máximos de difracción presentes en cada una de las cristalizaciones realizadas bajo condiciones cinéticas del compuesto **4b**. Se aprecia gran concordancia entre los principales máximos de difracción en todos los difractogramas obtenidos mediante estas condiciones de cristalización.

La reflexión más intensa (ubicada en  $24.4^\circ$  de 2 theta) es la misma en todos los casos tal como se muestra en color azul en la tabla anterior. Las señales que se encuentran en color verde, se deben a aquellas reflexiones que no se encuentran en el perfil inicial, sin embargo, estas señales corresponden a la misma caracterización cristalográfica realizada tal como se observa en la salida del programa NBS mostrada en el Anexo 2.

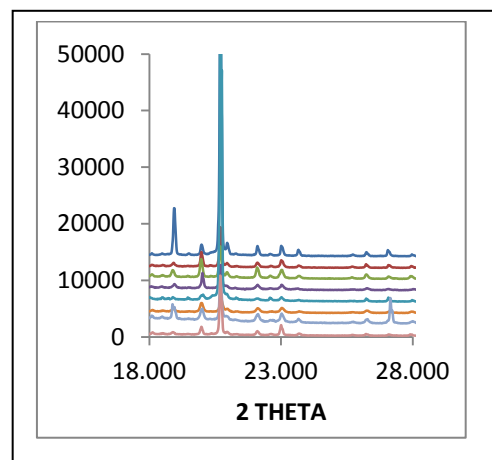
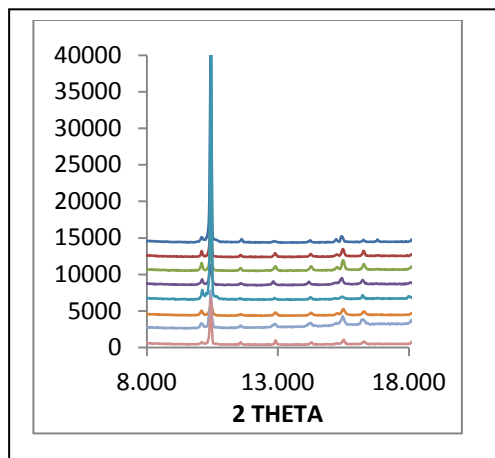
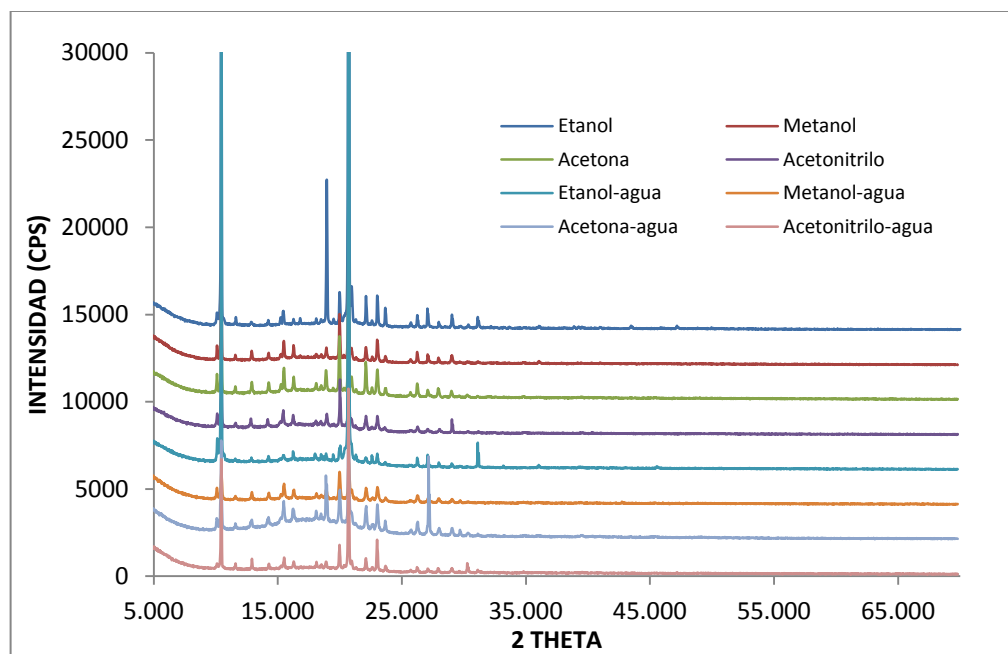
**Tabla 5.** Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones cinéticas para el compuesto **4b**.

INICIAL*		ETANOL		METANOL		ACETONITRILO		ETANOL-AGUA		METANOL-AGUA		ACTONIT-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
9.852	6	9.893	23	9.861	23	9.895	24	9.864	19	9.885	24	9.753	25
10.184	27	10.237	48	10.210	41	10.233	45	10.189	54	10.232	53	10.103	63
12.631	5	12.663	24	12.653	18	12.656	21	12.623	17	12.685	19	12.557	30
		13.716	5	13.667	4			13.696	6			13.263	4
14.001	6	14.021	23	14.001	19	14.006	18	13.993	18	14.054	21	13.905	23
15.007	9	15.055	24	15.022	23	15.024	21	15.004	20	15.032	17	14.902	25
15.212	11	15.265	54	15.231	46	15.241	42	15.230	47	15.266	46	15.134	61
16.022	7	16.055	28	16.019	28	16.042	24	16.004	24	16.053	26	15.927	32
		16.600	5	16.570	5	16.605	6			16.378	5	16.514	8
18.237	4	18.281	11	18.248	11	18.291	10	18.234	12	18.292	12	18.062	11
18.670	11	18.700	37	18.657	35	18.704	31	18.663	27	18.665	31	18.527	33
				19.254	4	19.279	5	19.227	6				
19.719	17	19.770	73	19.744	74	19.774	75	19.731	53	19.739	72	19.616	67
20.443	100	20.487	100	20.461	100	20.483	100	20.452	100	20.483	100	20.324	100
20.684	8	20.707	36	20.697	35	20.715	27	20.690	23	20.716	29	20.570	28
21.848	10	21.890	50	21.860	54	21.884	50	21.848	34	21.875	45	21.736	48
22.343	3	22.348	14	22.358	12	22.358	11	22.343	11	22.414	11	22.253	10
22.756	11	22.822	57	22.779	54	22.810	47	22.780	40	22.797	46	22.653	32
23.406	5	23.440	16	23.397	16	23.418	14	23.399	12	23.447	16	23.285	15
25.999	5	26.045	27	25.996	29	26.031	23	26.006	16	26.008	21	25.885	18
26.839	4	26.897	13	26.842	12	26.873	12	26.834	9	26.872	14	26.757	7
27.738	3	27.787	17	27.733	19	27.772	16	27.716	11	27.746	13	27.633	12

\* Obtenido bajo condiciones cinéticas en acetato de etilo:n-heptano.

En el proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas se obtuvieron los perfiles de difracción mostrados en la Figura 16. En esta superposición se observa, similitud en los difractogramas, al igual que en las cristalizaciones bajo condiciones cinéticas, lo que implica que no fue posible obtener estructuras polimórficas de este compuesto.

**Figura 16.** Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto **4b** después del proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas



En la Tabla 6 se observa una comparación de las posiciones e intensidades de los máximos de difracción de los perfiles obtenidos bajo condiciones termodinámicas.

**Tabla 6.** Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones termodinámicas para el compuesto **4b**

ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONITRILLO		ETANOL-AGUA		METANOL-AGUA		ACETONA-AGUA		ACETONIT-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
		10.090	9	10.087	16	10.100	15	10.119	2	10.089	23	10.092	9	10.096	2
10.429	37	10.434	65	10.436	56	10.436	58	10.441	48	10.449	57	10.429	57	10.436	54
11.605	1	11.575	4	11.569	6	11.579	5	11.526	<1	11.587	7	11.591	4	11.577	2
12.809	<1	12.892	7	12.896	11	12.815	11	12.883	<1	12.903	16	12.879	6	12.909	5
14.180	<1	14.243	5	14.261	10	14.177	9	14.250	<1	14.266	14	14.229	7	14.271	3
15.433	2	15.476	15	15.482	25	15.416	20	15.455	1	15.488	35	15.468	17	15.496	6
16.257	1	16.269	11	16.269	15	16.227	15	16.237	1	16.279	22	16.229	13	16.277	4
18.070	1	18.086	5	18.083	9	18.055	8	17.986	1	18.098	14	18.083	11	18.106	4
18.467	1	18.502	4	18.485	7	18.445	8	18.487	1	18.505	10	18.467	9	18.510	2
18.934	14	18.899	10	18.877	23	18.941	18	18.893	1	18.900	24	18.899	37	18.885	5
19.976	3	19.969	38	19.956	59	20.005	55	20.002	2	19.967	68	19.981	30	19.964	14
20.691	100	20.688	100	20.683	100	20.701	100	20.697	100	20.707	100	20.690	100	20.691	100
22.534	1	22.602	4	22.580	8	22.584	5	22.584	1	22.615	7	22.582	5	22.596	2
23.016	3	23.012	20	23.012	27	23.022	20	22.998	1	23.018	34	23.013	21	22.994	18
29.030	1	29.016	7	28.981	7	29.035	15	29.020	<1	29.042	8	29.033	6	29.017	3
31.116	1	31.110	2	31.086	1	31.111	2	31.111	2	31.134	2	31.110	2	31.092	2

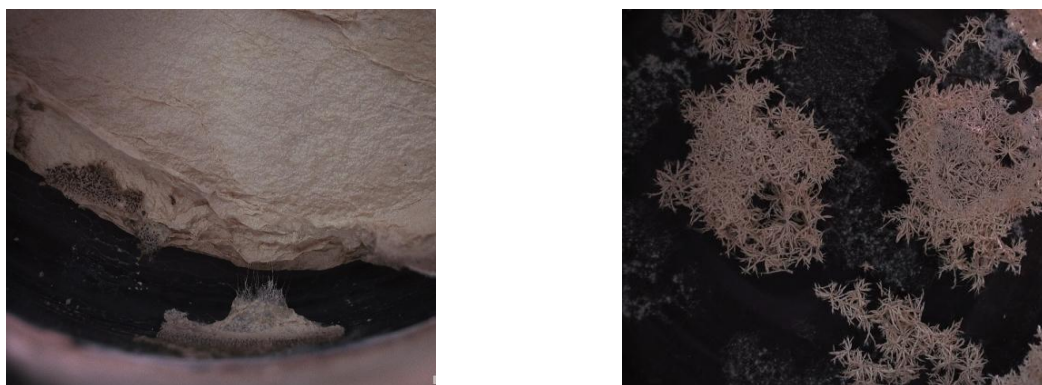
En la tabla mostrada anteriormente se observa gran concordancia entre la posición de los principales máximos de difracción de los procesos de cristalización termodinámicos. Aunque se observan algunas diferencias de intensidades relativas, la posición de todas ellas está presente en el refinamiento inicial de las constantes de celda unidad del compuesto **4b**.

Se resalta que la toma de datos realizada para las condiciones cinéticas se realizó en un difractómetro diferente a la toma de datos de los perfiles obtenidos para las condiciones termodinámicas, aunque los dos difractómetros trabajan con geometría Bragg-Brentano, se aprecia un desplazamiento hacia ángulos altos de los perfiles de difracción obtenidos para las condiciones termodinámicas.

#### 5.4.2 1-N-(4-piridilmetil)aminonaftaleno (**4c**)

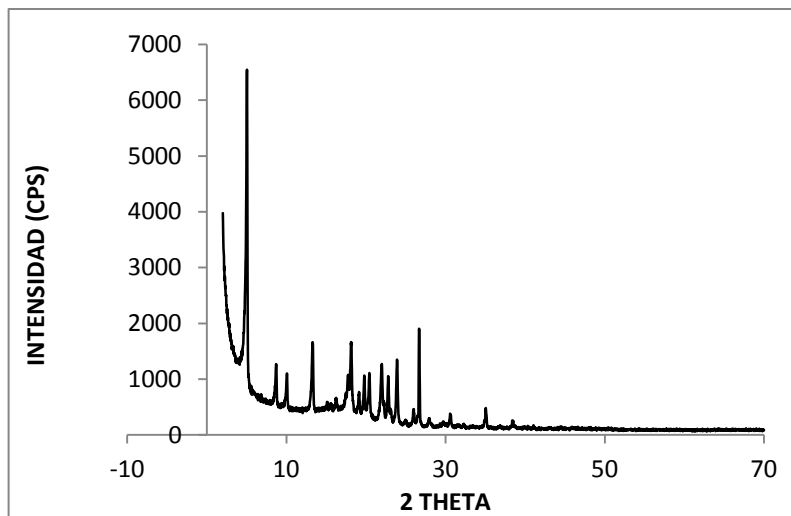
Para este compuesto no fue posible obtener cristales aptos para el estudio por DRX de monocristal. En la Figura 17 se puede apreciar las imágenes obtenidas con un microscopio confocal para este compuesto en las cuales se observa que el estado de agregación no es adecuado para el estudio de monocristal.

**Figura 17.** Imágenes del compuesto **4c** obtenidos por microscopía confocal



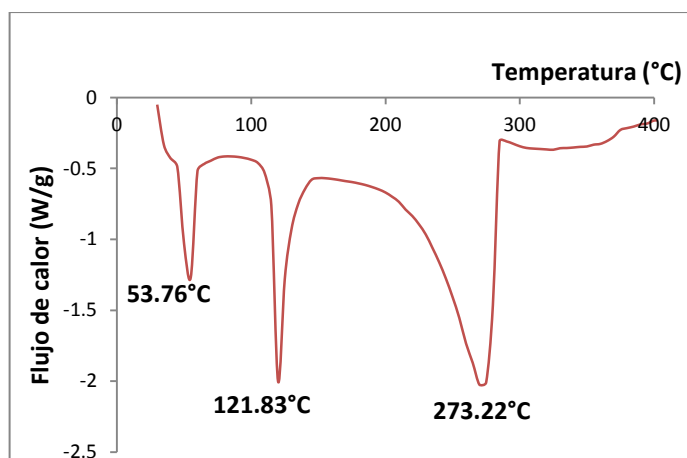
Mediante la técnica de difracción de rayos-X de muestras policristalinas se determinó que el compuesto **4c**, cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial  $P2/c$  (No. 13) y constantes de celda  $a = 10.241 (7) \text{ \AA}$ ,  $b = 17.673 (2) \text{ \AA}$ ,  $c = 5.0285 (3) \text{ \AA}$  y  $\beta = 94.57^\circ$  y volumen de  $1004.3 (5) \text{ \AA}^3$  con figuras de mérito de  $M_{(20)} = 19.4$  y  $F_{(30)} = 33.3 (0.0164, 55)$ . En la Figura 18 se observa difractograma obtenido para este compuesto. Los resultados del refinamiento realizado con el programa NBS\*AIDS83 se observan en el Anexo 3.

**Figura 18.** Perfil de difracción obtenido para el compuesto **4c**



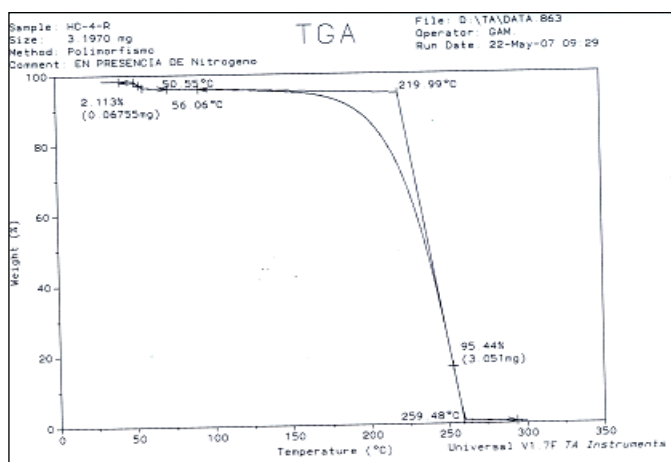
En el termograma del DSC (Figura 19) se aprecian tres endotermas, correspondientes a la presencia del metanol (53.76°C) como parte de la estructura cristalina, el punto de fusión del compuesto (121.83°C) y el punto de descomposición de la muestra en 273.22°C.

**Figura 19.** Termograma (DSC) obtenido para el compuesto **4c**



Debido a la aparición de una endoterma que indicó la posible formación de un solvato, se realizó el análisis termogravimétrico (ATG) para verificar la presencia del solvente en la estructura cristalina. En la Figura 20 se observa el termograma obtenido en este estudio.

**Figura 20.** Termograma (ATG) obtenido para el compuesto **4c**

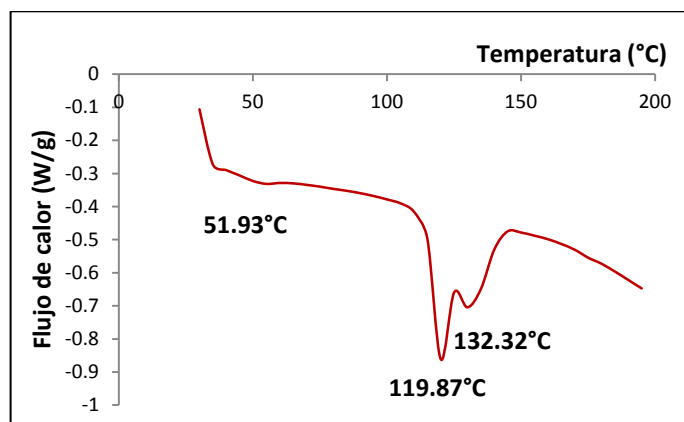


El estudio de termogravimetría realizado para este compuesto (Figura 20) muestra dos pérdidas de peso, una en 56.06 °C (2.113%) y la otra entre 120 y 260 °C (95.44%). La señal de mayor pérdida (95.44%) se debe al rango de fusión y descomposición del compuesto, mientras que la primera de ellas corresponde a la pérdida de solvente (metanol) presente en la estructura cristalina del compuesto.

Debido a que se determinó que el metanol estaba presente en el compuesto, se realizó un proceso de calentamiento a 70°C (temperatura superior al punto de ebullición del metanol e inferior al punto de fusión del compuesto) y analizando el comportamiento a 0.5, 5, 10 y 20 horas con el fin de determinar si la pérdida del solvente conlleva a la obtención de una nueva estructura. El análisis del material sometido a calentamiento constante se llevó a cabo por DSC y DRX de muestras policristalinas.

Los termogramas de DSC se realizaron en un intervalo de 25 a 200°C, debido a que se pretendía observar el comportamiento en el rango de la pérdida del solvente y el punto de fusión del compuesto. En la Figura 21 se puede apreciar el termograma obtenido después del calentamiento a 70°C durante 30 minutos.

**Figura 21.** Termograma (DSC) obtenido para el compuesto **4c** después del calentamiento por 30 minutos

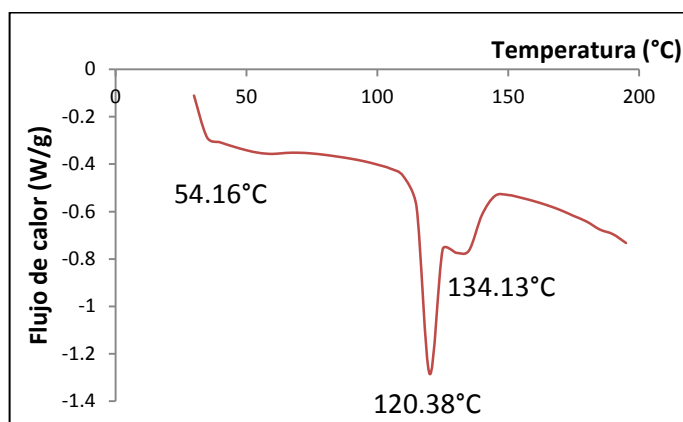


Es importante observar que aunque se ha disminuido considerablemente la endoterma correspondiente a la presencia de metanol, todavía se puede apreciar (51.93°C). La segunda endoterma como era de esperarse corresponde a la fusión del compuesto **4c** (119.87°C) y ahora se evidencia una nueva endoterma en 132.32°C la cual corresponde a una nueva forma polimórfica.

En los estudios de DSC, los flujos de calor endotérmicos corresponden a pérdidas de solvente, a puntos de fusión o descomposición y a transiciones de fase sólido-sólido. Estas transiciones son denominadas monotrópicas mientras que las transiciones de fase sólido-sólido con flujos de calor exotérmicos son llamadas enantiotrópicas. Con lo mencionado anteriormente, esta nueva endoterma formada en 132.32°C corresponde a una transición de fase monotrópica.

Debido a que después del calentamiento por 30 minutos se apreció presencia del solvente, el material se sometió a un nuevo calentamiento por 5, 10 y 20 horas con el fin de estudiar la evolución de la transición de fase al ser sometida a un calentamiento constante durante diferentes tiempos de exposición. En la Figura 22 se observa el termograma obtenido para el proceso de calentamiento por 5 horas.

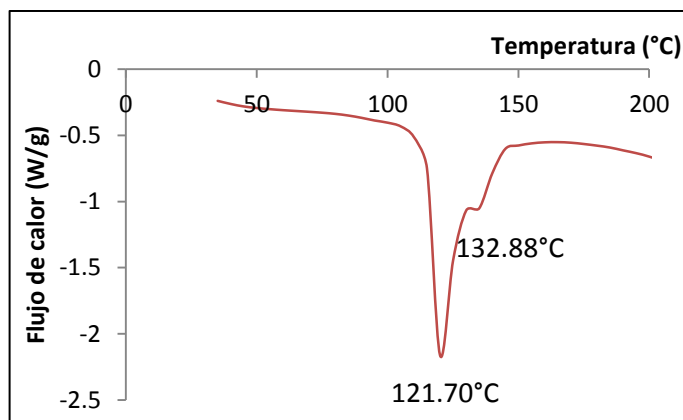
**Figura 22.** Termograma (DSC) obtenido para el compuesto **4c** después del calentamiento por 5 h



En la figura anterior se aprecian endotermas bien definidas en 120.38°C correspondiente al punto de fusión del compuesto y en 134.13°C asignado a la fusión de la nueva forma cristalina. En 54.16°C se observa que después de 5 horas de calentamiento el metanol no se ha removido por completo del compuesto.

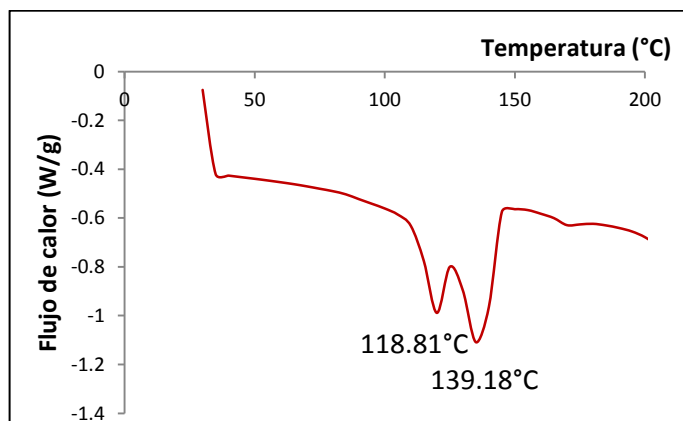
En el calentamiento por 10 horas realizado al compuesto **4c** se observa que se ha eliminado el solvente por completo de la estructura cristalina (Figura 23), sin embargo se siguen observando las endotermas del punto de fusión (121.70°C) y la segunda endoterma en 132.88°C.

**Figura 23.** Termograma (DSC) obtenido para el compuesto **4c** después del calentamiento por 10 h



Finalmente, en el termograma mostrado en la Figura 24 correspondiente al calentamiento de la muestra durante 20 horas, se observa que se mantiene la endoterma que pertenece al punto de fusión del compuesto **4c** (118.81°C) y se aprecia la endoterma de la nueva forma polimórfica (139.18°C) bien definida y en mayor proporción a la original.

**Figura 24.** Termograma (DSC) obtenido para el compuesto **4c** después del calentamiento por 20 h



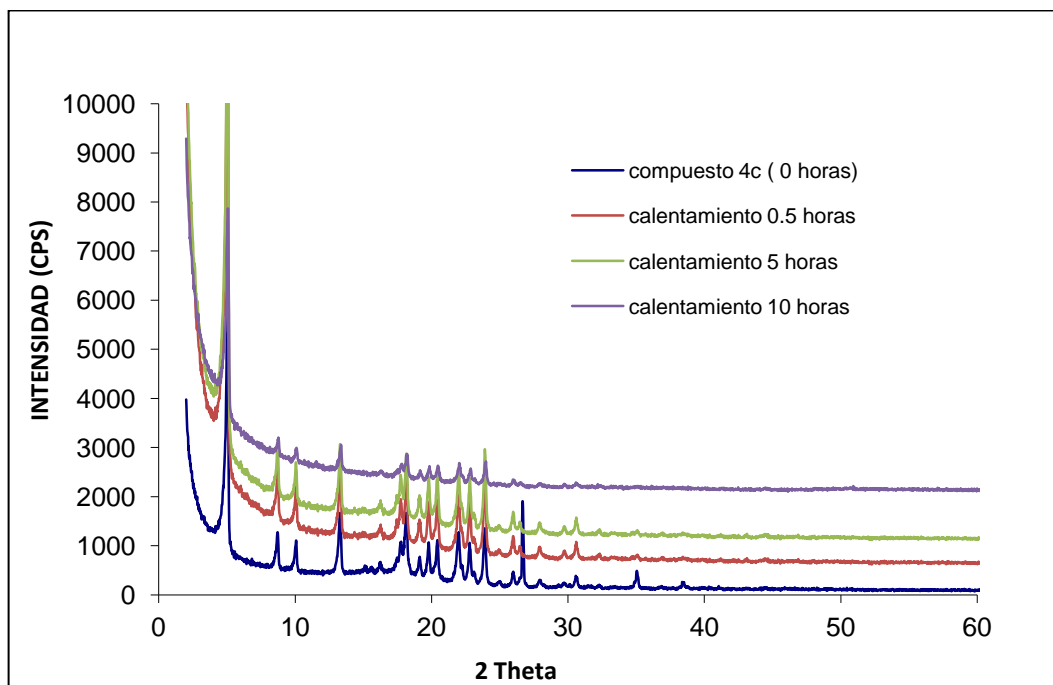
Paralelo a los estudios de calorimetría diferencial de barrido, se realizaron análisis de los procesos de calentamiento por 30 minutos, 5, 10 y 20 horas mediante la

técnica de difracción de rayos-X de muestras policristalinas con el fin de determinar las reflexiones que se generen de la nueva fase cristalina formada.

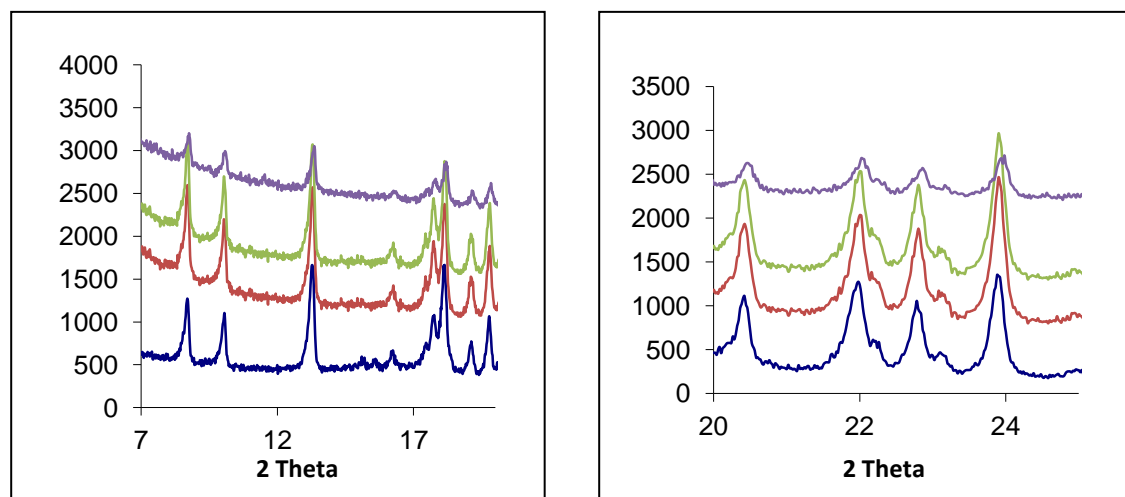
En la Figura 25 se puede apreciar la superposición de los perfiles de difracción del compuesto **4c** sin ser sometido al proceso de calentamiento y los difractogramas obtenidos en el proceso de calentamiento por 0.5, 5 y 10 horas.

Es importante especificar que después del proceso de eliminación del solvente, los perfiles de difracción no sufrieron modificación, por consiguiente el sistema de cristalización y las constantes de celda no presentaron variaciones.

**Figura 25.** Superposición de los perfiles de difracción del compuesto **4c** sin calentar y el calentado por 0.5, 5 y 10 horas.



Continuación Figura 25

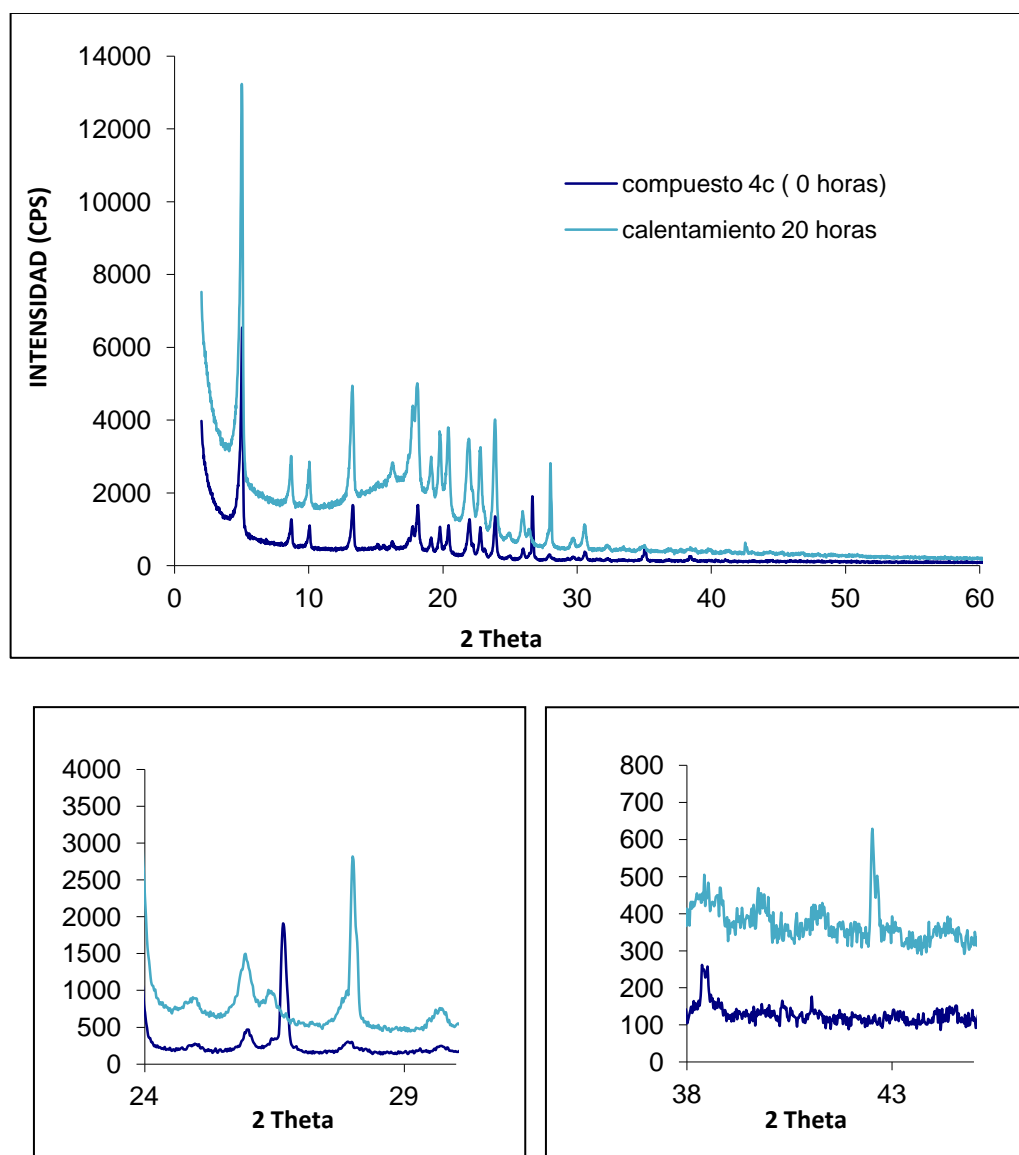


En este caso, se puede concluir que se obtuvo un **solvato** (pseudopolimorfo) del compuesto **4c** ya que el compuesto cristaliza en el mismo sistema de cristalización y grupo espacial, manteniendo las constantes de celda unidad similares con y sin presencia de solvente.

En la Figura 26 se observa la superposición de los perfiles de difracción del compuesto **4c** sin calentamiento y el obtenido cuando se sometió a 20 horas de calentamiento por 70°C.

En la superposición de los perfiles se observan algunas diferencias tanto en posición como en intensidades del difractograma inicial y el obtenido después de 20 horas de calentamiento a 70°C.

**Figura 26.** Superposición de los perfiles de difracción del compuesto **4c** sin calentar y el calentado por 20 horas



Se aprecia la formación de nuevas reflexiones en el perfil de difracción (28.02, 42.52 y 42.64° en ángulos de 2 theta) y desaparición de al menos una de ellas en un ángulo de 2 theta de 26.66°. Estas pequeñas diferencias son concordantes con los estudios de calorimetría diferencial de barrido, en los cuales se observa una transformación de fase (formación de una nueva endoterma). Las nuevas

reflexiones mencionadas corresponden a un nuevo arreglo cristalino, el cual no fue posible de caracterizar cristalográficamente debido a la poca cantidad de reflexiones.

Seguido a la caracterización cristalográfica se realizó el proceso de cristalización del compuesto **4c** bajo condiciones cinéticas y termodinámicas. En la Tabla 7 se observan las características físicas de cada cristalización realizada.

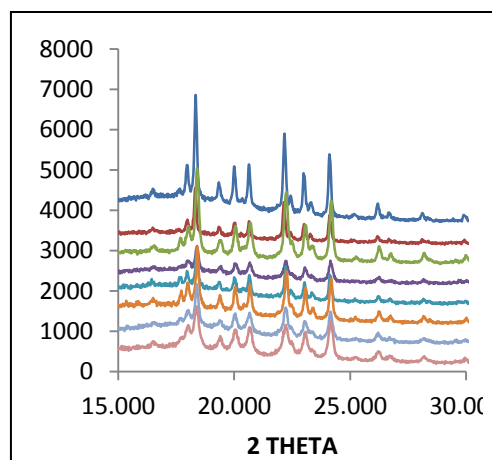
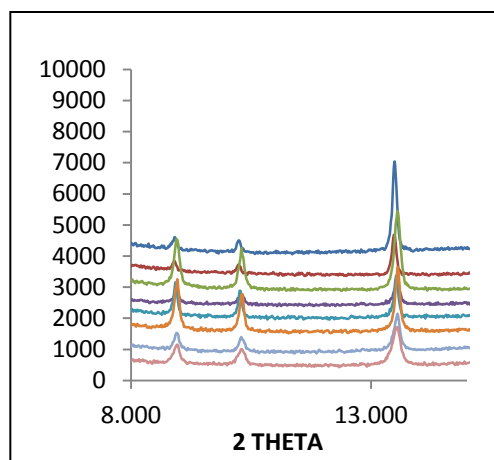
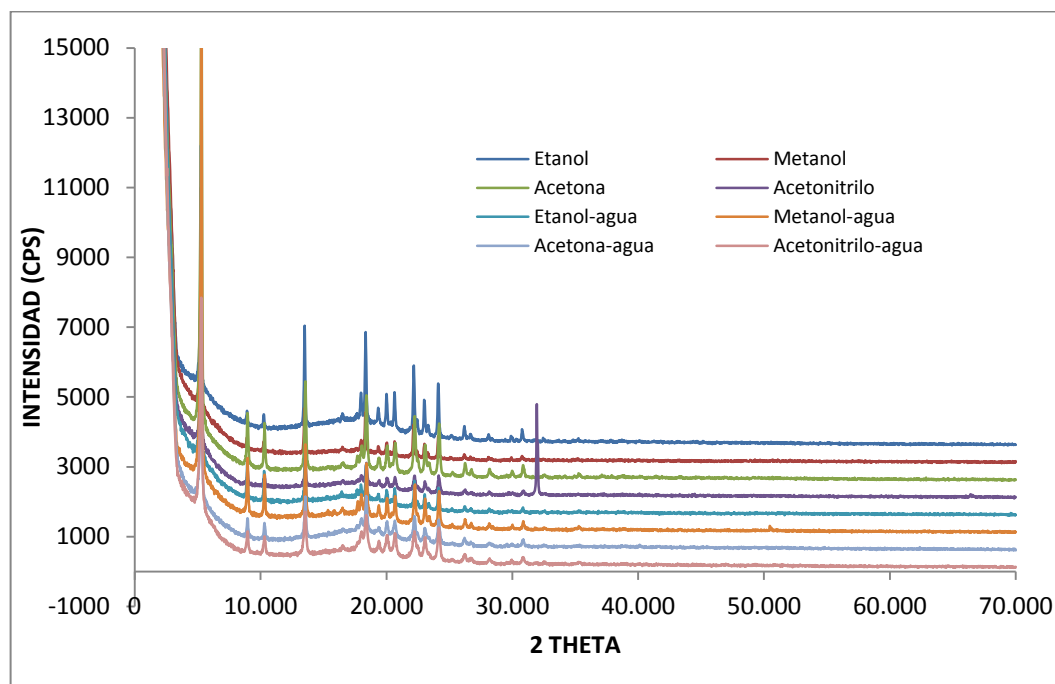
**Tabla 7.** Resultado del proceso de cristalización para el compuesto **4c**.

<b>MÉTODO DE CRISTALIZACIÓN-EVAPORACIÓN DEL SOLVENTE</b>		
<b>Solvente</b>	<b>Condiciones termodinámicas</b>	<b>Condiciones cinéticas</b>
Acetona	Sólido blanco	Sólido blanco
Acetona-agua	Sólido blanco	Sólido blanco
Metanol	Sólido blanco	Sólido blanco
Metanol-agua	Sólido blanco	Sólido blanco
Etanol	Sólido blanco	Sólido blanco
Etanol-agua	Sólido blanco	Sólido blanco
Acetonitrilo	Sólido blanco	emulsión
Acetonitrilo-agua	Sólido blanco	emulsión

En la tabla descrita anteriormente se observa que en todos los procesos de cristalización realizados bajo condiciones termodinámicas se obtuvo el compuesto en forma de un sólido blanco, mientras que bajo condiciones cinéticas, cuando se empleó acetonitrilo solo y mezclado con agua como solvente no se obtuvo el compuesto en forma sólida.

El estudio del polimorfismo se basó en la técnica de difracción de rayos-X de muestras policristalinas. En la Figura 27 se observa la superposición de los difractogramas obtenidos del proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas.

**Figura 27.** Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto **4c** después del proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas



Es apreciable una gran similitud entre los perfiles de difracción obtenidos en todos los procesos de cristalización del compuesto **4c** bajo condiciones termodinámicas excepto en la cristalización realizada utilizando como solvente acetonitrilo, en el cual se observa principalmente una reflexión en 31.938° de 2 theta de intensidad considerable y que no está presente en los demás difractogramas. En la Tabla 8

se aprecia la comparación de las posiciones e intensidades de los principales máximos de difracción de los difractogramas obtenidos bajo condiciones termodinámicas.

**Tabla 8.** Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones termodinámicas para el compuesto **4c**.

INICIAL*		ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONITRILO		ETANOL-AGUA		METANOL-AGUA		ACETONA-AGUA		ACETONITRILO-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
5.025	100	5.233	100	5.228	100	5.278	100	5.275	100	5.247	100	5.278	100	5.279	100	5.274	100
8.685	11	8.891	7	8.893	16	8.946	11	8.942	11	8.915	12	8.948	13			8.947	10
10.033	9	10.231	8			10.294	9	10.287	9	10.262	11	10.297	10	10.297	9	10.302	9
13.268	20	13.480	58	13.469	32	13.536	20	13.528	21	13.512	18	13.544	17	13.533	22	13.525	22
								15.343	2	15.340	2						
								15.980	3					15.948	3	15.842	2
		16.141	4					16.188	3					16.211	3		
16.210	3			16.477	11					16.420	3	16.488	2			16.483	4
		16.513	7			16.532	2	16.527	5					16.513	5		
17.723	11	17.606	8	17.615	10	17.669	3	17.789	6	17.662	5	17.695	4	17.668	7	17.721	6
18.112	21	17.954	22	17.958	15	18.018	6	17.996	10	17.958	7	17.986	6	17.988	11	18.008	12
		18.324	57	18.312	30	18.387	17	18.375	20	18.373	16	18.400	15	18.370	22	18.367	20
		18.830	4					18.796	4								
		19.328	13			19.381	3	19.384	7	19.344	4			19.395	6	19.356	7
19.975	4	19.991	22	20.002	14	20.041	6	20.047	9	19.999	6	20.023	6	20.016	10	20.035	11
		20.623	24	20.634	15	20.678	7	20.651	10	20.637	7	20.667	7	20.641	10	20.659	12
								21.896	1	21.865	1						
21.950	17	22.150	43	22.127	25	22.218	13	22.209	13	22.202	11	22.238	11	22.203	14	22.220	13
22.184	6	22.417	9	22.412	9	22.497	3	22.480	4	22.444	3	22.445	3	22.416	5	22.438	6
22.767	13	22.994	23	23.005	14	23.053	7	23.030	9	23.012	6	23.048	7	23.030	8	23.045	12
23.092	4	23.284	6	23.263	8	23.329	3	23.291	2	23.347	3	23.380	2	23.265	3	23.357	3
23.876	19	24.097	35	24.095	17	24.161	12	24.141	14	24.119	10	24.155	10	24.135	14	24.142	17
25.955	5	26.167	9	26.174	7	26.234	3	26.236	4	26.206	2	26.237	2	26.184	4	26.220	4
26.658	29			26.853	5	26.727	2	26.746	2	26.696	1	26.713	1	26.670	2	26.688	3
27.902	3	28.095	4	28.092	5	28.169	2	28.133	2	28.142	1	28.158	2	28.161	2	28.141	2
						29.515	1	29.459	1					29.530	1		
29.782	2	29.891	4	29.894	5			29.704	2								

\* Obtenida bajo condiciones cinéticas en una mezcla de solventes acetato de etilo y n-heptano.

Continuación Tabla 8.

INICIAL*		ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONITRILLO		ETANOL-AGUA		METANOL-AGUA		ACETONA-AGUA		ACETONITRILLO-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
						29.999	2	30.013	2	29.971	1			29.969	2	29.937	2
30.571	4	30.769	8	30.749	6	30.838	3	30.857	4	30.824	2	30.839	2	30.825	4	30.824	4
								31.938	80								
								32.207	3								
		32.453	2			32.495	1	32.377	1					32.508	1		
35.035	6	35.218	2	35.246	5	35.285	1			35.270	1	35.292	1	35.250	1	35.298	1
								37.312	1								

\* Obtenida bajo condiciones cinéticas en una mezcla de solventes acetato de etilo y n-heptano.

En el proceso de cristalización descrito anteriormente, se observó similitud en la posición de los principales máximos de difracción de la mayoría de los difractogramas mostrados en la Figura 30, sin embargo, en la cristalización realizada utilizando como solvente acetonitrilo se observaron grandes diferencias tanto en la posición como en las intensidades de las principales señales. En la Tabla 8 se observa que la reflexión ubicada en  $31.938^\circ$  en 2 theta, es la segunda en intensidad (80% de intensidad relativa) y no corresponde al perfil descrito inicialmente, al igual que esta reflexión, se observa la aparición de nuevas señales (mostradas en rojo en la tabla anterior principalmente en la columna de acetonitrilo) que pertenecen a una nueva forma polimórfica (polimorfo II) del compuesto **4c**.

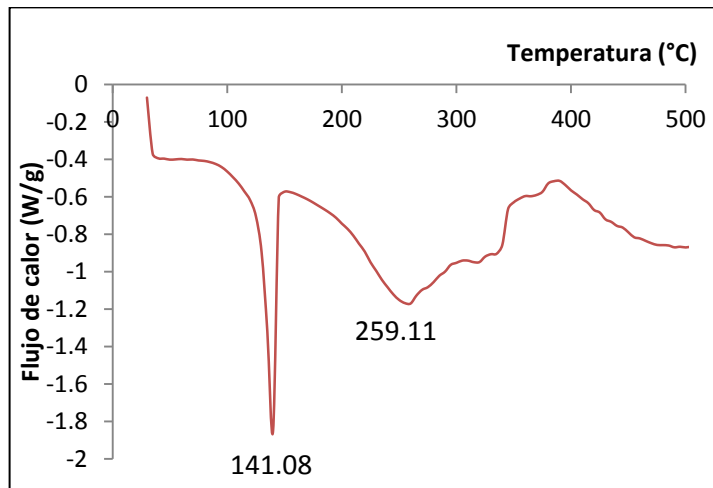
El proceso de indexado de la nueva forma polimórfica II se realizó con 20 reflexiones, obteniendo que cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/c$  (No. 14) y constantes de celda  $a = 17.887$  (7) Å,  $b = 8.732$  (7) Å,  $c = 17.322$  (5) Å y  $\beta = 112.12^\circ$  y figuras de mérito de  $M_{(20)} = 8.7$  y  $F_{(20)} = 10.2$  (0.0085, 231). La caracterización cristalográfica anterior, tiene la figura de mérito de de Wolf inferior a 10, posiblemente debido a que las reflexiones de la estructura cristalina inicial solapan algunas reflexiones de la nueva estructura encontrada. Una segunda opción es que este nuevo arreglo cristalino se encuentre en menor

proporción provocando que algunas reflexiones importantes en la caracterización se confundan con el ruido de fondo del difractograma.

Las señales que pertenecen a la forma polimórfica II también se aprecian en los perfiles de difracción obtenidos en etanol, etanol – agua, acetona, acetona – agua y acetonitrilo – agua, sin embargo, las intensidades de estas reflexiones son bajas en estos difractogramas por lo que se considera que de cristalizar la forma polimórfica II bajo condiciones cinéticas con los solventes mencionados anteriormente, se encuentra en muy poca proporción.

Los análisis de DSC muestran que la nueva forma polimórfica tiene punto de fusión mayor que la forma cristalina anterior. En la Figura 28 se observa el termograma obtenido para esta estructura.

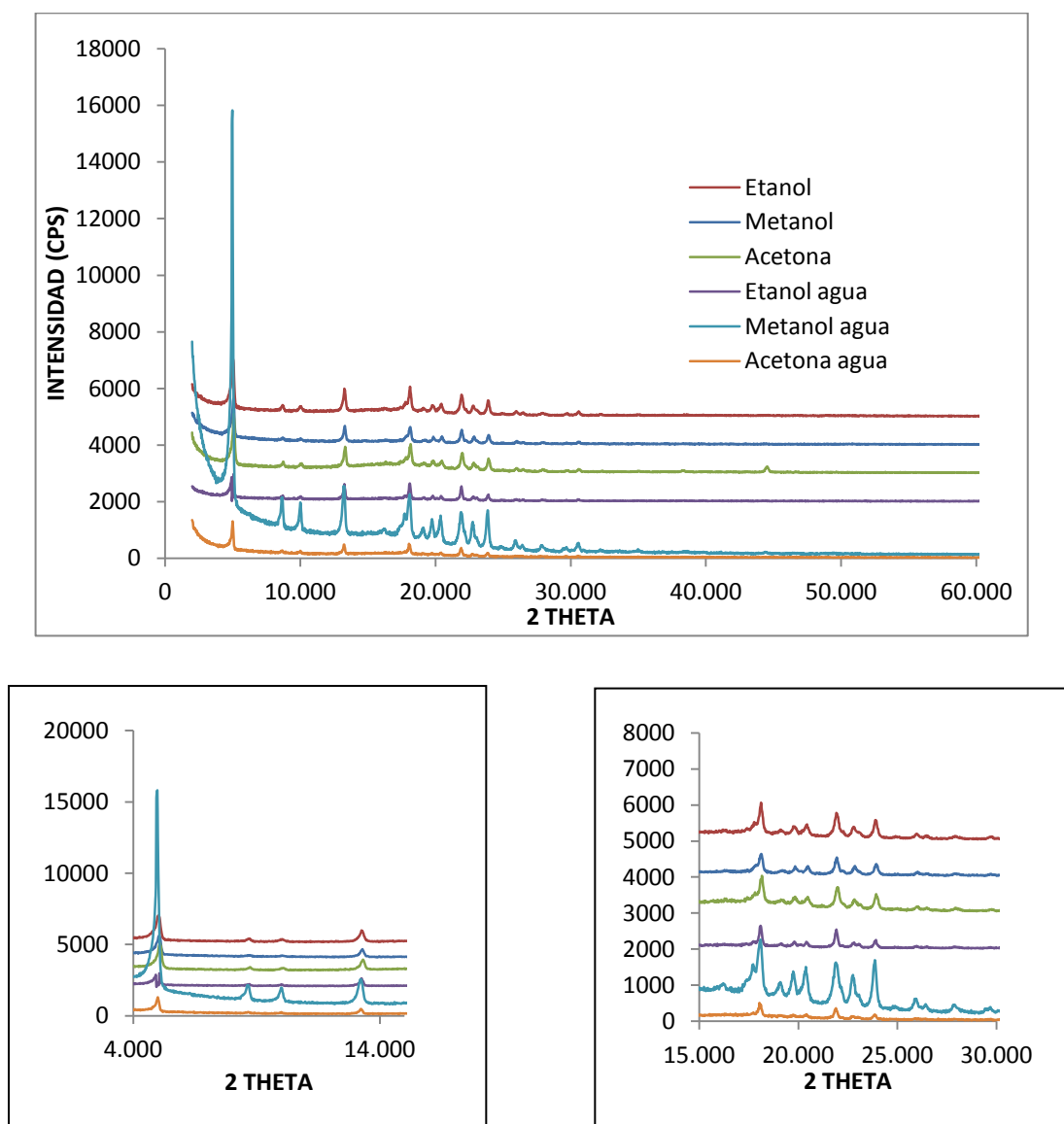
**Figura 28.** Termograma obtenido para la cristalización de **4c** en acetonitrilo bajo condiciones termodinámicas



Tal como se aprecia en la figura anterior, el punto de fusión de la nueva forma polimórfica es de 141.08°C, lo que indica que aumentó cerca de 20°C la fusión con respecto a la forma I obtenida inicialmente (121.83°C).

Seguido al proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas se realizó la toma de datos y caracterización cristalográfica para los perfiles de difracción de las condiciones cinéticas. En la Figura 29 se observa la superposición de los seis perfiles de difracción obtenidos mediante estas condiciones.

**Figura 29.** Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto **4c** después del proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas.



Como se observa en la figura mostrada anteriormente, los seis perfiles de difracción son similares. En la Tabla 9 mostrada a continuación se realiza una comparación de los principales máximos de difracción para los perfiles obtenidos bajo condiciones cinéticas.

**Tabla 9.** Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones cinéticas para el compuesto **4c**.

INICIAL		ETANOL		METANOL		ACETONA		ETANOL-AGUA		METANOL-AGUA		ACETONA-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
5.025	100	5.027	100	5.056	100	5.084	100	5.002	100	4.978	100	4.995	100
8.685	11	8.697	11	8.716	6	8.732	11	8.669	10	8.649	12	8.662	10
10.033	9	10.020	10	10.023	5	10.095	8	10.015	9	10.004	11	9.998	10
13.268	20	13.272	47	13.279	43	13.306	42	13.248	49	13.217	19	13.231	39
15.562	2			15.526	3	15.692	6	15.560	3			15.518	5
16.210	3	16.324	6			16.328	9	16.234	5	16.213	3	16.357	7
16.865	1	16.818	5	16.782	4	16.754	7	16.717	4			16.814	7
17.060	2	17.198	6	16.942	3	16.981	6	17.014	4			17.017	6
17.451	6			17.429	7	17.406	12	17.413	6	17.436	5	17.416	8
17.723	11	17.767	20	17.769	16	17.786	20	17.779	13	17.710	10	17.720	13
18.112	21	18.103	53	18.104	44	18.135	49	18.084	57	18.074	18	18.058	42
19.097	6	19.069	8			19.008	7	19.103	7	19.075	5	18.807	4
19.760	11	19.778	16	19.824	14	19.801	15	19.786	13	19.737	9	19.738	9
20.394	13	20.403	19	20.460	15	20.474	15	20.404	13	20.355	10	20.392	10
21.950	17	21.914	40	21.918	37	21.962	37	21.901	47	21.881	13	21.872	31
22.184	6	22.241	9	22.199	8	22.243	6	22.213	5	22.129	5	22.205	4
22.767	13	22.779	18	22.833	18	22.800	15	22.766	13	22.723	9	22.735	8
23.092	4	23.066	8	23.071	6	23.113	7	23.041	9	23.044	3	22.985	5
23.876	19	23.886	32	23.935	24	23.908	26	23.883	21	23.839	15	23.858	15
24.961	1	24.905	3			24.977	2					24.918	1
25.955	5	25.944	8	25.997	6	25.982	6	25.921	5	25.903	4	26.048	3
26.452	3	26.414	4	26.497	4	26.474	5	26.495	3	26.405	2	26.385	2
27.902	3	27.886	5	27.879	4	27.903	5	27.833	3	27.833	2	27.846	3
29.682	2	29.658	4	29.713	3	29.706	3	29.665	3	29.677	2	29.704	3
30.571	4	30.576	9	32.239	2	30.599	7	30.541	6	30.537	4	30.546	5
44.060	1	43.058	2	44.046	1	43.055	2						
44.525	1	44.347	2	44.499	2	44.506	14	44.456	1	44.404	1	44.424	2

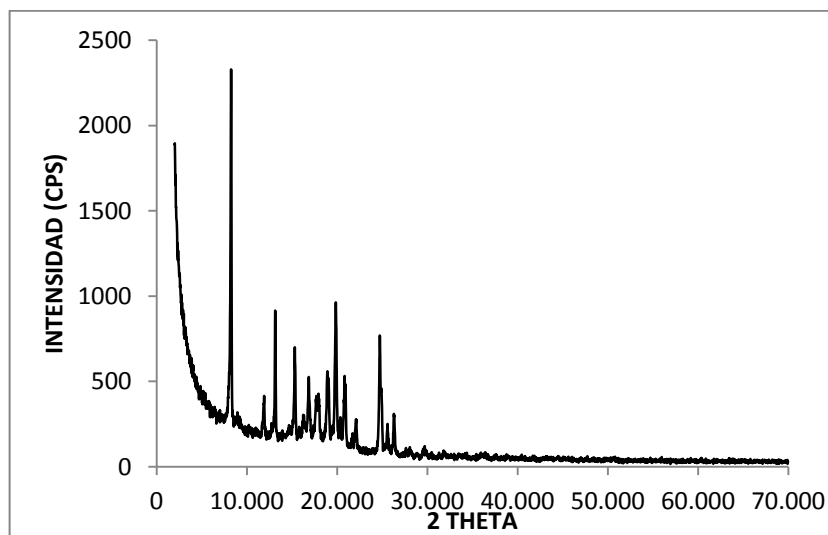
\* Obtenida bajo condiciones cinéticas en una mezcla de solventes acetato de etilo y n-heptano.

En la tabla anterior se puede apreciar que los principales máximos de difracción, ubicados en 5.0, 8.6, 10.0, 13.2, 17.7, 18.1, 19.7, 20.3, 21.9, 22.7 y 23.8 en ángulos de 2 theta (mostrados en azul en la tabla anterior) están presentes en todos los difractogramas obtenidos bajo condiciones cinéticas, por lo que se puede concluir que bajo estas condiciones de cristalización con los solventes empleados no se obtuvieron nuevas formas de cristalización.

#### 5.4.3 1-[N-(2,3-dimetilfenilamino)]metilnaftaleno (**8a**).

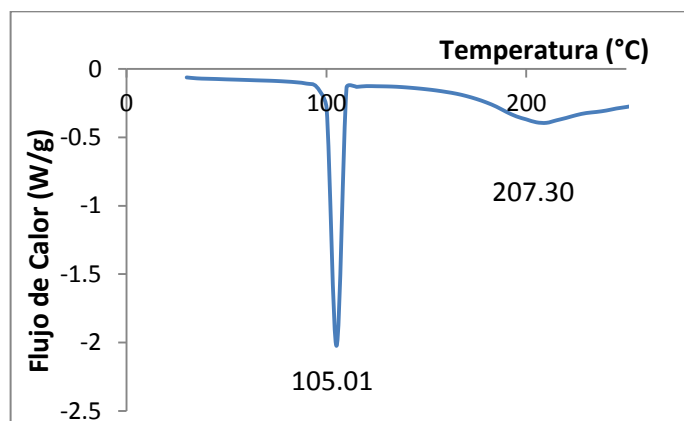
La caracterización cristalográfica para el compuesto **8a** realizada por DRX de muestras policristalinas muestra que cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda  $a = 6.055 (9) \text{ \AA}$ ,  $b = 13.562 (4) \text{ \AA}$ ,  $c = 17.960 (2) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 89.99^\circ (4)$ ,  $V = 1475.2 (3) \text{ \AA}^3$  y grupo espacial  $P2_1/c$  (N°14) y figuras de mérito de  $M_{(20)} = 9.0$  y  $F_{(28)} = 9.2$  (0.0210, 162). En la Figura 30 se observa el perfil de difracción obtenido para este compuesto y en el Anexo 4 se encuentra el archivo NBS\*AIDS83 correspondiente al refinamiento de la caracterización cristalográfica.

**Figura 30.** Perfil de difracción del compuesto **8a**.



Las técnicas complementarias de caracterización evidencian el punto de fusión del compuesto y que no hay presencia de solvente dentro de la estructura cristalina ni de otras fases cristalinas. En la Figura 31 se observa el termograma obtenido por calorimetría de barrido diferencial.

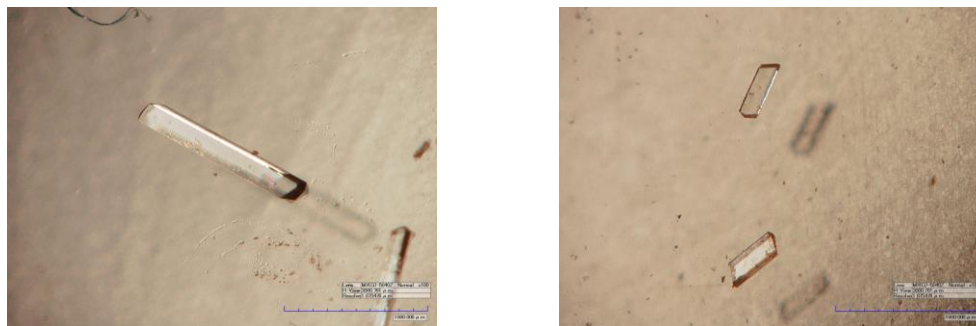
**Figura 31.** Termograma obtenido por DSC para el compuesto **8<sup>a</sup>**



La endoterma presente en 105.01°C describe el punto de fusión del compuesto, mientras que la endoterma en 207.30°C corresponde la descomposición.

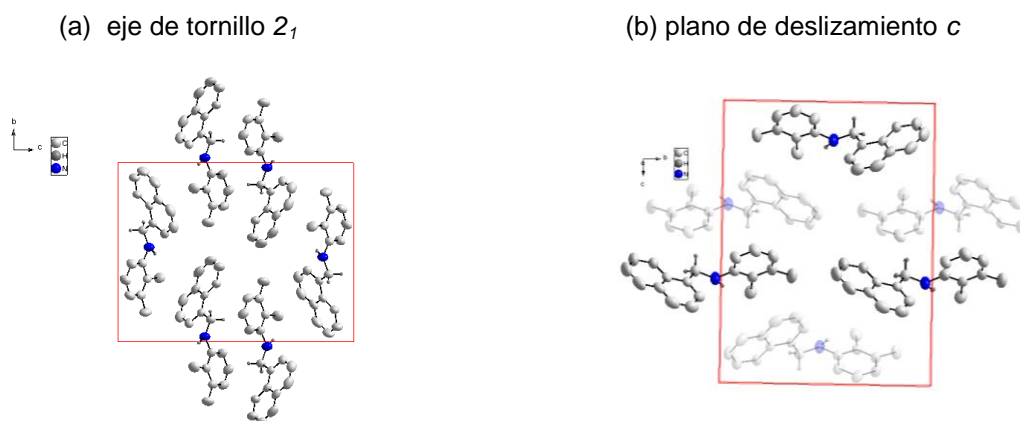
Aunque en la caracterización inicial se observa que el ángulo beta es cercano a 90°, se podría considerar que se trata de una cristalización en el sistema ortorrómbico, sin embargo, dicho compuesto cristalizado en etanol (bajo condiciones termodinámicas) se obtuvo en forma de monocristal y el estudio estructural de este compuesto por DRX de monocristales confirma el sistema cristalino monoclinico. Las fotografías tomadas con el microscopio confocal (Figura 32) muestran cristales bien definidos, con tamaño adecuado para realizar estudios de difracción de rayos X de monocristales.

**Figura 32.** Imágenes del compuesto **8a** obtenidos por microscopía confocal



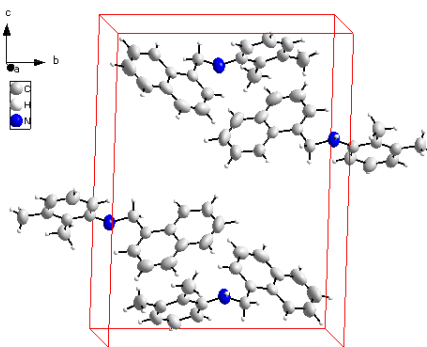
Las constantes de celda obtenidas por monocristal son  $a = 6.050 (1) \text{ \AA}$ ,  $b = 13.553 (3) \text{ \AA}$ ,  $c = 17.995 (4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $V = 1475.58 (2) \text{ \AA}^3$  y grupo espacial  $P2_1/c$  (N°14). Aunque el ángulo beta es de  $90^\circ$ , se esperaría que cristalizara en el sistema ortorrómbico, sin embargo la simetría prima sobre las constantes de la celda unidad. En la Figura 33 se observan las dos operaciones de simetría del grupo espacial  $P2_1/c$ , a la izquierda se observa el eje de tornillo ( $2_1$ ) a lo largo del eje cristalográfico **b**, mientras que a la derecha se encuentra el plano de deslizamiento a lo largo del eje **c**. En las representaciones mostradas no están considerados los átomos de hidrógenos de los anillos aromáticos solo por razones de visualización de los elementos de simetría.

**Figura 33.** Elementos de simetría del grupo espacial  $P2_1/c$  presentes en la estructura del compuesto **8a**. (a) eje de tornillo “ $2_1$ ” y (b) plano de deslizamiento “c”



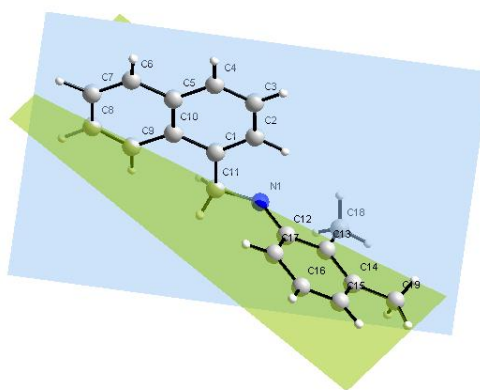
La difracción de rayos-X de monocristales, además de corroborar la caracterización cristalográfica, sirvió para determinar la estructura del compuesto. En la Figura 34 se observa una representación de la celda unidad obtenida mediante este estudio.

**Figura 34.** Celda Unidad del compuesto **8a**



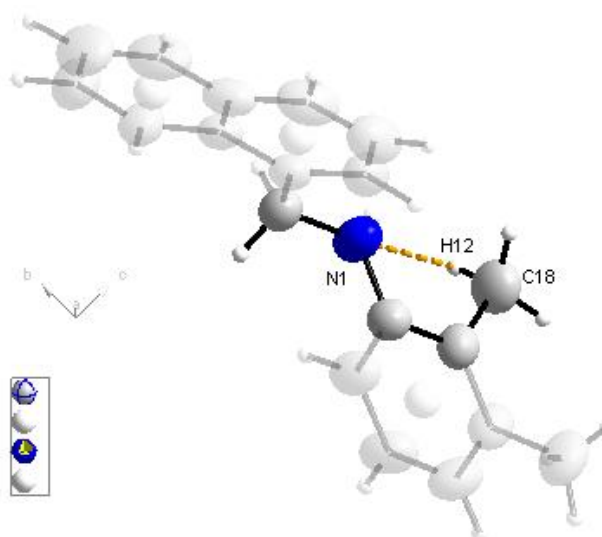
Con los estudios estructurales se corroboró la planaridad tanto del anillo naftalénico como del anillo fenílico. En la Figura 35 se observa en azul el plano que contiene el anillo naftalénico y en verde el plano del anillo fenílico.

**Figura 35.** Planaridad de los anillos aromáticos



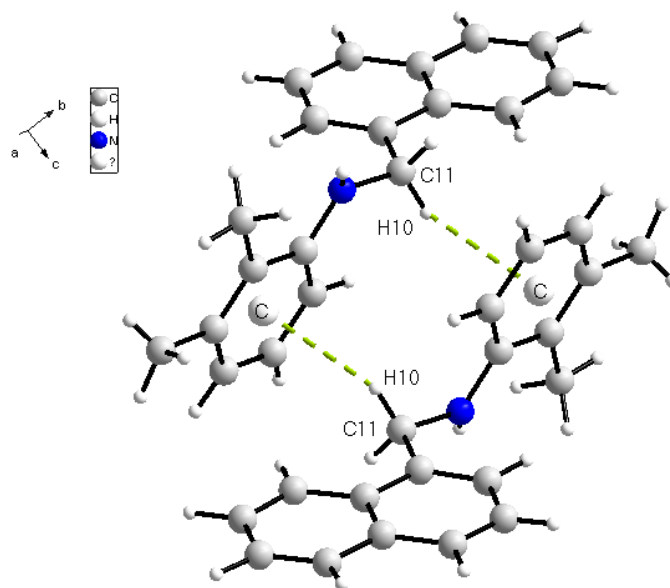
Debido a la planaridad de los anillos aromáticos, se observa que los sustituyentes de los anillos se encuentran en posición axial, es decir, se encuentran en el mismo plano. Las interacciones que mantienen unidas las moléculas en la celda unidad son tipo enlace de hidrógeno. En la Figura 36 se observan la interacción intramolecular.

**Figura 36.** Interacción intramolecular del compuesto **8<sup>a</sup>**



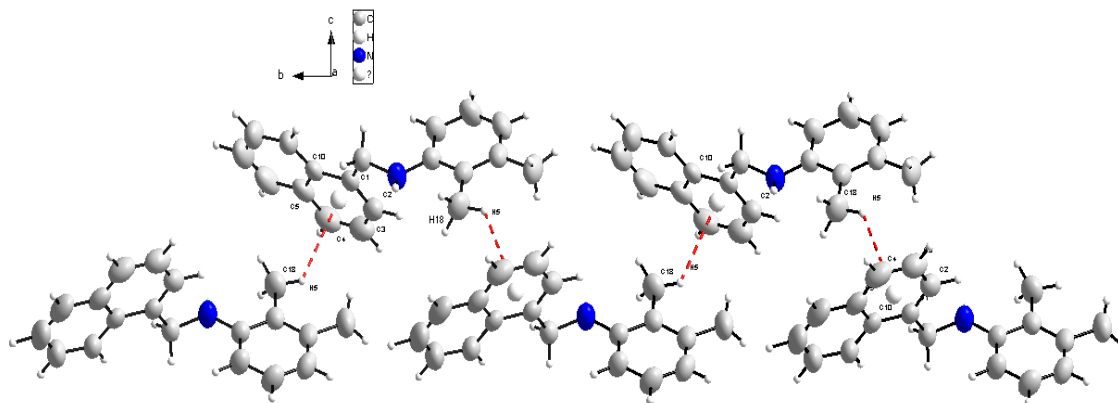
En la figura anterior se observa una interacción intramolecular entre H12 y N1 mediante un tipo enlace de hidrógeno no convencional parcialmente débil (2.783 Å). En la Figura 37 se aprecian las interacciones intermoleculares entre la nube  $\pi$  del anillo aromático C y el hidrógeno H10 del C11, las cuales son enlaces de hidrógeno intermolecular no convencional, parcialmente débil (2.915 Å) y constituyen cadenas finitas de moléculas.

**Figura 37.** Interacciones intermoleculares del compuesto **8a** entre la nube  $\pi$  del anillo C y H10



Otras interacciones intermoleculares se presentan entre la nube  $\pi$  del anillo aromático A y H5 unido a C18 (Figura 38), son un enlace de hidrógeno intramolecular no convencional parcialmente débil (2.746 Å) y constituyen cadenas infinitas de moléculas a lo largo del eje *b*.

**Figura 38.** Interacciones intermoleculares del compuesto **8a** entre la nube  $\pi$  del anillo A y H5



En la Tabla 10 se aprecian las principales reflexiones del perfil obtenido experimentalmente y el simulado de los datos de monocristal.

**Tabla 10.** Comparación de los principales máximos de difracción del perfil de difracción de rayos-X de muestras policristalinas obtenido experimentalmente y el simulado de datos de monocristal.

COMPARACIÓN PERFILES DE DIFRACCIÓN (2 THETA)			
Simulado	Experimental*	Simulado	Experimental*
8.174	8.194	20.784	20.881
11.795	11.863	21.853	21.829
13.056	13.111	22.010	22.060
13.946	14.020	24.649	24.692
16.150	16.209	25.514	25.474
16.358	16.432	26.281	26.220
16.774	16.717	28.784	28.799
17.656	17.695	29.599	29.571
18.840	18.855	29.761	29.838
19.729	19.814	31.775	31.829

\*Obtenido a partir de DRX de muestras policristalinas

Posterior al estudio estructural del compuesto **8a**, se realizó la búsqueda de estructuras polimórficas bajo las condiciones de cristalización mencionadas en la Tabla 2 en la parte experimental. En la Tabla 11 se describe el aspecto físico de cada recristalización.

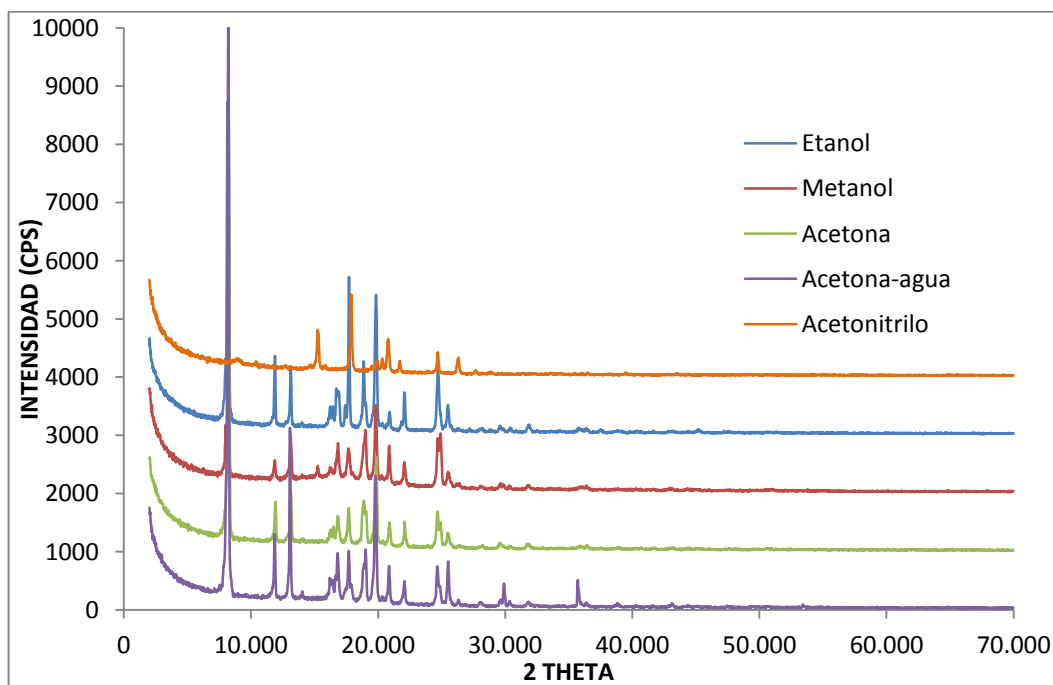
Como se puede observar, para este compuesto las cristalizaciones realizadas con mezcla de solvente – agua en su mayoría no se llevaron a cabo. Como resultado de esto se obtenían en ciertos casos sustancias viscosas marrones y en otros casos amarillas.

**Tabla 11.** Resultado del proceso de cristalización para el compuesto **8a**.

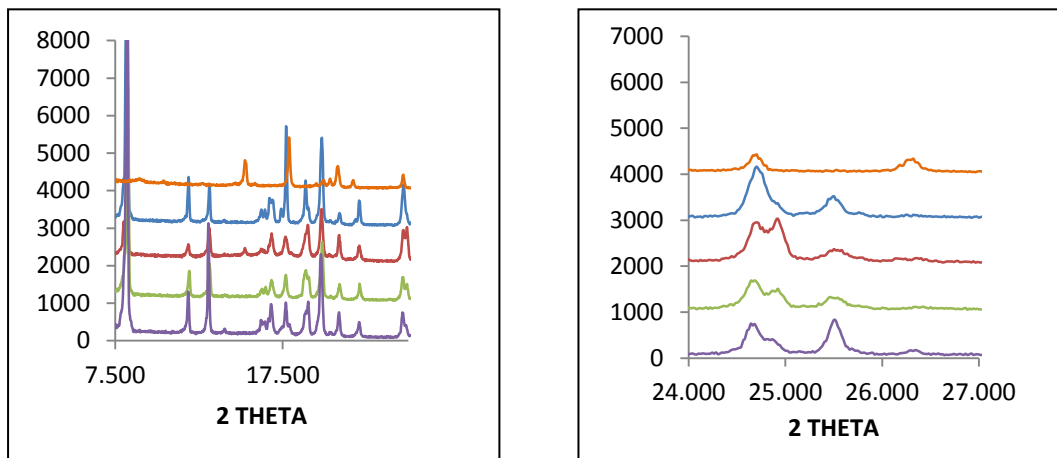
MÉTODO DE CRISTALIZACIÓN-EVAPORACIÓN DEL SOLVENTE		
Solvente	Condiciones	Condiciones cinéticas
Acetona	Sólido traslúcido	Sólido traslúcido
Acetona-agua	Sólido amarillo oscuro	Sólido amarillo oscuro
Metanol	Sólido traslúcido	Sólido traslúcido
Metanol-agua	Sustancia viscosa marrón	Sustancia viscosa amarilla
Etanol	Sólido traslúcido	Sólido traslúcido
Etanol-agua	Sustancia viscosa marrón	Sustancia viscosa marrón
Acetonitrilo	Sólido amarillo oscuro	Sólido amarillo oscuro
Acetonitrilo-agua	Sustancia viscosa amarilla	Sustancia viscosa marrón

En la Figura 39 se observa la superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto **8a** bajo condiciones de cristalización termodinámicas.

**Figura 39.** Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto **8a** después del proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas.



Continuación Figura 39.



Se puede apreciar en la figura anterior que los perfiles de difracción obtenidos utilizando como solvente de cristalización etanol, metanol, acetona y acetona – agua son similares, a diferencia del difractograma obtenido cuando se utilizó acetonitrilo como solvente. Estas diferencias en los perfiles se pueden observar con mayor claridad en la Tabla 12, en la cual se observa la comparación de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto **8a** cristalizado bajo condiciones termodinámicas.

**Tabla 12.** Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones termodinámicas para el compuesto **8a**

INICIAL*		ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONITRILLO		ACETONA-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
8.005	40	8.014	37	8.008	31	8.078	19				
8.195	100	8.194	100	8.212	100	8.260	100			8.204	100
								8.943	6		
								10.395	5		
								11.020	3		
11.847	12	11.863	21	11.861	12	11.906	13			11.851	11
								12.715	4		
13.069	22	13.111	18	13.116	28	13.118	17			13.057	29
13.999	1	14.020	1	14.014	2					14.021	1

Continuación Tabla 12.

INICIAL*		ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONITRILLO		ACETONA-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
				14.620	2			14.658	5		
				15.243	8			15.257	51		
								15.826	5		
16.217	7	16.209	7			16.220	4			16.216	4
		16.432	6	16.234	8	16.462	5			16.399	3
16.793	18	16.717	13			16.818	9			16.800	9
		16.888	12	16.836	23						
		17.395	7					17.054	2		
17.303	6							17.326	3		
17.560	32	17.695	46	17.663	21	17.670	12			17.673	9
								17.868	100	17.875	3
18.834	16	18.855	21	18.882	14	18.862	14				
18.979	18	19.020	7	18.995	35	19.036	11	19.479	7	19.005	9
								19.921	14		
19.803	45	19.814	43	19.811	51	19.841	30			19.764	24
20.352	3	20.319	2	20.273	4	20.351	1	20.307	17	20.302	1
20.866	11	20.881	6	20.866	25	20.882	8	20.771	45	20.838	7
								21.361	2		
								21.685	15		
22.052	17	22.060	13	22.065	15	22.080	8			22.050	4
								22.261	2		
24.658	19	24.692	21	24.699	34	24.654	13	24.675	28	24.640	7
24.857	21	24.878	5	24.911	35	24.886	8			24.835	4
								25.060	2		
25.475	7	25.474	9	25.519	10	25.466	5			25.493	9
26.310	1			26.367	3	26.375	1	26.285	22	26.316	1
								27.656	4		
								28.741	3		
29.548	3	29.571	2	29.646	4	29.549	2			29.582	1
29.813	1	29.838	1	29.842	3						
								31.397	2		
31.791	3	31.829	2	31.778	3	31.742	2			31.790	1
								33.521	2		
								39.467	3		

\* Obtenida bajo condiciones cinéticas en una mezcla de solventes acetato de etilo y n-heptano.

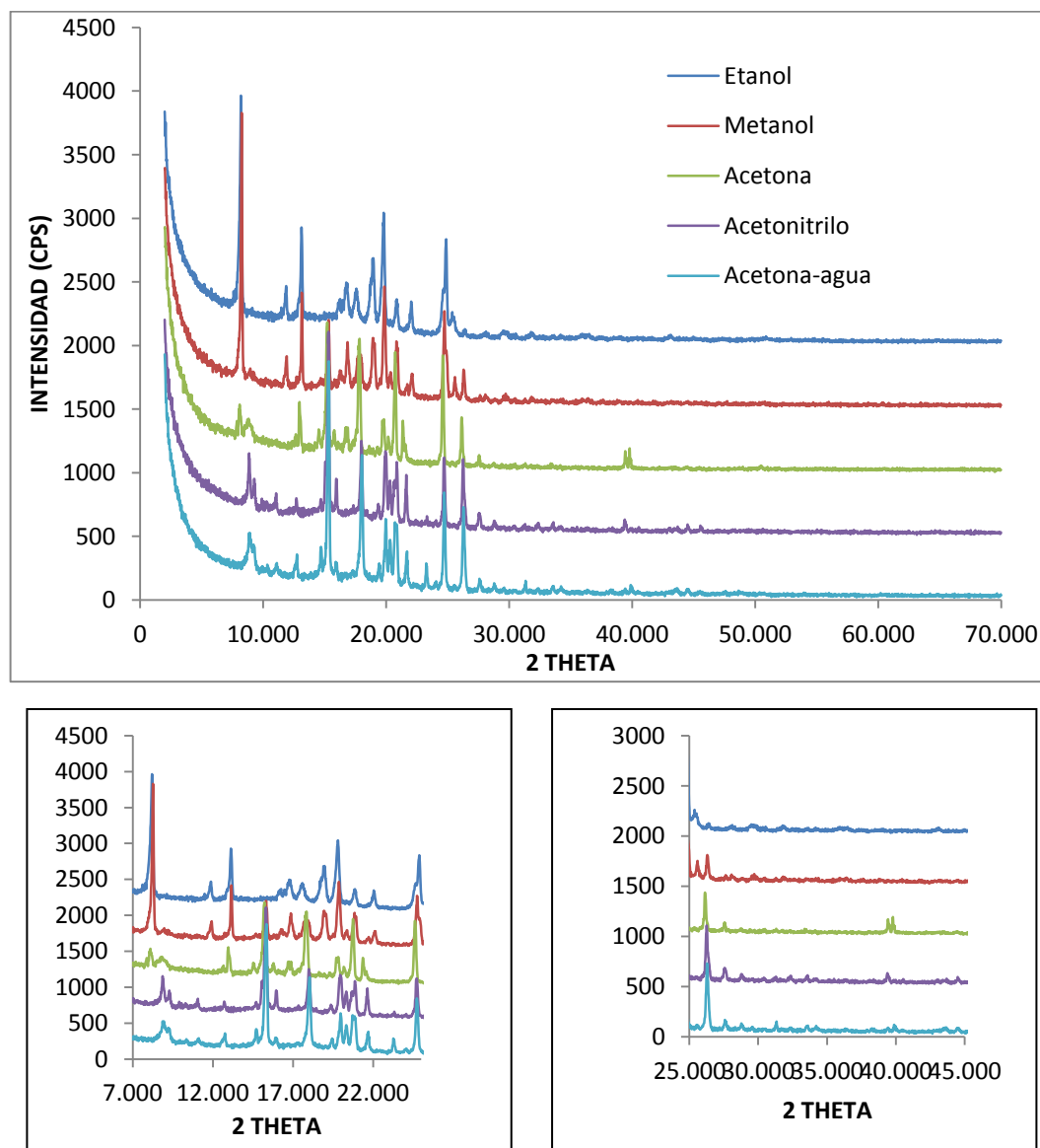
Como se puede apreciar en la tabla anterior, la reflexión más intensa, correspondiente a la forma cristalina inicial ubicada en un valor de  $2\theta$  de  $8.2^\circ$ , no está presente en el difractograma obtenido utilizando acetonitrilo como solvente. Para este caso, la señal de mayor intensidad se encuentra en  $17.87^\circ$  de  $2\theta$  y contiene nuevas señales (mostradas en color verde en la tabla anterior) que indican que se ha formado un nuevo arreglo cristalino.

Mediante el estudio por difracción de rayos X de muestras policristalinas se determinó que la nueva forma polimórfica (forma II) encontrada cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda  $a = 17.242 (9) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.658 (5) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.335 (4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 96.70 (3)^\circ$   $V = 1464.4 (4) \text{ \AA}^3$  y grupo espacial  $P2_1/n$  (N°14) y figuras de mérito  $M_{(20)} = 12.5$  y  $F_{(26)} = 10.7 (0.0140, 173)$ . En el Anexo 5 se aprecia el archivo de salida del programa especializado NBS\*AIDS83 correspondiente al refinamiento de la caracterización cristalográfica.

En la cristalización realizada en acetona – agua se alcanza a apreciar la reflexión ubicada en  $17.8^\circ$  que corresponde a la de mayor intensidad de la forma polimórfica III, sin embargo su intensidad relativa es de 3, por esta razón, las demás reflexiones no se alcanzan a diferenciar del ruido de fondo lo que indica que de estar presente la segunda forma cristalina estaría en una proporción muy baja, lo cual impide su correspondiente caracterización cristalográfica.

Posteriormente se realizó el análisis por difracción de rayos-X de muestras policristalinas de las cristalizaciones realizadas bajo condiciones cinéticas. En la Figura 40 se observa la superposición de los difractogramas obtenidos.

**Figura 40.** Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto **8a** después del proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas



En los difractogramas mostrados anteriormente se aprecian notables diferencias en la posición e intensidad de las reflexiones más intensas. La reflexión de mayor intensidad para los difractogramas de etanol y metanol ubicada en 8.2° en 2 theta no se evidencia en los demás perfiles. En la Tabla 13 se observa de forma más

específica las diferencias y similitudes encontradas en los perfiles mencionados anteriores.

**Tabla 13.** Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones cinéticas para el compuesto **8a**

ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONITRILLO		ACETONA-AGUA		FORMA I	FORMA II
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	2Theta
8.197	100	8.250	100	8.083	23					8.174	
8.971	2	8.905	3	8.828	14	8.862	25	8.882	24		8.943
						9.279	13	9.239	19		
				9.992	3	9.913	3				
				10.230	3	10.325	3	10.375	5		10.395
						11.015	7	11.067	8		11.020
11.853	14	11.886	11			11.858	1			11.795	
		12.758	3	12.610	7	12.706	7	12.731	16		12.715
13.120	41	13.141	37	12.953	34					13.056	
14.039	1			13.937	3	14.074	3	13.927	2	13.946	
		14.662	3	14.523	15	14.692	8	14.701	25		14.658
						15.048	28				14.993
				15.186	100	15.258	100				15.257
		15.843	2	15.771	15						15.826
				16.060	6	15.947	20	15.934	13	16.150	
16.445	3	16.461	5	16.399	5			16.320	3	16.358	
16.793	24	16.847	19	16.709	20	16.779	2	16.687	4	16.774	
				17.292	9	17.345	6	17.275	6		17.326
17.581	21	17.693	14	17.561	18					17.656	
		17.925	13	17.798	89	17.991	42	18.012	100		17.868
18.743	10									18.840	
18.937	37	18.916	23	18.937	5	18.964	2	19.041	4		
				19.312	7	19.363	7	19.436	14		19.479
19.785	61	19.856	44	19.707	28					19.729	
								19.963	52		19.921
				20.167	16					20.267	
		20.346	9			20.302	22	20.308	35		20.307
20.822	15	20.820	20	20.728	83	20.678	21	20.838	47	20.784	20.771
				21.348	31						21.361
		21.705	5	21.569	12	21.618	24	21.665	25		21.685
22.040	15	22.098	10	22.025	2					22.010	

Continuación Tabla 13.

ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONITRILLO		ACETONA-AGUA		FORMA I	FORMA II
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	2Theta
		23.317	2			23.301	4	23.262	19		
24.648	13	24.726	38	24.600	91	24.699	41	24.716	79	24.649	24.675
										25.073	25.060
25.510	13	25.570	9					25.565	3	25.514	
				26.139	42	26.244	39	26.268	67		26.285
		26.290	14							26.281	
26.420	3									26.521	
		27.598	2	27.542	9	27.546	8	27.587	10		27.656
28.101	1	28.058	3							27.983	
				28.711	3	28.783	5	28.783	7	28.784	28.741
29.403	1	29.544	2			29.544	2	29.591	3	29.599	
		29.721	3							29.761	
30.568	1	30.380	2	30.376	2	30.329	2			30.249	
31.378	1	31.302	1	31.298	3	31.293	3	31.318	8		31.397
31.556	1					31.573	2				33.521
31.788	4	31.814	3	31.734	2					31.775	
				33.340	2	33.535	4	33.510	5	33.313	
35.408	1									35.131	
35.600	1					35.514	2			35.738	
				35.832	2	35.829	1			35.923	
36.456	3	36.377	2			36.355	2	36.443	2	36.399	36.445
38.501	1							38.436	2	38.597	
38.710	1									38.751	
				39.438	16	39.387	8	39.414	5	39.416	39.467
40.365	1	40.357	1			40.544	2			40.343	
		41.714	1							41.698	
		42.851	1					42.748	3	42.734	42.819
						42.958	2	42.995	3	42.984	
								43.434	4		43.431
44.144	1									44.184	

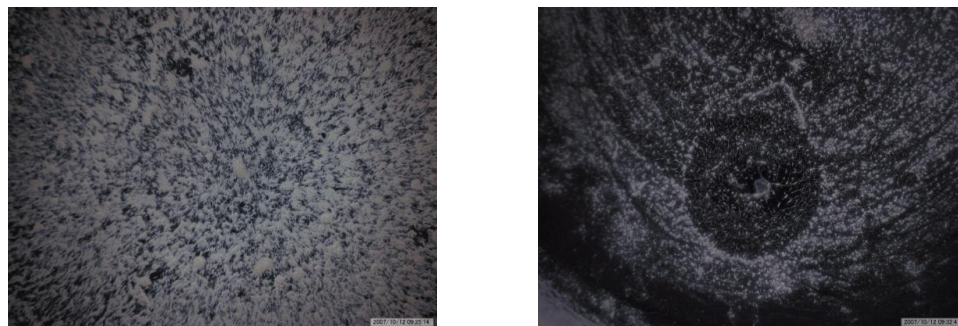
En la tabla mostrada anteriormente se observan en negro las posiciones de los máximos de difracción correspondientes a la forma polimórfica I, mientras que en verde se encuentran los que corresponden al polimorfo II. Se puede evidenciar que las cristalizaciones realizadas en etanol y metanol se obtiene la forma

polimórfica I, mientras que en las cristalizaciones realizadas en acetonitrilo y acetona – agua prevalece la forma II. Para el caso de la acetona, se puede observar tanto en la tabla anterior como en la Figura 40 que se trata de una mezcla de las dos estructuras polimórficas, ya que se encuentran los principales máximos de difracción de los dos polimorfos. Las reflexiones que están sombreadas en gris son aquellas que coinciden con las dos estructuras polimórficas.

#### 5.4.4 1-[N-(3,5-dimetilfenilamino)]metilnaftaleno (**8b**)

En las fotografías tomadas con el microscopio confocal mostradas en la Figura 41, se observa la forma de obtención en el estado sólido del compuesto **8b**, por tal razón no fue posible realizar estudios estructurales mediante la técnica de difracción de rayos X de monocristales.

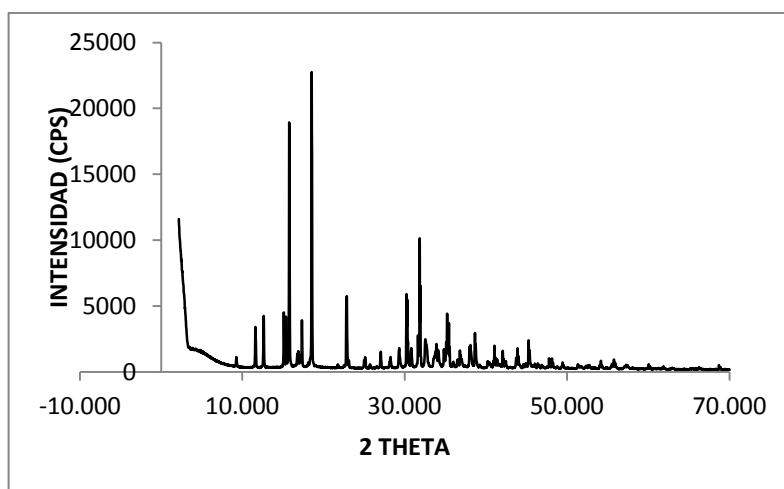
**Figura 41.** Imágenes del compuesto **8b** obtenidas por microscopía confocal



La caracterización cristalográfica realizada mediante la técnica de difracción de rayos-X de muestras policristalinas muestra que el compuesto **8b** cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda  $a = 17.578 (8) \text{ \AA}$ ,  $b = 23.232 (9) \text{ \AA}$ ,  $c = 5.748 (2) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 115.0^\circ (3)$ ,  $V = 2127 (1) \text{ \AA}^3$  y grupo espacial  $P2_1/m$  (N°11) y figuras de mérito de  $M_{(20)} = 9.8$  y  $F_{(30)} = 17.8 (0.0144, 117)$ . En la Figura 42 se observa el perfil de difracción obtenido para este compuesto y en el Anexo 6 se

encuentra el archivo NBS\*AIDS83 correspondiente al refinamiento de la caracterización estructural.

**Figura 42.** Perfil de difracción del compuesto **8b**



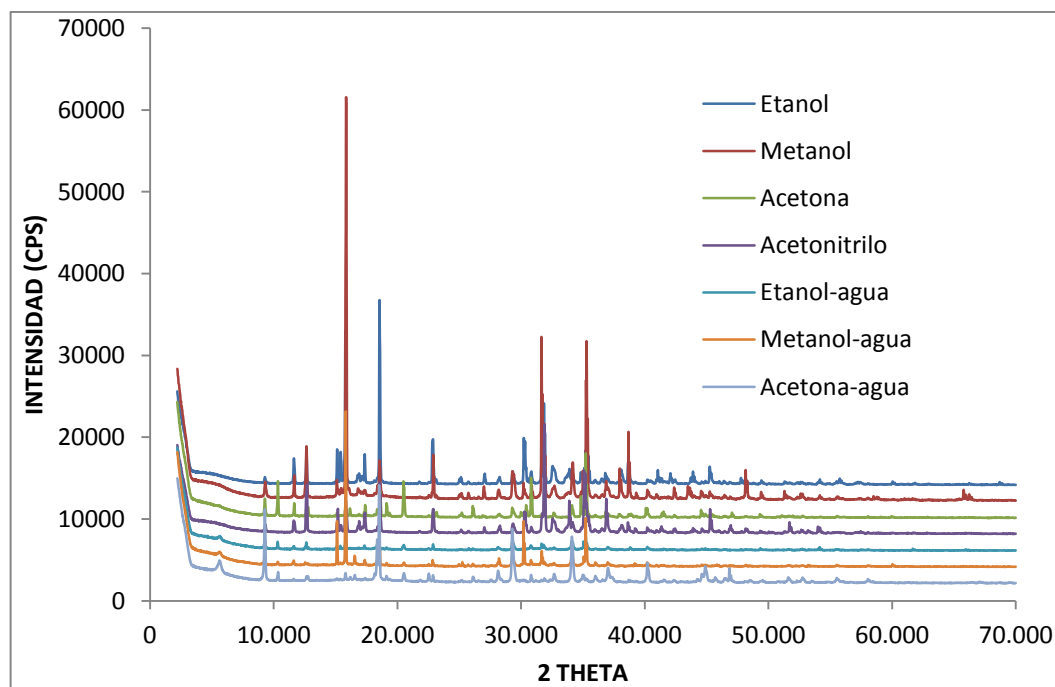
Posterior a la caracterización cristalográfica, se realizó la búsqueda de nuevas formas polimórficas del compuesto en estudio. En la Tabla 14 se aprecia el estado físico de cada una de las cristalizaciones realizadas.

**Tabla 14.** Resultado del proceso de cristalización para el compuesto **8b**

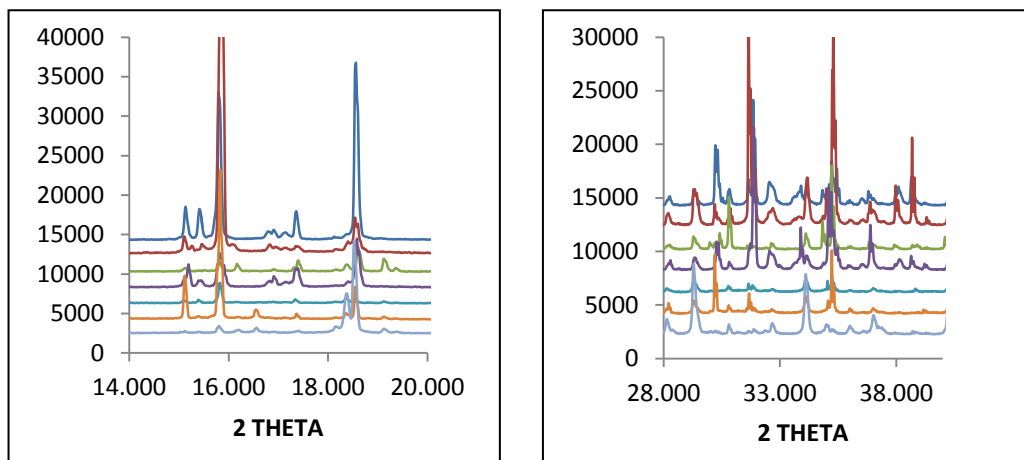
<b>MÉTODO DE CRISTALIZACIÓN-EVAPORACIÓN DEL SOLVENTE</b>		
<b>Solvente</b>	<b>Condiciones</b>	<b>Condiciones cinéticas</b>
Acetona	Sólido amarillo claro	Sólido blanco
Acetona-agua	Sólido blanco	Sólido blanco
Metanol	Sólido blanco	Sólido blanco
Metanol-agua	Sólido blanco	Sólido amarillo claro
Etanol	Sólido blanco	Sólido blanco
Etanol-agua	Sólido blanco	Sólido amarillo claro
Acetonitrilo	Sólido blanco	Sólido amarillo claro
Acetonitrilo-agua	Sólido amarillo claro	líquido amarillo claro

Tal como es apreciable en la tabla anterior, todos los procesos de cristalización llevados a cabo fueron favorables exceptuando la cristalización con acetonitrilo – agua bajo condiciones cinéticas que se formó un líquido viscoso. Aunque se observan algunas diferencias en el color del producto de cristalización principalmente en las cristalizaciones realizadas con mezclas de solventes con agua. En la Figura 43 se observa la superposición de los perfiles de difracción obtenidos para las cristalizaciones realizadas bajo condiciones cinéticas.

**Figura 43.** Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto **8a** después del proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas



Continuación Figura 43



En la figura mostrada anteriormente se observa gran similitud en los perfiles de difracción obtenidos utilizando como solvente etanol, metanol y acetonitrilo. Los demás difractogramas presentan ciertas diferencias tal como la aparición de nuevas reflexiones en  $5.6^\circ$ ,  $10.3^\circ$ ,  $20.5^\circ$  entre otras. En la Tabla 15 se aprecian de forma detallada las diferencias y semejanzas de los perfiles de difracción mostrados en la Figura 43.

**Tabla 15.** Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones cinéticas para el compuesto **8b**

ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONITRILLO		ETANOL-AGUA		METANOL-AGUA		ACETONA-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
								5.653	22	5.613	4	5.622	13
9.282	3	9.300	4	9.276	27	9.303	6	9.271	48	9.272	8	9.272	73
				10.325	51			10.305	32	10.320	2	10.336	8
11.633	13	11.646	5	11.646	20	11.623	10	11.617	15	11.603	3	11.613	2
12.636	16	12.635	13	12.648	15	12.654	38	12.622	27	12.558	2	12.644	4
								12.772	10				
15.122	16	15.098	4	15.109	6	15.172	16	15.083	14	15.107	30	15.103	2
15.405	16	15.465	2	15.494	2	15.413	6	15.388	14	15.373	2	15.383	1
15.792	80	15.836	100	15.796	17	15.807	29	15.810	100	15.808	100	15.790	7
16.891	5	16.807	2	16.889	4	16.906	8	16.856	7			16.884	2

Continuación Tabla 15.

ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONITRILO		ETANOL-AGUA		METANOL-AGUA		ACETONA-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
17.346	15	17.370	2	17.389	17	17.356	18	17.329	18	17.358	3	17.380	3
				18.143	4			18.137	8			18.153	8
				18.365	14			18.354	26	18.360	5		
18.553	100	18.552	9	18.600	43	18.572	40	18.533	21	18.542	20	18.519	100
				19.128	24			19.110	9	19.112	2	19.117	5
				19.356	6			19.355	3			19.358	2
				20.495	62			20.495	23	20.510	3	20.509	9
22.842	29	22.900	9	22.862	10	22.871	22	22.872	22	22.840	4	22.871	6
23.110	3			23.143	11	23.139	1	23.173	4			23.177	1
25.143	3	25.163	1	25.023	4			25.024	3	24.977	1		
25.722	1	25.737	2			25.743	2	25.754	8				
27.041	6	26.983	4	26.900	3	27.020	5						
								28.124	15			28.131	14
29.306	8	29.302	8	29.291	20	29.324	9	29.290	55	29.275	9	29.282	69
30.224	26	30.192	4	30.212	10	30.269	18	30.229	5	30.202	33	30.204	3
30.805	8	30.868	3	30.808	73	30.825	5	30.779	23	30.790	5	30.802	9
31.645	11	31.662	44	31.631	6	31.693	18	31.647	30	31.668	10	31.644	2
31.854	43	31.867	20	31.875	4	31.869	100	31.832	28	31.858	3	31.874	4
32.536	11					32.546	14						
32.688	8	32.689	3	32.648	9			32.666	12	32.645	2	32.661	10
33.585	4					33.624	4						
33.891	7	33.795	2			33.896	23						
34.126	7	34.150	11	34.121	24	34.138	11	34.102	59	34.101	12	34.108	60
34.834	7			34.838	37	34.866	4						
		35.021	8			35.087	55	35.047	35	35.072	7	34.993	9
35.243	19	35.281	46	35.233	100			35.233	64	35.229	32	35.250	4
35.446	12					35.461	14						
				35.972	3	35.952	3	36.005	7	36.006	3	36.005	7
								36.486	3			36.586	3
36.819	6	36.858	5	36.835	9	36.889	30						
				37.027	7			37.008	18	37.004	4	37.019	19
37.997	8	37.982	8	37.933	7	37.965	4						
38.661	15	38.686	14			38.647	9						
				38.890	8			38.832	15			38.864	2
40.228	3	40.231	3			40.217	5	40.210	20	40.211	4	40.221	26

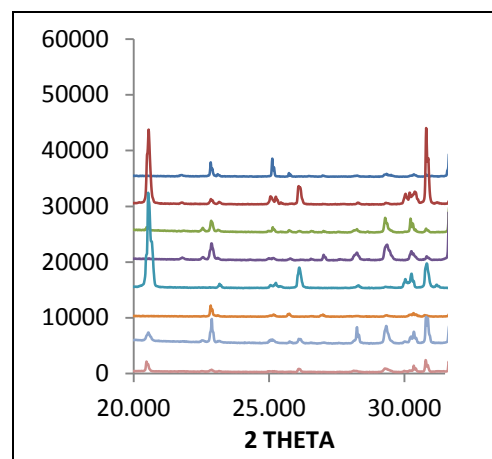
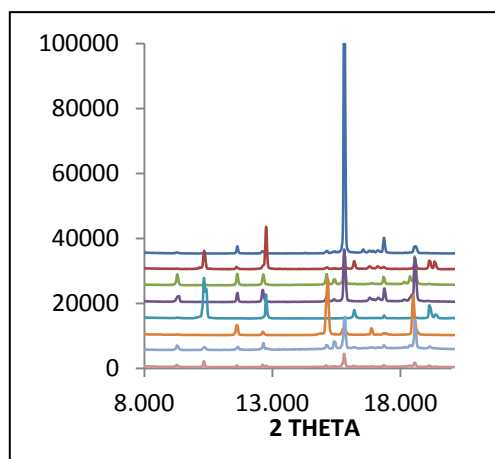
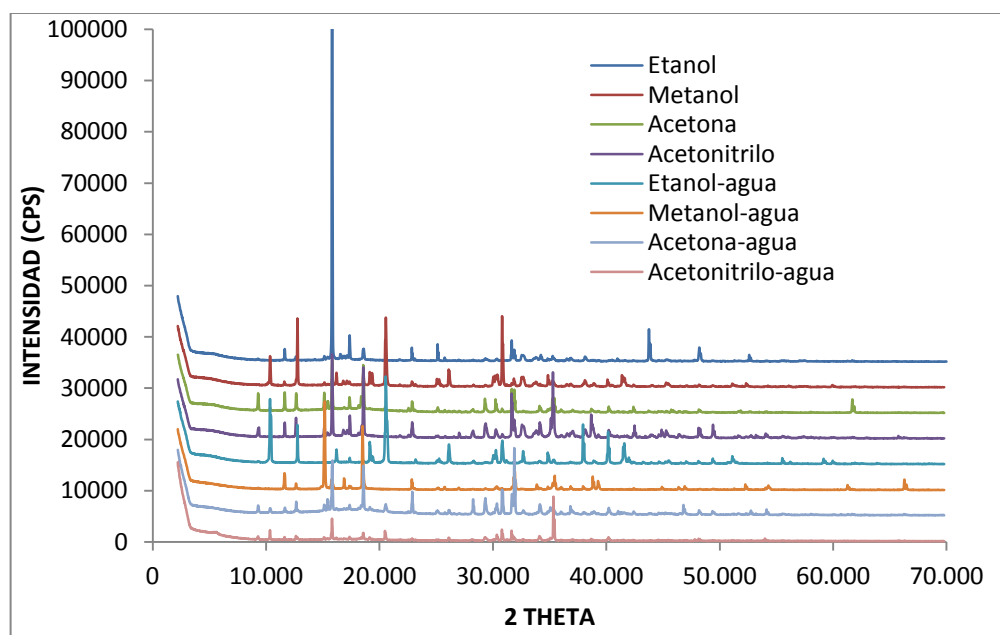
En la tabla anterior se observa que los difractogramas obtenidos de la cristalización en etanol, metanol y acetonitrilo son similares y sus principales máximos de difracción concuerdan con los obtenidos en la caracterización inicial (polimorfo I mostrado en color rojo).

Los perfiles obtenidos con acetona, etanol – agua, metanol – agua y acetona – agua son semejantes entre sí pero difieren en las posiciones de los máximos de difracción del polimorfo I, por lo tanto se considera una nueva forma cristalina del compuesto en estudio (polimorfo II color verde).

La caracterización del polimorfo II mostró que cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda  $a = 18.69 (1) \text{ \AA}$ ,  $b = 8.107 (3) \text{ \AA}$ ,  $c = 15.848 (9) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 111.06^\circ (8)$ ,  $V = 2242 (2) \text{ \AA}^3$ , grupo espacial  $P2_1/m$  (N°11) y figuras de mérito de  $M_{(19)} = 12.8$  y  $F_{(19)} = 15.6 (0.0074, 166)$ .

En el Anexo 8 se observa el archivo NBS\*AIDS83 correspondiente al refinamiento de las constantes de la celda unidad. Posteriormente se realizó el estudio del comportamiento polimórfico bajo condiciones termodinámicas del compuesto **8b**. En la Figura 44 se observa la superposición de los perfiles de difracción obtenidos para este proceso.

**Figura 44.** Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para el compuesto **8a** después del proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas



En La figura anterior se observa un gran número de diferencias en los perfiles de difracción, sin embargo, se pueden relacionar las principales señales de cada perfil en tres grupos. El primero de ellos (etanol, metanol – agua y acetonitrilo) coincide con la caracterización cristalográfica obtenida en las condiciones cinéticas a la forma polimórfica I, mientras que el segundo grupo (acetona,

acetona – agua, acetonitrilo – agua) corresponde a la forma polimórfica II. Existen nuevas reflexiones en los perfiles de metanol y etanol – agua (12.7°, 16.2°, 20.5°, 30.8° entre otras) que corresponden al tercer grupo. En la Tabla 16 se observa con más detalles las diferencias de las tres formas polimórficas encontradas dependiendo del solvente empleado.

**Tabla 16.** Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones termodinámicas para el compuesto **8b**

ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONIT		ETA-AGUA		MET-AGUA		ACET-AGUA		ACTN-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
														5.557	5
9.279	1			9.286	32	9.318	11			9.300	1	9.288	11	9.264	7
		10.339	37	10.328	5			10.347	64			10.342	8	10.322	17
11.626	2	11.606	4	11.623	32	11.624	15			11.614	18	11.636	7	11.608	5
12.611	1			12.641	33	12.620	21			12.629	6	12.638	14	12.615	7
		12.748	79					12.752	32						
15.115	1	15.122	4	15.111	32	15.125	12			15.140	100	15.120	11	15.097	5
15.400	1	15.413	2	15.409	19	15.404	5			15.427	2	15.417	21	15.400	3
15.803	100	15.813	9	15.802	100	15.809	100			15.785	10	15.809	83	15.793	42
16.537	2	16.187	16					16.192	14			16.167	5	16.173	4
16.792	1	16.788	6	16.878	5	16.797	8			16.870	11	16.875	5	16.901	3
17.113	1	17.105	6			17.128	8			17.104	1	17.108	5		
17.349	6	17.333	5	17.343	25	17.368	25	17.357	4	17.352	4	17.349	10	17.343	6
				18.137	10	18.143	4					18.156	6	18.120	3
				18.367	28							18.358	11	18.368	6
18.566	3	18.560	15	18.563	85	18.564	90	18.527	2	18.490	72	18.562	72	18.547	17
		19.133	20	19.100	4	19.059	2	19.139	24			19.139	7	19.115	6
		19.338	17					19.374	8			19.373	4	19.350	2
		20.533	93	20.503	7			20.547	100			20.524	13	20.487	21
				22.538	7	22.544	3					22.538	3	22.505	1
22.848	3	22.855	6	22.865	23	22.864	19			22.848	10	22.867	31	22.852	5
23.098	1	23.152	3	23.116	4	23.094	2	23.169	4	23.097	1	23.136	2	23.160	2
		25.057	11	24.993	2	24.981	2	25.052	3			25.036	5	24.998	2
25.122	3			25.137	8	25.153	2			25.164	2	25.107	5	25.169	2

Continuación Tabla 16.

ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONIT		ETA-AGUA		MET-AGUA		ACET-AGUA		ACTN-AGUA	
2Theta	I/O	2Theta	I/O	2Theta	I/O	2Theta	I/O	2Theta	I/O	2Theta	I/O	2Theta	I/O	2Theta	I/O
		25.247	9					25.227	5						
		25.445	2					25.399	2						
25.744	1	25.799	1	25.741	4	25.765	2			25.720	3	25.763	2	25.763	1
		26.104	27	26.100	3			26.101	24			26.119	8	26.100	9
26.991	1			27.009	2	27.018	6			26.954	2				
		28.277	2	28.225	6	28.229	8	28.280	3			28.247	22	28.120	3
29.296	1	29.316	2	29.289	31	29.314	20	29.304	1	29.320	2	29.306	31	29.278	9
		30.026	15	30.017	2			30.022	10			30.013	3	29.993	3
30.343	1	30.372	18	30.230	25	30.238	11	30.250	16	30.336	3	30.353	17	30.352	13
30.798	1	30.813	100	30.799	7	30.827	4	30.805	32	30.747	2	30.818	47	30.791	27
		31.199	2					31.185	4						
31.644	5	31.664	5	31.656	50	31.662	64			31.673	4	31.668	39	31.644	22
31.879	3	31.852	11	31.875	44	31.877	26	31.836	1	31.891	17	31.872	100	31.847	10
				32.343	2			32.418	2			32.346	2	32.357	2
32.533	2	32.534	15	32.660	3	32.550	18			32.487	1				
32.697	1					32.712	15	32.655	16	32.613	1	32.676	7	32.649	3
33.578	1	33.575	4			33.632	6			33.480	1				
33.796	1	33.791	7			33.812	10			33.868	5				
34.203	2	34.142	3	34.111	16	34.134	23			34.133	2	34.130	21	34.102	13
34.811	1	34.851	15	34.830	7	34.828	3	34.850	15	34.851	3	34.832	5	34.829	3
				35.016	8	35.103	24					35.049	13	35.044	7
35.263	1	35.257	10	35.245	33	35.283	80	35.310	4	35.272	8	35.242	11	35.330	100
35.406	1			35.406	25					35.439	15	35.399	8		
				36.002	6	36.021	3			36.024	3	36.005	5	36.032	2
36.831	1	36.828	3			36.851	7	36.812	2	36.845	3	36.833	14		
				37.021	6	37.038	9					37.035	6	37.018	4
37.926	1			37.948	2			37.941	45	37.946	3	37.966	4	37.932	2
		38.115	10					38.136	13						
36.663	1	38.666	2	38.683	8	38.672	32			38.669	2	38.680	4	38.655	5
		38.891	5			38.855	13	38.891	4	38.816	14	38.885	7	38.882	2

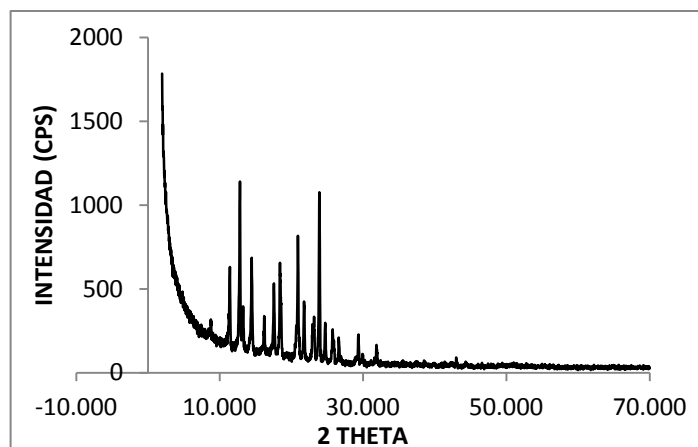
Bajo condiciones termodinámicas se observan tres diferentes arreglos estructurales, los dos primeros (mostrados en rojo y verde en la tabla anterior) corresponden con los polimorfos I y II encontrados y caracterizados bajo condiciones cinéticas, mientras que la tercera forma cristalina obtenida utilizando como solvente metanol o mezcla de etanol – agua, presenta nuevas señales en el perfil de difracción que corresponden a una nueva forma polimórfica.

Las principales reflexiones que se encuentran en estos dos perfiles (forma polimórfica III) se encuentran en ángulos de 2 theta de 12.7, 16.2, 25.2, 25.4, 30.0, 32.2 y 38.1 y se muestran en azul en la Tabla 16. La caracterización cristalográfica de este compuesto no fue posible realizarla debido a que en los dos perfiles (metanol y etanol – agua) se encuentran reflexiones de gran intensidad que pertenecen a las formas polimórficas I y II que solapan a las reflexiones del polimorfo III.

#### 5.4.5 1-[N-metil-(2,3-dimetilfenilamino)]metilnaftaleno (**9b**)

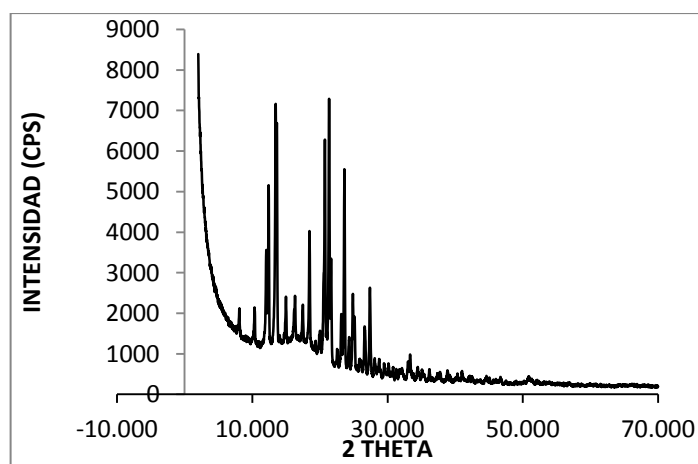
El compuesto **9b** en principio se obtuvo de forma líquida, sin embargo, con la disminución de la temperatura a 5°C en un baño termostatado se alcanzaron a obtener unos cuantos cristales de color blanco (pasados 5 meses). El material obtenido se caracterizó cristalográfica por difracción de rayos-X de muestras policristalinas, obteniendo que el compuesto cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda  $a = 13.260$  (4) Å;  $b = 15.495$  (5) Å,  $c = 7.719$  (5) Å,  $\beta = 90.19$  (6) y  $V = 1586$  (1) Å<sup>3</sup> con figuras de mérito de  $M_{(20)} = 16.9$  y  $F_{(30)} = 20.3$  (0.0122, 121) y grupo espacial  $P2_1/a$  (No 14). En la Figura 45 se observa el perfil de difracción obtenido y en el Anexo 7 el archivo NBS\*AIDS83 correspondiente al refinamiento de las constantes de la celda unidad.

**Figura 45.** Perfil de difracción del compuesto **9b**.



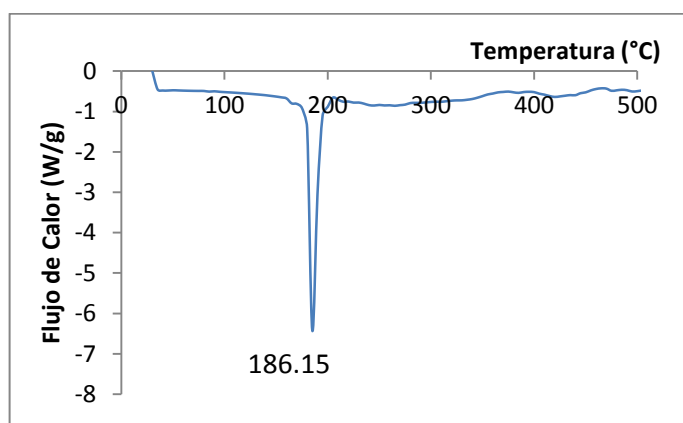
Debido a la dificultad de obtener el compuesto en forma sólida, se formó un clorhidrato del compuesto (**sal 9b**) para realizar el estudio polimórfico. Para esto se empleó la metodología planteada en la sección 3.5, obteniendo 1.06 g (68%) de un sólido blanco, p.f. 182 – 185°C. La caracterización cristalográfica de la **sal 9b** se llevó a cabo por DRX de polvo obteniendo el perfil mostrado en la Figura 46. El refinamiento de las constantes de la celda unidad se realizó utilizando el software NBS\*AIDS83 y se muestra en el Anexo 8.

**Figura 46.** Perfil de difracción de la **sal 9b**



Realizada la caracterización cristalográfica se obtiene que la **sal 9b** cristaliza en el sistema ortorrómbico con constantes de celda  $a = 17.170 (2) \text{ \AA}$ ;  $b = 14.302 (2) \text{ \AA}$ ,  $c = 7.047 (1) \text{ \AA}$   $V = 1730.6 (3) \text{ \AA}^3$ , figuras de mérito de  $M_{(20)} = 42.8$  y  $F_{(30)} = 73.3$  (0.0068, 60) y grupo espacial  $P2_12_12_1$  (No 19). En la Figura 47 se observa el termograma obtenido para la **sal 9b** en el cual se observa la fusión de la sal en  $186.15^\circ\text{C}$ . En el Anexo 9 se muestra el refinamiento de los datos cristalográficos.

**Figura 47.** Termograma obtenido por DSC para la **sal 9b**



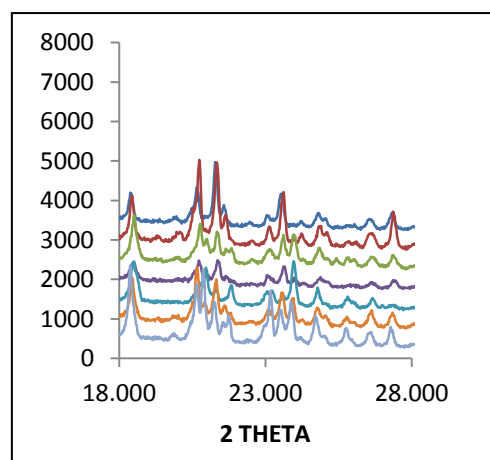
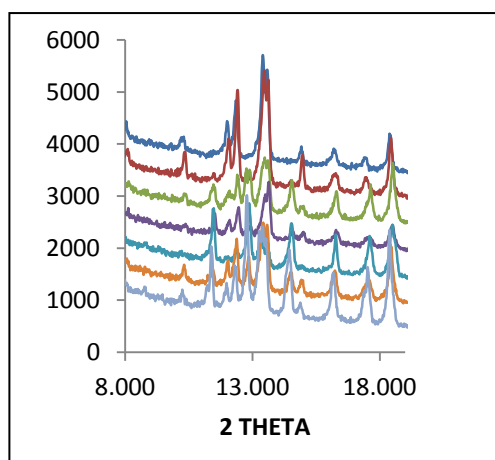
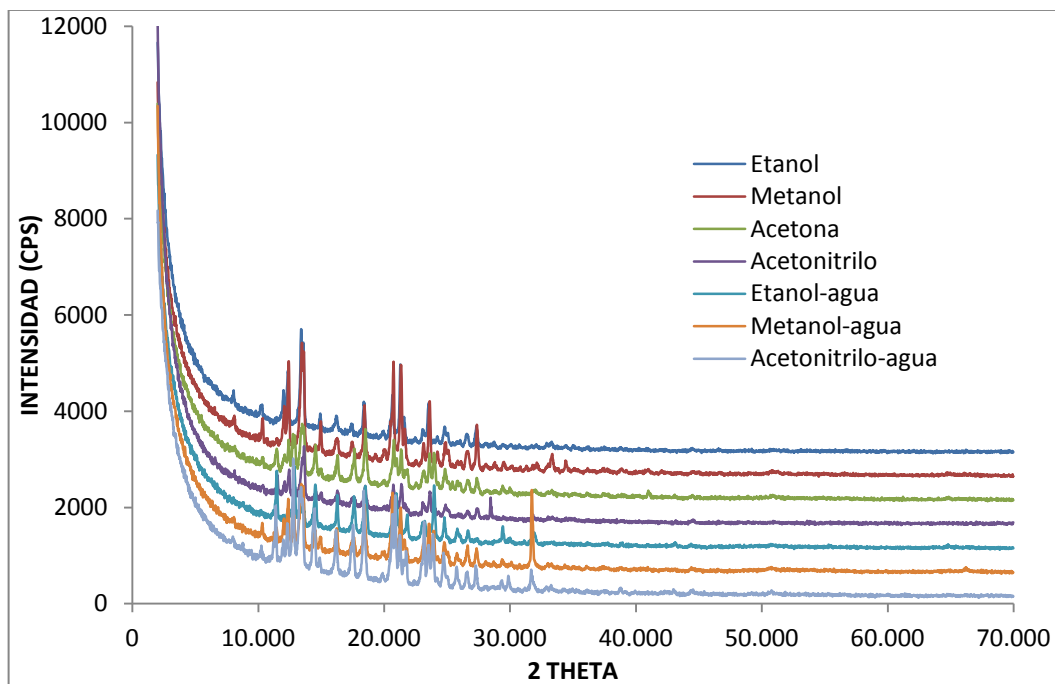
Posteriormente se realizó la búsqueda de nuevos polimorfos del derivado. En la Tabla 17 se aprecia el estado físico de cada una de las cristalizaciones realizadas.

**Tabla 17.** Resultado del proceso de cristalización para la **sal 9b**.

MÉTODO DE CRISTALIZACIÓN-EVAPORACIÓN DEL SOLVENTE		
Solvente	Condiciones termodinámicas	Condiciones cinéticas
Acetona	Sólido marrón oscuro	Sólido marrón claro
Acetona-agua	Líquido marrón oscuro	Líquido marrón oscuro
Metanol	Sólido blanco	Sólido blanco
Metanol-agua	Sólido marrón claro	Sólido marrón oscuro
Etanol	Sólido marrón claro	Sólido blanco
Etanol-agua	Sólido marrón oscuro	Sólido blanco
Acetonitrilo	Sólido marrón claro	Sólido marrón oscuro
Acetonitrilo-agua	Líquido marrón claro	Líquido marrón claro

Los perfiles de difracción obtenidos bajo condiciones de cristalización cinéticas se muestran a continuación en la Figura 48.

**Figura 48.** Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para la **sal 9b** después del proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas



La cristalización realizada en etanol-agua bajo condiciones de cristalización cinéticas presentó un perfil de difracción completamente diferente al obtenido inicialmente. En la Tabla 18 se pueden apreciar las diferencias en la posición e intensidades relativas de las cristalizaciones realizadas bajo estas condiciones.

**Tabla 18.** Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones cinéticas para la sal 9b.

ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONIT		ETA-AGUA		MET-AGUA		ACNT-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
8.023	11	8.081	10			8.103	8			8.059	9	7.966	5
				8.876	6	8.602	4	8.784	4	8.797	6	8.750	6
10.277	13	10.332	22	10.335	16	10.388	9			10.307	19	10.255	10
				11.473	36	11.509	32	11.454	57	11.426	19	11.380	51
11.995	39	12.056	38	12.066	26	12.072	24			12.008	32	11.980	19
12.340	62	12.399	81	12.406	53	12.430	49	12.387	14	12.358	61	12.312	38
				12.875	68	12.897	18	12.866	74	12.828	40	12.767	100
13.393	115	13.445	100	13.425	86			13.325	41	13.390	89	13.374	73
13.563	100	13.599	88	13.601	85	13.623	100	13.580	22	13.561	86	13.515	63
				14.536	56	14.575	17	14.525	59	14.496	27	14.435	55
14.902	16	14.947	30	14.980	15	14.999	16	14.941	4	14.930	18	14.847	12
16.198	18	16.211	15	16.277	46	16.286	23	16.251	45	16.210	36	16.151	43
17.435	13	17.429	14										
				17.624	56	17.586	16	17.598	58	17.575	26	17.522	48
18.389	40	18.420	51									18.368	82
				18.499	100	18.475	43	18.468	100	18.424	74		
19.904	7	20.095	11	19.967	9	20.003	7					18.992	2
						20.717	52	20.508	6				
20.648	54	20.727	99	20.756	87	20.939	18	20.735	24	20.645	100	20.639	67
20.902	11			20.965	51	21.369	58	20.956	57	20.888	33	20.860	86
21.276	93	21.326	98	21.342	71	21.674	18	21.300	22	21.297	76	21.237	50
21.569	27	21.628	34	21.656	30	21.837	8			21.598	30	21.540	22
				21.818	31	22.508	4	21.808	35	21.776	18	21.731	30
22.444	5	22.527	5	22.528	11					22.453	4	22.450	2
23.048	17	23.113	22			23.059	25	23.022	24	23.100	28	22.948	21
				23.155	32			23.206	22			23.157	63
23.518	51	23.590	64	23.594	65	23.623	48	23.586	14	23.549	60	23.506	41

Continuación Tabla 18.

ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONIT		ETA-AGUA		MET-AGUA		ACNT-AGUA	
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0
				23.964	69	23.978	19	23.948	86	23.917	49	23.865	51
24.219	9	24.219	14	24.296	12	24.259	8	24.232	1	24.235	10	24.161	7
24.789	22	24.840	24	24.823	40	24.842	21	24.775	34	24.748	33	24.705	34
25.041	14	25.074	16	25.094	16	25.068	11	25.035	2	25.040	18	24.995	10
25.422	2			25.409	15	25.386	2						
25.805	4	25.780	6	25.793	19	25.843	5	25.792	16	25.765	15	25.745	21
26.038	5	26.072	5	25.997	15			25.971	4	25.960	7	25.926	7
26.528	15	26.549	16							26.596	28	26.526	16
				26.617	21	26.604	14	26.648	18				
				26.985	3			26.985	3				
27.299	23	27.361	43	27.348	28	27.352	19	27.342	5	27.342	23	27.266	22
28.041	4	28.060	5			28.083	4			28.036	6	28.000	2
28.440	3					28.450	41						
28.736	5	28.755	7	28.742	5	28.656	5			28.678	6	28.604	2
								29.172	2				
29.376	4	29.458	8	29.405	15	29.434	5	29.401	27	29.368	12	29.302	9
30.083	4	30.149	4	29.958	12	29.992	5	29.959	7	30.098	8	29.853	15
30.735	4	30.795	3	30.688	5	30.703	4			30.704	4		
		31.301	5	31.297	3	31.339	4			31.225	3	31.196	3
31.699	4	31.782	6					31.753	18	31.718	35	31.667	22
32.095	5	32.118	9	31.878	10	31.811	10	31.915	10			31.812	9
32.915	6	33.023	8			32.984	8			32.975	7	32.840	4
				32.335	3			32.255	3	32.287	7	32.168	5
33.283	9	33.324	16	33.291	9	33.347	8					34.328	3
33.684	4	33.722	3	33.594	6								
34.387	4	34.419	12	34.352	5	34.408	6	34.391	2	34.357	5		
34.978	4	35.114	4	35.130	5	35.081	6			35.021	3	34.916	3
35.329	2	35.326	2	35.317	4							35.283	2
				35.501	2	35.471	4	35.454	2	35.495	3		
37.261	4	37.366	4							37.326	4		
				37.400	6	37.405	5	37.438	1			37.435	2
				37.817	3			37.769	3	37.838	4		
38.825	3	38.824	4	38.878	4	38.859	4	38.792	4	38.721	4	38.713	6
39.136	3			39.113	3					39.197	2	39.113	2
40.197	2			40.262	4	40.246	3			40.188	3	40.236	1
				40.972	13	41.000	5	40.877	3	40.938	4		

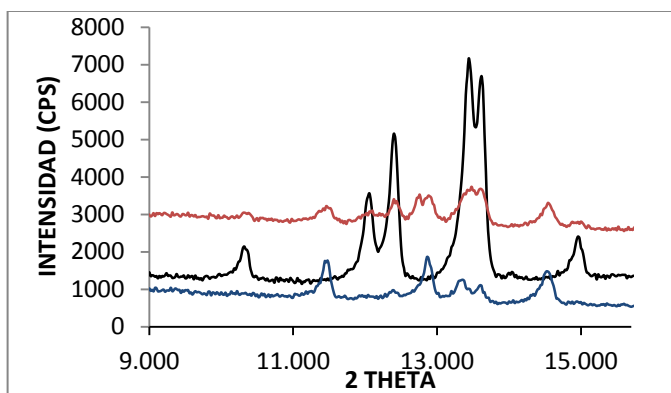
En la tabla anterior se observa que los perfiles de difracción obtenidos con etanol y metanol son similares entre sí y con el perfil de difracción inicial. En color rojo se observan las reflexiones que corresponden a la forma polimórfica I.

En el difractograma obtenido en etanol – agua se aprecia que las reflexiones principales varían con respecto al original. La reflexión de mayor intensidad ubicada en 18.46 (100) grados de 2 theta no se observa en el perfil de difracción del polimorfo I, así mismo, otras reflexiones intensas como 11.45 (57), 12.87 (74), 14.52 (59), 17.64 (58), 20.96 (57) y 23.95 (86) tampoco están presentes en la forma polimórfica I, por lo que se determinó que estas señales corresponden a un nuevo arreglo estructural (polimorfo II).

Las señales correspondientes a la segunda caracterización cristalográfica se observan en azul en la Tabla 18. Los estudios por difracción de rayos-X de muestras policristalinas realizados con el difractograma obtenido con etanol – agua (forma polimórfica II) muestran que la **sal 9b** cristaliza en el sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$  (N°14) y constantes de celda  $a = 13.306$  (5) Å;  $b = 15.476$  (5) Å,  $c = 8.694$  (3) Å,  $\beta = 94.11$  (3) y  $V = 1841.1$  (8) Å<sup>3</sup> con figuras de mérito de  $M_{(20)} = 11.7$  y  $F_{(30)} = 12.0$  (0.0163, 153). En el Anexo 10 se observa el refinamiento de las constantes de la celda unidad mediante el programa NBS\*AIDS83.

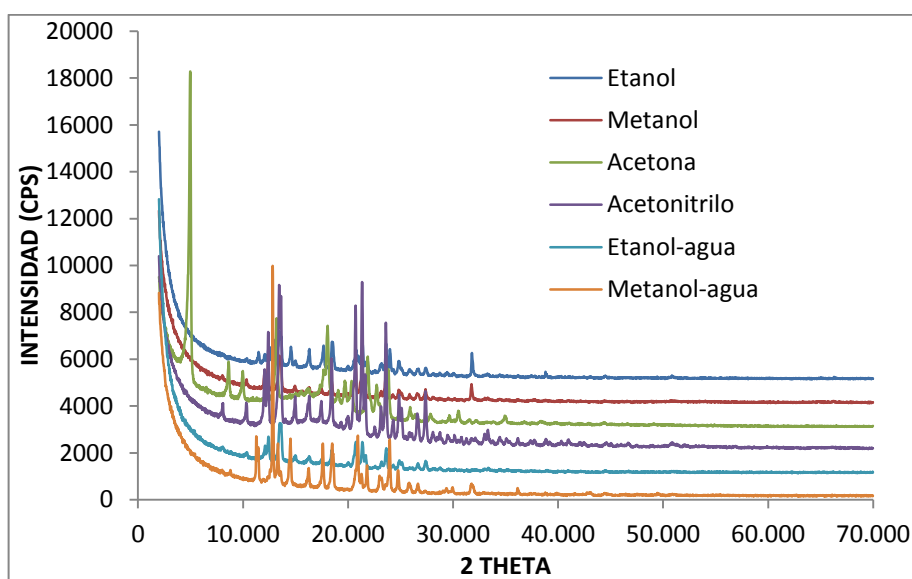
Para los demás difractogramas se observa que la **sal 9b** cristaliza como una mezcla de polimorfos debido a que las reflexiones de las dos estructuras cristalinas (forma I y forma II) se encuentran presentes en los perfiles. En verde se observan las reflexiones que coinciden con las dos formas polimórficas. En la Figura 49 se aprecia una sección de los perfiles de difracción inicial, cristalizado en etanol – agua y acetonitrilo.

**Figura 49.** Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para la **sal 9b** inicial (negro), etanol-agua (azul) y acetonitrilo (rojo)

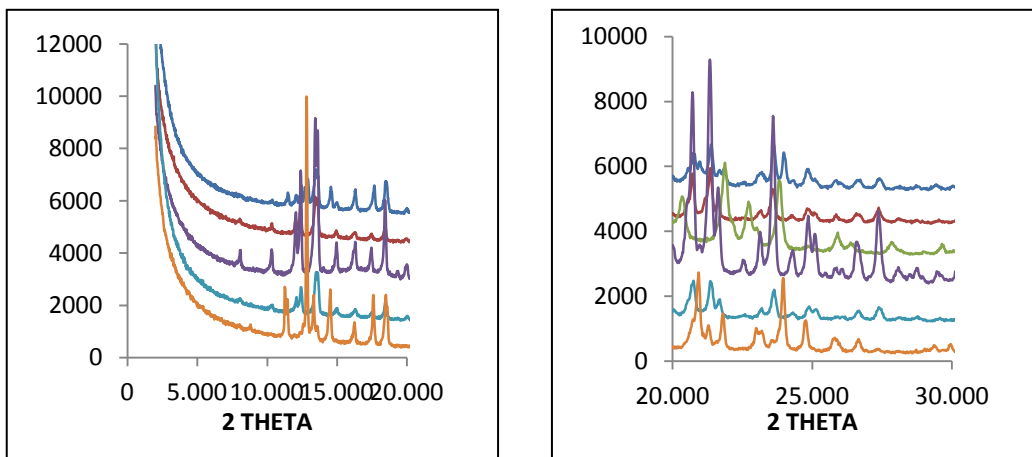


En la figura anterior se observa en negro el perfil inicial, en azul el obtenido con etanol – agua y en rojo con acetonitrilo. Se puede observar que en el perfil rojo se encuentra la mezcla de los difractogramas azul y al negro. Posterior al estudio cristalográfico, se muestra la superposición de los perfiles de difracción obtenidos mediante condiciones termodinámicas (Figura 50).

**Figura 50.** Superposición de los perfiles de difracción obtenidos para la **sal 9b** después del proceso de cristalización bajo condiciones termodinámicas



Continuación Figura 50.



La principal diferencia que se observa en la figura anterior es la posición de mayor intensidad del perfil obtenido con acetona ( $4.9^\circ$  en 2 theta) que no se observa en ningún otro difractograma (tampoco se apreciaba en los perfiles bajo condiciones cinéticas). En la Tabla 19 se detallan las diferencias presentadas en todos los perfiles obtenidos.

**Tabla 19.** Comparación de la posición (2 theta) de los principales máximos de difracción de las cristalizaciones bajo condiciones termodinámicas para la **sal 9b**

ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONIT		ETA-AGUA		MET-AGUA		FORMA I	FORMA II
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0		
				4.966	100								
8.136	6	8.086	9			8.064	8	8.059	10			8.023	
				8.623	12								
8.700	4									8.798	2		8.784
				9.966	9								
10.364	8	10.333	18			10.324	13	10.344	12			10.277	
										11.277	19		
11.481	33									11.441	12		11.454
12.080	26	12.024	37			12.042	34	12.090	34			11.995	
12.438	54	12.382	67	12.309	1	12.395	57	12.421	61	12.356	1	12.340	12.387
12.910	70									12.822	100		12.866

Continuación Tabla 19.

ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONIT		ETA-AGUA		MET-AGUA		FORMA I	FORMA II
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0		
				13.195	28								
										13.314	16		13.325
13.467	100	13.432	89			13.435	87	13.483	100			13.393	
13.615	83	13.572	87			13.602	79	13.619	94	13.584	4	13.563	13.580
		14.059	3			14.022	3	14.021	3				
14.561	55			14.463	2					14.506	23		14.525
14.996	18	14.948	16			14.954	17	14.982	19			14.902	
				15.505	4								
		15.641	3			15.560	3						
				16.218	5								
16.286	56	16.295	14			16.295	18	16.299	18	16.231	9	16.298	16.251
				17.355	7								
		17.428	13			17.436	16	17.488	14			17.435	
17.665	68			17.682	12					17.587	21		17.598
17.989	4			18.031	28								
18.457	82	18.439	36			18.434	45	18.464	41	18.477	26	18.389	18.468
				19.048	6								
		19.309	4			19.338	5	19.411	3			19.325	
				19.714	10								
19.951	14	19.954	7			19.996	10	20.040	9			19.904	
				20.338	11								
20.555	33					20.536	32					20.648	
20.739	68	20.710	85			20.704	83	20.724	67	20.725	4		20.735
20.965	49									20.919	24	20.902	20.956
21.377	86	21.341	100			21.329	100	21.363	70	21.276	7	21.276	21.300
21.666	31	21.620	34			21.621	39	21.662	34			21.569	
21.851	37			21.864	20					21.790	12		21.808
				22.103	6								
22.569	8	22.516	4			22.528	6	22.559	5			22.444	
				22.724	11								
				23.005	4					22.989	7	23.048	23.022
23.147	27	23.135	18			23.127	20	23.171	17	23.174	5		23.206
23.611	89	23.581	62			23.589	74	23.612	55	23.547	3	23.518	23.586
23.978	79			23.817	18					23.948	26		23.948
24.268	12	24.265	9			24.290	11	24.283	11			24.219	
24.816	40	24.836	24	24.848	1	24.837	28	24.873	23	24.748	12	24.789	24.775

Continuación Tabla 19.

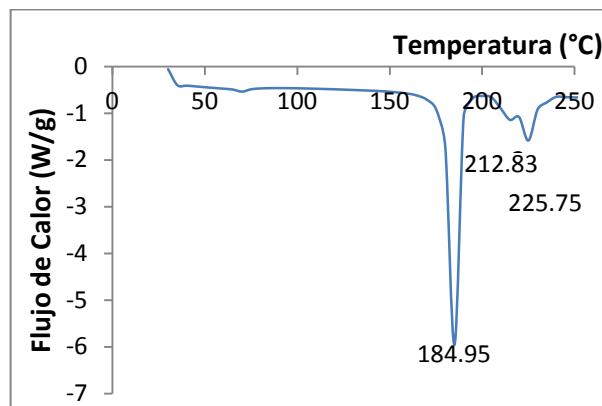
ETANOL		METANOL		ACETONA		ACETONIT		ETA-AGUA		MET-AGUA		FORMA I	FORMA II
2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0	2Theta	I/I0		
25.101	18	25.082	15			25.089	20	25.110	19			25.041	
						25.461	2					25.422	
25.844	14	25.835	13	25.892	4	25.811	4	25.913	5	25.764	8	25.805	25.792
26.001	12	26.038	3			26.053	4	26.074	6			26.038	
				26.364	2								
26.723	17	26.566	14			26.573	18	26.629	17	26.637	5	26.528	26.648
27.339	21	27.370	26			27.357	33	27.375	25	27.338	1	27.299	26.985
				27.839	3								
28.140	8	28.075	8			28.064	6	28.051	6			28.041	
		28.478	3			28.480	3					28.440	
28.723	10	28.735	5			28.732	6	28.755	8			28.736	
										29.363	3		29.401
29.440	11	29.522	5			29.472	5	29.564	6			29.376	
				29.658	3								
										29.938	3		29.959
		30.138	4			30.137	5	30.165	6			30.083	
		30.490	2	30.500	4	30.454	3	30.547	3				
30.825	5	30.739	4			30.783	5	30.777	4			30.735	

En la tabla anterior se observa que los perfiles de difracción obtenidos con metanol, acetonitrilo y etanol – agua, corresponden a la fase inicial (polimorfo I), el obtenido con metanol – agua al polimorfo II y el difractograma de etanol presenta una mezcla de los dos polimorfos mencionados anteriormente.

El perfil de difracción obtenido en acetona muestra una nueva forma de organización de la molécula. En color gris se observan las reflexiones de esta forma cristalina, la cual según los análisis por difracción de rayos-X de polvo muestran que la **sal 9b** bajo condiciones termodinámicas utilizando como solvente acetona cristaliza en una nueva forma polimórfica (polimorfo III) con sistema cristalino monoclinico, grupo espacial P2/m (N°10) y constantes de celda  $a = 10.372$  (7) Å;  $b = 17.683$  (8) Å,  $c = 5.546$  (3) Å,  $\beta = 100.23$  (4) y  $V = 1001.0$  (6) Å<sup>3</sup> con figuras de mérito de  $M_{(20)} = 20.2$  y  $F_{(26)} = 20.2$  (0.0134, 96). El refinamiento de

las constantes de la celda unidad mediante el programa NBS\*AIDS83 se observa en el Anexo 11. En la Figura 51 se observa el termograma de DSC para la cristalización en etanol bajo condiciones de cristalización termodinámicas.

**Figura 51.** Termograma de DSC para la cristalización de **sal 9b** en etanol bajo condiciones termodinámicas



En el termograma anterior se observan tres endotermas, la primera de ellas en 184.95° que corresponde al punto de fusión de la forma inicial de la sal (polimorfo I), las otras dos endotermas ubicadas en 212.83 y 225.75°C corresponden a los puntos de fusión de las nuevas formas polimórficas encontradas (polimorfos II y III). No se puede precisar cuál corresponde a la forma II y cuál a la forma III.

## 5.5 DERIVATIZACIÓN DE AMINAS TIPO 1-N-(PIRIDILMETIL)AMINONAFTALENOS

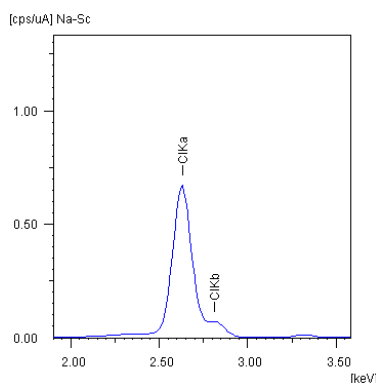
Debido a la actividad biológica antifúngica que presentaron los compuestos sintetizados con presencia del anillo piridínico como sustituyente de la amina, se planteó realizar la formación de sus respectivas sales pues los clorhidratos representan el 43% de las sales utilizadas y aprobadas por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) para administración de fármacos<sup>35</sup>.

El proceso de formación de sales se comprobó determinando la presencia del cloro en la estructura de la molécula por medio de espectrometría de fluorescencia de rayos X de energía dispersiva y por determinación del punto de fusión.

#### 5.5.1 **Sal 4a.**

En el proceso de derivatización se obtuvieron 0.85 g (3.14 mmoles, 74%) del clorhidrato (**4a-sal**) en forma de emulsión marrón. En la Figura 51 se observa el espectro obtenido mediante esta técnica.

**Figura 52.** Espectro de FRX para el derivado del compuesto **4<sup>a</sup>**

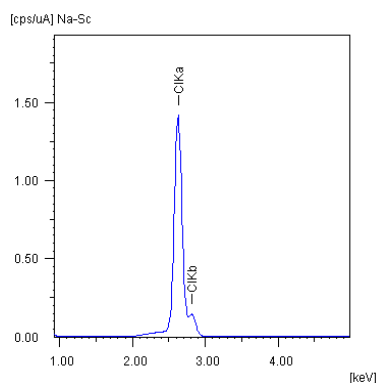


El análisis elemental realizado a la derivatización mediante fluorescencia de rayos-X de energía dispersiva muestra que el cloro está presente en un 99.75% de la muestra analizada. Este resultado es coherente con lo esperado debido a que el equipo donde se realizaron los estudios (SHIMADZU modelo HS800) es apto para identificación y cuantificación de elementos desde el sodio (Na) hasta el uranio (U), por tal razón no se determina carbono, hidrógeno y nitrógeno, siendo el cloro el único elemento presente en la molécula que puede ser identificado y cuantificado mediante esta técnica. Aunque no fue posible obtenerlo de forma sólida, es importante la formación de este derivado para futuros estudios de toxicología, estabilidad y evaluación biológica.

### 5.5.2 **Sal 4b.**

En el proceso de formación del derivado se obtuvieron 0.86 gramos (3.18 mmoles, 74.8%) en forma de cristales púrpuras. Se recurrió a la técnica de FRX (Figura 52) para determinar la presencia del cloro en la estructura del compuesto.

**Figura 53.** Espectro de FRX para el derivado del compuesto **4b**



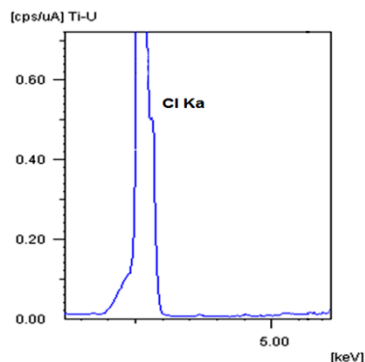
Para el caso de la **sal 4b** se obtuvo una cuantificación de 99.92% de cloro, lo que comprueba la formación del derivado.

Posteriormente se determinó experimentalmente que el derivado tiene un punto de fusión entre 138 - 142 °C, lo cual es coherente con la literatura que indica que generalmente, las sales tienen puntos de fusión más elevados que los compuestos libres que la formaron. En este caso se observó un incremento de más de 70°C en el punto de fusión.

### 5.5.3 **Sal 4c.**

Como resultado del proceso de formación del clorhidrato se obtuvieron 0.91g (3.36 mmoles, 79.1%) de un sólido amarillo correspondiente al derivado de la amina. En la Figura 53 se observa el espectro de FRX para el compuesto **4c**.

**Figura 54.** Espectro de FRX de la derivatización del compuesto **4c**



La cuantificación elemental para el derivado **sal 4c** mostró que el cloro se encuentra en el 98.9%, lo cual es coherente con lo esperado, debido a como se mencionó anteriormente, los demás elementos presentes en la molécula (C, N, H) no son detectables con el espectrómetro a disposición. Adicionalmente, se determinó que el punto de fusión del clorhidrato formado es de 198 – 202°C.

## 5.6 DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD ACUOSA DE LAS NUEVAS SALES FORMADAS

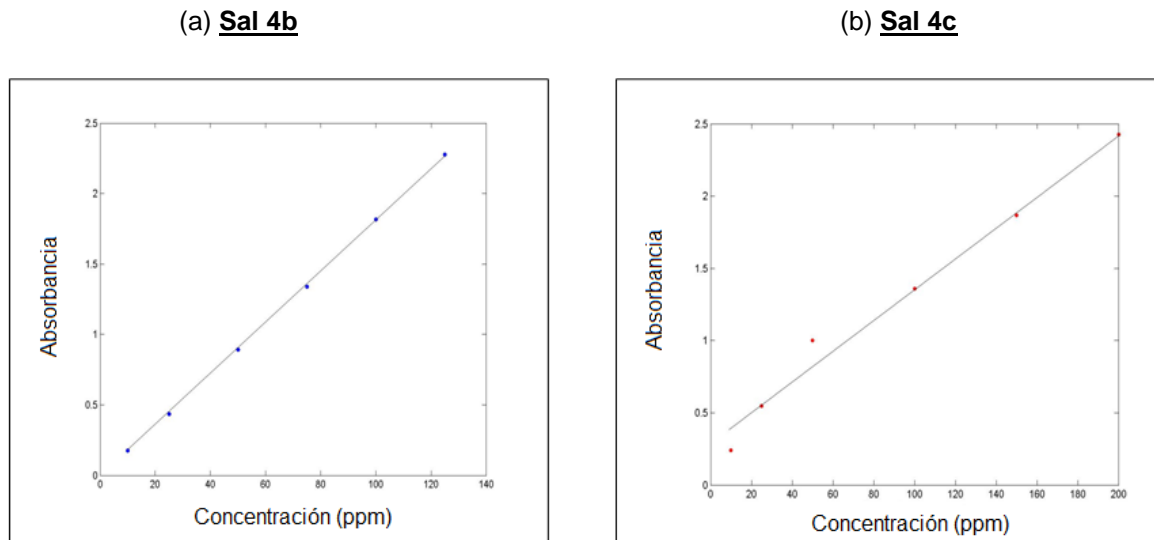
### 5.6.1 Solubilidad de referencia

Las solubilidades acuosas de los clorhidratos de los compuestos 1-N-(3-piridilmetil)aminonaftaleno y 1-N-(4-piridilmetil)aminonaftaleno (**Sal4b** y **Sal4c**) se determinaron a  $25 \pm 0.2^\circ\text{C}$ . Inicialmente se prepararon soluciones de diferentes concentraciones de cada clorhidrato empleando como solvente agua, obteniendo los datos mostrados en la Tabla 20 y con ayuda del software MATLAB Release 12 se obtuvieron las curvas de calibración mostradas en la Figura 55.

**Tabla 20.** Datos obtenidos de Absorbancia para las soluciones de **Sal 4b** y **Sal 4c**

<b>Sal 4b</b>		<b>Sal 4c</b>	
<b>[ppm]</b>	<b>Absorbancia</b>	<b>[ppm]</b>	<b>Absorbancia</b>
10	0,177	10	0,239
25	0,436	25	0,548
50	0,893	50	1,001
75	1,337	100	1,358
100	1,825	150	1,869
125	2,275	200	2,427

**Figura 55.** Curva de calibración de los clorhidratos (a) **Sal 4b** y (b) **Sal 4c**



La regresión lineal de las gráficas de *Concentración en ppm vs. Absorbancia* mostró como resultados las ecuaciones 5 y 6 mostradas a continuación:

$$\text{Sal 4b} \rightarrow A = 0,0183C - 0,0181 \quad r^2 = 0,9998 \quad \text{Ecuación 5}$$

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

Ecuación 6

Las soluciones saturadas se prepararon por adición de un exceso del clorhidrato a un volumen de agua ultrapura especificado en la Tabla 21.

**Tabla 21.** Especificaciones de la preparación de las soluciones saturadas

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

Una vez obtenidas las soluciones saturadas, los excesos se retiraron por filtración y se secaron a temperatura ambiente. Las soluciones saturadas se analizaron en el espectrofotómetro UV ( $\lambda=323$  nm) obteniéndose una absorbancia de 1,229 para **Sal 4b** y de 1,139 para **Sal 4c**. Empleando las regresiones lineales mostradas en las ecuaciones 5 y 6 se determinó la solubilidad acuosa de dichas soluciones cuyos valores son mostrados en la Tabla 22.

**Tabla 22.** Resultados obtenidos para la Solubilidad de Referencia de los derivados

Compuesto	Solubilidad [mol/L]	log S <sub>o</sub> *
<b>Sal 4b</b>	2,096	0,321
<b>Sal 4c</b>	1,474	0,168

\* Log de la solubilidad molar

Los resultados indican que las solubilidades de estas dos sales exhiben una relación inversa con sus puntos de fusión, así el clorhidrato con menor punto de fusión (**Sal 4b**) presentó mayor solubilidad que el de mayor punto de fusión (**Sal 4c**). Estos resultados se ajustan a los observados en publicaciones anteriores en los cuales se observó la misma tendencia y se afirma que los clorhidratos con

mayores puntos de fusión (en un mismo grupo de aminas secundarias) tienen relativamente menores solubilidades, mientras que aquellas con menores puntos de fusión generalmente sus solubilidades son mayores.

## CONCLUSIONES

- El proceso de síntesis planteado fue efectivo para la formación de todas las aminas en estudio, con rendimientos entre 81 y 92% para las aminas secundarias y 64 y 80% para las aminas terciarias.
- Las aminas con presencia del anillo piridínico en su estructura presentaron una respuesta favorable a las pruebas antifúngicas, encontrando resultados moderados contra los hongos: *Mg: Microsporum gypseum* C 115 (MIC = 62.5 y 125  $\mu\text{g/mL}$  para los compuestos **4a** y **4c** respectivamente); *Tr: Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972 (MIC = 62.5  $\mu\text{g/mL}$  para los dos compuestos); *Tm: Trichophyton rubrum* C113 2000 (MIC = 62.5  $\mu\text{g/mL}$  para los dos compuestos), además, el compuesto **4c** también presentó resultados moderados de actividad contra *Cn: Cryptococcus neoformans* ATCC 32264 (MIC = 31.2  $\mu\text{g/mL}$ ).
- Bajo las condiciones de cristalización y solventes empleados no se pudieron determinar estructuras polimórficas del compuesto **4b**. La única estructura encontrada para este compuesto cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda  $a = 15.643$  (4)  $\text{Å}$ ;  $b = 7.841$  (3)  $\text{Å}$ ;  $c = 10.734$  (4)  $\text{Å}$ ;  $\beta = 92.15$  (1) y volumen de 1315.8 (5)  $\text{Å}^3$ .
- La formación de un pseudopolimorfo (solvato) del compuesto **4c** fue posible determinarlo y caracterizarlo utilizando técnicas complementarias como análisis térmicos (DSC y TGA) y difracción de rayos-X de muestras policristalinas. El compuesto cristalizó con y sin solvente en el mismo grupo espacial ( $P2/c$ ) y constantes de celda  $a = 10.241$  (7)  $\text{Å}$ ,  $b = 17.673$  (2)  $\text{Å}$ ,  $c = 5.0285$  (3)  $\text{Å}$ ,  $\beta = 94.57^\circ$  y volumen de 1004.3 (5)  $\text{Å}^3$ .

- En el proceso de calentamiento para eliminar el solvente del solvato **4c**, se encontró que a tiempos prolongados de calentamiento las moléculas se reorganizan lo que conlleva a obtener una nueva forma polimórfica. En este caso, se apreciaron diferencias en las posiciones de las reflexiones en el perfil de difracción después del calentamiento por 20 horas; sin embargo debido a la poca cantidad de señales no fue posible realizar la caracterización cristalográfica al nuevo arreglo estructural.
- En el proceso de cristalización del compuesto **4c** realizado bajo condiciones termodinámicas utilizando como solvente acetonitrilo se observó la presencia de polimorfismo concomitante, debido a que se encuentra la fase inicial y un nuevo arreglo estructural (polimorfo II) el cual cristalizó en el sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/c$  (No. 11) y constantes de celda  $a = 17.887$  (7) Å,  $b = 8.732$  (7) Å,  $c = 17.322$  (5) Å,  $\beta = 112.12^\circ$  y volumen de  $2503.4$  Å<sup>3</sup>.
- El compuesto **8a** se obtuvo en forma de monocristales, realizando el estudio estructural mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal, obteniendo que dicho compuesto cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda de  $a = 6.050$  (1) Å,  $b = 13.553$  (3) Å,  $c = 17.995$  (4) Å,  $\beta = 90^\circ$ ,  $V = 1475.58$  (2) Å<sup>3</sup> y grupo espacial  $P2_1/c$  (N°19). Este es un caso particular debido a que aunque el ángulo  $\beta$  es de  $90^\circ$ , la simetría de de la celda unidad provoca que cristalice en un grupo espacial monoclinico.
- Mediante el estudio por difracción de rayos-X de muestras policristalinas se determinó una nueva forma polimórfica del compuesto **8a** (polimorfo II) formada con acetonitrilo como solvente y bajo condiciones termodinámicas. El polimorfo II cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda

$a = 17.242 (9) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.658 (5) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.335 (4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 96.70 (3)^\circ$   $V = 1464.4 (4) \text{ \AA}^3$  y grupo espacial  $P2_1/n$  (N°14).

- Bajo condiciones de cristalización cinéticas, el compuesto **8a** utilizando como solvente acetonitrilo y acetona – agua, la forma polimórfica II prevalece en la cristalización, mientras que en etanol y metanol, el polimorfo I es el que cristaliza. En el perfil de difracción obtenido con acetona, se observa la presencia de polimorfismo concomitante.
- La caracterización cristalográfica realizada por DRX de muestras policristalinas muestra que el compuesto **8b** cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda  $a = 17.578 (8) \text{ \AA}$ ,  $b = 23.232 (9) \text{ \AA}$ ,  $c = 5.748 (2) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 115.0^\circ (3)$ ,  $V = 2127 (1) \text{ \AA}^3$  y grupo espacial  $P2_1/m$  (N°11).
- Bajo condiciones de cristalización cinéticas utilizando como solvente acetona, etanol – agua, metanol – agua o acetona – agua se obtuvo una segunda forma polimórfica (polimorfo II) del compuesto **8b** la cual cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda  $a = 18.69 (1) \text{ \AA}$ ,  $b = 8.107 (3) \text{ \AA}$ ,  $c = 15.848 (9) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 111.06^\circ (8)$ ,  $V = 2242 (2) \text{ \AA}^3$ , grupo espacial  $P2_1/m$  (N°11).
- Los estudios por DRX de polvo realizados para el compuesto **8b** bajo condiciones termodinámicas de cristalización utilizando como solvente metanol o etanol – agua, muestran unas reflexiones nuevas que pertenecen a una nueva forma de cristalizar (polimorfo III), sin embargo ésta no pudo ser caracterizada por la poca cantidad de reflexiones para realizar el indexado y determinación del grupo espacial, sin embargo se puede concluir que el compuesto **8b** bajo estas condiciones de cristalización presenta polimorfismo concomitante.

- El compuesto **9b** cristalizó en forma de pequeños cristales en el sistema monoclinico con constantes de celda  $a = 13.260 (4) \text{ \AA}$ ;  $b = 15.495 (5) \text{ \AA}$ ,  $c = 7.719 (5) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90.19 (6)$  y  $V = 1586 (1) \text{ \AA}^3$  y grupo espacial  $P2_1/a$  (No 14).
- Debido a que el proceso de cristalización del compuesto **9b** fue bastante limitado y únicamente se obtuvo unos pocos cristales para el estudio estructural, por tal razón se realizó el estudio del comportamiento polimórfico a un derivado formado (**sal 9b**), el cual cristalizó en el sistema ortorrómbico con constantes de celda  $a = 17.170 (2) \text{ \AA}$ ;  $b = 14.302 (2) \text{ \AA}$ ,  $c = 7.047 (1) \text{ \AA}$   $V = 1730.6 (3) \text{ \AA}^3$  y grupo espacial  $P2_12_12_1$  (No 19).
- El proceso de cristalización bajo condiciones cinéticas mostró que utilizando como solvente etanol y metanol no se presentó cambio en la estructura, mientras que los estudios por DRX de muestras policristalinas realizados con el difractograma obtenido con etanol – agua bajo mostraron que la **sal 9b** cristaliza bajo estas condiciones en una nueva forma polimórfica (polimorfo II) con sistema cristalino monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$  (N°19) y constantes de celda  $a = 13.306 (5) \text{ \AA}$ ;  $b = 15.476 (5) \text{ \AA}$ ,  $c = 8.694 (3) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 94.11 (3)$  y  $V = 1841.1 (8) \text{ \AA}^3$ . En el caso de acetona, metanol – agua, acetonitrilo y acetonitrilo – agua se observó presencia de las dos estructuras polimórficas.
- Bajo condiciones termodinámicas, el compuesto **sal 9b** utilizando como solvente metanol, acetonitrilo y etanol – agua, cristalizó en la forma polimórfica I, en metanol – agua en el polimorfo II, en etanol se observaron mezclas de las dos formas polimórficas I y II y en acetona se observó un nuevo arreglo estructural (polimorfo III), el cual cristalizó en el sistema cristalino monoclinico, grupo espacial  $P2/m$  (N°10) y constantes de celda  $a = 10.372 (7) \text{ \AA}$ ;  $b = 17.683 (8) \text{ \AA}$ ,  $c = 5.546 (3) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 100.23 (4)$  y  $V = 1001.0 (6) \text{ \AA}^3$ .

- Se comprobó que los clorhidratos formados provenientes de aminas secundarias siguen la tendencia de que el punto de fusión y la solubilidad acuosa son inversamente proporcionales.

## RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de actividad biológica principalmente antifúngica de los derivados formados (clorhidratos).
- Plantear nuevas condiciones de cristalización para todos los compuestos sintetizados con el fin de obtener monocristales aptos para realizar la caracterización estructural de los polimorfos encontrados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. KRISE, J., OLIYAI, R. Prodrugs of Amines. En: *Biotechnology: Pharmaceutical Aspects*. 1 ed. Kansas: 2007 p 101-131
2. BERNSTEIN, J., IZAK, I. Molecular conformation and electronic structure. III. The crystal and molecular structure of the stable form of N-(*p*-Chlorobenzylidene)-*p*-chloroaniline. En: *J. Chem. Soc*, 1976, 2, p 429-434
3. BOCK, H., SCHÖDEL, H., NÄTHER, C., BUTENSCHNEIN, F. Interactions in crystal: the dimorphism of (2-pyridyl)(2-pyrimidyl)amine. En: *Helv. Chim. Acta*, 1997, 80 p 593-605
4. MARTÍN, A., MOLINA, E. Polimorfismo farmacéutico. Repercusiones industriales y farmacológicas. En: *Ámbito farmacéutico. Farmacocinética*, 2006, 25 p 94-100
5. BERNSTEIN, J., IZAK, I. Polymorphism in Molecular Crystal. 1 ed. Oxford, IUCr, 2002 p 45 – 53, 69 - 84
6. MARTÍNEZ-ROSI, N., PERES, N and Rossi, A. Antifungal Resistance Mechanisms in Dermatophytes. En: *Micropathologia*, 2008, 166 p 369-383
7. CHAMILOS, G., KONTOYIANNIS, D.P. Update on antifungal drug resistance mechanisms of *Aspergillus fumigatus*. En: *Drugs Resistance Updates*, 2005, 8 p 344-358

8. IVERSON, S. and UETRECHT, J. P. Identification of a Reactive Metabolite of Terbinafine: Insights into Terbinafine-Induced Hepatotoxicity. En: *Chem. Res. Toxicol*, 2001, 14 p 175-181
9. KITAMURA, M. Controlling factor of polymorphism in crystallization process. En: *Journal of Crystal Growth*, 2002, 237–239 p 2205–2214
10. SWANEPOEL, E., LIEBENBERG, W., DE VILLIERS, M. M. Quality evaluation of generic drugs by dissolution test: changing the USP dissolution medium to distinguish between active and non.active mebendazole polymorphs. En: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2003, 55 p 345–349
11. VARGAS, L. Y., CASTELLI, M. V., KOUZNETSOV, V. V., URBINA, J. M., LÓPEZ, S., SORTINO, M., ENRIZ, R., RIBAS, J., ZACCHINO, S. In Vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compound with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers. En: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003, 11 p 1531–1550
12. GIZDAVIC-NIKOLAIDIS, M., TRAVAS-SEJDIC, J., KILMARTIN, P.A., BOWMAKER, G.A., COONEY, R.P. Evaluation of antioxidant activity of aniline and polyaniline. En: *Current Applied Physics*, 2004, 4 p 343–346
13. KOUZNETSOV, V. V., VARGAS MÉNDEZ, L. Y., SORTINO, M., VÁSQUEZ, Y., GUPTA, M., FREILE, M., ENRIZ, R., ZACCHINO, S. Antifungal and cytotoxic activities of some N-substituted aniline derivatives bearing a hetaryl fragment. En: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16 p 794–809

14. GROUTAS, W. Mecanismos de Reacción de Química Orgánica. 1 ed. México: Mc Graw Hill, 2002, p 82
15. MACHO, V., KRÁLIK, M., HUDEC, J. and CINGELOVA, J. One stage preparation of Schiff's bases from nitroarenes, aldehydes and carbon monoxide at presence of water. En: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2004, 209 p 69-73
16. IVERSON, S., UETRECHT, J. P. Identification of a Reactive Metabolite of Terbinafine: Insights into Terbinafine-Induced Hepatotoxicity. En: *Chem. Res. Toxicol*, 2001, 14 p 175-181
17. WAUGH, C. D., Terbinafine. En: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 2008, p 1-4
18. TAPIA, C., Mecanismos de acción, reacciones adversas y nuevos antimicóticos. Microbiología y Micología, [online], Chile, 2004, [citado el 15 de octubre de 2011] Disponible en internet: <http://www.medwave.cl/cursos/Micologia2004/2/1.act>
19. BORKA, L., HALEBLIAN, J.K. Crystal polymorphism of pharmaceuticals. En: *Acta Pharm. Jugosl*, 1990, 40 p 71-98
20. RODRIGUEZ-SPONG, B., PRICE, C. P., JAYASANKAR, A., MATZGER, A., RODRIGUEZ-HORNEDO, N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. En: *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, 56 p 241-274
21. BRITTAIN, H. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Drugs and Pharmaceutical Sciences. Marcel Dekker, Inc. USA, 1999 p 95 - 120

22. WARD, M. D. Organic crystal surfaces: structures, properties and reactivity. En: *Curr. Opin. Colloid Interf. Sci.*, 1997, 2 p 51-64
23. CLEGG, W. *Crystal Structure Analysis*, 1 ed. Oxford: IUCr, 2001, p 25 - 36
24. MÜLLER, P., HERBST-IRMER, R., SPEK, A. L. SCHNEIDER, T. R. and SAWAYA, M. R. *Crystal Structure Refinement. A crystallographer's Guide to SHELXL. IUCr Texts on Crystallography*. 8 Oxford University press, 2006
25. SKOOG, D., WEST, D. *Análisis instrumental*. 6 ed. México: Mc Graw Hill. 1996 p 221-267, 497-520, 683-695
26. JENKINS, R., SNYDER, R. L. *X-ray powder diffractometry*, New York: John Wiley & Sons, Inc., Vol. 138, 1996 p 246-254.
27. DONG, C. "PowderX windows-95- based program for X-ray diffraction data processing". En: *J. Appl. Cryst*, 1998, 32 p 838.
28. LOÜER, D., BOULTIF, A. Indexing of powder diffraction patterns for low symmetry lattices by successive dichotomy method. En: *J. Appl crystallogr*, 2004, 24 p 987-993
29. LAUGIER, J., BOCHU, B. CHEKCELL: LMGP-Suite Suite of Programs for the interpretation of X-ray. Experiments, ENSP/Laboratoire des Matériaux et du Génie Physique, BP 46. 38042 Saint Martin d'Hères, France. 1992. <http://www.inpg.fr/LMGP> and <http://www.ccp14.ac.uk/tutorial/lmgp/>
30. MIGUELL, A. D., HUBBARD, C. R., STALICK, J. K. "NBS\*AIDS83: A Fortran program for crystallographic data evaluation," National Bureau of

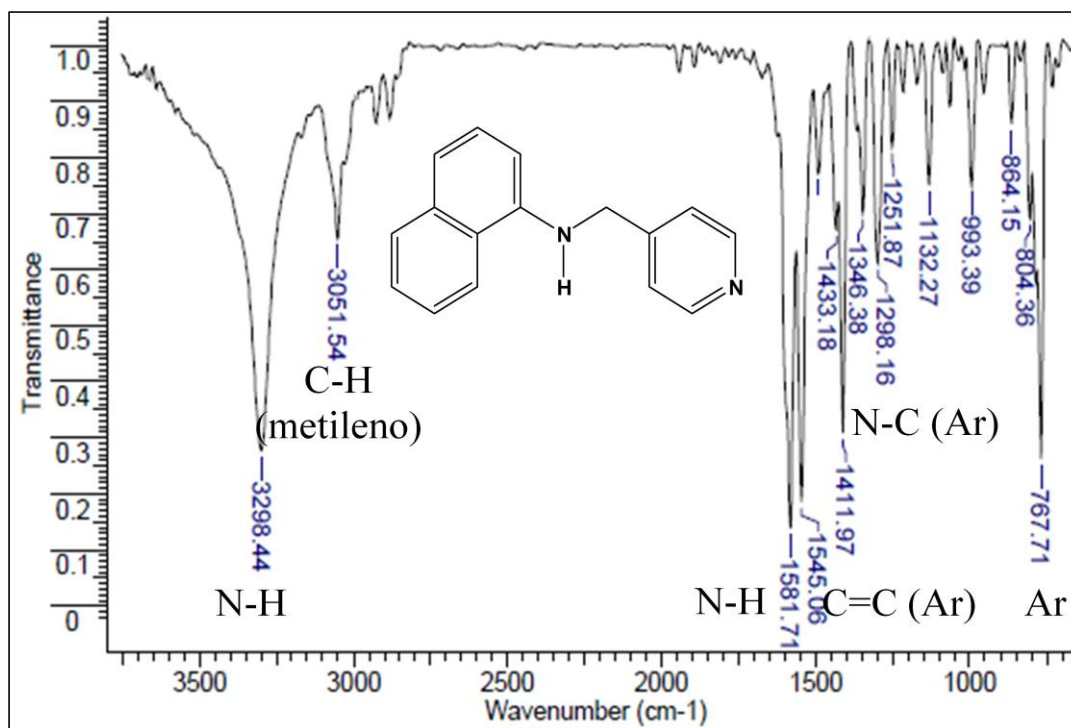
standards (USA), Tech note 1141, (NBS\*AIDS83 is a development of NBS\*AIDS80), 1991

31. de WOLF P. M., A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. En: *J. Appl. Cryst*, 1968, 1 p 108-113
32. Smith GS, Snyder RL,  $F_N$ : A criterion for rating powder diffraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. En: *J. Appl. Cryst*, 1979, 12 p 60-65
33. NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards. In Method M27-A2, 2nd ed.; Wayne, Ed.; NCCLS: Pennsylvania, 2002; Vol. 22 (15), pp 1–29.
34. NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards. In Method M-38A, 2nd ed.; Wayne, Ed.; NCCLS: Pennsylvania, 2002; Vol. 22 (16), pp 1–2.
35. THOMAS, E., RUBINO, J. Solubility, melting point and salting-out relationships in a group of secondary amine hydrochloride salts. En: *International Journal of Pharmaceutics*, 1996, 130 p 179-183

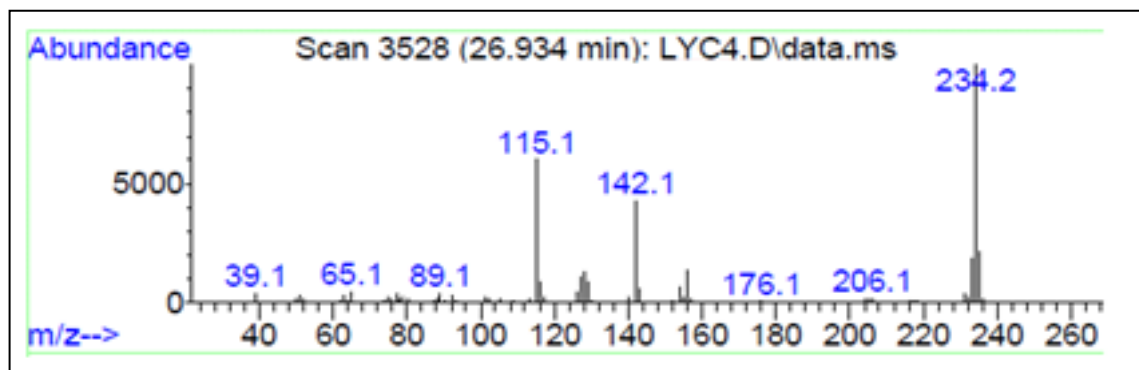
## ANEXOS

### Anexo 1. Caracterización Molecular del compuesto **4c**.

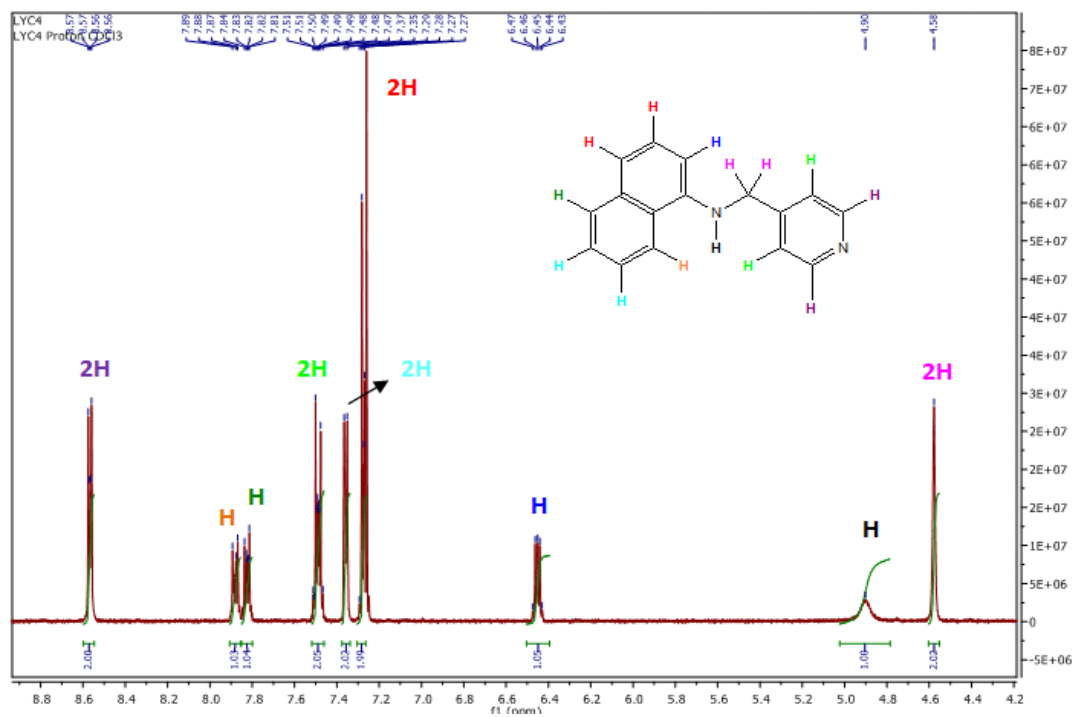
#### (a) Espectroscopía Infrarroja



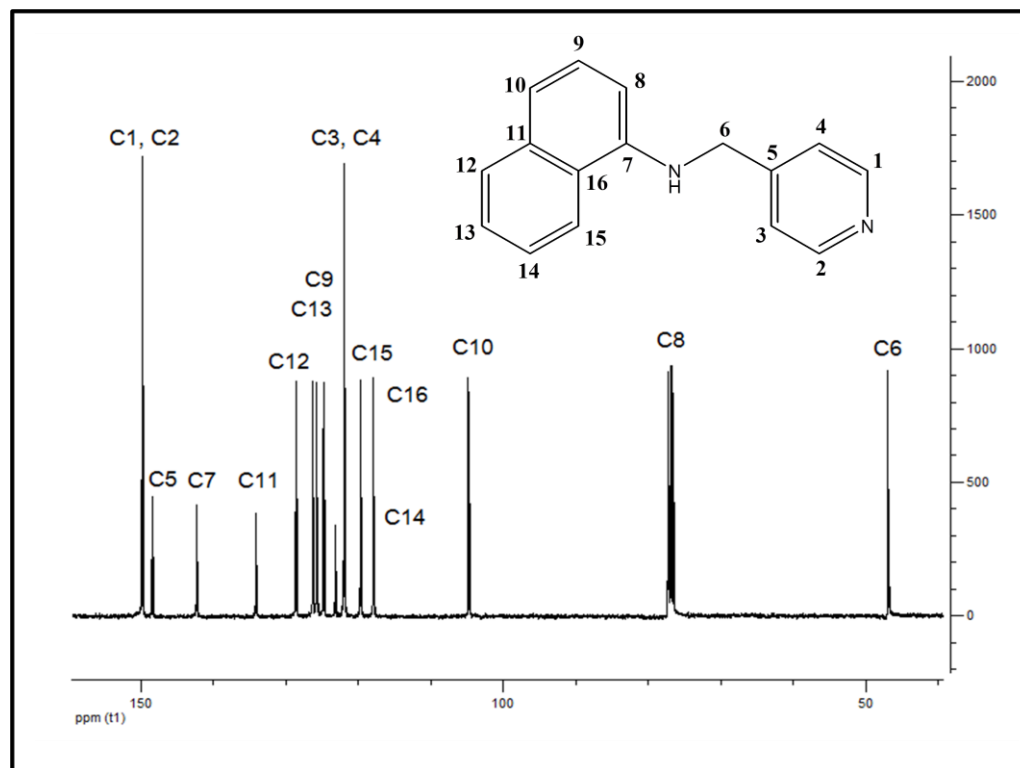
#### (b) Espectrometría de masas



(c) Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN)



(d) Resonancia Magnética Nuclear ( $^{13}\text{C}$ -RMN)



**Anexo 2. Salida de NBS para el compuesto 4b.**

```

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

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

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

*** MONOCLINIC ***          ***          ;1/11/27      11:33:06

      A          B          C          Alpha      Beta      Gamma      VOLUME
RECIPROCAL CELL
.63972E-01 .12753E+00 .93223E-01  90.0000  87.8497  90.0000.759995E-03
R C STNDRD ERRS
.18263E-04 .51999E-04 .30254E-04  .0000  .0156  .0000
R C CORRECTIONS
.23420E-08 .12940E-08-.42963E-08  .0000  .0000  .0000*****
DIRECT CELL
15.642850  7.841483 10.734490  90.0000  92.1503  90.00001315.799000
D C STNDRD ERRS
.004450  .003197  .003504  .0000  .0156  .0000  .479834
D C CORRECTIONS
.000000  .000000  .000001  .0000  .0000  .0000  .000122

DIRECT CELL VARIANCE-COVARIANCE MATRIX          ROW
.198069E-04-.279041E-05-.912975E-05 .000000E+00-.946744E-07 .000000E+00      1

```

-.279041E-05	.102232E-04	-.278280E-05	.000000E+00	-.374999E-07	.000000E+00	2
-.912975E-05	-.278280E-05	.122790E-04	.000000E+00	.191888E-06	.000000E+00	3
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	4
-.946744E-07	-.374999E-07	.191888E-06	.000000E+00	.745144E-07	.000000E+00	5
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	6

DIRECT CELL	CORRELATION	MATRIX				ROW
1.000000	-.196095	-.585423	.000000	-.077930	.000000	1
-.196095	1.000000	-.248374	.000000	-.042965	.000000	2
-.585423	-.248374	1.000000	.000000	.200607	.000000	3
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	4
-.077930	-.042965	.200607	.000000	1.000000	.000000	5
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	6

		<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL		
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT
1	15.6318						1	0	0		5.649		
2	10.7269						0	0	1		8.236		
3	9.0037	8.9916	0	-1	0	1C	-1	0	1	9.829	9.816	-.013	1.0
4	8.6938	8.6985	0	1	0	1C	1	0	1	10.161	10.166	.005	1.0
5	7.8159	7.8214	0	2	0	0C	2	0	0	11.304	11.312	.008	1.0
6	7.0090	7.0152	0	1	1	0C	1	1	0	12.608	12.619	.011	1.0
7	6.4329						-2	0	1		13.755		
8	6.3304	6.3265	0	0	1	1C	0	1	1	13.987	13.978	-.009	1.0
9	6.2071						2	0	1		14.258		
10	5.9133	5.9078	0	-1	1	1C	-1	1	1	14.984	14.970	-.014	1.0
11	5.8229	5.8285	0	1	1	1C	1	1	1	15.189	15.204	.015	1.0
12	5.5357	5.5352	0	2	1	0C	2	1	0	15.999	15.997	-.002	1.0
13	5.3635						0	0	2		16.515		
14	5.2106						3	0	0		17.003		
15	5.1326						-1	0	2		17.263		







THEORETICAL # of LINES = 104

THEORETICAL RESOLVABLE = 88

UNIQUE OBSERVED LINES = 27

TOTAL LINES INPUT= 27

NUMBER INDEXED= 27

NUMBER UNINDEXED= 0

NUMBER FLAGGED = 0

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

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = .001

# with DIFF > +0.05(2-Theta) = 0

# with DIFF < -0.05(2-Theta) = 0

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = .12

M(20) = 29.8 (DLIMIT = 3.4896, # POSSIBLE = 44)

X(20) = 0

F(27) = 33.2 (DELTA 2-Theta = .0084, # POSSIBLE = 97)

**Anexo 3. Salida de NBS para el compuesto 4c.**

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

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

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

.....

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
---	---	---	-------	------	-------	--------

RECIPROCAL CELL

.97910E-01	.56610E-01	.18248E+00	90.0000	79.8866	90.0000	.995732E-03
------------	------------	------------	---------	---------	---------	-------------

R C STNDRD ERRS

.44600E-04	.19467E-04	.57743E-04	.0000	.0326	.0000	
------------	------------	------------	-------	-------	-------	--

R C CORRECTIONS

-.55018E-08	.13655E-08	.59649E-08	.0000	.0000	.0000	*****
-------------	------------	------------	-------	-------	-------	-------

DIRECT CELL

10.374680	17.664770	5.566416	90.0000	100.1134	90.0000	1004.286000
-----------	-----------	----------	---------	----------	---------	-------------

D C STNDRD ERRS

.004985	.006074	.001673	.0000	.0326	.0000	.463150
---------	---------	---------	-------	-------	-------	---------

D C CORRECTIONS

.000001	.000000	.000000	.0000	.0000	.0000	.000122
---------	---------	---------	-------	-------	-------	---------

DIRECT CELL VARIANCE-COVARIANCE MATRIX

ROW

.248477E-04	-.792721E-05	-.209316E-05	.000000E+00	.978081E-06	.000000E+00	1
-.792721E-05	.368992E-04	-.256313E-05	.000000E+00	-.406881E-06	.000000E+00	2
-.209316E-05	-.256313E-05	.280041E-05	.000000E+00	.825764E-08	.000000E+00	3
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	4

.978081E-06-.406881E-06 .825763E-08 .000000E+00 .323000E-06 .000000E+00 5  
 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 6

DIRECT CELL	CORRELATION	MATRIX				ROW
1.000000	-.261800	-.250928	.000000	.345248	.000000	1
-.261800	1.000000	-.252146	.000000	-.117858	.000000	2
-.250928	-.252146	1.000000	.000000	.008682	.000000	3
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	4
.345248	-.117858	.008682	.000000	1.000000	.000000	5
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	6

		<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL		
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT
1	17.6648	17.7590	0	0	1	0C	0	1	0	4.972	4.999	.027	1.0
2	10.2135	10.2356	0	1	0	0C	1	0	0	8.632	8.651	.019	1.0
3	8.8419	8.8559	0	-1	1	0C	-1	1	0 M	9.980	9.996	.016	1.0
4	8.8324						0	2	0		10.007		
5	6.6808	6.6943	0	-1	2	0C	-1	2	0	13.215	13.242	.027	1.0
6	5.8883	5.8832	0	0	3	0C	0	3	0	15.047	15.034	-.013	1.0
7	5.4799	5.4814	0	0	0	1C	0	0	1	16.157	16.161	.004	1.0
8	5.2339	5.2304	0	0	1	1C	0	1	1 M	16.938	16.927	-.011	1.0
9	5.2262						-1	0	1		16.952		
10	5.1067						2	0	0		17.351		
11	5.1012	5.0931	0	1	3	0C	1	3	0 M	17.398	17.370	-.028	1.0
12	5.0115	5.0153	0	-1	1	1C	-1	1	1	17.670	17.684	.014	1.0
13	4.9059	4.9082	0	2	1	0C	2	1	0	18.059	18.068	.009	1.0
14	4.6565	4.6565	0	0	2	1C	0	2	1	19.044	19.044	.000	1.0
15	4.5101						1	0	1		19.668		
16	4.4978	4.5013	0	-1	2	1C	-1	2	1 M	19.707	19.722	.015	1.0
17	4.4210						-2	2	0		20.069		
18	4.4162	4.4183	0	0	4	0C	0	4	0 M	20.081	20.091	.010	1.0

19	4.3699	4.3624	0	1	1	1C	1	1	1	20.341	20.306	-.035	1.0
20	4.1136	4.1086	0	-2	0	1C	-2	0	1	21.612	21.586	-.026	1.0
21	4.0535	4.0558	0	1	4	0C	1	4	0	21.897	21.909	.012	1.0
22	4.0167						1	2	1		22.113		
23	4.0115						0	3	1		22.142		
24	4.0064	4.0040	0	-2	1	1C	-2	1	1 M	22.184	22.170	-.014	1.0
25	3.9087	3.9117	0	-1	3	1C	-1	3	1	22.714	22.732	.018	1.0
26	3.8579	3.8573	0	-2	3	0C	-2	3	0	23.039	23.035	-.004	1.0
27	3.7290	3.7321	0	-2	2	1C	-2	2	1	23.823	23.843	.020	1.0
28	3.5805						1	3	1		24.847		
29	3.5330						0	5	0		25.187		
30	3.4463						2	0	1		25.831		
31	3.4386	3.4370	0	0	4	1C	0	4	1	25.902	25.890	-.012	1.0
32	3.4045						3	0	0		26.154		
33	3.3825						2	1	1		26.327		
34	3.3732						-1	4	1		26.401		
35	3.3722	3.3688	0	-2	3	1C	-2	3	1 M	26.436	26.409	-.027	1.0
36	3.3430	3.3478	0	3	1	0C	3	1	0 M	26.605	26.644	.039	1.0
37	3.3404						-2	4	0		26.665		
38	3.3388						-1	5	0		26.678		
39	3.2106	3.2133	0	2	2	1C	2	2	1	27.740	27.764	.024	1.0
40	3.1767	3.1760	0	-3	2	0C	-3	2	0	28.073	28.067	-.006	1.0
41	3.1554	3.1567	0	1	4	1C	1	4	1 M	28.248	28.260	.012	1.0
42	3.1504						-3	0	1		28.305		
43	3.1015						-3	1	1		28.761		
44	3.0100	3.0072	0	-2	4	1C	-2	4	1	29.684	29.655	-.029	1.0
45	2.9743						2	3	1		30.019		
46	2.9693						0	5	1		30.071		
47	2.9673	2.9675	0	-3	2	1C	-3	2	1 M	30.090	30.092	.002	1.0
48	2.9473						-3	3	0		30.301		
49	2.9441						0	6	0		30.335		

50	2.9269	2.9269	0	-1	5	1C	-1	5	1	30.518	30.517	-.001	1.0
51	2.9054						2	5	0		30.749		
52	2.8289						1	6	0		31.601		
53	2.7812						1	5	1		32.158		
54	2.7778						-3	3	1		32.199		
55	2.7710	2.7725	0	-1	0	2C	-1	0	2	32.262	32.281	.019	1.0
56	2.7400						0	0	2		32.656		
57	2.7375	2.7347	0	-1	1	2C	-1	1	2 M	32.721	32.686	-.035	1.0
58	2.7169	2.7179	0	2	4	1C	2	4	1	32.929	32.941	.012	1.0
59	2.7076						0	1	2		33.058		
60	2.6963						-3	4	0		33.200		
61	2.6880						3	0	1		33.305		
62	2.6802	2.6776	0	-2	5	1C	-2	5	1	33.439	33.406	-.033	1.0
63	2.6574						3	1	1		33.700		
64	2.6439	2.6453	0	-1	2	2C	-1	2	2	33.859	33.878	.019	1.0
65	2.6169						0	2	2		34.237		
66	2.6131						-2	0	2		34.289		
67	2.5935	2.5949	0	0	6	1C	0	6	1	34.537	34.556	.019	1.0
68	2.5850	2.5850	0	-2	1	2C	-2	1	2	34.673	34.674	.001	1.0
69	2.5715	2.5717	0	3	2	1C	3	2	1	34.858	34.861	.003	1.0
70	2.5651						-1	6	1		34.951		
71	2.5647	2.5629	0	-3	4	1C	-3	4	1 M	34.982	34.957	-.025	1.0
72	2.5534						4	0	0		35.117		
73	2.5506						2	6	0		35.156		
74	2.5372						1	0	2		35.348		
75	2.5271						4	1	0		35.494		
76	2.5235						0	7	0		35.546		
77	2.5115						1	1	2		35.723		
78	2.5072						-1	3	2		35.785		
79	2.5057						-2	2	2		35.807		
80	2.4877						-4	0	1		36.075		



112	2.2081						0	8	0		40.834
113	2.2022						1	7	1		40.948
114	2.2000	2.1976	0	1	4	2C	1	4	2	M	41.039 40.991 -0.048 1.0
115	2.1850						2	2	2		41.286
116	2.1803						-1	5	2		41.378
117	2.1787						-3	3	2		41.410
118	2.1730						4	0	1		41.524
119	2.1675						-4	4	1		41.635
120	2.1651						0	5	2		41.682
121	2.1582						-1	8	0		41.821
122	2.1511						-3	6	1		41.968
123	2.1510						-2	7	1		41.968

REFLECTION SUMMARY for ENTIRE PATTERN:

ESTIMATED RESOLUTION = .050 deg 2-Theta

THEORETICAL # of LINES = 123

THEORETICAL RESOLVABLE = 91

UNIQUE OBSERVED LINES = 44

TOTAL LINES INPUT= 44

NUMBER INDEXED= 44

NUMBER UNINDEXED= 0

NUMBER FLAGGED = 0

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

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = -.002

# with DIFF > +0.05(2-Theta) = 0

# with DIFF < -0.05(2-Theta) = 0

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = .69

M(20) = 19.4 (DLIMIT = 3.7167, # POSSIBLE = 27)

X(20) = 0

F(30) = 33.3 (DELTA 2-Theta = .0164, # POSSIBLE = 55)

Anexo 4. Salida de NBS para el compuesto 8a.

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

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

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

\*\*\* MONOCLINIC \*\*\* ;1/12/05 16:55:18

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL						
.16489E+00	.73961E-01	.55586E-01	90.0000	90.0031	90.0000	.677879E-03
R C CORRECTIONS						
-.26924E-03	.22892E-03	-.94070E-04	.0000	.3891	.0000	*****
DIRECT CELL						
6.064749	13.520620	17.990290	90.0000	89.9969	90.0000	1475.189000
D C CORRECTIONS						
.009749	-.041978	.029987	.0000	-.3891	.0000	.294678

Cycle 3 4a

2-Theta TOLERANCE = .06762

N	H	K	L	D calc	D obs	Lambda	2-é calc	2-é obs	2-é DIFF	WT
1	0	1	1	10.80844	10.79747	1.540600	8.17368	8.18200	-.00832	1.00
2	0	1	2	7.48916	7.48236	1.540600	11.80723	11.81800	-.01077	1.00
3	0	2	0	6.76031	6.76674	1.540600	13.08549	13.07300	.01249	1.00
4	1	0	0	6.06475	6.06475	1.540600	14.59400	14.59400	.00000	1.00
5	0	1	3	5.48178	5.46527	1.540600	16.15589	16.20500	-.04911	1.00
6	0	2	2	5.40422	5.40302	1.540600	16.38932	16.39300	-.00368	1.00
7	0	1	4	4.26765	4.27629	1.540600	20.79747	20.75500	.04247	1.00
8	2	0	0	3.03237	3.02792	1.540600	29.43168	29.47600	-.04432	1.00
9	0	0	6	2.99838	2.99386	1.540600	29.77302	29.81900	-.04598	1.00

SINGULAR NORMAL EQUATION MATRIX - ROW 4 LINEARLY DEPENDENT on PREVIOUS ROWS

Cycle 4 4a

2-Theta TOLERANCE = .05000

N	H	K	L	D calc	D obs	Lambda	2-é calc	2-é obs	2-é DIFF	WT
1	0	1	1	10.80844	10.79747	1.540600	8.17368	8.18200	-.00832	1.00
2	0	1	2	7.48916	7.48236	1.540600	11.80723	11.81800	-.01077	1.00
3	0	2	0	6.76031	6.76674	1.540600	13.08549	13.07300	.01249	1.00
4	1	0	0	6.06475	6.06475	1.540600	14.59400	14.59400	.00000	1.00
5	0	1	3	5.48178	5.46527	1.540600	16.15589	16.20500	-.04911	1.00
6	0	2	2	5.40422	5.40302	1.540600	16.38932	16.39300	-.00368	1.00
7	0	2	3	4.48612	4.48303	1.540600	19.77421	19.78800	-.01379	1.00
8	0	1	4	4.26765	4.27629	1.540600	20.79747	20.75500	.04247	1.00
9	2	0	0	3.03237	3.02792	1.540600	29.43168	29.47600	-.04432	1.00
10	0	0	6	2.99838	2.99386	1.540600	29.77302	29.81900	-.04598	1.00
11	0	4	3	2.94460	2.94628	1.540600	30.32979	30.31200	.01779	1.00

SINGULAR NORMAL EQUATION MATRIX - ROW 4 LINEARLY DEPENDENT on PREVIOUS ROWS

N O S O L U T I O N

				<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT
1	10.8084	10.7975	0	0	1	1C	0	1	1	8.182	8.174	-.008	1.0
2	8.9951						0	0	2		9.825		
3	7.4892	7.4824	0	0	1	2C	0	1	2	11.818	11.807	-.011	1.0
4	6.7603	6.7667	0	0	2	0C	0	2	0	13.073	13.085	.012	1.0

5	6.3283						0	2	1			13.983		
6	6.0647	6.0647	0	1	0	0C	1	0	0		14.594	14.594	.000	1.0
7	5.5336						1	1	0			16.004		
8	5.4818	5.4653	0	0	1	3C	0	1	3		16.205	16.156	-.049	1.0
9	5.4042	5.4030	0	0	2	2C	0	2	2		16.393	16.389	-.004	1.0
10	5.2891						1	1	1			16.749		
11	5.2889	5.2796	0	-1	1	1C	-1	1	1	M	16.779	16.749	-.030	1.0
12	5.0287						1	0	2			17.623		
13	5.0284	5.0280	0	-1	0	2C	-1	0	2	M	17.625	17.624	-.001	1.0
14	4.7133						1	1	2			18.812		
15	4.7130	4.7044	0	-1	1	2C	-1	1	2	M	18.848	18.813	-.035	1.0
16	4.5144						1	2	0			19.649		
17	4.4976						0	0	4			19.723		
18	4.4861	4.4830	0	0	2	3C	0	2	3		19.788	19.774	-.014	1.0
19	4.3787						1	2	1			20.265		
20	4.3786	4.3758	0	-1	2	1C	-1	2	1	M	20.278	20.265	-.013	1.0
21	4.3718						0	3	1			20.297		
22	4.2677	4.2763	0	0	1	4C	0	1	4		20.755	20.797	.042	1.0
23	4.0668						1	1	3			21.837		
24	4.0666						-1	1	3			21.838		
25	4.0348						1	2	2			22.012		
26	4.0347						-1	2	2			22.013		
27	4.0294	4.0316	0	0	3	2C	0	3	2	M	22.030	22.042	.012	1.0
28	3.7446						0	2	4			23.742		
29	3.6174						-1	3	0			24.590		
30	3.6127						1	0	4			24.622		
31	3.6125						-1	0	4			24.624		
32	3.6067	3.6075	0	1	2	3C	1	2	3	M	24.658	24.664	.006	1.0
33	3.6066						-1	2	3			24.665		
34	3.6028						0	3	3			24.691		
35	3.5464						1	3	1			25.090		
36	3.5464						-1	3	1			25.090		
37	3.4902						1	1	4			25.500		
38	3.4901	3.4900	0	-1	1	4C	-1	1	4	M	25.502	25.502	.000	1.0
39	3.4770						0	1	5			25.599		
40	3.3802						0	4	0			26.346		
41	3.3562						1	3	2			26.537		
42	3.3561						-1	3	2			26.538		
43	3.3220						0	4	1			26.815		
44	3.1863						1	2	4			27.981		
45	3.1861	3.1852	0	-1	2	4C	-1	2	4	M	27.990	27.982	-.008	1.0
46	3.1835						0	3	4			28.005		
47	3.1762						0	2	5			28.071		
48	3.1641						0	4	2			28.180		
49	3.0975						1	3	3			28.799		
50	3.0974						-1	3	3			28.800		
51	3.0324	3.0279	0	2	0	0C	2	0	0		29.476	29.432	-.044	1.0
52	3.0165						1	1	5			29.590		
53	3.0164	3.0115	0	-1	1	5C	-1	1	5	M	29.640	29.591	-.049	1.0
54	2.9984	2.9939	0	0	0	6C	0	0	6		29.819	29.773	-.046	1.0
55	2.9589						2	1	0			30.180		
56	2.9525						-1	4	0			30.246		
57	2.9446	2.9463	0	0	4	3C	0	4	3		30.312	30.330	.018	1.0
58	2.9273						0	1	6			30.514		
59	2.9197						2	1	1			30.595		
60	2.9196						-2	1	1			30.596		
61	2.9136						1	4	1			30.661		
62	2.9136						-1	4	1			30.661		
63	2.8735						2	0	2			31.099		
64	2.8734						-2	0	2			31.100		
65	2.8188						1	3	4			31.718		
66	2.8187	2.8164	0	-1	3	4C	-1	3	4	M	31.746	31.719	-.027	1.0
67	2.8137						1	2	5			31.777		
68	2.8136						-1	2	5			31.778		
69	2.8119						0	3	5			31.798		
70	2.8108						2	1	2			31.811		
71	2.8107						-2	1	2			31.812		
72	2.8053						1	4	2			31.875		

73	2.8053	2.8019	0	-1	4	2C	-1	4	2	M	31.914	31.875	-.039	1.0
74	2.7668						2	2	0			32.331		
75	2.7409						0	2	6			32.645		
76	2.7347						2	2	1			32.721		
77	2.7346						-2	2	1			32.722		
78	2.7021						0	4	4			33.126		
79	2.6879						1	0	6			33.307		
80	2.6878						-1	0	6			33.308		
81	2.6741						0	5	1			33.484		
82	2.6535						2	1	3			33.751		
83	2.6534						-2	1	3			33.753		
84	2.6489						1	4	3			33.812		
85	2.6489						-1	4	3			33.812		
86	2.6445						2	2	2			33.869		
87	2.6445						-2	2	2			33.870		
88	2.6363						1	1	6			33.978		
89	2.6362						-1	1	6			33.980		
90	2.5896						0	5	2			34.610		
91	2.5511						1	3	5			35.150		
92	2.5510						-1	3	5			35.151		
93	2.5248						0	1	7			35.527		
94	2.5159						2	3	0			35.657		
95	2.5143						2	0	4			35.680		
96	2.5142						-2	0	4			35.682		
97	2.5123						2	2	3			35.710		
98	2.5122						-2	2	3			35.711		
99	2.4977						1	2	6			35.926		
100	2.4976						-1	2	6			35.927		
101	2.4964						0	3	6			35.946		
102	2.4917						2	3	1			36.016		
103	2.4916						-2	3	1			36.016		
104	2.4720	2.4722	0	2	1	4C	2	1	4	M	36.309	36.313	.004	1.0
105	2.4718						-2	1	4			36.315		
106	2.4697						1	5	0			36.347		
107	2.4682						1	4	4			36.370		
108	2.4682						-1	4	4			36.371		
109	2.4651						0	5	3			36.418		
110	2.4636						0	4	5			36.441		
111	2.4468	2.4498	0	1	5	1C	1	5	1	M	36.654	36.700	.046	1.0
112	2.4468						-1	5	1			36.700		
113	2.4229						2	3	2			37.074		
114	2.4229						-2	3	2			37.075		
115	2.4023						0	2	7			37.405		
116	2.3816						1	5	2			37.742		
117	2.3816						-1	5	2			37.742		
118	2.3566						2	2	4			38.157		
119	2.3565						-2	2	4			38.159		
120	2.3310						1	1	7			38.594		
121	2.3309						-1	1	7			38.596		
122	2.3200						2	3	3			38.783		
123	2.3200						-2	3	3			38.784		
124	2.3175						0	5	4			38.827		
125	2.3085						1	3	6			38.984		
126	2.3084						-1	3	6			38.986		
127	2.2854	2.2856	0	2	1	5C	2	1	5	M	39.391	39.394	.003	1.0
128	2.2853						-2	1	5			39.397		
129	2.2837						1	5	3			39.426		
130	2.2836						-1	5	3			39.426		
131	2.2825						1	4	5			39.447		
132	2.2824						-1	4	5			39.449		
133	2.2572						2	4	0			39.908		
134	2.2534						0	6	0			39.977		
135	2.2488						0	0	8			40.063		
136	2.2431						0	4	6			40.170		
137	2.2396						2	4	1			40.234		
138	2.2396						-2	4	1			40.235		
139	2.2360	2.2367	0	0	6	1C	0	6	1	M	40.289	40.303	.014	1.0
140	2.2335						1	2	7			40.349		



Anexo 5. Salida de NBS para el polimorfo II del compuesto **8a**.

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

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

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

.....

\*\*\* MONOCLINIC \*\*\* \*\*\* ;2/ 1/05 8:43:27

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.  
 17.2260 7.6480 11.3264 96.681 CELL 1  
 4E A- ESDS 2  
 P21/n 14C 1482.06 SG-I 3  
 P21/n 14C 1482.06 SG-F 4  
 O FLGS 5  
 T-2 .00 1.00 .00 / .00 .00 1.00 / 1.00 .00 .00 MATX  
 1.00: 1.00 .00 .00 / .00 1.00 .00 / .00 .00 1.00 MATX C  
 17.226 7.648 11.326 90.00 96.68 90.00 1482.06 C-IN  
 7.648 11.326 17.226 96.68 90.00 90.00 1482.06 35 C-RD D  
 17.226 7.648 11.326 90.00 96.68 90.00 2.2524 1.4810 C-CD E  
 58.492 128.287 296.735 -22.699 .000 .000 DOTM  
 1.5406 2 PDF1 F  
 0.05 PDF2 G  
 ;2/ 1/05 0 0 pc 90/02/28 HIST K  
 A B C Alpha Beta Gamma VOLUME  
 RECIPROCAL CELL  
 .58449E-01 .13075E+00 .88893E-01 89.99999 83.31899 89.99999 .674738E-03  
 DIRECT CELL  
 17.226000 7.648000 11.326400 90.00000 96.68100 90.00000 .148206E+04  
 1-THETA ANGLES THTMX = 20.0 NCYC = 2 TOLMN = .0250 TOLMX = .1000  
 THEMX = 22.2 DMIN = 2.040792 LAMBDA = 1.5406000  
 2 CONDITIONS for NON-EXTINCTION requested  
 H0L H+L = 2n  
 OK0 K = 2n

A B C Alpha Beta Gamma VOLUME  
 RECIPROCAL CELL  
 .58395E-01 .13059E+00 .88830E-01 90.0000 83.3005 90.0000 .672750E-03  
 R C STNDRD ERRS  
 .32345E-04 .82744E-04 .31011E-04 .0000 .0342 .0000  
 R C CORRECTIONS  
 -.30060E-08 .63478E-08 .10052E-08 .0000 .0000 .0000\*\*\*\*\*  
 DIRECT CELL  
 17.242520 7.657840 11.334830 90.0000 96.6995 90.0000 1486.436000  
 D C STNDRD ERRS  
 .009724 .004852 .004106 .0000 .0342 .0000 .848268  
 D C CORRECTIONS  
 .000002 .000000 .000000 .0000 .0000 .0000 .000122

DIRECT CELL VARIANCE-COVARIANCE MATRIX ROW  
 .945561E-04-.228711E-04-.818054E-05 .000000E+00 .118498E-05 .000000E+00 1  
 -.228711E-04 .235449E-04-.306274E-05 .000000E+00-.359575E-07 .000000E+00 2  
 -.818054E-05-.306274E-05 .168567E-04 .000000E+00 .687163E-06 .000000E+00 3  
 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 4  
 .118498E-05-.359575E-07 .687163E-06 .000000E+00 .356052E-06 .000000E+00 5  
 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 .000000E+00 6

DIRECT CELL			CORRELATION			MATRIX			ROW			
1	1.000000											
2	-.484722		-.484722			.000000			.204225	.000000		1
3	-.204904		1.000000			-.153736			-.012419	.000000		2
4	.000000		-.153736			1.000000			.280489	.000000		3
5	.204225		.000000			.000000			.000000	.000000		4
6	.000000		-.012419			.280489			1.000000	.000000		5
			.000000			.000000			.000000	.000000		6

N	D calc	D obs	INT	<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL
				H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT
1	9.9551	9.9682	0	-1	0	1C	-1	0	1	8.864	8.876	.012	1.0
2	8.9403						1	0	1		9.886		
3	8.5624	8.5682	0	2	0	0C	2	0	0	10.316	10.323	.007	1.0
4	6.9907	6.9998	0	1	1	0C	1	1	0	12.636	12.652	.016	1.0
5	6.3317						0	1	1		13.975		
6	6.0698	6.0710	0	-1	1	1C	-1	1	1	14.579	14.582	.003	1.0
7	5.8160	5.8327	0	1	1	1C	1	1	1	15.178	15.222	.044	1.0
8	5.7080						-2	1	0		15.512		
9	5.6287	5.6232	0	0	0	2C	0	0	2	15.747	15.731	-.016	1.0
10	5.3491						-3	0	1		16.559		
11	5.2586						-2	1	1		16.846		
12	4.9775	4.9820	0	-2	0	2C	-2	0	2	17.789	17.805	.016	1.0
13	4.9384						2	1	1		17.947		
14	4.8673						3	0	1		18.212		
15	4.5767	4.5718	0	-3	1	0C	-3	1	0	19.400	19.379	-.021	1.0
16	4.5354						0	1	2		19.557		
17	4.4899						-1	1	2		19.757		
18	4.4702	4.4709	0	2	0	2C	2	0	2	19.842	19.846	.004	1.0
19	4.3852	4.3865	0	-3	1	1C	-3	1	1	20.228	20.234	.006	1.0
20	4.2856	4.2892	0	1	1	2C	1	1	2 M	20.692	20.709	.017	1.0
21	4.2812						4	0	0		20.731		
22	4.1734	4.1716	0	-2	1	2C	-2	1	2	21.282	21.273	-.009	1.0
23	4.1078	4.1097	0	3	1	1C	3	1	1	21.606	21.617	.011	1.0
24	3.8605						2	1	2		23.019		
25	3.8289						0	2	0		23.212		
26	3.7583						-1	0	3		23.654		
27	3.7369						4	1	0		23.792		
28	3.7367						1	2	0		23.793		
29	3.7257						-3	1	2		23.865		
30	3.6598						-4	1	1		24.301		
31	3.6250						0	2	1		24.538		
32	3.6169	3.6165	0	-4	0	2C	-4	0	2	24.596	24.593	-.003	1.0
33	3.5792						1	0	3		24.856		
34	3.5737						-1	2	1		24.895		
35	3.5197						1	2	1		25.283		
36	3.4954						2	2	0		25.462		
37	3.4433						4	1	1		25.854		
38	3.3988	3.3978	0	3	1	2C	3	1	2	26.206	26.199	-.007	1.0
39	3.3886						-5	0	1		26.279		
40	3.3841						-2	2	1		26.314		
41	3.3739						-1	1	3		26.395		
42	3.3697						0	1	3		26.429		
43	3.3184						-3	0	3		26.845		
44	3.2940						2	2	1		27.047		
45	3.2705						-4	1	2		27.246		
46	3.2539						-2	1	3		27.387		
47	3.2425						1	1	3		27.485		
48	3.2308	3.2320	0	4	0	2C	4	0	2	27.577	27.587	.010	1.0
49	3.1798						-3	2	0		28.038		
50	3.1751						5	0	1		28.081		
51	3.1659						0	2	2		28.164		
52	3.1503						-1	2	2		28.307		
53	3.1265						5	1	0		28.527		
54	3.1135	3.1120	0	-3	2	1C	-3	2	1	28.662	28.648	-.014	1.0
55	3.0988						-5	1	1		28.787		
56	3.0772						1	2	2		28.993		
57	3.0448						-3	1	3		29.309		
58	3.0349						-2	2	2		29.407		

59	3.0293						2	1	3				29.462		
60	3.0094						3	2	1				29.662		
61	2.9801						3	0	3				29.960		
62	2.9767						4	1	2				29.995		
63	2.9330						5	1	1				30.452		
64	2.9080						2	2	2				30.721		
65	2.8658						-5	1	2				31.185		
66	2.8541						6	0	0				31.315		
67	2.8540	2.8539	0	-4	2	0C	-4	2	0	M	31.318		31.317	-.001	1.0
68	2.8490						-3	2	2				31.373		
69	2.8192						-4	2	1				31.713		
70	2.8144						0	0	4				31.770		
71	2.7939						-4	1	3				32.008		
72	2.7772						3	1	3				32.206		
73	2.7713						-2	0	4				32.277		
74	2.7166						4	2	1				32.945		
75	2.6946						3	2	2				33.222		
76	2.6908						-5	0	3				33.270		
77	2.6821						-1	2	3				33.380		
78	2.6800	2.6773	0	0	2	3C	0	2	3	M	33.442		33.408	-.034	1.0
79	2.6745						-6	0	2				33.478		
80	2.6744						6	1	0				33.480		
81	2.6684						-6	1	1				33.557		
82	2.6549						-1	1	4				33.733		
83	2.6416	2.6426	0	0	1	4C	0	1	4		33.895		33.908	.013	1.0
84	2.6293						-4	2	2				34.071		
85	2.6207						-2	2	3				34.187		
86	2.6174						5	1	2				34.231		
87	2.6147						1	2	3				34.267		
88	2.6059						-2	1	4				34.387		
89	2.5857						2	0	4				34.665		
90	2.5687	2.5675	0	1	1	4C	1	1	4		34.918		34.901	-.017	1.0
91	2.5527						5	2	0				35.126		
92	2.5403						6	1	1				35.304		
93	2.5387						-5	1	3				35.327		
94	2.5376	2.5332	0	-5	2	1C	-5	2	1	R	35.406		35.343	-.063	1.0
95	2.5250						-6	1	2				35.525		
96	2.5247						1	3	0				35.529		
97	2.5225						4	1	3				35.560		
98	2.5077						-3	2	3				35.779		
99	2.5041						-3	1	4				35.831		
100	2.4990						2	2	3				35.907		
101	2.4894						0	3	1				36.050		
102	2.4888						-4	0	4				36.059		
103	2.4726						-1	3	1				36.303		
104	2.4692	2.4685	0	4	2	2C	4	2	2		36.366		36.355	-.011	1.0
105	2.4545						1	3	1				36.580		
106	2.4507						-7	0	1				36.640		
107	2.4498						2	1	4				36.654		
108	2.4462						-2	3	0				36.709		
109	2.4441						5	2	1				36.742		
110	2.4336						6	0	2				36.906		
111	2.4071						-2	3	1				37.327		
112	2.4048						-5	2	2				37.364		
113	2.3944						5	0	3				37.532		
114	2.3741						2	3	1				37.866		
115	2.3669						-4	1	4				37.985		
116	2.3619						-4	2	3				38.069		
117	2.3517						3	2	3				38.240		
118	2.3347						7	0	1				38.529		
119	2.3341						-7	1	1				38.541		
120	2.3304						7	1	0				38.604		
121	2.3302						-3	3	0				38.606		
122	2.3247						0	3	2				38.702		
123	2.3193						6	1	2				38.795		
124	2.3185						-1	3	2				38.809		
125	2.3037						-3	3	1				39.068		
126	2.3032						3	1	4				39.079		



THEORETICAL RESOLVABLE = 139  
UNIQUE OBSERVED LINES = 26

TOTAL LINES INPUT= 26  
NUMBER INDEXED= 26  
NUMBER UNINDEXED= 0  
NUMBER FLAGGED = 0

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

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = -.001  
# with DIFF > +0.05(2-Theta) = 0  
# with DIFF < -0.05(2-Theta) = 1

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = -.28

M(20) = 12.5 (DLIMIT = 2.6350, # POSSIBLE = 83)  
X(20) = 0

F(26) = 10.7 (DELTA 2-Theta = .0140, # POSSIBLE = 173)

Anexo 6. Salida de NBS para del compuesto **8b**.

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

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

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

.....

\*\*\* MONOCLINIC \*\*\* ;2/ 1/08 13:41:10

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL						
.62770E-01	.43044E-01	.19197E+00	90.0000	65.0022	90.0000	.470076E-03
R C STNDRD ERRS						
.18129E-04	.16343E-04	.58191E-04	.0000	.0346	.0000	
R C CORRECTIONS						
.18018E-09	.81226E-09	.11122E-07	.0000	.0000	.0000	*****
DIRECT CELL						
17.577690	23.232290	5.747702	90.0000	114.9978	90.0000	2127.315000
D C STNDRD ERRS						
.007544	.008821	.002421	.0000	.0346	.0000	1.037979
D C CORRECTIONS						
.000000	.000000	.000000	.0000	.0000	.0000	.000244

DIRECT CELL VARIANCE-COVARIANCE MATRIX						ROW
.569126E-04	-.227122E-04	.785905E-05	.000000E+00	.339404E-05	.000000E+00	1
-.227122E-04	.778097E-04	-.655498E-05	.000000E+00	-.128851E-05	.000000E+00	2
.785905E-05	-.655498E-05	.585988E-05	.000000E+00	.101554E-05	.000000E+00	3
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	4
.339404E-05	-.128851E-05	.101554E-05	.000000E+00	.364657E-06	.000000E+00	5
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	6

DIRECT CELL CORRELATION MATRIX						ROW
1.000000	-.341302	.430350	.000000	.745025	.000000	1
-.341302	1.000000	-.306980	.000000	-.241896	.000000	2
.430350	-.306980	1.000000	.000000	.694725	.000000	3
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	4
.745025	-.241896	.694725	.000000	1.000000	.000000	5
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	6

<AUTHOR >										<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT			
1	15.9311	16.0611	0	1	0	0C	1	0	0	5.498	5.543	.045	1.0			
2	13.1387						1	1	0		6.722					
3	11.6161						0	2	0		7.604					
4	9.3860	9.4370	0	-1	2	0C	-1	2	0 R	9.364	9.415	.051	1.0			
5	7.9655						2	0	0		11.099					
6	7.5350	7.5479	0	2	1	0C	2	1	0	11.715	11.735	.020	1.0			
7	6.9648	6.9548	0	1	3	0C	1	3	0	12.718	12.700	-.018	1.0			
8	6.5694						2	2	0		13.468					
9	5.8081	5.8228	0	0	4	0C	0	4	0	15.204	15.243	.039	1.0			
10	5.7160	5.7170	0	-1	0	1C	-1	0	1	15.487	15.490	.003	1.0			
11	5.5691	5.5785	0	-2	0	1C	-2	0	1 M	15.874	15.901	.027	1.0			
12	5.5525						-2	3	0		15.949					
13	5.5505						-1	1	1		15.955					
14	5.4567						-1	4	0		16.231					
15	5.4156						-2	1	1		16.355					
16	5.3104						3	0	0		16.681					

17	5.2093	5.2197	0	0	0	1C	0	0	1	16.973	17.007	.034	1.0
18	5.1768	5.1761	0	3	1	0C	3	1	0	17.117	17.114	-.003	1.0
19	5.1287						-1	2	1		17.276		
20	5.0831	5.0844	0	0	1	1C	0	1	1	17.428	17.433	.005	1.0
21	5.0218						-2	2	1		17.647		
22	4.8935						-3	0	1		18.113		
23	4.8296						-3	2	0		18.355		
24	4.7885						-3	1	1		18.514		
25	4.7532	4.7577	0	0	2	1C	0	2	1	18.635	18.653	.018	1.0
26	4.6930						-2	4	0		18.894		
27	4.5989						-1	3	1		19.285		
28	4.5213						-2	3	1		19.619		
29	4.5097						-3	2	1		19.670		
30	4.4606	4.4605	0	1	5	0C	1	5	0	19.889	19.888	-.001	1.0
31	4.4292						1	0	1		20.031		
32	4.3796						-3	3	0		20.260		
33	4.3508	4.3488	0	1	1	1C	1	1	1	20.405	20.396	-.009	1.0
34	4.3224						0	3	1		20.531		
35	4.1385						1	2	1		21.454		
36	4.1368						-3	3	1		21.463		
37	4.1115						-4	0	1		21.597		
38	4.0740	4.0672	0	-1	4	1C	-1	4	1	21.835	21.798	-.037	1.0
39	4.0486						-4	1	1		21.936		
40	4.0198						-2	4	1		22.096		
41	4.0135						-2	5	0		22.130		
42	3.9828						4	0	0		22.303		
43	3.9255						-4	1	0		22.633		
44	3.9192	3.9180	0	-3	4	0C	-3	4	0 M	22.677	22.670	-.007	1.0
45	3.8780						0	4	1		22.914		
46	3.8759	3.8763	0	-4	2	1C	-4	2	1 M	22.924	22.927	.003	1.0
47	3.8720						0	6	0		22.950		
48	3.8447	3.8456	0	1	3	1C	1	3	1	23.110	23.115	.005	1.0
49	3.7675	3.7667	0	4	2	0C	4	2	0 M	23.601	23.596	-.005	1.0
50	3.7625						1	6	0		23.627		
51	3.7423						-3	4	1		23.757		
52	3.7017						2	0	1		24.021		
53	3.6556						2	1	1		24.329		
54	3.6314						-4	3	1		24.493		
55	3.6055						-1	5	1		24.672		
56	3.5678						-2	5	1		24.937		
57	3.5418	3.5390	0	4	3	0C	4	3	0	25.143	25.123	-.020	1.0
58	3.5269						2	2	1		25.231		
59	3.5219						1	4	1		25.267		
60	3.4969						-3	5	0		25.451		
61	3.4824						2	6	0		25.559		
62	3.4675						0	5	1		25.670		
63	3.4415						-5	0	1		25.868		
64	3.4043	3.4054	0	-5	1	1C	-5	1	1	26.147	26.155	.008	1.0
65	3.3695						-3	5	1		26.430		
66	3.3558	3.3551	0	-4	4	1C	-4	4	1	26.546	26.541	-.005	1.0
67	3.3398						2	3	1		26.670		
68	3.2997						-5	2	1		27.000		
69	3.2847	3.2850	0	4	4	0C	4	4	0	27.123	27.126	.003	1.0
70	3.2491						1	7	0		27.428		
71	3.2060						1	5	1		27.805		
72	3.2058						-1	6	1		27.807		
73	3.1862						5	0	0		27.981		
74	3.1791						-2	6	1		28.044		
75	3.1567	3.1569	0	-5	1	0C	-5	1	0	28.246	28.248	.002	1.0
76	3.1449						-5	3	1		28.356		
77	3.1287						3	6	0		28.506		
78	3.1216						2	4	1		28.572		
79	3.1179						3	0	1		28.606		
80	3.1076						0	6	1		28.704		
81	3.0902						3	1	1		28.868		
82	3.0791						-4	5	1		28.975		
83	3.0727						5	2	0		29.037		
84	3.0636						-2	7	0		29.125		

85	3.0365	3.0368	0	-3	6	1C	-3	6	1	29.388	29.391	.003	1.0
86	3.0239						-4	5	0		29.516		
87	3.0114						3	2	1		29.642		
88	2.9607						-5	4	1		30.160		
89	2.9466	2.9469	0	5	3	0C	5	3	0	30.306	30.309	.003	1.0
90	2.9162						-6	0	1		30.633		
91	2.9151						1	6	1		30.644		
92	2.9040						0	8	0		30.764		
93	2.8952						2	5	1		30.860		
94	2.8935						-6	1	1		30.879		
95	2.8923	2.8927	0	3	3	1C	3	3	1 M	30.887	30.892	.005	1.0
96	2.8702						-1	7	1		31.136		
97	2.8658						-3	0	2		31.184		
98	2.8580						-2	0	2		31.272		
99	2.8570						1	8	0		31.284		
100	2.8510						-2	7	1		31.351		
101	2.8443						-3	1	2		31.427		
102	2.8366	2.8368	0	-2	1	2C	-2	1	2	31.512	31.514	.002	1.0
103	2.8284						-6	2	1		31.608		
104	2.8188	2.8180	0	-4	6	1C	-4	6	1 M	31.727	31.718	-.009	1.0
105	2.8144						-3	7	0		31.769		
106	2.7991	2.8001	0	0	7	1C	0	7	1	31.936	31.948	.012	1.0
107	2.7935						-5	4	0		32.013		
108	2.7845						-4	0	2		32.119		
109	2.7824						-3	2	2		32.144		
110	2.7763						-4	6	0		32.217		
111	2.7752						-2	2	2		32.230		
112	2.7655						-5	5	1		32.346		
113	2.7647						-4	1	2		32.355		
114	2.7632						-1	0	2		32.374		
115	2.7471	2.7498	0	3	4	1C	3	4	1 M	32.536	32.568	.032	1.0
116	2.7468						-3	7	1		32.573		
117	2.7438	2.7431	0	-1	1	2C	-1	1	2 M	32.618	32.609	-.009	1.0
118	2.7291						-6	3	1		32.790		
119	2.7284						-2	8	0		32.799		
120	2.7078						-4	2	2		33.055		
121	2.6882						-1	2	2		33.303		
122	2.6877						-3	3	2		33.309		
123	2.6812						-2	3	2		33.392		
124	2.6757						2	6	1		33.463		
125	2.6666	2.6662	0	4	0	1C	4	0	1	33.586	33.580	-.006	1.0
126	2.6560						1	7	1		33.719		
127	2.6552						6	0	0		33.729		
128	2.6492						4	1	1		33.807		
129	2.6380	2.6367	0	6	1	0C	6	1	0 M	33.973	33.956	-.017	1.0
130	2.6346						-5	0	2		34.000		
131	2.6277						-5	5	0		34.092		
132	2.6203	2.6191	0	-4	3	2C	-4	3	2 M	34.208	34.192	-.016	1.0
133	2.6179						-5	1	2		34.225		
134	2.6061						-6	4	1		34.384		
135	2.6046						0	0	2		34.404		
136	2.6025						-1	3	2		34.434		
137	2.5990						4	2	1		34.481		
138	2.5891						3	5	1		34.618		
139	2.5891						-1	8	1		34.618		
140	2.5884						0	1	2		34.626		
141	2.5884						6	2	0		34.626		
142	2.5825						-4	7	1		34.708		
143	2.5750						-2	8	1		34.813		
144	2.5723	2.5735	0	-5	6	1C	-5	6	1 M	34.834	34.850	.016	1.0
145	2.5700						-3	4	2		34.883		
146	2.5694						-5	2	2		34.891		
147	2.5643						-2	4	2		34.962		
148	2.5497						4	7	0		35.170		
149	2.5481						-1	9	0		35.192		
150	2.5479						-3	8	0		35.194		
151	2.5415						0	2	2		35.286		
152	2.5365	2.5388	0	0	8	1C	0	8	1 M	35.325	35.358	.033	1.0

153	2.5213						4	3	1				35.578		
154	2.5117						-6	3	0				35.720		
155	2.5109						-4	4	2				35.731		
156	2.5108						-7	0	1				35.733		
157	2.4974						-3	8	1				35.931		
158	2.4963						-7	1	1				35.948		
159	2.4952						-1	4	2				35.964		
160	2.4942	2.4923	0	-5	3	2C	-5	3	2	M	36.007		35.978	-.029	1.0
161	2.4711						2	7	1				36.326		
162	2.4700						-6	5	1				36.343		
163	2.4687						0	3	2				36.362		
164	2.4603	2.4594	0	-5	6	0C	-5	6	0		36.505		36.491	-.014	1.0
165	2.4556						2	9	0				36.563		
166	2.4541						-7	2	1				36.587		
167	2.4468						-6	0	2				36.700		
168	2.4392						-3	5	2				36.819		
169	2.4344	2.4339	0	-2	5	2C	-2	5	2	M	36.901		36.894	-.007	1.0
170	2.4333						-6	1	2				36.911		
171	2.4286						1	8	1				36.985		
172	2.4285						3	6	1				36.987		
173	2.4234	2.4250	0	4	4	1C	4	4	1		37.041		37.067	.026	1.0
174	2.4148						-6	4	0				37.204		
175	2.4132						1	0	2				37.229		
176	2.4003						1	1	2				37.436		
177	2.3993						-5	4	2				37.453		
178	2.3942						-6	2	2				37.535		
179	2.3890						-5	7	1				37.621		
180	2.3885						-4	5	2				37.629		
181	2.3884						-7	3	1				37.631		
182	2.3766						0	4	2				37.824		
183	2.3749						-1	5	2				37.852		
184	2.3720						-4	8	1				37.900		
185	2.3628	2.3615	0	1	2	2C	1	2	2		38.075		38.054	-.021	1.0
186	2.3526						-1	9	1				38.225		
187	2.3465						-4	8	0				38.328		
188	2.3420	2.3416	0	-2	9	1C	-2	9	1		38.412		38.405	-.007	1.0
189	2.3331						-6	3	2				38.557		
190	2.3294						-6	6	1				38.620		
191	2.3232						0	10	0				38.728		
192	2.3216	2.3223	0	3	9	0C	3	9	0	M	38.743		38.756	.013	1.0
193	2.3170	2.3164	0	5	0	1C	5	0	1		38.846		38.836	-.010	1.0
194	2.3130						0	9	1				38.906		
195	2.3128						4	5	1				38.909		
196	2.3056						5	1	1				39.036		
197	2.3053						6	5	0				39.040		
198	2.3047						-7	4	1				39.052		
199	2.3040						1	3	2				39.064		
200	2.3035						-3	6	2				39.072		
201	2.2995						-2	6	2				39.144		
202	2.2989						1	10	0				39.154		
203	2.2985	2.2960	0	5	7	0C	5	7	0	M	39.206		39.162	-.044	1.0
204	2.2918						-5	5	2				39.279		
205	2.2848						2	8	1				39.405		
206	2.2832						-3	9	1				39.435		
207	2.2759						7	0	0				39.567		
208	2.2724						3	7	1				39.629		
209	2.2722						5	2	1				39.633		
210	2.2720						0	5	2				39.637		
211	2.2650						7	1	0				39.764		
212	2.2607						-4	6	2				39.844		
213	2.2548						-6	4	2				39.951		
214	2.2492						-1	6	2				40.056		
215	2.2479						-7	0	2				40.079		
216	2.2375	2.2356	0	-7	1	2C	-7	1	2	M	40.310		40.274	-.036	1.0
217	2.2334						-7	2	0				40.351		
218	2.2303						2	10	0				40.410		
219	2.2302						1	9	1				40.411		
220	2.2285	2.2283	0	1	4	2C	1	4	2	M	40.447		40.443	-.004	1.0



Anexo 7. Salida de NBS para el polimorfo II del compuesto **8b**.

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

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

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

\*\*\* MONOCLINIC \*\*\* ;2/ 1/14 0:57:44

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL						
.57314E-01	.12335E+00	.67617E-01	90.0000	68.9388	90.0000	.446094E-03
R C STNDRD ERRS						
.36152E-04	.42968E-04	.67218E-04	.0000	.0788	.0000	
R C CORRECTIONS						
.20668E-07	-.45414E-07	-.14191E-07	.0000	.0000	.0000	*****
DIRECT CELL						
18.696730	8.107084	15.847820	90.0000	111.0612	90.0000	2241.678000
D C STNDRD ERRS						
.014539	.002824	.008893	.0000	.0788	.0000	1.742598
D C CORRECTIONS						
-.000004	.000003	.000006	.0000	.0000	.0000	.000732

DIRECT CELL VARIANCE-COVARIANCE MATRIX						ROW
.211382E-03	.726028E-06	-.727060E-04	.000000E+00	.118388E-04	.000000E+00	1
.726028E-06	.797542E-05	-.719283E-05	.000000E+00	.306823E-06	.000000E+00	2
-.727060E-04	-.719283E-05	.790905E-04	.000000E+00	-.807568E-05	.000000E+00	3
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	4
.118388E-04	.306823E-06	-.807568E-05	.000000E+00	.189387E-05	.000000E+00	5
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	6

DIRECT CELL	CORRELATION	MATRIX	ROW
1.000000	.017682	-.562308	1
.017682	1.000000	-.286392	2
-.562308	-.286392	1.000000	3
.000000	.000000	.000000	4
.591696	.078947	-.659845	5
.000000	.000000	.000000	6

N	D calc	D obs	INT	<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS 2Theta	CALC 2Theta	DIFF 2Theta	FINL WT
				H	K	L	H	K	L				
1	17.4477						1	0	0		5.061		
2	14.7891						0	0	1		5.971		
3	14.0419						-1	0	1		6.289		
4	9.6935	9.7070	0	1	0	1C	1	0	1	9.103	9.116	.013	1.0
5	9.0756						-2	0	1		9.738		
6	8.7239	8.7191	0	2	0	0C	2	0	0	10.137	10.131	-.006	1.0
7	7.9051						-1	0	2		11.184		
8	7.3946						0	0	2		11.959		
9	7.3522						1	1	0		12.028		
10	7.1090	7.1016	0	0	1	1C	0	1	1	12.454	12.441	-.013	1.0
11	7.0210						-2	0	2		12.598		
12	7.0209	7.0175	0	-1	1	1C	-1	1	1 M	12.604	12.598	-.006	1.0
13	6.5537						2	0	1		13.500		
14	6.2281						-3	0	1		14.209		

15	6.2188						1	1	1		14.231			
16	6.0696						1	0	2		14.582			
17	6.0461						-2	1	1		14.639			
18	5.9387	5.9349	0	-2	1	0C	-2	1	0	14.915	14.906	-.009	1.0	
19	5.8159	5.8167	0	3	0	0C	3	0	0	15.220	15.222	.002	1.0	
20	5.6668						-3	0	2		15.625			
21	5.6598	5.6607	0	-1	1	2C	-1	1	2	M	15.642	15.644	.002	1.0
22	5.4633						0	1	2		16.211			
23	5.3073	5.3082	0	-2	1	2C	-2	1	2		16.688	16.691	.003	1.0
24	5.2648						-1	0	3		16.826			
25	5.1587	5.1629	0	-2	0	3C	-2	0	3		17.161	17.175	.014	1.0
26	5.0966						2	1	1		17.386			
27	4.9389						-3	1	1		17.945			
28	4.9297	4.9325	0	0	0	3C	0	0	3	M	17.969	17.979	.010	1.0
29	4.8588						1	1	2		18.244			
30	4.8512						3	0	1		18.273			
31	4.8468						2	0	2		18.290			
32	4.7257						3	1	0		18.763			
33	4.6806	4.6813	0	-3	0	3C	-3	0	3		18.942	18.945	.003	1.0
34	4.6631						-4	0	1		19.017			
35	4.6446						-3	1	2		19.093			
36	4.5378						-4	0	2		19.547			
37	4.4154						-1	1	3		20.094			
38	4.3619	4.3654	0	4	0	0C	4	0	0	M	20.327	20.343	.016	1.0
39	4.3524						1	0	3		20.388			
40	4.3523						-2	1	3		20.389			
41	4.2121						0	1	3		21.075			
42	4.1628						3	1	1		21.327			
43	4.1600						2	1	2		21.342			
44	4.0729						-4	0	3		21.804			
45	4.0536						-3	1	3		21.909			
46	4.0535						0	2	0		21.909			
47	4.0421						-4	1	1		21.972			
48	3.9597						-4	1	2		22.435			
49	3.9525						-2	0	4		22.476			
50	3.9484						1	2	0		22.500			
51	3.9355						3	0	2		22.575			
52	3.9134	3.9134	0	-1	0	4C	-1	0	4	M	22.704	22.704	.000	1.0
53	3.9094						0	2	1		22.728			
54	3.8945						-1	2	1		22.816			
55	3.8412						-4	1	0		23.136			
56	3.8347						1	1	3		23.176			
57	3.8272						4	0	1		23.223			
58	3.7989						-3	0	4		23.398			
59	3.7529						2	0	3		23.689			
60	3.7397						1	2	1		23.773			
61	3.7124						-5	0	2		23.951			
62	3.7071						-5	0	1		23.986			
63	3.7011						-2	2	1		24.025			
64	3.6973						0	0	4		24.050			
65	3.6761						2	2	0		24.191			
66	3.6394						-4	1	3		24.439			
67	3.6070						-1	2	2		24.662			
68	3.5545						0	2	2		25.032			
69	3.5528						-2	1	4		25.044			
70	3.5404						3	1	2		25.133			
71	3.5243						-1	1	4		25.250			
72	3.5105						-4	0	4		25.351			
73	3.5105						-2	2	2		25.351			
74	3.5030						-5	0	3		25.406			
75	3.4895						5	0	0		25.506			
76	3.4609						4	1	1		25.720			
77	3.4474						2	2	1		25.823			
78	3.4399						-3	1	4		25.880			
79	3.4057						2	1	3		26.144			
80	3.3974						-3	2	1		26.210			
81	3.3791						1	0	4		26.354			
82	3.3754						-5	1	2		26.384			





**Anexo 8. Salida de NBS para el compuesto 9b.**

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

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

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

.....

\*\*\* MONOCLINIC \*\*\* ;0/ 2/24 16:38:55

Cycle 4 HC17

2-Theta TOLERANCE = .05000

N	H	K	L	D calc	D obs	Lambda	2-é calc	2-é obs	2-é DIFF	WT
1	1	1	0	10.03621	10.05193	1.540600	8.80380	8.79000	.01380	1.00
2	2	0	0	7.72165	7.71663	1.540600	11.45052	11.45800	-.00748	1.00
3	0	1	1	6.63469	6.63339	1.540600	13.33436	13.33700	-.00264	1.00
4	3	1	0	4.79620	4.78419	1.540600	18.48417	18.53100	-.04683	1.00
5	1	3	0	4.23303	4.23253	1.540600	20.96949	20.97200	-.00251	1.00

SINGULAR NORMAL EQUATION MATRIX - ROW 4 LINEARLY DEPENDENT on PREVIOUS ROWS

N O S O L U T I O N

<AUTHOR > <PROGRAM> OBS CALC DIFF FINL

N D calc D obs INT H K L H K L 2Theta 2Theta 2Theta WT

1	15.4433						1	0	0		5.718		
2	10.0362	10.0519	0	1	1	0C	1	1	0		8.790	8.804	.014 1.0
3	7.7217	7.7166	0	2	0	0C	2	0	0		11.458	11.451	-.007 1.0
4	7.6736						0	0	1			11.522	
5	6.8735	6.8741	0	-1	0	1C	-1	0	1 M		12.868	12.869	.001 1.0
6	6.8706						1	0	1			12.875	
7	6.6657						2	1	0			13.272	
8	6.6347	6.6334	0	0	1	1C	0	1	1		13.337	13.334	-.003 1.0
9	6.6024						0	2	0			13.400	
10	6.0970						-1	1	1			14.516	
11	6.0949	6.0855	0	1	1	1C	1	1	1 M		14.544	14.521	-.023 1.0
12	6.0709						1	2	0			14.579	
13	5.4444	5.4452	0	-2	0	1C	-2	0	1 M		16.265	16.267	.002 1.0
14	5.4415						2	0	1			16.276	
15	5.1478						3	0	0			17.212	
16	5.0334						-2	1	1			17.606	
17	5.0311	5.0317	0	2	1	1C	2	1	1 M		17.612	17.614	.002 1.0
18	5.0181						2	2	0			17.660	
19	5.0049						0	2	1			17.707	
20	4.7962	4.7842	0	3	1	0C	3	1	0		18.531	18.484	-.047 1.0
21	4.7616						-1	2	1			18.620	
22	4.7606						1	2	1			18.624	
23	4.2760	4.2767	0	-3	0	1C	-3	0	1 M		20.753	20.756	.003 1.0
24	4.2739						3	0	1			20.767	
25	4.2330	4.2325	0	1	3	0C	1	3	0		20.972	20.969	-.003 1.0
26	4.2005						-2	2	1			21.134	
27	4.1991						2	2	1			21.141	
28	4.0680	4.0681	0	-3	1	1C	-3	1	1 M		21.830	21.830	.000 1.0
29	4.0662						3	1	1			21.840	
30	4.0597						3	2	0			21.876	
31	3.8608	3.8520	0	4	0	0C	4	0	0 R		23.071	23.017	-.054 1.0

32	3.8368						0	0	2			23.163		
33	3.8240	3.8234	0	2	3	0C	2	3	0	M	23.246	23.242	-.004	1.0
34	3.8181						0	3	1			23.279		
35	3.7241						-1	0	2			23.875		
36	3.7231						1	0	2			23.881		
37	3.7067						-1	3	1			23.988		
38	3.7063						1	3	1			23.991		
39	3.7057	3.7049	0	-4	1	0C	-4	1	0	M	24.000	23.995	-.005	1.0
40	3.6844						0	1	2			24.136		
41	3.5891	3.5911	0	-3	2	1C	-3	2	1	M	24.773	24.787	.014	1.0
42	3.5878						3	2	1			24.796		
43	3.5843						-1	1	2			24.821		
44	3.5834						1	1	2			24.827		
45	3.4496	3.4495	0	-4	0	1C	-4	0	1	M	25.807	25.806	-.001	1.0
46	3.4482						4	0	1			25.817		
47	3.4368						-2	0	2			25.904		
48	3.4353						2	0	2			25.915		
49	3.4229						-2	3	1			26.011		
50	3.4222	3.4211	0	2	3	1C	2	3	1	M	26.025	26.016	-.009	1.0
51	3.3454						-3	3	0			26.624		
52	3.3376						-4	1	1			26.687		
53	3.3363	3.3367	0	4	1	1C	4	1	1	M	26.695	26.698	.003	1.0
54	3.3328						4	2	0			26.727		
55	3.3260						-2	1	2			26.783		
56	3.3246						2	1	2			26.794		
57	3.3173						0	2	2			26.854		
58	3.3012						0	4	0			26.987		
59	3.2437						-1	2	2			27.475		
60	3.2431						1	2	2			27.481		
61	3.2283						-1	4	0			27.609		
62	3.0887						5	0	0			28.884		







156	2.2886							6	2	1								39.337
157	2.2792							-2	2	3								39.506
158	2.2786							2	2	3								39.518
159	2.2611							-5	2	2								39.837
160	2.2600							5	2	2								39.856
161	2.2574							-3	1	3								39.903
162	2.2565							3	1	3								39.921
163	2.2554							5	4	0								39.941
164	2.2509	2.2513	0	-3	4	2C	-3	4	2	M	40.016	40.024	.008	1.0				
165	2.2503							3	4	2								40.036
166	2.2470							-3	5	1								40.098
167	2.2466							3	5	1								40.103
168	2.2219							6	3	0								40.570
169	2.2116							0	3	3								40.767
170	2.2062							7	0	0								40.871
171	2.2008							0	6	0								40.976
172	2.1894							-1	3	3								41.199
173	2.1891							1	3	3								41.205
174	2.1798	2.1797	0	-4	5	0C	-4	5	0	M	41.391	41.389	-.002	1.0				
175	2.1788							1	6	0								41.409
176	2.1760							-7	1	0								41.464
177	2.1754							0	5	2								41.475
178	2.1645							-3	2	3								41.694
179	2.1641							-5	4	1								41.702
180	2.1637							3	2	3								41.711
181	2.1637	2.1617	0	5	4	1C	5	4	1	M	41.751	41.712	-.039	1.0				
182	2.1543							-1	5	2								41.902
183	2.1541							1	5	2								41.906
184	2.1380							-6	0	2								42.236
185	2.1369							6	0	2								42.258
186	2.1345							-6	3	1								42.309

187	2.1340							6	3	1		42.320		
188	2.1329							-4	0	3		42.342		
189	2.1318	2.1312	0	4	0	3C	4	0	3	M	42.377	42.364	-.013	1.0
190	2.1263							-2	3	3		42.479		
191	2.1258							2	3	3		42.490		
192	2.1206							-7	0	1		42.599		
193	2.1200							7	0	1		42.612		
194	2.1165							2	6	0		42.686		
195	2.1155							0	6	1		42.707		
196	2.1116							-5	3	2		42.790		
197	2.1107							5	3	2		42.809		
198	2.1105							-6	1	2		42.813		
199	2.1095							6	1	2		42.835		
200	2.1056							-4	1	3		42.918		
201	2.1046							4	1	3		42.940		
202	2.1002	2.1000	0	-4	4	2C	-4	4	2	M	43.039	43.033	-.006	1.0
203	2.0996							4	4	2		43.047		
204	2.0970							-4	5	1		43.103		
205	2.0967							4	5	1		43.110		
206	2.0960							-1	6	1		43.125		
207	2.0959							1	6	1		43.126		
208	2.0941							-2	5	2		43.166		
209	2.0938							-7	1	1		43.172		
210	2.0938							2	5	2		43.173		
211	2.0932							7	1	1		43.185		
212	2.0925							7	2	0		43.201		
213	2.0404							-2	6	1		44.361		
214	2.0403							2	6	1		44.364		
215	2.0340							-6	2	2		44.507		
216	2.0331							6	2	2		44.528		
217	2.0323							-3	3	3		44.547		





REFLECTION SUMMARY for ENTIRE PATTERN:

ESTIMATED RESOLUTION = .050 deg 2-Theta

THEORETICAL # of LINES = 273

THEORETICAL RESOLVABLE = 125

UNIQUE OBSERVED LINES = 37

TOTAL LINES INPUT= 37

NUMBER INDEXED= 37

NUMBER UNINDEXED= 0

NUMBER FLAGGED = 0

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

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = -.005

# with DIFF > +0.05(2-Theta) = 0

# with DIFF < -0.05(2-Theta) = 1

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = -.76

M(20) = 12.3 (DLIMIT = 3.0218, # POSSIBLE = 72)

X(20) = 0

F(30) = 14.1 (DELTA 2-Theta = .0128, # POSSIBLE = 167)

**Anexo 9. Salida de NBS para la sal 9b**

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

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

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

.....

\*\*\* ORTHORHOMBIC\*\*\* \*\*\* ;2/ 1/09 7:52:12

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL						
.58241E-01	.69919E-01	.14190E+00	90.0000	90.0000	90.0000	.577847E-03
R C STNDRD ERRS						
.89000E-05	.86192E-05	.23633E-04	.0000	.0000	.0000	
R C CORRECTIONS						
-.14336E-08	-.36475E-08	.19981E-08	.0000	.0000	.0000	.000000E+00
DIRECT CELL						
17.170100	14.302160	7.047136	90.0000	90.0000	90.0000	1730.563000
D C STNDRD ERRS						
.002624	.001763	.001174	.0000	.0000	.0000	.348670
D C CORRECTIONS						
.000000	.000000	.000000	.0000	.0000	.0000	.000000

DIRECT CELL VARIANCE-COVARIANCE MATRIX						ROW
.688449E-05	-.697901E-06	-.723107E-06	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	1
-.697901E-06	.310840E-05	-.405993E-06	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	2
-.723107E-06	-.405993E-06	.137750E-05	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	3
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	4
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	5
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	6

DIRECT CELL CORRELATION MATRIX						ROW
1.000000	-.150865	-.234812	.000000	.000000	.000000	1
-.150865	1.000000	-.196202	.000000	.000000	.000000	2
-.234812	-.196202	1.000000	.000000	.000000	.000000	3
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	4
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	5
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	6

N	D calc	D obs	INT	<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL
				H	K	L	H	K	L				
1	10.9892	11.0043	0	1	1	0C	1	1	0	8.028	8.039	.011	1.0
2	8.5851	8.5931	0	2	0	0C	2	0	0	10.286	10.296	.010	1.0
3	7.3608	7.3626	0	2	1	0C	2	1	0	12.011	12.014	.003	1.0
4	7.1511	7.1508	0	0	2	0C	0	2	0	12.368	12.368	.000	1.0
5	6.6014	6.5994	0	1	2	0C	1	2	0	13.406	13.402	-.004	1.0
6	6.5194	6.5133	0	1	0	1C	1	0	1	13.584	13.571	-.013	1.0
7	6.3214						0	1	1		13.998		
8	5.9322	5.9330	0	1	1	1C	1	1	1	14.920	14.922	.002	1.0
9	5.4946						2	2	0		16.118		
10	5.4470	5.4492	0	2	0	1C	2	0	1	16.253	16.260	.007	1.0
11	5.3137						3	1	0		16.671		
12	5.0903	5.0911	0	2	1	1C	2	1	1	17.405	17.408	.003	1.0
13	5.0194						0	2	1		17.655		
14	4.8178	4.8172	0	1	2	1C	1	2	1	18.403	18.401	-.002	1.0
15	4.5936	4.5950	0	1	3	0C	1	3	0	19.301	19.307	.006	1.0
16	4.4684						3	2	0		19.853		
17	4.4427	4.4470	0	3	0	1C	3	0	1	19.950	19.969	.019	1.0
18	4.3331						2	2	1		20.480		

19	4.2925	4.2910	0	4	0	0C	4	0	0	20.683	20.676	-.007	1.0
20	4.2428						3	1	1		20.921		
21	4.1679	4.1669	0	2	3	0C	2	3	0	21.306	21.301	-.005	1.0
22	4.1113	4.1126	0	4	1	0C	4	1	0	21.591	21.597	.006	1.0
23	3.9487	3.9486	0	0	3	1C	0	3	1	22.499	22.498	-.001	1.0
24	3.8482	3.8480	0	1	3	1C	1	3	1	23.095	23.094	-.001	1.0
25	3.7737	3.7723	0	3	2	1C	3	2	1	23.565	23.556	-.009	1.0
26	3.6804						4	2	0		24.163		
27	3.6660	3.6678	0	4	0	1C	4	0	1 M	24.247	24.259	.012	1.0
28	3.6631						3	3	0		24.279		
29	3.5874	3.5856	0	2	3	1C	2	3	1	24.811	24.799	-.012	1.0
30	3.5755						0	4	0		24.882		
31	3.5512	3.5514	0	4	1	1C	4	1	1	25.054	25.056	.002	1.0
32	3.5236						0	0	2		25.255		
33	3.5004						1	4	0		25.425		
34	3.4516						1	0	2		25.791		
35	3.4213						0	1	2		26.023		
36	3.3553	3.3540	0	1	1	2C	1	1	2	26.555	26.544	-.011	1.0
37	3.3391						5	1	0		26.675		
38	3.3007						2	4	0		26.992		
39	3.2623						4	2	1		27.316		
40	3.2597	3.2608	0	2	0	2C	2	0	2 M	27.328	27.338	.010	1.0
41	3.2502						3	3	1		27.419		
42	3.1900						4	3	0		27.947		
43	3.1886						0	4	1		27.960		
44	3.1782	3.1800	0	2	1	2C	2	1	2	28.037	28.053	.016	1.0
45	3.1607						0	2	2		28.211		
46	3.1350						1	4	1		28.448		
47	3.1085	3.1084	0	1	2	2C	1	2	2	28.696	28.695	-.001	1.0
48	3.0956						5	2	0		28.817		
49	3.0870						5	0	1		28.899		
50	3.0324	3.0317	0	3	4	0C	3	4	0	29.438	29.431	-.007	1.0
51	3.0175						5	1	1		29.580		
52	3.0005						3	0	2		29.751		
53	2.9891						2	4	1		29.868		
54	2.9661	2.9662	0	2	2	2C	2	2	2	30.104	30.105	.001	1.0
55	2.9366						3	1	2		30.414		
56	2.9061	2.9056	0	4	3	1C	4	3	1	30.747	30.741	-.006	1.0
57	2.8617	2.8616	0	6	0	0C	6	0	0	31.232	31.231	-.001	1.0
58	2.8342						5	2	1		31.541		
59	2.8336						0	3	2		31.548		
60	2.8215	2.8200	0	1	5	0C	1	5	0	31.704	31.686	-.018	1.0
61	2.8061						6	1	0		31.866		
62	2.7958						1	3	2		31.986		
63	2.7864	2.7877	0	5	3	0C	5	3	0 M	32.082	32.097	.015	1.0
64	2.7855						3	4	1		32.108		
65	2.7668						3	2	2		32.330		
66	2.7473						4	4	0		32.566		
67	2.7235						4	0	2		32.859		
68	2.7138	2.7146	0	2	5	0C	2	5	0	32.970	32.980	.010	1.0
69	2.6908	2.6908	0	2	3	2C	2	3	2	33.270	33.269	-.001	1.0
70	2.6754						4	1	2		33.466		
71	2.6568						6	2	0		33.708		
72	2.6514						6	0	1		33.779		
73	2.6504						0	5	1		33.792		
74	2.6194						1	5	1		34.204		
75	2.6070	2.6066	0	6	1	1C	6	1	1	34.377	34.372	-.005	1.0
76	2.5912						5	3	1		34.588		
77	2.5597	2.5594	0	4	4	1C	4	4	1 M	35.031	35.028	-.003	1.0
78	2.5587						3	5	0		35.042		
79	2.5452						4	2	2		35.234		
80	2.5394						3	3	2		35.316		
81	2.5325						2	5	1		35.416		
82	2.5097						0	4	2		35.748		
83	2.4860						6	2	1		36.100		
84	2.4833	2.4845	0	1	4	2C	1	4	2 M	36.123	36.141	.018	1.0
85	2.4767						5	4	0		36.241		
86	2.4593						5	0	2		36.507		

87	2.4536						6	3	0		36.595		
88	2.4237						5	1	2		37.062		
89	2.4176						7	1	0		37.160		
90	2.4089						2	4	2		37.298		
91	2.4051						3	5	1		37.360		
92	2.3837	2.3848	0	0	6	0C	0	6	0	37.690	37.708	.018	1.0
93	2.3803						4	5	0		37.763		
94	2.3648						4	3	2		38.020		
95	2.3610						1	6	0		38.083		
96	2.3366						5	4	1		38.497		
97	2.3274						1	0	3		38.656		

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

THEORETICAL # of LINES = 97  
THEORETICAL RESOLVABLE = 89  
UNIQUE OBSERVED LINES = 37

TOTAL LINES INPUT= 37  
NUMBER INDEXED= 37  
NUMBER UNINDEXED= 0  
NUMBER FLAGGED = 0

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

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

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = -.77

M(20) = 42.8 (DLIMIT = 3.5715, # POSSIBLE = 30)  
X(20) = 0

F(30) = 73.3 (DELTA 2-Theta = .0068, # POSSIBLE = 60)

Anexo 10. Salida de NBS para el polimorfo II de la sal 9b.

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

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

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

.....

\*\*\* MONOCLINIC \*\*\* ;2/ 1/09 12:43:04

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.

13.3093	15.4706	8.9595	94.091					CELL 1
				4E A-				ESDS 2
P21/c	14A	4			1840.09			SG-I 3
P21/c	14A	4			1840.09			SG-F 4
O								FLGS 5
T-2	.00	.00	1.00 / 1.00	.00	.00 / .00	1.00	.00	MATX
1.00:	1.00	.00	.00 / .00	1.00	.00 / .00	.00	1.00	MATX C
13.309	15.471	8.960	90.00	94.09	90.00	1840.09		C-IN
8.960	13.309	15.471	90.00	90.00	94.09	1840.09	34	C-RD D
13.309	15.471	8.960	90.00	94.09	90.00	.8603	.5791	C-CD E
80.273	177.137	239.339	.000	.000	-8.507			DOTM
1.5406			2					PDF1 F
	0.05							PDF2 G
								HIST K

;2/ 1/09 0 0 pc 90/02/28

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL	.75347E-01	.64615E-01	.11185E+00	90.0000	85.8887	90.0000.543140E-03
R C STNDRD ERRS	.30027E-04	.20239E-04	.39321E-04	.0000	.0347	.0000
R C CORRECTIONS	-.38285E-09	.60702E-08	-.33656E-08	.0000	.0000	.0000.116415E-09
DIRECT CELL	13.306170	15.476240	8.963729	90.0000	94.1113	90.00001841.145000
D C STNDRD ERRS	.005304	.004848	.003185	.0000	.0347	.0000 .827345
D C CORRECTIONS	-.000002	-.000004	-.000001	.0000	.0000	.0000 -.000366

DIRECT CELL VARIANCE-COVARIANCE MATRIX

ROW	1	2	3	4	5	6
1	.281272E-04	-.828149E-05	-.467287E-05	.000000E+00	.180093E-06	.000000E+00
2	-.828149E-05	.234994E-04	-.160767E-05	.000000E+00	-.567553E-06	.000000E+00
3	-.467287E-05	-.160767E-05	.101451E-04	.000000E+00	.285021E-06	.000000E+00
4	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00
5	.180093E-06	-.567553E-06	.285021E-06	.000000E+00	.367560E-06	.000000E+00
6	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00

DIRECT CELL CORRELATION MATRIX

ROW	1	2	3	4	5	6
1	1.000000	-.322120	-.276626	.000000	.056011	.000000
2	-.322120	1.000000	-.104122	.000000	-.193114	.000000
3	-.276626	-.104122	1.000000	.000000	.147600	.000000
4	.000000	.000000	.000000	1.000000	.000000	.000000
5	.056011	-.193114	.147600	.000000	1.000000	.000000
6	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	1.000000

			<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL	
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT
1	13.2719						1	0	0		6.655		

2	10.0747	10.0691	0	1	1	0C	1	1	0	8.775	8.770	-.005	1.0	
3	7.7417						0	1	1		11.421			
4	7.7381	7.7254	0	0	2	0C	0	2	0	M	11.445	11.426	-.019	1.0
5	6.8755	6.8799	0	-1	1	1C	-1	1	1		12.857	12.865	.008	1.0
6	6.6849						-1	2	0			13.234		
7	6.6360	6.6438	0	2	0	0C	2	0	0		13.316	13.332	.016	1.0
8	6.5135	6.5195	0	1	1	1C	1	1	1		13.571	13.584	.013	1.0
9	6.0989	6.0972	0	2	1	0C	2	1	0		14.516	14.512	-.004	1.0
10	5.8510						0	2	1			15.130		
11	5.4490	5.4529	0	-1	2	1C	-1	2	1		16.242	16.254	.012	1.0
12	5.2634						1	2	1			16.831		
13	5.2004						-2	1	1			17.036		
14	5.0373	5.0382	0	2	2	0C	2	2	0		17.589	17.592	.003	1.0
15	4.8905						2	1	1			18.125		
16	4.8083	4.8027	0	1	3	0C	1	3	0		18.459	18.437	-.022	1.0
17	4.4946						-2	2	1			19.737		
18	4.4703						0	0	2			19.845		
19	4.4683						0	3	1			19.854		
20	4.4240						3	0	0			20.055		
21	4.3314	4.3291	0	-1	0	2C	-1	0	2		20.499	20.488	-.011	1.0
22	4.2948						0	1	2			20.665		
23	4.2900						2	2	1			20.688		
24	4.2814	4.2822	0	-1	3	1C	-1	3	1	M	20.726	20.730	.004	1.0
25	4.2536	4.2455	0	-3	1	0C	-3	1	0		20.907	20.867	-.040	1.0
26	4.1896						1	3	1			21.189		
27	4.1712	4.1698	0	-1	1	2C	-1	1	2		21.291	21.284	-.007	1.0
28	4.1475						1	0	2			21.407		
29	4.0728	4.0738	0	2	3	0C	2	3	0		21.799	21.804	.005	1.0
30	4.0061						1	1	2			22.172		
31	3.9481						-3	1	1			22.502		
32	3.8708						0	2	2			22.957		
33	3.8691	3.8616	0	0	4	0C	0	4	0	M	23.013	22.968	-.045	1.0
34	3.8406						3	2	0			23.140		
35	3.8372	3.8313	0	-2	0	2C	-2	0	2	M	23.197	23.161	-.036	1.0
36	3.7796						-1	2	2			23.519		
37	3.7695	3.7704	0	-2	3	1C	-2	3	1		23.577	23.583	.006	1.0
38	3.7423						3	1	1			23.757		
39	3.7244						-2	1	2			23.872		
40	3.7144	3.7142	0	-1	4	0C	-1	4	0		23.939	23.938	-.001	1.0
41	3.6555						1	2	2			24.329		
42	3.6463						2	3	1			24.392		
43	3.6113						-3	2	1			24.632		
44	3.5902	3.5921	0	2	0	2C	2	0	2		24.766	24.779	.013	1.0
45	3.5508	3.5553	0	0	4	1C	0	4	1		25.026	25.058	.032	1.0
46	3.4973						2	1	2			25.448		
47	3.4548						-1	4	1			25.766		
48	3.4518	3.4526	0	3	2	1C	3	2	1	M	25.783	25.790	.007	1.0
49	3.4377						-2	2	2			25.897		
50	3.4061						1	4	1			26.142		
51	3.3784						0	3	2			26.360		
52	3.3582						-3	3	0			26.521		
53	3.3424	3.3436	0	-2	4	0C	-2	4	0		26.639	26.648	.009	1.0
54	3.3180						4	0	0			26.848		
55	3.3172						-1	3	2			26.855		
56	3.2636	3.2603	0	-3	0	2C	-3	0	2	M	27.333	27.304	-.029	1.0
57	3.2567						2	2	2			27.363		
58	3.2443						4	1	0			27.470		
59	3.2324						1	3	2			27.573		
60	3.2017						-3	3	1			27.843		
61	3.1934						-3	1	2			27.917		
62	3.1686						-2	4	1			28.140		
63	3.1206						-4	1	1			28.581		
64	3.0944						2	4	1			28.829		
65	3.0889						3	3	1			28.881		
66	3.0789						-2	3	2			28.977		
67	3.0495						4	2	0			29.263		
68	3.0375	3.0364	0	3	0	2C	3	0	2		29.392	29.381	-.011	1.0
69	3.0144						1	5	0			29.612		

70	3.0071						-3	2	2		29.684		
71	2.9834						4	1	1		29.926		
72	2.9806	2.9811	0	3	1	2C	3	1	2	M	29.950	29.955	.005 1.0
73	2.9468						2	3	2			30.306	
74	2.9461						-4	2	1			30.314	
75	2.9265						0	1	3			30.522	
76	2.9255						0	4	2			30.533	
77	2.9249						0	5	1			30.539	
78	2.9124						-3	4	0			30.673	
79	2.9011						-1	1	3			30.796	
80	2.8855						-1	4	2			30.966	
81	2.8706						-1	5	1			31.132	
82	2.8424						1	5	1			31.448	
83	2.8298						4	2	1			31.592	
84	2.8291						1	4	2			31.599	
85	2.8275						3	2	2			31.619	
86	2.8164	2.8166	0	1	1	3C	1	1	3		31.744	31.746	.002 1.0
87	2.8085						-3	4	1			31.838	
88	2.8051	2.8026	0	-2	5	0C	-2	5	0	M	31.906	31.877	-.029 1.0
89	2.7906						4	3	0			32.047	
90	2.7811						0	2	3			32.160	
91	2.7607						-4	0	2			32.404	
92	2.7593						-1	2	3			32.421	
93	2.7580						-3	3	2			32.436	
94	2.7501						-2	1	3			32.533	
95	2.7315						3	4	1			32.760	
96	2.7245						-2	4	2			32.846	
97	2.7178						-4	1	2			32.930	
98	2.7108						-4	3	1			33.018	
99	2.6999						-2	5	1			33.154	
100	2.6861						1	2	3			33.329	
101	2.6544						5	0	0			33.740	
102	2.6536						2	5	1			33.750	
103	2.6317						2	4	2			34.039	
104	2.6284						-2	2	3			34.083	
105	2.6193						4	3	1			34.205	
106	2.6175						3	3	2			34.230	
107	2.6162						5	1	0			34.247	
108	2.6106						2	1	3			34.322	
109	2.6002						-4	2	2			34.465	
110	2.5806						0	3	3			34.735	
111	2.5794						0	6	0			34.752	
112	2.5773						4	0	2			34.780	
113	2.5631						-1	3	3			34.979	
114	2.5601						-5	1	1			35.021	
115	2.5448						0	5	2			35.239	
116	2.5423						4	1	2			35.275	
117	2.5361						-3	5	0			35.363	
118	2.5320	2.5305	0	1	6	0C	1	6	0		35.445	35.423	-.022 1.0
119	2.5239						-3	1	3			35.541	
120	2.5187						4	4	0			35.617	
121	2.5183						-1	5	2			35.622	
122	2.5108						5	2	0			35.733	
123	2.5059						2	2	3			35.805	
124	2.5042						1	3	3			35.830	
125	2.4947						-3	4	2			35.971	
126	2.4806						1	5	2			36.182	
127	2.4783						0	6	1			36.217	
128	2.4666						-3	5	1			36.394	
129	2.4644						5	1	1			36.429	
130	2.4611						-5	2	1			36.479	
131	2.4595						-4	4	1			36.504	
132	2.4572						-2	3	3			36.539	
133	2.4453						4	2	2			36.724	
134	2.4450						-1	6	1			36.728	
135	2.4341						-4	3	2			36.899	
136	2.4289						-3	2	3			36.981	
137	2.4275						1	6	1			37.002	

138	2.4140						3	5	1				37.217		
139	2.4092						-2	5	2				37.294		
140	2.4041	2.4008	0	2	6	0C	2	6	0	R	37.429		37.375	-.054	1.0
141	2.3906						4	4	1				37.595		
142	2.3892						3	4	2				37.618		
143	2.3757						5	2	1				37.839		
144	2.3653						3	1	3				38.011		
145	2.3610						0	4	3				38.084		
146	2.3603						5	3	0				38.096		
147	2.3578						-5	0	2				38.138		
148	2.3562						2	3	3				38.164		
149	2.3476						-1	4	3				38.309		
150	2.3443						2	5	2				38.366		
151	2.3369						-2	6	1				38.491		
152	2.3309						-5	1	2				38.595		
153	2.3189	2.3200	0	-5	3	1C	-5	3	1		38.783		38.803	.020	1.0
154	2.3067						2	6	1				39.016		
155	2.3056						4	3	2				39.036		
156	2.3021						1	4	3				39.098		
157	2.2918						-3	3	3				39.280		
158	2.2866						3	2	3				39.374		
159	2.2757						-4	1	3				39.570		
160	2.2654						-2	4	3				39.757		
161	2.2633						-4	5	0				39.795		
162	2.2554						-5	2	2				39.941		
163	2.2473						-4	4	2				40.092		
164	2.2470						5	3	1				40.097		
165	2.2458						-3	5	2				40.118		
166	2.2352						0	0	4				40.318		
167	2.2341						0	6	2				40.337		
168	2.2305						-1	0	4				40.407		
169	2.2283						-3	6	0				40.448		
170	2.2201						-4	5	1				40.604		
171	2.2162						-1	6	2				40.679		
172	2.2137						5	0	2				40.725		
173	2.2122						0	1	4				40.755		
174	2.2120						6	0	0				40.759		
175	2.2077						-1	1	4				40.843		
176	2.2053	2.2064	0	-4	2	3C	-4	2	3	M	40.868		40.889	.021	1.0
177	2.1914						5	1	2				41.159		
178	2.1903						1	6	2				41.180		
179	2.1897						6	1	0				41.192		
180	2.1888						-5	4	0				41.211		
181	2.1856						2	4	3				41.275		
182	2.1808						1	7	0				41.368		
183	2.1807						-3	6	1				41.371		
184	2.1787						1	0	4				41.410		
185	2.1712						3	3	3				41.561		
186	2.1690						4	5	1				41.604		
187	2.1680						3	5	2				41.625		
188	2.1657						-2	0	4				41.670		
189	2.1626						-6	1	1				41.732		
190	2.1574						1	1	4				41.838		
191	2.1557						-5	4	1				41.874		
192	2.1474						0	2	4				42.043		
193	2.1468						0	5	3				42.054		
194	2.1462						0	7	1				42.066		
195	2.1450						4	4	2				42.092		
196	2.1448						-2	1	4				42.095		
197	2.1444						-5	3	2				42.104		
198	2.1441						3	6	1				42.111		
199	2.1432						-1	2	4				42.128		
200	2.1407						-2	6	2				42.181		
201	2.1368						-1	5	3				42.262		
202	2.1339	2.1335	0	-3	4	3C	-3	4	3		42.330		42.321	-.009	1.0
203	2.1284						5	2	2				42.436		
204	2.1268						-6	2	0				42.469		
205	2.1245						-1	7	1				42.518		

206	2.1219						4	1	3		42.572		
207	2.1130						1	7	1		42.760		
208	2.1023						1	5	3		42.990		
209	2.1019						-6	2	1		42.996		
210	2.1012						-4	3	3		43.012		
211	2.0976	2.0982	0	5	4	1C	5	4	1	M	43.076	43.090	.014 1.0
212	2.0975						-2	7	0		43.091		
213	2.0972						1	2	4		43.099		
214	2.0948						2	6	2		43.150		
215	2.0928						6	1	1		43.193		
216	2.0856						-2	2	4		43.351		
217	2.0742						-2	5	3		43.600		
218	2.0737						2	0	4		43.611		
219	2.0645						4	2	3		43.816		
220	2.0603						-4	5	2		43.910		
221	2.0554						2	1	4		44.021		
222	2.0552						-3	0	4		44.025		

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

d CALC	d OBS	INT	H	K	L	2-Theta	OBS	2-Theta	CLC	DIFF	WT
2.4041	2.4008	0	2	6	0C	37.429	37.375			-.054	1.00

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

THEORETICAL # of LINES = 222  
THEORETICAL RESOLVABLE = 150  
UNIQUE OBSERVED LINES = 33

TOTAL LINES INPUT= 33  
NUMBER INDEXED= 33  
NUMBER UNINDEXED= 0  
NUMBER FLAGGED = 0

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

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = -.005  
# with DIFF > +0.05(2-Theta) = 0  
# with DIFF < -0.05(2-Theta) = 1

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = 1.13

M(20) = 11.7 (DLIMIT = 3.5414, # POSSIBLE = 45)  
X(20) = 0

F(30) = 12.0 (DELTA 2-Theta = .0163, # POSSIBLE = 153)

Anexo 11. Salida de NBS para el polimorfo III de la sal 9b.

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

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

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

.....  
 \*\*\* MONOCLINIC \*\*\* ;2/ 1/09 19:53:37  
 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.  
 10.3705 17.6790 5.5441 100.264 CELL 1  
 P2/m 10 4 5E A- ESDS 2  
 P2/m 10 4 1000.19 SG-I 3  
 O 1000.19 SG-F 4  
 9bsalacet FLGS 5  
 T-2 .00 .00 1.00 / 1.00 .00 .00 / .00 1.00 .00 NAME 6  
 1.00: 1.00 .00 .00 / .00 1.00 .00 / .00 .00 1.00 MATX C  
 10.370 17.679 5.544 90.00 100.26 90.00 1000.19 C-IN  
 5.544 10.370 17.679 90.00 90.00 100.26 1000.19 34 C-RD D  
 10.370 17.679 5.544 90.00 100.26 90.00 .5866 .3136 C-CD E  
 30.737 107.547 312.547 .000 .000 -10.245 DOTM  
 1.5406 2 PDF1 F  
 0.05 PDF2 G  
 ;2/ 1/09 0 0 pc 90/02/28 HIST K

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL						
.97967E-01	.56552E-01	.18323E+00	90.0000	79.7691	90.0000	.998998E-03
R C STNDRD ERRS						
.64915E-04	.24554E-04	.98555E-04	.0000	.0455	.0000	
R C CORRECTIONS						
-.52232E-08	.28344E-08	-.43031E-08	.0000	.0000	.0000	.000000E+00
DIRECT CELL						
10.372440	17.682790	5.545806	90.0000	100.2309	90.0000	1001.003000
D C STNDRD ERRS						
.007071	.007678	.003054	.0000	.0455	.0000	.629944
D C CORRECTIONS						
.000001	-.000002	.000000	.0000	.0000	.0000	.000000

DIRECT CELL VARIANCE-COVARIANCE MATRIX						ROW
.499945E-04	-.195099E-04	-.529770E-05	.000000E+00	.132608E-05	.000000E+00	1
-.195099E-04	.589442E-04	-.630116E-05	.000000E+00	-.123051E-05	.000000E+00	2
-.529769E-05	-.630116E-05	.932744E-05	.000000E+00	.529837E-06	.000000E+00	3
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	4
.132608E-05	-.123051E-05	.529837E-06	.000000E+00	.630001E-06	.000000E+00	5
.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	.000000E+00	6

DIRECT CELL CORRELATION MATRIX				ROW		
1.000000	-.359397	-.245327	.000000	.236287	.000000	1
-.359397	1.000000	-.268732	.000000	-.201927	.000000	2
-.245327	-.268732	1.000000	.000000	.218570	.000000	3
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	4
.236287	-.201927	.218570	.000000	1.000000	.000000	5
.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	.000000	6

<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL						
N	D	calc	D	obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT

1	17.6828	17.6772	0	0	1	OC	0	1	0	4.995	4.993	-.002	1.0
2	10.2075	10.2120	0	1	0	OC	1	0	0	8.652	8.656	.004	1.0
3	8.8414	8.8426	0	0	2	OC	0	2	0 M	9.995	9.996	.001	1.0
4	8.8403						1	1	0		9.998		
5	6.6830	6.6898	0	-1	2	OC	-1	2	0	13.224	13.238	.014	1.0
6	5.8943						0	3	0		15.019		
7	5.4576	5.4512	0	0	0	1C	0	0	1	16.247	16.228	-.019	1.0
8	5.2149						0	1	1		16.989		
9	5.2133						-1	0	1		16.994		
10	5.1044						-1	3	0		17.359		
11	5.1038	5.1030	0	2	0	OC	2	0	0 M	17.364	17.361	-.003	1.0
12	5.0005	5.0038	0	-1	1	1C	-1	1	1	17.711	17.723	.012	1.0
13	4.9036	4.9079	0	2	1	OC	2	1	0	18.060	18.076	.016	1.0
14	4.6441	4.6485	0	0	2	1C	0	2	1	19.077	19.095	.018	1.0
15	4.4925	4.4931	0	1	0	1C	1	0	1 M	19.743	19.746	.003	1.0
16	4.4907						-1	2	1		19.754		
17	4.4207						0	4	0		20.070		
18	4.4202						2	2	0		20.072		
19	4.3542	4.3569	0	1	1	1C	1	1	1	20.367	20.380	.013	1.0
20	4.1096						-2	0	1		21.607		
21	4.0566	4.0565	0	1	4	OC	1	4	0	21.893	21.892	-.001	1.0
22	4.0051	4.0132	0	1	2	1C	1	2	1 M	22.132	22.177	.045	1.0
23	4.0046						0	3	1		22.180		
24	4.0029						-2	1	1		22.190		
25	3.9050	3.9051	0	-1	3	1C	-1	3	1	22.753	22.753	.000	1.0
26	3.8583	3.8581	0	-2	3	OC	-2	3	0	23.034	23.032	-.002	1.0
27	3.7267	3.7285	0	-2	2	1C	-2	2	1	23.846	23.858	.012	1.0
28	3.5730	3.5763	0	1	3	1C	1	3	1	24.877	24.900	.023	1.0
29	3.5366						0	5	0		25.161		
30	3.4357						2	0	1		25.912		
31	3.4352	3.4346	0	0	4	1C	0	4	1 M	25.921	25.916	-.005	1.0
32	3.4025						3	0	0		26.170		
33	3.3726	3.3742	0	2	1	1C	2	1	1 M	26.393	26.405	.012	1.0
34	3.3717						-1	4	1		26.413		
35	3.3711						-2	3	1		26.417		
36	3.3417						-1	5	0		26.655		
37	3.3415						-2	4	0		26.656		
38	3.3412						3	1	0		26.658		
39	3.2024	3.1989	0	2	2	1C	2	2	1	27.868	27.837	-.031	1.0
40	3.1755						-3	2	0		28.077		
41	3.1510						1	4	1		28.300		
42	3.1494						-3	0	1		28.315		
43	3.1006						-3	1	1		28.770		
44	3.0099	3.0069	0	-2	4	1C	-2	4	1	29.687	29.656	-.031	1.0
45	2.9683						2	3	1		30.082		
46	2.9679						0	5	1		30.086		
47	2.9668						-3	2	1		30.098		
48	2.9471						0	6	0		30.303		
49	2.9468						3	3	0		30.307		
50	2.9267	2.9258	0	-1	5	1C	-1	5	1	30.529	30.520	-.009	1.0
51	2.9069						-2	5	0		30.733		
52	2.8315	2.8322	0	1	6	OC	1	6	0	31.564	31.572	.008	1.0
53	2.7788						1	5	1		32.187		
54	2.7777	2.7771	0	-3	3	1C	-3	3	1 M	32.207	32.200	-.007	1.0
55	2.7615						-1	0	2		32.395		
56	2.7288						0	0	2		32.793		
57	2.7284						-1	1	2		32.798		
58	2.7128						2	4	1		32.993		
59	2.6969						0	1	2		33.192		
60	2.6963						3	4	0		33.200		
61	2.6814						3	0	1		33.389		
62	2.6806						-2	5	1		33.400		
63	2.6511						3	1	1		33.783		
64	2.6359						-1	2	2		33.984		
65	2.6074						0	2	2		34.366		
66	2.6066						-2	0	2		34.377		
67	2.5932						0	6	1		34.561		
68	2.5788						-2	1	2		34.760		

69	2.5660							3	2	1		34.938		
70	2.5656							-1	6	1		34.945		
71	2.5650	2.5632	0	-3	4	1C		-3	4	1	M	34.978	34.952	-.026 1.0
72	2.5522							-2	6	0		35.134		
73	2.5519							4	0	0		35.138		
74	2.5266							1	0	2		35.501		
75	2.5261							0	7	0		35.508		
76	2.5257							4	1	0		35.514		
77	2.5012							1	1	2		35.874		
78	2.5006							-1	3	2		35.883		
79	2.5002							-2	2	2		35.888		
80	2.4874							-4	0	1		36.080		
81	2.4763							0	3	2		36.247		
82	2.4643							2	5	1		36.430		
83	2.4642							1	6	1		36.431		
84	2.4631							-4	1	1		36.448		
85	2.4521							1	7	0		36.617		
86	2.4520							3	5	0		36.620		
87	2.4518							4	2	0		36.622		
88	2.4407							3	3	1		36.794		
89	2.4294							1	2	2		36.972		
90	2.3950							-2	6	1		37.524		
91	2.3944							-4	2	1		37.532		
92	2.3839							-2	3	2		37.704		
93	2.3520							-3	5	1		38.236		
94	2.3421	2.3440	0	-1	4	2C		-1	4	2	M	38.370	38.404	.034 1.0
95	2.3418							4	3	0		38.408		
96	2.3414							-3	0	2		38.415		
97	2.3223							1	3	2		38.744		
98	2.3220							0	4	2		38.748		
99	2.3211							-3	1	2		38.764		
100	2.2926							3	4	1		39.265		
101	2.2925							0	7	1		39.269		
102	2.2917							-4	3	1		39.282		

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

THEORETICAL # of LINES = 102  
THEORETICAL RESOLVABLE = 63  
UNIQUE OBSERVED LINES = 26

TOTAL LINES INPUT= 26  
NUMBER INDEXED= 26  
NUMBER UNINDEXED= 0  
NUMBER FLAGGED = 0

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

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

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = .50

M(20) = 20.2 (DLIMIT = 3.1877, # POSSIBLE = 39)  
X(20) = 0

F(26) = 20.2 (DELTA 2-Theta = .0134, # POSSIBLE = 96)