

**Caracterización de la estructura cristalina y estudio supramolecular de dos derivados de la *N*-bencil 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina por difracción de rayos X**

Astrid Yessenia García Castañeda  
Trabajo De Grado para Optar El Título De Química

José Antonio Henao Martínez  
Doctor en Química  
Director

Arnold Rafael Romero Bohórquez  
Doctor en Química  
Codirector



Universidad Industrial de Santander  
Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE)  
Facultad de Ciencias  
Escuela de Química  
Bucaramanga  
2023

## **Dedicatoria**

A mis futuros estudiantes.

### **Agradecimientos**

A mi padre por apoyarme en el inicio de mi carrera.

A mis tíos Carlos, Ernesto y Everardo por apoyarme a mí y a mi padre en todo este recorrido.

A mi hermano Javier por haberme inscrito a la universidad.

A el profesor Fabian Ríos por entenderme y ayudarme en el momento que más lo necesité.

A Julián por ayudarme al final de mi carrera.

A todas las demás personas que de una u otra forma contribuyeron a que yo culminara mis estudios.

Al Laboratorio Instrumental de Análisis Químico-UIS por el registro de datos TGA-DSC y a la Qco. Lucia Novoa por su apoyo técnico en el registro de datos térmicos.

Al Grupo de Investigación de Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM) por el suministro de las muestras.

Al Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE) por haberme permitido ser parte del grupo.

Al Laboratorio de Rayos X- PTG por el registro de los datos de difracción.

A la Vicerrectoría de Investigación y Extensión de la Universidad Industrial de Santander, por los recursos otorgados para poder presentar mi trabajo en la V reunión de la LACA.

Y por último a mi director, codirector, a la profesora Graciela y en especial a Robert Toro por sus enseñanzas, paciencia y atención prestada.

**Tabla de contenido**

Introducción .....	15
2. Planteamiento del problema .....	16
2.1 Justificación.....	16
2.2 Hipótesis.....	17
3. Objetivos.....	18
3.1 Objetivo general .....	18
3.2 Objetivos específicos.....	18
4. Marco referencial.....	19
4.1 Antecedentes .....	19
4.1.1 La tetrahydroquinolina. ....	19
4.1.2 Derivados de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas con importancia farmacológica.....	19
4.1.3 Síntesis de las <i>N</i> -bencil 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas .....	22
4.1.4 Estructuras a analizar.....	23
4.1.4.1 La THQ-Cl:.....	23
4.1.4.2 La THQ-Br:.....	24
4.1.5 Influencia de los grupos sustituyentes en la estructura cristalina. ....	25
4.2 Marco teórico .....	25
4.2.1 Importancia de conocer la estructura cristalina de un compuesto. ....	25
4.2.2 Estado cristalino .....	26
4.2.3 Espectrometría infrarroja (IR) .....	30
4.2.4 Técnicas analíticas térmicas .....	31
4.2.4.1 Calorímetro diferencial de barrido (DSC): .....	31
4.2.4.2 Análisis termogravimétrico (TGA):.....	31
4.2.5 Difracción de rayos X.....	31
4.2.5.1 Difracción de rayos X de monocristal: .....	32
4.2.5.2 Difracción de rayos X de polvo o policristal: .....	33
4.2.6 Química supramolecular.....	33
4.2.6.1 Enlaces de hidrógeno:.....	34
4.2.6.1.1 Interacción X-H · · $\pi$ :.....	35
4.2.6.1.2 Teoría de grafos: .....	37
4.2.6.2 Interacción $\pi$ · · $\pi$ :.....	39

4.2.6.3 Superficies de Hirshfeld:.....	39
5. Metodología experimental.....	41
5.1 Ensayos de recristalización .....	41
5.1.1 Selección del cristal .....	42
5.2 Caracterización por IR .....	42
5.3 Caracterización por (TGA-DSC) .....	43
5.4 Caracterización cristalográfica.....	43
5.5 Análisis supramolecular .....	45
6. Resultados y análisis.....	46
6.1 Cristalización.....	46
6.2 Caracterización por IR .....	47
6.3 Caracterización por TGA-DSC .....	49
6.4 Caracterización cristalográfica .....	51
6.4.1 Determinación de la estructura.....	51
6.4.2 Análisis de la geometría .....	53
6.4.3 Estereoquímica .....	58
6.4.4 Empaquetamiento .....	61
6.4.4.1 Estructura de THQ-Cl:.....	61
6.4.4.2 Estructura de THQ-Br:.....	62
6.4.5 Enlaces Hidrógeno.....	62
6.4.5.1 Enlaces de Hidrógeno de THQ-Cl:.....	62
6.4.5.1.1 Interacciones X-H $\cdots \pi$ en <b>THQ-Cl</b> :.....	64
6.4.5.2 Enlace Hidrógeno de THQ-Br:.....	65
6.4.5.2.1 Interacciones X-H $\cdots \pi$ en <b>THQ-Br</b> :.....	66
6.4.6 Interacciones $\pi \cdots \pi$ .....	68
6.4.6.1 Interacciones $\pi \cdots \pi$ en THQ-Cl:.....	68
6.4.6.2 Interacciones $\pi \cdots \pi$ en THQ-Br: .....	74
6.5 Análisis Supramolecular.....	78
6.5.1 Análisis de Superficie de Hirshfeld .....	78
6.5.1.1 Superficies de Hirshfeld:.....	78
6.5.1.3 Superficies de Hirshfeld de THQ-Br: .....	83
6.5.1.6 Huellas dactilares THQ-Br: .....	85

6.5.2 Energía de interacción y redes de energía .....	86
6.5.2.2 Energías de interacción THQ-Br: .....	90
6.5.3 Morfología del cristal .....	93
6.5.3.1 Morfología del cristal THQ-Cl: .....	93
6.5.3.2 Morfología del cristal THQ-Br: .....	94
6.6 Análisis comparativo.....	95
7. Conclusiones.....	99
8. Divulgación .....	100
Bibliografía .....	103
Apéndices.....	110

### Lista de tablas

Tabla 1. Los siete sistemas cristalinos y su relación con los parámetros de celda. Adaptado de (Varela, 2000, p. 25).....	27
Tabla 2. Dos modos de clasificar los enlaces de hidrógeno. Adaptado de (Desiraju & Steiner, 2001, p. 16). .....	35
Tabla 3. Condiciones de cristalización. ....	45
Tabla 4. Asignación de bandas del espectro infrarrojo del compuesto THQ-Cl.....	46
Tabla 5. Asignación de bandas del espectro infrarrojo del compuesto THQ-Br.....	47
Tabla 6. Datos cristalográficos y condiciones experimentales para el compuesto THQ-Cl y THQ-Br. ....	50
Tabla 7. Numeración de los anillos que conforman el compuesto THQ-Cl y THQ-Br.....	52
Tabla 8. Parámetros de asimetría evaluados sobre los átomos de los compuesto THQ-Cl y THQ-Br. ....	53
Tabla 9. Enlaces de Hidrógeno presentes para la estructura cristalina de THQ-Cl.....	61
Tabla 10. Interacciones X-H $\cdots$ $\pi$ presentes para la estructura cristalina de THQ-Cl.....	62
Tabla 11. Enlaces de Hidrógeno presentes para la estructura cristalina de THQ-Br.....	64
Tabla 12. Interacciones X-H $\cdots$ $\pi$ presentes para la estructura cristalina de THQ-Br.....	65
Tabla 13. Energías de interacción (KJ/mol) para THQ-Cl. ....	86
Tabla 14. Energías de interacción (KJ/mol) para THQ-Br. ....	89
Tabla 15. Parámetros cristalográficos de las moléculas THQ-Cl y THQ-Br. ....	94
Tabla 16. Resumen de la interacciones intramoleculares e intermoleculares para los compuestos THQ-Cl y THQ-Br. ....	95
Tabla 17. Resumen de las energías calculadas (KJ/mol) para los compuestos THQ-Cl y THQ-Br (radio 3.8 Å) .....	97
Tabla 18. Distancias de enlace (Å) en el compuesto THQ-Cl. ....	108
Tabla 19. Ángulos de enlace (°) en el compuesto THQ-Cl. ....	108
Tabla 20. Ángulos de torsión (°) en el compuesto THQ-Cl. ....	110
Tabla 21. Distancias de enlace (Å) en el compuesto THQ-Br. ....	111
Tabla 22. Ángulos de enlace (°) en el compuesto THQ-Br. ....	111
Tabla 23. Ángulos de torsión (°) en el compuesto THQ-Br. ....	113

### Lista de figuras

Figura 1. Estructura molecular de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.....	19
Figura 2. Estructuras moleculares de los agentes farmacológicos basados en el esqueleto de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina. ....	20
Figura 3. Otros ejemplos de las estructuras moleculares de los agentes farmacológicos basados en el esqueleto de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina. ....	21
Figura 4. Estructuras moleculares los compuestos 12 y 13. ....	21
Figura 5. Estructuras de los compuestos THQ-Cl y THQ-Br. ....	22
Figura 6. Esquema general para la preparación de nuevas N- bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.....	23
Figura 7. Celda unitaria en tres dimensiones (Vitalij K. Pecharsky & Zavalij, 2009, p.7).....	26
Figura 8. Las 14 redes de Bravais (Vitalij K. Pecharsky & Zavalij, 2009, p. 46).....	27
Figura 9. Elementos de simetría en los cristales y sus relaciones. Adaptado de (Waseda et al., 2011, p. 22).....	28
Figura 10. Interpretación de la tabla cristalográfica del grupo espacial No.60 Pbcn. Adaptado de (Aroyo, 2016, p. 294 - 295).....	29
Figura 11. Definición de los parámetros geométricos para el enlace de hidrógeno. Adaptado de (Desiraju & Steiner, 2001, p. 5). ....	34
Figura 12. Enlace de hidrógeno bifurcado a. donador bifurcado, b. aceptor bifurcado. Adaptado de (Desiraju & Steiner, 2001, p. 6).....	35
Figura 13. Tipos de interacciones X-H $\cdots$ $\pi$ . Adaptado de (Malone et al., 1997). ....	36
Figura 14. Parámetros de las interacciones X-H $\cdots$ $\pi$ . ....	37
Figura 15. Representación de un grafo. (Etter et al., 1990).....	37
Figura 16. Geometrías de interacciones aromáticas a) Cara -Borde b) Cara -cara desplazada c) Cara – Cara. Adaptado de (Loots & Barbour, 2012).....	39
Figura 17. a) Estructura química del compuesto 14; b) superficies de Hirshfeld del compuesto 14 mapeada con, ( $d_{norm}$ ), c) $d_e$ , d) moléculas vecinas del compuesto 14 conectadas por interacciones C—H(propargilo) $\cdots$ O y C—H $\cdots$ $\pi$ (propargilo) y e) clave de color ( $d_{norm}$ ). Adaptada de (Güiza et al., 2022).....	40

Figura 18. Gráficos de huellas dactilares para el compuesto 14, (a) con todas las interacciones presentes y (b- e) con interacciones específicas entre tipos de átomos. Para cada parcela se muestra el porcentaje de superficie incluida y el tipo de interacción. Adaptada de (Güiza et al.,2022).....	41
Figura 19. Cristales de a) THQ-Cl y b) THQ-Br.....	46
Figura 20. Espectro infrarrojo de THQ-Cl. ....	47
Figura 21. Espectro infrarrojo de THQ-Br. ....	49
Figura 22. Termograma del compuesto THQ-Cl. ....	50
Figura 23. Termograma del compuesto THQ-Br. ....	50
Figura 24. Estructura del compuesto THQ-Cl.....	50
Figura 25. Estructura del compuesto THQ-Br.....	51
Figura 26. Unidad asimétrica del compuesto THQ-Cl con la numeración de los átomos y anillos.....	52
Figura 27. Unidad asimétrica del compuesto THQ-Br con la numeración de los átomos y anillos. ....	53
Figura 28. Conformación de sobre ligeramente torcido para el anillo B del compuesto THQ-Cl. ....	56
Figura 29. Conformación de sobre ligeramente torcido para el anillo B del compuesto THQ-Br. ....	57
Figura 30. Centros de inversión presentes en la celda unidad de los compuestos THQ-Cl y THQ-Br. ....	58
Figura 31. (RS,SR)-trans- <i>N</i> -bencil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. ....	59
Figura 32. (SR,RS)-trans- <i>N</i> -bencil-6-bromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. ....	59
Figura 33. Empaquetamiento cristalino del compuesto THQ-Cl visto a lo largo del eje b.....	60
Figura 34. Empaquetamiento cristalino del compuesto THQ-Br visto a lo largo del eje b.....	61
Figura 35. Enlaces de hidrógeno intramoleculares (O2-H2···O1, Cd6-Hd6···N) e intermoleculares (O2-H2···O1, C1-H1C···O2) del compuesto THQ-Cl.....	62
Figura 36. Interacción Cc6-Hc6···Cg2 entre, a) enantiómeros (RS,SR) de THQ-Cl b) tipo de interacción: Tipo II, c) cadena helicoidal de enantiómeros (RS,SR) de THQ-Cl.....	64

Figura 37. Enlaces de hidrógeno intramoleculares ( $O2-H2 \cdots O1$ , $Cd6-Hd6 \cdots N$ ) e intermolecular ( $O2-H2 \cdots O1$ ) del compuesto TH Q-Br.....	65
Figura 38. Interacción $Cc6-Hc6 \cdots Cg2$ entre, a) enantiómeros (SR,RS) de THQ-Br b) tipo de interacción: Tipo II, c) cadena helicoidal de enantiómeros (SR,RS) de THQ-Br.....	66
Figura 39. Centroides de los anillos de la molécula del compuesto THQ-Cl.....	67
Figura 40. Interacción $Cg2-Cg2$ entre, a) enantiómeros (RS,SR) de THQ-Br b) tipo de interacción: Cara-Borde c) cadena helicoidal de enantiómeros (RS,SR) de THQ-Br.....	68
Figura 41. Interacción centroides $Cg3-Cg4$ entre, a) dos moléculas de THQ-Cl, b) tipo de interacción: Cara-Borde, c) cadena oscilante perpendicular al eje c.....	69
Figura 42. Interacción $Cg3-Cg3$ entre, a) dímeros de THQ-Cl b) tipo de interacción: Cara-Borde c) cadena de dímeros de THQ-Cl que se extiende en forma paralela a lo largo del eje b. ....	70
Figura 43. Interacción $Cg4-Cg2$ tipo Cara-Borde intramolecular.....	71
Figura 44. Interacción $\pi \cdots \pi$ del compuesto THQ-Cl, $Cg2-Cg2$ (color azul), $Cg3-Cg3$ (color fucsia), $Cg3-Cg4$ (color verde), $Cg4-Cg2$ (color morado), a lo largo del eje a) a b) b y c) c. ....	72
Figura 45. Centroides en THQ-Br. ....	73
Figura 46. Interacción $Cg2-Cg2$ entre, a) enantiómeros (RS,SR) de THQ-Br, b) tipo de interacción: Cara-Borde, c) cadena helicoidal de enantiómeros (RS,SR) de THQ-Br.....	74
Figura 47. Interacción centroides $Cg3-Cg4$ entre, a) dos moléculas de THQ-Br, b) tipo de interacción: Cara-Borde, c) cadena oscilante perpendicular al eje c.....	75
Figura 48. Interacción $Cg3-Cg3$ entre, a) dímeros de THQ-Br b) tipo de interacción: Cara-Borde c) cadena de dímeros de THQ-Br que se extiende en forma paralela a lo largo del eje b. ....	76
Figura 49. Interacción $Cg4-Cg2$ tipo Cara-Borde intramolecular.....	77
Figura 50. Superficie de Hirshfeld para el compuesto THQ-Cl mapeada con $d_{norm}$ a) indicando con flechas los tipos de contactos interatómicos cortos presentes. Superficies de Hirshfeld $d_{norm}$ generadas por las distintas contribuciones de las interacciones b) $O \cdots H/H \cdots O$ , c) $C \cdots H/H \cdots C$ , d) $H \cdots H$ conectadas con sus moléculas vecinas.....	78
Figura 51. Vacíos en la estructura de THQ-Cl.....	79

Figura 52. Superficie de curvatura del compuesto THQ-Cl a lo largo del, a) eje b, b) eje c c) eje a. ....	80
Figura 53. Gráficos de huellas dactilares del compuesto THQ-Cl y superficies de Hirshfeld mapeadas con $d_{norm}$ generadas por las distintas contribuciones. ....	81
Figura 54. Superficie de Hirshfeld para el compuesto THQ-Br mapeada con $d_{norm}$ a) indicando con flechas los tipos de contactos interatómicos cortos presentes. Superficies de Hirshfeld $d_{norm}$ generadas por las distintas contribuciones de las interacciones b) $O \cdots H/H \cdots O$ , c) $C \cdots H/H \cdots C$ , d) $H \cdots H$ conectadas con sus moléculas vecinas.....	82
Figura 55. Vacíos de THQ-Br. ....	83
Figura 56. Curvatura del compuesto THQ-Br a lo largo del a) eje a, b) eje b, c) eje c.....	83
Figura 57. Huellas dactilares del compuesto THQ-Br, superficies de Hirshfeld mapeadas con $d_{norm}$ generadas por las distintas contribuciones (a y i) y el porcentaje se muestra debajo de cada parcela. ....	84
Figura 58. Energías de las interacciones de la unidad asimétrica del compuesto THQ-Cl.....	87
Figura 59. Energía total de THQ-Cl eje c. ....	88
Figura 60. Energía de dispersión de THQ-Cl eje c. ....	89
Figura 61. Energía de electrostática de THQ-Cl eje c. ....	89
Figura 62. Energías de las interacciones de la unidad asimétrica del compuesto THQ-Br.....	90
Figura 63. Energía total de THQ-Br eje c. ....	91
Figura 64. Energía de dispersión de THQ-Br eje c. ....	92
Figura 65. Energía de electrostática de THQ-Br eje c. ....	92
Figura 66. Morfología calculada para el THQ-Cl por el método de BFDH, a) Todos los ejes b) eje c, c) eje a, d) eje b. ....	93
Figura 67. Morfología calculada para el THQ-Br por el método de BFDH, a) Todos los ejes b) eje c, c) eje a, d) eje b. ....	94
Figura 68. Superposición de las moléculas THQ-Cl (azul) y THQ-Br (fucsia).....	95
Figura 69. Contribución de interacciones intermoleculares importantes en (%) de superficie ocupada para los dos compuestos THQ-Cl y THQ-Br. ....	97
Figura 70. Certificado de participación en el I Día de la Facultad de Ciencias.....	100
Figura 71. Certificado de participación en la V Reunión de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA). ....	101

### Lista de apéndices

Apéndice A. Distancias, ángulos de enlace y de torsión para el compuesto <b>THQ-Cl</b> se presenta en las Tablas 18 - 20.....	
Apéndice B. Distancias, ángulos de enlace y de torsión para el compuesto <b>THQ-Br</b> se presenta en las Tablas 21-23.....	

## RESUMEN

**Título:** Caracterización de la estructura cristalina y estudio supramolecular de dos derivados de la *N*-bencil 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina por difracción de rayos X\*

**Autor:** Astrid Yessenia García Castañeda\*\*

**Palabras clave:** Tetrahidroquinolinas, estructura cristalina, empaquetamiento cristalino, química supramolecular, influencia de los grupos sustituyentes en la estructura cristalina.

En el presente trabajo, se presentan los resultados de la caracterización de la estructura cristalina y estudio supramolecular de los compuestos *trans-N*-bencil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**THQ-Cl**) y *trans-N*-bencil-6-bromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**THQ-Br**); dos nuevos derivados de la tetrahidroquinolina cuya única diferenciación es la presencia de los grupos cloro y bromo en la posición C-6 del anillo tetrahidroquinolínico.

La estructura cristalina de los compuestos (**THQ-Cl**) y (**THQ-Br**) se resolvió usando datos de difracción de rayos X de monocristal. El compuesto **THQ-Cl** cristaliza en el sistema cristalino ortorrómbico, grupo espacial *Pbcn* y con parámetros de celda  $a = 28.211(4)$  Å,  $b = 6.2782(11)$  Å,  $c = 23.033(4)$  Å, volumen  $4079.5(12)$  Å<sup>3</sup> y  $Z=8$ . Su empaquetamiento está gobernado por enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares e interacciones C-H $\cdots\pi$  y  $\pi\cdots\pi$ . El análisis superficies de Hirshfeld indica que las interacciones más importantes son H $\cdots$ H con un 53.3 % seguidas de las interacciones C $\cdots$ H/H $\cdots$ C = 24.9 %, Cl $\cdots$ H/H $\cdots$ Cl = 10.7 %.

La molécula **THQ-Br** cristaliza en el sistema ortorrómbico con grupo espacial *Pbcn*, con parámetros de celda  $a = 28.340(3)$  Å,  $b = 6.3092(8)$  Å,  $c = 23.034(2)$  Å, volumen  $4118.5(8)$  Å<sup>3</sup> y  $Z=8$ . Al igual que la molécula **THQ-Cl** el empaquetamiento cristalino está gobernado por enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares, interacciones C-H $\cdots\pi$  y  $\pi\cdots\pi$ . El análisis superficies de Hirshfeld indica que las interacciones más importantes son H $\cdots$ H con un 52.8 % seguidas de las interacciones C $\cdots$ H/H $\cdots$ C = 24.8 %, Br $\cdots$ H/H $\cdots$ Br = 11.0 %.

Las redes de energía para los dos compuestos se calcularon con un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) dentro de un radio de 3.8 Å y se encontró que las energías de dispersión son las que más contribuyen en la formación del empaquetamiento cristalino en ambos compuestos.

---

\*Trabajo de grado

\*\* Facultad de ciencias. Escuela de Química. Director: José Antonio Henao Martínez, Dr. en Química. Codirector: Arnold Rafael Romero Bohórquez, Dr. en química.

### Abstract

**Title:** Characterization of the crystalline structure and supramolecular study of two *N*-benzyl 4-aryl-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives by X-ray diffraction\*

**Author:** Astrid Yessenia García Castañeda\*\*

**Keywords:** Tetrahydroquinolines, crystal structure, crystal packing, supramolecular chemistry, influence of substituent groups on crystal structure.

In the present work, the results of the characterization of the crystalline structure and supramolecular study of the compounds *trans*-*N*-benzyl-6-chloro-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (**THQ-Cl**) and *trans*-*N*-benzyl-6-bromo-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (**THQ-Br**); two new derivatives of tetrahydroquinoline whose only differentiation is the presence of the chlorine and bromine groups in the C-6 position of the tetrahydroquinoline ring.

The crystal structure of the compounds (**THQ-Cl**) and (**THQ-Br**) was solved using single crystal X-ray diffraction data. The **THQ-Cl** compound crystallizes in the orthorhombic crystal system, space group *Pbcn* and with cell parameters  $a = 28.211(4)$  Å,  $b = 6.2782(11)$  Å,  $c = 23.033(4)$  Å, volume  $4079.5(12)$  Å<sup>3</sup> and  $Z=8$ . Their packing is governed by intra and intermolecular hydrogen bonds and C-H $\cdots\pi$  and  $\pi\cdots\pi$  interactions. The Hirshfeld surface analysis indicates that the most important interactions are H $\cdots$ H with 53.3 % followed by interactions C $\cdots$ H/H $\cdots$ C = 24.9 %, Cl $\cdots$ H/H $\cdots$  Cl = 10.7%.

The **THQ-Br** molecule crystallizes in the orthorhombic system with space group *Pbcn*, and unit cell parameters  $a = 28.340(3)$  Å,  $b = 6.3092(8)$  Å,  $c = 23.034(2)$  Å, volume  $4118.5(8)$  Å<sup>3</sup> and  $Z=8$ . Like the **THQ-Cl** molecule, crystal packing is governed by intra and intermolecular hydrogen bonds, C-H $\cdots\pi$  and  $\pi\cdots\pi$  interactions. The Hirshfeld surface analysis indicates that the most important interactions are H $\cdots$ H with 52.8 % followed by C $\cdots$ H/H $\cdots$ C = 24.8 %, Br $\cdots$ H/H $\cdots$  Br = 11.0% interactions.

The energy lattices for both compounds were calculated with a theory level B3LYP/6–31G(d,p) within a radius of 3.8 Å and the dispersion energies were found to be most significant contributors to the formation of crystalline packing in both materials.

---

\* Degree work

\*\*Science Faculty. Chemistry School. Director: José Antonio Henao Martínez, PhD in Chemistry. Co-director: Arnold Rafael Romero Bohórquez, PhD in chemistry.

## Introducción

Las tetrahydroquinolinas son un extenso e importante grupo de heterociclos nitrogenados y constituyen la base estructural de múltiples compuestos tanto naturales como sintéticos que presentan una gran variedad de actividades biológicas.

El conocimiento de la estructura cristalina, el estudio estructural y supramolecular a partir de los datos obtenidos por difracción de rayos X de monocristal, permiten analizar el comportamiento de las moléculas en el espacio tridimensional y la manera en que las interacciones intra-intermoleculares presentes afectan el empaquetamiento cristalino. El estudio en el estado sólido, específicamente la estructura, de los derivados de tetrahydroquinolinas es relevante ya que este fármacóforo presenta una gran variedad de bioactividades entre las que destacan actividades antivirales, antimicobacterianas, antifúngicas, antiparasitarias, anticancerígenas entre otras.

Este trabajo de investigación es una contribución al desarrollo y avance científico en el área de la cristalografía ya que se puede racionalizar y comprender algunas de las propiedades de la *trans*-*N*-bencil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub>, **THQ-Cl**), y *trans*-*N*-bencil-6-bromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>2</sub>, **THQ-Br**), los cuales son derivados de *N*-bencil 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. Este estudio se llevó cabo mediante la determinación y análisis de las estructuras de los compuestos mediante las técnicas de espectrometría infrarroja, análisis térmico por termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X de monocristal y el análisis supramolecular de las interacciones (H...H, C...H/H...C, X...H/H...X, O...H/H...O, X...C/C...X, X...X, N...H/H...N, C...C), redes de energía y morfologías de los cristales.

## Planteamiento del problema

¿Es posible determinar la estructura cristalina y establecer la influencia de los grupos sustituyentes de dos nuevos derivados de la *N*-bencil 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, compuestos de origen sintético cuya única diferenciación es la presencia de los grupos cloro y bromo en la posición C-6 del anillo tetrahidroquinolínico? ¿Se podrá establecer las interacciones propias de la química supramolecular de dichos derivados a partir de la información cristalográfica previamente obtenida?

### 2.1 Justificación

El presente trabajo de investigación busca contribuir al desarrollo y avance científico, realizando un modesto aporte en la química estructural. Dicho aporte se basa en el estudio cristalográfico minucioso de la *trans-N*-bencil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, compuesto **THQ-Cl**, y la *trans-N*-bencil-6-bromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, compuesto **THQ-Br**, dos derivados *N*-bencil tetrahidroquinolínicos, que fueron sintetizados previamente en el grupo de investigación en compuestos orgánicos de interés medicinal (CODEIM), vía la reacción de Povarov catiónica, usando metodologías basadas en la química sostenible. Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina han despertado mucho interés debido a su alto potencial farmacológico, ya que varios de sus derivados han demostrado actividad biológica dentro de las que se destacan, actividad antiviral, antimicobacteriana, antifúngica, antiparasitaria y anticancerígena, entre otras (Muthukrishnan et al., 2019).

El proceso de investigación de este trabajo de tesis involucrará principalmente el uso de la técnica analítica de difracción de rayos X. Dicha técnica aporta información sobre el empaquetamiento cristalino, los parámetros de la celda unidad, que pueden revelar información inequívoca sobre la

posición, las distancias, los ángulos de enlace y la naturaleza de los átomos. Al igual que sus interacciones inter o intramoleculares (D. W. H. Rankin et al., 2013).

## 2.2 Hipótesis

A partir de la técnica de difracción de rayos X de muestras policristalinas y monocristalinas será posible determinar la estructura cristalina y establecer la influencia de los grupos sustituyentes de dos nuevos derivados de la *N*-bencil 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. Con base en la información cristalográfica obtenida se logrará el estudio de la química supramolecular de dichos derivados, teniendo en cuenta el efecto del grupo sustituyente y empleado como herramientas los cálculos de superficies de Hirshfeld.

## Objetivos

### 3.1 Objetivo general

Determinar la estructura cristalina y establecer las diferencias basándose en el estudio supramolecular de los dos nuevos derivados de *N*-bencil 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina por medio de la difracción de rayos X de monocristal y policristal.

### 3.2 Objetivos específicos

- Recristalizar los dos derivados *N*-bencil tetrahidroquinolínicos.
- Caracterizar los derivados *N*-bencil tetrahidroquinolínicos previamente recristalizados mediante espectroscopia infrarroja (IR), termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido (TGA/DSC).
- Determinar y validar las estructuras de los dos derivados mediante difracción de rayos X de muestras policristalinas y monocristalinas.
- Realizar el análisis de la química supramolecular de las estructuras obtenidas.

## Marco referencial

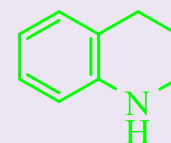
### 4.1 Antecedentes

#### 4.1.1 La tetrahydroquinolina.

Las tetrahydroquinolinas son un extenso e importante grupo de heterociclos nitrogenados. El sistema más común es la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **1** (Figura 1), y constituye la base estructural de múltiples compuestos tanto naturales como sintéticos que presentan una gran variedad de actividades biológicas como: antivirales, antimicobacterianas, antifúngicas, antiparasitarias, anticancerígenas entre otras (Muthukrishnan et al., 2019).

**Figura 1.**

Estructura molecular de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.



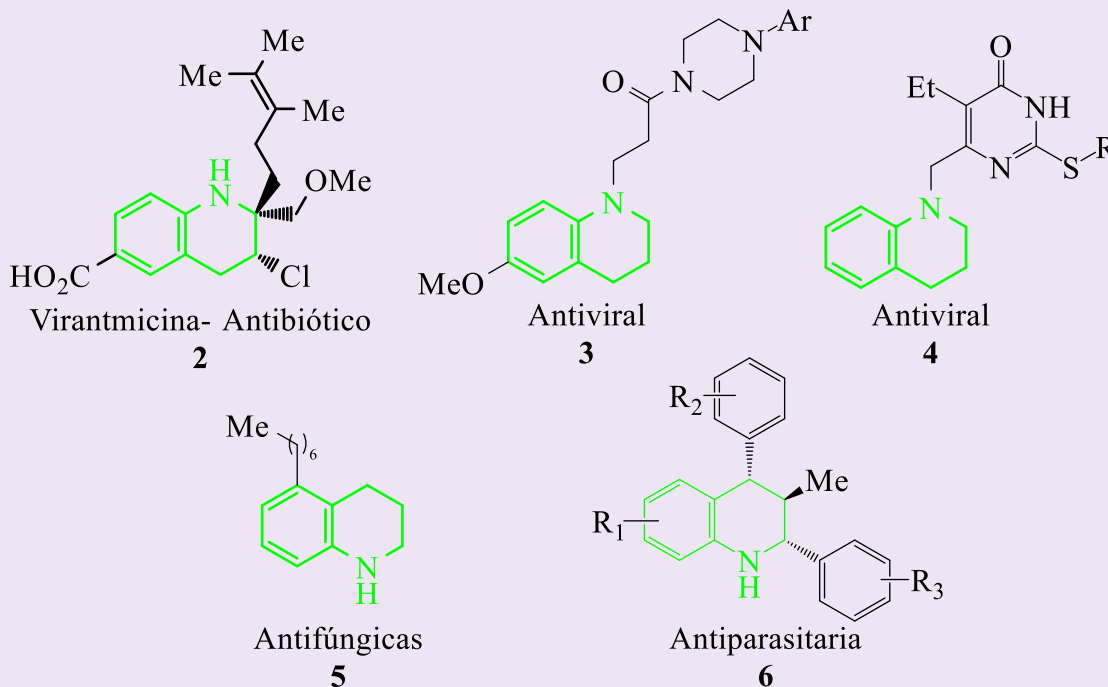
1,2,3,4-tetrahydroquinolina  
**1**

#### 4.1.2 Derivados de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas con importancia farmacológica.

El derivado virantmicina **2** (ver Figura 2), aislada por Omura y Nakagawa del caldo de cultivo de bacterias *Streptomyces nitrosporeus* es un **antibiótico** activo contra ADN y ARN virus (Omura & Nakagawa, 1981); los derivados de tetrahydroquinolina sustituidos en el átomo N (compuestos **3**, **4**) han exhibido potentes actividades **antivirales** como inhibidores alostéricos de la transcriptasa inversa del VIH-1 (Zhang et al., 2011) y anti-VIH-1 (Chander et al., 2016); varias moléculas de la familia 5-alkil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas presentaron actividad **antifúngica 5** (Sugiyama et al., 2015); también se sabe que algunos derivados de la *N*-bencil 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina con estructura general **6** mostraron actividad **antiparasitaria** contra epimastigotes y amastigotes de *Trypanosoma cruzi*, el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, incluida una cepa que expresa  $\beta$ -galactosidasa, y también contra promastigotes de *Leishmania chagasi* (Fonseca-Berzal et al., 2013), (R. Romero Bohorquez et al., 2012).

**Figura 2.**

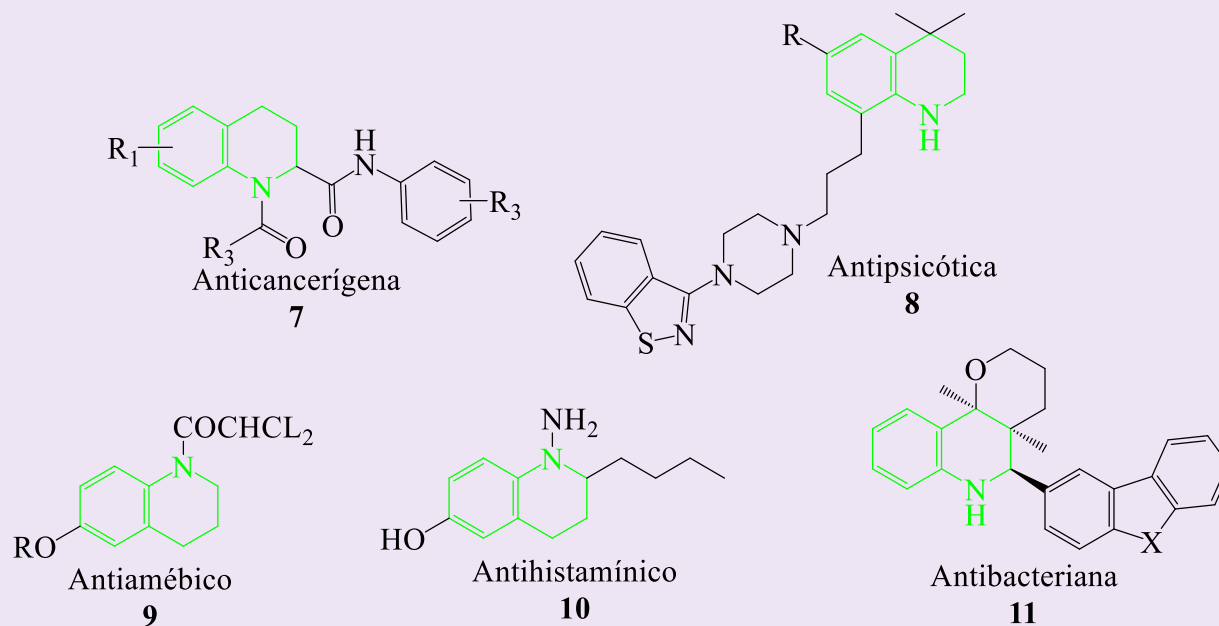
Estructuras moleculares de los agentes farmacológicos basados en el esqueleto de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.



Las 1-acil-2-benzamido-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **7** (Figura 3) fueron identificadas como potentes inhibidores de la actividad transcripcional inducida por lipopolisacáridos (LPS) del factor NF- $\kappa$ B, que está involucrado en muchos procesos, incluida la regulación de crecimiento celular y apoptosis. Algunos de estos compuestos mostraron actividad sub-micromolar contra una variedad de líneas celulares de **cáncer humano** (Jo et al., 2016). Además, dentro de los derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos que exhiben propiedades bioactivas se encuentra: el compuesto **antisicótico 8** (Singer et al., 2005), el agente **antiaméptico 9** (Bailey et al., 2002), el compuesto **antihistamínico 10** (Paris et al., 2002) y el compuesto **11** que presenta actividad **antimicobacteriana** (Wallace et al., 2003).

**Figura 3.**

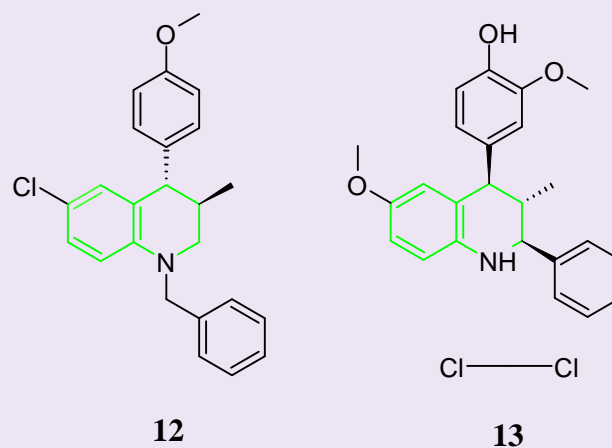
Otros ejemplos de las estructuras moleculares de los agentes farmacológicos basados en el esqueleto de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.



En cuanto a antecedentes cristalográficos se han reportados los datos de difracción de rayos X del compuesto **12** (Romero Bohórquez et al., 2011) y el compuesto **13** (Pinilla et al., 2012) (**Figura 4**).

**Figura 4.**

Estructuras moleculares los compuestos **12** y **13**.

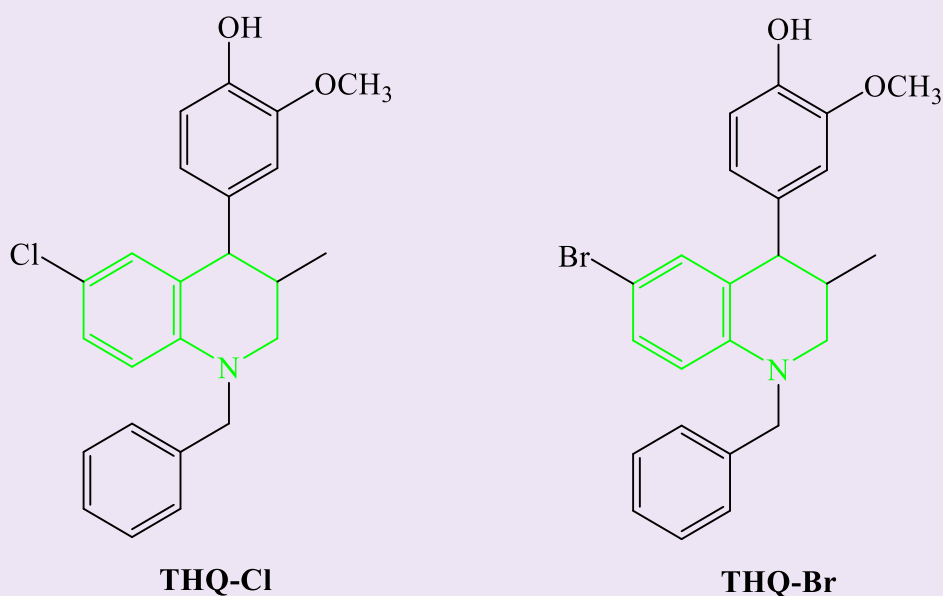


### 4.1.3 Síntesis de las *N*-bencil 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas

Los derivados de la *N*-bencil 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina que se estudian en este trabajo se denominan, *trans-N*-bencil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub>, **THQ-Cl**), y la *trans-N*-bencil-6-bromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>2</sub>, **THQ-Br**), (**Figura 5**). Estos compuestos fueron sintetizados previamente por el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM). La síntesis se realizó mediante la reacción de Povarov catiónica usando metodologías basadas en la química sostenible.

**Figura 5.**

*Estructuras de los compuestos THQ-Cl y THQ-Br.*

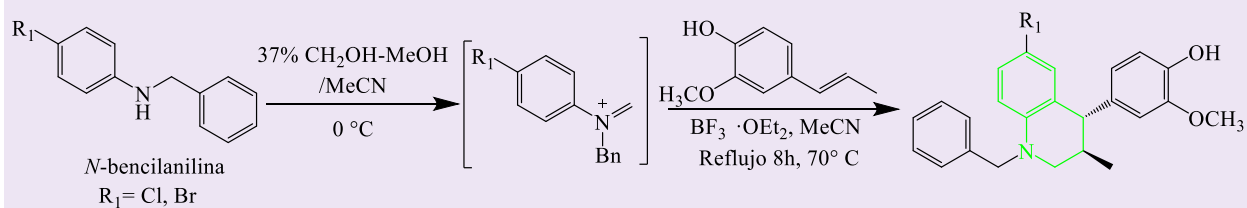


La síntesis comienza con la reacción entre *N*-bencilanilinas (1.0 mmol) y formaldehído (37% en metanol) (1.10 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 mL), la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 10 min., transcurrido el tiempo el sistema fue enfriado a 0° C, dando lugar a los intermediarios catiónicos. A continuación, se adicionó gota a gota la solución de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1

equiv.) y luego de 30 min., se adicionó a la reacción (durante 5 min.) una mezcla de isoeugenol (1.10 mmol) y el acetonitrilo (10 mL) (**Figura 6**). La mezcla final de reacción se agitó vigorosamente por 8h a 70 °C. Una vez terminada la reacción, la mezcla fue diluida con agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 15 mL). La capa orgánica fue separada, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); el producto crudo fue concentrado al vacío y purificado en cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como eluentes éter de petróleo-acetato de etilo.

**Figura 6.**

*Esquema general para la preparación de nuevas N- bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.*



#### 4.1.4 Estructuras a analizar

De los compuesto **THQ-Cl** y **THQ-Br** se tiene la siguiente información:

**4.1.4.1 La THQ-Cl:** El compuesto **THQ-Cl** (**Figura 5**) es un sólido de color blanco con un punto de fusión 136-138° C y un rendimiento del 77 %, los datos de IR (KBr): 3539, 2944, 1641, 1594, 1510 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 3-CH<sub>3</sub>), 2.20 (m, 1 H, H-3), 3.10 (dd, *J* = 11.5, 8.3 Hz, 1 H, H-2<sub>ax</sub>), 3.32 (dd, *J* = 11.6, 3.8 Hz, 1 H, H-2<sub>eq</sub>), 3.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H-4), 3.82 (s, 1 H, 3'- OCH<sub>3</sub>), 4.50 (s, 2 H, N-CH<sub>2</sub>Ph), 5.57 (s, 1 H, 4'-OH), 6.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, H-8), 6.58 (br s, 1 H, H-5), 6.59 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1 H, 6'-ArH), 6.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 2'- ArH), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 5'-ArH), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1 H, H-7), 7.22–7.34 (m, 5 H, PhH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 146.6, 144.2, 143.8, 138.3, 136.4, 129.8, 128.6, 127.1, 127.0, 126.5, 126.2, 122.1, 120.5, 114.2, 111.9, 110.9, 55.9, 55.4, 54.7,

51.1, 34.2, 18.1. MS (EI):  $m/z$  (%) = 393 (37) [M]<sup>+</sup>, 254 (30), 178 (40), 137 (20), 91 (100). Anal. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 73.18; H, 6.14; N, 3.56. Encontrado: C, 72.93; H, 6.32; N, 3.31 (Bohórquez, 2010, p.185. *Construcción efectiva de nuevas moléculas quinolinicas y benzofuranicas vía reacciones de cicloadición 14 + 2 ] y [ 3 + 2 ] a partir de materias primas renovables*, (Tesis doctoral). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia ), (Bohórquez & Kouznetsov, 2010).

**4.1.4.2 La THQ-Br:** El compuesto **THQ-Br (Figura 5)** es un sólido de color beige con un punto de fusión 143-145° C y un rendimiento del 90%, los datos de IR (KBr): 3534, 1498, 1350, 1270, 730 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 7.31 (2H, dd, J= 9.1, 5.6 Hz, Ph-H), 7.25 (3H, d, J = 7.3 Hz, Ph-H), 7.04 (1H, dd, J= 8.8, 2.3 Hz, 7-H ), 6.85 (1H, d, J = 7,8 Hz, 5-Ar-H), 6.77 (1H, d, J = 1.6 Hz, 5-H), 6.57 (2H, d, J = 8.1 Hz, 2.6 -Ar-H), 6.43 (1H, d, J = 8.8 Hz, 8-H), 4.49 (2H, s, Ph-CH<sub>2</sub>), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.56 (1H, d, J = 8.2 Hz, 4-H), 3.31 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz, 2b-H), 3.09 (1H, dd, J = 11.6, 8.2 Hz, 2a-H ). 2.24-2.13 (1H, m, 3-H), 0.90 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 146.76, 144.33, 144.24, 138.27, 136.49, 134.61, 132.80, 130.15, 129.88, 129.12, 128.82, 127.19, 126.94, 126.71, 122.19, 114.34, 112.73, 111.06, 77.16, 56.08, 55.59, 54.73, 51.18, 34.29, 18.26. MS (EI):  $m/z$  (%): 438 [M+H], 460 [M+Na]<sup>+</sup> (Cala Gómez, 2019, p. 35. *Síntesis de nuevos derivados 1,7-diaril julolidínicos polisustituídos vía la reacción de povarov catiónica. Compuestos con potenciales aplicaciones medicinales u optoelectrónicas*, (Tesis de maestría). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.).

#### ***4.1.5 Influencia de los grupos sustituyentes en la estructura cristalina.***

Los grupos sustituyentes pueden tener una gran influencia en la estructura cristalina de un compuesto ya sea por su posición, tamaño, polaridad, tipos de enlaces que forma; y pueden afectar a las propiedades importantes del compuesto, como la solubilidad, la estabilidad térmica, simetría, tipos de enlaces presentes (Kerr et al., 2016), geometría (Khrustalev et al., 2005), flexibilidad, la reactividad, la capacidad de formar interacciones con otros compuestos (Sevinçek et al., 2018), las topologías que presentan, (Ge et al., 2014), fluorescencia (Wang et al., 2018), entre otras.

## **4.2 Marco teórico**

### ***4.2.1 Importancia de conocer la estructura cristalina de un compuesto.***

Conocer la estructura cristalina de un compuesto es importante porque puede proporcionar información valiosa sobre sus propiedades y comportamiento químico. La comprensión de la estructura cristalina de un compuesto puede ayudar a predecir y explicar propiedades físicas y químicas, como la densidad, solubilidad, estabilidad térmica y reactividad del compuesto. Además, la disposición de los átomos en una estructura cristalina puede afectar propiedades como la dureza, la conductividad eléctrica y térmica, la capacidad de absorción de luz y la resistencia a la deformación. A partir de una estructura conocida se pueden diseñar nuevos materiales y compuestos.

### 4.2.2 Estado cristalino

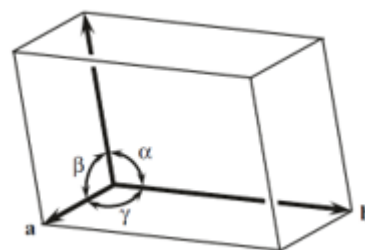
El estado cristalino es un estado de equilibrio termodinámico de un cuerpo sólido. Dado que una sustancia sólida, con una composición química fija, puede tener diversos estados de equilibrio termodinámico, se dice que dicha sustancia puede encontrarse en diferentes fases cristalinas y a cada una de ellas corresponde una estructura distinta o polimórfica, que no es otra cosa que la manera como los átomos, iones o moléculas se organizan en el cristal (Varela, 2000, p. 129).

El cristal es un material sólido compuesto por átomos, iones o moléculas dispuestas en un modelo (celda unidad) que se repite periódicamente en las tres dimensiones del espacio. Para determinar la estructura de todo el cristal se debe conocer la localización exacta de los átomos, iones o moléculas dentro de la celda unidad (Sands, 1971, p. 1-6).

El tamaño y la forma de la celda unidad se especifican por medio de los vectores  $a$ ,  $b$  y  $c$  no coplanares y los ángulos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  presentes entre ellos, como se muestra en la (Figura 7). Los parámetros  $a$ ,  $b$  y  $c$  y los ángulos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  pueden ser diferentes entre sí. Existen siete posibilidades de combinar los parámetros de celda  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , dando como resultado siete sistemas de referencia

**Figura 7.**

Celda unitaria en tres dimensiones (Vitalij K. Pecharsky & Zavalij, 2009, p.7).



acordes con las redes espaciales de los cristales, los cuales se llaman sistemas cristalinos (Tabla 1) (Varela, 2000, p. 24-25). Hay más de una forma de elegir una celda unidad, por lo que es mejor seleccionar la celda unidad en la dirección donde los tres ejes tienen la mayor simetría (Vitalij K. Pecharsky & Zavalij, 2009).

**Tabla 1.**

Los siete sistemas cristalinos y su relación con los parámetros de celda. Adaptado de (Varela, 2000, p. 25).


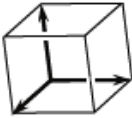
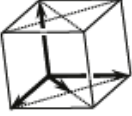




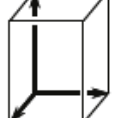
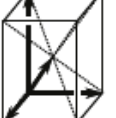

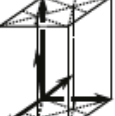
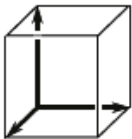

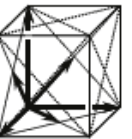
Sistema cristalino	Características de la celda
Triclínico	$a \neq b \neq c, \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c, \alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ$
Ortorrómbico	$a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Trigonal*	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$ , o $a = b = c, \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Cúbico	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

\*También llamado romboédrico.

En cada sistema cristalino puede haber varias configuraciones diferentes donde un material puede cristalizar, en total existen 14 configuraciones, denominadas redes de Bravais (**Figura 8**).

**Figura 8.**

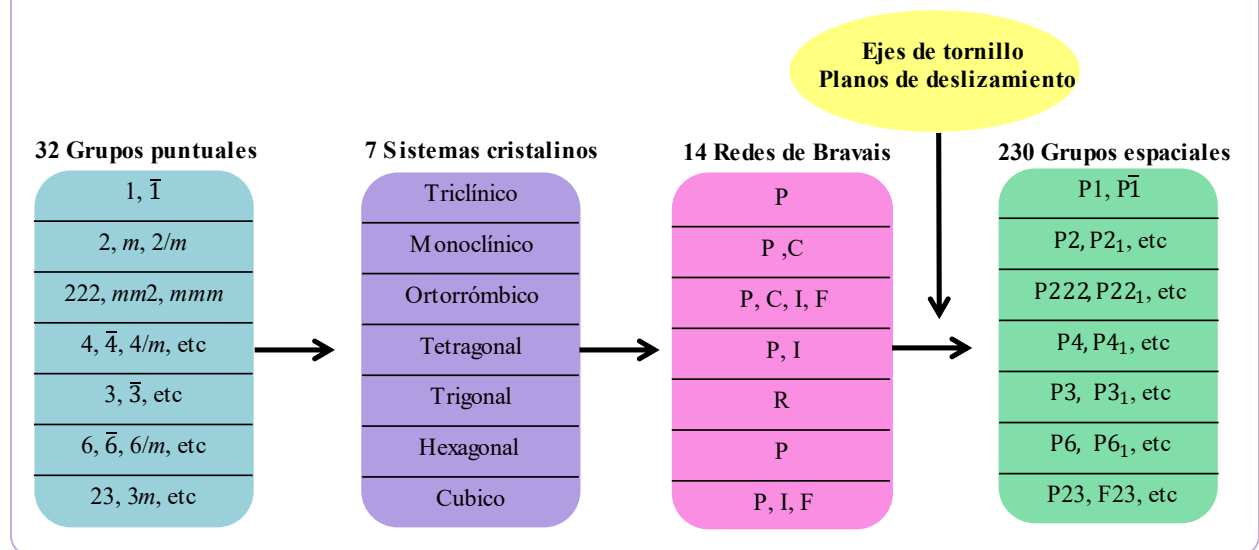
Las 14 redes de Bravais (Vitalij K. Pecharsky & Zavalij, 2009, p. 46).

Crystal system	P	C	I	F	R
Triclinic					
Monoclinic					
Orthorhombic					
Tetragonal					
Hexagonal, Trigonal					
Cubic					

Al combinar de los 32 grupos puntuales con los elementos de simetría traslacional y las 14 redes de Bravais se obtienen los 230 grupos espaciales cristalográficos (**Figura 9**) (Waseda et al., 2011).

**Figura 9.**

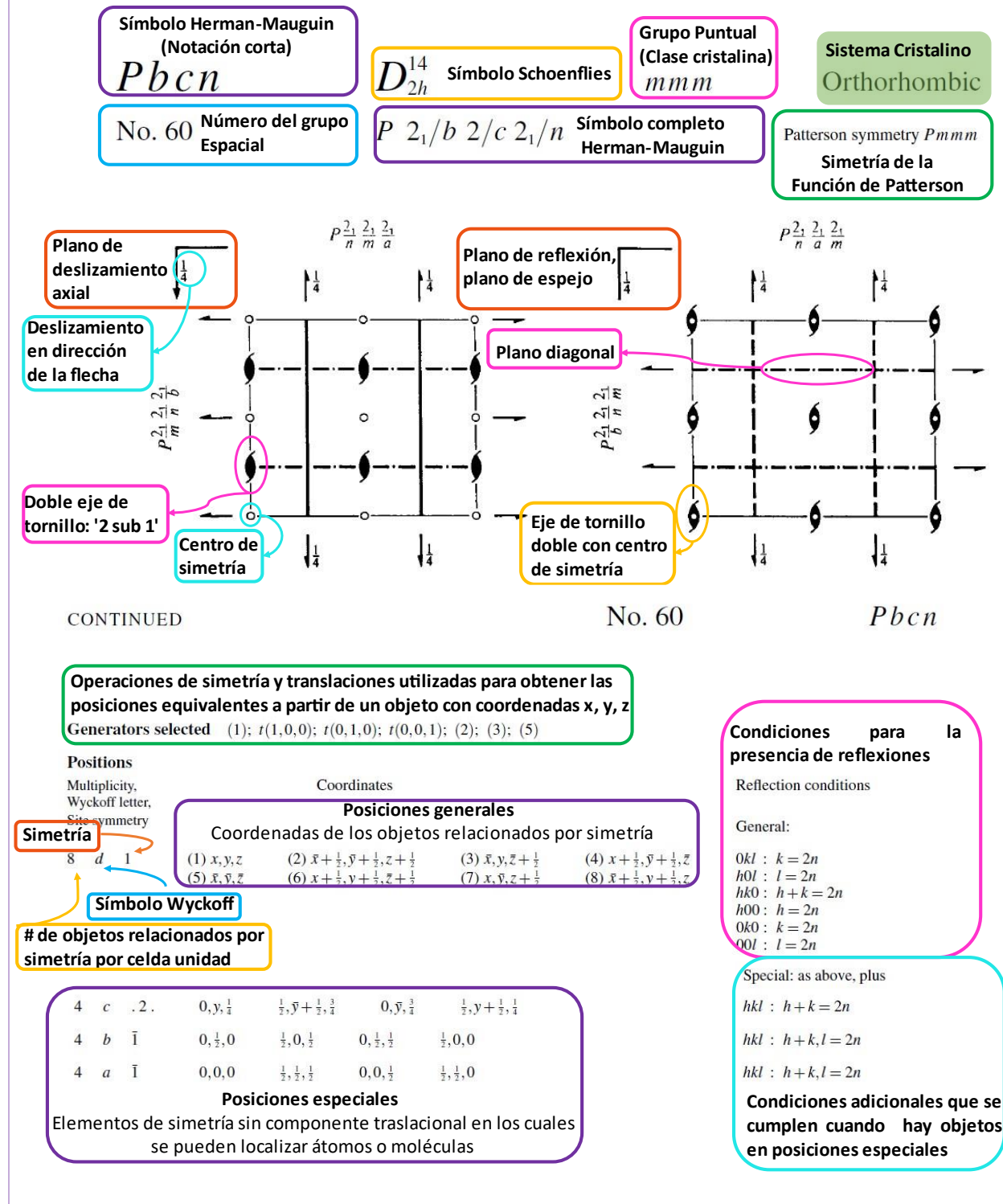
*Elementos de simetría en los cristales y sus relaciones. Adaptado de (Waseda et al., 2011, p. 22).*



En otras palabras, todos los cristales pertenecen a uno de los 230 grupos espaciales, los detalles de cada grupo están disponibles en las tablas internacionales para cristalografía de rayos X publicadas por la Unión internacional de cristalografía ver (Aroyo, 2016). Las tablas se interpretan de la siguiente manera (**Figura 10**).

Figura 10.

Interpretación de la tabla cristalográfica del grupo espacial No.60 Pbcn. Adaptado de (Aroyo, 2016, p. 294 - 295).



**Simetría que presenta la proyección de la estructura a lo largo de las direcciones principales****Symmetry of special projections**Along [001]  $c2mm$  $\mathbf{a}' = \mathbf{a}$      $\mathbf{b}' = \mathbf{b}$ 

Origin at 0, 0, z

Along [100]  $p2gm$  $\mathbf{a}' = \frac{1}{2}\mathbf{b}$      $\mathbf{b}' = \mathbf{c}$ 

Origin at x, 0, 0

Along [010]  $p2gm$  $\mathbf{a}' = \frac{1}{2}\mathbf{c}$      $\mathbf{b}' = \mathbf{a}$ 

Origin at 0, y, 0

**Maximal non-isomorphic subgroups**

<b>I</b>	[2] $P2_1cn$ ( $Pna2_1$ , 33)	1; 4; 6; 7
	[2] $Pb2n$ ( $Pnc2$ , 30)	1; 3; 6; 8
	[2] $Pbc2_1$ ( $Pca2_1$ , 29)	1; 2; 7; 8
	[2] $P2_12_2$ , ( $P2_12_2$ , 18)	1; 2; 3; 4
	[2] $P112_1/n$ ( $P2_1/c$ , 14)	1; 2; 5; 6
	[2] $P2_1/b11$ ( $P2_1/c$ , 14)	1; 4; 5; 8
	[2] $P12/c1$ ( $P2/c$ , 13)	1; 3; 5; 7

**IIa** none**IIb** none**Maximal isomorphic subgroups of lowest index****IIc** [3]  $Pbcn$  ( $\mathbf{a}' = 3\mathbf{a}$ ) (60); [3]  $Pbcn$  ( $\mathbf{b}' = 3\mathbf{b}$ ) (60); [3]  $Pbcn$  ( $\mathbf{c}' = 3\mathbf{c}$ ) (60)**Minimal non-isomorphic supergroups****I** none**II** [2]  $Cmcm$  (63); [2]  $Aema$  ( $Cmce$ , 64); [2]  $Bbeb$  ( $Ccce$ , 68); [2]  $Ibam$  (72); [2]  $Pbmn$  ( $\mathbf{c}' = \frac{1}{2}\mathbf{c}$ ) ( $Pmna$ , 53); [2]  $Pbcb$  ( $\mathbf{a}' = \frac{1}{2}\mathbf{a}$ ) ( $Pcca$ , 54); [2]  $Pmca$  ( $\mathbf{b}' = \frac{1}{2}\mathbf{b}$ ) ( $Pbcm$ , 57)**4.2.3 Espectrometría infrarroja (IR)**

La espectroscopía infrarroja (IR) es una técnica analítica que se emplea para identificar los grupos funcionales presentes en un compuesto; esta técnica se basa en el hecho de que la mayoría de las moléculas absorben la luz en la región infrarroja del espectro electromagnético, convirtiéndola en vibración molecular. Esta absorción es característica de la naturaleza de los enlaces químicos presentes en una muestra. El ATR (*Attenuated Total Reflection*) es un método de muestreo usado en IR, y se ha convertido en la técnica estándar para la medición de espectros FT-IR. La luz infrarroja pasa a través de un cristal de un determinado material (diamante, ZnSe o germanio) e interactúa con la muestra, que se presiona sobre el cristal (*Guía sobre espectroscopía FT-IR*, s. f.). Para interpretar el espectro IR se pueden usar los valores descritos en (*Silverstein - Spectrometric Identification of Organic Compounds 7th ed.pdf*, s. f. p. 80-108)

#### 4.2.4 Técnicas analíticas térmicas

El análisis térmico se utiliza para analizar la relación entre las propiedades fisicoquímicas y la temperatura mediante el control del cambio de temperatura. Las curvas de análisis térmico producidas se pueden aplicar para juzgar las similitudes y diferencias de las formas cristalinas de diferentes cristales.

**4.2.4.1 Calorímetro diferencial de barrido (DSC):** Es una técnica termoanalítica que sirve para medir la diferencia de energía entre la muestra y una referencia inerte (generalmente  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) en función de la temperatura. Tanto la muestra como la referencia se mantienen casi a la misma temperatura durante todo el experimento. El principio de esta técnica es que, en comparación con la referencia inerte, la muestra requiere más o menos calor cuando la muestra sufre una transformación física, como las transiciones de fase. Se puede aplicar a los eventos de fusión y cristalización observados, así como a la temperatura de transición vítrea (Qiao et al., 2017).

**4.2.4.2 Análisis termogravimétrico (TGA):** Es una técnica termoanalítica que sirve para medir la cantidad de masa en función de la temperatura. Es adecuado para comprobar la pérdida de disolvente en el cristal o el proceso de sublimación y descomposición de una muestra. Las curvas TGA se pueden aplicar para estimar si los cristales contienen agua o solvente y, por lo tanto, se pueden usar para distinguir rápidamente la estructura cristalina sin agua y los pseudopolimorfos. El método tiene varias ventajas, como operación simple, alta sensibilidad, reproducibilidad y menor cantidad de muestra (Qiao et al., 2017).

#### 4.2.5 Difracción de rayos X

La difracción de rayos X (DRX) es una técnica analítica no destructiva, basada en el fenómeno de la difracción de rayos X, este fenómeno se da cuando, se hace incidir un haz de rayos X sobre una

muestra sólida cristalina y esta difracta el haz en muchas direcciones específicas, esto genera un patrón de difracción único para cada sustancia. La DRX se empleada para determinar la estructura atómica y molecular de un material cristalino (LI-LING OOI, 2010, p. 3-5).

Los rayos X fueron descubiertos por Wilhelm Röntgen en 1895 (Sands, 1971, p. 86), son radiación electromagnética de longitud de onda corta ( $\sim 0.1$  a  $\sim 100$  Å). Los rayos X que generalmente se usan en los laboratorios, se generan en un dispositivo llamado tubo de rayos X y consiste en un tubo sellado a alto vacío, generalmente con un filamento de tungsteno en un extremo del tubo llamado cátodo y un objeto metálico llamado ánodo. La corriente eléctrica se hace pasar a través del filamento de tungsteno, lo que hace que este se caliente y emita electrones, estos electrones son acelerados hacia el ánodo por un alto potencial electrostático (30 a 60 kV), cuando los electrones chocan con al ánodo, una parte de la energía del haz de electrones se convierte en rayos X (Vitalij K. Pecharsky & Zavalij, 2009, p. 110-111).

Los métodos DRX se pueden dividir en dos tipos: Difracción de rayos X de monocristal y difracción de rayos X de polvo.

**4.2.5.1 Difracción de rayos X de monocristal:** La difracción de rayos X de monocristal (DRXM) es el método definitivo para determinar estructuras cristalinas tridimensionales, produce coordenadas atómicas precisas y parámetros térmicos a partir de los cuales se pueden derivar cantidades como la geometría molecular y las distancias intermoleculares. Para llevar a cabo esta técnica se necesita de un cristal de alta pureza y de tamaño apropiado (una décima de milímetro más o menos), esto es a menudo muy difícil de conseguir (Müllertz et al., 2016, p. 293). Existen varias técnicas para la purificación, entre ellas la recristalización, en la que destaca la evaporación lenta de solvente (Armarego & Chai, 2003, p.14), (Mayo et al., 2013, p. 85).

**4.2.5.2 Difracción de rayos X de polvo o policristal:** La difracción de rayos X de polvo (DRXP) es el método utilizado para determinar la estructura cristalina de nuevos materiales de los que no es posible obtener monocristales, sino que se encuentran en forma de polvos cristalinos, esta técnica además se usa ampliamente para la identificación de fases cristalinas, por medio de la comparación del patrón de difracción resultante con una base de datos de referencia como PDF-2 O PDF-4+ (POWDER DIFFRACTION FILE), administrada por el Centro Internacional de Datos de Difracción (ICDD). El patrón de difracción también sirve para determinar la celda unidad, el grupo puntual, el sistema cristalino, el grupo espacial entre otros parámetros cristalográficos (Hammond, 2015, p. 252-256). Para llevar a cabo esta técnica, el tamaño de partícula de la muestra cristalina debe ser inferior a 10  $\mu\text{m}$  para el análisis cualitativo y cuantitativo, cabe aclarar que los cristales de la muestra cristalina deben estar orientados aleatoriamente (Qiao et al., 2017).

La DRXP solo puede tratar situaciones en las que la estructura (dependiendo de su complejidad) se conoce aproximadamente y, por lo tanto, la estructura se describe mejor aplicando técnicas de refinamiento de estructura, la principal de estas es conocida como el método de Rietveld (Hammond, 2015, p. 244).

El refinamiento de la estructura por el método de Rietveld se basa en la minimización mediante mínimos cuadrados de la diferencia entre el patrón calculado y el experimental, por esta razón es necesario que se conozca de antemano una aproximación correcta de la estructura del compuesto (David et al., 2006).

#### **4.2.6 Química supramolecular**

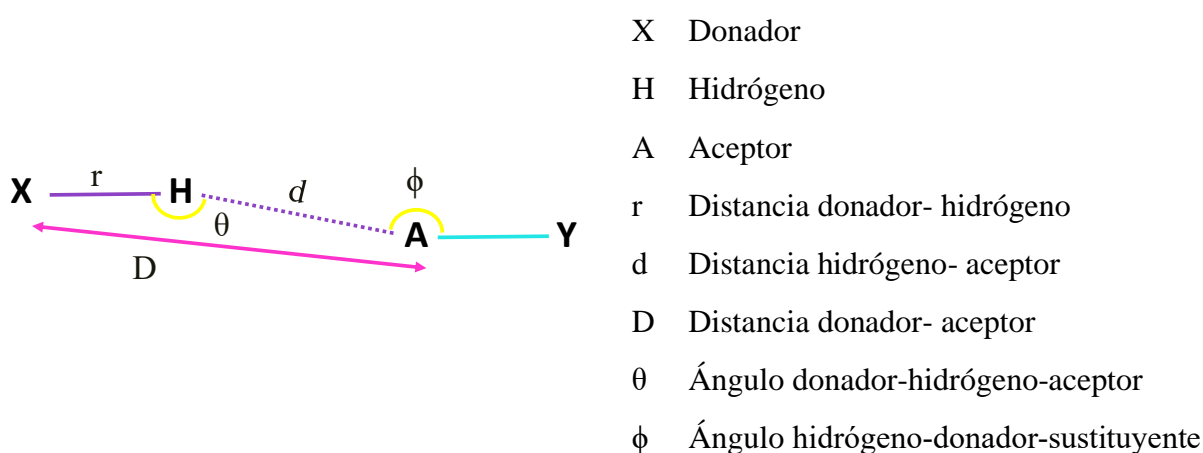
La química supramolecular se ocupa de cualquier interacción entre átomos o moléculas que sea distinta del enlace covalente, para así dar una comprensión rigurosa de la estructura y la unión a

nivel molecular. Los enlaces no covalentes incluyen interacciones iónicas y dipolares, enlaces de hidrógeno, interacciones aromáticas ( $\pi$ - $\pi$ , catión- $\pi$  y anión- $\pi$ ), enlaces de halógeno y otras interacciones de capa cerrada e interacciones de van der Waals.

**4.2.6.1 Enlaces de hidrógeno:** Es una interacción X-H...A donde X es átomo donador de hidrógeno y A el átomo aceptor y está definido en términos geométricos por los parámetros X, H, A, r, d, D,  $\theta$ ,  $\phi$ , **Figura 11**.

**Figura 11.**

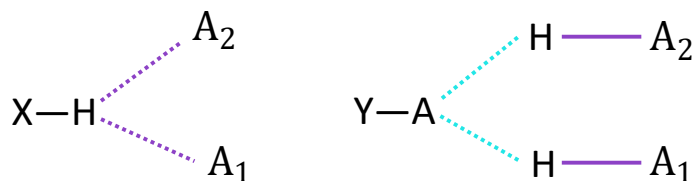
*Definición de los parámetros geométricos para el enlace de hidrógeno. Adaptado de (Desiraju & Steiner, 2001, p. 5).*



Los enlaces de hidrógeno se pueden clasificar en intramoleculares o intermoleculares, bifurcados, trifurcados y de acuerdo a su energía en fuertes o débiles, convencionales o no convencionales. Debido a que los enlaces de Hidrógeno son interacciones de largo alcance, el grupo donador X-H puede enlazarse a más de un aceptor al mismo tiempo. Cuando hay dos aceptores  $A_1$  y  $A_2$ , se denomina enlace de hidrógeno bifurcado, ver **Figura 12**, o enlace de hidrógeno trifurcado en caso de tres átomos aceptores.

**Figura 12.**

Enlace de hidrógeno bifurcado a. donador bifurcado, b. aceptor bifurcado. Adaptado de (Desiraju & Steiner, 2001, p. 6).



Los enlaces de hidrógeno convencionales son los enlaces de hidrógeno tradicionales, donde los grupos donadores que incluyen N-H, O-H, halógeno-H e incluso S-H. Los aceptores convencionales incluyen estos mismos átomos. La **Tabla 2** enumera los enlaces de hidrógeno según el tipo convencional / no convencional y fuerte/débil (Desiraju & Steiner, 2001, p. 4-16).

**Tabla 2.**

Dos modos de clasificar los enlaces de hidrógeno. Adaptado de (Desiraju & Steiner, 2001, p. 16).

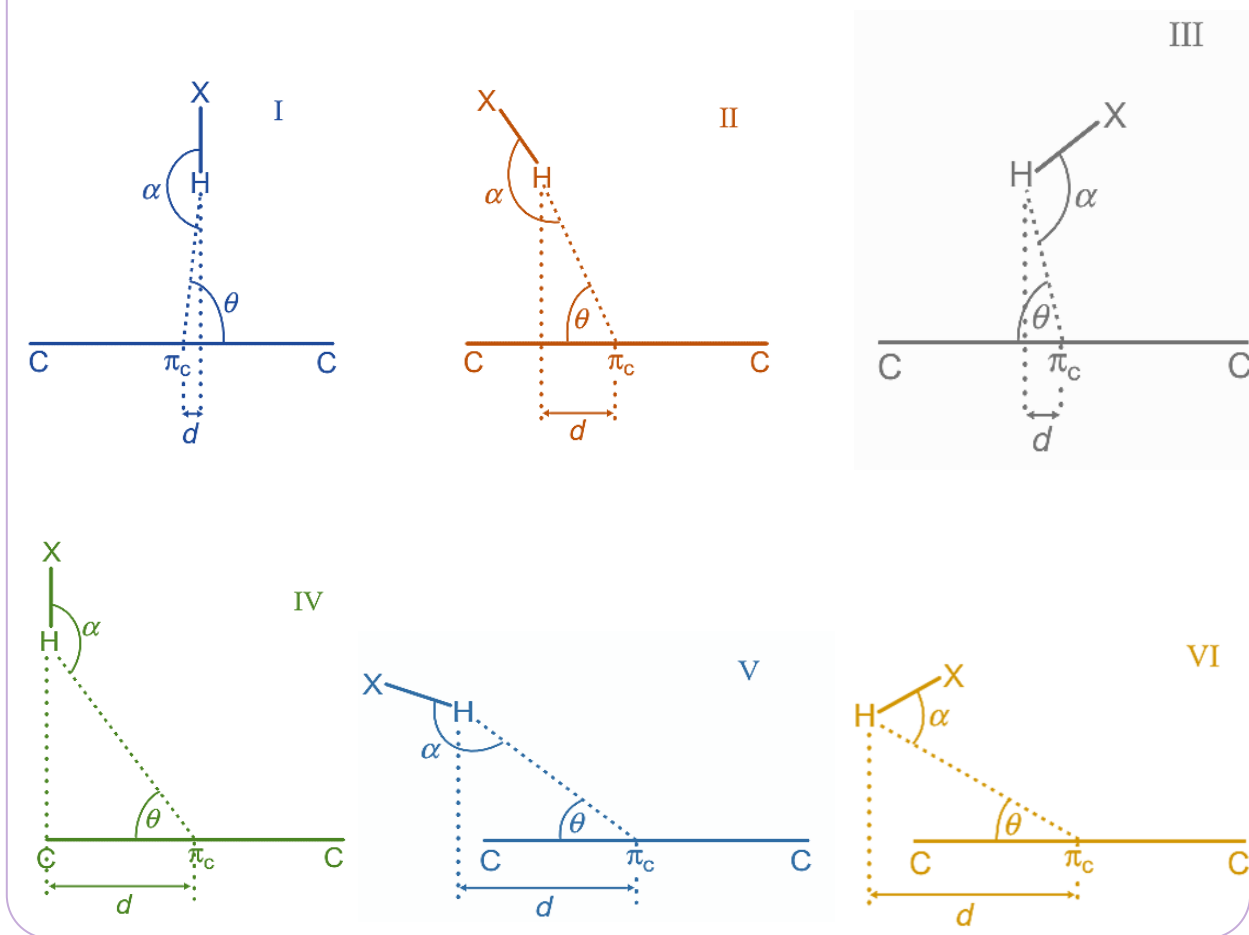
Convencional			No convencional	
Muy fuerte	Fuerte	Débil	Fuerte	Débil
F-H...F <sup>-</sup>	N-H...O=C	O-H...O	N <sup>+</sup> -H...π	C-H...O
X <sup>+</sup> -H...A <sup>-</sup>	O-H...O-H	O-H...S	O-H...π	C-H...N
	Hal-H...O	S-H...S	N-H...H-B	O/N-H...π
	H <sub>2</sub> O...H <sub>2</sub> O	O-H...F-C		C-H...π
	O-H...O=C	O-H...Cl-C		O-H...M
	O-H...Hal			M-H...O
				P-H...O
				O/N-H...P
				O/N-H...Se
				C-H...F-C
				Si-H...O

**4.2.6.1.1 Interacción X-H...π:** Es la interacción de un átomo de hidrógeno con el sistema π de un anillo aromático, ya sea intra o intermolecular. En total se consideran seis posibles formas de

interacción entre un átomo de hidrógeno y un anillo aromático, cuyas descripciones geométricas se muestran en la **Figura 13**, (Malone et al., 1997).

**Figura 13.**

*Tipos de interacciones X-H ·  $\pi$ . Adaptado de (Malone et al., 1997).*



Parámetros de las interacciones X-H ·  $\pi$  (**Figura 14**):

- a Distancia entre la normal del plano del anillo y el hidrógeno (H).
- b Distancia entre el centro del anillo (cg o  $\pi_c$ ), y el H.
- d o  $d_{\pi_c H}$  Distancia entre la normal del plano del anillo y (cg).
- $\gamma$  Ángulo formado entre el (cg), el H y la normal del plano del anillo.

$\alpha$  Ángulo formado entre el (cg), el H y el átomo donante (X).

$\theta$  Ángulo formado entre el H, la normal del plano del anillo, el (cg).

Parámetros según el tipo de interacción X-H... $\pi$ :

Tipo I:  $d_{\pi\text{C}}\text{H} \leq 3.05 \text{ \AA}$ ,  $\theta \geq 53^\circ$ ,  $150^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$ ,  $d \leq 0.5 \text{ \AA}$

Tipo II:  $d_{\pi\text{C}}\text{H} \leq 3.05 \text{ \AA}$ ,  $\theta \geq 53^\circ$ ,  $150^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$ ,  $d > 0.5 \text{ \AA}$

Tipo III:  $d_{\pi\text{C}}\text{H} \leq 3.05 \text{ \AA}$ ,  $\theta \geq 53^\circ$ ,  $\alpha < 150^\circ$ ,  $d \leq 1.4 \text{ \AA}$

Tipo IV:  $d_{\pi\text{C}}\text{H} \leq 3.05 \text{ \AA}$ ,  $40^\circ \leq \theta \leq 60^\circ$ ,  $130^\circ \leq \alpha \leq 150^\circ$ ,  $1.4 \text{ \AA} \leq d \leq 1.5 \text{ \AA}$

Tipo V:  $d_{\pi\text{C}}\text{H} \leq 4.0 \text{ \AA}$ ,  $\theta \leq 90^\circ$ ,  $90^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$ ,  $d > 1.4 \text{ \AA}$

Tipo VI:  $d_{\pi\text{C}}\text{H} \leq 4.0 \text{ \AA}$ ,  $\theta \leq 90^\circ$ ,  $\alpha \geq 90^\circ$ ,  $d > 1.4 \text{ \AA}$

El valor de  $\theta$  se puede encontrar al restarle a 180 el valor de  $\gamma$  y  $\beta$ , así

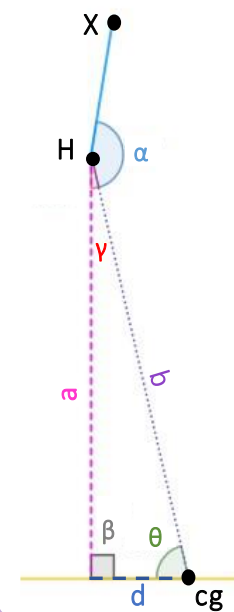
$$\theta = 180 - \gamma - \beta.$$

El valor  $d$  o  $d_{\pi\text{C}}\text{H}$  se halla al aplicar la ley de cosenos despejándola en

$$\text{función de } d \text{ así: } d = \sqrt{a^2 + b^2 - 2ab \cos \gamma}$$

**Figura 14.**

Parámetros de las interacciones X-H... $\pi$ .



**4.2.6.1.2 Teoría de grafos:** Además los enlaces de hidrógeno se pueden analizar siguiendo la teoría de grafos. Esta teoría se usa para caracterizar los enlaces de hidrógeno de tal manera que los patrones complejos de enlaces de hidrógeno pueden desenredarse o decodificarse de manera sistemática y consistente. Diciendo cuantos donantes y aceptores se utilizan en un enlace de hidrógeno patrón y cuál es la naturaleza del patrón. Los parámetros necesarios para definir un grafo son: Un designador del patrón (**G**), el grado (**r**) y el número de átomos aceptores (**a**) y de átomos de hidrógeno donados (**d**), ver **Figura 15**, (Etter et al., 1990).

**Figura 15.**

Representación de un grafo. (Etter et al., 1990).

$$G_d^a(r)$$

El designador (**G**) se refiere al patrón de enlaces de hidrógeno, hay cuatro opciones diferentes basadas si el enlace de hidrógeno es inter o intramolecular. Y son:

**S**: Denotar un enlace de hidrógeno intramolecular.

**C**: Denotar cadenas infinitas de enlaces de hidrógeno intermoleculares.

**R**: Denotar anillos.

**D**: Denotar dímeros no cíclicos y enlaces de hidrógeno finitos.

El grado (**r**), se refiere al número de átomos en un anillo o en la longitud de una cadena que se repite. Para un anillo en el grupo **S** o **R**, **r** se define como el número de átomos en el anillo, contados recorriendo el anillo en la dirección de la cadena más corta de enlaces covalentes y enlaces de hidrógeno hasta que todos los átomos en el anillo sean contados una vez. Para una cadena **C**, **r** es la longitud de la unidad monomérica repetida en la cadena, es decir, el número de átomos encontrados recorriendo el camino más corto desde el átomo de hidrógeno de un enlace al átomo aceptor del próximo enlace.

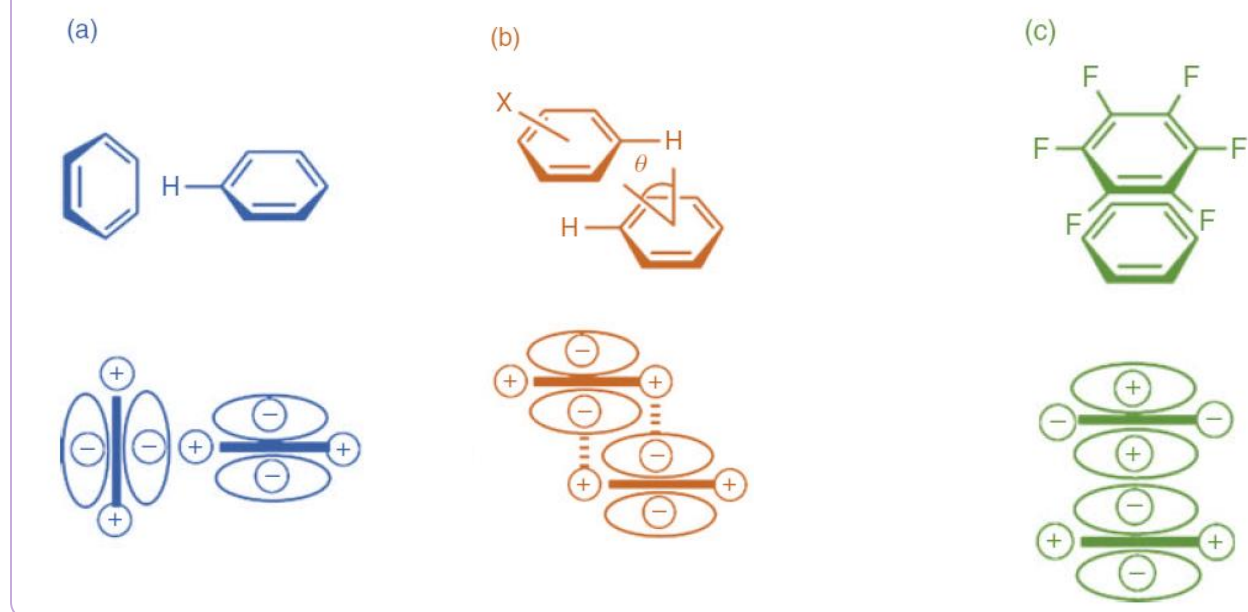
Para **D**, **r** es el número de átomos en la longitud completa del grupo de enlaces de hidrógeno, comenzando con el protón del primer enlace de hidrógeno, siguiendo el camino más corto y finalizando en el átomo aceptor en el último enlace de hidrógeno del grupo. Si hay un enlace de hidrógeno en el motivo, el grado del patrón **D** es **r** = 2 y no se especifica dada su frecuencia.

El número de átomos aceptores (**a**) y de átomos donados (**d**), usados en el patrón de enlaces de hidrógeno. Cuando todas las moléculas son iguales, **d** y **a** son el número de átomos donados y aceptados por molécula. Cuando son diferentes, son la suma de todos los átomos donados y aceptados participantes en todas las moléculas. El valor predeterminado para **d** y **a** es 1 (Etter et al., 1990).

**4.2.6.2 Interacción  $\pi \cdot \cdot \pi$ :** Son las interacciones entre sistemas de electrones  $\pi$ , como aromáticos, alquenos y alquinos. Hay tres posibles formas de interacción en aromáticos. *Cara-Cara*, *Cara-Cara desplazada*, *cara-borde* (Loots & Barbour, 2012), ver **Figura 16**.

**Figura 16.**

*Geometrías de interacciones aromáticas a) Cara-Borde, b) Cara-cara desplazada, c) Cara-Cara. Adaptado de (Loots & Barbour, 2012).*



Una manera de analizar y visualizar las interacciones supramoleculares son las superficies de Hirshfeld (Steed & Atwood, 2013, p. 50-154).

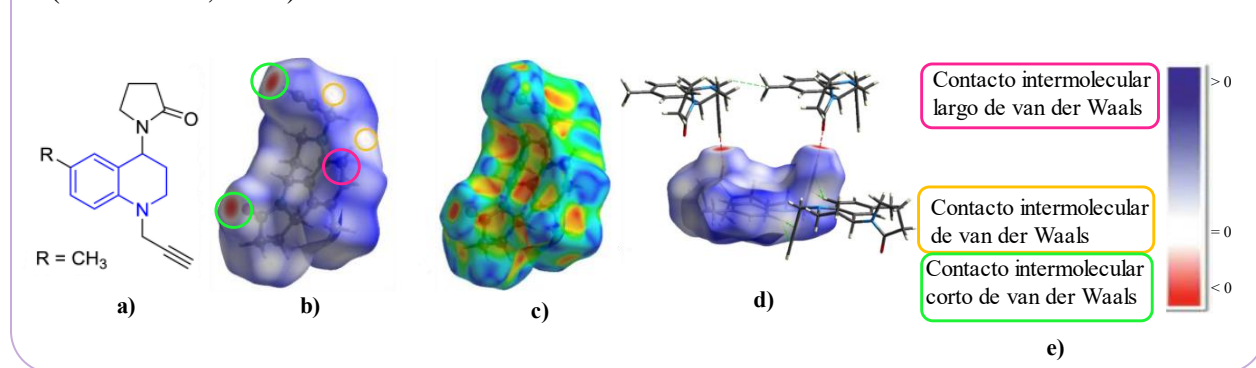
**4.2.6.3 Superficies de Hirshfeld:** Las superficies de Hirshfeld se usan para realizar un análisis detallado de las interacciones intermoleculares, también son una herramienta útil para mapear las interacciones entre moléculas dentro del cristal de una manera gráfica, lo que permite una comprensión rápida de la naturaleza de tales interacciones, incluso para sistemas supramoleculares complejos. Las superficies de Hirshfeld se colorean de acuerdo con la distancia desde la superficie de los átomos dentro o fuera de ella según las siguientes definiciones:  $d_i$  es la distancia desde un

punto en la superficie hasta el átomo interno más cercano,  $d_e$  corresponde a la distancia desde un punto en la superficie hasta el átomo externo más cercano y  $d_{norm}$  es la combinación de diferencias entre ( $d_i$  y los radios de van der Waals y  $d_e$  y los radios atómicos de van der Waals) (Steed & Atwood, 2013, p. 830 - 832).

Por ejemplo, en la **Figura 17** se presentan las gráficas de  $d_{norm}$  (**Figura 17b**) y  $d_e$  (**Figura 17c**) para el *N*-propargil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (compuesto **14**). El gráfico  $d_{norm}$  (**Figura 17b**), muestra en zonas rojas los contactos intermoleculares cortos de Van der Waals, en blanco los contactos intermoleculares de Van der Waals y en azul los contactos intermoleculares largos de Van der Waals. El gráfico  $d_e$  (**Figura 17c**), las distancias más cortas entre el átomo y la superficie se representan en colores vivos mientras las largas con colores opacos.

**Figura 17.**

a) Estructura química del compuesto **14**; b) superficies de Hirshfeld del compuesto **14** mapeada con, ( $d_{norm}$ ), c)  $d_e$ , d) moléculas vecinas del compuesto **14** conectadas por interacciones C—H(propargilo)⋯O y C—H⋯ $\pi$ (propargilo) y e) clave de color ( $d_{norm}$ ). Adaptada de (Güiza et al., 2022).

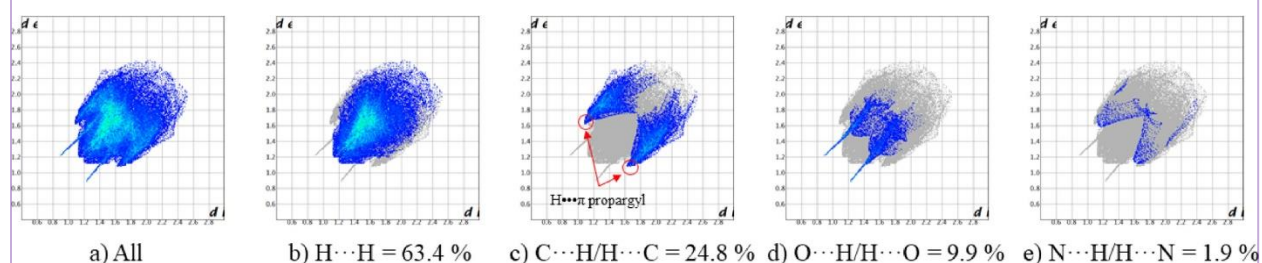


El empaque del cristal también se puede ver en forma de un gráfico de huellas dactilares bidimensionales, estos gráficos permiten cuantificar las contribuciones dadas por las interacciones

intermoleculares de corta distancia en la molécula y el área relativa que ocupa en cada una de estas interacciones. Los gráficos de huellas dactilares representan las interacciones  $d_e/d_i$  (**Figura 18**), son de particular importancia en estructuras que contienen moléculas iguales o estructuralmente similares (Clark et al., 2008). En la (**Figura 18**) se representa  $d_i$  frente a  $d_e$ , el gráfico de huellas dactilares se puede colorear aún más según el tipo de átomo (Steed & Atwood, 2013, p. 830 - 832), (Güiza et al., 2022).

**Figura 18.**

*Gráficos de huellas dactilares para el compuesto 14, (a) con todas las interacciones presentes y (b- e) con interacciones específicas entre tipos de átomos. Para cada parcela se muestra el porcentaje de superficie incluida y el tipo de interacción. Adaptada de (Güiza et al., 2022).*



### Metodología experimental

La metodología consistió en 5 etapas:

#### 5.1 Ensayos de recristalización

Inicialmente a la **THQ-Cl** y **THQ-Br** se les realizó un análisis preliminar de pureza mediante cromatografía de capa fina con placas cromatográficas de sílica gel *PF254* en hojas de aluminio Sigma-Aldrich. Los patrones de elución en las cromatoplasmas fueron revelados en una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a 366 o 254 nm, que posee el grupo de investigación CODEIM y se encuentra en el laboratorio 406 del Edificio de Investigaciones del Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.

Una vez verificada la pureza de los compuestos se procedió a recrystalizarlos por medio de la técnica de evaporación lenta de solvente; para ello, se disolvió 1g de los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br** en 4 mL acetona y se calentó a 60 °C con agitación constante (150 rpm), una vez disueltos se les añadió gota a gota 1 mL de *n*-Heptano y se mezcló, a continuación, se apagó la placa de calentamiento y se rayó el fondo de los cristalizadores de 40 x 25 mm marca Muller con una varilla de vidrio, los cristalizadores con las muestras se dejaron en la placa de calentamiento durante 1 hora. Posteriormente se le puso parafilm a los cristalizadores y se le abrió pequeños agujeros para controlar la evaporación, y se metieron los cristalizadores a la nevera que estaba a una temperatura de 8 °C y se esperó dos semanas donde los cristalizadores se dejaron quietos para que se diera la cristalización.

### *5.1.1 Selección del cristal*

A los cristales obtenidos en la recrystalización (Sección 5.1) se les realizó una inspección visual por medio de un esteromicroscopio (OPTIKA MICROSCOPES ITALY-SZN-13) y se eligió un cristal tamaño apropiado (una décima de milímetro más o menos) \*, de caras lisas y planas, bordes agudos, sin inclusiones, estrías, dislocaciones obvias y que bajo la luz polarizada mostrara zonas iluminadas y zonas completamente oscuras cada 90° al rotar el portamuestra.

**\*Nota:** Si el cristal es muy grande se puede cortar con una hoja de afeitar, o un escalpelo.

## **5.2 Caracterización por IR**

Se registraron los espectros de IR, con una celda de reflexión total atenuada (ATR), en el espectrómetro Bruker™ ALPHA II FT-IR, que posee el grupo de investigación CODEIM y se encuentra en el laboratorio 406 del Edificio de Investigaciones del Parque Tecnológico Guatimar.

de la Universidad Industrial de Santander. Los espectros se trataron con el programa OPUS® (Wartewig, 2003).

### 5.3 Caracterización por (TGA-DSC)

El estudio termogravimétrico (TGA) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevó a cabo en un rango de temperatura de 25-500 °C, atmósfera de nitrógeno con flujo de 50 °C/min y rampa de calentamiento de 10 °C/min, en el equipo NETZSCH STA 449 F5 Jupiter de Termoanálisis, ubicado en el Laboratorio de Docencia de la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander.

### 5.4 Caracterización cristalográfica

La caracterización cristalográfica se llevó a cabo empleando las técnicas analíticas de difracción de rayos X de polvo y de monocristal.

Los patrones de difracción de las muestras policristalinas fueron registrados en un equipo Bruker D8 Advance, empleando radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ) a 40 kV y 40 mA, a temperatura ambiente. Los patrones se registraron a pasos de  $0.02035^\circ$  ( $2\theta$ ), en un rango de  $2^\circ$  a  $70^\circ$  en tiempos de 1.2s por paso. El Difractómetro está equipado con una rendija de Soller de  $2.5^\circ$ , ranura de divergencia de 0.6 mm, filtro de níquel de 0.02 mm, y un detector LynxEye. El equipo se encuentra en Laboratorio 104 de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander. El procedimiento llevado a cabo para la determinación estructural fue el siguiente:

1. Se molturo la muestra policristalina en un mortero de ágata y se hizo pasar la muestra molturada a través de un tamiz malla de 400 mesh.

2. Se montó la muestra en un portamuestra de polimetilmetacrilato (PMMA) o de zero background, según fue conveniente, utilizando el método de llenado frontal y posteriormente se colocó el porta muestra en el goniómetro del equipo.
3. Se indexó el patrón de difracción usando el programa PreDICT/DICVOL14 (Blanton et al., 2019).
4. Se realizó la determinación del grupo espacial y la descomposición total del patrón por el método de Le Bail.
5. Se resolvió la estructura cristalina utilizando el programa EXPO2014 por el método de Recocido Simulado.
6. Se refinó la estructura cristalina mediante el método de Rietveld usando el programa TOPAS (Coelho, 2018).
7. Se validó la estructura con el programa PLATON (Spek, 2020).
8. Finalmente se representó gráficamente la estructura con los programas Diamond 3.0 (Brandenburg & Putz, 2006) y Mercury (Macrae et al., 2020).

Los datos de difracción de monocristal de rayos X se colectaron a temperatura ambiente en un difractómetro Rigaku XtaLAB equipado con un detector Pilatus 200K y monocromador de grafito curvo a 293 K, usando radiación  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0.71075 \text{ \AA}$ ), operando a 50 kV y 40 mA. El equipo se encuentra en Laboratorio 104 de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander. El procedimiento para la determinación estructural fue el siguiente:

1. Se obtuvo el cristal (Mediante recristalización (Sección 5.1) de los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br**).
  2. Se montó el cristal seleccionado anteriormente (Sección 5.1.1) en el el Loops (MiTeGen Dual-Thickness -  $\mu\text{m}$  MicroLoops).
  3. Se colocó el Loops con el cristal en goniómetro del equipo.
  4. Se recopilaron los datos y se determinó la celda unidad preliminar con el programa CrystalClear-SM Expert (Rigaku/MSK & Inc, s. f.).
  5. Se refino, íntegro y redujo los datos de celdas finales con el programa CrysAlisPro (Rigaku, 2015).
  6. Se resolvió la estructura con ShelXT (Sheldrick, 2015b)<sup>1</sup>
  7. Se refino la estructura mediante mínimos cuadrados con el programa ShelXL (Sheldrick, 2015<sup>a</sup>)<sup>2</sup>.
- Nota:** 1, 2 Implementados dentro del software OLEX<sub>2</sub> (Dolomanov et al., 2009).
8. Se validó la estructura con el programa PLATON (Spek, 2020).
  9. Finalmente se representó gráficamente la estructura con los programas Diamond 3.0 (Brandenburg & Putz, 2006) y Mercury (Macrae et al., 2020).

### 5.5 Análisis supramolecular

El análisis de empaquetamiento cristalino se llevó a cabo mediante el estudio de las interacciones intermoleculares, superficies de Hirshfeld y redes de energía, usando el programa Crystal Explorer (Jayatilaka et al., 2006).

## 6. Resultados y análisis

### 6.1 Cristalización

El proceso de cristalización de los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br** se llevó a cabo por la técnica evaporación lenta del solvente, después de verificada la pureza de los compuestos mediante cromatografía de capa fina, con el fin de obtener cristales de alta pureza. Las condiciones de los ensayos de cristalización se muestran en la **Tabla 3**. En ambos ensayos se produjeron cristales de en forma de agujas de color amarillo (Ver **Figura 19**).

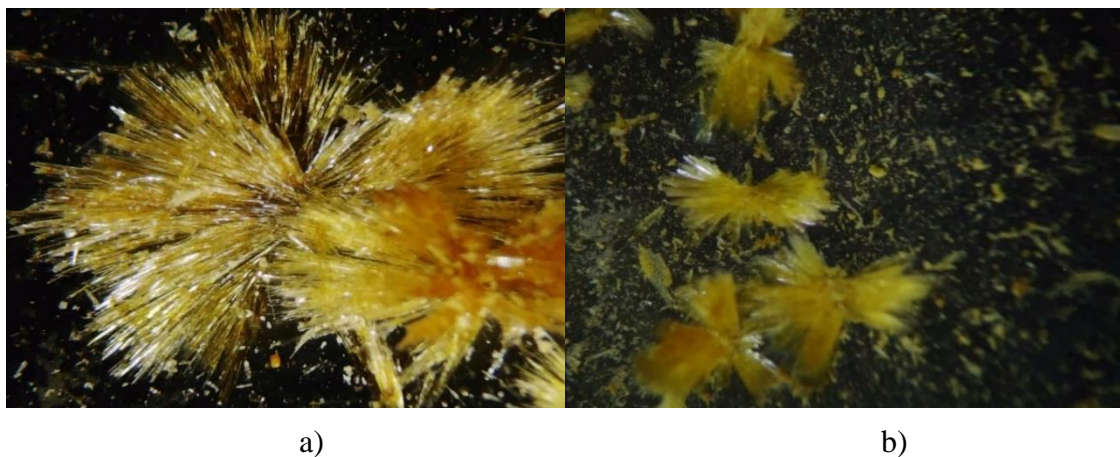
**Tabla 3.**

*Condiciones de cristalización.*

Compuesto	Relación de solventes	Solventes	Temperatura	Color de los cristales	Forma del cristal
<b>THQ-Cl</b>	4 : 1	Acetona / <i>n</i> -Heptano	T <sub>amb</sub> – 8 °C	Amarillos	Agujas
<b>THQ-Br</b>	4 : 1	Acetona / <i>n</i> -Heptano	T <sub>amb</sub> – 8 °C	Amarillos	Agujas

**Figura 19.**

*Cristales de a) THQ-Cl y b) THQ-Br.*

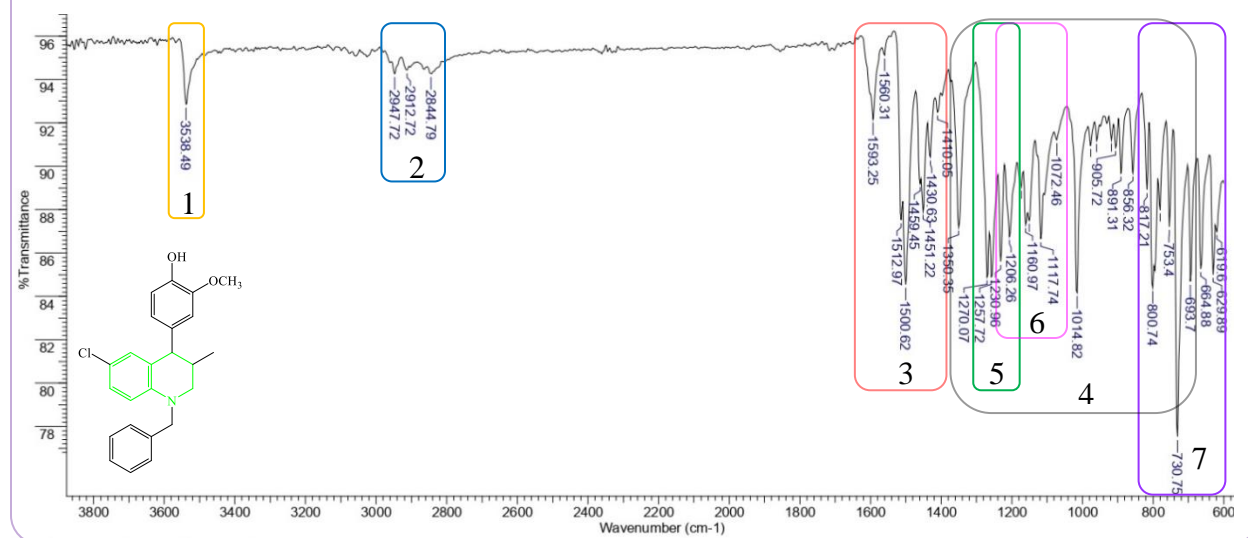


## 6.2 Caracterización por IR

El espectro IR del compuesto **THQ-Cl** se muestra en la **Figura 20** y las asignaciones de las bandas de absorción se resumen en la **Tabla 4**. En el espectro se observa la banda generada por el estiramiento vibracional del enlace **O-H** del grupo hidroxilo a una longitud de onda de **3538**  $\text{cm}^{-1}$  y los estiramientos de los enlaces **C-H** con hibridación  $\text{sp}^2$  en la región de **2947** a **2844**  $\text{cm}^{-1}$ ; las bandas asociadas al estiramiento **C-C** del grupo aril se observan entre **1410** a **1593**  $\text{cm}^{-1}$ , la flexión **C-H** dentro del plano aparece en el rango de **1014** a **693**  $\text{cm}^{-1}$  y la flexión **C-H** fuera del plano entre **891** - **693**  $\text{cm}^{-1}$ ; las bandas de estiramiento del grupo arilalquilo **C-O-C** se observa entre **1206** a **1270**  $\text{cm}^{-1}$ ; el estiramiento **N-C** de la amina terciaria aparece a una longitud de onda de **1072** a **1230**  $\text{cm}^{-1}$ ; de **619** a **817**  $\text{cm}^{-1}$  se observa la banda de absorción haluro **C-Cl** de estiramiento.

**Figura 20.**

*Espectro infrarrojo de THQ-Cl.*



**Tabla 4.**

*Asignación de bandas del espectro infrarrojo del compuesto THQ-Cl.*

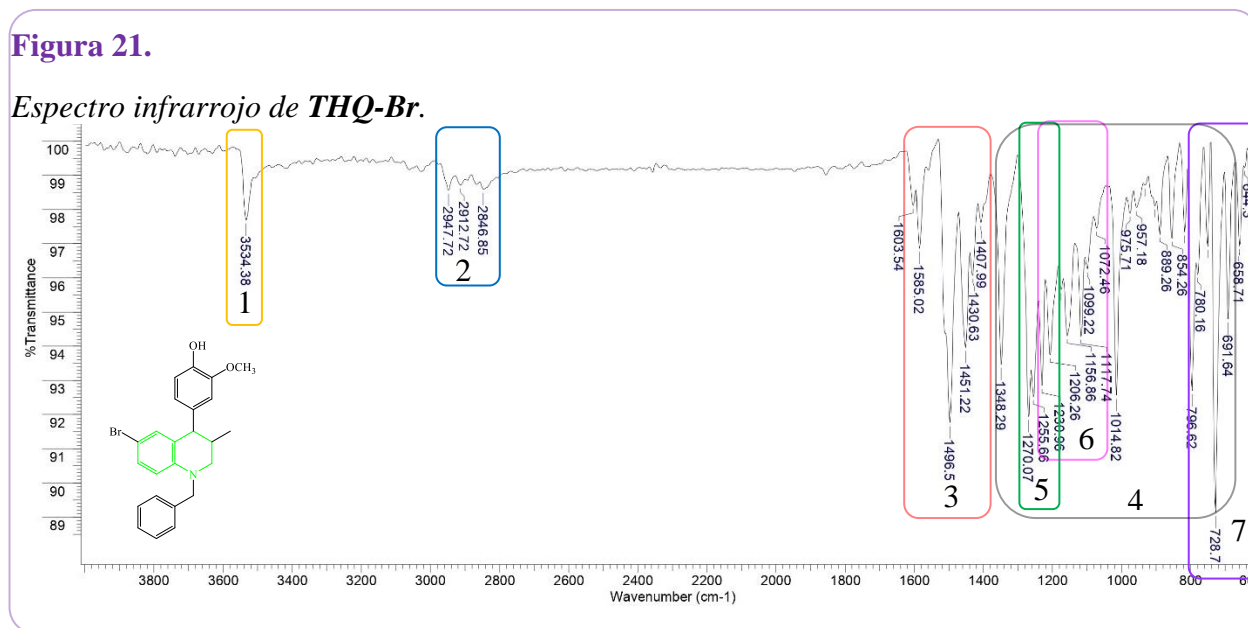
Etiqueta	Número de onda $\text{cm}^{-1}$	Asignación de banda
1	3538	O-H estiramiento
2	2947 - 2844	C-H estiramiento
3	1593 - 1410	C -C estiramiento
4	1350 - 693	C - H flexión
5	1270 - 1206	C-O-C estiramiento
6	1230 - 1072	N-C estiramiento
7	817 - 619	C-Cl estiramiento

El espectro IR del compuesto **THQ-Br** se muestra en la **Figura 21**, las asignaciones de las bandas se presentan en la **Tabla 5**. El espectro IR del compuesto **THQ-Cl** se muestra en la **Figura 21** y las asignaciones de las bandas de absorción se resumen en la **Tabla 5**. En el espectro se observa la banda generada por el estiramiento vibracional del enlace **O-H** del grupo hidroxilo a una longitud de onda de  $3534 \text{ cm}^{-1}$  y los estiramientos de los enlaces **C-H** con hibridación  $\text{sp}^2$  en la región de  $2947$  a  $2846 \text{ cm}^{-1}$ ; las bandas asociadas al estiramiento **C - C** del grupo aril se observan entre  $1603$  a  $1407 \text{ cm}^{-1}$ , las flexiones **C - H** dentro y fuera del plano se observan en los rangos de  $1348$  a  $691 \text{ cm}^{-1}$  y  $889$  a  $691 \text{ cm}^{-1}$ ; las bandas de estiramiento **C - O - C** del grupo arilalquilo  $1270$  a  $1206 \text{ cm}^{-1}$ ; el estiramiento **N-C** de la amina terciaria se encuentra a un longitud de onda de  $1230$  a  $1072 \text{ cm}^{-1}$ ; En la región entre  $796$  a  $644 \text{ cm}^{-1}$  se muestra la banda de absorción haluro **C-Br** de estiramiento.

**Tabla 5.**

*Asignación de bandas del espectro infrarrojo del compuesto THQ-Br.*

Etiqueta	Número de onda $\text{cm}^{-1}$	Asignación de banda
1	3534	O-H estiramiento
2	2947 - 2846	C-H estiramiento
3	1603 - 1407	C -C estiramiento
4	1348 - 691	C - H flexión
5	1270 - 1206	C-O-C estiramiento
6	1230 - 1072	N-C estiramiento
7	796 - 644	C-Br estiramiento

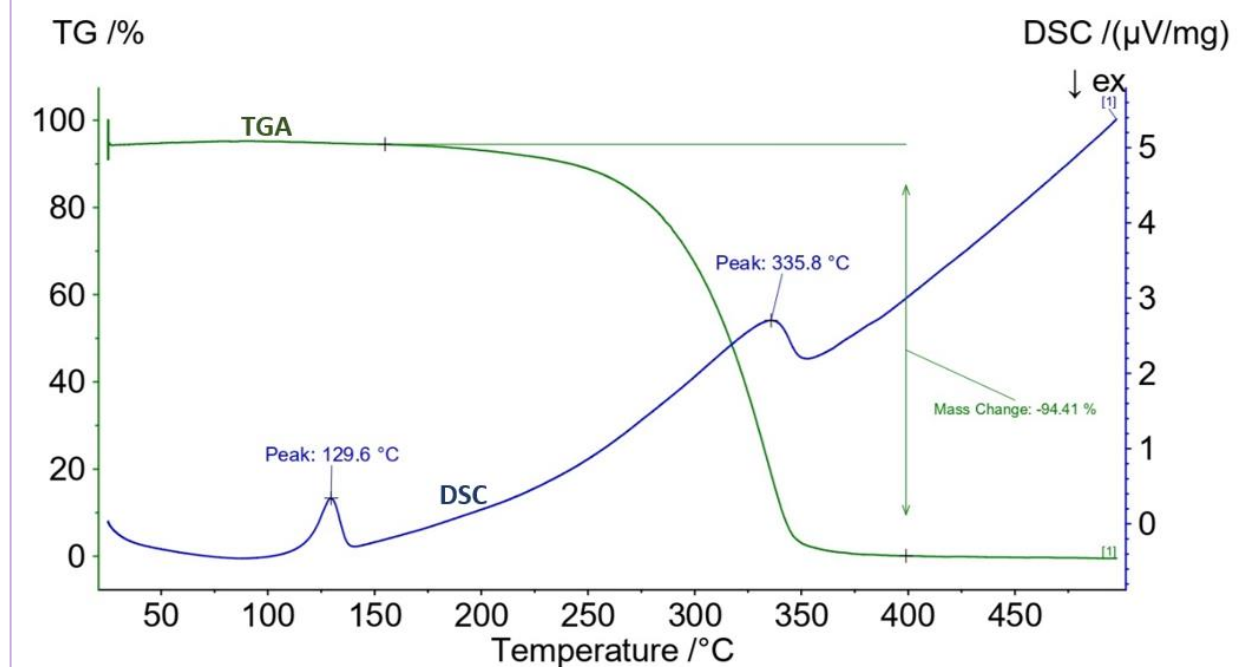


### 6.3 Caracterización por TGA-DSC

Para evaluar la estabilidad y pureza de los cristales obtenidos se les realizó la caracterización por medio de TGA-DSC. La curva TGA del compuesto **THQ-Cl**, que se muestra en color verde en la **Figura 22**, evidencia que el compuesto es térmicamente estable en atmosfera inerte de nitrógeno hasta los 160 °C, temperatura a la cual se observa una pérdida de masa del 94,41 % atribuida a procesos de descomposición. El TGA demuestra que el compuesto **THQ-Cl** es puro debido a que no se observan transiciones asociadas a otros compuestos. En la curva DSC (color azul), se aprecia un pico endotérmico a 129,6 °C característico de la temperatura de fusión. La siguiente endoterma se observa en 335,8 °C está asociada a la descomposición del material.

**Figura 22.**

Termograma del compuesto *THQ-Cl*.

**Figura 23.**

Termograma del compuesto *THQ-Br*.

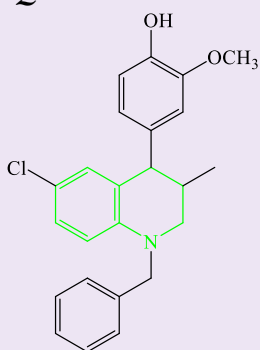
No sé a podido tomar por que el equipo se dañó se espera que en estos días entreguen los datos.

## 6.4 Caracterización cristalográfica

Como los cristales obtenidos fueron de alta pureza la caracterización cristalográfica se hizo mediante difracción de rayos X de monocristal.

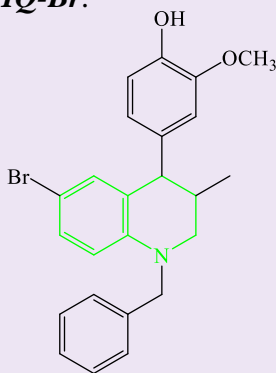
### 6.4.1 Determinación de la estructura

**Figura 24.**  
Estructura del compuesto  
**THQ-Cl.**



El compuesto **THQ-Cl** (*trans-N*-bencil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina), con fórmula  $C_{24}H_{24}ClNO_2$ , **Figura 24**, cristaliza en el sistema ortorrómbico con grupo espacial *Pbcn*, con parámetros de celda  $a = 28.211(4)$  Å,  $b = 6.2782(11)$  Å,  $c = 23.033(4)$  Å y  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ , volumen  $4079.5(12)$  Å<sup>3</sup>,  $Z=8$ . La unidad asimétrica contiene una molécula.

**Figura 25.**  
Estructura del compuesto  
**THQ-Br.**



El compuesto **THQ-Br** (*trans-N*-bencil-6-bromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina), con fórmula  $C_{24}H_{24}BrNO_2$ , **Figura 25**, cristaliza en el sistema ortorrómbico y grupo espacial *Pbcn*, con parámetros de celda  $a = 28.340(3)$  Å,  $b = 6.3092(8)$  Å,  $c = 23.034(2)$  Å y  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ , volumen  $4118.5(8)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ . La unidad asimétrica también contiene una sola molécula.

La **Tabla 6** resume las condiciones experimentales del registro de datos, parámetros de celda y parámetros finales de refinamiento de los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br**.

**Tabla 6.**

Datos cristalográficos y condiciones experimentales para el compuesto **THQ-Cl** y **THQ-Br**.

<b>DATOS CRISTALINOS</b>		
	<b>THQ-Cl</b>	<b>THQ-Br</b>
Fórmula	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> BrNO <sub>2</sub>
Peso fórmula	393.89	438.35
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Ortorrómbico
Grupo espacial	<i>Pbcn</i> (No. 60)	<i>Pbcn</i> (No. 60)
Parámetros de celda: <i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	28.211(4) 6.2782(11) 23.033(4)	28.340(3) 6.3092(8) 23.034(2) Å
<i>α</i> , <i>β</i> y <i>γ</i> (°)	90, 90, 90	90, 90, 90
V (Å <sup>3</sup> )	4079,5(12)	4118,5(8)
Z	8	8
D (Clac.) (g/cm <sup>3</sup> )	1.283	1.414
μ(CuKα) (mm <sup>-1</sup> )	1.803	2.866
Tamaño del cristal (mm)	0.2 x 0.1 x 0.05	0.1 x 0.05 x 0.01
<b>TOMA DE DATOS</b>		
Temperatura (K)	293	293
Radiación (Å) CuKα	1.54184	1.54184
θ Min-Max (°)	3.1; 74.8	3.8, 75.5
Datos tomados	-31:35; -7:5; -28:28	-35:35; -6:7; -28:28
Datos totales, únicos, R <sub>int</sub>	21225; 4123; 0.386	42839; 4221; 0.145
Datos observados [I > 0.0 sigma (I)]	798	1873
<b>REFINAMIENTO</b>		
Nref, Npar	4123, 257	4221, 257
R, wR2, S	<b>0.0856</b> ; 0.2942; 0.88	<b>0.0629</b> ; 0.2407; 1.00

Los factores de confiabilidad  $R$ ,  $wR2$  y  $S$  para los compuestos (**Tabla 5**), indican que los modelos estructurales propuestos para los datos experimentales representan un buen ajuste del modelo experimental.

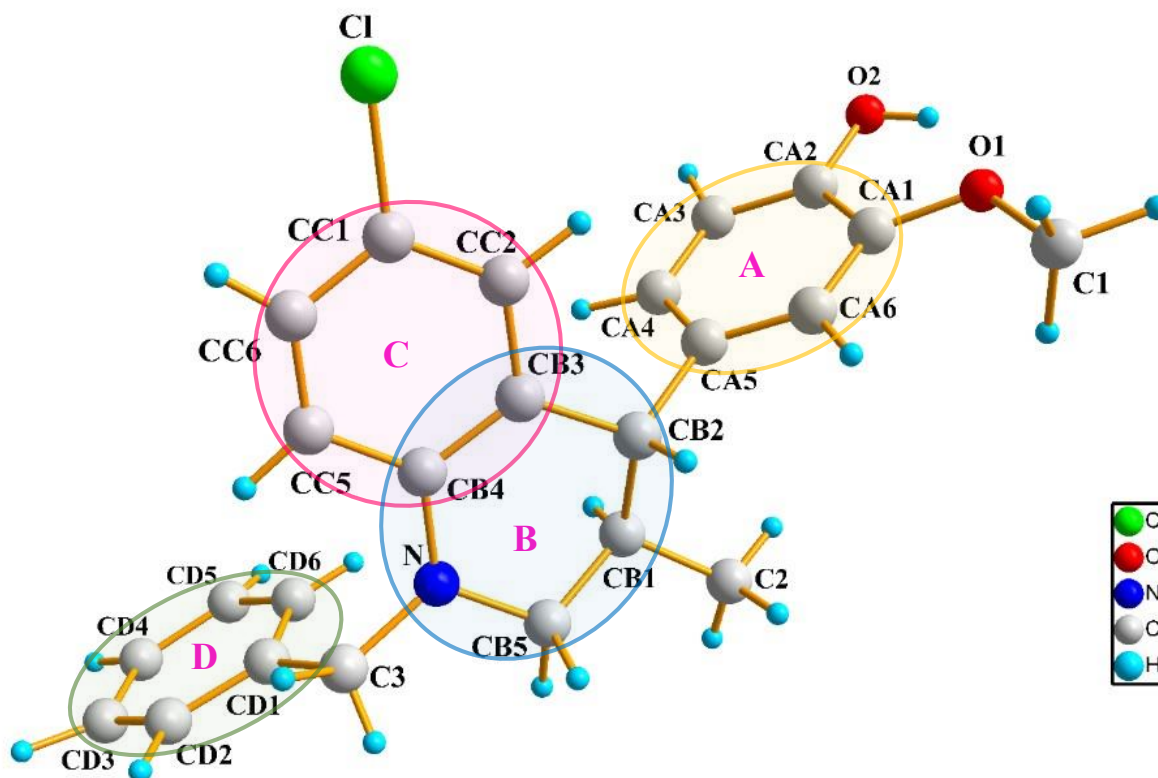
Los valores de las distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión para el compuesto **THQ-Cl** y **THQ-Br** se presentan en los anexos (**Tablas 18 - 23**).

#### 6.4.2 Análisis de la geometría

El análisis de la estructura cristalina de los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br** muestra que los compuestos de estudio contienen cuatro (4) anillos de seis (6) miembros (**Figuras 26 y 27**), con las conformaciones mostradas en la **Tabla 7**.

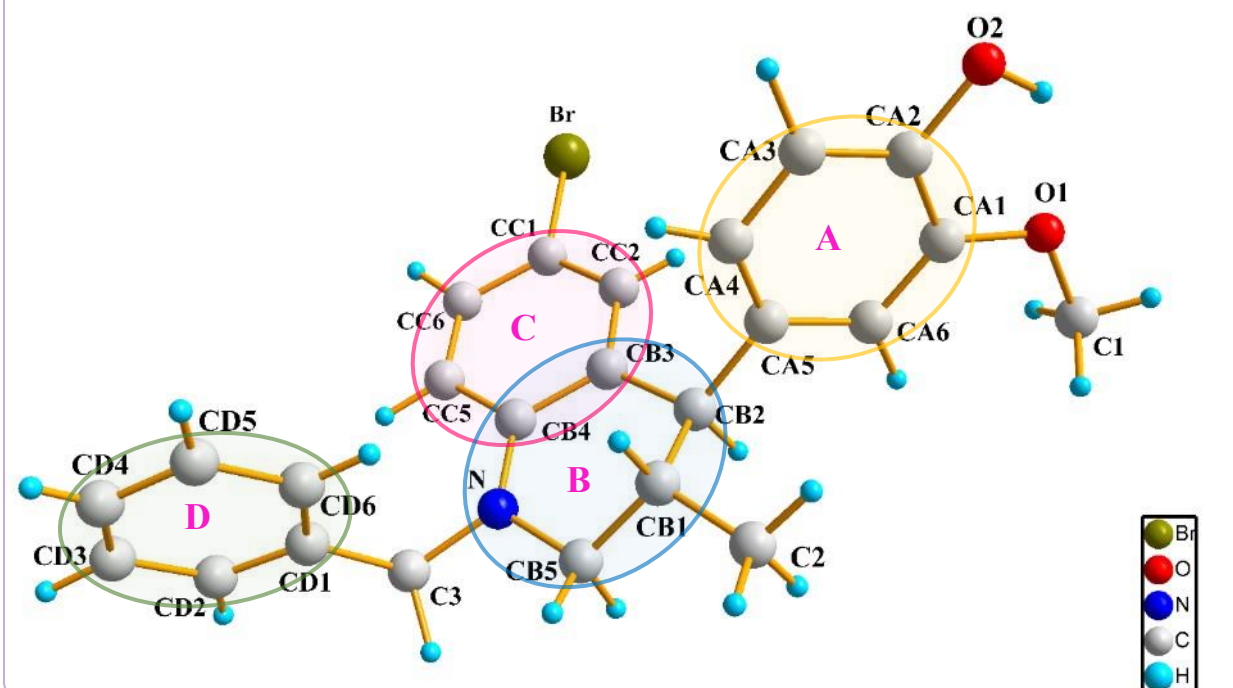
**Figura 26.**

*Unidad asimétrica del compuesto THQ-Cl con la numeración de los átomos y anillos.*



**Figura 27.**

Unidad asimétrica del compuesto *THQ-Br* con la numeración de los átomos y anillos.

**Tabla 7.**

Numeración de los anillos que conforman el compuesto *THQ-Cl* y *THQ-Br*.

Compuesto	Anillo	Átomos	Conformación
THQ-Cl	A	CA1, CA2, CA3, CA4, CA5, CA6	Planar
	B	N, CB5, CB1, CB2, CB3, CB4	Sobre
	C	CB4, CB3, CC2, CC1, CC6, CC5	Planar
	D	CD1, CD6, CD5, CD4, CD3, CD2	Planar
THQ-Br	A	CA1, CA2, CA3, CA4, CA5, CA6	Planar
	B	N, CB5, CB1, CB2, CB3, CB4	Sobre
	C	CB4, CB3, CC2, CC1, CC6, CC5	Planar
	D	CD1, CD6, CD5, CD4, CD3, CD2	Planar

En la **Tabla 8** se presentan los parámetros de asimetría para los anillos de los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br**. Según los parámetros de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1975a), los anillos **A**, **C** y **D** de ambos materiales tienen un valor Tau (T) menor a 5.0°, indicando que no presentan deformación de los enlaces que conforman los anillos por lo que se pueden considerar como anillos planos.

**Tabla 8.**

*Parámetros de asimetría evaluados sobre los átomos de los compuesto THQ-Cl y THQ-Br.*

<b>THQ-Cl</b>	<b>Anillo: A</b>	<b>Tau: 0.9</b>					<b>Conformación: Planar</b>	
	Átomos	Ca5	Ca4	Ca3	Ca2	Ca1	Ca6	
	Hibridación	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2	
	Distancia de desviación respecto al plano	-0.001(10)	0.001(10)	-0.004(11)	0.006(12)	-0.006(11)	0.003(10)	
	Ángulos de torsión	0.5(14)	-0.8(14)	1.3(16)	-1.4(16)	1.1(15)	-0.6(14)	
<b>THQ-Br</b>	<b>Anillo: A</b>	<b>Tau: 0.6</b>					<b>Conformación: Planar</b>	
	Átomos	Ca5	Ca4	Ca3	Ca2	Ca1	Ca6	
	Hibridación	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2	
	Distancia de desviación respecto al plano	0.005(5)	-0.002(5)	-0.002(6)	0.002(6)	0.001(5)	-0.005(5)	
	Ángulos de torsión	-1.1(7)	0.9(8)	-0.2(8)	-0.2(8)	-0.1(8)	0.7(7)	
<b>THQ-Cl</b>	<b>Anillo: B</b>	<b>Q = 0.444(10) Å, θ = 126.5(13)°, φ = 67.9 (15)°</b>					<b>Conformación: Sobre</b>	
	Átomos	N	Cb4	Cb3	Cb2	Cb1	Cb5	
	Hibridación	sp2	sp2	sp2	sp3	sp3	sp3	
	Distancia de desviación respecto al plano	-0.030(9)	-0.096(11)	0.019(10)	0.185(9)	-0.312(10)	0.234(10)	
	Ángulos de torsión	3.6(13)	1.5(13)	21.3(12)	-46.8(10)	54.2(10)	-32.4(12)	
<b>THQ-Br</b>	<b>Anillo: B</b>	<b>Q = 0.456(5) Å, θ = 52.4(6)°, φ = 248.0 (8)°</b>					<b>Conformación: Sobre</b>	
	Átomos	N	Cb4	Cb3	Cb2	Cb1	Cb5	
	Hibridación	sp2	sp2	sp2	sp3	sp3	sp3	

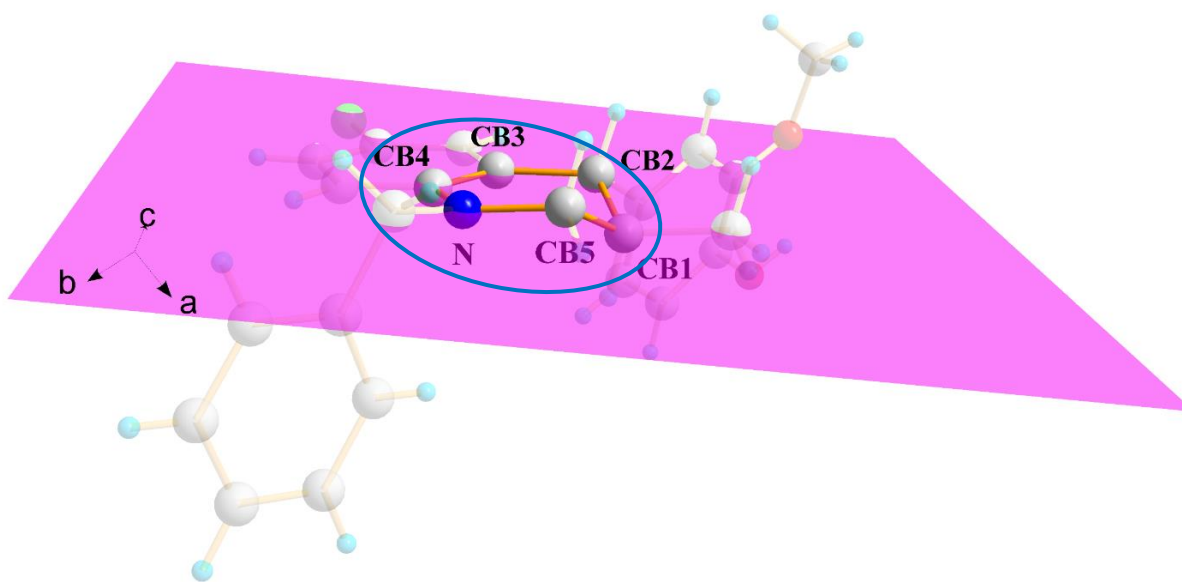
	Distancia de desviación respecto al plano	0.036(5)	0.093(5)	-0.015(5)	-0.192(5)	0.320(5)	-0.242(6)
	Ángulos de torsión	-4.8(7)	-0.4(7)	-22.6(6)	48.9(5)	-55.2(6)	33.5(6)
	<b>Anillo: C</b>	<b>Tau: 2.9</b>				<b>Conformación: Planar</b>	
THQ-Cl	Átomos	Cb4	Cb3	Cc2	Cc1	Cc6	Cc5
	Hibridación	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2
	Distancia de desviación respecto al plano	-0.010(11)	0.009(10)	-0.009(10)	0.010(10)	-0.012(11)	0.012(10)
	Ángulos de torsión	2.7(13)	-2.5(13)	2.8(14)	-3.1(14)	3.3(14)	-3.11(14)
	<b>Anillo: C</b>	<b>Tau: 0.9</b>				<b>Conformación: Planar</b>	
THQ-Br	Átomos	Cb4	Cb3	Cc2	Cc1	Cc6	Cc5
	Hibridación	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2
	Distancia de desviación respecto al plano	0.009(5)	-0.007(5)	-0.001(5)	0.007(6)	-0.005(6)	-0.003(5)
	Ángulos de torsión	-1.5(7)	0.6(7)	0.7(8)	-1.0(8)	0.1(8)	1.2(7)
	<b>Anillo: D</b>	<b>Tau: 1.9</b>				<b>Conformación: Planar</b>	
THQ-Cl	Átomos	Cd1	Cd6	Cd5	Cd4	Cd3	Cd2
	Hibridación	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2
	Distancia de desviación respecto al plano	0.019(11)	-0.012(12)	-0.004(14)	0.013(17)	-0.006(15)	-0.010(13)
	Ángulos de torsión	-3.1(16)	1.0(18)	1.0(2)	-2(2)	-0.7(19)	3.0(17)
	<b>Anillo: D</b>	<b>Tau: 1.4</b>				<b>Conformación: Planar</b>	
THQ-Br	Átomos	Cd1	Cd6	Cd5	Cd4	Cd3	Cd2
	Hibridación	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2	sp2
	Distancia de desviación respecto al plano	-0.010(6)	0.001(6)	0.012(8)	-0.016(8)	0.008(9)	0.005(6)
	Ángulos de torsión	0.7(8)	1.4(9)	-3.1(11)	2.7(11)	-0.5(10)	-1.1(8)

**Nota:** Los valores coloreados del mismo color se encuentran en el mismo plano.

El **anillo B** del compuesto **THQ-Cl**, presenta una amplitud  $Q = 0.444(10) \text{ \AA}$ ,  $\theta = 126.5(13)^\circ$ ,  $\varphi = 67.9(15)^\circ$  (**Tabla 8**). Estos valores indican que el anillo posee una conformación de sobre ligeramente torcido según los criterios de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1975b) (**Figura 28**). Por otro lado, el **anillo B** del compuesto **THQ-Br**, presenta una amplitud  $Q = 0.456(5) \text{ \AA}$ ,  $\theta = 52.4(6)^\circ$ ,  $\varphi = 248.0(8)^\circ$  indicando que también presenta conformación de sobre ligeramente torcido (Cremer & Pople, 1975b), (**Figura 29**). Esta conformación en ambos compuestos se debe a los desplazamientos del átomo CB1 (para ambas estructuras), desde el plano medio de la base del sobre definida por los enlaces CB5-N, N-CB4, CB4-CB3 y CB3-CB2.

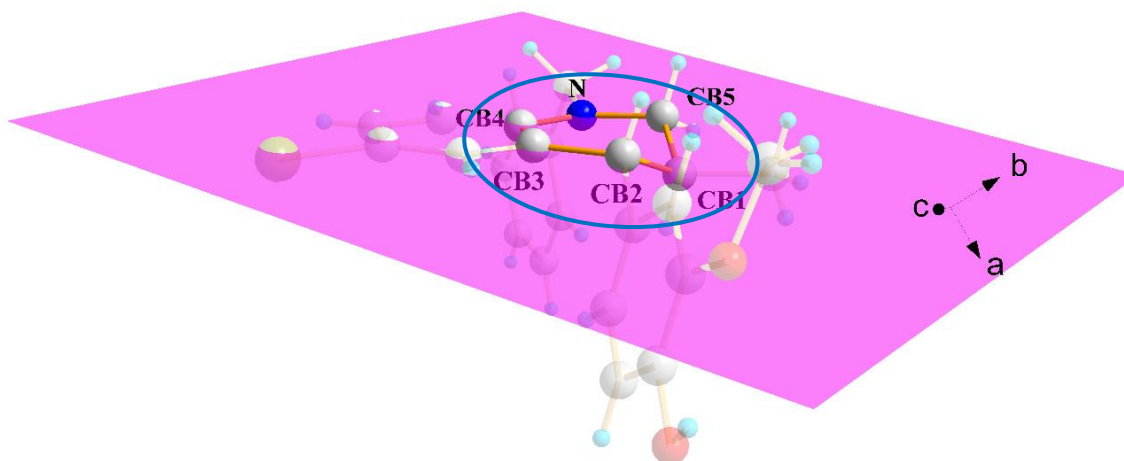
**Figura 28.**

*Conformación de sobre ligeramente torcido para el **anillo B** del compuesto **THQ-Cl**.*



**Figura 29.**

Conformación de sobre ligeramente torcido para el **anillo B** del compuesto **THQ-Br**.



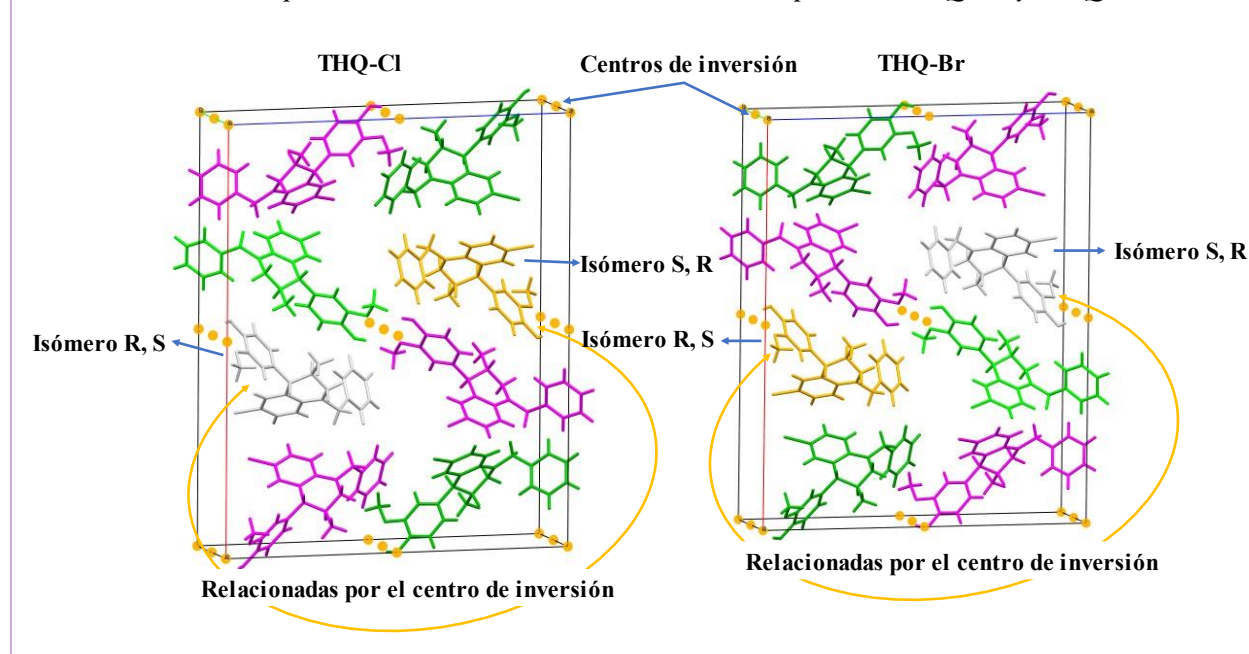
### 6.4.3 Estereoquímica

Las estructuras de los derivados estudiados se empaquetan en grupos espaciales centrosimétricos debido a que contienen centros de inversión como se muestran en la **Figura 30**, por lo tanto, la presencia de este elemento de simetría indica que ambas estructuras cristalizan como una mezcla racémica (**Figuras 31 y 32**).

La estructura molecular de los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br**, (**Figuras 31 y 32**), evidencian la configuración *trans* como único diastereoisomero obtenido, corroborando no solo la alta diastereoselectividad de la reacción, sino también la alta regioselectividad del método de síntesis. Lo anterior, apunta a la misma conclusión de Romero y Kountetsov en (Bohórquez & Kouznetsov, 2010), dónde se menciona que se mantiene la configuración *trans* de los grupos sustituyentes en las posiciones **CB1** y **CB2**, tal como lo evidenció los valores de las constantes de acoplamiento en <sup>1</sup>H-RMN para los protones HB1 y HB2 en dichas posiciones, que indican una configuración axial-axial de los mismos.

**Figura 30.**

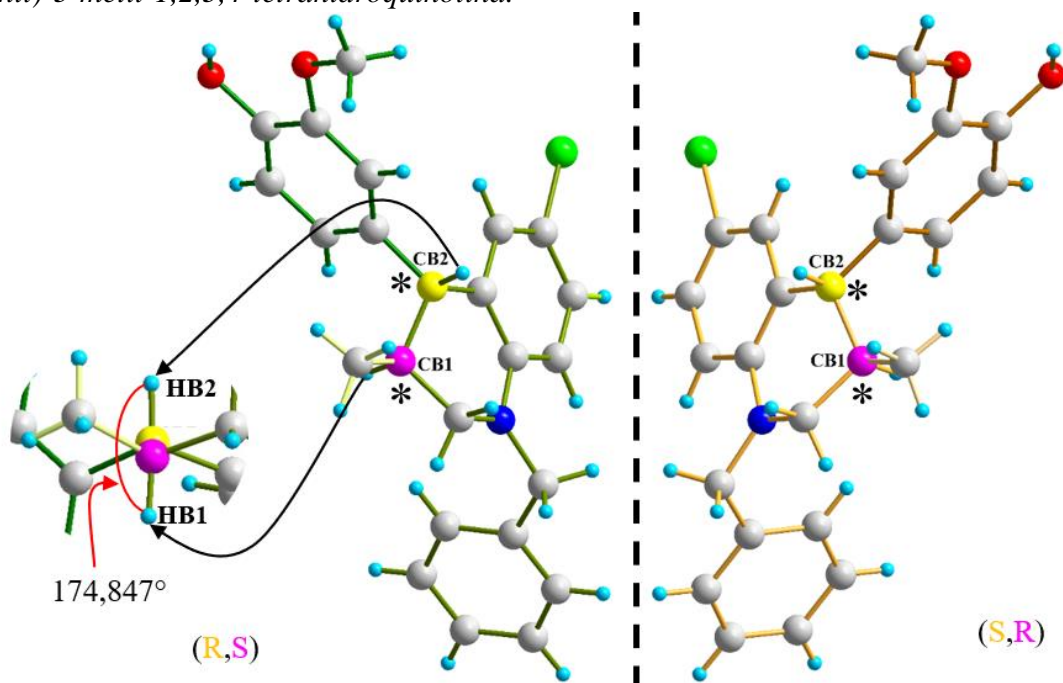
Centros de inversión presentes en la celda unidad de los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br**.



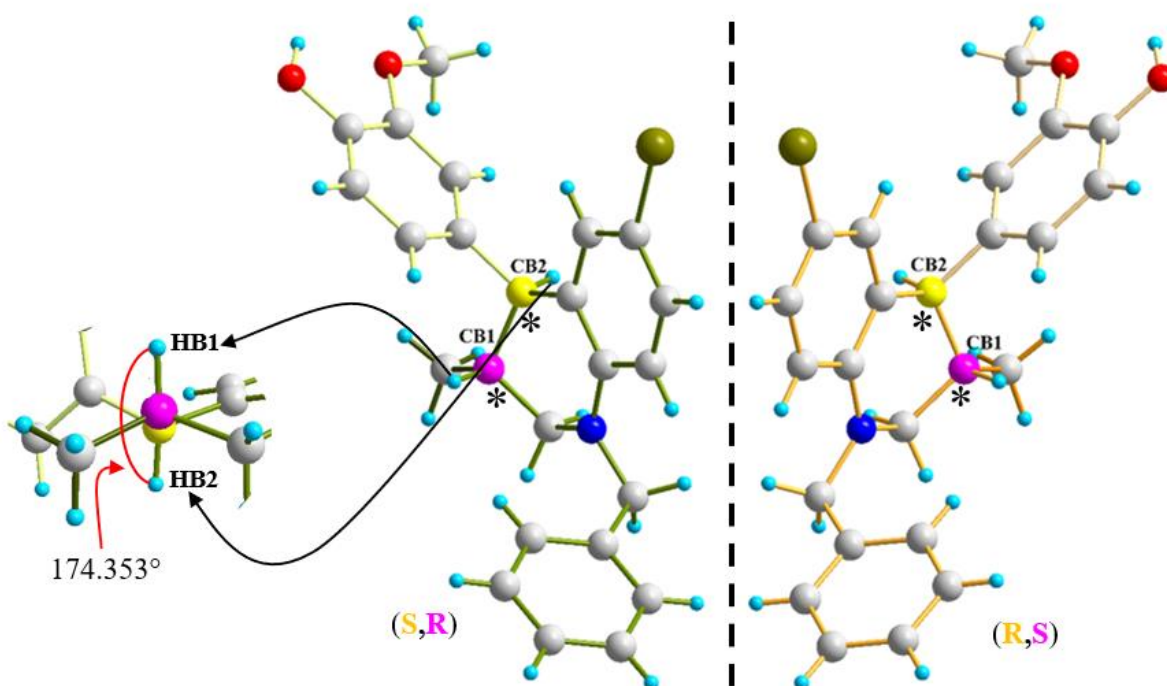
En base a los valores de las posiciones atómicas obtenidas con DRXM se pudo determinar el ángulo diedro presente entre el plano que contiene los átomos HB2, CB2, CB1 y el plano que pasa por los átomos HB1, CB1, CB2 es de  $174.847^\circ$  para el compuesto **THQ-Cl** y de  $174.353^\circ$  para el compuesto **THQ-Br**, corroborando que los protones (HB1 y HB2) de los carbonos quirales (CB1 y CB2) ocupan las posiciones axiales, (**Figuras 31 y 32**), y con una configuración *trans*, permitiendo que los dos grupos arilos y el grupo metilo tomen las posiciones ecuatoriales, de esta manera garantizando la mayor distancia entre ellos y por ende mayor estabilidad relativa.

**Figura 31.**

Imágenes especulares presentes en las estructuras (*R,S*)-*trans*-*N*-bencil-6- cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

**Figura 32.**

Imágenes especulares presentes en las estructuras (*S,R*)-*trans*-*N*-bencil-6-bromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

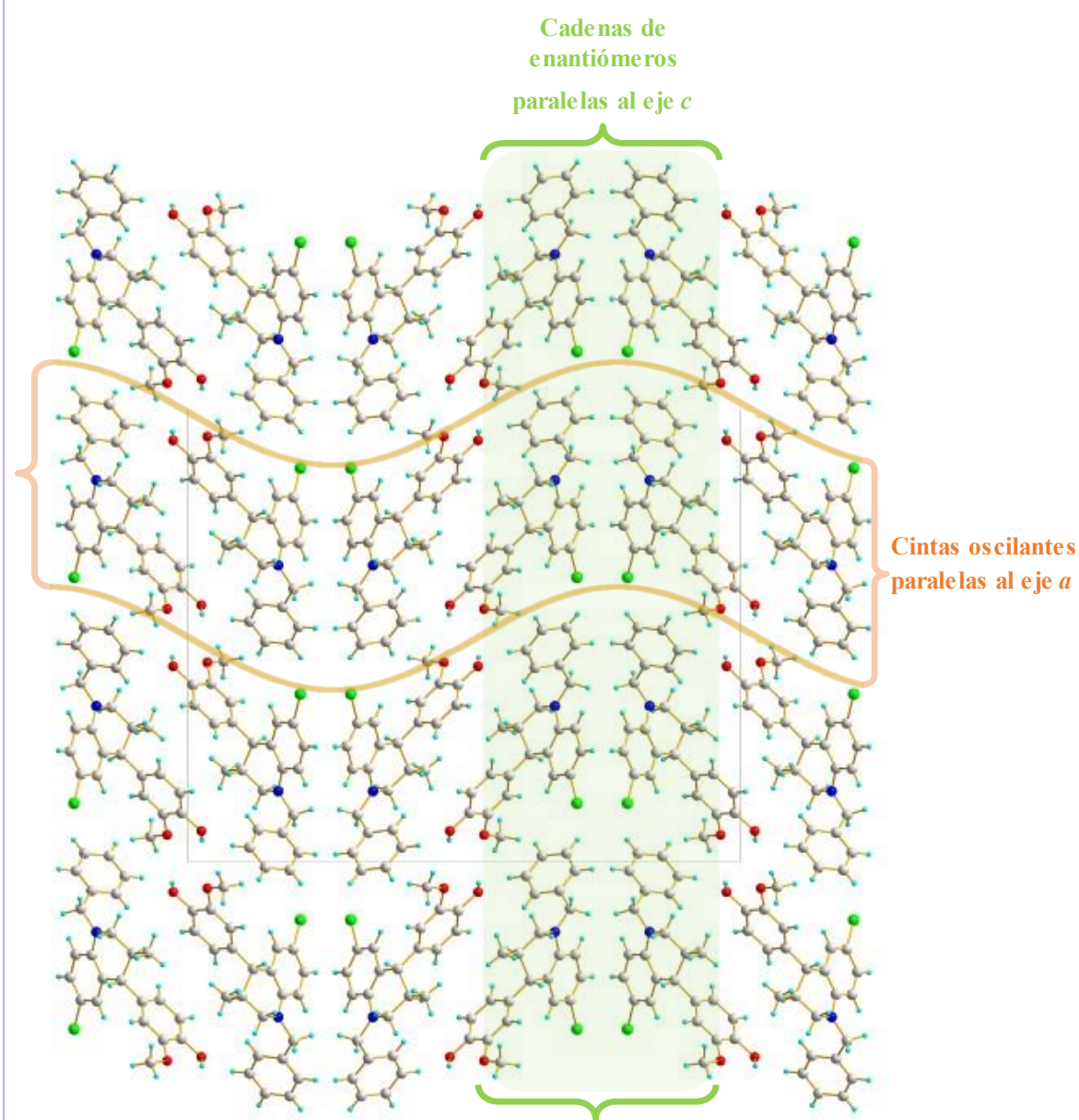


### 6.4.4 Empaquetamiento

**6.4.4.1 Estructura de THQ-Cl:** Las moléculas del compuesto **THQ-Cl** se empaquetan a lo largo del eje *b* en forma de cintas oscilantes paralelas al eje *a* y en cadenas de enantiómeros y **Figura 33** que se extienden paralelas al eje *c*.

**Figura 33.**

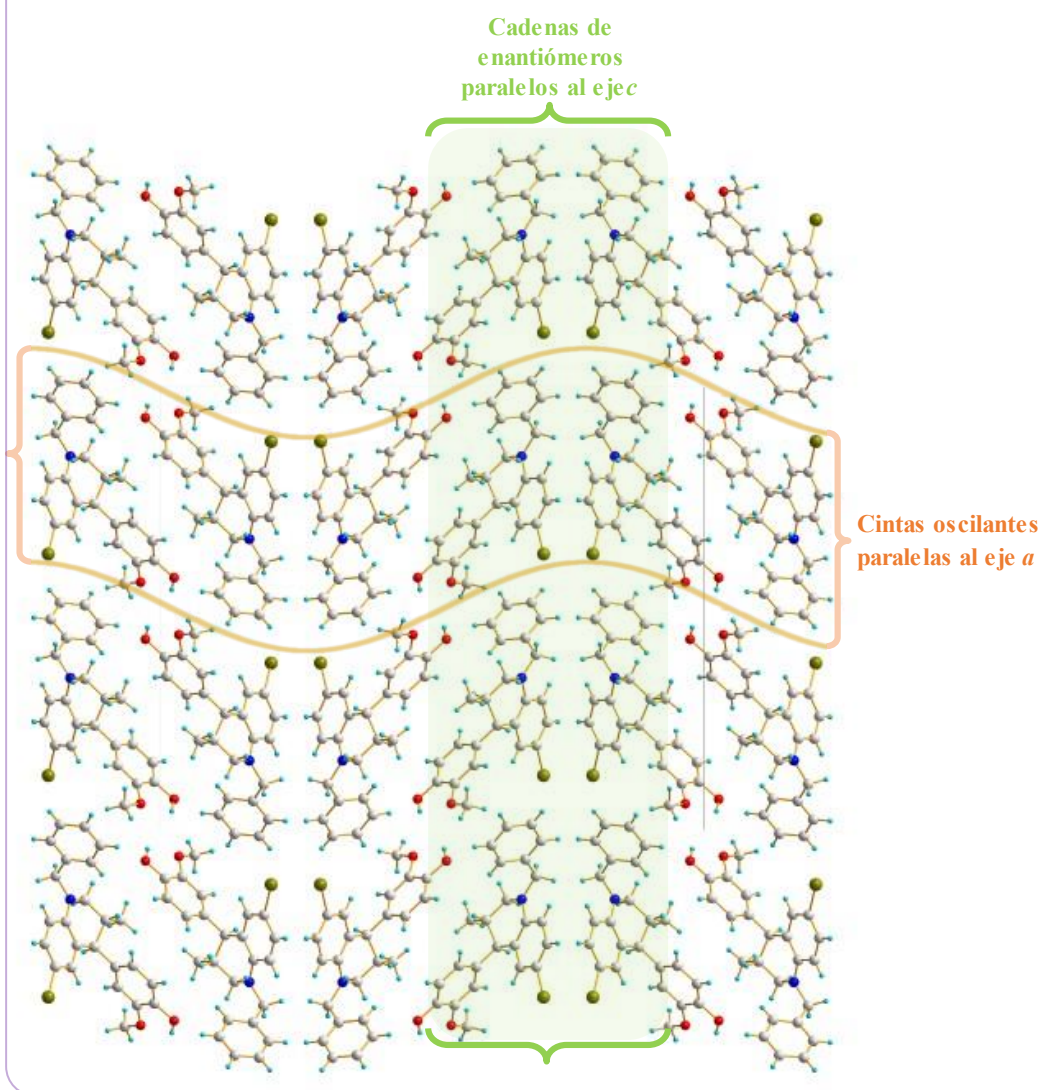
*Empaquetamiento cristalino del compuesto THQ-Cl visto a lo largo del eje *b*.*



**6.4.4.2 Estructura de THQ-Br:** Las moléculas del compuesto **THQ-Br** se empaquetan a lo largo del eje *b* en forma de cintas oscilantes paralelas al eje *a* y en cadenas de enantiómeros que se extienden paralelas al eje *c*, **Figura 34**.

**Figura 34.**

*Empaquetamiento cristalino del compuesto THQ-Br visto a lo largo del eje b.*



### 6.4.5 Enlaces Hidrógeno

**6.4.5.1 Enlaces de Hidrógeno de THQ-Cl:** La estructura cristalina de **THQ-Cl** revela la presencia de (4) cuatro tipos de enlaces de hidrógeno, cada uno descrito por un conjunto de

grafos de acuerdo con la teoría de grafos de Etter (Etter et al., 1990). En la **Tabla 9** se muestran los enlaces de hidrógeno presentes en **THQ-Cl**, donde D es átomo donador de hidrógeno y A el átomo aceptor.

**Tabla 9.**

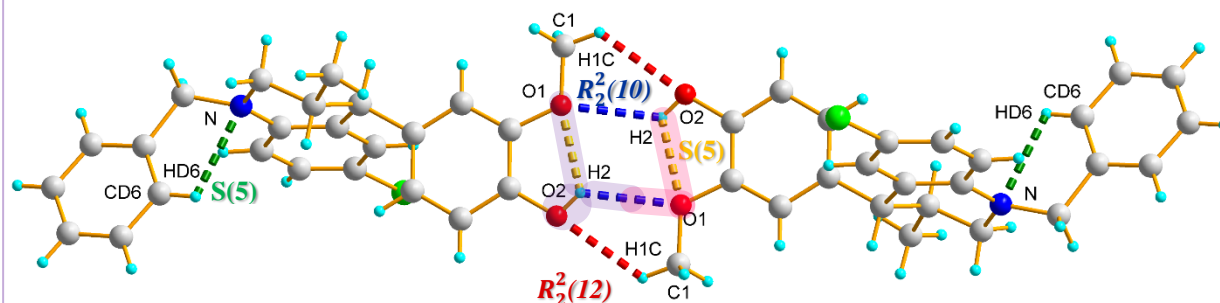
*Enlaces de Hidrógeno presentes para la estructura cristalina de THQ-Cl.*

D - - H...A	Tipo enlace	D - H	H...A	D...A	D-H...A	Simetría	Grafos
O2--H2...O1	Intra	0.82	2.23	2.665(9)	113		S(5)
O2--H2...O1	Inter	0.82	2.48	2.988(10)	121	1-x,1-y, 2-z	$R_2^2(10)$
C1--H1C...O2	Inter	0.96	2.56	3.120(12)	117	1-x,1-y, 2-z	$R_2^2(12)$
Cd6--Hd6...N	Intra	0.93	2.56	2.887(13)	101		S(5)

El análisis de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura muestran (2) dos enlaces convencionales débiles, uno intra y el otro intermolecular, que involucran a los átomos (O2-H2...O1, O2--H2...O1) respectivamente, (Figura 35), y (2) dos enlaces de hidrógeno no convencionales débiles, uno inter y el otro intramolecular, que involucran a los átomos (C1-H1C...O2, Cd6-Hd6...N) respectivamente. El átomo O1 participa como aceptor bifurcado (sombreado fucsia) y el átomo O2 como un donador bifurcado (sombreado en morado).

**Figura 35.**

*Enlaces de hidrógeno intramoleculares (O2-H2...O1, Cd6-Hd6...N) e intermoleculares (O2-H2...O1, C1-H1C...O2) del compuesto THQ-Cl.*



**6.4.5.1.1 Interacciones X-H ...  $\pi$  en THQ-Cl:** En la interacción Cc6--Hc6...cg2 el hidrógeno Hc6 del anillo C de una molécula de THQ-Cl interactúa con la nube de electrones  $\pi$  (cg2) del anillo aromático C de otra molécula de THQ-Cl formando un contacto débil pero significativo (Steiner, 2002). En la **Tabla 10** se muestran los enlaces X-H ...  $\pi$  en THQ-Cl presentes en THQ-Cl, donde D es átomo donador de hidrógeno y A el átomo aceptor.

**Tabla 10.**

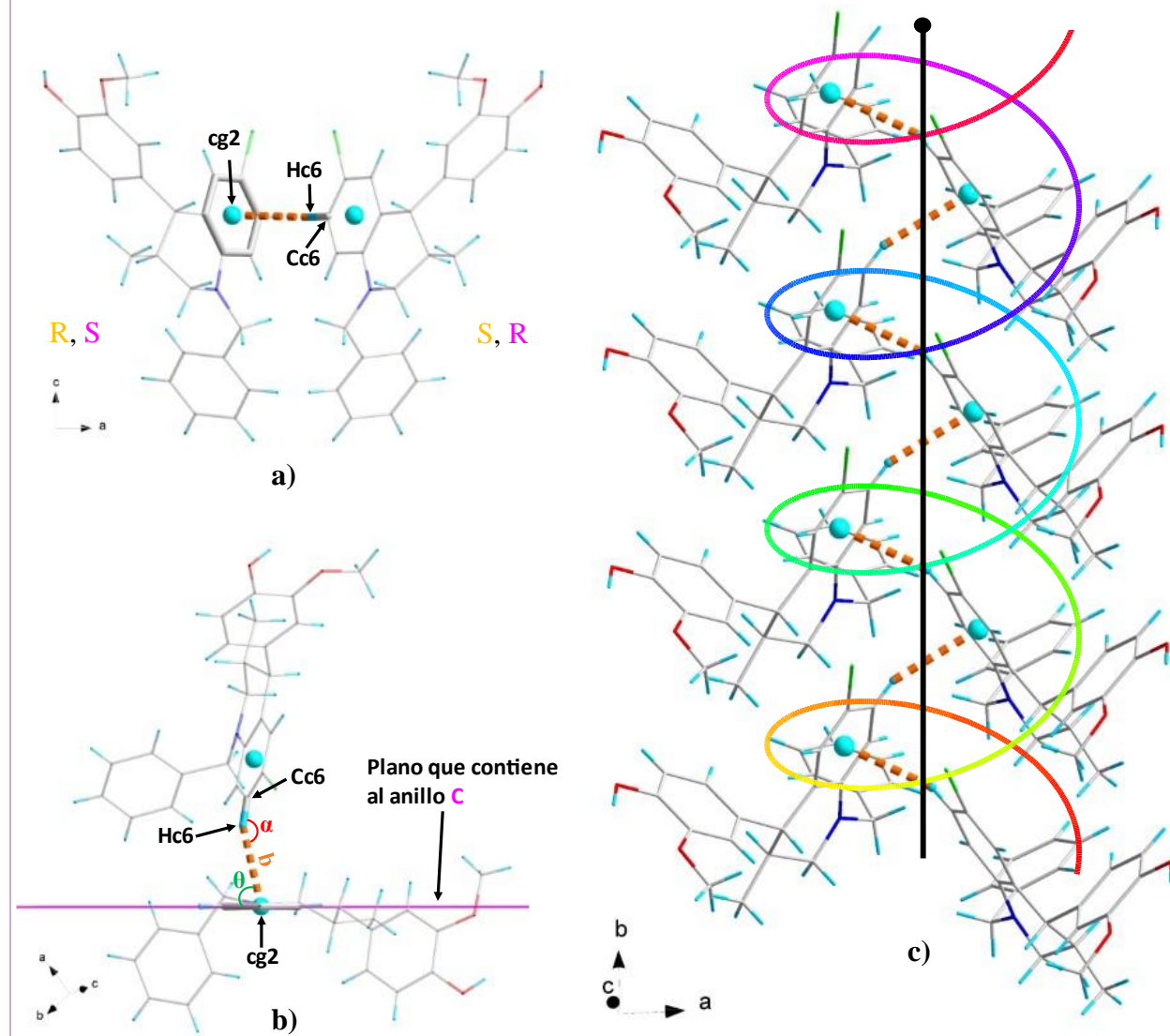
*Interacciones X-H ...  $\pi$  presentes para la estructura cristalina de THQ-Cl.*

D - - H...A	Tipo enlace	D - H	H...A	D...A	D-H...A	Simetría
Cc6--Hc6...cg2*	Inter	0.93	2.76	3.632(10)	157	$\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, z$

Según los parámetros  $d_{\pi\text{C}}\text{H} = 0.93 \text{ \AA}$ ,  $\theta = 76.59^\circ$ ,  $\alpha = 157^\circ$ ,  $d = 0.64 \text{ \AA}$  esta interacción es del tipo II (Tipo II:  $d_{\pi\text{C}}\text{H} \leq 3.05 \text{ \AA}$ ,  $\theta \geq 53^\circ$ ,  $150^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$ ,  $d > 0.5 \text{ \AA}$ ) y origina una cadena helicoidal alrededor de un centro de inversión entre los enantiómeros (*RS*, *SR*) de la THQ-Cl que se extiende paralela al eje *b* (ver **Figura 36c**).

**Figura 36.**

Interacción  $Cc6-Hc6 \cdots Cg2$  entre, **a)** enantiómeros (*RS,SR*) de *THQ-Cl* **b)** tipo de interacción: **Tipo II**, **c)** cadena helicoidal de enantiómeros (*RS,SR*) de *THQ-Cl*.



**6.4.5.2 Enlace Hidrógeno de *THQ-Br*:** La estructura cristalina de la *THQ-Br* presenta tres (3) tipos de enlace de hidrógeno, cada uno descrito por un conjunto de grafos mostrados en la **Tabla 11**.

**Tabla 11.**

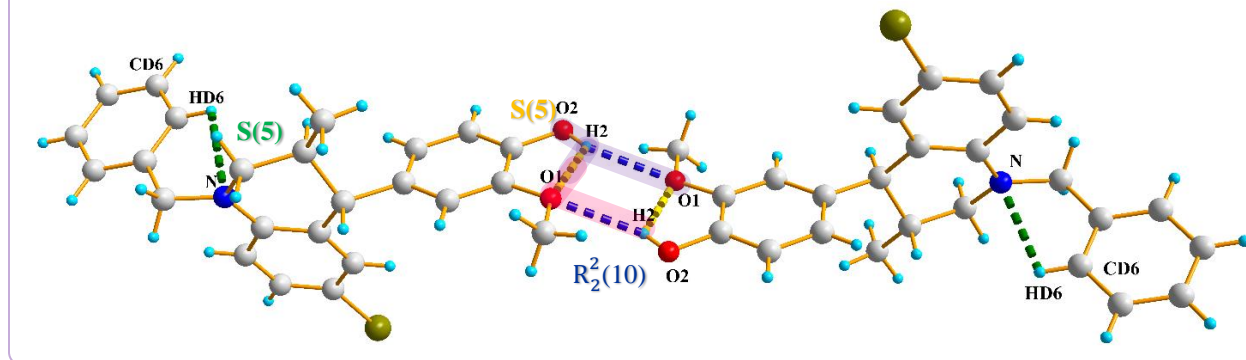
Enlaces de Hidrógeno presentes para la estructura cristalina de **THQ-Br**.

D - -H...A	Tipo enlace	D - H	H...A	D...A	D-H...A	Simetría	Grafos
O2--H2...O1	Intra	0.82	2.25	2.665(6)	114		S(5)
O2--H2...O1	Inter	0.82	2.38	3.028(6)	137	1-x,1-y,2-z	R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (10)
Cd6--Hd6...N	Intra	0.93	2.57	2.897(6)	101		S(5)

La estructura presenta (2) dos tipos de enlaces de hidrógeno convencionales debiles intra e intermolecular, que involucran a los átomos (O2--H2...O1, O2--H2...O1) respectivamente, (Figura 37), y (1) un enlace no convencional debil intramolecular que involucra a los átomos (Cd6--Hd6...N), como se observa el la Figura 37. El átomo O1 es un aceptor bifurcado (sombreado fucsia) y el átomo O2 es un donador bifurcado (sombreado en morado).

**Figura 37.**

Enlaces de hidrógeno intramoleculares (O2--H2...O1, Cd6--Hd6...N) e intermolecular (O2--H2...O1) del compuesto **TH Q-Br**.



**6.4.5.2.1 Interacciones X-H ...  $\pi$  en THQ-Br:** De la misma forma que el derivado **THQ-Cl**, la estructura del compuesto **THQ-Br** revela la interacción Cc6--Hc6...cg2 del hidrógeno Hc6 con el anillo C de una molécula y la nube de electrones  $\pi$  (cg2) del anillo aromático C de otra molécula formando un enlace débil (Steiner, 2002). En la Tabla 12 se muestran los enlaces X-H ...  $\pi$  en THQ-Cl presentes en **THQ-Cl**, donde D es átomo donador de hidrógeno y A el átomo aceptor.

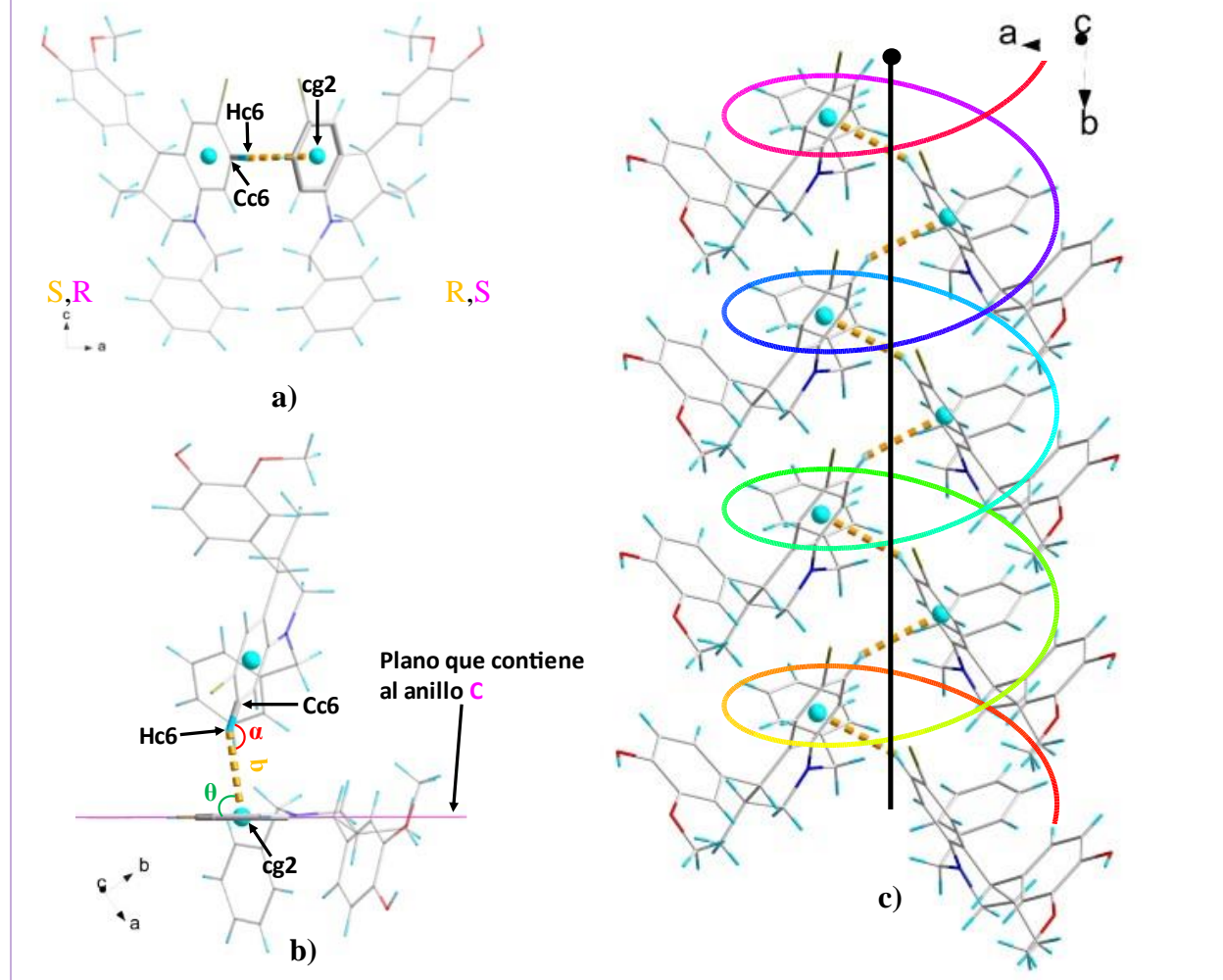
**Tabla 12.** Interacciones X-H ...  $\pi$  presentes para la estructura cristalina de **THQ-Br**.

D - - H...A	Tipo enlace	D - H	H...A	D...A	D-H...A	Simetría
Cc6--Hc6...cg2	Inter	0.93	2.79	3.651(6)	154	$\frac{1}{2}-x, -\frac{1}{2}+y, z$

Según los parámetros  $d_{\pi\text{C-H}} = 0.93 \text{ \AA}$ ,  $\theta = 75.42^\circ$ ,  $\alpha = 154^\circ$ ,  $d = 0.70 \text{ \AA}$  esta interacción también es del tipo II y produce una cadena helicoidal alrededor de un centro de inversión entre los enantiómeros (*RS,SR*) de la **THQ-Br** que se extiende paralela al eje *b* (ver **Figura 38c**).

**Figura 38.**

Interacción **Cc6-Hc6...Cg2** entre, a) enantiómeros (*SR,RS*) de **THQ-Br** b) tipo de interacción: **Tipo II**, c) cadena helicoidal de enantiómeros (*SR,RS*) de **THQ-Br**.



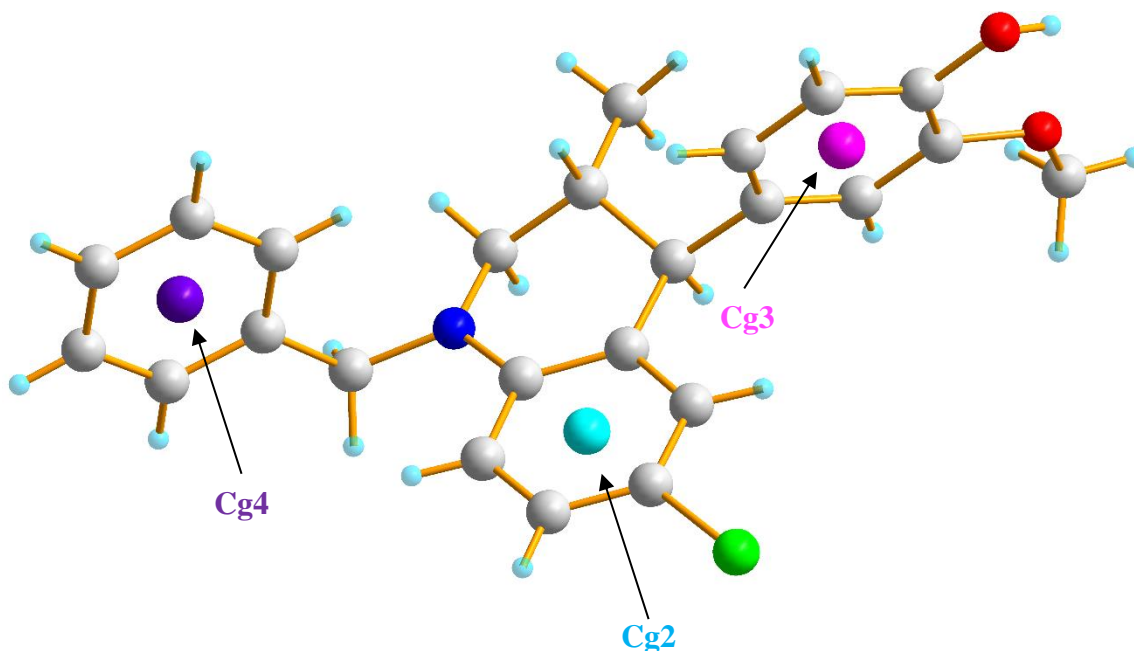
### 6.4.6 Interacciones $\pi\cdots\pi$

#### 6.4.6.1 Interacciones $\pi\cdots\pi$ en THQ-Cl:

La estructura del compuesto THQ-Cl presenta tres centroides denominados **Cg2**, **Cg3**, **Cg4** (Figura 39): el centroide **Cg2** corresponde al anillo **C** formado por los átomos (CB4, CB3, CC2, CC1, CC6, CC5), el centroide **Cg3** del anillo **A** está compuesto por los átomos (CA1, CA2, CA3, CA4, CA5, CA6) y el centroide **Cg4** formado por los átomos (CD1, CD6, CD5, CD4, CD3, CD2) del anillo **D**.

**Figura 39.**

*Centroides de los anillos de la molécula del compuesto THQ-Cl.*

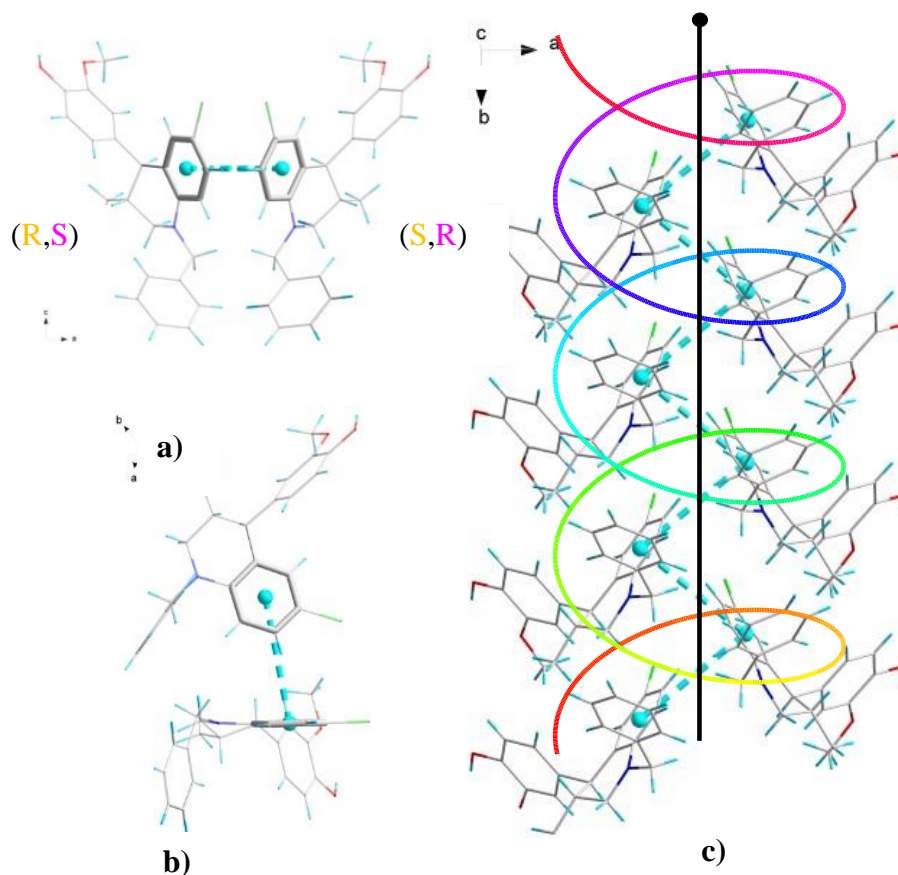


El análisis estructural revela la presencia de cuatro interacciones  $\pi\cdots\pi$ , representadas por los contactos centroide-centroide. Las interacciones **Cg2-Cg2**, **Cg3-Cg4**, **Cg3-Cg3**, son intermoleculares mientras que **Cg4-Cg2** es intramolecular, siendo todas ellas contactos del tipo cara-borde. La interacción **Cg2-Cg2** tiene una distancia de contacto de 4,958(5) Å y origina una

cadena helicoidal alrededor de un centro de inversión entre los enantiómeros (*RS,SR*) de la **THQ-Cl** que se extiende paralela al eje *b* (ver **Figura 40**). La interacción **Cg3-Cg4** tiene una distancia de enlace de 5.266(7) Å y forma una cadena oscilante a lo largo del eje *c*, (**Figura 41**). Ambos contactos presentan una geometría de Forma-T inclinada. La interacción **Cg3-Cg3**, con una distancia de 5.297(6) Å, forma dímeros discretos en forma paralela a lo largo del eje *b*, (**Figura 42**) que se encuentran conectados entre sí por las interacciones **Cg2-Cg2** y **Cg3-Cg4**; la interacción **Cg4-Cg2** tiene una distancia entre los centroides de 5.439(6) Å y no presenta configuración específica (**Figura 43**).

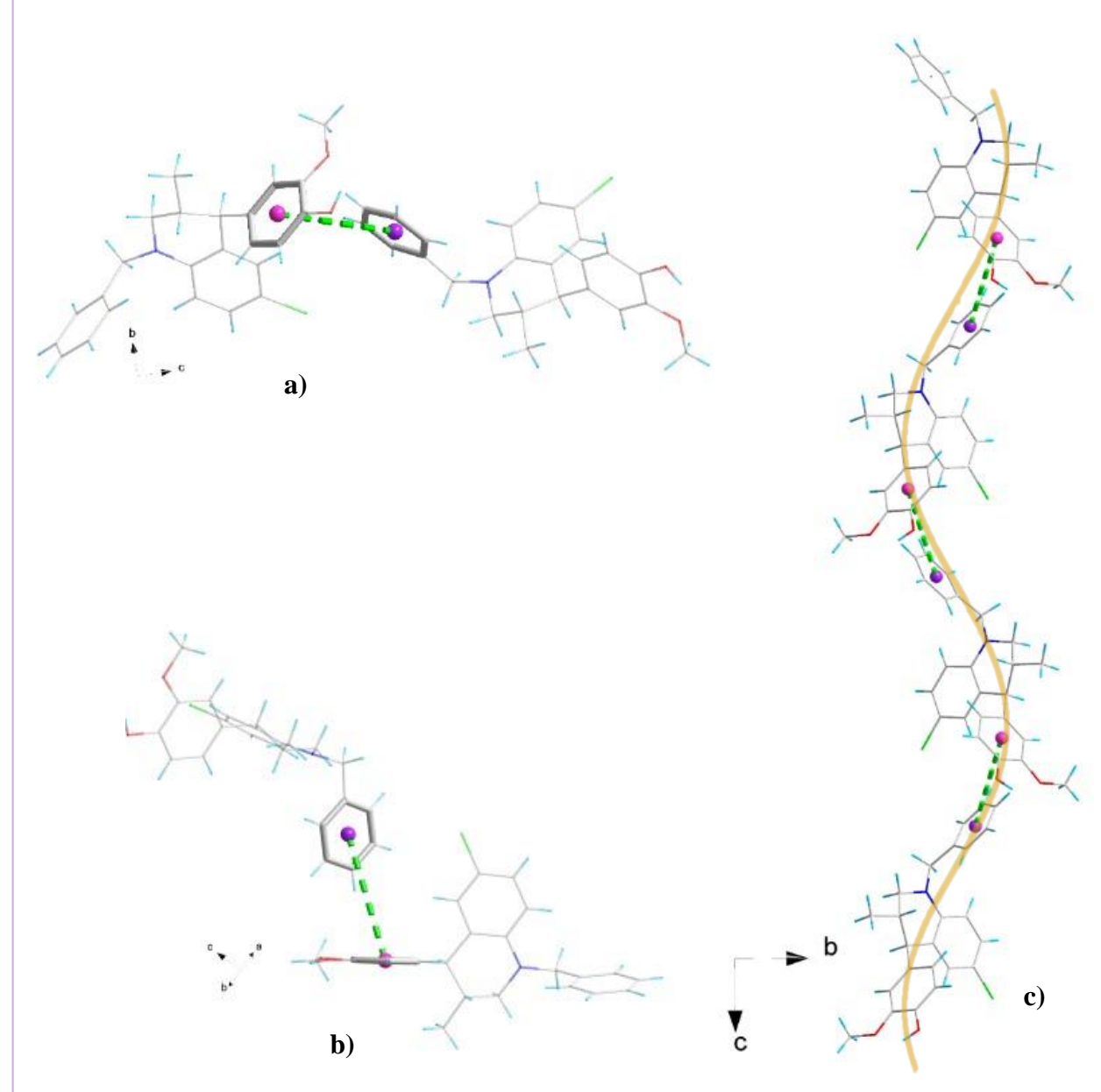
**Figura 40.**

Interacción **Cg2-Cg2** entre, **a)** enantiómeros (*RS,SR*) de **THQ-Br** **b)** tipo de interacción: Cara-Borde **c)** cadena helicoidal de enantiómeros (*RS,SR*) de **THQ-Br**.



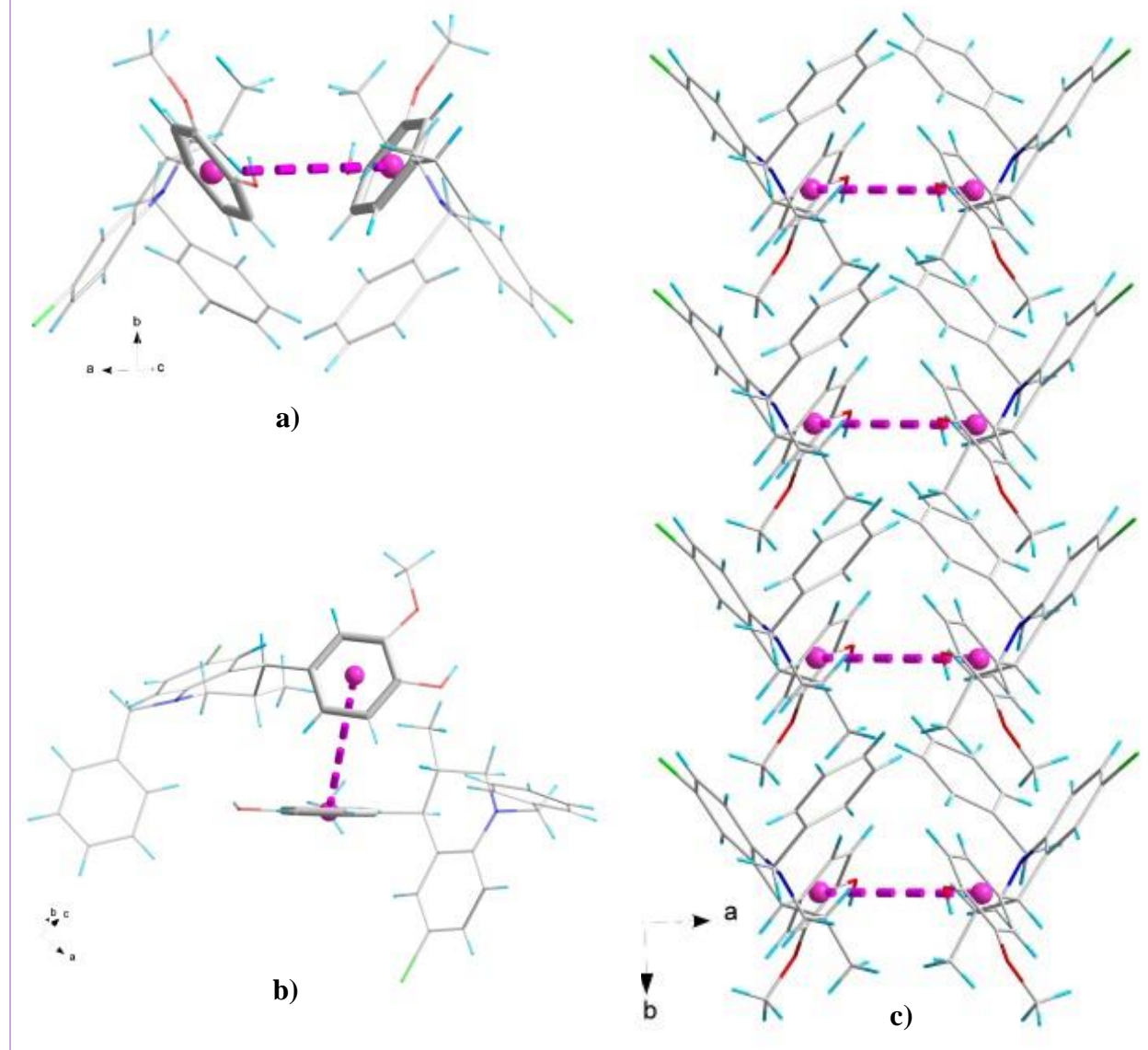
**Figura 41.**

Interacción centroides **Cg3-Cg4** entre, **a)** dos moléculas de **THQ-Cl**, **b)** tipo de interacción: **Cara-Borde**, **c)** cadena oscilante perpendicular al eje **c**.



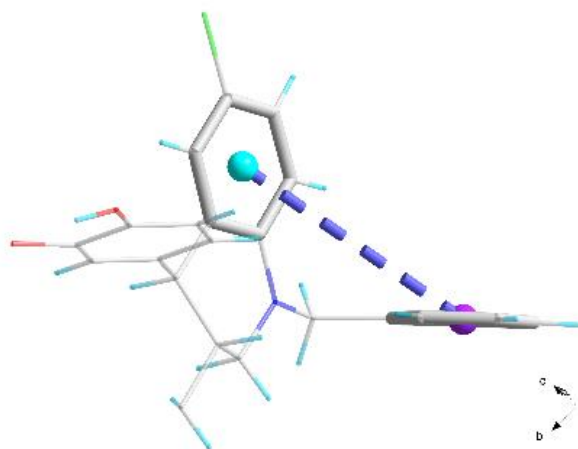
**Figura 42.**

Interacción  $Cg3-Cg3$  entre, a) dímeros de THQ-Cl b) tipo de interacción: Cara-Borde c) cadena de dímeros de THQ-Cl que se extiende en forma paralela a lo largo del eje b.



**Figura 43.**

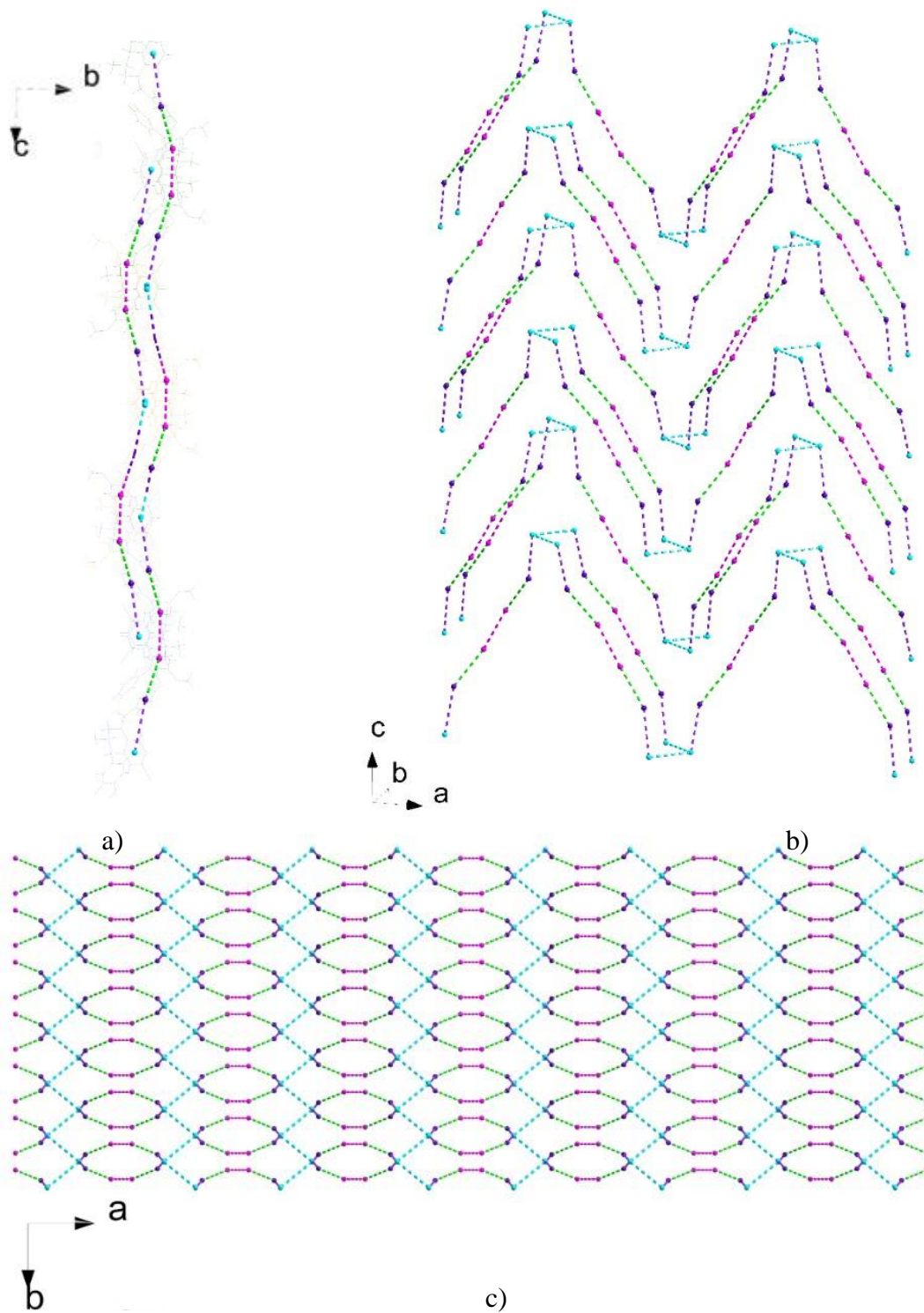
*Interacción Cg4-Cg2 tipo Cara-Borde intramolecular.*



Las interacciones  $\pi \cdots \pi$  (Cg2-Cg2, Cg3-Cg3, Cg3-Cg4, Cg4-Cg2) en las tres dimensiones contribuyen a la estabilidad, la organización del enrejado cristalino y a las propiedades físicas y químicas de este compuesto. En la **Figura 44** se observa que las interacciones  $\pi \cdots \pi$  a lo largo del eje *a* y *b* que forman una malla y a lo largo del eje *c* una cadena oscilante.

**Figura 44.**

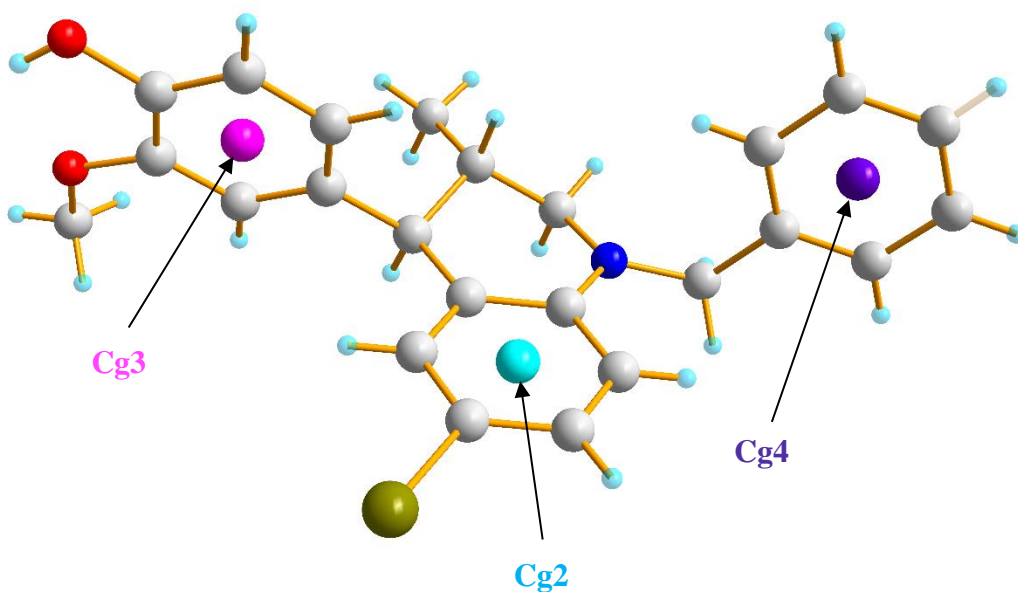
Interacción  $\pi \cdots \pi$  del compuesto *THQ-Cl*, *Cg2-Cg2* (color azul), *Cg3-Cg3* (color fucsia), *Cg3-Cg4* (color verde), *Cg4-Cg2* (color morado), a lo largo del eje a) a) b) b y c) c.



**6.4.6.2 Interacciones  $\pi \cdots \pi$  en THQ-Br:** El compuesto **THQ-Br** presenta tres (3) centroides **Cg2**, **Cg3**, **Cg4**, como se muestra en la **Figura 45**. El centroide **Cg2** está compuesto por los átomos (CB4, CB3, CC2, CC1, CC6, CC5) del anillo **C**, el centroide **Cg3** está compuesto por los átomos (CA1, CA2, CA3, CA4, CA5, CA6) del anillo **A** y finalmente el centroide **Cg4**, compuesto por los átomos (CD1, CD6, CD5, CD4, CD3, CD2) pertenece al anillo **D**.

**Figura 45.**

*Centroides en THQ-Br.*

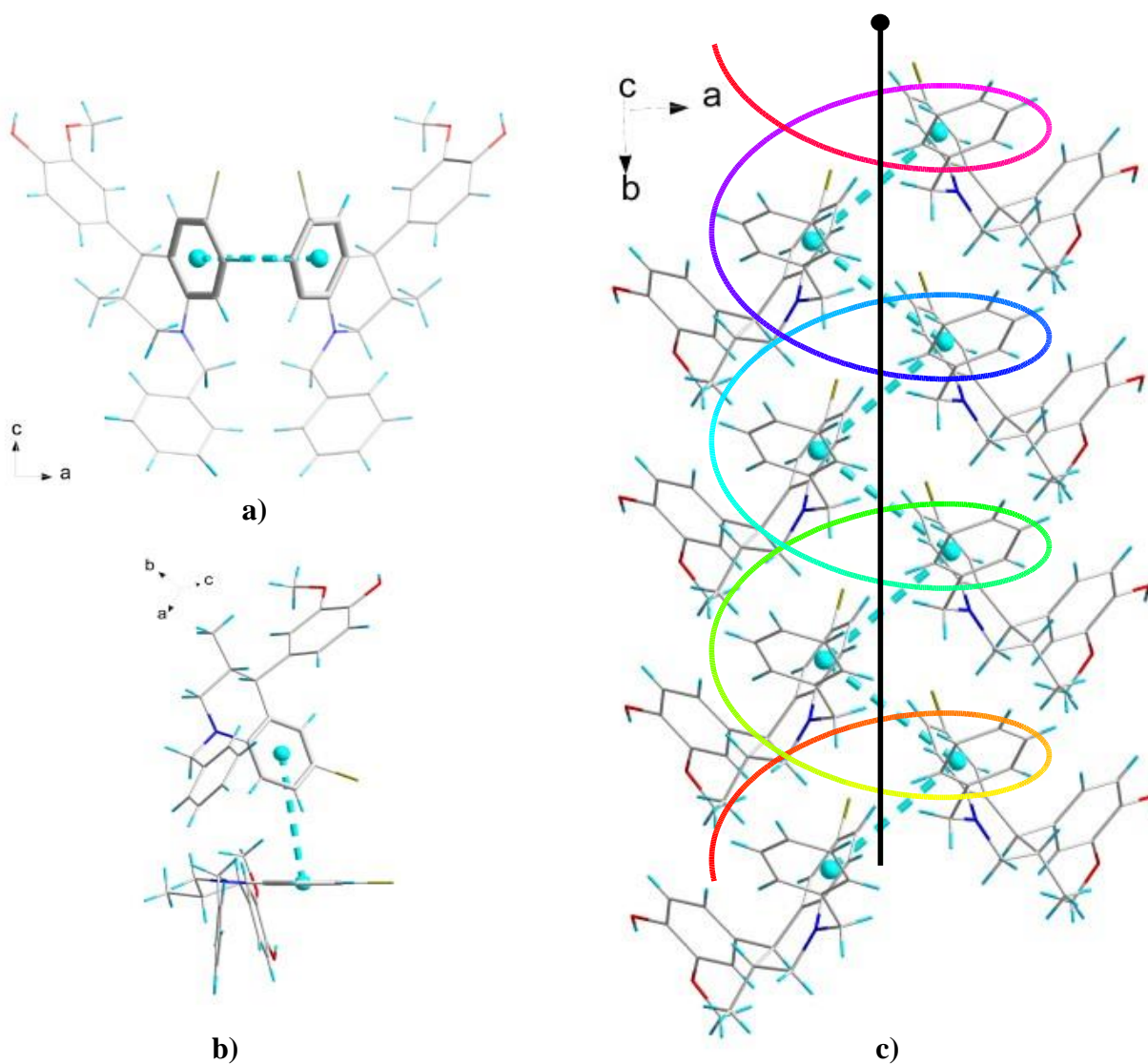


La estructura del compuesto **THQ-Br** exhibe cuatro interacciones  $\pi \cdots \pi$  del tipo *Cara-Borde*, tres de ellas intermoleculares: **Cg2-Cg2**, **Cg3-Cg4**, **Cg3-Cg3**, y una intramolecular: **Cg4-Cg2**. La interacción **Cg2-Cg2** tiene una distancia de contacto de 4.987(3) Å y configuración de Forma-T inclinada que origina una cadena helicoidal paralela al eje *c* alrededor de un centro de inversión entre los enantiómeros (**Figura 46**). La **Figura 47** muestra que la interacción **Cg3-Cg4**, con una distancia de 5.305(3) Å, también presenta la configuración de Forma-T inclinada dando origen a

una cadena oscilante a lo largo del eje *c*. El contacto **Cg3-Cg3** tiene una distancia de 5.281(3) Å y forma dímeros discretos que se conecta con otros a través de las interacciones **Cg2-Cg2** y **Cg3-Cg4** (Figura 48); la interacción **Cg4-Cg2** tiene una distancia de enlace de 5.410(3) (Figura 49).

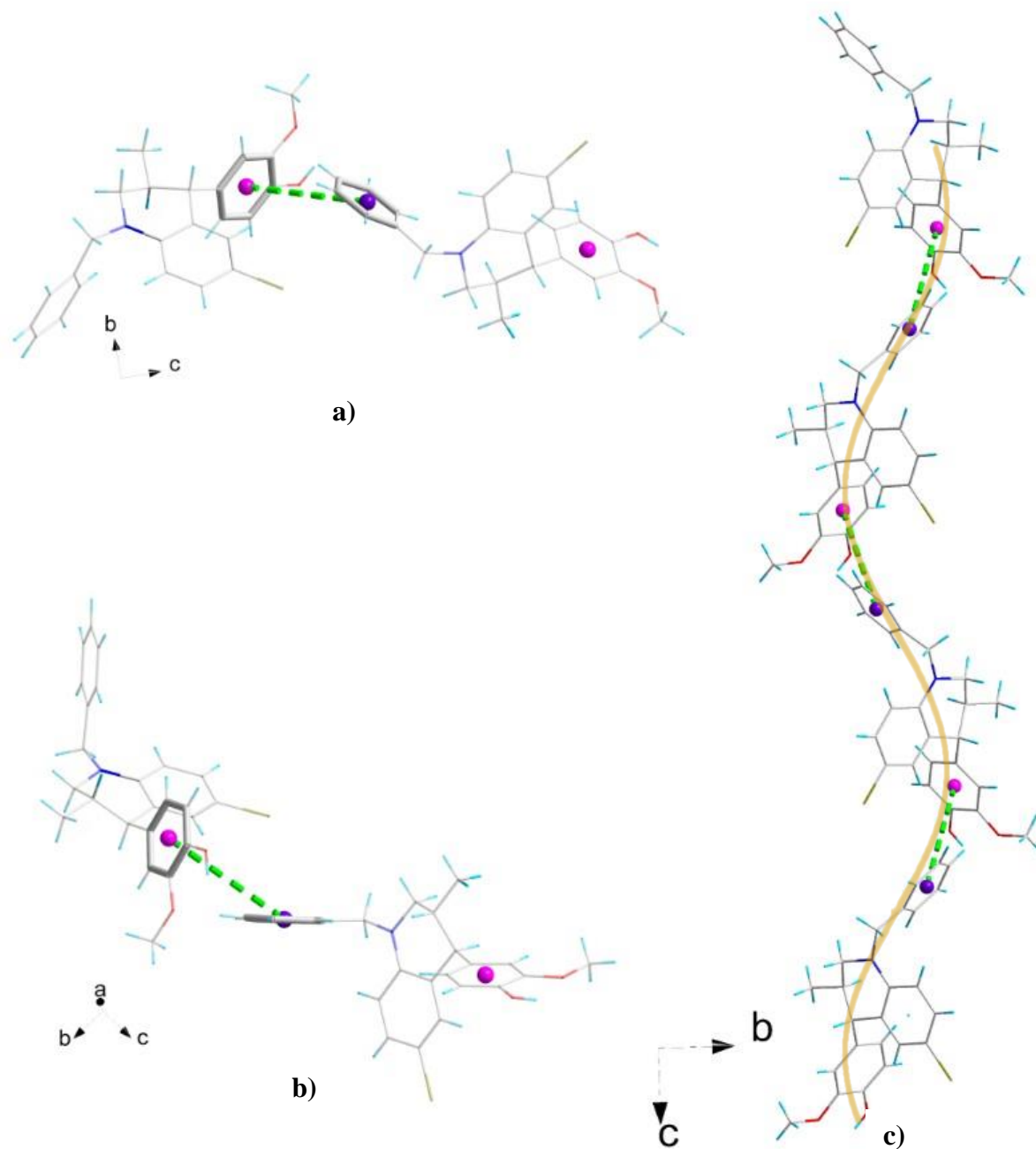
**Figura 46.**

Interacción **Cg2-Cg2** entre, **a)** enantiómeros (*RS,SR*) de *THQ-Br*, **b)** tipo de interacción: Cara-Borde, **c)** cadena helicoidal de enantiómeros (*RS,SR*) de *THQ-Br*.



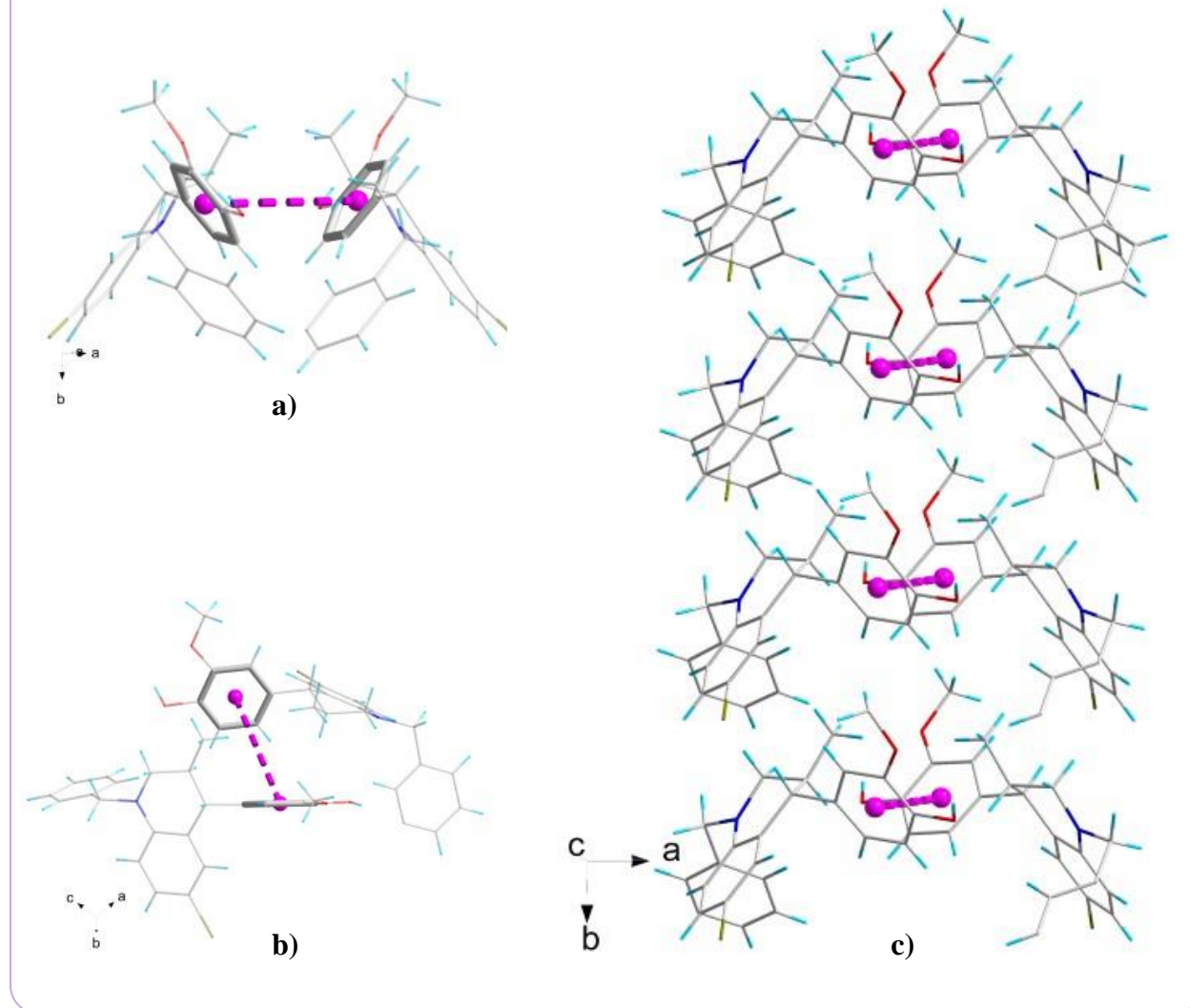
**Figura 47.**

Interacción centroides **Cg3-Cg4** entre, **a)** dos moléculas de **THQ-Br**, **b)** tipo de interacción: **Cara-Borde**, **c)** cadena oscilante perpendicular al eje **c**.



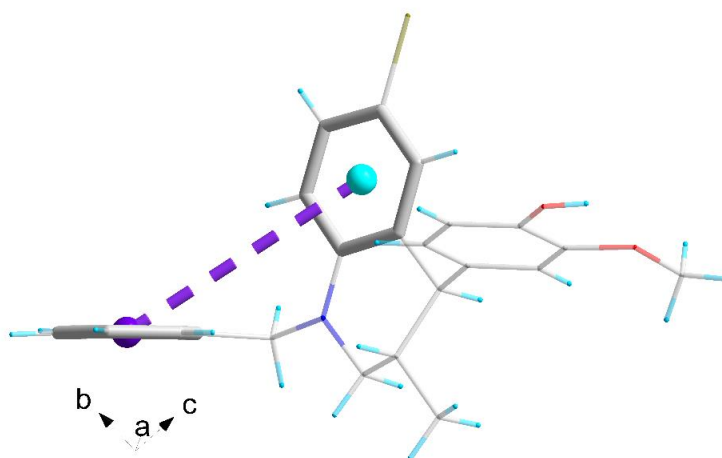
**Figura 48.**

Interacción  $Cg3-Cg3$  entre, **a)** dímeros de *THQ-Br* **b)** tipo de interacción: Cara-Borde **c)** cadena de dímeros de *THQ-Br* que se extiende en forma paralela a lo largo del eje *b*.



**Figura 49.**

*Interacción Cg4-Cg2 tipo Cara-Borde intramolecular.*



Todas las interacciones  $\pi\cdots\pi$  se extiende en las 3 dimensiones contribuyen a la estabilidad, la organización del enrejado cristalino y a las propiedades físicas y químicas de este compuesto **THQ-Br**. Los patrones que forman las interacciones  $\pi\cdots\pi$  es el mismo que el del compuesto **THQ-Cl**, ver **Figura 44**.

## 6.5 Análisis Supramolecular

### 6.5.1 Análisis de Superficie de Hirshfeld

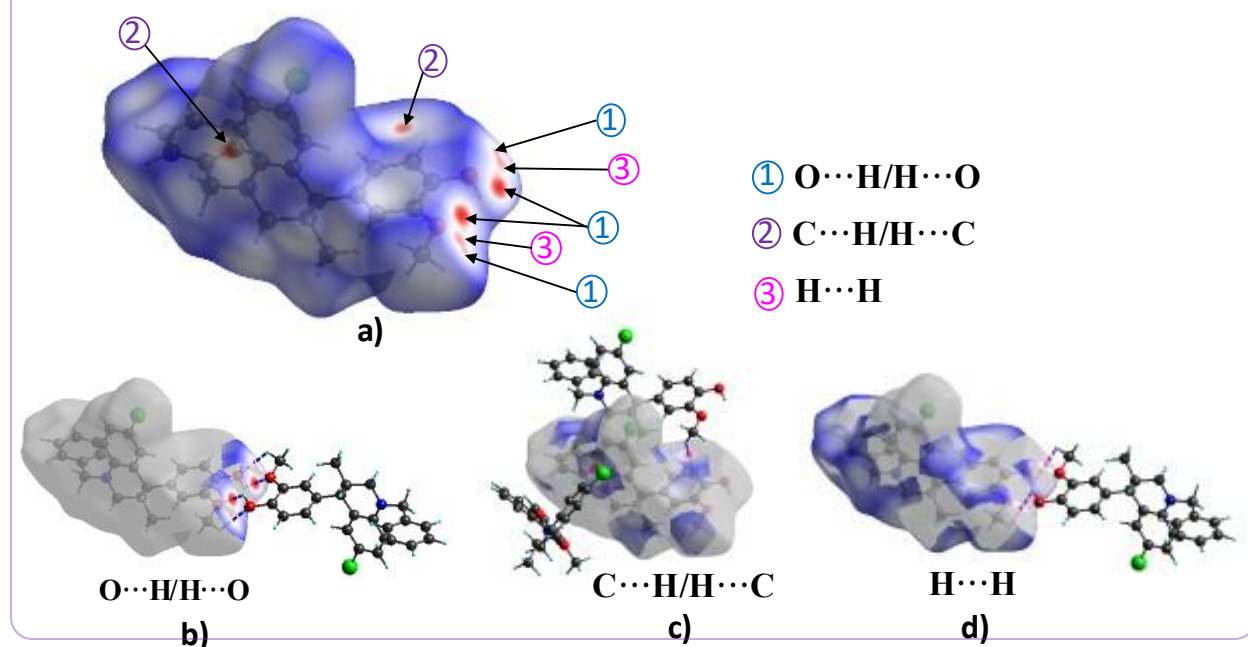
A continuación, se presentan dos tipos de superficies de Hirshfeld para cada molécula, la primera es la superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$ , esta superficie permite visualizar de manera eficaz los contactos interatómicos largos (color azul), contactos de van der Waals (color blanco) y los contactos interatómicos cortos (color rojo). Las áreas rojas se pueden clasificar en dos grupos, fuertes y débiles según su coloración, las áreas rojas tenues indican interacciones cortas y débiles, mientras que las manchas más intensas indican interacciones cortas y fuertes.

**6.5.1.1 Superficies de Hirshfeld:** La superficie de Hirshfeld para el compuesto **THQ-Cl** mapeada con  $d_{norm}$  muestra tres tipos de contactos interatómicos cortos, (1)  $O\cdots H/H\cdots O$ , (2)  $C\cdots H/H\cdots C$ ,

(3)  $\text{H}\cdots\text{H}$ , organizados del más fuerte al más débil según las áreas rojas observadas en la **Figura 50a**. Las áreas rojas muestran que los contactos  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$  son de mayor fortaleza debido a que presentan una coloración más intensa, mientras que los contactos  $\text{H}\cdots\text{H}$  son más débiles debido a una coloración tenue. En la **Figura 50b-d** se muestran las superficies de Hirshfeld  $d_{norm}$  del compuesto **THQ-Cl** generadas por las distintas contribuciones de las interacciones  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ ,  $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$ ,  $\text{H}\cdots\text{H}$  respectivamente, conectadas con las moléculas vecinas.

**Figura 50.**

*Superficie de Hirshfeld para el compuesto THQ-Cl mapeada con  $d_{norm}$  a) indicando con flechas los tipos de contactos interatómicos cortos presentes. Superficies de Hirshfeld  $d_{norm}$  generadas por las distintas contribuciones de las interacciones b)  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ , c)  $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$ , d)  $\text{H}\cdots\text{H}$  conectadas con sus moléculas vecinas.*



Para definir el espacio ocupado por las moléculas en la celda unidad se requiere el conocimiento del volumen ocupado por la superficie. La superficie del compuesto **THQ-Cl** posee un volumen de  $501.65 \text{ \AA}^3$ ; para conocer el porcentaje de la celda ocupado simplemente se multiplica el

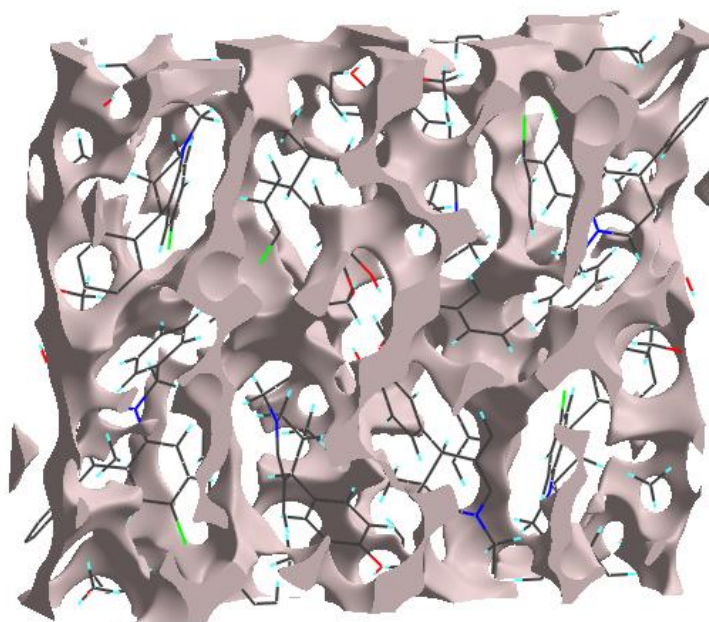
volumen de la superficie de Hirshfeld por el  $Z$  (8) y este resultado se divide en el volumen de la celda ( $4079.5 \text{ \AA}^3$ ) así:

$$\% \text{ de la celda ocupado} = \frac{\text{Volumen de la superficie de Hirshfeld} * Z}{\text{Volumen de la celda}} = \frac{501.65 \text{ \AA}^3 * 8}{4079.5 \text{ \AA}^3} = 98.4\%$$

Entonces el porcentaje de la celda ocupado es 98.4%, lo cual indica que el compuesto **THQ-Cl** se empaqueta de forma compacta y que presenta muy pocos intersticios. Esto se evidencia en la **Figura 51** donde se puede visualizar las regiones “vacías” (color gris) de la estructura **THQ-Cl**.

**Figura 51.**

*Vacíos en la estructura de THQ-Cl.*

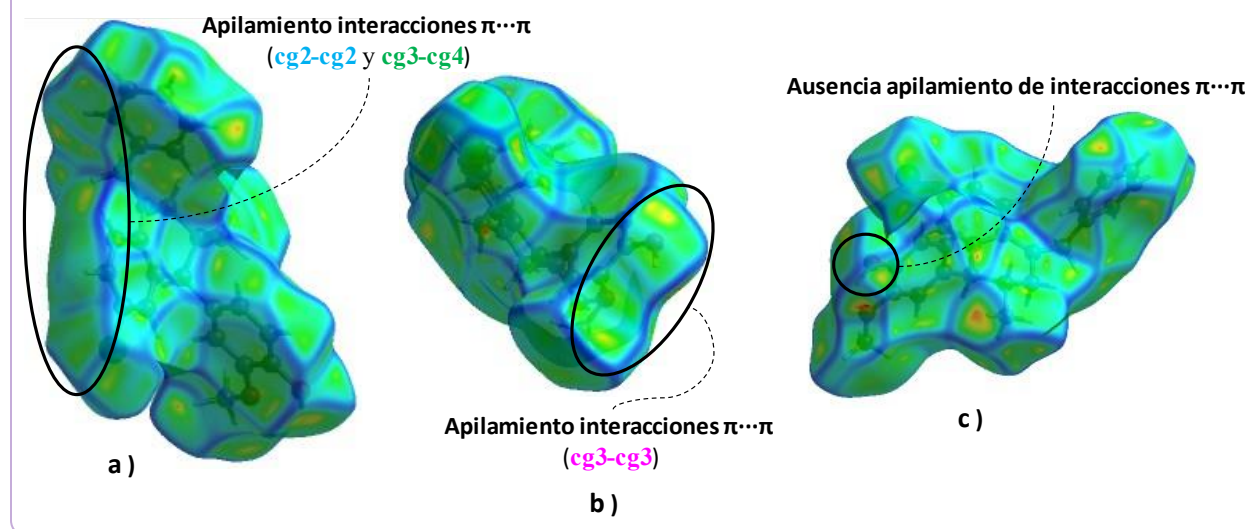


Las superficies de curvatura proporcionan una mayor comprensión química del empaquetamiento de la estructura mostrando, por ejemplo, áreas planas donde ocurren los apilamientos de interacciones de  $\pi \cdots \pi$  en cristal. En la **Figura 52** se observan dos áreas planas asociadas al apilamiento de interacciones  $\pi \cdots \pi$ , una de ellas correspondientes a las interacciones intermoleculares  $\text{cg2} \cdots \text{cg2}$ ,  $\text{cg3} \cdots \text{cg4}$  entre los centroides de los anillos C (**cg2**), B (**cg3**) y D (**cg4**)

(Figura 52a) y otra a las interacciones entre los centroides **cg3 - cg3** (Figura 52b). Las áreas con gran curvatura (bordes azules), son indicativas de la ausencia de apilamiento de las interacciones  $\pi \cdots \pi$  en esa región (McKinnon et al., 2004), Ver Figura 52c.

**Figura 52.**

Superficie de curvatura del compuesto *THQ-Cl* a lo largo del, a) eje **b**, b) eje **c** c) eje **a**.

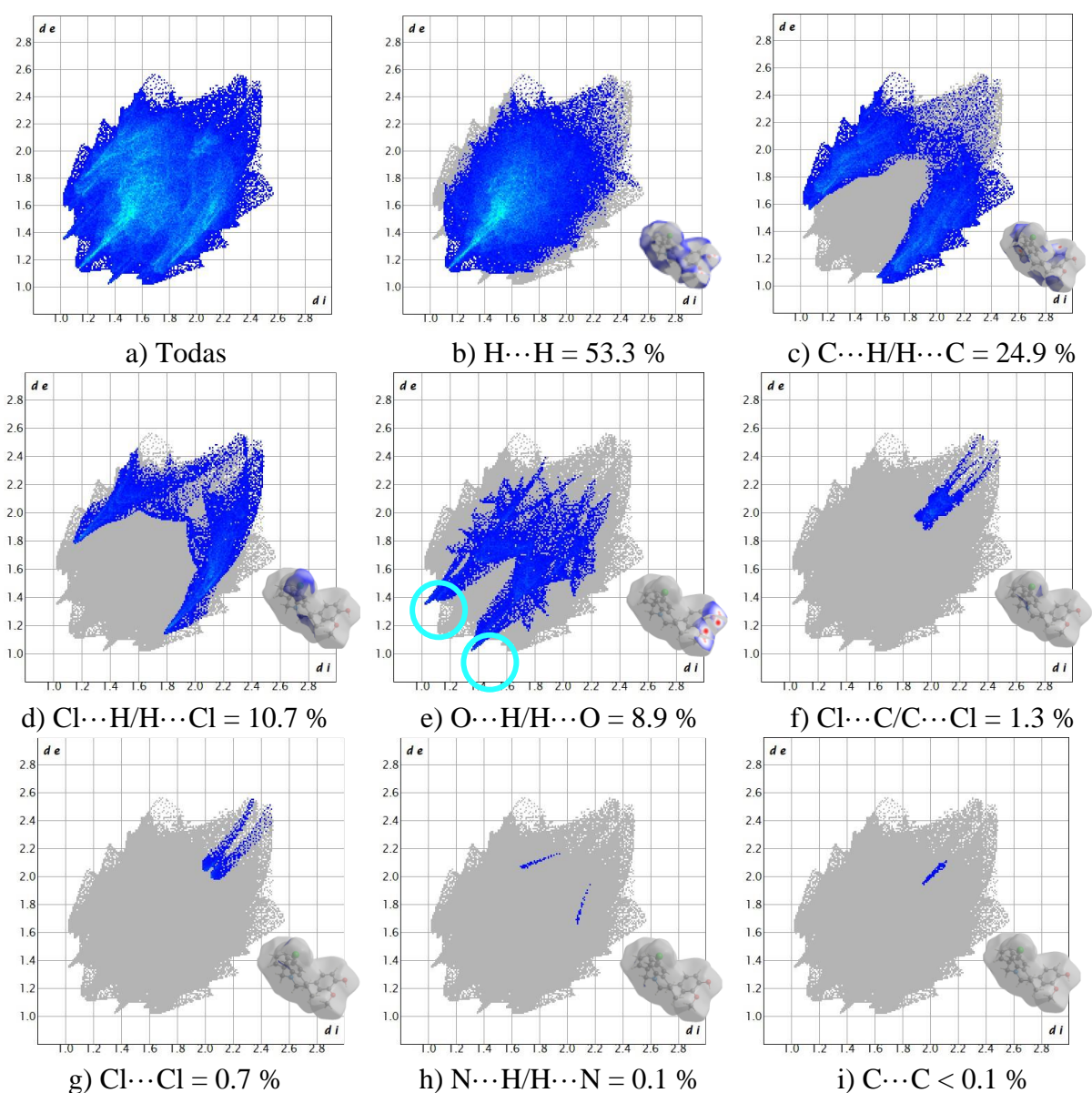


**6.5.1.2 Huellas dactilares *THQ-Cl*:** Las interacciones intermoleculares que dan lugar al empaquetamiento cristalino se pueden visualizar y cuantificar por medio de las huellas dactilares únicas para cada compuesto. En la Figura 53 se ilustran las huellas dactilares para el compuesto *THQ-Cl* junto con las superficies de Hirshfeld mapeadas con  $d_{norm}$  generadas por las distintas contribuciones. Las interacciones más importantes para el compuesto son (b)  $H \cdots H$  con un 53.3 % del total de las interacciones, seguidas de las interacciones (c)  $C \cdots H/H \cdots C$  con un 24.9 %,  $Cl \cdots H/H \cdots Cl$  con 10.7 %,  $O \cdots H/H \cdots O$  con 8.9 %, siendo esta última la más fuertes, ya que se presentan picos pronunciados y cercanos al origen de coordenadas del gráfico como se muestra en la Figura 53e señalados en círculo azul claro, lo que indica la presencia de un contacto fuerte. Esto se evidencia en la superficie de Hirshfeld donde se generan cuatro contactos interatómicos cortos

fuerzas entre dos moléculas que forman un dímero (ver **Figura 50b**). Las interacciones de menor contribución en la superficies corresponden a (f)  $\text{Cl}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{Cl}$  con 1.3 %, (g)  $\text{Cl}\cdots\text{Cl} = 0.7\%$ , (h)  $\text{N}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{N} = 0.1\%$  y (i)  $\text{C}\cdots\text{C} < 0.1\%$  que tienen valores altos de  $d_i$  y  $d_e$  lo que corresponde a interacciones más débiles (McKinnon et al., 2007).

**Figura 53.**

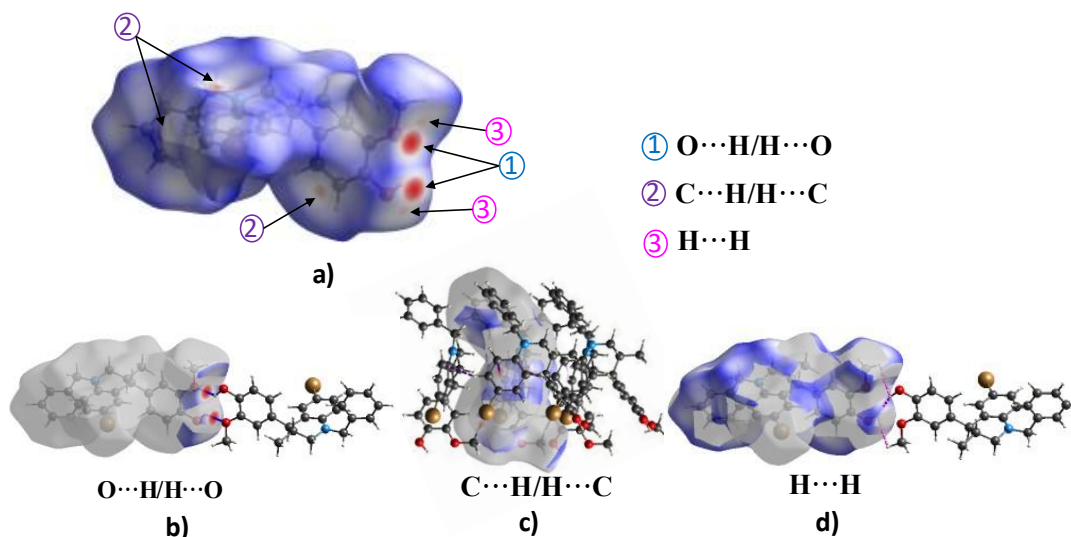
Gráficos de huellas dactilares del compuesto **THQ-Cl** y superficies de Hirshfeld mapeadas con  $d_{\text{norm}}$  generadas por las distintas contribuciones.



**6.5.1.3 Superficies de Hirshfeld de THQ-Br:** La superficie de Hirshfeld para **THQ-Br** mapeada con  $d_{norm}$  muestra tres tipos de contactos interatómicos cortos, (1)  $O\cdots H/H\cdots O$ , (2)  $C\cdots H/H\cdots C$ , (3)  $H\cdots H$ , organizados del más fuerte al más débil según las áreas rojas observadas en la **Figura 54a**. Las áreas rojas muestran que los contactos  $O\cdots H/H\cdots O$  son de mayor fortaleza debido a que presentan una coloración más intensa, mientras que los contactos  $H\cdots H$  son más débiles debido a una coloración tenue. En la **Figura 54b-d** se muestran las superficies de Hirshfeld  $d_{norm}$  del compuesto **THQ-Br** generadas por las distintas contribuciones de las interacciones  $O\cdots H/H\cdots O$ ,  $C\cdots H/H\cdots C$ ,  $H\cdots H$  respectivamente, conectadas con las moléculas vecinas.

**Figura 54.**

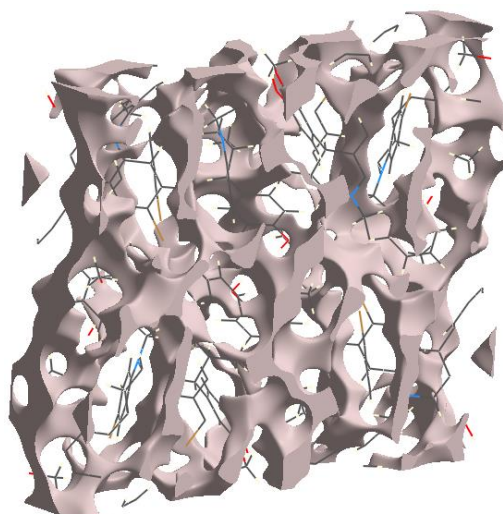
*Superficie de Hirshfeld para el compuesto THQ-Br mapeada con  $d_{norm}$  a) indicando con flechas los tipos de contactos interatómicos cortos presentes. Superficies de Hirshfeld  $d_{norm}$  generadas por las distintas contribuciones de las interacciones b)  $O\cdots H/H\cdots O$ , c)  $C\cdots H/H\cdots C$ , d)  $H\cdots H$  conectadas con sus moléculas vecinas.*



El análisis de superficie de Hirshfeld muestra que el volumen ocupado por la molécula **THQ-Br** es de  $501.44 \text{ \AA}^3$ , equivalente al 97.4% de la red cristalina, por lo tanto, la molécula se encuentra compacta y presenta muy pocos intersticios. Esto se evidencia en la **Figura 55** donde se puede visualizar las regiones “vacías” de la estructura **THQ-Br**.

**Figura 55.**

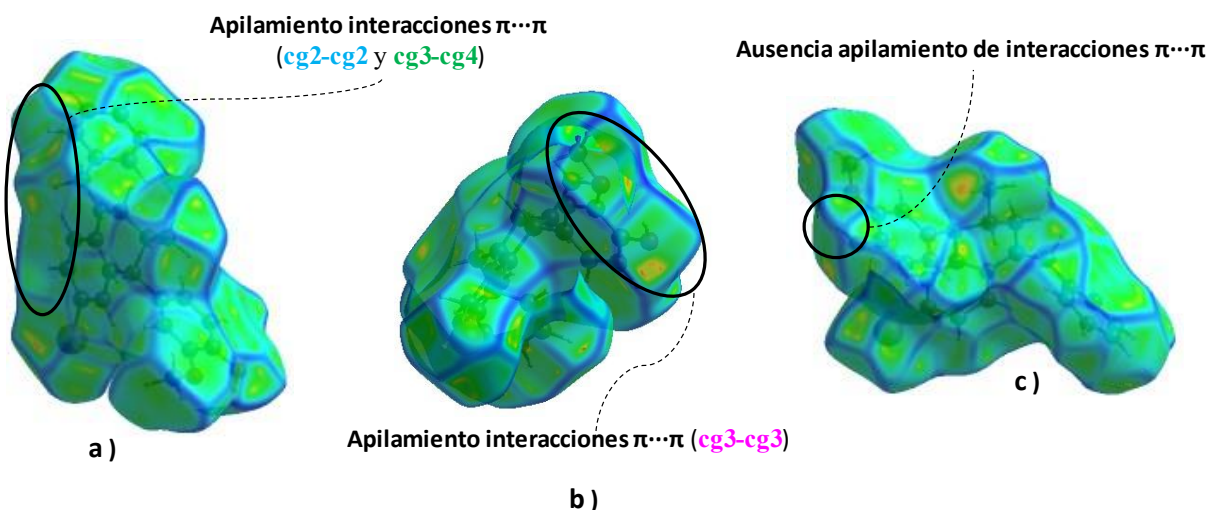
Vacíos en la estructura de *THQ-Br*.



En la superficie de curvatura del compuesto *THQ-Br* (Figura 56), se observan dos áreas planas, asociadas al apilamiento de interacciones  $\pi \cdots \pi$ , correspondientes a las interacciones intermoleculares (*cg2-cg2*, *cg3-cg4*) entre los centroides de los anillos C (*cg2*), B (*cg3*) y D (*cg4*) Figura 56a y las interacciones intermoleculares entre los centroides (*cg3 - cg3*) Figura 56b de la superficie de curvatura del *THQ-Br*.

**Figura 56.**

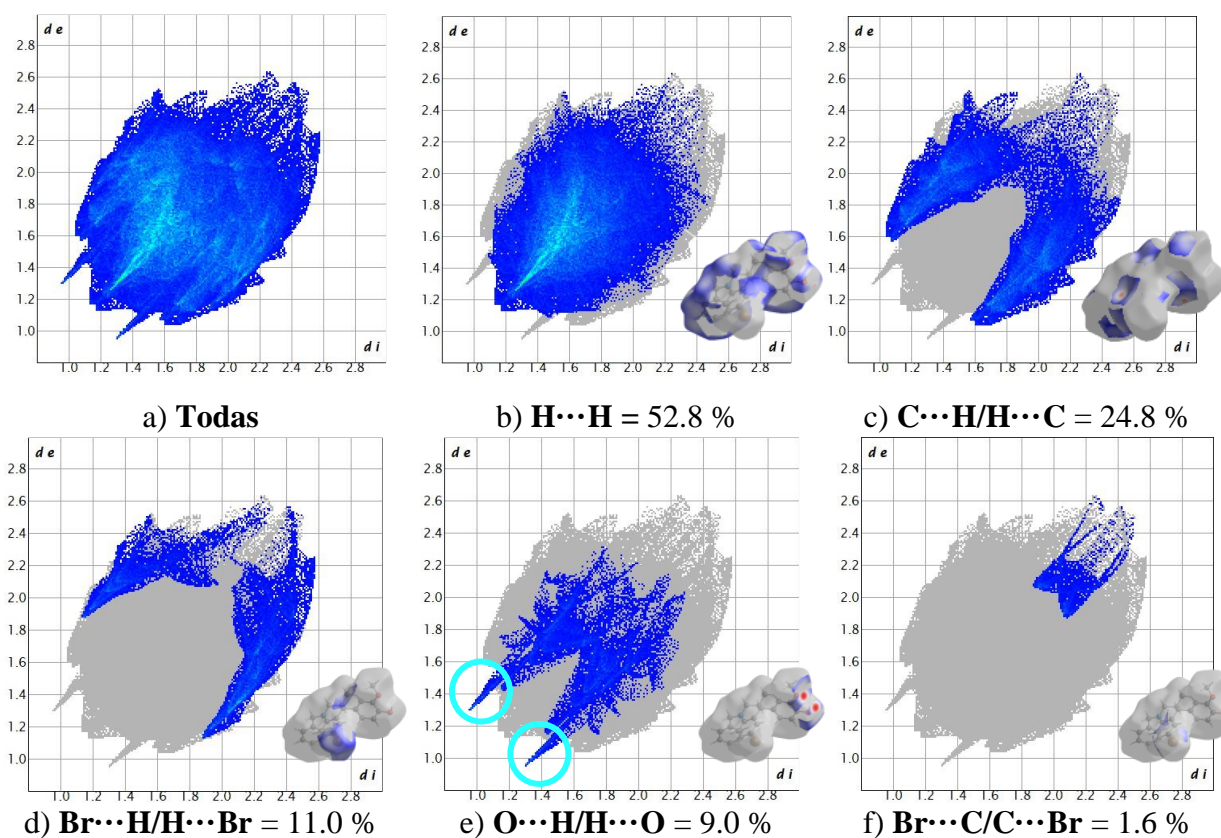
Curvatura del compuesto *THQ-Br* a lo largo del a) eje *a*, b) eje *b*, c) eje *c*.

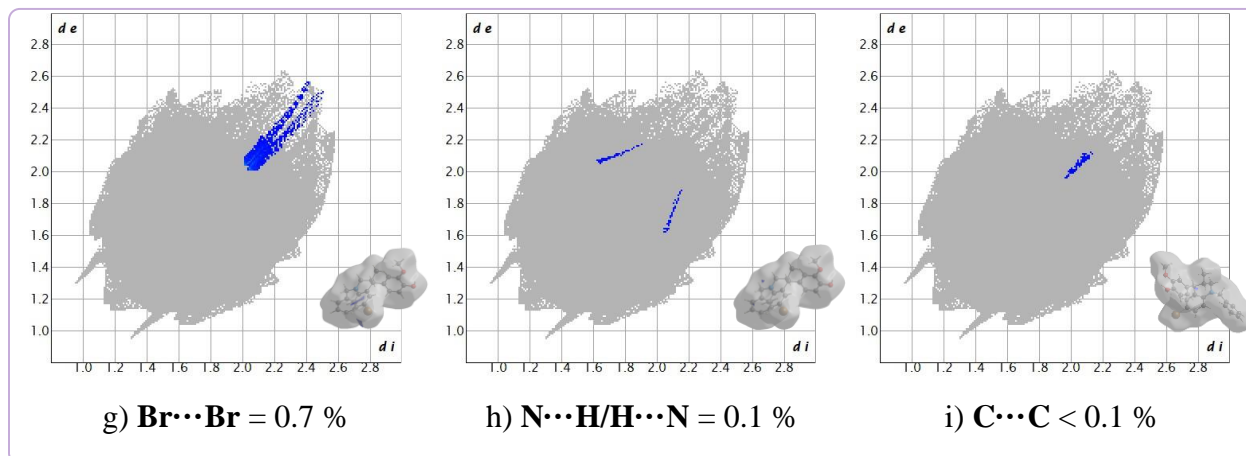


**6.5.1.6 Huellas dactilares THQ-Br:** El análisis de las huellas dactilares para el compuesto **THQ-Br** indica que las interacciones más importantes son las  $H\cdots H$  con un 52.8 % seguidas de las interacciones  $C\cdots H/H\cdots C = 24.8$  %,  $Br\cdots H/H\cdots Br = 11.0$  %,  $O\cdots H/H\cdots O = 9.0$  % y con porcentajes menores las interacciones  $Br\cdots C/C\cdots Br$  con 1.6 %,  $Br\cdots Br = 0.7$  %,  $N\cdots H/H\cdots N = 0.1$  %,  $C\cdots C < 0.1$  %, ver **Figura 57**. Al igual que en el compuesto **THQ-Cl**, las interacciones más fuertes son las  $O\cdots H/H\cdots O$  ya que presentan picos más pronunciados, señalados en azul claro **Figura 57e**, y con valores bajos de  $d_i$  y  $d_e$  lo que indica la presencia de un contacto fuerte.

**Figura 57.**

*Huellas dactilares del compuesto THQ-Br, superficies de Hirshfeld mapeadas con  $d_{norm}$  generadas por las distintas contribuciones (a y i) y el porcentaje se muestra debajo de cada parcela.*





### 6.5.2 Energía de interacción y redes de energía

El cálculo de las energías de interacción fue realizado utilizando el programa TONTO, contenido en el paquete de CrystalExplorer, con un nivel de teoría B3LYP/6–31G(d,p) dentro de un radio de 3,8 Å. Este cálculo se da entre la molécula central (molécula en gris) de la unidad asimétrica con cada una de las moléculas vecinas para obtener la interpretación supramolecular de las interacciones presentes, las cuales llevan a la formación del cristal y sus redes de energía. Las energías de interacción se expresan en términos de energía electrostática ( $E_{\text{ele}}$ ), polarización ( $E_{\text{pol}}$ ), dispersión ( $E_{\text{dis}}$ ), repulsión de intercambio ( $E_{\text{rep}}$ ) y total ( $E_{\text{tot}}$ ), según el modelo ( $E_{\text{tot}} = E_{\text{ele}} + E_{\text{pol}} + E_{\text{dis}} + E_{\text{rep}}$ ) (Turner et al., 2014).

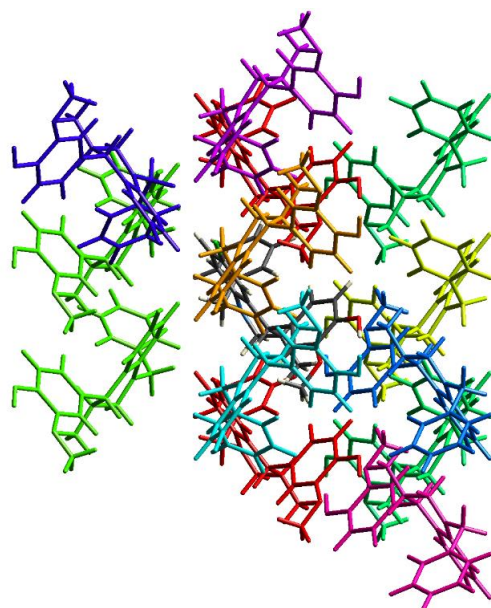
El empaquetamiento de las moléculas se puede comprender a través de las redes de energía, que combinan el cálculo de energías de interacción intermoleculares, con una representación gráfica de sus topologías resultantes en los cristales moleculares. Estas redes son una herramienta para el estudio de las propiedades mecánicas como la flexión y corte del cristal, y son de particular importancia ya que pueden estar relacionados con la estructura interna del cristal (McKinnon et al., 2007). Estas energías se basan en las funciones de onda B3LYP/6-31G(d,p) calculadas en la geometría del cristal, e incluyen la energía electrostática, polarización, términos de dispersión

y de intercambio-repulsión. Las energías entre pares moleculares se representan como cilindros que unen los centros de masa de las moléculas, y muestran las fuerzas relativas del empaquetamiento molecular en diferentes direcciones. Las redes son comparables solo si tienen un factor de escala igual, este factor de escala se usa para expandir o contraer los cilindros. Para evitar estructuras muy abarrotadas, las interacciones más débiles se omiten y, debido a esto, la ausencia de cilindros en determinada dirección no implica necesariamente la ausencia de interacciones estabilizadoras en esa dirección (Turner et al., 2014).

**6.5.2.1 Energías de interacción y redes de energía del THQ-Cl:** La **Figura 58** representa las energías de las interacciones de la unidad asimétrica de **THQ-Cl** con las moléculas vecinas en un radio de 3.8 Å. En la **Tabla 13** se presenta un resumen de las contribuciones a la energía total, según el modelo ( $E_{\text{tot}} = E_{\text{ele}} + E_{\text{pol}} + E_{\text{dis}} + E_{\text{rep}}$ ), donde los valores negativos son los que estabilizan y los positivos son los que desestabilizan el material **THQ-Cl**. El color se usa para identificar la energía de interacción de cada molécula con la molécula central (**Figura 58**); el valor de *N* es el número de moléculas que comparten la misma simetría y energías de interacción equivalentes y *R* es la distancia entre los centroides moleculares (posición media atómica) en Å (D’Vries et al., 2021).

**Figura 58.**

Energías de las interacciones de la unidad asimétrica del compuesto *THQ-Cl*.

**Tabla 13.**

Energías de interacción (KJ/mol) para *THQ-Cl*.

	N	Operación de simetría	R	E <sub>ele</sub>	E <sub>pol</sub>	E <sub>dis</sub>	E <sub>rep</sub>	E <sub>tot</sub>
	<b>1</b>	x, y, z	6.28	-16.7	<b><u>-3.2</u></b>	<b><u>-67.0</u></b>	<b><u>41.7</u></b>	<b><u>-52.5</u></b>
	1	x, -y, z+1/2	11.70	-3.5	-1.4	-23.6	14.5	-16.3
	1	-x, y, -z+1/2	6.95	-5.2	-3.0	-54.0	26.1	-38.7
	1	-x+1/2, y+1/2, z	7.82	-2.8	-1.9	-38.9	22.4	-24.3
	1	-x, y, -z+1/2	9.37	0.8	-0.6	-10.8	2.9	-7.2
	0	x, -y, z+1/2	12.26	2.3	-1.0	-11.7	0.0	-8.6
	<b>0</b>	-x, -y, -z	14.27	<b><u>-26.2</u></b>	-2.8	-18.9	0.0	-46.2
	1	-x+1/2, -y+1/2, z+1/2	14.52	-2.1	-0.4	-3.9	0.0	-5.8
	1	x, -y, z+1/2	14.22	-2.9	-0.3	-3.1	0.0	-6.0
	0	-x, -y, -z	17.21	0.5	-0.2	-1.4	0.0	-0.8

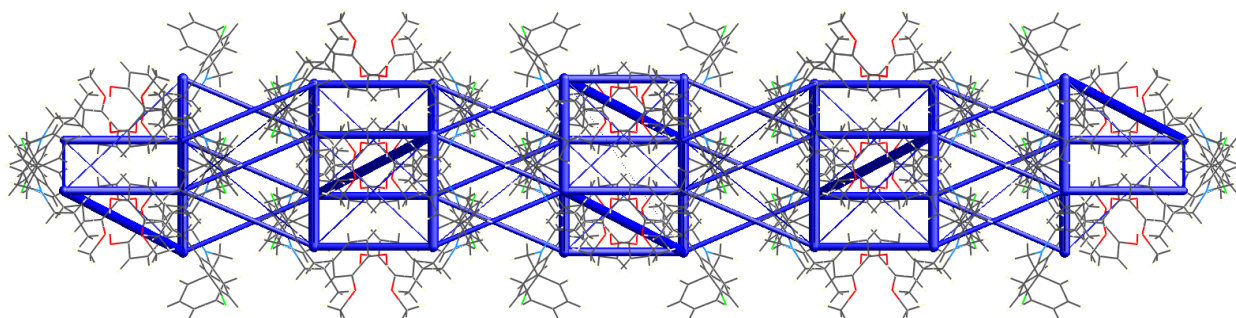
**Nota:** Las densidades electrónicas están dadas para el modelo B3LYP/6-31G(d,p). Los factores de escala de las densidades electrónicas son:  $K_{ele} = 1.057$ ,  $k_{pol} = 0.740$ ,  $k_{disp} = 0.871$ ,  $k_{rep} = 0.618$ .

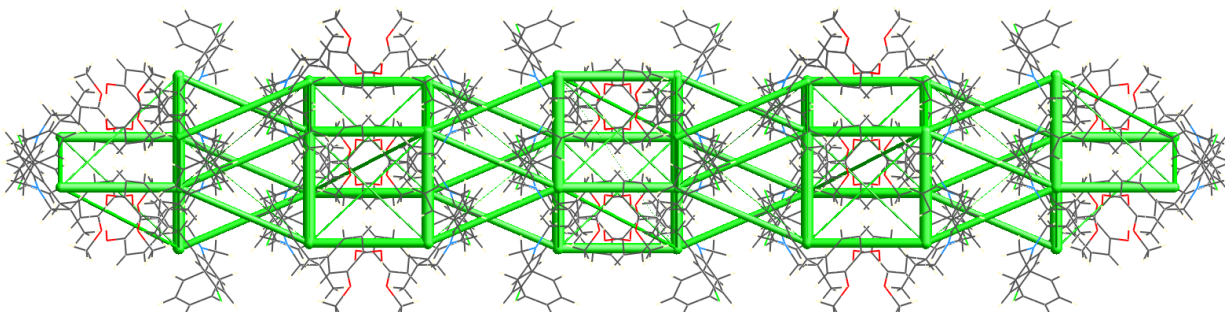
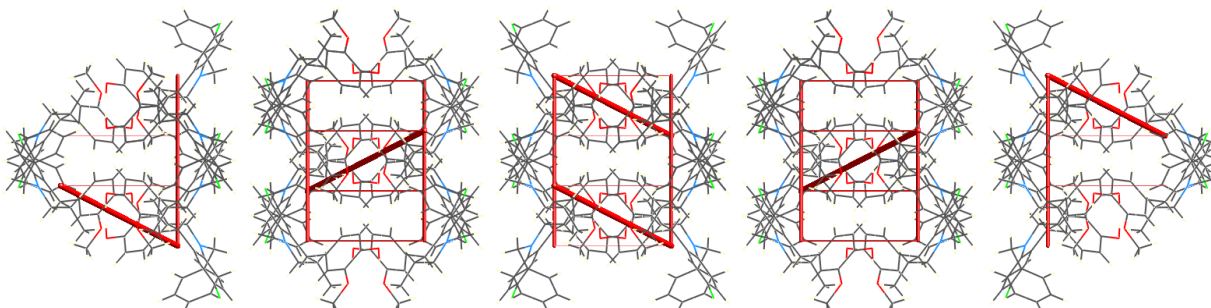
Para el compuesto **THQ-Cl** la energía total de interacción más alta es **-52.5 KJ/mol**, **Tabla 13**, en la que participan la molécula central y las moléculas de color rojo contenidas en el plano [111], la interacción entre estas moléculas también otorga la mayor estabilidad, ya que la energía de dispersión es de **-67.0 KJ/mol** y la de energía de polarización es de **-3.2 KJ/mol**, las más altas de todas las calculadas. La energía electrostática más alta es de **-26.2KJ/mol** entre la molécula central y las moléculas azul claro en el plano [-1,-1,-1]. La mayor energía de desestabilización corresponde a la energía de repulsión de **41.7 KJ/mol**.

Las redes de energías (**Figuras 59-61**) muestran las interacciones intermoleculares en el cristal, mediante cilindros cuyo ancho, como se mencionó anteriormente, es proporcional a la fuerza a la fuerza de la interacción. Los cilindros que componen el marco de energías representan las fortalezas en el empaquetamiento molecular. En el compuesto **THQ-Cl** las energías que más contribuyen a la energía total, ver **Figura 59**, son las de dispersión, **Figura 60**, y la energía electrostática **Figura 61**, debidas a las interacciones H···H como se observa en el análisis de superficie y los valores observados en las huellas dactilares, donde la principal contribución a la corresponde a estas interacciones. Las redes de energías (**Figuras 59-61**) forma de cuadrícula bidimensional que otorga estabilización a la red cristalina.

**Figura 59.**

*Energía total de THQ-Cl eje c.*

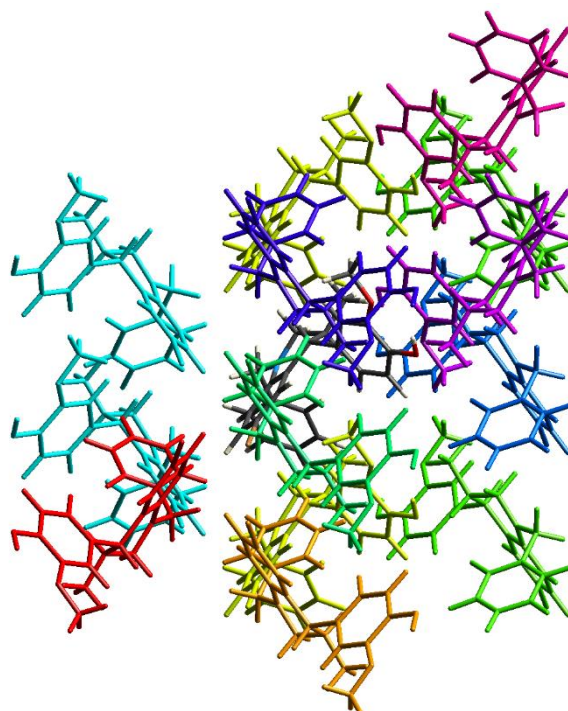


**Figura 60.***Energía de dispersión de THQ-Cl eje c.***Figura 61.***Energía de electrostática de THQ-Cl eje c.*

**6.5.2.2 Energías de interacción THQ-Br:** En la **Figura 62** se representan las energías de las interacciones de la unidad asimétrica de **THQ-Br** con las moléculas vecinas en un radio de 3,8 Å. En la **Tabla 14** se presenta un resumen de las contribuciones a la energía total, al igual que en el caso anterior, según el modelo ( $E_{\text{tot}} = E_{\text{ele}} + E_{\text{pol}} + E_{\text{dis}} + E_{\text{rep}}$ ).

**Figura 62.**

Energías de las interacciones de la unidad asimétrica del compuesto *THQ-Br*.

**Tabla 14.**

Energías de interacción (KJ/mol) para *THQ-Br*.

	N	Operación de simetría	R	E <sub>ele</sub>	E <sub>pol</sub>	E <sub>dis</sub>	E <sub>rep</sub>	E <sub>tot</sub>
	2	-x+1/2, -y+1/2, z+1/2	14.16	-2.7	-0.4	-5.1	0	-7.5
	2	x, -y, z+1/2	13.9	-2.2	-0.3	-4.7	0	-6.6
	2	x, y, z	6.31	<b>-16.9</b>	-3.6	<b>-70.0</b>	<b>44.4</b>	<b>-54.2</b>
	2	-x, y, -z+1/2	9.74	0.1	-0.4	-10.0	2.1	-7.9
	2	x, -y, z+1/2	11.6	-3.1	-1.3	-24.0	14.0	-16.3
	2	-x+1/2, y+1/2, z	7.46	-3.1	-2.2	-41.0	24.6	-25.1
	1	-x, y, -z+1/2	7.43	-8.4	<b>-3.7</b>	-54.0	25.0	-42.7
	2	x, -y, z+1/2	12.5	3.4	-0.9	-12.0	0	-7.2
	1	-x, -y, -z	14.14	-13.7	-2.7	-19.0	0	-33.3
	1	-x, -y, -z	17.32	-0.1	-0.2	-1.5	0	-1.5

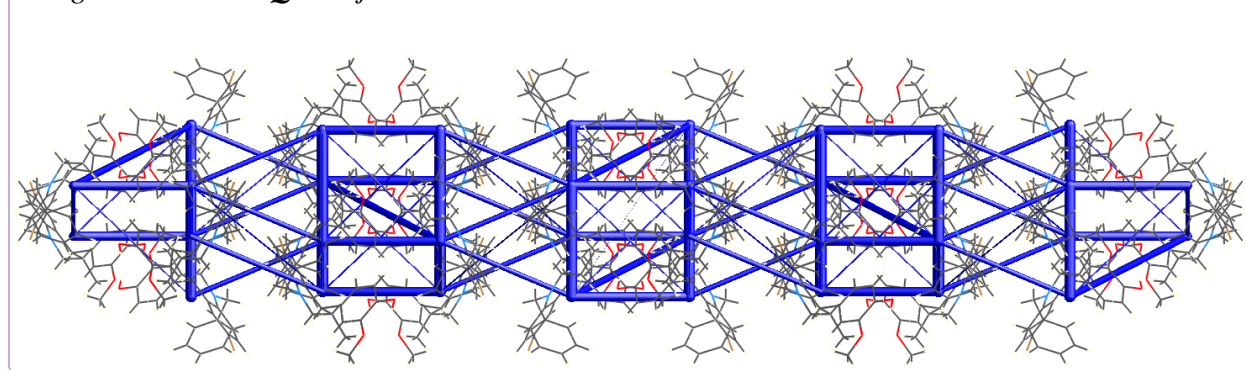
**Nota:** La densidad del electrón está dada por B3LYP/6-31G(d,p). Los factores de escala de las densidades electrónicas son:  $K_{ele} = 1.057$ ,  $k_{pol} = 0.740$ ,  $k_{disp} = 0.871$ ,  $k_{rep} = 0.618$ .

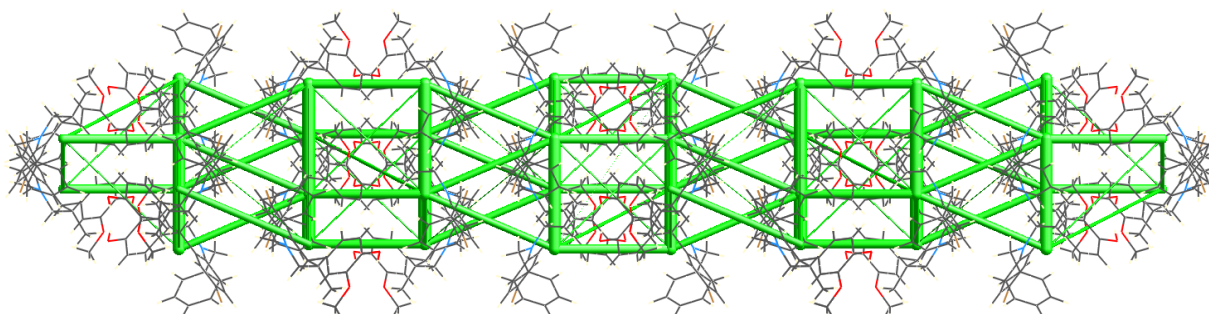
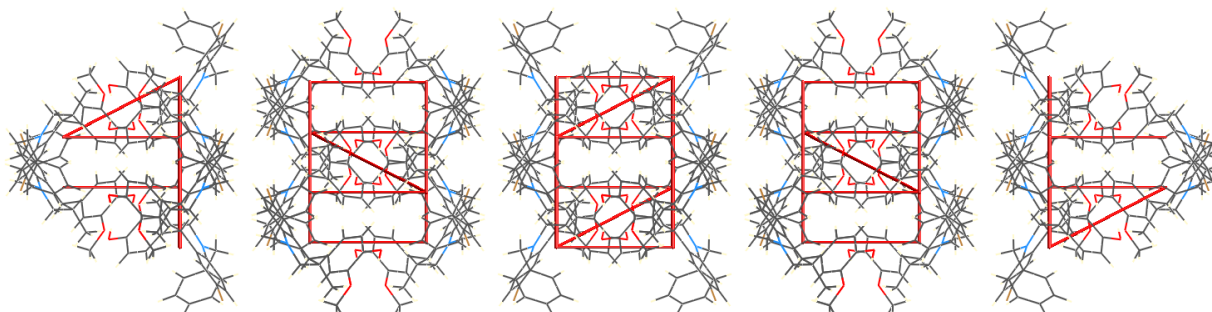
Para el compuesto **THQ-Br** la energía total de mayor estabilización es de **-54.2 KJ/mol**, **Tabla 14**, debido a la interacción entre la molécula central y las moléculas de color amarillo que están en el plano [111], la interacción entre estas moléculas también son las que dan la mayor estabilidad, ya que la energía de dispersión es de **-70.0 KJ/mol** y la de energía de electrostática es de **-16.9 KJ/mol**, las más altas de todas las calculadas. La energía de polarización más alta de todas las calculadas es de **-3.7 KJ/mol** donde participan la molécula central y las moléculas azul claro relacionadas por la operación de simetría  $-x$ ,  $y$ ,  $-z+1/2$ . La mayor energía de desestabilización es de **44.4 KJ/mol** debido a la energía de repulsión.

En el compuesto **THQ-Br** las energías que más contribuyen a la energía total, **Figura 63** corresponde a las de dispersión, ver **Figura 64**, y la energía electrostática, **Figura 65**, debidas a las interacciones  $H\cdots H$ , concordando con valores observados a partir de las huellas dactilares, donde la principal contribución a la superficie se debe a las interacciones  $H\cdots H$ , seguidas de las  $C\cdots H/H\cdots C$ . Las redes de energías (**Figuras 63-65**) forma de cuadrícula bidimensional que otorga estabilización a la red cristalina.

**Figura 63.**

*Energía total de THQ-Br eje c.*



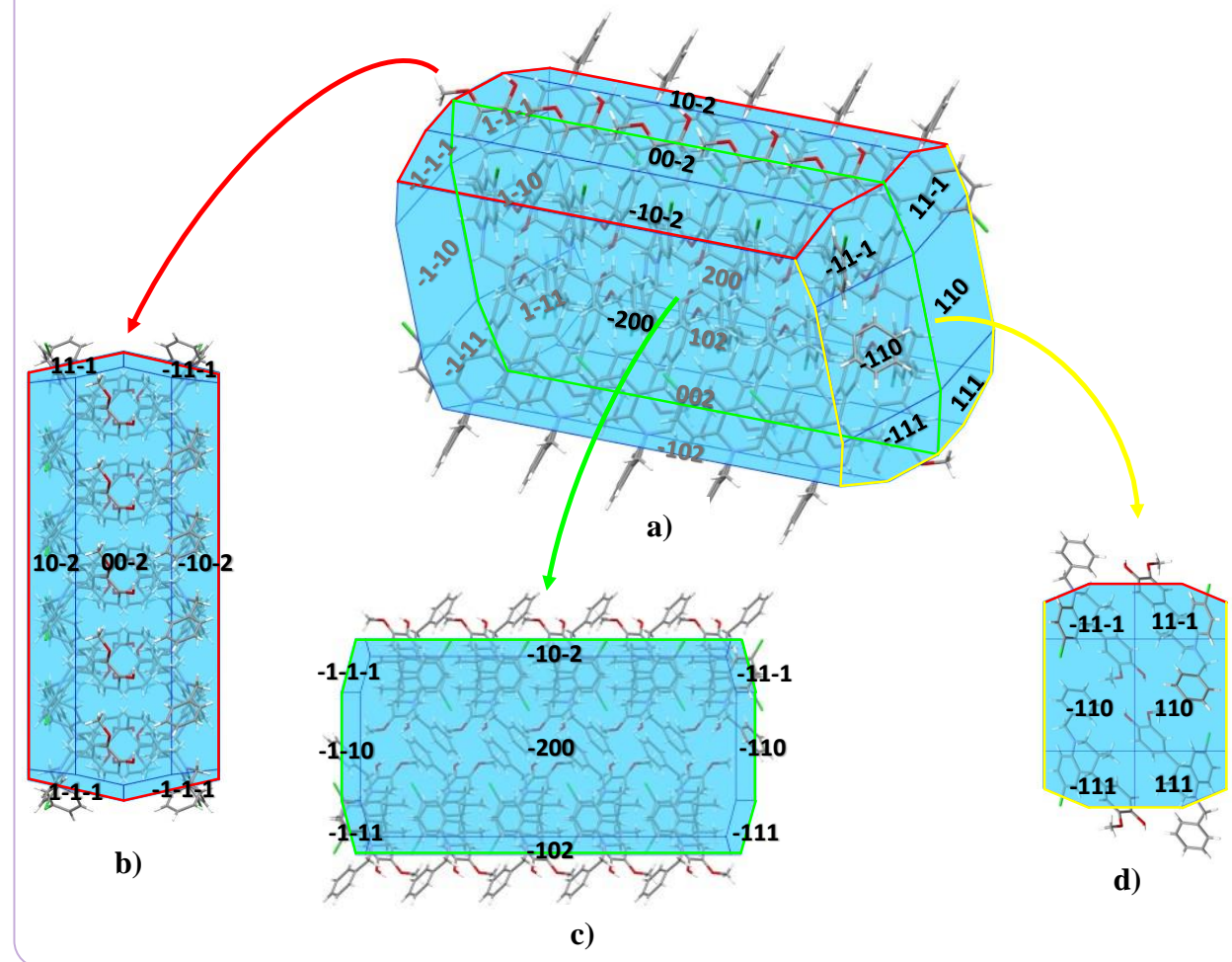
**Figura 64.***Energía de dispersión de THQ-Br eje c.***Figura 65.***Energía de electrostática de THQ-Br eje c.*

### 6.5.3 Morfología del cristal

**6.5.3.1 Morfología del cristal THQ-Cl:** El compuesto **THQ-Cl** presenta un hábito en forma de prisma cuyos planos que presentan mayor área son los que se describen mediante los índices (-200) y (200) que es la dirección en la cual se expanden las interacciones **Cg2-Cg2**; los planos (00-2) y (002) también presentan una gran área y en estas caras se dan las interacciones **O2--H2...O1** y **C1--H1C...O2**. Ver **Figura 66**.

**Figura 66.**

Morfología calculada para el **THQ-Cl** por el método de BFDH, a) Todos los ejes b) eje *c*, c) eje *a*, d) eje *b*.



**6.5.3.2 Morfología del cristal THQ-Br:** El compuesto **THQ-Br** también presenta un hábito en forma de prisma siendo los planos con mayor área los descritos con los índices  $(-200)$  y  $(200)$  que es la dirección en la cual se expanden las interacciones **Cg2-Cg2**, los planos  $(00-2)$  y  $(002)$  también presentan una gran área y en estas caras se dan las interacciones **O2--H2...O1**. Ver **Figura 67**.



en sus unidades asimétricas, (Figura 26 y 27), geometría (Tabla 8) y empaquetamiento (Figura 33 y 34). El cálculo de similitud del empaquetamiento cristalino entre ambos materiales indica que presentan un valor el 98 % de similitud indicando que los compuestos son isoestructurales. Los parámetros de celda y el volumen del compuesto con el átomo de Br (Tabla 15), son ligeramente mayores que su contraparte con Cl y esto se debe a que el cloro tiene menor radio atómico que el del bromo.

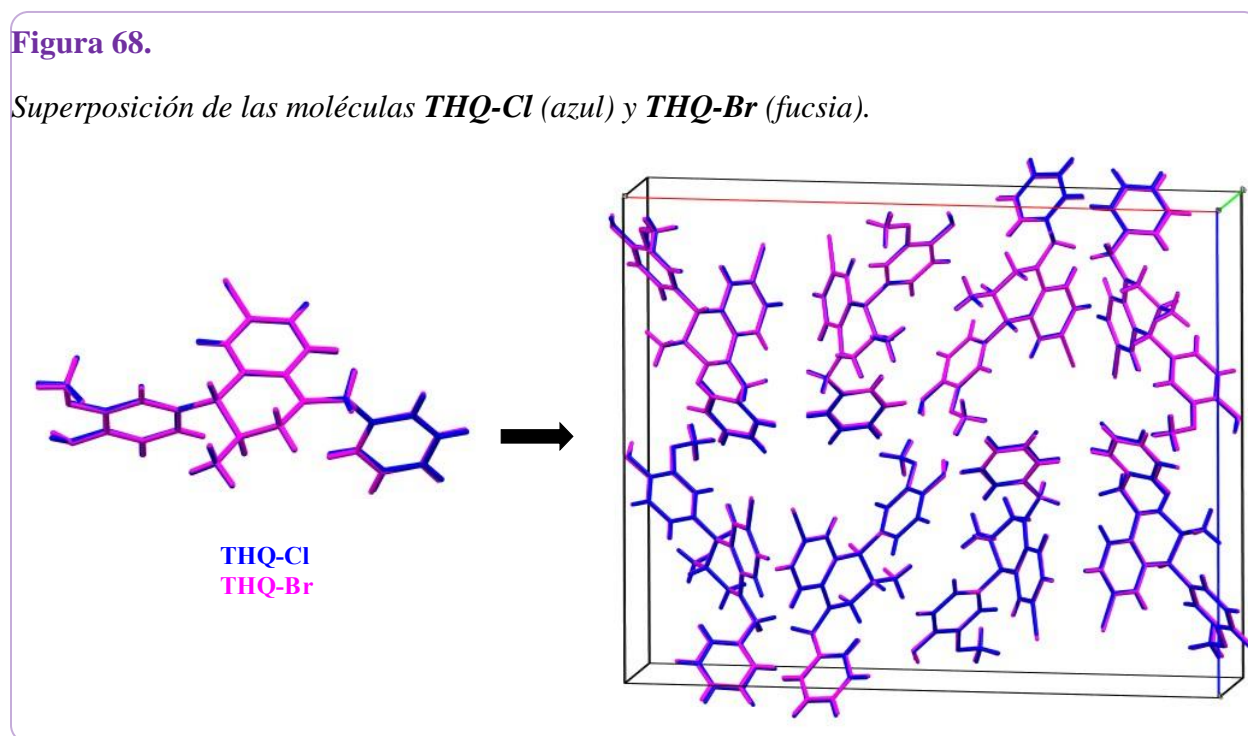
**Tabla 15.**

*Parámetros cristalográficos de las moléculas THQ-Cl y THQ-Br.*

Molécula	THQ-Cl	THQ-Br
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Ortorrómbico
Grupo espacial	<i>Pbcn</i> (No. 60)	<i>Pbcn</i> (No. 60)
<i>a</i> (Å)	28.211(4)	28.340(3)
<i>b</i> (Å)	6.2782(11)	6.3092(8)
<i>c</i> (Å)	23.033(4)	23.034(2) Å
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	4079.5(12)	4118.5(8)
<i>Z</i>	8	8

**Figura 68.**

*Superposición de las moléculas THQ-Cl (azul) y THQ-Br (fucsia).*



Al comparar las interacciones intramoleculares e intermoleculares presentes para los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br**, ver **Tabla 16**, se observa que presentan las mismas interacciones responsables del empaquetamiento y la estabilidad del enrejado cristalino; el compuesto con el átomo de cloro presenta la interacción intermolecular **C1--H1C...O2** que no está presente en el compuesto **THQ-Br**, esto puede deberse a la rotación libre del metilo que hace que el hidrógeno se encuentre más alejado del átomo de oxígeno haciendo que el mismo se considere como una interacción débil de van der Waals y no un enlace de hidrógeno.

**Tabla 16.**

*Resumen de la interacciones intramoleculares e intermoleculares para los compuestos THQ-Cl y THQ-Br.*

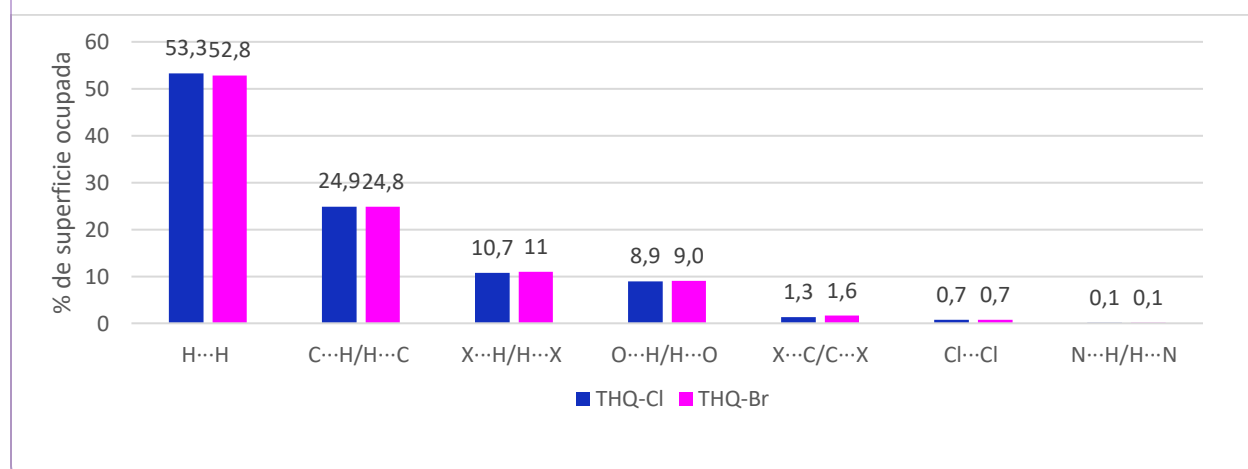
THQ-Cl			THQ-Br		
Interacción	Tipo de interacción	Distancia de interacción	Interacción	Tipo de interacción	Distancia de interacción
O2--H2...O1	(Intra)	2.23 Å	O2--H2...O1	(Intra)	2.25 Å
O2--H2...O1	(Inter)	2.48 Å	O2--H2...O1	(Inter)	2.38 Å
C1--H1C...O2	(Inter)	2.56 Å	----	----	----
Cd6--Hd6...N	(Intra)	2.56 Å	Cd6--Hd6...N	(Intra)	2.57 Å
Cc6--Hc6...cg2	(Inter)	2.76 Å	Cc6--Hc6...cg2	(Inter)	2.79 Å
Cg2-Cg2	(Inter)	4.958(5) Å	Cg2-Cg2	(Inter)	4.987(3) Å
Cg3-Cg4	(Inter)	5.266(7) Å	Cg3-Cg4	(Inter)	5.305(3) Å
Cg3-Cg3	(Inter)	5.297(6) Å	Cg3-Cg3	(Inter)	5.281(3) Å
Cg4-Cg2	(Intra)	5.439(6) Å	Cg4-Cg2	(Intra)	5.410(3) Å

En la **Figura 69** se muestra un gráfico comparativo de las contribuciones porcentuales de los contactos intermoleculares más importantes al área superficial de Hirshfeld para los compuestos estudiados. La interacción dominante en ambos compuestos es la H...H, seguida de las interacciones C...H/H...C, X...H/H...X (donde X es Cl o Br respectivamente), O...H/H...O, y

con porcentajes menores las interacciones  $X\cdots C/C\cdots X$ ,  $X\cdots X$ ,  $N\cdots H/H\cdots N$ . Es importante señalar que los gráficos de las huellas dactilares también evidencian la similitud entre las moléculas estudiadas (Spackman & McKinnon, 2002), Ver **Figuras 53 y 57**. En conclusión, los compuestos estudiados presentan las mismas interacciones intermoleculares con diferencias porcentuales mínimas.

**Figura 69.**

*Contribución de interacciones intermoleculares importantes en (%) de superficie ocupada para los dos compuestos THQ-Cl y THQ-Br.*



Como se ha discutido, los compuestos presentan la misma configuración molecular, enlaces de hidrogeno y distribución de las interacciones intermoleculares. Los cálculos de las redes de energía para **THQ-Cl** y **THQ-Br** respaldan estos hallazgos (como se ve en las **Figuras 59-61 y 63-65**) ya que muestran las mismas topologías para las contribuciones de las energías dispersiva y electrostática a la energía total de las interacciones. Por otro lado, los valores de las contribuciones individuales también son similares, ver **Tabla 17**, lo que conlleva a valores similares de energía total.

**Tabla 17.**

Resumen de las energías calculadas (KJ/mol) para los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br** (radio 3.8 Å).

Compuesto	$E_{\text{ele}}$	$E_{\text{pol}}$	$E_{\text{dis}}$	$E_{\text{rep}}$	$E_{\text{tot}}$
<b>THQ-Cl</b>	-55.8	-14.8	-233.3	107.6	<b>-206.4</b>
<b>THQ-Br</b>	-46.7	-15.7	-241.3	110.1	<b>-202.3</b>

**Nota:** La densidad del electrón está dada por B3LYP/6-31G(d,p). Los factores de escala de las densidades electrónicas son:  $K_{\text{ele}} = 1.057$ ,  $k_{\text{pol}} = 0.740$ ,  $k_{\text{disp}} = 0.871$ ,  $k_{\text{rep}} = 0.618$ .

### Conclusiones

- Los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br** cristalizaron en una mezcla racémica de los enantiómeros (RS, SR)-*trans*- N-bencil 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.
- Los compuestos **THQ-Cl** y **THQ-Br** se caracterizaron mediante espectroscopia ATR-FTIR.
- El análisis térmico TGA-DSC del derivado **THQ-Cl** indica que es estable hasta los 160 °C, con una temperatura de fusión de 129.6 °C.
- El compuesto **THQ-Cl** con fórmula  $C_{24}H_{24}ClNO_2$ , contiene una molécula independiente que cristaliza en el sistema ortorrómbico, grupo espacial *Pbcn*, con parámetros de celda  $a = 28.211(4)$  Å,  $b = 6.2782(11)$  Å,  $c = 23.033(4)$  Å, volumen  $4079.5(12)$  Å<sup>3</sup> y  $Z=8$ .
- Se determinó que la estructura del material **THQ-Br**, con fórmula  $C_{24}H_{24}BrNO_2$ , contiene una molécula independiente que cristaliza en el sistema ortorrómbico, grupo espacial *Pbcn*, con parámetros de celda  $a = 28.340(3)$  Å,  $b = 6.3092(8)$  Å,  $c = 23.034(2)$  Å y  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ , volumen  $4118.5(8)$  Å<sup>3</sup> y  $Z = 8$ .
- El empaquetamiento cristalino de ambos compuestos está gobernado por enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares e interacciones C-H $\cdots\pi$  y  $\pi \cdots\pi$ . Los análisis de superficies de

Hirshfeld indican que las interacciones más importantes corresponden a las H···H seguidas de las interacciones C···H/H···C y X···H/H···X (X= Cl, Br).

- Las redes de energía para los dos compuestos muestran que las energías de dispersión son las de mayor contribución en la formación del empaquetamiento cristalino observado.
- El análisis comparativo de los compuestos estudiados indica que los materiales son isoestructurales, por lo tanto, presentan similitud en las interacciones, empaquetamiento, superficies y redes.

### Divulgación

Parte de la investigación se presentó en el I Día de la Facultad de Ciencias, llevado a cabo en la ciudad de Bucaramanga, Colombia el 25 de noviembre del 2022, en la modalidad de poster, titulado “Estructura cristalina, análisis de superficies de Hirshfeld y redes de energía de la *trans*-*n*-bencil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina”, donde gane el 1<sup>er</sup> lugar a mejor poster, **Figura 70**.

**Figura 70.**

*Certificado de participación en el I Día de la Facultad de Ciencias.*



Una parte de la investigación se presentó en la V Reunión de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA), llevada a cabo en la ciudad de San José, Costa Rica del 28 al 30 de noviembre del 2022 en la modalidad de charla oral corta titulada “Estructura cristalina, análisis de superficies de Hirshfeld y redes de energía de la *trans-n*-bencil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina”, **Figura 71.**

**Figura 71.**

*Certificado de participación en la V Reunión de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA).*



## Centro Nacional de Alta Tecnología

“V Reunión de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA)”

### CERTIFICA A:

*Astrid Yessenia García Castañeda*



Por su participación en el evento realizado del 28 al 30 de noviembre de 2022, en San José, Costa Rica con la charla oral corta titulada

*Estructura cristalina, análisis de superficies de Hirshfeld y redes de energía de la trans-n-bencil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina*



*H Dabkowska*

Hanna Dabkowska  
Presidenta  
Unión Internacional de Cristalografía

*José Reyes Gasga*

José Reyes Gasga  
Presidente  
Asociación Latinoamericana de Cristalografía

*Andrea M. Araya Sibaja*

Andrea Araya Sibaja  
Presidenta  
Unión Costarricense de Cristalografía

+506 2519-5845 | 2519 - 5344

2290-5879

/centro.nacional.de.alta.tecnologia  
www.cenat.ac.cr

### Bibliografía

- Armarego, W. L. F., & Chai, C. L. L. (2003). *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth-Heinemann.
- Aroyo, M. I. (Ed.). (2016). *International Tables for Crystallography: Space-group symmetry: Vol. A* (2.<sup>a</sup> ed.). International Union of Crystallography.  
<https://doi.org/10.1107/97809553602060000114>
- Bailey, D. M., Mount, E. M., Siggins, J., Carlson, J. A., Yarinsky, A., & Slighter, R. G. (2002, mayo 1). *1-(Dichloroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol esters. New potent antiamebic agents* (world). ACS Publications; American Chemical Society.  
<https://doi.org/10.1021/jm00191a031>
- Bohórquez, A., & Kouznetsov, V. (2010). An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from N-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions. *Synlett*, 2010(06), 970-972.  
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1219571>
- Bohorquez, A. R. R. (2010). *CONSTRUCCIÓN EFECTIVA DE NUEVAS MOLÉCULAS QUINOLINICAS Y BENZOFURANICAS VÍA REACCIONES DE CICLOADICION 14 + 2 ] Y [ 3 + 2 ] A PARTIR DE MATERIAS PRIMAS RENOVABLES*.
- Cala Gómez, L. J. (s. f.). *SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS 1,7-DIARIL JULOLIDÍNICOS POLISUSTITUIDOS VÍA LA REACCIÓN DE POVAROV CATIONICA. COMPUESTOS CON POTENCIALES APLICACIONES MEDICINALES U OPTOELECTRÓNICAS*.
- Chander, S., Wang, P., Ashok, P., Yang, L.-M., Zheng, Y.-T., & Murugesan, S. (2016). Rational design, synthesis, anti-HIV-1 RT and antimicrobial activity of novel 3-(6-methoxy-3,4-

- dihidroquinolin-1(2H)-yl)-1-(piperazin-1-yl)propan-1-one derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 67, 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.05.009>
- Clark, T. E., Makha, M., Sobolev, A. N., & Raston, C. L. (2008). Mapping Out the Molecular Interplay in Monohalobenzene Inclusion Complexes of p-H-calix[5]arene Using Hirshfeld Surfaces. *Crystal Growth & Design*, 8(3), 890-896. <https://doi.org/10.1021/cg070632y>
- Cremer, D., & Pople, J. A. (1975a). General definition of ring puckering coordinates. *Journal of the American Chemical Society*, 97(6), 1354-1358. <https://doi.org/10.1021/ja00839a011>
- Cremer, D., & Pople, J. A. (1975b). General definition of ring puckering coordinates. *Journal of the American Chemical Society*, 97(6), 1354-1358. <https://doi.org/10.1021/ja00839a011>
- David, W. I. F., Shankland, K., McCusker, L. B., & Bärlocher, C. (Eds.). (2006). *Structure Determination from Powder Diffraction Data*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199205530.001.0001>
- Desiraju, G. R., & Steiner, T. (2001). *The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology*. Oxford University Press.
- D'Vries, R. F., García-Carreño, C. A., Cardona-Restrepo, C., Castro-Giraldo, E., Rojas-Alvarez, O. E., & Ellena, J. (2021). Estudio estructural y supramolecular del ácido 2-E-((4-hidroxifenil) diazenil) benzoico. *Revista Colombiana de Química*, 50(2), 40-48. <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v50n2.90173>
- Etter, M. C., MacDonald, J. C., & Bernstein, J. (1990). Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, 46(2), 256-262. <https://doi.org/10.1107/S0108768189012929>

- Fonseca-Berzal, C., Merchán Arenas, D. R., Romero Bohórquez, A. R., Escario, J. A., Kouznetsov, V. V., & Gómez-Barrio, A. (2013). Selective activity of 2,4-diaryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines on *Trypanosoma cruzi* epimastigotes and amastigotes expressing  $\beta$ -galactosidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(17), 4851-4856.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.06.079>
- Ge, Y., Li, N.-Y., Ji, X.-Y., Wang, J.-F., Liu, D., & Tang, X.-Y. (2014). Assembly of a series of zinc coordination polymers based on 1,4-bis[2-(4-pyridyl)ethenyl]-2,3,5,6-tetramethylbenzene and 1,3-benzenedicarboxylate derivatives. *CrystEngComm*, 16(29), 6621. <https://doi.org/10.1039/c4ce00696h>
- Guía sobre espectroscopía FT-IR.* (s. f.). Recuperado 6 de julio de 2022, de <https://www.bruker.com/es/products-and-solutions/infrared-and-raman/ft-ir-routine-spectrometer/what-is-ft-ir-spectroscopy.html>
- Güiza, F. M., Rodríguez-Núñez, Y. A., Ramírez, D., Romero Bohórquez, A. R., Henao, J. A., Toro, R. A., Delgado, J. M., & Díaz de Delgado, G. (2022). Crystal structure, Hirshfeld surface analysis, and molecular dynamics simulations of two isostructural N-propargyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Journal of Molecular Structure*, 1254, 132280. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132280>
- Hammond, C. (2015). *The Basics of Crystallography and Diffraction* (4.<sup>a</sup> ed.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198738671.001.0001>
- Jayatilaka, D., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., McKinnon, J. J., & Spackman, M. A. (2006). CrystalExplorer: A tool for displaying Hirshfeld surfaces and visualising intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 62(a1), Article a1. <https://doi.org/10.1107/S0108767306098199>

- Jo, H., Choi, M., Kumar, A. S., Jung, Y., Kim, S., Yun, J., Kang, J.-S., Kim, Y., Han, S., Jung, J.-K., Cho, J., Lee, K., Kwak, J.-H., & Lee, H. (2016). Development of Novel 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Scaffolds as Potent NF- $\kappa$ B Inhibitors and Cytotoxic Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 7(4), 385-390.  
<https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00004>
- Kerr, J. R., Trembleau, L., Storey, J. M. D., Wardell, J. L., & Harrison, W. T. A. (2016). Crystal structures of four indole derivatives with a phenyl substituent at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position: The C(6) N-H $\cdots$ O chain remains the same, but the weak reinforcing inter-actions are different. *Acta Crystallographica. Section E, Crystallographic Communications*, 72(Pt 3), 363-369.  
<https://doi.org/10.1107/S2056989016002620>
- Khrustalev, V. N., Vasil'kov, A. Y., & Antipin, M. Y. (2005). Substituent effects in bis(arene)chromium compounds containing a CN group in the aromatic ring. *Acta Crystallographica. Section B, Structural Science*, 61(Pt 3), 304-311.  
<https://doi.org/10.1107/S0108768105008797>
- LI-LING OOI. (2010). *PRINCIPLES OF X-RAY CRYSTALLOGRAPHY*. OXFORD.
- Loots, L., & Barbour, L. J. (2012). A Rudimentary Method for Classification of  $\pi\cdots\pi$  Packing Motifs for Aromatic Molecules. En E. R. T. Tiekink & J. Zukerman-Schpector (Eds.), *The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering* (1.<sup>a</sup> ed., pp. 109-124). Wiley.  
<https://doi.org/10.1002/9781119945888.ch4>
- Malone, J. F., Murray, C. M., Charlton, M. H., Docherty, R., & Lavery, A. J. (1997). X-H $\cdots\pi$  (phenyl) interactions Theoretical and crystallographic observations. *Journal of the*

- Chemical Society, Faraday Transactions*, 93(19), 3429-3436.  
<https://doi.org/10.1039/A700669A>
- Mayo, D. W., Pike, R. M., & Forbes, D. C. (2013). *Microscale Organic Laboratory with Multistep and Multiscale Syntheses, 6th Edition*. Wiley Global Education.
- McKinnon, J. J., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2007). Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chemical Communications*, 37, 3814.  
<https://doi.org/10.1039/b704980c>
- McKinnon, J. J., Spackman, M. A., & Mitchell, A. S. (2004). Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, 60(6), 627-668.  
<https://doi.org/10.1107/S0108768104020300>
- Müllertz, A., Perrie, Y., & Rades, T. (Eds.). (2016). *Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-4029-5>
- Muthukrishnan, I., Sridharan, V., & Menéndez, J. C. (2019). Progress in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chemical Reviews*, 119(8), 5057-5191.  
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00567>
- Ōmura, S., & Nakagawa, A. (1981). Structure of virantmycin, a novel antiviral antibiotic. *Tetrahedron Letters*, 22(23), 2199-2202. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)90497-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)90497-6)
- Paris, D., Cottin, M., Demonchaux, P., Augert, G., Dupassieux, P., Lenoir, P., Peck, M. J., & Jasserand, D. (2002, mayo 1). *Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Pharmacological Evaluation of Pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline Derivatives: Potent Histamine and Platelet Activating Factor Antagonism and 5-Lipoxygenase Inhibitory Properties*.

- Potential Therapeutic Application in Asthma* (world). ACS Publications; American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/jm00004a013>
- Pinilla, J. A., Henao, J. A., Macías, M. A., Romero Bohórquez, A. R., & Kouznetsov, V. V. (2012). Synthesis and X-ray powder diffraction data of *N*-benzyl-6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *Powder Diffraction*, 27(4), 269-272. <https://doi.org/10.1017/S0885715612000668>
- Qiao, Y., Qiao, R., He, Y., Shi, C., Liu, Y., Hao, H., Su, J., & Zhong, J. (2017). Instrumental Analytical Techniques for the Characterization of Crystals in Pharmaceuticals and Foods. *Crystal Growth & Design*, 17(11), 6138-6148. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00759>
- R. Romero Bohorquez, A., Escobar Rivero, P., M. Leal, S., & V. Kouznetsov, V. (2012). In Vitro Activity Against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* Parasites of 2,4-Diaryl 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives. *Letters in Drug Design & Discovery*, 9(8), 802-808. <https://doi.org/10.2174/157018012802652994>
- Romero Bohórquez, A., Kouznetsov, V., & Doyle, M. (2011). Cu(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed three-component Imino Diels-Alder reaction using ropenylbenzenes: Synthesis of 2,4-Diaryl Tetrahydroquinoline derivatives. *Letters in Organic Chemistry*, 8, 5-11. <https://doi.org/10.2174/157017811794557831>
- Sands, D. E. (1971). *Introducción a la cristalografía*. Reverte.
- Sevinçek, R., Barut Celepci, D., Köktaş Koca, S., Akgül, Ö., & Aygün, M. (2018). Substituent position effect on the crystal structures of *N*-phenyl-2-phthalimidoethanesulfonamide derivatives. *Acta Crystallographica. Section C, Structural Chemistry*, 74(Pt 1), 31-36. <https://doi.org/10.1107/S2053229617017442>

*Silverstein—Spectrometric Identification of Organic Compounds 7th ed.pdf*. (s. f.). Recuperado

17 de abril de 2023, de

<https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/PHY1973/Silverstein%20-%20Spectrometric%20Identification%20of%20Organic%20Compounds%207th%20ed.pdf>

Singer, J. M., Barr, B. M., Coughenour, L. L., Gregory, T. F., & Walters, M. A. (2005). 8-

Substituted 3,4-dihydroquinolinones as a novel scaffold for atypical antipsychotic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *15*(20), 4560-4563.

<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.06.097>

Spackman, M. A., & McKinnon, J. J. (2002). Fingerprinting intermolecular interactions in

molecular crystals. *CrystEngComm*, *4*(66), 378-392. <https://doi.org/10.1039/B203191B>

Steed, J. W., & Atwood, J. L. (2013). *Supramolecular Chemistry*. John Wiley & Sons.

Steiner, T. (2002). The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angewandte Chemie International*

*Edition*, *41*(1), 48-76. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U)

Sugiyama, R., Nishimura, S., Ozaki, T., Asamizu, S., Onaka, H., & Takeya, H. (2015). 5-Alkyl-

1,2,3,4-tetrahydroquinolines, new membrane-interacting lipophilic metabolites produced by combined culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis*. *Organic*

*Letters*, *17*(8), 1918-1921. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00607>

Turner, M. J., Grabowsky, S., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2014). Accurate and Efficient

Model Energies for Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, *5*(24), 4249-4255.

<https://doi.org/10.1021/jz502271c>

- Varela, J. de D. (2000). *Elementos Geométricos de la Cristalografía*. Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.
- Vitalij K. Pecharsky, & Zavalij, P. Y. (2009). *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0>
- Wallace, O. B., Lauwers, K. S., Jones, S. A., & Dodge, J. A. (2003). Tetrahydroquinoline-based selective estrogen receptor modulators (SERMs). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(11), 1907-1910. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(03\)00306-8](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(03)00306-8)
- Wang, L., Zhou, Q. K., Xu, Y., & Li, N. Y. (2018). Substituent effects of two isophthalate derivatives on the construction of cadmium coordination polymers incorporating a dipyrindyl ligand. *Acta Crystallographica. Section C, Structural Chemistry*, 74(Pt 8), 894-900. <https://doi.org/10.1107/S2053229618009312>
- Wartewig, S. (2003). *IR and Raman Spectroscopy: Fundamental Processing*. Wiley. <https://www.wiley.com/en-us/IR+and+Raman+Spectroscopy%3A+Fundamental+Processing-p-9783527606436>
- Waseda, Y., Matsubara, E., & Shinoda, K. (2011). *X-Ray Diffraction Crystallography*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-16635-8>
- Zhang, J., Zhan, P., Wu, J., Li, Z., Jiang, Y., Ge, W., Pannecouque, C., De Clercq, E., & Liu, X. (2011). Synthesis and biological evaluation of novel 5-alkyl-2-arylthio-6-((3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl)pyrimidin-4(3H)-ones as potent non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(14), 4366-4376. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.05.024>

## Apéndices

**Apéndice A:** Distancias, ángulos de enlace y de torsión para el compuesto **THQ-Cl** se presenta en las **Tablas 18 - 20**.

**Tabla 18.**

*Distancias de enlace (Å) en el compuesto THQ-Cl.*

Distancias de enlace (Å) el compuesto THQ-Cl					
Cl - Cc1	1.752(10)	Ca2 - Ca3	1.379(16)	C2 - H2C	0.9600
O1 - C1	1.416(12)	Ca2 - Ca1	1.404(16)	C3 - H3A	0.9700
O1 - Ca1	1.362(12)	Cc2 - Cc1	1.392(13)	C3 - H3B	0.9700
O2 - Ca2	1.387(13)	Ca4 - Ca3	1.399(13)	Cc2 - Hc2	0.9300
N - Cb4	1.389(14)	Ca1 - Ca6	1.386(14)	Cb2 - Hb2	0.9800
N - C3	1.449(13)	Cd1 - Cd6	1.370(16)	Ca4 - Ha4	0.9300
N - Cb5	1.435(13)	Cd1 - Cd2	1.375(15)	Ca6 - Ha6	0.9300
O2 - H2	0.8200	Cc1 - Cc6	1.348(14)	Cc6 - Hc6	0.9300
Cb1 - C2	1.536(13)	Cc6 - Cc5	1.366(15)	Cc5 - Hc5	0.9300
Cb1 - Cb2	1.531(12)	Cd6 - Cd5	1.378(17)	Cb5 - Hb5A	0.9700
Cb1 - Cb5	1.501(12)	Cd2 - Cd3	1.370(17)	Cb5 - Hb5B	0.9700
Cb4 - Cc5	1.394(14)	Cd5 - Cd4	1.37(2)	Ca3 - Ha3	0.9300
Cb4 - Cb3	1.396(14)	Cd3 - Cd4	1.35(3)	Cd6 - Hd6	0.9300
C3 - Cd1	1.533(14)	C1 - H1A	0.9600	Cd2 - Hd2	0.9300
Cb3 - Cb2	1.510(13)	C1 - H1B	0.9600	Cd5 - Hd5	0.9300
Cb3 - Cc2	1.396(13)	C1 - H1C	0.9600	Cd3 - Hd3	0.9300
Ca5 - Cb2	1.523(12)	Cb1 - Hb1	0.9800	Cd4 - Hd4	0.9300
Ca5 - Ca6	1.368(13)	C2 - H2A	0.9600		
Ca5 - Ca4	1.378(13)	C2 - H2B	0.9600		

**Tabla 19.**

*Ángulos de enlace (°) en el compuesto THQ-Cl.*

Ángulos de enlace (°) el compuesto THQ-Cl					
C1 - O1 - Ca1	116.3(7)	O1 - Ca1 - Ca6	126.8(9)		
Cb4 - N - C3	121.9(8)	C3 - Cd1 - Cd6	123.2(9)		
Cb4 - N - Cb5	119.7(8)	Cd6 - Cd1 - Cd2	118.2(9)		
C3 - N - Cb5	116.4(8)	C3 - Cd1 - Cd2	118.6(10)		
Ca2 - O2 - H2	109.00	C1 - Cc1 - Cc6	121.0(8)		
C2 - Cb1 - Cb2	113.1(7)	Cc2 - Cc1 - Cc6	120.1(9)		

C2 - Cb1 - Cb5	111.5(7)	Cl - Cc1 - Cc2	118.8(7)
Cb2 - Cb1 - Cb5	110.0(7)	Ca5 - Ca6 - Ca1	120.5(9)
N - Cb4 - Cc5	120.1(9)	Cc1 - Cc6 - Cc5	120.3(9)
Cb3 - Cb4 - Cc5	119.7(10)	Cb4 - Cc5 - Cc6	121.0(9)
N - Cb4 - Cb3	120.2(9)	N - Cb5 - Cb1	114.7(8)
N - C3 - Cd1	113.8(8)	Ca2 - Ca3 - Ca4	118.8(9)
Cb4 - Cb3 - Cc2	117.7(8)	Cd1 - Cd6 - Cd5	119.6(10)
Cb4 - Cb3 - Cb2	122.6(8)	Cd1 - Cd2 - Cd3	122.3(12)
Cc2 - Cb3 - Cb2	119.6(8)	Cd6 - Cd5 - Cd4	120.6(13)
Cb2 - Ca5 - Ca6	120.4(8)	Cd2 - Cd3 - Cd4	118.7(12)
Ca4 - Ca5 - Ca6	120.1(8)	Cd5 - Cd4 - Cd3	120.5(13)
Cb2 - Ca5 - Ca4	119.4(8)	O1 - C1 - H1A	109.00
O2 - Ca2 - Ca1	120.8(10)	O1 - C1 - H1B	110.00
O2 - Ca2 - Ca3	118.8(10)	O1 - C1 - H1C	110.00
Ca1 - Ca2 - Ca3	120.4(10)	H1A - C1 - H1B	109.00
Cb3 - Cc2 - Cc1	121.1(8)	H1A - C1 - H1C	110.00
Cb1 - Cb2 - Cb3	110.3(7)	H1B - C1 - H1C	109.00
Cb3 - Cb2 - Ca5	113.9(7)	C2 - Cb1 - Hb1	107.00
Cb1 - Cb2 - Ca5	112.1(7)	Cb2 - Cb1 - Hb1	107.00
Ca5 - Ca4 - Ca3	120.8(9)	Cb5 - Cb1 - Hb1	107.00
O1 - Ca1 - Ca2	113.9(9)	Cb1 - C2 - H2A	110.00
Ca2 - Ca1 - Ca6	119.3(9)	Cb1 - C2 - H2B	109.00
Cb1 - C2 - H2C	110.00	Cb4 - Cc5 - Hc5	120.00
H2A - C2 - H2B	109.00	Cc6 - Cc5 - Hc5	119.00
H2A - C2 - H2C	110.00	N - Cb5 - Hb5A	109.00
H2B - C2 - H2C	109.00	N - Cb5 - Hb5B	108.00
N - C3 - H3A	109.00	Cb1 - Cb5 - Hb5A	109.00
N - C3 - H3B	109.00	Cb1 - Cb5 - Hb5B	109.00
Cd1 - C3 - H3A	109.00	Hb5A - Cb5 - Hb5B	108.00
Cd1 - C3 - H3B	109.00	Ca2 - Ca3 - Ha3	120.00
H3A - C3 - H3B	108.00	Ca4 - Ca3 - Ha3	121.00
Cb3 - Cc2 - Hc2	120.00	Cd1 - Cd6 - Hd6	120.00
Cc1 - Cc2 - Hc2	119.00	Cd5 - Cd6 - Hd6	120.00
Cb1 - Cb2 - Hb2	107.00	Cd1 - Cd2 - Hd2	119.00
Cb3 - Cb2 - Hb2	107.00	Cd3 - Cd2 - Hd2	119.00
Ca5 - Cb2 - Hb2	107.00	Cd6 - Cd5 - Hd5	120.00
Ca5 - Ca4 - Ha4	120.00	Cd4 - Cd5 - Hd5	120.00
Ca3 - Ca4 - Ha4	120.00	Cd2 - Cd3 - Hd3	121.00

Ca5 - Ca6 - Ha6	120.00	Cd4 - Cd3 - Hd3	121.00
Ca1 - Ca6 - Ha6	120.00	Cd5 - Cd4 - Hd4	120.00
Cc1 - Cc6 - Hc6	120.00	Cd3 - Cd4 - Hd4	120.00
Cc5 - Cc6 - Hc6	120.00		

**Tabla 20.**

Ángulos de torsión (°) en el compuesto *THQ-Cl*.

Ángulos de torsión (°) el compuesto THQ-Cl			
C1 - O1 - Ca1 - Ca2	176.3(9)	Ca4 - Ca5 - Cb2 - Cb1	66.3(11)
C1 - O1 - Ca1 - Ca6	5.7(14)	Ca4 - Ca5 - Cb2 - Cb3	59.8(11)
C3 - N - Cb4 - Cb3	167.0(8)	Ca6 - Ca5 - Cb2 - Cb1	112.9(9)
C3 - N - Cb4 - Cc5	12.9(14)	Ca6 - Ca5 - Cb2 - Cb3	121.1(9)
Cb5 - N - Cb4 - Cb3	3.6(13)	Cb2 - Ca5 - Ca4 - Ca3	178.7(8)
Cb5 - N - Cb4 - Cc5	176.4(8)	Ca6 - Ca5 - Ca4 - Ca3	0.5(14)
Cb4 - N - C3 - Cd1	88.6(11)	Cb2 - Ca5 - Ca6 - Ca1	178.5(9)
Cb5 - N - C3 - Cd1	107.5(9)	Ca4 - Ca5 - Ca6 - Ca1	0.6(14)
Cb4 - N - Cb5 - Cb1	32.4(12)	O2 - Ca2 - Ca1 - O1	2.1(15)
C3 - N - Cb5 - Cb1	163.2(8)	O2 - Ca2 - Ca1 - Ca6	179.7(9)
C2 - Cb1 - Cb2 - Cb3	172.2(7)	Ca3 - Ca2 - Ca1 - O1	179.6(9)
C2 - Cb1 - Cb2 - Ca5	59.8(10)	Ca3 - Ca2 - Ca1 - Ca6	1.4(16)
Cb5 - Cb1 - Cb2 - Cb3	46.8(10)	O2 - Ca2 - Ca3 - Ca4	179.5(9)
Cb5 - Cb1 - Cb2 - Ca5	174.8(8)	Ca1 - Ca2 - Ca3 - Ca4	1.3(16)
C2 - Cb1 - Cb5 - N	179.5(7)	Cb3 - Cc2 - Cc1 - Cl	179.9(7)
Cb2 - Cb1 - Cb5 - N	54.2(10)	Cb3 - Cc2 - Cc1 - Cc6	2.8(14)
N - Cb4 - Cb3 - Cc2	177.3(8)	Ca5 - Ca4 - Ca3 - Ca2	0.8(14)
N - Cb4 - Cb3 - Cb2	1.5(13)	O1 - Ca1 - Ca6 - Ca5	179.1(9)
Cc5 - Cb4 - Cb3 - Cc2	2.7(13)	Ca2 - Ca1 - Ca6 - Ca5	1.1(15)
Cc5 - Cb4 - Cb3 - Cb2	178.6(8)	C3 - Cd1 - Cd6 - Cd5	177.7(10)
N - Cb4 - Cc5 - Cc6	176.8(9)	Cd2 - Cd1 - Cd6 - Cd5	3.1(16)
Cb3 - Cb4 - Cc5 - Cc6	3.1(14)	C3 - Cd1 - Cd2 - Cd3	177.7(10)
N - C3 - Cd1 - Cd6	12.3(14)	Cd6 - Cd1 - Cd2 - Cd3	3.0(17)
N - C3 - Cd1 - Cd2	166.9(9)	Cl - Cc1 - Cc6 - Cc5	179.8(7)
Cb4 - Cb3 - Cc2 - Cc1	2.5(13)	Cc2 - Cc1 - Cc6 - Cc5	3.1(14)
Cb2 - Cb3 - Cc2 - Cc1	178.7(8)	Cc1 - Cc6 - Cc5 - Cb4	3.3(14)
Cb4 - Cb3 - Cb2 - Cb1	21.3(12)	Cd1 - Cd6 - Cd5 - Cd4	1.0(18)
Cb4 - Cb3 - Cb2 - Ca5	148.3(8)	Cd1 - Cd2 - Cd3 - Cd4	0.7(19)
Cc2 - Cb3 - Cb2 - Cb1	160.0(8)	Cd6 - Cd5 - Cd4 - Cd3	1(2)
Cc2 - Cb3 - Cb2 - Ca5	33.0(11)	Cd2 - Cd3 - Cd4 - Cd5	2(2)

**Apéndice B:** Distancias, ángulos de enlace y de torsión para el compuesto **THQ-Br** se presenta en las **Tablas 21-23**.

**Tabla 21.**

*Distancias de enlace (Å) en el compuesto THQ-Br.*

Distancias de enlace (Å) en el compuesto THQ-Br					
Br - Cc1	1.895(5)	Cb1 - Cb5	1.509(7)	Cb2 - Hb2	0.9800
O1 - C1	1.412(8)	Ca1 - Ca6	1.403(7)	C3 - H3A	0.9700
O1 - Ca1	1.372(6)	Ca1 - Ca2	1.378(8)	C3 - H3B	0.9700
O2 - Ca2	1.379(7)	Cd1 - Cd2	1.378(7)	Cc2 - Hc2	0.9300
N - Cb4	1.374(6)	Cd1 - Cd6	1.373(8)	Cb1 - Hb1	0.9800
N - C3	1.456(7)	Ca4 - Ca3	1.402(7)	Ca6 - Ha6	0.9300
N - Cb5	1.442(7)	Cc6 - Cc1	1.376(8)	Ca4 - Ha4	0.9300
O2 - H2	0.8200	Cc6 - Cc5	1.378(8)	Cc6 - Hc6	0.9300
Cb4 - Cb3	1.413(7)	Ca2 - Ca3	1.361(8)	Cb5 - Hb5A	0.9700
Cb4 - Cc5	1.411(7)	Cd6 - Cd5	1.390(9)	Cb5 - Hb5B	0.9700
C2 - Cb1	1.524(8)	Cd2 - Cd3	1.392(10)	Cc5 - Hc5	0.9300
Cb2 - Ca5	1.527(6)	Cd5 - Cd4	1.354(11)	Ca3 - Ha3	0.9300
Cb2 - Cb1	1.535(6)	Cd4 - Cd3	1.346(14)	Cd6 - Hd6	0.9300
Cb2 - Cb3	1.516(7)	C1 - H1A	0.9600	Cd2 - Hd2	0.9300
C3 - Cd1	1.521(7)	C1 - H1B	0.9600	Cd5 - Hd5	0.9300
Cb3 - Cc2	1.379(7)	C1 - H1C	0.9600	Cd4 - Hd4	0.9300
Ca5 - Ca6	1.396(7)	C2 - H2A	0.9600	Cd3 - Hd3	0.9300
Ca5 - Ca4	1.351(7)	C2 - H2B	0.9600		
Cc2 - Cc1	1.382(7)	C2 - H2C	0.9600		

**Tabla 22.**

*Ángulos de enlace (°) en el compuesto THQ-Br.*

Ángulos de enlace (°) en el compuesto THQ-Br					
C1 - O1 - Ca1	117.6(4)	C3 - Cd1 - Cd2	119.3(5)		
Cb4 - N - C3	122.0(4)	Ca5 - Ca4 - Ca3	121.5(5)		
Cb4 - N - Cb5	120.5(4)	Cc5 - Cc6 - Cc1	119.5(5)		
C3 - N - Cb5	116.0(4)	N - Cb5 - Cb1	112.8(4)		
Ca2 - O2 - H2	110.00	Cb4 - Cc5 - Cc6	121.8(5)		
N - Cb4 - Cb3	121.5(4)	Br - Cc1 - Cc2	120.5(4)		
N - Cb4 - Cc5	120.9(4)	Br - Cc1 - Cc6	119.4(4)		
Cb3 - Cb4 - Cc5	117.7(4)	Cc2 - Cc1 - Cc6	120.1(5)		

Cb3 - Cb2 - Cb1	110.9(4)	O2 - Ca2 - Ca1	120.8(5)
Ca5 - Cb2 - Cb1	110.9(4)	O2 - Ca2 - Ca3	118.4(5)
Cb3 - Cb2 - Ca5	112.4(4)	Ca1 - Ca2 - Ca3	120.8(5)
N - C3 - Cd1	114.8(4)	Ca4 - Ca3 - Ca2	119.3(5)
Cb4 - Cb3 - Cb2	120.3(4)	Cd1 - Cd6 - Cd5	120.0(5)
Cb4 - Cb3 - Cc2	119.5(4)	Cd1 - Cd2 - Cd3	121.1(6)
Cb2 - Cb3 - Cc2	120.2(4)	Cd6 - Cd5 - Cd4	119.9(7)
Cb2 - Ca5 - Ca4	121.5(4)	Cd5 - Cd4 - Cd3	121.5(7)
Ca6 - Ca5 - Ca4	119.2(4)	Cd2 - Cd3 - Cd4	118.9(7)
Cb2 - Ca5 - Ca6	119.3(4)	O1 - C1 - H1A	110.00
Cb3 - Cc2 - Cc1	121.5(4)	O1 - C1 - H1B	109.00
C2 - Cb1 - Cb2	112.6(4)	O1 - C1 - H1C	109.00
Cb2 - Cb1 - Cb5	110.1(4)	H1A - C1 - H1B	110.00
C2 - Cb1 - Cb5	110.5(4)	H1A - C1 - H1C	110.00
O1 - Ca1 - Ca6	124.6(5)	H1B - C1 - H1C	109.00
Ca6 - Ca1 - Ca2	119.4(4)	Cb1 - C2 - H2A	110.00
O1 - Ca1 - Ca2	116.0(4)	Cb1 - C2 - H2B	109.00
Ca5 - Ca6 - Ca1	119.9(5)	Cb1 - C2 - H2C	109.00
C3 - Cd1 - Cd6	122.1(4)	H2A - C2 - H2B	109.00
Cd6 - Cd1 - Cd2	118.6(5)	H2A - C2 - H2C	109.00
H2B - C2 - H2C	109.00	N - Cb5 - Hb5A	109.00
Cb3 - Cb2 - Hb2	107.00	N - Cb5 - Hb5B	109.00
Ca5 - Cb2 - Hb2	108.00	Cb1 - Cb5 - Hb5A	109.00
Cb1 - Cb2 - Hb2	107.00	Cb1 - Cb5 - Hb5B	109.00
N - C3 - H3A	109.00	Hb5A - Cb5 - Hb5B	108.00
N - C3 - H3B	109.00	Cb4 - Cc5 - Hc5	119.00
Cd1 - C3 - H3A	109.00	Cc6 - Cc5 - Hc5	119.00
Cd1 - C3 - H3B	109.00	Ca4 - Ca3 - Ha3	120.00
H3A - C3 - H3B	107.00	Ca2 - Ca3 - Ha3	120.00
Cb3 - Cc2 - Hc2	119.00	Cd1 - Cd6 - Hd6	120.00
Cc1 - Cc2 - Hc2	119.00	Cd5 - Cd6 - Hd6	120.00
C2 - Cb1 - Hb1	108.00	Cd1 - Cd2 - Hd2	119.00
Cb2 - Cb1 - Hb1	108.00	Cd3 - Cd2 - Hd2	120.00
Cb5 - Cb1 - Hb1	108.00	Cd6 - Cd5 - Hd5	120.00
Ca5 - Ca6 - Ha6	120.00	Cd4 - Cd5 - Hd5	120.00
Ca1 - Ca6 - Ha6	120.00	Cd5 - Cd4 - Hd4	119.00
Ca5 - Ca4 - Ha4	119.00	Cd3 - Cd4 - Hd4	119.00
Ca3 - Ca4 - Ha4	119.00	Cd2 - Cd3 - Hd3	121.00

Cc5 - Cc6 - Hc6	120.00	Cd4 - Cd3 - Hd3	120.00
Cc1 - Cc6 - Hc6	120.00		

**Tabla 23.**

Ángulos de torsión (°) en el compuesto *THQ-Br*.

Ángulos de torsión (°) en el compuesto <i>THQ-Br</i>							
C1 - O1 - Ca1 - Ca6	6.0(8)	Cb4 - Cb3 - Cc2 - Cc1	0.6(7)				
C1 - O1 - Ca1 - Ca2	174.7(5)	Cb2 - Cb3 - Cc2 - Cc1	178.9(5)				
C3 - N - Cb4 - Cb3	170.0(5)	Cb2 - Ca5 - Ca6 - Ca1	179.0(4)				
C3 - N - Cb4 - Cc5	9.4(7)	Ca4 - Ca5 - Ca6 - Ca1	1.1(7)				
Cb5 - N - Cb4 - Cb3	4.8(7)	Cb2 - Ca5 - Ca4 - Ca3	178.7(5)				
Cb5 - N - Cb4 - Cc5	174.6(5)	Ca6 - Ca5 - Ca4 - Ca3	0.9(8)				
Cb4 - N - C3 - Cd1	84.9(6)	Cb3 - Cc2 - Cc1 - Br	179.5(4)				
Cb5 - N - C3 - Cd1	109.3(5)	Cb3 - Cc2 - Cc1 - Cc6	0.7(8)				
Cb4 - N - Cb5 - Cb1	33.5(6)	C2 - Cb1 - Cb5 - N	179.8(4)				
C3 - N - Cb5 - Cb1	160.5(4)	Cb2 - Cb1 - Cb5 - N	55.2(6)				
N - Cb4 - Cb3 - Cb2	0.4(7)	O1 - Ca1 - Ca6 - Ca5	178.5(5)				
N - Cb4 - Cb3 - Cc2	177.9(5)	Ca2 - Ca1 - Ca6 - Ca5	0.7(7)				
Cc5 - Cb4 - Cb3 - Cb2	179.8(4)	O1 - Ca1 - Ca2 - O2	1.6(7)				
Cc5 - Cb4 - Cb3 - Cc2	1.5(7)	O1 - Ca1 - Ca2 - Ca3	179.3(5)				
N - Cb4 - Cc5 - Cc6	178.2(5)	Ca6 - Ca1 - Ca2 - O2	179.1(5)				
Cb3 - Cb4 - Cc5 - Cc6	1.2(7)	Ca6 - Ca1 - Ca2 - Ca3	0.1(8)				
Ca5 - Cb2 - Cb3 - Cb4	147.4(4)	C3 - Cd1 - Cd6 - Cd5	177.0(5)				
Ca5 - Cb2 - Cb3 - Cc2	34.3(6)	Cd2 - Cd1 - Cd6 - Cd5	0.7(8)				
Cb1 - Cb2 - Cb3 - Cb4	22.6(6)	C3 - Cd1 - Cd2 - Cd3	176.6(6)				
Cb1 - Cb2 - Cb3 - Cc2	159.1(4)	Cd6 - Cd1 - Cd2 - Cd3	1.1(8)				
Cb3 - Cb2 - Ca5 - Ca6	122.9(5)	Ca5 - Ca4 - Ca3 - Ca2	0.2(8)				
Cb3 - Cb2 - Ca5 - Ca4	59.3(6)	Cc1 - Cc6 - Cc5 - Cb4	0.1(8)				
Cb1 - Cb2 - Ca5 - Ca6	112.4(5)	Cc5 - Cc6 - Cc1 - Br	179.9(4)				
Cb1 - Cb2 - Ca5 - Ca4	65.5(6)	Cc5 - Cc6 - Cc1 - Cc2	1.0(8)				
Cb3 - Cb2 - Cb1 - C2	172.7(4)	O2 - Ca2 - Ca3 - Ca4	179.4(5)				
Cb3 - Cb2 - Cb1 - Cb5	48.9(5)	Ca1 - Ca2 - Ca3 - Ca4	0.2(8)				
Ca5 - Cb2 - Cb1 - C2	61.7(6)	Cd1 - Cd6 - Cd5 - Cd4	1.4(9)				
Ca5 - Cb2 - Cb1 - Cb5	174.5(4)	Cd1 - Cd2 - Cd3 - Cd4	0.5(10)				
N - C3 - Cd1 - Cd6	19.6(7)	Cd6 - Cd5 - Cd4 - Cd3	3.1(11)				
N - C3 - Cd1 - Cd2	162.8(5)	Cd5 - Cd4 - Cd3 - Cd2	2.7(11)				

