

2

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química General

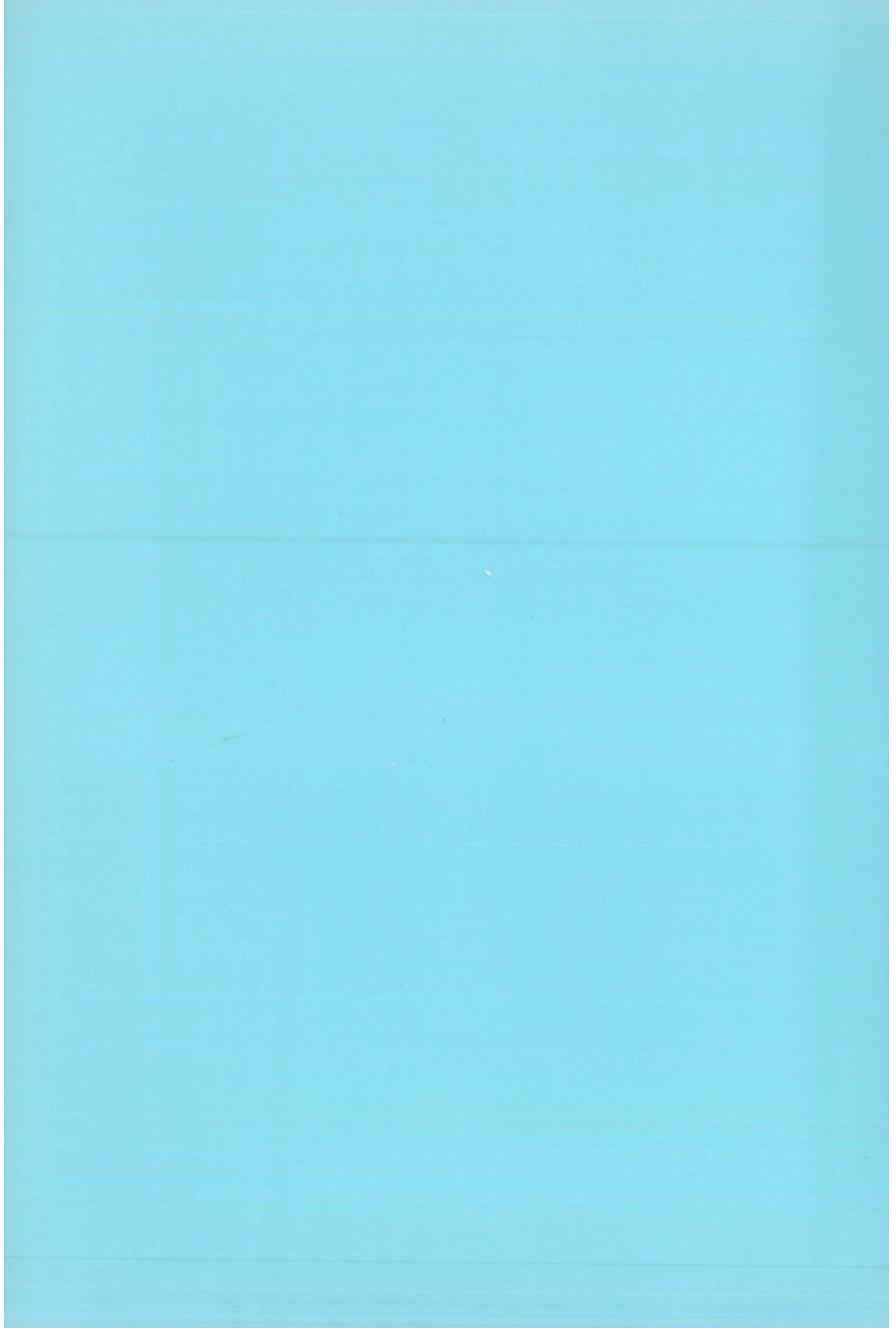


**ESTRUCTURA MOLECULAR DE PIRAZOLES-NH
MONOCÍCLICOS : MÉTODOS
MECANOCUÁNTICOS Y CRISTALOGRÁFICOS .
MODOS DE EMPAQUETAMIENTO CRISTALINO .**

LOURDES INFANTES SAN MATEO

Instituto de Química-Física "Rocasolano", C.S.I.C.
Departamento de Cristalografía

Madrid, 2000





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS

FL/C/2054

Departamento de Química General

**ESTRUCTURA MOLECULAR DE PIRAZOLES-NH
MONOCÍCLICOS: MÉTODOS MECANOCUÁNTICOS
Y CRISTALOGRÁFICOS. MODOS DE
EMPAQUETAMIENTO CRISTALINO.**

Memoria para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas
presentada por

Lourdes Infantes San Mateo

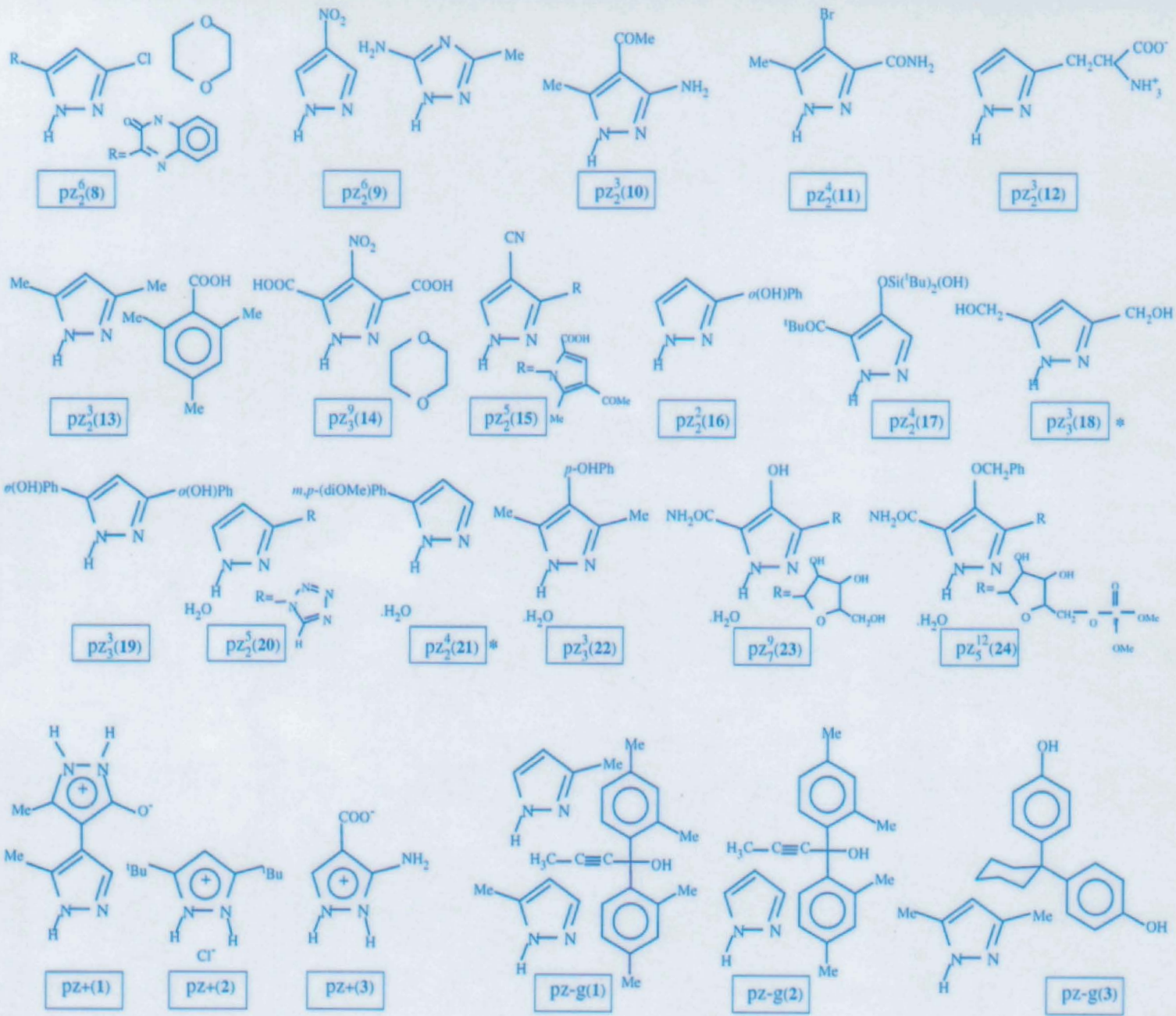


Instituto de Química-Física "Rocasolano", C.S.I.C.
Departamento de Cristalografía

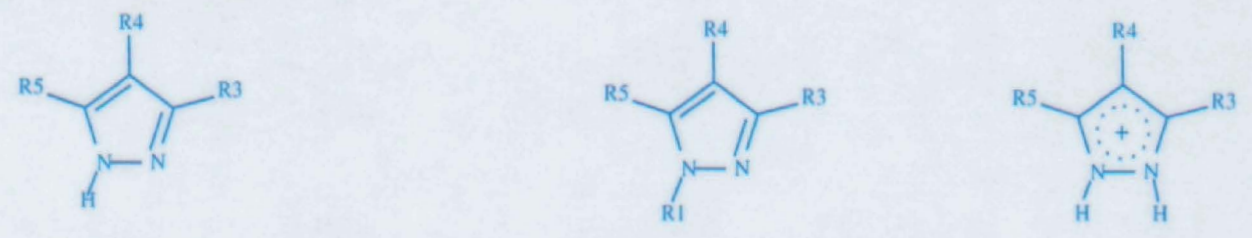
DIRECTOR: M^a Concepción Foces Foces, Profesora de Investigación del
Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

TUTOR: Otilia Mó Romero, Profesora Titular de Química Física de la
Universidad Autónoma de Madrid

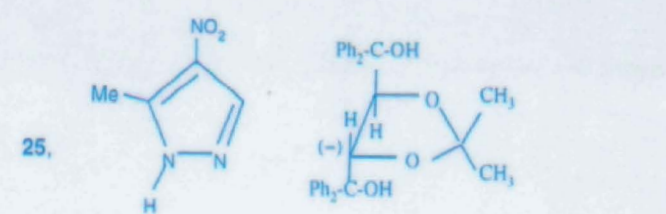
Madrid, 2000

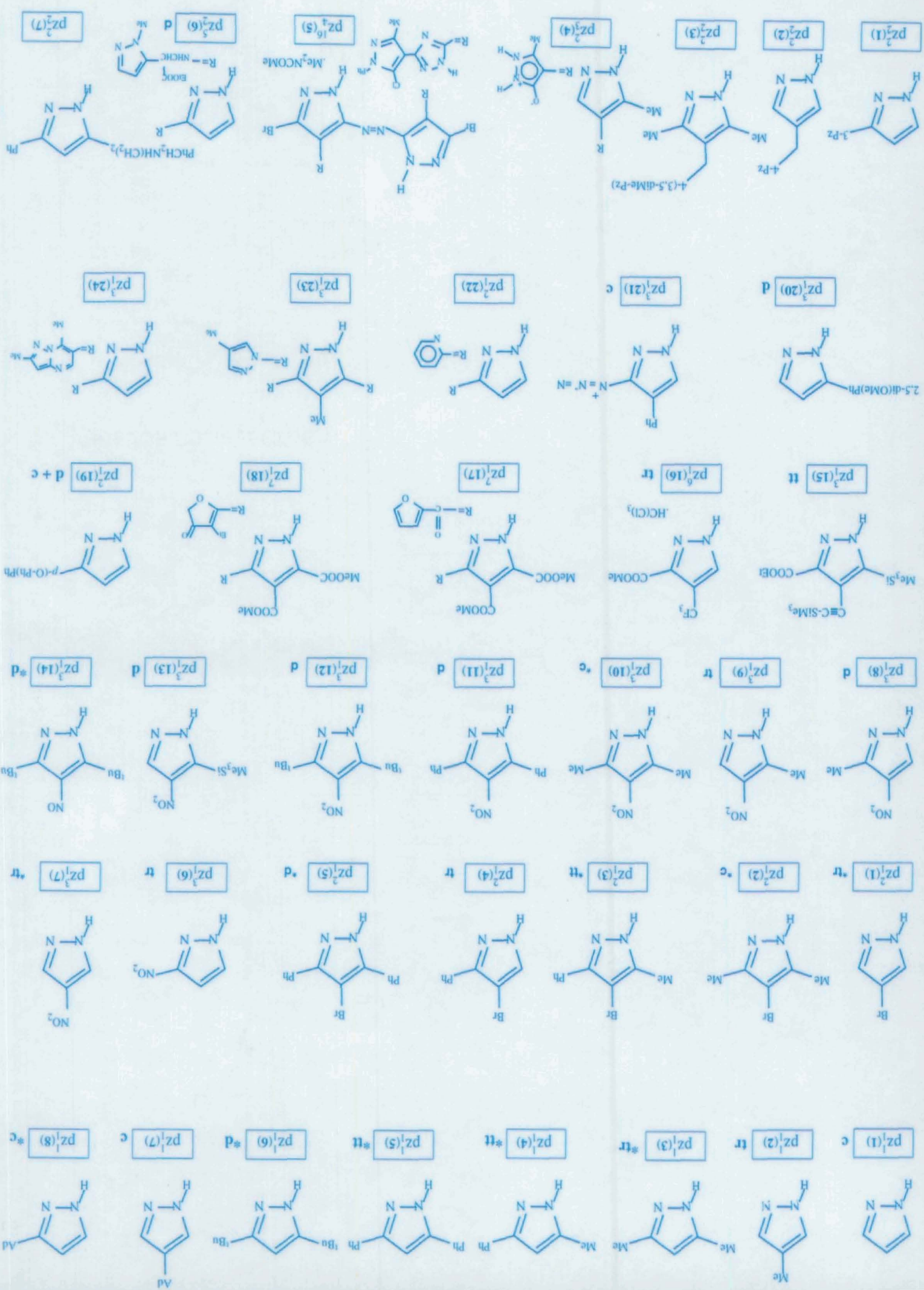


NUEVOS COMPUESTOS:



	R3	R4	R5		R3	R4	R5		R1	R3	R4	R5		R3	R4	R5	anión
1.	CO ₂ Et	H	H	9.	OH	H	CO ₂ Et	17.	H	Me	Me	Me	20.	Ph	H	Ph	Br ⁻
1'.	CO ₂ Et	H	H	10.	H	NH ₂	H	18.	H	H	Me	Me	21.	Ph	H	Me	Br ⁻
	CO ₂ Et	Br	H	11.	Me	NH ₂	Me	19.	Bu ^t	Bu ^t	Bu ^t	Bu ^t	22.	Ph	H	Me	Cl ⁻
2.	CO ₂ Et	H	Me	12.	NH ₂	H	Ph						23.	Bu ^t	Bu ^t	Bu ^t	Cl ⁻
3.	CO ₂ Et	Me	H	13.	NH ₂	H	<i>p</i> -OMe-Ph						24.	NH ₂	H	H	(C ₆ H ₂ N ₃ O ₇) ⁻
4.	CO ₂ Et	H	Ph	14.	NH ₂	H	<i>p</i> -Cl-Ph										
5.	CO ₂ Et	Ph	H	15.	NH ₂	H	<i>p</i> -Br-Ph										
6.	CO ₂ Et	Br	H		<i>p</i> -Br-Ph	H	NH ₂										
7.	CO ₂ Et	Br	Me	16.	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	H	NH ₂										
8.	CO ₂ Et	Br	Ph														





A Jesús
A Álvaro
A mi familia

Agradecimientos

Quiero agradecer, en primer lugar, la ayuda recibida de la Profesora M^a Concepción Foces Foces que, además de dedicar gran parte de su tiempo a la dirección de esta Tesis, ha contribuido también a desarrollar mi formación científica

Al Profesor Martín Martínez Ripoll, Jefe del Departamento de Cristalografía del Instituto de Química-Física "Rocasolano", CSIC, por brindarme la oportunidad de incorporarme a su grupo Al Profesor Félix Hernández Cano, por estar siempre dispuesto a aclarar mis dudas y plantearme otras que finalmente servían para guiarme A ambos en especial he de agradecerles su confianza y el haber podido llevar a buen fin el desarrollo de esta Tesis

Al resto de los miembros del departamento, por la ayuda y apoyo que he recibido de ellos A Angelito, Cristina, Angel, Paloma, Beatriz, Isabelle, Oim, Tomás y a la última adquisición, Raquel, por su amistad incondicional y por los ratos tan agradables que hemos pasado

A la Profesora Rosa M^a Claramunt Vallespí, del departamento de Química Orgánica y Biología de la UNED, y al Profesor José Elguero Bertolini, del Instituto de Química Médica del CSIC, así como a todos sus colaboradores, por la síntesis química y cristalización de las muestra empleadas, sin las cuales esta Tesis no habría sido posible

A Otilia M^o Romero por aceptar ser tutora de mi Tesis y por haberme ayudado en el laberinto teórico, haciendo fácil lo que a priori parecía complicado

Por último, no me puedo olvidar de aquellos que siempre han estado detrás de este trabajo y tanto me han ayudado, a pesar de no entenderlo demasiado, a mis amigos y por supuesto, a Jesús, ¡qué paciencia!, a Alvaro, ¡paciencia la nuestra!, a mis padres por estar conmigo en los momentos difíciles, a mis hermanos/as y como no, a mis sobrinos a todos ellos, GRACIAS

CONTENIDO

Capítulo 1	INTRODUCCIÓN OBJETIVOS	1
Capítulo 2	ANTECEDENTES	9
2 1	ESTRUCTURA MOLECULAR	10
2 1 1	METODOS MECANOCUANTICOS	10
2 1 1 1	Geometria intranular en pirazoles	10
2 1 1 2	Influencia de los sustituyentes	13
2 1 1 3	Estabilidad tautomerica	14
2 1 2	METODOS CRISTALOGRAFICOS	14
2 1 2 1	Pirazoles neutros	16
2 1 2 2	Pirazoles cargados en el anillo	25
2 1 2 3	Pirazoles en complejos de inclusion o complejos moleculares	26
2 2	EMPAQUETAMIENTO CRISTALINO	27
2 2 1	SINTONES SUPRAMOLECULARES, ESTRUCTURA SECUNDARIA DE PIRAZOLES CON UN ÚNICO DADOR, pz_1^m , $m \geq 1$	28
2 2 1 1	Conformacion de los sintones supramoleculares	30
2 2 1 2	Fuerza de las interacciones NH N	33
2 2 2	ESTRUCTURA TERCIARIA Y CUATERNARIA DE PIRAZOLES CON UN UNICO DADOR, pz_n^m , $m \geq 1$	34
2 2 2 1	Empaquetamiento de dimeros	35
2 2 2 2	Empaquetamiento de trimeros	37
2 2 2 3	Empaquetamiento de tetrameros	41
2 2 2 4	Empaquetamiento de cadenas secundarias	43
2 2 3	ESTRUCTURA CRISTALINA DE PIRAZOLES CON VARIOS DADORES, pz_n^m ($n, m > 1$)	45
2 2 3 1	Aminopirazoles	46
2 2 3 2	Hidroxi y carboxi pirazoles	48
2 2 3 3	Hidratos	48
2 2 4	ESTRUCTURA CRISTALINA DE SALES DE PIRAZOL, pz^+	48
2 2 5	ESTRUCTURA CRISTALINA DE COMPLEJOS DE INCLUSION, $pz-g$	50
2 3	CONCLUSIONES	51
Capítulo 3	ESTUDIO SOBRE LA ESTRUCTURA PRIMARIA Y SECUNDARIA POR MÉTODOS MECANOCUÁNTICOS	53
3 1	INTRODUCCION	53
3 2	METODOS <i>AB INITIO</i>	53

3 2 1	INFLUENCIA DE LOS SUSTITUYENTES EN LA ESTRUCTURA PRIMARIA	54
3 2 1 1	Nitro y amino derivados del benceno y piridina	55
3 2 1 2	Distorsiones angulares endocíclicas en el pirazol	57
3 2 2	ESTABILIDAD TAUTOMERICA	59
3 2 3	ESTABILIDAD CONFORMACIONAL DEL GRUPO ESTER	60
3 2 4	ESTABILIDADES RELATIVAS DE LOS ACIDOS CONJUGADOS DE LOS AMINODERIVADOS DE PIRAZOL	61
3 2 5	DIMERO DE PIRAZOL	62
3 2 6	ESTRUCTURA SECUNDARIA DEL COMPUESTO 3-HIDROXIPIRAZOL	64
3 2 7	ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LAS SALES DE PIRAZOL HIDROCLORURO (HCl) E HIDROBROMURO (HBr)	65
3 3	METODOS SEMIEMPÍRICOS	66
3 3 1	ANÁLISIS CONFORMACIONAL DEL GRUPO AMINO	67
3 3 2	DISTORSION DE LA PLANARIDAD DEL ANILLO	69
3 4	CONCLUSIONES	70
Capítulo 4 RESOLUCIÓN DE LA ESTRUCTURA PRIMARIA DE LOS NUEVOS COMPUESTOS		73
4 1	INTRODUCCION	73
4 2	PIRAZOLES NEUTROS	73
4 2 1	ETOXICARBONIL DERIVADOS	74
4 2 2	AMINO DERIVADOS	79
4 2 3	DERIVADOS METILADOS	84
4 2 4	TETRATERBUTILPIRAZOL	86
4 3	SALES DE PIRAZOLINIO	88
4 3 1	GEOMETRIA DEL CATION	90
4 3 1 1	Distorsion de la planaridad del anillo	90
4 4	COMPLEJOS DE INCLUSION	92
4 5	CONCLUSIONES	95
Capítulo 5 COMPARACIÓN DE LA GEOMETRÍA ENDOCÍCLICA MOLECULAR: LA MOLÉCULA AISLADA VS EL CRISTAL		97
5 1	INTRODUCCION	97
5 2	METODOS MECANOCUÁNTICOS FRENTE A CRISTALOGRAFICOS	

PARA LOS PIRAZOLES RECOGIDOS EN LA BIBLIOGRAFIA	97
5 3 METODOS MECANOCUANTICOS FRENTE A CRISTALOGRAFICOS EN LOS NUEVOS PIRAZOLES	103
5 4 CONCLUSIONES	107
Capítulo 6 ESTRUCTURA CRISTALINA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X	109
6 1 INTRODUCCION	109
6 2 PIRAZOLES CON UN ÚNICO DADOR	109
6 2 1 ESTRUCTURA SECUNDARIA	110
6 2 2 ESTRUCTURA TERCIARIA Y CUATERNARIA	113
6 3 PIRAZOLES CON OTROS DADORES ADEMAS DEL NH	116
6 3 1 PIRAZOL CON UN DADOR HIDROXILO	116
6 3 2 PIRAZOLES CON UN DADOR AMINO	117
6 4 SALES DE PIRAZOLINIO	122
6 4 1 SALES DE BROMO Y CLORO	122
6 4 2 SAL PICRICA	124
6 5 COMPLEJOS DE INCLUSIÓN	125
6 6 MODELO DE PREDICCIÓN DE LA ESTRUCTURA SECUNDARIA	126
6 7 CONCLUSIONES	129
Capítulo 7 CONSIDERACIONES FINALES	131
Capítulo 8 BIBLIOGRAFÍA	133
Capítulo 9 APÉNDICE	141
9 1 COMPUESTOS CITADOS DE LA LITERATURA	141
9 2 CALCULOS TEORICOS DE MONODERIVADOS DE PIRAZOL	144
9 3 TABLAS DE GEOMETRIA	151
9 4 EXPERIMENTAL	162
9 5 NUEVOS COMPUESTOS	174

Capítulo 1: INTRODUCCIÓN. OBJETIVOS

El trabajo recopilado en esta memoria se ha llevado a cabo en el Departamento de Cristalografía del Instituto Rocasolano del CSIC donde se dispone de los equipos de difracción, Bases de Datos Cristalográficos y medios informáticos necesarios para su realización. Los compuestos seleccionados han sido sintetizados bajo la dirección de los profesores R. M. Claramunt, del departamento de Química Orgánica y Biología de la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) y J. Elguero del Instituto de Química Médica del CSIC. Su cristalización se ha llevado a cabo en ambos centros y en el Departamento de Cristalografía del Instituto Rocasolano del CSIC.

El trabajo recopilado en esta memoria se enmarca, principalmente, dentro del campo de la Ingeniería de Cristales en la Química Supramolecular. La Ingeniería de Cristales, entendida como la síntesis de estructuras cristalinas diseñadas *a priori* a partir de las entidades moleculares constituyentes, permanece como una meta aún no completamente alcanzada [1, 2]. Desde el trabajo pionero desarrollado por Kitaigorodski [3] quién sugirió el principio de máxima compacidad para los empaquetamientos y el método de los potenciales átomo-átomo como una primera aproximación para su estudio, han sido numerosos los esfuerzos realizados, tanto computacionales [4, 5, 6, 7, 8] como experimentales, para la caracterización y comprensión de las interacciones que gobiernan los empaquetamientos cristalinos [9, 10, 11], sin que aún se alcance dominar el fenómeno del reconocimiento molecular [12] de forma satisfactoria.

Es obvio que para poder diseñar cristales con determinadas propiedades, electrónicas [13], magnéticas [14] y ópticas [15, 16], parece fundamental saber cómo se unen las moléculas para formar agregados supramoleculares. Los materiales orgánicos tienen la ventaja, en principio, de que se pueden intentar diseñar para tener una determinada propiedad modificando la estructura molecular mediante cambios de grupos funcionales. Sin embargo, no hay un método que permita predecir *a priori* si la molécula diseñada que se va a sintetizar, cristalizará, ni si lo hará en un determinado

grupo espacial, presentando las propiedades macroscópicas deseadas

Las aproximaciones realizadas para predecir la estructura cristalina a partir de la estructura molecular han sido hasta la fecha parciales, debido principalmente a la complejidad del problema acerca de las fuerzas que condicionan y gobiernan el empaquetamiento cristalino [11]. Las fuerzas determinantes del empaquetamiento cristalino [17] en cristales orgánicos, son mucho más débiles que las que diseñan los modelos clásicos iónicos (NaCl) o covalentes (diamante). Así la energía de formación de estos cristales moleculares a partir de la molécula aislada (fase gas), energía de red, es como mínimo, diez veces inferior. Entre esas interacciones débiles: fuerzas de repulsión de dispersión, fuerzas dipolares, fuerzas monopolares, enlaces de hidrógeno, son los enlaces de hidrógeno, con excepción de las fuerzas monopolares (asociadas fundamentalmente a iones), la principal fuerza de cohesión entre las moléculas por su fuerte componente electrostática (establecida tiempo ha por métodos mecanocuánticos *ab initio*) [18], y de tal forma que los empaquetamientos observados son en general los que permiten el máximo número de estos enlaces. Y decimos en general porque el fenómeno del polimorfismo, muy frecuente en compuestos orgánicos [19], parece muy dependiente de la termodinámica y cinética de la cristalización. La hipersuperficie de la energía de red tiene muchos mínimos. El mínimo absoluto, sin tener en cuenta la contribución vibracional [17], corresponde en general al empaquetamiento más compacto, y pequeñas variaciones en la energía, pueden producir cambios drásticos en el empaquetamiento.

Los progresos en el campo de la Ingeniería Cristalina, pensamos, deben de pasar inevitablemente por una primera etapa de caracterización y comprensión de las interacciones que gobiernan los empaquetamientos cristalinos y de los principales modos de empaquetamiento, estructura secundaria, a que dan lugar. Puesto que en el cristal, las moléculas se asocian dando modelos periódicos en tres dimensiones, los métodos de difracción de rayos-X y neutrones, son los más adecuados para proporcionar una descripción métrica completa de estas arquitecturas. La primera técnica es la que hemos utilizado en este estudio, debido principalmente a la dificultad de conseguir cristales de tamaño adecuado para la difracción de neutrones y la

dificultad relativa de accesibilidad a una fuente de neutrones

El desarrollo de los métodos de resolución de estructuras cristalinas junto con la automatización de los equipos de medida y los avances computacionales, ha producido durante las últimas décadas un aumento casi exponencial del número de estructuras resueltas. Este aumento ha estado acompañado por el desarrollo de Bases de Datos, que no sólo recogen la información estructural a resolución atómica sino que contienen *software* para su manejo y manipulación en estudios posteriores. El análisis sistemático de un gran número de estructuras relacionadas es un método capaz de proporcionar resultados que no se pueden obtener mediante otras técnicas, [20], y permite intentar establecer algunas reglas generales para predecir, en función de los tipos de sustituyentes y de su disposición (estructura primaria), su estructura cristalina (secundaria, terciaria y/o cuaternaria)

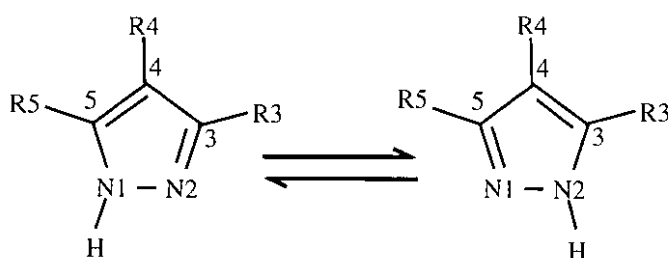
En el trabajo que se presenta en esta memoria se utilizan dos metodologías: Cristalografía y Mecanocuántica y tiene como objetivo último, la predicción de los modos de empaquetamiento, al menos, a nivel de estructura secundaria, de un tipo de azoles. Desde un punto de vista cristalográfico los objetivos principales consisten en el establecimiento por difracción de rayos-X de la estructura molecular y cristalina de un subconjunto de azoles, en la interpretación, generalización y comparación de los resultados obtenidos frente a compuestos análogos recopilados en las Bases de Datos Cristalográficos, y en el análisis y clasificación de sus modos de empaquetamiento. Hemos centrado nuestra atención en tratar de encontrar la función que los enlaces de hidrógeno juegan en la organización de la estructura secundaria en una serie de azoles y en la descripción de la topología de los distintos motivos debidos a estos enlaces de hidrógeno, observados en el análisis de sus estructuras cristalinas. Esto se realizará de forma progresiva, y análoga a la estructura molecular [11] constitución (tipos de grupos funcionales, dadores y aceptores, y conectividad de estos grupos), conformación (estereoquímica en términos de parámetros geométricos) y la posible quiralidad de esta estereoquímica. Los datos utilizados en este estudio, no sólo serán los obtenidos en la determinación estructural por difracción de rayos-X (de las series de compuestos que se especificaran posteriormente), sino que también se

emplearan aquellos publicados con anterioridad y almacenados en la Base de Datos Cristalográficos de Cambridge (CSD) [21]

Y desde un punto de vista mecanocuántico, obtener información sobre la estabilidad de las dos formas tautoméricas y/o agrupaciones moleculares, y analizar la estructura molecular de los compuestos en estudio o de modelos relacionados (dependiendo de la complejidad de las moléculas) Además, estos estudios pretenden establecer las distorsiones que los distintos grupos funcionales, producen en la estructura molecular del compuesto, y comparar los resultados con los experimentales (métodos cristalográficos), con el fin de establecer la posible influencia del empaquetamiento

Los nuevos compuestos seleccionados para estudiar son pirazoles con distintos grupos funcionales, sin anillos fusionados y sin sustituyentes en el nitrógeno (de ahora en adelante los llamaremos pirazoles-NH monocíclicos) que, por sencillez de su estructura molecular (moléculas pequeñas, rígidas, pero con posibles sintones supramoleculares importantes [22] y que se ha visto que pueden dar lugar a distintos tipos de agrupaciones supramoleculares [23, 24]), son un modelo idóneo para este estudio Además, constituyen una clase de compuestos heterocíclicos de gran interés [25] por presentar la peculiaridad de ser uno de los pocos compuestos en los que se ha observado la transferencia intermolecular del protón [24, 26, 27, 28, 29] en el estado sólido, efecto que está íntimamente relacionado con el tautomerismo anular (esquema 1 1) y con la estructura secundaria que estos compuestos presentan en el cristal, y que puede dar lugar a desorden

Esquema 1 1 Tautomerismo anular de proton



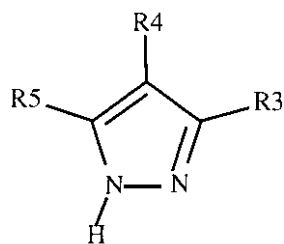
La Cristalografía de rayos-X no permite establecer de forma sencilla si el desorden del protón observado en el estudio estructural es debido a un proceso estático o dinámico esto es si la estructura es constante con el tiempo y varía de celdilla a celdilla o si por el contrario la molécula experimenta cambios estructurales en función del tiempo. La técnica de resonancia magnética nuclear, CPMAS NMR de ^{13}C y ^{15}N es útil para mostrar si el desorden del protón se corresponde con procesos dinámicos [24, 26, 27]. Sin embargo este proceso no se observa en todos los derivados estudiados hasta la fecha, como es el caso del propio pirazol [30-33]. Por la combinación de ambas técnicas se obtienen los resultados que se muestra en el esquema 1.2. El cristal del compuesto 3,5-dimetil-4-nitropirazol [34], además del desorden de protón, presenta propiedades ópticas no lineales lo cual conlleva necesariamente la cristalización del compuesto en un grupo espacial polar.

Esquema 1.2 Resultado obtenido por la combinación de las técnicas de rayos-X y NMR

Rayos-X NMR	Protón deslocalizado	Protón localizado
Comportamiento estático	El protón está desordenado en el estado sólido en diferentes celdillas Ej 3,5-difenil-4-nitropirazol [23]	Este es el caso más común en donde no existe desorden y el protón está localizado igual en cada celdilla Ej pirazol [33]
Comportamiento dinámico	Se está produciendo transferencia del protón en el estado sólido en cada celdilla Ej 3,5-dimetilpirazol [26]	El comportamiento dinámico observado en NMR involucra a otra parte de la molécula Ej 4-adamantilpirazol [35]

De todos los compuestos seleccionados en principio para ver la influencia del sustituyente en las estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, sólo se han obtenido cristales adecuados para los siguientes

- Pirazoles neutros, un solo dador potencial de enlaces de hidrógeno (el NH del tipo pirrol del pirazol) y varios grupos aceptores

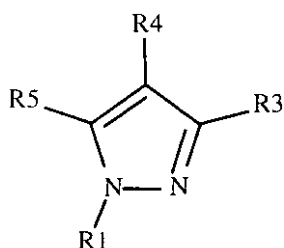


	<u>R3</u>	<u>R4</u>	<u>R5</u>	
1,	CO ₂ Et	H	H	
1',	CO ₂ Et	H	H	93(1)%
	CO ₂ H	Br	H	7(1)%
2,	CO ₂ Et	H	Me	
3,	CO ₂ Et	Me	H	
4,	CO ₂ Et	H	Ph	
5,	CO ₂ Et	Ph	H	
6,	CO ₂ Et	Br	H	
7,	CO ₂ Et	Br	Me	
8,	CO ₂ Et	Br	Ph	

- Pirazoles neutros, con otros grupos funcionales dadores de enlaces de hidrógeno, grupos amino e hidroxilo

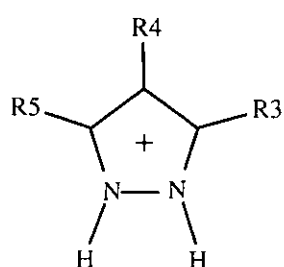
	<u>R3</u>	<u>R4</u>	<u>R5</u>
9,	OH	H	CO ₂ Et
10,	H	NH ₂	H
11,	Me	NH ₂	Me
12,	NH ₂	H	Ph
13,	NH ₂	H	<i>p</i> -OMe-Ph
14,	NH ₂	H	<i>p</i> Cl-Ph
15,	NH ₂	H	<i>p</i> -Br-Ph
	<i>p</i> -Br-Ph	H	NH ₂
16,	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	H	NH ₂

- Otros pirazoles que complementan los estudiados en los otros apartados y se plantean como consecuencia de los resultados obtenidos en los mismos en relación a su estructura secundaria, **17** y **18**, o a su estructura molecular, **19**



	<u>R1</u>	<u>R3</u>	<u>R4</u>	<u>R5</u>
17,	H	Me	Me	Me
18,	H	H	Me	Me
19,	Bu ¹	Bu ¹	Bu ¹	Bu ¹

- Sales de pirazolinio Se pretendieron estudiar los cloruros y bromuros de los compuestos neutros ya estudiados (pirazol 3,5-dimetilpirazol, 3,5 difenilpirazol, 3 5-diterbutilpirazol 3,4,5-triterbutilpirazol y 3(5)-metil-5(3)-fenilpirazol), del compuesto 3-aminopirazol y del compuesto **10** que se describe en esta memoria sin embargo los únicos productos con cristales adecuados fueron los indicados a continuación Hay que destacar que para el caso del compuesto **10** no se obtuvo ningún cristal y en el caso del 3-aminopirazol (líquido a temperatura ambiente) únicamente fue posible obtener una sal pícrica



	<u>R3</u>	<u>R4</u>	<u>R5</u>	<u>anión</u>
20	Ph	H	Ph	Br
21,	Ph	H	Me	Br
22,	Ph	H	Me	Cl ⁻
23,	Bu ^t	Bu ^t	Bu ^t	Cl
24,	NH ₂	H	H	(C ₆ H ₂ N ₃ O ₇) ⁻

- Complejos de inclusión

25 "host" = (R,R)-(-)-*trans*-4 5-bis(hidroxi difenilmetil)-2,2-dimetil-1 3-dioxaciclopentano

"guest" = 4-nitro-5-metilpirazol

Para la consecución de los objetivos propuestos se seguirán las siguientes etapas

- Se utilizará la información existente en las Bases de Datos para tratar de modelizar el empaquetamiento cristalino en las familias de compuestos seleccionadas, fundamentalmente con distintos grupos dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, tratando de caracterizar mejor las interacciones para poder emplearlas como vectores que dirijan la construcción supramolecular, en este caso, el cristal

- Se resolverá la estructura de nuevos compuestos por difracción de rayos-X con una doble finalidad, por un lado comprobar nuestra capacidad de predicción estructural, y por otro incrementar la información existente para estudiar las

interacciones intermoleculares en los casos seleccionados. Se analizará, también, la influencia que las modificaciones a nivel molecular (estructura primaria) tienen sobre los modos de empaquetamiento.

- Se estudiará la estructura molecular aislada por métodos mecanocuánticos *ab initio* o semiempíricos de los compuestos propuestos o de modelos análogos cuando la complejidad de la molécula lo requiera. Se compararán los resultados con los obtenidos por métodos cristalográficos para obtener información de las deformaciones producidas por los sustituyentes en la estructura molecular, y se analizarán estas diferencias para establecer la influencia del empaquetamiento sobre la estructura molecular. Así mismo se estudiarán los síntomas supramoleculares seleccionados entre los responsables de la estructura cristalina de los nuevos compuestos.

Capítulo 2: ANTECEDENTES

Los cristales moleculares tienden a formar estructuras que en cierto modo dependen de la forma de las moléculas, de aquí que las moléculas con grados de libertad conformacional tengan tendencia a formar polimorfos conformacionales [17]. Basándonos en este hecho, los pasos a seguir en un análisis estructural que permita obtener información para poder diseñar redes moleculares, conllevan un doble análisis

- 1 a nivel molecular, estudiando las moléculas individuales, esto es, su estructura molecular en términos de su constitución, conformación y configuración, con relación a sus grupos funcionales,
- 2 y a nivel cristalino o supramolecular, estudiando las interacciones intermoleculares, y para las que, en sentido estricto, toda la superficie molecular es funcional

Las metodologías seleccionadas para este estudio han sido la Cristalografía y la Mecanocuántica

- 1 Entre los métodos físicos experimentales para determinar la estructura de una molécula en el estado sólido, la Difracción de rayos-X y neutrones a alta resolución no sólo proporcionan una imagen completa de la molécula describiendo toda su geometría, sino que dan información sobre las interacciones intra e intermoleculares en el cristal, claro que en promediado en tiempo y celdilla
- 2 Los métodos de cálculo Mecanocuánticos proporcionan la geometría de la molécula aislada que, al eliminar toda influencia del empaquetamiento, no tiene por qué ser idéntica a la obtenida para la misma molécula en el cristal

Ambos métodos, experimental y teórico, dan resultados comparables y pueden suministrar información sobre si las distorsiones en la geometría molecular, observadas en el estado cristalino son debidas a fenómenos intrínsecos o a las fuerzas

presentes en el cristal que condicionan el empaquetamiento

2.1 ESTRUCTURA MOLECULAR

2.1.1 MÉTODOS MECANOCUÁNTICOS

Debido al avance informático en los últimos años, los cálculos teóricos basados en la Mecánica Cuántica se han desarrollado enormemente. La función de onda es la fuente de toda la información que es posible conocer acerca del estado en que se encuentra el sistema de forma que a partir de ella se pueden conocer propiedades como el momento dipolar, la densidad electrónica, etc. Sin embargo, el principal problema radica en que la ecuación de Schrodinger no tiene solución analítica para sistemas con más de dos partículas y hay que buscar soluciones aproximadas que van a estar limitadas al avance de los métodos numéricos y por el correspondiente coste y dificultad de cálculo. En este punto y debido a las aproximaciones que se realizan para la resolución de esta ecuación se hace distinción entre los métodos *ab initio*, que resuelven numéricamente la ecuación de onda empleando simplificaciones en los cálculos matemáticos, y los cálculos semiempíricos que se basan en aproximaciones que incorporan parámetros obtenidos de datos experimentales.

Dentro de estos dos bloques de cálculos y según las aproximaciones que se realicen hay una gran variedad de métodos cuya adecuación depende del problema a tratar (tamaño de la agrupación molecular y tipo de átomos involucrados) y de los medios computacionales disponibles.

Nuestro interés principal se centra en establecer la estructura molecular más estable de los derivados de pirazol-NH a estudiar, y analizar la influencia de los sustituyentes en la geometría de la molécula, así como los cambios energéticos debidos a cambios conformacionales en estos grupos directamente unidos al anillo de pirazol.

2.1.1.1 Geometría intranuclear en pirazoles

La molécula de pirazol se ha estudiado por métodos Mecanocuánticos *ab initio* [36]

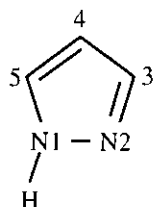
utilizando diferentes aproximaciones (HF, MP2, MP4 QCISD y B3LYP) y varios conjuntos de bases (3-21G, 6-31G, 6-31G*, 6-31G** y 6-311G**) Las distancias y ángulos de enlace obtenidos se muestran en la tabla 2.1 junto con los obtenidos por otros métodos experimentales Difracción de neutrones [32], Difracción de rayos-X a 108K [33] y Espectroscopía de Microondas [37]

Las principales discrepancias observables entre los distintos métodos (tabla 2.1) pueden deberse a las diferencias inherentes entre los mismos al entorno de la agrupación molecular considerada, unas veces en fase gas y otras en estado cristalino, y a la diferente información que proporcionan (centroide de densidad electrónica o centroide nuclear) como entre la Difracción de rayos-X y neutrones

De la comparación de las geometrías obtenidas por métodos teóricos con la geometría observada por la técnica experimental de Espectroscopía de Microondas se pueden establecer las siguientes conclusiones [36]

- No existe una tendencia asintótica entre esta geometría experimental y la mejora o aumento del nivel de cálculo, sin embargo se observa que se obtienen resultados más próximos a los obtenidos por Microondas, al incluir los efectos de correlación electrónica (MP2, MP4 y QCISD) o al emplear el método del funcional de la densidad (B3LYP)
- Cuando se comparan los métodos HF y MP2 se observa que los ángulos de enlace se aproximan más a los experimentales con el método HF, mientras que las distancias de enlace son más análogas con el método MP2
- El pasar de una base 6-31G a 6-311G(2d,p) o 6-311+G(d,p) no implica una mejora significativa en los resultados y sí un gran aumento de tiempo de cálculo
- Pasar de MP2 a MP4 no mejora la geometría optimizada lo suficiente como para justificar el aumento del coste computacional
- Los resultados más similares a la geometría experimental se obtienen con los métodos QCISD y B3LYP

Tabla 2 1 Geometria de la molecula de pirazol por Difraccion de neutrones (codigo CSD PYRZOL02) [32], por Difraccion de rayos-X a 108K (PYRZOL05) [33], por Espectroscopia de Microondas [37] y calculada a nivel HF/6-31G**, MP2/6-31G** y B3LYP/6-31G** [36]



	N1-N2	N2-C3	C3-C4	C4-C5	C5-N1
PYRZOL02	1 341(6)	1 329(10)	1 382(10)	1 376(10)	1 333(10)
PYRZOL05	1 352(3)	1 328(10)	1 389(13)	1 371(15)	1 337(5)
E Microondas	1 349(10)	1 331(5)	1 416(5)	1 372(5)	1 359(5)
HF/6-31G	1 352	1 315	1 417	1 367	1 353
HF/6-31G*	1 330	1 302	1 413	1 363	1 341
HF/6-31G**	1 330	1 302	1 413	1 363	1 341
HF/6-311G**	1 328	1 300	1 414	1 362	1 341
MP2/6-31G**	1 348	1 347	1 406	1 385	1 360
MP2/6-311G(2d p)	1 342	1 344	1 404	1 383	1 356
MP2/6-311G+G(d,p)	1 343	1 348	1 410	1 389	1 3612
MP4/6-31G**	1 358	1 345	1 415	1 387	1 363
QCISD/6-31G**	1 353	1 332	1 416	1 379	1 359
B3LYP/6-31G*	1 350	1 333	1 414	1 381	1 359
B3LYP/6-31G**	1 350	1 333	1 414	1 381	1 359

	C5-N1-N2	N1-N2-C3	N2-C3-C4	C3-C4-C5	C4-C5-N1
PYRZOL02	111 8(5)	104 9(4)	111 6(6)	104 4(5)	107 3(6)
PYRZOL05	113 0(5)	103 7(5)	111 8(6)	105 1(7)	106 3(7)
E Microondas	113 1(3)	104 1(3)	111 9(3)	104 5(3)	106 4(3)
HF/6-31G	112 2	105 2	111 1	104 9	106 6
HF/6-31G*	112 8	104 9	111 7	103 9	106 6
HF/6-31G**	112 8	105 0	111 7	103 9	106 6
HF/6-311G**	112 8	105 1	111 6	103 9	106 6
MP2/6-31G**	113 9	103 4	112 1	104 9	105 7
MP2/6-311G(2d p)	113 8	103 7	111 9	104 8	105 8
MP2/6-311G+G(d,p)	113 9	103 8	111 8	104 7	105 7
MP4/6-31G**	113 6	103 4	112 3	104 6	106 1
QCISD/6-31G**	113 3	103 8	112 2	104 4	106 3
B3LYP/6-31G*	113 4	103 9	112 2	104 5	106 1
B3LYP/6-31G**	113 3	103 9	112 1	104 5	106 1

Comparando ahora las geometrías obtenidas por las diferentes técnicas experimentales (Difracción de neutrones, Difracción de rayos-X y Espectroscopía de Microondas) presentadas en la tabla 2.1 no se observan diferencias significativas en las distancias y los ángulos de enlace.

Por consiguiente a la vista de todos estos resultados parecen la mejor elección para estudiar estos compuestos (en función de geometría y tiempo de cálculo) los métodos QCISD y B3LYP, de los cuales hemos empleado el segundo en la realización de los estudios presentados en esta Memoria.

2.1.1.2 Influencia de los sustituyentes

Dada la constitución del anillo de pirazol, el efecto de los sustituyentes en las propiedades del pirazol serán diferentes según los sustituyentes estén enlazados al nitrógeno del anillo (tipo pirrol) o enlazados a los átomos de carbono. Existen distintos trabajos que estudian y tratan de cuantificar las deformaciones en las distancias y ángulos de enlace del anillo de benceno a partir de datos experimentales [38 y referencias incluidas] empleando métodos estadísticos. Para el caso de los pirazoles, solamente se han realizado este tipo de estudios para analizar las deformaciones producidas por los sustituyentes enlazados al nitrógeno del anillo [39-40]. Estos trabajos combinan los métodos estadísticos con los teóricos a nivel HF y MP2/6-31G**, observándose que los efectos de los sustituyentes en los átomos de carbono se ven anulados en el proceso de promediado de los datos experimentales. Las deformaciones angulares observadas en el pirazol con respecto a las del benceno son comparables, aunque menores en valor absoluto. Este hecho, en parte, podría ser debido a que un pentágono (pirazol) tiene menos posibilidades de deformación que un hexágono (benceno).

2 1 1.3 Estabilidad tautomérica

Entre otras aplicaciones, los métodos Mecanocuánticos a nivel HF y MP2 se han empleado en el estudio de la estabilidad tautomérica del 3(5)-nitropirazol [41], mostrando al tautómero presente en el cristal, 3-nitropirazol, como el más estable aunque la diferencia en energía entre ambos tautómeros es muy pequeña y llega a hacerse cero para los cálculos a más alto nivel MP2/6-31G**

También se ha realizado un estudio por métodos semiempíricos sobre las estabilidades relativas de los diferentes tautómeros de una serie de hidroxipirazoles no sustituidos en el nitrógeno [42], obteniéndose un buen acuerdo entre los tautómeros más estables encontrados experimentalmente por diferentes técnicas y los resultados mostrados por estos cálculos. En estos estudios se observan variaciones al introducir los efectos de correlación electrónica, análogamente a como sucedía en los estudios del pirazol (2 1 1 1)

2 1 2 MÉTODOS CRISTALOGRAFICOS

La Base de Datos Cristalográficos de Cambridge (que de ahora en adelante nombraremos como CSD), en su versión de octubre de 1998, recoge aproximadamente 190 000 estructuras de compuestos orgánicos y organometálicos estudiados por Difracción de rayos-X y de neutrones. Aunque el desfase entre una publicación y su incorporación a la CSD oscila entre seis y doce meses, la CSD ha sido la principal fuente de información para llevar a cabo el estudio de las principales características de la estructura molecular de los derivados de pirazol-NH. A cada estructura la CSD le asigna un código de seis letras, al que puede acompañar dos números para indicar que existen distintas determinaciones de la estructura. En general, los compuestos incluidos en la CSD aparecerán en el texto con su código entre paréntesis y en el apéndice 9 1 con su nombre y referencia.

Hasta la fecha se han realizado dos estudios estadísticos sobre la estructura molecular de este tipo de compuestos. El primero, en 1990 [43], estableció unas reglas empíricas que caracterizan los ángulos endocíclicos en el anillo de pirazol, la primera de estas reglas es que el ángulo interno en N1 (numeración del pirazol en Tabla 2 1) es mayor

que el correspondiente en N2, esta característica es de gran ayuda cuando no se puede localizar la posición del protón, en los casos en que exista desorden dinámico (la molécula experimenta cambios a lo largo del tiempo) o estático (la estructura es constante con el tiempo y varía de celdilla a celdilla), los valores de estos ángulos tienden a igualarse, tanto más cuanto más nos acerquemos a un desorden del 50%. En el segundo trabajo publicado en 1994 [39] se analiza fundamentalmente la influencia de los sustituyentes en la geometría del anillo, se observa una clasificación en familias según sea la naturaleza del sustituyente enlazado al nitrógeno y se comparan con los obtenidos por Métodos Mecanocuánticos corroborando los efectos del sustituyente como una propiedad intrínseca de la molécula.

La estructura molecular y cristalina del pirazol fue determinada por primera vez en 1960 a temperatura ambiente [30] (PYRZOL), y con posterioridad se publicó un estudio de Difracción de neutrones [32] (PYRZOL02) y varios de Difracción de rayos-X a 295K (PYRZOL01, 03 y 04), y a 108K (PYRZOL05) [31, 33]. El pirazol aparece con dos moléculas independientes en la celdilla unidad, y en la tabla 2.1 se incluyen las distancias y ángulos de enlace correspondientes a las determinaciones de Difracción de rayos-X a 108K y de neutrones. Las moléculas, unidas por enlaces fuertes de hidrógeno N-H...N dan lugar a cadenas en forma de hélice de paso cuatro, antes de la repetición.

Desde 1960 se han resuelto más de sesenta estructuras de derivados de pirazol-NH que se pueden clasificar en pirazoles neutros, pirazoles cargados y pirazoles que forman parte de complejos de inclusión (o moleculares, dependiendo del tamaño relativo).

La nomenclatura que proponemos para referirnos a ellos consiste en

- una etiqueta "pz" que nos indica que son pirazoles-NH monocíclicos
- en los pirazoles neutros, esta etiqueta irá acompañada de un subíndice (n) y un superíndice (m) que representan el número de átomos posibles dadores y el de posibles aceptores convencionales de enlaces de hidrógeno que se encuentran en la molécula, pz_n^m
- en los pirazoles cargados, se incluirá un signo más o menos para indicar si corresponde a un catión o a un anión, pz+ y pz-
- en complejos de inclusión y/o moleculares se agregará la letra g, referente a la terminología anglosajona *guest*, pz-g
- en todos los casos se incluirá un número entre paréntesis (N) que representará el número de orden

De tal modo que por ejemplo $pz_1^3(22)$, representa un pirazol-NH monocíclico neutro con un único dador (el nitrógeno de tipo pirrol del anillo) y tres aceptores (el nitrógeno del anillo y otros dos diferentes), y dentro de su grupo (n-m, +/-, g) es el etiquetado en la posición veintidós

2 1.2 1 Pirazoles neutros

En las figuras 2 1, 2 2 y 2 3, y de acuerdo con esta nomenclatura establecida, se representan esquemáticamente los pirazoles cuyas estructuras ya han sido determinadas (los códigos CSD cuando proceda, el nombre y la referencia aparecen en el apéndice 9 1), y que se han clasificado teniendo en cuenta el número de los posibles dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno. No se encuentra ningún compuesto con varios dadores y un solo grupo aceptor ya que, en general, los dadores de enlaces de hidrógeno también son aceptores de los mismos. Cuando se forma una estructura secundaria de dímeros, trímeros, tetrámeros y cadenas (apartado 2 2) mediante enlaces de hidrógeno NH(pz) N(pz), acompañando a la nomenclatura de estas moléculas se han utilizado las siglas **d**, **tr**, **tt** y **c**, además se ha añadido un asterisco (*) a aquellos compuestos que presentan desorden de protón

Figura 2 1 Pirazoles neutros con un solo dador y un solo aceptor de enlaces de hidrogeno (solamente los nitrogenos del anillo de pirazol) (pz_1^1)

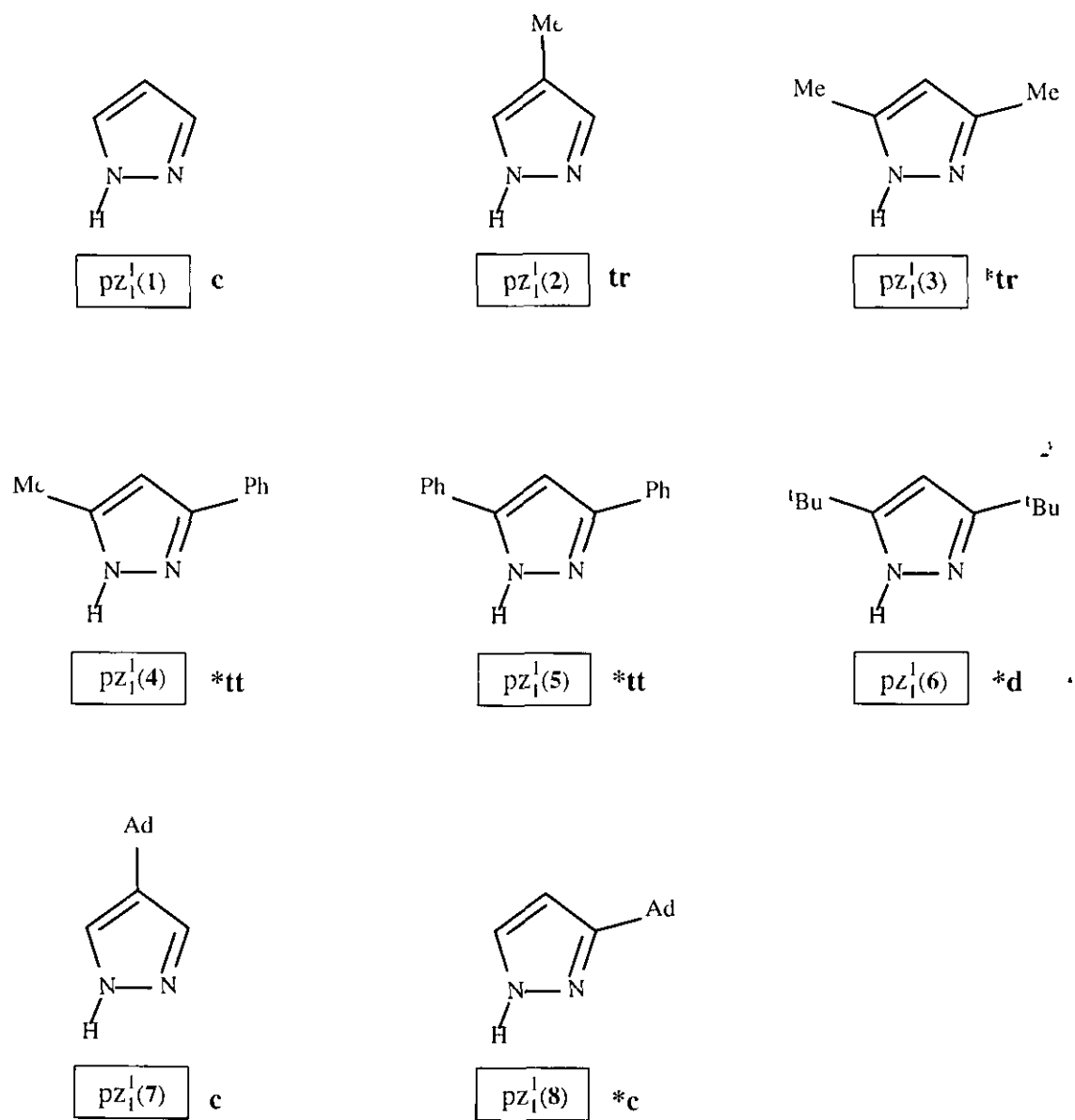
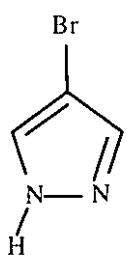
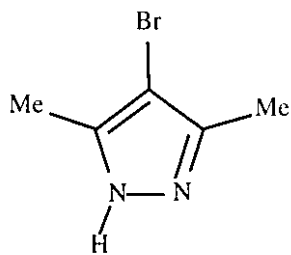


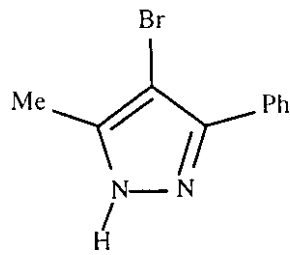
Figura 2 2 Pirazoles neutros con un solo dador de enlaces de hidrogeno (el NH del anillo de pirazol) y varios grupos aceptores (pZ_1^m , $m > 1$)



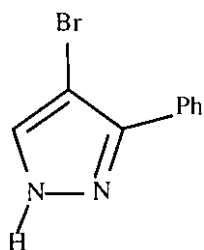
$pZ_1^2(1)$ *tr



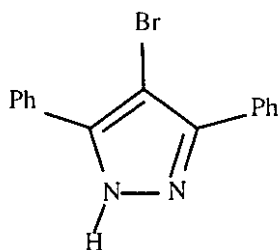
$pZ_1^2(2)$ *c



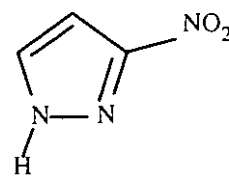
$pZ_1^2(3)$ *tt



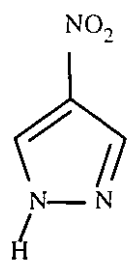
$pZ_1^2(4)$ tr



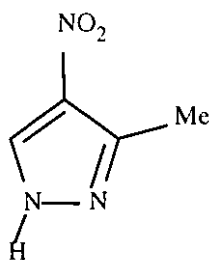
$pZ_1^2(5)$ *d



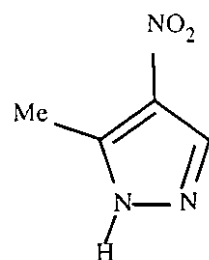
$pZ_1^3(6)$ tr



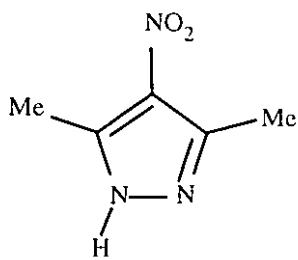
$pZ_1^3(7)$ *tr



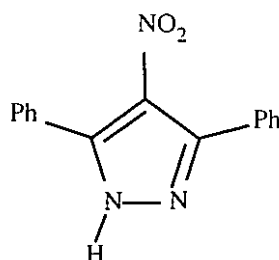
$pZ_1^3(8)$ d



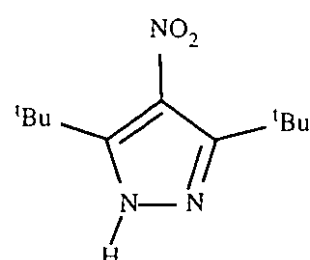
$pZ_1^3(9)$ tr



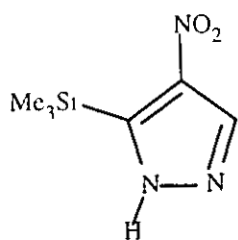
$pZ_1^3(10)$ *c



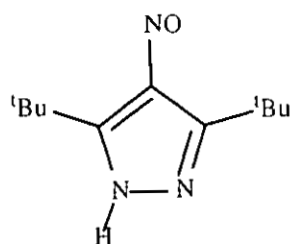
$pZ_1^3(11)$ d



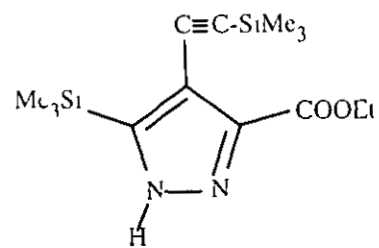
$pZ_1^3(12)$ d



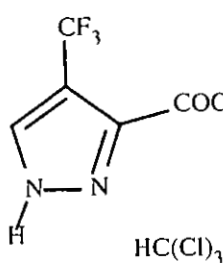
$pZ_1^3(13)$ **d**



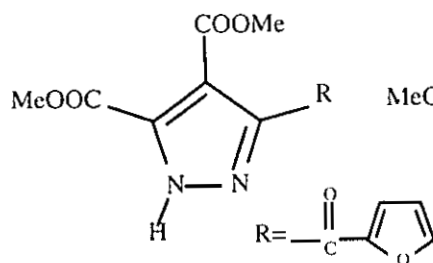
$pZ_1^3(14)$ ***d**



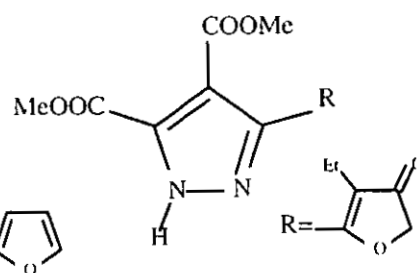
$pZ_1^3(15)$ **tt**



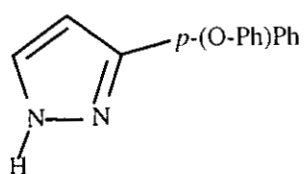
$pZ_1^6(16)$ **tr**



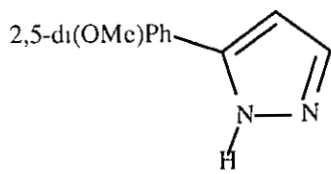
$pZ_1^7(17)$



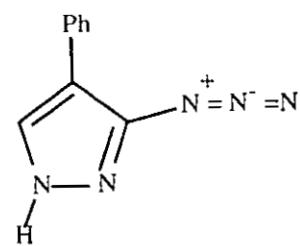
$pZ_1^7(18)$



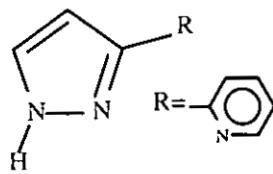
$pZ_1^2(19)$ **d + c**



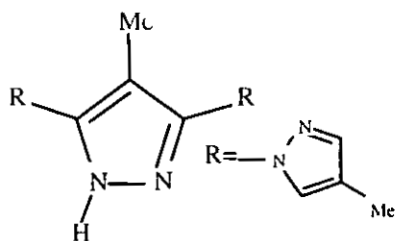
$pZ_1^3(20)$ **d**



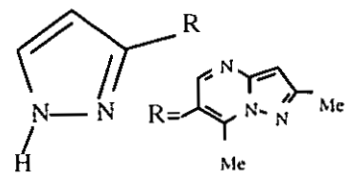
$pZ_1^3(21)$ **c**



$pZ_1^2(22)$

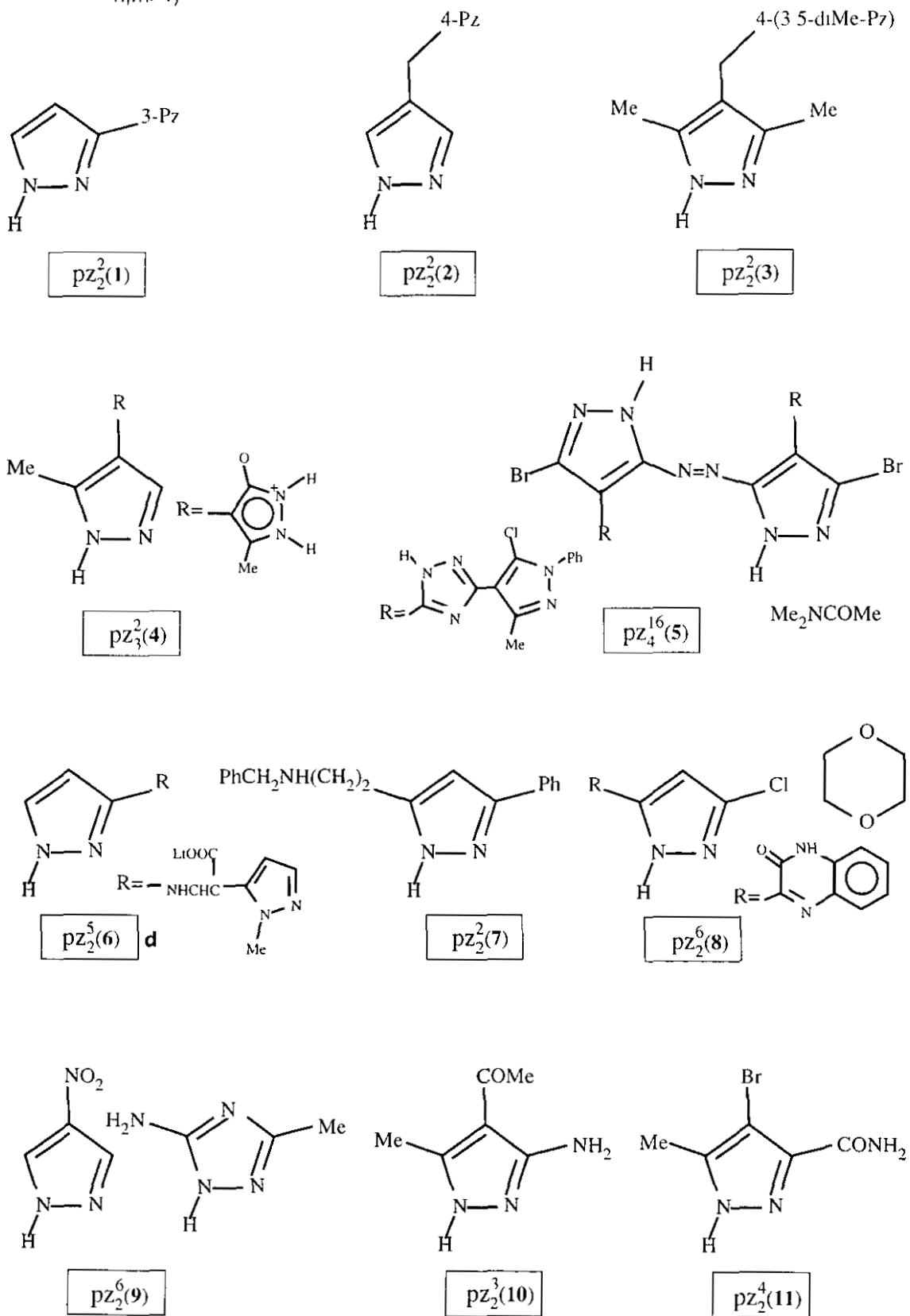


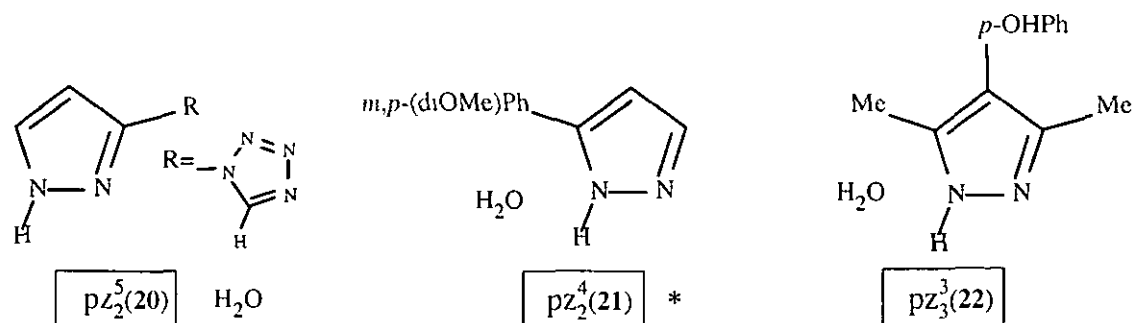
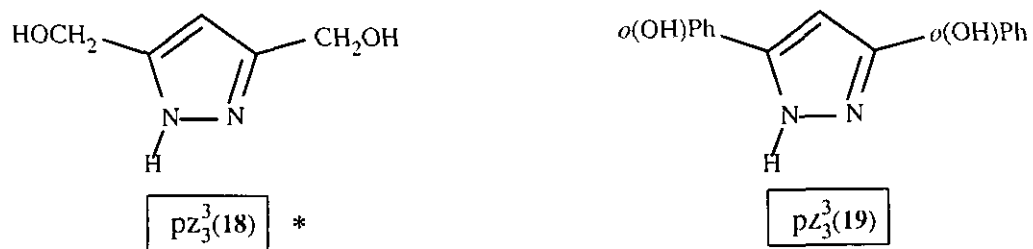
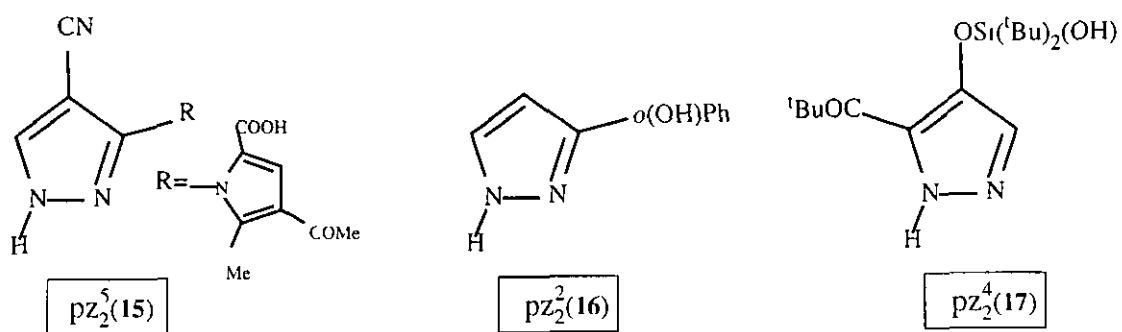
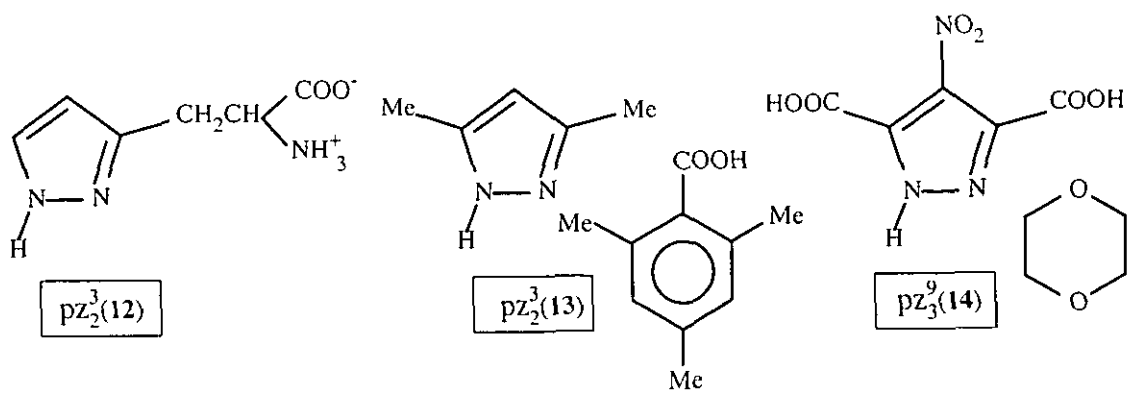
$pZ_1^3(23)$

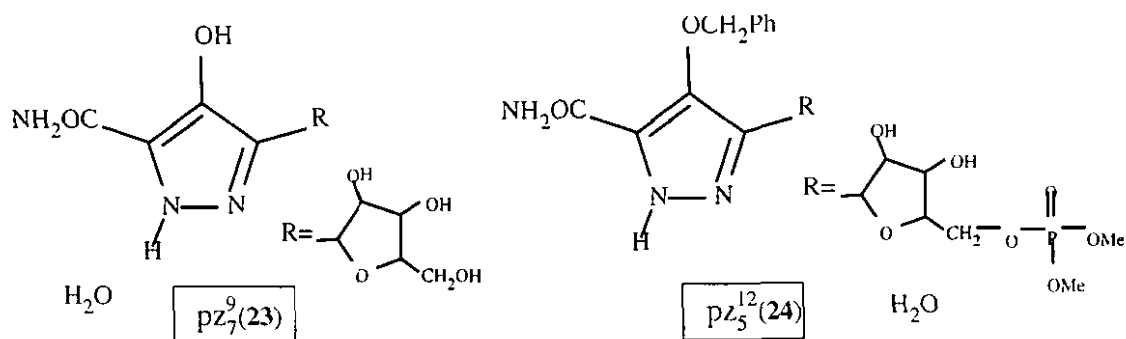


$pZ_1^3(24)$

Figura 2 3 Pirazoles neutros con varios dadores y aceptores de enlace de hidrogeno, (pZ_n^m , $n,m>1$)







El análisis de la estructura molecular de los compuestos de las figuras 2 1, 2 2 y 2 3, excluidos los determinados con baja precisión (factor de desacuerdo cristalográfico superior al 8 5%), proporcionó las características que se mencionan a continuación

1 El histograma del ángulo endocíclico en N1 (Fig 2 4) y análogamente el correspondiente en N2 (ver Tabla 2 1 para la numeración) presenta una distribución bimodal El máximo de la izquierda (i), presenta valores en el intervalo 107 4°-110 0°, y a el contribuyen los siguientes pirazoles que presentan desorden del protón $pz_1^1(3)$, $pz_1^1(4)$, $pz_1^1(5)$, $pz_1^1(8)$, $pz_1^2(1)$, $pz_1^2(2)$, $pz_1^2(3)$, $pz_1^2(5)$, $pz_1^3(7)$, $pz_1^3(10)$, $pz_2^4(21)$ y $pz_3^3(18)$ (marcados con * en Fig 2 1 - 2 3) A este máximo, además contribuye el compuesto $pz_2^2(3)$ (Fig 2 3), del cual podemos sospechar, aunque no venga recogido en la bibliografía, que también presenta desorden y tendría un alto porcentaje de ambos tautómeros en el cristal Por otro lado el compuesto $pz_1^3(14)$ (Fig 2 2), que presenta un desorden del 67/33% aparece incluido en el segundo máximo

Al segundo máximo de la distribución, más indicativo cuando no hay desorden, centrado aproximadamente en 113°, valor análogo al del propio pirazol (PYRZOL05 en Tabla 2 1), contribuyen los pirazoles sin desorden, con la excepción mencionada anteriormente

Los compuestos con desorden 50% presentan un pirazol con simetría C_{2v} , y sus distancias y ángulos de enlace siguen la secuencia $(N1-C5)=(N2-C3)$, $(C4-C5)=(C3-C4)$, $(C5-N1-N2)=(N1-N2-C3)$ y $(N2-C3-C4)=(C4-C5-N1)$, frente a la secuencia $(N1-C5)>(N2-C3)$, $(C3-C4)>(C4-C5)$, $(C5-N1-N2)>(N1-N2-C3)$ y $(N2-C3-C4)$ generalmente mayor que $(C4-C5-N1)$ (dependiendo de los

sustituyentes) que presentan los pirazoles sin desorden, Tabla 2.2

- 2 En el gráfico de la Fig. 2.5, se representa la distribución del ángulo N1-N2-C3 frente al ángulo C5-N1-N2, obteniéndose una correlación entre estos dos parámetros del 82%. De nuevo, se distinguen dos regiones claramente diferenciadas (i) y (ii) que se corresponden con las mencionadas en el histograma anterior. En este gráfico, se ha marcado la posición del pirazol, $pz_1^1(1)$, así como el correspondiente desordenado al 50%, calculado a partir de su geometría. Se observa que ambos conjuntos se agrupan alrededor de estos valores, aunque existe un número de pirazoles que se sitúan en la zona intermedia. La dispersión de los valores pensamos que puede ser debida a la influencia de los sustituyentes y a las interacciones fuertes de hidrógeno que tienden a alejar el protón del N1 y por tanto a presentar un ángulo endocíclico más próximo al valor del ángulo en N2.
- 3 Si comparamos las geometrías promediadas de los derivados de pirazol sin desorden con la geometría del propio pirazol (Tabla 2.2) observamos que no se presentan diferencias significativas entre ellos. Las mayores diferencias se presentan en la distancia C3-C4 y en los ángulos N1-N2-C3 y N2-C3-C4. Si comparamos ahora las geometrías promediadas de los derivados de pirazol con desorden con la geometría simetrizada del propio pirazol (Tabla 2.2), observamos que las mayores diferencias aparecen entre los ángulos N2-C3-C4 y C3-C4-C5. De nuevo los sustituyentes parecen ser los responsables.
- 4 En casi todos los derivados el pirazol se presenta como un anillo plano. En algunos casos la planaridad se rompe debido a la presencia de sustituyentes voluminosos, como en $pz_1^3(11)$ y $pz_1^3(12)$ [23].

Figura 2.4 Histograma del ángulo C5-N1-N2 para todos los pirazoles-NH monocíclicos neutros con un factor de desacuerdo inferior al 8.5%

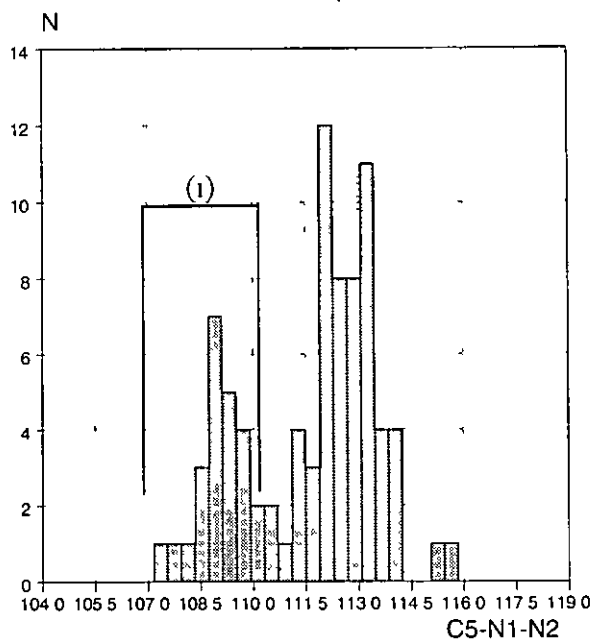


Figura 2.5 Distribución del ángulo de enlace N1-N2-C3 respecto del ángulo C5-N1-N2 para todos los pirazoles-NH monocíclicos neutros con un factor de desacuerdo cristalográfico inferior al 8.5%

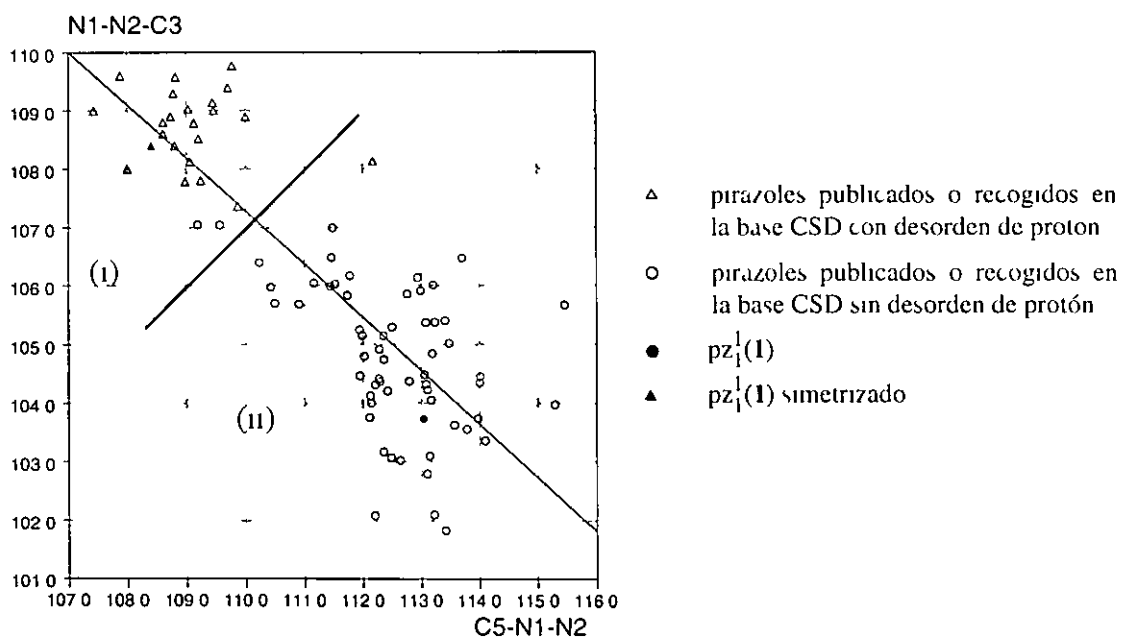


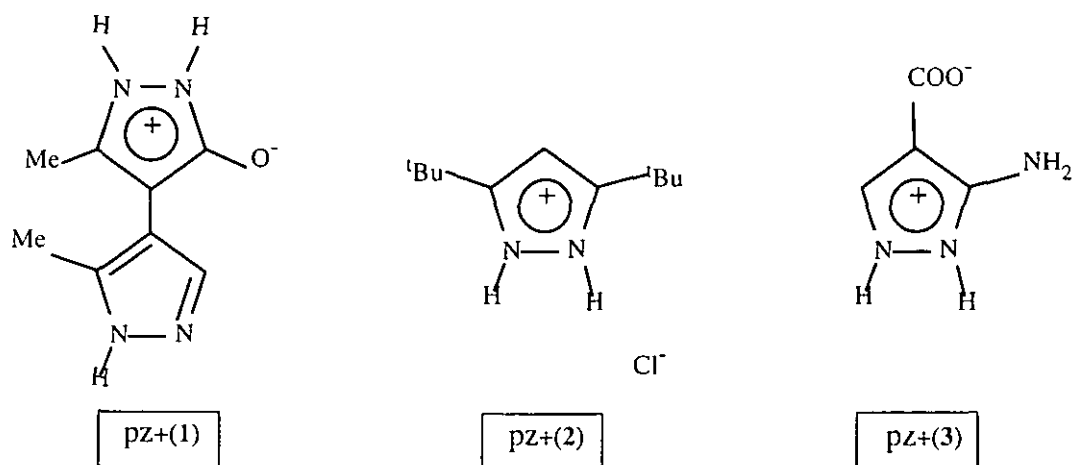
Tabla 2 2 Longitudes y ángulos de enlace (A,°) para la molécula de pirazol (PYRZOL05) [33], la calculada simetrizada a partir de los valores anteriores (sim-PYRZOL05) Valores promedios con la desviación típica de la muestra para los pirazoles neutros sin desorden (pz-I) y con desorden (pz-II) de las figuras 2 1, 2 2 y 2 3 Numeración según tabla 2 1 Criterio empleado del factor de desacuerdo cristalográfico R<8 5%

	N1-N2	N2-C3	C3-C4	C4-C5	C5-N1
PYRZOL05	1 352(3)	1 328(10)	1 389(13)	1 371(15)	1 337(5)
pz-I	1 351(15)	1 330(15)	1 400(18)	1 374(18)	1 337(12)
sim-PYRZOL05	1 352(3)	1 333(8)	1 380(14)	1 380(14)	1 333(8)
pz-II	1 348(9)	1 334(12)	1 379(12)	1 379(12)	1 334(12)
	C5-N1-N2	N1-N2-C3	N2-C3-C4	C3-C4-C5	C4-C5-N1
PYRZOL05	113 0(5)	103 7(5)	111 8(6)	105 1(7)	106 3(7)
pz-I	112 7(10)	104 7(12)	111 0(18)	105 1(17)	106 5(14)
sim-PYRZOL05	108 4(5)	108 4(5)	109 1(7)	105 1(7)	109 1(7)
pz-II	108 9(4)	108 9(4)	107 9(8)	106 6(10)	107 9(8)

2 1.2.2 Pirazoles cargados en el anillo

Las moléculas de pirazol cargadas en el anillo debido a la protonación (carga positiva) o desprotonación (carga negativa) de los nitrógenos presentan una simetría C_{2v} ($2/m$) que se puede romper debido a la posición que ocupan los sustituyentes en los átomos de carbono, además de a otros posibles cambios conformacionales y a los efectos del empaquetamiento. En la literatura tan sólo aparecen tres ejemplos de pirazoles cargados (Fig 2 6), siendo todos ellos cationes pirazolinios, pz+. La geometría de estos compuestos presenta características análogas a las descritas para los pirazoles neutros con desorden.

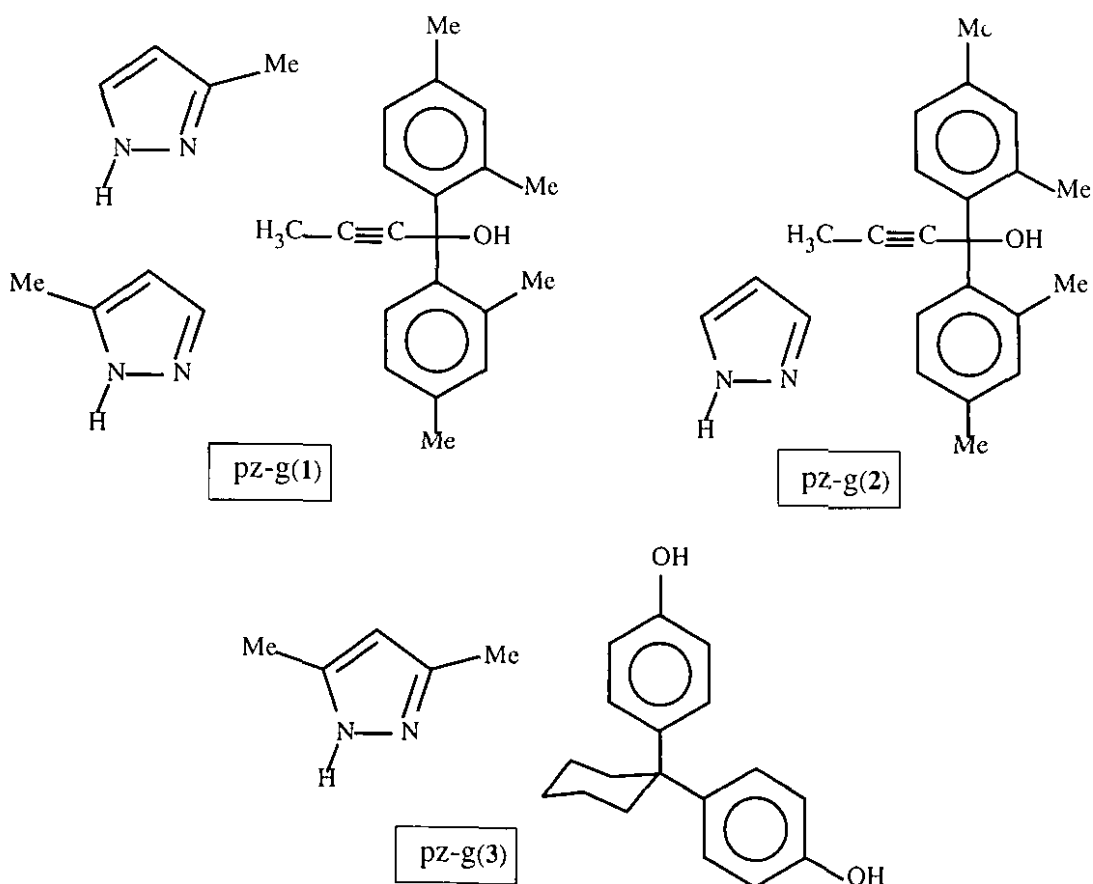
Figura 2 6 Cationes pirazolinios, (pz+)



2 1 2 3 Pirazoles en complejos de inclusión o complejos moleculares

Con respecto a este último grupo de la clasificación, pz-g diremos que los complejos de inclusión se dan por la existencia de moléculas anfitrionas con propiedades específicas para incluir a otras, huéspedes, (*host* y *guest* en la nomenclatura anglosajona) Una molécula *host* apropiada sería aquella que fuese rígida y voluminosa con el objeto de poder formar cavidades en las que se acomoden las especies *guest*. Es importante, además, la presencia de grupos funcionales en el *host* que le permitan establecer interacciones específicas fuertes *host-guest*. Hasta la fecha existen tres ejemplos en la literatura (Fig 2 7), además de los compuestos pz₂⁶(9), pz₂³(13) (Fig 2 3), los cuales podrían considerarse como complejos moleculares, entendiendo como tales aquellos compuestos en los que dos o más moléculas de análogo tamaño cocrystalizan y entre las que pueden existir interacciones de diversa fortaleza iónicas, enlaces de hidrógeno, van der Waals,

Figura 2 7 Pirazoles en complejos de inclusión, (pz-g)



En el caso del pz-g(2) se forma una estructura secundaria cíclica (HG)₂ que permite la transferencia de protón entre el átomo de oxígeno del *host* y los nitrógenos del pirazol y presenta una geometría molecular intermedia entre la hallada para los derivados de pirazol sin y con desorden (Tabla 2 2, pz-1,11) Los otros dos compuestos incluyen derivados metilados de pirazol, presentando una geometría molecular dentro de los rangos hallados para los compuestos no desordenados (Tabla 2 2, pz-1)

2.2 EMPAQUETAMIENTO CRISTALINO

El objetivo de la ingeniería cristalina consiste en la previsión de las interacciones no covalentes en el posible empaquetamiento cristalino y en la utilización de tal información para el diseño de nuevos sólidos con ciertas propiedades físicas y químicas. La arquitectura está gobernada por las reglas de la valencia supramolecular, esto es, de las interacciones intermoleculares, las cuales son el cemento supramolecular. Por tanto, si los cristales son el equivalente supramolecular de las moléculas, la ingeniería cristalina es el equivalente supramolecular de la síntesis orgánica [22]

En el apartado anterior hemos realizado un estudio de la estructura molecular o estructura primaria de los pirazoles recogidos en la bibliografía, y en este apartado, nos vamos a centrar en el estudio y clasificación de sus niveles de estructura cristalina: estructura secundaria, terciaria y cuaternaria, o lo que es lo mismo, el estudio de los diferentes niveles de agrupación supramoleculares en función de la fortaleza de las uniones que se forman.

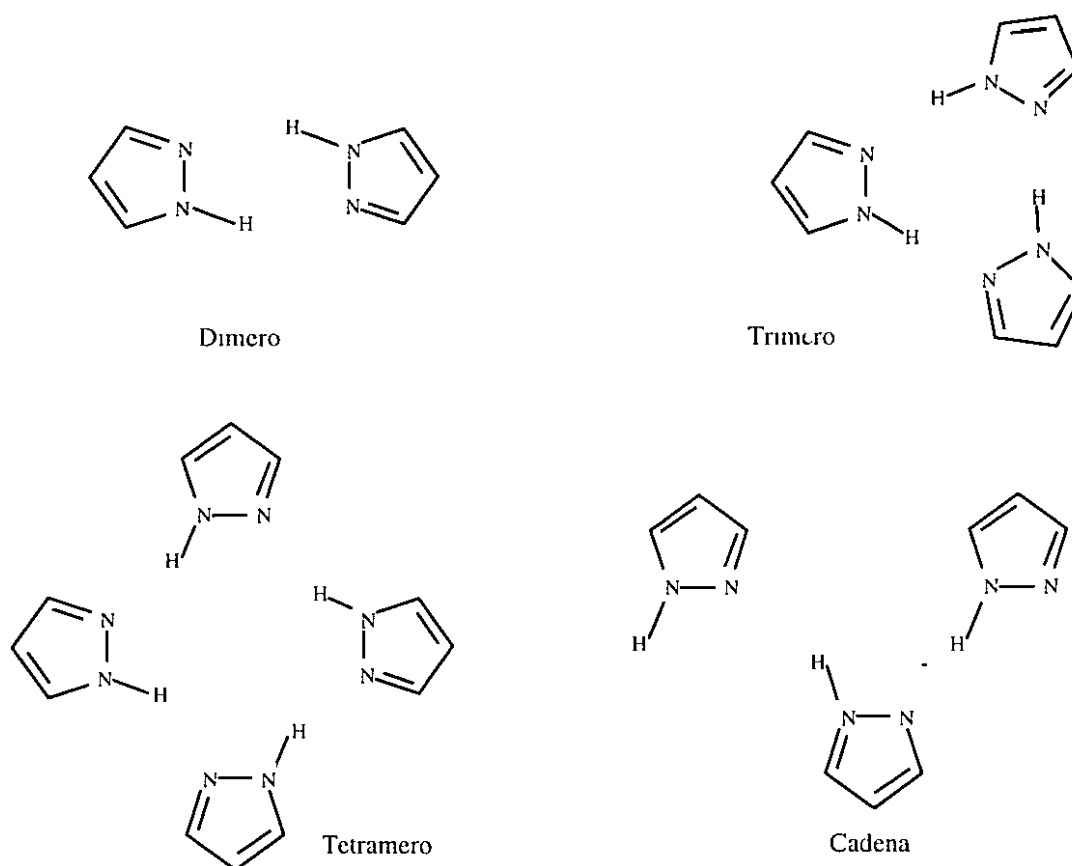
Para realizar este estudio hemos utilizado la clasificación ya establecida:

- Neutros con un solo dador (pz_1^m , $m \geq 1$, Fig 2 1 y 2 2)
- Neutros con más de un dador (pz_n^m , $n, m > 1$, Fig 2 3)
- Sales (pz^+ , Fig 2 6)
- Complejos de inclusión (pz-g, Fig 2 7)

2 2 1 SINTONES SUPRAMOLECULARES, ESTRUCTURA SECUNDARIA DE PIRAZOLES CON UN ÚNICO DADOR, pz_1^m , $m \geq 1$

Las principales interacciones intermoleculares presentes son del tipo N-H...N, y los principales modos de estructura secundaria se representan en el esquema 2 1

Esquema 2 1 Tipos de estructura secundaria en los derivados de pirazol

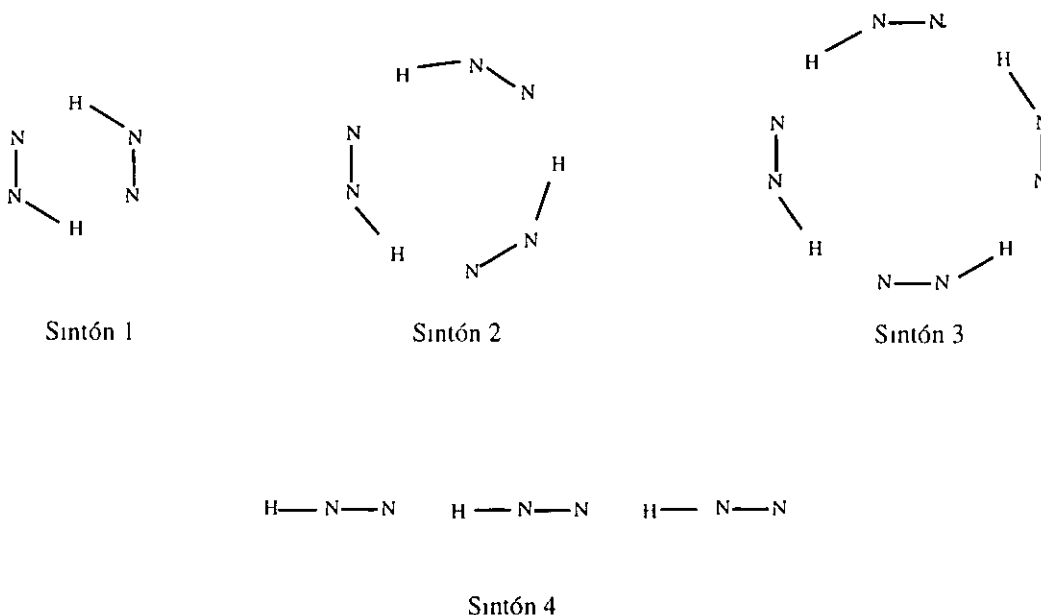


De los 56 pirazoles neutros recopilados en la bibliografía (Fig 2 1-2 3, 2 6 y 2 7) treinta y dos compuestos tienen como único dador el NH del pirazol (pz_1^m , $m \geq 1$). La estructura secundaria de los ocho compuestos pertenecientes al grupo pz_1^1 y diecinueve de los veinticuatro que poseen más de un aceptor (pz_1^m , $m > 1$) dan lugar a alguno de los cuatro tipos de estructura secundaria del esquema 2 1. En los cinco compuestos restantes, el nitrógeno de tipo pirrol forma enlaces de hidrógeno $NH(pz) \cdots O(sp^2)$ en $pz_1^7(17)$ y $pz_1^7(18)$, y $NH(pz) \cdots N(sp^2)$ en $pz_1^2(22)$, $pz_1^3(23)$ y $pz_1^3(24)$. Tan sólo en un compuesto del grupo pz_n^m ($pz_2^5(6)$) la estructura secundaria está dirigida por las

interacciones que dan lugar a los dímeros

Haciendo abstracción de los átomos no involucrados en las interacciones, estos cuatro tipos de estructura secundaria (esquema 2.1) provienen de los *sintones supramoleculares* del esquema 2.2. El término *sintón* fue introducido por Corey por primera vez en 1967 en su artículo "General Methods for the Construction of Complex Molecular" [90], y lo definió como una unidad estructural dentro de las moléculas que se puede formar y/o ensamblar por una operación de síntesis conocida o imaginable. Debido a la flexibilidad de su definición este término, que fue desarrollado y empleado en síntesis orgánica, ha sido introducido en el campo de la ingeniería cristalina por Desiraju [22] que los define como las unidades estructurales dentro de las supermoléculas análogamente a la primera definición pero que involucran interacciones intermoleculares.

Esquema 2.2 Sintones relacionados con la estructura secundaria de los pirazoles tres puntuales y uno lineal



En los dos apartados siguientes realizamos un estudio de la conformación de estos sintones (esquema 2 2) y de sus interacciones, de aquellos compuestos pirazoles y no pirazoles obtenidos en una búsqueda en la CSD, imponiendo que los átomos de nitrógeno se unan mediante cualquier tipo de enlace a un átomo no hidrógeno, que los compuestos sean orgánicos y que presenten un factor de desacuerdo menor al 10%

2 2 1 1 Conformación de los sintones supramoleculares

La caracterización de la conformación de estos sintones (esquema 2 2) se puede realizar en función de los ángulos de torsión que involucran a los átomos de nitrógeno unidos mediante enlaces covalentes y no covalentes alternados, Tablas 2 3 y 2 4

Los cuatro nitrógenos involucrados en el sintón 1 van a ser coplanares en el 80% de los casos, presentado la mayor distorsión el compuesto FAWREA, hidracina, que utiliza uno de los NH como dador para formar el dímero mientras que el protón del otro NH (aceptor en el dímero) forma un enlace de hidrógeno intramolecular NH \cdots N

En el sintón 2, los ángulos de torsión en los enlaces no covalentes del pseudoanillo de los seis nitrógenos son mayores que los correspondientes en los enlaces covalentes, y las distorsiones aumentan en general en compuestos con sustituyentes voluminosos en la posición 3 y/o 5 (pz₁²(4), LABHEB y VILPEL)

El pseudoanillo en el sintón 3 es el que presenta mayores desviaciones de la planaridad, todas las torsiones N-N-N son menores de 30° y las torsiones N-N-N se encuentran dentro del intervalo 45-120° Este sintón se observa en un 6% de los casos, siendo el modelo de estructura secundaria menos observado entre los cuatro recogidos en el esquema 2 2

Por último, el sintón 4 (cadenas) se puede describir como hélices, con el número de moléculas necesarias para llegar a una relacionada con la primera por una traslación de red Los pirazoles son los únicos compuestos, encontrados en la búsqueda en la Base, que presentan cadenas con un número de paso diferente a dos (Tabla 2 3) Entre los compuestos que presentan esta estructura secundaria se observan dos que difieren

claramente de los demás, DENCEE y KAXXEM. Estos compuestos son los únicos cuyos nitrógenos forman parte de una cadena lineal y no de un anillo encontrándose el protón del grupo NH y el par libre del nitrógeno contiguo en posición *trans*, con relación al enlace N-N. Y probablemente debido a ello, sus ángulos de torsión en los enlaces N-N están próximos a 180°, mientras que en los demás compuestos (excepto YAXYIF) estos ángulos de torsión, t_n , son menores que aquellos en los enlaces no covalentes, $t_{n(n+1)}$.

Tabla 2.3. Ángulos de torsión (°) en la estructura secundaria del sinton 4 del esquema 2.2. Para los compuestos que no son derivados de pirazol se da el código CSD (ver apéndice 9.1 para la referencia del compuesto).

$\begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{N12} \quad \text{N11} \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \quad t_{12} \quad \begin{array}{c} t_2 \\ \text{N22} - \text{N21} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \quad t_{23} \quad \begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{N32} \quad \text{N31} \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \quad \begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{Nn2} \quad \text{Nn1} \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \quad t_{n(n+1)}$

SINTON 4	t_1	t_{12}	t_2	t_{23}	t_3	t_{34}	t_4	t_{45}	t_5	t_{56}	t_6	t_{67}
Cadenas de paso 2												
pz ₁ ² (19)	-49	-95	-49	-95	-	-	-	-	-	-	-	-
pz ₁ ³ (21)	-42	-104	-42	-104	-	-	-	-	-	-	-	-
Cadenas de paso 3												
pz ₁ ³ (10)	-4	53	-4	53	-4	53	-	-	-	-	-	-
Cadenas de paso 4												
pz ₁ ¹ (8)	0	180	0	-79	-1	180	1	79	-	-	-	-
pz ₁ ¹ (1)	8	174	-3	-67	-8	-174	3	67	-	-	-	-
pz ₁ ¹ (7)	-20	-168	11	-95	22	173	-18	100	-	-	-	-
Cadenas de paso 6												
pz ₁ ² (2)	6	180	-6	117	-18	117	-6	180	6	-117	18	-117

Tabla 2 4 Angulos de torsión (°) en los pseudoanillos de los sintones 1-3 del esquema 2 2
 Para los compuestos que no son derivados de pirazol se da el codigo CSD (ver
 apendice 8 1 para la referencia del compuesto)

SINTÓN 1					SINTÓN 1					SINTÓN 1				
	t_1	t_{12}	t_2	t_{21}		t_1	t_{12}	t_2	t_{21}		t_1	t_{12}	t_2	t_{21}
$pz_1^1(6)$	0	0	0	0	$pz_1^2(5)$	-1	2	-1	2	$pz_1^3(8)$	-4	8	-4	8
$pz_3^3(8)$	-5	10	-5	10	$pz_3^3(11)$	0	0	0	0	$pz_1^3(12)$	0	0	0	0
$pz_3^3(13)$	0	0	0	0	$pz_1^3(14)$	0	0	0	0	$pz_1^3(19)$	0	0	0	0
$pz_1^3(20)$	0	0	0	0	$pz_2^2(6)$	0	0	0	0					
BAKTUC	0	0	0	0	BEDGIA	0	0	0	0	BEDGIA	0	0	0	0
BIPROH	0	0	0	0	BUSGAX	0	0	0	0	DIDZAR	-4	9	-4	10
DIDZAR	5	-11	5	-11	DIDZAR	0	0	0	0	DIDZAR	0	0	0	0
FAWREA	-21	51	-21	51	FECYIV	0	0	0	0	FUWPAO	0	0	0	0
HBTPZO	0	0	0	0	JADCUM	0	0	0	0	JOWWIB	0	0	0	0
KOKDET	0	0	0	0	KORHII	0	0	0	0	MSACTZ10	0	0	0	0
NOJNAB	0	0	0	0	OAZPTA	0	0	0	0	PDHTEZ	0	0	0	0
SEMVUC	0	0	0	0	SISYIC	0	0	0	0	TAMWAF	4	-8	4	-8
TIDWAE	0	0	0	0	TOXXIN	0	0	0	0	XANAZH01	0	0	0	0
YAGYOU	0	0	0	0	YORXUY	0	0	0	0	ZUMBEO	7	-16	7	-16
SINTÓN 2							SINTON 2							
	t_1	t_{12}	t_2	t_{23}	t_3	t_{31}		t_1	t_{12}	t_2	t_{23}	t_3	t_{31}	
$pz_1^1(2)$	3	-10	6	5	-12	8	$pz_1^1(3)$	0	0	0	0	0	0	
$pz_2^2(1)$	0	2	-2	0	2	-2	$pz_2^2(4)$	6	6	-23	37	-24	9	
$pz_3^3(6)$	-2	5	-7	12	-11	9	$pz_3^3(6)$	3	-4	5	-8	6	-6	
$pz_1^3(7)$	0	6	-4	-5	10	-9	$pz_1^3(9)$	3	15	-18	2	18	-21	
$pz_1^0(16)$	-3	12	-6	-16	22	-13								
KUYPAV	6	4	-9	2	9	-13	LABHEB	0	4	1	-18	22	-16	
LABHEB	9	-10	16	-36	35	-32	NABVIV	0	0	0	0	0	0	
SUHVUM	-5	-6	7	3	-9	11	TIWKIT	-5	-6	11	-4	-8	12	
VILPEL	-7	10	-16	39	-33	24	VITRUL	0	0	0	0	0	0	
SINTÓN 3														
	t_1	t_{12}	t_2	t_{23}	t_3	t_{34}	t_4	t_{41}						
$pz_1^1(4)$	5	-47	-30	118	-30	-47	5	58						
$pz_1^1(5)$	-3	-68	-4	93	-4	-68	-3	90						
$pz_3^3(3)$	-13	-52	-12	112	-12	-52	-13	113						
$pz_1^3(15)$	-14	-77	14	77	-14	-77	14	77						
NAJLAL	16	-80	-17	81	16	-80	-17	81						

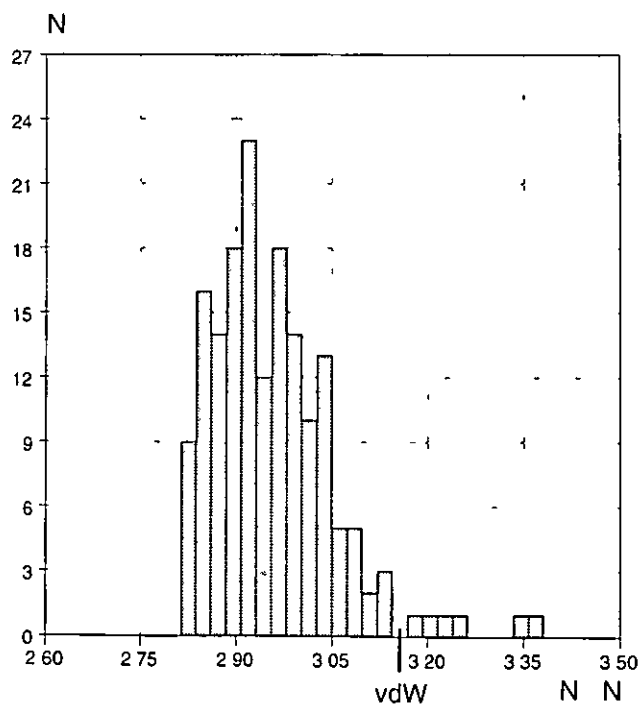
2 2 1 2 Fuerza de las interacciones NH N

Se ha realizado un estudio de la fuerza de la interacción presente en estos sintones en función de la distancia N N. En este estudio se han incluido todos aquellos compuestos cuyo empaquetamiento cristalino está dirigido por alguno de los sintones recogidos en el esquema 2 2, con factor de desacuerdo cristalográfico menor del 10% (Tablas 2 4 y 2 3)

La distribución de la distancia N N se ve reflejada en el histograma 2 8. No se observa una separación entre los pirazoles y el resto de los compuestos (distancia N N en los intervalos 2 821(3)-3 133(5)Å y 2 828(6)-3 362(5)Å respectivamente), ni entre los distintos tipos de sintones (sintón 1 2 828(6)-3 362(5)Å, sintón 2 2 828(6)-3 242(7)Å, sintón 3 2 823(5)-2 927(6)Å y sintón 4 2 821(3)-3 183(3)Å)

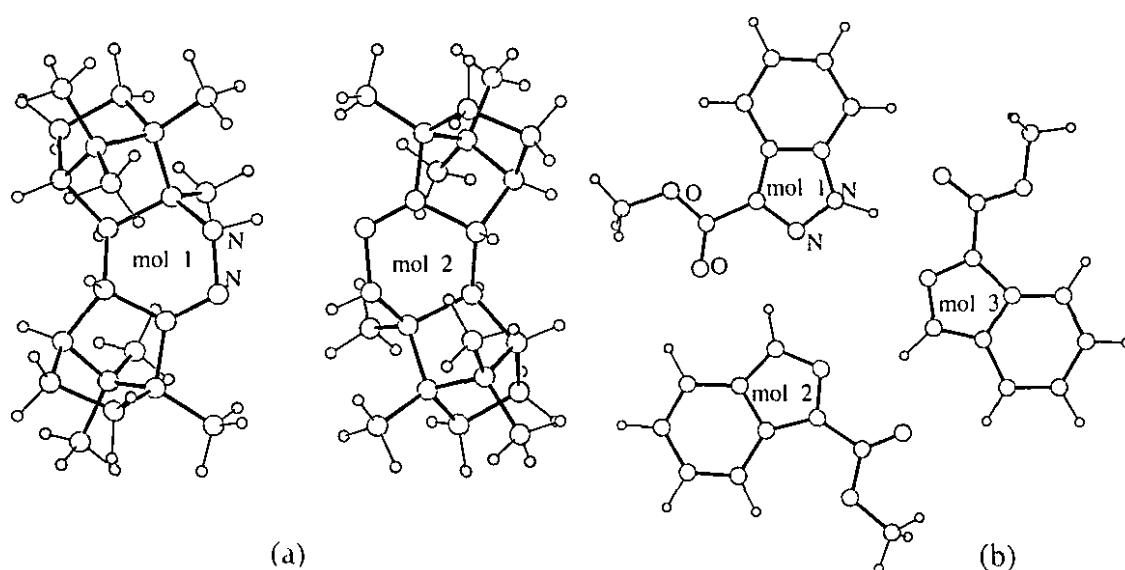
Son pocos, habría que ver más pero ¿podría especularse con potenciales oscilantes amortiguados de largo alcance? [132] dando continuidad covalencia-no covalencia, aquí se abre un campo no estudiado todavía, pero que comienza

Figura 2 8 Histograma de las distancias N N (Å) para los sintones del esquema 2 2, (compuestos con factor de desacuerdo cristalográfico < 10%)



El enlace de hidrógeno NH...N se puede considerar en general, fuerte, en función del acortamiento de la distancia N...N respecto de la correspondiente suma de los radios de van der Waals (3.16 Å) [133]. Las excepciones corresponden a los compuestos ZUMBEO (3.362(5) y 3.354(5) Å) y SUHVUM (3.242(7), 3.236(11) y 3.202(6) Å). El primero forma un dímero entre las dos moléculas independientes con sustituyentes muy voluminosos en las posiciones contiguas a los nitrógenos, lo que produce un alargamiento de los contactos NH...N (Fig. 2.9 a). El segundo forma trímeros por medio de un enlace bifurcado NH...N(O) en el que interviene el oxígeno de un grupo ester en la posición R3 del pirazol (Fig. 2.9 b).

Figura 2.9 Estructura secundaria de los compuestos (a) ZUMBEO y (b) SUHVUM



2.2.2 ESTRUCTURA TERCIARIA Y CUATERNARIA DE PIRAZOLES CON UN ÚNICO DADOR, pz_1^m , $m \geq 1$

En este apartado se estudiará

- 1 la estructura terciaria, esto es, la asociación de los sintones supramoleculares mediante interacciones también direccionales pero más débiles y
- 2 la estructura cuaternaria, o asociación de esos motivos terciarios para dar lugar al cristal mediante interacciones aún más débiles y más isotropas

2 2 2 1 Empaquetamiento de dímeros

De los veintisiete pirazoles estudiados hasta la fecha nos encontramos nueve compuestos que forman dímeros (Tabla 2 4) Dada la constitución de los dímeros, estos empaquetan situando su "parte hidrófila", en una región bidimensional, dirigiendo hacia el exterior de esta zona los sustituyentes y dando lugar en el cristal a una segregación en capas planas como es el caso del $pz_1^3(20)$ (Fig 2 10 a) u onduladas como se observa en el compuesto $pz_1^3(14)$ (Fig 2 10 b)

Las interacciones presentes en estos empaquetamientos formando la estructura terciaria y cuaternaria son de diversos tipos y diferente fuerza Dependiendo de los sustituyentes presentes en la estructura molecular nos encontramos con contactos Br Br en el compuesto $pz_1^2(5)$, NH/CH O₂N para $pz_1^3(8)$, $pz_1^3(11)$, $pz_1^3(12)$ y $pz_1^3(13)$ En todos ellos se observan interacciones que involucran a la nube electrónica de los anillos (π π o CH π) o contactos de van der Waals

Mención especial requieren dos casos 3(5)-metil-4-nitropirazol y 3-(4-fenoxifenil)-pirazol, el primero de ellos es un ejemplo de desmotropía (cada tautómero cristaliza por separado) y el segundo presenta dos motivos de estructura secundaria diferentes en el cristal

En el caso del 3(5)-metil-4-nitropirazol ambos tautómeros cristalizan por separado, dando dos estructuras diferentes El tautómero 3-metil-4-nitropirazol ($pz_1^3(8)$) forma dímeros (Fig 2 11) mientras que el 5-metil-4-nitropirazol ($pz_1^3(9)$) da lugar a trímeros (Fig 2 14)

En el segundo caso, $pz_1^2(19)$, nos encontramos con dos motivos de estructura secundaria diferentes para cada molécula independiente en el mismo cristal Por un lado, se forman dímeros produciendo centros de simetría, y por otro lado, cadenas que forman ejes helicoidales binarios (2_1) (Fig 2 12) Aunque parece un caso extraño, existen otros ejemplos en la bibliografía, donde dos moléculas independientes de 2-amino-4-(4-clorofenil)-5 6-dihidrobenzo[h]quinolin-3-carbonitrilo [134] empaquetan ocupando zonas diferentes de la celdilla dando por un lado dímeros centrosimétricos y por otro cadenas a lo largo del eje helicoidal 2_1

Figura 2 10 (a) Proyeccion sobre el eje a del compuesto 3(5)-(2',5'-dimetoxifenil)pirazol, $pz_1^3(20)$ (b) Proyeccion sobre el eje c del compuesto 3,5-diterbutil-4-nitrosopirazol, $pz_1^3(14)$, (se mantiene un unico modelo de desorden de proton NH) Ambas figuras muestran la segregacion en zonas hidroflicas, A, e hidrofobicas, B

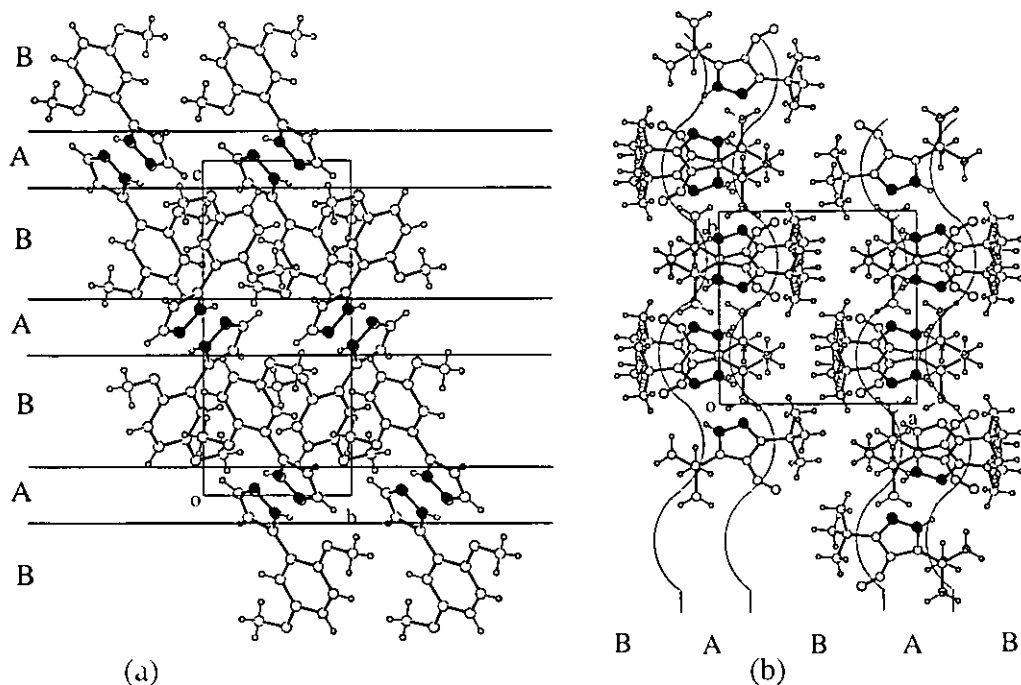


Figura 2 11 (a) Capas de dimeros del compuesto 3-metil-4-nitropirazol, $pz_1^3(8)$, vistas a lo largo del eje b (b) y en el plano ab

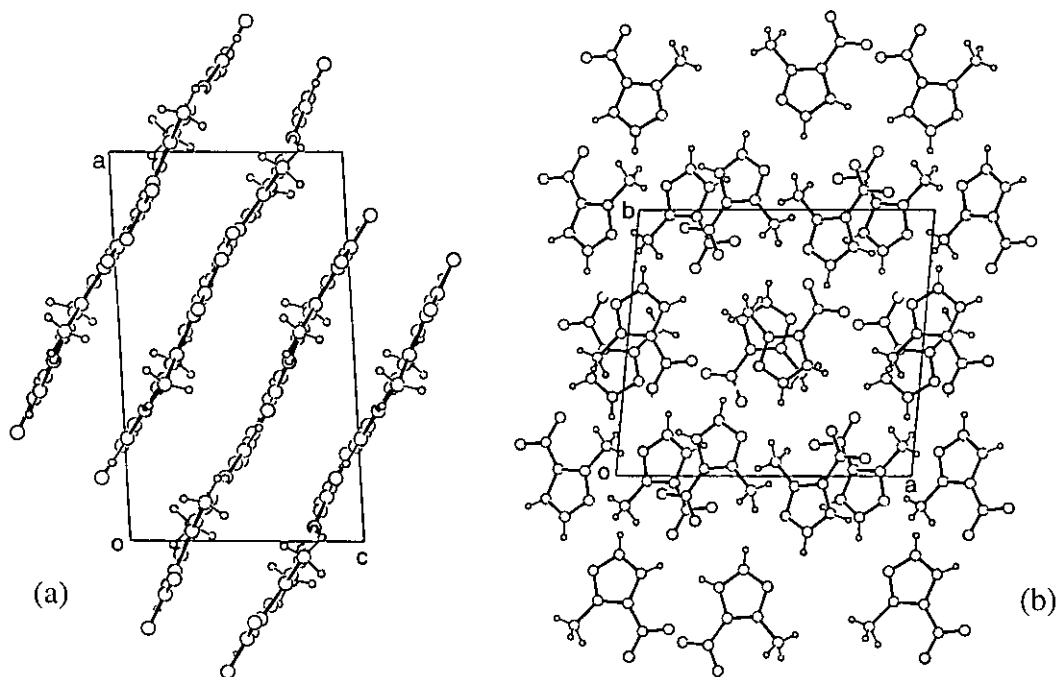
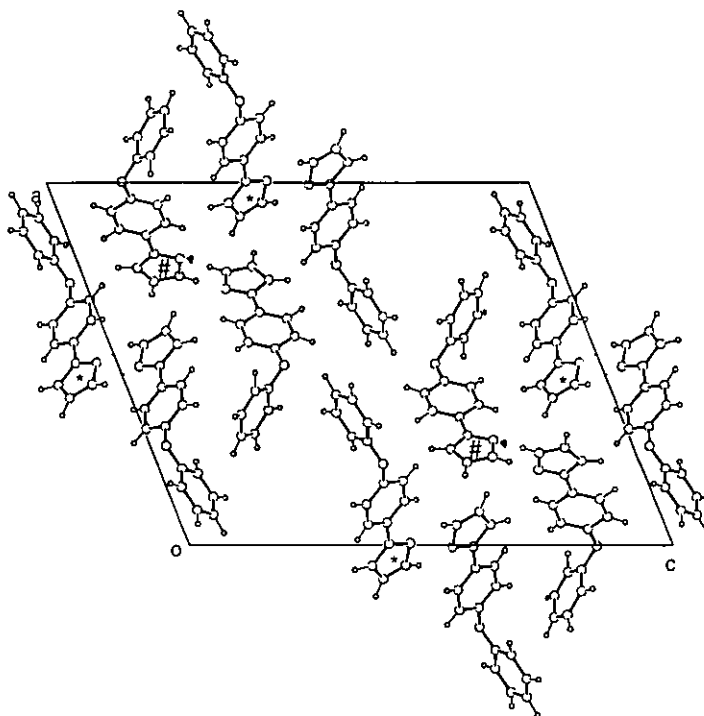


Figura 2 12 Proyección sobre el eje **b** de la estructura cristalina del compuesto 3-(4-fenoxifenil)-pirazol, $pz_1^2(19)$, mostrando la estructura secundaria en dímeros (*) y en cadenas (#)



2 2 2 2 Empaquetamiento de trímeros

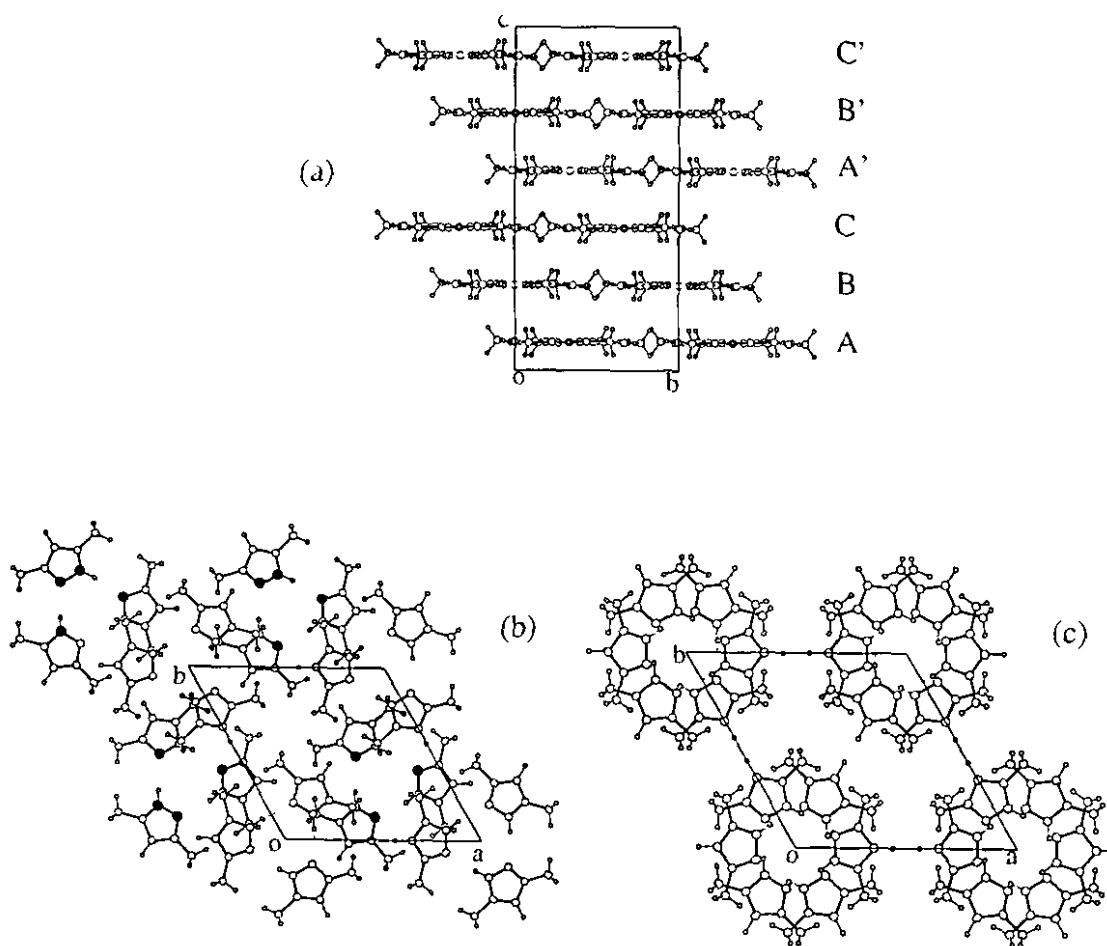
En la literatura, ocho son los derivados de pirazoles que cristalizan formando trímeros (Tabla 2 4) La estructura terciaria de estos compuestos la podemos clasificar fundamentalmente en dos tipos capas y "herringbones" Sin embargo hay dos derivados con grupos voluminosos en la posición C3 que dan lugar a otro tipo de estructura terciaria

1.-Capas Cuatro compuestos forman capas de trímeros aproximadamente planas $pz_1^1(3)$, $pz_1^3(7)$, $pz_1^3(9)$ y $pz_1^3(6)$ (ejemplo Fig 2 13 a y 2 14 a)

En el compuesto 3,5-dimetilpirazol, $pz_1^1(3)$, los trímeros forman un eje ternario de inversión, dando lugar a seis láminas de periodo **c**, (Fig 2 13 a) En cada lámina se observa un empaquetamiento hexagonal de trímeros y el cristal está formado por capas

centrosimétricas. Los centros de simetría que relacionan las capas contiguas están posicionados en $(1/3, 1/6, 1/6)$ y equivalentes (Fig 2 13 b) mientras que los que relacionan las capas A y A', B y B', etc lo están en $(0,0,0)$ y equivalentes (Fig 2 13 c), de manera que forman la secuencia ABCA'B'C'ABCA'B'C'

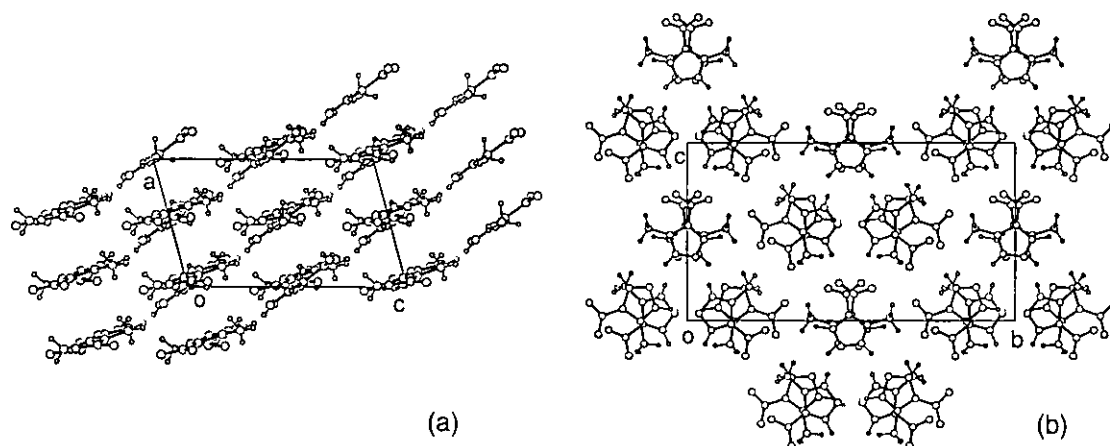
Figura 2 13 (a) Proyección sobre el eje *a* de la estructura de 3,5-dimetilpirazol pz₁¹(3) (b) Proyección de dos de las capas de trimeros centrosimétricas, (b) A y B (los átomos en negro pertenecen a la capa A), (c) B y B', sobre el eje *c*. Se ha mantenido un solo modelo de desorden de proton



El segundo compuesto 4-nitropirazol, $pz_1^3(7)$, cristaliza en el sistema triclínico (P-1) con una celdilla pseudoromboédrica muy parecida a la del primero ($pz_1^1(3)$) y su empaquetamiento puede explicarse en los mismos términos [23]

Las capas de estos cuatro compuestos ($pz_1^1(3)$, $pz_1^3(7)$, $pz_1^3(9)$ y $pz_1^3(6)$) se mantienen unidas por medio de enlaces débiles de hidrógeno C-H \cdots O₂N para los nitro derivados o por contactos del tipo de van der Waals para los derivados metilados. También se observa solapamiento de los anillos de pirazol y contactos CH \cdots π (Fig 2 13 y 2 14)

Figura 2 14 Vista de la estructura cristalina del compuesto 5-metil-4-nitropirazol, $pz_1^3(9)$, proyectada sobre los ejes **b** (a) y **a** (b)



2 -"Herringbone" La estructura terciaria de los compuestos 4-bromopirazol y 4-metilpirazol, $pz_1^2(1)$ y $pz_1^1(2)$, se muestra en las figuras 2 15 y 2 16 respectivamente

En el primero de ellos, $pz_1^2(1)$, los trímeros se empaquetan en forma de *herringbone* (terminología anglosajona) a través de contactos CH \cdots Br (Fig 2 15)

En el segundo, 4-metilpirazol, $pz_1^1(2)$, la sustitución de un átomo de bromo por un grupo metilo ha producido que los trímeros a lo largo del eje **b** que eran paralelos (Fig 2 15) formen un ángulo de 72° (Fig 2 16) dando lugar a un acortamiento en el eje **b**. Los trímeros en este compuesto se unen a través de interacciones CH \cdots π y π \cdots π . Este empaquetamiento se podría considerar como una distorsión del *herringbone*.

Figura 2 15 Proyección del empaquetamiento de 4-bromopirazol, $pz_1^2(1)$ sobre el eje (a) **c** y (b) **b** En las figuras se ha mantenido uno de los dos modelos de desorden de proton

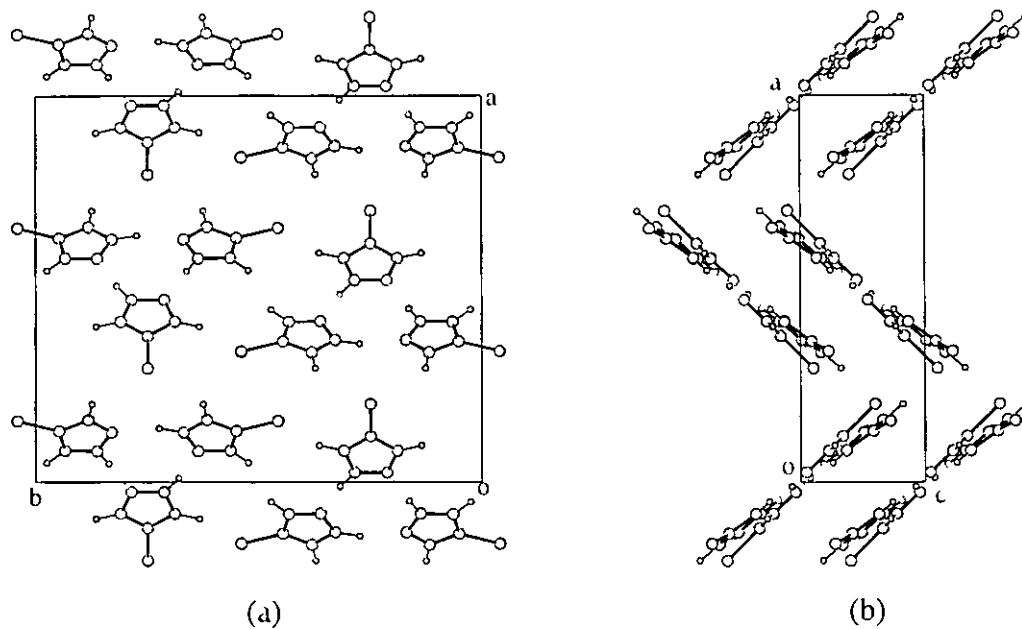
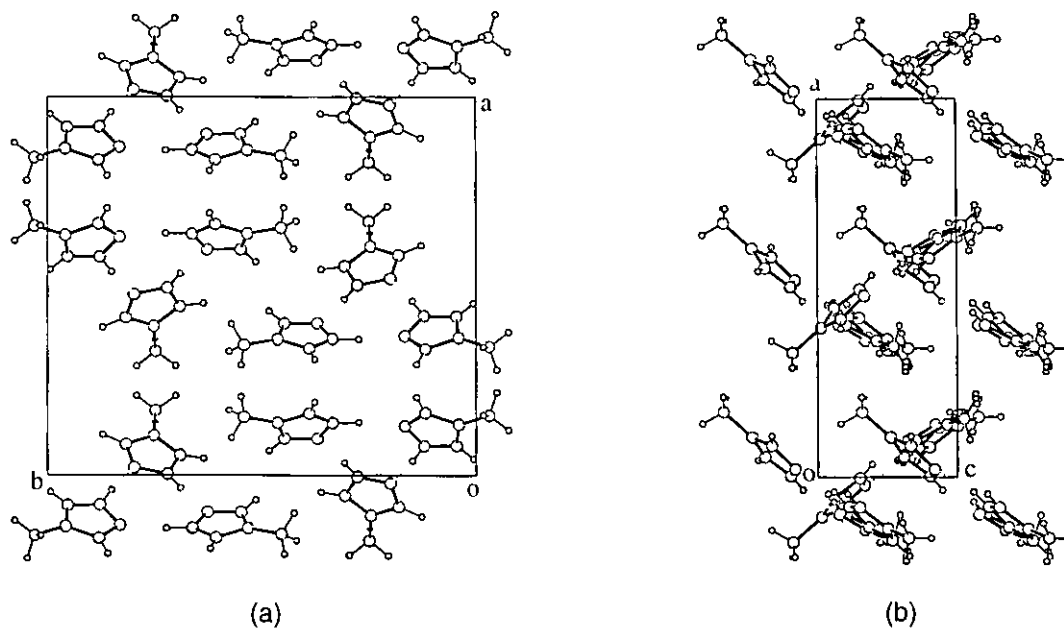
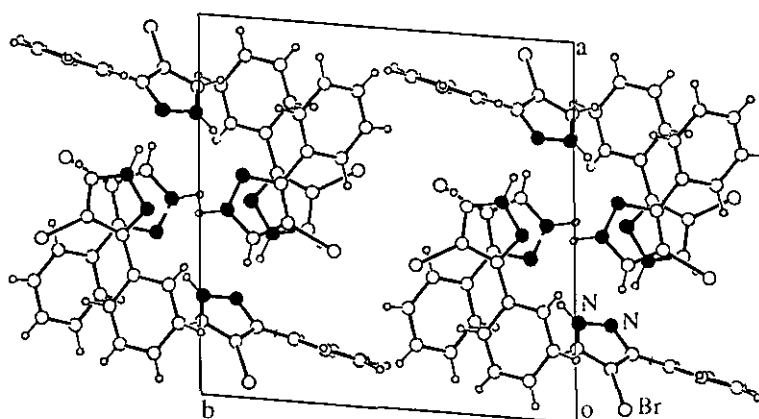


Figura 2 16 Vista del compuesto 4-metilpirazol, $pz_1^1(2)$, a lo largo del eje (a) **c** y (b) **b**



3 -Tercer tipo de estructura terciaria para trímeros En los dos compuestos restantes 3-metoxicarbonil-4-trifluorometilpirazol ($pz_1^6(16)$) y 4-bromo-3(5)-fenilpirazol ($pz_1^2(4)$), los trímeros se apilan según los ejes **b** y **c** respectivamente de forma que el deslizamiento entre trímeros contiguos solamente permite un solapamiento parcial de dos de los pirazoles, (Fig 2 17) En ambos compuestos se observan interacciones CH π

Figura 2 17 Proyección del compuesto 4-bromo-3(5)-fenilpirazol, $pz_1^2(4)$, sobre el eje **c**



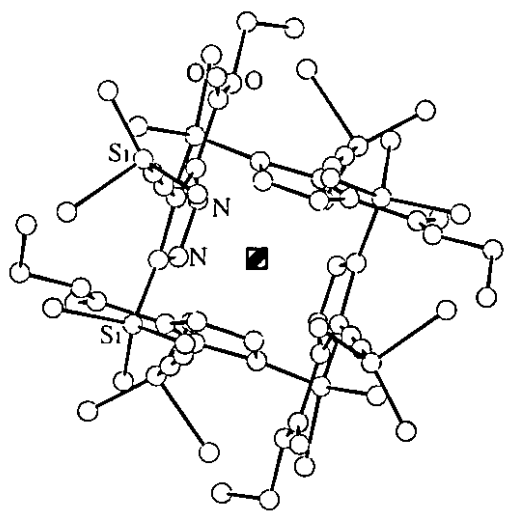
2 2 2 3 Empaquetamiento de tetrámeros

Es la estructura secundaria que con menos frecuencia se observa entre los derivados de pirazol (Tabla 2 4) y la proyección de las cuatro moléculas que componen el tetrámero sobre su plano cuadrático medio se muestra en la figura 2 18 A excepción del compuesto $pz_1^3(15)$ (Fig 2 18 a) los otros tres presentan desorden de protón

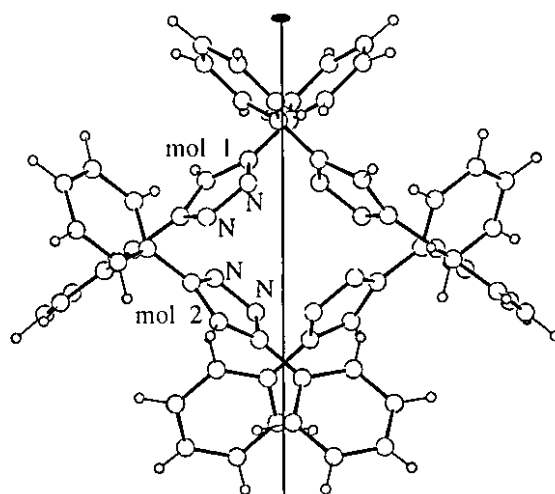
La estructura terciaria de estos cuatro compuestos se puede describir por la formación de capas de tetrámeros centrosimétricos a partir de contactos $C(sp^3)H C(sp^3)$ en $pz_1^3(15)$, $C(sp^2)H \pi$ en $pz_1^1(5)$, $C(sp^2)H \pi$ en $pz_1^1(4)$ y $C(sp^2)H Br$ y $Br Br$ en $pz_1^2(3)$ La estructura cuaternaria se debe a interacciones del mismo tipo aunque más débiles (mayores distancias dador aceptor) y/o contactos de van der Waals

El compuesto $pz_1^1(5)$ también podría ser descrito como una estructura tridimensional de tetrámeros unidos por contactos $C(sp^2)H \pi$ en las tres direcciones del espacio

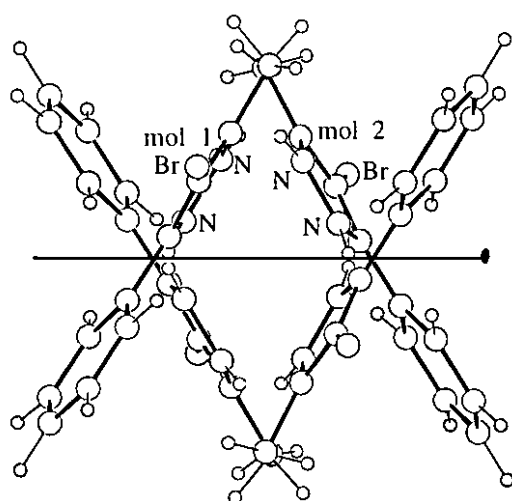
Figura 2 18 (a) Proyeccion sobre el eje -4 del tetramero del compuesto $pz_1^3(15)$ (b), (c) y (d) Vista de los tetrameros para los compuestos $pz_1^1(5)$, $pz_2^2(3)$ y $pz_1^1(4)$ respectivamente Se indica la simetria cristalina



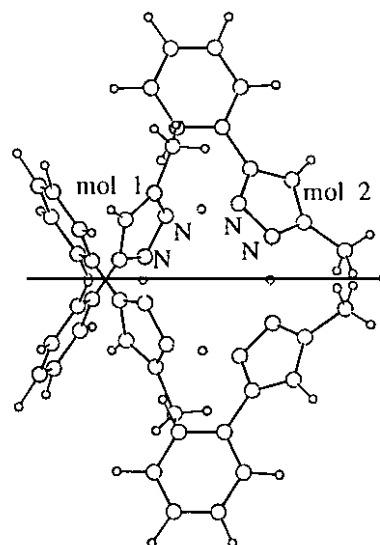
(a)



(b)



(c)



(d)

2.2.2.4 Empaquetamiento de cadenas secundarias

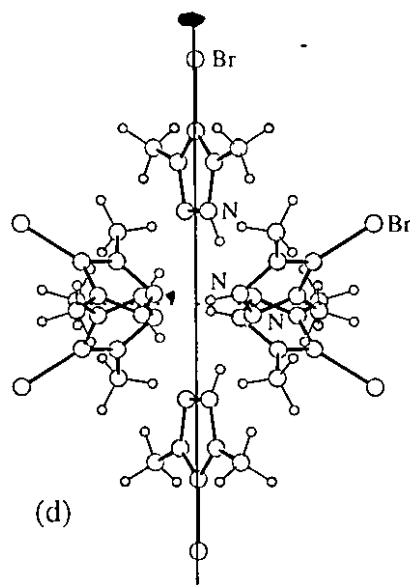
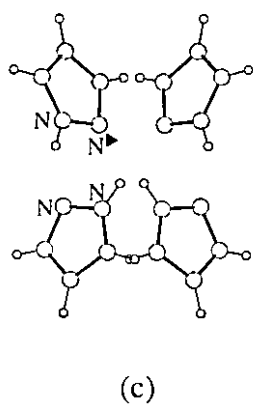
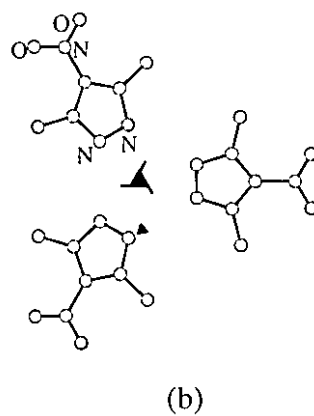
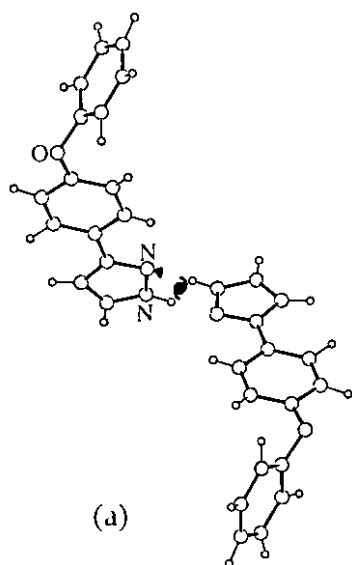
Este es el único motivo estructural en el que no se han observado fenómenos dinámicos del protón NH, que implicaría un salto de un número muy grande de protones, lo cual supone una barrera energética muy alta

Entre los siete pirazoles de la literatura que dan lugar a esta estructura secundaria se observan ejemplos de cadenas de paso dos, tres, cuatro y seis (Tabla 2.3 y Fig. 2.19). Las mayores diferencias en conformación dentro de cada grupo las hallamos entre las cadenas de paso 4, debido a la relación existente entre las moléculas que la componen (centro de simetría, plano de deslizamiento y varias moléculas independientes para $pz_1^1(8)$, $pz_1^1(1)$ y $pz_1^1(7)$ respectivamente)

Los ángulos de torsión en los enlaces covalentes (t_n N-N-N) son menores de 50° y en los enlaces de hidrógeno ($t_{n(n+1)}$ N-N-N) están en el intervalo ($53-180^\circ$). Este hecho puede ser debido a que la molécula de pirazol es plana, sus nitrógenos tienen hibridación sp^2 y por tanto el protón en N1 y el par libre en N2 (en posición *cis*) se sitúan coplanares al anillo y el valor de la torsión (t_n) aparece positivamente correlado con la direccionalidad del enlace de hidrógeno

El cristal de estos compuestos se forma por el empaquetamiento de estas cadenas a través de posibles contactos entre los diferentes sustituyentes (CH/O/Br/ π o π - π) provocando elementos de simetría traslacionales (ejes helicoidales, planos de deslizamiento y simples traslaciones) o centros de inversión

Figura 2 19 Proyección sobre las cadenas de (a) 3-(4-fenoxifenil)-pirazol, $pz_1^2(19)$ (cadena de paso 2), (b) 3,5-dimetil-4-nitropirazol, $pz_1^3(10)$ (cadena de paso 3), (c) pirazol, $pz_1^1(1)$ (cadena de paso 4), y (d) 3,5-dimetil-4-bromopirazol, $pz_1^2(2)$ (cadena de paso 6) Se mantiene un unico modelo de desorden de proton en los compuestos $pz_1^3(10)$ y $pz_1^2(2)$

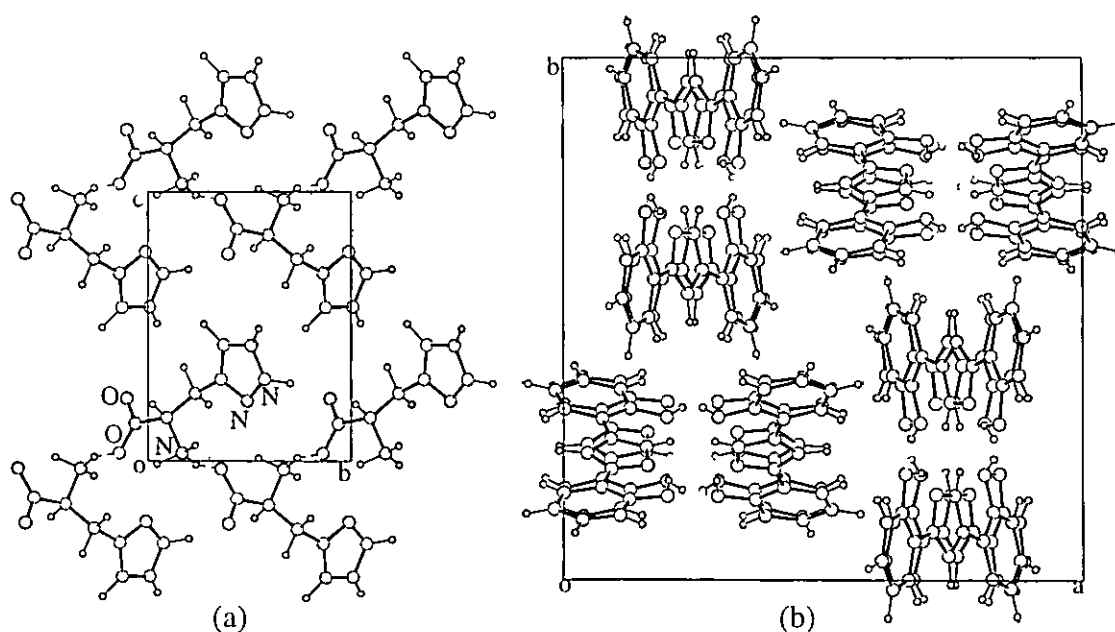


2 2 3 ESTRUCTURA CRISTALINA DE PIRAZOLES CON VARIOS DADORES, $pz_n^m(n,m>1)$

Entre los veinticuatro compuestos que componen este grupo, debido a que poseen otros grupos aceptores y dadores además de los nitrogénos del anillo de pirazol, se puede dar lugar a otros sintones que dirijan el empaquetamiento. Entre esos grupos nos encontramos con aminas, hidróxilos, ácidos, etc., que en algunos casos provienen de moléculas del disolvente, como por ejemplo de H_2O .

Las estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria son diversas predominando la formación de cadenas en su estructura secundaria. Ejemplos de esta estructura secundaria se muestran en la figura 2 20 para los compuestos $pz_2^3(12)$ y $pz_3^3(19)$. El primero forma cadenas de eje b por contactos $NH(NH_3^+) \cdots O=C$ (líneas rayadas) que se unen mediante interacciones $NH \cdots O/N$ (líneas punteadas), dando lugar a una estructura terciaria en capas (001), y el segundo empaqueta las cadenas de eje c que por medio de contactos $CH \cdots \pi$ forman el cristal.

Figura 2 20 Proyección del empaquetamiento (a) a lo largo del eje a del compuesto $pz_2^3(12)$ y (b) a lo largo del eje c del compuesto $pz_3^3(19)$



No existe un patrón sencillo para clasificar los empaquetamientos de todos estos compuestos por lo que haremos una división según el grupo dador adicional de enlaces de hidrógeno

2.2.3.1 Aminopirazoles

En muchos de los compuestos de este grupo ($\text{pz}_2^2(1)$, $\text{pz}_2^2(2)$, $\text{pz}_2^2(3)$, $\text{pz}_3^2(4)$, $\text{pz}_4^{16}(5)$, $\text{pz}_2^5(6)$, $\text{pz}_2^2(7)$, $\text{pz}_2^6(8)$, $\text{pz}_2^6(9)$, $\text{pz}_2^3(10)$, $\text{pz}_2^4(11)$ y $\text{pz}_2^3(12)$ (Fig. 2.3)) sigue siendo el nitrógeno del pirazol (NH) de tipo pirrol el dador implicado en las interacciones más fuertes. En todos los casos en los que existen grupos ceto (C=O) o amida (CONH₂), son los oxígenos de estos grupos los aceptores de dichas interacciones en vez del nitrógeno tipo piridina del pirazol (-N=). Sólomente el $\text{pz}_2^5(6)$ mantiene los contactos NH(pz) N(pz) formando una estructura dimérica. Este compuesto posee una amina secundaria en una cadena lateral voluminosa que forma un enlace de hidrógeno intermolecular (NH N) más débil que aquellos implicados en el dímero de pirazol. Su estructura cristalina presenta la misma segregación observada para los demás dímeros de pirazol (apartado 2.2.2.1), como se puede observar en la proyección de la figura 2.21.

En los compuestos $\text{pz}_2^2(1)$, $\text{pz}_2^2(2)$ y $\text{pz}_2^2(3)$, formados por dos anillos de pirazol unidos entre sí por enlaces covalentes, cada anillo forma cadenas mediante interacciones NH N con la molécula contigua, lo que da lugar a una estructura secundaria en capas no recogida en el esquema 2.1 (figura 2.22).

Por último, el compuesto $\text{pz}_3^2(4)$ se estudia en el grupo de los pirazoles cargados (apartado 2.2.4) como $\text{pz}^+(1)$ ya que está constituido por dos anillos de pirazol unidos por un enlace sencillo en C4, uno neutro y otro cargado.

Figura 2 21 Proyección sobre el eje *c* de la estructura del compuesto pz₂⁵(6) Las zonas A y B representan las capas hidrofílicas e hidrofóbicas respectivamente Los átomos en negro representan los nitrógenos implicados en las interacciones NH...N

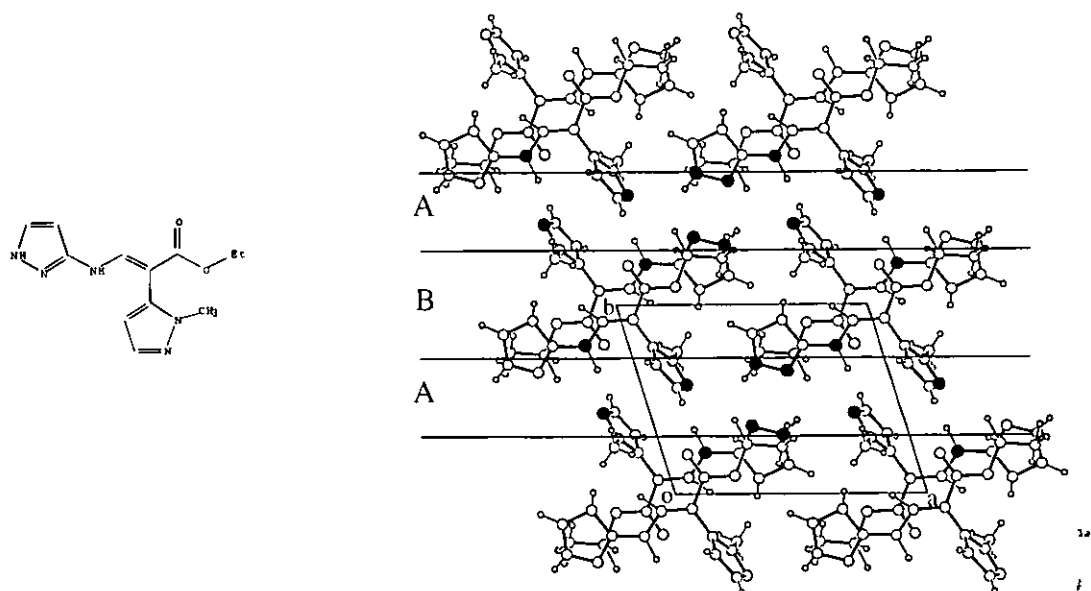
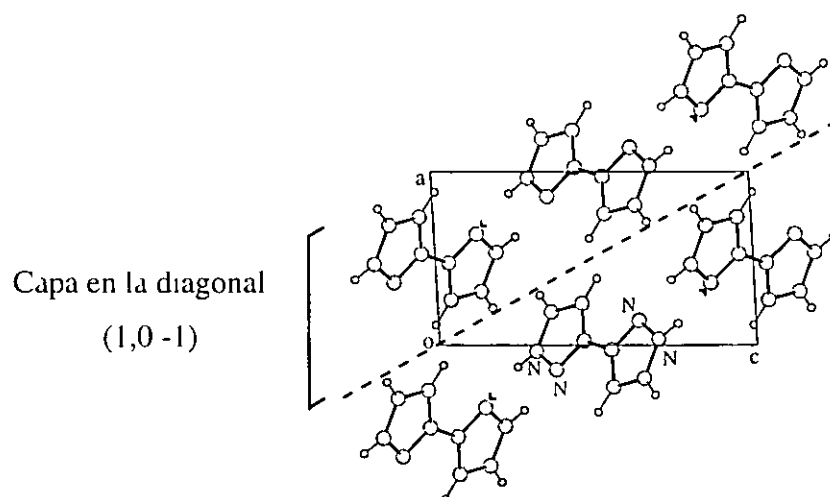


Figura 2 22 Proyección del empaquetamiento del compuesto pz₂²(1) a lo largo del eje *b*



2 2 3 2 Hidroxi y carboxi pirazoles

En todos estos compuestos ($\text{pz}_2^3(13)$, $\text{pz}_2^9(14)$, $\text{pz}_2^5(15)$, $\text{pz}_2^2(16)$, $\text{pz}_2^4(17)$, $\text{pz}_3^3(18)$ y $\text{pz}_3^3(19)$ (Fig 2 3)) la estructura secundaria está dirigida por los contactos en los que participan los grupos -OH como dadores. Tan sólo en uno de ellos, $\text{pz}_2^2(16)$, el grupo hidróxilo va a estar implicado en una interacción intramolecular (-OH...N(pz)) formándose una estructura secundaria cíclica de dímeros por contactos intermoleculares NH(pz)...O.

2 2 3 3 Hidratos

Las moléculas de agua son potentes dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno pudiendo participar hasta en cuatro contactos distintos. En las estructuras cristalinas de los compuestos $\text{pz}_2^5(20)$, $\text{pz}_2^4(21)$, $\text{pz}_3^3(22)$, $\text{pz}_7^8(23)$ y $\text{pz}_5^{12}(24)$ (Fig 2 3), las moléculas de agua están presentes en todas o casi todas las interacciones fuertes, dando redes tridimensionales más complejas que en los otros dos grupos anteriores.

2 2 4 ESTRUCTURA CRISTALINA DE SALES DE PIRAZOL, pz+

Como ya hemos visto en el apartado 2 1 2 2 tan sólo encontramos tres cationes pirazolinios en la literatura, $\text{pz}^+(1-3)$. En los dos primeros casos la estructura secundaria está constituida por dímeros debido a enlaces de hidrógeno muy fuertes del tipo NH(pz)...O (pz+(1)) y NH(pz)...Cl (pz+(2)), en el tercer compuesto, $\text{pz}^+(3)$, se forman cadenas a través de dobles contactos NH(pz)...O(COO⁻) (Fig 2 23).

La estructura terciaria en los tres compuestos, a pesar de formarse por diferente tipo de interacciones (NH...N en $\text{pz}^+(1)$, CH...C en $\text{pz}^+(2)$ y NH(NH₂)...N(NH₂)/O(COO⁻) en $\text{pz}^+(3)$) está constituida en todos ellos por capas (ejemplo Fig 2 24 que muestra los contactos en una de las capas).

Por último la formación del cristal a través de la unión de estas capas se produce por interacciones muy débiles en el caso de los compuestos pz+(2) y pz+(3) (CH C y NH(pz)/CH O(COO) respectivamente) y por enlaces de hidrógeno (NH(pz) O) para el primero de estos compuestos pz+(1)

Figura 2 23 Estructura secundaria en cadenas del compuesto pz+(3)

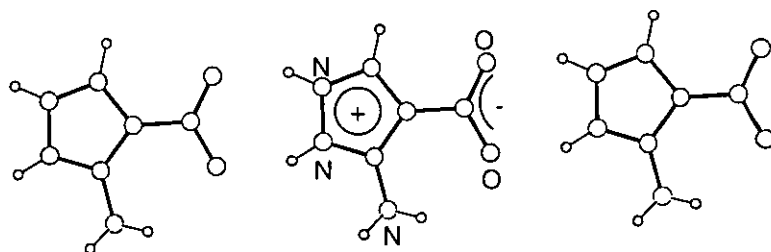
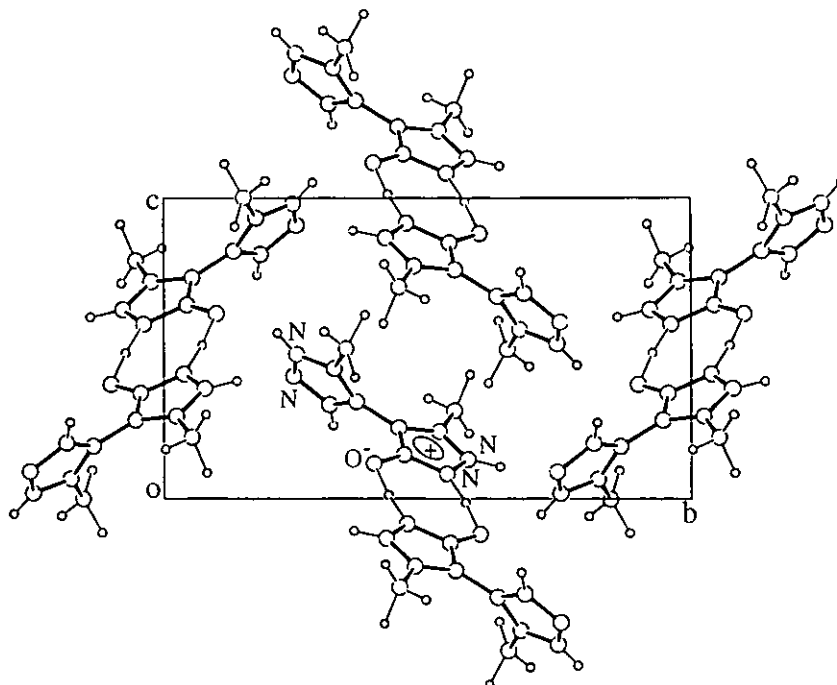


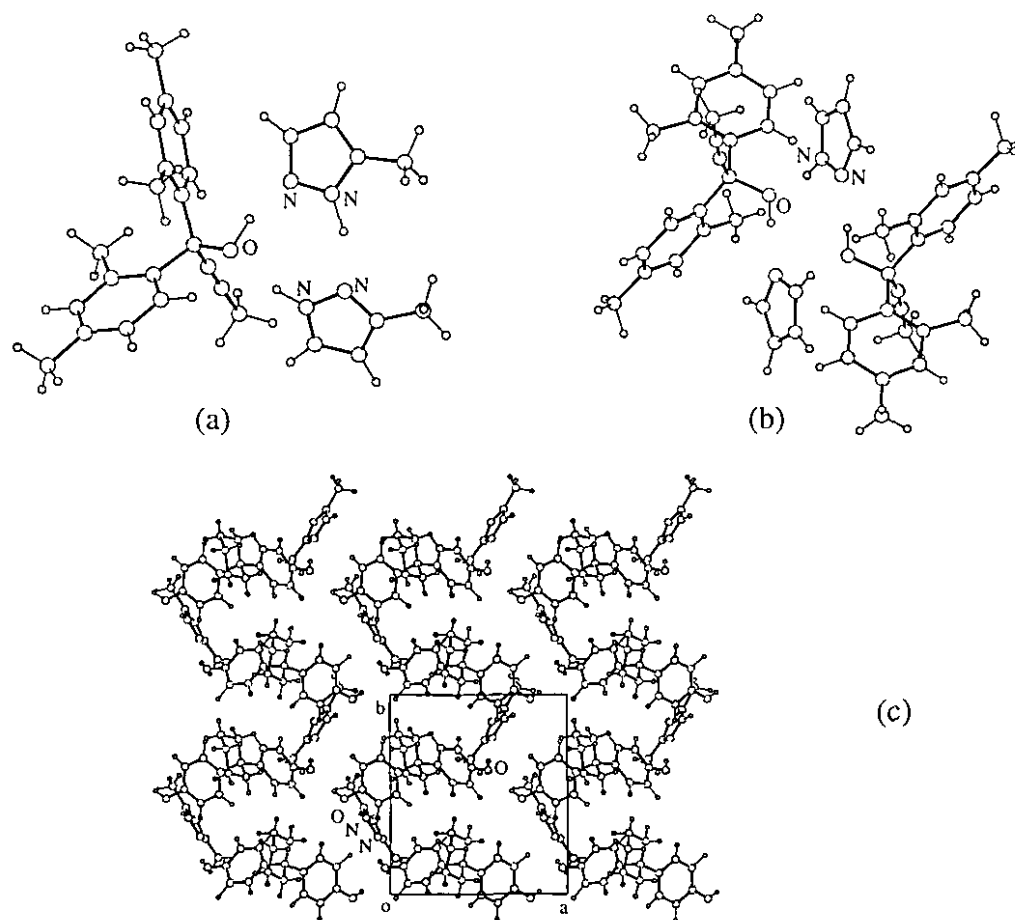
Figura 2 24 Vista de la estructura terciaria del compuesto pz+(1) a lo largo del eje a



2.2.5 ESTRUCTURA CRISTALINA DE COMPLEJOS DE INCLUSIÓN, pz-g

En las tres estructuras pertenecientes a este grupo (Fig 2 7) las moléculas anfitrionas, *host*, y las huéspedes, *guest*, están unidas mediante enlaces de hidrógeno fuertes entre los grupos hidróxilo del *host* y los átomos de nitrógeno del pirazol. En el compuesto pz-g(1), la estructura secundaria está constituida por un "heterotrímero", Fig 2 25 a. En el compuesto pz-g(2), se forma un dímero con dos moléculas *host* y dos *guest* alternadas, Fig 2 25 b. Y en el último compuesto, pz-g(3), se va a formar una red bidimensional de enlaces de hidrógeno, Fig 2 25 c, debido a la presencia de dos grupos hidróxilo en los extremos de la molécula del *host*. Las interacciones que unen estas entidades supramoleculares van a ser fundamentalmente del tipo CH (π) en los tres compuestos.

Figura 2 25 Estructura secundaria de los compuestos (a) pz-g(1), (b) pz-g(2) y (c) pz-g(3) mostrando el heterotrímero, el dímero y una de las capas



2.3 CONCLUSIONES

Con todo lo expuesto y recopilado en este capítulo se puede concluir que

- 1 El método mecanocuántico DFT/B3LYP/6-31G** parece adecuado para el estudio de los problemas planteados en esta memoria
- 2 En relación al tautomerismo de estos compuestos en el estado sólido, se presentan todas las situaciones un solo tautómero en el cristal (posiblemente el más estable de los cálculos mecanocuánticos), ambos tautómeros en el mismo cristal, o cada tautómero cristaliza en diferente cristal (fenómeno conocido como desmotropía)
- 3 En estado sólido los ángulos endocíclicos en los nitrógenos del anillo nos dan información sobre la posición del protón, es decir, sobre el tautómero presente en el cristal y sobre su posible desorden --
- 4 En los iones pirazolinios el anillo se simetriza, dándole una estructura molecular similar a la observada cuando existe desorden del protón
- 5 Salvo raras excepciones, las estructuras secundarias a que dan lugar los pirazoles con un único dador de enlaces de hidrógeno (el nitrógeno de tipo pirrol del anillo) son dímeros, trímeros, tetrámeros y cadenas, siendo los tetrámeros la menos abundante. Solamente se observa transferencia del protón (desorden dinámico comprobado en NMR) en los compuestos con estructura secundaria cíclica
- 6 La fuerza de las interacciones que dan lugar a las estructuras secundarias (en términos de la distancia N-N), es del mismo orden a la de los correspondientes sintones supramoleculares en otros compuestos que no son pirazoles, y que se han examinado en este estudio. En ellos, al igual que en los pirazoles, el tetrámero (sintón 3) es el menos observado, y mientras que en los pirazoles se observan cadenas de paso dos, tres, cuatro y seis, este sintón 4 sólo se presenta en los otros compuestos como cadenas de paso dos
- 7 Cuando en la estructura existe un solo dador y varios aceptores, el nitrógeno tipo

piridina del pirazol (-N=) compite principalmente con oxígenos cetónicos (O=C) o con otros nitrógenos equivalentes (-N=) dando lugar a otros sintones supramoleculares

- 8 Las interacciones que dan lugar a la estructura terciaria y cuaternaria son de diversos tipos y fortaleza dependiendo de los sustituyentes presentes en la estructura molecular. Estas interacciones son fundamentalmente del tipo CH...X, siendo X el grupo aceptor adicional presente en la estructura (en el caso de los $pz_1^m (m>1)$), o la nube electrónica π , del anillo de pirazol o de otros anillos aromáticos sustituyentes. Además, se observan contactos π ... π , y para algunos derivados bromados contactos Br...Br

- 9 En el cristal de los compuestos que forman dímeros se observa una segregación en capas, planas u onduladas, de zonas hidrófilas y de zonas hidrófobas.
En los trímeros se distingue fundamentalmente una estructura terciaria en capas o en *herringbone*.
Los tetrámeros dan lugar a una estructura terciaria en capas que se unen por interacciones más débiles.
Las cadenas empaquetan produciendo elementos de simetría traslacionales o centros de inversión, que favorecen los posibles contactos entre los diferentes sustituyentes

- 10 Cuando en la estructura molecular del pirazol existen sustituyentes capaces de formar enlaces de hidrógeno, grupos aminos, hidróxilos etc. o el compuesto cristaliza con moléculas de disolvente con potenciales dadores de enlaces de hidrógeno, aumenta el número de posibles sintones. Hasta la fecha, no hemos encontrado un patrón sencillo para clasificar los empaquetamientos de estos compuestos. Sin embargo, sí podemos decir que la estructura secundaria en cadenas es el más frecuente

Capítulo 3: ESTUDIO SOBRE LA ESTRUCTURA PRIMARIA Y SECUNDARIA POR MÉTODOS MECANOCUÁNTICOS

3.1 INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta los compuestos cuya estructura molecular y cristalina se describe en los capítulos siguientes, los estudios realizados por métodos Mecanocuánticos tienen como objetivo analizar

- Influencia de los sustituyentes en la estructura molecular o primaria
- Estabilidad tautomérica de los pirazoles NH mono- y di-sustituidos
- Estabilidad conformacional del grupo ester respecto del pirazol
- Estabilidades relativas de los ácidos conjugados de los aminoderivados
- Análisis conformacional del grupo amino
- Distorsiones en la planaridad del anillo de pirazol
- Dímero de pirazol
- Estructura secundaria del compuesto 3-hidroxipirazol
- Estructura secundaria de las sales de pirazol hidrocioruro e hidrobromuro

para establecer si las características observadas en el estado sólido se corresponden con las observadas en fase gas y cuales podían estar influenciadas por el empaquetamiento

3.2 MÉTODOS *AB INITIO*

Los métodos *ab initio*, debido a su mayor fiabilidad teórica frente a los métodos semiempíricos (2 1 1), son los que se han utilizado mayoritariamente en este capítulo. Los cálculos *ab initio* se han realizado a nivel Hartree Fock, HF, o con un método de funcional de densidades, DFT/B3LYP, usando una base con polarización 6-31G(d,p) o

lo que es lo mismo 6-31G** (implementados en el paquete informático GAUSSIAN94 [135]), optimizando todos los parámetros y únicamente en algún caso se ha impuesto alguna simetría puntual

3 2 1 INFLUENCIA DE LOS SUSTITUYENTES EN LA ESTRUCTURA PRIMARIA

Los átomos del anillo de pirazol al igual que los del benceno tienen hibridación sp^2 y cuando a ellos se une un sustituyente (esquema 3 1) con tendencia a extraer electrones (más electronegativo) el orbital híbrido implicado en el enlace adquiere más carácter p, dándose la situación (b) del esquema 3 1 que conlleva las siguientes modificaciones en la estructura molecular o primaria

- apertura del correspondiente ángulo interno del anillo (α)
- acortamiento de los enlaces contiguos en el anillo y
- alargamiento del enlace con el sustituyente (C-X)

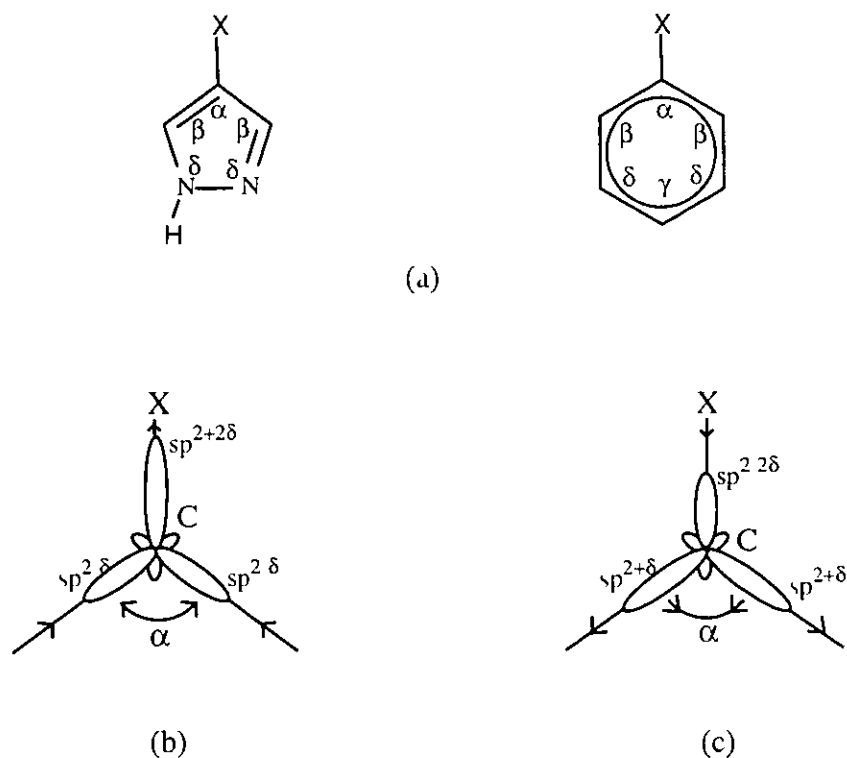
La situación contraria sucede cuando el sustituyente tiene tendencia a ceder electrones al anillo (efecto conjugativo π del sustituyente) el orbital híbrido implicado en el enlace pierde carácter p, dándose la situación (c) del esquema 3 1, con las siguientes consecuencias en la estructura molecular o primaria

- cierre del ángulo interno del anillo (α)
- alargamiento de los enlaces contiguos en el anillo y
- acortamiento del enlace con el sustituyente (C-X)

Estos efectos se propagan al resto de las distancias y ángulos del anillo [136]

Tal como expusimos en el apartado 2 1 1 2 estos efectos han sido estudiados y cuantificados para la molécula de benceno [38] y en el caso de las moléculas de pirazol para el caso de sustituyentes enlazados al nitrógeno del anillo [39,40] En esta Memoria hemos cuantificado las deformaciones angulares producidas por sustituyentes enlazados a los átomos de carbono

Esquema 3 1 Distorsion en los orbitales sp^2 debida a efectos del sustituyente X Las flechas en (b) y (c) reflejan el sentido de las variaciones



El hecho de ocuparnos solamente de las distorsiones producidas en los ángulos endocíclicos de la molécula de pirazol es debido a que la técnica experimental que empleamos es la difracción de Rayos-X, y en ésta las distancias de enlace son las que más se ven afectadas por el hecho de que no se miden las posiciones de los núcleos atómicos (como ocurre en la difracción de neutrones) sino los centroides de la densidad electrónica de los átomos, promediado en todas las celdillas del cristal y en el tiempo que dura el experimento. Además, las distancias son más sensibles a los efectos del movimiento térmico de los átomos. Por otro lado, en una molécula, lo más difícil de deformar (conlleva mayor energía) son sus distancias de enlace, en segundo lugar sus ángulos y en tercer lugar sus torsiones.

3 2 1 1 Nitro y amino derivados del benceno y piridina

Para tener una estimación, sobre la sensibilidad de los métodos teóricos para detectar las deformaciones angulares, producidas por los diferentes tipos de sustituyentes y

comprobar si los resultados obtenidos eran comparables con los de Rayos X, se estudiaron el amino y nitro derivados del benceno, por ser dos grupos con propiedades electrónicas opuestas y además disponer de sus estructuras cristalinas (BAZGOY NITRBE01 y MANILIO2 [21]) Los resultados que se reflejan en la tabla 3 1 son las distorsiones angulares producidas en el anillo de benceno, calculadas como diferencias entre el compuesto sustituido y el no sustituido, por la misma técnica y al mismo nivel de cálculo (ejem $\Delta\alpha_{\text{nitrobenceno}} = \alpha_{\text{nitrobenceno}} - \alpha_{\text{benceno}}$), Esquema 3 1

Ambos métodos teóricos (HF/6-31G** y DFT/B3LYP/6-31G**) predicen distorsiones del mismo orden y tipo, dando resultados coincidentes con los tabulados por Domenicano [38] Para el caso del grupo nitro, Domenicano predice una mayor distorsión tanto en el ángulo *ipso* ($\Delta\alpha$) como en los contiguos ($\Delta\beta$) Si comparamos estos resultados con los valores obtenidos experimentalmente por Cristalografía observamos que para el caso del nitrobenceno el acuerdo es muy grande y sin embargo en el caso de la anilina se producen mayores discrepancias, principalmente en el ángulo *ipso*

Al trabajar con derivados nitrogenados, pirazoles, decidimos realizar un estudio análogo con el compuesto 4-aminopiridina El análogo nitroderivado no se analizó por no disponer de su resolución cristalográfica Los resultados obtenidos se ajustan mejor a los experimentales que en el anillo de benceno (Tabla 3 1)

Tabla 3 1 Distorsiones angulares respecto del benceno en los derivados nitro y amino, y respecto de la piridina en el derivado amino

	nitrobenceno [137]	anilina [138]	<i>p</i> -nitroanilina [139]	4-aminopiridina [140]
	$\Delta\alpha/\Delta\beta/\Delta\delta/\Delta\gamma$	$\Delta\alpha/\Delta\beta/\Delta\delta/\Delta\gamma$	$\Delta\alpha/\Delta\beta/\Delta\delta/\Delta\gamma$	$\Delta\alpha/\Delta\beta/\Delta\delta/\Delta\gamma$
Rayos X	2 9/-1 9/0 5/0 3	-2 1/0 7/1 2/-1 6	-1 1/0 6/-0 7/1 3	-1 5/1 2/0 8/-2 4
Domenicano [38]	2 9/-1 9/0 3/0 4	-1 2/0 2/1 0/-1 3	-0 8/0 5/-0 9/1 6	-
HF/6-31G**	2 4/-1 5/0 1/0 5	-1 3/0 4/0 9/-1 3	-1 0/0 5/-0 5/0 9	-1 4/1 0/0 5/-1 5
B3LYP/6-31G**	2 3/-1 5/0 2/0 3	-1 4/0 5/0 8/-1 1	-1 2/0 7/-0 5/1 0	-1 3/0 9/0 5/-1 6

En vista del acuerdo entre las distorsiones calculadas estadísticamente por Domenicano y los resultados teóricos podemos asumir que los métodos mecanocuánticos a este nivel de cálculo es una técnica adecuada para poder cuantificar las distorsiones producidas en los anillos de pirazol

3 2 1 2 Distorsiones angulares endocíclicas en el pirazol

Hemos elegido dieciocho grupos funcionales para los cuales hemos realizado el cálculo de los monoderivados de pirazol en posición 3 4 y 5 Las geometrías obtenidas, así como sus distorsiones angulares respecto a la molécula de pirazol, al mismo nivel de cálculo, vienen dados en el apéndice 9 2 Resumen de estos resultados se refleja en la tabla 3 2, donde promediamos las distorsiones en los ángulos sin distinción entre las tres sustituciones (Esquema 3 1)

El orden elegido en la tabla 3 2 para los sustituyentes va desde los que producen una mayor disminución del ángulo α , a aquellos que más lo agrandan, y aunque no todos los sustituyentes estudiados se encuentran en los compuestos analizados por Rayos X en esta Tesis, nos permiten establecer comparaciones con los resultados estadísticos tabulados para el benceno y con los efectos producidos en las estructuras recogidas en la CSD Las alteraciones de orden que se observan con respecto a la influencia en el anillo de benceno vienen dadas en los grupos metilo (CH_3), carbonilo (COMe) y ciano (CN)

Los efectos son menos intensos para el pirazol que para el benceno, posiblemente debido a que un anillo de cinco tiene menos posibilidades de deformación que un anillo de seis La excepción se encuentra en los grupos hidroxilo (OH) y metoxi (OMe), donde la distorsión en los ángulos α y β es mayor en el pirazol que en el caso del benceno En general se observan mayores discrepancias entre los sustituyentes más electropositivos, encontrándose el mayor desacuerdo para el sustituyente dimetilamino (NMe_2)

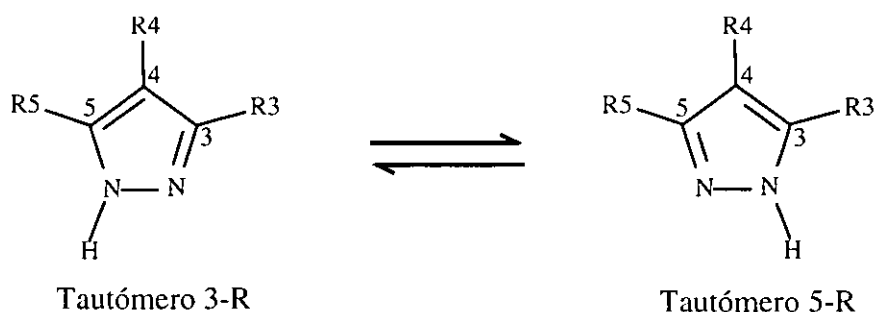
Tabla 3.2 Promediado de la influencia del sustituyente ($^{\circ}$) para derivados de pirazol (por calculos teoricos en posición 3, 4 o 5) y para derivados del benceno

Sustituyente	PIRAZOL			BENCENO [141]			
	Valor calculado, HF/B3LYP			$\Delta\alpha$	$\Delta\beta$	$\Delta\delta$	$\Delta\gamma$
	$\Delta\alpha$	$\Delta\beta$	$\Delta\delta$				
Ph	-0.9/-1.1	0.5/0.6	0.0/0.0	-2.3(2)	1.0(1)	0.6(1)	-0.9(2)
Me	-0.7/-0.9	0.5/0.6	-0.1/-0.1	-1.9(2)	1.0(1)	0.4(1)	-0.8(2)
NMe ₂	-0.4/-0.5	0.1/0.1	0.1/0.3	-2.4(3)	0.6(2)	1.4(2)	-1.7(3)
COMe	-0.3/-0.5	0.1/0.2	0.1/0.1	-1.0(2)	0.4(1)	0.2(1)	-0.3(2)
CH ₂ OH	-0.3/-0.4	0.2/0.3	-0.1/-0.1	-	-	-	-
CONH ₂	-0.2/-0.4	0.1/0.2	0.0/0.1	-	-	-	-
NH ₂	-0.1/-0.2	-0.1/0.0	0.1/0.1	-1.2(2)	0.2(1)	1.0(1)	-1.3(2)
COOMe	0.1/-0.1	-0.2/-0.1	0.1/0.2	-	-	-	-
COOEt	0.1/-0.1	-0.2/-0.1	0.1/0.2	-	-	-	-
COOH	0.2/0.0	-0.2/-0.1	0.1/0.2	0.1(2)	-0.2(1)	0.1(1)	0.2(2)
CN	0.3/-0.1	-0.5/-0.3	0.3/0.4	1.1(2)	-0.8(1)	0.3(1)	-0.1(2)
NO	0.8/0.3	-0.7/-0.5	0.3/0.4	-	-	-	-
OMe	0.9/0.8	-0.7/-0.7	0.3/0.4	0.2(2)	-0.6(1)	1.1(1)	-1.1(2)
OH	1.0/0.9	-0.8/-0.7	0.2/0.3	0.2(2)	-0.4(1)	0.6(1)	-0.6(2)
Br	1.2/1.2	-0.8/-0.9	0.2/0.3	-	-	-	-
Cl	1.3/1.3	-0.9/-0.9	0.3/0.3	1.9(2)	-1.4(1)	0.6(1)	-0.2(2)
NO ₂	2.0/1.7	-1.4/-1.3	0.5/0.5	2.9(2)	-1.9(1)	0.3(1)	0.4(2)
F	2.4/2.2	-1.6/-1.5	0.4/0.5	3.4(2)	-2.0(1)	0.5(1)	-0.4(2)

3 2 2 ESTABILIDAD TAUTOMÉRICA

El estudio de las diferencias angulares del apartado 3 2 1 2 ha permitido además en todos los casos establecer la estabilidad de los tautómeros en la posición R3 y R5 esquema 3 2

Esquema 3 2 Tautómeros de pirazoles-NH



Las diferencias energéticas entre ambos tautómeros son menores de $3.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ para todos los casos. Obteniéndose en general las mayores diferencias energéticas en aquellos casos en los que uno de los dos tautómeros se estabiliza por un posible enlace de hidrógeno intramolecular. El tautómero con el sustituyente en 3 (3-R) es más estable que el tautómero 5-R para los grupos F, Cl, Br, CN, Ph, NH_2 , NMe_2 , OH, OMe y CONH_2 mientras que el tautómero 5-R es más estable para los sustituyentes COOH , COOMe , COOEt , COMe y CH_2OH . Para el Me, el NO_2 y el NO, dependiendo del método empleado, nos encontramos que el más estable es uno u otro con diferencias inferiores a $1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$.

También se han realizado estudios análogos para compuestos disustituídos observándose que el tautómero

- 3,4-dimetilpirazol es más estable en aproximadamente $0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ (por ambos métodos) que el 4,5-dimetilpirazol
- 3-hidroxi-5-etoxicarbonilpirazol es más estable en $4.8/6.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ (según el método empleado HF/B3LYP) que el 5-hidroxi-3-etoxicarbonilpirazol

3 2 3 ESTABILIDAD CONFORMACIONAL DEL GRUPO ESTER

Dada la flexibilidad conformacional de los grupos metoxi y etoxi carbonilos y debido a que los pirazoles con sustituyentes etoxicarbonilos en su estructura forman un bloque importante dentro de los compuestos a analizar en esta Memoria, se decidió estudiar su estabilidad conformacional en las posiciones C3, C4 y C5 del pirazol y en ausencia de otro sustituyente en posición *orto* (Tabla 3 3) Todos los mínimos energéticos encontrados sitúan el grupo carboxílico coplanar con el anillo

Para la sustitución en 3 o en 5 encontramos que las diferencias energéticas entre los conformeros *cis* ($N-C-C=O = 0^\circ$) y *trans* ($N-C-C=O = 180^\circ$) se hallan en el intervalo entre 0 8 y 1 0 kcal/mol Para el caso del tautómero 3-carboxi el conformero *trans* es el más estable, mientras que para el 5-carboxi es el conformero *cis* el que presenta menor energía, esto es, los pares libres del oxígeno del carbonilo se sitúan alejados del par libre del nitrógeno (3-carboxi) o próximos al NH favoreciendo una interacción intramolecular $NH \cdots O=C$ (5-carboxi)

Para el sustituyente en posición R4 la diferencia energética de ambos conformeros es menor de 0 3 kcal/mol no mostrando el grupo carbonilo ($C=O$) preferencia por ninguno de los dos entornos, ya que los posibles impedimentos estéricos e interacciones de hidrógeno son análogos en ambas conformaciones $C3/C5-C4-C=O$ Hemos querido comprobar cual era la diferencia energética respecto al conformero de torsión, $C3/C5-C4-C=O = 90^\circ$ Los resultados muestran a este conformero (para ambos compuestos 4-metoxi- y 4-etoxi- pirazol, y por ambos métodos HF y B3LYP) menos estable con respecto a la conformación de mínima energía en más de 8 0 kcal/mol

Con el objetivo de ver, si la presencia de sustituyentes en posiciones *orto* y *meta* modificaba la estabilidad conformacional de estos grupos ésteres, se estudiaron los compuestos 3- y 5-etoxicarbonilpirazol con un sustituyente metilo en posición R3, R4 o R5 Se observa que la metilación en posición *meta* respecto al grupo ester no modifica los resultados que se reflejan en la Tabla 3 3 sin embargo la metilación en posición *orto* provoca un aumento de la diferencia energética entre los dos conformeros de alrededor de 0 7 kcal/mol en el caso del compuesto

3-etoxicarbonilpirazol, y una disminución de aproximadamente 0.5kcal/mol para el compuesto 5-etoxicarbonilpirazol

Tabla 3.3 Energías (Hartrees) obtenidas para diferentes carboxi-derivados de pirazol, (1hartree=627.9550kcal/mol)

C3/N-C-C=O	R3	X	H	H	H	H	
	R4	H	X	H	H	X	
	R5	H	H	H	H	X	
		0°	180°	0°	180°	0°	180°
X = COOMe	HF	-451.4504	-451.4519	-451.4576	-451.4581	-451.4553	-451.4537
	B3LYP	-454.0859	-454.0872	-454.0908	-454.0911	-454.0919	-454.0904
X = COOEt	HF	-490.4933	-490.4949	-490.5006	-490.5011	-490.4984	-490.4968
	B3LYP	-493.4077	-493.4090	-493.4126	-493.4130	-493.4139	-493.4123

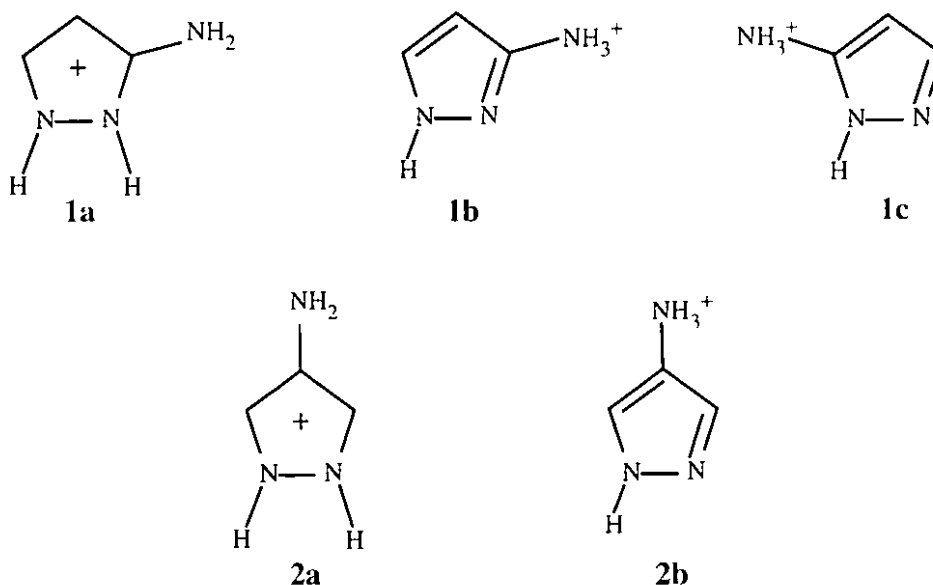
3.2.4 ESTABILIDADES RELATIVAS DE LOS ÁCIDOS CONJUGADOS DE LOS AMINODERIVADOS DE PIRAZOL

Hemos realizado un estudio de las estabilidades relativas de las diferentes formas tautoméricas de los cationes 3(5)-aminopirazolinio y 4-aminopirazolinio, Esquema 3.3

Para los cationes 3(5)-aminopirazolinio encontramos que el tautómero con la carga positiva deslocalizada sobre el anillo, **1a**, tiene la menor energía, lo que está en acuerdo con los resultados publicados en trabajos previos [142,143,144]. Por ambos métodos (HF y B3LYP), se obtienen energías del tautómero **1a** que difieren en más de 14.2 y 11.3 kcal/mol respectivamente de aquellas halladas en **1b** y **1c**.

De nuevo encontramos que también para el caso de los ácidos conjugados del compuesto 4-aminopirazol es más estable aquel catión que soporta la carga en el anillo, es decir, el tautómero **2a** es más estable que **2b** en 7.4 y 10.1 kcal/mol (HF y B3LYP respectivamente).

Esquema 3 3 Acidos conjugados de los compuestos (1) 3(5)-aminopirazol y (2) 4-aminopirazol



En vista de estos resultados cabría esperar que el compuesto **24** presentado en esta Memoria, cristalizara en su forma tautomérica 3-aminopirazolinio (**1a**), como veremos más adelante

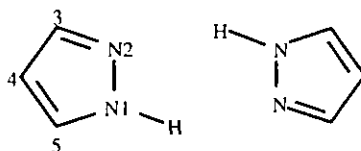
3 2 5 DÍMERO DE PIRAZOL

Con el objetivo de analizar como afecta la formación de enlaces de hidrógeno en la geometría molecular de los pirazoles se ha realizado el estudio del dímero de la molécula de pirazol con simetría puntual C₁, Tabla 3 4 Se ha elegido esta estructura secundaria dimérica por ser la más sencilla de las cuatro más frecuentes que presentan estos compuestos (esquema 2 1 del apartado 2 2 1) y la que menos tiempo de cálculo conlleva

La formación de este sistema de enlaces de hidrógeno produce modificaciones, principalmente en las distancias y ángulos en los que participan los átomos implicados en los contactos intermoleculares, que tienden a simetrizar la molécula de pirazol El ángulo C5-N1-N2 disminuye (0 5-0 9°) y el ángulo N1-N2-C3 aumenta (0 4-1 0°) observándose una mayor distorsión respecto de la geometría de la molécula aislada a nivel B3LYP

Las distancias N-N obtenidas (Tabla 3.5) son inferiores a la suma de los radios de van der Waals (3.16 Å) [133] y se encuentran dentro del intervalo observado experimentalmente para este tipo de compuestos y para este tipo de síntón (apartado 2.2.1.2). La introducción de la correlación electrónica en los cálculos acorta las distancias de los enlaces de hidrógeno (N-N y H-N) y les hace más lineales, obteniéndose por estos métodos valores en la distancia N-N, próximos al mínimo y al máximo del intervalo observado experimentalmente para los dímeros de pirazol (2.828(6) Å, pz₁²(5)-3.017(6) Å, pz₁³(11))

Tabla 3.4 Geometría anular (Å, °) de la molécula (mol_pz) y del dímero (dim_pz) de pirazol a nivel HF/6-31G** y B3LYP/6-31G**



Metodo		N1-N2	N2-C3	C3-C4	C4-C5	C5-N1
HF/6-31G**	mol_pz	1.330	1.302	1.413	1.363	1.341
	dim_pz	1.331	1.305	1.408	1.367	1.335
B3LYP/6-31G**	mol_pz	1.350	1.333	1.414	1.381	1.359
	dim_pz	1.352	1.335	1.409	1.385	1.352
		C5-N1-N2	N1-N2-C3	N2-C3-C4	C3-C4-C5	C4-C5-N1
HF/6-31G**	mol_pz	112.8	105.0	111.7	103.9	106.6
	dim_pz	112.3	105.4	111.4	103.8	107.1
B3LYP/6-31G**	mol_pz	113.3	103.9	112.1	104.5	106.1
	dim_pz	112.4	104.9	111.5	104.5	106.8

Tabla 3.5 Geometría de los enlaces de hidrógeno para el dímero de pirazol optimizado a nivel HF/6-31G** y B3LYP/6-31G**, (Å, °)

Método	N-H	N-N	H-N	N-H-N
HF/6-31G**	1.000	3.012	2.171	140.8
B3LYP/6-31G**	1.024	2.878	1.996	142.6

3 2.6 ESTRUCTURA SECUNDARIA DEL COMPUESTO 3-HIDROXIPIRAZOL

Entre los compuestos que se presentan en esta Memoria incluimos una pirazolona (9) De todos los posibles tautómeros que se pueden formar, la forma tautomérica más estable en fase gas y en disolución [145] es el 3-hidroxipirazol Esta constitución puede dar lugar a un motivo puntual dimérico [146] tal como se representa en el esquema 3 4

Hemos optimizado la geometría del dímero centrosimétrico (simetría puntual C_i) del compuesto 3-hidroxipirazol, obteniéndose pequeñas variaciones en las distancias y ángulos del anillo al formarse el dímero mediante enlaces de hidrógeno OH N, Tabla 3 6 La formación del dímero afecta principalmente a los ángulos de enlace en N2, C3 y C4, haciéndolos más próximos a los de la molécula de pirazol, y se observa un acortamiento del enlace covalente C-OH cuando este está involucrado en el enlace de hidrógeno intermolecular

De nuevo se observa que la introducción de la correlación electrónica produce un acortamiento de las distancias en los enlaces de hidrógeno (O N y H N) y les hace más lineales, Tabla 3 7

Esquema 3 4 Dímero de 3-hidroxipirazol

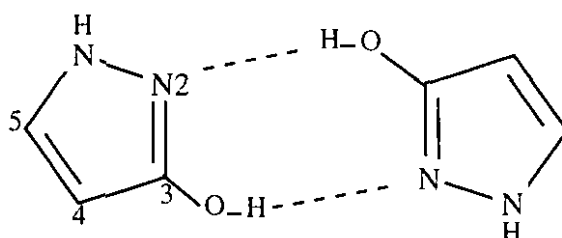


Tabla 3.6 Geometría obtenida mediante métodos teóricos HF/6-31G** y B3LYP/6-31G**, de la molécula de pirazol (pz), y de la molécula aislada (i) y formando dímeros (ii), del compuesto 3-hidroxipirazol, (A,°)

		N1-N2	N2-C3	C3-C4	C4-C5	C5-N1	C3-O
pz	HF/B3LYP	1 330/1 350	1 302/1 333	1 413/1 414	1 363/1 381	1 341/1 359	-
i	HF/B3LYP	1 346/1 361	1 295/1 328	1 413/1 415	1 363/1 381	1 336/1 355	1 335/1 354
ii	HF/B3LYP	1 350/1 364	1 302/1 338	1 415/1 419	1 362/1 379	1 334/1 353	1 321/1 331

		C5-N1-N2	N1-N2-C3	N2-C3-C4	C3-C4-C5	C4-C5-N1
pz	HF/B3LYP	112 8/113 3	105 0/103 9	111 7/112 1	103 9/104 5	106 6/106 1
i	HF/B3LYP	112 3/112 9	104 4/103 6	112 7/112 9	103 1/103 8	107 4/106 9
ii	HF/B3LYP	111 9/112 2	105 0/104 7	111 8/111 3	103 7/104 6	107 7/107 2

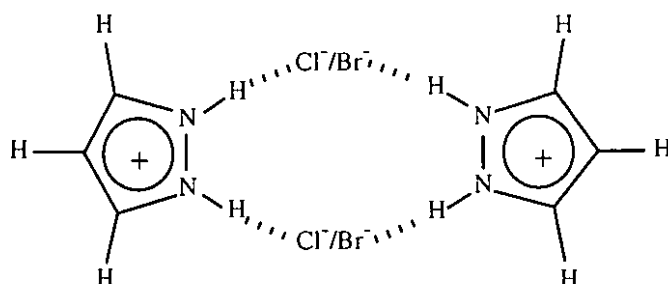
Tabla 3.7 Geometría de los enlaces de hidrógeno para los dímeros del esquema 3.4 optimizados a nivel HF/6-31G** y B3LYP/6-31G**, (A,°)

Metodo	O-H	O N	H N	O-H N
HF/6-31G**	0 959	2 899	1 941	177 7
B3LYP/6-31G**	1 001	2 744	1 743/	178 5

3.2.7 ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LAS SALES DE PIRAZOL HIDROCLORURO (HCl) E HIDROBROMURO (HBr)

Por similitud de las sales aportadas en esta Memoria (20-23), con el compuesto pz+(2) recogido en la literatura (Fig. 2.6), cabe esperar que todas cristalicen de modo análogo (apartado 2.2.4), dando lugar a una estructura secundaria dimérica a través de enlaces de hidrógeno tal como se muestra en el esquema 3.5. Por lo tanto, se ha optimizado la geometría de los dímeros de las sales de pirazol hidrocloreuro (HCl) e hidrobromuro (HBr), (solamente a nivel HF/6-31G** debido al tiempo de cálculo), imponiendo simetrías puntuales D_{2h}, C_{2h} y C_i. El mínimo de estas optimizaciones corresponde a la máxima simetría D_{2h}, para la cual, el pseudoanillo de seis miembros debido a la presencia de las interacciones N-H...Cl⁻/Br⁻ (excluyendo los átomos de hidrógeno) es plano.

Esquema 3 5 Dimerio de las sales de cloro y bromo de pirazolinio



Los enlaces de hidrógeno para el cloro son más fuertes y lineales que para el bromo (Tabla 3 8) según las distancias y ángulos obtenidos, (suma de radios de van der Waals [133] N Cl/Br⁻ = 3 36/3 43Å)

Tabla 3 8 Geometría de los enlaces de hidrogeno para los dimeros del esquema 3 5 optimizados a nivel HF/6-31G**, (A,°)

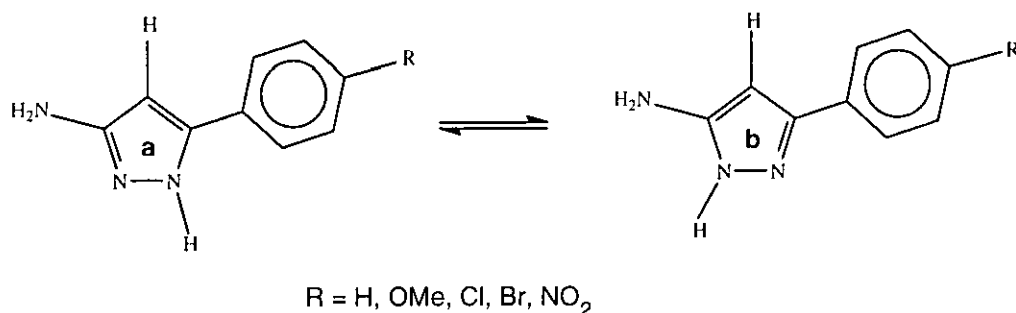
D-H A	D-H	D A	H A	D-H A
Nsp ² -H Cl ⁻	1 029	3 070	2 04	175
Nsp ² -H Br	1 029	3 195	2 18	171

3.3 MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

Estos métodos se han utilizado con las parametrizaciones del modelo molecular de mecánica cuántica "Austin Model 1", AM1, implementado en el paquete informático MOPAC 6 0 [147]

Dado el tamaño de los 3(5)-amino-5(3)-arilpirazoles y el número de cálculos a realizar la estabilidad de estos compuestos se ha estudiado a nivel semiempírico mostrando que en todos los casos el tautómero 3-amino-5-arilpirazol (a) es más estable en menos de 2 5 kcal mol⁻¹ (independientemente del tipo de sustituyente en posición *para* del fenilo), Esquema 3 6

Esquema 3 6 Tautómeros de los 3(5)-amino-5(3)-arilpirazoles



Además se ha realizado el análisis conformacional del grupo amino y se han analizado las distorsiones en la planaridad del anillo de pirazol

3 3 1 ANÁLISIS CONFORMACIONAL DEL GRUPO AMINO

Hemos realizado el análisis conformacional del grupo amino en función de la rotación e inversión de éste estudiando

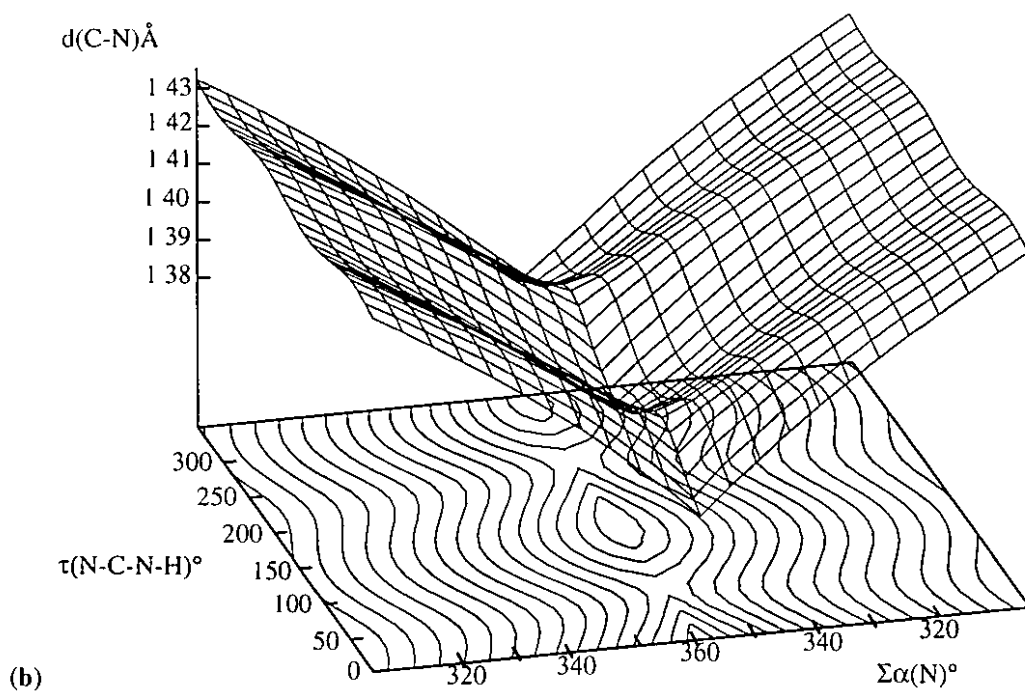
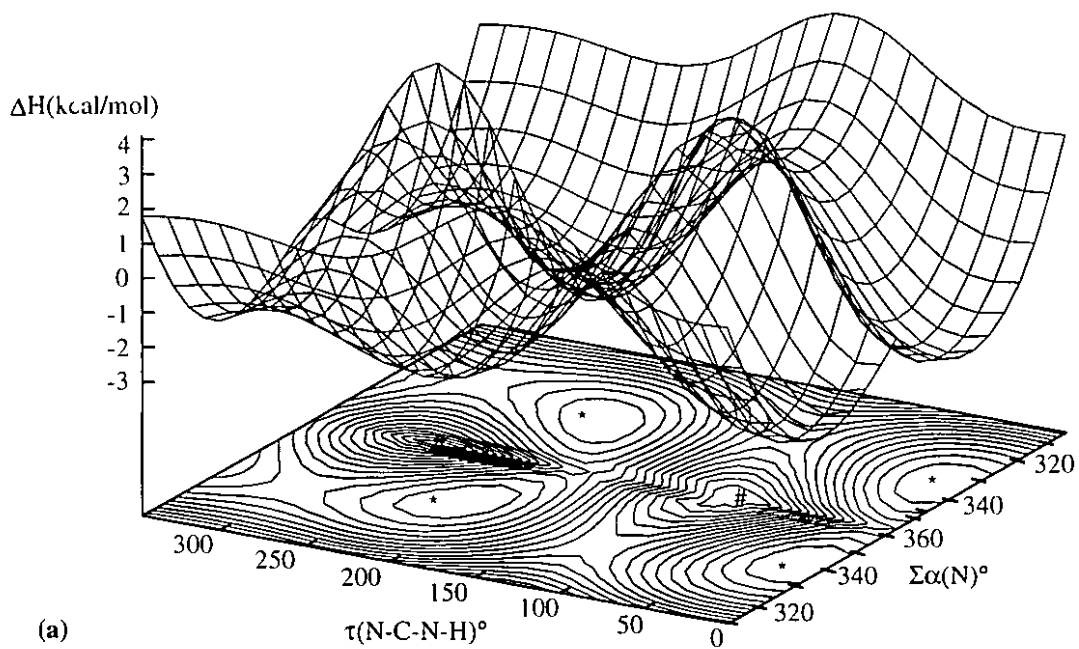
- la superficie de energía potencial (Fig 3 1 a) y
- la variación de las distancias C-N(amino) (Fig 3 1 b)

en función de la hibridación del grupo amino (suma de los ángulos de enlace sobre el nitrógeno $\Sigma\alpha(N)^\circ$) y la rotación completa de uno de sus átomos de hidrógeno respecto al anillo de pirazol $\tau(N-C-N-H)^\circ$

La superficie presenta dos mínimos energéticos absolutos ($\Sigma\alpha(N)=335^\circ$ y $\tau(N-C-N-H)=15/-15^\circ$, $d(C-N)=1.401\text{Å}$) equivalentes con disposiciones simétricas del grupo amino respecto del pirazol, antes y después de la inversión del grupo amino

En el máximo a 7.3kcal/mol , el grupo amino presenta una hibridación sp^2 y se dispone perpendicular al anillo de pirazol, figura 3 1 ($\Sigma\alpha(N)=360^\circ$, $\tau(N-C-N-H)=90^\circ$ y $d(C-N)=1.385\text{Å}$) La distancia más corta de 1.372Å se obtiene cuando el grupo amino es coplanar con el anillo de pirazol (máximo solapamiento entre el par libre del nitrógeno y la nube π del pirazol)

Figura 3 1 (a) Superficie de energía potencial y (b) variación de la distancia C-N(amino), en función de la hibridación del grupo amino y su disposición con respecto al anillo de pirazol (* mínimos absolutos, # máximos)



3.3.2 DISTORSIÓN DE LA PLANARIDAD DEL ANILLO

La pérdida de la planaridad de los anillos heteroaromáticos de las moléculas de pirazol puede venir dada por los efectos estéricos de sustituyentes voluminosos. La distorsión del anillo ha sido observada anteriormente en el 4-nitro-3,5-ditertbutilpirazol y el 4-nitro-3,5-difenilpirazol [23]. Para comprobar si estas distorsiones eran propiedades intrínsecas de las moléculas se ha realizado un estudio en la molécula aislada de la molécula neutra y protonada de los compuestos 3,4,5-tritertbutilpirazol (I, I⁺) y 1,3,4,5-tetraterbutilpirazol (II, II⁺). La mayor deformación del pirazol se observa para el caso de los cationes, siendo las amplitudes de plegamiento de ambos anillos [148] $q = 0.087$ y 0.117 \AA para I⁺ y II⁺ respectivamente y $q = 0.048$ y 0.110 \AA para I y II respectivamente. Las fases de pseudorotación $\Phi = 62.6, 56.8, 61.0$ y 65.5° para I, I⁺, II y II⁺ respectivamente indican una conformación de media silla para I⁺ y una conformación intermedia entre ambas, sobre y media silla, en los otros tres casos. Los valores angulares de Φ más próximos para las conformaciones de media silla (simetría C₂) y de sobre (simetría C_s) sin distorsión son 54 y 72° respectivamente.

3.4 CONCLUSIONES

Con todo lo expuesto y recopilado en este capítulo se puede concluir que

- 1 Los ángulos endocíclicos reflejan mejor las distorsiones producidas por los sustituyentes que las distancias de enlace, debido a su mayor capacidad de deformación y a que se ven menos afectados por el movimiento térmico de los átomos
- 2 Las distorsiones producidas por los sustituyentes en los ángulos del pirazol, en general, siguen la misma tendencia que las observadas en el anillo de benceno, aunque en menor medida. Los sustituyentes que extraen carga del anillo tienden a abrir el correspondiente ángulo endocíclico y aquellos que ceden carga al anillo producen el efecto contrario
- 3 Las diferencias energéticas observadas entre las dos posibles formas tautoméricas de los derivados de pirazol, no son lo suficientemente grandes, en general, como para determinar cual de ellos va a ser el más probable de encontrar en estado sólido. En aquellos casos en los que se puede formar un enlace de hidrógeno intramolecular con los átomos de los sustituyentes se observan las mayores diferencias energéticas
- 4 Todos los mínimos energéticos encontrados para los derivados 3, 4 o 5 metoxi y etoxi carbonilos sitúan estos grupos coplanares con el anillo. Para el caso del tautómero 3-carboxi el conformero más estable sitúa los pares libres del oxígeno del carbonilo alejados del par libre del nitrógeno, mientras que para el tautómero 5-carboxi el conformero más estable es el que favorece la interacción intramolecular N-H...O=C. Para el caso del 4-carboxi se observan diferencias en energía inferiores a 0.3 kcal/mol entre ambos conformeros
- 5 El estudio realizado sobre las estabildades relativas de los ácidos conjugados de los aminoderivados de pirazol refleja en todos los casos que el catión que soporta la carga sobre el anillo es más estable que los restantes, donde la carga está situada

sobre el grupo amino

- 6 La formación del dímero de pirazol afecta fundamentalmente a los ángulos C5-N1-N2 y N1-N2-C3, disminuyendo el primero y aumentando el segundo respecto al valor obtenido para la molécula aislada
- 7 Cabría esperar que los derivados 3-hidroxipirazol y las sales de pirazol hidrocioruro e hidrobromuro estudiadas en esta Memoria cristalizaran dando lugar a una estructura secundaria dimérica
- 8 Del análisis conformacional del grupo amino, el nitrógeno con hibridación sp^3 y ambos hidrógenos del mismo lado del anillo es más estable que el que presenta hibridación sp^2
- 9 La distorsión de la planaridad del anillo de pirazol debido a los efectos estéricos de sustituyentes voluminosos viene apoyada por los resultados obtenidos, presentando conformación intermedia entre la media silla y el sobre en la mayoría de los casos estudiados

Capítulo 4: RESOLUCIÓN DE LA ESTRUCTURA PRIMARIA DE LOS NUEVOS COMPUESTOS

4.1 INTRODUCCIÓN

Aquí se describe la estructura primaria o molecular de los nuevos compuestos aportados en esta Memoria, es decir, la constitución y conformación de aquellos compuestos mencionados en el primer capítulo de introducción y clasificados en tres grupos pirazoles neutros (**1-19**), sales de pirazolino (**20-24**) y pirazoles que intervienen como *guest* en complejos de inclusión (**25**), (ver el esquema que se adjunta con este ejemplar) De esta forma, este trabajo experimental se ve completado y contrastado con el trabajo mecanocuántico realizado y que se ha introducido en el capítulo anterior

4.2 PIRAZOLES NEUTROS

Los compuestos **1-19** se seleccionaron con el fin principal de estudiar la influencia de los sustituyentes en la estructura primaria y secundaria, y los clasificamos según su semejanza molecular en

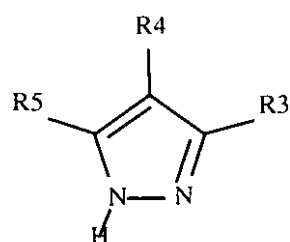
- Etoxicarbonil derivados, todos ellos tienen un grupo etoxicarbonilo en posición R3 o R5, **1-9**
- Aminoderivados, serie de compuestos que tienen en común un grupo amino enlazado a alguno de los carbonos del anillo de pirazol, **10-16**
- Derivados metilados, sus únicos sustituyentes son grupos metilos, **17 y 18**
- Tetraterbutilpirazol, compuesto que se trata a parte por su interés en el estudio de la pérdida de la planaridad del anillo, **19**

4.2 1 ETOXICARBONIL DERIVADOS

Los compuestos **1-9** se muestran (de acuerdo con los resultados del análisis estructural) de forma resumida en el esquema 4 1, junto con el número de moléculas independientes en la celda unidad y la información sobre el desorden confoimacional de la cadena etoxicarbonilo. Los parámetros más relevantes del análisis estructural se dan en las tablas 9 9 y 9 20-9 23 de los apéndices 9 3 y 9 4. La estructura de los compuestos **1', 2, 3, 4** y **8** se resolvió con datos recogidos a temperatura ambiente, pero debido a los valores que presentaban los parámetros térmicos se recogieron datos a baja temperatura, y sólo a estos últimos corresponden los datos recopilados en las tablas mencionadas. La estructura molecular de estos compuestos se muestra en la figura 4 1.

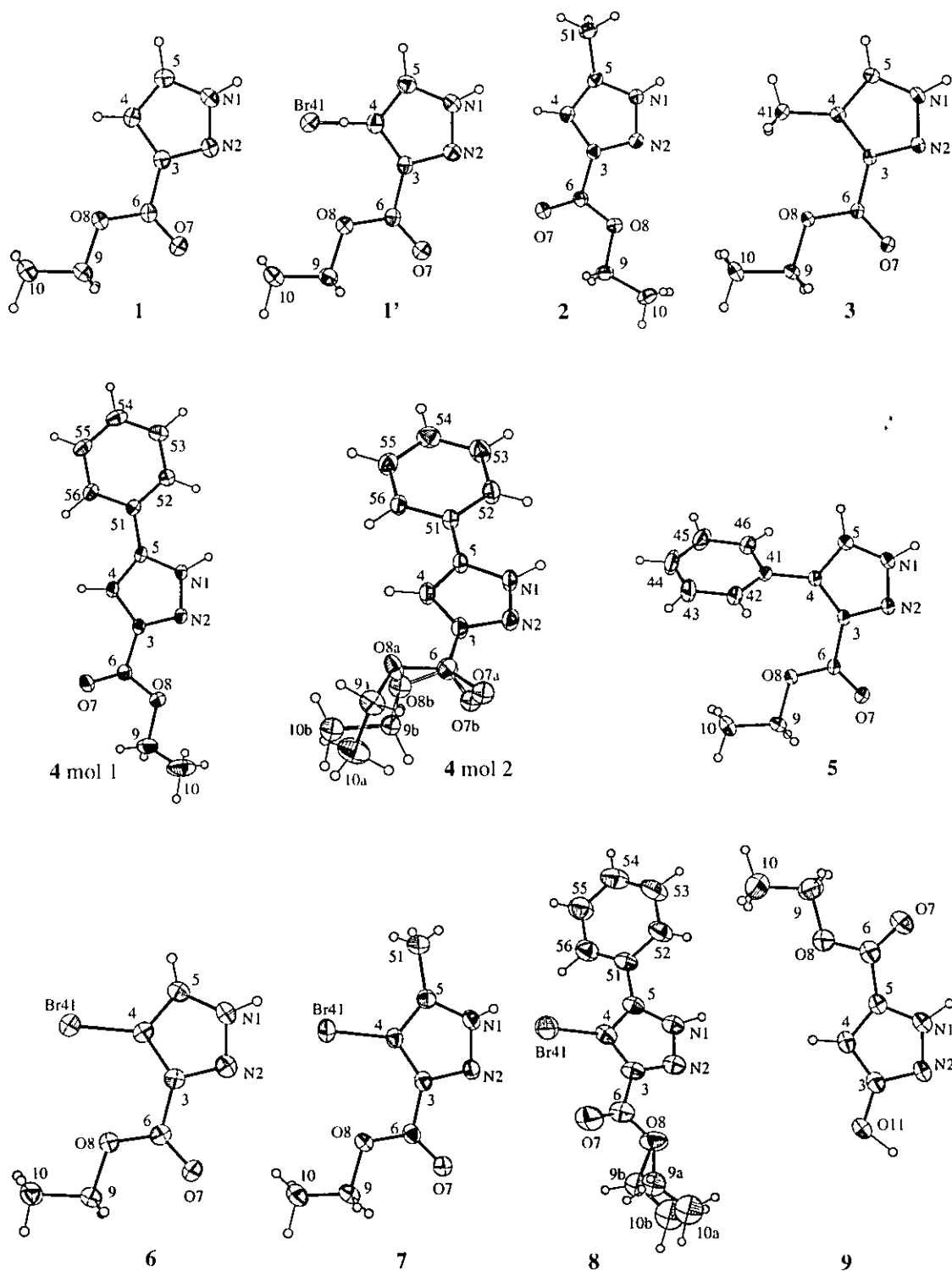
Esquema 4 1 Pirazoles etoxicarbonilos estudiados

	<u>R3</u>	<u>R4</u>	<u>R5</u>	<u>T(K)</u>	no mol <u>independ</u>	Desorden <u>cadena</u>
1	CO ₂ Et	H	H	295	1	no
1'	CO ₂ Et	H	H	200	0.93(1)	no
	CO ₂ H	Br	H	200	0.07(1)	no
2	CO ₂ Et	H	Me	200	1	no
3	CO ₂ Et	Me	H	200	1	no
4	CO ₂ Et	H	Ph	200	2	si
5	CO ₂ Et	Ph	H	295	1	no
6	CO ₂ Et	Br	H	295	1	no
7	CO ₂ Et	Br	Me	295	1	no
8	CO ₂ Et	Br	Ph	295	1	si
8'	CO ₂ Et	Br	Ph	200	2	si
9	OH	H	CO ₂ Et	295	1	no



En todos estos compuestos excepto en el **9** el tautómero presente en el cristal es el 3-etoxicarbonil (3-R), que es menos estable ($< 3.1 \text{ kcal mol}^{-1}$) que el tautómero 5-etoxicarbonil (5-R) como vimos en el capítulo anterior (apartado 3 2 2).

Figura 4 1 Estructura molecular de los compuestos 1-9 El compuesto 8' se omite por su analogía con 8



La estructura del compuesto 3(5)-etoxicarbonilpirazol se ha resuelto a partir de dos muestras distintas (**1** y **1'**) debido a que en la primera determinación estructural (**1'**) se observó un 7(1)% de impureza del compuesto 4-bromo-3-carboxipirazol que se confirmó posteriormente por Espectroscopia de NMR. Ambas estructuras son isomorfas y los átomos de la impureza (4-bromo-3-carboxipirazol) comparten las posiciones atómicas comunes a ambos compuestos, como puede apreciarse en la superposición realizada en la figura 4.1

El compuesto 3-etoxicarbonil-4-bromo-5-fenilpirazol presenta una transición de fase sólido-sólido al bajar la temperatura (**8**→**8'**) (grupos espaciales I4₁/a e I-4). Esta transición se puede describir como un movimiento del grupo etilo (CH₂-CH₃) de la cadena etoxicarbonil, lo que implica una pérdida de simetría, es decir las dos moléculas relacionadas por un centro de inversión a temperatura ambiente, son independientes en la fase a baja temperatura.

La distribución de distancias y ángulos en el anillo de pirazol que presentan estos compuestos se encuentra en el intervalo observado para los pirazoles sin desorden del protón NH (capítulo 2) y experimentalmente no se observa densidad electrónica que permita establecer un modelo de desorden.

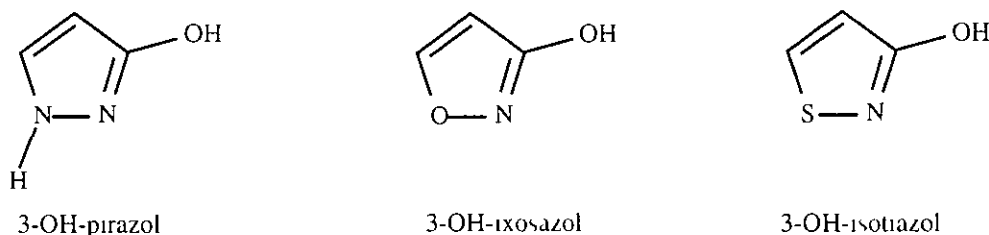
Los compuestos **4** y **8'** cristalizan con dos moléculas independientes en su celdilla unidad. Las principales diferencias geométricas entre las dos moléculas independientes se encuentran en la conformación de la cadena etoxicarbonil.

La influencia de los sustituyentes metilo, fenilo y bromo en la estructura molecular se pone de manifiesto al comparar la geometría de los compuestos **2-8** con la del compuesto **1**. Se observa que las distancias de enlace N1-N2 y N2-C3 en el anillo no presentan diferencias significativas, sin embargo, se produce un alargamiento de los enlaces C3-C4/C4-C5 con sustituyentes en C4 (ej. compuesto **5**), y en C4-C5/C5-N1 con sustituyentes en C5 (compuesto **4**) (Tabla 9.9, apéndice 9.3) causado probablemente por las propiedades electrónicas de los sustituyentes en C4 y C5 además de por los efectos estéricos, como se verá más adelante. Los ángulos internos del anillo de pirazol revelan la naturaleza atractora (bromo) o dadora (metilo y fenilo)

de electrones, de los sustituyentes el bromo abre el ángulo *ipso* y cierra los contiguos (6-8), mientras que el metilo y el fenilo cierran el ángulo *ipso* y abren los contiguos (2-8), tal como se ha observado por los métodos teóricos (apartado 3.2.1.2). Los efectos estéricos se reflejan también en las distorsiones observadas en los ángulos externos donde se unen los sustituyentes (ej. C3-C4-R4 vs. C5-C4-R4 en 6 Tabla 9.9), estas distorsiones son más pronunciadas en los compuestos 4, 5 y 8.

En el cristal del compuesto 9 nos encontramos con la forma tautomérica 3-OH (esquema 4.2). La distancia C-OH de 1.350(5) Å está próxima al valor tabulado [149] de 1.362(15) Å para un enlace Car-OH, lo que está de acuerdo con la aromaticidad del anillo de pirazol, mientras que en los 3-hidroxixosazoles (LEPLUN, NEZMUA, NEZNAH, OPOXAZ y OPOXAZ01) e isotiazoles (NEZNEL y NEZNIP) de la CSD (versión Oct. 1999) esta distancia (rango 1.327(3)-1.342(5) Å) está más cercana al valor 1.333(17) Å tabulado para el enlace Csp²-OH [149].

Esquema 4.2 3-hidroxi pirazol, ixosazol e isotiazol



Cuando se une un fenilo por un enlace covalente a un anillo de pirazol (compuestos 4, 5 y 8) se producen dos efectos por un lado existe impedimento estérico entre los sustituyentes de los anillos y éstos tienden a situarse perpendiculares, por otro lado la búsqueda del mayor solapamiento entre las nubes π de los anillos tiende a situarlos coplanares. En el compuesto 4 estos anillos son casi coplanares mientras que en el compuesto 5 están girados 55.4(5)°, debido probablemente a que en posición *orto* se encuentra la cadena etoxycarbonil.

Las cadenas etoxycarbonilo se encuentran casi coplanares con el anillo de pirazol, presentando la máxima rotación en los compuestos 5, 8 y 8' (Tabla 4.1). En uno de los

modelos de desorden de la molécula 2 del compuesto 4 y de la molécula 1 del compuesto 8' la cadena presenta una conformación girada alrededor del enlace O8-C9

En los compuestos 2, 8, 8', 9 y en la molécula 1 del compuesto 4 el grupo carbonilo adopta la conformación más estable (*cis* en tautómero 5-R y *trans* en tautómero 3-R) según vimos en el capítulo anterior (apartado 3 2 3) El hecho de que en el estado sólido los demás compuestos (1, 1', 3, mol 2 del 4, 5, 6 y 7) presenten la conformación menos estable (*cis* en tautómeros 3-R) nos conduce a pensar que la repulsión que se produce entre los pares libres de los átomos de nitrógeno y de oxígeno debe estar compensada por la presencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares N-H O=C como veremos más adelante

Tabla 4 1 Angulos de torsion de la cadena etoxicarbonilo (°) en los compuestos 1-9

	1	1'	2	3	
N2-C3-C6-O7/7'	-0 4(3)	-0 9(6)	-176 2(3)	0 3(3)	
C3-C6-O8/8' -C9/9'	178 5(2)	178 2(3)	179 9(3)	-177 9(2)	
C6-O8/8'-C9/9'-C10/10'	-179 9(2)	-179 2(4)	-175 1(3)	177 3(2)	
	4 mol 1	4 mol 2	5	6	7
N2-C3-C6-O7/7'	179 0(2)	2 7(4)/-8 0(7)	-12 6(4)	7 5(12)	3 2(6)
C3-C6-O8/8'-C9/9'	178 0(2)	-177 8(3)/-177 7(5)	179 2(3)	179 6(7)	179 7(3)
C6-O8/8'-C9/9'-C10/10'	-148 2(3)	-91 7(5)/160 7(7)	-175 8(3)	173 6(7)	-165 9(4)
	8	8' mol 1	8' mol 2	9	
N2/1-C3/5-C6-O7/7'	166 6(7)	164 3(10)	-167 4(11)	-5 2(6)	
C3/5-C6-O8/8' -C9/9'	171 3(10)/-169 8(10)	167 8(13)/-154 2(14)	172 3(11)/-178 2(12)	180 0(4)	
C6-O8/8'-C9/9'-C10/10'	-175 2(15)/168 5(16)	-176 2(19)/-122 8(21)	-172 7(15)/176 5(18)	-179 7(4)	

Una búsqueda en la Base CSD (versión de abril, 1999) de los derivados de pirazol con sustituyentes 3(5)-metoxi o etoxi carbonil reveló que de los seis 5-metoxi(etoxi) derivados cuatro (NH BEWLEU (pz₁⁷(17)), NR BOWSAH, HEVMOK y LETHIB) presentan la conformación *cis* con ángulo de torsión, $\tau(\text{N-C-C=O})$, en el intervalo

0 6-12 7° Las dos excepciones FAGRUA y IEFNPZ con torsiones $\tau = -102.5$ y 124.5° podrían deberse a la presencia de un sustituyente voluminoso unido al N1 y de un segundo grupo metoxicarbonilo unido al C4. De los diecisiete 3-metoxi(etoxi) derivados catorce (NH GIRNEA ($pZ_1^3(15)$), NR BOWSAH, BUFSAK, HACTAG HEVMOK, JACZES LEBFIH, LETHIB, MZCPYZ10, PADBEB PANDEN, SOJDAW, SOJCUP y YUNJUM) presentan una conformación *trans* con valores de τ en el intervalo $163.3-179.9^\circ$. Las excepciones son LETCES ($pZ_1^6(16)$) ($\tau = 2.7-11.3^\circ$, tres moléculas independientes) forma trímeros a través de enlaces de hidrógeno bifurcados NH(pz) N(pz)/O=C y, KENBOU y MXCALP ($\tau = 50.2$ y -2.6° respectivamente), ambas con sustituyentes muy voluminosos en N1 y en los restantes carbonos del anillo.

4.2.2 AMINO DERIVADOS

Los compuestos **10-16** estudiados en este apartado se muestran en el esquema 4.3 y figura 4.2. Los parámetros más relevantes se dan en las tablas 9.10, 9.11 y 9.24-9.26 de los apéndices 9.3 y 9.4. Los datos de los compuestos **11**, **15** y **16** corresponden a los resultados a baja temperatura debido a que con los datos iniciales (295K) en el compuesto **11** no se pudo obtener un modelo para el desorden de uno de los grupos metilo, y en los compuestos **15** y **16** no se consiguieron resultados de precisión análoga a la de los otros compuestos.

Esquema 4.3 Amino derivados estudiados

	<u>R3</u>	<u>R4</u>	<u>R5</u>	<u>T(K)</u>	<u>no mol independ</u>
10	H	NH ₂	H	295	1
11	Me	NH ₂	Me	200	1
12	NH ₂	H	Ph	295	1
13	NH ₂	H	<i>p</i> -OMe-Ph	295	1
14	NH ₂	H	<i>p</i> -Cl-Ph	295	2
15	NH ₂	H	<i>p</i> -Br-Ph	200	1
	<i>p</i> -Br-Ph	H	NH ₂	200	1
16	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	H	NH ₂	200	1

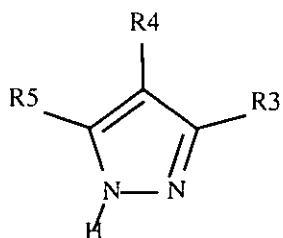
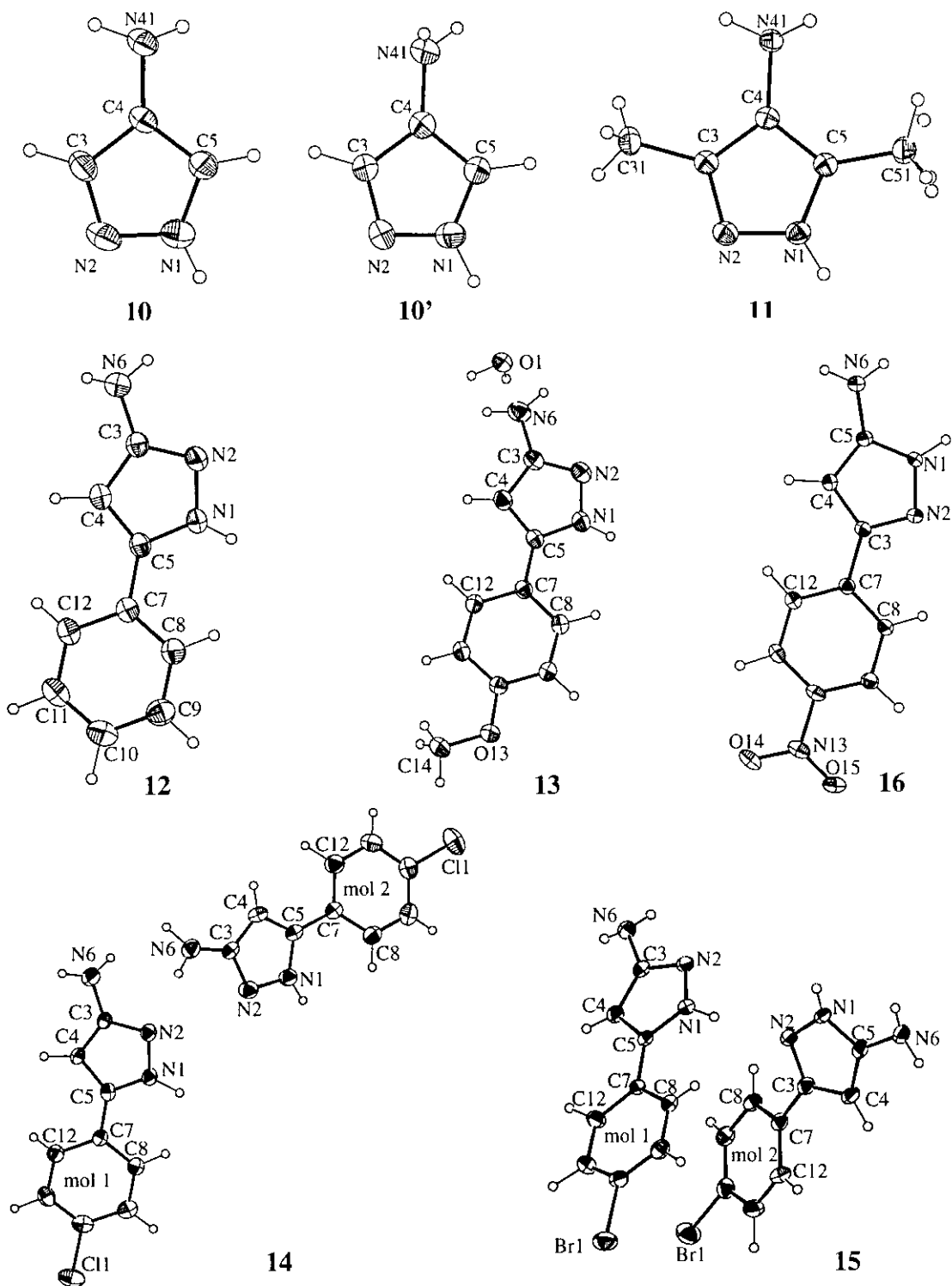


Figura 4 2 Estructura de los compuestos 10-16 En el compuesto 11 se representa el modelo de desorden para el grupo metilo, mientras que en los compuestos 14 y 15 se muestran las dos moléculas independientes y una interacción NH...N entre ellas



La serie de aminoarilpirazoles difieren únicamente en el sustituyente en posición *para* del fenilo y a pesar de que los estudios teóricos muestran el tautómero 3-amino-5-arilpirazol como el más estable (apartado 3.3, tabla 4.3), en el cristal se presentan las tres situaciones posibles (a) solamente está presente el tautómero 3-amino en **12**, **13** y **14**, (b) el tautómero 5-amino en **16** y (c) ambos tautómeros en **15**

La secuencia de distancias y ángulos en el anillo de pirazol que presentan estos compuestos se encuentra en el intervalo observado para los pirazoles sin desorden del protón NH (capítulo 2) y experimentalmente no se observa densidad electrónica atribuible a un modelo de desorden

El compuesto 4-aminopirazol presenta dos formas polimórficas **10** y **10'**, las cuales difieren a nivel molecular únicamente en la conformación del grupo amino, Fig. 4.2. No existen diferencias significativas entre las distancias y ángulos que presentan estas moléculas y los correspondientes del pirazol resuelto por Difracción de Rayos X a 200K [33]. Sin embargo se observan diferencias significativas en los ángulos endocíclicos en C3 y C4 cuando se comparan con los del compuesto **11**. El sustituyente amino no parece afectar significativamente a la geometría del anillo en todos estos compuestos contrariamente a lo observado en la anilina y en los derivados del benceno donde el ángulo *ipso* se cierra en 2.1 y 1.2° respectivamente. En el compuesto **14** las dos moléculas independientes en la celdilla unidad que no presentan diferencias significativas, están relacionadas por un pseudocentro de inversión

Los grupos metoxi y nitro en los compuestos **13** y **16** respectivamente, están rotados -4.7(2) y -6.5(3)° respecto del anillo de fenilo

El grupo amino de estos compuestos presenta una hibridación sp^3 distorsionada (Tabla 4.2). La suma de los ángulos alrededor del átomo de nitrógeno ($\Sigma\alpha[N]$) en la serie de aminoarilpirazoles está correlacionada con la distancia C-NH₂, esto es, a menor distancia C-N, mayor es la suma $\Sigma\alpha[N]$, esto significa una mayor deslocalización con el anillo de pirazol en la molécula I del compuesto **14** y en el compuesto **16**. En los derivados 4-amino (**10**, **10'** y **11**) esta distancia (C-NH₂) aparece alargada frente a los valores presentados en los derivados 3(5)-amino. El grupo amino

en todos estos compuestos excepto en **10'** muestra una conformación intermedia entre la perpendicular ($\tau=\pm 30/\pm 150^\circ$) y la paralela ($\tau=0/\pm 120^\circ$ o $\pm 60/180^\circ$), Tabla 4 2, análoga a la presentada por la anilina y a la obtenida, de mínima energía, en el análisis conformacional del grupo amino realizado por métodos semiempíricos (apartado 3 3 1) Además en la tabla 4 3, presentamos los parámetros geométricos más relevantes de la optimización de la geometría de los dos posibles tautómeros de la serie de aminoarilpirazoles por métodos semiempíricos (apartado 3 3) Estos resultados muestran al grupo amino en la misma conformación que la obtenida cristalográficamente, y los ángulos diedros entre los anillos de pirazol y fenilo (N1-C5-C7-C8 o N2-C3-C7-C8) son análogos en todos los compuestos según los resultados teóricos, mientras que los resultados experimentales muestran valores en el intervalo (0 2-27 9°), Tablas 4 2 y 4 3

Tabla 4 2 Parametros geometricos seleccionados (A, °) de los compuestos 10-16

	10	10'	11				
C4-N41	1 420(7)	1 408(6)	1 423(3)				
$\Sigma\alpha$ [N41]	336(4)	344(6)	343(3)				
N2-C3-C4-N41	-175 3(5)	-177 8(6)	174 1(2)				
C3-C4-N41-H411	-8(4)	87(7)	13(2)				
C3-C4-N41-H412	-142(4)	-139(6)	149(2)				
	12	13	14 mol 1	14 mol 2	15 mol 1	15 mol 2	16
C3/5-N6	1 393(4)	1 399(2)	1 372(6)	1 402(6)	1 387(9)	1 383(10)	1 368(3)
C5/3-C7	1 466(3)	1 469(2)	1 458(6)	1 464(6)	1 456(9)	1 472(9)	1 467(3)
$\Sigma\alpha$ [N6]	335(6)	342(3)	349(8)	343(9)	341(12)	346(15)	350(4)
N1/2-N2/1-C3/5-N6	173 3(3)	177 1(2)	-177 4(4)	-173 7(4)	-176 1(6)	-174 3(6)	-176 7(2)
N2/1-C3/5-N6-H61	13(3)	20(2)	-9(4)	0(5)	-33(6)	-19(10)	-25(2)
N2/1-C3/5-N6-H62	138(3)	154(2)	-151(5)	-132(5)	-167(7)	-159(6)	-168(2)
N1/2-C5/3-C7-C8	10 5(4)	-0 2(3)	-13 7(6)	-10 1(7)	-5 0(10)	-27 9(10)	14 3(3)

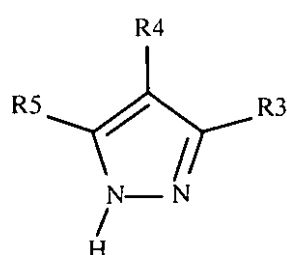
Tabla 4 3 Parametros geometricos seleccionados (A, °) por métodos semiempiricos de los derivados (a) 3-amino-5-aril y (b) 5-amino-3-aril pirazoles ΔH se calcula tomando como referencia el tautómero de minima energia (a)

	12a	12b	13a	13b	14a	14b	15a	15b	16a	16b
C3/5-N6	1 399	1 393	1 400	1 393	1 399	1 392	1 399	1 392	1 397	1 390
C5/3-C7	1 450	1 456	1 449	1 455	1 449	1 456	1 449	1 456	1 448	1 456
$\Sigma\alpha$ [N6]	336	339	336	339	337	340	337	340	337	340
N1/2-N2/1-C3/5-N6	-175 9	-173 1	-175 9	-173 1	-176 0	-173 1	-176 0	-173 1	-176 0	-172 9
N2/1-C3/5-N6-H61	-16	-19	-16	-19	-16	-18	-16	-18	-16	-18
N2/1-C3/5-N6-H62	-143	-148	-143	-148	-143	-148	-143	-149	-144	-149
N1/2-C5/3-C7-C8	27 1	27 0	28 5	25 6	27 0	26 8	26 3	26 7	24 4	27 0
ΔH (kcal/mol)	0 00	2 21	0 00	2 10	0 00	1 88	0 00	1 86	0 00	1 22

4 2 3 DERIVADOS METILADOS

Los compuestos **17** y **18** se muestran de forma resumida en el esquema 4 4 análogamente a los anteriormente descritos. La estructura molecular de estos compuestos se muestra en la figura 4 3 y los datos geométricos y experimentales correspondientes a un análisis a baja temperatura se dan en las tablas 9 12 del apéndice 9 3 y 9 27 del apéndice 9 4

Esquema 4 4 Derivados metilados

	<u>R1</u>	<u>R3</u>	<u>R4</u>	<u>R5</u>	<u>T(K)</u>	<u>no mol independ</u>	<u>Desorden NH</u>
17	H	Me	Me	Me	200	1 5	si
18	H	H	Me	Me	200	6	no

La estructura de estos compuestos viene a ampliar la serie de derivados metilados recogidos en el capítulo de antecedentes (capítulo 2) 4-metilpirazol ($pz_1^1(2)$) y 3,5-dimetilpirazol ($pz_1^1(3)$), y únicamente faltaría el estudio de la estructura del compuesto 3(5)-metilpirazol, líquido a temperatura ambiente. Los estudios teóricos muestran que el tautómero 3,4-dimetilpirazol es más estable que el 4,5-dimetilpirazol en aproximadamente 0 6kcal/mol, pero en el cristal es este último, el 4,5-dimetilpirazol el que está presente

El compuesto **17** cristaliza con una molécula y media independientes en la celdilla unidad, y sus moléculas presentan simetría C_{2v} debido al desorden 50 50 presente en el cristal, Tabla 9 12

El compuesto **18** cristaliza con seis moléculas independientes en la celdilla unidad, las cuales forman dos trímeros relacionados por un pseudocentro de inversión (Fig 4 3). No se observan diferencias significativas entre las moléculas independientes por lo que los valores que se dan en la tabla 9 12 del apéndice 9 3 son los valores

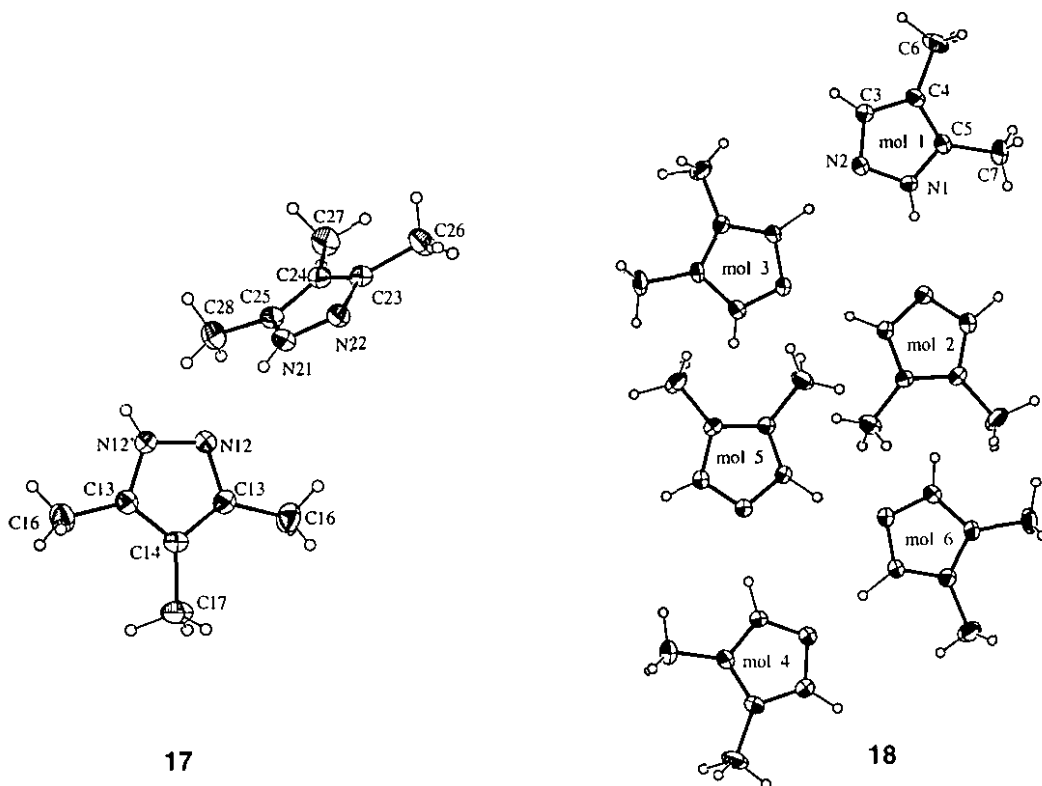
promediados. A pesar de que en el compuesto **18** no se observó densidad electrónica que sugiera desorden del protón, la geometría está próxima a la de los pirazoles con desorden (Fig 2.4 y 2.5 del apartado 2.1.2.1) y no se observan diferencias significativas entre las parejas de distancias N1-C5 y N2-C3, C3-C4 y C4-C5 característica de los pirazoles sin desorden. En la tabla 9.12 del apéndice 9.3 presentamos también la geometría obtenida por métodos teóricos, en donde no se tiene en cuenta el desorden del protón. Se observa que la geometría que presentan las moléculas del compuesto **17** coincide con la geometría simetrizada obtenida teóricamente, por otro lado las diferencias observadas en **18** entre los valores teóricos y experimentales apuntan hacia un posible grado de desorden en el cristal de este compuesto.

La estructura del compuesto **17** es pseudoisomorfa de la del compuesto 4-bromo-3,5-dimetilpirazol ($pZ_1^2(2)$), donde el metilo en C4 está sustituido por un átomo de bromo, lo que implica un alargamiento en el eje b de la celdilla donde se sitúa el enlace C-Br. El valor del ángulo endocíclico en C4 y las distancias de enlace C3-C4 y C4-C5 en **17** y en $pZ_1^2(2)$, reflejan las diferentes propiedades electrónicas de ambos sustituyentes, metilo y bromo, (frente al valor de $105.1(7)^\circ$ y, $1.389(13)$ y $1.371(15)\text{Å}$ en la molécula de pirazol), Tabla 4.4

Tabla 4.4. Parámetros de celdilla y geométricos seleccionados (Å, °) de los compuestos **17** y $pZ_1^2(2)$

	a	b	c	β	C3-C4	C4-C5	C3-C4-C5
17	14 1911(9)	8 2520(6)	16 7382(19)	90 696(9)	1 389(1)	1 387(4)	104 8(1)
$pZ_1^2(2)$	14 1059(14)	8 6216(4)	16 8665(17)	92 874(6)	1 358(16)	1 352(16)	108 1(12)

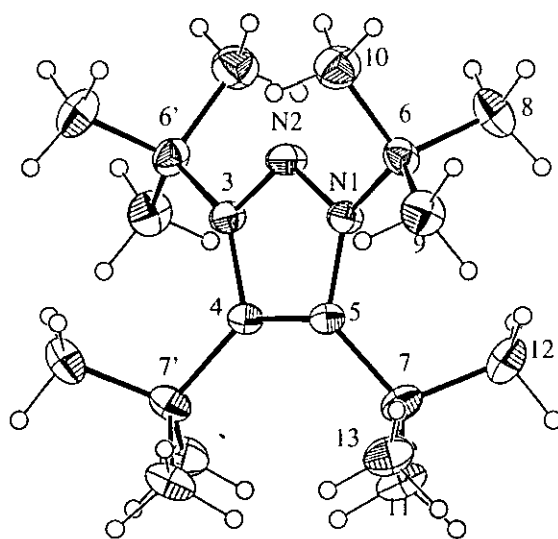
Figura 4 3 Estructura de los compuestos 17 y 18 e interacciones NH...N entre las distintas moléculas independientes



4 2 4 TETRATERBUTILPIRAZOL

La estructura molecular a 200K (debido a que los grupos terbutilo frecuentemente presentan desorden conformacional) del tetraterbutilpirazol (**19**) se muestra en la figura 4 4 y los parámetros más relevantes se dan en las tablas 9 13 y 9 27 de los apéndices 9 3 y 9 4 Este es el único compuesto de pirazol NR estudiado en esta Memoria y ha sido incluido para estudiar las deformaciones de la planaridad del anillo debido a la presencia de los sustituyentes voluminosos En este compuesto se presenta desorden al 50%, que genera un eje binario cristalográfico pasando a través del átomo de nitrógeno N2 y el punto medio del enlace C4-C5

Figura 4 4 Estructura primaria del compuesto 19



19

Todos los grupos terbutilos presentan una conformación perpendicular, con torsiones de (30,-90,150) o de (-30,90,-150) En este compuesto hay que destacar

- El anillo de pirazol no es plano en término de los desplazamientos de los átomos del anillo al plano cuadrático medio del mismo ($X^2=1794.38$ frente al valor tabulado de 5.99) y presenta una conformación de media silla sin distorsionar con los átomos C4 y C5 opuestamente situados respecto del plano definido por los otros tres átomos. La amplitud de plegamiento y la fase de pseudorotación [148] son $q=0.066(2)\text{Å}$ y $\Phi=126(1)^\circ$ respectivamente

- Los átomos C6 y C7 se desvían de su plano cuadrático medio en $0.311(2)$ y $0.501(2)\text{Å}$, y la distancia de enlace C7-C5 está alargada con respecto al valor medio, $Csp^3-C(pz)$, obtenido de la Base CSD de $1.527(16)\text{Å}$ [150]

- Se observan distorsiones en los ángulos externos de los átomos del anillo aromático donde se enlazan los sustituyentes $C6-N1-C5 > C6-N1-N2$ y $C7-C5-N1 > C7-C5-C4$

Estas distorsiones, atribuibles a impedimentos estéricos debidos a la proximidad de los grupos terbutilos han sido corroboradas (aunque de alguna manera sobreestimadas)

por estudios teóricos (apartado 3.3.2) donde se obtiene una amplitud de plegamiento para el anillo del compuesto tetraterbutilpirazol de $q=0.110\text{Å}$. Los átomos de Csp^3 enlazados al anillo de pirazol se desvían de su plano cuadrático medio hasta 0.741Å y las distancias de enlace $Csp^3-C(pz)$ aparecen acortadas en los estudios teóricos (intervalo $1.495-1.511\text{Å}$)

4.3 SALES DE PIRAZOLINIO

Los parámetros del análisis estructural de los compuestos **20-24** del esquema 4.5 se dan en las tablas 9.14-9.16 y 9.28-9.29 de los apéndices 9.3 y 9.4. Los datos se recogieron a temperatura ambiente excepto para el compuesto **23**, cuyos datos se recogieron a 200K ya que frecuentemente los grupos terbutilo presentan desorden conformacional. Todos son sales de pirazolinio y el compuesto **23** incluye moléculas de agua de cristalización (Figuras 4.5 y 4.6)

Los compuestos **21** y **22** cristalizan con dos moléculas independientes en la celdilla y no presentan diferencias significativas excepto en el giro de los anillos bencénicos.

Esquema 4.5 Sales de pirazolinio

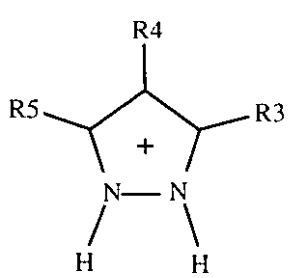
	<u>R3</u>	<u>R4</u>	<u>R5</u>	<u>anion</u>	<u>T(K)</u>	<u>no mol independ</u>	
	20,	Ph	H	Ph	Br ⁻	295	1
	21,	Ph	H	Me	Br	295	2
	22,	Ph	H	Me	Cl	295	2
	23,	Bu ^t	Bu ^t	Bu ^t	Cl ⁻	200	1
	24,	NH ₂	H	H	(C ₆ H ₂ N ₃ O ₇) ⁻	295	1

Figura 4 5 Estructura de los compuesto **20-23** En todos ellos se muestran los enlaces de hidrogeno entre las distintas agrupaciones moleculares en la unidad asimétrica En el compuesto **23** se muestran los modelos de desorden de los grupos terbutilo

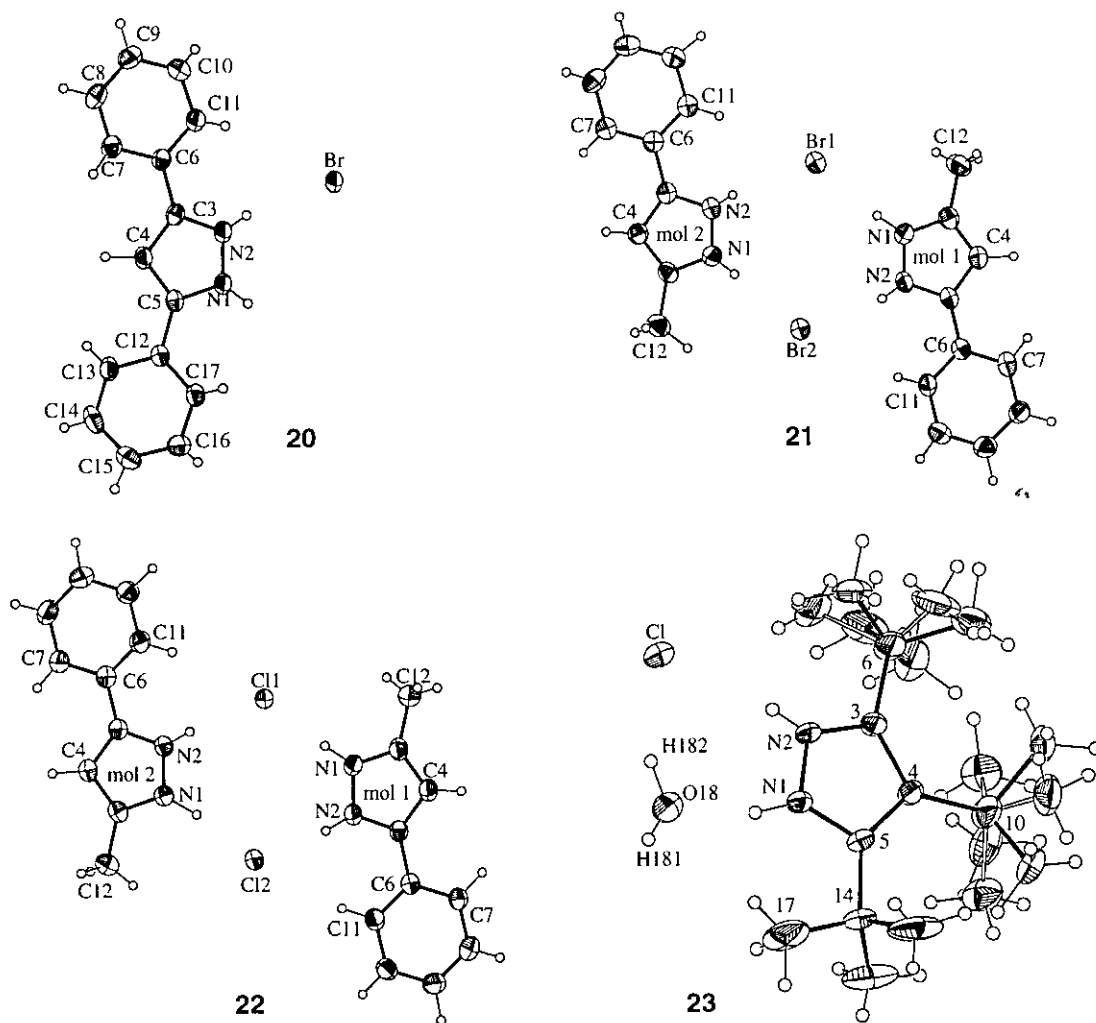
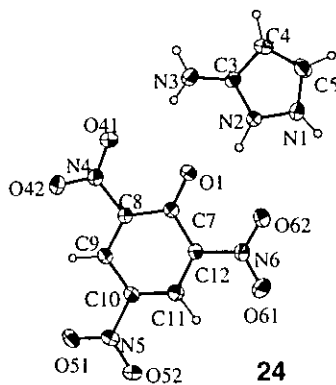


Figura 4 6 Estructura del compuesto **24** mostrando los enlaces de hidrogeno entre el cation y el anion



4 3 1 GEOMETRÍA DEL CATION

Los compuestos **20**, **21** y **22** presentan un patrón de distancias y ángulos análogo al de sus moléculas neutras $pz_1^1(5)$ y $pz_1^1(4)$, debido al desorden del protón NH como vimos en el capítulo 2, (Tablas 4 5 y 4 6) Las principales diferencias las encontramos en el giro de los anillos bencénicos respecto del anillo de pirazol, con un máximo en el ángulo diedro en el enlace Cpz-Cph en la molécula 1 del compuesto **22** ($-17.7(4)^\circ$), mientras que el máximo giro encontrado para sus moléculas neutras es de $35.8(5)^\circ$ para $pz_1^1(5)$

El compuesto **23** presenta desorden en los grupos terbutilo en C3 y C4 en una relación $50/50(2)\%$ y $47/53(2)\%$ respectivamente, Fig 4 5, con una conformación aproximadamente perpendicular mientras que en el terbutilo no desordenado es paralela, con el átomo C17 eclipsando al átomo N1

El grupo amino en el compuesto **24** presenta una hibridación próxima a sp^2 ($\Sigma\alpha[N]=353(8)^\circ$) con el nitrógeno en el plano cuadrático medio del anillo ($0.006(4)\text{Å}$) y los átomos de hidrógeno en el mismo lado del plano ($N2-C3-N3-H31/H32 = 13(5)/164(4)^\circ$)

4 3 1 1 Distorsión de la planaridad del anillo

El compuesto **23** presenta características análogas a las del compuesto **19** (Fig 4 4 y Tabla 9 13), aunque en menor grado, probablemente debido a que su estructura molecular tiene un grupo terbutilo menos

- Se observan distorsiones de la planaridad del anillo ($X^2=32.75$ frente al valor tabulado de 5.99) con una conformación de sobre distorsionado con el átomo C4 fuera del plano cuadrático medio definido por los otros cuatro átomos. La amplitud de plegamiento ($q=0.017(3)\text{Å}$) es inferior al valor observado en **19** y el ángulo de pseudorotación ($113(9)^\circ$) [148] es intermedio entre los valores de 108° y 126° para una conformación de sobre y de media silla sin distorsionar

Tabla 4.5 Geometría (Å,°) del catión en las sales **20-24**, del pirazol simetrizado (sim-PYRZOL05) y de los pirazoles neutros con desorden pz-II (apartado 2.1.2.1). Para los compuestos **21** y **22** se dan los valores medios ponderados de las distancias y ángulos de enlace de las dos moléculas independientes.

	20	21	22	23	24	sim- PYRZOL05	pz-II
N1-N2	1 351(6)	1 334(20)	1 343(4)	1 340(4)	1 354(4)	1 352(3)	1 348(9)
N2-C3	1 321(6)	1 341(2)	1 338(2)	1 323(4)	1 338(5)	1 333(8)	1 334(12)
C3-C4	1 393(7)	1 385(7)	1 393(6)	1 421(5)	1 398(5)	1 380(14)	1 379(12)
C4-C5	1 388(6)	1 375(3)	1 376(1)	1 421(4)	1 360(6)	1 380(14)	1 379(12)
C5-N1	1 326(5)	1 327(9)	1 339(5)	1 345(4)	1 331(6)	1 333(8)	1 334(12)
N2-N1-C5	109 3(4)	109 6(9)	109 1(1)	109 5(3)	108 3(3)	108 4(5)	108 9(4)
N1-N2-C3	109 9(4)	109 3(3)	109 6(5)	111 0(3)	108 6(3)	108 4(5)	108 9(4)
N2-C3-C4	106 6(4)	106 5(1)	106 6(6)	107 1(3)	107 9(3)	109 1(7)	107 9(8)
C3-C4-C5	107 4(4)	107 4(2)	107 5(6)	105 4(3)	105 6(4)	105 1(7)	106 6(10)
C4-C5-N1	106 8(4)	107 2(4)	107 3(4)	107 0(3)	109 6(4)	109 1(7)	107 9(8)
	20	21mol 1	21mol 2	22 mol 1	22 mol 2		
N2-C3-C6-C11	-14 1(7)	-2 3(10)	11 8(9)	-17 7(4)	-12 3(4)		
N2-N1-C5-C12	178 9(4)	-179 5(7)	179 1(7)	179 7(3)	-180 0(3)		
N1-C5-C12-C17	-11 6(7)	-	-	-	-		

Tabla 4.6 Geometría seleccionada (Å,°) de los compuestos pz₁¹(5) y pz₁¹(4) promediada para las dos moléculas independientes.

	pz ₁ ¹ (5)	pz ₁ ¹ (4)		pz ₁ ¹ (5)	pz ₁ ¹ (4)
N1-N2	1 346(2)	1 365(4)	N2-N1-C5	109 0(3)	108 1(11)
N2-C3	1 343(2)	1 350(1)	N1-N2-C3	109 1(4)	108 5(13)
C3-C4	1 386(6)	1 399(1)	N2-C3-C4	108 0(4)	108 5(10)
C4-C5	1 390(4)	1 375(5)	C3-C4-C5	106 3(4)	105 7(8)
C5-N1	1 345(3)	1 346(14)	C4-C5-N1	107 8(1)	109 4(1)
N2-C3-C6-C11	18 9(5)/-15 7(5)	21 8(7)/18 1(6)			
N1-C5-C12-C17	-7 3(5)/35 8(5)	-			

- Los átomos C6, C10 y C14 se desvían del plano del pirazol en el intervalo (0 071(6)-0 134(6)Å) y se produce un alargamiento analogo en las distancias Csp³-C(pz)

Análogamente al compuesto **19** estas distorsiones han sido corroboradas por estudios teóricos ($q=0.087\text{Å}$, apartado 3.3.2) Los átomos Csp³ enlazados al anillo de pirazol se desvían de su plano cuadrático medio hasta 0.251Å y las distancias de enlace Csp³-C(pz) aparecen acortadas (intervalo 1.501-1.518Å)

4.4 COMPLEJOS DE INCLUSIÓN

Hemos determinado a 200K la estructura del complejo **25** formado por el *guest* 4-nitro-5-metilpirazol, por el *host* ópticamente activo (R,R)-(-)-trans-4,5-bis(hidroxi-difenilmetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (esquema 4.6, Fig. 4.7) y por moléculas de disolvente (tolueno), con una relación 2:2:2, teniendo en cuenta que hay dos moléculas de cada entidad independientes, (Tablas 9.17 y 9.29 de los apéndices 9.3 y 9.4)

A pesar de que sólo se ha encontrado un hidrógeno unido a uno de los nitrógenos correspondiente al tautómero 1b, las distancias y ángulos de enlace de los átomos de nitrógeno del anillo sugieren la presencia del tautómero 3-metil-4-nitropirazol (1a) en una proporción del 20%. Los ángulos en los átomos de nitrógeno en el complejo con respecto a la molécula del *guest* libre (1b, $\text{pz}_1^3(9)$) difieren en $-1.8(5)^\circ$ y $+1.9(4)^\circ$ (Tabla 4.7) lo cual es indicativo del desorden del protón, sin embargo sólo se pudieron observar picos de baja densidad electrónica (Tabla 9.29) en la síntesis de diferencias final a distancias de enlace de alguno de los grupos hidroxilo y de los otros átomos de nitrógeno (Fig. 4.7) Esta hipótesis se ha confirmado por Espectroscopía ¹³C NMR CP/MAS que sugiere una mezcla de los dos tautómeros 1a y 1b al 25.75

Esquema 4 6 Tautómeros (1a) 3-metil- y (1b) 5-metil- 4-nitropirazol (2) Fórmula de la molécula *host* del complejo

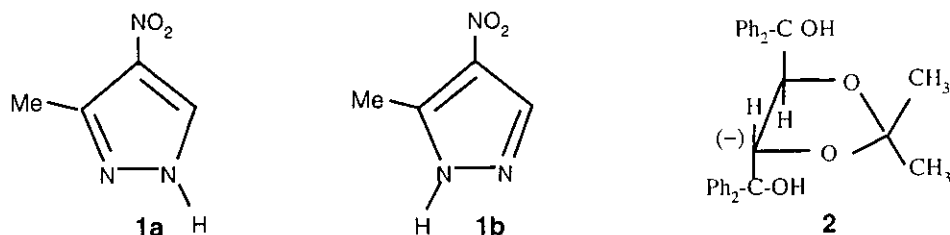
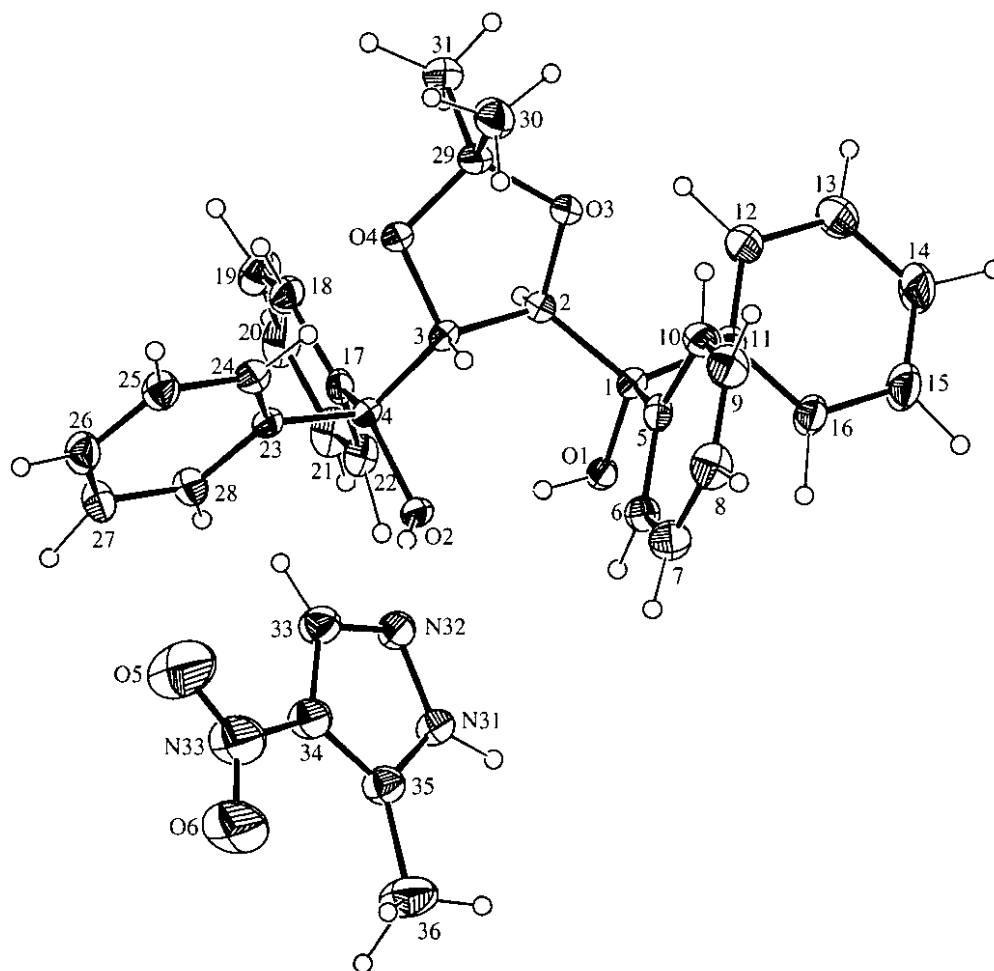


Tabla 4 7 Geometría promediada de las dos moléculas *guest* independientes y de las tres moléculas independientes del compuesto 4-nitro-5-metilpirazol ($pz_1^3(9)$), (Å, °)

	N1-N2	N2-C3	C3-C4	C4-C5	C5-N1
guest	1 358(4)	1 316(5)	1 379(6)	1 390(4)	1 338(6)
$pz_1^3(9)$	1 366(5)	1 318(5)	1 391(6)	1 387(6)	1 339(5)
	C5-N1-N2	N1-N2-C3	N2-C3-C4	C3-C4-C5	C4-C5-N1
guest	111 9(4)	106 8(3)	109 1(4)	107 7(4)	104 6(4)
$pz_1^3(9)$	113 7(3)	104 9(3)	110 0(4)	107 5(4)	103 9(3)

La estructura del 3(5)-metil-4-nitropirazol ($pz_1^3(8)$ y $pz_1^3(9)$) ya había sido determinada (capítulo 2) y presenta un inusual fenómeno de desmotropía, dependiendo del disolvente cristaliza el tautómero 3-metil (1a) o el 5-metil (1b). No se observan diferencias significativas en las distancias y ángulos de enlace que presentan las dos moléculas *guest* independientes, y estas, siguen un patrón similar al de la molécula *guest* sola ($pz_1^3(9)$), Tabla 4 7. El grupo nitro se sitúa coplanar con el anillo de pirazol (C33-C34-N33-O5 = -2(1)° y 1(1)° para ambas moléculas independientes).

Figura 4 7 Estructura molecular de la molecula 1 del compuesto 25, mostrando el enlace de hidrogeno intramolecula y entre el *host* y el *guest*



4.5 CONCLUSIONES

Con todo lo expuesto en este capítulo se puede concluir que

- 1 El tautómero más estable por estudios teóricos no siempre es el que está presente en el cristal
- 2 La geometría anular de los pirazoles neutros sin desorden aportados en esta Memoria sigue la secuencia presentada en el capítulo 2 para este tipo de compuestos
- 3 El sustituyente amino no parece afectar a la geometría del anillo, contrariamente a lo observado en la anilina y en los derivados del benceno
- 4 Las principales diferencias a nivel de estructura molecular entre los compuestos de las series estudiadas se encuentran en los sustituyentes con libertad conformacional el grupo ester en los etoxicarbonil derivados y el sustituyente arilo en los aminoarilpirazoles
- 5 La conformación adoptada por el grupo ester en los etoxicarbonil derivados compite con la más estable a nivel molecular y con aquella que se estabiliza mediante enlaces de hidrógeno N-H O intermoleculares
- 6 El grupo amino en la mayoría de los amino derivados estudiados presenta una hibridación sp^3 , con ambos hidrógenos del mismo lado del anillo, de acuerdo con la conformación de mínima energía obtenida por métodos semiempíricos
- 7 La distorsión de la planaridad del anillo (fenómeno observado en los compuestos 19 y 23) posiblemente sea un efecto intrínseco de la propia molécula aislada y no un efecto del empaquetamiento
- 8 Los cationes pirazolinios presentan geometría C_{2v} , análoga a la descrita para los pirazoles neutros con desorden

- 9 Las diferencias en las distancias y ángulos de enlace de los átomos de nitrógeno del anillo respecto de las medias tabuladas sugieren un posible desorden del protón NH, no observable en los mapas de densidad electrónica, del compuesto **25**

Capítulo 5: COMPARACIÓN DE LA GEOMETRÍA ENDOCÍCLICA MOLECULAR: LA MOLÉCULA AISLADA VS. EL CRISTAL

5.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se realiza una comparación entre las distorsiones angulares debidas a la influencia de los sustituyentes obtenidas por métodos teóricos (apéndice 3 2 1 2) y aquellas observadas experimentalmente para los pirazoles sin desorden del protón de los compuestos recogidos en el capítulo 2 y los descritos en el capítulo 4. Debido a las diferentes técnicas involucradas, para poder realizar esta comparación vamos a trabajar con diferencias angulares entre el compuesto sustituido y el no sustituido por la misma técnica y al mismo nivel de cálculo, empleando como patrón cristalográfico de compuesto no sustituido, el pirazol resuelto a 200K (PYRZOL05)

5.2 MÉTODOS MECANOCUÁNTICOS FRENTE A CRISTALOGRAFICOS PARA LOS PIRAZOLES RECOGIDOS EN LA BIBLIOGRAFÍA

De todos los pirazoles neutros recogidos en el capítulo 2, cuarenta y dos son pirazoles sin desorden y de estos tan solo once ($pz_1^1(2)$, $pz_1^2(4)$, $pz_1^3(6)$, $pz_1^3(8)$, $pz_1^3(9)$, $pz_1^3(11)$, $pz_2^6(9)$, $pz_2^3(10)$, $pz_2^4(11)$, $pz_2^3(13)$ y $pz_3^9(14)$) tienen por únicos sustituyentes alguno de los grupos para los cuales se ha realizado el estudio teórico de su influencia en esta Memoria (Tabla 3 2 del apartado 3 2 1 2). La tabla 9 18 del apéndice 9 3 muestra las distancias y ángulos de enlace en el anillo de pirazol de estos compuestos y la tabla 5 1 se presenta un resumen de las distorsiones donde a nivel teórico se han calculado efectos aditivos (tal como ha propuesto Dominicano en sus trabajos [141]) de la influencia de sus sustituyentes.

Los grupos terbutilo del compuesto $pz_1^3(12)$ se tratan como si fueran grupos metilo, bajo la suposición de que ambos producen distorsiones angulares muy próximas en los

anillos de pirazol, tal como sucede en el caso de los anillos de benceno [151]

Las gráficas de la figura 5.1 reflejan las diferencias entre los valores obtenidos por los métodos teóricos y cristalográficamente. Aunque los métodos teóricos, HF y B3LYP no predicen las mismas distancias y ángulos para los derivados de pirazol (tablas del apéndice 9.2), sí estiman, entre sí, los mismos incrementos en los ángulos debidos a la influencia de los sustituyentes como se puede apreciar en la superposición observada en las gráficas.

En general, los cálculos teóricos muestran menos distorsiones que las observadas experimentalmente, lo cual puede atribuirse a la influencia del campo cristalino y a las diferencias inherentes entre ambos métodos. Las discrepancias en las variaciones angulares en los nitrógenos entre los resultados experimentales y teóricos muestran, por la primera técnica, una disminución en el ángulo en N1 y un aumento en el ángulo en N2 respecto a lo esperado teóricamente lo cual podría ser atribuible al sistema de enlaces de hidrógeno al que dan lugar los derivados de pirazol NH (que como vimos en el capítulo 3 apartado 3.2.5 afecta fundamentalmente a la geometría angular de los átomos implicados en los enlaces de hidrógeno)

Los compuestos para los que se produce un mayor desacuerdo son

- $pz_1^1(2)$ y $pz_1^2(4)$, ambos compuestos tienen geometrías próximas a la zona de desorden (Fig. 2.4 y 2.5 del apartado 2.1.2.1) y en ellos se observa una disminución y aumento de los ángulos C5-N1-N2 y N1-N2-C3 respectivamente análoga a la observada para los pirazoles con desorden del protón, aunque estos compuestos no se recogen en este capítulo
- $pz_1^3(11)$, aunque en este compuesto se observa la misma tendencia en las distorsiones obtenidas por ambas técnicas (teórica y experimental), se produce un mayor grado de distorsión en los ángulos en N1, N2 y C3 experimentalmente, y en C4 y C5 teóricamente. Este hecho puede ser debido a que este compuesto cristaliza con dos moléculas independientes de las cuales una presenta un alto grado de desorden, lo que impide que se alcance más precisión en los resultados (factor de

desacuerdo R=8.2%)

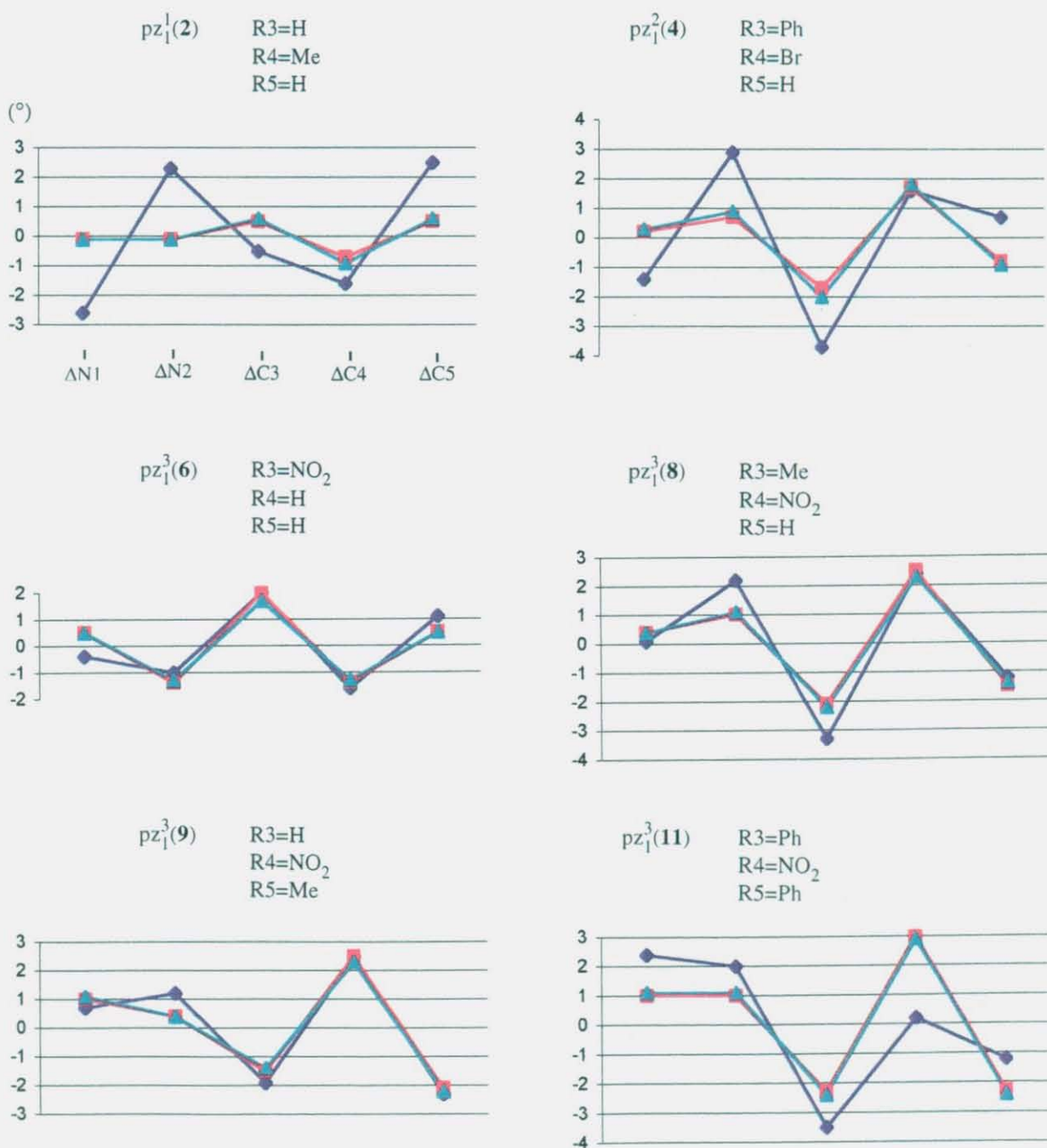
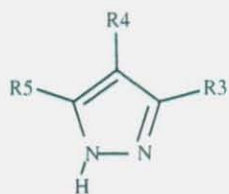
- $\bar{p}z_2^6(9)$ compuesto determinado con baja precisión (factor de desacuerdo R=10.6%) y las diferencias observadas entre los incrementos angulares teóricos y experimentales están dentro del error 3σ , Tabla 5.1

- El compuesto $\bar{p}z_2^4(11)$ ha sido determinado con baja precisión (factor de desacuerdo R=9.7%) y esto se refleja en los errores en los incrementos angulares. A pesar de ello los incrementos angulares teóricos y experimentales siguen la misma tendencia excepto en el átomo N2 donde además se observan diferencias cuantitativas

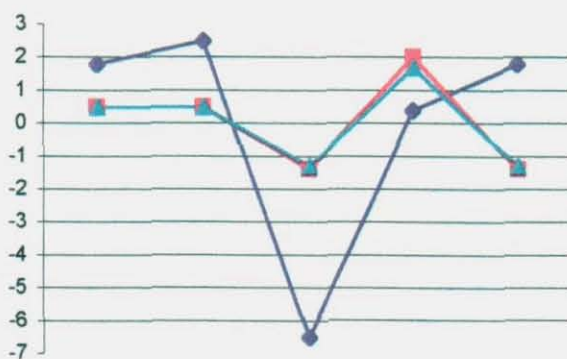
Tabla 5.1 Distorsiones angulares ($^{\circ}$) respecto a la molécula de pirazol obtenidas por métodos teóricos (HF y B3LYP) y experimentalmente

		$\Delta N1$	$\Delta N2$	$\Delta C3$	$\Delta C4$	$\Delta C5$
$\rho z_1^1(2)$	HF	-0.1	-0.1	0.5	-0.7	0.5
	B3LYP	-0.1	-0.1	0.6	-0.9	0.6
	Exp	-2.6(5)	2.3(6)	-0.5(7)	-1.6(7)	2.5(7)
$\rho z_1^2(4)$	HF	0.2	0.7	-1.7	1.7	-0.8
	B3LYP	0.3	0.9	-2.0	1.8	-0.9
	Exp	-1.4(5)	2.9(7)	-3.7(6)	1.6(7)	0.7(9)
$\rho z_1^3(6)$	HF	0.5	-1.4	2.0	-1.4	0.5
	B3LYP	0.5	-1.3	1.7	-1.3	0.5
	Exp	-0.4(8)	-1.0(9)	2.0(10)	-1.6(8)	1.1(8)
$\rho z_1^3(8)$	HF	0.4	1.0	-2.1	2.5	-1.5
	B3LYP	0.4	1.1	-2.2	2.3	-1.4
	Exp	0.1(5)	2.2(6)	-3.3(6)	2.4(7)	-1.2(7)
$\rho z_1^3(9)$	HF	1.0	0.4	-1.5	2.5	-2.1
	B3LYP	1.1	0.4	-1.4	2.3	-2.2
	Exp	0.7(7)	1.2(7)	-1.9(7)	2.5(9)	-2.3(9)
$\rho z_1^3(11)$	HF	1.0	1.0	-2.3	3.0	-2.3
	B3LYP	1.1	1.1	-2.4	2.9	-2.4
	Exp	2.4(6)	2.0(6)	-3.5(7)	0.2(8)	-1.2(8)
$\rho z_1^3(12)$	HF	0.9	0.9	-2.2	3.0	-2.2
	B3LYP	1.0	1.0	-2.3	2.9	-2.3
	Exp	0.6(5)	2.8(5)	-4.1(6)	3.3(7)	-2.5(7)
$\rho z_2^6(9)$	HF	0.5	0.5	-1.4	2.0	-1.4
	B3LYP	0.5	0.5	-1.3	1.7	-1.3
	Exp	1.8(20)	2.5(18)	-6.5(21)	0.4(21)	1.8(24)
$\rho z_2^3(10)$	HF	0.7	-0.1	-0.1	0.1	-0.5
	B3LYP	0.8	0.0	-0.1	0.1	-0.6
	Exp	1.0(5)	-0.1(6)	0.2(8)	-1.1(8)	0.1(7)
$\rho z_2^4(11)$	HF	0.7	0.2	-1.1	1.8	-1.5
	B3LYP	1.0	0.4	-1.4	2.0	-1.7
	Exp	0.8(11)	-1.6(9)	-0.6(12)	1.6(12)	-0.1(11)
$\rho z_2^3(13)$	HF	0.4	0.4	-0.8	1.0	-0.8
	B3LYP	0.5	0.5	-1.0	1.2	-1.0
	Exp	-0.6(5)	1.0(9)	-1.6(8)	0.9(9)	0.3(11)
$\rho z_3^9(14)$	HF	0.4	0.4	-1.1	1.6	-1.1
	B3LYP	0.6	0.6	-1.1	1.5	-1.1
	Exp	0.2(5)	1.2(5)	-1.8(6)	1.4(7)	-0.8(7)

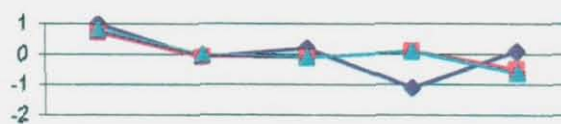
Figura 5.1: Representación de las distorsiones angulares ($^{\circ}$) experimentales (—) y por métodos HF (—) y B3LYP (—) para los compuestos indicados en la cabecera de cada gráfica.



$pz_2^6(9)$ R3=H
R4=NO₂
R5=H



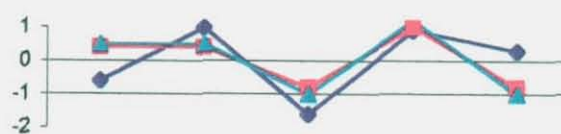
$pz_2^3(10)$ R3=NH₂
R4=COMe
R5=Me



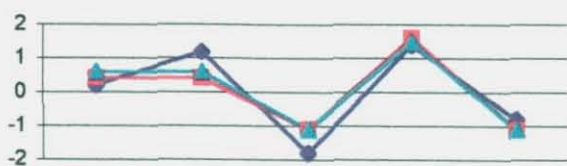
$pz_2^4(11)$ R3=CONH₂
R4=Br
R5=Me



$pz_2^3(13)$ R3=Me
R4=H
R5=Me



$pz_3^9(14)$ R3=COOH
R4=NO₂
R5=COOH



$pz_1^3(12)$ R3=^tBu
R4=NO₂
R5=^tBu



5.3 MÉTODOS MECANOCUÁNTICOS FRENTE A CRISTALOGRAFÍAS EN LOS NUEVOS PIRAZOLES

Teniendo en cuenta los sustituyentes enlazados al anillo de pirazol y eliminando los que presentan desorden del protón se han comparado las geometrías de los compuestos 1-12 y 18. Las distorsiones se resumen (Tabla 5.2) y se representan (Fig. 5.2) de forma análoga al apartado anterior.

De nuevo existe un gran acuerdo entre los dos métodos teóricos y entre estos y las distorsiones experimentales, observándose también como disminuye el ángulo en N1 y aumenta el ángulo en N2 respecto al valor obtenido teóricamente.

Las pequeñas distorsiones angulares observadas en muchos de estos compuestos corroboran el hecho de que los dos grupos predominantes, amino y etoxicarbonilo, producen distorsiones, según los datos teóricos, inferiores a 0.2° , valor que está dentro del intervalo de error (3σ) experimental.

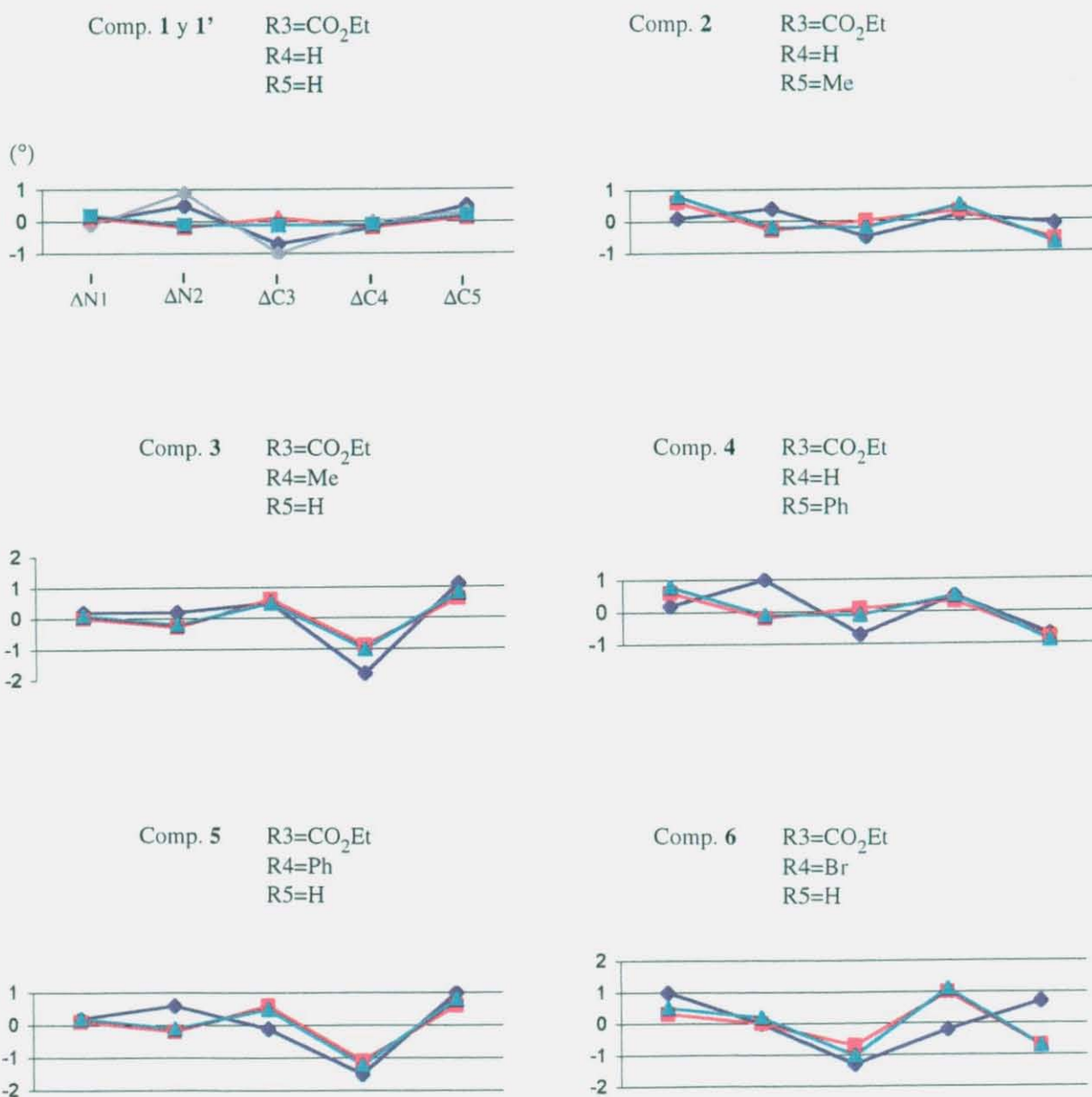
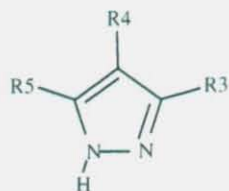
El átomo de bromo en el compuesto 6, monosustituido, parece no afectar al ángulo *ipso* (C5-C4-C3) y produce el efecto contrario al esperado en el ángulo N1-C5-C4 mientras que en los demás compuestos bromados 7 y 8 el acuerdo teórico-experimental es muy grande.

El compuesto para el que más discrepancias se observa es el 4,5-dimetilpirazol (18), sugiriendo un posible grado de desorden en el cristal tal como señalábamos en el capítulo anterior.

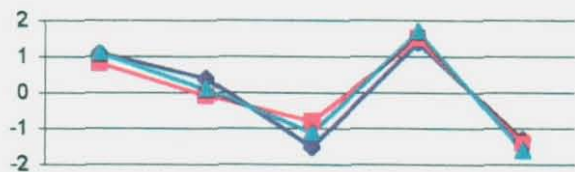
Tabla 5.2 Distorsiones angulares ($^{\circ}$) respecto a la molécula de pirazol obtenidas por métodos teóricos (HF y B3LYP) y experimentalmente

		$\Delta N1$	$\Delta N2$	$\Delta C3$	$\Delta C4$	$\Delta C5$
1	HF	0.1	-0.2	0.1	-0.2	0.1
	B3LYP	0.2	-0.1	-0.1	-0.1	0.2
	Exp	0.0(4)	0.5(4)	-0.7(4)	-0.2(5)	0.5(5)
1'	Exp	-0.1(4)	0.9(4)	-1.0(5)	0.0(5)	0.3(6)
2	HF	0.6	-0.3	0.0	0.3	-0.6
	B3LYP	0.8	-0.2	-0.2	0.5	-0.7
	Exp	0.1(4)	0.4(4)	-0.5(5)	0.2(5)	-0.1(5)
3	HF	0.0	-0.3	0.6	-0.9	0.6
	B3LYP	0.1	-0.2	0.5	-1.0	0.8
	Exp	0.2(4)	0.2(4)	0.5(4)	-1.8(5)	1.1(5)
4	HF	0.6	-0.2	0.1	0.3	-0.8
	B3LYP	0.8	-0.1	-0.1	0.5	-0.9
	Exp	0.2(4)	1.0(4)	-0.7(4)	0.5(5)	-0.7(5)
5	HF	0.1	-0.2	0.6	-1.1	0.6
	B3LYP	0.2	-0.1	0.5	-1.2	0.8
	Exp	0.2(4)	0.6(4)	-0.1(4)	-1.5(5)	1.0(5)
6	HF	0.3	0.0	-0.7	1.0	-0.7
	B3LYP	0.5	0.2	-1.0	1.1	-0.7
	Exp	1.0(7)	0.0(6)	-1.3(7)	-0.2(8)	0.7(7)
7	HF	0.8	-0.1	-0.8	1.5	-1.4
	B3LYP	1.1	0.1	-1.1	1.7	-1.6
	Exp	1.1(4)	0.4(4)	-1.5(5)	1.4(5)	-1.3(5)
8	HF	0.8	0.0	-0.7	1.5	-1.6
	B3LYP	1.1	0.2	-1.0	1.7	-1.8
	Exp	1.2(5)	0.8(5)	-1.4(6)	0.8(6)	-1.3(6)
8'	Exp	1.4(6)	1.3(6)	-2.4(8)	2.0(7)	-2.1(8)
9	HF	0.0	-0.7	1.1	-1.0	0.3
	B3LYP	0.2	-0.5	1.1	-0.8	0.2
	Exp	-0.5(4)	-0.2(4)	0.3(5)	-0.2(6)	0.7(5)
10	HF	0.1	0.1	-0.1	-0.1	-0.1
	B3LYP	0.1	0.1	0.0	-0.2	0.0
	Exp	-0.3(4)	0.3(5)	-0.2(5)	-0.1(6)	0.4(6)
10'	Exp	-0.8(4)	1.0(5)	0.3(5)	-0.5(6)	0.1(6)
11	HF	0.5	0.5	-0.9	0.9	-0.9
	B3LYP	0.6	0.6	-1.0	1.0	-1.0
	Exp	-0.5(4)	1.2(4)	-1.4(4)	1.1(5)	-0.2(5)
12	HF	0.6	-0.1	-0.1	0.4	-0.8
	B3LYP	0.7	0.0	-0.2	0.6	-1.0
	Exp	0.0(4)	0.1(4)	-0.1(4)	0.6(5)	-0.5(5)
18	HF	0.4	-0.2	0.4	-0.2	-0.2
	B3LYP	0.5	-0.2	0.5	-0.3	-0.3
	Exp	-2.3(5)	1.9(5)	-0.6(4)	-0.6(5)	1.7(5)

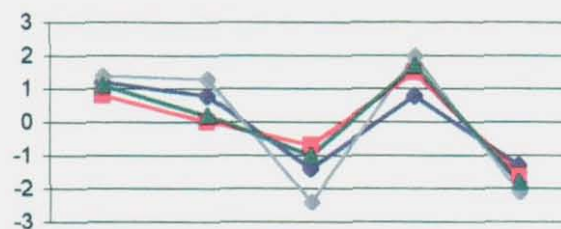
Figura 5.2: Representación de las distorsiones angulares ($^{\circ}$) experimentales (—, —) y por métodos HF (—) y B3LYP (—) para los compuestos indicados en la cabecera de cada gráfica.



Comp. 7 R3=CO₂Et
R4=Br
R5=Me



Comp. 8 y 8' R3=CO₂Et
R4=Br
R5=Ph



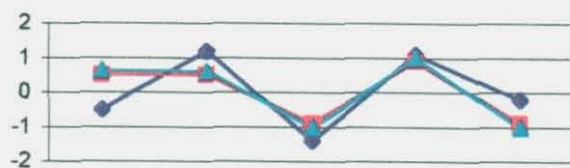
Comp. 9 R3=OH
R4=H
R5=CO₂Et



Comp. 10 y 10' R3=H
R4=NH₂
R5=H



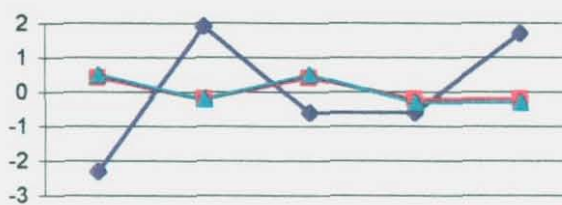
Comp. 11 R3=Me
R4=NH₂
R5=Me



Comp. 12 R3=NH₂
R4=H
R5=Ph



Comp. 18 R3=H
R4=Me
R5=Me



5.4 CONCLUSIONES

A partir de los resultados presentados en este capítulo se pueden extraer las siguientes conclusiones

- Ambos métodos teóricos (HF y B3LYP) predicen prácticamente las mismas distorsiones angulares y muestran que los efectos producidos por dos o más sustituyentes son aditivos
- Las analogías observadas entre los resultados teóricos y experimentales corroboran la adecuación de los primeros en los estudios de la influencia de los sustituyentes en la estructura primaria
- En general las observaciones experimentales muestran un mayor grado de distorsión que los resultados obtenidos teóricamente, posiblemente debido a la influencia del campo cristalino y a las diferencias inherentes entre ambos métodos. Experimentalmente observamos una disminución del ángulo en N1 y un aumento del ángulo en N2 respecto de los resultados obtenidos teóricamente, lo cual podría ser atribuible al sistema de enlaces de hidrógeno al que dan lugar estos compuestos y a un posible grado de desorden del protón NH

Capítulo 6: ESTRUCTURA CRISTALINA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X

6.1 INTRODUCCIÓN

En el capítulo 4 se ha realizado el estudio de la estructura molecular o estructura primaria de los nuevos compuestos presentados en esta Memoria (ver el esquema que se adjunta con este ejemplar) y en este capítulo se va a llevar a cabo el estudio de su estructura cristalina (estructura secundaria, terciaria y cuaternaria), para ello los compuestos los vamos a clasificar de forma análoga a los recopilados en el capítulo de antecedentes (capítulo 2), según los posibles dadores de enlace de hidrógeno

- Pirazoles con un único dador, **1-8, 17 y 18**
- Pirazoles con varios dadores, entre los que encontramos al compuesto **9** con un grupo hidróxilo y a los compuestos **10-16** con un grupo amino
- Sales de pirazol, compuestos **20-24**
- Complejos de inclusión, donde incluimos el único compuesto que presentamos de este tipo, **25**

El compuesto **19** queda fuera de esta clasificación por ser el único pirazol NR, esto es, sin ningún dador potencial de enlaces de hidrógeno y, como vimos anteriormente, su principal interés estribaba en el estudio de la estructura molecular

6.2 PIRAZOLES CON UN ÚNICO DADOR

Los compuestos **1-8** son etoxicarbonil derivados y, además del nitrógeno de tipo piridina, presentan dos átomos de oxígeno como posibles aceptores de enlaces de hidrógeno. Los derivados metilados, **17 y 18**, no poseen en su estructura más dadores o aceptores de enlaces de hidrógeno que los nitrógenos del anillo de pirazol

6 2 1 ESTRUCTURA SECUNDARIA

La estructura secundaria en estos compuestos se debe a interacciones intermoleculares del tipo NH...N, o bifurcadas del tipo NH... (N,O), Tabla 9 19 del apéndice 9 3, de tal modo que los motivos secundarios son

- Los compuestos **1**, **1'**, **2**, **3**, **5**, **6**, **7** y **17**, forman cadenas

La estructura secundaria de los derivados 3-etoxicarbonilpirazol, **1-7**, parece estar influenciada (como veremos con más detalle más adelante) por el tamaño del sustituyente en C5, observándose cadenas cuando R5=H o Me y tetrámeros cuando R5=Ph. La interacción más fuerte que une las moléculas en cadenas depende de la conformación del grupo ester respecto de los átomos de nitrógeno del pirazol. Para una conformación *cis*, ángulo de torsión N2-C3-C6=O7 ~ 0° (**1**, **1'**, **3**, **5**, **6** y **7**) la interacción NH...O=C es más fuerte que la NH...N, mientras que para una conformación *trans*, N2-C3-C6=O7 ~ 180° (**2**), sucede lo contrario.

Las moléculas independientes en el compuesto **17** forman cadenas a lo largo de la dirección [001], mediante interacciones NH...N, de forma análoga al compuesto pz₁²(**2**) cuya estructura es pseudoisomorfa, Fig. 6 4

- Los compuestos **4**, **8** y **8'**, presentan una estructura secundaria de tetrámeros

Los tetrámeros en **4** están formados por las dos moléculas independientes y las relacionadas por eje binario, mientras que en **8** y **8'** las cuatro moléculas están relacionadas por ejes cuaternarios de inversión. Los dos tetrámeros en **8** están relacionados por un centro de simetría, mientras que en **8'** solamente es un pseudocentro debido a la diferente conformación de la cadena etoxicarbonilo.

- El compuesto **18** da lugar a trímeros

Las seis moléculas independientes forman dos trímeros relacionados por un pseudocentro de simetría.

En todos estos compuestos las distancias N-N observadas están en el intervalo (2 814(3)-3 280(5)Å). Los enlaces de hidrógeno que dan lugar a las cadenas de los derivados etoxicarbonilos son bifurcados NH...N(O) y cuanto más fuerte es el enlace NH...O (en cuanto a distancias y ángulo) más débil es el enlace NH...N encontrándose valores en las distancias N-N superiores incluso a la suma de radios de van der Waals (3 16Å, [133]) en los compuestos **3** (3 178(2)Å), **5** (3 161(3)Å) y **7** (3 280(5)Å).

Los ángulos de torsión del sintón supramolecular que involucran a los átomos de nitrógeno unidos mediante enlaces covalentes y no covalentes alternados, y que caracterizan la conformación de estas estructuras secundarias, se dan en las tablas 6 1 y 6 2. Por lo general, tal como se observa en los estudios realizados en el capítulo 2, los ángulos de torsión en los enlaces covalentes son menores que aquellos en los enlaces no covalentes. Y al igual que se observa en la conformación del sintón 3 (Tabla 2 4 del apartado 2 2 1 1) el pseudoanillo de los tetrámeros presenta torsiones menores de 30° en los enlaces covalentes (N-N-N) y torsiones en el intervalo (45-120°) en los enlaces no covalentes (N-N-N). Los pseudoanillos formados por los seis nitrógenos unidos a través de enlaces covalentes y no covalentes en el compuesto **18** presentan una conformación de bote distorsionado hacia un bote torcido poco plegada (amplitud de plegamiento total $Q_T=0 147(3)$ y $0 124(3)$ Å, y fases de pseudorotación ϕ y $\theta=46(1)$, $97(1)^\circ$ y $55(1)$, $85(1)$ *versus* 60/30, 90° para las correspondientes conformaciones de bote y bote torcido sin distorsionar) [148].

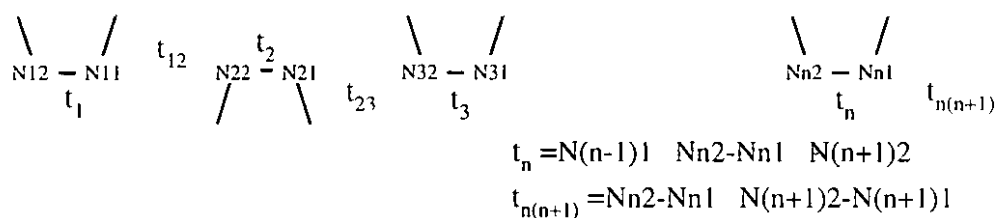
Entre los siete compuestos que presentan una estructura secundaria en cadenas observamos uno (**17**) que forma cadenas de paso seis, y los restantes forman cadenas de paso dos. De entre los compuestos que forman cadenas de paso 2, aquellos que sustituyen el hidrógeno en posición R5 por un grupo metilo (**2** y **7**) presentan los mayores ángulos de torsión en los enlaces covalentes (t_n) incluso mayores que los observados para los pirazoles recogidos en la bibliografía (Tabla 2 3 del apartado 2 2 1 1), y sus ángulos de torsión ($t_{n(n+1)}$) están próximos a 90°.

Tabla 6 1 Angulos de torsion (°) en los pseudoanillos de los trimeros y tetrameros (sintones 3 y 4)



Trímeros	t_1	t_{12}	t_2	t_{23}	t_3	t_{31}		
18	-8 8(3)	0 5(4)	8 7(3)	-11 5(3)	4 1(3)	6 1(3)		
	-8 8(3)	1 4(3)	6 4(3)	-6 9(3)	0 2(3)	8 4(3)		
Tetrameros	t_1	t_{12}	t_2	t_{23}	t_3	t_{34}	t_4	t_{41}
4	-2 9(2)	-56 8(2)	-11 1(2)	105 7(2)	-2 9(2)	-56 8(2)	-11 1(2)	105 7(2)
8	6 6(4)	-81 1(5)	-6 6(4)	81 1(5)	6 6(4)	-81 1(5)	-6 6(4)	81 1(5)
8'	8 4(6)	-80 8(8)	-8 4(6)	80 8(8)	8 4(6)	-80 8(8)	-8 4(6)	80 8(8)
	5 4(6)	-81 3(8)	-5 4(6)	81 3(8)	5 4(6)	-81 3(8)	-5 4(6)	81 3(8)

Tabla 6 2 Angulos de torsion (°) en la estructura secundaria de cadenas (sinton 4)



Cadenas de paso 2

	t_1	t_{12}	t_2	t_{23}
1	-18 9(4)	-175 1(3)	18 9(4)	175 1(3)
1'	-19 8(8)	-174 7(6)	19 8(8)	174 7(6)
2	56 6(3)	89 2(3)	56 6(3)	89 2(3)
3	1 9(4)	177 8(3)	1 9(4)	177 8(3)
5	-31 3(6)	-142 0(4)	-31 3(6)	-142 0(4)
6	-1 4(19)	-178 4(13)	-1 4(19)	-178 4(13)
7	-67 5(5)	-95 6(5)	-67 5(5)	-95 6(5)

Cadenas de paso 6

	t_1	t_{12}	t_2	t_{23}	t_3	t_{34}	
17	9 8(2)	180 0(2)	-9 8(2)	120 2(2)	-23 3(2)	120 2(2)	
		t_4	t_{45}	t_5	t_{56}	t_6	t_{67}
		-9 8(2)	180 0(2)	9 8(2)	-120 2(2)	23 3(2)	-120 2(2)

6.2.2 ESTRUCTURA TERCIARIA Y CUATERNARIA

Como ya hemos mencionado en el apartado anterior el sustituyente en C5, que parece afectar a su estructura secundaria, también provoca diferencias entre los modos de empaquetamiento de las cadenas según sea R5 un hidrógeno o un grupo metilo. Para R5=H (**1**, **1'**, **3**, **5** y **6**) se observan capas formadas por cadenas relacionadas por centros de simetría en el compuesto **5** y simple traslación en los demás compuestos, con los anillos de pirazol coplanares entre sí, Fig. 6.1. En **5** se produce una distorsión de la planaridad de las láminas, debido probablemente a la presencia de un Ph en C4, más voluminoso que un H, Me o Br, encontrándose un ángulo entre los anillos de pirazol contiguos de 24.7(2)°, Fig. 6.1c y d. Para R5=Me (**2** y **7**) se observa un empaquetamiento de tipo *herringbone*, Fig. 6.2, con los anillos de pirazol formando ángulos de 73.0(1) y 53.0(2)° en **2** y **7** respectivamente.

La distancia entre las cadenas dentro de las capas parece depender directamente del tamaño del sustituyente en C4: 12.95 Å (R4=H), 14.10 Å (R4=Me), 14.50 Å (R4=Br) y 16.92 Å (R4=Ph). No se observan contactos entre las cadenas de una capa, y la estructura terciaria de este primer modo de empaquetamiento en láminas viene dada por el apilamiento de éstas, produciéndose interacciones CH... π (pz) entre las capas en los compuestos **1**, **1'**, **3** y **5**, Tabla 9.19, e interacciones de van der Waals en el resto.

La estructura terciaria en **2**, **7** y **17** se debe a contactos de van der Waals entre las cadenas, además de interacciones CH... π (pz) también entre éstas en **7**, Fig. 6.2 y 6.4.

La estructura terciaria de **4**, **8** y **8'** es topológicamente similar, pero las interacciones débiles C-H...O=C unen los tetrámeros en capas paralelas al plano *ab* en **4** y dan lugar a la estructura tridimensional en **8** y **8'**, Fig. 6.3 y Tabla 9.19.

El cristal del compuesto **18** se forma por una alternancia de capas, A, B, B', A', las cuales se forman a partir de un solo trímero independiente, A o B, (Fig. 6.5). No se observan contactos cortos entre los trímeros que forman una capa, ni entre las capas del mismo trímero, A...A' o B...B', pero sí existen interacciones débiles, C-H... π (anillo de pirazol), uniendo las capas formadas por diferentes trímeros (A y B) a lo largo de la dirección [100], Tabla 9.19.

Figura 6 1 Vista de una de las capas de cadenas (a y c) y empaquetamiento de las capas sobre el eje **b** (b y d) de la estructura de los compuestos 1 y 5

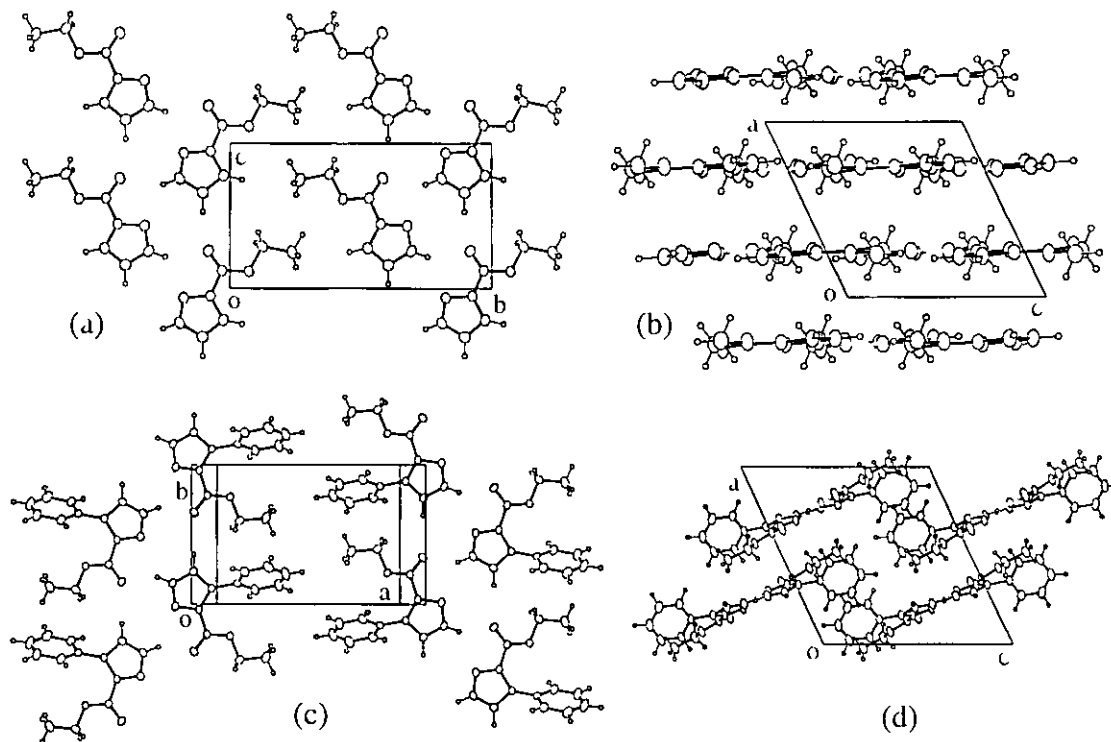


Figura 6 2 Proyeccion sobre el eje **a** y **b**, mostrando una cadena y la relacionada por traslacion (a), y la estructura cristalina (b), del compuesto 2

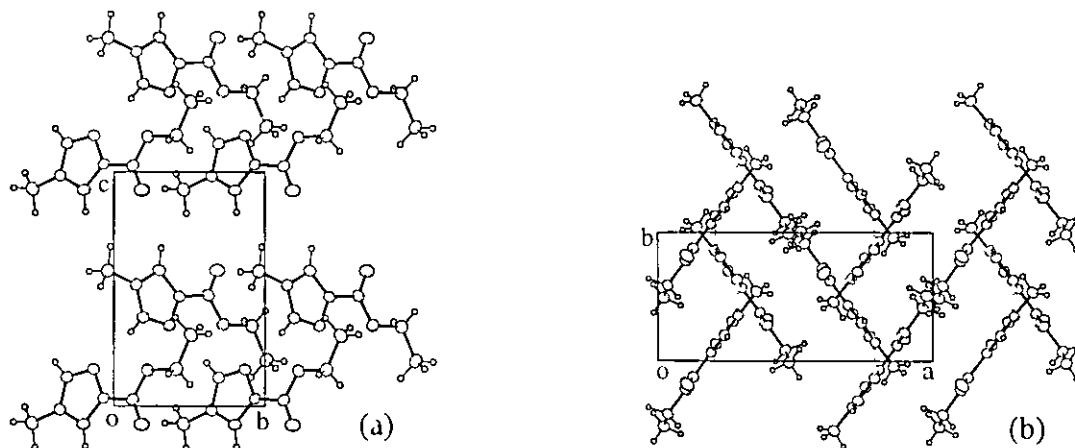


Figura 6 3 (a) Vista de una capa de tetrámeros y (b) proyeccion sobre el eje **b** de la estructura cristalina del compuesto 4

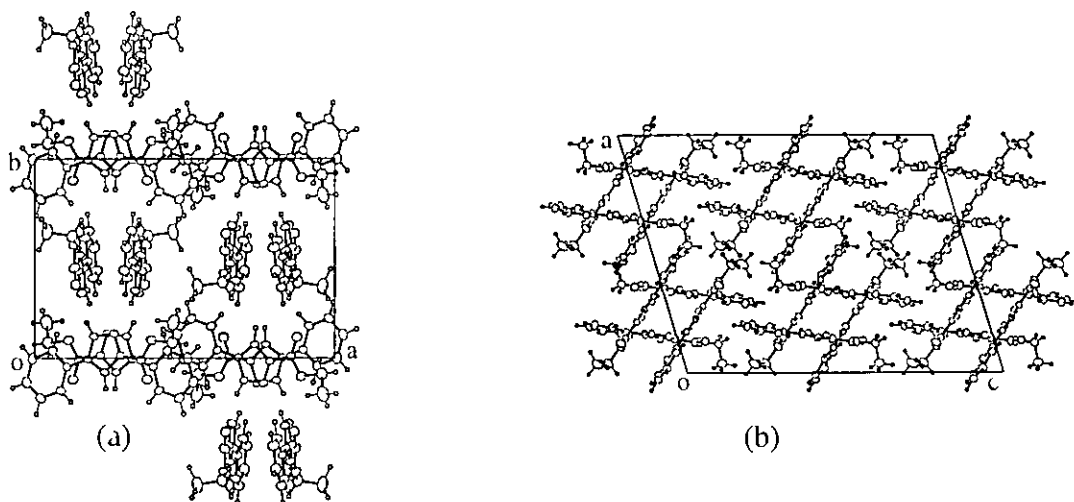


Figura 6 4 (a) Estructura secundaria y (b) proyección sobre el eje **c** de la estructura cristalina del compuesto 17

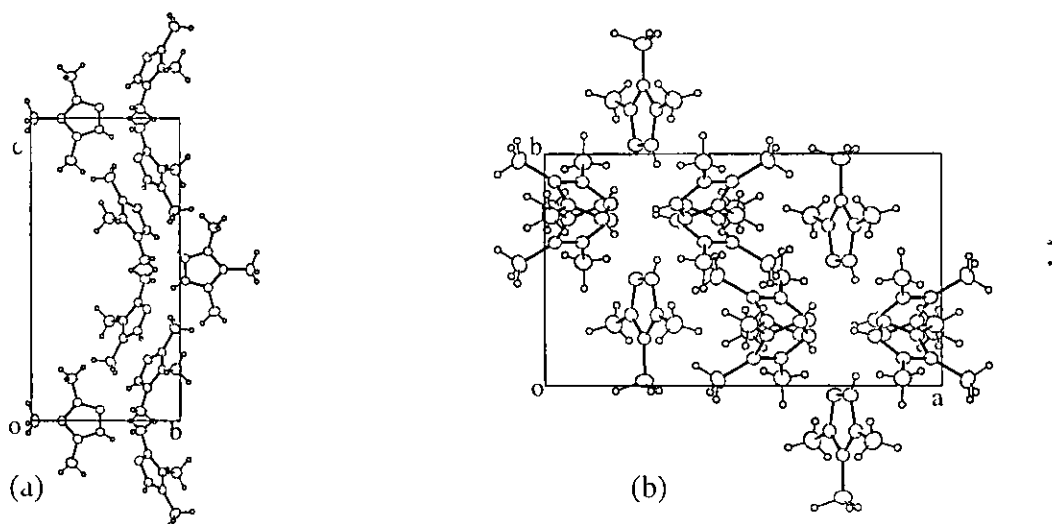
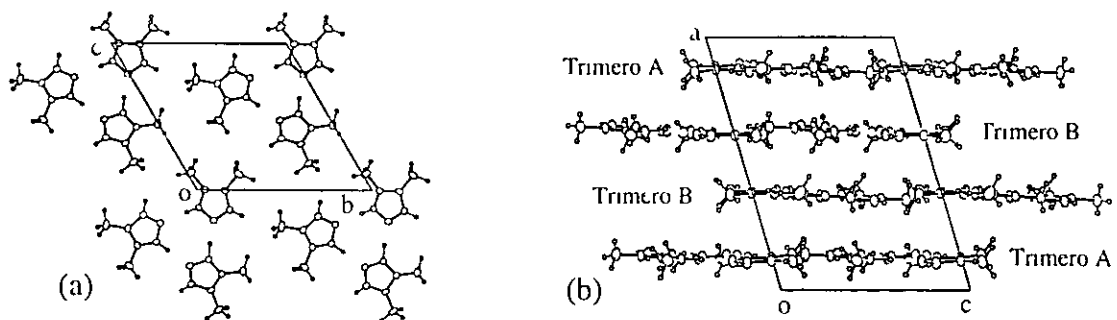


Figura 6 5 (a) Proyeccion sobre el eje **a** de la capa A y (b) proyección sobre el eje **b** de la estructura del compuesto 18



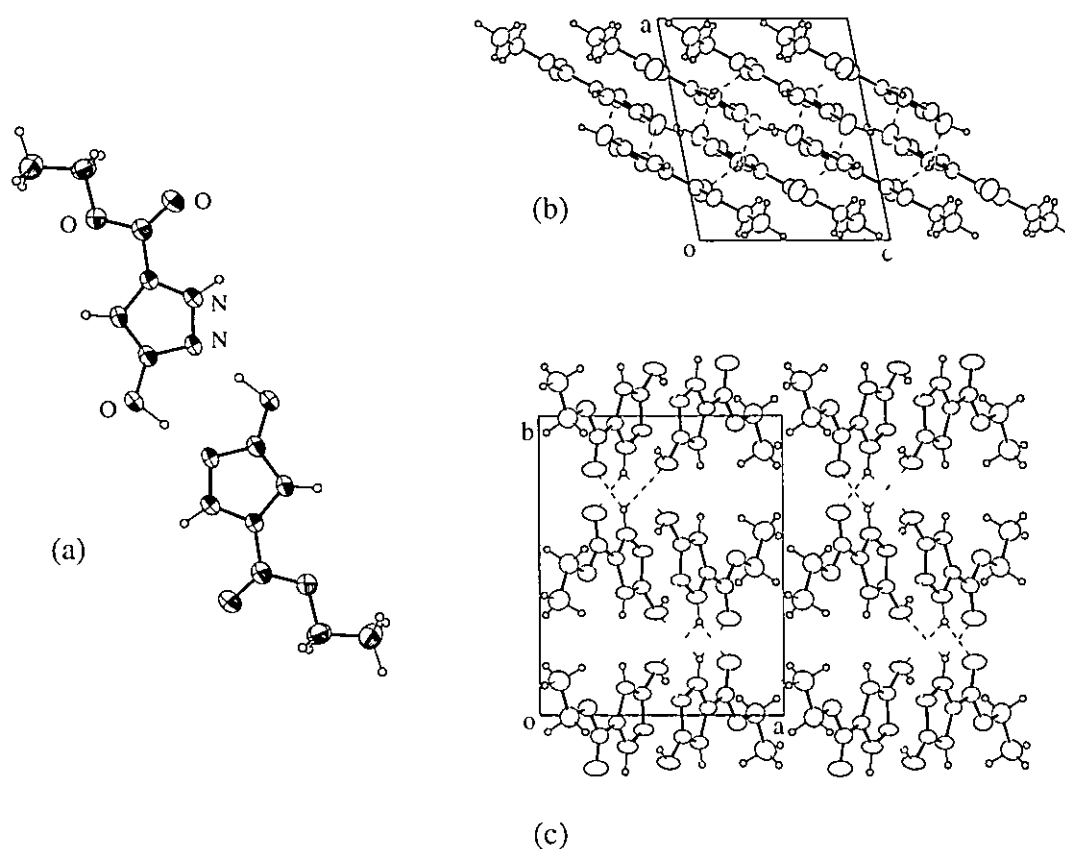
6.3 PIRAZOLES CON OTROS DADORES ADEMÁS DEL NH

Como ya hemos mencionado, entre ellos encontramos a los compuestos 9-16 de todos ellos sólo los compuestos 10' y 15 mantienen el contacto NH(pz) N(pz) responsable de su estructura secundaria. Y como ya se ha observado en los compuestos recogidos en la bibliografía (apartado 2.2.3) la estructura secundaria dominante es del tipo cadena.

6.3.1 PIRAZOL CON UN DADOR HIDRÓXILO

El compuesto 9 presenta una estructura secundaria dimérica formada a través de enlaces fuertes de hidrógeno OH...N que unen dos moléculas centrosimétricas, Tabla 9.19 del apéndice 9.3, Fig. 6.6 a.

Figura 6.6 (a) Dimero, y empaquetamiento a lo largo de los ejes (b) b y (c) c del compuesto 9, mostrando las capas de dímeros y las interacciones entre éstos.



Estos dímeros se sitúan paralelos formando láminas perpendiculares a la dirección [201], Fig 6 6 b Entre dímeros de diferentes láminas se forma un enlace de hidrógeno bifurcado NH (OH/O=C), Tabla 9 19, Fig 6 6 c que da lugar a una segregación en capas (100), tal como se observa en los empaquetamientos de los dímeros recogidos en la bibliografía (apartado 2 2 2 1), de modo que se enfrentan los grupos etilo de la cadena etoxicarbonil en una región bidimensional "hidrófoba"

6 3 2 PIRAZOLES CON UN DADOR AMINO

Entre éstos encontramos dos formas polimórficas del compuesto 4-aminopirazol (**10** y **10'**), un derivado 3,5-dimetil de este compuesto (**11**) y una serie de derivados 3(5)-amino-5(3)-arilpirazol (**12-16**), de los cuales uno, el **13**, incluye moléculas de agua en su estructura

Las dos formas polimórficas, **10** y **10'**, presentan una estructura secundaria en cadenas, a lo largo de las direcciones [011] y [001] respectivamente, dirigidas por interacciones NH N diferentes, Fig 6 7 En ellas el dador involucrado en los contactos más fuertes es el nitrógeno del anillo de pirazol y el aceptor para el primer polimorfo (**10**) es el nitrógeno del grupo amino, mientras que para el segundo (**10'**) es el nitrógeno del pirazol, Tabla 9 19 En **10** las cadenas se unen a lo largo de las otras dos direcciones del espacio, por contactos NH(NH₂) N(pz) para dar el cristal El compuesto **10'** tiene una estructura terciaria de láminas onduladas ac, debido a interacciones NH(NH₂) N(NH₂) y su estructura cuaternaria viene dada por enlaces de hidrógeno NH(NH₂) N(pz) que unen estas láminas por traslación en el eje b

La estructura cristalina del compuesto **11** presenta una topología en la red de enlaces de hidrógeno diferente a la de los dos polimorfos **10** y **10'** A pesar de ello, los nitrógenos del anillo de pirazol y el grupo amino se encuentran enlazados del mismo modo que en el polimorfo **10**, Tabla 9 19 La interacción más fuerte NH(pz) N(NH₂) da lugar a una estructura secundaria en cadenas a lo largo del eje b, que se asocian por contactos NH(NH₂) N(pz) formando láminas onduladas perpendiculares al eje a, Fig 6 8 Estas láminas se unen para formar la estructura cuaternaria del cristal por contactos NH(NH₂) N(pz)

Figura 6 7 Empaquetamiento cristalino a lo largo de los ejes **c** y **b** de los compuestos **10** (a y b) y **10'** (c y d)

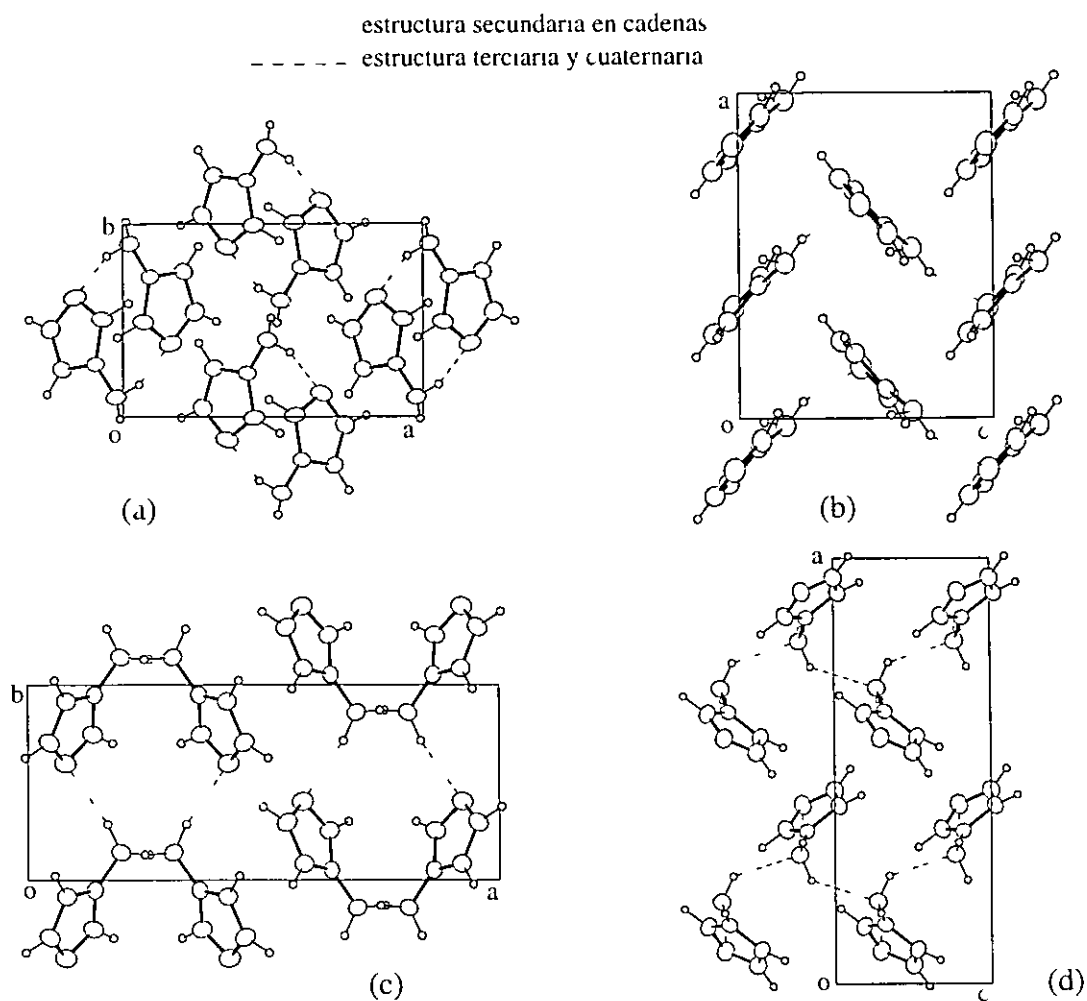
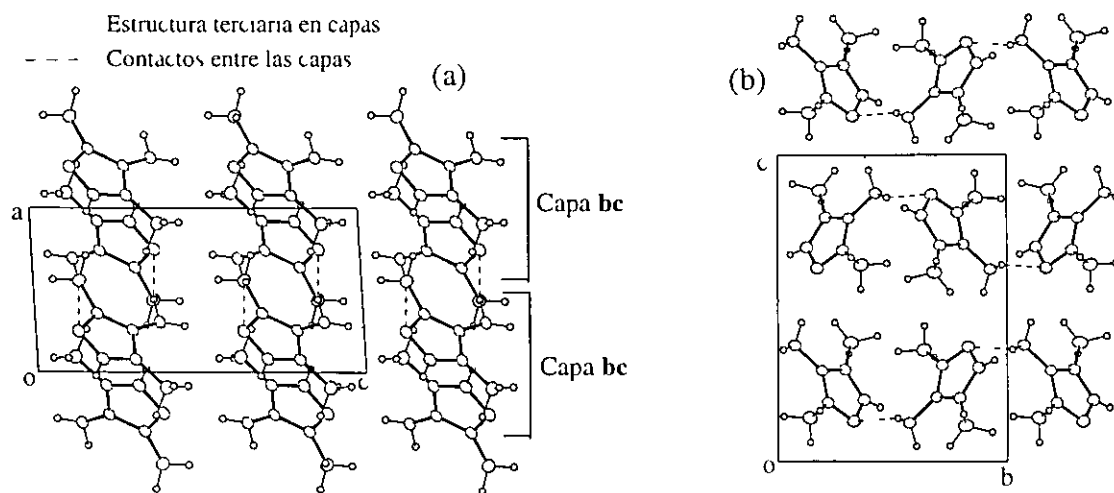


Figura 6 8 Proyección sobre los ejes (a) **b** y (b) **a** de la estructura cristalina del compuesto **11**



La estructura secundaria del compuesto **15** y los empaquetamientos de todos los derivados aminoarilpirazoles, **12-16**, se muestran en las figuras 6.9 y 6.10. La estructura cristalina de todos estos compuestos se debe principalmente a enlaces de hidrógeno N-H...N/O y en el compuesto **13** también a interacciones O-H...N en las cuales la molécula de agua está involucrada, (Tabla 9.19). En los compuestos **12-15**, donde el número de potenciales donadores de enlaces de hidrógeno es mayor que el número de potenciales aceptores, uno de los hidrógenos del grupo amino forma parte de contactos N-H... π con el anillo de pirazol o de fenilo.

El compuesto **12** (Fig. 6.10 a), presenta una estructura secundaria en cadenas alrededor de un eje helicoidal binario paralelo al eje **b**, con interacciones NH(NH₂)...N(pz), reforzadas por una segunda interacción, NH(pz)...N(NH₂), que relaciona moléculas por traslación a lo largo del mismo eje. Estas cadenas se unen por interacciones del tipo CH... π (pz/ph), para formar el cristal.

En el compuesto **13** (Fig. 6.10 b), la molécula de agua interviene como dador y aceptor de dos enlaces de hidrógeno y se forman dímeros a través de esta molécula de agua alrededor de un centro de inversión por interacciones NH(pz)...O(H₂O) y OH(H₂O)...N(pz). Un enlace de hidrógeno adicional de la molécula de agua al grupo amino, OH(H₂O)...N(pz), permite una disposición del tipo cadena en el eje **b** y estas cadenas se unen en láminas (**bc**) por otros enlaces NH(NH₂)...O(H₂O). La estructura tridimensional se obtiene juntando estas láminas a través de interacciones C-H... π (ph).

Las dos moléculas independientes en **14** (Fig. 6.10 c) exhiben un modelo diferente de enlaces de hidrógeno, se unen por medio de dos enlaces análogos NH(NH₂)...N(pz) originando cadenas a lo largo de **c**. Estas cadenas se emparejan alrededor de centros de simetría por medio de enlaces de hidrógeno NH(pz)...N(pz) de uno de los pirazoles, y se refuerza esta unión por medio del enlace NH(pz)...N(NH₂) que forma el otro pirazol. En el siguiente nivel estructural se observan capas paralelas a los planos (100) debidos a la interacción débil NH(NH₂)...N(pz), y reforzados por contactos N/C-H... π (pz/ph). Por último la unión de estas láminas para la formación del cristal se produce por contactos cortos Cl...Cl.

La unidad tetramérica en **15** (Fig. 6.9) se forma alrededor de centros de inversión a través de interacciones NH...N de los anillos de pirazol y éstos se ven reforzados por la

interacción amino-amino. Por el enlace de hidrógeno $\text{NH}(\text{NH}_2) \cdots \text{N}(\text{pz})$ se forman cadenas a lo largo del eje **b** y éstas se unen mediante contactos $\text{NH}(\text{NH}_2) \cdots \pi(\text{pz})$ dando lugar a una estructura terciaria en capas perpendiculares a la dirección (100). Fig. 6.10 d. El cristal o la estructura cuaternaria de este compuesto se forma a través de contactos cortos $\text{Br} \cdots \text{Br}$.

En el compuesto **16** (Fig. 6.10 e y f), las moléculas se unen por dos enlaces de hidrógeno $\text{NH}(\text{NH}_2/\text{pz}) \cdots \text{O}=\text{N}$ dando lugar a cadenas, las cuales se extienden a lo largo del eje **c**, y éstas se unen por medio de enlaces $\text{NH}(\text{NH}_2) \cdots \text{N}(\text{pz})$ en capas paralelas a los planos (103). No hay unión por enlace de hidrógeno entre una capa y la siguiente aunque se observa apilamiento entre los anillos de fenilo y de pirazol (Tabla 9.19).

Figura 6.9 Estructura secundaria del compuesto **15**

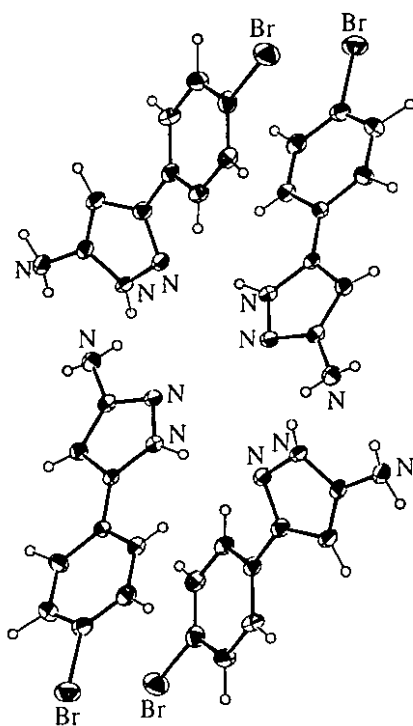
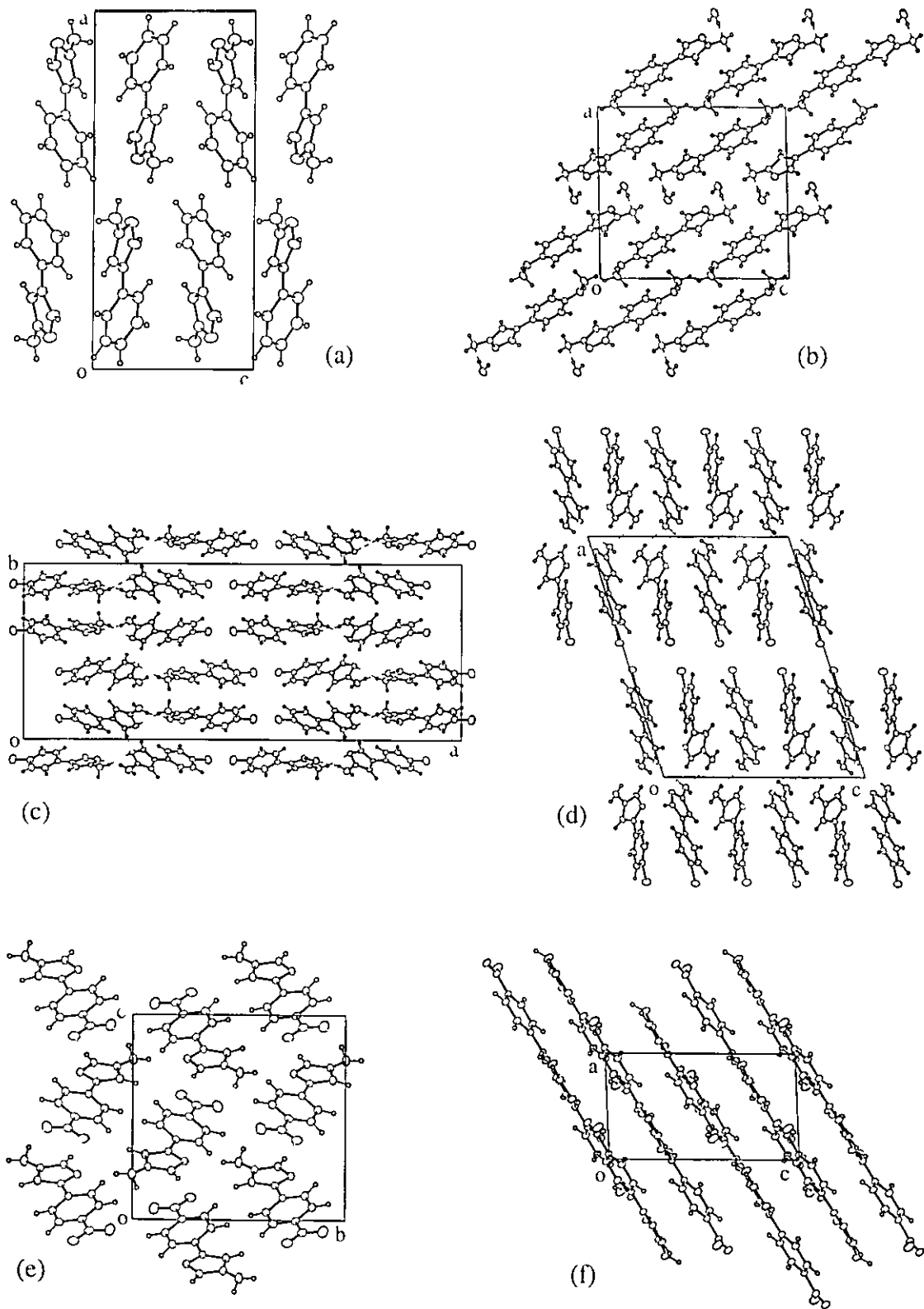


Figura 6 10 Vista de una proyección del empaquetamiento de los compuestos (a) 12, (b) 13, (c) 14, (d) 15 y (e y f) 16



6.4 SALES DE PIRAZOLINIO

Se han estudiado dos sales de bromo, **20** y **21** dos sales de cloro **22** y **23** y una sal pícrica, **24**

6 4 1 SALES DE BROMO Y CLORO

Estas cuatro sales presentan una estructura secundaria dimérica. En las tres primeras (**20-22**), estos dímeros se forman por interacciones que unen los aniones y cationes (Fig 6 11 a), tal como se observa en el compuesto pz+(**2**) recogido en la bibliografía. En la última sal, **23**, además intervienen dos moléculas de agua que participan en tres enlaces de hidrógeno cada una, y sirven de puente entre los cationes y los aniones que forman el dímero, (Fig 6 11 b)

El sistema de enlaces de hidrógeno en los compuestos no hidratados forma un pseudoanillo de seis miembros excluyendo los átomos de hidrógeno. Mientras que en **20** este anillo es casi plano ($Q_T=0.016(7)\text{Å}$) en los otros dos compuestos aparece plegado, (amplitud de plegamiento total $Q_T=0.334(4)$ y $0.106(2)\text{Å}$ para **21** y **22** respectivamente). El anillo en el compuesto **21** presenta una conformación de bote ligeramente distorsionado (fases de pseudorotación ϕ y $\theta=55(1), 91(1)^\circ$ versus $60/90^\circ$ para la conformación de bote sin distorsionar). En el compuesto **22** la conformación es de sobre distorsionada hacia media silla (ϕ y $\theta=48(2), 47(1)^\circ$ versus $60/30, 45^\circ$). El anillo en el compuesto pz+(**2**) presenta una conformación de silla, ($Q_T=0.093(2)\text{Å}$ y $\theta=0(1)^\circ$)

La estructura cristalina presenta una disposición en *herringbone*, en **20** (Fig 6 12 a), en *sandwich herringbone*, en **21** y **22** (Fig 6 12 b), o en láminas onduladas, en **23** (Fig 6 12 c), sin observarse interacciones significativas entre ellos.

Figura 6 11 Estructura secundaria en dimerico en los compuestos (a) 21 y (b) 23

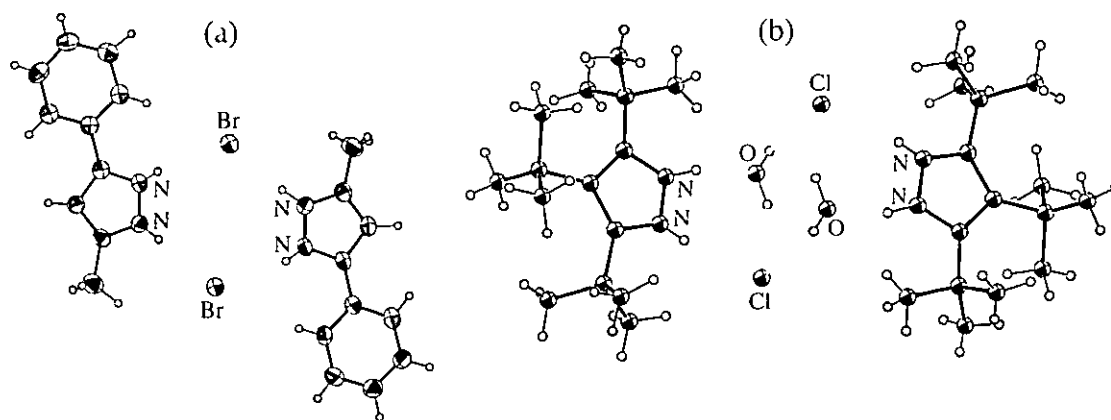
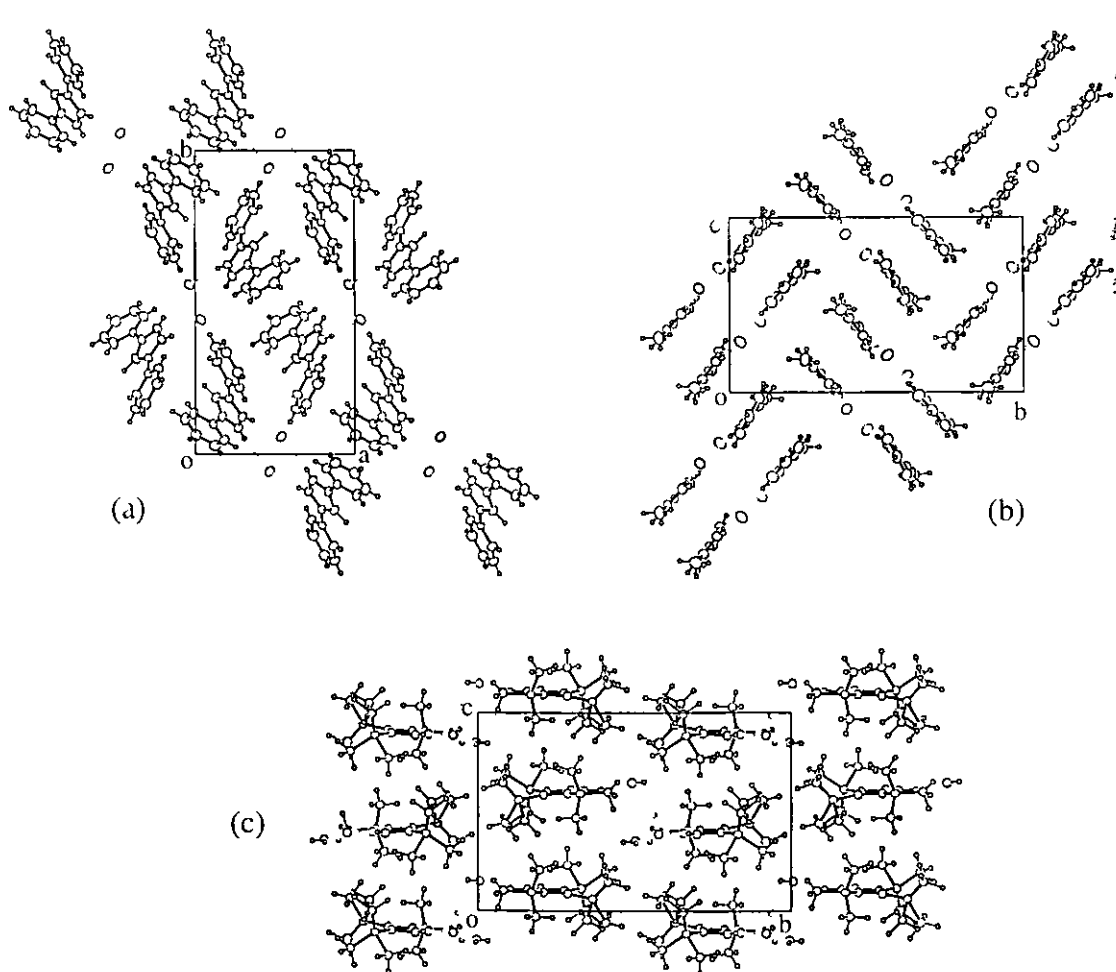


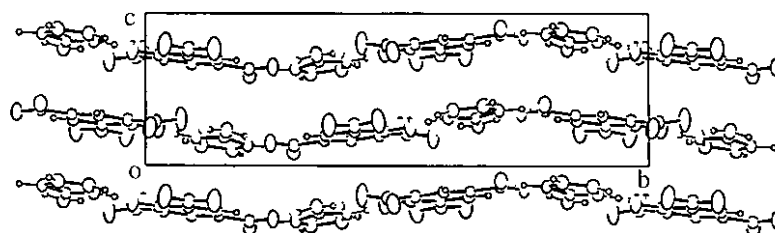
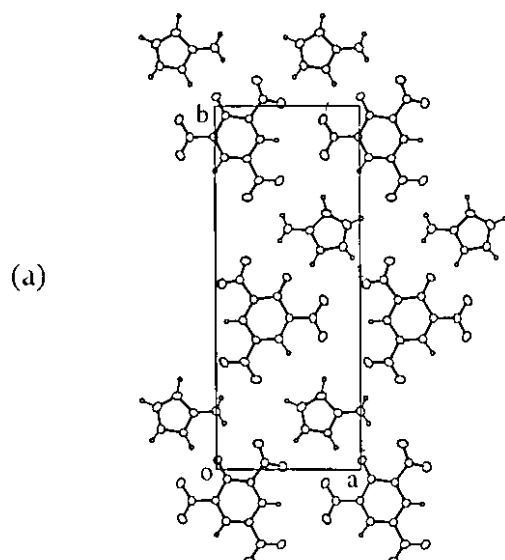
Figura 6 12 Proyección de la estructura cristalina (a) a lo largo del eje c del compuesto 20 y sobre el eje a de los compuestos (b) 21 y (c) 23



6 4 2 SAL PÍCRICA

Todos los potenciales dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno de este compuesto están involucrados en enlaces de hidrógeno. Se forma una estructura secundaria en láminas onduladas, perpendiculares al eje *c*, donde cada catión está rodeado de cuatro aniones y unido a éstos por nueve enlaces de hidrógeno. Estas láminas se apilan permitiendo contactos $\pi - \pi$ entre los anillos de los iones, Fig 6 13

Figura 6 13 (a) Proyección a lo largo del eje *c* de una de las capas y (b) vista del empaquetamiento cristalino sobre el eje *a* del compuesto **24**

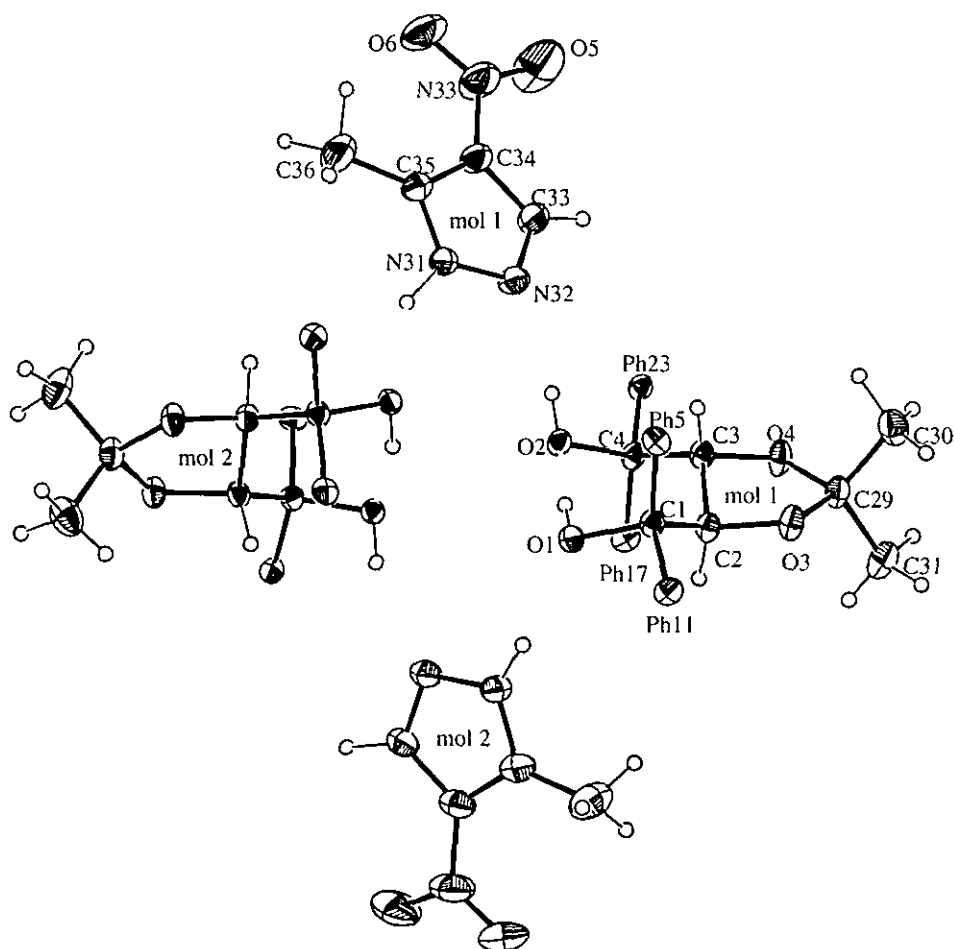


(b)

6.5 COMPLEJOS DE INCLUSIÓN

La estructura secundaria del compuesto **25** está formada por entidades moleculares que contienen dos dioles y dos pirazoles unidos a través de enlaces fuertes de hidrógeno N-H...O, O-H...O y O-H...N, dando lugar a un pseudoanillo de ocho miembros (sin tener en cuenta los átomos de hidrógeno) (Tabla 9.19 del apéndice 9.3, Fig. 6.14). El empaquetamiento de este dímero está gobernado por interacciones débiles C-H...O y C-H... π (ph) en las que están involucradas las moléculas de pirazol y de tolueno.

Figura 6.14 Estructura secundaria del compuesto **25** mostrando los enlaces de hidrógeno entre sus moléculas independientes (los anillos de fenilo se han omitido por motivos de claridad)



6.6 MODELO DE PREDICCIÓN DE LA ESTRUCTURA SECUNDARIA

El estudio de las diferentes estructuras secundarias presentadas por los compuestos estudiados en esta Memoria y las regularidades observadas entre la estructura primaria y secundaria en la serie etoxicarbonilo nos han permitido proponer un modelo de predicción de estructura secundaria, cuando solamente hay un potencial dador de enlaces de hidrógeno y uno o varios aceptores

En esta serie, la estructura secundaria parece estar dirigida por los sustituyentes en C3 (R3) y en C5 (R5), el sustituyente en C4 (R4) sólo parece afectar a la estructura terciaria y cuaternaria, de tal modo que, para un mismo sustituyente R3 tenemos

<u>R5</u>	<u>estructura secundaria</u>	<u>disposición de las cadenas</u>
H	cadena	láminas
Me	cadena	<i>herringbone</i>
Ph	tetrámeros	-

Todas estas observaciones nos han llevado a establecer una regla sencilla como modelo de predicción de la estructura secundaria, teniendo en cuenta los sustituyentes en C3 y C5, mediante la asignación de un peso como se indica a continuación, peso y tipo

- | | | | |
|---|--|---|---|
| 1 | R3/R5 = H, | 4 | R3/R5 = Ph o Ad, y |
| 2 | R3/R5 = Me, | 5 | R3/R5 = Bu ^t , SiMe ₃ o 2,5-dimetoxifenil |
| 3 | R3/R5 = COOR, NO ₂ o N ₃ , | | |

Esta regla agrupa la estructura secundaria por un lado en cadenas y trímeros, y por otro en dímeros y tetrámeros, de forma que observaremos dímeros o tetrámeros cuando la suma del peso asignado a ambos sustituyentes es mayor de cinco, mientras que se forman trímeros o cadenas cuando este peso sea menor o igual a cinco. Esta clasificación se muestra en la tabla 6.3

Es una tabla con dos entradas simétrica en la diagonal principal. La separación entre ambos grupos de estructura secundaria se representa por una línea escalonada a lo

largo de la otra diagonal. Con los datos disponibles no se ha podido distinguir dentro de cada agrupación, esto es, ni trímeros de cadenas ni dímeros de tetrámeros. Como se observa, este modelo permite no sólo agrupar los compuestos estudiados hasta la fecha, sino también predecir la estructura de nuevos compuestos como los indicados en las casillas vacías, marcadas con el símbolo (1) y los compuestos con sustituyentes más voluminosos a los de peso 5.

En este modelo de predicción se observan dos excepciones, los compuestos $pz_1^3(8)$ y $pz_1^2(19)$. El primero de ellos es un ejemplo de desmotropía donde cada tautómero cristaliza por separado, dando lugar uno de ellos a dímeros, $pz_1^3(8)$, y el otro a trímeros, $pz_1^3(9)$.

El compuesto $pz_1^2(19)$ cristaliza con dos moléculas independientes dando cada una de ellas una estructura secundaria diferente, dímeros y cadenas, en el mismo cristal. El sustituyente 4-fenoxifenil debería situarse entre los sustituyentes de peso 4 y 5, sin embargo debido a la falta de compuestos que le incluyan en su estructura molecular, no podemos precisar el peso adecuado para este sustituyente.

Tabla 6.3 Agrupación de los pirazoles-NH según sus sustituyentes R3 y R5, y de acuerdo con el modelo de predicción de estructura secundaria (simétrica respecto de la diagonal principal)

R3/R5	H (1)	Me (2)	COOR (NO ₂ , N ₃) (3)	Ph Ad (4)	Bu ^t ,SiMe ₃ (2,5-dimetoxi fenil) (5)
H (1)	Trimeros y cadenas pz ₁ ¹ (1) pz ₁ ¹ (2), pz ₁ ¹ (7) pz ₁ ² (1), pz ₁ ³ (7)	Trímeros y cadenas 18 pz ₁ ³ (8) pz ₁ ³ (9)	Trimeros y cadenas 1, 1', 3, 5 y 6 pz ₁ ³ (6) pz ₁ ⁶ (16) pz ₁ ³ (21)	Trimeros y cadenas pz ₁ ¹ (8) pz ₁ ² (4)	Dimeros y tetrameros pz ₁ ³ (13) pz ₁ ³ (20)
Me (2)		Trímeros y cadenas 17 pz ₁ ¹ (3) pz ₁ ² (2), pz ₁ ³ (10)	Trimeros y cadenas 2 y 7	Dimeros y tetrameros pz ₁ ¹ (4) pz ₁ ² (3)	Dimeros y tetrameros !
COOR (NO ₂ , N ₃) (3)			Dímeros y tetrameros !	Dimeros y tetrameros 4, 8 y 8'	Dimeros y tetrameros pz ₁ ³ (15)
Ph Ad (4)				Dímeros y tetrameros pz ₁ ¹ (5) pz ₁ ² (5), pz ₁ ³ (11)	Dímeros y tetrameros !
Bu ^t ,SiMe ₃ (2,5-dimetoxi fenil) (5)					Dimeros y tetrameros pz ₁ ³ (12), pz ₁ ¹ (6), pz ₁ ³ (14)

6.7 CONCLUSIONES

Del estudio de la estructura cristalina de los compuestos presentados en esta Memoria podemos concluir que

- 1 Los pirazoles con un único dador de enlaces de hidrógeno, dan lugar a motivos con trímeros, tetrámeros y cadenas en su estructura secundaria (no hemos observado dímeros entre los compuestos resueltos)
- 2 Las distancias N N observadas, cubren un amplio intervalo, apareciendo en el extremo superior del intervalo algunos etoxicarbonil derivados con enlaces bifurcados, NH (N/O)
- 3 Se observan dos tipos en la estructura secundaria en cadenas cadenas de paso dos y cadenas de paso seis Entre las de paso dos las diferencias conformacionales están relacionadas con la forma de empaquetarse en capas o en *herringbone*
- 4 La estructura secundaria de los compuestos con algún dador de enlace de hidrógeno diferente al nitrógeno del anillo de pirazol, se forma a través de interacciones en las que participan los átomos de oxígeno, cuando existen grupos hidroxilo (9) o moléculas de agua (13), para el resto de los compuestos, 10-12 y 14-16, el NH del anillo de pirazol compite con el del grupo amino para dar lugar a los contactos más fuertes que dirigen la estructura secundaria, donde el motivo en cadenas es dominante para estos compuestos
- 5 Las sales de bromo y cloro presentan una estructura dimérica, a través de enlaces de hidrógeno en los que dos aniones intervienen como puente entre los dos cationes, a excepción del compuesto 23, que es un hidrato y las moléculas de agua participan en la formación del dímero

- 6 En la sal pícrica, debido probablemente al mayor número de potenciales dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, se forma una lámina con un enrejado de interacciones que unen fuertemente cada catión con cuatro aniones y cada anión con cuatro cationes
- 7 El complejo de inclusión resuelto en esta Memoria forma entidades moleculares que contienen dos dioles y dos pirazoles, unidos a través de enlaces de hidrógeno fuertes, en los que participan los nitrógenos del anillo de pirazol y los grupos hidróxilo de los dioles, como dadores y aceptores de éstos
- 8 La estructura cristalina que presentan los compuestos resueltos es fundamentalmente en láminas, aunque también se observan otros tipos de empaquetamientos en *herringbone*, *sandwich herringbone* y estructuras tridimensionales más complejas
- 9 Se propone un modelo de predicción de estructura secundaria, basado en el tipo de sustituyente en C3 y C5, aplicable a todos los pirazoles con un solo dador de enlaces de hidrógeno. Este modelo sólo permite diferenciar trímeros y cadenas de dímeros y tetrámeros

Capítulo 7: CONSIDERACIONES FINALES

Aunque en cada capítulo se han extraído las conclusiones más relevantes del mismo cabe destacar que

En relación a la estructura molecular:

La geometría endocíclica de los derivados de pirazol presenta una clara diferencia angular entre el nitrógeno que soporta el protón y el nitrógeno que no. Esta diferencia se ve reducida por la formación de enlaces de hidrógeno en los que participan los nitrógenos del anillo y por el posible desorden de este protón, llegando a equipararse sus valores para un desorden del protón del 50%, donde además se observa una geometría C_{2v} en la molécula, equivalente a la simetría presentada por las sales de pirazolinio, en las cuales ambos nitrógenos se unen covalentemente a un hidrógeno (NH).

A pesar de las diferencias entre los métodos cristalográficos y teóricos, hay que destacar la adecuación de estos últimos en el estudio de las distorsiones angulares producidas por efecto de los sustituyentes.

En relación al tautomerismo que presentan estos compuestos en estado sólido se han observado tres situaciones: un solo tautómero en el cristal, ambos tautómeros en el mismo cristal, o cada tautómero cristalizado en diferentes cristales. El empleo de los métodos teóricos para establecer que forma tautomérica es más estable y por tanto la que probablemente cristalice, ha mostrado en general, que las diferencias energéticas no son suficientemente grandes para poder determinar cual de ellos se va a observar en el estado sólido.

En relación a la estructura cristalina hay que destacar que:

En los compuestos con un único dador de enlaces de hidrógeno se presentan cuatro tipos de motivos supramoleculares: dímeros, trímeros, tetrameros y cadenas. Cuando, además, el compuesto posee uno o más sustituyentes capaces de formar enlaces de

hidrógeno aumenta el número de posibles motivos complicándose el patrón de empaquetamiento cristalino

Sóloamente en el primer caso hemos podido establecer un modelo de predicción de estructura secundaria basado en el tipo de sustituyente R3 y R5. Este modelo agrupa trímeros con cadenas, y dímeros con tetrámeros, mostrando que el primer grupo de estructura secundaria presenta mayores impedimentos estéricos en su formación, o posee menos flexibilidad conformacional para soportar sustituyentes más voluminosos en las posiciones *orto* respecto a el sistema de enlaces de hidrógeno.

Capítulo 8: BIBLIOGRAFÍA

- 1 G R Desiraju, *Crystal Engineering* Elsevier, Amsterdam 1989
- 2 J J Wolf, *Angew Chem int Ed Engl*, 1996, **35**, 2195
- 3 A I Kitaigorodsky, *Molecular Crystals and Molecules* Academic Press, New York and London, 1973
- 4 H R Karfunkel y R J Gdunitz, *J Comp Chem*, 1992, **13**, 1171
- 5 J R Holden, Z Du y H L Ammon, *J Comp Chem*, 1993 **14**, 422
- 6 D E Williams, *Acta Cryst*, 1996, **A52**, 326
- 7 J Perlstein, *J Am Chem Soc*, 1994 **116**, 455
- 8 A Gavezzotti y G Filippini, *J Am Chem Soc*, 1996, **118**, 7153
- 9 M C Etter, *Acc Chem Res*, 1990 **23**, 120
- 10 M C Etter, *J Phys Chem*, 1991, **95**, 4601
- 11 G A Jeffrey y W Saenger, *Hydrogen Bonding In Biological Structures*, Springer-Verlag, NY, 1991
- 12 D Philp y J F Stoddart, *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1996, **35**, 1154
- 13 B M Hoffman, J Marinse, L J Pace y J A Ibers, *Extended Linear Chain Compounds*, Ed J S Miller, Vol 3 New York Plenum Press 1983 pág 459-549
- 14 J S Miller, A Epstein y W Reiff, *Acc Chem Res*, 1983, **21**, 114
- 15 D J Willians, *Angew Chem int Ed Engl*, 1984, **23**, 690
- 16 *Nonlinear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals*, Eds D S Chemla y J Zyss New York Academic Press *Chem Rev*, 1994, **94**, 1-278
- 17 G Gilli *Fundamentals of Crystallography* Ed C Giacovazzo International Union of Crystallography Oxford University Press 1992
- 18 H Umeyama y K Morokuma, *J Am Chem Soc*, 1977, **99**, 1316
- 19 A Gavezzotti y G Filippini *J Am Chem Soc*, 1995, **117**, 12299, (y referencias incluidas)
- 20 *Structure Correlation*, Eds H -B Bugl y J D Dunitz VCH, Weinheim 1994
- 21 F H Allen, J E Davies, J J Galloy, O Johnson, O Kennard, C F Macrae, E M Mitell J M Smith y D G Watson, *J Chem Info Comp Sci*, 1991 **31**, 187
- 22 G R Desiraju, *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, **34**, 2311
- 23 A L Llamas-Saiz, C Foces-Foces, F H Cano, P Jiménez, J Laynez, W Meutermans, J Elguero, H H Limbach y F Aguilar-Parrilla, *Acta Cryst*, 1994, **B50**, 746
- 24 A L Llamas-Saiz, C Foces-Foces, C Fontenas, N Jagerovic y J Elguero, *J Mol*

- Struct* , 1999, **484**, 197
- 25 J Elguero, *Pyrazoles and their Benzo Derivatives en Comprehensive Heterocyclic Chemistry Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry* Eds A R Katritzky y C W Rees Pergamon Press Oxford, 1984 pág 167 y siguientes
 - 26 A Baldy, J Elguero, R Faure, M Pierrot y E J Vicent *J Am Chem Soc* 1985, **107**, 5290
 - 27 F Aguilar-Parrilla, H H Limbach, C Foces-Foces, F H Cano, N Jagerovic y J Elguero, *J Org Chem* , 1995, **60**, 1965, (y referencias incluidas)
 - 28 R Meyer y R R Ernst, *J Chem Phys* , 1987, **86**, 784
 - 29 W Scheubel, H Zimmermann y U Haeberlen, *J Magn Reson* 1988, **80** 401
 - 30 H W W Ehrlich, *Acta Cryst* , 1960, **13**, 946
 - 31 J Berthou, J Elguero y C Rerat, *Acta Cryst* , 1970, **B26**, 1880
 - 32 F K Larsen, M S Lehmann, I Sjøtofte y S E Rasmussen, *Acta Chem Scand* , 1970, **24**, 3248
 - 33 T La Cour y S E Rasmussen, *Acta Chem Scand* , 1973, **27**, 1845
 - 34 C Foces-Foces, F H Cano y J Elguero, *Gazz Chim Italiana* 1993, **123** 477
 - 35 P Cabildo, R M Claramunt, I Forfar, C Foces-Foces, A L Llamas-Saiz y J Elguero, *J Heterocycles*, 1994, **37**, 1623
 - 36 A L Llamas-Saiz, C Foces-Foces, O Mó, M Yáñez, E Elguero y J Elguero, *J Comput Chem* , 1995, **16** 263
 - 37 L Nygaard D Christen, J T Nielsen, E J Pedersen, O Snerling, E Vestergaard y G O Sørensen, *J Mol Struct* , 1974, **22**, 401
 - 38 A Domenicano, P Murray-Rust y A Vaciano, *Acta Cryst* , 1983, **B39**, 457
 - 39 A L Llamas-Saiz, C Foces-Foces y J Elguero, *J Mol Struct* , 1994, **319**, 231
 - 40 O Mó, M Yáñez, A L Llamas-Saiz, C Foces-Foces y J Elguero, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 7045
 - 41 C Foces-Foces A L Llamas-Saiz, M Menéndez, N Jagerovic y J Elguero, *J Phy Org Chem* , 1997, **10**, 637
 - 42 V Enchev y G D Neykov, *J Mol Struct (Theochem)*, 1992, **258** 217
 - 43 F Bonati y B Bovio, *J Cryst Spect Res* , 1990, **20**, 233
 - 44 R Goddard, R M Claramunt, C Escolástico y J Elguero, *New J Chem* , 1999, **23**, 237
 - 45 J A S Smith, B Wehrle, F Aguilar-Parrilla, H H Limbach, C Foces-Foces, F H Cano, J Elguero, A Baldy, M Pierrot, M M T Khurshid y J B Larcombe-McDouall, *J Am Chem Soc* , 1989, **111**, 7304
 - 46 E N Maslen, J R Cannon, A H White y A C Willis *J Chem Soc , Perkin Trans 2*, 1974, 1298

- 47 F Aguilar-Parrilla, G Scherer, H H Limbach, C Foces-Foces F H Cano, J A S Smith, C Toiron y J Elguero *J Am Chem Soc* , 1992 **114** 9657
- 48 P Cabildo, R M Claramunt, I Forfar C Foces-Foces, A L Llamas-Saiz y J Elguero *Heterocycles*, 1994, **37**, 1623
- 49 R M Claramunt, M D Santa María I Forfar, F Aguilar-Parrilla, M Minguet-Bonvehí, O Klein, H H Limbach, C Foces-Foces, A L Llamas-Saiz y J Elguero, *J Chem Soc , Perkin Trans 2*, 1997 1867
- 50 C Foces-Foces, A L Llamas-Saiz y J Elguero *Z Kristallogr* , 1999, **214**, 237
- 51 A L Llamas-Saiz, C Foces-Foces, C Fontenas, N Jagerovic y J Elguero, *J Mol Struct* 1999, **484**, 197
- 52 F Aguilar-Parrilla, C Cativiela, M D D de Villegas, J Elguero, C Foces-Foces, J I G Laureiro, F H Cano, H H Limbach, J A S Smith y C Toiron, *J Chem Soc , Perkin Trans 2*, 1992, 1737
- 53 C Foces-Foces, A L Llamas-Saiz, R M Claramunt, C López y J Elguero *J Chem Soc , Chem Comm* , 1994, 1143
- 54 J C Bottaro, R J Schmitt, C D Bedford, R Gilardi y C George, *J Org Chem* , 1990, **55**, 1916
- 55 D A Fletcher, B G Gowenlock, K G Orrel, V Sik, D E Hibbs M B Hursthouse y K M Abdul Malik *J Chem Soc , Perkin Trans 2*, 1997, 721
- 56 R M Bettison P B Hitchcock y D R M Walton, *J Organomet Chem* , 1988, **341**, 247
- 57 B Beagley, K J Farnworth, E T Moss, R G Pritchard, S Tajammal y A E Tipping, *Acta Cryst* , 1994, **C50**, 1130
- 58 Z G Aliev, V G Kartsev, L O Atovmyan y G N Voronind, *Khim Get Soedin* , SSSR, 1982, 91
- 59 L A Tolochko A M Sipyagin, V G Kartsev, Z G Aliev, L O Atovmyan y A T Lebedev, *Khim Get Soedin* , SSSR, 1988, 454
- 60 M Cano, J V Heras, M Maeso, M Alvaro, R Fernandez, E Pinilla, J A Campo y A Monge, *J Organomet Chem* , 1997, **534**, 159
- 61 M A Halcrow, H R Powell y M J Duer, *Acta Cryst* , 1996, **B52**, 746
- 62 P Domiano y A Musatti, *Cryst Struct Commun* , 1974, **3**, 713
- 63 K Singh, J R Long y P Stavropoulos, *J Am Chem Soc* , 1997, **119**, 2942
- 64 M Peirín, A Thozet, P Cabildo, R M Claramunt E Valentí y J Elguero, *Can J Chem* , 1993, **71** 1443
- 65 S Chimichi, B Cosimelli, F Bruni, S Selleri, A Costanzo, G Guerrini y G Valle, *J Chem Soc , Perkin Trans 2*, 1994, 1657
- 66 M A Monge, E G Puebla, J Elguero, C Toiron W Meutermans e I Sobrados *Spectrochim Acta*, 1994, **A50**, 727
- 67 L Fanfani A Nunzi, P F Zanazzi y A R Zanzari, *Cryst Struct Commun* , 1974,

3, 201

- 68 I A Krol, Z A Starikova, V M Dziomko y M V Beloborodova, *Kristallografiya* 1993, **38**, 72
- 69 S Chimichi, F Bruni B Cosimelli, S Selleri y G Valle, *J Chem Soc , Perkin Trans 2*, 1996, 1147
- 70 R Kunstmann y E F Paulus, *Angew Chem , Int Ed Engl* , 1982, **21**, 548
- 71 G Heinisch, B Matuszczak y K Mereiter, *Heterocycles* 1994 **38**, 2081
- 72 V L Rusinov, A V Myasnikov, O N Chupakhin y G G Aleksandrov, *Khim Get Soedin* , SSSR, 1992, 665
- 73 A Hergold-Brundic, B Kaitner, B Kamenar, V M Leovac, E Z Iveges y N Juranic *Inorg Chim Acta*, 1991, **188**, 151
- 74 E Foresti, G Martelli y L Riva di Sanseverino, *Atti Accad Naz Lincei* , 1970, **48**, 70
- 75 N C Seeman, E L McGandy y R D Rosenstein, *J Am Chem Soc* , 1972, **94**, 1717
- 76 C Foces-Foces, L Infantes, F Aguilar-Parrilla, N S Golubev, H H Limbach y J Elguero, *J Chem Soc , Perkin Trans 2*, 1996 349
- 77 A L Llamas-Saiz, C Foces-Foces, J Elguero y W Meutermans, *Supramolecular Chemistry*, 1994, **4**, 53
- 78 T Kurihara T Tani, K Nasu M Inoue y T Ishida *Chem Pharm Bull* , 1981 **29**, 3214
- 79 J Catalán, F Fabero, R M Claramunt, M D S María, C Foces-Foces, F H Cano M Martínez-Ripoll, J Elguero y R Sastre *J Am Chem Soc* , 1992, **114** 5039
- 80 A Fronda, F Krebs, B Daucher, T Werle y G Maas, *J Organomet Chem* , 1992, **424**, 253
- 81 A L Llamas-Saiz, C Foces-Foces, J Elguero y W Meutermans, *Acta Cryst* , 1992, **C48**, 714
- 82 A M S Silva L M P M Almeida, J A S Cavaleiro C Foces-Foces A L Llamas-Saiz, C Fontenas, N Jagerovic y J Elguero, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 11645
- 83 H Reimlinger, G S D King y M A Peiren, *Chem Ber* , 1970, **103**, 2821
- 84 C Foces-Foces, C Cativiela, J L Serrano, M M Zurbano, N Jagerovic y J Elguero, *J Chem Cryst* , 1996, **26**, 127
- 85 C R Petrie III, G R Revankar, N K Dalley R D George, P A McKernan, R L Hamill y R K Robins, *J Med Chem* , 1986, **29**, 268
- 86 C Fernández-Castaño, C Foces-Foces, N Jagerovic y J Elguero, *J Mol Struct* , 1995, **355**, 265
- 87 A J Dobson y R E Gerkin *Acta Cryst* 1998, **C54**, 253

- 88 F Toda, K Tanaka, J Elguero, Z Stein e I Goldberg, *Chem Lett* , 1988, 1061
- 89 F Toda, K Tanaka, C Foces-Foces, A L Llamas-Saiz, H H Limbach, F Aguilar-Parrilla, R M Claramunt, C López y J Elguero *J Chem Soc., Chem Commun* , 1993 1139
- 90 E J Corey, *Pure Appl Chem* , 1967, **14**, 19
- 91 F H Al-Hajjar y H S Hamoud, *J Heterocycl Chem* 1981, **18**, 591
- 92 T Kampchen, W Massa, W Overheu, R Schmidt y G Seitz, *Chem Ber* 1982 **115**, 683
- 93 D Hunter, D G Neilson y T J R Weakley *J Chem Soc., Perkin Trans 1* 1982, 1165
- 94 F A Neugebauer, C Krieger, H Fischer y R Siegel, *Chem Ber* , 1983, **116**, 2261
- 95 K H Pilgram, L H Gale y R D Skiles, *J Heterocycl Chem* , 1985, **22**, 643
- 96 P Vicini, G Pelizzi y F Vitali, *Farmaco Ed Sci* , 1986 **41**, 515
- 97 G Seitz, S Dietrich, R Dhar, W Massa y G Baum, *Arch Pharm* , 1986, **319**, 798
- 98 L Leban, L Golc y S Polanc, *Acta Cryst* , 1987, **C43**, 2455
- 99 S E Ealick, D van der Helm, K Ramalingam, G X Thyvelikakath y K D Berlin, *J Heterocycl Chem* , 1977, **14**, 387
- 100 J Nagy, J Nyitrai, P Kolonits, K Lempert, A Geigely, L Parkanyi y A Kalman *J Chem Soc., Perkin Trans 1*, 1988, 3267
- 101 E Garcia y Kien-Yin Lee, *Acta Cryst* , 1992, **C48**, 1682
- 102 V L Rusinov, T L Pilicheva, A A Tumashov, G G Aleksandrov, E O Sidorov, I V Karpin y O N Chupakhin, *Khim. Get. Soedin., SSSR*, 1990, 1631
- 103 J Grobe, D Le Van, M Hegemann, B Krebs y M Lage, *Chem Ber* , 1992, **125**, 411
- 104 A Kalman, L Parkanyi, J Schawartz y K Simon, *Acta Cryst* , 1976, **B32**, 2245
- 105 J Poikans, E Bisenieks, J Uldrikis, V Klusa, S Germane, A Kemme y G Duburs, *Heterocyclic Communications*, 1997, **3**, 73
- 106 G D Andreetti, G Bocelli y P Sgarabotto, *Acta Cryst* , 1980, **B36**, 1839
- 107 M R Cairra, R G F Giles, L R Nassimbeni, G M Sheldrick y R G Hazell, *Acta Cryst* , 1976, **B32**, 1467
- 108 H J Kemmish y T A Hamor, *Acta Cryst* , 1990, **C46**, 450
- 109 M Parvez, P C Unangst, D T, Connor y M D Mullican, *Acta Cryst* , 1991, **C47**, 611
- 110 R N Butler, D Cunningham, K J Fitzgerald, P McArdle y K F Quinn, *J Chem Res* , 1991, **272**, 2711
- 111 R B Miller, J G Stowell, C W Jenks, S C Farmer, C E Wujcik y M M

- Olmstead *J Chem Soc, Chem Commu*, 1996 2711
- 112 S Ide, A Topaçlı y S Bayarı, *Cryst Res and Technol*, 1996, **31**, 187
- 113 H C Mez y J Donohue, *Z Kristallogr* 1969, **130**, 376
- 114 J Lange, J Karolak-Wojciechowska y H Tondys, *Liebigs Ann Chem*, 1992, 547
- 115 V D Kiselev, E A Kahaeva, M G Galiakberova, A I Konovalov, I A Litvinov, O N Kataeva, V V Zverev y V A Naumov, *Zh Org Khim*, 1993, **29**, 1719
- 116 W Schroth, E Hintzsche, R Spitzner, D Strohl, K Schmeiss y J Sieler, *Tetrahedron*, 1995 **51**, 13261
- 117 H H Paradies, *Ber Bunsenges Phys Chem*, 1992, **96**, 1027
- 118 A L Llamas-Saiz, C Foces-Foces, I Sobrados, J Elguero y W Meutermans, *Acta Cryst*, 1993, **C49**, 724
- 119 J Valkonen, I Pitkanen y A Pajunen, *Acta Chem Scand*, 1985, **A39** 711
- 120 R Glaser, C L Mummert, C J Horan y C L Barnes, *J Phys Org Chem*, 1993, **6**, 201
- 121 C Foces-Foces, O Hager, N Jagerovic, M L Jimeno y J Elguero, *Chemistry-A European Journal*, 1997, **3** 121
- 122 A A Dvorkin, A S Javorskii, Yu A Simonov, G E Golodeev, S A Andronati y T I Malinovskii, *Dokl Akad Nauk SSSR*, 1989 **305**, 1378
- 123 G L Starova, O V Frank-Kamenetskaya y V V Makarskii, *Kristallografiya*, 1990, **35** 769
- 124 C Charrier, N Maigrot, L Ricard, P Le Floch y F Mathey, *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1996 **35**, 2133
- 125 L Parkanyi, A Kalman, G Argay y J Schawartz, *Acta Cryst*, 1977, **B33**, 3102
- 126 G L Starova, O V Frank-Kamenetskaya, V V Makarskii y V A Lopirev, *Kristallografiya*, 1980, **25**, 1292
- 127 R W Saalfrank, B Weiss, K Peters y H G von Schnering *Chem Ber*, 1985 **118**, 4026
- 128 A Escande y J Lapasset, *Acta Cryst*, 1974, **B30**, 2009
- 129 C W Cunningham G R Burns y V McKee, *J Chem Soc, Perkin Trans 2*, 1989, 1429
- 130 O Hager, C Foces-Foces, N Jagerovic, J Elguero y S Trofimenko, *Acta Cryst*, 1996, **C52**, 2894
- 131 C Kashima, I Fukuchi, K Takahashi y A Hosomi, *Tetrahedron Lett*, 1993, **34**, 8305
- 132 *Intermolecular bonding*, Eds W Gans y J C A Boeyens Plenum Press New York, 1998
- 133 B K Vainshtein, V M Fridkin y V L Indenbom, *Modern Crystallography II*,

Springer-Verlag Berlin, 1982, 87

- 134 G E H Elgemeie, N M Fathy y P G Jones, *Acta Cryst* 1998 **C54**, 1314
- 135 M J Frisch G W Trucks, H B Schlegel, P M W Gill, B G Johnson, M A Robb J R Cheeseman, T Keith, G A Petersson J A Montgomery, K Raghavachari, M A Al-Laham, V G Zakrzewski J V Ortiz, J B Foresman, J Cioslowski, B B Stefanov, A Nanayakkara, M Challacombe, C Y Peng, P Y Ayala, W Chen, W Wong, J L Andres, E S Replogle R Gomperts, R L Martin, D J Fox, J S Binkley, D J Defrees, J Baker, J P Stewart, M Head-Gordon, C Gonzalez, J A Pople, GAUSSIAN94, Gaussian Inc Pittsburgh PA, 1995
- 136 T M Krygowski *Prog Phys Org Chem*, R W Taft, Editor, Wiley Interscience, New York, 1990, **17**, 239
- 137 R Boese, D Blaser, M Nussbaumer y T M Krygowski, *Struct Chem* 1992, **3**, 363
- 138 M Fukuyo, K Hirotsu y T Higuchi, *Acta Crystallogr*, 1982, **B38**, 640
- 139 M Tonogaki, T Kawata, S Ohba, Y Iwata y I Shibuya, *Acta Crystallogr*, 1993, **B49**, 1031
- 140 M Chao y E Schempp, *Acta Crystallogr*, 1977 **B33**, 1557
- 141 A Domenicano, P Murray-Rust *Tetrahedron Letters*, 1979, **24**, 2283
- 142 J L M Abboud P Cabildo, T Cañada J Catalán R M Claramunt, J L G de Paz, J Elguero, H Homan, R Notario, C Toiron y G I Yranzo, *J Org Chem*, 1992 **57**, 3938
- 143 Z Karpas y C Tironi, *Struct Chem*, 1991, **2**, 655
- 144 A El Hammadi, M El Mouhtadi R Notario, J L M Abboud y J Elguero *J Chem Res (S)*, 1995, 172
- 145 M Cao, B J Teppen, D M Miller, J Pranata y L Schafer, *J Phys Chem*, 1994, **98**, 11353
- 146 K Frydenvang, L Matzen, P -O Norrby, F A Sløk, T Liljefors P Krogsgaard -Larsen y J W Jaroszewski, *J Chem Soc, Perkin Trans 2*, 1997, 1783
- 147 J J Stewart MOPAC 6.0 Frank J Seiler Research Laboratory United States Air Force Academy, CO 80840 USA 1990
- 148 D Cremer y J A Pople, *J Am Chem Soc*, 1975 **97**, 1354
- 149 F H Allen, O Kennard, D G Watson, L Brammer A G Orpen R Taylor, *J Chem Soc Perkin, Trans 2*, 1987, S1
- 150 F H Allen O Kennard, D G Watson, L Brammer, A G Orpen y R Taylor, *J Chem Soc, Perkin Trans 2*, 1981, S1
- 151 A Domenicano, A Vacig *Acta Cryst*, 1979, **B35**, 1382
- 152 J Cosier y A M Glazer, *J Appl Cryst*, 1986, **19**, 105

- 153 A Altomare, M C Burla, M Camalli, G Cascarano, C Giacovazzo A Guagliardi y G Polidori 'SIR92', *J Appl Cryst*, 1994, **27** 435
- 154 *International Tables for X-Ray Crystallography*, Kynoch Press, Birmingham, England, Vol IV, 1974
- 155 S R Hall, H D Flack y J M Stewart, 'Xtal3 5', Ed Univ of Western Australia, Lamb, Perth, 1997
- 156 J M Martínez-Ripoll and F H Cano 'PESOS' Program 1975
- 157 M Nardelli, *Comput Chem*, 1983, **7**, 95
- 158 A C T North, D C Phillips y F Scott Mathews, *Acta Crystallogr*, 1968, **A24**, 351
- 159 N Walker y D Stuart, 'Difabs', *Acta Crystallogr*, 1983 **A39**, 158

Capítulo 9: APÉNDICE

9 1 COMPUESTOS CITADOS DE LA LITERATURA

Tabla 9 1 Tabla de códigos, referencias y nombres de los pirazoles citados a lo largo de esta memoria de Tesis Doctoral (La primera columna corresponde a la etiqueta introducida en el capítulo 2, apartado 2 1 2)

ETIQUETA	CODIGO (CSD)	Referencia	Nombre
pz ₁ ¹ (1)	PYRZOL	[30]	pirazol
	PYRZOL01	[31]	"
	PYRZOL02	[32]	"
	PYRZOL03-05	[33]	"
pz ₁ ¹ (2)	-	[44]	4-metilpirazol
pz ₁ ¹ (3)	DASXEA10	[45]	3 5-dimetilpirazol
pz ₁ ¹ (4)	MEPHPY	[46]	3(5)-metil-5(3)-fenilpirazol
pz ₁ ¹ (5)	LADBIB	[47]	3 5-difenilpirazol
pz ₁ ¹ (6)	YULNUO	[27]	3,5-diterbutilpirazol
pz ₁ ¹ (7)	NOPRUF	[48]	4-adamantilpirazol
pz ₁ ¹ (8)	NEZMOU	[49]	3(5)-adamantilpirazol
pz ₁ ² (1)	-	[50]	4-bromopirazol
pz ₁ ² (2)	-	[50]	4-bromo-3 5-dimetilpirazol
pz ₁ ² (3)	-	[51]	4-bromo-3(5)-fenil-5(3)metilpirazol
pz ₁ ² (4)	PAMTAY	[52]	4-bromo-3-fenilpirazol
pz ₁ ² (5)	LADBEX	[47]	4-bromo-3,5-difenilpirazol
pz ₁ ³ (6)	RIKNOO	[41]	3-nitropirazol
pz ₁ ³ (7)	WIKZUL	[23]	4-nitropirazol
pz ₁ ³ (8)	HEHTUJ	[53]	3-metil-4-nitropirazol
pz ₁ ³ (9)	HEHVAR	[53]	5-metil-4-nitropirazol
pz ₁ ³ (10)	LETNAZ	[34]	3 5-dimetil-4-nitropirazol
pz ₁ ³ (11)	WILBEY	[23]	3 5-difenil-4-nitropirazol
pz ₁ ³ (12)	WILBAU	[23]	3 5-diterbutil-4-nitropirazol
pz ₁ ³ (13)	VEHCOA	[54]	4-nitro-5-(trimetilsilil)pirazol

pZ ₁ ³ (14)	RIVBAZ	[55]	3,5-diterbutil-4-nitrosopirazol
pZ ₁ ³ (15)	GIRNEA	[56]	3-etoxicarbonil-4-trimetilsililetinil-5-trimetilsilil-pirazol
pZ ₁ ⁶ (16)	LETCES	[57]	3-metoxicarbonil-4-trifluorometilpirazol (con cloroformo de cristalización)
pZ ₁ ⁷ (17)	BEWLEU	[58]	3-(2-furoil)-4,5-bis(metoxicarbonil)pirazol
pZ ₁ ⁷ (18)	VAXLAH	[59]	3-etil-2-(4,5-bis(metoxicarbonil)pirazol-3-il)luran-4-ona
pZ ₁ ² (19)	NIBFIN	[60]	3-(4-fenoxifenil)pirazol
pZ ₁ ³ (20)	TEHQAY	[61]	5-(2,5-dimetoxifenil)pirazol
pZ ₁ ³ (21)	PAZDPY	[62]	4-fenil-3-azidopirazol
pZ ₁ ² (22)	RIZYEE	[63]	2-(3-pirazolil)piridina
pZ ₁ ³ (23)	YAXZOM	[64]	3,5-bis(4-metilpirazolil)-4-metilpirazol
pZ ₁ ³ (24)	LEVVAJ	[65]	2,7-dimetil-6-(pirazol-3-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina
pZ ₂ ² (1)	HEPJER	[66]	3,3'-bipirazol
pZ ₂ ² (2)	HEPHUF	[66]	4,4'-metilen-bispirazol
pZ ₂ ² (3)	HEPJAN	[66]	4,4'-metilen-bis(3,5-dimetilpirazol)
pZ ₂ ² (4)	HDMPYZ	[67]	3-hidroxi-5,5'-dimetil-4,4'-bipirazol
pZ ₄ ¹⁶ (5)	WEJHOI	[68]	5,5'-azobis(3-bromo-4-(5-(5-cloro-3-metil-1-fenilpirazol-4-il)-1,2,4-triazol-3-il)pirazol) (con dimetilacetamida de cristalización)
pZ ₂ ⁵ (6)	TAXLOT	[69]	etil (E)-2-(1'-metilpirazol-5'-il)-3-(pirazol-5'-il)amino propenoato
pZ ₂ ² (7)	BIWWEJ	[70]	5-(2-bencilaminoetil)-3-fenil-pirazol
pZ ₂ ⁶ (8)	HEXPAB	[71]	3-(3-cloropirazol-5-il)quinoxalin-2-ona (con dioxano de cristalización)
pZ ₂ ⁶ (9)	HECREM	[72]	4-nitropirazol 3-metil-5-amino-1,2,4-triazol
pZ ₂ ³ (10)	VORNIZ	[73]	3-amino-4-acetil-5-metilpirazol
pZ ₂ ⁴ (11)	MBCPAZ	[74]	3-metil-4-bromopirazol-5-carboxamida
pZ ₂ ³ (12)	PYRZAL10	[75]	β-(3-pirazolil)-L-alanina
pZ ₂ ³ (13)	ZUDBIJ	[76]	3,5-dimetilpirazol ácido 2,4,6-trimetilbenzoico
pZ ₃ ⁹ (14)	NOPSOA	[77]	ácido 4-nitropirazol-3,5-dicarboxílico (con dos moléculas de dioxano de cristalización)
pZ ₂ ⁵ (15)	BENSES	[78]	ácido 4-acetil-1-(4-cianopirazol-3-il)-5-metilpirrol- 2-carboxílico
pZ ₂ ² (16)	KUFVAI	[79]	3-(2'-hidroxifenil)pirazol
pZ ₂ ⁴ (17)	KOSFUT	[80]	4-(diterbutilhidroxisiloxi)-5-(2,2-dimetil-1-oxopropil) pirazol
pZ ₃ ³ (18)	TARCOE	[81]	pirazol-3,5-dimetanol

pz ₁ ³ (19)	RUPRAV	[82]	3,5-bis(2 -hidroxifenil)pirazol
pz ₂ ⁵ (20)	TAZPYR	[83]	3-(1-tetrazolil)pirazol hemihidrato
pz ₂ ⁴ (21)	TEHQEC	[61]	3(5)-(3',4 -dimetoxifenil)pirazol hemihidrato
pz ₃ ³ (22)	ZUWLEI	[84]	4- <i>p</i> -hidroxifenil-3,5-dimetilpirazol monohidrato
pz ₇ ⁹ (23)	PYRZOM01	[85]	4-hidroxi-3-β-D-ribofuranosil-5-carboxamidapirazol monohidrato
pz ₅ ¹² (24)	DUFXIL	[85]	4-(benciloxi)-3-(5 -(di- <i>o</i> -metilfosfato)-β-D-ribofuranosil)-5-carboxamida-pirazol monohidrato
pz+(1)	HDMPYZ	[67]	3-hidroxi-5,5 -dimetil-4,4'-bipirazol
pz+(2)	-	[86]	hidrocloruro de 3,5-diterbutilpirazol
pz+(3)	-	[87]	ácido 3-aminopirazol-4-carboxílico
pz-g(1)	GERYIL	[88]	1,1-bis(2,4-dimetilfenil)but-2- <i>in</i> -1-ol 3-metilpirazol 5-metilpirazol
pz-g(2)	WAPSUB	[89]	1,1-bis(2,4-dimetilfenil)but-2- <i>in</i> -1-ol pirazol
pz-g(3)	WAPTAI	[89]	1,1-bis(<i>p</i> -hidroxifenil)ciclohexano 3,5-dimetilpirazol

Tabla 9 2 Tabla de codigos y referencias de los compuestos citados a lo largo de esta memoria de Tesis Doctoral

CODIGO (CSD)	Referencia	CÓDIGO (CSD)	Referencia	CÓDIGO (CSD)	Referencia
sinton 1					
BAKTUC	[91]	BEDGIA	[92]	BIPROH	[93]
BUSGAX	[94]	DIDZAR	[95]	FAWREA	[96]
FECYIV	[97]	FUWPAO	[98]	HBTPZO	[99]
JADCUM	[100]	JOWWIB	[101]	KOKDET	[102]
KORHII	[103]	MSACTZ10	[104]	NOJNAB	[105]
OAZPTA	[106]	PDHTEZ	[107]	SEMVUC	[108]
SISYIC	[109]	TAMWAF	[110]	TIDWAE	[111]
TOXXIN	[112]	XANAZH01	[113]	YAGYOU	[114]
YORXUY	[115]	ZUMBEO	[116]		
sintón 2					
KUYPAV	[117]	LABHEB	[118]	NABVIV	[119]
SUHVUM	[120]	TIWKIT	[121]	VILPEL	[122]
VITRUL	[123]				
sintón 3					
NAJLAL	[124]				
sinton 4					
AEXTAZ	[125]	DAMTRZ20	[126]	DENCEE	[127]
INDAZL	[128]	KAXXEM	[129]	TELXUD	[130]
YAXYIF	[131]				

9.2 CÁLCULOS TEÓRICOS DE MONODERIVADOS DE PIRAZOL

En este apartado presentamos la geometría (Å, °) y la energía (Hartrees) obtenidas a través de métodos teóricos para dieciocho pirazoles monosustituídos

$$(0.1 \text{ kcal mol}^{-1} = 1.5925 \cdot 10^{-4} \text{ Hartrees})$$

Tabla 9 3 Datos obtenidos a través de métodos teóricos (HF/B3LYP) sobre la geometría (Å, °) de pirazoles monosustituídos por F, Cl y Br, energía del cálculo (Hartrees) y distorsión angular (°) respecto a la molécula de pirazol sin sustituir (1 Hartree = 627 9550 kcal mol⁻¹)

R3	H	F	H	H	Cl	H	H	Br	H	H
R4	H	H	F	H	H	Cl	H	H	Br	H
R5	H	H	H	F	H	H	Cl	H	H	Br
N1-N2	1 330/1 350	1 339/1 356	1 323/1 347	1 342/1 360	1 332/1 352	1 328/1 349	1 332/1 352	1 331/1 352	1 329/1 350	1 331/1 351
N2-C3	1 302/1 333	1 287/1 320	1 304/1 335	1 299/1 331	1 294/1 326	1 301/1 331	1 301/1 333	1 294/1 326	1 301/1 331	1 301/1 333
C3-C4	1 413/1 414	1 407/1 410	1 405/1 408	1 417/1 417	1 410/1 413	1 410/1 412	1 414/1 414	1 410/1 412	1 409/1 411	1 414/1 413
C4-C5	1 363/1 381	1 364/1 382	1 356/1 379	1 355/1 374	1 362/1 380	1 360/1 381	1 359/1 379	1 362/1 380	1 360/1 380	1 359/1 379
C5-N1	1 341/1 359	1 337/1 357	1 347/1 362	1 331/1 352	1 340/1 358	1 341/1 358	1 338/1 357	1 340/1 358	1 340/1 357	1 337/1 356
C3-R3	-	1 311/1 332	-	-	1 720/1 735	-	-	1 872/1 886	-	-
C4-R4	-	-	1 322/1 340	-	-	1 721/1 735	-	-	1 870/1 883	-
C5-R5	-	-	-	1 308/1 331	-	-	1 712/1 727	-	-	1 862/1 876
ang-N1	112 8/113 3	112 7/113 3	113 3/113 8	111 3/111 7	112 9/113 4	113 1/113 6	111 9/112 4	112 9/113 4	113 0/113 6	112 0/112 5
ang-N2	105 0/103 9	103 7/102 8	105 7/104 7	104 8/104 0	104 2/103 2	105 4/104 5	105 1/104 2	104 3/103 2	105 4/104 4	105 1/104 1
ang-C3	111 7/112 1	113 9/114 1	109 9/110 4	112 6/113 0	112 9/113 3	110 6/111 0	112 0/112 5	112 8/113 3	110 7/111 1	112 0/112 5
ang-C4	103 9/104 5	102 5/103 1	106 3/106 6	102 2/102 9	103 1/103 6	105 2/105 8	103 1/103 6	103 2/103 7	105 1/105 7	103 1/103 6
ang-C5	106 6/106 1	107 2/106 6	104 8/104 5	109 1/108 5	106 9/106 4	105 6/105 1	107 9/107 4	106 8/106 4	105 8/105 2	107 8/107 3
N2-C3-R3	-	120 6/119 9	-	-	121 0/120 3	-	-	121 1/120 5	-	-
C4-C3-R3	-	125 5/126 0	-	-	126 1/126 4	-	-	126 1/126 2	-	-
C3-C4-R4	-	-	126 6/126 9	-	-	127 3/127 5	-	-	127 5/127 6	-
C5-C4-R4	-	-	127 1/126 5	-	-	127 5/126 8	-	-	127 4/126 7	-
N1-C5-R5	-	-	-	119 8/120 2	-	-	121 2/121 4	-	-	121 4/121 6
C4-C5-R5	-	-	-	131 1/131 3	-	-	130 9/131 2	-	-	130 8/131 1
ΔN1	-	-0 1/0 0	0 5/0 5	-1 5/-1 6	0 1/0 1	0 3/0 3	-0 9/-0 9	0 1/0 1	0 2/0 3	-0 8/-0 8
ΔN2	-	-1 3/-1 1	0 7/0 8	-0 2/0 1	-0 8/-0 7	0 4/0 6	0 1/0 3	-0 7/-0 7	0 4/0 5	0 1/0 2
ΔC3	-	<u>2 2/2 0</u>	-1 8/-1 7	0 9/0 9	<u>1 2/1 2</u>	-1 1/-1 1	0 3/0 4	<u>1 1/1 3</u>	-1 0/-1 0	0 3/0 4
ΔC4	-	-1 4/-1 4	<u>2 4/2 1</u>	-1 7/-1 6	-0 8/-0 9	<u>1 3/1 3</u>	-0 8/-0 9	-0 7/-0 8	<u>1 2/1 2</u>	-0 8/-0 9
ΔC5	-	0 6/0 5	-1 8/-1 6	<u>2 5/2 4</u>	0 3/0 3	-1 0/-1 0	<u>1 3/1 3</u>	0 2/0 3	-0 8/-0 9	<u>1 2/1 2</u>
E(HF)	-	-323 6522	-323 6408	-323 6471	-683 6997	-683 6973	-683 6971	-2794 1057	-2794 1049	-2794 1039
E(B3LYP)	-	-325 4358	-325 4277	-325 4308	-685 7988	-685 7965	-685 7967	-2797 3066	-2797 3056	-2797 3054

Tabla 9 4 Datos obtenidos a traves de metodos teoricos (HF/B3LYP) sobre la geometria (Å, °) de pirazoles monosustituídos por Me, CN y Ph, energia del cálculo (Hartrees) y distorsion angular (°) respecto a la molecula de pirazol sin sustituir (1 Hartree = 627 9550 kcal mol⁻¹)

R3	H	Me	H	H	CN	H	H	Ph	H	H
R4	H	H	Me	H	H	CN	H	H	Ph	H
R5	H	H	H	Me	H	H	CN	H	H	Ph
N1-N2	1 330/1 350	1 334/1 353	1 327/1 349	1 335/1 354	1 318/1 339	1 335/1 354	1 318/1 338	1 329/1 346	1 329/1 351	1 331/1 350
N2-C3	1 302/1 333	1 303/1 335	1 302/1 332	1 300/1 331	1 306/1 342	1 296/1 325	1 305/1 336	1 306/1 340	1 301/1 330	1 301/1 334
C3-C4	1 413/1 414	1 419/1 420	1 418/1 419	1 414/1 414	1 413/1 420	1 418/1 424	1 409/1 408	1 421/1 423	1 419/1 423	1 411/1 410
C4-C5	1 363/1 381	1 361/1 379	1 363/1 383	1 365/1 384	1 361/1 377	1 369/1 390	1 365/1 389	1 361/1 378	1 368/1 389	1 369/1 390
C5-N1	1 341/1 359	1 340/1 358	1 345/1 360	1 344/1 363	1 344/1 361	1 331/1 350	1 347/1 369	1 340/1 359	1 340/1 356	1 346/1 366
C3-R3	-	1 498/1 499	-	-	1 439/1 428	-	-	1 480/1 473	-	-
C4-R4	-	-	1 500/1 500	-	-	1 428/1 419	-	-	1 476/1 470	-
C5-R5	-	-	-	1 496/1 496	-	-	1 431/1 418	-	-	1 475/1 466
ang-N1	112 8/113 3	112 5/113 1	112 6/113 1	113 3/113 9	113 2/113 9	113 2/113 7	112 2/112 9	112 7/113 2	112 8/113 3	113 2/113 9
ang-N2	105 0/103 9	105 5/104 6	105 0/103 9	104 8/103 7	104 7/103 6	105 3/104 3	105 7/104 7	105 7/104 8	105 0/103 9	104 9/103 9
ang-C3	111 7/112 1	110 9/111 1	112 1/112 6	111 7/112 1	112 0/112 0	111 0/111 6	111 5/112 0	110 6/110 7	112 0/112 6	111 7/112 1
ang-C4	103 9/104 5	104 4/105 1	103 2/103 6	104 5/105 1	103 5/104 2	104 3/104 5	103 7/104 4	104 4/105 1	103 2/103 5	104 4/105 1
ang-C5	106 6/106 1	106 7/106 1	107 2/106 8	105 9/105 2	106 6/106 2	106 1/105 8	106 9/106 0	106 7/106 1	107 0/106 6	105 8/105 1
N2-C3-R3	-	121 2/120 3	-	-	120 8/120 8	-	-	121 1/120 6	-	-
C4-C3-R3	-	128 0/128 5	-	-	127 2/127 2	-	-	128 2/128 7	-	-
C3-C4-R4	-	-	128 2/128 4	-	-	128 3/128 2	-	-	128 3/128 4	-
C5-C4-R4	-	-	128 6/128 0	-	-	127 4/127 3	-	-	128 5/128 2	-
N1-C5-R5	-	-	-	122 5/122 8	-	-	122 1/122 4	-	-	122 6/123 0
C4-C5-R5	-	-	-	131 6/131 9	-	-	130 9/131 6	-	-	131 6/131 9
ΔN1	-	-0 3/-0 2	-0 2/-0 2	0 5/0 6	0 4/0 6	0 4/0 4	-0 6/-0 4	-0 1/-0 1	0 0/0 0	0 4/0 6
ΔN2	-	0 5/0 7	0 0/0 0	-0 2/-0 2	-0 3/-0 3	0 3/0 4	0 7/0 8	0 7/0 9	0 0/0 0	-0 1/0 0
ΔC3	-	<u>-0 8/-1 0</u>	0 4/0 5	0 0/0 0	<u>0 3/-0 1</u>	-0 7/-0 5	-0 2/-0 1	<u>-1 1/-1 4</u>	0 3/0 5	0 0/0 0
ΔC4	-	0 5/0 6	<u>-0 7/-0 9</u>	0 6/0 6	-0 4/-0 3	<u>0 4/0 0</u>	-0 2/-0 1	0 5/0 6	<u>-0 7/-1 0</u>	0 5/0 6
ΔC5	-	0 1/0 0	0 6/0 7	<u>-0 7/-0 9</u>	0 0/0 1	-0 5/-0 3	<u>0 3/-0 1</u>	0 1/0 0	0 4/0 5	<u>-0 8/-1 0</u>
E(HF)	-	-263 8475	-263 8438	-263 8476	-316 5344	-316 5387	-316 5319	-454 3653	-454 3628	-454 3651
E(B3LYP)	-	-265 5305	-265 5276	-265 5304	-318 4470	-318 4500	-318 4466	-457 2746	-457 2720	-457 2742

Tabla 9 5 Datos obtenidos a traves de metodos teoricos (HF/B3LYP) sobre la geometria (Å, °) de pirazoles monosustituidos por NH₂, NO₂ y NMe₂, energia del cálculo (Hartrees) y distorsion angular (°) respecto a la molecula de pirazol sin sustituir (1 Hartree = 627 9550 kcal mol⁻¹)

R3	H	NH ₂	H	H	NO ₂	H	H	NMc ₂	H	H
R4	H	H	NH ₂	H	H	NO ₂	H	H	NMc ₂	H
R5	H	H	H	NH ₂	H	H	NO ₂	H	H	NMc ₂
N1-N2	1 330/1 350	1 346/1 361	1 329/1 341	1 346/1 362	1 315/1 338	1 340/1 359	1 315/1 337	1 344/1 361	1 329/1 342	1 341/1 365
N2-C3	1 302/1 333	1 300/1 333	1 302/1 335	1 296/1 329	1 296/1 329	1 296/1 326	1 309/1 341	1 304/1 338	1 302/1 333	1 297/1 327
C3-C4	1 413/1 414	1 420/1 421	1 417/1 408	1 416/1 415	1 406/1 410	1 411/1 414	1 409/1 407	1 425/1 427	1 420/1 423	1 415/1 414
C4-C5	1 363/1 381	1 362/1 380	1 363/1 386	1 367/1 386	1 361/1 378	1 366/1 384	1 358/1 382	1 361/1 379	1 364/1 390	1 369/1 391
C5-N1	1 341/1 359	1 334/1 354	1 342/1 367	1 340/1 361	1 347/1 364	1 327/1 347	1 338/1 356	1 333/1 353	1 342/1 366	1 344/1 365
C3-R3	-	1 389/1 398	-	-	1 442/1 451	-	-	1 388/1 392	-	-
C4-R4	-	-	1 416/1 406	-	-	1 419/1 431	-	-	1 415/1 401	-
C5-R5	-	-	-	1 390/1 401	-	-	1 427/1 430	-	-	1 394/1 393
ang-N1	112 8/113 3	112 4/113 0	112 8/113 4	112 8/113 3	113 3/113 8	113 5/113 9	111 2/112 0	112 4/113 1	112 8/113 5	112 9/113 4
ang-N2	105 0/103 9	104 9/104 0	105 1/104 2	104 5/103 6	103 9/102 9	105 5/104 5	106 0/104 7	105 2/104 2	105 2/104 4	104 6/103 6
ang-C3	111 7/112 1	111 7/111 9	111 7/112 1	112 4/112 6	113 5/113 7	110 0/110 5	111 6/112 2	111 1/111 4	111 5/112 1	112 2/112 8
ang-C4	103 9/104 5	103 7/104 4	103 8/104 3	103 7/104 4	102 6/103 3	106 0/106 3	102 6/103 2	103 9/104 6	103 7/104 0	103 9/104 5
ang-C5	106 6/106 1	107 2/106 6	106 7/106 0	106 7/106 0	106 7/106 3	105 0/104 7	108 6/107 9	107 3/106 7	106 8/106 1	106 3/105 7
N2-C3-R3	-	121 6/120 7	-	-	120 6/120 4	-	-	121 7/120 8	-	-
C4-C3-R3	-	126 6/127 3	-	-	125 9/125 9	-	-	127 2/127 7	-	-
C3-C4-R4	-	-	130 3/127 2	-	-	127 9/127 8	-	-	130 1/127 9	-
C5-C4-R4	-	-	125 9/128 4	-	-	126 1/125 9	-	-	126 2/128 0	-
N1-C5-R5	-	-	-	120 9/121 0	-	-	120 6/120 6	-	-	121 0/122 8
C4-C5-R5	-	-	-	132 4/132 9	-	-	130 8/131 5	-	-	132 7/131 4
ΔN1	-	-0 4/-0 3	0 0/0 1	0 0/0 0	0 5/0 5	0 7/0 6	-1 6/-1 3	-0 4/-0 2	0 0/0 2	0 1/0 1
ΔN2	-	-0 1/0 1	0 1/0 3	-0 5/-0 3	-1 1/-1 0	0 5/0 6	1 0/0 8	0 2/0 3	0 2/0 5	-0 4/-0 3
ΔC3	-	<u>0 0/-0 2</u>	0 0/0 0	0 7/0 5	<u>1 8/1 6</u>	-1 7/-1 6	-0 1/0 1	<u>-0 6/-0 7</u>	-0 2/0 0	0 5/0 7
ΔC4	-	<u>-0 2/-0 1</u>	<u>-0 1/-0 2</u>	-0 2/-0 1	-1 3/-1 2	<u>2 1/1 8</u>	-1 3/-1 3	0 0/0 1	<u>-0 2/-0 5</u>	0 0/0 0
ΔC5	-	0 6/0 5	0 1/-0 1	<u>0 1/-0 1</u>	0 1/0 2	-1 6/-1 4	<u>2 0/1 8</u>	0 7/0 6	0 2/0 0	<u>-0 3/-0 4</u>
E(HF)	-	-279 8406	-279 8300	-279 8379	-428 2670	-428 2724	-428 2656	-357 8970	-357 8870	-357 8946
E(B3LYP)	-	-281 5654	-281 5550	-281 5620	-430 7008	-430 7038	-430 7017	-360 1839	-360 1761	-360 1803

Tabla 9 6 Datos obtenidos a través de métodos teóricos (HF/B3LYP) sobre la geometría (A, °) de pirazoles monosustituídos por COOH, COOMe y COOEt, energía del cálculo (Hartrees) y distorsión angular (°) respecto a la molécula de pirazol sin sustituir (1 Hartree = 627 9550 kcal mol⁻¹)

R3	H	COOH	H	H	COOMe	H	H	COOEt	H	H
R4	H	H	COOH	H	H	COOMe	H	H	COOEt	H
R5	H	H	H	COOH	H	H	COOMe	H	H	COOEt
N1-N2	1 330/1 350	1 319/1 339	1 340/1 359	1 315/1 336	1 317/1 340	1 339/1 359	1 316/1 337	1 317/1 341	1 339/1 359	1 316/1 337
N2-C3	1 302/1 333	1 305/1 339	1 297/1 327	1 309/1 341	1 306/1 339	1 298/1 327	1 309/1 340	1 306/1 339	1 298/1 327	1 308/1 340
C3-C4	1 413/1 414	1 410/1 417	1 417/1 420	1 408/1 407	1 414/1 417	1 417/1 420	1 408/1 407	1 414/1 417	1 417/1 420	1 408/1 407
C4-C5	1 363/1 381	1 361/1 376	1 370/1 388	1 366/1 388	1 359/1 376	1 369/1 387	1 366/1 388	1 359/1 376	1 369/1 387	1 366/1 388
C5-N1	1 341/1 359	1 346/1 364	1 328/1 348	1 344/1 362	1 348/1 364	1 329/1 349	1 343/1 362	1 348/1 364	1 330/1 349	1 343/1 362
C3-R3	-	1 488/1 475	-	-	1 482/1 479	-	-	1 482/1 479	-	-
C4-R4	-	-	1 461/1 463	-	-	1 464/1 466	-	-	1 465/1 467	-
C5-R5	-	-	-	1 469/1 463	-	-	1 473/1 467	-	-	1 473/1 468
ang-N1	112 8/113 3	112 6/113 7	113 1/113 6	112 6/113 3	113 1/113 7	113 1/113 6	112 6/113 3	113 1/113 7	113 1/113 6	112 6/113 3
ang-N2	105 0/103 9	105 2/103 8	105 1/104 0	105 6/104 4	104 9/103 8	105 0/104 0	105 5/104 3	104 9/103 8	105 0/104 0	105 5/104 3
ang-C3	111 7/112 1	111 7/112 0	111 3/111 8	111 4/111 9	111 7/112 0	111 4/111 9	111 4/111 9	111 7/111 9	111 4/111 9	111 4/111 9
ang-C4	103 9/104 5	103 7/104 5	104 2/104 6	103 7/104 3	103 8/104 5	104 1/104 5	103 8/104 4	103 8/104 5	104 1/104 5	103 8/104 4
ang-C5	106 6/106 1	106 8/106 0	106 4/106 0	106 8/106 1	106 4/106 0	106 4/106 0	106 7/106 0	106 5/106 0	106 4/106 0	106 7/106 0
N2-C3-R3	-	120 4/123 0	-	-	123 0/123 2	-	-	123 1/123 3	-	-
C4-C3-R3	-	127 9/125 1	-	-	125 3/124 8	-	-	125 2/124 8	-	-
C3-C4-R4	-	-	130 5/130 4	-	-	130 5/130 6	-	-	130 5/130 5	-
C5-C4-R4	-	-	125 4/125 0	-	-	125 4/124 9	-	-	125 4/125 0	-
N1-C5-R5	-	-	-	119 8/119 3	-	-	119 7/119 2	-	-	119 7/119 2
C4-C5-R5	-	-	-	133 4/134 6	-	-	133 6/134 7	-	-	133 6/134 7
ΔN1	-	-0 2/0 4	0 3/0 3	-0 2/0 0	0 3/0 4	0 3/0 3	-0 2/0 0	0 3/0 4	0 3/0 3	-0 2/0 0
ΔN2	-	0 2/-0 1	0 1/0 1	0 6/0 5	-0 1/-0 1	0 0/0 1	0 5/0 4	-0 1/-0 1	0 0/0 1	0 5/0 4
ΔC3	-	<u>0 0/-0 1</u>	-0 4/-0 3	-0 3/-0 2	<u>0 0/-0 1</u>	-0 3/-0 2	-0 3/-0 2	<u>0 0/-0 2</u>	-0 3/-0 2	-0 3/-0 2
ΔC4	-	-0 2/0 0	<u>0 3/0 1</u>	-0 2/-0 2	-0 1/0 0	<u>0 2/0 0</u>	-0 1/-0 1	-0 1/0 0	<u>0 2/0 0</u>	-0 1/-0 1
ΔC5	-	0 2/-0 1	-0 2/-0 1	<u>0 2/0 0</u>	-0 2/-0 1	-0 2/-0 1	<u>0 1/-0 1</u>	-0 1/-0 1	-0 2/-0 1	<u>0 1/-0 1</u>
E(HF)	-	-412 4264	-412 4338	-412 4302	-451 4519	-451 4581	-451 4553	-490 4949	-490 5011	-490 4984
E(B3LYP)	-	-414 7820	-414 7859	-414 7862	-454 0872	-454 0911	-454 0919	-493 4090	-493 4130	-493 4139

Tabla 9 7 Datos obtenidos a través de métodos teóricos (HF/B3LYP) sobre la geometría (Å, °) de pirazoles monosustituídos por OH, OMe y COMe, energía del cálculo (Hartrees) y distorsión angular (°) respecto a la molécula de pirazol sin sustituir (1 Hartree = 627 9550 kcal mol⁻¹)

R3	H	OH	H	H	OMe	H	H	COMe	H	H
R4	H	H	OH	H	H	OMe	H	H	COMe	H
R5	H	H	H	OH	H	H	OMe	H	H	COMe
N1-N2	1 330/1 350	1 346/1 361	1 324/1 343	1 347/1 363	1 346/1 361	1 326/1 343	1 346/1 362	1 319/1 340	1 338/1 358	1 316/1 336
N2-C3	1 302/1 333	1 295/1 328	1 304/1 336	1 296/1 329	1 296/1 330	1 303/1 337	1 296/1 328	1 307/1 341	1 298/1 328	1 308/1 341
C3-C4	1 413/1 414	1 413/1 415	1 412/1 415	1 417/1 417	1 417/1 418	1 413/1 417	1 417/1 417	1 415/1 419	1 419/1 422	1 408/1 407
C4-C5	1 363/1 381	1 363/1 381	1 360/1 383	1 365/1 383	1 361/1 379	1 362/1 385	1 367/1 385	1 359/1 376	1 372/1 390	1 369/1 392
C5-N1	1 341/1 359	1 336/1 356	1 347/1 365	1 332/1 353	1 337/1 356	1 346/1 362	1 335/1 356	1 348/1 365	1 329/1 347	1 343/1 363
C3-R3	-	1 335/1 354	-	-	1 331/1 349	-	-	1 488/1 484	-	-
C4-R4	-	-	1 358/1 367	-	-	1 353/1 361	-	-	1 474/1 474	-
C5-R5	-	-	-	1 334/1 355	-	-	1 328/1 349	-	-	1 481/1 473
ang-N1	112 8/113 3	112 3/112 9	113 0/113 8	112 2/112 7	112 4/113 1	113 0/113 8	112 3/112 7	112 8/113 4	113 1/113 6	113 0/113 7
ang-N2	105 0/103 9	104 4/103 5	105 4/104 3	104 6/103 7	104 4/103 5	105 4/104 4	104 6/103 8	105 2/104 1	104 9/103 9	105 5/104 4
ang-C3	111 7/112 1	112 7/112 9	110 9/111 4	112 5/112 9	112 5/112 8	110 9/111 2	112 6/112 9	111 4/111 6	111 7/112 2	111 3/111 8
ang-C4	103 9/104 5	103 1/103 8	104 8/105 2	103 0/103 6	103 3/103 9	104 8/105 2	103 0/103 5	103 9/104 6	103 6/104 0	104 0/104 6
ang-C5	106 6/106 1	107 4/106 9	105 8/105 3	107 7/107 2	107 4/106 8	105 9/105 4	107 5/107 1	106 6/106 2	106 7/106 3	106 3/105 6
N2-C3-R3	-	122 3/121 6	-	-	123 6/123 1	-	-	121 7/121 7	-	-
C4-C3-R3	-	125 0/125 5	-	-	123 8/124 1	-	-	126 9/126 6	-	-
C3-C4-R4	-	-	128 4/129 9	-	-	127 9/130 7	-	-	131 2/131 0	-
C5-C4-R4	-	-	126 7/124 9	-	-	127 3/124 1	-	-	125 2/125 0	-
N1-C5-R5	-	-	-	118 7/118 7	-	-	118 4/118 5	-	-	120 0/119 5
C4-C5-R5	-	-	-	133 6/134 2	-	-	134 1/134 5	-	-	133 8/134 9
ΔN1	-	-0 5/-0 4	0 2/0 5	-0 6/-0 6	-0 4/-0 2	0 2/0 5	-0 5/-0 6	0 0/0 1	0 3/0 3	0 2/0 4
ΔN2	-	-0 6/-0 4	0 4/0 4	-0 4/-0 2	-0 6/-0 4	0 4/0 5	-0 4/-0 1	0 2/0 2	-0 1/0 0	0 5/0 5
ΔC3	-	<u>1 0/0 8</u>	-0 8/-0 7	0 8/0 8	<u>0 8/0 7</u>	-0 8/-0 9	0 9/0 8	<u>-0 3/-0 5</u>	0 0/0 1	-0 4/-0 3
ΔC4	-	-0 8/-0 7	<u>0 9/0 7</u>	-0 9/-0 9	-0 6/-0 6	<u>0 9/0 7</u>	-0 9/-1 0	0 0/0 1	<u>-0 3/-0 5</u>	0 1/0 1
ΔC5	-	0 8/0 8	-0 8/-0 8	<u>1 1/1 1</u>	0 8/0 7	-0 7/-0 7	<u>0 9/1 0</u>	0 0/0 1	0 1/0 2	<u>-0 3/-0 5</u>
E(HF)	-	-299 6690	-299 6527	-299 6638	-338 6929	-338 6775	-338 6896	-376 5839	-376 5844	-376 5839
E(B3LYP)	-	-301 4292	-301 4172	-301 4235	-340 7341	-340 7234	-340 7303	-378 8605	-378 8599	-378 8626

Tabla 9 8 Datos obtenidos a través de métodos teóricos (HF/B3LYP) sobre la geometría (Å, °) de pirazoles monosustituídos por CH₂OH, CONH₂ y NO, energía del cálculo (Hartrees) y distorsión angular (°) respecto a la molécula de pirazol sin sustituir (1 Hartree = 627 9550 kcal mol⁻¹)

R3	H	CH ₂ OH	H	H	CONH ₂	H	H	NO	H	H
R4	H	H	CH ₂ OH	H	H	CONH ₂	H	H	NO	H
R5	H	H	H	CH ₂ OH	H	H	CONH ₂	H	H	NO
N1-N2	1 330/1 350	1 332/1 351	1 331/1 353	1 332/1 350	1 321/1 344	1 336/1 356	1 317/1 338	1 315/1 332	1 342/1 366	1 316/1 333
N2-C3	1 302/1 333	1 302/1 334	1 300/1 330	1 302/1 333	1 305/1 338	1 298/1 329	1 307/1 339	1 302/1 341	1 295/1 322	1 308/1 345
C3-C4	1 413/1 414	1 415/1 417	1 417/1 417	1 412/1 414	1 411/1 414	1 418/1 421	1 408/1 409	1 414/1 421	1 420/1 426	1 408/1 403
C4-C5	1 363/1 381	1 361/1 379	1 363/1 383	1 367/1 384	1 360/1 378	1 369/1 386	1 369/1 390	1 358/1 373	1 370/1 392	1 364/1 393
C5-N1	1 341/1 359	1 341/1 359	1 342/1 357	1 337/1 357	1 346/1 363	1 331/1 350	1 340/1 359	1 350/1 371	1 328/1 344	1 345/1 365
C3-R3	-	1 498/1 498	-	-	1 491/1 490	-	-	1 418/1 418	-	-
C4-R4	-	-	1 494/1 494	-	-	1 476/1 480	-	-	1 400/1 405	-
C5-R5	-	-	-	1 498/1 496	-	-	1 485/1 481	-	-	1 407/1 400
ang-N1	112 8/113 3	112 5/113 1	112 6/113 2	113 1/113 6	112 7/113 2	113 0/113 5	113 0/113 7	113 0/113 8	113 1/113 6	111 8/112 7
ang-N2	105 0/103 9	105 3/104 3	105 0/103 8	104 8/103 8	105 2/104 2	104 9/103 9	105 4/104 2	104 7/103 6	105 5/104 5	106 0/104 9
ang-C3	111 7/112 1	111 4/111 7	111 9/112 5	111 8/112 2	111 6/111 8	111 6/112 2	111 3/111 9	112 4/112 4	110 6/111 3	111 3/111 8
ang-C4	103 9/104 5	104 0/104 7	103 5/103 9	103 9/104 5	103 8/104 5	103 7/104 1	103 9/104 5	103 2/103 9	104 8/104 9	103 5/104 2
ang-C5	106 6/106 1	106 8/106 2	107 0/106 5	106 4/105 9	106 7/106 3	106 7/106 3	106 4/105 7	106 8/106 3	106 0/105 7	107 4/106 4
N2-C3-R3	-	120 6/120 3	-	-	122 1/121 9	-	-	117 5/117 1	-	-
C4-C3-R3	-	127 9/128 0	-	-	126 3/126 3	-	-	130 1/130 5	-	-
C3-C4-R4	-	-	128 1/128 1	-	-	132 4/132 3	-	-	131 5/132 0	-
C5-C4-R4	-	-	128 4/127 9	-	-	123 9/123 6	-	-	123 7/123 1	-
N1-C5-R5	-	-	-	121 5/121 0	-	-	118 3/117 8	-	-	124 5/124 7
C4-C5-R5	-	-	-	132 0/133 0	-	-	135 3/136 5	-	-	128 1/128 9
ΔN1	-	-0 3/-0 2	-0 2/-0 1	0 3/0 3	-0 1/-0 1	0 2/0 2	0 2/0 4	0 2/0 5	0 3/0 3	-1 0/-0 6
ΔN2	-	0 3/0 4	0 0/-0 1	-0 2/-0 1	0 2/0 3	-0 1/0 0	0 4/0 3	-0 3/-0 3	0 5/0 6	1 0/1 0
ΔC3	-	<u>-0 3/-0 4</u>	0 2/0 4	0 1/0 1	<u>-0 1/-0 3</u>	-0 1/0 1	-0 4/-0 2	<u>0 7/0 3</u>	-1 1/-0 8	-0 4/-0 3
ΔC4	-	0 1/0 2	<u>-0 4/-0 6</u>	0 0/0 0	-0 1/0 0	<u>-0 2/-0 4</u>	0 0/0 0	-0 7/-0 6	<u>0 8/0 4</u>	-0 4/-0 3
ΔC5	-	0 2/0 1	0 4/0 4	<u>-0 2/-0 2</u>	0 1/0 2	0 1/0 2	<u>-0 2/-0 4</u>	0 2/0 2	-0 6/-0 4	<u>0 8/0 3</u>
E(HF)	-	-338 6962	-338 6927	-338 6976	-392 6018	-392 5995	-392 5993	-353 4428	-353 4445	-353 4415
E(B3LYP)	-	-340 7347	-340 7321	-340 7364	-394 9206	-394 9167	-394 9197	-355 4940	-355 4954	-355 4967

9.3 TABLAS DE GEOMETRÍA

En este apartado presentamos

- Los parámetros geométricos más relevantes ($\text{Å},^\circ$) de los compuestos **1-25**
- La geometría endocíclica ($\text{Å},^\circ$) de los compuestos $\text{pz}_1^1(\mathbf{2})$, $\text{pz}_1^2(\mathbf{4})$, $\text{pz}_1^3(\mathbf{6})$, $\text{pz}_1^3(\mathbf{8})$, $\text{pz}_1^3(\mathbf{9})$, $\text{pz}_1^3(\mathbf{11})$, $\text{pz}_1^3(\mathbf{12})$, $\text{pz}_2^6(\mathbf{9})$, $\text{pz}_2^3(\mathbf{10})$, $\text{pz}_2^4(\mathbf{11})$, $\text{pz}_2^3(\mathbf{13})$ y $\text{pz}_3^9(\mathbf{14})$
- Los parámetros geométricos más relevantes ($\text{Å},^\circ$) de las interacciones intermoleculares en los compuestos **1-25**

Tabla 9.9 Parametros geometricos (Å,°) seleccionados de los compuestos 1-9

	1	1'	2	3	4		5	6	7	8	8'		9
					mol 1	mol 2					mol 1	mol 2	
N1-N2	1 338(3)	1 331(5)	1 340(4)	1 334(2)	1 342(2)	1 338(3)	1 336(3)	1 337(10)	1 346(5)	1 341(7)	1 341(10)	1 336(10)	1 354(5)
N2-C3	1 333(2)	1 335(4)	1 341(4)	1 340(2)	1 338(3)	1 338(3)	1 342(3)	1 343(10)	1 341(4)	1 322(8)	1 326(13)	1 341(13)	1 336(4)
C3-C4	1 397(3)	1 397(6)	1 398(4)	1 409(3)	1 397(3)	1 400(3)	1 415(4)	1 410(12)	1 404(5)	1 403(9)	1 413(13)	1 418(13)	1 382(7)
C4-C5	1 360(3)	1 360(6)	1 366(5)	1 377(3)	1 382(3)	1 376(3)	1 381(4)	1 359(12)	1 369(5)	1 377(8)	1 379(12)	1 369(11)	1 367(5)
C5-N1	1 335(3)	1 341(5)	1 354(4)	1 345(2)	1 358(3)	1 358(3)	1 344(4)	1 320(12)	1 346(5)	1 331(9)	1 360(13)	1 347(13)	1 337(5)
C3-R3	1 463(3)	1 462(6)	1 481(5)	1 470(3)	1 467(3)	1 466(4)	1 469(4)	1 471(12)	1 477(5)	1 475(9)	1 490(13)	1 473(11)	1 350(5)
C4-R4	-	1 797(9)	-	1 499(3)	-	-	1 487(4)	1 864(8)	1 865(3)	1 866(7)	1 867(10)	1 872(9)	-
C5-R5	-	-	1 489(5)	-	1 464(3)	1 464(3)	-	-	1 484(7)	1 476(8)	1 453(12)	1 451(11)	1 450(6)
C5-N1-N2	113 0(2)	112 9(3)	113 1(3)	113 2(2)	113 1(2)	113 2(2)	113 2(2)	114 0(8)	114 1(3)	114 2(5)	114 1(7)	114 6(7)	112 5(3)
N1-N2-C3	104 2(2)	104 6(3)	104 1(3)	103 9(1)	104 6(2)	104 7(2)	104 3(2)	103 7(7)	104 1(3)	104 5(5)	105 2(7)	104 8(7)	103 5(3)
N2-C3-C4	111 1(2)	110 8(3)	111 3(3)	112 3(2)	111 2(2)	110 9(2)	111 7(2)	110 5(7)	110 3(3)	110 4(6)	109 8(9)	109 0(9)	112 1(3)
C3-C4-C5	104 9(2)	105 1(3)	105 3(3)	103 3(2)	105 5(2)	105 7(2)	103 6(2)	104 9(8)	106 5(3)	105 9(5)	107 0(7)	107 1(7)	104 9(4)
C4-C5-N1	106 8(2)	106 6(4)	106 2(3)	107 4(2)	105 6(2)	105 5(2)	107 3(2)	107 0(7)	105 0(3)	105 0(5)	103 9(8)	104 4(8)	107 0(3)
N2-C3-R3	118 1(2)	118 6(3)	120 2(3)	117 0(2)	121 4(2)	117 9(2)	115 5(2)	117 5(7)	116 1(3)	119 2(5)	118 9(8)	120 8(8)	120 2(3)
C4-C3-R3	130 7(2)	130 6(3)	128 5(3)	130 8(2)	127 4(2)	131 2(2)	132 6(2)	132 0(8)	133 6(3)	130 3(5)	131 2(8)	130 2(7)	127 6(4)
C3-C4-R4	-	126 3(4)	-	129 3(2)	-	-	131 2(2)	129 2(6)	130 2(3)	126 2(5)	125 3(7)	124 7(7)	-
C5-C4-R4	-	128 6(4)	-	127 4(2)	-	-	124 9(2)	126 0(6)	123 3(3)	127 8(5)	127 6(7)	128 2(7)	-
N1-C5-R5	-	-	120 9(3)	-	123 0(2)	122 7(2)	-	-	122 6(4)	121 6(5)	121 2(8)	121 3(8)	120 2(4)
C4-C5-R5	-	-	132 9(3)	-	131 4(2)	131 8(2)	-	-	132 3(4)	133 4(5)	134 9(8)	134 3(7)	132 8(4)
N1-N2-C3-R3	179 6(2)	-179 8(3)	179 4(3)	180 0(2)	-179 7(2)	-178 6(2)	177 1(2)	-178 9(7)	178 7(3)	179 0(6)	178 2(8)	-179 8(8)	-179 4(3)
N2-C3-C4-R4	-	180 0(4)	-	-178 9(2)	-	-	173 2(3)	-178 5(6)	-178 4(3)	-179 1(4)	-177 0(6)	178 9(6)	-
N2-N1-C5-R5	-	-	179 1(3)	-	179 2(2)	178 6(2)	-	-	179 3(4)	-178 6(5)	-177 9(8)	179 2(8)	178 9(3)
N2/1-C3/5-C6-O7	-0 4(3)	-0 9(6)	-176 2(3)	0 3(3)	179 0(2)	2 7(4)	-12 6(4)	7 5(12)	3 2(6)	166 6(7)	164 3(10)	-167 4(11)	-5 2(6)
N2-C3-C6-O7'	-	-	-	-	-	-8 0(7)	-	-	-	-	-	-	-
C3/5-C6-O8-C9	178 5(2)	178 2(3)	179 9(3)	-177 9(2)	178 0(2)	-177 8(3)	179 2(3)	179 6(7)	179 7(3)	171 3(10)	167 8(13)	172 3(11)	180 0(4)
C3-C6-O8'-C9'	-	-	-	-	-	-177 7(5)	-	-	-	-169 8(10)	-154 2(14)	-178 2(12)	-
C6-O8-C9-C10	-179 9(2)	-179 2(4)	-175 1(3)	177 3(2)	-148 2(3)	-91 7(5)	-175 8(3)	173 6(7)	-165 9(4)	-175 2(15)	-176 2(19)	-172 7(15)	-179 7(4)
C6-O8'-C9 -C10'	-	-	-	-	-	160 7(7)	-	-	-	168 5(16)	-122 8(21)	176 5(18)	-
N/C-C-(C-C)(ph)	-	-	-	-	3 8(3)	-1 6(3)	55 4(5)	-	-	-30 6(9)	-29 1(13)	27 2(13)	-

Tabla 9 10 Parametros geométricos (Å,°) seleccionados de los compuestos **10**, **10'** y **11**

	10	10'	11		10	10'	11
N1-N2	1 355(6)	1 346(7)	1 353(2)	C5-N1-N2	112 7(2)	112 2(3)	112 5(2)
N2-C3	1 340(8)	1 330(7)	1 348(2)	N1-N2-C3	104 0(4)	104 7(5)	104 9(2)
C3-C4	1 397(6)	1 388(7)	1 398(3)	N2-C3-C4	111 6(4)	112 1(4)	110 4(2)
C4-C5	1 374(7)	1 386(9)	1 376(3)	C3-C4-C5	105 0(4)	104 6(5)	106 2(2)
C5-N1	1 346(6)	1 354(6)	1 355(3)	C4-C5-N1	106 7(4)	106 4(4)	106 1(2)
C3-C31	-	-	1 489(3)	N2-C3-C31	-	-	120 6(2)
C4-N41	1 420(7)	1 408(6)	1 423(3)	C4-C3-C31	-	-	129 0(2)
C5-C51	-	-	1 490(3)	C3-C4-N41	128 1(4)	128 8(4)	128 4(2)
				C5-C4-N41	126 7(4)	126 5(4)	125 1(2)
N2-C3-C4-N41	-175 3(5)	-177 8(6)	174 1(2)	N1-C5-C51	-	-	122 7(2)
C3-C4-N41-H411	-8(4)	87(7)	13(2)	C4-C5-C51	-	-	131 3(2)
C3-C4-N41-H412	-142(4)	-139(6)	149(2)	$\Sigma\alpha$ (N41)	336(4)	344(6)	343(3)

 Tabla 9 11 Parámetros geométricos (Å,°) seleccionados de los compuestos **12-16**

	12	13	14 mol 1	14 mol 2	15 mol 1	15 mol 2	16
N1-N2	1 369(3)	1 372(2)	1 376(5)	1 371(5)	1 372(8)	1 369(8)	1 360(2)
N2-C3	1 323(4)	1 326(3)	1 338(5)	1 329(6)	1 333(9)	1 328(7)	1 331(3)
C3-C4	1 402(4)	1 394(2)	1 396(6)	1 386(6)	1 399(10)	1 405(10)	1 411(3)
C4-C5	1 372(4)	1 382(2)	1 385(6)	1 368(6)	1 389(9)	1 377(9)	1 379(3)
C5-N1	1 346(3)	1 345(2)	1 345(5)	1 338(6)	1 353(9)	1 350(8)	1 349(3)
C3/5-N6	1 393(4)	1 399(2)	1 372(6)	1 402(6)	1 387(9)	1 383(10)	1 368(3)
C5/3-C7	1 466(3)	1 469(2)	1 458(6)	1 464(6)	1 456(9)	1 472(9)	1 467(3)
C5-N1-N2	113 0(2)	111 5(1)	112 3(3)	113 0(4)	112 0(5)	112 3(5)	113 0(2)
N1-N2-C3	103 8(2)	104 9(1)	104 3(3)	103 6(3)	104 3(5)	104 3(5)	104 2(2)
N2-C3-C4	111 7(2)	111 5(2)	111 4(3)	111 4(4)	112 1(6)	111 7(6)	111 6(2)
C3-C4-C5	105 7(2)	105 2(2)	105 7(4)	106 4(4)	104 8(6)	105 2(6)	104 9(2)
C4-C5-N1	105 8(2)	106 9(2)	106 4(3)	105 6(4)	106 7(6)	106 6(6)	106 3(2)
N2/1-C3/5-N6	121 8(3)	121 2(2)	120 4(4)	121 1(4)	119 7(6)	122 4(6)	121 2(2)
C4-C3/5-N6	126 4(3)	127 2(2)	128 2(4)	127 4(4)	128 1(6)	130 9(7)	132 4(2)
$\Sigma\alpha$ [N6]	335(6)	342(3)	349(8)	343(9)	341(12)	346(15)	350(4)
C8-C7-C12	118 3(3)	117 6(2)	118 2(4)	117 8(4)	117 6(6)	118 3(7)	118 4(2)
C9-C10-C11	119 4(3)	119 6(2)	121 6(4)	120 0(5)	121 9(7)	120 3(7)	122 0(2)
N1/2-N2/1-C3/5-N6	173 3(3)	177 1(2)	-177 4(4)	-173 7(4)	-176 1(6)	-174 3(6)	-176 7(2)
N2/1-C3/5-N6-H61	13(3)	20(2)	-9(4)	0(5)	-33(6)	-19(10)	-25(2)
N2/1-C3/5-N6-H62	138(3)	154(2)	-151(5)	-132(5)	-167(7)	-159(6)	-168(2)
N1/2-C5/3-C7-C8	10 5(4)	-0 2(3)	-13 7(6)	-10 1(7)	-5 0(10)	-27 9(10)	14 3(3)

Tabla 9 12 Parametros geometricos promediados (Å,°) seleccionados de los compuestos 17 y 18 obtenidos experimental y teoricamente

	17	17 HF/B3LYP	18	18 HF/B3LYP
N1-N2	1 351(6)	1 335/1 354	1 355(3)	1 331/1 351
N2-C3	1 338(2)	1 299/1 332	1 336(5)	1 299/1 331
C3-C4	1 389(1)	1 425/1 425	1 392(5)	1 418/1 417
C4-C5	1 387(2)	1 366/1 387	1 381(4)	1 368/1 389
C5-N1	1 338(2)	1 346/1 364	1 344(5)	1 348/1 364
C3-R3	1 491(5)	1 498/1 498	-	-
C4-R4	1 498(3)	1 501/1 499	1 501(1)	1 501/1 500
C5-R5	1 490(4)	1 497/1 496	1 497(3)	1 497/1 496
C5-N1-N2	108 5(1)	113 0/113 6	110 7(5)	113 2/113 8
N1-N2-C3	108 3(2)	105 2/104 2	105 7(4)	104 6/103 6
N2-C3-C4	109 2(1)	111 4/111 7	111 2(2)	112 2/112 7
C3-C4-C5	104 7(1)	104 1/104 8	104 5(2)	103 7/104 2
C4-C5-N1	109 2(1)	106 3/105 7	108 0(3)	106 3/105 7
N2-C3-R3	121 4(3)	121 2/120 6	-	-
C4-C3-R3	129 4(2)	127 4/127 7	-	-
C3-C4-R4	127 7(1)	126 6/126 8	127 7(4)	127 1/127 9
C5-C4-R4	127 6(1)	129 3/128 4	127 7(5)	129 2/128 0
N1-C5-R5	121 7(1)	121 4/122 2	121 8(4)	121 6/122 5
C4-C5-R5	129 1(1)	132 3/132 1	130 2(4)	132 2/131 7

Tabla 9 13 Parametros geometricos seleccionados (Å,°) para el compuesto 19

N1-N2	1 333(2)	C6-N1-C5	137 8(1)	C4-C5-N1-C6	162 6(2)
N2-C3	1 333(2)	C6-N1-N2	111 3(1)	C5-N1-C6-C8	105 6(2)
C3-C4	1 412(2)	C7-C5-N1	123 7(1)	C5-N1-C6-C9	-21 3(3)
C4-C5	1 412(2)	C7-C5-C4	128 9(1)	C5-N1-C6-C10	-137 7(2)
N1-C5	1 412(2)				
		C5-N1-N2-C3	2 4(2)	C3-C4-C5-C7	-156 8(2)
N1-C6	1 529(2)	N1-N2-C3-C4	2 4(2)	N1-C5-C7-C11	-129 3
C5-C7	1 554(2)	N2-C3-C4-C5	-6 1(2)	N1-C5-C7-C12	-29 0(2)
		C3-C4-C5-N1	7 2(2)	N1-C5-C7-C13	93 7(2)
N2-N1-C5	110 1(1)	N2-N1-C5-C4	-6 1(2)		
N1-N2-C3	108 7(1)			C7 -C4-C5-C7	39 2(3)
N2-C3-C4	110 1(1)				
C3-C4-C5	105 3(1)				
N1-C5-C4	105 3(1)				

Tabla 9 14 Parámetros geométricos (Å,°) para los compuestos 20, 21 y 22

	20	21 mol 1	21 mol 2	22 mol 1	22 mol 2
N1-N2	1 351(6)	1 323(8)	1 345(8)	1 340(4)	1 345(4)
N2-C3	1 321(6)	1 340(8)	1 342(8)	1 339(4)	1 337(4)
C3-C4	1 393(7)	1 381(9)	1 389(9)	1 389(4)	1 396(4)
C4-C5	1 388(6)	1 374(10)	1 377(11)	1 375(5)	1 376(4)
N1-C5	1 326(5)	1 323(8)	1 333(9)	1 336(4)	1 342(4)
C3-C6	1 472(6)	1 477(9)	1 453(9)	1 472(4)	1 469(4)
C5-C12	1 468(6)	1 499(12)	1 496(12)	1 494(6)	1 482(5)
N2-N1-C5	109 3(4)	110 2(6)	109 2(5)	109 2(3)	109 1(2)
N1-N2-C3	109 9(4)	109 1(5)	109 4(5)	109 3(2)	109 9(2)
N2-C3-C4	106 6(4)	106 5(5)	106 5(5)	106 9(2)	106 2(2)
C3-C4-C5	107 4(4)	107 3(6)	107 5(6)	107 1(3)	107 8(3)
N1-C5-C4	106 8(4)	106 9(6)	107 4(6)	107 5(3)	107 1(3)
N2-C3-C6	124 5(4)	123 0(6)	122 8(6)	122 0(3)	122 8(3)
C4-C3-C6	129 0(4)	130 5(6)	130 7(6)	131 1(3)	131 0(3)
C3-C6-C7	118 1(4)	120 1(6)	120 4(6)	119 6(3)	118 8(3)
C3-C6-C11	122 8(4)	121 4(6)	122 1(6)	119 2(3)	119 3(3)
C7-C6-C11	119 1(4)	118 5(6)	117 5(6)	119 2(3)	119 3(3)
N1-C5-C12	124 2(4)	121 0(6)	120 5(7)	121 0(3)	121 2(3)
C4-C5-C12	129 0(4)	132 1(7)	132 1(7)	131 5(3)	131 7(3)
C5-C12-C13	118 8(4)	-	-	-	-
C5-C12-C17	122 6(4)	-	-	-	-
C13-C12-C17	118 6(4)	-	-	-	-
N1-N2-C3-C6	-179 3(4)	179 3(6)	179 8(5)	-179 2(2)	-179 2(2)
N2-C3-C6-C11	-14 1(7)	-2 3(10)	11 8(9)	-17 7(4)	-12 3(4)
N2-N1-C5-C12	178 9(4)	-179 5(7)	179 1(7)	179 7(3)	-180 0(3)
N1-C5-C12-C17	-11 6(7)	-	-	-	-

Tabla 9 15 Parámetros geométricos (Å,°) para el compuesto 23

N1-N2	1 340(4)	C6-C3-C4	137 9(3)	N1-N2-C3-C6	-177 6(3)
N2-C3	1 323(4)	C6-C3-N2	115 0(3)	N2-C3-C6-C7/7'	139 3(7)/-25 3(7)
C3-C4	1 421(5)	C10-C4-C5	127 6(3)	N2-C3-C6-C8/8	40 1(6)/-122 6(5)
C4-C5	1 421(4)	C10-C4-C3	126 8(3)	N2-C3-C6-C9/9'	-82 3(8)/108(1)
N1-C5	1 345(4)	C14-C5-N1	114 6(3)	N2-C3-C4-C10	174 2(3)
C3-C6	1 545(6)	C14-C5-C4	138 4(3)	C3-C4-C10-C11/11'	142 4(4)/-43 5(6)
C4-C10	1 555(6)	C5-N1-N2-C3	0 2(4)	C3-C4-C10-C12/12'	39 9(7)/81 8(9)
C5-C14	1 534(5)	N1-N2-C3-C4	1 0(4)	C3-C4-C10-C13/13'	-93 4(6)/-138 9(6)
N2-N1-C5	109 5(3)	N2-C3-C4-C5	-1 8(4)	C3-C4-C5-C14	-176 0(4)
N1-N2-C3	111 0(3)	C3-C4-C5-N1	1 9(3)	N1-C5-C14-C15	-115 3(4)
N2-C3-C4	107 1(3)	N2-N1-C5-C4	-1 3(4)	N1-C5-C14-C16	119 4(4)
C3-C4-C5	105 4(3)			N1-C5-C14-C17	3 1(5)
N1-C5-C4	107 0(3)				

Tabla 9 16 Parámetros geométricos (Å,°) seleccionados del compuesto 24

Cation					
N1-N2	1 354(4)	N2-N1-C5	108 3(3)	N2-C3-N3	121 5(4)
N2-C3	1 338(5)	N1-N2-C3	108 6(3)	C4-C3-N3	130 6(4)
C3-C4	1 398(5)	N2-C3-C4	107 9(3)	$\Sigma\alpha(N3)$	353(8)
C4-C5	1 360(6)	C3-C4-C5	105 6(4)	N1-N2-C3-N3	180 0(4)
N1-C5	1 331(6)	N1-C5-C4	109 6(4)	N2-C3-N3-H31	13(5)
C3-N3	1 348(5)			N2-C3-N3-H32	164(4)
Anión					
C7-C8	1 436(5)	C12-N6	1 444(5)	C7-C8-N4	119 5(3)
C8-C9	1 378(5)	N6-O61	1 217(5)	C9-C8-N4	115 6(3)
C9-C10	1 387(5)	N6-O62	1 213(5)	C9-C10-N5	118 2(3)
C10-C11	1 371(5)			C11-C10-N5	119 7(3)
C11-C12	1 376(5)	C8-C7-C12	112 3(3)	C7-C12-N6	120 2(3)
C7-C12	1 458(5)	C7-C8-C9	124 9(3)	C11-C12-N6	116 6(3)
		C8-C9-C10	117 9(3)		
C7-O1	1 242(4)	C9-C10-C11	122 1(3)	C12-C7-C8-N4	174 1(3)
C8-N4	1 459(5)	C10-C11-C12	119 5(3)	C8-C9-C10-N5	179 5(3)
N4-O41	1 209(5)	C11-C12-C7	123 2(3)	C8-C7-C12-N6	-177 1(3)
N4-O42	1 221(5)			C7-C8-N4-O41	21 2(5)
C10-N5	1 448(4)	C8-C7-O1	123 4(3)	C9-C10-N5-O51	5 4(5)
N5-O51	1 230(4)	C12-C7-O1	124 2(3)	C7-C12-N6-O61	179 4(4)
N5-O52	1 222(4)				

Tabla 9 17 Parametros geometricos (Å,°) seleccionados del compuesto 25

Host	mol 1	mol 2	Host	mol 1	mol 2
O1-C1	1 439(6)	1 449(4)	C1-C2	1 553(5)	1 540(7)
C2-C3	1 547(7)	1 548(7)	C3-C4	1 548(7)	1 558(5)
O2-C4	1 437(5)	1 438(6)			
O1-C1-C2-C3	72 7(5)	71 6(5)	C1-C2-C3-C4	-83 5(5)	-81 4(5)
C2-C3-C4-O2	70 5(5)	71 5(5)	O3-C2-C3-O4	36 2(4)	37 1(4)
C29-O3-C2-C3	-31 3(5)	-32 2(4)	O4-C29-O3-C2	14 3(5)	14 7(5)
C3-O4-C29-O3	11 1(5)	11 1(5)	C2-C3-O4-C29	-29 3(5)	-29 8(4)
C2-C1-C5-C6	112 0(5)	105 2(5)	C2-C1-C11-C12	8 8(7)	-7 1(6)
C3-C4-C17-C18	-65 9(5)	-48 7(6)	C3-C4-C23-C24	-5 8(6)	-2 2(6)
C35-C34-C33-O6	-1 6(12)	4 8(11)			
Guest	mol 1	mol 2	Guest	mol 1	mol 2
N31-N32	1 358(6)	1 357(7)	N32-N31-C35	111 6(5)	112 1(5)
N32-C33	1 316(7)	1 316(8)	N31-N32-C33	106 8(4)	106 8(4)
C33-C34	1 373(8)	1 384(9)	N32-C33-C34	109 2(5)	108 9(5)
C34-C35	1 387(7)	1 393(9)	C33-C34-C35	107 9(5)	107 5(5)
N31-C35	1 342(8)	1 333(8)	N31-C35-C34	104 6(5)	104 6(5)

Tabla 9 18 Geometria experimental (Å,°) del anillo de los pirazoles seleccionados para la influencia del sustituyente Para el caso de mas de una molecula independiente se da el valor medio ponderado asi como su desviación estandar de la poblacion

EI IQUEIA	N1-N2	N2-C3	C3-C4	C4-C5	C5-N1	C5-N1-N2	N1-N2-C3	N2-C3-C4	C3-C4-C5	C4-C5-N1
pZ ₁ ¹ (1)	1 352(3)	1 328(10)	1 389(13)	1 371(15)	1 337(5)	113 0(5)	103 7(5)	111 8(6)	105 1(7)	106 3(7)
pZ ₁ ¹ (2)	1 345(4)	1 339(1)	1 396(4)	1 382(8)	1 344(1)	110 4(2)	106 0(4)	111 3(3)	103 5(1)	108 8(1)
pZ ₁ ² (4)	1 342(2)	1 340(10)	1 401(7)	1 358(11)	1 327(9)	111 6(2)	106 6(5)	108 1(2)	106 7(1)	107 0(5)
pZ ₁ ³ (6)	1 336(7)	1 325(6)	1 377(7)	1 355(10)	1 341(6)	112 6(6)	102 7(7)	113 8(8)	103 5(4)	107 4(3)
pZ ₁ ³ (8)	1 365(1)	1 325(5)	1 412(3)	1 377(4)	1 326(3)	113 1(2)	105 9(3)	108 5(2)	107 5(2)	105 1(2)
pZ ₁ ³ (9)	1 365(5)	1 318(9)	1 391(17)	1 387(4)	1 339(7)	113 7(5)	104 9(5)	109 9(4)	107 6(6)	104 0(5)
pZ ₁ ³ (11)	1 350(6)	1 339(6)	1 443(6)	1 417(6)	1 299(6)	115 4(4)	105 7(4)	108 3(4)	105 3(4)	105 1(4)
pZ ₁ ³ (12)	1 361(2)	1 329(2)	1 415(2)	1 389(2)	1 337(2)	113 6(1)	106 5(1)	107 7(1)	108 4(1)	103 8(1)
pZ ₂ ⁶ (9)	1 280(23)	1 418(31)	1 449(35)	1 359(34)	1 316(29)	114 8(19)	106 2(17)	105 3(20)	105 5(20)	108 1(23)
pZ ₂ ³ (10)	1 381(6)	1 326(3)	1 432(2)	1 402(2)	1 327(6)	114 0(1)	103 6(3)	112 0(5)	104 0(3)	106 4(1)
pZ ₂ ⁴ (11)	1 379(14)	1 398(14)	1 396(18)	1 377(15)	1 364(16)	113 8(10)	102 1(8)	111 2(10)	106 7(10)	106 2(9)
pZ ₂ ³ (13)	1 348(4)	1 338(5)	1 386(4)	1 366(29)	1 328(1)	112 4(2)	104 7(8)	110 2(6)	106 0(5)	106 6(9)
pZ ₃ ⁹ (14)	1 344(2)	1 339(3)	1 401(2)	1 369(3)	1 347(2)	113 2(2)	104 9(1)	110 0(2)	106 5(2)	105 5(2)

Tabla 9 19 Parametros geométricos más relevantes (Å,°) de las interacciones intermoleculares en los compuestos indicados en la cabecera Cpz y Cph representan los centroides de los anillos de pirazol y bencenico respectivamente

Compuesto	D-H A	D-H	D A	H A	D-H A
1	N1-H1 N2(x,3/2-y,z-1/2)	0 86(3)	3 104(3)	2 45(3)	134(3)
	N1-H1 O7(x,3/2-y,z-1/2)	0 86(3)	2 938(2)	2 15(3)	152(3)
	C5-H5 O7(x,y,z-1)	0 99(3)	3 351(3)	2 38(4)	164(2)
	C9-H92 Cpz(-x 1-y 1-z)	0 96(3)	3 64(3)	2 83(3)	143(2)
1'	N1-H1 N2(x,3/2-y,z-1/2)	0 84(6)	3 105(5)	2 50(6)	130(5)
	N1-H1 O7(x,3/2-y,z-1/2)	0 84(6)	2 925(4)	2 14(6)	156(5)
	C5-H5 O7(x,y,z-1)	1 00(5)	3 346(6)	2 39(6)	161(3)
	C9-H92 Cpz(-x,1-y,1-z)	0 87(5)	3 621(6)	2 91(5)	140(3)
2	N1-H1 N2(1/2-x,y+1/2,3/2-z)	0 87(6)	2 995(4)	2 16(6)	160(5)
	N1-H1 O8(1/2-x y+1/2,3/2-z)	0 87(6)	3 123(4)	2 51(6)	129(5)
	C9-H91 Cpz(x y-1,z)	0 89(4)	3 606(4)	2 86(5)	142(4)
3	N1-H1 N2(-x,y-1/2 1/2-z)	0 87(3)	3 178(2)	2 53(3)	132(2)
	N1-H1 O7(-x,y-1/2,1/2-z)	0 87(3)	2 884(2)	2 07(3)	154(2)
	C5-H5 O7(x y-1,z)	0 95(3)	3 460(2)	2 51(3)	180(2)
	C9-H92 Cpz(-x,1-y,1-z)	1 03(2)	3 478(3)	2 60(3)	143(2)
	C10-H103 Cpz(1-x,1-y,1-z)	1 01(3)	3 736(3)	3 19(3)	116(2)
4	N1-H1(mol 2) N2(mol 1)	0 92(4)	2 814(3)	1 98(4)	149(3)
	N1-H1(mol 1) N2(mol 2)(1/2-x y,1-z)	0 97(3)	2 924(2)	1 98(3)	163(3)
	Cpz(mol 1) Cpz(mol 1)(1/2-x,y 1-z)		3 659(1)		
	Cpz(mol 2) Cpz(mol 2)(1/2-x y,1-z)		3 531(1)		
	C55-H55(mol 2) O7(mol 1)(x y+1,z)	0 99(3)	3 248(3)	2 62(4)	122(3)
	C56-H56(mol 2) O7(mol 1)(x,y+1,z)	1 01(3)	3 296(3)	2 69(3)	119(2)
	C55-H55(mol 1) O7a(mol 2)(x+1/2,-y,z)	0 94(4)	3 294(5)	2 63(4)	128(3)
	C55-H55(mol 1) O7b(mol 2)(x+1/2,-y,z)	0 94(4)	3 291(8)	2 55(4)	136(3)
	C10a-H103a(mol 2) Cpz(mol 2)(-x,1-y,1-z)	1 08(-)	3 470(6)	2 98(-)	108(-)
Cph(mol 1) Cph(mol 1)(1-x,-y 1-z)		3 723(2)			
5	N1-H1 N2(1/2-x,y+1/2,3/2-z)	0 91(5)	3 161(3)	2 47(5)	134(4)
	N1-H1 O7(1/2-x,y+1/2,3/2-z)	0 91(5)	2 872(3)	2 05(5)	151(4)
	C5-H5 O7(x,y+1 z)	1 00(4)	3 382(4)	2 51(4)	146(3)
	C10-H101 Cpz(x-1/2,1/2-y,z-1/2)	0 97(6)	3 674(5)	3 11(6)	118(5)
6	N1-H1 N2(1-x,y-1/2,1/2-z)	0 85(-)	3 153(10)	2 62(-)	122(-)
	N1-H1 O7(1-x y-1/2,1/2-z)	0 85(-)	2 867(10)	2 03(-)	166(-)
	C5-H5 O7(x y-1,z)	0 87(16)	3 486(12)	2 62(16)	176(11)
7	N1-H1 N2(1/2-x,1/2+y,3/2-z)	0 84(-)	3 280(5)	2 71(-)	126(-)
	N1-H1 O7(1/2-x,1/2+y,3/2-z)	0 84(-)	2 859(4)	2 04(-)	164(-)
	C10-H101 Cpz(x-1/2 1/2-y,z-1/2)	1 05(8)	3 662(7)	2 81(8)	138(6)

8	N1-H1 N2(1/4+y 3/4-x 7/4-z)	0 97(9)	2 860(8)	1 95(9)	156(7)
	Cpz Cpz(1-x,1/2-y,z)		3 521(3)		
	C52-H52 O7(3/4-y x-3/4,1/4+z)	0 82(8)	3 210(11)	2 57(8)	136(7)
8'	N1-H1(mol 1) N2(mol 1)(1/2+y,1/2-x,3/2-z)	0 95(-)	2 834(12)	2 15(-)	128(-)
	N1-H1(mol 2) N2(mol 2)(y,-x,-z-1)	0 83(-)	2 862(12)	2 06(-)	161(-)
	Cpz(mol 1) Cpz(mol 1)(1-x,-y,z)		3 490(5)		
	Cpz(mol 2) Cpz(mol 2)(-x,-y,z)		3 465(5)		
	C52-H52(mol 1) O7(mol 2)(1/2+y,-x-1/2,1/2-z)	1 07(-)	3 167(15)	2 45(-)	123(-)
	C52-H52(mol 2) O7(mol 1)(y,1-x,-z)	1 04(-)	3 192(15)	2 48(-)	125(-)
9	O11-H11 N2 (1-x,1-y,-z)	1 08(6)	2 678(5)	1 60(6)	176(4)
	N1-H1 O11(1-x,1/2+y,1/2-z)	0 91(7)	3 048(4)	2 37(7)	131(5)
	N1-H1 O7(x,3/2-y -1/2+z)	0 91(7)	3 019(5)	2 39(6)	126(5)
10	N1-H1 N6(1/2-x,y-1/2,z-1/2)	0 88(6)	2 895(6)	2 01(6)	175(6)
	N6-H61 N2(-x,-y,z+1/2)	0 97(7)	3 214(8)	2 30(7)	157(5)
	N6-H62 N2(x,y+1,z)	0 92(7)	3 458(6)	2 72(7)	138(5)
10'	N1-H1 N2(1-x 1-y,1/2+z)	1 00(6)	2 949(6)	1 97(6)	164(5)
	N6-H61 N6(3/2-x,y,z+1/2)	0 95(13)	3 069(10)	2 35(12)	132(9)
	N6-H62 N2(x,y-1,z)	0 95(7)	3 173(5)	2 24(7)	169(6)
	C5-H5 Cpz(1-x,-y,1/2+z)	1 05(7)	3 580(6)	2 68(6)	144(4)
11	N1-H1 N7(-x,1/2+y,1/2-z)	0 89(3)	2 946(2)	2 07(3)	169(3)
	N7-H72 N2(x,1/2-y,1/2+z)	0 93(3)	3 091(2)	2 17(3)	176(2)
	N7-H71 N2(1-x,y-1/2 1/2-z)	0 94(3)	3 350(2)	2 45(3)	160(2)
	C6-H63 Cpz(1-x y-1/2,1/2-z)	0 99(5)	3 738(2)	2 96(5)	137(3)
12	N6-H61 N2(-x,y-1/2,3/2-z)	0 87(5)	3 138(4)	2 37(5)	148(4)
	N1-H1 N6(x,y+1,z)	0 86(5)	3 169(4)	2 51(4)	134(3)
	C9-H9 Cpz(1/2-x 1-y,1/2+z)	0 98(5)	3 706(4)	2 97(5)	133(3)
	N6-H62 Cph(1/2-x,-y,z-1/2)	0 88(5)	3 818(3)	2 96(5)	164(4)
13	O1-H11O1 N6(x y,z)	1 00(3)	2 827(2)	1 84(3)	174(3)
	N1-H1 O1(1-x,1-y,1-z)	0 92(3)	2 836(2)	1 93(3)	172(2)
	O1-H12O1 N2(x y-1,z)	0 96(4)	2 865(2)	1 93(4)	165(3)
	N6-H61 O1(1-x,1/2+y,3/2-z)	0 94(3)	2 982(2)	2 16(3)	145(2)
	N6-H62 Cph(x,1/2-y,1/2+z)	0 97(3)	3 453(2)	2 49(3)	172(3)
	C14-H143 Cph(-x,y-1/2,1/2-z)	1 01(3)	3 634(2)	2 72(3)	151(2)
14	N6-H61(mol 2) N2(mol 1)(x,y,z)	0 84(7)	3 213(6)	2 41(6)	159(6)
	N6-H61(mol 1) N2(mol 2)(x,y,z+1)	0 89(5)	3 182(6)	2 32(5)	163(4)
	N1-H1(mol 1) N2(mol 1)(1/2-x,-y,z-1/2)	0 99(6)	2 973(5)	1 99(5)	175(5)
	N1-H1(mol 2) N6(mol 2)(x,y,1-z)	1 05(7)	3 124(6)	2 20(7)	146(5)
	N6-H62(mol 2) N2(mol 2)(x,1/2-y,1/2+z)	1 01(9)	3 522(6)	2 58(8)	156(7)
	C12-H12(mol 2) Cph(mol 2)(x,1/2-y,1/2+z)	1 07(5)	3 711(6)	2 88(5)	135(4)
	N6-H62(mol 1) Cpz(mol 1)(x,1/2-y 1/2+z)	0 89(7)	3 698(5)	3 09(7)	127(6)
	C9-H9(mol 1) Cpz(mol 2)(1/2-x,-y,z-1/2)	0 99(6)	3 654(5)	2 85(6)	138(4)
	Cl1(mol 1) Cl1(mol 2)(x-1/2,y,-1/2-z)		3 288(2)		

15	N1-H1(mol 1) N2(mol 2)(x y z)	0 86(11)	2 884(8)	2 05(11)	162(10)
	N1-H1(mol 2) N2(mol 1)(-x 1-y,1-z)	0 76(10)	3 070(7)	2 32(10)	175(11)
	N6-H61(mol 2) N6(mol 1)(-x 1-y,1-z)	0 81(10)	3 062(8)	2 28(10)	163(13)
	N6-H61(mol 1) N2(mol 1)(-x -y,1-z)	0 83(13)	3 105(10)	2 29(13)	166(10)
	N6-H62(mol 2) Cpz(mol 1)(x,3/2-y,1/2+z)	0 98(8)	3 480(7)	2 70(9)	137(8)
	Br1(mol 1) Br1(mol 1)(1-x 2-y,1-z)		3 381(1)		
	Cph(mol 1) Cph(mol 2)(x,y,z)		3 998(4)		
16	N1-H1 O14(3/2+x,1/2-y,z-1/2)	0 82(2)	3 091(2)	2 28(2)	172(2)
	N6-H61 O15(3/2+x,1/2-y,z-1/2)	0 91(3)	3 056(3)	2 17(3)	165(2)
	N6-H62 N2(5/2-x,y-1/2,1/2-z)	0 99(3)	3 068(3)	2 10(3)	165(2)
	Cpz Cph(1+x y,z)		3 701(1)		
17	N12-H12 N21	0 81(4)	2 920(2)	2 13(4)	165(4)
	N21-H21 N12	0 81(5)	2 920(2)	2 12(5)	168(4)
	N22-H22 N22(1/2-x,3/2-y,1/2-z)	0 89(5)	2 921(2)	2 03(5)	176(4)
18	N1-H1(mol 1) N2(mol 2)	0 87(5)	2 869(3)	2 01(5)	171(4)
	N1-H1(mol 2) N2(mol 3)	1 00(8)	2 871(5)	1 88(8)	173(5)
	N1-H1(mol 3) N2(mol 1)	1 17(9)	2 870(3)	1 71(8)	173(9)
	N1-H1(mol 4) N2(mol 5)	0 98(6)	2,877(3)	1 92(6)	167(5)
	N1-H1(mol 5) N2(mol 6)	1 04(9)	2 868(5)	1 86(9)	162(4)
	N1-H1(mol 6) N2(mol 4)	1 12(7)	2 867(3)	1 78(8)	163(6)
	C6-H62(mol 4) Cpz(mol 2)(x,y-1,z-1)	1 01(8)	3 678(5)	2 86(10)	139(7)
	C7-H73(mol 6) Cpz(mol 3)(x,y-1,z)	1 04(9)	3 725(4)	2 84(7)	142(6)
	C6-H63(mol 1) Cpz(mol 5)(x,1+y,1+z)	0 96(6)	3 702(4)	2 85(6)	148(6)
	C6-H62(mol 2) Cpz(mol 3)(-x 1-y,1-z)	1 05(7)	3 620(4)	2 68(8)	149(6)
	C6-H63(mol 6) Cpz(mol 4)(1-x,-y 1--z)	1 02(6)	3 627(4)	2 79(5)	140(5)
	C7-H72(mol 5) Cpz(mol 5)(1-x,1-y,1-z)	1 00(6)	3 776(4)	2 91(6)	146(6)
20	N1-H1 Br	0 84(7)	3 214(4)	2 39(7)	168(7)
	N2-H2 Br(1-x,-y,1-z)	0 76(8)	3 193(4)	2 46(8)	166(7)
21	N1-H1(mol 1) Br1	0 81(8)	3 221(6)	2 41(8)	178(6)
	N2-H2(mol 2) Br1	0 77(9)	3 203(6)	2 46(9)	163(9)
	N2-H2(mol 1) Br2	0 70(9)	3 197(5)	2 51(9)	169(10)
	N1-H1(mol 2) Br2	0 91(7)	3 189(6)	2 30(7)	169(6)
22	N1-H1(mol 1) Cl1	0 94(4)	3 031(3)	2 10(4)	176(4)
	N2-H2(mol 2) Cl1	0 82(5)	3 059(3)	2 24(4)	175(4)
	N2-H2(mol 1) Cl2	0 89(5)	3 020(3)	2 14(5)	170(4)
	N1-H1(mol 2) Cl2	1 03(5)	3 023(3)	2 00(5)	172(4)
23	N2-H2 Cl(x,y,z)	0 79(6)	3 100(4)	2 35(6)	171(6)
	N1-H1 O18(x,y,z)	0 92(4)	2 699(5)	1 81(5)	166(4)
	O18-H182 Cl(x y,z)	0 90(10)	3 124(5)	2 43(8)	146(6)
	O18-H181 Cl(-x,-y,-z)	0 79(4)	3 119(4)	2 93(4)	98(3)

24	N2-H2 O1	0 98(4)	2 602(4)	1 74(4)	144(4)
	N2-H2 O62	0 98(4)	2 979(4)	2 22(4)	133(3)
	N3-H31 O41	0 86(6)	3 161(5)	2 36(6)	155(5)
	N3-H31 O1	0 86(6)	2 886(5)	2 22(6)	134(6)
	N1-H1 O42(1+x,y,z)	0 93(5)	2 860(5)	1 94(5)	170(4)
	N3-H32 O51(1/2-x,1/2+y,1/2-z)	0 93(6)	3 078(5)	2 18(6)	164(5)
	N3-H32 O52(1/2-x,1/2+y,1/2-z)	0 93(6)	3 284(5)	2 50(6)	142(4)
	C5-H5 O52(3/2-x,1/2+y,1/2-z)	1 01(4)	3 328(6)	2 41(5)	159(4)
	C4-H4 O61(3/2-x,1/2+y,1/2-z)	0 99(4)	3 558(5)	2 67(4)	149(3)
	Cph Cpz(1-x,1-y,-z)		3 753(2)		
	Cph Cpz(1-x,1-y,1-z)		3 801(3)		
25	O1-H1(mol 1) O2(mol 1)	0 87(7)	2 630(4)	1 76(7)	174(7)
	O2-H2(mol 1) N32(mol 1)	0 83(7)	2 780(6)	1 97(7)	168(7)
	N31-H31(mol 1) O1(mol 2)	1 09(8)	2 802(5)	1 80(8)	151(7)
	O1-H1(mol 2) O2(mol 2)	1 10(10)	2 621(4)	1 54(10)	166(8)
	O2-H2(mol 2) N32(mol 2)	0 84(9)	2 809(6)	2 01(9)	159(9)
	N31-H31(mol 2) O1(mol 1)	0 94(8)	2 820(6)	1 92(8)	160(6)
	C40-H40(tol 1) O6(mol 1)(1-x,1/2+y,1-z)	1 03(19)	3 363(22)	2 60(18)	131(12)
	C26-H26(mol 2) Cph(tol 1)(1-x,-1/2+y,1-z)	0 96(10)	3 597(7)	2 73(10)	150(8)

9.4 EXPERIMENTAL

En este apartado se resumen los aspectos más relevantes de la caracterización estructural, realizada por difracción de rayos X, de los derivados de pirazol (**1-19**), sales de pirazolinio (**20-24**) y el complejo de inclusión (**25**) presentados en esta Memoria. Los detalles más importantes de la recogida y el procesado de los datos se resumen en las Tablas 9.20 - 9.29.

Para aquellos espectros de difracción que se recogieron a baja temperatura (200 K), se empleó un dispositivo Oxford Cryostream [152] y la temperatura se controló continuamente durante el tiempo que duró la recogida de datos. Los cristales de los compuestos (**1**, **1'**, **3**, **17-20**) se incluyeron en un capilar Lindeman para evitar su descomposición.

La resolución de las estructuras se llevó a cabo mediante métodos directos [153] o mediante Patterson y subsiguientes síntesis de Fourier diferencias. Los factores atómicos de dispersión se tomaron de las Tablas Internacionales [154]. El refinamiento de las estructuras se realizó minimizando las diferencias (ponderadas en las últimas etapas) entre los factores de estructura observados y calculados utilizando matriz completa. Los átomos no hidrógenos se refinaron anisotrópicamente y los hidrógenos, en su mayoría localizados en el mapa de Fourier diferencias, se refinaron isotrópicamente, salvo en (**4**, **6-8'**, **23** y **25**) que se mantuvieron fijos o en (**15**, **20** y **21**) donde no se refinó su factor térmico.

Se aplicó corrección de absorción semiempírica [158] a los compuestos (**6**, **7**, **15**, **20** y **23**), mientras que en los compuestos (**8**, **8'**, **14**, **21** y **22**) y debido a problemas de convergencia en el refinamiento y a los valores de los máximos en la síntesis de Fourier diferencias, se aplicó la corrección de absorción empírica [159] con los resultados que se presentan en las tablas.

El esquema de pesado utilizado en el refinamiento es empírico del tipo $w = k/[f(F_{\text{obs}})^2 g(\sin\theta/\lambda)]$ y calculado de forma que las diferencias al cuadrado así ponderadas entre los espectros observados y calculados no presenten sesgos cuando se

analizan frente a las variables $|F_{obs}|$ y $\sin\theta/\lambda$

La mayoría de los cálculos se realizaron en un ordenador VAX6410 AXP600 y en estaciones de trabajo ALPHA200 utilizando principalmente los programas XTAL3.5 [155], PESOS [156], PARST [157], MOPAC 6.0 [147] y GAUSSIAN94 [135]

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

Tabla 9 20 Parámetros del análisis cristalográfico de las estructuras indicadas en la cabecera

Compuesto	1	1'	2
Datos del cristal			
Formula	$C_6H_8N_2O_2$	$(C_6H_8N_2O_2)_{0.93(1)}$ $(C_4H_3N_2O_2Br)_{0.07(1)}$	$C_7H_{10}N_2O_2$
Hábito y color	Lamina, incoloro	Lamina, incoloro	Prisma incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0.70 x 0.33 x 0.13	0.63 x 0.27 x 0.13	0.60 x 0.40 x 0.30
Simetría	Monoclínico, $P2_1/c$	Monoclínico $P2_1/c$	Monoclínico $P2_1/n$
Determinación celdilla, reflexiones usadas	Ajuste mínimos cuadrados de espaciados con $\theta < 45^\circ$		
	62	47	67
Dimensiones celdilla unidad ($\text{Å},^\circ$)	$a=7.6018(4)$ $b=12.9489(10)$ $c=7.8167(4)$ 90, 115.549(4), 90	$a=7.5756(7)$ $b=12.9508(13)$ $c=7.8234(6)$ 90, 115.316(7), 90	$a=13.6792(12)$ $b=6.1175(3)$ $c=9.7777(6)$ 90, 103.338(7) 90
Empaquetamiento			
$V(\text{Å}^3), Z$	694.20(5), 4	693.84(9) 4	796.16(7) 4
$D_c(\text{g/cm}^3)$ M, F(000)	1.341, 140.1, 296	1.373 143.7, 301	1.286, 154.2, 328
$\mu(\text{cm}^{-1})$	8.64	13.33	7.99
Datos experimentales			
Difractómetro de 4 círculos	Philips PW1100	Philips PW1100	Philips PW1100
	Geometría biseccante Monocromador de grafito, radiación $\text{CuK}\alpha$		
	Barridos en $\omega/2\theta$ Aperturas del detector $1 \times 1^\circ$		
θ_{max}	65°	65°	65°
Anchura y t de medida	$1.5^\circ, 1 \text{ min}$	$1.5^\circ 1 \text{ min}$	$1.5^\circ, 36 \text{ seg}$
Número de reflexiones			
Independientes	1181	1181	1357
Observadas ($2\sigma(I)$ criterio)	973	926	1118
Reflexiones de control	2 reflex /90 minutos No hay variación	2 reflex /90 minutos 2% decaimiento	2 reflex /90 minutos 26% decaimiento
Temperatura (K)	295	200	200
Solución y refinamiento			
Solución	Metodos directos Sir92		
Refinamiento	Mínimos cuadrados en F_o con matriz completa		
Ext. secundaria ($\times 10^4$)	0.177(5)	0.011(1)	0.264(17)
Parámetros			
Número de variables	123	132	140
Grados/Razon de libertad	850/7.9	794/7.0	978/8.0
<Cambio/error> final	0.000	0.000	0.003
Átomos de H Obtenidos mediante la síntesis de diferencias			
Esquema de pesado	Empírico sin tendencias en $\langle w\Delta^2F \rangle$ vs $\langle F_{obs} \rangle$ y $\langle \text{sen}\theta/\lambda \rangle$		
Max. factor térmico (Å^2)	U11[O7]=0.116(1)	U11[Br41]=0.074(4)	U11[O7]=0.074(2)
Máximo en ΔF final (eÅ^{-3})	0.22	0.28	0.40
R y Rw	0.041, 0.049	0.066, 0.073	0.070, 0.084

Tabla 9.21 Parámetros del análisis cristalográfico de las estructuras indicadas en la cabecera, (* ver experimental)

Compuesto	3	4	5
Datos del cristal			
Formula	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂
Habito y color	Prisma incoloro	Prisma, incoloro	Prisma incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0.67 x 0.27 x 0.13	0.50 x 0.27 x 0.17	0.33 x 0.17 x 0.13
Simetria	Monoclinico, P2 ₁ /c	Monoclinico I2/a	Monoclinico P2 ₁ /n
Determinacion celdilla	Ajuste mínimos cuadrados de espaciados con $\theta < 45^\circ$		
reflexiones usadas	53	81	47
Dimensiones celdilla	a=7.2304(9)	a=17.8474(8)	a=12.7044(11)
unidad (Å, °)	b=7.9804(9)	b=11.2655(4)	b=7.7894(6)
	c=13.7393(24)	c=22.9882(14)	c=12.4164(9)
	90, 102.275(11), 90	90, 106.429(4), 90	90, 115.256(5), 90
Empaquetamiento			
V(Å ³), Z	774.66(13), 4	4433.3(3), 16	1111.3(1), 4
Dc(g/cm ³), M F(000)	1.322, 154.2, 328	1.296, 216.2, 1824	1.293, 216.2, 456
μ (cm ⁻¹)	8.21	7.37	7.35
Datos experimentales			
Difractómetro de 4 círculos	Philips PW1100	Philips PW1100	Philips PW1100
	Geometria bisecante	Monocromador de grafito, radiación CuK α	
	Barridos en $\omega/2\theta$ Aperturas del detector 1 x 1°		
θ_{max}	65°	65°	65°
Anchura y t de medida	1.6°, 1 min	1.6°, 1 min	1.6°, 1 min
Numero de reflexiones			
Independientes	1324	3768	1889
Observadas (2 σ (I) criterio)	1069	3247	1392
Reflexiones de control	2 reflex /90 minutos	2 reflex /90 minutos	2 reflex /90 minutos
	No hay variacion	No hay variacion	No hay variación
Temperatura (K)	200	200	295
Solución y refinamiento			
Solucion	Métodos directos Sir92		
Refinamiento	Mínimos cuadrados en Fo con matriz completa		
Ext. secundaria (x10 ⁴)	0.035(1)	0.206(7)	0.190(8)
Parametros			
Numero de variables	140	376	193
Grados/Razón de libertad	929/7.6	2871/8.6	1199/7.2
<Cambio/error> final	0.006	0.000	0.001
Atomos de H	Obtenidos mediante la síntesis de diferencias*		
Esquema de pesado	Empirico sin tendencias en $\langle w\Delta^2F \rangle$ vs $\langle F_{obs} \rangle$ y $\langle \sin\theta/\lambda \rangle$		
Max. factor termico (Å ²)	U11[C41]=0.068(2)	U22[C10(mol 1)]=0.135(4)	U11[O7]=0.131(2)
Maximo en ΔF final (eÅ ⁻³)	0.22	0.41	0.22
R y Rw	0.039, 0.045	0.058, 0.067	0.053, 0.067

Tabla 9 22 Parámetros del análisis cristalográfico de las estructuras indicadas en la cabecera

Compuesto	6	7
Datos del cristal		
Fórmula	C ₆ H ₇ N ₂ O ₂ Br	C ₇ H ₉ N ₂ O ₂ Br
Habito y color	Prisma, incoloro	Prisma incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0 57 x 0 27 x 0 23	0 27 x 0 23 x 0 23
Simetría	Monoclinico P2 ₁ /c	Monoclinico, P2 ₁ /n
Determinación celdilla, reflexiones usadas	Ajuste mínimos cuadrados de espaciados con $\theta < 45^\circ$ 67	72
Dimensiones celdilla unidad (Å, °)	a=10 0610(9) b=7 9972(6) c=9 8319(7) 90 93 575(7), 90	a=12 0582(10) b=7 8190(4) c=10 2954(7) 90 109 467(6), 90
Empaquetamiento		
V(Å ³), Z	789 54(8), 4	915 20(8), 4
Dc(g/cm ³) M F(000)	1 843, 219 0, 432	1 692, 233 1, 464
μ (cm ⁻¹)	67 37	58 52
Datos experimentales		
Difractómetro de 4 círculos	Philips PW1100	Philips PW1100
	Geometría bisecante Monocromador de grafito, radiación CuK α	
	Barridos en $\omega/2\theta$ Aperturas del detector 1 x 1°	
θ_{\max}	65°	65°
Anchura y t de medida	1 6°, 1 min	1 5°, 1 min
Número de reflexiones		
Independientes	1341	1552
Observadas (2 σ (I) criterio)	1210	1395
Reflexiones de control	2 reflex /90 minutos No hay variación	2 reflex /90 minutos 2%decaimiento
Max -min factor de transmisión		
	0 991 - 0 608	0 938 - 0 695
Temperatura (K)		
	295	295
Solución y refinamiento		
Solución	Patterson y síntesis Fourier dif	
Refinamiento	Mínimos cuadrados en Fo con matriz completa	
Ext secundaria (x10 ⁴)	-	0 081(4)
Parámetros		
Número de variables	125	142
Grados/Razon de libertad	1085/9 7	1253/9 8
<Cambio/ σ (I)> final	0 005	0 002
Átomos de H		
	Ver experimental	
Esquema de pesado		
	Empírico sin tendencias en $\langle w\Delta^2F \rangle$ vs $\langle F_{obs} \rangle$ y $\langle \sin\theta/\lambda \rangle$	
Max factor termico (Å ²)	U11[O7]=0 069(4)	U11[Br41]=0 0981(4)
Maximo en ΔF final (eÅ ⁻³)	1 35	0 41
R y Rw	0 084 0 107	0 042 0 047

Tabla 9 23 Parametros del analisis cristalografico de las estructuras indicadas en la cabecera, (* ver experimental)

Compuesto	8	8'	9
Datos del cristal			
Formula	C ₁₂ H ₁₁ N ₂ O ₂ Br	C ₁₂ H ₁₁ N ₂ O ₂ Br	C ₆ H ₈ N ₂ O ₃
Habito y color	Prisma, incoloro	Prisma, incoloro	Lámina, incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0 57 x 0 33 x 0 20	0 50 x 0 20 x 0 10	0 10 x 0 20 x 0 40
Simetria	Tetragonal, I4 ₁ /a	Tetragonal I-4	Monoclinico, P2 ₁ /c
Determinación celdilla	Ajuste minimos cuadrados de espaciados con		
reflexiones usadas	71 ($\theta < 35^\circ$)	66 ($\theta < 45^\circ$)	51 ($\theta < 35^\circ$)
Dimensiones celdilla	a=19 467(1)	a=19 1987(14)	a=9 0878(8)
unidad (Å,°)	b=19 467(1)	b=19 1987(14)	b=10 8358(9)
	c=13 384(2)	c=13 3912(10)	c=7 7764(6)
	90, 90, 90	90, 90, 90	90 100 531(10), 90
Empaquetamiento			
V(Å ³), Z	5072 4(7), 16	4935 8(6), 16	752 88(8) 4
Dc(g/cm ³), M F(000)	1 546, 295 1, 2368	1 589, 295 1 2368	1 378 156 14 328
μ (cm ⁻¹)	43 66	44 86	9 58
Datos experimentales			
Difractometro de 4 circulos	Seifert XRD3000-S	Philips PW1100	Seifert XRD3000-S
	Geometría bisecante Monocromador de grafito, radiación CuK α		
	Barridos en $\omega/2\theta$ Aperturas del detector 1 x 1°		
θ_{max}	65°	65°	65° (det 2 x 2°)
Anchura y t de medida	1 5°, 1 min	1 6° 1 min	1 5° 31 seg
Numero de reflexiones			
Independientes	2071	2201	1194
Observadas (2 σ (I) criterio)	1313	1970	675
Reflexiones de control	2 reflex /90 minutos	2 reflex /90 min	2 reflex /52 min
	No hay variacion	No hay variacion	3%decaimiento
Max -min factor de transmission	1 000 - 0 189	1 000 - 0 281	-
Temperatura (K)	295	200	295
Solucion y refinamiento			
Solucion	Métodos directos Sir92		
Refinamiento	Minimos cuadrados en Fo con matriz completa		
Ext secundaria (x10 ⁴)	-	-	0 078(4)
Parámetros			
Numero de variables	176	323	132
Grados/Razon de libertad	1137/7 5	1647/6 1	543/5 1
<Cambio/error> final	0 004	0 003	0 000
Atomos de H	Obtenidos mediante la sintesis de diferencias*		
Esquema de pesado	Empírico sin tendencias en $\langle w\Delta^2F \rangle$ vs $\langle Fobs \rangle$ y $\langle \text{sen}\theta/\lambda \rangle$		
Max factor térmico (Å ²)	U33[C54]=0 140(8)	U33[O7(mol 2)]=0 108(7)	U11[O(7)]=0 137(3)
Maximo en ΔF final (eÅ ⁻³)	0 37	0 47	0 26
R y Rw	0 053 0 063	0 048 0 061	0 049 0 054

Tabla 9.24. Parametros del analisis cristalografico de las estructuras indicadas en la cabecera

Compuesto	10	10'	11
Datos del cristal			
Formula	C ₃ H ₅ N ₃	C ₃ H ₅ N ₃	C ₅ H ₉ N ₃
Habito y color	Prisma incoloro	Aguja incoloro	Lamina, incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0.33 x 0.13 x 0.17	0.67 x 0.13 x 0.10	0.33 x 0.30 x 0.17
Simetria	Ortorr6mbico, Pna2 ₁	Ortorr6mbico, Pca2 ₁	Monoclinico, P2 ₁ /c
Determinaci3n celdilla	Ajuste minimos cuadrados de espaciados con $\theta < 45^\circ$		
reflexiones usadas	56	26	40
Dimensiones celdilla	a=9.3259(6)	a=14.3057(16)	a=5.8418(3)
unidad (Å, °)	b=5.9212(2)	b=5.9094(4)	b=8.7463(5)
	c=7.3649(4)	c=5.2673(3)	c=11.5750(10)
	90, 90, 90	90, 90, 90	90, 93, 160(9), 90
Empaquetamiento			
V(Å ³), Z	406.70(3), 4	445.29(5), 4	590.52(6), 4
Dc(g/cm ³) M F(000)	1.357, 83.09, 176	1.239, 83.09, 176	1.250, 111.15, 240
μ (cm ⁻¹)	7.79	7.11	6.60
Datos experimentales			
Difractometro de 4 6rculos	Philips PW1100	Philips PW1100	Philips PW1100
	Geometria bisecante	Monocromador de grafito	radiacion CuK α
	Barridos en $\omega/2\theta$ Aperturas del detector 1 x 1°		
θ_{max}	65°	65°	65°
Anchura y t de medida	1.5°, 1 min	1.5°, 1 min	1.5°, 1 min
N6mero de reflexiones			
Independientes	373	424	1002
Observadas(2 σ (I) criterio)	310	347	879
Reflexiones de control	2 reflex /90 min	2 reflex /90 min	2 reflex /90 min
	No hay variacion	No hay variacion	No hay variacion
Temperatura (K)	295	295	200
Solucion y refinamiento			
Solucion	Metodos directos Sir92		
Refinamiento	Minimos cuadrados en Fo con matriz completa		
Ext. secundaria (x10 ⁴)	0.050(5)	0.031(4)	-
Parametros			
Numero de variables	74	74	121
Grados/Razon de libertad	236/4.2	273/4.7	758/7.3
<Cambio/error> final	0.002	0.007	0.002
Atomos de H Obtenidos mediante la sintesis de diferencias			
Esquema de pesado	Empirico sin tendencias en $\langle w\Delta^2F \rangle$ vs $\langle F_{obs} \rangle$ y $\langle \sin\theta/\lambda \rangle$		
Max. factor termico (Å ²)	U11[N2]=0.083(3)	U11[N2]=0.072(2)	U22[C51]=0.057(1)
M6ximo en ΔF final (eÅ ⁻³)	0.16	0.16	0.24
R y Rw	0.041, 0.047	0.046, 0.055	0.049, 0.052

Tabla 9.25 Parametros del analisis cristalográfico de las estructuras indicadas en la cabecera

Compuesto	12	13	14
Datos del cristal			
Formula	C ₉ H ₉ N ₃	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O H ₂ O	C ₉ H ₈ N ₃ Cl
Habito y color	Lamina incoloro	Lamina incoloro	Lamina, incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0.50 x 0.43 x 0.03	0.47 x 0.23 x 0.07	0.50 x 0.27 x 0.03
Simetria	Ortorrómico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	Monoclinico, P2 ₁ /c	Ortorrómico, Pbca
Determinacion celdilla	Ajuste minimos cuadrados de espaciados con		
reflexiones usadas	50 ($\theta < 45^\circ$)	71 ($\theta < 45^\circ$)	52 ($\theta < 36^\circ$)
Dimensiones celdilla	a=17.2032(12)	a=13.0244(8)	a=39.1719(31)
unidad (Å, °)	b=5.8710(3)	b=5.5752(2)	b=15.4835(6)
	c=7.8114(4)	c=14.4165(7)	c=5.8663(1)
	90, 90, 90	90, 91.231(5), 90	90, 90, 90
Empaquetamiento			
V(Å ³), Z	788.94(6), 4	1046.59(7), 4	3557.98(28), 8
Dc(g/cm ³) M, F(000)	1.340 159 19, 336	1.315, 207 23, 440	1.446, 387 27, 1600
μ (cm ⁻¹)	6.76	7.78	34.06
Datos experimentales			
Difractómetro de 4 círculos	Philips PW1100	Philips PW1100	Philips PW1100-
	Geometria bisecante Monocromador de grafito, radiacion CuK α		
	Barridos en $\omega/2\theta$ Aperturas del detector 1 x 1°		
θ_{mix}	65°	65°	65°
Anchura y t de medida	1.5°, 1 min	1.5° 1 min	1.5° 1 min
Numero de reflexiones			
Independientes	811	1791	3041
Observadas (2 σ (I) criterio)	736	1439	2059
Reflexiones de control	2 reflex /90 min	2 reflex /90 min	2 reflex /90 min
	No hay variación	No hay variacion	No hay variacion
Max -min factor de transmisión			
	-	-	1.000 - 0.435
Temperatura (K)	295	295	295
Solucion y refinamiento			
Solucion	Métodos directos Sir92		
Refinamiento	Minimos cuadrados en Fo con matriz completa		
Ext secundaria (x10 ⁴)	0.225(13)	0.131(3)	0.014(1)
Parametros			
Numero de variables	145	188	299
Grados/Razón de libertad	591/5.1	1251/7.7	1760/6.9
<Cambio/error> final	0.001	0.001	0.001
Atomos de H			
	Obtenidos mediante la sintesis de diferencias		
Esquema de pesado	Empírico sin tendencias en $\langle w\Delta^2F \rangle$ vs $\langle F_{\text{obs}} \rangle$ y $\langle \sin\theta/\lambda \rangle$		
Max factor termico (Å ²)	U22[C11]=0.087(2)	U22[N6]=0.077(1)	U22[C11(mol 2)]=0.109(1)
Maximo en ΔF final (eÅ ⁻³)	0.14	0.15	0.29
R y Rw	0.038, 0.045	0.037 0.045	0.060 0.073

Tabla 9.26 Parámetros del análisis cristalográfico de las estructuras indicadas en la cabecera, (* ver experimental)

Compuesto	15	16
Datos del cristal		
Fórmula	C ₉ H ₈ N ₃ Br	C ₉ H ₈ N ₄ O ₂
Habito y color	Lamina, incoloro	Prisma, granate
Tamaño del cristal (mm)	0.70 x 0.20 x 0.07	0.60 x 0.17 x 0.10
Simetría	Monoclínico, P2 ₁ /c	Monoclínico, P2 ₁ /n
Determinación celdilla, reflexiones usadas	Ajuste mínimos cuadrados de espaciados con $\theta < 45^\circ$ 70	47
Dimensiones celdilla unidad (Å, °)	a=19.4409(15) b=6.3695(3) c=15.5874(11) 90, 107.844(6), 90	a=6.3575(4) b=12.0596(8) c=11.4679(9) 90 92.448(9) 90
Empaquetamiento		
V(Å ³) Z	1837.32(16) 4	878.42(9), 4
Dc(g/cm ³) M, F(000)	1.721 476 17, 944	1.544, 204 19, 424
μ (cm ⁻¹)	57.19	9.63
Datos experimentales		
Difractómetro de 4 círculos	Philips PW1100	Philips PW1100
	Geometría bisecante Monocromador de grafito, radiación CuK α	
	Barridos en $\omega/2\theta$ Aperturas del detector 1 x 1°	
θ_{\max}	65°	65°
Anchura y t de medida	1.5°, 1 min	1.5°, 1 min
Numero de reflexiones		
Independientes	3150	1496
Observadas (2 σ (I) criterio)	2286	1282
Reflexiones de control	2 reflex /90 min 1%decaimiento	2 reflex /90 min No hay variación
Max -mín factor de transmisión	0.996 - 0.513	-
Temperatura (K)	200	200
Solución y refinamiento		
Solución	Metodos directos Sir92	
Refinamiento	Mínimos cuadrados en Fo con matriz completa	
Ext. secundaria (x10 ⁴)	0.035(14)	0.040(1)
Parámetros		
Número de variables	292	168
Grados/Razón de libertad	1994 / 7.8	1114 / 7.6
<Cambio/error> final	0.017	0.000
Átomos de H	Obtenidos mediante la síntesis de diferencias*	
Esquema de pesado	Empírico sin tendencias en $\langle w\Delta^2F \rangle$ vs $\langle F_{\text{obs}} \rangle$ y $\langle \sin\theta/\lambda \rangle$	
Max. factor térmico (Å ²)	U33[Br1(mol 2)]=0.0803(6)	U33[O15]=0.069(1)
Maximo en ΔF final (eÅ ⁻³)	1.99	0.21
R y Rw	0.055, 0.062	0.041, 0.052

Tabla 9 27 Parametros del analisis cristalografico de las estructuras indicadas en la cabecera

Compuesto	17	18	19
Datos del cristal			
Formula	C ₆ H ₁₀ N ₂	C ₅ H ₈ N ₂	C ₁₉ H ₃₆ N ₂
Habito y color	Prisma, incoloro	Lamina incoloro	Lamina, incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0 67 x 0 27 x 0 17	0 60 x 0 40 x 0 17	0 50 x 0 40 x 0 27
Simetria	Monoclinico, I2/a	Triclinico P-1	Monoclinico, C2/c
Determinacion celdilla, reflexiones usadas	Ajuste minimos cuadrados de espaciados con $\theta < 45^\circ$		
	43	74	62
Dimensiones celdilla unidad (Å, °)	a=14 1911(9) b=8 2520(6) c=16 7382(19) $\alpha=90$ $\beta=90$ 696(9) $\gamma=90$	a=14 417(1) b=12 020(1) c=12 042(1) $\alpha=119$ 990(7) $\beta=105$ 991(7) $\gamma=87$ 224(10)	a=17 8882(17) b=9 0100(6) c=12 0055(9) $\alpha=90$ $\beta=104$ 256(7) $\gamma=90$
Empaquetamiento			
V(Å ³), Z	1960 0(3), 12	1727 5(3), 12	1875 4(2), 4
Dc(g/cm ³) M, F(000)	1 120, 110 2, 720	1 109, 96 1 624	1 036, 292 5, 656
μ (cm ⁻¹)	5 46	5 56	4 17
Datos experimentales			
Difractometro de 4 circulos	Philips PW1100	Philips PW1100	Philips PW1100
	Geometria bisecante Monocromador de grafito radiación CuK α		
	Barridos en $\omega/2\theta$ Aperturas del detector 1 x 1°		
θ_{mix}	65°	65°	65°
Anchura y t de medida	1 5°, 1 min	1 5° 1 min	1 5° 1 min
Numero de reflexiones			
Independientes	1680	5733	1601
Observadas (2 σ (I) criterio)	1372	4543	1350
Reflexiones de control	2 reflex /90 min No hay variacion	2 reflex /90 min No hay variacion	2 reflex /90 min 1 5% decaimiento
Temperatura (K)	200	200	200
Solucion y refinamiento			
Solucion	Metodos directos Sir92		
Refinamiento	Minimos cuadrados en Fo con matriz completa		
Ext secundaria (x10 ⁴)	0 039(1)	0 084(2)	0 7(1)
Parametros			
Número de variables	182	571	169
Grados/Razon de libertad	1190 / 7 5	3972 / 8 0	1181 / 7 99
<Cambio/error> final	0 006	0 001	0 001
Atomos de H	Obtenidos mediante la sintesis de diferencias		
Esquema de pesado	Empirico sin tendencias en $\langle w\Delta^2F \rangle$ vs $\langle F_{\text{obs}} \rangle$ y $\langle \text{sen}\theta/\lambda \rangle$		
Max factor termico (Å ²)	U33[C17]=0 080(2)	U11[C6(mol 5)]=0 105(3)	U11[C11]=0 082(2)
Maximo en ΔF final (eÅ ⁻³)	0 22	0 30	0 34
R y Rw	0 048, 0 054	0 075, 0 092	0 047 0 059

Tabla 9 28 Parámetros del análisis cristalográfico de las estructuras indicadas en la cabecera, (* ver experimental)

Compuesto	20	21	22
Datos del cristal			
Fórmula	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ ⁺ Br	C ₁₀ H ₁₁ N ₂ ⁺ Br	C ₁₀ H ₁₁ N ₂ ⁺ Cl ⁻
Hábito y color	Prisma, incoloro	Prisma, incoloro	Prisma, incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0 67 x 0 20 x 0 20	0 47 x 0 13 x 0 17	0 50 x 0 33 x 0 13
Simetría	Monoclínico, P2 ₁ /n	Monoclínico, P2 ₁ /n	Monoclínico, P2 ₁ /n
Determinación celdilla, reflexiones usadas	Ajuste mínimos cuadrados de espaciados con $\theta < 45^\circ$		
	44	94 ($\theta < 35^\circ$)	69
Dimensiones celdilla unidad (Å, °)	a=9 4629(6) b=17 6708(13) c=8 0425(4) 90 96 823(7), 90	a=11 8481(10) b=10 3502(8) c=17 6991(19) 90 99 912(8), 90	a=11 5274(6) b=18 2559(17) c=9 7001(4) 90 95 379(5), 90
Empaquetamiento			
V(Å ³), Z	1335 3(1), 4	2138 0(2), 8	2032 3(2) 8
Dc(g/cm ³) M, F(000)	1 498 301 19, 608	1 486 478 23, 960	1 272 389 33 816
μ (cm ⁻¹)	40 45	48 84	29 49
Datos experimentales			
Difractómetro de 4 círculos	Philips PW1100	Seitert XRD3000-S	Philips PW1100
	Geometría bisecante	Monocromador de grafito	radiación CuK α
	Barridos en $\omega/2\theta$	Aperturas del detector 1 x 1°	
θ_{\max}	65°	67 2°	65°
Anchura y t de medida	1 5°, 1 min	1 5°, 10 seg	1 5°, 1 min
Numero de reflexiones			
Independientes	2278	3515	3473
Observadas (2 σ (I) criterio)	1951	2432	2893
Reflexiones de control	2 reflex /90 min 1%decaimiento	2 reflex /17 min 4%decaimiento	2 reflex /90 min No hay variación
Max -mín factor de transmisión			
	0 996 - 0 840	1 000 - 0 451	1 000 - 0 526
Temperatura (K)			
	295	295	295
Solución y refinamiento			
Solución	Patterson y síntesis de Fourier diferencias		
Refinamiento	Mínimos cuadrados en Fo con matriz completa		
Ext secundaria (x10 ⁴)	0 02(5)	0 10(2)	0 11(3)
Parámetros			
Numero de variables	213	318	324
Grados/Razón de libertad	1738 / 9 2	2114 / 7 6	2569 / 8 9
<Cambio/error> final	0 062	0 026	0 059
Átomos de H Obtenidos mediante la síntesis de diferencias*			
Esquema de pesado	Empírico sin tendencias en $\langle w\Delta^2F \rangle$ vs $\langle F_{obs} \rangle$ y $\langle \sin\theta/\lambda \rangle$		
Max factor térmico (Å ²)	U33[C14]=0 115(5)	U22[C12(mol 1)]=0 104(7)	U22[C12(mol 1)]=0 107(3)
Máximo en ΔF final (eÅ ⁻³)	0 71	0 47	0 26
R y Rw	0 049, 0 050	0 045, 0 054	0 046, 0 063

Tabla 9.29 Parametros del analisis cristalografico de las estructuras indicadas en la cabecera, (* ver experimental)

Compuesto	23	24	25
Datos del cristal			
Formula	$C_{15}H_{29}N_2^+ Cl^- H_2O$	$C_3H_6N_3 C_6H_2N_3O_7$	$C_{31}H_{30}O_4$ $C_4H_5N_3O_2 C_7H_8$
Habito y color	Lamina, incoloro	Lamina, incoloro	Lamina incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0.47 x 0.33 x 0.10	0.53x0.13x0.10	0.33 x 0.33 x 0.17
Simetria	Monoclinico, $P2_1/c$	Monoclinico, $P2_1/n$	Monoclinico $P2_1$
Determinación celdilla, reflexiones usadas	Ajuste minimos cuadrados de espaciados con $\theta < 45^\circ$		
	49	63	92
Dimensiones celdilla unidad (Å°)	a=9.8843(10) b=16.7720(14) c=11.3002(15) 90, 112.08(1), 90	a=8.9746(4) b=21.3846(12) c=6.6737(3) 90.0, 106.916(3), 90.0	a=12.6230(4) b=28.0226(26) c=11.1498(4) 90, 109.517(2), 90
Empaquetamiento			
$V(\text{Å}^3)$ Z	1736.0(3), 4	1225.39(8), 4	3717.4(3), 4
$D_c(\text{g}/\text{cm}^3)$, M, F(000)	1.113, 290.88, 640	1.692, 312.20, 640	1.225, 1371.64, 1456
$\mu(\text{cm}^{-1})$	19.21	12.99	6.61
Datos experimentales			
Difractómetro de 4 círculos	Philips PW1100	Philips PW1100	Philips PW1100
	Geometria bisecante Monocromador de grafito, radiación $\text{CuK}\alpha$		
	Barridos en $\omega/2\theta$ Aperturas del detector $1 \times 1^\circ$		
θ_{max}	65°	65°	65°
Anchura y t de medida	1.5°, 1 min	1.5°, 1 min	1.5° 1 min
Numero de reflexiones			
Independientes	2971	2082	6493
Observadas ($2\sigma(I)$ criterio)	2521	1720	5775
Reflexiones de control	2 reflex /90 min 1.4% decaimiento	2 reflex /90 min No hay variación	2 reflex /90 min No hay variación
Max -min factor de transmision	0.999 - 0.625	-	-
Temperatura (K)	200	295	200
Solución y refinamiento			
Solucion	Patterson/ síntesis Fourier dif	Metodos directos Sir92	Metodos directos Sir92
Refinamiento	Minimos cuadrados en F_0 con matriz completa		
Ext. secundaria ($\times 10^4$)	0.3(1)	0.169(7)	1.0(2)
Parámetros			
Numero de variables	243	231	1147
Grados/Razón de libertad	2278 / 10.37	1489 / 7.4	4522 / 5.03
<Cambio/error> final	0.126	0.001	0.05
Atomos de H	Obtenidos mediante la síntesis de diferencias*		
Esquema de pesado	Empirico sin tendencias en $\langle w\Delta^2F \rangle$ vs $\langle F_{\text{obs}} \rangle$ y $\langle \sin\theta/\lambda \rangle$		
Max factor termico (Å^2)	U33[C17]=0.27(1)	U33[O62]=0.180(4)	U11[C40(mol 1)]=0.026(6)
Maximo en ΔF final ($e\text{Å}^{-3}$)	0.52	0.28	0.51
R y R_w	0.084, 0.102	0.064, 0.081	0.056, 0.061

Reunido el tribunal que suscribe en el día
de la fecha, acordó calificar la presente Tesis
doctoral con SOBRESALIENTE LUM LAUDE POR UNANIMIDAD

MADRID 30 de Mayo de 2000



Four handwritten signatures in blue ink, arranged in a cluster. The signatures are stylized and cursive, typical of academic or official documents. The top signature is the most prominent, followed by two others to its left and one below it. A fourth signature is located to the right of the central group.