



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LABORATORIO DE CRISTALOGRAFÍA



TRABAJO ESPECIAL DE GRADO
CRISTALIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS ÁCIDOS 3-
METILHIPÚRICO Y 4-METILHIPÚRICO MEDIANTE TÉCNICAS DE DIFRACCIÓN DE
RAYOS-X.

Br. RAMÍREZ R. JEANS W.
TUTOR: GERZON E. DELGADO
Co-TUTORA: ASILOÉ J. MORA

MÉRIDA, 2013

Agradecimientos

“Con el esfuerzo, dedicación y constancia se logran las metas”..... Hoy después de alcanzar una de ellas quiero agradecer:

A Dios todopoderoso, por mantenerme con vida, darme la oportunidad de haber estado aquí y llenarme de luz cada día... A esos seres maravillosos y especiales que han sido mis guías y compañía, entre ellos considero que se encuentran mis padres, hermanos, mi abuela Carmen, todos mis tíos quienes me han brindado apoyo a todos ellos les estaré toda mi vida agradecido.

A la ilustre Universidad de Los Andes en especial a la Facultad de Ciencias por abrirme las puertas.

A todo el equipo de Cristalografía, especialmente a mi tutor el Profesor Gerzon E. Delgado, estoy muy agradecido por todas sus enseñanzas, a la Profesora Asiloé Mora por toda la capacitación que me ha dado, la Profesora Graciela y Miguel Delgado y en conjunto al Msc. Jines quienes me dieron tanta motivación y apoyo.

Al laboratorio de Análisis instrumental, Catálisis y de Resonancia Magnética Nuclear de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes, por su valiosa ayuda.

Al Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas INZIT, por su valiosa ayuda en este proyecto de grado.

A todos mis amigos, en especial a **Marilia Guillén Guillén** a quien le debo tanto, por todo su apoyo y comprensión por haber estado allí siempre hasta en los momentos más difíciles, mil gracias amiga. A Oscar Silva, Álvaro Ocampo, María Hernandez, Viviana Ángel, Jessica Juarez, Julio Trejo, Guberlys Borges, Zaimaily Guillén, Robert Ramírez, Kristal Valera y Jesús Rodríguez a todos ellos muchas gracias por su valiosa compañía y apoyo durante toda la carrera.

A todos gracias

	Índice	Pag
1	Capítulo I. Aspectos generales	1
1.1	Generalidades	2
1.2	Química supramolecular, áreas de estudio e ingeniería de cristales	2
1.3	Áreas de estudio de la química supramolecular. Reconocimiento molecular	3
1.4	Auto-ensamblaje	3
1.5	Ingeniería de cristales	4
1.6	Interacciones no covalentes	5
1.6.1	Interacciones ión-ión	5
1.6.2	Interacciones ion-dipolo	6
1.6.3	Interacciones dipolo-dipolo	6
1.7	Interacción por puente de hidrógeno	6
1.7.1	Naturaleza del enlace de hidrógeno	8
1.7.2	Tipos de enlaces de hidrógeno	11
1.7.2.1	Enlace de hidrógeno intermolecular	11
1.7.2.2	Enlace de hidrógeno Intramolecular	12
1.7.2.3	Puente de hidrógeno bifurcado	12
1.7.2.4	Puente de hidrógeno trifurcado	12
1.8	Efecto cooperativo	13
1.9	Análisis de los enlaces de hidrógeno siguiendo la teoría de grafos	14
1.10	¿Que son los aminoácidos?	15
1.11	Definición de cristal	16
1.12	Estructura cristalina	17
1.13	Tipos de cristales	17
1.13.1	Cristales iónicos	17
1.13.2	Cristales covalentes	17
1.13.3	Cristales moleculares	18
1.13.4	Cristales metálicos	18
1.14	Cristalización	18
1.15	Técnicas de cristalización	18
1.15.1	Evaporación lenta de solvente	19
1.15.2	Enfriamiento lento de disoluciones saturadas	19
1.15.3	Evaporación lenta de mezcla de disolventes	19
1.15.4	Siembra de cristales	19
1.15.5	Sublimación	19
1.16	Antecedentes	19
1.17	Revisión cristalográfica de estructuras relacionadas	21
1.17.1	n-salisilicilglicina	21
1.17.2	Ácido hipúrico	21
1.17.3	Ácido p-aminohipúrico	22
1.17.4	Ácido p-clorohipúrico	23
1.17.5	Ácido p-bromohipúrico	23
1.18	Objetivos	24
1.18.1	Generales	24
1.18.2	Específicos	24
1.19	Hipótesis	25
	Bibliografía	25

Índice de figuras

Figura I.1	Algunos tipos de sintones supramoleculares representativos	4
Figura I.2	I.a) Homosintones y I.b) Heterosintones supramoleculares	5
Figura I.3	Interacción ion-ion entre cargas	5
Figura I.4	Interacción ion-dipolo	6
Figura I.5	Interacción dipolo-dipolo	6
Figura I.6	Interacción por puente de hidrógeno	7
Figura I.7	Algunos tipos de enlace de hidrógeno	7
Figura I.8	Complejo estable de aniones por la presencia de un protón	7
Figura I.9	Distancia de enlace	8
Figura I.10	Puentes de hidrógeno	8
Figura I.11	Grupos donadores (flechas azules), grupos aceptores (flechas rojas)	9
Figura I.12	perfil de potencial en función de la distancia para una interacción típica biomolecular	10
Figura I.13	Perfil de energía potencial para un sistema de enlace de hidrógeno asimétrico	10
Figura I.14	Situaciones extremas y escala de energías del enlace de hidrógeno	11
Figura I.15	Enlace puente de hidrógeno intermolecular	11
Figura I.16	Puente de hidrógeno Intramolecular	12
Figura I.17	a) Aceptor bifurcado por parte del grupo carbonilo y b) donador bifurcado por parte del grupo alcohol enlace de hidrógeno trifurcado del catión tri-etanolamonio, donde los	12
Figura I.18	tres átomos de oxígeno del grupo hidroxil convergen hacia el átomo donador N ⁺ -H y a su vez presentan similar simetría Efecto cooperativo de los enlaces de hidrógeno tipo cabeza-cola (---- ⁺ N-H----OCO ⁻ ----) en la glicina. En esta figura los átomos de oxígeno están	12
Figura I.19	representados por el color rojo, los de hidrógeno por el azul y los de nitrógeno por el color morado. Las líneas entre cortadas de color azul representan a los enlaces de hidrógeno	14
Figura I.20	Enlaces de hidrógeno descritos por grafos: (a) R ² ₂ (8); (b) C(4); (c) D; (d) S(6)	15
Figura I.21	Representación estructural general de los α-aminoácidos	15
Figura I.22	(a) l-α -aminoácido, (b) d-α-aminoácido	15
Figura I.23	Estructura zwitteriónica de un aminoácido	16

Figura I.24	Reacción del ácido benzoico con el aminoácido glicina	16
Figura I.25	Estructura de un cristal	17
Figura I.26	Isómeros del ácido metilhipúrico	24
Índice de tablas		
TABLA I.1	Energías calculadas (kcalmol^{-1}) y distancias de equilibrio para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno	9
TABLA I.2	Información estructural sobre la n-salisiloilglicina reportada en la literatura	21
TABLA I.3	Información estructural sobre el ácido hipúrico reportada en la literatura	22
TABLA I.4	Información estructural sobre el ácido p-aminohipúrico reportada en la literatura	22
TABLA I.5	Información estructural sobre el ácido p-clorohipúrico reportada en la literatura	23
TABLA I.6	Información estructural sobre el ácido p-bromohipúrico reportada en la literatura	24
2	Capítulo II. Aspectos generales de las técnicas de caracterización	27
2.1	Aspectos generales de las técnicas de caracterización	28
2.3	Difracción de Rayos-x	28
2.4	Difracción de rayos-x por un cristal	30
2.5	Simetría en cristales	32
2.6	Grupos puntuales	32
2.7	Grupos espaciales	34
2.8	Técnicas difractométrica	35
2.8.1	Método de monocristal o cristal único	35
2.8.2	Método de muestras policristalinas	36
2.9	Solución de las estructuras (métodos directos) SHELXS	37
2.10	Refinamiento por mínimos cuadrados SHELXL	38
2.11	Espectroscopia infrarrojo	41
2.11.1	Espectroscopia infrarroja con transformadas de Fourier (FT-IR)	41

2.12	Resonancia magnética nuclear	46
2.12.1	Resonancia magnética nuclear RMN- ¹³ C	50
	Bibliografía	52

Índice de figuras

Figura II.1	Interferencia constructiva (figura izquierda) o destructiva (figura derecha)	28
Figura II.2	Definición del vector recíproco	29
Figura II.3	Esfera de Reflexión	30
Figura II.4	<i>Las catorce Redes de Bravais</i>	34
Figura II.5	Difractómetro para muestras policristalinas marca BRUKER APEX II CCD	37
Figura II.6	Difractómetro de cristal único marca BRUKER APEX II CCD	37
Figura II.7	Modos vibracionales de una molécula	42
Figura II.8	Espectrómetro FT-IR PERKIN ELMER	46
Figura II.9	El espectro electromagnético	47
Figura II.10	Momento magnético de los núcleos atómicos distribuidos de manera aleatoria	47
Figura II.11	Efecto del campo magnético externo sobre núcleos magnéticamente activos	48
Figura II.12	Representación del aumento de la diferencia energética (ΔE) entre los estado de espín con el incremento de la fuerza del campo magnético	48
Figura II.13	Espectrómetro Bruker Avance DRX-400	51

Índice de tablas

Tabla II.1	Elementos de simetría puntual y su representación	33
Tabla II.2	Sistemas cristalinos	33
Tabla II.3	Cristales de buena calidad	36
Tabla II.4	Cristales de mala calidad	36
Tabla II.5	Líneas de comandos en el programa SHELXS	38
Tabla II.6	Líneas de comandos en el programa SHELXL	40
Tabla II.7	Región del espectro infrarrojo	43
Tabla II.8	Frecuencias de absorción de algunos grupos funcionales en el espectro infrarrojo	44
Tabla II.9	Valores de algunos desplazamientos químicos para ¹ H-RMN.	50
Tabla 1 II.0	Desplazamientos químicos de algunos tipos de carbonos. ¹	51
3	Capítulo III. Cristalización, caracterización espectroscópica y estructura cristalina del ácido <i>m</i>-metilhipúrico	54

3.1	Metodología	55
3.2	Cristalización	55
3.3	Análisis por espectroscopia infrarroja (IR) del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	56
3.4	Análisis del ácido <i>m</i> -metilhipúrico por espectroscopia de resonancia magnética nuclear RMN- ¹ H	59
3.5	Análisis por difracción de rayos-X en muestras policristalinas para el ácido 3-metilhipúrico	60
3.6	Determinación y refinamiento de la estructura cristalina del ácido <i>m</i> -metilhipúrico por difracción de rayos-x por el método de cristal único	61
3.7	Análisis de la estructura del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	65
3.8	Planos y ángulo de torsión del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	67
3.9	Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino del ácido <i>m</i> -metilhipúrico siguiendo la teoría de grafos	68
3.10	Comparación de las estructuras obtenidas experimentalmente del ácido <i>m</i> -metilhipúrico con las reportadas en la base de datos de Cambridge (CSD versión 5.34, mayo 2013)	70
	Bibliografía	73

Índice de figuras

Figura III.1	Equipo utilizado para la recristalización	55
Figura III.2	Esquema molecular del isómero del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	55
Figura III.3	Espectro IR del ácido <i>m</i> -metilhipúrico reportado en la literatura	57
Figura III.4	Espectro IR del ácido <i>m</i> -metilhipúrico experimental	58
Figura III.5	Espectro RMN- ¹ H del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	59
Figura III.6	Patrón indexado de difracción de polvo de rayos X del ácido 3-metilhipúrico	61
Figura III.7	Unidad asimétrica y etiquetado para cada átomo en el ácido <i>m</i> -metilhipúrico	65
Figura III.8	Ángulo y planos de torsión del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	67
Figura III.9	Ángulo y planos de torsión del grupo amido con respecto al anillo del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	68
Figura III.10	Empaquetamiento cristalino del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	69
Figura III.11	Dímero acido-acido del isómero del ácido 3-metilhipúrico	69
Figura III.12	Cadenas en zigzag de segundo orden del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	70
Figura III.13	Homosintones de las estructuras reportadas en la base de datos	71
Figura III.14	Grafos representativos de la estructura IVOJUZ	71
Figura III.14	Cadenas a lo largo del eje (a) de la estructura HIPAC01	72

Figura III.16	Cadenas sinusoidales de segundo orden en la estructura cristalina de IVOJUZ	72
----------------------	---	-----------

Índice de tablas

Tabla III.1	Pruebas de solubilidad del isómero del ácido 3-metilhipúrico	55
Tabla III.2	Puntos de fusión de los cristales obtenidos	56
Tabla III.3	Asignación de las bandas de absorción del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	58
Tabla III.4	Asignación de las señales Espectro RMN- ¹ H del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	60
Tabla III.5	Parámetros de celda unidad y figuras de mérito del ácido 3-metilhipúrico	60
Tabla III.6	Comandos utilizados para la asignación de los átomos de hidrógenos correspondientes a cada grupo en el ácido <i>m</i> -metilhipúrico	62
Tabla III.7	Factores de confiabilidad obtenidos al finalizar el refinamiento estructural para <i>m</i> -metilhipúrico	62
Tabla III.8	Datos cristalográficos y condiciones experimentales del estudio de difracción de rayos-X de monocristal	63
Tabla III.9	Posiciones atómicas y factores de temperatura equivalentes de los átomos no hidrógenos del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	64
Tabla III.10	Factores de desplazamiento anisotrópicos de los átomos no hidrógeno del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	64
Tabla III.11	Distancias de enlace del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	66
Tabla III.12	Ángulos de enlace de ácido <i>m</i> -metilhipúrico	66
Tabla III.13	Ángulos de torsión del ácido <i>m</i> -metilhipúrico	67
Tabla III.14	Geometría de los enlaces de hidrógeno en el ácido 3-metilhipúrico	68
4	Capítulo IV. Cristalización, caracterización espectroscópica y estructura cristalina del ácido 4-metilhipúrico	74
4.1	Metodología	75
4.2	Cristalización	75
4.3	Caracterización espectroscópica	76
4.3.1	Análisis por espectroscopia infrarroja (IR) del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	76
4.4	Análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear RMN- ¹ H del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	78
4.5	Análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear RMN- ¹³ C del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	79
4.6	Análisis por difracción de rayos-X en muestras policristalinas para el ácido 4-metilhipúrico	81
4.7	Determinación y refinamiento de la estructura cristalina del ácido <i>p</i> -metilhipúrico por difracción de rayos-X por el método de cristal único	82
4.8	Análisis de la estructura del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	85
4.9	Planos y ángulo de torsión del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	87
4.10	Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino del ácido <i>p</i> -metilhipúrico siguiendo la teoría de grafos	88

4.11	Comparación de la estructura obtenida experimentalmente del ácido <i>p</i> -metilhipúrico con las reportadas en la base de datos de Cambridge (CSD versión 5.34, mayo 2013)	90
4.12	Comparación de la configuración de los isómeros ácidos <i>o</i> , <i>m</i> y <i>p</i> -metilhipúrico	91
	Bibliografía	92

Índice de figuras

Figura IV.1	Esquema molecular del isómero del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	75
Figura IV.2	Espectro IR del ácido <i>p</i> -metilhipúrico reportado en la literatura	76
Figura IV.3	Espectro IR del ácido <i>p</i> -metilhipúrico experimental	77
Figura IV.4	Espectro RMN- ¹ H del ácido <i>p</i> -metilhipúrico experimental en solución de DMSO	79
Figura IV.5	Espectro RMN- ¹³ C del ácido <i>p</i> -metilhipúrico experimental	80
Figura IV.6	Patrón de indexado de difracción de polvo de rayos-x del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	81
Figura IV.7	Unidad asimétrica y etiquetado para cada átomo en el ácido <i>p</i> -metilhipúrico	85
Figura IV.8	Ángulo y planos de torsión del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	88
Figura IV.9	Ángulo y planos de torsión del grupo amido con respecto al anillo del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	88
Figura IV.10	Cadenas C(5) del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	89
Figura IV.11	Estructura y empaquetamiento del ácido 4-metilhipúrico.	90
Figura IV.12	Cadenas formadas entre el ácido 4-metilhipúrico ácido <i>p</i> -clorohipúrico.	90
Figura IV.13	Torsión del grupo amido respecto al plano del anillo en los ácidos <i>o</i> , <i>m</i> y <i>p</i> -metilhipúrico	91
Figura IV.14	Ángulo y planos de torsión desde otros átomos de ácido <i>o</i> -metilhipúrico	91
Figura IV.15	Ángulos de torsión formados por el ácido <i>o</i> -metilhipúrico	92

Índice de tablas

Tabla IV.1	Pruebas de solubilidad del isómero del ácido 4- metilhipúrico	75
Tabla IV.2	Puntos de fusión de los cristales obtenidos	76
Tabla IV.3	Asignación de las bandas de absorción del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	78
Tabla IV.4	Asignación de las señales del espectro RMN- ¹ H del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	79
Tabla IV.5	Señales del espectro de RMN- ¹³ C del ácido <i>p</i> -metilhipúrico experimental	80
Tabla IV.6	Parámetros de celda unidad y figuras de mérito del ácido 4-metilhipúrico	81
Tabla IV.7	Comandos utilizados para la asignación de los átomos de hidrógenos correspondientes a cada grupo en el ácido <i>p</i> -metilhipúrico	82
Tabla IV.8	Factores de confiabilidad obtenidos al finalizar el refinamiento estructural para <i>p</i> -metilhipúrico	82

Tabla IV.9	Datos cristalográficos y condiciones experimentales del estudio de difracción de rayos-X de monocristal	83
Tabla IV.10	Posiciones atómicas y factores de desplazamiento isotrópicos de los átomos no hidrógenos del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	84
Tabla IV.11	Factores de desplazamiento anisotrópicos de los átomos no hidrógeno del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	84
Tabla IV.12	Distancias de enlace del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	86
Tabla IV.13	Ángulos de enlace de ácido <i>p</i> -metilhipúrico	86
Tabla IV.14	Ángulos de torsión del ácido <i>p</i> -metilhipúrico	87
Tabla IV.15	Enlaces de hidrógeno del ácido del ácido 4-metilhipúrico	89
5	Capítulo V. Conclusiones	93
5.1	Conclusiones	94



ACTA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

Los suscritos Miembros para integrar el Jurado examinador del Trabajo Especial de Grado del Br. **Jeans Wills Ramirez Ramirez**, titular de la cédula de identidad N° V-18.620.032, estudiante de la Facultad de Ciencias, especialidad Química, reunidos el día lunes dieciocho (18) de noviembre de dos mil trece (2013), en el Departamento de Química, hacemos constar que:

- b) Hemos leído y discutido el trabajo titulado:
"Cristalización y Determinación estructural de los ácidos 3-metilhipúrico y 4-metilhipúrico difracción de rayos-X " mediante técnicas de difracción de rayos-X "
- b) En el día de hoy el candidato a Licenciado ha hecho Defensa Pública de su trabajo sobre el cual lo hemos examinado.

Por ello, declaramos en Mérida, a los dieciocho (18) días del mes de noviembre de dos mil trece (2013).

APROBADA Y RECOMENDADA PARA SU PUBLICACIÓN CON LA CALIFICACIÓN DE VEINTE (20) PUNTOS

Daniel Morales

FIRMA DEL JURADO



Gerzon Delgado
Tutor

Carlos Ayala

Este trabajo fue realizado bajo la co-tutoría de la Profa. Asiloé Mora, en las instalaciones de la Facultad de Ciencias.

Asiloé Mora

/mireya **COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN**
Departamento de Química

Capítulo I

Aspectos generales

1.1 Generalidades

A partir del estudio de la asociación de macromoléculas complejas con una arquitectura definida y con capacidad de autoensamblarse, se ha desarrollado una nueva disciplina que va más allá del enlace covalente, conocida como Química Supramolecular. Este término fue introducido por Jean Marie Lehn en 1978 (premio Nobel en Química, 1987) ^[1], quien la definió como “la química más allá de la química molecular”, está basada en los enlaces no-covalentes y tiene como objetivo fundamental el llegar a controlar el enlace intermolecular.

Actualmente, el concepto es más amplio, y se refiere a la organización de entidades de gran complejidad, que resultan de la asociación de dos o más especies químicas por interacciones no covalentes. Las interacciones no covalentes incluyen a los enlaces de hidrógeno, interacciones π - π , el efecto hidrofóbico, las fuerzas de dispersión, las interacciones electrostáticas, así como con otras interacciones más fuertes como el enlace covalente coordinado.^[2]

1.2 Química supramolecular, áreas de estudio e ingeniería de cristales

La química supramolecular es un campo interdisciplinario de la ciencia que abarca las características físicas, químicas y biológicas relacionadas con especies químicas de mayor complejidad que las moléculas mismas, que están unidas y organizadas por medio de interacciones intermoleculares no covalentes. Los objetos de estudio de la química supramolecular son las entidades supramoleculares, en donde las interacciones intermoleculares forman las bases de los procesos de reconocimiento altamente específico, reacción, transporte, regulación, etc., que ocurren en los sistemas vivos, tales como la unión de un sustrato a una proteína receptora, reacciones enzimáticas, auto-ensamblaje de complejos proteicos, asociación inmunológica antígeno-anticuerpo, lectura intermolecular, traslación y transcripción del código genético, regulación de la expresión genética por la unión ADN-proteína, entrada de un virus al interior de una célula, señales para la inducción del sistema de neurotransmisores, reconocimiento celular, entre otros.^[3]

La química supramolecular se divide en dos áreas que están parcialmente solapadas. Una de ellas está compuesta por las supermoléculas; las cuales están definidas por especies discretas oligomoleculares que resultan de la asociación intermolecular de unos pocos componentes, por ejemplo un receptor y su sustrato, siguiendo los principios del reconocimiento molecular. La otra está compuesta por los ensamblajes supramoleculares, que son entidades polimoleculares producto de la asociación espontánea de un número indefinido de componentes dentro de una fase específica, teniendo, más o menos, una organización microscópica bien definida y unas características

macroscópicas que dependen de su naturaleza, tales como las membranas, vesículas, micelas, fases mesomórficas, estructuras cristalinas, entre otros.^[3]

Dentro de las interacciones intermoleculares están los enlaces de hidrógeno que juegan un papel importante en las estructuras supramoleculares, y representan la interacción direccional más confiable siendo considerada la llave maestra en el reconocimiento molecular y en la ingeniería de cristales.^[3]

1.3 Áreas de estudio de la química supramolecular. Reconocimiento molecular

El reconocimiento molecular es un concepto de la Química Supramolecular que corresponde a la capacidad que tienen las moléculas de reconocerse mutuamente y viene definido por la energía y la información involucradas en el enlace no-covalente y la selección del sustrato por una molécula receptora determinada. Para ello la interacción sustrato-receptor debe basarse en la afinidad entre ambos en cuanto a forma, tamaño, conformación, polaridad, polarizabilidad, fuerzas de van der Waals, etc. La afinidad entre dos moléculas es una expresión de la complementariedad existente entre ellas. Esta afinidad o complementariedad expresa una información física y/o química a transmitirse entre las moléculas involucradas. A su vez, esta información molecular se revierte en el compuesto supramolecular formado, pues al aproximarse sustrato y receptor pueden ocurrir variaciones de polaridad en uno u otro por el efecto electrostático, formación de puentes de hidrógeno, etc., que provoque un cambio en la conformación de uno o ambos.

La complementariedad entre sustrato y receptor puede llegar a expresar un efecto cooperativo entre ambos o entre dos sustratos retenidos por un mismo receptor. Así pues, el reconocimiento molecular implica una previa identificación para una posterior fijación del sustrato por el receptor, con una previa preorganización de este último, mediante la coordinación no-covalente.^[4]

1.4 Auto-ensamblaje

El término de auto-ensamblaje se puede definir como la asociación espontánea de entidades pequeñas, en condiciones de equilibrio, para la formación de agregados estables y perfectamente estructurados. Estos procesos de auto-ensamblaje están indisolublemente unidos a la idea del reconocimiento molecular: el reconocimiento entre las unidades moleculares que conduce y dirige la construcción de la supramolécula.^[2]

1.5 Ingeniería de cristales

Las fuerzas en un cristal orgánico presentan una mezcla de interacciones isotrópicas y anisotrópicas de distinta magnitud y polarizabilidad. Las primeras están representadas por interacciones van der Waals o de dispersión tipo London, y las segundas por los enlaces de hidrógeno. Sin embargo, se ha observado de manera repetitiva ciertos bloques de construcción, denominados sintones supramoleculares que ayudan a la conformación de estos cristales. Dichos sintones exhiben un patrón molecular determinado con interacciones características, y tienden a cristalizar en arreglos establecidos y favorecidos energéticamente. Estos pueden coexistir con eficiencia en un empaquetamiento cristalino compacto. La identificación y clasificación de estos denominados sintones para su utilización racional y sistemática en la construcción de nuevos materiales sólidos con propiedades químicas y físicas particulares es lo que se conoce como “Ingeniería de Cristales”.[5]

Algunos de los sintones supramoleculares más representativos se muestran en la Figura I.1.[6]

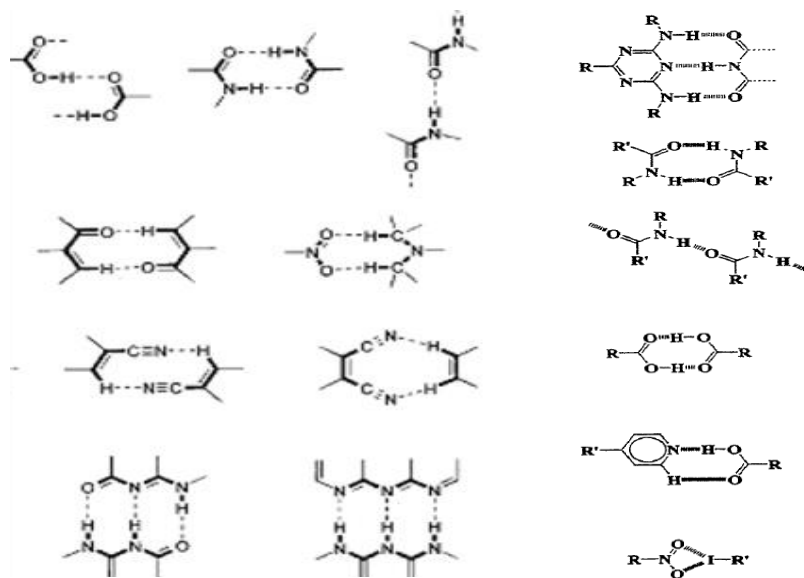


Figura I.1. Algunos tipos de sintones supramoleculares representativos.[6]

Pueden identificarse dos tipos de sintones supramoleculares, aquellos que son el resultado de la interacción entre grupos funcionales auto-complementarios (**homosintones**) y aquellos que están compuestos por grupos funcionales diferentes pero complementarios entre sí (**heterosintones**) ver Figura I.2.[6]

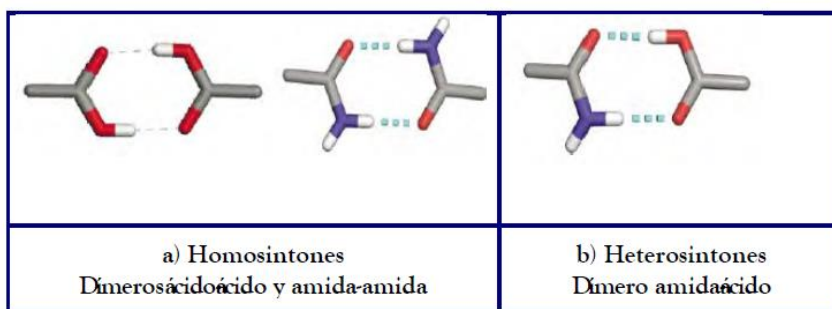


Figura I.2. I.a) Homosintones y I.b) Heterosintones supramoleculares.^[6]

Los ácidos carboxílicos son los grupos funcionales comúnmente usados en las estrategias metodológicas de la ingeniería de cristales, por su facilidad de formar enlaces de hidrógeno. Además, también se pueden incluir aquellos compuestos que poseen grupos funcionales donadores y aceptores de enlace de hidrógeno para el diseño sistemático de estructuras cristalinas. En este sentido, los cristales orgánicos son un buen ejemplo de supramoléculas, donde cada fragmento molecular se encuentra unido a sus vecinos a través de asociaciones no-covalentes. La formación de los sólidos orgánicos se lleva a cabo mediante el mencionado autoensamblaje molecular.

Las estructuras cristalinas de compuestos orgánicos, pueden describirse entonces, como redes donde las moléculas actúan como nodos y las interacciones son las conexiones entre ellos.^[6]

1.6 Interacciones no covalentes

Existen una gran variedad de interacciones entre moléculas que influyen en las propiedades moleculares. En forma colectiva se llaman fuerzas intermoleculares, que pueden ser fuerzas de van der Waals, o interacciones no covalentes como interacciones del tipo ión-ión, ión-dipolo, dipolo-dipolo y puente de hidrógeno.^[7]

1.6.1 Interacciones ión-ión: este tipo de interacciones son las que ocurren a nivel catión-anión, entre distintas moléculas cargadas, y que por tanto tenderán a formar una unión electrostática entre los extremos de cargas opuestas, lo que dependerá en gran medida de la electronegatividad de los elementos constitutivos.



Figura I.3. Interacción ión-ión entre cargas.

1.6.2 Interacciones ion-dipolo: estas son interacciones que ocurren entre especies con carga. Las cargas similares se repelen, mientras que las opuestas se atraen. Es la fuerza que existe entre un ion y una molécula polar neutra que posee un momento dipolar permanente, las moléculas polares son dipolos que tienen un extremo positivo y un extremo negativo. Los iones positivos son atraídos al extremo negativo de un dipolo, en tanto que los iones negativos son atraídos al extremo positivo. La magnitud de la energía de interacción depende de la carga sobre el ión (Q), el momento dipolar del dipolo (μ), y de la distancia del centro del ión al punto medio del dipolo (d). Estas fuerzas ión-dipolo son importantes en las soluciones de las sustancias iónicas en líquidos.^[6]

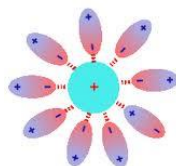


Figura I.4. Interacción ion-dipolo.^[6]

1.6.3 Interacciones dipolo-dipolo: son las que se producen entre dos moléculas con dipolos permanentes. Estas funcionan de forma similar a las interacciones iónicas, pero son más débiles debido a que poseen solamente cargas parciales.

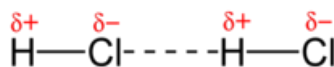


Figura I.5. Interacción dipolo-dipolo.

1.7 Interacción por puente de hidrógeno

Los químicos alemanes Hantzsch y Werner, en el año de 1902, buscando interpretar algunas propiedades inherentes a pequeñas moléculas asociadas, fueron los primeros en dar cuenta de la existencia de una interacción intermolecular débil en agregados de moléculas de HCl y NH₃, entre otras, existente entre grupos funcionales de moléculas vecinas, y en donde un átomo de hidrógeno estaba covalentemente unido a un átomo electronegativo. A esta interacción le dieron el nombre de *nebenvalenz*, cuyo significado es “la menor valencia”. Más tarde, en 1912, Moore y Winmill hicieron mención directa del enlace de hidrógeno al elucidar la estructura molecular del hidróxido de trimetilamonio.^[3]

Este tipo de asociación intermolecular constituye un tipo de interacción muy importante de carácter dipolo-dipolo. En este caso el átomo de hidrógeno es atraído simultáneamente por dos átomos entre los que se encuentra, y el resultado es la formación de un enlace especial, que se denomina puente de hidrógeno. Es difícil determinar a qué tipo de enlace corresponde realmente, puesto que la obligación impuesta a los electrones de ocupar orbitales estables, hace difícil atribuir carácter puramente covalente

a dicho enlace. Muchos autores creen que el enlace tiene mayor carácter iónico, puesto que se presenta tan solo entre el protón H^+ , fuertemente positivo, y los iones F^- , Cl^- , O^- , N^- , fuertemente electronegativos. La fuerza del enlace aumenta con la electronegatividad de los átomos enlazados, de tal manera que sigue la serie $F > O > N$ [4].

Por otro lado el concepto de puente de hidrógeno fue introducido por primera vez por Latimer y Rodebush, e independientemente de M. Huggins, en el año 1920. Ellos enmarcaron la definición del enlace de hidrógeno dentro de la teoría de valencia de Lewis. La exposición de Latimer y Rodebush reza: “Un par de electrones libres del agua puede ejercer una fuerza necesaria sobre un átomo de hidrógeno ubicado en otra molécula de agua, de modo que, las dos moléculas de agua terminan juntándose”.^[6] De manera estructural esta definición se puede representar como:

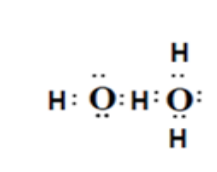


Figura I.6. Interacción por puente de hidrógeno.^[6]

Este tipo de enlace aparece en un restringido número de moléculas que poseen átomos de hidrógenos unidos a átomos muy electronegativos y de reducido volumen atómico, como son, O, N y S. Es debido a esto que Linus Pauling estudio al enlace de hidrógeno, y entre 1928 a 1949 propuso una serie de definiciones en términos de diferencias de electronegatividades de los átomos enlazados y de la teoría mecánico-cuántica del enlace de valencia.

La primera de ella, enunciada en 1928, concluye que el enlace de hidrógeno es el enlace a un átomo de hidrógeno entre dos átomos electronegativos, tal y como se muestra en la Figura I.7.

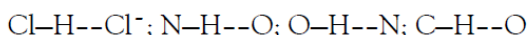


Figura I.7. Algunos tipos de enlace de hidrógeno.^[6]

Además, dicho hidrógeno tiene un número de coordinación igual a dos y, por lo tanto, el hidrógeno actúa como un pequeño catión que atrae a un anión a una distancia de equilibrio internuclear igual al radio del anión, que a su vez atrae otro anión formando un complejo estable^[3], tal y como se muestra en la Figura I.8:

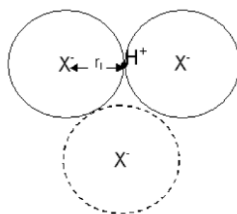


Figura I.8. Complejo estable de aniones por la presencia de un protón.^[3]

1.7.1 Naturaleza del enlace de hidrógeno

En un puente de hidrógeno el átomo de hidrógeno está parcialmente compartido entre dos átomos relativamente electronegativos, como pueden ser el nitrógeno y el oxígeno. El donador o dador del enlace de hidrógeno es el grupo que incluye tanto al átomo al que el hidrógeno está más estrechamente unido como al propio átomo de hidrógeno, mientras que el aceptor del enlace de hidrógeno es el átomo menos estrechamente unido al átomo de hidrógeno. La electronegatividad del átomo al cual el hidrógeno está unido covalentemente aparta la densidad electrónica del átomo de hidrógeno, de forma que este desarrolla una carga positiva parcial (δ^+) a través de una interacción electrostática. Así pues, el átomo de hidrógeno puede interactuar con un átomo que tenga una carga negativa parcial (δ^-).^[8]

Los puentes de hidrógeno tienen energías que van de 4 a 120 kJ mol⁻¹ (1 a 5 kcal mol⁻¹), por tanto, son mucho más débiles que los enlaces covalentes. Los enlaces de hidrógeno son también algo más largos que los enlaces covalentes; sus distancias de enlace (medidas desde el átomo de hidrógeno) varían entre 1,5 y 4.6 Å.

Los enlaces de hidrógeno más fuertes tienen tendencia a ser aproximadamente lineales, de tal forma que el dador de hidrógeno, es decir el átomo de hidrógeno y el aceptor se encuentran idealmente formando un ángulo cercano a los 180° ver Figura I.9.^[8]



Figura I.9. Distancia de enlace.^[8]

Dador de puente de hidrogeno Aceptor de puente de hidrogeno

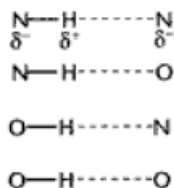


Figura I.10. Puentes de hidrógeno. Las líneas discontinuas representan los puentes de hidrógeno. Se muestran las posiciones de las cargas (δ^+ y δ^-).^[8]

La Figura I.11 muestra las diferentes estructuras orgánicas capaces de donar y aceptar enlaces de hidrógeno, por otro lado, la Tabla I.1 muestra las energías calculadas en (kcalmol⁻¹) y distancias de equilibrio para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno

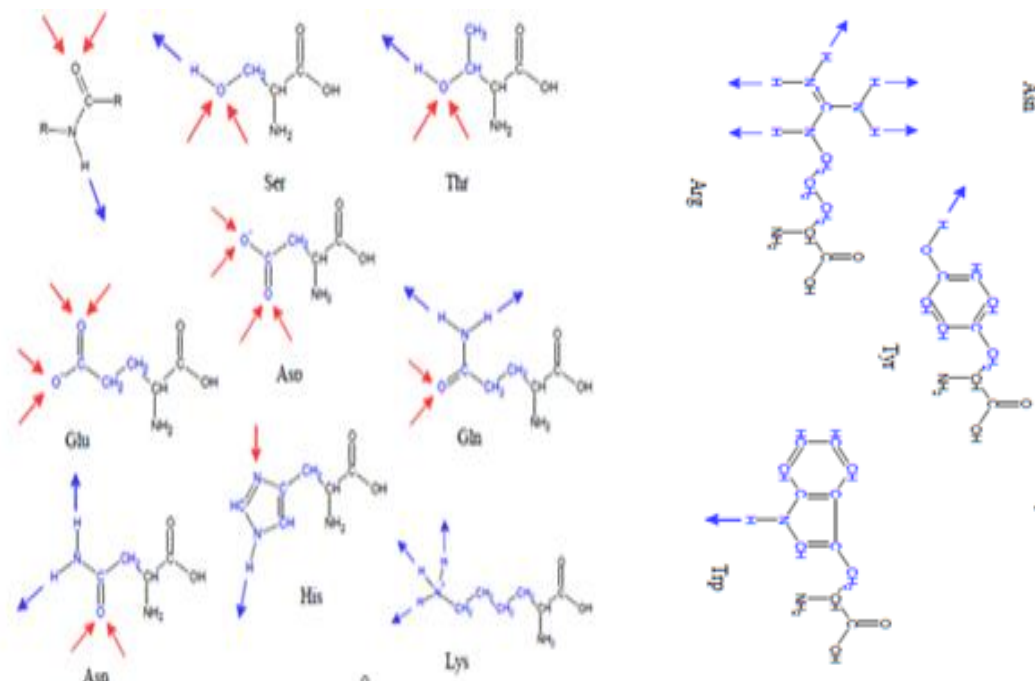


Figura I.11. Grupos donadores (flechas azules), grupos aceptores (flechas rojas).

Tabla I.1. Energías calculadas (kcal mol^{-1}) y distancias de equilibrio para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno. ^[9]

Enlace de Hidrógeno	$\Delta E/\text{Kcal.mol}^{-1}$	D/Å
$[\text{F} \cdots \text{F}]^+$	39	2,30
$[\text{OH}_2 \cdots \text{OH}_2]^+$	33	2,48
$[\text{NH}_4 \cdots \text{NH}_3]^+$	24	2,85
$[\text{CH}_2 \cdots \text{OH}]$	23	2,44
$\text{NH}_4^+ \cdots \text{OH}_2$	18,9	2,77
$\text{OH}_2 \cdots \text{Cl}^-$	13,5	3,27
$[\text{NH}_3 \cdots \text{NH}_2]^+$	10,2	2,91
$\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{H}$	7,4	
$\text{Cl}-\text{H} \cdots \text{OH}_2$	5,4	
$\text{OH}_2 \cdots \text{OH}_2$	5,0	
$\text{N}=\text{C}=\text{H} \cdots \text{OH}_2$	3,8	3,12
$\text{Me}-\text{OH} \cdots \text{Ph}$	2,8	
$\text{OH}_2 \cdots \text{F}-\text{CH}_3$	2,4	
$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \cdots \text{OH}_2$	2,2	
$\text{Cl}-\text{H} \cdots \text{SeH}_2$	2,0	
$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \cdots \text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	1,4	4,16
$\text{SH}_2 \cdots \text{SH}_2$	1,1	
$\text{CH}_4 \cdots \text{OH}_2$	0,6	
$\text{CH}_4 \cdots \text{SH}_2$	0,4	
$\text{CH}_4 \cdots \text{FCH}_3$	0,2	

El enlace de hidrógeno no ocurre frecuentemente como una entidad aislada, sino que normalmente forma redes. Dentro de estas redes la energía del enlace de hidrógeno no es aditiva. En la Tabla I.1 se pueden observar algunos sistemas de enlaces de hidrógeno, los cuales pueden llegar a ser tan débiles que son apenas distinguibles de las interacciones de van der Waals, mientras que los más fuertes pueden llegar a compararse como los enlaces covalentes más débiles.

En la Figura I.12 se muestra la representación esquemática del perfil de energía potencial en función de la distancia de una interacción intermolecular típica, dado por un enlace de hidrógeno H-A. La mínima energía se tiene cuando la distancia d_0 llega al equilibrio, haciéndose negativa si $d > d_0$, y positiva sólo para distancias más cortas. La línea cero en energía separa las regiones energéticas estabilizadoras ($E < 0$) de las desestabilizadoras ($E > 0$).^[10]

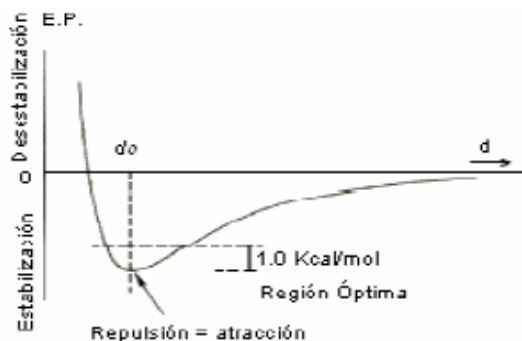


Figura I.12. Perfil de energía potencial en función de la distancia para una interacción típica biomolecular.^[10]

En la Figura I.12 se puede observar cómo se origina una fuerza de distancias, $d \neq d_0$, que pretenderá estabilizar la geometría óptima de interacción del sistema; donde, para todas las distancias $d > d_0$, esta fuerza se hace atractiva. En cambio, si estas distancias son tales que $d < d_0$, esta fuerza se hace repulsiva. La fuerza de atracción más fuerte tiene lugar en el punto de inflexión de la curva, que representa una geometría muy inestable. Por otra parte, la fuerza repulsiva se hace muy grande si se acorta mucho el valor de d . Si ahora se extiende la descripción de la función de potencial para el enlace de hidrógeno asimétrico XH---A, se tiene un perfil de energía potencial, tal y como se muestra en la Figura I.13.

Es razonable pensar, que el átomo de hidrógeno esté estrechamente asociado más a X que a A.

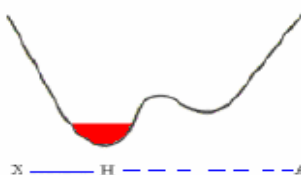


Figura I.13. Perfil de energía potencial para un sistema de enlace de hidrógeno asimétrico.^[10]

De acuerdo a la Figura I.14, el enlace de hidrógeno presenta tres situaciones extremas para diferenciar las energías, proporcionando una escala colorimétrica de energías, la cual sirve de guía al equilibrio del carácter electrostático y a la naturaleza de las interacciones de van der Waals, como también destaca la covalencia a cualquier interacción del tipo X---H...A, donde se resume que para las interacciones débiles, el carácter covalente es muy pequeño y se puede interpretar como transferencia de carga, y para una interacción del

tipo van der Waals este presenta componentes dispersivos y repulsivos.^[11]

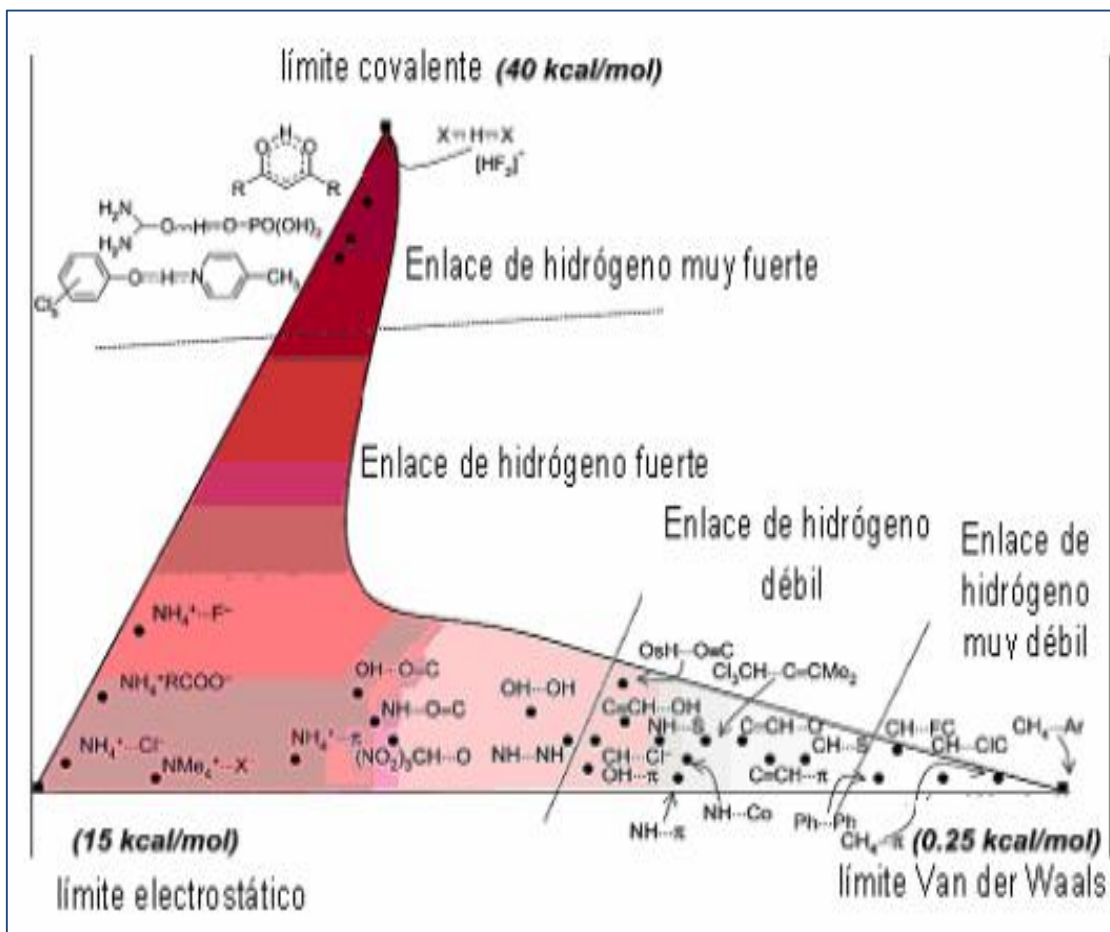


Figura I.14. Situaciones extremas y escala de energías del enlace de hidrógeno.^[11]

1.7.2 Tipos de enlaces de hidrógeno

1.7.2.1 Enlace de hidrógeno intermolecular: este tipo de enlace ocurre por el efecto de interacción de un gran número de moléculas que poseen grupos donadores y aceptores de hidrógeno ver Figura I.15, se genera entre moléculas distintas ó bien, a través de la asociación de moléculas del mismo tipo como en el caso del agua, siendo este tipo de enlace de gran importancia en la asociación de aminoácidos y proteínas.^[9]

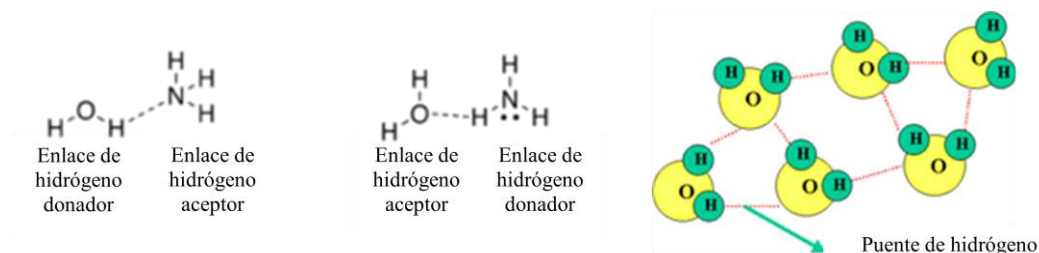


Figura I.15. Enlace puente de hidrógeno intermolecular.^[9]

1.7.2.2 Enlace de hidrógeno intramolecular: este tipo de enlace ocurre dentro de la misma molécula de modo que le confiere mayor estabilidad. Puede ser causada por una deslocalización de carga ver Figura I.16; así, por ejemplo, es el caso en un equilibrio ceto-enol debido a la proximidad del grupo donador y aceptor de hidrógeno que se encuentran dentro de la molécula. Los enlaces de hidrógeno intramoleculares intervienen en la formación de las estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias de las proteínas y en la estabilidad de los ácidos nucleídos. En éstos últimos, los puentes de hidrógeno son los que unen los pares de bases de las dos cadenas de ADN, formando la doble hélice.^[12]

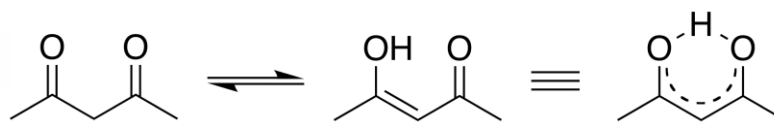
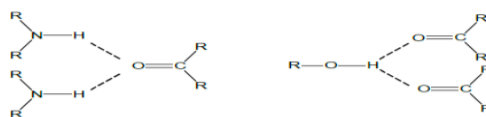


Figura I.16. Puente de hidrógeno intramolecular.^[12]

1.7.2.3 Puente de hidrógeno bifurcado: muchos de los puentes de hidrógeno en las proteínas, son miembros de redes en las que cada donante está unido a dos aceptores (un puente de hidrógeno bifurcado) Figura I.17b, así como también puede darse el caso de una formación de puente de hidrógeno en la cual el aceptor se bifurca^[12] ver Figura I.17a.



I.a). Aceptor bifurcado

I.b). donador bifurcado

Figura I.17. a) Aceptor bifurcado por parte del grupo carbonilo y b) donador bifurcado por parte del grupo alcohol.^[12]

1.7.2.4 Puente de hidrógeno trifurcado: en un enlace de hidrógeno trifurcado, existen cuatro centros de enlace, tal como lo muestra la Figura I.18. Sin embargo, este tipo de enlace es muy raro debido a que requieren alta densidad espacial de los átomos aceptores.

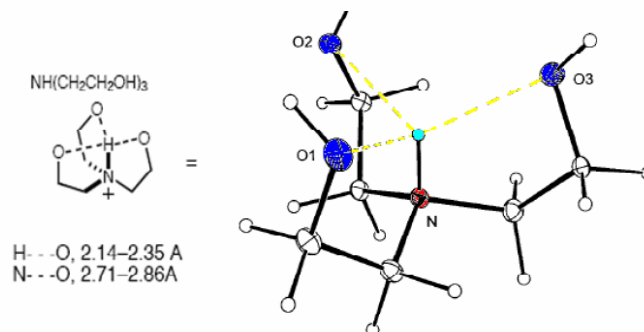


Figura I.18. Enlace de hidrógeno trifurcado del catión tri-etanolamonio, donde los tres átomos de oxígeno del grupo hidroxilo convergen hacia el átomo donador N^+H , y a su vez presentan similar simetría.^{[13],[14]}

1.8 Efecto cooperativo

Cuando se establecen dos o más enlaces de hidrógeno entre dos moléculas de soluto, por razones geométricas la formación del primer enlace de hidrógeno incrementa gradualmente la posibilidad de que se forme el segundo enlace de hidrógeno. Una vez que se ha establecido éste, se incrementa la probabilidad de que se forme un tercero, y así sucesivamente, conduciendo a una asociación muy fuerte entre las moléculas de soluto, las cuales pueden superar los efectos de competencia de las moléculas del agua. El incremento de la fuerza de atracción entre dos moléculas por la cooperación de muchos enlaces débiles se le llama efecto cooperativo. El enlace de hidrógeno cooperativo es una característica exhibida tanto por las proteínas como por los ácidos nucleicos, cuyas moléculas pueden contener docenas, centenares e inclusive millares de enlaces de hidrógeno cooperativos. La cooperatividad del enlace de hidrógeno en las macromoléculas depende de las posiciones relativas de los grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno, generando estructuras moleculares extendidas.^[15] De esta manera, como el efecto cooperativo en los enlaces de hidrógeno permite formar estructuras extendidas, en el caso particular de los cristales pueden formar arreglos periódicos moleculares de carácter bi- y tri-dimensional.

Debido a la polarizabilidad o a la transferencia de carga de estas estructuras extendidas construidas con n moléculas unidas por enlaces de hidrógeno, la energía del enlace de hidrógeno en esas estructuras es mayor que la suma de los enlaces individuales, es decir;

$$E(H\cdots A)_n > nE(H\cdots A).$$

En consecuencia, la cooperatividad es no aditiva. Los primeros estudios de cooperatividad en los enlaces de hidrógeno fueron realizados en agua líquida^[16] y soluciones acuosas^{[17],[18]}.

Por otra parte, las interacciones cooperativas son más importantes en la fase sólida que en las fases gaseosa o líquida, debido a que las interacciones débiles entre moléculas vecinas en la estructura cristalina pueden desarrollarse más efectivamente en sistemas ordenados.^[19]

Finalmente, los efectos cooperativos pueden jugar un papel preponderante en la determinación de estructuras de materiales construidos a partir de unidades moleculares discretas, como es el caso de los cristales moleculares, y en las estructuras supramoleculares de polipéptidos.^{[19],[20]}

Un ejemplo donde se pueden apreciar los efectos cooperativos lo representa la estructura de la glicina^[19], en la cual se observa la formación de dobles cadenas infinitas de aminoácidos mediante las cuales las moléculas se alinean e interactúan de manera cabeza-cola, es decir, a través de enlaces (----⁺N-H----OCO⁻----); adicionalmente, las moléculas interactúan lateralmente, también por enlaces de hidrógeno, para formar cintas infinitamente extendidas, así como se observa en la Figura I.19.

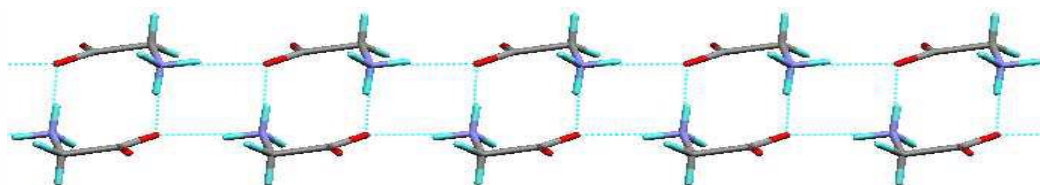


Figura I.19. Efecto cooperativo de los enlaces de hidrógeno tipo cabeza-cola ($\text{---}^+\text{N-H}\text{---OCO}\text{---}$) en la glicina. En esta figura los átomos de oxígeno están representados por el color rojo, los de hidrógeno por el azul y los de nitrógeno por el color morado. Las líneas entre cortadas de color azul representan a los enlaces de hidrógeno.^[15]

1.9 Análisis de los enlaces de hidrógeno siguiendo la teoría de grafos

Una manera de describir los enlaces de hidrógeno, es a través de la llamada "Teoría de Grafos", la cual es un formalismo matemático que se ha adoptado para la caracterización de redes de enlaces de hidrógeno.^[21] En general el grafo se denota usando un descriptor del patrón "G", el grado "r" y el número de átomos donadores "d" y átomos aceptores "a". En este símbolo, G (el descriptor) se refiere al patrón de enlaces de hidrógeno, presentando cuatro opciones diferentes dependiendo de si el enlace de hidrógeno es inter o intramolecular. Estos símbolos son:

S: para denotar un enlace de hidrógeno intramolecular.

C: para denotar cadenas infinitas de enlaces de hidrógeno.

R: denota anillos (como ácidos carboxílicos en forma de dímero).

D: denota dímeros no cíclicos y otros enlaces de hidrógenos no finitos (como por ejemplo fenol unido a una cetona)

$$G_d^a(r)$$

A estos grafos se asignan los siguientes descriptores:

- una letra mayúscula (G), que corresponde a cada uno de los tipos de enlaces de hidrógenos presentes y puede ser C (en caso de una cadena infinitas de enlace de hidrogeno), R (anillo), D (dímeros no cíclicos, y otros enlaces de hidrógenos infinitos), S (enlace de hidrógeno intramolecular)
- Luego se describe la red (r) que indica el número de átomos de un anillo o la longitud de una cadena que se repite.

c) También el grafo incluye el número de átomos donadores (d) y aceptores (a) de los enlaces de hidrógenos.

En la Figura I.20 se describe los enlaces de hidrógenos de algunos compuestos químicos utilizando la teoría de grafos.

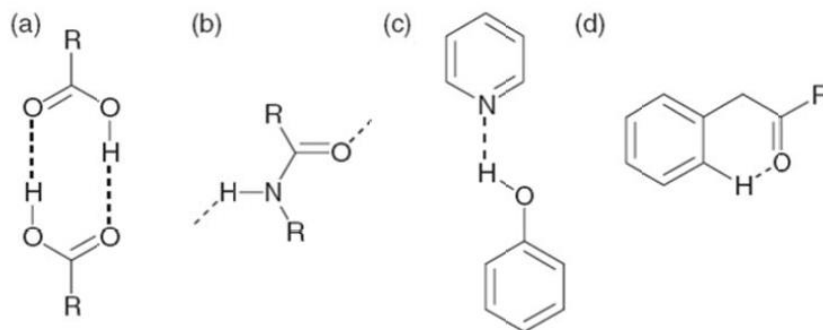


Figura I.20. Enlaces de hidrógeno descritos por grafos: (a) $R^2_2(8)$; (b) $C(4)$; (c) D ; (d) $S(6)$.

1.10 ¿Que son los aminoácidos?

Los aminoácidos son los bloques estructurales fundamentales en las proteínas, que tienen una función amino y otra ácida.^[22] A continuación se muestra la representación estructural de los α -aminoácidos^[23], ver figura I.21.

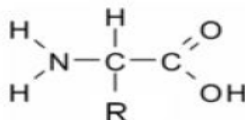


Figura I.21. Representación estructural general de los α -aminoácidos.^[23]

Los aminoácidos pueden comportarse como ácidos o como bases, es decir, son sustancias anfóteras ópticamente activas^[24], por tanto pueden rotar el plano de luz polarizada en diferentes direcciones dependiendo del estereoisómero que se presente. Entre ellos hay que distinguir los que rotan el plano de luz hacia la izquierda, levo rotatorio, levógiro o l, y los que lo hacen hacia la derecha, dextro rotatorio, dextrógiros o d ver Figura I.22, se debe tener en cuenta que todos los aminoácidos fundamentales son levo rotatorio (l) y con configuración L.^[25]

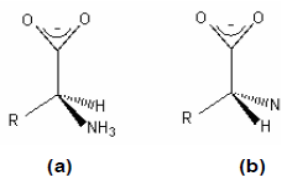


Figura I.22. (a) l- α -aminoácido, (b) d- α -aminoácido.^[25]

Los aminoácidos en el estado sólido y en solución acuosa a ciertos valores de pH, se encuentran en forma zwitteriónica, es decir, el grupo amino está protonado y el grupo carboxílico está desprotonado, ver Figura I.23. Por consiguiente, los aminoácidos poseen una carga negativa y una positiva en su esqueleto molecular. Es precisamente en este punto, donde el aminoácido no tiene carga neta y es eléctricamente neutro, y se le denomina punto isoeléctrico (pI). Debido a esta propiedad de electro neutralidad en el punto isoeléctrico, a cierto pH los aminoácidos son menos solubles y cristalizan con facilidad.^[26]

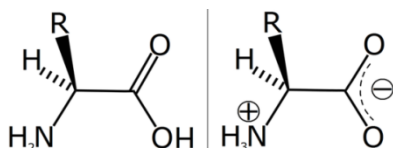


Figura I.23. Estructura zwitteriónica de un aminoácido.^[26]

De manera general, los aminoácidos se clasifican en cuatro grupos por su capacidad de interactuar con el agua y según sus propiedades de la cadena estructural: apolares neutros, polares neutros, ácidos y básicos.

De este modo, de acuerdo a los centros reactivos que poseen los aminoácidos, los mismos pueden reaccionar mediante biooxidación con sustancias tóxicas a la cual está el hombre en constante contacto; esto da origen a los metabolitos que pueden indicar el grado de contaminación al cual están sometidos los seres vivos. Se puede mencionar el caso en el que la conjugación del ácido benzoico con el aminoácido glicina da como resultado un metabolito, el ácido hipúrico que posteriormente es excretado por la orina en los animales. Lo mismo ocurre cuando este aminoácido se conjuga con los solventes aromáticos como benceno, tolueno y xilenos, tal como se muestra en la siguiente reacción ver Figura I.24.^[27]

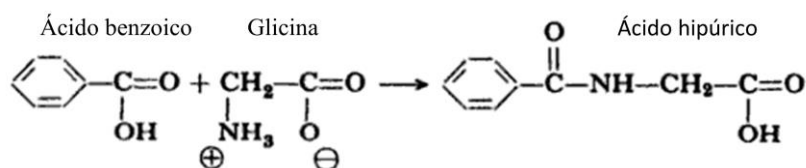


Figura I.24. Reacción del ácido benzoico con el aminoácido glicina.^[27]

1.11 Definición de cristal

Los sólidos cristalinos o también llamados cristales, se caracterizan por poseer una periodicidad perfecta en su estructura atómica. También se puede decir que es un sólido homogéneo formado en su interior por átomos, iones o moléculas constituyendo lo que se denomina estructura cristalina.^[28]

1.12 Estructura cristalina

Las redes cristalinas ver Figura I.25, corresponden a una disposición de puntos en el espacio con la propiedad de tener simetría traslacional. Esto quiere decir que cada punto de la red se puede obtener de otro punto mediante una traslación. Las redes cristalinas se pueden racionalizar introduciendo el concepto de celda unidad, la cual es un paralelepípedo que contendrá el menor volumen y la mayor simetría, que por traslación de sí mismo genera completamente la red cristalina.

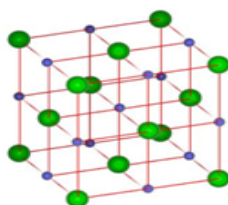


Figura I.25. Estructura de un cristal.

Muchas de las propiedades de los sólidos pueden ser explicadas a partir de un estudio de su estructura, es decir, de la forma en que se distribuyen los átomos en el cristal y de los tipos de enlace interatómicos.

1.13 Tipos de cristales

Las estructuras y propiedades de los cristales, como punto de fusión, densidad y dureza están determinadas por el tipo de fuerzas que mantienen unidas a las moléculas. De esta manera, los cristales se pueden clasificar en: iónicos, covalentes, moleculares o metálicos.

1.13.1 Cristales iónicos

El cristal está formado por iones positivos y negativos unidos entre sí mediante fuerzas de naturaleza electrostáticas. Hay que decir que este tipo de cristal son malos conductores del calor y de la electricidad ya que carecen de electrones libres. Pero cuando el cristal es sometido a una temperatura elevada los iones adquieren movilidad y aumenta su conductividad eléctrica.

1.13.2 Cristales covalentes

Este tipo de cristales se mantienen unidos en una red tridimensional únicamente por enlaces covalentes. Son extremadamente duros y difíciles de deformar, malos conductores del calor y por lo tanto de la electricidad (ya que sabemos que el calor y la conductividad tienen una relación directa) al no existir electrones libres que trasladen energía de un punto a otro. Un ejemplo típico de este tipo de cristal es el diamante.

1.13.3 Cristales moleculares

Son sustancias cuyas moléculas son polares neutras, la característica fundamental de este tipo de cristal es que las moléculas están unidas por las denominadas fuerzas de Van der Waals; estas fuerzas son muy débiles y corresponden a fuerzas de dipolos eléctricos. Su conductividad es nula; es decir no son conductores ni del calor y la electricidad y son bastante deformables.

1.13.4 Cristales metálicos

La estructura de los cristales metálicos es más simple porque cada punto en particular del cristal está ocupado por un átomo del mismo metal. Se caracterizan por tener pocos electrones débilmente ligados a sus capas más externas. Están cargados positivamente. Su conductividad es excelente tanto térmica como eléctrica.

1.14 Cristalización

La cristalización es un proceso que se lleva a cabo en un equilibrio entre las moléculas presentes en una red cristalina con las moléculas en solución, dando como resultado un sólido puro. La cristalización está fundamentada en las reacciones de solubilidad, por lo tanto el sólido, debe presentar una solubilidad adecuada, que depende de las polaridades del disolvente y el soluto. Por otro lado, la cristalización de un sólido también se ve afectada por la diferencia de solubilidad a distintas temperaturas.

Si el proceso de cristalización se conduce en condiciones de casi equilibrio, la tendencia de las moléculas a depositarse en las superficies compuestas por moléculas semejantes, es la de producir un notable incremento en la pureza del material cristalino obtenido.^[29]

Se han desarrollado numerosos métodos de cristalización de materiales, tomando en cuenta factores como tiempo de cristalización, disponibilidad de equipos y solventes, solubilidad, propiedades físicas de los compuestos y el proceso de nucleación.

1.15 Técnicas de cristalización^[22]

Existen una gran variedad de métodos de obtención de un cristal adecuado para la determinación de su estructura molecular, entre las técnicas más importantes se tienen:

- Evaporación lenta del disolvente
- Enfriamiento lento de disoluciones saturadas
- Evaporación lenta de mezcla de disolventes
- Siembra de cristales
- Sublimación

1.15.1 Evaporación lenta de solvente: constituye uno de los métodos más sencillos en donde una pequeña muestra del material a cristalizar se disuelve en un solvente orgánico, acuoso o una mezcla de ambos, por lo general, adecuado para compuestos de elevada solubilidad, lo cual, necesita una cantidad de muestra suficiente para preparar una disolución saturada, filtrada y llevándola a un vial adecuado con salida lenta de disolvente por evaporación lenta.

1.15.2 Enfriamiento lento de disoluciones saturadas: es un procedimiento muy sencillo que proporciona buenos resultados. Es idóneo para sustancias que son más solubles a alta temperatura y tiende a ser útil cuando el compuesto es soluble en la mayoría de disolventes. Para este método se prepara la disolución saturada, se calienta casi a ebullición, se filtra y se lleva al vial adecuado, dejándolo enfriar lentamente.

1.15.3 Evaporación lenta de mezcla de disolventes: este método se emplea para sustancias que son muy solubles en un disolvente (buen disolvente) e insolubles en un segundo disolvente (disolvente pobre). Los disolventes deben ser miscibles donde el buen disolvente debe ser más volátil que el disolvente pobre, de esta manera se logra conseguir un equilibrio de cristalización, dando cristales de mejor calidad y de tamaño adecuado.

Buenos disolventes: cloroformo, diclorometano, éter dietílico, pentano

Disolventes pobres: metanol, etanol, tolueno, heptano, acetonitrilo.

1.15.4 Siembra de cristales: Cuando se tienen cristales buenos pero muy pequeños se pueden sembrar para obtener cristales por el método de evaporación lenta de disolvente o enfriamiento lento de disoluciones saturadas.

1.15.5 Sublimación: Se pueden obtener cristales de muy buena calidad, siendo útil para compuestos estables térmicamente, se requiere que el compuesto tenga presión de vapor suficiente y se recomienda:

- Calentar lo menos posible aplicando mayor vacío
- Se pueden emplear pequeñas cantidades
- Ejemplos: cafeína, ácido salicílico, ferroceno, etc.

1.16 Antecedentes

Entre los solventes orgánicos estudiados, con particular énfasis dado su elevado grado de toxicidad, están los hidrocarburos aromáticos. Estos son compuestos derivados del petróleo mediante una serie de procesos petroquímicos, como son la destilación catalítica, la destilación del petróleo crudo y la alquilación de hidrocarburos aromáticos con cadenas cortas. Las investigaciones que se han

hecho sobre la toxicidad de los hidrocarburos aromáticos están principalmente enfocadas en tres compuestos en particular: benceno, tolueno, y los isómeros del xileno. Esto se debe a los efectos perjudiciales que ejercen sobre la salud, actuando directamente como depresores del sistema nervioso central.^[30]

Estos solventes orgánicos, comúnmente denominados BTEX, se utilizan ampliamente como materia prima en industrias de polímeros, petroquímica, así como disolventes orgánicos en laboratorios de química, componentes de combustibles para vehículos, productos en síntesis química^[30], entre otros. También constituyen los componentes básicos de productos comerciales como los adelgazantes, pinturas, tintas y adhesivos, entre otros. El abuso de estos productos puede causar dependencia hacia la sustancia inhalada, desarrollo de tolerancia a algunos de sus efectos y la presentación de un síndrome de abstinencia al suspender su consumo caracterizado por estados de ansiedad, depresión, irritabilidad, fatiga y falta de apetito. Esto se debe a que estos hidrocarburos son absorbidos fácilmente en el organismo humano por diversas vías: mediante inhalación, ingestión y en poca cantidad por vía cutánea, metabolizándose dichos hidrocarburos aromáticos mediante la biooxidación del anillo. Si existen cadenas laterales, preferiblemente de grupos metilo, éstas se oxidan y el anillo permanece sin modificar, apareciendo un metabolito denominado ácido hipúrico (AH) (del griego: hypos, caballo; ouron, orina), el cual es un ácido orgánico encontrado en la orina de los caballos y otros herbívoros por reacción con el aminoácido glicina. Las altas concentraciones de este ácido pueden también indicar una intoxicación con tolueno. Los isómeros orto, meta y para, del ácido metilhipúrico, son el resultado de la exposición al xileno.^[31]

Justus von Liebig (1803-1873), químico alemán, para fines de investigación ingería pequeñas dosis de ácido benzoico y demostró en 1829 que el ácido hipúrico cristalizaba de forma diferente al ácido benzoico tras observaciones de muestras de su orina. En 1839 se elucidó su estructura molecular. En 1873, Victor Dessaignes lo sintetizó al hacer reaccionar el cloruro de benzoilo con la sal de zinc de la glicina.^[32] También se puede sintetizar el ácido a partir del calentamiento del anhídrido benzoico con glicina^[33], y por el calentamiento de la benzamida con el ácido monocloroacético.

Una de las características principales del ácido hipúrico es que cristaliza en prismas que son fácilmente solubles en el agua caliente, se funden a 187 °C y se descomponen alrededor de los 240 °C. Es hidrolizado fácilmente con álcali cáustico caliente a partir del ácido benzoico y la glicina.

El ácido hipúrico es un metabolito inespecífico del tolueno, ya que se puede producir también en la metabolización del etil-benceno, ácido benzoico, benzoato de sodio, ciruelas y arándanos. Además, la excreción urinaria del ácido hipúrico se inhibe con el etanol.^[30]

1.17 Revisión cristalográfica de estructuras relacionadas

Se realizó una búsqueda de estructuras similares al ácido hipúrico reportadas en la base de datos Cambridge Structural Database (CSD, versión 5.34, Mayo 2013). Para ello se tomó como base el esqueleto molecular del ácido hipúrico. Se encontraron 5 estructuras similares incluyendo al propio ácido. La información más relevante de cada uno de estos compuestos se describe a continuación:

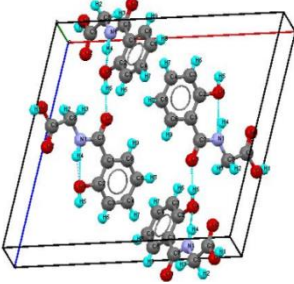
1.17.1 n-salisiloilglicina

Ésta primera estructura cristalina fue reportada por Smeets *et al.*^[34] En su empaquetamiento los átomos no hidrógenos están moderadamente coplanares y el enlace peptídico posee una configuración *trans*, estabilizándose la molécula con un enlace de hidrógeno intramolecular generado por el átomo donador de hidrógeno proveniente de la amida secundaria hacia el grupo aceptor hidroxilo del benceno en posición orto.

Esta estructura empaqueta en un grupo espacial monoclinico centro simétrico P2₁/c N° 14, determinada y refinada la misma con un factor de refinamiento R= 4.5%, hallándose dicha estructura en la base de datos cristalográfica de Cambridge CSD versión 5.34 2013, bajo el código COYPEL.

La Tabla I.2 muestra la información cristalográfica del compuesto n-salisiloilglicina.

Tabla I.2. Información estructural sobre la n-salisiloilglicina reportada en la literatura. ^[34]

Nombre del compuesto	Formula molecular	Parámetros de celda	Grupo espacial	Factor de refinamiento	Empaquetamiento y CSD REFCODE
N-saliciloilglicina	C ₉ H ₉ NO ₄	a= 13,977(4) b= 5,064(2) c= 13,127(5) α= 90,00 β=105,31(4) γ= 90,00 V=896,150 Å ³ Z= 4	P2 ₁ /c	R= 4,5%	 CSD REFCODE= COYPEL

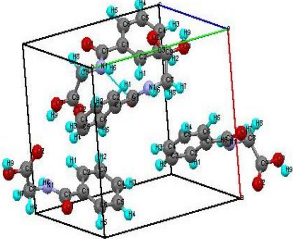
1.17.2 Ácido hipúrico

Esta estructura fue reportada por Harrison *et al.* ^[35] Las moléculas de ácido hipúrico se encuentran unidas formando una red tridimensional, observándose interacciones intermoleculares del tipo enlace de hidrógeno, con una red ortorrómbica no centro simétrico cuyo grupo espacial es P2₁P2₁P2₁ N° 19, y un factor de refinamiento R=3.4%. En este caso la molécula se caracteriza por poseer tres planos definidos, uno proveniente del anillo fenilo, el segundo plano deriva del grupo amido

y el tercer plano es proveniente de la función ácido de la molécula. Dicha estructura se encuentra en la base de datos bajo el código HIPPAC01.

La Tabla I.3 muestra la información cristalográfica del compuesto Ácido hipúrico.

Tabla I.3. Información estructural sobre el ácido hipúrico reportada en la literatura. [35]

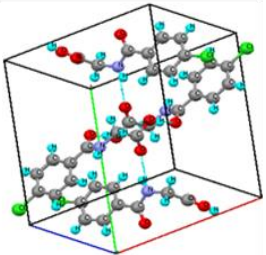
Nombre del compuesto	Formula molecular	Parámetros de celda	Grupo espacial	Factor de refinamiento	Empaquetamiento y CSD REFCODE
Ácido hipúrico	$C_9 H_9 NO_3$	$a= 10,586(1)$ $b= 9,123(5)$ $c= 8,880(2)$ $\alpha = 90,00$ $\beta= 90,00$ $\gamma = 90,00$ $V=857,596 \text{ \AA}^3$ $Z= 4$	$P2_12_12_1$	$R= 3,4\%$	 CSD REFCODE= HIPPAC01

1.17.3 Ácido p-aminohipúrico

Reportado por Dobson *et al.* [36] Los átomos de hidrógenos en las moléculas de la red cristalina están ordenados de tal forma que no permite la formación de dímeros cíclicos. A través de un análisis de grafos, los enlaces de hidrógeno producen cadenas generando una red tridimensional. Esta estructura a su vez cristaliza en una celda ortorrómbica no centro simétrico de grupo espacial $P2_1P2_1P2_1$ N° 19, encontrándose bajo el REFCODE de la base datos cristalográfica LAYCET01 y un factor de refinamiento de 3.6%.

La Tabla I.4 muestra la información cristalográfica del compuesto *p*-aminohipúrico.

Tabla I.4. Información estructural sobre el ácido *p*-aminohipúrico reportada en la literatura. [36]

Nombre del compuesto	Formula molecular	Parámetros de celda	Grupo espacial	Factor de refinamiento	Empaquetamiento y CSD REFCODE
Ácido <i>p</i> -aminohipúrico	$C_9 H_{10} N_2 O_3$	$a= 10,253(1)$ $b= 11,204(0)$ $c= 8,008(1)$ $\alpha= 90,00$ $\beta= 90,00$ $\gamma= 90,00$ $V=919,875 \text{ \AA}^3$ $Z= 4$	$P2_12_12_1$	$R= 3,60\%$	 CSD REFCODE=LAYCET01

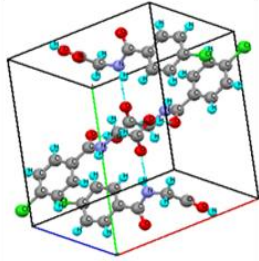
1.17.4 Ácido *p*-clorohipúrico

Esta estructura fue reportada por Khan, *et al*^[37], en la cual la misma se encuentra formando dímeros centro simétricos a través de dos tipos de interacciones por enlace de hidrógeno intermoleculares, en donde, el grupo donador proveniente de la función ácido, interacciona con el oxígeno carboxílico aceptor de la función amido O---HO, y la interacción del tipo NH---O, donde el grupo donador de la función amido interacciona con el oxígeno carboxílico aceptor de la función ácido, formándose dímeros en posiciones paralelas que generan una estabilización de la estructura con interacciones π - π entre los anillos bencénicos a lo largo del plano (*bc*).

La estructura empaqueta en una red centro simétrica P2₁/c N° 14, siendo una red monoclinica con un factor de refinamiento R= 3.53%, encontrándose dicha estructura en la base de datos bajo el REFCODE: UPABET.

La Tabla I.5 muestra la información cristalográfica del compuesto ácido *p*-clorohipúrico.

Tabla I.5. Información estructural sobre el ácido *p*-clorohipúrico reportada en la literatura.^[37]

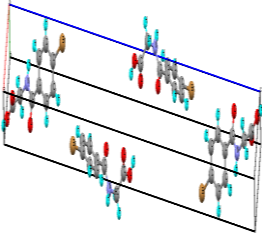
Nombre del compuesto	Formula molecular	Parámetros de celda	Grupo espacial	Factor de refinamiento	Empaquetamiento y CSD REFCODE
N-(4-clorobenzoilglicina)	C ₉ H ₈ ClNO ₃	a= 10,504(0) b= 13,211(0) c= 7,123(0) α = 90,00 β = 102,20(0) γ = 90,00 V= 965,976Å ³ Z= 4	P2 ₁ /c	R= 3,53%	 CSD REFCODE= UPABET

1.17.5 Ácido *p*-bromohipúrico

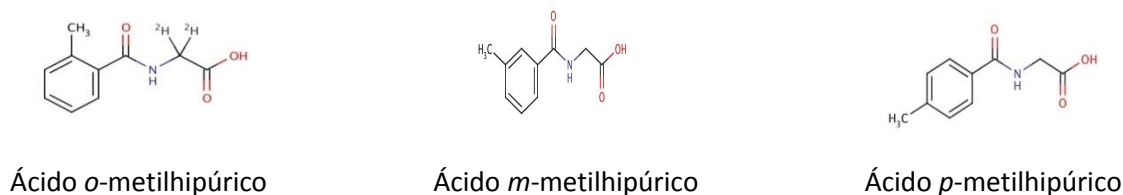
Reportado por Eissmann *et al.*^[38] Esta estructura cristaliza en un grupo espacial centro simétrico con un plano de deslizamiento P2₁/n N° 14 determinada y refinada dicha estructura con un factor R= 4.01%. Se caracteriza porque su red cristalina se estabiliza por interacciones de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre las moléculas de la misma especie, hallándose esta estructura en la base datos cristalográfica con el REFCODE: IVOJUZ.

La Tabla I.6 muestra la información cristalográfica del compuesto ácido *p*-bromohipúrico.

Tabla I.6. Información estructural sobre el ácido *p*-bromohipúrico reportada en la literatura. [38]

Nombre del compuesto	Formula Molecular	Parámetros de celda	Grupo espacial	Factor de refinamiento	Empaquetamiento y CSD REFCODE
N-(4-bromobenzoilglicina)	$C_9 H_8 BrNO_3$	$a = 4,787(0)$ $b = 5,112(0)$ $c = 39,275(1)$ $\alpha = 90,00$ $\beta = 93,19(0)$ $\gamma = 90,00$ $V = 959,580 \text{ \AA}^3$ $Z = 4$	$P2_1/n$	$R = 4,01\%$	 CSD REFCODE= IVOJUZ

Según esta búsqueda, los isómeros *o*, *m* y *p*-metilhipúrico no han sido estudiados estructuralmente.

**Figura I.26.** Isómeros del ácido metilhipúrico.

1.18 Objetivos

1.18.1 Generales

- Cristalizar los aminoácidos *m*-metilhipúrico y *p*-metilhipúrico utilizando el método de evaporación lenta de solvente para la obtención de cristales óptimos.
- Caracterizar estructuralmente ambos compuestos mediante técnicas espectroscópicas y determinación de sus estructuras utilizando difracción de rayos-X en monocristales.

1.18.2 Específicos

- Cristalizar los aminoácidos *m*-metilhipúrico y *p*-metilhipúrico utilizando el método de evaporación lenta de solvente.
- Caracterizar los compuestos cristalizados por métodos espectroscópicos (FT-IR y RMN).
- Caracterización de su patrón de difracción en muestras policristalinas.

- Determinar las estructuras cristalinas del ácido *m*-metilhipúrico y *p*-metilhipúrico por difracción de rayos-X en monocristal.
- Analizar las estructuras cristalinas y los patrones de enlaces de hidrógenos de las mismas a través de la teoría de grafos.
- Comparar los isómeros del ácido *m*-metilhipúrico y *p*-metilhipúrico bajo estudio con otros compuestos reportados en la literatura, estudiando las tendencias de los patrones de empaquetamiento a través de la teoría de grafos y tipos de enlaces de hidrógeno.

1.19 Hipótesis

El estudio estructural de los isómeros del ácido *m*-metilhipúrico y *p*-metilhipúrico, pudiera mostrar interesantes patrones de empaquetamiento y de puentes de hidrógeno, en virtud de la presencia de grupos funcionales que propician su formación a través de sintones supramoleculares.

Bibliografía

- 1- Adabe, S., Química 2: Química en acción. Editorial Colihue, 1ª ed. Buenos Aires. pp 366 (2004).
- 2- Ocampo, P. N. "Estudios sobre el comportamiento de complejos metálicos con bases de Schiff compartimentales en la obtención de compuestos polinucleares: química supramolecular y clasificación". Tesis de Grado. Universidad de Santiago de Compostela. pp 4-6 (2008).
- 3- Ávila, E. Mora, J.A." El enlace puente hidrógeno y sus aplicaciones". VII Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química. Mérida, del 05 al 09 de Diciembre de (2004).
- 4- Lehn, J. M., Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives. Ed. VCH. Weinheim. pp 121 (1995).
- 5- Eiseberg, D., Kuzmann, W., "The Structure and Properties of Water". Oxford University Press. (1998).
- 6- Medina, P. M. "Síntesis y determinación de la estructura cristalina y molecular de derivados N-carbomilo e hidantoina de L-alanina". Tesis de Licenciatura en Química. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela, Tutor: Prof. Gerzon E. Delgado (2008).
- 7- McMurry, Jhon., "Química Orgánica". Editorial Thomson. 7ª ed. México, D.F. pp 61 (2008).
- 8- M, Jeremy., L, John., "Bioquímica: puentes de hidrógeno". Editorial Reverté S. A. 6ta ed, Barcelona-España (2008).
- 9- Peterson, S. W., Levy, H.A., J. Chem. Phys. 29, 948 (1958).
- 10- Desiraju, G.R., Steiner, T., Press- JUCr. 7, 1-5 (1999).
- 11- Desiraju, G.R., Chem. Res. 35, 565 (2002).
- 12- Voet & Voet., "Bioquímica: puente de hidrogeno Bifurcado". Editorial Médica Panamericana. 3ªed, Buenos Aires. pp 269 (2006).
- 13- Steiner, T., Schareurs, A, M. M. Lutz., M, Kroon, J. New J. Chem. 25, 174 (2001).

Cristalización y determinación estructural de los ácidos 3-metilhipúrico y 4-metilhipúrico mediante técnicas de difracción de rayos-X.

- 14- Steiner, T., Mason S.A, Z. Kristallogr. 18, 93 (2001).
- 15- Nelson, D. L., Cox, M. M. "Principle of Biochemistry". 4^a ed. Oxford University. Fair, N. J. (1969).
- 16- Newton, M. D., Griffin, J. F. Trans. Am. Cryst. Ass. 22, 1 (1986).
- 17- Frank, H. S. Proc. R. Soc. A. 247, 481 (1958).
- 18- Del Bene, J. E., and J. A. Pople, J. Chem. Phys. 58, 3605 (1973).
- 19- Dannenberg, J. J., J. Mol. Struct. 615, 219-226 (2002).
- 20- Lehn, J.M. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 29, 1304. (1990).
- 21- Etter, M.C. Acc. Chem. Res. 23, 120 (1990).
- 22- Raúl, A. O. M., "Iniciación a las técnicas de cristalización de moléculas pequeñas": creciendo cristales para difracción de rayos-x. Curso virtual, Universidad de Murcia (1998).
- 23- Hicks, J.J., "Bioquímica". McGraw- Hill Interamericana de editores, S. A de C.V, D.F. México-México (1976).
- 24- Pine, S.H., "Organic Chemistry". McGraw-hill Book Co. New York, E.U.A. 5ta Edición, (1987).
- 25- Morrison, R., Boyd, Orgánica, Editorial Fondo Educativo Interamericano, 3era Edición E.U.A, (1976).
- 26- Mckee, T., Mckee, J. "Bioquímica: La base molecular de la vida", Editorial McGraw Hill, 3era Edición, España. (2003).
- 27- Macy, R., "Química Orgánica", Editorial Reverté S.A. Barcelona-España pp 434. (1992).
- 28- Wells, A. F., "Química Inorgánica Estructural", Editorial Reverté, S. A. pp 20. España. (1978).
- 29- Pasto, D., Johnson, R., "Determinación de estructuras orgánicas". Editorial Reverté, S. A. España. pp 5. (2003).
- 30- Rosa, A., Gómez, L., Vita, Y. "Guía de métodos de análisis por cromatografía líquida de alta eficiencia". Universidad central de Venezuela. Caracas-Venezuela pp 13 (2008).
- 31- Guevara, J., "tecnicas de separacion para el estudio de biosistemas". Tesis de grado. Universidad autónoma de Barcelona. España, Madrid. pp 194-195 (2009).
- 32- Dessaignes, V., Ueber die Regeneration der Hippursäure. Annalen der Chemie und Pharmacie. vol 87, pp 325-327 (2006).
- 33- Curtius, T., Synthese von Hippursäure und Hippursäureäthern. Berichte der deutschenchemischen Gesellschaft. Vol 17, pp 1662-1663. (1884).
- 34- Smeets, W. J. J., Kanters, J.A., Venkatasubramanian, K., Acta Cryst. C41, 272 (1985).
- 35- W. Harrison., S, Rettig., J.Trotter. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1036 (1972).
- 36- Dobson, A. J., Gerkin, R. E. Acta Cryst. C55, 206. (1999).
- 37- Khan, I.U., Khan, M. H., Arshad, M. N., Akkurt, M., Acta Cryst. E67, o916 (2011).
- 38- Eissmann, F., Weber, E., J. Mol. Struct. 1, 392 (2011).

Capítulo II

Aspectos generales de las técnicas de caracterización

2.1 Aspectos generales de las técnicas de caracterización

2.3 Difracción de rayos-X

La técnica de difracción de rayos-X proporciona una detallada y precisa información acerca de la naturaleza y posición de los átomos que constituyen la estructura del material cristalino. Esta técnica provee información acerca de los parámetros de la celda unidad, la cual está definida por tres vectores no-coplanares a , b y c cuya magnitud y ángulos formados entre pares de ellos (α , β , γ), son los llamados parámetros de celda.

Cuando un haz de rayos-X con una longitud de onda λ incide sobre un cristal, la mayoría de los fotones atraviesan los planos del cristal (separados por una distancia d) sin sufrir cambios de dirección, pero una pequeña porción de éstos chocan con los electrones de los átomos que constituyen los planos, por lo que son dispersados a determinados valores del ángulo θ ver Figura II.1. La resultante de las ondas difractadas, es una combinación de esta con diferentes grados de interferencias constructivas y destructivas. El registro obtenido contiene información de los máximos de difracción y se le denominan patrón de difracción.^[4]

La interferencia constructiva entre las ondas dispersadas por los puntos de la red, da lugar a la aparición de haces de rayos-x difractados solo cuando ángulos de incidencia satisfacen la ecuación de Bragg^[5], la cual, es la ecuación fundamental de la difracción de rayos-X.

$$n\lambda = 2d \sin(\theta) \quad \text{Ecuación (1)}$$

Dónde:

n es un número entero,

λ es la longitud de onda de los rayos-X,

d es la distancia entre los planos de la red cristalina y,

θ es el ángulo entre los rayos incidentes y los planos de dispersión.

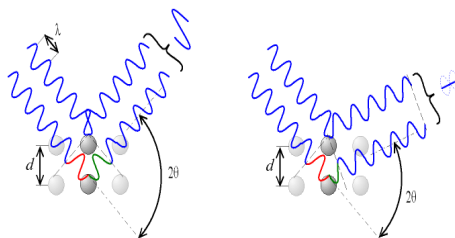


Figura II.1. Interferencia constructiva (figura izquierda) o destructiva (figura derecha).^[4]

La técnica de difracción de rayos-X es uno de los métodos que goza de mayor prestigio entre la comunidad científica para determinar estructuras cristalinas, debido a su precisión, en cuanto a la

obtención de información acerca de la naturaleza y posición de los átomos que constituyen la estructura de un material cristalino y realizando determinaciones como: las distancias interatómicas, los ángulos de enlace y de torsión, los planos atómicos y moleculares, etc. Además esta técnica presenta a su vez grandes ventajas. Entre ellas: se requieren pequeñas cantidades del material a estudiar, no es destructiva y es relativamente fácil de utilizar. Sus mayores limitaciones se deben a la necesidad de trabajar con sistemas cristalinos, por lo que no es aplicable a disoluciones, a sistemas biológicos *in vivo*, a sistemas amorfos o a gases.

Los rayos-X son ondas electromagnéticas de longitudes de onda en el rango de 0,1 a 100^{-10} m. Se producen cuando los electrones; que se mueven rápidamente bajo la influencia de un voltaje acelerador, golpean un sólido metálico y su energía cinética se transforma en radiación de alta energía.

P.P. Ewald introdujo una interpretación del fenómeno de difracción en términos de la llamada red recíproca. Este concepto permite reemplazar el conjunto de planos del espacio real del cristal, visualizado por Bragg, por un punto de la red recíproca.^[5]

Si se considera ABC como el plano más cercano al origen, perteneciente a una familia hkl de espaciado d_{hkl} tal como se muestra en la Figura II.2, y se traza un vector normal a dicho plano hasta un punto recíproco P_{hkl} , se tiene que el vector recíproco σ_{hkl} se puede expresar como:

$$OP_{hkl} = K/ON = K/d_{hkl} = |\sigma_{hkl}| |\sigma_{hkl}| = 1/d_{hkl} \quad \text{Ecuación (2)}$$

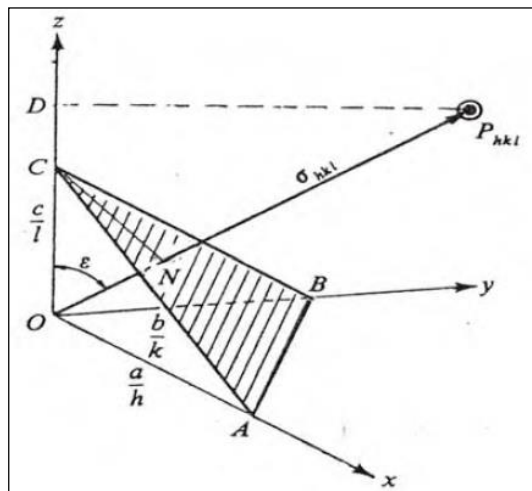


Figura II.2. Definición del vector recíproco.^[5]

Donde σ_{hkl} , es el vector recíproco que representa la característica más importante del plano (hkl) de la red real. Así los parámetros de la celda unidad recíprocos se designan convencionalmente

como a^* , b^* , c^* , y son perpendiculares a los planos que representan los ejes directos bc , ac , ab respectivamente.

Ewald definió una esfera imaginaria conocida como *esfera de reflexión* cuyo diámetro es $2/\lambda$, tal como se muestra en la Figura 3, donde la radiación primaria S_0 , incide sobre un cristal situado en el centro de la esfera C y como el cateto OP tiene una magnitud $1/d_{hkl}$ que representará al vector recíproco σ_{hkl} . El rayo difractado S , habrá de tener necesariamente la dirección que señala el radio CP dibujado hasta el extremo P del vector σ_{hkl} , en cuyo caso es 2θ el ángulo que forman S y S_0 , verificándose la condición de difracción de Bragg. El punto P es por definición el punto recíproco del plano hkl . Estas consideraciones le permitieron a Ewald establecer que para que cualquier plano hkl difracte los rayos-X, su orientación respecto al haz incidente ha de ser tal que su punto recíproco está situado en la superficie de la esfera de reflexión ver Figura II.3.^[5]

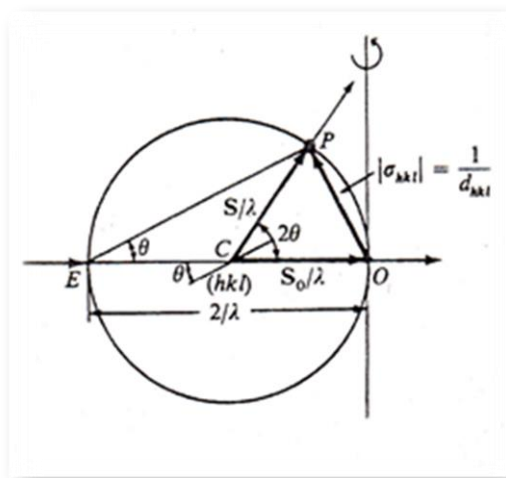


Figura II.3. Esfera de Reflexión.^[5]

2.4 Difracción de rayos-X por un cristal

Dependiendo de la muestra a ser estudiada, existen diversas técnicas de difracción de rayos-X, las cuales, pueden agruparse en dos grandes bloques: uno que permite el estudio de cristal único (monocristal) y el otro el estudio de muestras policristalinas.

Cuando se hace incidir un haz de rayos-X sobre un cristal, la resultante de las ondas difractadas por un determinado conjunto de planos (hkl) a un determinado ángulo (θ_{hkl}) , es una combinación particular de ondas producidas por diferentes átomos con distintos grados de interferencia constructiva y destructiva en esa dirección. A esta resultante se le llama factor de estructura y se simboliza $F(hkl)$. Cada una de estas ondas difractadas tiene una amplitud proporcional al factor de dispersión (f_n) de cada

uno de los átomos que forman parte del material y una fase ϕ_n , respecto a las ondas difractadas por un átomo hipotético situado en el origen de la celda unidad. Matemáticamente ello corresponde a:

$$F(hkl) = \sum f_n e^{i\phi_n} \quad \text{Ecuación (3)}$$

Puede demostrarse que la fase ϕ_n de las ondas difractadas en dirección del punto de la red recíproca con índices (hkl) por un átomo \mathbf{n} situado en la red recíproca x, y, z en la celda unidad es $2\pi(hx+ky+lz)$ radianes, respecto a la fase de ondas difractadas en la primera dirección por un átomo situado en el origen de la celda. Por esto la ecuación anterior se puede escribir como:

$$F(hkl) = \sum f_n e^{2\pi i(hx+ky+lz)} \quad \text{Ecuación (4)}$$

Por otra parte, la distribución de electrones alrededor de un átomo puede ser descrita matemáticamente por la función de densidad electrónica, $\delta(\mathbf{r})$. Como el máximo de esta función se asocia con las posiciones atómicas, su distribución en el espacio tridimensional describe la estructura de un dado material. En virtud de la periodicidad de la estructura cristalina, evidenciada con la existencia de una celda unidad capaz de producir por simple traslación toda la estructura de un cristal, la función de densidad electrónica $\delta(\mathbf{r})$ ó $\delta(x,y,z)$ es periódica. Por ello, esta función pudiera ser representada por una serie de Fourier tridimensional.

$$\delta(x,y,z) = (1/V_c) \sum \sum \sum F(hkl) e^{2\pi i(hx+ky+lz)} \quad \text{Ecuación (5)}$$

Dónde:

V_c = Volumen de la celda unidad

$F(hkl)$ = factor de estructura

Como $F(hkl)$ es la transformada de Fourier de la función densidad electrónica $\delta(x,y,z)$ se puede escribir igualmente que:

$$\delta(x,y,z) = (1/V_c) \sum \sum \sum \delta(hkl) e^{2\pi i(hx+ky+lz)} \quad \text{Ecuación (6)}$$

ó comúnmente:

$$F(hkl) = \iiint \delta(hkl) e^{2\pi i(hx+ky+lz)} dV \quad \text{Ecuación (7)}$$

Como se discutió anteriormente, en un experimento de difracción de rayos-x se puede medir la posición de los máximos y sus intensidades. Dado que la intensidad es proporcional a $|F|^2$, se puede obtener el módulo de factor de estructura. Sin embargo, las fases de las ondas difractadas no se pueden medir. Ello es porque no todas las ondas salen al mismo tiempo de los planos de donde son difractadas,

y la diferencia de tiempo es demasiada pequeña para ser medible. Si se pudiera medir la fase en un experimento de difracción, solo sería necesario sustituir ese valor en la expresión matemática correspondiente y se obtendrán directamente los máximos de la función densidad electrónica $\delta(x,y,z)$. La imposibilidad de medir experimentalmente constituye el denominado problema de las fases.

2.5 Simetría en cristales

Existe una diversidad de movimientos geométricos, llamados operaciones de simetría que tienen la particularidad de dejar a un cristal en una configuración indistinguible respecto a la configuración original.^[6] Cada operación de simetría está localizada en el cristal, en un punto, una línea o un plano, tales entidades geométricas se denominan Elementos de simetría

2.6 Grupos puntuales

La simetría de un cristal dado puede ser descrita por el conjunto de elementos de simetría que posee el mismo. A este conjunto de elementos se le llama Grupo. Al grupo de elementos de simetría que operan alrededor de un punto del objeto que permanece inmóvil se le denomina Grupo Puntual.

Los elementos de simetría puntual se clasifican en:

Eje de rotación, R: este elemento deja al cristal coincidiendo consigo mismo luego de una rotación de $360/R$ grados en el sentido de las agujas del reloj, alrededor del punto o eje de rotación R, puede tomar los valores 1,2,3,4 ó 6.

Eje de rotación-inversión, \bar{R} : este elemento equivale a una rotación de $360/R$ en el sentido contrario a las agujas del reloj, seguido de una inversión a través del origen.

Plano de reflexión, m: corresponde a una reflexión a través de una línea o de un plano.

Los elementos de simetría puntuales se desglosan, en la Tabla II.1.

Los elementos de simetría puntuales pueden operar en tres dimensiones, por encima y por debajo del plano de proyección. Una clasificación de uso frecuente en la bibliografía del estado sólido ha sido establecida usando solamente los ejes de rotación, lo cual conduce a los siete sistemas cristalinos clásicos: Triclínico, Monoclínico, Ortorrómbico, Tetragonal, Hexagonal, Trigonal y Cúbico.^[7]

Tabla II.1. Elementos de simetría puntual y su representación. [7]

símbolo	Efecto	Símbolo Grafico	
		Proyección	⊥ Proyección
1	Rotación de 360°		
2	Rotación de 180°	← →	●
3	Rotación de 120°		▲
4	Rotación de 90°	■ — ■	◆
6	Rotación de 60°		●
$\bar{1}$	Inversión	○	○
$\bar{3}$	Rotación de 120° + $\bar{1}$		△
$\bar{4}$	Rotación de 90° + $\bar{1}$	— ▣ —	◊
$\bar{6}$	Rotación de 60° + $\bar{1}$		●
$m(\equiv\bar{2})$	Reflexión	└	—

La tabla II.2 muestra los siete sistemas cristalinos con las dimensiones de sus vectores no coplanares y sus parámetros de red.

Tabla II.2. Sistemas cristalinos. [7]

Sistema cristalino	Ejes	Ángulos entre ejes
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorrómbico	$a \neq b \neq c \neq a$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$
Trigonal	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c \neq a$	$\alpha = \gamma = 90^\circ; \beta \neq 90^\circ$
Triclínico	$a \neq b \neq c \neq a$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma$ $\alpha, \beta, \gamma \neq 90^\circ$

Estos siete sistemas cristalinos permiten la descripción de las estructuras cristalinas mediante las características de la celda unidad. La misma describe la estructura más sencilla como unidad estructural representativa, la cual, contiene la descripción completa de la estructura como un todo, ya que la estructura puede ser generada mediante el agrupamiento repetido de celdas unitarias adosadas cara a cara a lo largo del espacio tridimensional^[8]. A su vez estos sistemas representan los siete tipos de celdas que pueden agruparse de manera que ocupen el espacio tridimensional. Por otro lado, se deriva otra clasificación a partir de los siete sistemas cristalinos, tomando en cuenta la forma en que pueden agruparse los átomos dentro del paralelepípedo elemental, es decir, considerando los espacios dentro de una celda unidad los cuales se pueden localizar un átomo o grupo de átomos, que reciben el nombre de *puntos reticulares*. De esta forma existe un número limitado de posibilidades, conocidas como las *catorce redes de Bravais* de finidas en la Figura II.4, entre los cuales se distinguen cinco tipos de redes posibles, P, C, I, F y R.

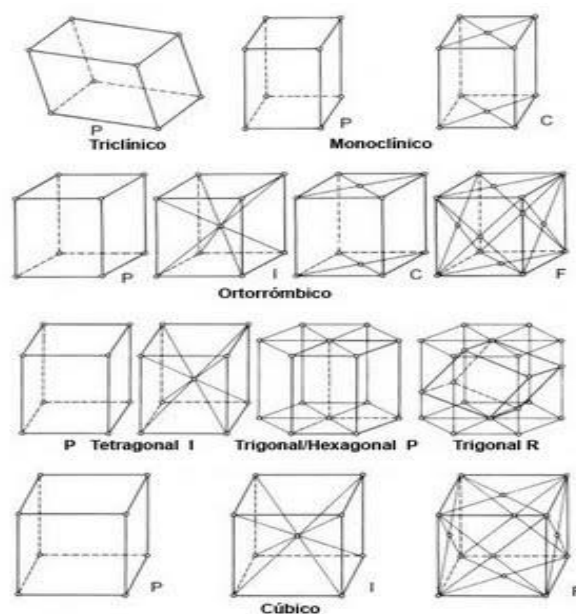


Figura II.4. Las *catorce Redes de Bravais*^[8].

2.7 Grupos espaciales

Reciben el nombre de grupos espaciales de simetría, aquellos que resultan de la combinación de los elementos de simetría, con un mecanismo de traslación^[9], de los cuales se derivan operaciones como planos de deslizamiento y ejes helicoidales o de tornillo, que contienen una componente traslacional.

La combinación de los elementos de simetría puntual en dos dimensiones resulta de 10 grupos puntuales bidimensionales. Estos 10 grupos combinados con los 5 tipos de redes generan 17 grupos

Cristalización y determinación estructural de los ácidos 3-metilhipúrico y 4-metilhipúrico mediante técnicas de difracción de rayos-X.

espaciales bidimensionales, que en tres dimensiones resultan 32 grupos puntuales y con las 14 redes de *Bravais*, se originan 230 grupos espaciales. Así, por ejemplo el grupo puntual $2/m$ pertenece al sistema monoclínico, cuyos tipos de redes son P y C. De la combinación de este sistema con los dos tipos de redes mencionados se obtienen los grupos espaciales $P2/m$ y $C2/m$.

2.8 Técnicas difractométrica

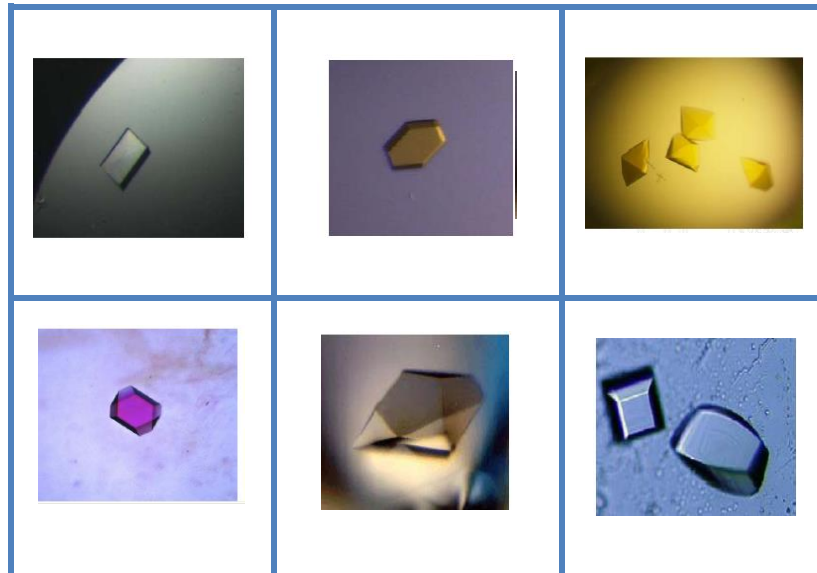
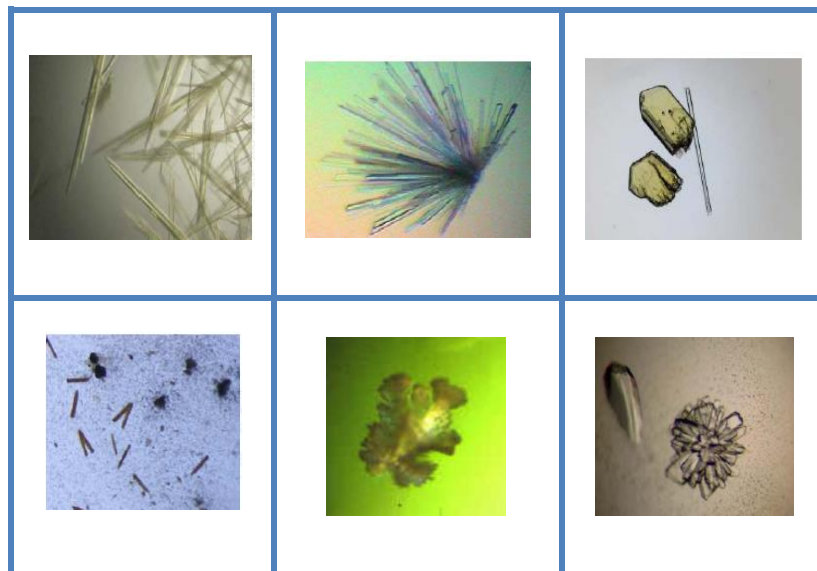
- Técnica de difracción en monocristal (o cristal único).
- Técnica de difracción en polvo en muestras policristalinas.

2.8.1 Método de monocristal o cristal único

Existe una amplia variedad de métodos de difracción de rayos-X para el estudio de monocristales. Normalmente se suele examinar la calidad del cristal, su simetría y el tamaño de su celda unidad, mediante técnicas fotográficas (Laue, Weisseberg, Precesión de Buerger, etc). Por otra parte, el registro de los datos de intensidad con los cuales se lleva a cabo la determinación y el refinamiento estructural, se realiza mediante un difractómetro controlado por computadora.

Mediante el uso de esta técnica de monocristal o cristal único, la calidad de los datos a obtener dependerá de la calidad del cristal. Para determinar la calidad del cristal se hace uso de un microscopio óptico con luz polarizada. El cristal apropiado para la caracterización, es aquel que no presenta fisuras, conglomerados, incrustaciones de materiales extraños, etc. El tamaño apropiado del cristal debe estar entre un fragmento de 0,3-0,5mm (en su máxima dimensión). Además con la ayuda del microscopio de luz polarizada, se pueden escoger aquellos cristales que extingan el haz de luz sistemáticamente cada 90° al ser rotados en el microscopio; un buen cristal, cuando se examina bajo la luz polarizada, presentan zonas iluminadas y oscuras alternadas cada 90° . Si dos o más zonas del cristal se extinguen o iluminan en forma diferente al rotar, se dice que el cristal este maclado, es decir, hay una yuxtaposición de más de un cristal en la muestra analizada. En las siguientes tablas, se mostrará cristales de buena y mala calidad.

La Tabla II.3 muestra las características de un cristal de buena calidad, y la Tabla II.4 cristales de mala calidad

Tabla II.3. Cristales de buena calidad.**Tabla II.4.** Cristales de mala calidad.

2.8.2 Método de muestras policristalinas

Este método presenta la particularidad de ser el único entre las técnicas de difracción de rayos-X, con lo cual, se puede hacer un estudio cristalográfico a muestras que no se pueden obtener en forma de monocristales. El método puede ser utilizado tanto en análisis cualitativo como cuantitativo. La radiación utilizada en esta técnica es monocromática y los registros de las intensidades se pueden hacer de dos maneras: por cámara y difractométrica. En la primera los datos se registran en una película

fotográfica y en la segunda en un difractograma. Para la toma de datos tanto en cámara, como en un difractómetro, la muestra es pulverizada en un mortero, seguidamente el sólido es esparcido en un portamuestra. Una vez montada la muestra, se coloca en el difractómetro para realizar el patrón.

En este trabajo de tesis los patrones de difracción en polvo de las muestras policristalinas fue tomado con el difractómetro con goniómetro Philips PW-1050/25 del Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias.



Figura II.5. Difractómetro para muestras policristalinas marca BRUKER APEX II CCD.

Los datos de intensidad para la determinación estructural de los ácidos *m*-metilhipúrico y ácido *p*-metilhipúrico por difracción de rayos-X por monocristal o cristal único, se obtuvieron con el difractómetro BRUKER APEX II CCD del Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas INZIT.



Figura II.6. Difractómetro de cristal único marca BRUKER APEX II CCD.

2.9 Solución de las estructuras (métodos directos) SHELXS

En la actualidad la resolución de estructuras cristalinas complejas, basándose en los métodos directos, resulta ser una herramienta con una alta versatilidad a nivel estructural^{[10],[11]}. Los métodos directos, son todos aquellos que intentan derivar las fases de los factores de estructura directamente de las amplitudes observadas, a través de relaciones matemáticas. En general la fase y la amplitud de una onda son cantidades diferentes, pero en el caso de la difracción de rayos-x es posible relacionar estas dos cantidades, considerando tres propiedades importantes de la función de densidad electrónica.

- La densidad electrónica es siempre positiva $\rho(x,y,z) \geq 0$.
- La densidad electrónica está compuesta de átomos discretos que se conectan en regiones más o menos esféricas (atomicidad).
- Los átomos en las moléculas deben estar sujetos a ciertas reglas estereoquímica.

Las primeras relaciones matemáticas capaces de dar la información acerca de las fases, fueron obtenidas en forma de inequaciones, establecidas por Harper y Kasper^[10], en 1948, y desarrolladas más tarde por Karle y Hauptman^[11]. Estos últimos establecieron los conceptos básicos y los fundamentos probabilísticos de los métodos directos, por lo que se hicieron merecedores del Premio Nobel en Química en 1985.

En la actualidad existen software altamente automatizados para la implementación de los métodos directos, siendo uno de ellos el programa SHELX. A su vez este programa se complementa con varios programas ejecutables, entre los que se encuentra el programa SHELXS^[12], el cual ejecuta la rutina de solución de la estructura por métodos directos. El archivo de instrucción requiere de las siguientes líneas de comandos ver Tabla II.5

Tabla II.5. Líneas de comandos en el programa SHELXS.^[12]

TITL	Título para la identificación del material de estudio.
CELL	Parámetros de celda unidad.
LATT	Número de unidades formula por celda unidad. Errores estimados en los parámetros de celda.
SYMM	Operaciones de simetría.
SFAC	Factores de dispersión de los distintos tipos de átomos contenidos en la celda unidad.
UNIT	Contenido de la celda unidad.
TREF	Activación de la rutina para los métodos directos.
HKLF	Lista de reflexiones experimentales.

2.10 Refinamiento por mínimos cuadrados SHELXL

Los modelos estructurales obtenidos en la determinación estructural, representan una primera aproximación de la estructura real, la cual, debe ser ajustada de manera tal que nuestro modelo concuerde con los datos experimentales, que en el caso de monocristal, son las intensidades medidas durante el experimento de difracción.

El método utilizado en cristalografía para el ajuste del modelo, es el método de los mínimos cuadrados^[13-15]. Si se tiene un modelo conteniendo un conjunto de parámetros a partir de los cuales se puede derivar una serie de valores $\{F_c\}$, estos valores calculados, son comparados con un conjunto de observaciones experimentales $\{F_o\}$.

En el refinamiento estructural se busca un conjunto de parámetros que describan el modelo y que el conjunto de valores $\{F_c\}$, que se calculen a partir de estos se ajustan mejor al conjunto de observaciones experimentales $\{F_o\}$.

Por lo tanto la cantidad que comúnmente se minimiza por un refinamiento de mínimos cuadrados es:

Donde W_{hkl} es la función de peso estadístico para una observación dada, F_o son los valores observados y F_c son los valores calculados.

El programa SHELXL^[16], uno de los más utilizados en la determinación y refinamiento estructural, utiliza una función de peso estadístico que está dada por la ecuación (9). En esta ecuación σ es el vector de cualquier punto o nodo de la red recíproca; a y b son los ejes que definen la red.

$$D = \sum_{hkl} w_{hkl} (|F_o|^2 - |kF_c|^2)^2 \quad \text{Ecuación (8)}$$

$$W_{hkl} = \frac{1}{\sigma^2(F_o^2) + (aP^2) + (bP)} \quad P = \frac{[2F_c^2 + \max(F_o^2)]}{3}$$

Dónde: Ecuación (9 y 10)

Cada vez que se introduce un ciclo de refinamiento en el programa se modifica un parámetro o un conjunto de parámetros, en donde la calidad del refinamiento se sigue con la evaluación de las figuras de mérito, que en SHELX están definidas por las ecuaciones (11 y 12).

$$R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad wR = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum_i w_i (F_o^2)} \right\}^{1/2}$$

Ecuación (11 y 12)

También se puede evaluar una medida de la unidad de la bondad de ajuste (*goofó S*) que está dada por la ecuación:

$$S = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - p} \right\}^{1/2} \quad \text{Ecuación (13)}$$

Donde n es el número de reflexiones medidas y P es el número de parámetros usados en el refinamiento.

Se considera que los valores para RI entre 2 y 8%, el factor de peso estadístico Wr tres veces el valor de RI y la bondad de ajuste S cercano a la unidad, los cuales, están aceptados por indicadores de que la estructura está resuelta correctamente.

Esta última ecuación se conoce también como la desviación estándar de una observación de peso unidad. Esta define la medida del grado de desviación para el cual las diferencias entre la distribución observada y la calculada se igualan a los pesos empleados en el refinamiento. Si este peso es correcto, implica que los errores en los datos son estrictamente aleatorios y están estimados correctamente, si el modelo representa apropiadamente la estructura que origina los datos, entonces el valor de *goof* es igual a 1.0; aunque en la práctica este valor está comprendido entre 2-3. Dentro de SHELX-97, el programa SHELXL^[16] se encarga de ejecutar la rutina de refinamiento de la estructura por mínimos cuadrados. El archivo de instrucciones requiere de las siguientes líneas de comandos ver Tabla II.6.

Tabla II. 6. Líneas de comandos en el programa SHELXL. ^[16]

TITL	Título para la identificación del material en estudio.
CELL	Parámetro de la celda unidad.
LATT	Número de unidades formula por celda unidad. Errores estimados en los parámetros de celda.
SYMM	Operación de simetría.
SFAC	Factores de dispersión de los distintos tipos de átomos contenidos en la celda unidad.
UNIT	Contenido de la celda unidad.
LS	Número de ciclos de refinamiento para la matriz completa de mínimos cuadrados.
BOND	Lista de distancias y ángulos de enlace entre los átomos a refinar.
FMAP	Calculo de la transformada de Fourier de densidad electrónica.
PLAN	Número de picos de Fourier que se van a encontrar en el mapa de Fourier.
WGHT	Esquema de peso estadístico.
FVAR	Valores de partida para todos los factores de escala y las variables libres.
ATOM	Identificación mediante cuatro caracteres ASCII, del átomo a refinar, su tipo, coordenadas fraccionales (x,y,z), factores de ocupación y factores de temperatura.
HKLF	Lista de reflexiones experimentales.

2.11 Espectroscopia infrarrojo

La espectroscopia infrarroja (FT-IR) es una herramienta que permite identificar los grupos funcionales presentes en una molécula, produciendo un espectro de absorción infrarroja único para cada especie. Esta técnica puede ser utilizada para el análisis de compuestos sólidos, líquidos y gaseosos.

La región del espectro infrarrojo suele considerarse como la zona comprendida entre las longitudes de onda de 0.75 y de 1000 μm , que corresponden a los números de onda 13.333 y 10cm^{-1} .

Al irradiar un conjunto de moléculas con luz infrarroja de frecuencia apropiada, ocurre una absorción de la energía de radiación por las moléculas. El registro gráfico del porcentaje de la radiación absorbida o transmitida por una muestra de sustancia, en función de la longitud de onda o del número de ondas de la radiación infrarroja incidente, es lo que se llama un espectro infrarrojo. La región del espectro en la que aparece la absorción de radiación, se llama banda de absorción, la frecuencia o número de ondas del pico de máxima absorción, llamada banda, así como la intensidad o porcentaje de absorción, son datos de gran interés para el estudio de la estructura molecular de la sustancia absorbente.^[17]

2.11.1 Espectroscopia infrarroja con transformadas de Fourier (FT-IR)^[18]

Esta técnica se basa en la interacción de la radiación electromagnética con los enlaces moleculares. La radiación infrarroja se limita en gran parte a especies moleculares para las cuales existe diferencia de energía entre los distintos estados vibracionales y rotacionales, la absorción de la radiación infrarroja va a depender del campo electromagnético que actúa sobre el momento bipolar como consecuencia de su movimiento de rotación o vibración. Solo en estas circunstancias, la radiación puede interactuar con la molécula, causando cambios de movimientos de los enlaces incrementando su energía, lo que origina un cambio en la amplitud de vibración. Muchas de estas absorciones se originan en las vibraciones de tensión o de flexión de los enlaces en las moléculas ver Figura II.7.

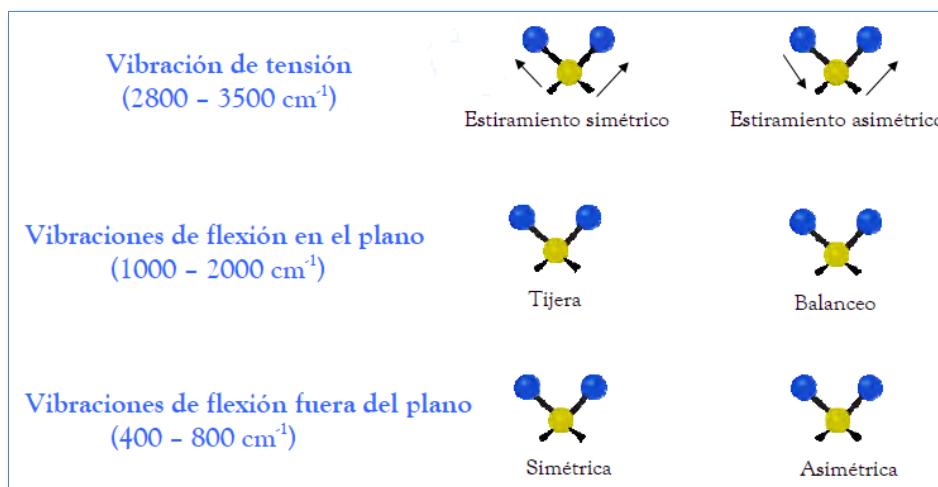


Figura II.7. Modos vibracionales de una molécula. [18]

En la Figura anterior se muestran los modos vibracionales de una molécula. En los compuestos más sencillos, el espectro infrarrojo contiene muchas absorciones diferentes, no solo una por cada tipo de enlace. Muchas de estas absorciones son debidas a las vibraciones de tensión de toda la molécula, o a las vibraciones de flexión o deformación. En una vibración de flexión, las longitudes de enlace permanecen constantes, sin embargo los ángulos de enlace vibran alrededor de sus valores de equilibrio, dentro de este tipo se distinguen cuatro modos vibracionales: aleteo, tijereteo, balanceo y torsión. Las vibraciones de tensión pueden generarse por cambios en la longitud de enlace manteniendo los ángulos de enlace constantes y se pueden dar de dos formas, cuando están en fase uno respecto al otro (tensión simétrica), o cuando se tensionan sin estar en fase (tensión asimétrica).

Las vibraciones de tensión más simples (entre 1600 y 3500 cm^{-1}) son las más características y predecibles, mientras que las absorciones correspondientes a las vibraciones de flexión aparecen entre 600 y 1400 cm^{-1} . Esta última representa la huella dactilar del espectro infrarrojo y con ella, se puede obtener una gran cantidad de información acerca de la estructura de una molécula en estudio.

Es útil mencionar que la frecuencia de vibración depende de las masas de los átomos y de la rigidez del enlace, estableciendo que en un grupo con energías de enlace similares, la frecuencia disminuye al aumentar la masa atómica. Por otro lado, cuando un grupo de átomos que tengan masas similares, la frecuencia se incrementa con el aumento de la energía de enlace.

Los enlaces o tensiones simétricas que tienen momento bipolar cero, no interactúa con el campo eléctrico, por lo tanto la vibración es inactiva en el IR. Para que una vibración sea activa en el infrarrojo, necesariamente las vibraciones de enlace deben generar un momento bipolar.

De acuerdo a la aplicación e instrumentación del análisis, la región del infrarrojo puede dividirse en tres regiones: cercano, medio y lejano. Cada una de estas regiones posee un intervalo de longitud de onda y frecuencia, las cuales se expresan en la Tabla II.7.

Tabla II.7. Región del espectro infrarrojo. ^[18]

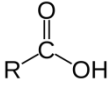
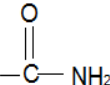
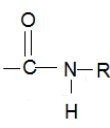
Región	Intervalo de longitud de onda λ (μm)	Intervalo del número de onda (cm^{-1})	Intervalo de frecuencia ν (Hz)
Cercano	0.78-2.5	12800-4000	$3,8 \times 10^{14}$ - $1,2 \times 10^{14}$
Medio	2.5-50	4000-200	$1,2 \times 10^{14}$ - $6,0 \times 10^{12}$
Lejano	50-1000	200-10	$6,0 \times 10^{12}$ - $3,0 \times 10^{11}$

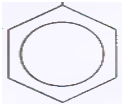
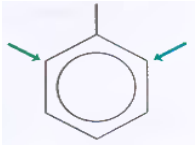
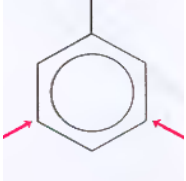
La región del infrarrojo más utilizada comprende el rango de número de onda $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. Si se representa en un gráfico las intensidades absorbidas, expresadas en transmitancia, en función de la frecuencia se tendrá un registro de los movimientos relativos de tensión y flexión de los distintos enlaces que conforman las moléculas. A dicha gráfica se le denomina espectro infrarrojo del compuesto de interés.

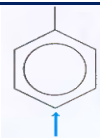
Las moléculas orgánicas pueden absorber en esta región la energía de radiación y transformarla en energía de vibración molecular. Algunas de estas vibraciones están vinculadas específicamente a las vibraciones de enlace individuales o de grupos funcionales, sin tomar en cuenta el resto de la molécula, permitiendo así la identificación de grupos funcionales particulares por la posición de la banda de absorción.

En la Tabla II.8 se encuentran las bandas características en el espectro infrarrojo para algunos grupos funcionales.

Tabla II.8. Frecuencias de absorción de algunos grupos funcionales en el espectro infrarrojo. ^[18]

Grupo funcional	Asignación	Banda (cm ⁻¹)	Tipo de vibración
Alcanos			
CH ₃	C-H	2962	Tensión asimétrica
		2872	Tensión simétrica
		1470-1430	Deformación
		1380-1130	Deformación
CH ₂	C-H	~2930	Tensión asimétrica
		~2853	Tensión simétrica
Ácido carboxílico			
	O-H	3550-3500	Tensión
	C=O	1800-1740	Tensión
	C-O	1440-1210	Tensión
		960-880	Flexión
Amidas			
Primarias 	N-H	3540-3480 (ancha)	Tensión asimétrica
		2780-2400	Tensión simétrica
		1650-1580	Flexión
	C=O	1690-1640	Tensión
	N-C	1090-1070	Tensión
Secundarias 	N-H	3400-3300	Tensión
		~1500	Flexión
	C=O	1680-1550	Tensión
	N-C	1190-1130	Tensión

Anillos aromáticos			
	Ar-H	3100-3000	Tensión
		1010-992	Flexión en el plano
		~671	Deformación fuera del plano
	C=C	1625-1570	Tensión
		1570-1520	
		1470-1430	
Anillo disustituido <i>orto</i> 	C-H	1290-1250	Flexión en el plano
		1180-1150	
		1150-1100	
		1055-1010	
	Deformación en el plano	960-905	
		850-810	
		760-745	
Anillo disustituido <i>meta</i> 	C-H	1300-1265	Flexión en el plano
		1165-1150	
		1120-1085	
		1090-1060	
	Deformación	960-900	
		880-300	
		820-790	
Anillo disustituido <i>para</i>		1300-1265	
		1190-1155	

	C-H	1130-1100	Flexión en el plano
		1025-1000	
	860-800	Deformación	

Los enlaces de hidrógeno influyen en las bandas de absorción de los grupos funcionales, con capacidad de formar puentes de hidrógeno, es decir, la presencia de los enlaces de hidrógeno podría disminuir y ensanchar las frecuencias de vibración de los grupos funcionales que intervienen en la formación de dicho enlace. Por lo tanto, la espectroscopia infrarrojo provee información acerca de la naturaleza de las sustancias y permite además la identificación de los grupos funcionales presentes y las interacciones existentes en una molécula.

Las ventajas cualitativas para la determinación molecular por espectroscopia infrarroja son claras, cada grupo funcional posee una longitud de onda característica para vibrar y rotar, esto permite identificar los compuestos según sus grupos característicos. Para la actividad infrarroja se requiere que la molécula cambie su momento dipolar y absorba una radiación incidente, mientras que la frecuencia coincida exactamente con la vibración intermolecular.

El análisis de las bandas características de los isómeros del ácido *m*-metilhipúrico y ácido *p*-metilhipúrico, fueron obtenidos en un espectrómetro FT-IR de marca PERKIN ELMER modelo 1600 (Software IRDM), ubicado en el laboratorio de análisis instrumental de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los andes, utilizando pastillas de bromuro de potasio (KBr) grado espectroscópico comprimidas en un troquel a una presión de 800 a 1000 Kg/cm².



Figura II.8. Espectrómetro FT-IR PERKIN ELMER.

2.12 Resonancia magnética nuclear ^{[19],[20]}

La resonancia magnética es un fenómeno físico basado en las propiedades magnéticas que poseen los núcleos atómicos, la cual permite alinear los campos magnéticos de diferentes átomos en la dirección del campo magnético externo. La respuesta a este campo externo depende del tipo de núcleos

Cristalización y determinación estructural de los ácidos 3-metilhipúrico y 4-metilhipúrico mediante técnicas de difracción de rayos-X.

atómicos por lo que esta técnica puede utilizarse en la elucidación de estructuras moleculares. Los núcleos atómicos sometidos a un campo magnético externo absorben radiación electromagnética en la región de las frecuencias de radio ó radiofrecuencias.

Para que se pueda emplear la técnica, los núcleos deben tener un momento magnético distinto de cero. Esta condición no la cumplen los núcleos con números másicos y números atómicos par. Los núcleos más importantes en química orgánica son: ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F y ^{15}N . Otros núcleos importantes son: ^{29}Si , ^{77}Se , ^{117}Sn , ^{195}Pt , ^{199}Hg , ^{203}Tl , ^{205}Tl , ^{207}Pb .

A diferencia de la espectroscopia infrarrojo o ultravioleta visible, en el proceso de absorción RMN están involucrados los núcleos atómicos en lugar de los electrones exteriores. Los núcleos anteriormente mencionados, son magnéticamente activos, es decir, que poseen espín y un movimiento de rotación sobre un eje que hace que se comporten como si fueran pequeños imanes. Por otro lado, la región del espectro electromagnético que tiene lugar en esta técnica es la de radiofrecuencias con valores de frecuencias que oscilan entre 4 y 900 MHz, como se muestra en la Figura II.9.

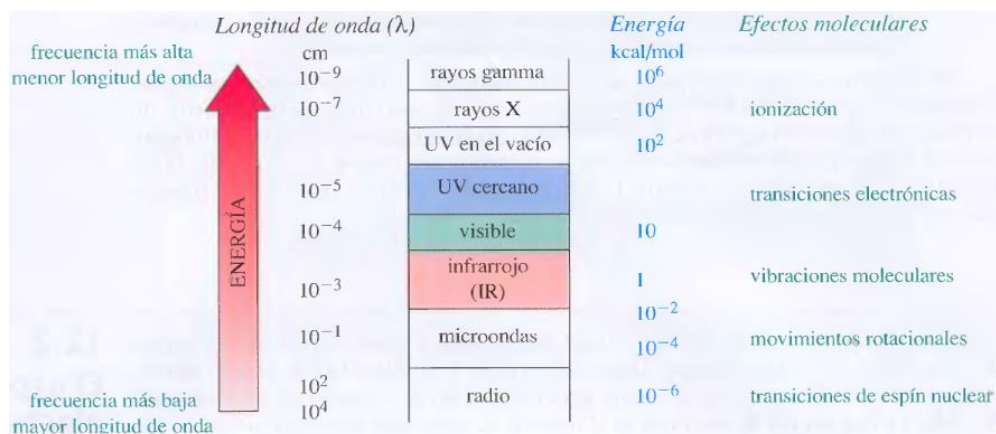


Figura II. 9. El espectro electromagnético. ^[20]

Esta técnica se fundamenta en que la disposición de los núcleos atómicos de una molécula están dispuestos de manera aleatoria, tal como se muestra en la siguiente Figura II.10.

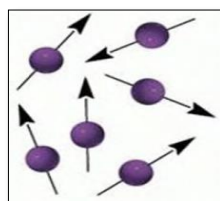


Figura II.10. Momento magnético de los núcleos atómicos distribuidos de manera aleatoria. ^[20]

Cuando dichos núcleos son expuestos a un intenso campo magnético externo, estos tienden a ordenarse y aparecen los estados de energía de los núcleos que hacen posible la absorción, como consecuencia del desdoblamiento de niveles de energía inducidos por el campo magnético ver Figura II.11.

La acción del campo magnético uniforme al que son sometidos estos núcleos atómicos provoca la orientación de los mismos, y puede ser de dos formas:

- ✓ Los núcleos de espín positivo se orientan en la misma dirección del campo en un estado de mínima energía denominado estado de espín alfa (α).
- ✓ Los núcleos con espín negativo se orientan en dirección opuesta a la del campo magnético, en un estado de mayor energía denominado estado de espín beta (β).

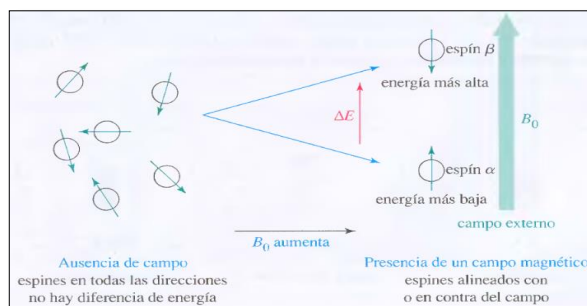


Figura II.11. Efecto del campo magnético externo sobre núcleos magnéticamente activos.

Los núcleos cuando están alineados con el campo magnético externo, son irradiados con radiación electromagnética, de tal manera que se produce una excitación del espín nuclear, pasando del espín α hasta el espín β . Los núcleos al volver al estado inicial emiten señales cuya frecuencia depende de la diferencia de energía (ΔE) entre los estados de espín α y β , depende de la fuerza del campo magnético aplicado. Cuanto mayor sea el campo magnético, mayor diferencia energética habrá entre los estados de espín. En la siguiente figura, se representa el aumento de la diferencia energética entre los estados de espín con el aumento de la fuerza electromagnética del campo ver Figura II.12.

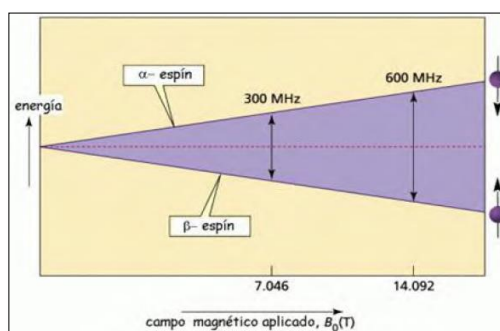


Figura II.12. Representación del aumento de la diferencia energética (ΔE) entre los estado de espín con el incremento de la fuerza del campo magnético. [20]

Un espectro RMN consta de las señales de la frecuencia en función de la intensidad del campo electromagnético, requerida para la resonancia de varios núcleos en una molécula, proporcionando dos clases de información importante:

- ✓ El número de absorciones diferentes (también señales o picos) indica cuantos tipos de núcleos diferentes están presentes. Si es ^1H -RMN el número de señales corresponde al número de protones distintos en la molécula; si es ^{13}C -RMN entonces el número de señales corresponde a los átomos de carbono involucrados en la molécula.
- ✓ El grado de apantallamiento mostrado por esas absorciones indica la densidad electrónica de la molécula próxima a cada tipo de protón para ^1H -RMN. En ^{13}C -RMN, los desplazamientos químicos de las señales obtenidas sugiere que tipos de grupos funcionales contienen esos átomos de carbono.
- ✓ Esta medida puede obtenerse a partir del desplazamiento químico, el cual se refiere a la diferencia (en partes por millón) entre las frecuencias de resonancia del protón observado y un patrón de referencia interno (tetrametilsilano, TMS).

Otros dos aspectos de la espectroscopia RMN que se consideran son las intensidades de las señales y sus modelos de desdoblamiento:

- ✓ Las intensidades de las señales son indicativos del número de cada tipo de protones que están presentes.
- ✓ Los desdoblamientos de las señales proporcionan información sobre los protones próximos.

De la interpretación del espectro RMN se logra elucidar la secuencia completa de átomos o de un arreglo de átomos de una molécula por consiguiente, la posición de las señales en el espectro RMN permite interpretar el ambiente químico de los núcleos estudiados.

En la siguiente tabla se establecen algunas bandas características para diferentes tipos de protones en una molécula en espectroscopia ^1H -RMN.

En la Tabla II. 9 se muestran los valores de algunos desplazamientos químicos en resonancia magnética nuclear ^1H -RMN.

Tabla II.9. Valores de algunos desplazamientos químicos para ^1H -RMN. ^[20]

Grupo funcional	δ (ppm)	Grupo funcional	δ (ppm)
$(-\text{CH}_3)$	0,9-1,2	$\text{Ph}-\text{H}$	7,0-7,2
$(-\text{CH}_2-)$	1,3	$\text{Ph}-\text{CH}_3$	2,3
$(-\text{CH}-)$	1,4	$\text{R}-\text{CHO}$	9,0-10,0
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	2,1-2,4	$\text{R}-\text{COOH}$	10,0-12,0
$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	2,5	$\text{R}-\text{OH}$	2,0-5,0
$\text{R}-\text{CH}_2-\text{X}$ X= halógeno, O	3,0-4,0	$\text{Ar}-\text{OH}$	4,0-7,0
$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \end{array}$	5,0-6,0	$\text{R}-\text{NH}_2$	1,5-4,0
$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1,7-1,9	$\begin{array}{c} \\ \text{H}-\text{N}-\text{C}=\text{O} \end{array}$	5,5-9,0

2.12.1 Resonancia magnética nuclear RMN- ^{13}C ^[20]

La resonancia magnética nuclear de ^{13}C es complementaria a la de ^1H . Esta última técnica se utiliza para deducir la estructura del esqueleto carbonado observando los entornos magnéticos de los átomos de hidrógeno, mientras que la espectroscopia de RMN de ^{13}C determina el entorno magnético de los átomos de carbono. Aproximadamente el 99% de los átomos de carbono en una muestra natural son del isótopo ^{12}C . Este isótopo posee un número par de protones y un número par de neutrones, por tanto, no tiene espín magnético y no puede dar lugar a señales de resonancia magnética nuclear. El isótopo de ^{13}C menos abundante tiene un número impar de neutrones, lo que le confiere un espín magnético de 1/2, igual al del protón.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{13}C es menos sensible que la de ^1H debido a que sólo el 1% de los átomos de carbono posee espín y a que, además, la frecuencia de resonancia del ^{13}C , para un campo magnético dado, es la cuarta parte de la que se da en la RMN de ^1H . Los desplazamientos químicos del carbono son de 15 a 20 veces mayores que los del hidrógeno debido a que el carbono está directamente unido a los átomos que resultan ser bien apantallantes o desapantallantes. Por ejemplo, el protón de un aldehído absorbe a 9,4 ppm en el espectro de ^1H mientras que el carbono de carbonilo absorbe a 180 ppm en el espectro de ^{13}C . Además, las señales en el espectro de ^{13}C son líneas verticales, es decir, no hay desdoblamientos de espín-espín. Esto se debe a que sólo el 1% de los átomos de carbono entran en resonancia, y por tanto, existe una probabilidad muy pequeña de que un núcleo de ^{13}C esté adyacente a otro núcleo de ^{13}C .

A continuación la Tabla II.10 muestra valores aproximados de desplazamientos químicos en un espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C :

Tabla II.10. Desplazamientos químicos de algunos tipos de carbonos.^[20]

Estructura	$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	$\text{R}-\text{CH}_3$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{R}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R} \\ \\ \text{R} \end{array}$	$-\text{C}\equiv\text{C}-$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array}$
J (Hz)	0	8-35	15-20	20-60	30-40	65-85	100-150

Los espectros de RMN ^1H , unidimensional de los compuestos se obtuvieron utilizando como solvente acetona para el ácido m-metilhipúrico, y dimetilsulfóxido para el ácido p-metilhipúrico. Estos experimentos se llevaron a cabo en el laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Facultad de Ciencias, utilizando el espectrómetro de marca Bruker Avance DRX 400.



Figura II.13. Espectrómetro Bruker Avance DRX-400.

Bibliografía

1. Steed, J. W., Turner, D. R., Wallace, K. J., Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry: supramolecular chemistry. John Wiley & Sons. pp: 10-12. (2007).
2. Mounir, M., Construcción y aplicaciones de materiales de Au, Pd y Pt con ligandos fluoroarílicos. Tesis Doctoral en Xarxa. (2005).
3. Lehn, J. M., Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives. New York: VCH. 1-9. (2005).
4. Levine, I., "Físicoquímica", McGraw Hill, 3ra ed. Vol 2. 43, 1036. (1991).
5. Snyder, R., Jenkins, R., "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry". John Wiley & Sons, Inc. Estados Unidos. 47-49. (1996).
6. Díaz, G., y Delgado, J. M., Simetría y Difracción en Cristales, Universidad de Los Andes, facultad de Ciencias, Laboratorio de Cristalografía. Mérida, Venezuela. (1994).
7. Phillips, F. C., Introducción a la cristalografía. 3ra ed. Madrid: Paraninfo. 131, 271-285. (1972).
8. Shackelford, J. F., and Guemes, A., Introducción a la Ciencia de Materiales para ingenieros. 4ta ed. Madrid: Prentice Hall. 58-62. (1998).
9. Sands, D. E., Introduction to Crystallography. 1ra ed. New York: Dover Publication, Inc. 47-72. (1993).
10. Karker, D., Kasper, J. S. "Phases of Fourier coefficients directly from crystal Diffraction data" Acta Cryst. **1**, 70-75. (1948).
11. Karle, J., Hauptman, H., "The phases and magnitudes of the structures factors" Acta Cryst. **3**, 181-187. (1950).
12. Ladd, M. F. C., Palmer, R. A., "Structure Determination by X-Ray Crystallography". Plenum press, New York. (1993).
13. Giacovazzo, C., Monaco, H., Viterbo, D., Gilli, G., Zanotti, G., Catti, M., Editado por Giacovazzo, C. "Fundamentals of Crystallography", International Union of Crystallography. Oxford University Express, New York, USA (1992).
14. Rhodes, G., "Crystallography Made Crystal Clear: A guide for users of macromolecular models" 2da ed. Academic press, San Diego, USA, capítulos 5,6. (2000).
15. Sheldrick, G. M., "SHELX-97 Manual; Program for solution and refinement of the crystal structures from diffractometry" University of Gottigen, Alemania. (1997).
16. Sheldrick, G. M. SHELX-97: A Program for the solution of Crystal Structure from diffractometric Data; Univ. Göttingen: Germany, (1997).

- 17 Morcillo, J., "Espectroscopía Infrarroja". Departamento de Química Física Facultad de Ciencias. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España 2-4 (1974).
- 18 Wade, L. G., "Química Orgánica" 2da ed. Prentice Hall, 490-530 (1993).
- 19 Morrison, R., Boyd, R., "Química Orgánica" Bogotá. Fondo educativo Interamericano (1970).
- 20 Wade, L. G., "Química Orgánica" 2da ed. Prentice Hall, 545-587 (1993).

Capítulo III

Cristalización, caracterización espectroscópica y estructura cristalina del ácido *m*-metilhipúrico

3.1 Metodología

3.2 Cristalización

La cristalización del ácido *m*-metilhipúrico se realizó utilizando la técnica de evaporación lenta de solvente. Las pruebas de solubilidad ver Tabla III.1 se hicieron mediante el procedimiento que se describe a continuación:

Se pesaron 1,55mmol (45 mg) del ácido (Aldrich, 98%) y se colocaron en vasos de precipitado de 15 mL. Luego se agregaron alícuotas de 5 a 10 mL de los siguientes solventes: agua destilada, etanol, metanol, mezcla agua-etanol y agua-metanol. Se calentaron las soluciones por debajo del punto de ebullición con agitación continua durante 15 minutos. Los vasos de precipitado se dejaron enfriar y se cubrieron con películas de polietileno horadadas, y se colocaron en un lugar estable para dar paso a la cristalización por evaporación lenta de solvente hasta la aparición de cristales homogéneos, con un tamaño adecuado comprendido en 0,3-0,5 mm.

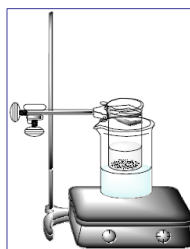


Figura III.1. Equipo utilizado para la recristalización.

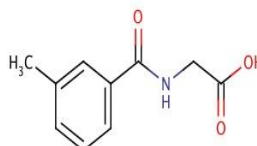
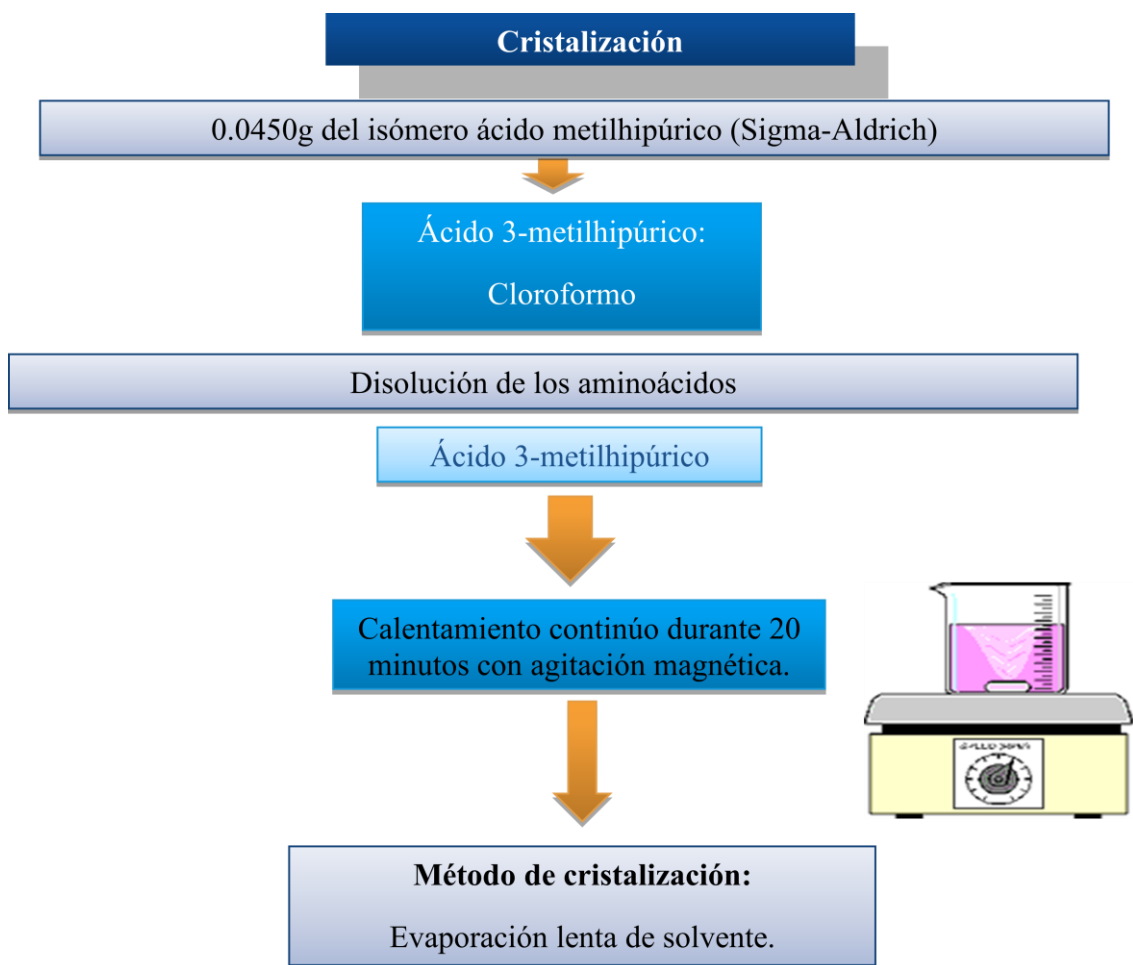


Figura III.2. Esquema molecular del isómero del ácido *m*-metilhipúrico.

Tabla III.1. Pruebas de solubilidad del isómero del ácido 3-metilhipúrico.

Solvente	<i>Meta</i>
Agua	X
Metanol	✓
Etanol	✓
2-propanol	-
Cloroformo	X



La Tabla III.2 resume los valores del punto de fusión reportado con el obtenido en el laboratorio mostrando poca discrepancia entre dichos valores.

Tabla III.2. Puntos de fusión de los cristales obtenidos.

Isómero	Pto. de fusión reportado (°C)	Pto. de fusión obtenido (°C)
<i>Meta</i>	138-140	137,5-139,1

3.3 Análisis por espectroscopia infrarroja (IR) del ácido *m*-metilhipúrico

El espectro IR del ácido *m*-metilhipúrico reportado en la literatura ver Figura III.3, muestra las principales bandas de absorción generadas por los grupos funcionales presentes en el compuesto, mostrando que las señales del espectro reportado tienen gran concordancia con las señales del ácido *m*-metilhipúrico experimental ver Figura III.4. Cabe destacar que ambos espectros se tomaron en pastillas de KBr.

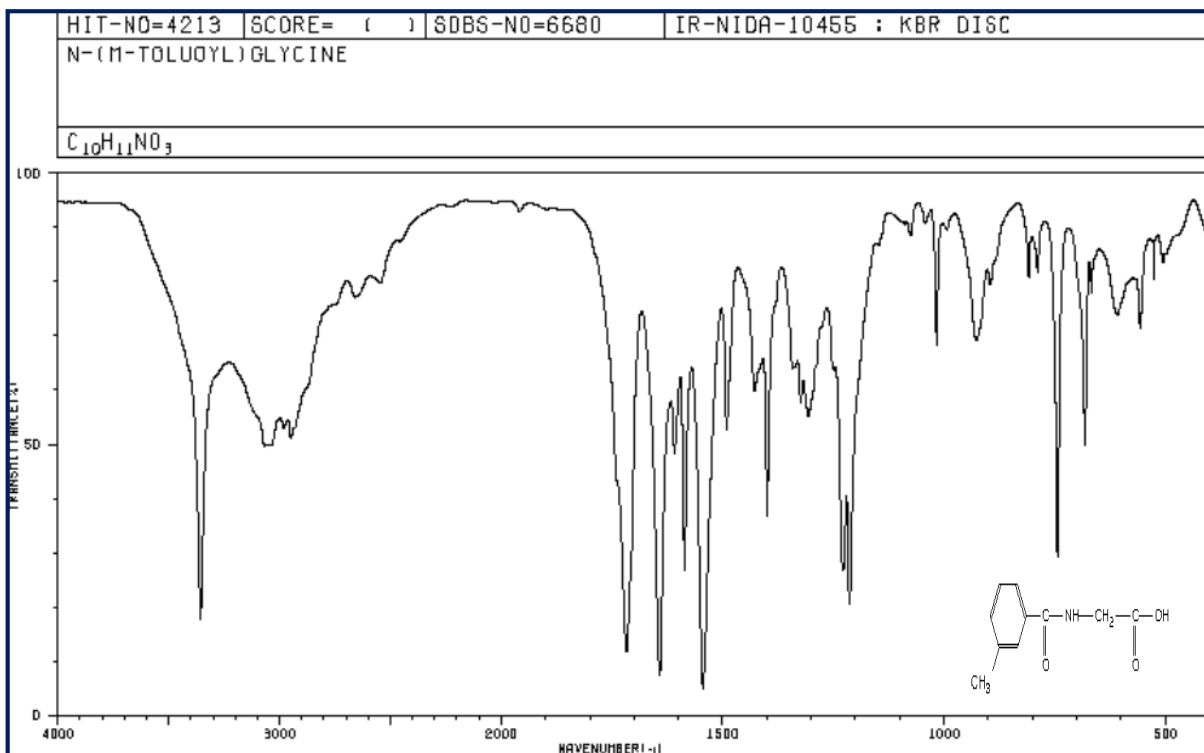


Figura III.3. Espectro IR del ácido *m*-metilhipúrico reportado en la literatura.

En la Figura III.4 se muestra el espectro IR obtenido del ácido *m*-metilhipúrico, donde se aprecia con detalle las bandas características de los grupos funcionales que están presentes en el compuesto. Es evidente observar la banda que corresponde a la tensión O-H del ácido carboxílico, a una frecuencia de $3450,62 \text{ cm}^{-1}$, dicha señal es poco notoria y se atribuye a que esta banda de tensión O-H se encuentra solapada con la señal de tensión N-H del grupo amida secundaria en $3356,02 \text{ cm}^{-1}$. La consecuencia de esto deriva en que la señal de ambos grupos funcionales aparece en el mismo rango de frecuencia. Así mismo, el ensanchamiento de esta banda es consecuencia de la posible formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares para estabilizar el empaquetamiento cristalino.

Por otro lado, también se observan bandas de absorción que corresponden a vibraciones de tensión de los enlaces C-H metilo (CH₃), tanto asimétrico como simétrico en $2979,38$ y $2948,95 \text{ cm}^{-1}$, así como las señales de tensión de C-H metileno (CH₂), asimétrico y simétrico, en $2926,44$ y $2830,22 \text{ cm}^{-1}$, respectivamente. En dicho espectro se observan otras bandas de vibración de tensión del enlace C=O del grupo ácido en $1714,91 \text{ cm}^{-1}$ y amida entre $1642,52$ - $1543,53 \text{ cm}^{-1}$, así como la señal de tensión del enlace C-O fuera del plano a $1427,17 \text{ cm}^{-1}$ y en el plano con un valor de frecuencia $924,38 \text{ cm}^{-1}$. Finalmente, las bandas características para las vibraciones de flexión (en el plano y fuera del plano) del sistema aromático 1,3 disustituido aparecen en $1074,44$ y $809,04 \text{ cm}^{-1}$. La Tabla III.3 resume los valores de frecuencias de las bandas de absorción de la estructura del ácido *m*-metilhipúrico.

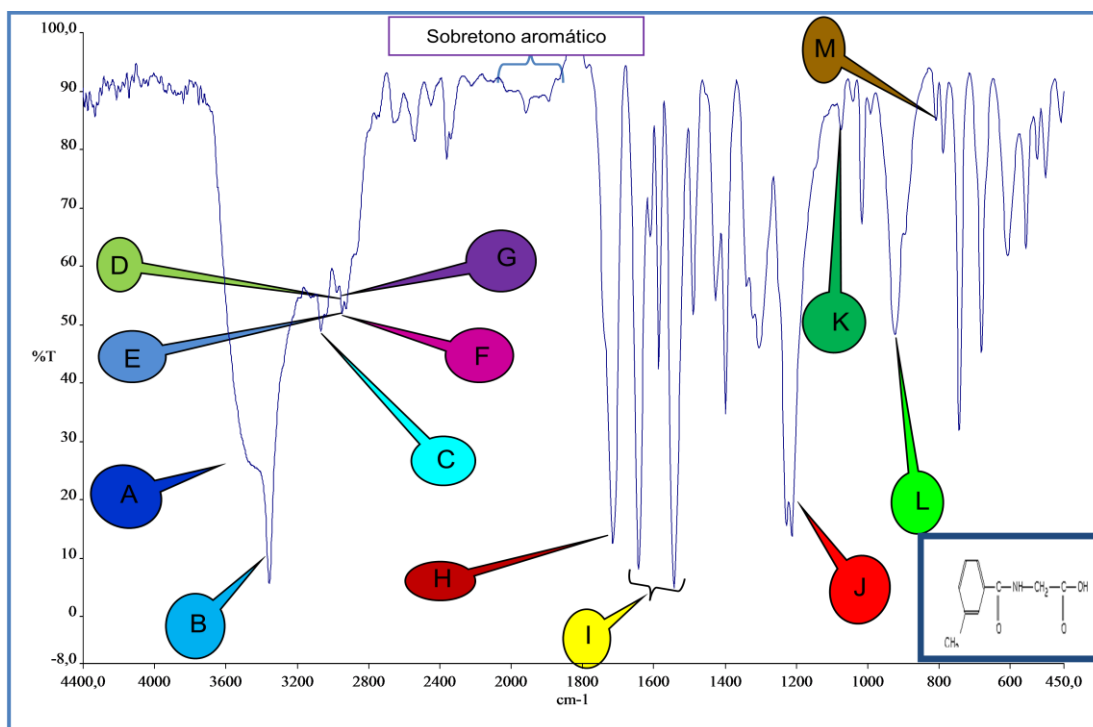


Figura III.4. Espectro IR del ácido *m*-metilhipúrico experimental.

Tabla III.3. Asignación de las bandas de absorción del ácido *m*-metilhipúrico.

Banda	Frecuencia (cm ⁻¹)	Grupo funcional	Tipo de vibración	Asignación
A	3450,62	O-H	tensión	<i>d</i>
B	3356,02	N-H	tensión	<i>m</i>
C	3068,70	Ar-H	tensión	<i>m</i>
D	2979,38	CH ₃ (asimétrico)	tensión	<i>v</i>
E	2948,95	CH ₃ (simétrico)	tensión	<i>v</i>
F	2926,44	CH ₂ (asimétrico)	tensión	<i>v</i>
G	2830,22	CH ₂ (simétrico)	tensión	<i>v</i>
H	1714,91	C=O(ácido)	tensión	<i>f</i>
I	1642,52-1543,53	C=O(amida)	tensión	<i>f</i>
J	1427,17	C-O(fuera del plano)	tensión	<i>m</i>
K	1074,44	Aromático 1,3 disustituido	Flexión(en el plano)	<i>d</i>
L	924,38	C-O (en el plano)	flexión	<i>m</i>
M	809,04	Aromático 1,3 disustituido	Flexión(fuera del plano)	<i>d-m</i>

Intensidad de las bandas: (*d*)= débil; (*m*)= media; (*f*)=fuerte (*v*)=modo de tensión

3.4 Análisis del ácido *m*-metilhipúrico por espectroscopia de resonancia magnética nuclear RMN-¹H

El análisis espectroscópico permitió confirmar la pureza del ácido *m*-metilhipúrico. En el espectro de RMN-¹H del ácido *m*-metilhipúrico, ver Figura III.5, se logra observar un singulete a campo bajo característico de un protón(a) ácido fuertemente desapantallado por efecto del grupo electroatractor del carbonilo ácido, mostrando un desplazamiento químico en el rango de 11-13 ppm integrando para 1. También se puede detectar un singulete proveniente del protón (b) amido dando una señal ancha a un valor de desplazamiento químico de 8,01 ppm que integra para 1. No obstante, aparece un singulete a 7,74 ppm del protón (c) aromático que no sufre acoplamiento o desdoblamiento con otros protones adyacentes. El protón (d) aromático se acopla o desdobla con el protón (e) aromático originando un doblete a 7,71 ppm. Por otro lado, el protón (e) a su vez sufre un desdoblamiento spin-spin con los protones d y f del anillo aromático generando una señal de triplete a 7,35 ppm, mientras que el protón (f) se desdobla con el protón (e) dando una señal de doblete a 7,32 ppm. Se puede observar un singulete a 4,13 ppm del protón (g) metileno equivalentes (CH₂) que se encuentra desapantallado por el grupo ácido haciendo que se desplace a campo bajo: Finalmente, los protones (j) equivalentes del metilo aromático (Ar-CH₃), no se acoplan con ningún otro protón vecino por lo tanto generan un señal a campo fuerte por efecto de apantallamiento ocasionado por la nube π del anillo a 3,95 ppm.

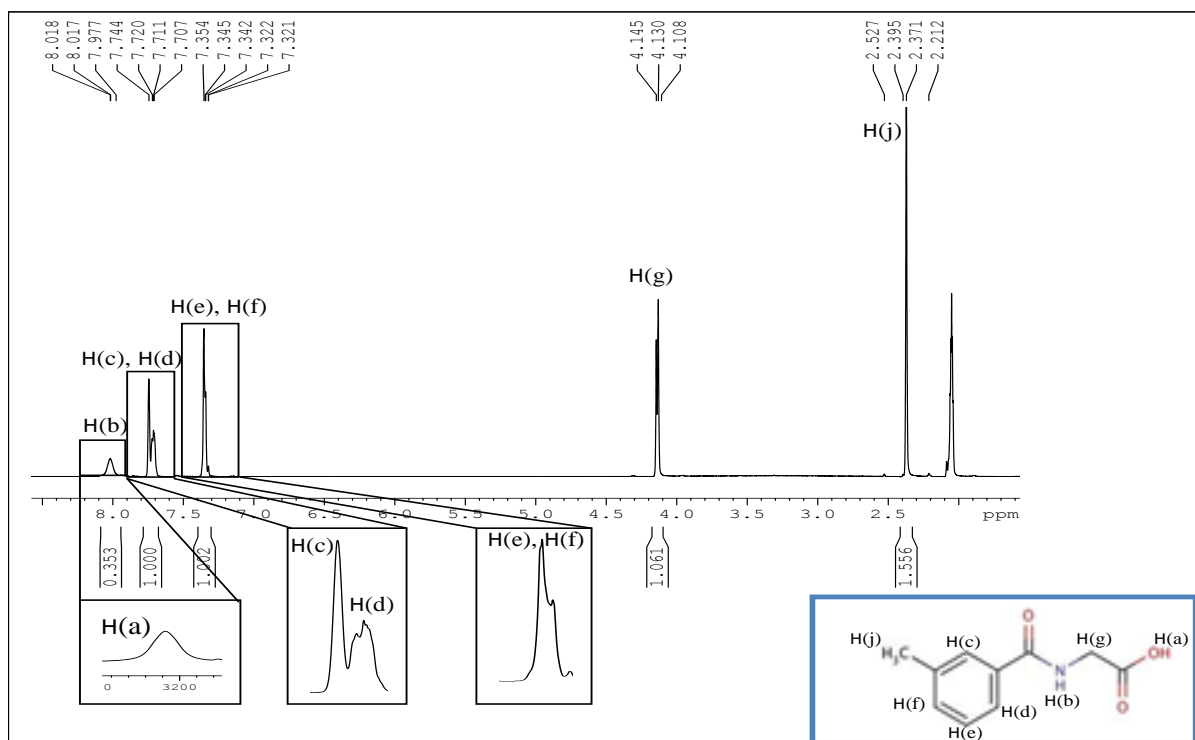
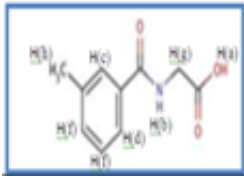


Figura III.5. Espectro RMN-¹H del ácido *m*-metilhipúrico.

La Tabla III.4 muestra los valores de desplazamiento químico correspondiente a los protones en la molécula

Tabla III.4. Asignación de las señales Espectro RMN-¹H del ácido *m*-metilhipúrico.

	Asignación	δ_H (ppm)	Multiplicidad	Integral
	COOH _(a)	13-10	<i>s</i>	1
	RHNCO _(b)	8,01	<i>s</i>	1
	Ar-H _(c)	7,74	<i>s</i>	1
	Ar-H _(d)	7,71	<i>d</i>	1
	Ar-H _(e)	7,35	<i>t</i>	1
	Ar-H _(f)	7,32	<i>d</i>	1
	CH ₂ _(g)	4,13	<i>s</i>	2
	CH ₃ _(j)	2,39	<i>s</i>	3

Multiplicidad: (*s*)= singlete, (*d*)= doblete, (*t*)= triplete

3.5 Análisis por difracción de rayos-X en muestras policristalinas para el ácido 3-metilhipúrico

Para este estudio, la toma del patrón de difracción en polvo del ácido 3-metilhipúrico a temperatura ambiente, se realizó en el difractómetro con goniómetro Philips PW-1050/25 del Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias ULA, utilizando radiación de CuK α ($\lambda=1,5418$ Å). El patrón se registró en el rango de 10-55° en 2θ , con pasos de 0,02° y un tiempo de conteo de 10 segundos por paso. Se indexaron las primeras 39 reflexiones utilizando el programa de autoindexado DICVOL04, dando como resultado una solución única en una celda monoclinica, cuyos parámetros de celda y figuras de mérito que califican la efectividad del indexado, se muestran en la Tabla III.5. Con el propósito de confirmar la celda, el patrón se refinó sin modelo estructural (método de Le Bail)^[1] utilizando el programa FULLPROF^[2]. La Figura 6 muestra el buen ajuste entre los patrones calculado y observado, confirmando así los parámetros de la celda unidad.

Tabla III.5. Parámetros de celda unidad y figuras de mérito del ácido 3-metilhipúrico. ^[2]

Isómero	a(Å)	b(Å)	c(Å)	β (°)	M ₂₀	F ₂₀
Ácido 3-metilhipúrico	2102(1)	10,042(1)	10,486(1)	119,92(7)	20,3	27,9(0,0085;125)

Debido a la alta coincidencia de los máximos de difracción para el ácido *m*-metilhipúrico, implica que solo hay una sola fase en la formación cristalina obtenida ver Figura III.6.

Cristalización y determinación estructural de los ácidos 3-metilhipúrico y 4-metilhipúrico mediante técnicas de difracción de rayos-X.

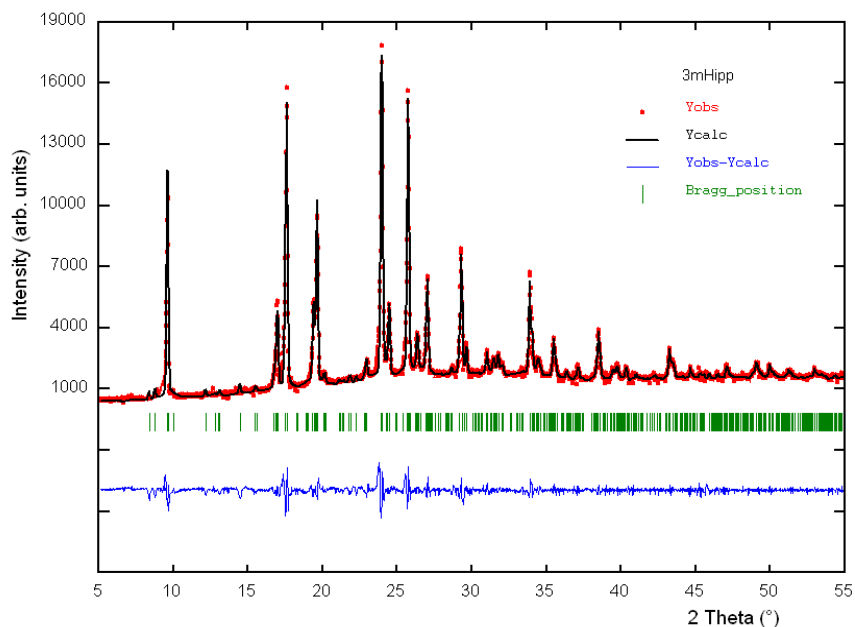


Figura III.6. Patrón indexado de difracción de polvo de rayos X del ácido 3-metilhipúrico. [2]

3.6 Determinación y refinamiento de la estructura cristalina del ácido *m*-metilhipúrico por difracción de rayos-X por el método de cristal único

Los cristales del ácido *m*-metilhipúrico se seleccionaron en un microscopio óptico NIKON con luz polarizada, con el fin de escoger los mejores cristales, libres de fisuras, conglomerados e incrustaciones de otros materiales. Los cristales seleccionados fueron aquellos que al hacer incidir la luz sobre los mismos se oscurecieron e iluminaron uniformemente sobre toda su superficie al rotar la luz polarizada 90°.

La toma de datos se realizó en el difractómetro BRUKER APEX II CCD del Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas INZIT.

Con los datos obtenidos, se realizó la determinación de la estructura del ácido *m*-metilhipúrico, haciendo uso el programa SHELXS^[3] utilizando la rutina de métodos directos dado que los compuestos bajo estudio contienen solo átomos livianos (C,N,O,H). Para el refinamiento se utilizó una rutina de mínimos cuadrados del programa SHELXL^[4]. En este proceso se refinaron factor de escala, posiciones atómicas y factores de temperatura anisotrópicos para los átomos no-hidrógeno mediante el siguiente procedimiento:

1. En el primer ciclo se refinaron las posiciones de los átomos no hidrógeno y los factores de temperatura isotrópicos.

- Se llevó a cabo un análisis de las distancias y ángulos de enlaces para identificar los átomos en la unidad asimétrica renombrándose de acuerdo al tipo de átomo: nitrógeno, oxígeno o carbono.
- Se realizó el refinamiento de los parámetros anisotrópicos utilizando el comando ANIS.
- Se calcularon las posiciones de los átomos de hidrógeno utilizando la instrucción adecuada para cada grupo como se indica en la tabla.
- Finalmente se refinó el factor de escala de peso estadístico.

Tabla III.6. Comandos utilizados para la asignación de los átomos de hidrógenos correspondientes a cada grupo en el ácido *m*-metilhipúrico.

Instrucción	Grupo
HFIX 23	CH ₂ Csp ³
HFIX 43	C-H Csp ² , N-H
HFIX 137	Ar-CH ₃ Csp ³
HFIX 147	O-H

Una vez terminado refinamiento estructural se obtuvieron los valores de confiabilidad (R_1 , wR_2 y S), los cuales se muestran en la tabla III.7.

Tabla III.7. Factores de confiabilidad obtenidos al finalizar el refinamiento estructural para *m*-metilhipúrico.

$R_1 = 0.0827$	$R_1 = \frac{\sum F_o - F_c }{\sum F_o }$
$wR_2 = 0.2835$	$wR_2 = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w_i (F_o^2)} \right\}^{1/2}$
$S = 1.06$	$S = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - p} \right\}^{1/2}$

La tabla III.8 resume las condiciones experimentales de la toma de datos y los parámetros de la celda unidad.

Tabla III.8. Datos cristalográficos y condiciones experimentales del estudio de difracción de rayos-X de monocristal.

Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /C
b/Å	10,0407(12)
c/Å	10,4853(17)
β	119,9300
V/Å³	1917,4(5)
Formula Química	C ₁₀ H ₁₁ N O ₃
Peso formula /uma	193,20
Z	8
ρ_{calc}	1,339
Difractómetro	APEX II CCD
Radiación	MoK α
Longitud de onda (λ)/Å	0,71073
2θmin – 2θmax	2,2- 29,4
Reflexiones totales	4258
Reflexiones únicas	1940
Rint.	0,080
Temperatura/K	296

En la Tabla III.9, se muestran las posiciones de los átomos no hidrógeno y los factores de desplazamiento isotrópico. La Tabla III.10, indica los factores de desplazamientos anisotrópicos.

Tabla III.9. Posiciones atómicas y factores de temperatura equivalentes de los átomos no hidrógenos del ácido *m*-metilhipúrico.

Átomos	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)	Uiso (Å)
O1	0,05172(16)	0,9676(4)	0,1955(4)	0,0715(18)
O2	0,08329(17)	1,0454(4)	0,0364(4)	0,0639(15)
O3	0,23637(16)	0,8380(3)	0,1867(4)	0,0575(14)
N1	0,22998(17)	1,0488(3)	0,2494(5)	0,0436(13)
C1	0,0984(2)	1,0126(4)	0,1579(5)	0,0425(14)
C2	0,17507(19)	1,0167(4)	0,2896(5)	0,0402(13)
C3	0,25696(17)	0,9548(4)	0,1998(5)	0,0379(15)
C4	0,31211(19)	0,9971(4)	0,1556(5)	0,0410(15)
C5	0,3260(3)	1,1269(5)	0,1399(7)	0,0610(19)
C6	0,3767(4)	1,1553(6)	0,0957(9)	0,084(3)
C7	0,4126(3)	1,0568(6)	0,0685(7)	0,073(3)
C8	0,3998(2)	0,9252(5)	0,0827(6)	0,0524(18)
C9	0,3486(2)	0,8954(5)	0,1264(6)	0,0492(18)
C10	0,4385(3)	0,8157(7)	0,0516(8)	0,084(3)

Tabla III.10. Factores de desplazamiento anisotrópicos de los átomos no hidrógeno del ácido *m*-metilhipúrico.

Átomos	U ₁₁ (Å)	U ₂₂ (Å)	U ₃₃ (Å)	U ₂₃ (Å)	U ₁₃ (Å)	U ₁₂ (Å)
O1	0,0402(17)	0,125(4)	0,054(3)	0,016(2)	0,027(2)	-0,0069(18)
O2	0,0435(18)	0,095(3)	0,052(3)	0,012(2)	0,023(2)	-0,0113(16)
O3	0,0618(19)	0,042(2)	0,084(3)	-0,0030(17)	0,048(2)	-0,0086(13)
N1	0,0339(15)	0,038(2)	0,058(3)	-0,0025(17)	0,0223(19)	-0,0035(13)
C1	0,0384(19)	0,047(2)	0,046(3)	0,001(2)	0,024(2)	0,0000(17)
C2	0,0351(18)	0,042(2)	0,039(3)	0,0033(19)	0,015(2)	0,0023(15)
C3	0,0290(17)	0,039(3)	0,038(3)	0,0002(18)	0,011(2)	-0,0034(14)
C4	0,0315(18)	0,045(3)	0,041(3)	-0,001(2)	0,014(2)	-0,0061(16)
C5	0,067(3)	0,051(3)	0,075(4)	-0,005(3)	0,043(4)	-0,013(2)
C6	0,106(5)	0,063(4)	0,118(7)	-0,012(4)	0,082(5)	-0,031(3)
C7	0,068(3)	0,085(5)	0,085(5)	-0,012(3)	0,053(4)	-0,027(3)
C8	0,040(2)	0,068(4)	0,048(3)	-0,008(3)	0,021(2)	-0,0060(19)
C9	0,043(2)	0,045(3)	0,063(4)	-0,005(2)	0,029(3)	-0,0058(18)
C10	0,068(3)	0,109(5)	0,092(6)	-0,013(4)	0,053(4)	0,004(3)

3.7 Análisis de la estructura del ácido *m*-metilhipúrico

El ácido *m*-metilhipúrico cristaliza en un sistema monoclinico cuyo grupo espacial es $P2_1/c$ (No. 14). La unidad asimétrica se muestra en la Figura III.7 y consta de una molécula de ácido *m*-metilhipúrico que se encuentra en forma neutra. El análisis de las distancias de enlace entre los átomos C1-O1 (1,307Å) y C1-O2 (1,239 Å) así los confirman, ya que se observa que estas distancias difieren de forma significativa, afirmando de esta manera que el ácido no se encuentra desprotonado.

En la Tabla III.11 se muestran las distancias de enlace entre cada átomo de la molécula de *m*-metilhipúrico y la Tabla III.12 los ángulos de enlace entre los átomos.

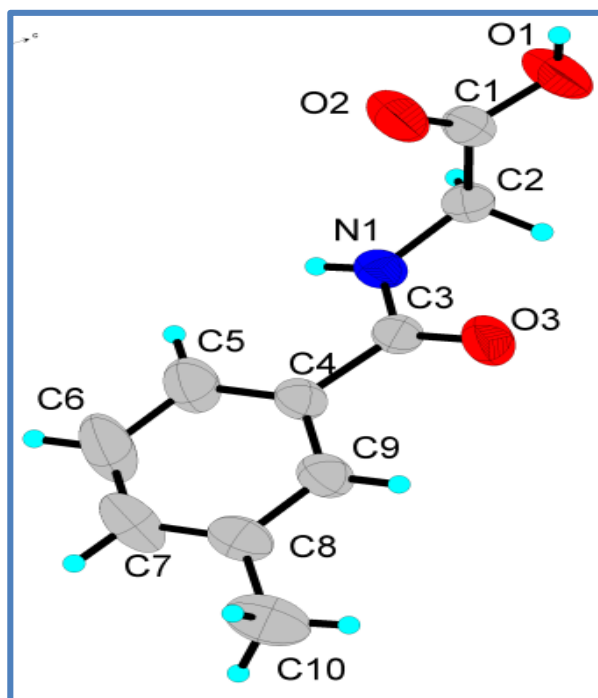


Figura III.7. Unidad asimétrica y etiquetado para cada átomo en el ácido *m*-metilhipúrico.

Tabla III.11. Distancias de enlace del ácido *m*-metilhipúrico.

Ácido <i>m</i> -metilhipúrico	Distancia de enlace (Å)
O1 -C1	1,307(6)
O2 -C1	1,195(6)
O3 -C3	1,234(5)
N1-C2	1,449(6)
N1-C3	1,333(6)
C1-C2	1,511(7)
C3-C4	1,508(6)
C4-C9	1,400(7)
C4-C5	1,363(7)
C5-C6	1,387(12)
C6-C7	1,358(10)
C7-C8	1,371(8)
C8-C10	1,497(9)
C8-C9	1,396(7)

Tabla III.12. Ángulos de enlace de ácido *m*-metilhipúrico.

Átomos	Ángulos (°)	Átomos	Ángulos (°)
C2-N1-C3	120,8(3)	C3-C4-C9	116,8(4)
O1-C1-O2	125,2(5)	C5-C4-C9	119,8(5)
O1-C1-C2	110,6(4)	C4-C5-C6	118,9(5)
O2-C1-C2	124,2(5)	C5-C6 -C7	121,4(6)
N1-C2-C1	112,4(4)	C6-C7-C8	121,3(7)
N1-C3-C4	117,5(4)	C7-C8-C9	117,9(5)
O3-C3-C4	120,9(4)	C7-C8 -C10	121,8(5)
O3-C3-N1	121,5(4)	C9-C8 -C10	120,4(5)
C3-C4-C5	123,4(5)	C4-C9 -C8	120,8(5)

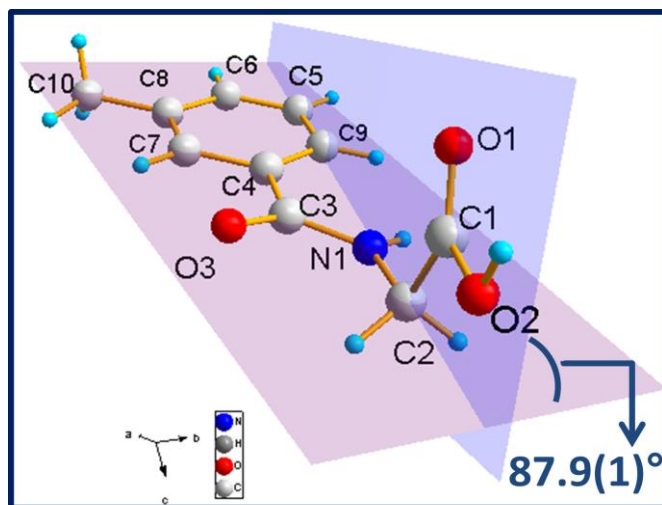
La Tabla III.13 resume los valores de los ángulos de torsión ocasionados entre los distintos átomos en la molécula.

Tabla III.13. Ángulos de torsión del ácido *m*-metilhipúrico.

Átomos	Ángulos (°)	Átomos	Ángulos (°)
C3-N1-C2-C1	-82,5(5)	C3-C4-C5-C6	-178,6(6)
C2-N1-C3-O3	-0,1(7)	C9-C4-C5-C6	-0,3(9)
C2-N1-C3-C4	178,0(4)	C3-C4-C9-C8	179,1(5)
C2-N1-C3-C4	178,0(4)	C5-C4-C9-C8	0,7(8)
O1-C1-C2-N1	172,2(3)	C4-C5-C6-C7	-0,2(11)
O2-C1-C2-N1	-7,3(6)	C5-C6-C7-C8	0,4(11)
O3-C3-C4-C5	166,6(5)	C6-C7-C8-C9	-0,1(9)
O3-C3-C4-C9	-11,8(7)	C6-C7-C8-C10	179,4(7)
N1-C3-C4-C5	-11,6(7)	C7-C8-C9-C4	-0,5(8)
N1-C3-C4-C9	170,1(5)	C10-C8-C9-C4	-180,0(5)

3.8 Planos y ángulo de torsión del ácido *m*-metilhipúrico

En la Figura III.8 se muestra como el grupo amida se encuentra casi en el mismo plano del anillo bencénico. También se puede observar como el plano que forma el grupo ácido forma un ángulo casi perpendicular con el plano del anillo, con un valor de 87,9(1)°.

**Figura III.8.** Ángulo y planos de torsión del ácido *m*-metilhipúrico.

En la Figura III.9 se puede observar el ángulo de 11,8(2)° que se forma entre el plano del anillo bencénico y el plano formado por el grupo amida. El mismo se podría explicar en base al impedimento estérico y al mismo tiempo a la repulsión electrónica ocasionada por el grupo metilo del sistema aromático.

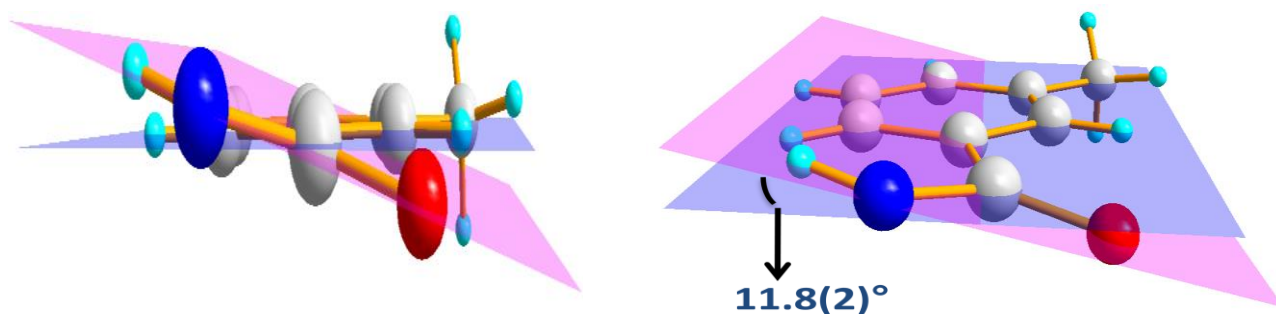


Figura III.9. Ángulo y planos de torsión del grupo amido con respecto al anillo del ácido *m*-metilhipúrico.

3.9 Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino del ácido *m*-metilhipúrico siguiendo la teoría de grafos

La estructura cristalina está estabilizada por dos tipos de enlaces de hidrógeno cuyos detalles se expresan en la Tabla III.14.

El primero de ellos, del tipo N1--H1...O3 que une el nitrógeno de la amida con el grupo carbonilo de la amida de otra molécula del ácido, que se puede detallar a lo largo del eje *b*, descrito con el grafo C(4). El otro enlace de hidrógeno es del tipo O1--H1...O2, el cual forma un dímero cíclico ácido-ácido según el grafo R²₂(8) [5]. Finalmente la formación de un anillo de 32 átomos involucrados le confiere una mayor estabilidad a la estructura cristalina con 6 grupos donadores y 6 grupos aceptores, descrito por el grafo R⁶₆(32). En este caso el empaquetamiento está gobernado por enlaces de hidrogeno del tipo N--H...O y O--H...O en un enrejado tridimensional. En la Figura III.10 se muestran los distintos tipos de grafos presentes en el cristal de ácido *m*-metilhipúrico.

Tabla III.14. Geometría de los enlaces de hidrógeno en el ácido 3-metilhipúrico.

D--H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D--H...A (°)
N1 -- H1...O3 ⁱ	0,860	2,160	2,985(4)	162,00
O1 -- H1...O2 ⁱⁱ	0,820	1,850	2,664(5)	174,00

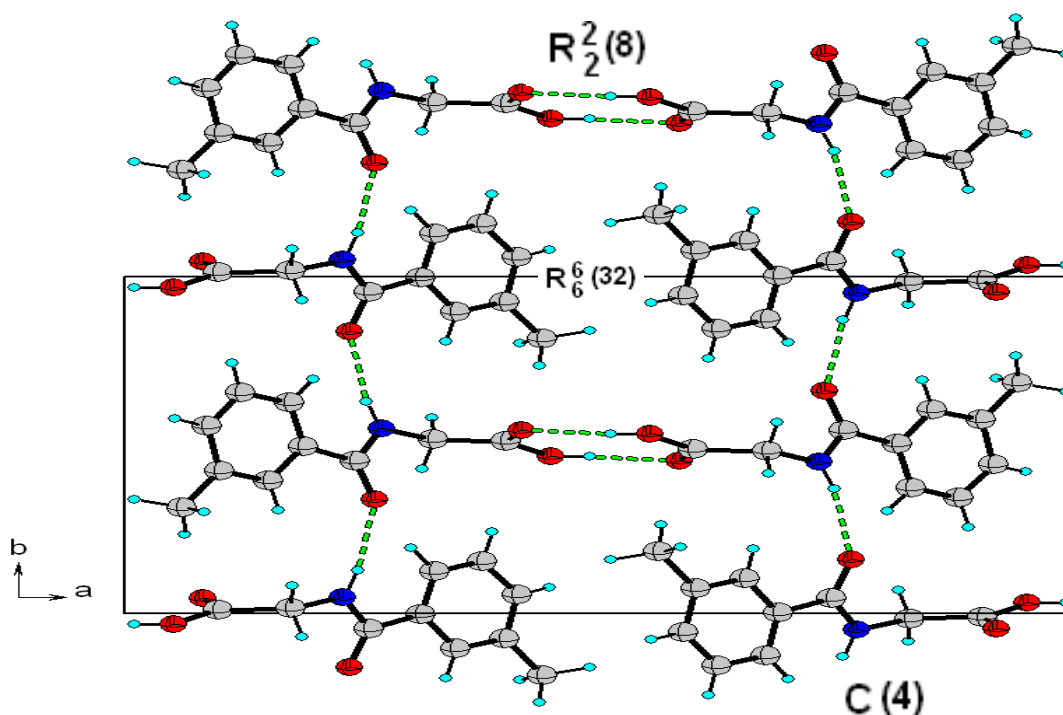


Figura III.10. Empaquetamiento cristalino del ácido *m*-metilhipúrico.

Tomando en cuenta la estabilización cristalina del ácido *m*-metilhipúrico, esta se ve influenciada por la presencia de enlaces de hidrógeno del tipo $O\cdots H\cdots O$ generando dímeros cíclicos de homosintones ácido-ácido, lo cuales se ven con mayor claridad en la Figura III.11.

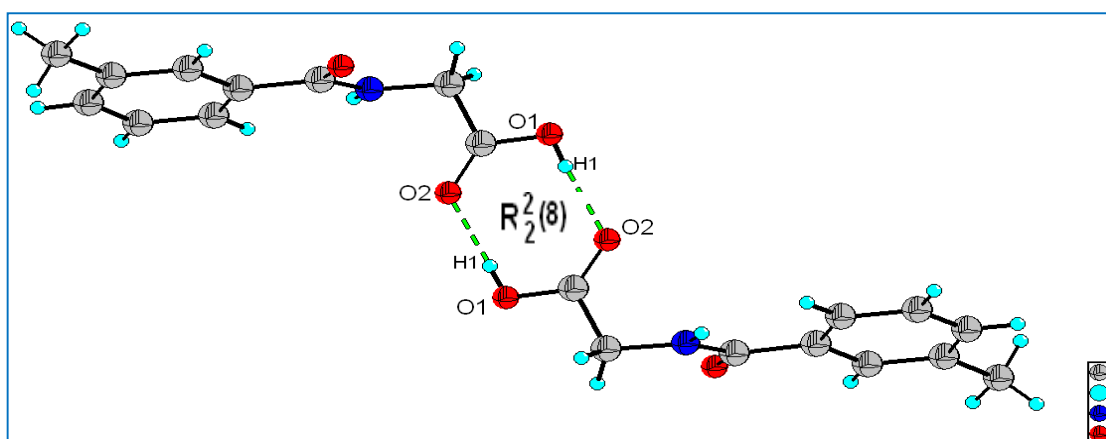


Figura III.11. Dímero ácido-ácido del isómero del ácido 3-metilhipúrico.

Además, en la estructura del ácido *m*-metilhipúrico se forma un grafo de segundo orden como se observa en la Figura III.12, descrito por el grafo $C_4^4(24)$, según el cual se forman cadenas sinusoidales que se propagan a lo largo del eje (*b*).

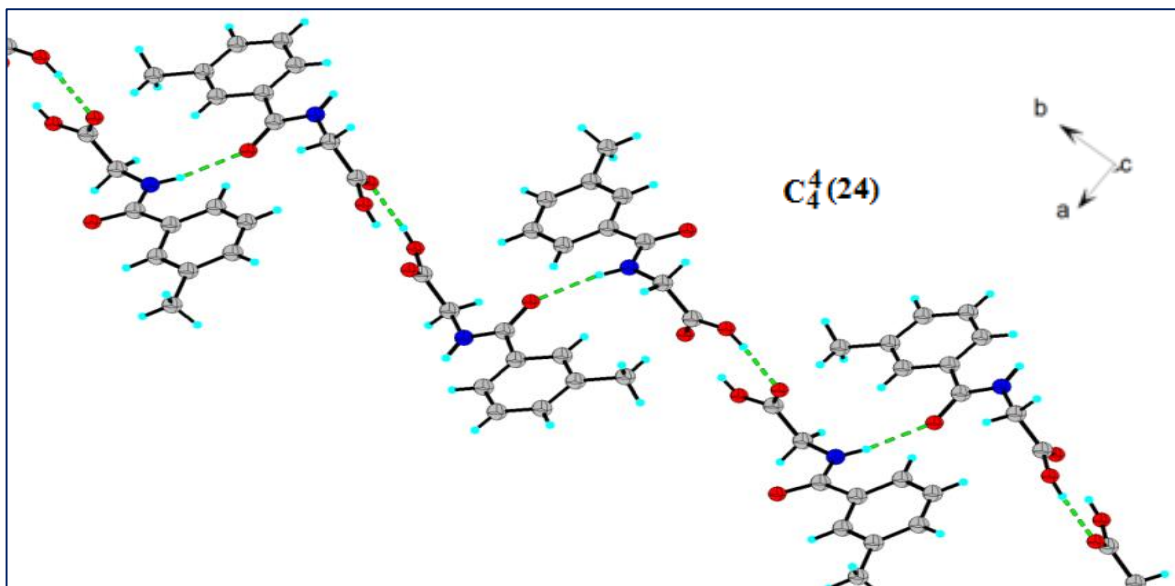


Figura III.12. Cadenas en zigzag de segundo orden del ácido *m*-metilhipúrico.

3.10 Comparación de las estructuras obtenidas experimentalmente del ácido *m*-metilhipúrico con las reportadas en la base de datos de Cambridge (CSD versión 5.34, mayo 2013)

Al hacer una comparación con las estructuras reportadas en la base de datos de Cambridge, se encontró que sólo dos derivados de los isómeros del ácido hipúrico forman sintones supramoleculares con el mismo patrón de enlace de hidrógeno del ácido *m*-metilhipúrico, es decir, cristalizan formando anillos de dímeros ácido-ácido, generando grafos del tipo $R^2_2(8)$. Estos compuestos tienen son el *n*-salisiloil-glicina (COYPEL)^[6] y ácido *p*-bromohipúrico (IVOJUZ)^[7], ver Figura III.13.

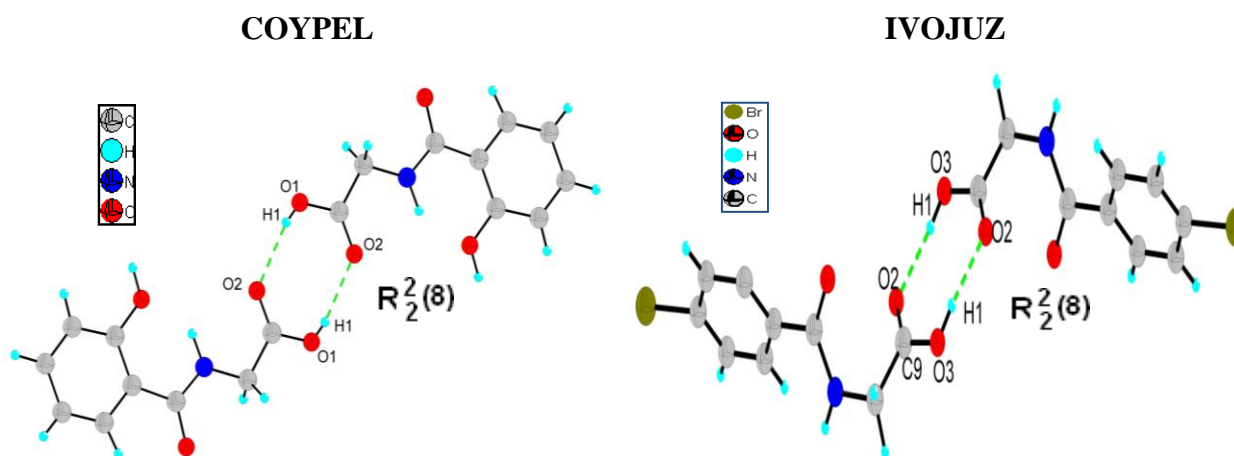


Figura III.13. Homosintones de las estructuras reportadas en la base de datos.

En la estructura del compuesto IVOJUZ^[7], también se observan anillos de segundo orden que se propagan a lo largo del plano (*ba*) involucrando los átomos del grupo amido y ácido N1—H2•••O1 y O3---H1•••O2 según el grafo $R_6^6(32)$, así como también las cadenas del tipo C(4) tal como se muestra en la Figura III.14.

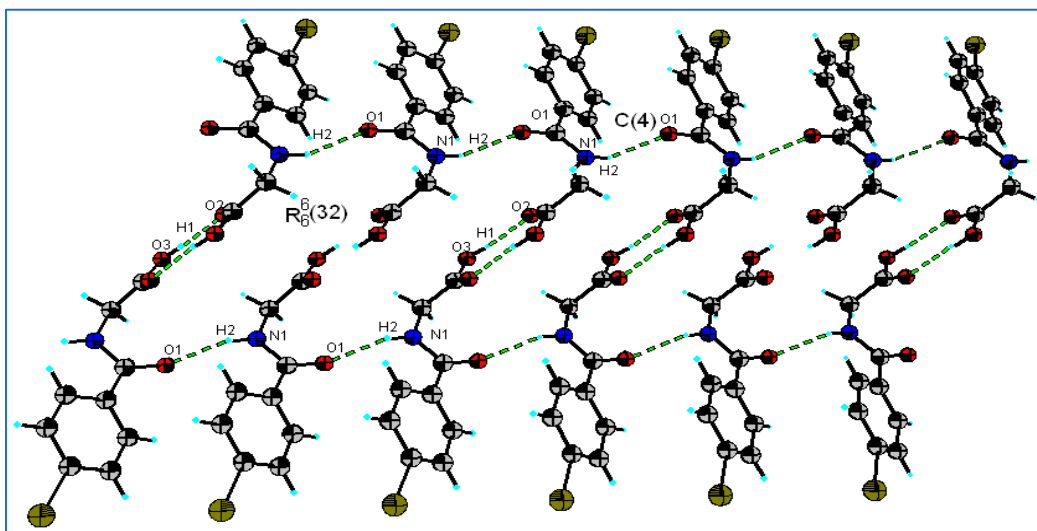


Figura III.14. Grafos representativos de la estructura IVOJUZ.^[7]

De la misma manera, en la estructura del ácido hipúrico puro HIPAC01^[8], se observan las cadenas del tipo C(4) que corren a lo largo de la dirección (*b*). Ver Figura III.15.

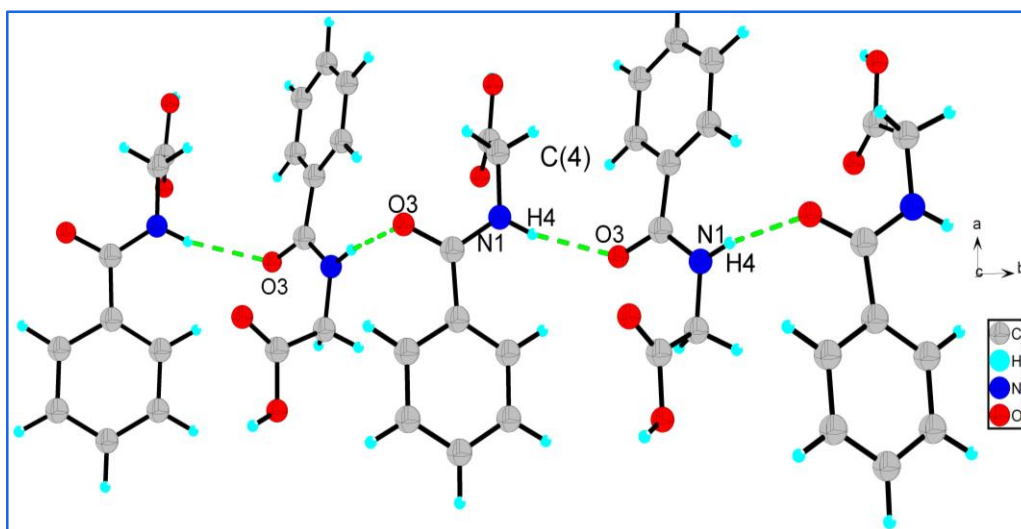


Figura III.15. Cadenas a lo largo del eje (*b*) de la estructura HIPPAC01.^[8]

Por otra parte, en la estructura IVOJUZ^[7], se forman también las cadenas de segundo orden descritas por el grafo $C_4^4(24)$ al igual que en el ácido *m*-metilhipúrico. Ver Figuras III.16.

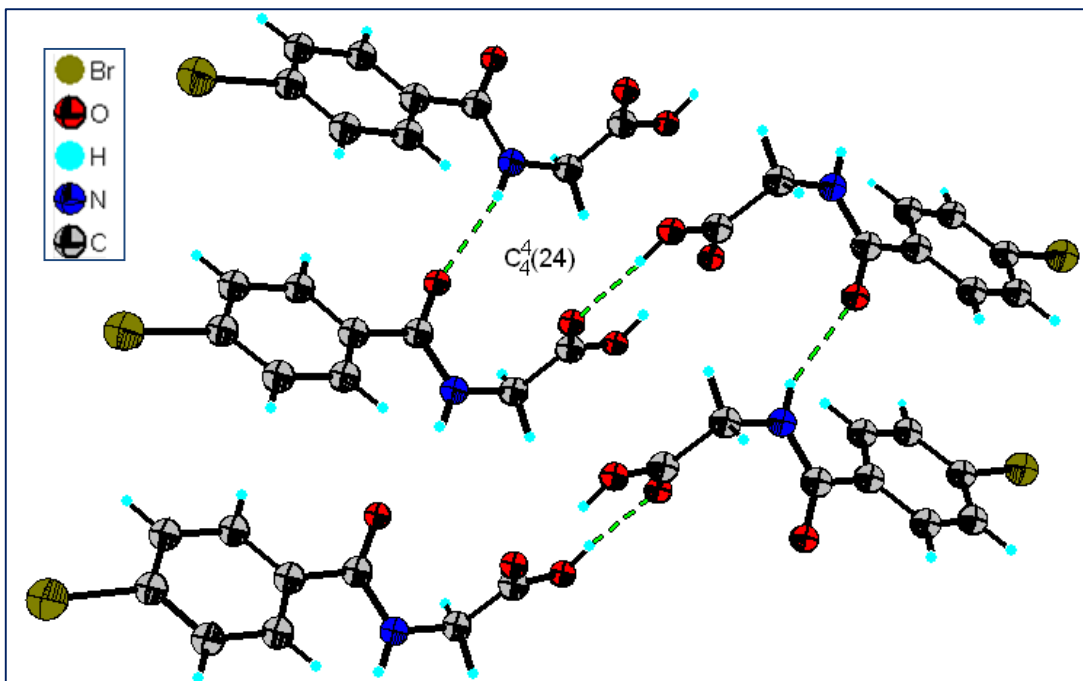


Figura III.16. Cadenas sinusoidales de segundo orden en la estructura cristalina de IVOJUZ^[7].

Bibliografía

1. Le Bail, A., Duroy, H., Fourquet, J.L., *Mat. Res. Bull.*; **23**: 447-452. (1988).
2. Rodriguez-Carvajal, J. Fullprof (version 5.3), Laboratoire Léon Brillouin (CEA-CNRS), France. Sept, (2012).
3. Sheldrick, G. M., “SHELX-97 Manual; Program for solution and refinement of the crystal structures from diffractometry” University of Gottigen, Alemania. (1997).
4. Sheldrick, G. M. SHELX-97: A Program for the solution of Crystal Structure from diffractometric Data; Univ. Göttingen: Germany, (1997).
5. Etter, M. C.; Macdonal, J. C.; bernstein, j., (1990). *Acta Crystallographica*, ., 256-262.
6. Smeets, J. W. J.J., Kanters.A.,K.Venkatasubramanian. *Acta Crystallogr.,Sect.C:Cryst.Struct. Commun.* 41, 272 (1985).
7. Khan, F. I.U., Khan, M.H., Arshad, M.N. M., Akkurt. *Acta Crystallogr.,Sect.E:Struct.Rep.Online* 67, o916 (2011).
8. Harrison, W., Rettig, S., J.Trotter. *J. Chem.Soc., Perkin Trans.2*, 1036 (1972).

Capítulo IV

Cristalización, caracterización espectroscópica y estructura cristalina del ácido *p*-metilhipúrico

4.1 Metodología

4.2 Cristalización

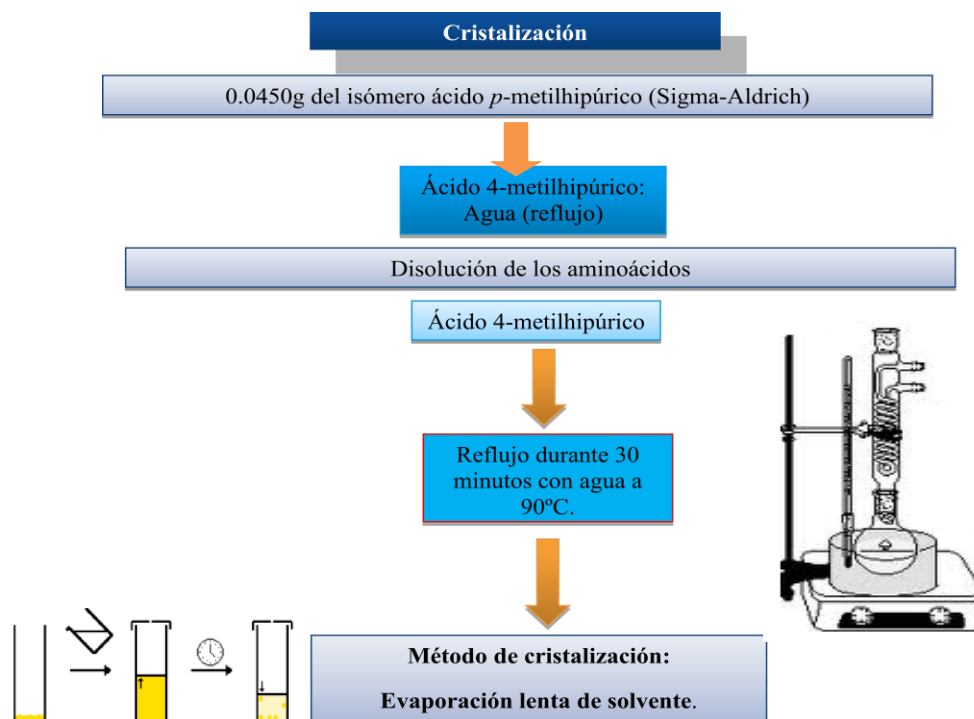
La cristalización del ácido *p*-metilhipúrico se realizó utilizando la técnica de evaporación lenta de solvente. Las pruebas de solubilidad ver Tabla IV.1, se hicieron siguiendo el mismo procedimiento llevado a cabo para el isómero *m*-metilhipúrico descrito en el capítulo III pagina 55.



Figura IV.1. Esquema molecular del isómero del ácido *p*-metilhipúrico.

Tabla IV 1. Pruebas de solubilidad del isómero del ácido 4- metilhipúrico.

Solvente	Para
Agua	X
Metanol	✓
Etanol	✓
2-propanol	✓
Cloroformo	X



La Tabla IV.2 resume los valores del punto de fusión reportado con el obtenido en el laboratorio mostrando poca discrepancia entre dichos valores.

Tabla IV.2. Puntos de fusión de los cristales obtenidos.

Isómero	Pto. de fusión reportado (°C)	Pto. de fusión obtenido (°C)
<i>Para</i>	163-165	162,7-163,5

4.3 Caracterización espectroscópica

4.3.1 Análisis por espectroscopia infrarroja (IR) del ácido *p*-metilhipúrico

Al llevar a cabo el análisis del espectro IR del sólido obtenido experimentalmente, el cual, se comparo con el reportado en la literatura para el ácido *p*-metilhipúrico se observan las señales generadas por los grupos funcionales presentes en el compuesto coincidiendo las bandas de absorción en ambos espectros ver Figura IV.2.

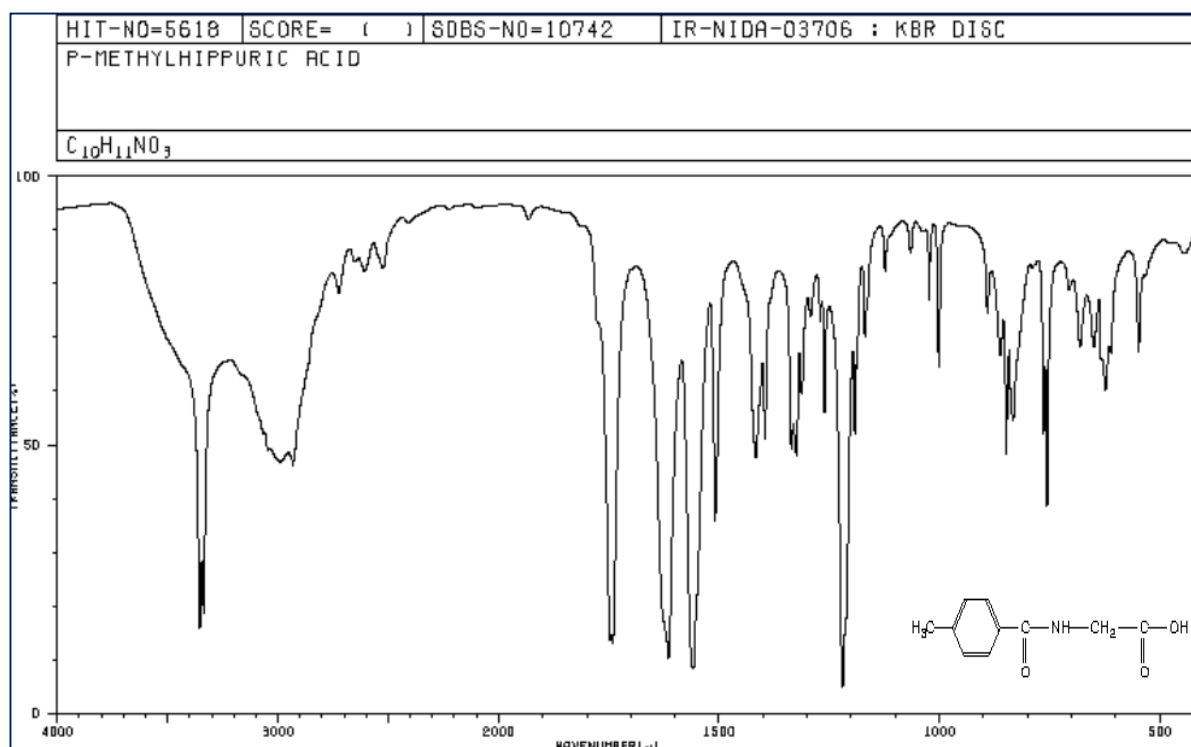


Figura IV.2. Espectro IR del ácido *p*-metilhipúrico reportado en la literatura.

En la Figura IV.3 se muestra el espectro IR del ácido *p*-metilhipúrico en pastillas de KBr, en el cual, se distingue la banda que corresponde a la tensión O-H del ácido carboxílico entre 3548,60 y 3415,17 cm^{-1} , dicha banda también es poco notoria, ya que se encuentra solapada con la señal de tensión N-H del grupo amida secundaria en un rango 3354,43-3338,04 cm^{-1} , y la consecuencia de esto

deriva en que la señal de ambos grupos funcionales aparece en el mismo rango de frecuencia. Así como en el espectro del ácido *m*-metilhipúrico, se observa el ensanchamiento de estas bandas, que sugiere la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre las moléculas del ácido.

Por otro lado también se observan bandas de absorción que corresponden a vibraciones de tensión de los enlaces C-H metilo (CH₃), tanto asimétrico como simétrico en 299,02 y 2999,22 cm⁻¹, así como las señales de tensión de C-H metileno (CH₂), asimétrico y simétrico en 298,42 cm⁻¹ y 2931,89 cm⁻¹, respectivamente.

En el espectro se observan otras bandas de vibración de tensión del enlace C=O del grupo ácido y amida en 1742,17 y 1616,09-1560,61 cm⁻¹ respectivamente, así como la señal de tensión característico del enlace C-O fuera del plano a una frecuencia de 1218,24 cm⁻¹ y en el plano entre los valores de frecuencia 847,94-832,66 cm⁻¹. Finalmente, la señal a 1167,60cm⁻¹ es característica de una vibración de tensión del anillo aromático 1,4 disustituido.

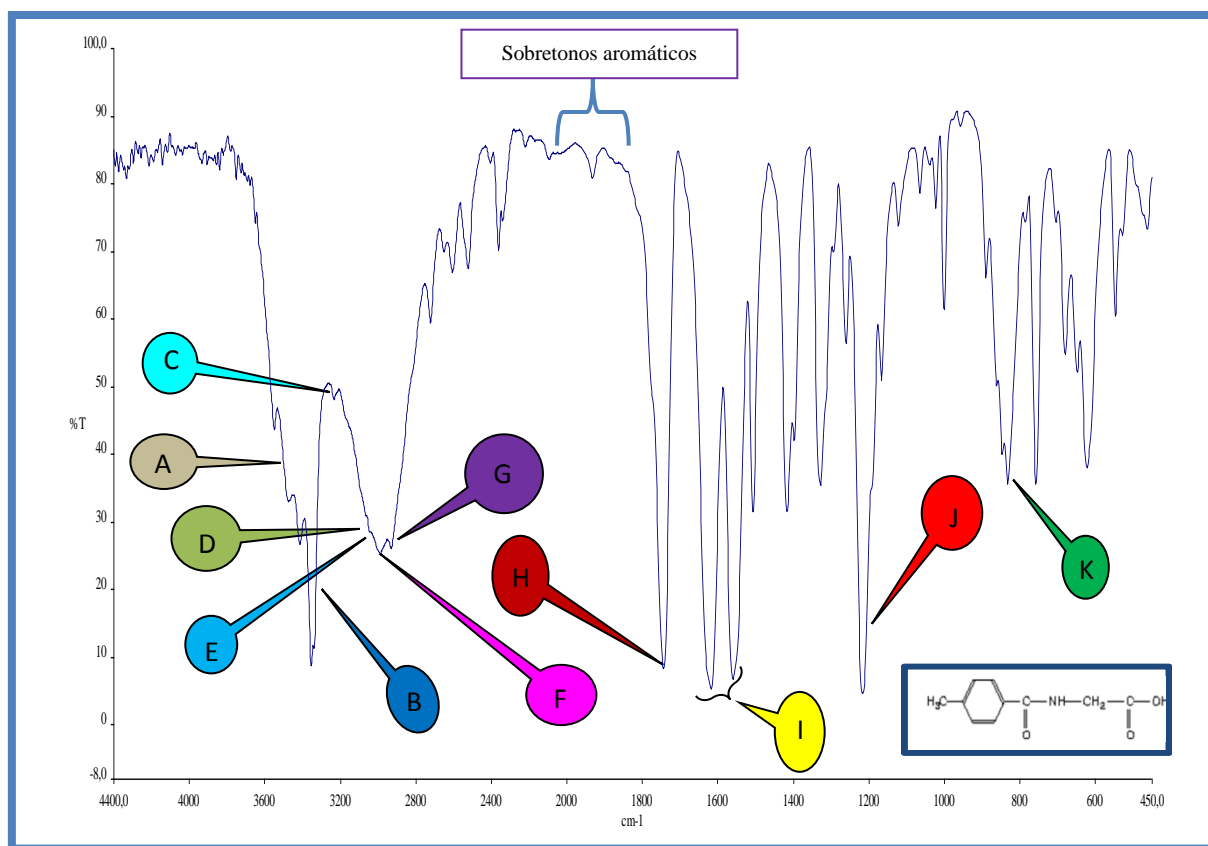


Figura IV.3. Espectro IR del ácido *p*-metilhipúrico experimental.

La Tabla IV.3 resume los valores de las frecuencias de las bandas de absorción de los grupos funcionales en la molécula del *p*-metilhipúrico

Tabla IV.3. Asignación de las bandas de absorción del ácido *p*-metilhipúrico.

Banda	Frecuencia (cm ⁻¹)	Grupo funcional	Tipo de vibración	Asignación
A	3548,60-3415,17	O-H	tensión	<i>m</i>
B	3354,43-3338,04	N-H	tensión	<i>m</i>
C	3230,81	Ar-H	tensión	<i>m</i>
D	2998,02	CH₃(asimétrico)	tensión	<i>v</i>
E	2999,22	CH₃(simétrico)	tensión	<i>v</i>
F	2987,42	CH₂(asimétrico)	tensión	<i>v</i>
G	2931,89	CH₂(simétrico)	tensión	<i>v</i>
H	1742,17	C=O(ácido)	tensión	<i>f</i>
I	1616,09-1560,61	C=O(amida)	tensión	<i>f</i>
J	1218,24	C-O (fuera del plano)	tensión	<i>m</i>
K	1167,60	Aromático 1,4 disustituido	tensión	<i>v</i>
K	847,94-832,66	C-O(en el plano)	tensión	<i>m</i>

Intensidad de las bandas: (*m*)= media; (*f*)=fuerte (*v*)=modo de tensión

4.4 Análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear RMN-¹H del ácido *p*-metilhipúrico

El espectro de RMN-¹H del ácido *p*-metilhipúrico ver figura IV.4, mostró un singulete ancho a campo bajo con un desplazamiento químico en el rango de 11-13 ppm con un valor de la integral igual a uno, dicha señal es asignada al protón ácido del grupo COOH fuertemente desapantallado. A 7,99 ppm se observa un singulete que integra para uno causado por el desdoblamiento del protón del grupo amida RHNCO. Se observa un doblete a 7,82 ppm, esta señal integra para dos protones aromáticos equivalentes así como en la señal a 7,27 ppm, que también integra para dos protones aromáticos equivalentes. En 4,12 ppm aparece un singulete que integra para dos proveniente del grupo metileno (CH₂). Finalmente un singulete desplazado a campo fuerte que integra para tres en 2,37 ppm característico de grupo metilo (CH₃).

La Tabla IV.4 muestra los valores de los desplazamientos químicos de acuerdo a cada tipo de protón en la molécula.

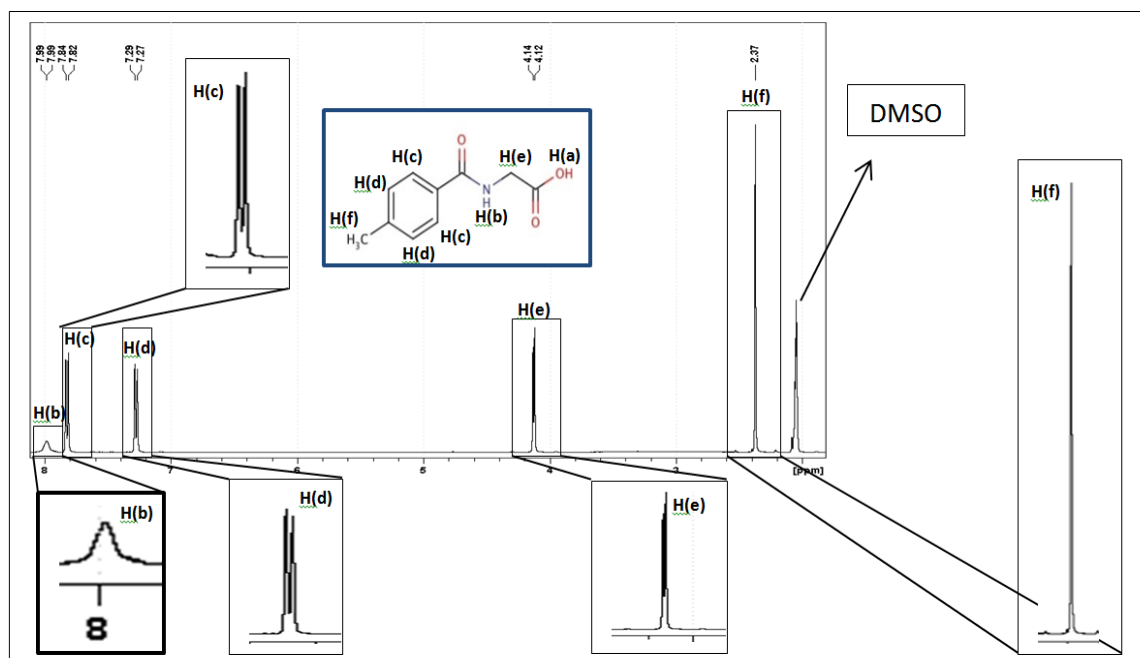


Figura IV.4. Espectro RMN-¹H del ácido *p*-metilhipúrico experimental en solución de DMSO.

Tabla IV.4. Asignación de las señales del espectro RMN-¹H del ácido *p*-metilhipúrico.

Asignación	δ_{H} (ppm)	Multiplicidad	Integral
COOH _(a)	13-10	<i>s</i>	1
RHNCO _(b)	7,99	<i>s</i>	1
Ar-H _(c)	7,82	<i>d</i>	2
Ar-H _(d)	7,27	<i>d</i>	2
CH ₂ (e)	4,12	<i>s</i>	2
CH ₃ (f)	2,37	<i>s</i>	3

Multiplicidad: (*s*)= singulete, (*d*)= doblete

4.5 Análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear RMN-¹³C del ácido *p*-metilhipúrico

El espectro de ¹³C del ácido *p*-metilhipúrico ver Figura IV.5, muestra ocho tipos de señales que concuerdan con el número de carbonos en la estructura molecular. La primera señal q se observa a 206,31 ppm corresponde a C(1) carbono carboxílico del grupo acido. La segunda señal a 171,43 ppm corresponde al carbono carboxilo del grupo amido C(2), mientras que los carbonos C(3),C(4),C(5)C(6) corresponden a carbonos aromáticos con desplazamientos químicos en 142,54; 132,45; 129,81 y

128,12 ppm respectivamente. El carbono metileno C(7) tiene un desplazamiento químico en 41,68 ppm por el efecto del grupo electro atractor carbonilo ácido C(1) que lo desapantalla. Finalmente el carbono metilo aromático C(8), su señal se encuentra en 21,34 ppm fuertemente apantallado por el anillo aromático.

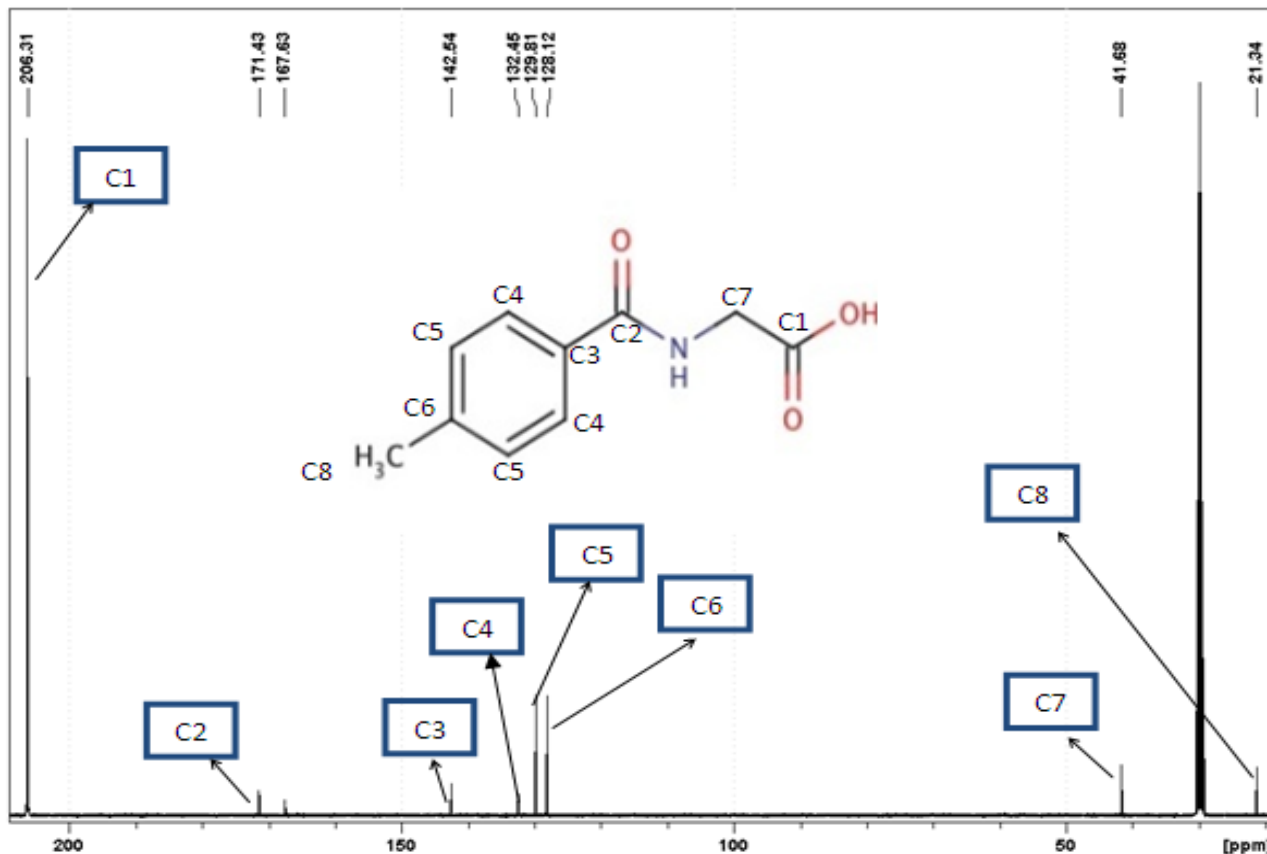
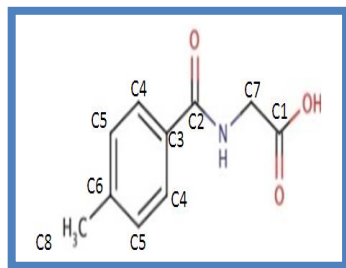


Figura IV.5. Espectro RMN-¹³C del ácido *p*-metilhipúrico experimental.

Tabla IV.5. Señales del espectro de RMN-¹³C del ácido *p*-metilhipúrico experimental.

Asignación	δ_H (ppm)
COOH _(C1)	206,31
RHNCO _(C2)	171,43
C _(aromáticoC3)	142,54
C _(aromáticoC4)	132,45
C _(aromáticoC5)	129,81
C _(aromáticoC6)	128,12
CH ₂ _(C7)	41,68
CH ₃ _(C8)	21,34



4.6 Análisis por difracción de rayos-X en muestras policristalinas para el ácido 4-metilhipúrico

Para este estudio, la toma de los patrones de difracción de polvo del ácido *m*-metilhipúrico también se llevó a cabo en el difractómetro con goniómetro Philips PW-1050/25, a temperatura ambiente, del Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias ULA.

Se utilizó la misma radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54186 \text{ \AA}$). La muestra fue irradiada en un rango $10\text{--}55^\circ$ en 2θ con pasos de $0,02^\circ$ y un tiempo de 10 segundos por paso. De igual manera, se indexaron las primeras 41 reflexiones con el programa DICVOL04, dando como resultado una solución única en una celda ortorrómbica y cuyos parámetros de celda, así como las figuras de mérito se muestran en la siguiente tabla. Dicho resultado, fue confirmado refinando la celda sin modelo estructural (método de Le Bail)^[1] utilizando el programa FULLPROF^[2], observando un buen ajuste entre los patrones calculados y observados, confirmando así los parámetros de la celda unidad.

Tabla IV.6. Parámetros de celda unidad y figuras de mérito del ácido 4-metilhipúrico.

Isómero	a(Å)	b(Å)	c(Å)	β (°)	M ₂₀	F ₂₀
Ácido 4- metilhipúrico	5,1732(18)	8,286(3)	22,264(8)		28,1	39,1(0,0058;55)

El estudio del difractograma de polvo indica la presencia de una sola fase para el ácido *p*-metilhipúrico ver Figura IV.6.

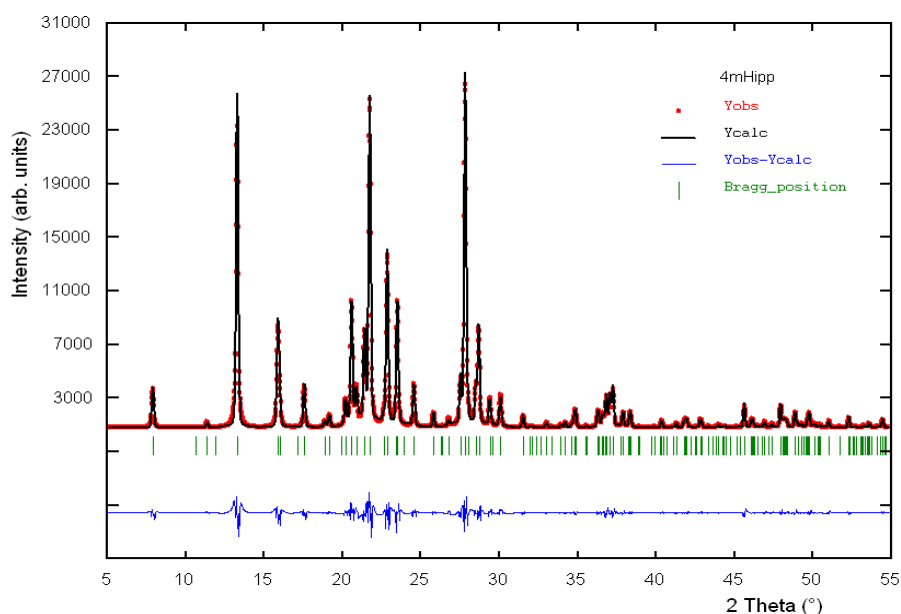


Figura IV.6. Patrón indexado de difracción de polvo de rayos X del ácido 4-metilhipúrico.

4.7 Determinación y refinamiento de la estructura cristalina del ácido *p*-metilhipúrico por difracción de rayos-X por el método de cristal único

Los cristales del ácido *p*-metilhipúrico se seleccionaron en un microscopio óptico NIKON con luz polarizada, con el fin de escoger los mejores cristales, libres de fisuras, conglomerados e incrustaciones de otros materiales. Los cristales seleccionados fueron aquellos que al hacer incidir la luz sobre los mismos se oscurecieron e iluminaron uniformemente sobre toda su superficie al rotar la luz polarizada 90°.

Los datos de intensidad para la solución de la estructura usando los métodos directos (SHELXS)^[3] y refinamiento estructural con la rutina de mínimos cuadrados (SHELXL)^[4] del ácido *p*-metilhipúrico fueron procesados llevando a cabo el mismo procedimiento descrito en el capítulo III ver páginas 61 y 62.

Tabla IV.7. Comandos utilizados para la asignación de los átomos de hidrógenos correspondientes a cada grupo en el ácido *p*-metilhipúrico.

Instrucción	Grupo
HFIX 23	CH ₂ Csp ³
HFIX 43	C-H Csp ² , N-H
HFIX 137	Ar-CH ₃ Csp ³
HFIX 147	O-H

En el último ciclo de refinamiento se obtuvieron los valores de confiabilidad (R₁, wR₂ y S), los cuales se muestran en la Tabla IV.8.

Tabla IV.8. Factores de confiabilidad obtenidos al finalizar el refinamiento estructural para *p*-metilhipúrico.

R₁= 0.0266	$R_1 = \frac{\sum F_o - F_c }{\sum F_o }$
wR₂= 0.0808	$wR_2 = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w_i (F_o^2)} \right\}^{1/2}$
S= 0.76	$S = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - p} \right\}^{1/2}$

La Tabla IV.9 resume las condiciones en las que se realizaron la toma de datos y los parámetros de la celda unidad.

Tabla IV.9. Datos cristalográficos y condiciones experimentales del estudio de difracción de rayos-X de monocristal.

Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	5,1732(18)
b/Å	8,286(3)
c/Å	22,264(8)
V/Å³	954,4(6)
Formula Química	C ₁₀ H ₁₁ N O ₃
Peso formula /uma	193,20
Z	4
ρ_{calc}	1,345
Difractómetro	APEX II CCD
Radiación	MoK α
Longitud de onda (λ)/Å	0,71073
2θmin – 2θmax	1,8-19,1
Reflexiones totales	6711
Reflexiones únicas	770
Rint.	0,026
Temperatura/K	296

En la Tabla IV.10, se muestran las posiciones de los átomos no hidrógeno y los factores de desplazamiento isotrópico. La Tabla IV.11, indica los factores de desplazamientos anisotrópicos.

Tabla IV.10. Posiciones atómicas y factores de desplazamiento isotrópicos de los átomos no hidrógenos del ácido *p*-metilhipúrico.

Átomos	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)	Uiso (Å)
O1	-0,3759(3)	0,6993(2)	0,81666(9)	0,0626(7)
O2	-0,4221(4)	0,7421(2)	0,71876(9)	0,0655(8)
O3	-0,2268(4)	0,3846(3)	0,66186(8)	0,0711(8)
N1	0,0385(4)	0,5763(2)	0,69606(9)	0,0495(8)
C1	-0,3075(5)	0,6826(3)	0,75982(13)	0,0460(11)
C2	-0,0733(5)	0,5776(3)	0,75500(12)	0,0553(11)
C3	-0,0494(6)	0,4796(3)	0,65204(13)	0,0457(11)
C4	0,0676(5)	0,4942(3)	0,59198(11)	0,0393(10)
C5	0,2869(5)	0,5837(3)	0,57918(12)	0,0484(10)
C6	0,3779(6)	0,5953(3)	0,52109(13)	0,0525(10)
C7	0,2584(6)	0,5187(3)	0,47421(10)	0,0484(10)
C8	0,0414(6)	0,4268(3)	0,48689(12)	0,0535(11)
C9	-0,0510(5)	0,4143(3)	0,54448(12)	0,0511(10)
C10	0,3606(7)	0,5349(3)	0,41085(13)	0,0767(14)

Tabla IV.11. Factores de desplazamiento anisotrópicos de los átomos no hidrógeno del ácido *p*-metilhipúrico.

Átomos	U ₁₁ (Å)	U ₂₂ (Å)	U ₃₃ (Å)	U ₂₃ (Å)	U ₁₃ (Å)	U ₁₂ (Å)
O1	0,0592(12)	0,0806(13)	0,0481(13)	-0,0039(9)	0,0110(10)	0,0199(11)
O2	0,0666(14)	0,0819(14)	0,0480(12)	0,0036(10)	-0,0006(10)	0,0191(14)
O3	0,0656(13)	0,0741(13)	0,0737(15)	0,0005(10)	0,0215(12)	-0,0276(14)
N1	0,0462(13)	0,0587(14)	0,0435(16)	-0,0093(12)	0,0096(12)	-0,0003(13)
C1	0,0462(13)	0,0587(14)	0,0435(16)	-0,0093(12)	0,0096(12)	-0,0003(13)
C2	0,054(2)	0,0622(18)	0,0496(18)	-0,0046(13)	0,0095(16)	0,0110(17)
C3	0,0416(18)	0,0446(17)	0,051(2)	0,0042(16)	0,0051(16)	0,0076(18)
C4	0,0330(17)	0,0387(15)	0,0461(19)	-0,0017(13)	0,0015(14)	0,0020(14)
C5	0,0474(18)	0,0559(15)	0,042(2)	-0,0070(12)	0,0009(13)	-0,0063(18)
C6	0,0530(15)	0,0546(17)	0,050(2)	0,0009(14)	0,0084(16)	-0,0055(16)

C7	0,0620(19)	0,0422(15)	0,041(2)	-0,0005(13)	0,0068(16)	0,0112(17)
C8	0,0567(18)	0,0528(17)	0,051(2)	-0,0109(12)	-0,0026(15)	0,0046(18)
C9	0,0465(16)	0,0459(15)	0,061(2)	-0,0068(15)	0,0055(16)	-0,0048(15)
C10	0,107(3)	0,073(2)	0,050(2)	0,0008(14)	0,0122(18)	0,0021(19)

4.8 Análisis de la estructura del ácido *p*-metilhipúrico

El cristal formado de ácido *p*-metilhipúrico cristaliza en el grupo espacial $P2_12_12_1$ (No. 19) y sistema cristalino ortorrómbico. Su unidad asimétrica se muestra en la Figura IV.7, y consta de una molécula de ácido *p*-metilhipúrico que se encuentra en forma neutra.

Haciendo un análisis de las distancias de enlace entre los átomos C1-O1 (1,321Å) y C1-O2 (1,196 Å), se observa que las distancias también difieren de forma significativa, afirmando de esta manera que el ácido no se encuentra desprotonado. La distancia C1-O1 (1,321Å), indica que es un enlace sigma(σ) entre el carbono y el oxígeno del grupo ácido C-O-H, mientras que la distancia C1-O2 (1,196 Å), indica la presencia de un doble enlace del grupo carbonilo C=O perteneciente a la función ácido. En la Tabla IV.12 se muestran las distancias de enlace entre cada átomo de la molécula de *m*-metilhipúrico, y la Tabla IV.13 muestra los diferentes de ángulos de enlace entre los átomos de la molécula.

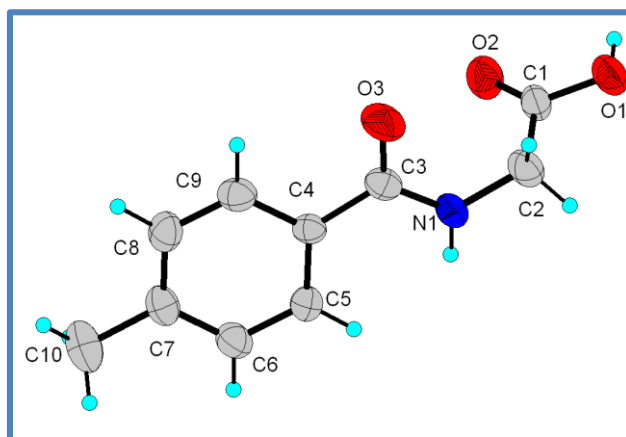


Figura IV.7. Unidad asimétrica y etiquetado para cada átomo en el ácido *p*-metilhipúrico.

Tabla IV.12. Distancias de enlace del ácido *p*-metilhipúrico.

Ácido <i>p</i> -metilhipúrico	Distancia de enlace (Å)
O1-C1	1,321(4)
O2-C1	1,196(3)
O3-C3	1,229(4)
N1-C2	1,434(3)
N1-C3	1,345(3)
C1-C2	1,495(4)
C3-C4	1,473(4)
C4-C9	1,390(4)
C4-C5	1,385(4)
C5-C6	1,380(4)
C6-C7	1,369(4)
C7-C8	1,386(4)
C7-C10	1,512(4)
C8 -C9	1,372(4)

Tabla IV.13. Ángulos de enlace de ácido *p*-metilhipúrico.

Átomos	Ángulos (°)	Átomos	Ángulos (°)
C2-N1-C3	122,3(2)	C3-C4-C9	118,0(2)
O1-C1-O2	123,8(2)	C5-C4-C9	117,4(2)
O1-C1-C2	110,3(2)	C4-C5-C6	120,6(2)
O2-C1-C2	125,9(3)	C5-C6-C7	121,9(3)
N1-C2-C1	113,4(2)	C6-C7-C10	120,8(3)
N1-C3-C4	118,3(2)	C6-C7-C8	117,7(2)
O3-C3-C4	121,4(2)	C8-C7-C10	121,5(2)
O3-C3-N1	120,3(3)	C7-C8 -C9	120,9(2)
C3-C4 -C5	124,6(2)	C4-C9-C8	121,4(2)

La Tabla IV.14 resume los valores de ángulos de torsión que se forman entre los distintos átomos en la molécula.

Tabla IV.14. Ángulos de torsión del ácido *p*-metilhipúrico.

Átomos	Ángulos (°)
C3-N1-C2-C1	-83,5(3)
C2-N1-C3-O3	-2,1(4)
C2-N1-C3-C4	176,3(2)
O1-C1-C2-N1	-169,9(2)
O2-C1-C2-N1	11,2(4)
O3-C3-C4-C5	-171,9(3)
O3-C3-C4-C9	8,8(4)
N1-C3-C4-C5	9,7(4)
N1-C3-C4-C9	-169,5(2)
C3-C4-C5-C6	-177,7(3)
C9-C4-C5-C6	1,6(4)
C3-C4-C9-C8	177,7(2)
C5-C4-C9-C8	-1,6(4)
C4-C5-C6-C7	-0,6(4)
C5-C6-C7-C8	-0,5(4)
C5-C6-C7-C10	179,3(3)
C6-C7-C8-C9	0,5(4)
C10-C7-C8-C9	-179,4(3)
C7-C8-C9-C4	0,6(4)

4.9 Planos y ángulo de torsión del ácido *p*-metilhipúrico

El isómero del ácido *p*-metilhipúrico tiene un arreglo espacial similar al isómero del ácido *m*-metilhipúrico, respecto al plano que forma el anillo bencénico con el plano que forma el grupo ácido. Este tiene un valor de 73,1° ver Figura IV.8, comparado con el valor de 87,9(1)°.

En esta estructura, el grupo amida forma un ángulo más cerrado con respecto al plano que pasa por el sistema aromático con un valor de 10,7(1)°. Ver Figura IV.9. Está ligera torsión respecto al plano del anillo, podría explicarse debido al menor impedimento estérico, comparado con el *m*-metilhipúrico, debido a que el grupo metilo se aleja un poco más del grupo amida.

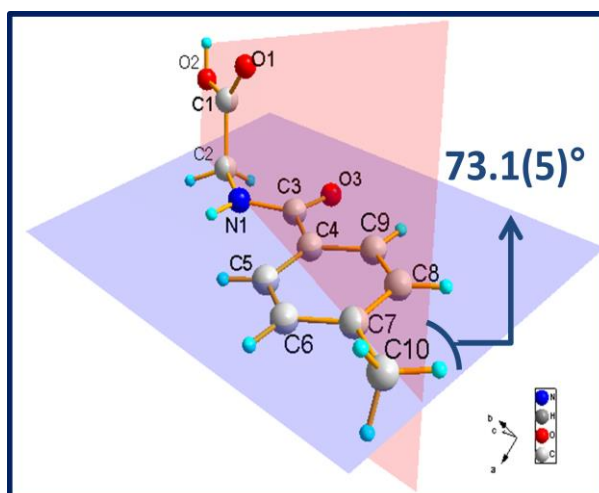


Figura IV.8. Ángulo y planos de torsión del ácido *p*-metilhipúrico.

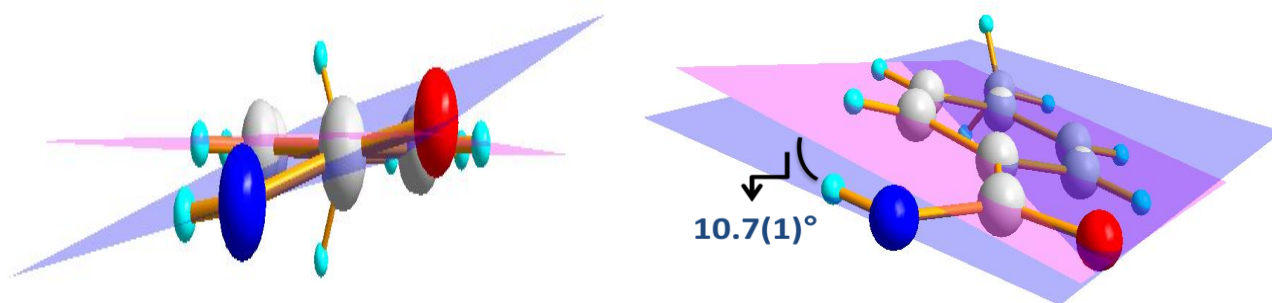


Figura IV.9. Ángulo y planos de torsión del grupo amido con respecto al anillo del ácido *p*-metilhipúrico.

4.10 Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino del ácido *p*-metilhipúrico siguiendo la teoría de grafos

La estructura cristalina del ácido *p*-metilhipúrico se encuentra estabilizada por dos tipos de enlaces de hidrógeno cuyos detalles se expresan en la Tabla IV.15.

El primero de ellos, del tipo $N1-H1 \cdots O2$ que une el nitrógeno de la amida con el grupo carbonilo de la amida de otra molécula del ácido, que se puede detallar a lo largo del eje *a*, descrito con el grafo $C(5)^{[5]}$. Este enlace de hidrógeno se puede observar en la Figura IV. 10. El otro enlace de hidrógeno es del tipo $O2-H2 \cdots O10$, el cual permite la formación de un macrociclo de 20 átomos en donde 4 grupos donadores y 4 grupos aceptores conforman un anillo con grafo $R^4_4(20)$. En este caso el empaquetamiento está gobernado por enlaces de hidrogeno del tipo $N-H \cdots O$ y $O-H \cdots O$ en un

enrejado tridimensional. En la Figura III.10 se muestran los distintos tipos de grafos presentes en el cristal de ácido *p*-metilhipúrico.

Tabla IV.15. Enlaces de hidrógeno del ácido del ácido 4-metilhipúrico.

D--H...A	D--H	H...A	D...A	D--H...A
N1--H1...O2 ⁽ⁱ⁾	0,8600	2,3900	3,149(3)	148,00
O2--H2...O10 ⁽ⁱⁱ⁾	0,8200	1,8000	2,608(3)	169,00

Códigos de simetría $1+x,y,z^{(i)}$; $-1-x,1/2+y,3/2-z^{(ii)}$

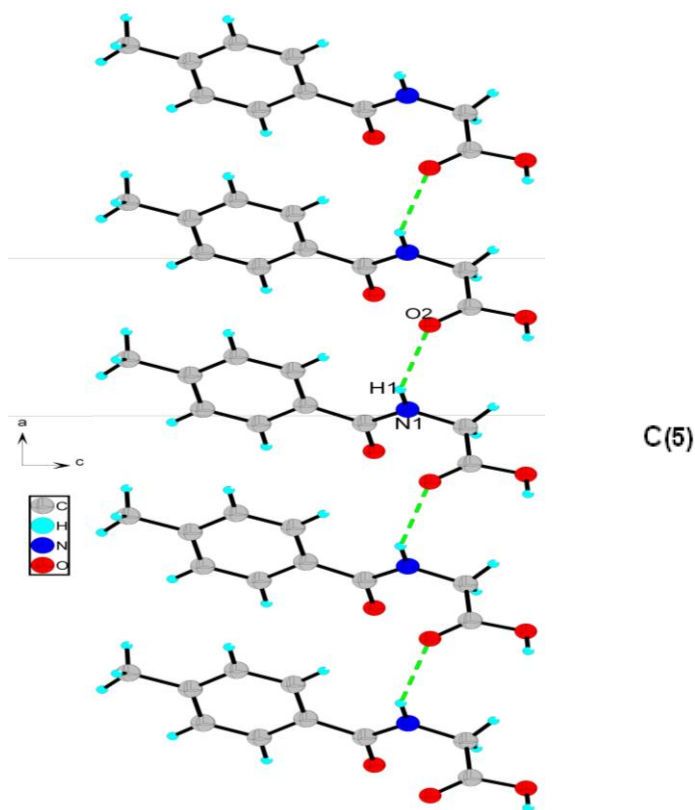


Figura IV.10. Cadenas C(5) del ácido *p*-metilhipúrico.

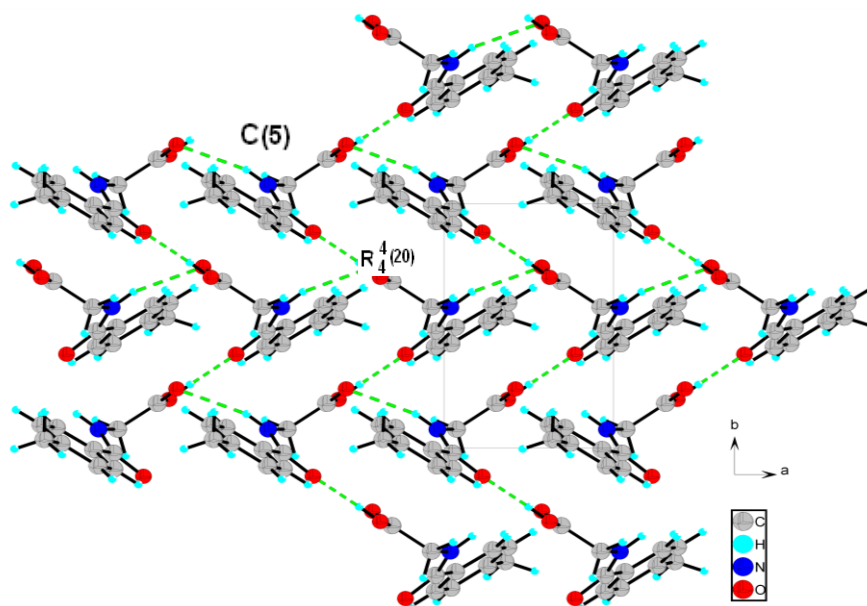


Figura IV.11. Estructura y empaquetamiento del ácido 4-metilhipúrico.

4.11 Comparación de la estructura obtenida experimentalmente del ácido *p*-metilhipúrico con las reportadas en la base de datos de Cambridge (CSD versión 5.34, mayo 2013)

De las estructuras similares reportadas, solo la estructura del ácido *p*-clorohipúrico UPABET^[6] presenta cierta similitud con aquella del ácido *p*-metilhipúrico. Ambas moléculas se rigen por un grafo del tipo C(5), formando cadenas que se propagan a lo largo del eje (a) en el caso del metilhipúric y a lo largo del eje (c) en el caso del clorohipúrico. En la Figura IV.11, se comparan ambas moléculas.

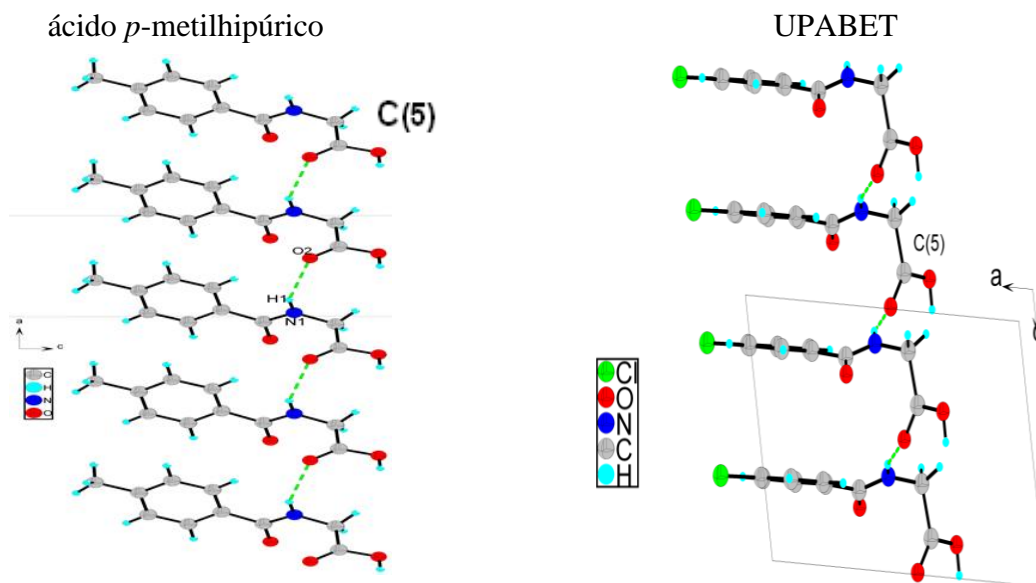


Figura IV.12. Cadenas formadas entre el ácido 4-metilhipúrico ácido *p*-clorohipúrico.

4.12 Comparación de la configuración de los isómeros ácidos *o*, *m* y *p*-metilhipúrico

Recientemente se ha determinado el otro isómero del ácido metilhiúrico. Se trata del ácido *o*-metilhipúrico, el cual cristaliza en el grupo espacial $P2_1/n$ [7]. La configuración espacial del grupo metilo en la posición *orto* hace que el grupo amida se vea mucho más desplazado del plano del anillo bencénico. En la Figura IV.13 se muestra como este plano varía desde el valor de $67,6(5)^\circ$ para el isómero *orto* hasta los valores de $11,8(2)^\circ$ y $10,7(1)^\circ$ para los isómeros *meta* y *para* respectivamente.

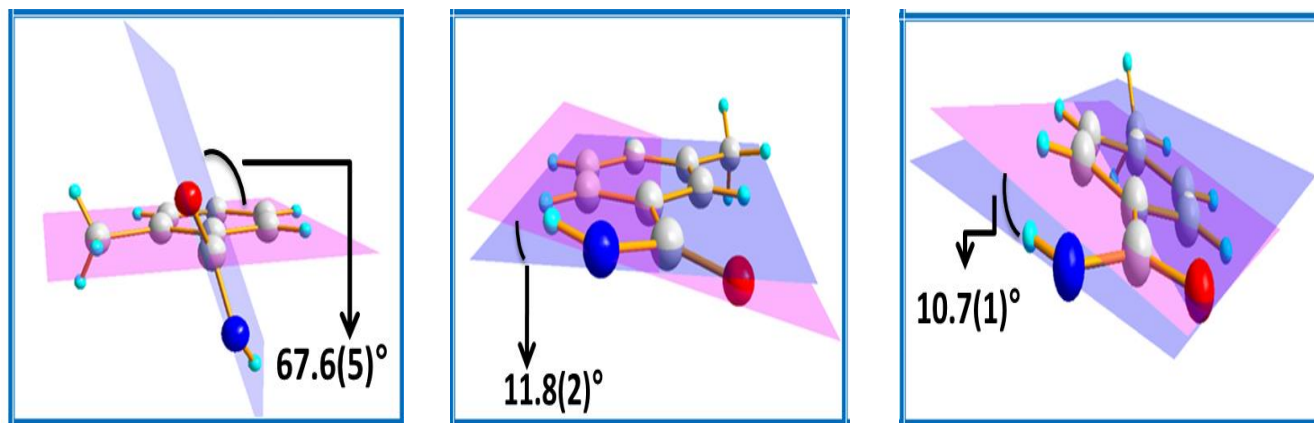
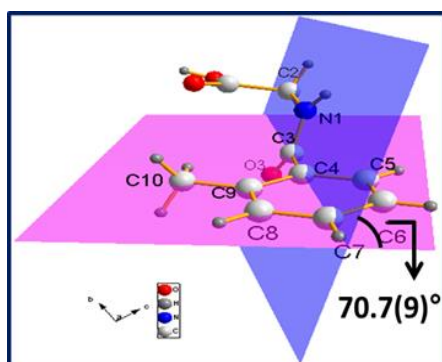


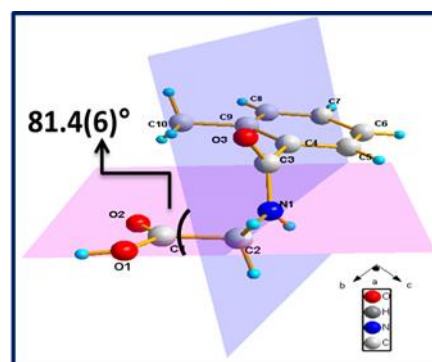
Figura IV.13. Torsión del grupo amido respecto al plano del anillo en los ácidos *o*, *m* y *p*-metilhipúrico

Por otra parte, los planos de torsión generados por las posiciones del grupo amido y ácido carboxílico en las tres estructuras de los isómeros, dan como resultado la formación de distintos ángulos que muestran la conformación más estable en el espacio. En las Figura IV.14 se muestran estos ángulos para los tres isómeros. En el caso del isómero *orto*, se pueden observar dos planos. Uno entre el anillo bencénico y el plano formado por el grupo amido de $67,6(5)^\circ$, y el ángulo formado entre el plano del grupo amido y el plano del grupo ácido de $81,4(6)^\circ$. Esta distribución espacial hace que el grupo ácido este casi paralelo con el plano del anillo bencénico para el *isómero* *orto*.

Por el contrario, en los isómeros *meta* y *p*-metilhipúrico, los planos de los anillos bencénicos y el grupo ácido se encuentran casi perpendiculares, con ángulos de $87,9(1)^\circ$ y $73,1(5)^\circ$, respectivamente. Ver Figura IV.15.

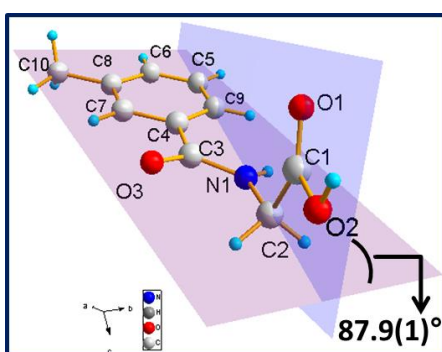


Ácido o-metilhipúrico

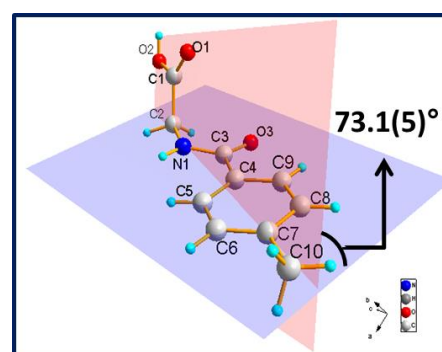


Ácido o-metilhipúrico

Figura IV.14. Ángulos de torsión formados por el ácido *o*-metilhipúrico.



Ácido m-metilhipúrico



Ácido p-metilhipúrico

Figura IV.15. Ángulos de torsión formados por el ácido *o*-metilhipúrico.

Bibliografía

1. Le Bail, A., Duroy, H., Fourquet, J.L., *Mat. Res. Bull.*; 23, 447-452. (1988).
2. Rodriguez-Carvajal, J. Fullprof (version 5.3), Laboratoire Léon Brillouin (CEA-CNRS), France. Sept, (2012).
3. Sheldrick, G. M., "SHELX-97 Manual; Program for solution and refinement of the crystal structures from diffractometry" University of Gottigen, Alemania. (1997).
4. Sheldrick, G. M. SHELX-97: A Program for the solution of Crystal Structure from diffractometric Data; Univ. Göttingen: Germany, (1997).
5. Etter, M. C.; Macdonald, J. C.; Bernstein, J., (1990). *Acta Crystallographica*, 46, 256-262.
6. Eissmann, F., Weber, E., *J.Mol. Struct.* 994, 392 (2011).
7. G. Marilia. *Cristalización y caracterización estructural mediante técnicas de difracción de rayos-x del ácido o-metilhipúrico y de la picolinamida.* Trabajo especial de grado (2013).

Capítulo V

Conclusiones

5.1 Conclusiones

- Se logró recristalizar los ácidos *m* y *p*-metilhipúrico con el método de evaporación lenta de solvente, obteniendo cristales de buena calidad para el isómero *meta*, mientras que el isómero *para* presentó baja calidad en sus cristales donde el valor del factor de peso estadístico excedió al rango en dos a tres veces al valor estipulado de R1.
- Mediante las técnicas espectroscópicas FT-IR y RMN-H¹, se lograron caracterizar ambos aminoácidos.
- Con ayuda de la técnica de difracción de rayos-X de muestra policristalina se logró determinar que el sistema cristalino para el ácido *m*-metilhipúrico es monoclinico y el ácido *p*-metilhipúrico es ortorrómbico.
- A través de la técnica de difracción de rayos-X de cristal único, se determinó la estructura molecular y el empaquetamiento cristalino de los aminoácidos *meta* y *p*-metilhipúrico, corroborándose por este método que el sistema cristalino es monoclinico y ortorrómbico así como sus grupos espaciales P2₁/c (N° 14) y P2₁2₁2₁ (N° 19), respectivamente.
- El empaquetamiento cristalino de los aminoácidos *m* y *p*-metilhipúrico está gobernado por las interacciones intermoleculares del tipo enlace de hidrógeno de la forma N-H•••O y O-H•••O.
- De la comparación de las cinco estructuras encontradas en la base de datos de Cambridge (CSD versión 5.34, mayo 2013), se determinó que solo la *n*-salisiloilglicina y el ácido *p*-bromohipúrico cristalizan formando dímeros ácido-ácido tal como lo hace el ácido *m*-metilhipúrico. Además, el ácido hipúrico forma el mismo tipo de cadenas y anillos de segundo orden del isómero *meta*.
- De igual manera, se determinó que solo el ácido *p*-clorohipúrico cristaliza formando cadenas que se propagan a lo largo del plano (*ac*), de la misma forma que el ácido *p*-metilhipúrico.
- Los planos y ángulos de torsión de los aminoácidos *o*, *m* y *p*-metilhipúrico muestran la conformación espacial más estable de cada estructura, el cual, constituye un factor en el que se favorece la formación de los distintos patrones de enlaces de hidrógeno discutidos anteriormente y de los distintos grupos espaciales en el cual cristaliza cada isómero.