

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

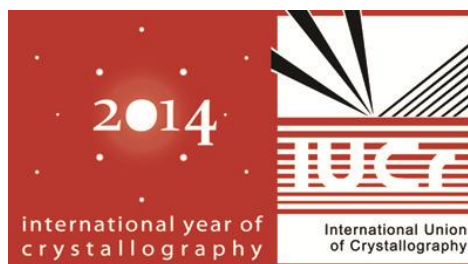
Facultad de Química  
Departamento de Química Física y Analítica

**“Síntesis y Estudio Estructural de  
Tiosemicarbazonas y sus Compuestos de  
Coordinación”**

**“Synthesis and Structural Study of  
Thiosemicarbazones and their Coordination  
Compounds”**

**Tesis Doctoral**

**Rafael Mendoza Meroño.**



**“2014 Año Internacional de la Cristalografía”**



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: Síntesis y Estudio Estructural de Tiosemicarbazonas y sus Compuestos de Coordinación	Inglés: Synthesis and Structural Study of Thiosemicarbazones and their Coordination Compounds
2.- Autor	
Nombre: Rafael Mendoza Meroño	-
Programa de Doctorado: Análisis Químico, Bioquímico y Estructural Avanzados.	
Órgano responsable: Departamento de Química Física y Analítica	

### RESUMEN (en español)

Esta Memoria de Investigación constituye la Tesis Doctoral de Rafael Mendoza Meroño, realizada bajo la dirección del Prof. Santiago García Granda, Catedrático del Departamento de Química-Física y Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Oviedo, donde se resume el trabajo experimental realizado en la síntesis y caracterización estructural de compuestos moleculares de interés farmacológico.

La Memoria se divide en cinco capítulos, en el primer capítulo se realiza una revisión bibliográfica de las propiedades biológicas de los diferentes tipos de compuestos sintetizados (semicarbazonas, tiazoles, tiosemicarbazonas y sus compuestos de coordinación), en adición a sus aplicaciones más significativas como fármacos. El segundo capítulo está dedicado a la parte experimental, que incluye la síntesis de los nuevos compuestos y la obtención de monocristales, mediante diferentes métodos de cristalización, para su posterior estudio por difracción de rayos X, cuya descripción se realiza en el tercer capítulo. El cuarto capítulo resume el estudio teórico-experimental de una de las tiosemicarbazonas obtenidas, mientras que el quinto acoge una revisión bibliográfica sobre cocristales, polimorfos y sales orgánicas, incluyendo la descripción estructural de algunas de las sales estudiadas en esta investigación, que abre nuevas perspectivas de trabajo futuro.

Los resultados derivados de los estudios cristalográficos descritos en esta Memoria han sido difundidos a través de Acta Crystallographica Section E, publicación de la Unión Internacional de Cristalografía, y se recogen en la parte final de este documento. Además, se incluye un listado de las aportaciones científicas, contribuciones a congresos y estancias en centros de investigación, realizadas por el autor durante su periodo de formación pre-doctoral.



## RESUMEN (en Inglés)

In this PhD thesis is presented the synthetic and structural studies on molecular compounds with pharmacological interest, by Rafael Mendoza Meroño with the supervision of Prof. Santiago García Granda, Professor of the Department of Physical and Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Oviedo.

This work is divided into five chapters, in the first chapter, a literature review of the biological properties related to the different types of the synthesized compounds was carried out for the different family of compounds (semicarbazones, thiazoles, thiosemicarbazones and their coordination compounds), along with their most significant applications as drugs. The second chapter is framed in experimental part, which includes the synthesis and preparation of crystals of compounds, using different methods of crystallization for the further study by X-ray diffraction. The description of the structures is discussed in Chapter III, focusing on the interactions in the crystalline phase. In chapter IV a theoretical and spectroscopic experimental study of one of the synthesized thiosemicarbazones is presented in form of scientific paper. A literature review on co-crystals, polymorphs and organic salts is discussed in Chapter V, including the structural description of some salts studied in the context of this research to open new prospects for postdoctoral work.

The Papers derived from crystallographic studies of the molecules have been published in Acta Crystallographica Section E of the International Union of Crystallography are collected at the end of this document. Besides, a list of contributions to conferences and a reference to the research stages of the author during his pre-doctoral period are also included.

SR.DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE QUÍMICA-FÍSICA Y ANALÍTICA.  
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN ANÁLISIS QUÍMICO,  
BIOQUÍMICO Y ESTRUCTURAL AVANZADO.

## *Dedicatoria*

- A mis familiares en Cuba que a pesar de la distancia me acompañan en cada momento.
- A mi esposa María Delia Macías Parra.
- A mis amigos.

## *Agradecimientos.*

- A mi director Prof. Santiago García Granda por apoyarme y ayudarme en todo lo que he hecho hasta ahora.
- Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID).
- Servicio Alemán de Intercambio Académica (DAAD)
- Los integrantes del Grupo de System por enseñarme y apoyarme en el trabajo, en especial a Eva Fernández Zapico, Laura Menéndez Taboada y Laura Torre Fernández.
- A Daniel Antuña Jiménez por su amistad y ayuda incondicional.
- A los integrantes Grupo de Síntesis Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica.
- Al Prof Klaus Merz y los integrantes de su grupo en especial a Anna Kupka y Niels Heutz.
- Los profesores y colegas del Máster de Cristalografía y Cristalización.

# Índice

## Introducción

<b>Capítulo 1 Revisión bibliográfica y motivación</b>	<b>1</b>
1.1 Características generales de las tiosemicarbazonas.	1
1.2 Actividad biológica.	2
1.2.1 Actividad antiviral.	4
1.2.2 Actividad antimicrobiana (antifúngica, antibacteriana y antiparásita).	6
1.2.3 Actividad anticancerígena.	7
1.2.4 Otras aplicaciones.	10
1.3 Aplicaciones farmacológicas de las semicarbazonas y actividad biológica.	11
1.4 Tiazoles. Generalidades.	13
1.4.1 Aplicaciones farmacológicas y actividad biológica.	15
1.5 Interacciones en el empaquetamiento cristalino.	19
1.5.1 Enlace de hidrógeno.	19
1.5.2 Formación de enlaces de hidrógeno con azufre como átomo aceptor.	22
1.5.3 Resonancia asistida en enlaces de hidrógeno.	24
1.5.4 Enlaces de hidrógeno por resonancia inducida sobre el átomo de azufre.	25
1.5.5 Interacciones $\pi$ - $\pi$ en sistemas aromáticos.	27
1.5.6 Interacciones $\text{CH}\cdots\pi$ en cristales.	30
1.5.7 Interacciones $\text{CH}\cdots\text{O}$ .	35
1.5.8 Interacciones halógeno-halógeno.	37
1.5.9 Interacciones halógeno-halógeno en los cristales.	38
1.6 Motivación del estudio.	38

<b>Capítulo 2. Síntesis y Caracterización: Materiales y Métodos.</b>	39
2.1 Técnicas experimentales de caracterización.	39
2.1.1 Resonancia Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .	39
2.1.2 Difracción de Rayos X de Monocristal.	40
2.2 Procedimientos de síntesis de tiosemicarbazonas.	41
2.3 Procedimientos de síntesis de semicarbazonas.	49
2.4 Procedimientos de síntesis de tiazoles.	52
2.5 Procedimientos de síntesis de compuestos de coordinación con tiosemicarbazonas como ligando.	53
Conclusiones del capítulo.	55
<b>Capítulo 3. Descripción estructural de los compuestos en estado cristalino</b>	56
3.1 Cristales moleculares de tiosemicarbazonas.	56
3.2 Descripción de las estructuras pertenecientes a la familia de las tiosemicarbazonas.	57
3.2.1 ( <i>E</i> )-2-[1-(4-hidroxi)-3-metoxifenil]etiliden]hidrazinacarbotoamida.	57
3.2.2 ( <i>E</i> )-2-[1-(4-clorofenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida.	58
3.2.3 ( <i>E</i> )-2-[1-(3-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida.	62
3.2.4 ( <i>E</i> )-2-[( <i>E</i> )-2-metil-3-feniliden]hidrazinacarbotoamida.	64
3.2.5 ( <i>E</i> )-2-[(1,1'-bifenil)-4-metilidene]hidrazinacarbotoamida monohidrato y 4-( <i>E</i> )-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]hidrazinacarbotoamida DMSO solvato.	66
3.2.6 ( <i>E</i> )-2-[(4-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida) y ( <i>E</i> )-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida).	69
3.2.7 ( <i>E</i> )-2-[4-(difenilamino)benciliden]hidrazinacarbotoamida y ( <i>E</i> )-2-[4-(difenilamino)benciliden]-N-fenilhidrazinacarbotoamida.	73
3.2.8 ( <i>E</i> )-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-N-fenilhidrazinacarbotoamida.	76
3.2.9 1-[4-carboxibutil-2-metil]-N-fenilhidrazinacarbotoamida.	78
3.2.10 ( <i>E</i> )-2-[( <i>E</i> )-2-metil-3-feniliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida).	79
3.3 Descripción de las estructuras pertenecientes a la familia de las semicarbazonas.	81

3.3.1 ( <i>E</i> )-2-[(4-piridil)-4-metiliden]- <i>N</i> -fenilhidrazinacarboxamida y ( <i>E</i> )-2-(3-piridil)-4-metiliden)- <i>N</i> -(fenilhidrazinacarboxamida).	81
3.3.2 (2 <i>E</i> ,2' <i>E</i> )-2,2'-[(1,2-difeniletil)-1,2-dimetiliden] <i>N,N'</i> -(difenilhidrazinacarboxamida) y (2 <i>E</i> ,2' <i>E</i> )-2,2'-[(1,2-dipiridin-2-il)-1,2-dimetiliden] <i>N,N'</i> -(difenilhidrazinacarboxamida).	84
3.3.3 ( <i>E</i> )-2-(4-(difenilamino)benciliden)- <i>N</i> -fenilhidrazinacarboxamida.	87
3.3.4 ( <i>E</i> )-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]- <i>N</i> -(fenilhidrazinacarboxamida).	88
3.4 Síntesis de tiazoles.	90
3.4.1 ( <i>E</i> )-2-[2-(1,1'-bifenil)-4-metiliden]hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol	90
3.4.2 Tiazoles halogenados derivados de 1-[4-carboxibutil-2-metil]-hidrazinacarboxamida.	92
3.4.3 Cloruro de ( <i>E</i> )-2-[(2-benciliden)-hidracinil]-5-(4-clorofenil)tiazol.	95
3.4.4 ( <i>E</i> )-2-[( <i>E</i> )-2-metil]-3-feniliden]hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol.	97
3.5 Familia de compuestos de coordinación con tiosemicarbazonas como ligandos.	98
3.5.1 [Ni (C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> S) <sub>2</sub> ·(C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O)]	99
3.5.2 [Cu(C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (NCS)] y [Co(C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> S) <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O]	101
3.6 Discusión General: Estudio comparativo de los resultados de empaquetamiento en estado sólido.	104
3.6.1 Análisis de la conformación del grupo tiosemicarbazona.	104
3.6.2 Derivados de acetofenona.	105
3.6.3 Isoestructuralidad de la serie de derivados de acetofenona.	107
3.6.4 Isoestructuralidad entre semicarbazonas y tiosemicarbazonas.	108
3.6.5 Estructuras con grupo trifenilamino.	108
3.6.6 Tiazoles.	109
Conclusiones del capítulo.	111
<b>Capítulo 4. Estudio teórico-experimental comparativo.</b>	112
<b>Capítulo 5. Estructura cristalina de cocristales y sales orgánicas.</b>	121
5.1 Introducción.	121



5.2	Cristalización termodinámica y cinética.	123
5.3	Cocristales: definiciones.	126
5.4	Diseño de cocristales.	127
5.5	Cocristales farmacéuticos y sales.	129
5.5.1	Aumento de la solubilidad en cocristales.	130
5.5.2	Polimorfismo en cocristales.	132
5.6	Preparación de cocristales.	133
5.7	Descripción estructural de las sales orgánicas.	134
5.7.1	$[(C_{10}H_{10}N_3)^+(C_7H_4O_4N)^- \cdot H_2O]$	134
5.7.2	Complejos de Zn(II) y Co(II): $(C_{12}H_{11}N_4)[Zn(C_7H_4O_4N)(C_7H_3O_4)] \cdot 4H_2O$ y $(C_6H_9N_2)_2[Co(C_7H_4O_4N)_2] \cdot H_2O$	136
	Conclusiones del capítulo.	140
	<b>Conclusiones generales.</b>	141
	<b>Perspectivas.</b>	142
	<b>Anexo I. Contribuciones a congresos y estancias de investigación. Publicaciones.</b>	
I.1	Contribuciones a congresos.	143
I.2	Estancias de investigación.	144
I.3	Publicaciones relacionadas con la Memoria de Investigación.	145
I.4	Otras publicaciones.	206
	<b>Anexo II. Espectros RMN y Tablas de datos cristalográficos.</b>	
II.1	Espectros de Resonancia Magnética Nuclear $^1H$ y $^{13}C$ .	227
II.2	Tabla de datos cristalográficos.	235



# **INTRODUCCIÓN.**

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas transmitidas por parásitos son una de las principales causas de mortandad en los países tropicales y en África. Su excesiva prevalencia causa enormes daños en dichas regiones. Por ejemplo, la malaria es la causa de un gran número de muertes a nivel mundial (alrededor de 660 000 en el año 2012), mientras que aproximadamente 17 millones de personas se infectan cada año con el llamado mal de Chagas, de las cuales mueren aproximadamente 10 000.<sup>1</sup> En este contexto, uno de los objetivos principales de la Química en general, y de la Síntesis Orgánica en particular, es obtener nuevos compuestos con actividad biológica que, después de las adecuadas etapas de control farmacológico, se conviertan en agentes capaces de combatir eficazmente estas plagas.

Los estudios realizados hasta la fecha sobre la actividad biológica de las tiosemicarbazonas, semicarbazonas, tiazoles y algunos complejos de coordinación con tiosemicarbazonas, han demostrado que dichas moléculas presentan actividad anti-tuberculosa, anti-viral, y anti-bacteriana. Por otra parte, también se han aplicado muchos de estos compuestos al tratamiento de algunos de tumores. Basándonos en estos antecedentes, en esta investigación nos hemos planteado como **Objetivo General** sintetizar y caracterizar nuevas familias de compuestos para la posterior evaluación de su actividad biológica. Para cumplimentar dicho objetivo general, en esta etapa de la investigación, hemos trazado los siguientes **Objetivos Específicos**:

- Sintetizar tiosemicarbazonas, semicarbazonas, y tiazoles, y proceder a su caracterización espectroscópica utilizando resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .
- Obtener nuevos compuestos de coordinación utilizando tiosemicarbazonas como ligandos.
- Utilizar diferentes métodos de cristalización para obtener monocristales adecuados para su determinación estructural mediante difracción de rayos X.
- Conocer, a partir de datos de por difracción de rayos X de monocristal, las estructuras de los ligandos y los complejos obtenidos.
- Realizar, utilizando cálculos DFT, un estudio teórico-experimental de las tiosemicarbazonas preparadas, que permita comparar los datos espectroscópicos experimentales (IR, Raman) con los calculados.

---

<sup>1</sup> World Malaria Report 2012. World Organization Health:  
[http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/en/)

- Discriminar las interacciones prevalentes en los sólidos sintetizados y proceder a su estudio comparativo con otras estructuras ya depositadas en las bases de datos cristalográficos.

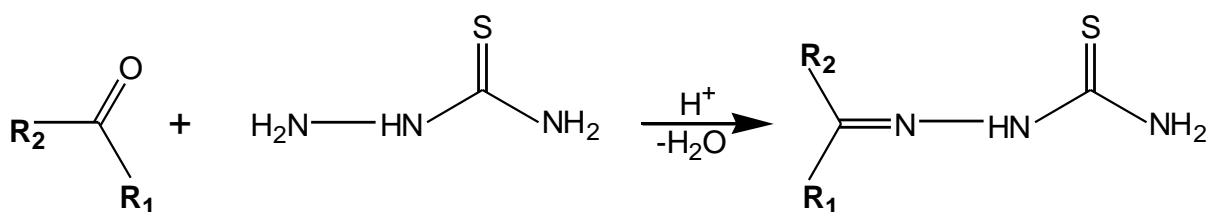


# **CAPÍTULO 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y MOTIVACIÓN.**

## CAPÍTULO 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y MOTIVACIÓN.

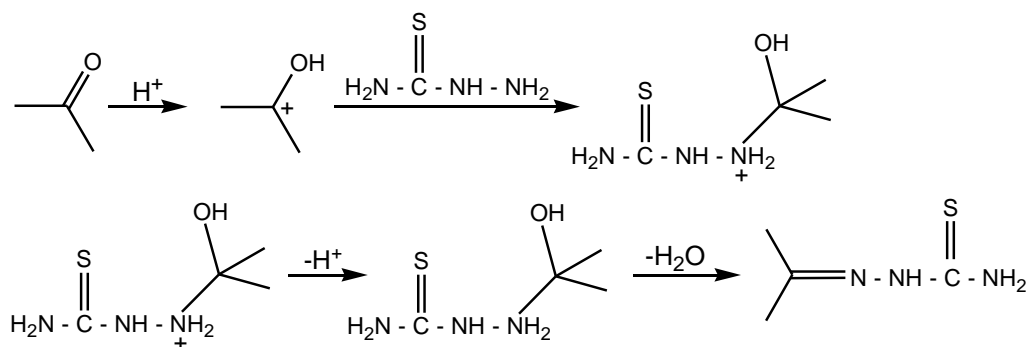
### 1.1 Características generales de las tiosemicarbazonas.

Las tiosemicarbazonas son compuestos derivados de la tiosemicarbazida que se obtienen por la reacción con un compuesto carbonílico en medio etanólico (*Esquema 1.1*). La reacción es generalmente sencilla y se logran altos rendimientos del producto, dependiendo de los reactivos de partida (aldehído o cetona). Las ditiosemicarbazonas se obtienen de forma análoga a partir de compuestos dicarbonílicos (generalmente  $\alpha$ -dicarbonílicos). La reacción en ambos casos es catalizada tanto por un ácido orgánico como por un ácido mineral (no oxidante, preferentemente) y ocurre de manera semejante a la formación de una Base de Schiff.



Esquema 1.1 Reacción de obtención de tiosemicarbazonas.

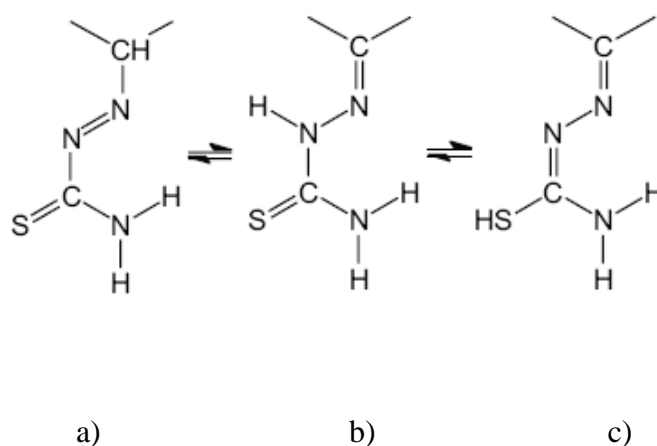
La presencia de ácido en el medio de reacción hace que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo se protone, rompiéndose el enlace  $\pi$  del doble enlace entre los átomos de oxígeno y carbono. Este último se queda con una mayor deficiencia electrónica al crearse una carga positiva sobre él, ocurriendo de esta forma más rápido el ataque nucleofílico del grupo  $\text{-NH}_2$  amínico de la tiosemicarbazida y con posterior desprendimiento de un protón y seguidamente de agua (*Esquema 1.2*).



Esquema 1.2. Mecanismo de obtención de tiosemicarbazonas.

En estos compuestos existe un equilibrio entre tres estructuras tautoméricas (*Esquema 1.3*). Dichas formas tautoméricas son fácilmente detectables empleando espectroscopia infrarroja. Esto se cumple para las formas tiona-hidrazona y tiol, fundamentalmente, pues las bandas correspondientes a las vibraciones de valencia S-H, -C=S y N-H aparecen en el espectro.

La aparición y el predominio de estos tautómeros, puede deberse entre muchos factores a las características estructurales del grupo tiocarbonilo de la forma tiona-hidrazona.



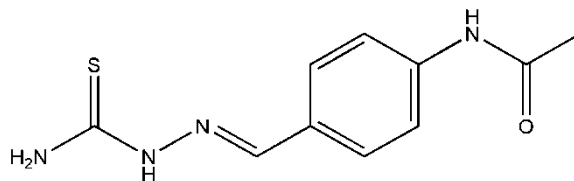
Esquema 1.3. Equilibrio tautomérico en solución de las tiosemicarbazonas: a) forma azo, b) forma tiona-hidrazona, c) forma tiol.

Las características básicas y la electronegatividad del átomo de azufre (que son las responsables de los efectos electrónicos mesomérico negativo e inductivo negativo), unido al efecto mesomérico positivo del átomo de nitrógeno tioamídico, provoca que el átomo de hidrógeno tenga un marcado carácter ácido, el cual es determinante en el fenómeno del tautomerismo de la forma *tio-hidrazona* a la forma *tiol*. En estado sólido predomina la forma tiona-hidrazona.

## 1.2 Actividad biológica.

El inicio del estudio de la actividad biológica de las tiosemicarbazonas comenzó entre 1945 y 1948, cuando Domagk y sus colaboradores descubrieron accidentalmente su actividad antituberculosa. Otras pruebas adicionales concluyeron que las familias de compuestos con mayor actividad biológica eran las que se derivaban del benzaldehído tiosemicarbazona,

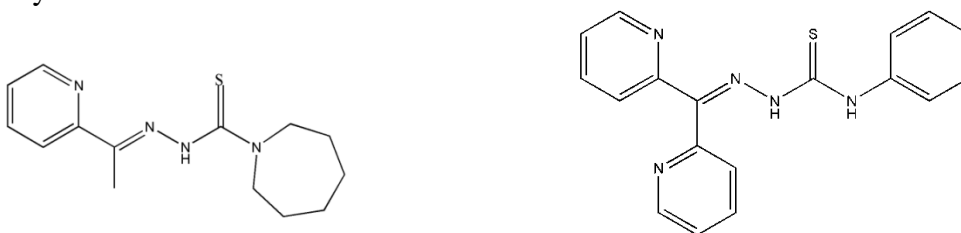
siendo la más utilizada la p-acetoamidobenzaldehído tiosemicarbazona (tiacetazona)<sup>2</sup> (Esquema 1.4).



Esquema 1.4 Estructura química de la tiacetazona.

La tiacetazona se utilizó ampliamente en África y América del Sur en combinación con Isoniazid, otro fármaco de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que la terapia con esta tiosemicarbazona tiene como inconvenientes sus efectos secundarios, tales como erupciones cutáneas y el síndrome de Stevens-Johnson en pacientes con SIDA<sup>3</sup>.

Pavan y colaboradores<sup>4</sup>, con el objetivo de identificar candidatos para desarrollar terapias contra la tuberculosis, evaluaron las propiedades de tiosemicarbazonas, semicarbazonas, hidrazonas frente a la M. Tuberculosis. Este estudio concluyó que para la serie de los derivados de 2-acetilpiridina (Esquema 1.5), la sustitución del hidrógeno unido al átomo N4 en el fragmento de la tiosemicarbazona por grupos más polares incrementan la respuesta biológica. Por otro lado, los mismos derivados se probaron cambiando el átomo de azufre por el oxígeno (correspondientes semicarbazonas) observándose que la respuesta biológica disminuye.



Esquema 1.5. Derivados de acetilpiridinas evaluados contra la tuberculosis.

<sup>2</sup> Domagk, G., "Über Eine Neue, Gegen Tuberkelbazillen Invitro Wirksame Verbindungsklasse". *Naturwissenschaften*, 1946,33, 315-315.

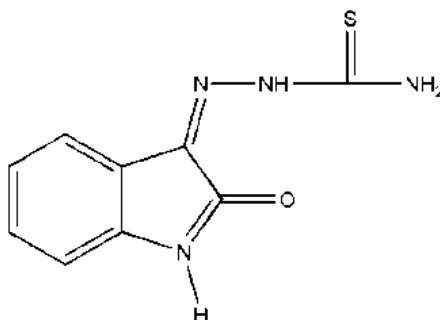
<sup>3</sup> Houston S, Fanning A. "Current and potential treatment of tuberculosis". *Drugs*, 1994 ,689-708.

<sup>4</sup> Pavan,S, "Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity" *Eur J Med Chem*, 2010 ,1898-905



### 1.2.1 Actividad antiviral.

La actividad antiviral de las tiosemicarbazonas fue comunicada por primera vez en 1950 por Hamre<sup>5</sup>, quien encontró que los derivados de benzaldehído tiosemicarbazonas eran activos frente a infecciones neurovaccinal en ratones cuando se les administraba oralmente. Posteriormente, Bauer<sup>6</sup> y colaboradores utilizaron isatin- $\beta$ -tiosemicarbazona para el tratamiento de viruela, fundamentalmente en la India (*Esquema 1.6*). Los estudios indicaron que la droga fue efectiva en la prevención de la enfermedad en personas expuestas al virus. Diversos estudios con los derivados de isatin tiosemicarbazona y otras heterocíclicas han demostrado que las modificaciones estructurales en las cadenas laterales de este compuesto tienen gran importancia en su actividad antivírica<sup>7</sup>. A partir de un estudio realizado por Pirrung<sup>8</sup> usando métodos combinacionales, variando la estructura principal de la metisazona fueron preparados y examinados derivados de metisazona frente al Virus de Viruela.



Esquema 1.6 Isatin-,  $\beta$ -tiosemicarbazona.

El mecanismo de acción de la metisazona y sus derivados no está claramente descrito en la bibliografía. Sin embargo, estas propiedades antivirales generalmente están relacionadas con la coordinación a iones metálicos como el Fe(II), por lo que es posible que la acción de la tiosemicarbazona se deba a actuar como un portador de metales pesados, aumentando así su

<sup>5</sup> Hamre, D., J. Bernstein, R. Donovick, "Activity of Para-Aminobenzaldehyde, 3-Thiosemicarbazone on Vaccinia Virus in the Chick Embryo and in the Mouse. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine", 1950,73(2), 275-278.

<sup>6</sup> Bauer, D.J., P.W. Sadler, "Structure-Activity Relationships of the Antiviral Chemotherapeutic Activity of Isatin Beta-Thiosemicarbazone". British Journal of Pharmacology and Chemotherapy, 1960,15(1), 101-110.

<sup>7</sup> Hall, M "Synthesis and Structure-Activity Evaluation of Isatin- $\beta$ -thiosemicarbazones with Improved Selective Activity toward Multidrug-Resistant Cells Expressing P-Glycoprotein". J. Med. Chem, 2011, 54, 5878-5889

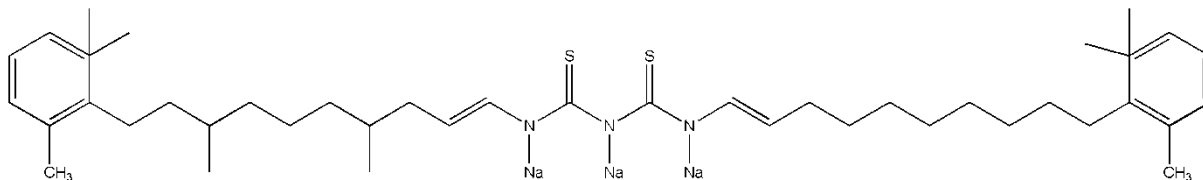
<sup>8</sup> Pirrung, M.C., et al., "Combinatorial optimization of isatin-beta-thiosemicarbazones as anti-poxvirus agents". Journal of Medicinal Chemistry, 2005. 48(8), 3045-3050.

capacidad de penetrar en la envoltura viral. En un estudio hecho por Kang & Wang<sup>9</sup> se publicaron 48 derivados de metisazona y se comprobó su actividad antiviral contra el Virus de Herpes simple tipo I (HSV-1) y tipo II (HSV-2), los autores concluyeron que la sustitución en el NH del fragmento del indol cambia considerablemente la respuesta biológica de los compuestos.

Por otra parte, también se analizó el efecto de la sustitución en el N4 por di-alquilaminos, tri-alquilaminos y adicionalmente por grupos hetero-cicloaminoalquil; la sustitución por estos últimos, muestra una respuesta similar a la obtenida por el Acyclovir (fármaco antiviral que se utiliza normalmente para tratar la enfermedad).

Yogeeswari y colaboradores también evaluaron derivados de isatin-tiosemicarbazona frente a virus HIV, aunque encontraron que todos los compuestos son menos activos que el medicamento estándar para el tratamiento (Efavirenz).<sup>10,11</sup>

La funcionalización de tiosemicarbazonas derivadas de aldehídos aromáticos, y la posterior derivatización con Retinod (*Esquema 1.7*), muestra que estos compuestos presentan un alto grado de inhibición a la replicación de ADN del Virus de la Hepatitis C, siendo mayor incluso en índice de selectividad que Interferon-alfa 2b<sup>12</sup>.



Esquema.1.7. Derivados tiosemicarbazona con Retnoid utilizado contra la replicación de Virus Hepatitis C.

Damonte<sup>13</sup> demostró el potencial biológico de las tiosemicarbazonas derivadas de 5-metoxindanona frente al Virus del Junin (especie de Adenovirus causante de la fiebre

<sup>9</sup> Kang I.J et al., "Isatin- $\beta$ -thiosemicarbazones as potent herpes simplex virus inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 21, 1948-1952.

<sup>10</sup> Sriram, D., et al., "Synthesis and evaluation of anti-HIV activity of isatin beta-thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 20, 4451-4455.

<sup>11</sup> Fonteh P.N., et al., "New bis (thiosemicarbazone) Gold (III) complexes inhibit HIV replication at cytostatic concentrations: Potential for incorporation into virostatic cocktails". *Journal of Inorganic Biochemistry* 2011, 05 1173–1180.

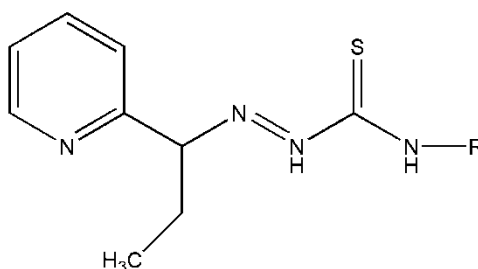
<sup>12</sup> Kesel, A.J., Broad-spectrum antiviral activity including human immunodeficiency and hepatitis C viruses mediated by a novel retinoid thiosemicarbazone derivative. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011. 46(5),1656-1664.

<sup>13</sup> Damonte E.B "Inhibitory effect of thiosemicarbazone derivatives on Junin virus replication in vitro". *Antivir Chem Chemother*, 2003, 12, 99-105.

hemorrágica Argentina). Posteriormente se comprobó su actividad antivírica frente al virus que produce la diarrea bovina (pestivirus). Debido a la similitud del genoma de este virus con el Virus de Hepatitis C, es posible utilizarlo como modelo para desarrollar terapias contra esta enfermedad<sup>14</sup>.

### 1.2.2 Actividad antimicrobiana (antifúngica, antibacteriana y antiparásita)

Scovill fue el primero en emplear las tiosemicarbazonas contra la bacteria *Plasmodium Berghei*, específicamente evaluó derivados de 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (*Esquema 1.8*). Los resultados indicaron que la presencia del grupo 2-piridiletilden es fundamental en la respuesta, y que ciertos grupos (bencilo o cicloalquil) sustituidos en N4 del fragmento tiosemicarbazona también contribuyen a aumentar la actividad antimalaria<sup>15</sup>.



Esquema 1.8 Derivados de 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

En estudios posteriores se han evaluado series de tiosemicarbazonas derivadas de la 2-benzoilpiridina y la 1-acetylisquinolina, obteniéndose algunos compuestos con una respuesta favorable, acompañada de bajos niveles de toxicidad.<sup>16</sup>

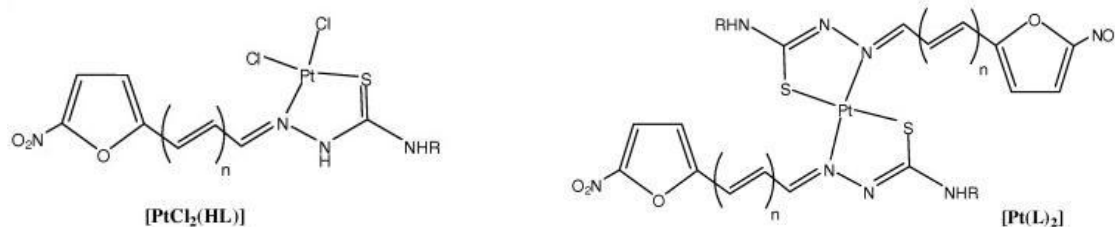
La coordinación de 3-(5-nitrofuryl)acroleine tiosemicarbazonas como ligando bioactivo con platino (*Esquema 1.9*) muestra actividad anti T.Cruzi, de acuerdo con los resultados obtenidos por las técnicas de ESR y ADN *cleavage*. Se supone que estos compuestos pueden inhibir el crecimiento del parásito mediante la generación de radicales libres o por interacción directa

<sup>14</sup> Finkielstein.L.M et al. "New 1-indanone thiosemicarbazone derivatives active against BVDV". European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 43, 1767-1773.

<sup>15</sup> Scovill J.P et al "Activity of 2-acetylpyridine thiosemicarbazonas against *Trypanosoma rhodesiense* in vitro." Journal of Medicinal Chemistry, 1979, 22, 855-862.

<sup>16</sup> Synthesis and antimalarial activity of semicarbazone and thiosemicarbazone derivatives "European Journal of Medicinal Chemistry", 2008 ,43, 1983-1988

con el ADN. No se observaron diferencias al cambiar el tamaño de la cadena tiosemicarbazona<sup>17</sup>.



Esquema 1.9 Complejos de tiosemicarbazas con Pt(II) utilizados contra T.Cruzi

La actividad antibacteriana de derivados de esteroides fue probada in vitro contra bacterias tales como: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. typhimurium* y *E. coli*; fue el primer estudio con derivados de tiosemicarbazonas capaz de inhibir el crecimiento de estas bacterias<sup>18</sup>.

Azam analizó la capacidad de inhibir el crecimiento de *Entamoeba histolytica* con derivados de Metronidazol; de los compuestos analizados, solamente uno proporciona respuesta biológica similar al metronidazol<sup>19</sup>. También evaluó la capacidad de complejos de Pd(II) y Ru(II) con derivados indole-3-carboxaldehído tiosemicarbazonas como ligandos, en este caso todos los complejos fueron más activos que las tiosemicarbazonas libres<sup>20</sup>.

### 1.2.3 Actividad anticancerígena.

Las tiosemicarbazonas  $\alpha$ -(N)-heterocíclicas, representan una clase de compuestos que se encuentran entre los más potentes inhibidores de la enzima ribonucleótido difosfato reductasa<sup>21</sup>. La primera observación de esta actividad fue hecha hace alrededor de 50 años por

<sup>17</sup> Maya J.D, Gambino D, "Platinum-based complexes of bioactive 3-(5-nitrofuryl) acroleine thiosemicarbazones showing anti-Trypanosoma Cruzi activity" Journal of Inorganic Biochemistry, 2009, 103, 411–418.

<sup>18</sup> Saleem, K., et al., "Synthesis and in vitro antibacterial activity of new steroidal thiosemicarbazone derivatives". European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 43(9), 2029-2034.

<sup>19</sup> Azam, A., M. Abid, and S.M. Agarwal, "Synthesis and antiamebic activity of metronidazole thiosemicarbazone analogues". European Journal of Medicinal Chemistry, 2008. 43, 2035-2039.

<sup>20</sup> Saleem, K., et al., "Synthesis and in vitro antibacterial activity of new steroidal thiosemicarbazone derivatives". European Journal of Medicinal Chemistry, 2008. 49, 2029-20

<sup>21</sup> Moore E.C, Sartorelli A.C, "The inhibition of ribonucleotide reductase by  $\alpha$ -(N)-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazone, in Inhibitors of Ribonucleoside Diphosphate Reductase Activity". Pergamon Press, Oxford 1989. 203-215.

Brockman y colaboradores, por la cual demostraron que la piridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona prolongaba la vida de ratones con leucemia <sup>22</sup>. A partir de este momento, muchos derivados han sido sintetizados con modificaciones en el anillo heterocíclico en la cadena lateral de tiosemicarbazona y en anillos sustituidos.

Como se ha mencionado anteriormente, el objetivo de las  $\alpha$ -(N)-heterociclos carboxaldehído tiosemicarbazonas es inhibir la función del enzima ribonucleótido reductasa (RR). Esta enzima cataliza la conversión de ribonucleótidos a deoxiribonucleótidos, los cuales son requeridos para la síntesis de ADN y su reparación (Fig 1.1).

Se conoce que este grupo de compuestos tiene un poder de inhibición elevado y que su efectividad es varias veces superior a la hidroxiurea, que fue el primer compuesto aplicado clínicamente para inhibir el RR.(1). La enzima RR en humanos se compone de dos subunidades homodimericas R1 y R2. La primera subunidad contiene el sitio de enlace del nucleótido y la segunda subunidad contiene el centro bimetálico de átomos de Fe(III) y el radical tirosil. La transferencia del electrón del tirosil en la unidad R2 a la cisteína en la unidad R1 ocurre a través de la cadena de hidrógenos de los aminoácidos, la cual es esencial para generar un radical que participa en el proceso de reducción del sustrato <sup>23</sup>.

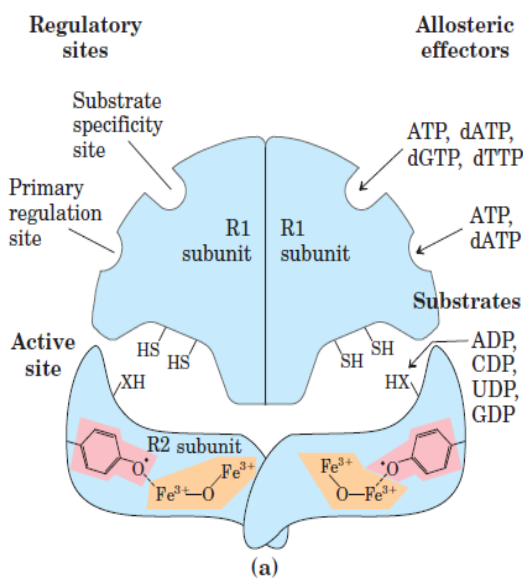
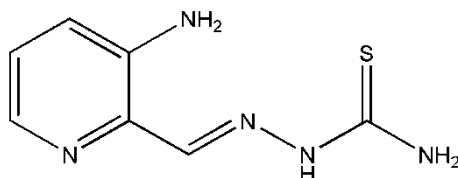


Figura 1.1. Estructura de la subunidad de la Ribonucleótido reductasa

<sup>22</sup> Brockman et al. "Observations on the antileukemic activity of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohydrazones". Cancer Res, 1956, 16, 167-170.

<sup>23</sup> Sartorelli, A. C "Chemical and biological properties of cytotoxic R-(N)-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones" Prog. Med. Chem, 1995, 32, 1-35.

La 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona (Triapina) es uno de los compuestos más importantes de la familia de las tiosemicarbazonas (*Esquema 1.10*). (Triapine, Vion Pharmaceuticals, New Haven, CT).



Esquema 1.10. Esquema químico de la 3-aminopiridina-2-carboxaldehído- tiosemicarbazona. (Triapina)

En años recientes, la Triapina se ha evaluado por el Centro Nacional del Cáncer, con el objetivo de analizar los efectos antitumorales en diferentes cultivos de células cancerígenas. En algunos casos, se ha extendido el estudio clínico a las fases (I) y (II) de enfermos. Así, la combinación de Triapina con altas dosis de Citarabina (Agente Quimioterapéutico usado en el tratamiento de leucemia mieloide)<sup>24</sup> se utilizó en fase (II) para tratar a pacientes con metástasis de cerebro y cuello.<sup>25</sup> Alvero observó que tanto la Triapina por si sola o en combinación con Carboplatin y Paclitaxel producen muerte celular en células de cáncer de ovario<sup>26</sup>.

Otros estudios realizados con una serie de tiosemicarbazonas  $\alpha$ -heterocíclicas señalan que para algunos compuestos de esta serie, el mecanismo de acción no es solamente por coordinación con Fe(III) sino también como inhibidor de la actividad catalítica de la enzima topoisomerasa (II). Este posible mecanismo de interacción se analizó a través de un estudio de Docking molecular y fue confirmado por ensayos de inhibición competitiva<sup>27</sup>.

<sup>24</sup> Odenike, O.M., et al., Phase I study of the ribonucleotide reductase inhibitor 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone (3-AP) in combination with high dose cytarabine in patients with advanced myeloid leukemia. *Investigational New Drugs*, 2008, 26(3),233-239.

<sup>25</sup> Nutting, C.M., et a., "Phase II study of 3-AP Triapine in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma". *Annals of Oncology*, 2009, 20(7), 1275-1279.

<sup>26</sup> Ayesha B. Alvero et al "Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone) Induces Apoptosis in Ovarian Cancer Cells". *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2006, 13, 145.

<sup>27</sup> Junnan Chen et al "The cytotoxicity and mechanisms of 1, 2-naphthoquinone thiosemicarbazone and its metal derivatives against MCF-7 human breast cancer cells". *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004 ,197,40-48.

En relación a los complejos metálicos de tiosemicarbazonas, se ha demostrado su actividad citotóxica contra células tumorales murinas y humanas. La mayoría de los compuestos activos son de cobre y hierro<sup>28,29</sup>, aunque también se han observado actividades citotóxica y neoplástica en complejos de Au(III), Ga(III), Pd(II) y Pt(II).

### 1.2.4 Otras aplicaciones.

La actividad topoisomerasa (II) en complejos plano-cuadrados de níquel(II) produce porcentajes de inhibición del 95%, superior al obtenido con el fármaco estándar (Ácido Nalidixico) y utilizando una concentración menor. Esta respuesta podría estar relacionada con la geometría plano-cuadrada del entorno del níquel, debido a una mayor facilidad de enlace con el ADN en el centro metálico por las posiciones de coordinación vacantes.<sup>30</sup>

Debido a las propiedades fluorescentes de algunos complejos de Cu(II) y Zn(II), éstos se han podido utilizar para observar la distribución intracelular en células cancerígenas diferentes<sup>31</sup> (Fig 1.2).

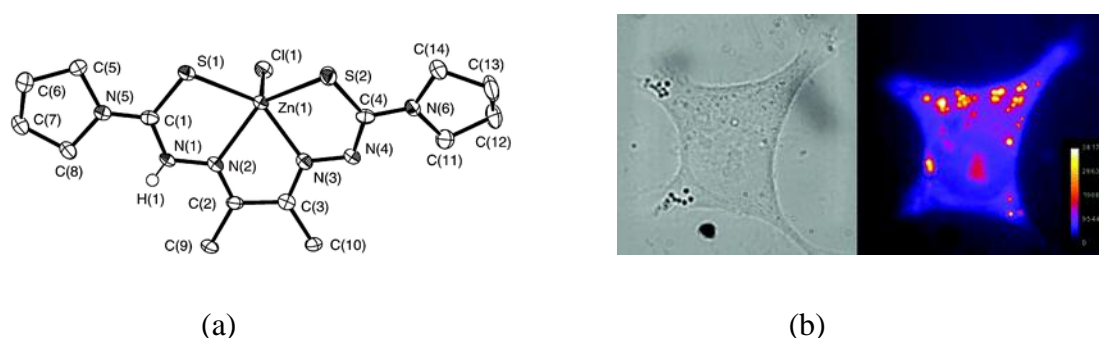


Figura 1.2 (a) Complejo de Zn(II) penta-coordinado. (b) Distribución del complejo en células de cáncer de ovario.

<sup>28</sup> Vukadin M. Leovac Goran A. Bogdanović "Synthesis, characterization and antitumor activity of polymeric copper(II) complexes with thiosemicarbazones of 3-methyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-carboxaldehyde and 5-oxo-3-phenyl-3-pyrazolin-4-carboxaldehyde". Journal of Inorganic Biochemistry. 2011, 105, 1413–1421

<sup>29</sup> "Novel Thiosemicarbazones of the ApT and DpT Series and Their Copper Complexes: Identification of Pronounced Redox Activity and Characterization of Their Antitumor Activity". Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, 5759-5769.

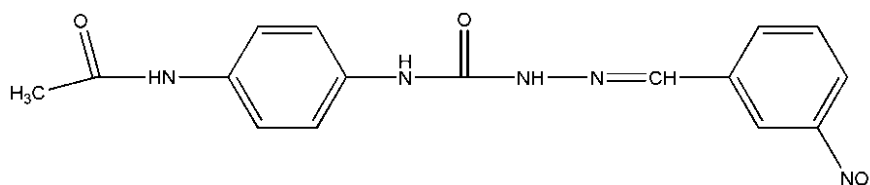
<sup>30</sup> Prabhakarana,R, et al. "Topoisomerase II inhibition activity of new square planar Ni(II) complexes containing N-substituted thiosemicarbazones: Synthesis, spectroscopy, X-ray crystallography and electrochemical characterization" Inorganica Chimica Acta. 2011,374, 647–653

<sup>31</sup> Cowley A.R et al. "Fluorescence studies of the intra-cellular distribution of zinc bis (thiosemicarbazone) complexes in human cancer cells". Chem. Commun., 2005, 845-847

Las tiosemicarbazonas tienen la capacidad de inhibir la actividad catalítica de la topoisomerasa (II). Esta inhibición se debe a la interacción directa con el ATP, bloqueando su hidrólisis. A través de Docking Molecular, se analizó el posible sitio de enlace al ATP, el cual fue confirmado por ensayos de inhibición competitiva<sup>32</sup>.

### 1.3 Aplicaciones farmacológicas de las semicarbazonas y actividad biológica

Las semicarbazonas han sido estudiadas por sus propiedades antibacterianas, ejemplo de ello lo encontramos en la actividad antituberculosa de derivados de aril semicarbazonas. Se ha identificado el compuesto N1-(4-acetamido fenil)-N4-(2-nitro benziliden) semicarbazona (*Esquema 1.11*), capaz de inhibir in vitro el *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv con un alto porcentaje de efectividad y baja concentración. Se demostró que esta familia de aril-semicarbazonas tiene un potencial antimicobacteriano superior al de algunos compuestos probados anteriormente, como el ácido p-aminosalicílico, la etionamida, el etambutol, la ciprofloxacina o la kanamicina.



Esquema 1.11. Compuesto N1-(4-acetamido fenil)-N4-(2-nitro benziliden) semicarbazona.

Se han investigado las propiedades antioxidantes y la actividad anti-radicalaria del derivado del Cumarin con el grupo de semicarbazona con radicales libres como: metil, halocarbonperoxil.<sup>33</sup> Con de la obtención de semicarbazonas a partir de aldehídos con potencial para inhibir la Catalepsina K, se logró obtener compuestos con mayor solubilidad, mejor perfil farmacológico y una respuesta de inhibición mayor.<sup>34</sup>

Las Arilsemicarbazonas han sido evaluadas en ratones como agentes anti-convulsionantes, teniendo en cuenta algunos modelos de fármacos conocidos que se han utilizado hasta el

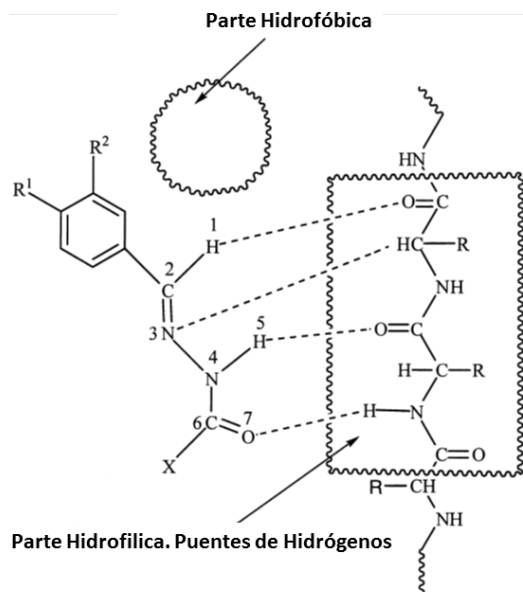
<sup>32</sup> Huang H, Liping Lin et al, "A Series of  $\alpha$ -Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazones Inhibit Topoisomerase II $\alpha$  Catalytic Activity". J. Med. Chem, 2010, 8, 3048–3064.

<sup>33</sup> Sabari Dutta,, Subhash Padhye "Antioxidant and antiproliferative activity of curcumin semicarbazone". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters ,2005, 2738–2744

<sup>34</sup> Adkison K. K et al. "Semicarbazone-based inhibitors of cathepsin K, are they prodrugs for aldehyde inhibitors?" Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006 ,16, 978–983.



momento.<sup>35</sup> Según Dimmock la actividad anticonvulsiva de las semicarbazonas se debe a la presencia en su estructura de al menos tres grupos: dos grupos hidrófobos y un grupo donante-aceptor de enlace de hidrógeno (*Esquema. 1.12*). Las semicarbazonas aumentan la concentración de ácido gamma-aminobutírico (GABA) en algunas regiones del sistema nervioso central y reducen la concentración de glutamato en el líquido cefalorraquídeo, uno de los mecanismos de la acción anticonvulsiva de estos compuestos.



Esquema 1.12 Representación de los grupos que influyen en la actividad anticonvulsiva en la semicarbazona y su interacción con la cadena polipeptídica.

El benzaldehído semicarbazona (BS), la arilsemicarbazona más simple, es una molécula que contiene los requisitos estructurales necesarios para la actividad anticonvulsiva, además de poseer una baja neurotoxicidad. Como ejemplo de estructuras similares tenemos el 4-[4-fluorofenoxi] benzaldehído semicarbazona que bloquea los canales de sodio sensibles al voltaje, lo que sugiere que BS también puede bloquear estos canales presentando actividad antinociceptiva. Este compuesto, a pesar de poder ser fácilmente sintetizado con altos rendimientos, posee una baja solubilidad en medios acuosos. Por esta razón, se han realizado las formulaciones con ciclodextrinas (CD), y se describe una estrategia interesante para facilitar la solubilización y administración, así como la reducción de las dosis de BS necesarias para obtener los efectos farmacológicos (*Fig 1.3*).

<sup>35</sup> Azam et al. "Combating oxidative stress in epilepsy: Design, synthesis, quantum chemical studies and anticonvulsant evaluation of 1-(substituted benzylidene ethylidene)-4-(naphthalen-1-yl) semicarbazides". European Journal of Medicinal Chemistry 2010, 45, 2817-2826.

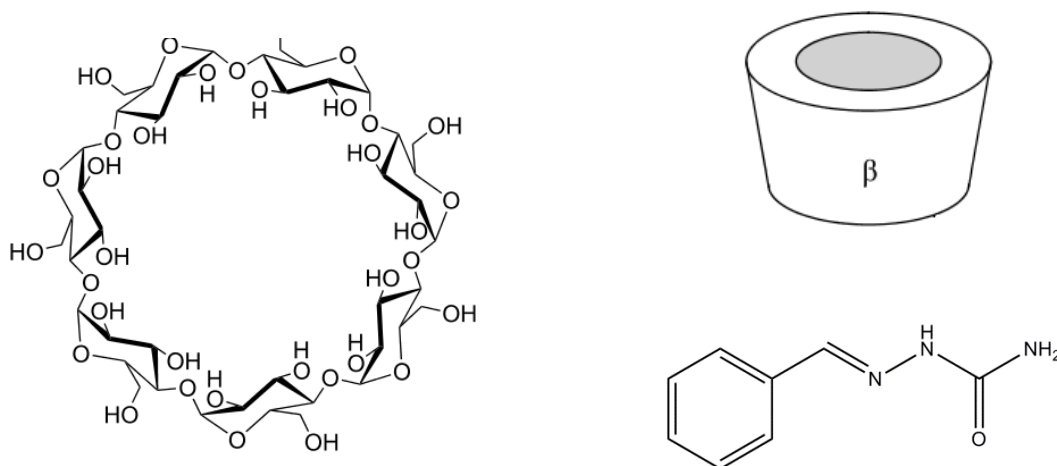
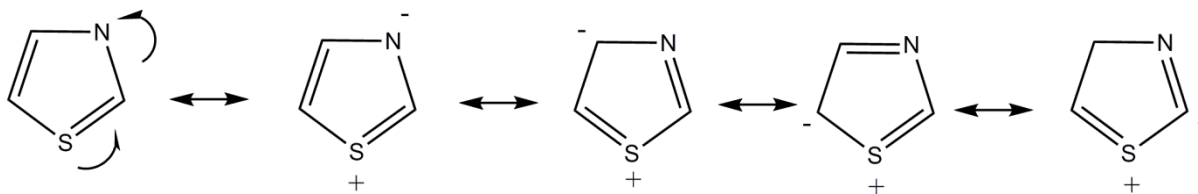


Figura. 1.3- Ciclodextrinas utilizadas para encapsular semicarbazonas.

Siguiendo esta línea, se sintetizaron una serie de derivados de pirimidina incorporando el grupo semicarbazona con el objetivo de aumentar la respuesta anticonvulsiva. Los resultados derivados de los *screening* muestran que la neurotoxicidad es baja en estos compuestos, y existe la posibilidad de aplicarlos en el tratamiento de la epilepsia<sup>36</sup>. Otros estudios, que incorporaron el fragmento de semicarbazona al Estiripentol (otro fármaco utilizado en la epilepsia) revelan que la actividad anticonvulsiva se incrementa.<sup>37</sup>

#### 1.4 Tiazoles. Generalidades

Los tiazoles son compuestos orgánicos con S y N en el anillo heterocíclico aromático. El anillo de tiazol posee aromaticidad completando los 6 electrones para satisfacer la regla de Hückel en las estructuras resonantes que se muestran en el *Esquema 1.13*.

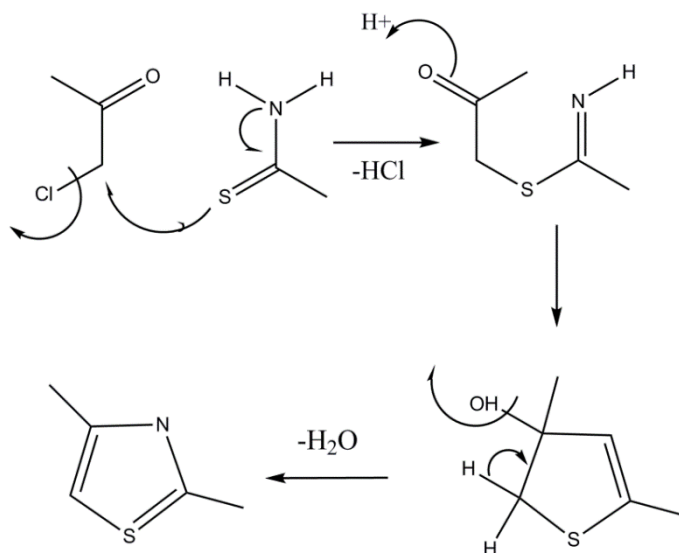


Esquema 1.13 Estructuras resonantes del anillo de tiazol.

<sup>36</sup> Alam. O et al "Synthesis, anticonvulsant and toxicity screening of newer pyrimidine semicarbazone derivatives". European Journal of Medicinal Chemistry. 2010, 45, 2467-2472.

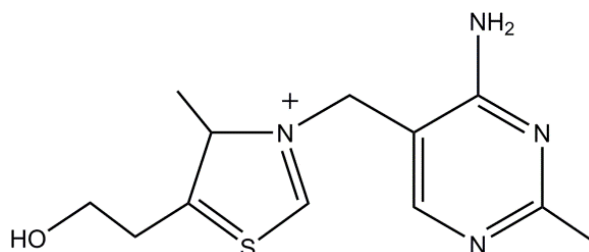
<sup>37</sup> Mohamed N. et al. "Design and synthesis of novel Stiripentol analogues as potential anticonvulsants" European Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 47, 360-369.

Existen diferentes reacciones para la obtención de tiazoles. Sin embargo la que utilizamos, debido a que se obtienen altos rendimientos y la síntesis es más sencilla, es la reacción de *Hantzsch* (*Esquema 1.14*).



Esquema 1.14 Mecanismo de reacción para obtener tiazoles (Reacción de Hantzsch).

Este anillo se encuentra formando parte de la estructura de la vitamina B1 (*Esquema 1.15*). La tiamina juega un papel importante en el metabolismo de carbohidratos, principalmente para producir energía, además de participar en el metabolismo de grasas, proteínas y ácidos nucleicos (ADN, ARN). Es esencial para el crecimiento y desarrollo normal y ayuda a mantener el funcionamiento propio del corazón, el sistema nervioso y el digestivo. La tiamina es soluble en agua, y la reserva en el cuerpo es baja; concentrándose en el músculo esquelético, principalmente, bajo la forma de TDP (80%), TTP (10%) y tiamina libre.<sup>38</sup>

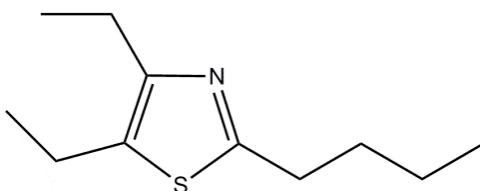


Esquema 1.15 Estructura de la vitamina B1 con grupo Tiazol.

<sup>38</sup> <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/965.html>

Muchos tiazoles son compuestos que dan sabor (por ejemplo: 2-metiltiazol, 4-metiltiazol, 5-metiltiazol, y 5-butiltiazole, todos ellos presentes en los cacahuets tostados). Se forman en los alimentos por la acción del azufre que contienen los aminoácidos que interactúan con los hidratos de carbono.

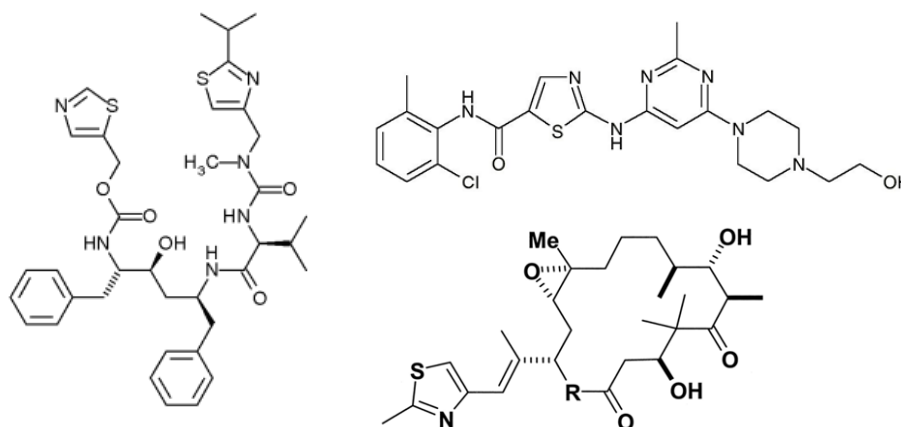
El 4-metiltiazol y 4,5 dimetiltiazol se encuentran entre los cientos de compuestos heterocíclicos que se han identificado en el café. El aroma de la carne cocida también contiene muchos tiazoles, ya que estos compuestos se forman por reacciones inducidas térmicamente que implican la degradación de lípidos (*Esquema 1.16*).



Esquema 1.16 Derivado tiazólico que se obtiene de la degradación de lípidos.

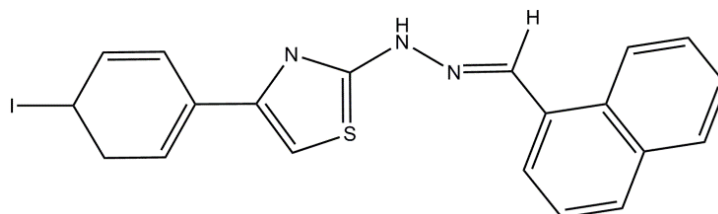
#### 1.4.1 Aplicaciones farmacológicas y actividad biológica

Muchos fármacos comercializados presentan estructuralmente el anillo tiazol, por ejemplo el epotilone. El Ritonavir, un importante fármaco utilizado en la terapia en pacientes con VIH, también contiene el anillo tiazólico (*Esquema 1.17*). Estos se han utilizado como intermediarios en la síntesis de compuestos con un amplio espectro de propiedades biológicas. Por ejemplo, a partir de tioamidas y tioureas como productos de partida se obtuvieron sulfonamidas sustituidas con diariltiazoles. En estos compuestos se realizó un estudio de la actividad enzimática (inhibición de la enzima HCOX1 y HCOX2), los resultados muestran que poseen actividad anti-inflamatoria (drogas antiinflamatorias no-esteroidales).



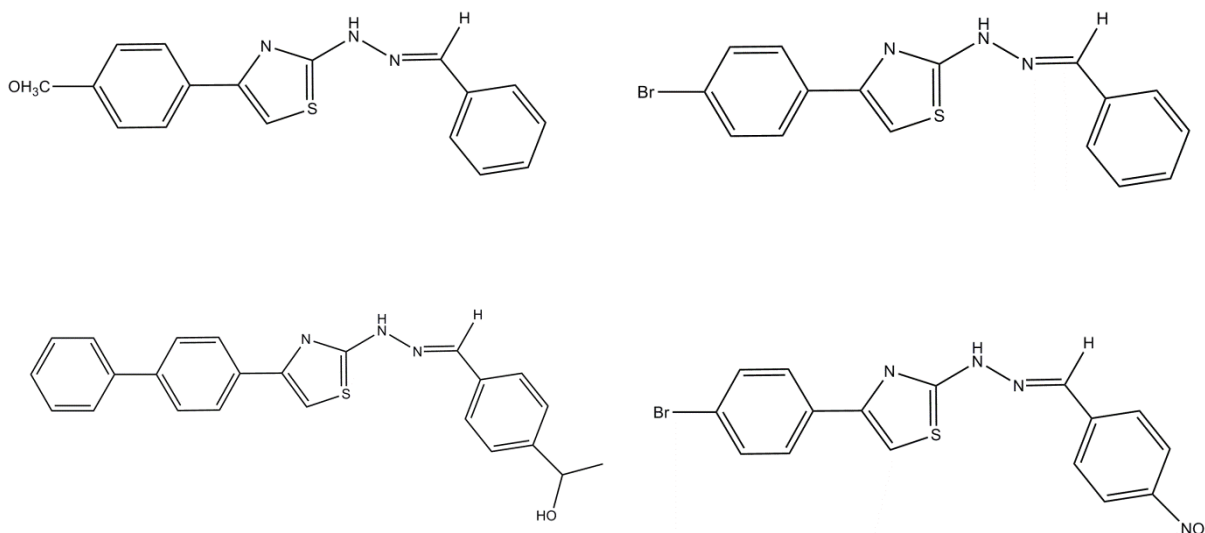
Esquema 1.17 Algunos fármacos con el fragmento de tiazol.

Por otra parte, una serie de compuestos derivados de la (4-(4-iodofenil)-tiazol-2) hidracina fueron aplicados a cultivos de *Candida* (hongos unicelulares también llamados levaduras).<sup>39</sup> En estos derivados se utilizó el yodo en posición *para*, debido a que anteriormente se pudo aumentar la lipofilidad con otros halógenos (F, Cl, Br) sustituidos (*Esquema 1.18*).



Esquema 1.18. Derivados de tiazoles con actividad antibacteriana.

La significativa actividad antimicrobiana y antifúngica de estos compuestos se había investigado anteriormente en varias cepas de bacterias patogénicas, comparándose su respuesta biológica con algunos fármacos. De este estudio se obtuvieron varios compuestos de la serie con valores de MIC en el rango de 6.25–25 mg/ml<sup>40</sup>, comparables con el Fluconazol (*Esquema 1.19*).

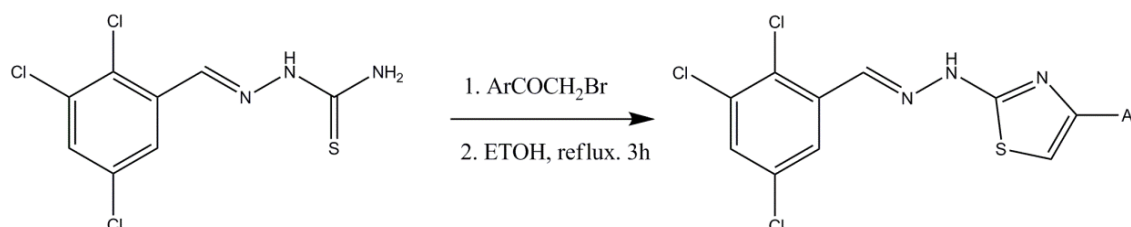


Esquema 1.19. Derivados de tiazoles con actividad antibacteriana.

<sup>39</sup> Secci D. et al. "Synthesis, anti-*Candida* activity, and cytotoxicity of new (4-(4-iodophenyl) thiazol-2-yl) hydrazine derivatives". European Journal of Medicinal Chemistry 2012, 53, 246-253.

<sup>40</sup> Bharti S.K. et al "Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2, 4-disubstituted thiazole ring" European Journal of Medicinal Chemistry 2010, 45, 651–660.

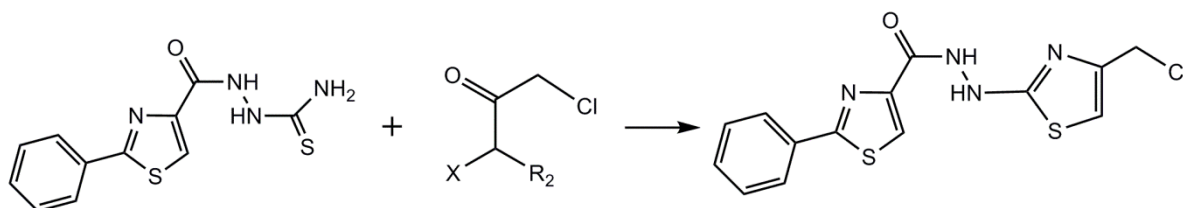
A partir de tiosemicarbazonas sustituidas con halógenos se prepararon sus derivados tiazólicos, para los que se probó su actividad antifúngica en tres tipos de hongos del arroz<sup>41</sup> (Esquema 1.20).



Esquema. 1.20. Síntesis de tiazoles derivados de tiosemicarbazonas halogenadas.

La evaluación biológica indica que dos de los compuestos no solo muestran actividad antibacteriana contra E. Coli ATCC 35218, sino también contra otras cinco cepas de bacterias. Adicionalmente, una simulación con *docking* molecular fue desarrollada para estos dos compuestos en el sitio activo FabH, para determinar la probable conformación. De acuerdo con los resultados obtenidos de estos estudios, inhiben del enzima E. coli FabH.<sup>42</sup>

Recientes estudios desarrollados por Zaharia<sup>43</sup> muestran una actividad anticancerígena significativa en hidracinditiazoles (Esquema 1.21). El mecanismo de acción de estos compuestos se basa en la inhibición de la enzima monoamina oxidasa. La respuesta frente a dos líneas de celulares de cáncer de próstata se comparó con un compuesto de referencia (DOXORUCIN), obteniéndose valores de IC<sub>50</sub> similares.



Esquema I.21 Síntesis de hidracinditiazoles.

<sup>41</sup> Karegoudar P. et al. "Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents". European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 43, 261-267.

<sup>42</sup> Peng-Cheng Lv et al, "Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potent FabH inhibitors". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19, 6750-6754.

<sup>43</sup> Zaharia V. et al. "Synthesis of some *p*-toluenesulfonyl-hydrazinothiazoles and hydrazino-bisthiazoles and their anticancer activity". European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 45, 5080-5085.

Nettekoven y Guba<sup>44</sup>, han determinado que algunos derivados de tiazoles pueden inhibir el neuropéptido Y en el subtipo de receptor Y5, representando un nuevo enfoque para el tratamiento de trastornos de la alimentación tales como la obesidad y la hiperfagia (*Fig 1.4*).

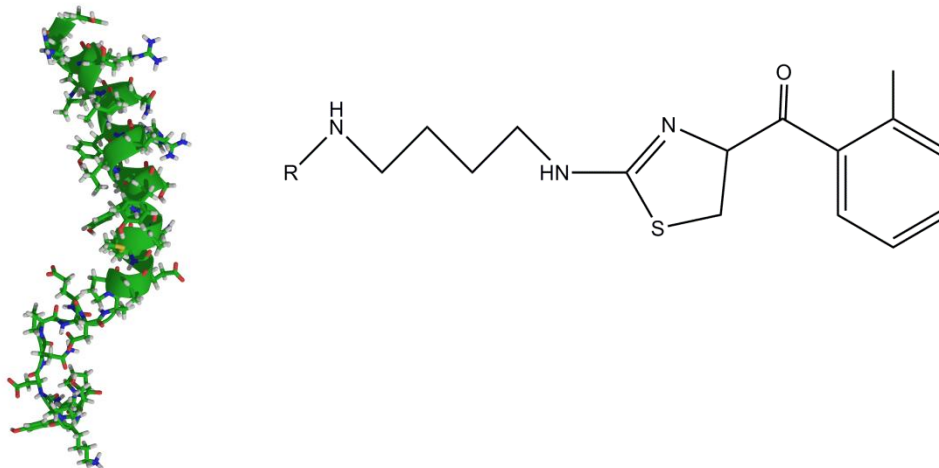
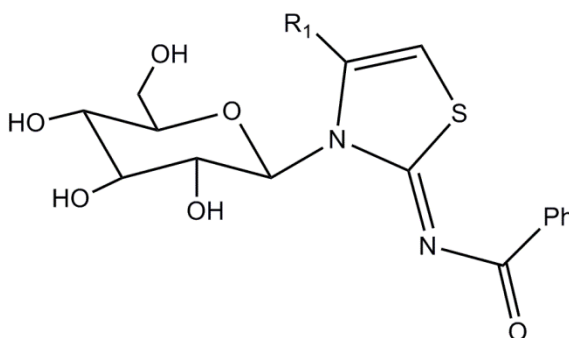


Figura 1.4 Neuropéptido Y5 y derivados de tiazol aplicados en el estudio.

Por otro lado, algunos derivados de Glicosil tiazol-2-iminas fueron evaluados en la actividad antitumoral contra el carcinoma cervical (Hela), de colon (HCT-8) y de hígado (Bel-7402) (*Esquema 1.22*).



Esquema 1.22. Derivados de tiazol-2-imina.

<sup>44</sup> Nettekoven M. et al. "Isomeric thiazole derivatives as ligands for the neuropeptide Y5 receptor". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15, 3446–3449.

## 1.5 Interacciones en el empaquetamiento cristalino

Uno de los objetivos de la determinación estructural por difracción de rayos X en cristales moleculares radica en determinar la conformación de las moléculas en el cristal, del mismo modo que el estudio de las interacciones intermoleculares que mantienen unidas a estas moléculas es de gran importancia para relacionarlas con las propiedades del cristal. En los siguientes apartados describiremos de forma general algunas de las interacciones que se establecen en las estructuras de los cristales estudiados.

### 1.5.1 Enlace de hidrógeno.

El enlace de hidrógeno es el concepto más importante de los que se refieren a las interacciones intermoleculares direccionales. Es fundamental para determinar la conformación molecular, el estado de agregación, y la función de un gran número de sistemas químicos que van desde inorgánicos hasta biológicos.

El enlace de hidrógeno se presenta como una interacción compleja, compuesta de varios constituyentes que son diferentes en su naturaleza. La energía total del enlace de hidrógeno se divide en las contribuciones electrostática, polarización, la transferencia de carga (ECT), la dispersión (E disp), e intercambio por repulsión (EER). La distancia y características angulares de estos componentes son muy diferentes. El término electrostático es direccional y de largo alcance (disminuye en relación a  $r^{-3}$  para interacciones dipolo-dipolo y  $r^{-2}$  para interacciones dipolo-no dipolo). La polarización decrece ( $r^{-4}$ ) y la transferencia de carga decrece aún más rápidamente  $e^{-r}$  en función del radio. El enlace de hidrogeno se puede interpretar como una transferencia del par de electrones de A (átomo donador) al orbital anti-enlazante de X-H que se representa por  $n_A \dots \sigma_{XH}^*$ . Dependiendo de la combinación química donador-aceptor y de los detalles de la geometría, todos estos términos contribuyen en diferentes relaciones, por lo que no se puede asegurar de forma general que el enlace de hidrogeno esté determinado, en ningún caso, por un término u otro.

Por razones prácticas, los enlaces de hidrógeno se dividen en débiles, moderados o fuertes (clasificación de Saenger y Jeffrey).<sup>45</sup> Se considera que un enlace de hidrógeno será moderado si se asemeja a los existentes entre las moléculas de agua o en los hidratos de carbono (energías en el rango de 4-15 kcal mol<sup>-1</sup>). Los enlaces de hidrógeno con energías por encima y por debajo de este rango son denominados fuertes y débiles, respectivamente. Algunas

---

<sup>45</sup> Saenger, J. W, Jeffrey "Hydrogen Bonding in Biological Structures", Springer-Verlag, New York, 1991



propiedades generales de estas tres categorías se enumeran en la *Tabla 1.1*. Los enlaces de hidrógeno y su entorno tienen una bien definida geometría en estado cristalino. Se han publicado más de 600 000 estructuras cristalinas orgánicas y metal-orgánicas en las bases de datos CSD (Cambridge Structural Database) SD, la cual proporciona una gran cantidad de datos experimentales que permiten analizar la geometría del enlace a un nivel estadístico. La principal característica estructural para distinguir el enlace de hidrógeno de la interacción de van der Waals es la linealidad.

Tabla 1.1. Clasificación de los enlaces de hidrógeno (según Saenger y Jeffrey)

	<b>Fuerte</b>	<b>Moderado</b>	<b>Débil</b>
Tipos de Interacciones	Fuertemente Covalente	Carácter electrostático	Electrostático/Dispersión
Distancia de enlace H...A (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	>2.2
X-H versus H...A (Å)	X-H $\approx$ H...A (Å)	X-H < H...A (Å)	X-H $\ll$ H...A (Å)
X...A (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	> 3.2
Direccionalidad	fuerte	moderada	debil
Angulos de enlace	170-180	> 130	> 90
Energía de enlace (kcal.mol <sup>-1</sup> )	15-40	4-15	< 4

Como un ejemplo típico, se muestra la distribución de los ángulos en el enlace de hidrogeno (O-H...O) en carbohidratos con distancias (H...O) inferiores a 2.0 Å. (*Fig 1.6*).

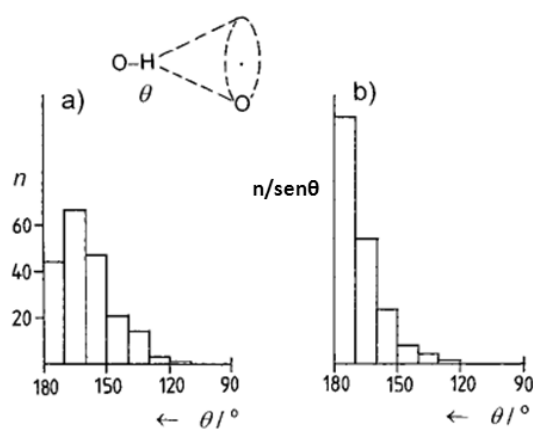


Figura 1.6. Direccionalidad del enlace de Hidrógeno O-H...O en carbohidratos.

El grado de direccionalidad depende de la polaridad de los átomos donores. Este efecto puede verse en el histograma para enlaces de hidrógeno O-H...O=C, de C-H...O=C con tres tipos de C-H con diferentes polaridades O-H > C≡C-H > C=CH<sub>2</sub> > CH<sub>3</sub>. Como podemos ver, aunque cambie la polaridad, hay una tendencia hacia la linealidad. De acuerdo con estas evidencias experimentales, las interacciones C-H...O deden ser clasificadas como enlaces de hidrogeno débiles. (Fig 1.7).

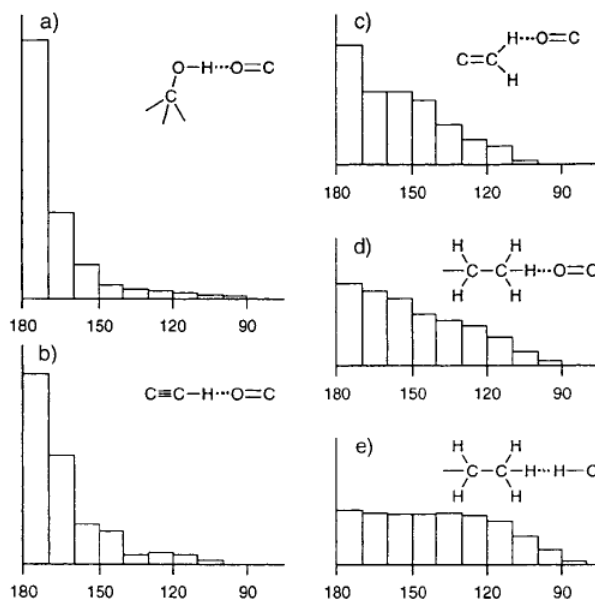


Figura 1.7. Direccionalidad de la interacción X-H ...O=C con grupos X-H de diferentes polaridades: a) grupo hidroxilo (O-H), b) -C≡C-H c) C=CH<sub>2</sub>, d) -CH<sub>3</sub>, e) interacciones de van der Waals C-H...H-C.

Los enlaces de hidrógeno son también direccionales respecto al átomo aceptor. La energía de esta interacción corresponde a la geometría del producto covalente obtenido en la hipotética reacción de transferencia (H...A). Un ejemplo clásico lo constituye el grupo carbonilo, en el que el par de electrones libre del oxígeno está en el plano R<sub>2</sub>C=O, formando un ángulo de 120° con el enlace C=O. Como observamos en el histograma con N/O-H donores (Fig 1.8) la direccionalidad está presente, pero es más débil que la asumida habitualmente. Una distribución similar ha sido encontrada con enlaces C-H (C≡CH, Cl<sub>3</sub>CH, Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). Es significativo que la direccionalidad del átomo aceptor es mucho más pronunciada para los grupos tiocarbonil, en los cuales los pares de electrones libres forman un ángulo de 105°.

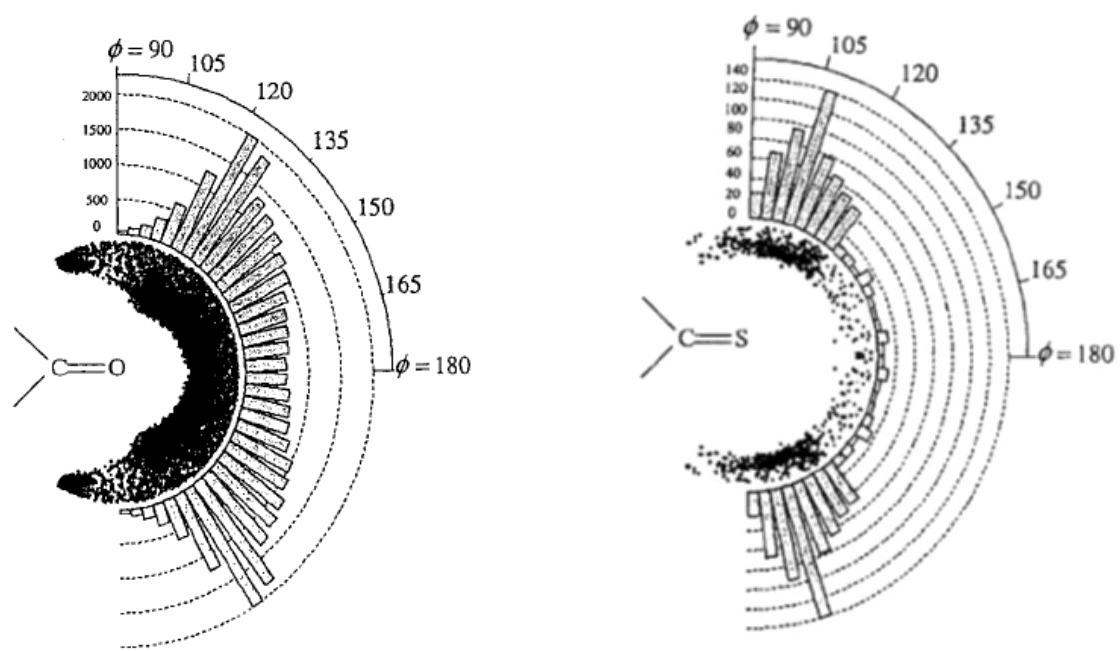


Figura 1.8. Distribución de direccionalidad del C=O y C=S para enlaces de hidrógeno N/O-H...O/S=C.

### 1.5.2 Formación de enlaces de hidrógeno con azufre como átomo aceptor.

Los compuestos de azufre son relativamente comunes en sistemas biológicos: aminoácidos metionina, cisteína y enlaces de S-S cisteína, junto con las tiaminas (vitamina B1) y penicilina son algunos ejemplos clásicos. Los compuestos que presentan azufre son efectivos como agentes terapéuticos, particularmente los derivados de tiourea.

Las propiedades del azufre como átomo aceptor en estructuras cristalinas han sido estudiadas por Allen y otros autores<sup>46</sup>. Los componentes  $\pi$  y  $\sigma$  del enlace C=S son más débiles que los del enlace análogo C=O. Además de esto, la electronegatividad del S (2.41, 2.58, 2.44; Mulliken 1934 y 1935, Pauling 1960) es mucho más baja que la del oxígeno (3.17, 3.44, 3.50) y muy similar a la del C (2.63, 2.55, 2.50). Por estas razones, para el enlace C=S (a) el rango de valores es más amplio que para el C=O (b) y existe una menor polarización del enlace, de ahí que el azufre sea un aceptor más débil que el oxígeno en los enlaces de hidrógeno (Fig 1.9).

<sup>46</sup> Allen H.F, Bird C.M "Resonance-Induced Hydrogen Bonding at Sulfur Acceptors in  $R_1R_2C=S$  and  $R_1CS_2$  Systems" Acta Cryst, 1997, B53, 680-695

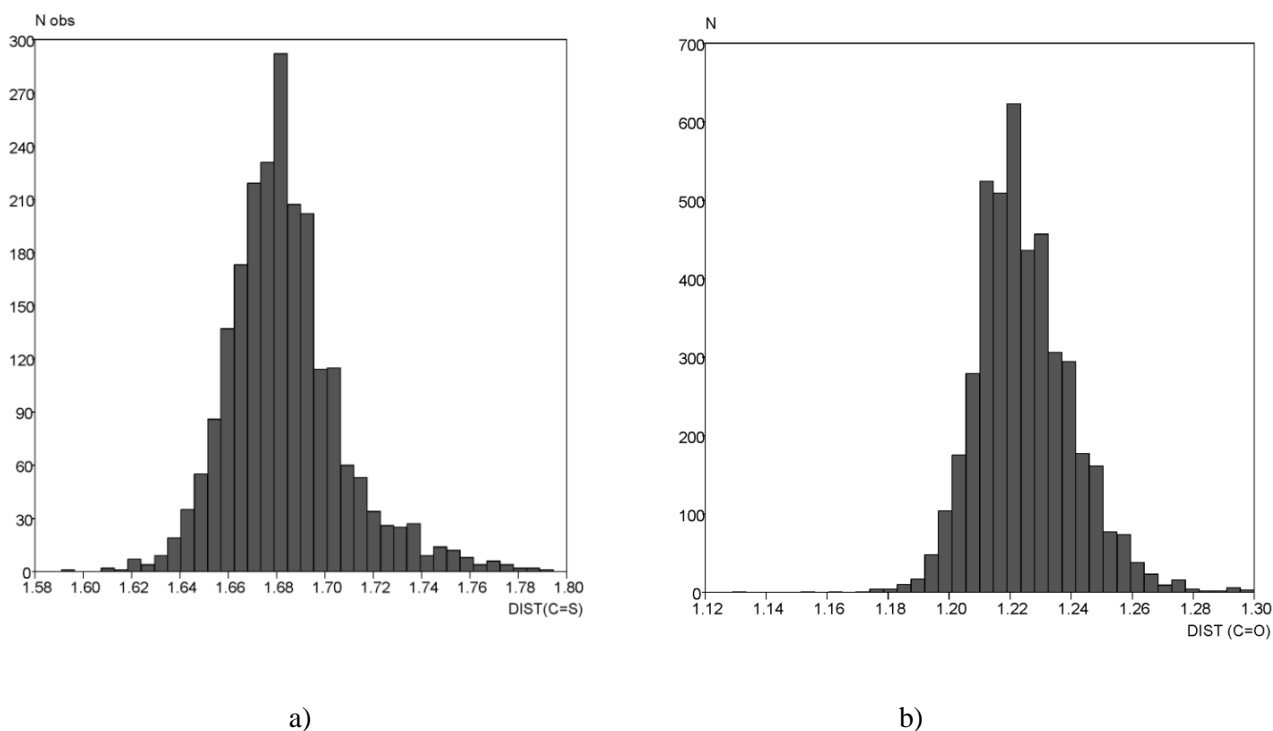


Figura 1.9. Histograma de las distancias C=S (Å) a) compuestos perteneciente a la familia de tioacetonas y tioureas, y b) ureas

Para el análisis geométrico de las interacciones C=S...H-D (D, átomo-donor), se utilizaron como parámetros las distancias C=S,  $d(C=S)$ , enlace de hidrogeno,  $d(SH)$ ,  $S\cdots D$  (N,O) y el ángulo D-H...S ( $\rho H$ ). Para los enlaces de hidrógeno formados con el fragmento R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>C=S, también se analizaron los parámetros de direccionalidad ( $\theta$ ,  $\Phi$ ). Asumiendo que los pares de electrones libres del átomo de azufre están en el plano R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>C=S,  $\theta$  es el ángulo de elevación del vector S...H sobre el plano, mientras que  $\Phi$  representa la rotación del enlace C=S con respecto a la proyección del vector S...H en el plano (Fig 1.10).

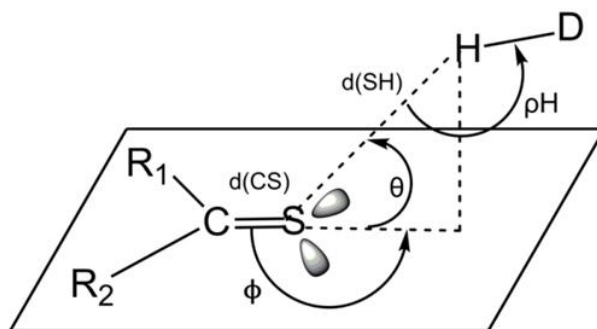
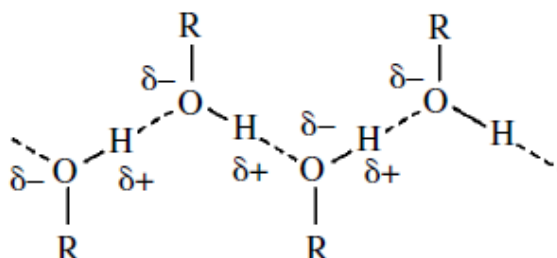


Figura 1.10 Parámetros geométricos que describen el enlace de hidrógeno con azufre como aceptor.

### 1.5.3 Resonancia asistida en enlaces de hidrógeno.

La sinergia para la cual una combinación particular de enlaces de hidrogeno es energéticamente más favorable que la suma de las energías individuales de enlace, se conoce como cooperatividad. Esta cooperatividad está presente en diferentes conformaciones moleculares, las cuales incrementan la fuerza del enlace de hidrógeno. La mayoría de estos efectos resonantes ocurren en cadenas  $\pi$  conjugadas, que alternan con enlaces dobles y simples. Jeffrey estudió diferentes tipos de familias de compuestos y clasificó la cooperatividad en el enlace de hidrogeno dependiendo si se establecía a través de un enlace  $\sigma$  o uno  $\pi$ .<sup>47</sup>

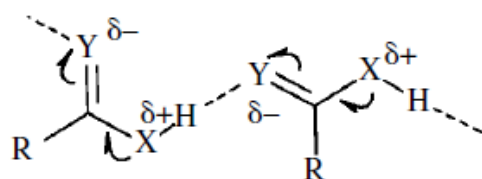
Un aspecto importante de cualquier sistema cooperativo es su periodicidad, la cual encuentra expresión en la formación de anillos y cadenas infinitas. Por ejemplo, lo podemos encontrar en cadenas homodrómicas (*Esquema 1.22*, donde R = aril, alquil o hidrógeno) donde esta disposición polimérica de compuestos como alcoholes, fenoles y agua se observa también en cristales. Es conocido que este tipo de cooperatividad induce un incremento moderado de la fuerza del enlace de hidrógeno.



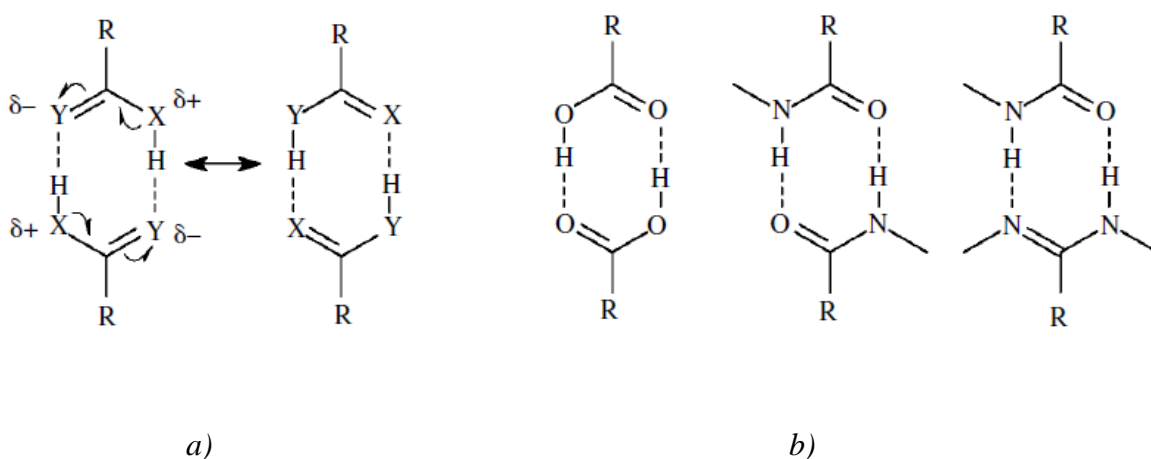
Esquema 1.22 Cadenas infinitas homomoleculares con cooperatividad a través de enlaces  $\sigma$ .

El segundo tipo de cooperatividad es a través del enlace  $\pi$ , que se deriva de la sinergia positiva y la polarización del sistema  $\pi$  conjugado presente en estas cadenas. La unidad resonante más pequeña está representada por el fragmento Y=C-X-H (ácido carboxílico, amidas o amidinas) y pueden formar fácilmente cadenas homomoleculares, así como también dímeros homomoleculares y heteromoleculares (*Esquema 1.23 y 1.24*).

<sup>47</sup> Gilli.G "The Nature of Hydrogen Bond" Oxford University Press. 2009.



Esquema 1.23 Cadenas infinitas heteromoleculares con cooperatividad a través de enlace  $\sigma$ .



Esquema 1.24. Dímeros homomoleculares (a) y heteromoleculares (b) con cooperatividad a través de enlace  $\pi$ .

### 1.5.4 Enlaces de hidrógeno por resonancia inducida sobre el átomo de azufre.

Distintos autores han estudiado la importancia de la resonancia asistida en la formación de enlaces de hidrógeno para sistemas homonucleares ( $O-H\cdots O$  y  $N-H\cdots N$ ) y han apuntado que esta resonancia también es importante en sistemas heteronucleares ( $N-H\cdots O$  y  $N-H\cdots S$ ). Por tanto, es razonable describir el enlace de hidrogeno con el S para sistemas ( $C=N-NH-CS-N$ ) como resonancia asistida. Para comprobar la validez de esta descripción, se han utilizado modelos de compuestos que contienen  $C=S$  y  $C=O$  con diferentes sustituyentes.

Un ejemplo de la facilidad del átomo de azufre de formar enlaces de hidrogeno, debido a la resonancia asistida, lo encontramos en el compuesto 1-formil-3-tiosemicarbazida (Fig 1.11 y Fig 1.12), determinado por Saxena<sup>48</sup>. La presencia de cinco tipos distintos de enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino ( $N-H\cdots O$ ,  $N-H\cdots S$ ,  $N-H\cdots N$ ,  $C-H\cdots O$  y  $C-H\cdots S$ ) se analizaron por estudios de distribución de la densidad electrónica a 90 K.

<sup>48</sup> Saxena A.K "Structure of a carcinogenic agent: 1-formyl-3-thiosemicarbazide". Acta Cryst. 1991, C47, 2374-2376.

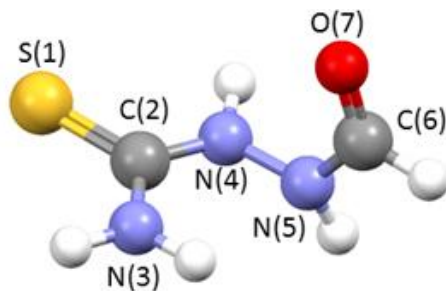


Figura 1.11. Unidad asimétrica del cristal de 1-formil-3-tiosemicarbazida.

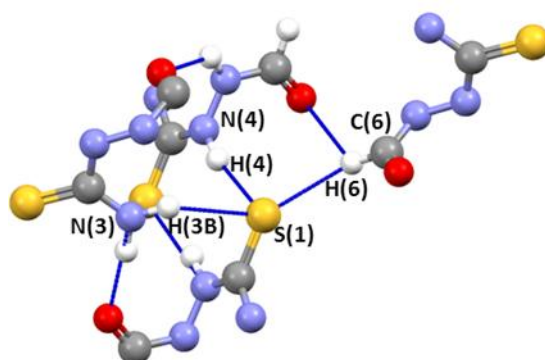


Figura 1.12 Interacciones intermoleculares del 1-formil-3-tiosemicarbazida con el azufre formando tres enlaces de hidrógeno.

Los valores experimentales y teóricos de la densidad electrónica sugieren que todas las interacciones que se describen en este cristal son enlaces de hidrógeno más que interacciones de van der Waals, focalizándose en el estudio de las interacciones de enlace de hidrógeno más débiles (C-H...S) y (N-H...S) y las densidades de carga experimentales (*Fig 1.13*).

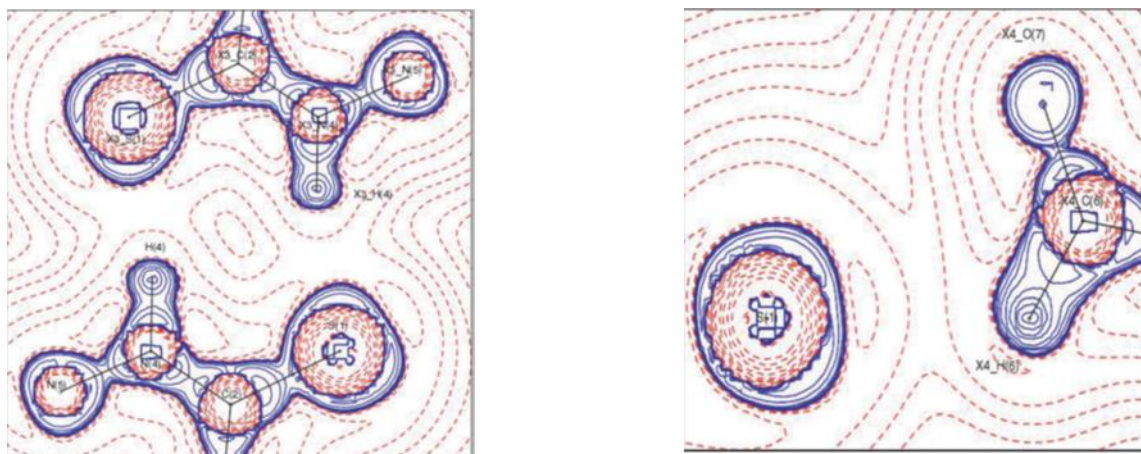
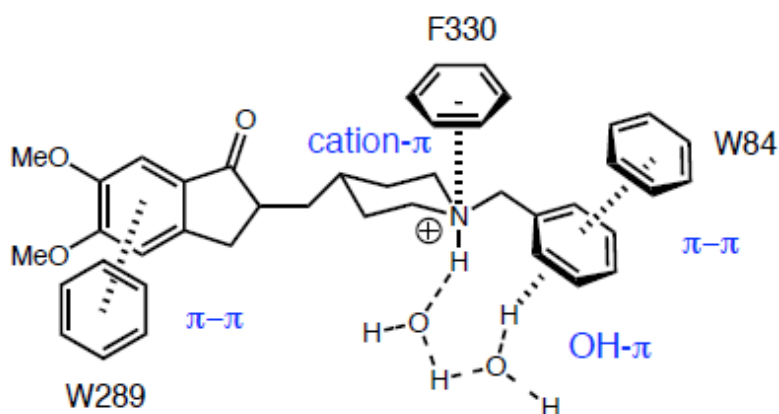


Figura 1.13-Interacciones intermoleculares del 1-formil-3-tiosemicarbazida con el azufre formando tres enlaces de hidrógeno.

### 1.5.5 Interacciones $\pi$ - $\pi$ en sistemas aromáticos.

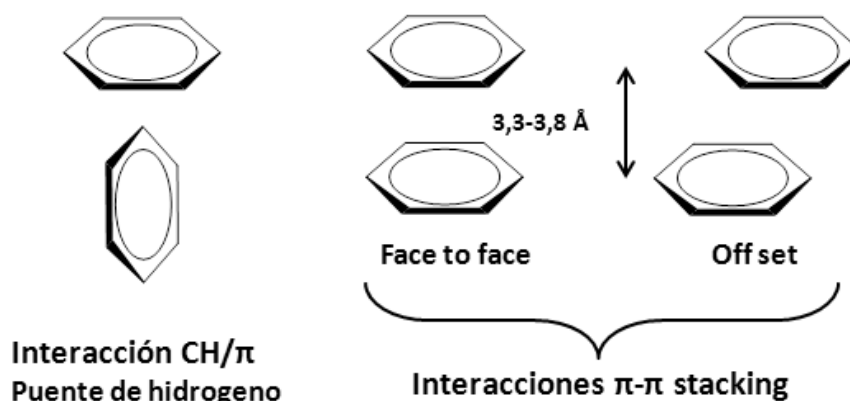
Las interacciones  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, involucran directamente a dos sistemas aromáticos. Estas fuerzas intermoleculares no covalentes tienen un papel importante dentro de la Química Supramolecular, por ejemplo en la estabilización del ADN, la intercalación de fármacos en el sustrato biológico, y en la estructura terciaria de proteínas (*Esquema 1.24*). Para el análisis de las conformaciones moleculares, tanto en reacciones químicas como en la estructura cristalina, es necesario tener en cuenta estas fuerzas. Los cálculos dan una energía de alrededor de  $2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , valor que corresponde a una típica interacción de apilamiento  $\pi$ .



Esquema 1.24-Ejemplo de interacción  $\pi$ - $\pi$  de un fármaco con los anillos aromáticos de un péptido.

La disposición espacial de los anillos aromáticos puede distinguirse de dos formas: una forma de apilamiento, en la que los anillos pueden estar en conformación *edge to face* o *point to face*, y otra en conformación tipo T, como se muestra en el *Esquema 1.25*.





Esquema 1.25 -Formas de orientación de las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre anillos aromáticos.

Hunter y Sander<sup>49</sup> describieron estas interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre anillos aromáticos dividiéndolas a partir de una serie de reglas basadas en un modelo de distribución de carga en el sistema  $\pi$ , donde se separan el fragmento  $\sigma$  y los electrones  $\pi$ . Para sistemas no polarizados las reglas son las siguientes:

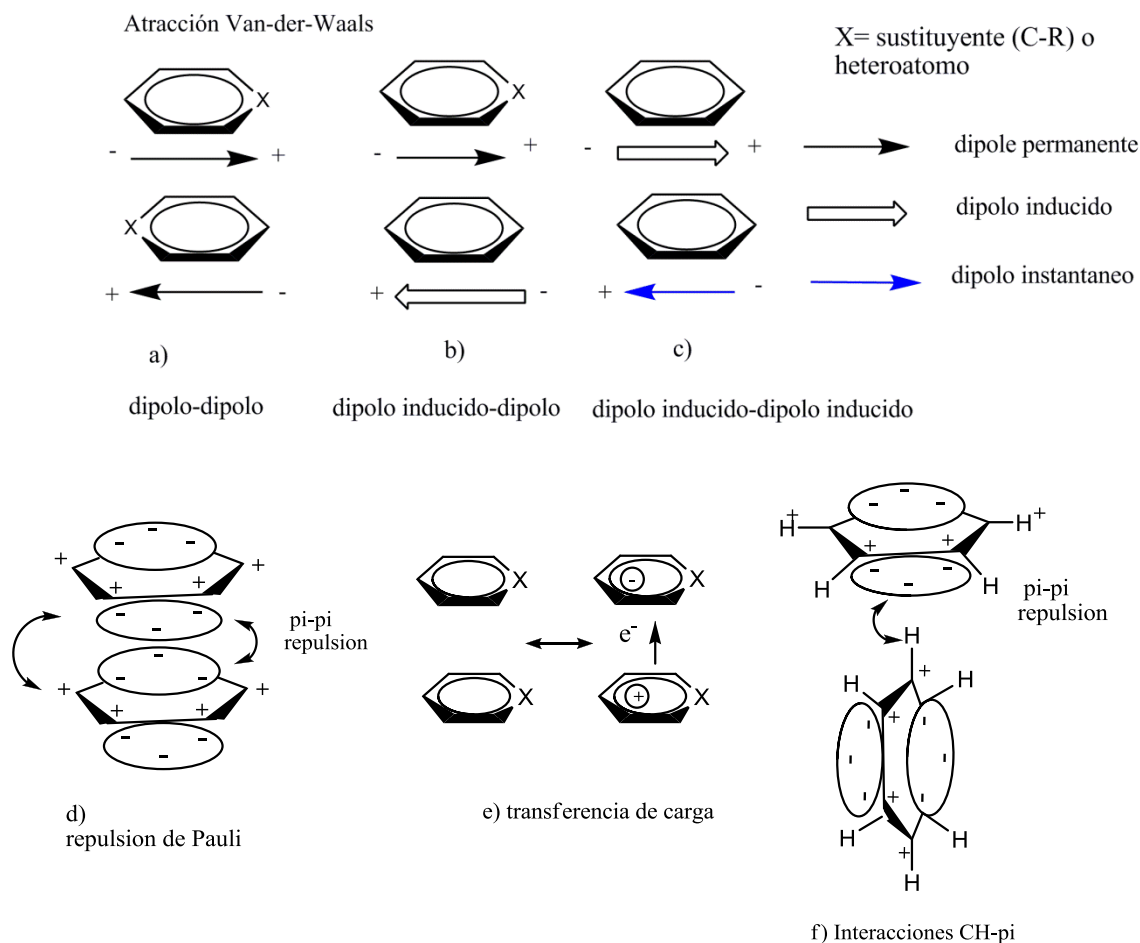
1. La repulsión  $\pi$ - $\pi$  domina el alineamiento *face to face*.
2. La atracción  $\sigma$ - $\pi$  domina en la estructura *T-shape*.
3. La atracción  $\sigma$ - $\pi$  domina en las estructuras de alineamiento desplazadas.

Para sistemas polarizados es necesario tener en cuenta otras reglas:

1. En la interacción entre átomos muy cargados, domina la interacción entre las cargas.
2. Una interacción *face to face* se favorece con la participación de sitios neutros o ligeramente polarizados, requiriéndose para la polarización  $\pi$  un átomo con una deficiente densidad electrónica en el anillo aromático.
3. Una interacción (*face to face*) favorable con la participación de sitios neutros o ligeramente polarizados requiere para la polarización  $\sigma$  un átomo cargado positivamente en el anillo aromático.

Estos efectos están controlados por fuerzas atractivas de tipo van der Waals (dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, fuerzas de London), repulsiones de Pauli y de transferencia de carga.

<sup>49</sup> Hunter C.A, Sanders K.M "The nature of  $\pi$ - $\pi$  interactions". J. Am. Chem. Soc, 1990, 112(14), 5525-5534



Esquema 1.26 -Representación de los diferentes tipos de interacciones en los sistemas  $\pi$ - $\pi$ .

Este tipo de interacciones se caracteriza por cuatro parámetros geométricos: la distancia centroide-centroide, la distancia interplanar, el ángulo de desplazamiento centroide-centroide (ángulo  $\alpha$ ), y el ángulo entre planos de los anillos (ángulo  $\beta$ ). Teniendo en cuenta estos parámetros geométricos, podremos intuir si en nuestras estructuras se establecerán este tipo de interacciones.

En estudios utilizando la base de datos CSD (Cambridge Structural Database), se han analizado las distribuciones de distancia y ángulos para sistemas aromáticos. En nuestro caso, son de especial interés aquellos compuestos que contienen anillos de piridina y grupos bencénicos, observándose que los valores más frecuentes para las distancias centroide-centroide en los compuestos que contienen anillos de piridina están alrededor de 3.5 Å.<sup>50</sup>

<sup>50</sup> "Dragan B. Janjić .V.,, Zarič .S,D. "Crystallographic and ab Initio Study of Pyridine Stacking Interactions. Local Nature of Hydrogen Bond Effect in Stacking Interactions". Cryst. Growth Des, 2012, 12, 1060-1063

### 1.5.6 Interacciones CH... $\pi$ en cristales.

La interacción CH... $\pi$  es un tipo de enlace de hidrógeno débil. Su intensidad es ligeramente superior a las interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, por lo que se puede considerar de una magnitud semejante a la de una interacción entre un ácido débil y una base débil, en contraste con el enlace de hidrógeno típico, que se considera análogo a la existente entre un ácido fuerte y una base fuerte (Tabla 1.2).

Tabla I.2 Tipos Energía que caracterizan algunos enlaces de hidrógeno.

X-H ...Y	O-H...O (Morokuma, 1977)	N-H... $\pi$ (Perutz , 1993)	C-H...O (Morokuma,1977)	C-H... $\pi$ (Takagi et al,
Energía ( kcal.mol <sup>-1</sup> )				
Energía electrostática	-10.5	-2.5	-0.5	-0.14
Energía de deslocalización	-2.4		-0.9	-0.72
Energía de polarización	-0.6		-0.1	-0.02
Energía de repulsión (intercambio)				
	6.2		0.5	0.24
Energía total del enlace de hidrógeno	-7.8	-2.5	-1.1	-0.88
Vargas <i>et al.</i> (2000) obtuvieron -2.1 kcal/mol para el enlace de hidrogeno C-H...O=C basado en cálculos <i>ab initio</i>				

El estudio de estas interacciones es de gran importancia, ya que a través de ellas se pueden sistematizar el comportamiento de distintas conformaciones en estado cristalino de moléculas orgánicas, compuestos organometálicos y proteínas.

Un ejemplo de la importancia de estas interacciones lo encontramos en el estudio realizado por Brandl<sup>51</sup>, donde se analiza la influencia de estas fuerzas en la conformación de proteínas utilizando la PDB (Protein Data Bank, 1154 proteínas). Alrededor de tres cuartas partes de los

<sup>51</sup> Brandl al et. "C-H... $\pi$ -Interactions in Proteins". J. Molecular. Biology, 2001, 307,357-377.

anillos de triptófanos, tirosil y fenilos se encuentran involucrados como receptores en interacciones  $\text{CH} \cdots \pi$ . La distribución de frecuencias de estas interacciones en función de  $\Delta_{\text{D-A}}$  revela que muchas de ellas involucran a las cadenas polipeptídicas con sistemas  $\pi$  (Fig 1.14).

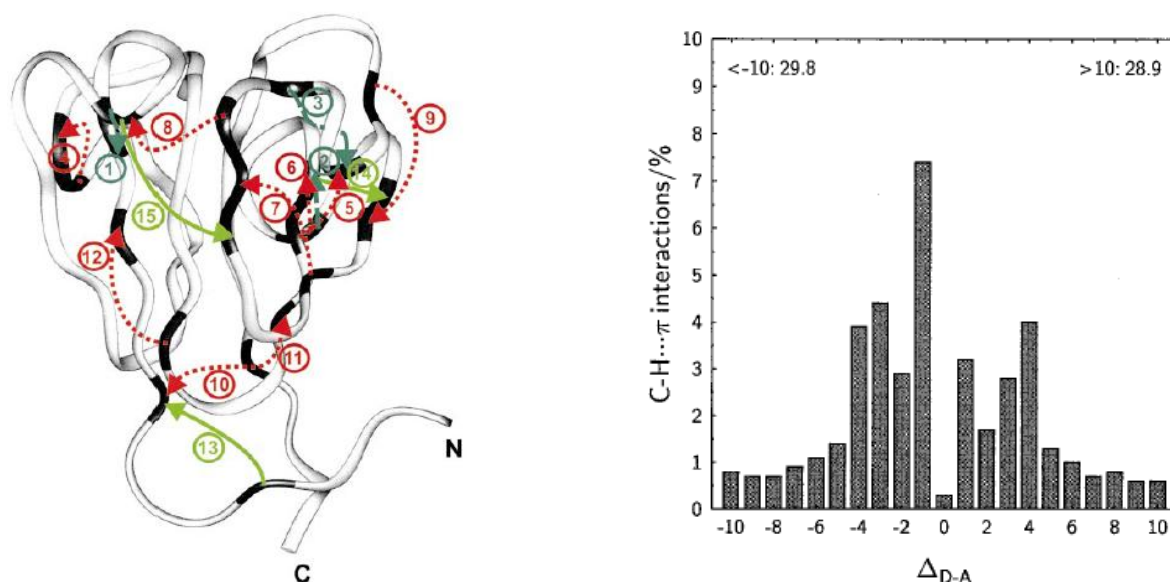


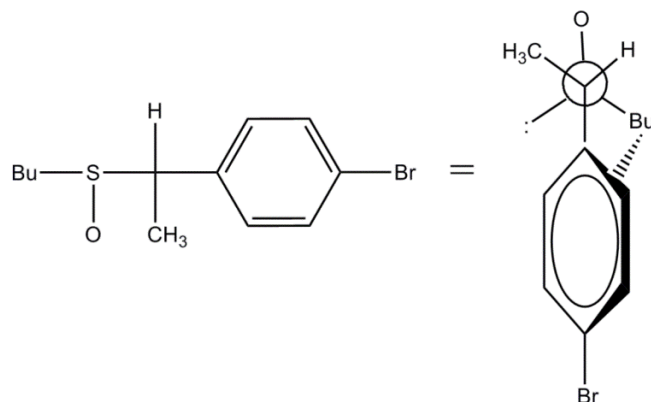
Figura 1.14 Esquema de la cadena polipeptídica, con péptido C-terminal (residuos 80-176) de proteína del cristal PDB (1AMM a una resolución de 1.2 Å, por Kumaraswamy<sup>52</sup>). Las flechas con puntos representan diferentes tipos de interacción  $\text{C-H} \cdots \pi$ .

Las interacciones  $\text{C-H} \cdots \pi$  ocurren frecuentemente entre cadenas laterales de residuos que no están muy alejados entre sí en secuencia. En algunos casos, estas interacciones son responsables de la estabilización de la estructura terciaria de la proteína.

En el 1974 Nichio<sup>53</sup> y colaboradores, publicaron que el grupo t-butil en el diastereoisomero  $\text{ter-Bu-S(=O)-CH(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4\text{Br-p}$  se orienta por sí mismo en *gauche* hacia el grupo fenilo (Esquema 1.27). Realizando estudios en disolución de dispersión óptica rotatoria y momento dipolar, se observó que se mantiene dicha conformación. Estos datos permitieron sugerir que existen fuerzas  $\text{CH} \cdots \pi$  muy débiles para estos grupos, pero que son determinantes en la conformación que adquieren.

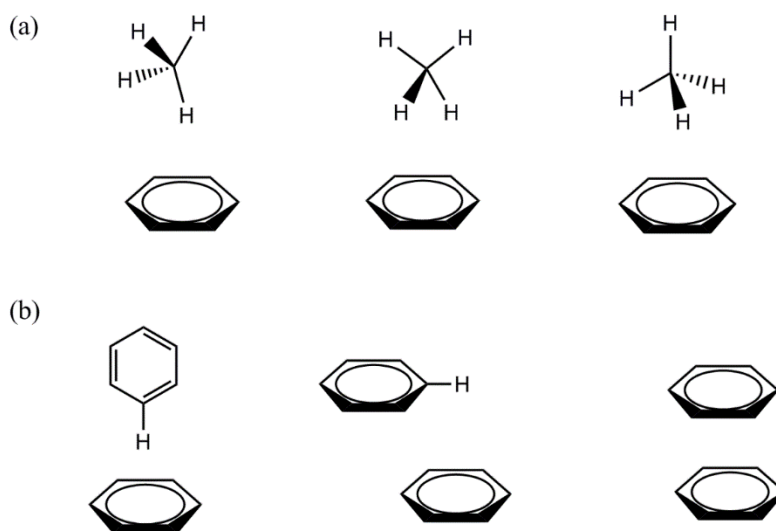
<sup>52</sup> Kumaraswamy et al. "An Eye Lens Protein-Water Structure: 1.2 Å Resolution Structure of B-Crystallin at 150 K". Acta Cryst. 1996, D52, 611-622.

<sup>53</sup> Nishio, M, Hirota, M "CH/π interaction: Implications in organic chemistry" Tetrahedron, 1989 ,45, 7201-7245



Esquema 1.27 T -Bu-S (=O)-CH-(CH<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-p con la conformación más estable.

Otros estudios sobre enlaces de hidrógeno, en los cuales se utilizaron cálculos de orbitales moleculares (OM) a un nivel de correlación MP2 (Moller-Plesset 2), muestran que para algunos sistemas de dímeros metano-benceno (*Esquema 1.28*), la energía de enlace de hidrógeno CH $\cdots$   $\pi$ , que involucra a los orbitales  $sp^3$  y  $sp^2$  en -CH, aumenta desde fuerzas dispersivas a valores cercanos al enlace de hidrógeno.



Esquema.1.28 Clúster molecular binario a) CH<sub>4</sub>/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> y b) C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> en varias orientaciones relativas.

Las evidencias de la naturaleza del enlace CH $\cdots$   $\pi$  pueden ser obtenidas por varios métodos experimentales, como por ejemplo la determinación calorimétrica, que permite investigar el efecto del sustituyente en la estructura cristalina y las propiedades termodinámicas.

Tedesco y colaboradores<sup>54</sup> estudiaron la adsorción de metano en zeolitas orgánicas por análisis del volumen adsorbido y por DRX de alta resolución. Las moléculas de metano están localizadas dentro de los canales, y el anillo de ocho metanos y ocho calixarenos se constituye a través del enlace  $\text{CH}/\pi$ , como se ilustra en la *Figura 1.15*.

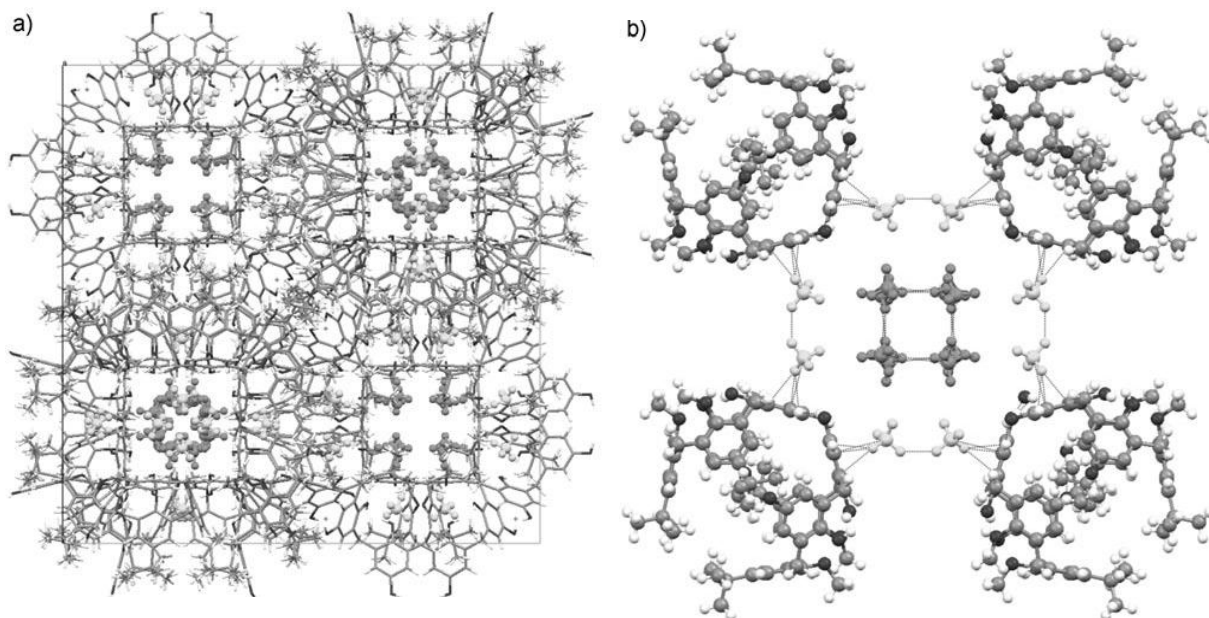


Figura 1.15 Interacciones *host-guest* entre la molécula de metano que interacciona directamente con los anillos de hidroquinona a través de  $\text{CH}/\pi$ .

Weber encontró que en el Aliloxi-5,11,17,23-tetra-tert-butyl-26,27,28-trihidroxicalexareno cloroformo solvato, las moléculas de cloroformo están fijas en el calixareno a través de interacciones  $\text{CH}/\pi$  con los anillos bencénicos<sup>55</sup> (*Fig 1.16*).

<sup>54</sup> Tedesco, C et al "Methane Adsorption in a Supramolecular Organic Zeolite" Chemistry - A European Journal. 2010, 16, 2371 – 2374.

<sup>55</sup> Weber et al "25-Allyloxy-5, 11, 17, 23-tetra-tert-butyl-26, 27, 28-trihydroxycalix[4]arene chloroform disolvate" Acta Cryst. 2010. C66, o334-o336.

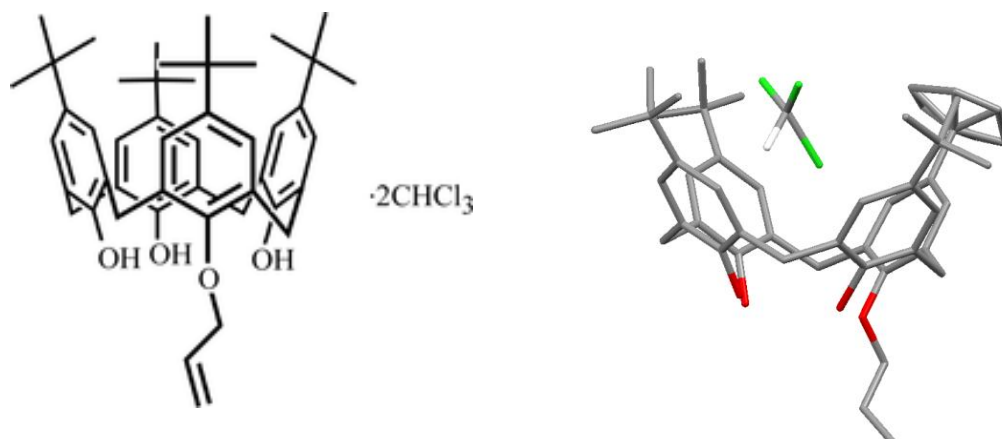


Figura. 1.16. Esquema de la interacción *host-guest* entre la molécula de cloroformo y los anillos bencénicos a través de interacciones CH/  $\pi$  (CDS Ref Code: QUWXUC).

Por otra parte, Kin<sup>56</sup> y colaboradores determinaron una estructura, formada por el 1,2-dodecanodiamonio y el cucurbit[n]uril (CB[n], n = 5–10), en la cual la molécula *guest* adopta una conformación tipo U, donde son significativas las interacciones CH/ $\pi$  para mantener la estabilidad del sistema y la conformación (*Fig 1.17*).

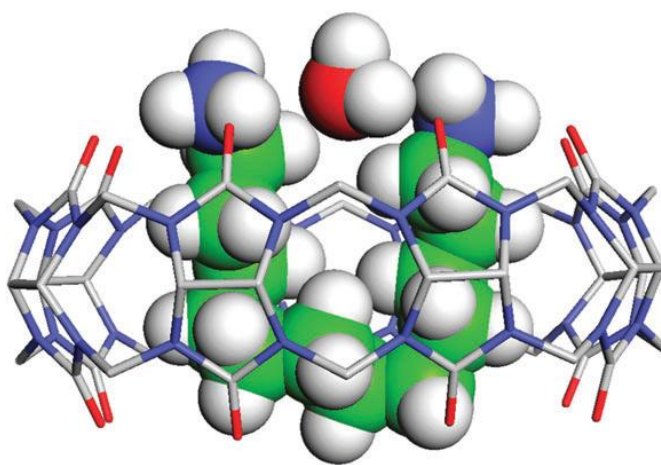


Figura. 1.17 Estructura de rayos X del complejo CB[8].C<sub>12</sub>DA<sup>2+</sup>. Las moléculas de agua están localizadas entre dos grupos amonio.

<sup>56</sup> Kim. K et al "Unconventional U-shaped conformation of a bolaamphiphile embedded in a synthetic host" Chem. Commun, 2010, 46, 4091–4093.

### 1.5.7 Interacciones CH...O

Los enlaces de hidrógeno, X-H ...A formados por donores débiles (X=C) y aceptores (A= sistemas  $\pi$ ) por lo general han sido descartados en el estudio de los cristales hasta la década de los ochenta. Esta situación cambió posteriormente, lo cual implicó un cambio significativo en la descripción y la comprensión de las conformaciones de moléculas pequeñas, tanto en cristales como en disolución. Actualmente, el conocimiento obtenido acerca de estas interacciones está siendo usado para entender la estructura de biomoléculas, que tienen implicaciones significativas en el diseño de fármacos.

Desiraju<sup>57</sup> ha estudiado los desplazamientos batocrómicos por espectroscopia infrarroja del enlace C-H para acetilenos terminales, y su correlación con la distancia ( $d$ ) (Fig 1.18) demostrando experimentalmente la naturaleza activa del débil enlace de hidrógeno CH...O.

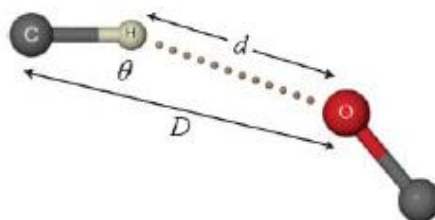


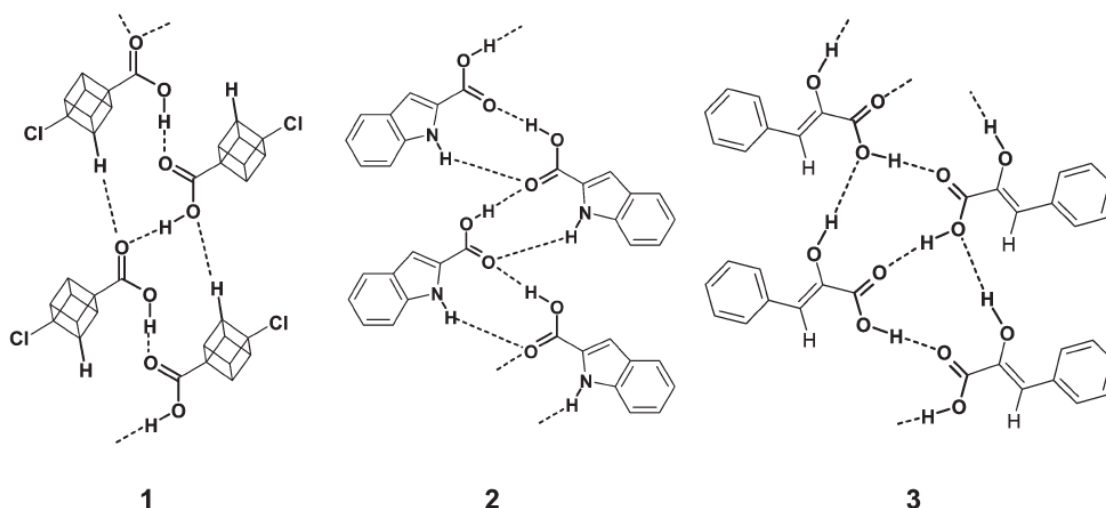
Figura 1.18 Parámetros geométricos ( $d$ ,  $D$  y  $\theta$ ) para el enlace de hidrógeno C-H...O. La posición del átomo de H debe ser normalizada para análisis sistemáticos.

Sin embargo, cuando se desciende en la escala de la acidez del carbono, hay mayor ambigüedad en definir la interacción C-H ...O como enlace de hidrógeno. Los puntos críticos de enlace para C-H...O siguen siendo encontrados en muchos casos, pero los criterios espectroscópicos y de energía, que tradicionalmente son usados para caracterizar el enlace de hidrógeno, no pueden ser aplicados con precisión. Es importante tener en cuenta que en algunos casos no hay reglas absolutas y las evidencias experimentales son las más importantes.

Un ejemplo a considerar es el ácido 4-clorocubanocarboxílico, que adopta una conformación *cis-anti* (Esquema 1.29).

<sup>57</sup> Desiraju G. R, Narasimha B. M "Correlation between crystallographic and spectroscopic properties for C-H/O bonds in terminal acetylenes". Chemical Physics Letters. 1987, 139, 360–361





Esquema 1.29. Formación de catenarios a través de enlaces de hidrógeno O-H...O en ácidos carboxílicos. Los catenarios están estabilizados por interacciones C-H...O en (1), N-H...O en (2), y O-H...O en (3)

Otro ejemplo donde las interacciones C-H...O son significativas lo constituye el 1,3-dibromo-2,4,6-trinitrobenzeno. Los hexágonos supramoleculares están unidos a través de C-H...O (2.60 Å, 155.2°) además de Br...O<sub>2</sub>N (2.93 Å, 169°) formándose sintones supramoleculares.

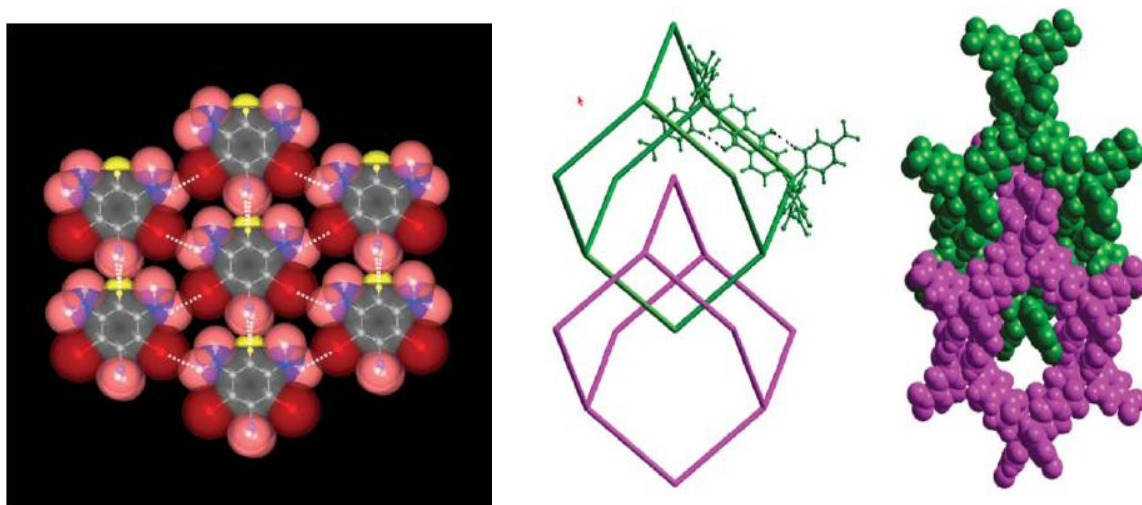


Figura 1.19 a) Empaquetamiento hexagonal del 1,3-dibromo-2,4,6-trinitrobenzeno en la estructura cristalina. b) Red tridimensional tipo diamante en la estructura cristalina de tetrakis(4-nitrofenil)metano, a través de interacciones C-H...O.

Las capas están interconectadas por interacciones débiles Br...O<sub>2</sub>N y así, apilados en paralelo, todos los grupos cromóforos están orientados en la misma dirección. La molécula *host* está unida a través de C-H...O para dar redes tipo diamante, quedando ocupadas por

moléculas como THF, nitrobenzono y dioxano (*Fig 1.19*). El tratamiento térmico de estos sólidos provoca su fusión sin pérdida del solvente.

### 1.5.8 Interacciones halógeno-halógeno.

De acuerdo con la definición de la IUPAC, el enlace de halógeno se define como: “una interacción de atracción entre un halógeno y un átomo o un grupo de átomos en diferentes moléculas, donde hay evidencia de formación de un enlace”.<sup>58</sup>

El enlace de halógeno es un concepto muy general. La primera comunicación describiendo la formación de aductos se estima que ocurrió en 1814, cuando Colin describió el comportamiento del yoduro en la reacción con amoníaco, y la formación de un sistema diyoduro/amonio, el cual fue reformulado como  $\text{NH}_3 \cdot \text{I}_2$  por Guthrie en 1863<sup>59</sup>. Aductos similares, que involucran a átomos de bromo y cloro, fueron obtenidos poco tiempo después. El uso de compuestos orgánicos complejos con enlaces de halógenos (como donador o aceptor) fue comunicado por primera vez en 1883 por Roussopoulos<sup>60</sup> quien describió el aducto entre iodoformo y quinolina y otros sistemas análogos. En los últimos años, el estudio de estas interacciones, y la aplicación a la ingeniería cristalina del concepto de enlace de halógeno, aumentó de manera pseudoexponencial como se muestra en la *Fig 1.20*.

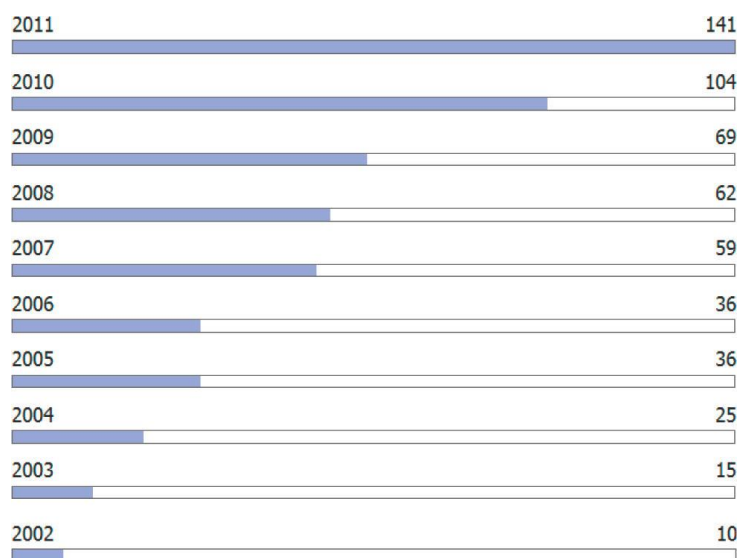


Figura 1.20 Artículos por años donde se cita el término “enlace de halógeno” (Fuente: SciFinder).

<sup>58</sup> Metrangolo P, G. Resnati “Halogen Bonding. Fundamental and Applications”. Springer . 2008

<sup>59</sup> Guthrie, F. .Xviii-On the iodide of iodammonium. J. Chem. Soc., 1863, 16, 239.

<sup>60</sup> Roussopoulos, O. Ber. 1883, 16, 202. Bjorvatten, T.; Hassel, O. Acta Chem. Scand. 1962, 16, 249.

### 1.5.9 Interacciones de halógeno-halógeno en los Cristales.

Estudios recientes han concluido que las interacciones halógeno-halógeno tienen dos orientaciones geométricas preferentes: tipo I ( $\theta_1 = \theta_2$ ) o tipo II ( $\theta_1 = 180^\circ$ ,  $\theta_2 = 90^\circ$ ), donde  $\theta_1$  y  $\theta_2$  son los ángulos que se describen en la Fig. 1.20.

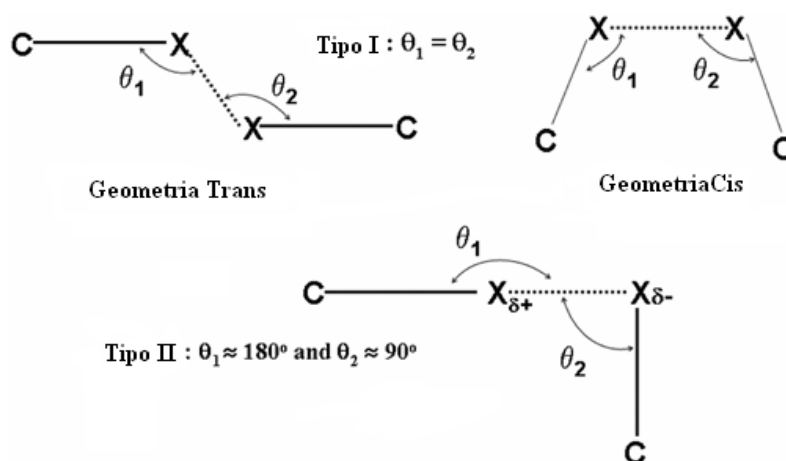


Figura 1.20 Representación sistemática de los tipos I (*cis* y *trans*) y II (geometría L) para interacciones halógeno-halógeno.

Desiraju realizó un estudio de los contactos tipo II, que se establecen generalmente para el caso de  $X = I$ . Por otra parte, las de tipo I dominan para  $X = Cl$  y  $Br$ . En el caso de flúor, se observa que las interacciones  $C-H \cdots F$  prevalecen sobre las  $F \cdots F$ <sup>61</sup>. Experimentalmente, se ha estudiado la densidad electrónica en *E*-1,2-bis(4-piridil)etileno y 1,4-diodotetrafluorobenceno, demostrando que las interacciones  $F \cdots F$  son significativas y que estabilizan la estructura cristalina en ausencia de enlaces de hidrógeno convencionales.<sup>62</sup>

### 1.6 Motivación del estudio.

De todo lo expuesto en este capítulo se desprende que existe un alto interés, tanto en la síntesis de nuevos compuestos de las familias de tiosemicarbazonas, tiazoles, semicarbazonas y los compuestos de coordinación, como en la descripción de sus interacciones moleculares en estado sólido. Por esta razón, hemos abordado la extensión de su estudio en este trabajo de Tesis Doctoral.

<sup>61</sup> Desiraju et al "The Nature of Halogen...Halogen Interactions and the Crystal-Structure of 1,3,5,7-Tetraiodoadamantane" J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1994, 2353-2360.

<sup>62</sup> Bianchi et al "The experimental electron density distribution in the complex of (*E*)-1,2-bis(4-pyridyl)ethylene with 1,4-diodotetrafluorobenzene at 90 K". Chemistry A European Journal. 2003, 1631-1638.



## **CAPÍTULO 2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN: MATERIALES Y MÉTODOS.**

## CAPITULO 2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN: MATERIALES Y MÉTODOS.

En este capítulo describiremos la síntesis y caracterización estructural por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de las familias de compuestos (tiosemicarbazonas, semicarbazonas y tiazoles) objeto de esta Tesis, además de los compuestos de coordinación obtenidos utilizando como ligandos las tiosemicarbazonas.

Los reactivos utilizados en la síntesis de las tiosemicarbazonas y semicarbazonas (aldehídos, cetonas, tiosemicarbazidas, semicarbazidas), provienen de la casa comercial SIGMA-ALDRICH. Las tiosemicarbazonas y semicarbazonas sintetizadas fueron preparadas siguiendo la metodología propuesta en los trabajos publicados anteriormente<sup>63,64</sup>, en la cual se preparan las bases de Schiff a partir de las cetonas o de los aldehídos correspondientes, obteniéndose en la mayoría de los casos altos rendimientos. En el caso de la reacción para obtención de tiazoles, derivados de las tiosemicarbazonas sintetizadas, se utilizó la reacción de Hantzsch, y se siguieron algunos de los procedimientos descritos para la obtención de estos compuestos.<sup>65</sup>

### 2.1 Técnicas experimentales de caracterización.

#### 2.1.1 Resonancia Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron recogidos en el Espectrómetro 600 Ultra-Shelding Bruker operado a una frecuencia de 600 MHz y en el Espectrómetro 300 MHz en  $^1\text{H}$ , equipado con una consola Avance con dos canales de radiofrecuencia y conectado permanentemente a un intercambiador automático de muestras BACS-60, con capacidad para 60 tubos. Utiliza una sonda dual de 5 mm de detección directa QNP con gradientes de campo magnético en el eje z que le permite realizar experimentos  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  y  $^{19}\text{F}$ . Como disolventes deuterados, se utilizaron  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{DMSO-d}_6$ , dependiendo de la solubilidad de los compuestos (Fig. 2.1).

---

<sup>63</sup> Takjoo, R, Akbar, A, Ahmadi, M, Rudbari H, Bruno G. "Synthesis, spectroscopy, DFT and crystal structure investigations of 3-methoxy-2-hydroxybenzaldehyde S-ethylisothiosemicarbazone and its Ni(II) and Mo(VI) complexes". Polyhedron, 2013, 55, 225–232.

<sup>64</sup> Sampath K, Sathiyaraj S, "Mixed ligand ruthenium(III) complexes of benzaldehyde 4-methyl-3-thiosemicarbazones with triphenylphosphine/triphenylarsine co-ligands: Synthesis, DNA binding, DNA cleavage, antioxidative and cytotoxic activity". Journal of Molecular Structure, 2013, 82, 1046.

<sup>65</sup> Smirnova N.G, I. V. Zavarzin, and M. M. Krayushkin "Synthesis of Condensed Thiazoles. (Review)". Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2006, 42, 144-165.



Figura 2.1-Espectrómetro 600 Ultra-Shelding Bruker 600 MHz (a) y Espectrómetro 300 MHz (b).

### 2.1.2 Difracción de Rayos X de Monocrystal.

Los cristales obtenidos fueron montados en el difractómetro (Agilent - Gemini con detector Atlas CCD 135 mm) (Fig 2.2), utilizando radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ) y  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0.7101 \text{ \AA}$ ). La determinación de la celda unidad y la toma de datos se realizaron a 293 K. La reducción de los datos, la obtención y refinamiento de la celdilla, y la corrección de absorción (empírica, utilizando armónicos esféricos, implementada en el algoritmo SCALE 3ABSPACK) se realizó con el programa CrysAlis RED.<sup>66</sup>

Se resolvieron las estructuras cristalinas por métodos directos, utilizando el programa SIR 2008<sup>67</sup>. El refinamiento se realizó por mínimos cuadrados en ( $F^2$ ) con el programa SHELXL-97<sup>68</sup>. Los átomos no hidrogenoides se afinaron anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno se obtuvieron a partir del mapa de diferencias de densidad electrónica de Fourier siempre que fue posible la asignación, o se colocaron geoméricamente (*Riding Methods*). Para los cálculos geoméricos de distancias y ángulos de enlace se utilizaron los programas PARST<sup>69</sup> y PLATON<sup>70</sup>. La representación gráfica de las estructuras se realizó con MERCURY 2.0<sup>71</sup>.

<sup>66</sup> Oxford Diffraction. CrysAlis PRO, CrysAlis CCD and CrysAlis RED. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England.2010.

<sup>67</sup> M. C. Burla, R.Caliandro, Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., C. Giacovazzo, G.Polidori, G.Siliqi. "IL MILIONE: a suite of computer programs for crystal structure solution of proteins" J. Appl. Cryst, 2007, 40, 609–613.

<sup>68</sup> G. M, Sheldrick. *A short history of SHELX* Acta Cryst. A64, 2008, 112-122.

<sup>69</sup> Farrugia L.J, "WinGX is a suite of Microsoft Windows™ programs for the processing, solution, refinement and publication of single-crystal diffraction data", J. Appl. Cryst, 32, 1999, 837.

<sup>70</sup> M. Nardelli, "PARST95 - an update to PARST: a system of Fortran routines for calculating molecular structure parameters from the results of crystal structure analyses". J. Appl. Cryst,1995, 28, 659.

Los datos cristalográficos de cada uno de los compuestos aparecen enumerados en las Tablas del Anexo-II.



Figura 2.2. a) Difractómetro de Monocristal Oxford Diffraction Gemini b) Goniómetro.

## 2.2 Procedimientos de síntesis de tiosemicarbazonas

### *(E)*-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida (1)

Una disolución de 3-Metoxi-4-hidroxi-acetofenona (0.49851 g, 3 mmol) y tiosemicarbazida (0.273 g, 3 mmol) en etanol absoluto (50 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por cromatografía de capa fina (TLC), tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído.

Sólido amarillo

Rendimiento: 85.6 %

Fórmula molecular:  $C_{10}H_{13}N_3O_2S$

<sup>71</sup> Macrae, et al. "Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures". J Appl Cryst, 2008, 41, 466.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\sigma$  (ppm) 2.25 (3H, OCH<sub>3</sub>) 3.84 (3H, CH<sub>3</sub>) 6.78-6.76 (d 1H, Ar-H) 7.30-7.28 (d 1H, Ar-H) 7.49 (s 1H, NH) 7.86 (s 1H, CH) 8.19 (s 1H, NH) 9.33 (s 1H, NH) 10.03 (s 1H, OH)

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\sigma$  (ppm) 14.14 (CH<sub>3</sub>) 56.31 (OCH<sub>3</sub>) 110.74 (CH) 115.35 (CH) 120.78 (CH) 129.36 (CH) 148.75 (C=N). CH (149.06) C=S (178.91).

***(E)-2-[1-(4-clorofenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida. (2)***

Una disolución de 4-Cloro-acetofenona (0.463 g, 3 mmol) y tiosemicarbazida (0.273 g, 3 mmol) en etanol absoluto (60 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído.

Rendimiento: 75.0 %

Formula molecular: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>Cl S.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\sigma$  (ppm) 2.29 (3H, CH<sub>3</sub>) 7.44-7.46 (d 2H, Ar-H) 7.95-7.97 (m 3H, Ar-H, NH-tioamida) 8.31 (s 1H, NH-amina) 10.26 (s 1H, NH amina).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\sigma$  (ppm) 14.31 (CH<sub>3</sub>) 128.64 (2C, CH-aromáticos) 128.88 (2C CH-aromáticos) 134.20 (1C C-Cl) 137.19 (1C CH) 146.99 (1C, C=N). 179.43 (1C, C=S).

***(E)-2-[1-(4-bromofenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida. (3)***

Una disolución de 4-Bromo-acetofenona (0.597 g, 3 mmol) y tiosemicarbazida (0.273 g, 3 mmol) en etanol absoluto (60 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído.

Rendimiento: 78.6 %

Formula molecular: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>BrS.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\sigma$  (ppm) 2.31 (3H, CH<sub>3</sub>) 7.55-7.59 (d 2H, CH) 7.89-8.00 (m 3H, CH, NH-tioamida) 8.32 (s 1H, NH-amina) 10.26 (s 1H, NH amina).



**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\sigma$  (ppm) 13.88 (CH<sub>3</sub>) 122.64 (2C, CH-aromáticos) 128.88 (2C CH-aromáticos) 131.06 (1C C-Br aromático) 136.48 (1C CH) 146.92 (1C, C=N). 179.21 (1C, C=S).

***(E)-2-[1-(4-fluorofenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida (4)***

Una solución de 4-Fluoro-acetofenona (0.414 g, 3 mmol) y tiosemicarbazida (0.273 g, 3 mmol) en etanol absoluto (60 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído.

Rendimiento: 76.7 %

Formula molecular: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>FS.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\sigma$  (ppm) 2.30 (3H, CH<sub>3</sub>) 7.44-7.46 (d 2H, CH) 7.96-7.99 (m 3H, CH, NH-tioamida) 8.31 (s 1H, NH-amina) 10.26 (s 1H, NH amina).

***(E)-2-[1-(3-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida.(5)***

Una disolución de 3-Metoxi-acetofenona (0.450 g, 3 mmol) y tiosemicarbazida (0.273 g, 3 mmol) en etanol absoluto (60 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha de la cetona.

Rendimiento: 86 %

Formula molecular: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\sigma$  (ppm) 2.29 (s 3H, CH<sub>3</sub>) 3.806 (s 3H, OCH<sub>3</sub>) 6.95-6.98 (d 1H, Ar-H) 7.28-7.32 (t 1H Ar-H) 7.44-7.47 (d 1H Ar-H) 7.47 (s 1H Ar-H), 7.94 (s 1H, NH<sub>2</sub>) 8.28 (s 1H, NH<sub>2</sub>) 10.18 (s, -CNH-N).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\sigma$  (ppm) 14.70 (1C CH<sub>3</sub>) 55.80 (1C, CH<sub>3</sub>) 112.51 (1C CH-aromático) 115.56 (1C CH-aromático) 119.39 (1C CH-aromático) 129.04 (1C CH-aromático) 139.31 (1C CH-aromático) 148.66 (1C, C=N) 159.67 (1C, C-O aromático) 179.26 (1C, C=S).

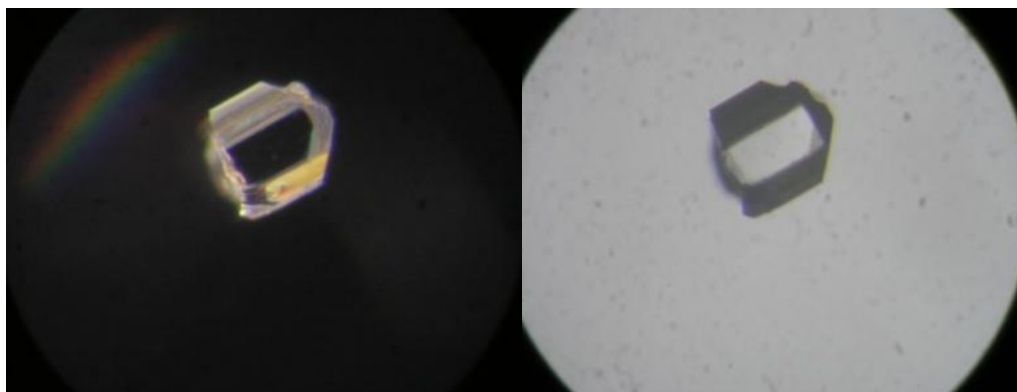


Figura 2.3-Cristales de *(E)*-2-[1-(3-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida..

***(E)*-2-[*(E)*-2-metil-3-feniliden]hidrazinacarbotoamida. (6)**

Una disolución de 2-Metil-3-fenilacrilaldehído (1.462 g, 0.01 mol) y tiosemicarbazida (0.914 g, 0.01 mol) en metanol absoluto (50 mL) se mantuvo a reflujo durante 3 h, en presencia de ácido *p*-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído.

Rendimiento: 83.6 %

Formula molecular: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): σ (ppm) 2.12 (s 3H, CH<sub>3</sub>) 6.77 (s 1H, CH=C) 7.31 (s 1H, Ar-H) 7.39-7.43 (t 2H Ar-H) 7.46-7.48 (d 1H Ar-H) 7.67 (s 1H CH=N), 7.88 (s 1H, NH<sub>2</sub>) 8.15 (s 1H, NH<sub>2</sub>) 11.35 (s, -CNH-N).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): σ (ppm) 13.48 (1C, CH<sub>3</sub>) 128.11 (2C, Ar-H) 128.9 (1C, Ar-H) 129.78 (2C, Ar-H) 134.80 (1C Ar-H) 136.84 (1C, =C-CH<sub>3</sub>) 178.19 (1C, C=S).

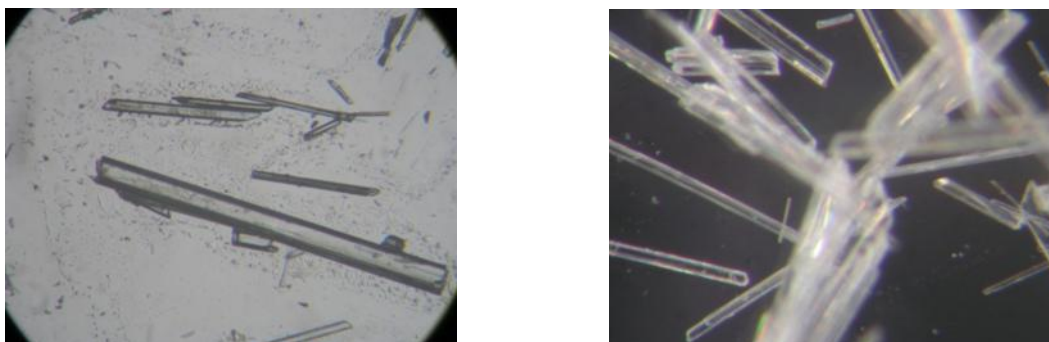


Figura 2.4 Cristales de (E)-2-[(E)-2-metil-3-feniliden]hidrazinacarbotoamida obtenidos por evaporación lenta (metanol)

***(E)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]hidrazinacarbotoamida. (7).***

Una disolución de 4-Bifenilcarbaxaldehído (1.822 g, 0.01 mol) y tiosemicarbazida (0.914 g, 0.01 mol) en metanol absoluto (50 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico como catalizador con agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, siguiendo la desaparición de la mancha del aldehído. El precipitado fue filtrado y lavado con metano.

Rendimiento: 61 %

Formula molecular:  $C_{14}H_{13}N_3S$

Peso Molecular ( $g \cdot mol^{-1}$ ): 255.33

$^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\sigma$  (ppm) 7.37-7.40 (t 1H, ArH) 7.47-7.49 (t 2H, ArH) 7.70-7.72 (d 4H, Ar-H) 7.88-7.89 (s 2H, Ar-H) 8.03 (s 1H N=C-H) 8.10 (s 1H -NH<sub>2</sub>) 8.19 (s 1H -NH<sub>2</sub>), 11.45 (s, -CNH-N).

$^{13}C$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\sigma$  (ppm) 127.12 (C, Ar-H) 127.34 (2C, Ar-H) 128.39 (2C, Ar-H), 129.90 (2C, Ar-H) 133.72 (2C, Ar-H) 139.81 (2C, Ar-H) 141.81 (1C Ar-H) 142.49 (1C, C=N) 178.38 (1C, C=S).

**Cristalización**

Los cristales adecuados en forma y tamaño para difracción de rayos X fueron obtenidos por evaporación lenta de la mezcla de MeOH/CHCl<sub>3</sub> (7:3). Al mismo tiempo se cristalizó el precipitado en una solución de DMSO de la cual se obtuvieron también monocristales.

**(E)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-N-fenilhidrazinacarbotioamida - (8)**

Una disolución de 4-Bifenilcarbaxaldehído (1.822 g, 0.01 mol) y 4-fenil tiosemicarbazida (1.672 g, 0.01 mol) en metanol absoluto (50 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico como catalizador con agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, siguiendo la desaparición de la mancha del aldehído. El precipitado fue filtrado y lavado con metano.

Rendimiento: 85 %

Formula molecular:  $C_{20}H_{17}N_3S$

Los cristales adecuados en forma y tamaño para difracción de rayos X fueron obtenidos por evaporación lenta de solvente. (Fig 2.5)

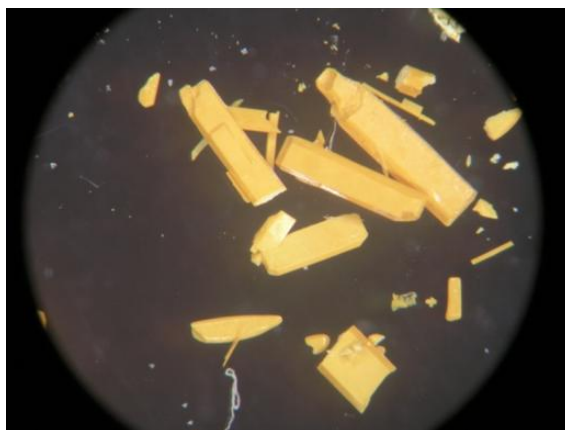


Figura 2.5 Cristales de (E)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-N-fenilhidrazinacarbotioamida obtenidos de (DMSO).

**(E)-2-[(4-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotioamida). (9)**

Una disolución de 4-Piridina carboxaldehído (0.535 g, 5 mmol) y 4-feniltiosemicarbazida (0.836 g, 5 mmol) en etanol absoluto (50 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, siguiendo la desaparición de la mancha del aldehído. El precipitado fue filtrado y lavado con metanol y éter.

Rendimiento: 87.8 %

Formula molecular:  $C_{13}H_{12}N_4S$

Peso Molecular ( $g \cdot mol^{-1}$ ): 256.34

El sólido fue recrystalizado en etanol. Con la evaporación lenta del disolvente se obtienen cristales blancos adecuados para el experimento de difracción. (Fig 2.6).

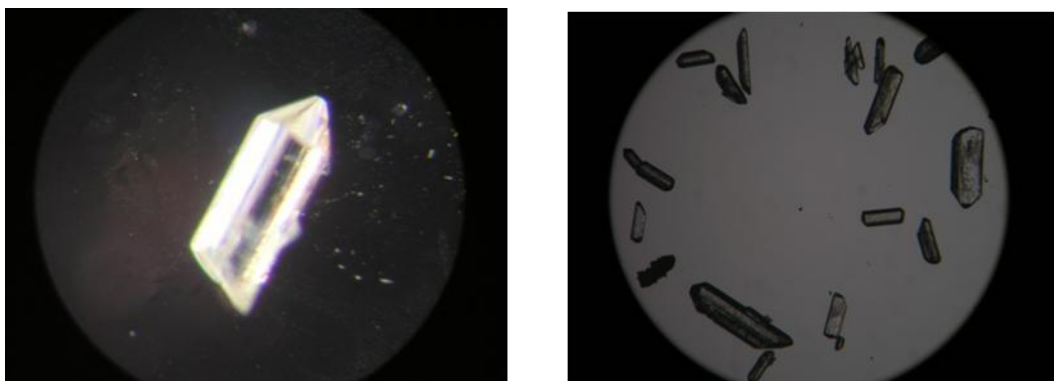


Figura 2.6-Cristales de *(E)*-2-[(4-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida) obtenidos de una disolución de metanol.

***(E)*-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida). (10)**

Una disolución de 3-Piridina carboxaldehído (0.535 g, 5 mmol) y 4-fenil-tiosemicarbazida (0.836 g, 5 mmol) en etanol absoluto (50 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído. El precipitado fue filtrado y lavado con metanol.

Rendimiento: 89 %

Formula molecular:  $C_{13}H_{12}N_4S$

El sólido fue recrystalizado DMSO en una solución de etanol. Con la evaporación lenta del disolvente se obtienen cristales blancos adecuados para el experimento de difracción. (Fig 2.7).

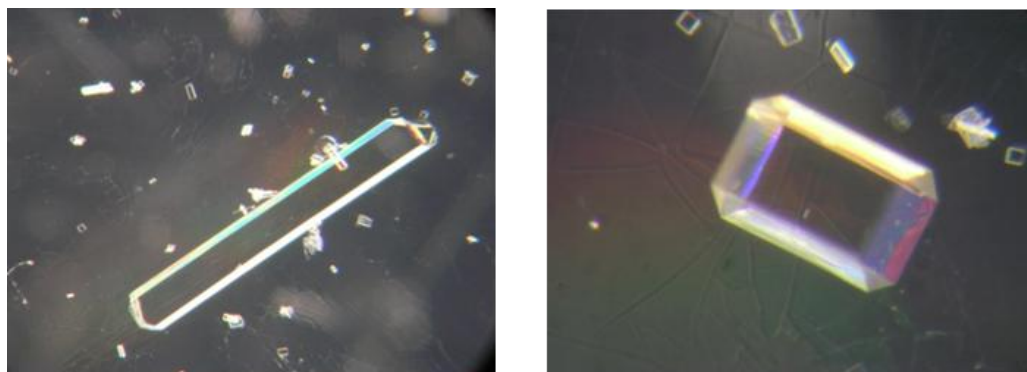


Figura 2.7-Cristales de (E)-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida) obtenidos de una disolución de dimetilsulfóxido.

***(E)-2-[4-(difenilamino)enciliden]hidrazinacarbotoamida. (11)***

Una disolución de 4-(Difenilamino) benzaldehído (0.819 g, 3 mmol) y tiosemicarbazida (0.273 g, 3 mmol) en etanol absoluto (60 mL) se mantuvo a reflujo durante 3 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído.

Rendimiento: 88.3 %

Formula molecular:  $C_{20}H_{18}N_4S$

Peso Molecular (g.mol<sup>-1</sup>): 346.44

***(E)-2-[4-(difenilamino)enciliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida). (12)***

Una disolución de 4-(Difenilamino) benzaldehído (1.093 g, 4 mmol) y 4-fenil tiosemicarbazida (0.668 g, 4 mmol) en metanol absoluto (50 mL) se mantuvo a reflujo durante 3 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído.

***1-[4-carboxibutil-2-metil]-N-fenilhidrazinacarbotoamida (13)***

Una disolución 4-oxanopentanoico (0.464 g, 4 mmol) y 4-fenil tiosemicarbazida (0.668 g, 4 mmol) en metanol absoluto (30 mL) se mantuvo a reflujo durante 1 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha de la tiosemicarbazida.

Los cristales fueron obtenidos por evaporación lenta después de 10 días y a baja temperatura (Fig 2.8).

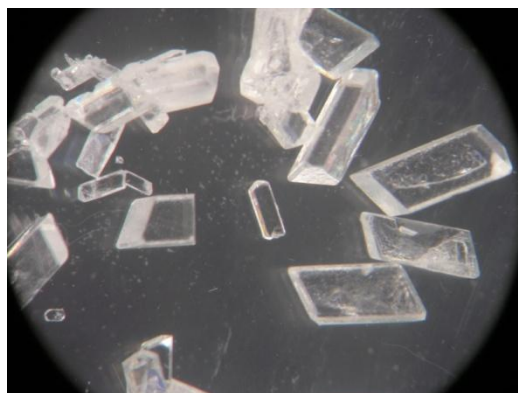


Figura 2.8 Cristales de 1-(4-Carboxibutan-2-iliden)-4-fenil tiosemicarbazida obtenidos de una disolución de metanol.

***(E)-2-[(E)-2-metil-3-feniliden]-N-fenilhidrazinacarbotioamida. (14)***

Una disolución de 2-metil-3-fenilacrilaldehído (0.584 g, 4 mmol) y 4-fenil tiosemicarbazida (0.668 g, 4 mmol) en metanol absoluto (30 mL) se mantuvo a reflujo durante 3 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído.

Rendimiento: 80.5 %    Fórmula molecular:  $C_{17}H_{17}N_3S$

Peso Molecular ( $g \cdot mol^{-1}$ ): 295.40.

**2.3 Procedimientos de síntesis de semicarbazonas.**

***(E)-2-[(4-piridil-4-metiliden)-N-fenilhidrazinacarboxamida. (15)***

Una disolución de 4-piridina-carboxaldehído (1.071 g, 0.01 mmol) y 4-fenil semicarbazida (1.511 g, 0.01 mmol) en etanol absoluto (50 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído. Los cristales fueron obtenidos por evaporación lenta del disolvente al cabo de 2 semanas.

**Rendimiento:** 87.3 %

**Fórmula molecular:**  $C_{13}H_{12}N_4O$

**Peso Molecular ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ):** 240.26

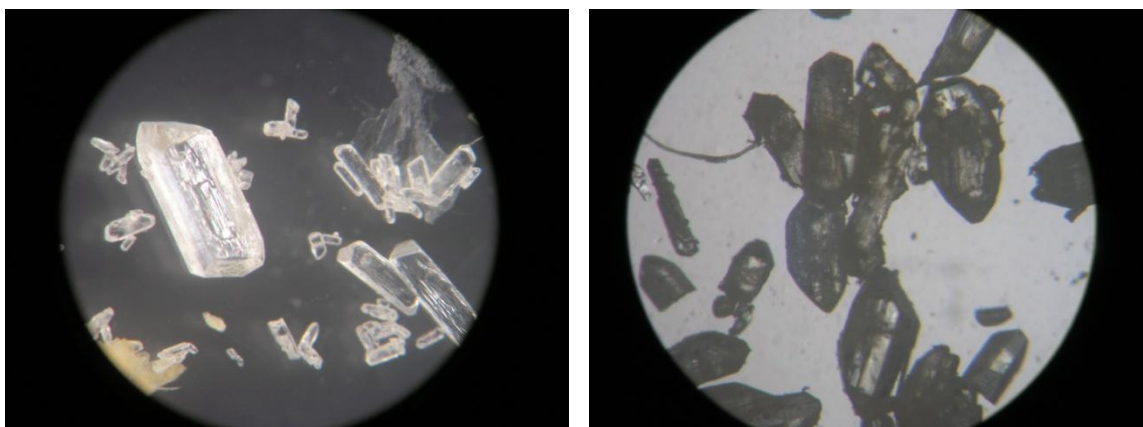


Figura 2.10 Cristales obtenidos por evaporación lenta del disolvente (metanol).

**(E)-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarboxamida). (16)**

Una disolución de 3-piridina-carboxaldehído (1.071 g, 0.01 mmol) y 4-fenil semicarbazida (1.511 g, 0.01 mmol) en etanol absoluto (50 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído. (Fig 2.11)

**Rendimiento:** 84.5 %

**Formula molecular:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$

**Peso Molecular ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ):** 240.26

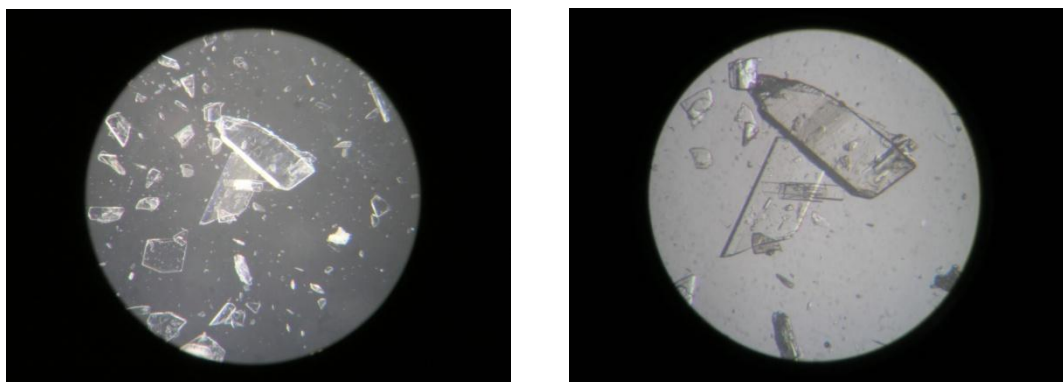


Figura 2.11 Cristales de (E)-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarboxamida) obtenidos del disolvente (metanol).



***(2E,2'E)-2,2'-[(1,2-difeniletíl)-1,2-dimetiliden] N,N'-(difenilhidrazinacarboxamida). (17)***

Una disolución de Difeniletanediona (2.102 g, 0.01 mmol) y 4-fenil semicarbazida (1.511 g, 0.01 mmol) en etanol absoluto (80 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído. Cristales amarillos fueron obtenidos por evaporación lenta del disolvente (etanol).

***(2E,2'E)-2,2'-[(1,2-dipiridin-2-il)-1,2-dimetiliden]N,N'-(difenilhidrazinacarboxamida). (18)***

Una disolución de Di-2-piridilglioxal (2.12 g, 0.01 mmol) y 4-fenil semicarbazida (1.511 g, 0.01 mmol) en etanol absoluto (80 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído. Cristales amarillos fueron obtenidos por evaporación lenta del disolvente (metanol). (Fig 2.12).



Figura 2.12 Cristales de  $(2E,2'E)-2,2'-[(1,2-dipiridin-2-il)-1,2-dimetiliden]N,N'-(difenilhidrazinacarboxamida)$

***(E)-2-[(4-difenilamino)benciliden]-N-(fenilhidrazinacarboxamida). (19)***

Una disolución de 4-(Difenilamino) benzaldehído (0.819 g, 3 mmol) y 4-fenil semicarbazida (0.453 g, 3 mmol) en metanol absoluto (30 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído.

***(E)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarboxamida). (20)***

Una disolución de 4-Bifenilcarbaxaldehído (0.546 g, 3 mmol) y 4-fenil semicarbazida (0.4534 g, 3 mmol) en metanol absoluto (30 ml) se mantuvo a reflujo durante 3 h, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (0.005 g) como catalizador en agitación continua. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha del aldehído.

**2.4 Procedimientos de síntesis de tiazoles**

***(E)-2-[2-(1,1'-bifenil)-4-metiliden]hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol (21)***

Una mezcla de cantidades equimolares de 4-Bifenilcarbaxaldehído tiosemicarbazona y 2,4-dicloroacetofenona (0.01 mol) se mantuvo a reflujo en 50 ml metanol durante 1 h. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha de la tiosemicarbazona. El precipitado fue lavado con metanol y éter. Los cristales se obtuvieron por evaporación lenta del solvente.

***(E)-5-[2-(5-(4-clorofenil)tiazol)hidrazo]-4-metilpentanoato de metilo. (22)***

Cantidades equimolares de 1-[4-carboxibutil-2-metil]-hidrazinacarbotioamida y 2,4'-dibromoacetofenona (0.01 mol) se mantuvieron en reflujo en 50 mL metanol. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha de la tiosemicarbazona. El precipitado fue lavado con metanol y éter. Los cristales se obtuvieron por evaporación lenta del disolvente.

***Cloruro de (E)-5-[2-(5-(4-clorofenil)tiazolinio-2-il)hidrazo]-4-metilpentanoato de etilo. (23)***

Una mezcla de cantidades equimolares de 1-[4-carboxibutil-2-metil]-hidrazinacarbotioamida y 2,4'-dicloroacetofenona (0.01 mol) se mantuvo en reflujo en 60 mL de etanol. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha de la tiosemicarbazona. El precipitado fue lavado con etanol y éter.

***Bromuro de (E)-5-[2-(5-(4-bromofenil)tiazolinio-2-il)hidrazo]-4-metilpentanoato de etilo (24)***

Una mezcla de cantidades equimolares de 1-[4-carboxibutil-2-metil]-hidrazinacarbotioamida y 2,4'-dibromoacetofenona (0.01 mol) se mantuvo en reflujo en 60 mL de etanol. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha de la tiosemicarbazona. El precipitado fue lavado con etanol y éter.

**Cloruro de (E)-2-[(2-benciliden)-hidracinil]-5-(4-clorofenil)tiazol (25)**

Una mezcla de cantidades equimolares de benzaldehído tiosemicarbazona y 2,4'-dicloroacetofenona (0.01 mol) se mantuvo en reflujo durante 1 h en 60 ml etanol. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha de la tiosemicarbazona. El precipitado fue lavado con etanol y éter.

**(E)-2-[(E)-2-metil-3-feniliden)hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol (26)**

Una mezcla de cantidades equimolares de 2-Metil-3-fenilacrilaldehído-tiosemicarbazona y 2,4'-dicloroacetofenona (0.01 mol) se mantuvo en reflujo durante 2 h en 60 ml etanol. La reacción fue controlada por TLC, tomando en cuenta la desaparición de la mancha de la tiosemicarbazona. El precipitado fue lavado con etanol y éter.

**2.5 Procedimientos de síntesis de compuestos de coordinación con tiosemicarbazonas como ligando.**

**Complejo de [Ni (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>S)<sub>2</sub>]. C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O. (27)**

El complejo de níquel (II) fue preparado mezclando en una solución de etanol en proporciones molares (2:1) del ligando (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>S) (1.141 g) y la sal correspondiente [Ni (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O] (0.398 g). La mezcla se mantuvo durante 3 h a reflujo. El precipitado se filtró y lavó con etanol y éter. Los cristales se obtuvieron por evaporación lenta del solvente. (Fig2.13)

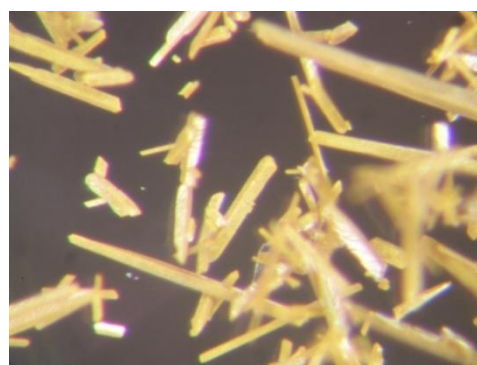
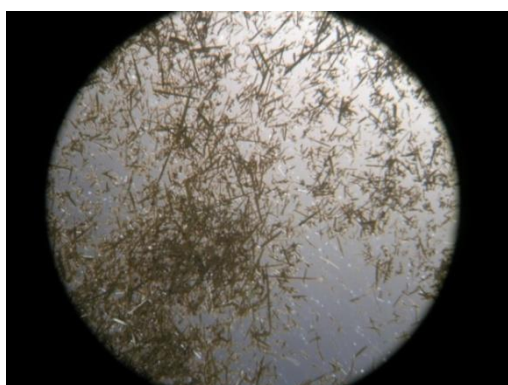


Figura 2.13 Cristales en forma de agujas obtenidos de [Ni<sub>2</sub> (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>S)<sub>2</sub>]. C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O.

**Síntesis hidrotérmal de los complejos de Cu(I) y Co(III)**

Los complejos de Cu (I) y Co (III) se sintetizaron bajo condiciones hidrotérmicas (Fig 2.14) utilizando el ligando 3-piridina-carboxaldehído tiosemicarbazona y sales de acetato de cobalto

(II) y acetato de cobre (II) Durante el proceso de síntesis se produce la reducción del  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Cu}^+$  y la oxidación del  $\text{Co}^{2+}$  a  $\text{Co}^{3+}$ .

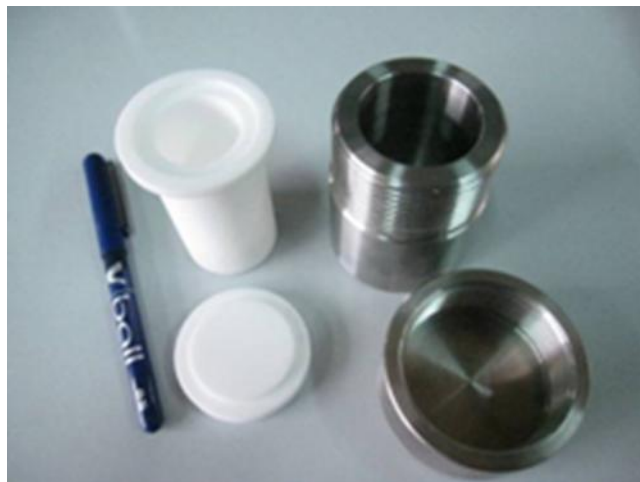


Figura.2.14 Autoclaves para reacciones hidrotermales.

***[Cu (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>(NCS)] (28)***

Se mezclaron 2 mmol de acetato de cobre (II) monohidratado y 2 mmol 3-piridina-carboxaldehído tiosemicarbazona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente para procurar su homogenización, luego se trasvasó a un autoclave en 10 mL de agua, y se calentó a 140 °C durante dos días bajo presión autogenerada, dejándose enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos se filtraron y se lavaron con agua destilada, y finalmente se dejaron secar al aire a temperatura ambiente.

***[Co(C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>S)<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O] (29)***

Se mezclaron 2 mmol de acetato de cobalto (II) hexahidratado y 2 mmol 3-piridina-carboxaldehído tiosemicarbazida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente para procurar su homogenización., luego se trasvasó a un autoclave en 10 mL de agua, y se calentó a 140 °C durante dos días bajo presión autogenerada, tras lo que se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos se filtraron y se lavaron con agua destilada, y finalmente se dejaron secar al aire a temperatura ambiente.

**Conclusiones del capítulo.**

- Utilizando reacciones sencillas de un solo paso de síntesis, se obtuvieron rendimientos por encima de 60% para las tiosemicarbazonas (14 compuestos) y semicarbazonas (6 compuestos). Se obtuvieron los tiazoles (6 compuestos) utilizando la reacción de Hantzsch. Los compuestos de coordinación se obtuvieron por síntesis convencional e hidrotermal (de acuerdo con la bibliografía revisada es la primera vez que se usa la síntesis hidrotermal para obtener compuestos de coordinación con tiosemicarbazonas).
- A través de la técnica de evaporación lenta de disolvente puro, o de mezclas de disolventes, se cristalizaron los compuestos, obteniéndose cristales óptimos para el análisis mediante difracción de rayos X de monocristal.



**CAPÍTULO 3. DESCRIPCIÓN  
ESTRUCTURAL DE LOS  
COMPUESTOS EN ESTADO  
CRISTALINO.**

## CAPITULO 3. DESCRIPCIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS EN ESTADO CRISTALINO.

### 3.1 Cristales moleculares de tiosemicarbazonas.

En los cristales moleculares de tiosemicarbazonas el patrón principal de interacción se establece a través de enlaces de hidrógeno N-H...S. Como resultado de estas interacciones, se forman sintones simétricos y no centrosimétricos en la estructura cristalina. Sin embargo, en algunos casos las moléculas de tiosemicarbazonas cristalizan con disolventes. Para estas estructuras no se establecen los sintones antes mencionados, debido a la interacción de la molécula del solvente con el grupo principal (C=N-N-C=S-NH<sub>2</sub>). Un ejemplo para esta familia lo tenemos en el 2-hidroxiacetofenona tiosemicarbazona, que ha cristalizado como solvato, en el cual no se establecen los sintones en presencia del etanol o del agua (Figs 3.1 y 3.2).

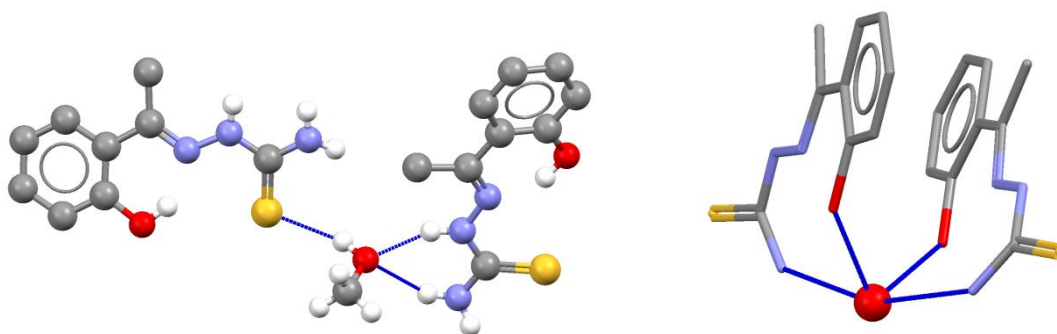


Figura 3.1- Interacciones en los solvatos de 2-hidroxiacetofenona tiosemicarbazona.

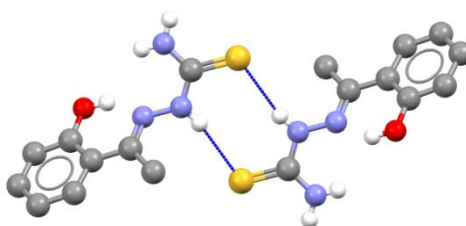


Figura 3.2- Dímero centrosimétrico de acetofenonas-tiosemicarbazona sin disolvente en la red cristalina.

### 3.2 Descripción de las estructuras pertenecientes a la familia de las tiosemicarbazonas.

#### 3.2.1 (*E*)-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida.

El compuesto cristaliza en el grupo de espacio P-1. La configuración de la molécula es *E* con respecto al doble enlace C=N, el ángulo diedro entre el anillo bencénico (C1-C6) y el fragmento tiosemicarbazona tiene un valor de  $169.26^\circ(5)$  (C(8)=N(1)-N(2)-C(10)=S(1)-N(3) con una desviación del átomo N2 de  $0.0584(2)$  Å, resultando una configuración plana. Con relación a las interacciones, en la estructura cristalina (I), se forman dos tipos de sintones centrosimétricos a través de las interacciones N-H...S. Las interacciones fuertes O-H...O unen a las moléculas formando capas (Figs 3.3-a y 3.3b).

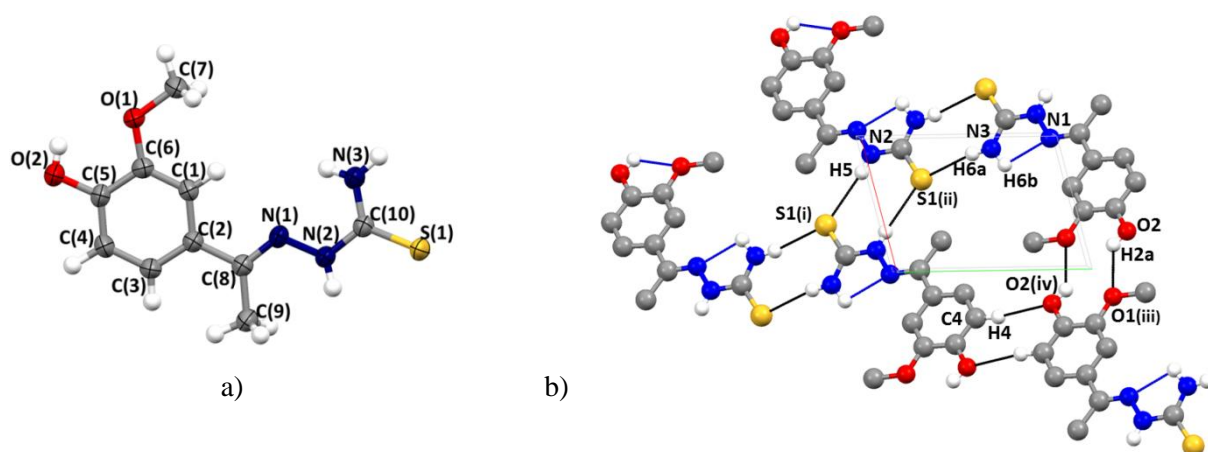


Figura 3.3- a) Unidad asimétrica. b) Interacciones por enlace de hidrógeno que dan lugar a dímeros centrosimétricos.

Estas capas a su vez están estabilizadas por interacciones C-H... $\pi$  y N-H...S. Como hemos explicado anteriormente, aunque el azufre es un aceptor débil es capaz de formar más de dos enlaces de hidrógeno (Fig 3.4 y Tabla 3.1).

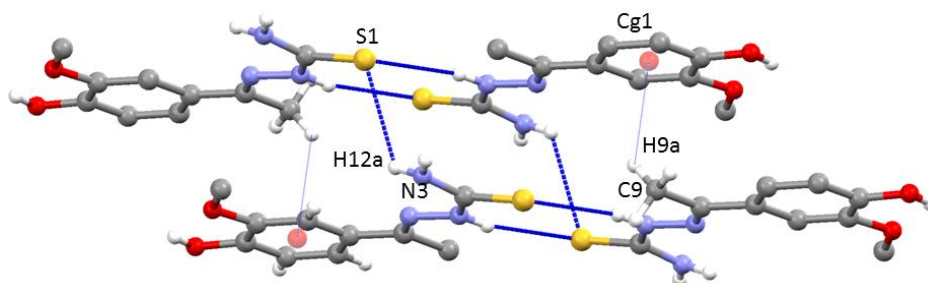


Figura 3.4- Principales interacciones intermoleculares en la estructura cristalina para (*E*)-2-(1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etiliden)hidrazinacarbotoamida.



Tabla 3.1 Enlace de hidrógeno e interacciones intermoleculares.

D—H...A	D—H ( Å )	H...A ( Å )	D...A ( Å )	D—H...A ( ° )
N(2)—H(5)...S(1)(i)	0.85(3)	2.84(2)	3.6724(2)	169.1(5)
N(3)—H(6a)...S(1)(ii)	0.95(3)	2.60(3)	3.459(2)	168.3(2)
O(2)—H(2a)...O(1)(iii)	0.89(2)	2.37(3)	2.991(2)	133.5(2)
C(4)—H(4)...O2(1)(iii)	0.96(3)	2.51(2)	3.165(2)	126.7(2)
N(3)—H(12a)...S(1)(iv)	0.89(4)	2.83( )	3.477(3)	123.5(2)
C(9)—H(9a)...Cg(1)(v)	0.96(2)	2.78( )	3.504(2)	132.9(3)

Códigos de Simetría (i)  $-x, 3-y, -z$ , (ii)  $-1-x, 2-y, 1-z$ , (iii)  $2-x, 2-y, 1-z$ , (iv)  $1+x, y, z$ . (v)  $-1+x, y, z$

### 3.2.2 (E)-2-[1-(4-clorofenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida.

El compuesto (E)-2-[1-(4-clorofenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida (Fig 3.5) cristaliza en el grupo de espacio  $P2_1/c$  de igual modo que las estructuras de otros derivados halogenados similares ( $C_9H_9N_3SClF$ ,  $C_9H_{10}N_3SF$  y  $C_9H_9N_3SCl$ ) publicadas por Wang<sup>72</sup> et al. y Xi<sup>73</sup> (Fig 3.6).

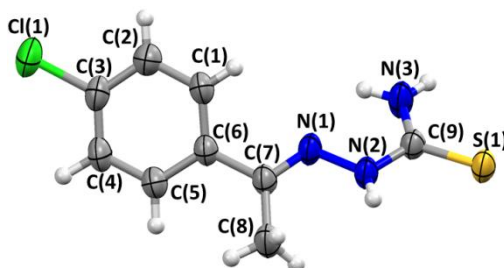


Figura 3.5 -Unidad asimétrica del compuesto (E)-2-[1-(4-clorofenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida (Estructura I).

Los derivados halogenados de acetofenona tiosemicarbazona también se caracterizan por presentar en la estructura cristalina interacciones de enlaces de hidrógeno a través de N-H...S, además de interacciones N-H...Cl. Estas últimas tienen una influencia significativa en la conformación del anillo (4-clorobenceno) en la estructura cristalina.

<sup>72</sup> Wang J.G Jian F. "1-[1-(2-Fluorophenyl)ethylidene]thiosemicarbazide" Acta Cryst. 2007, E63, o608-o609.

<sup>73</sup> Zhai R.X "(E)-2-[1-(3-Chloro-4-fluorophenyl)ethylidene]hydrazinecarbothioamide" Acta Cryst. 2011, E67, o76.

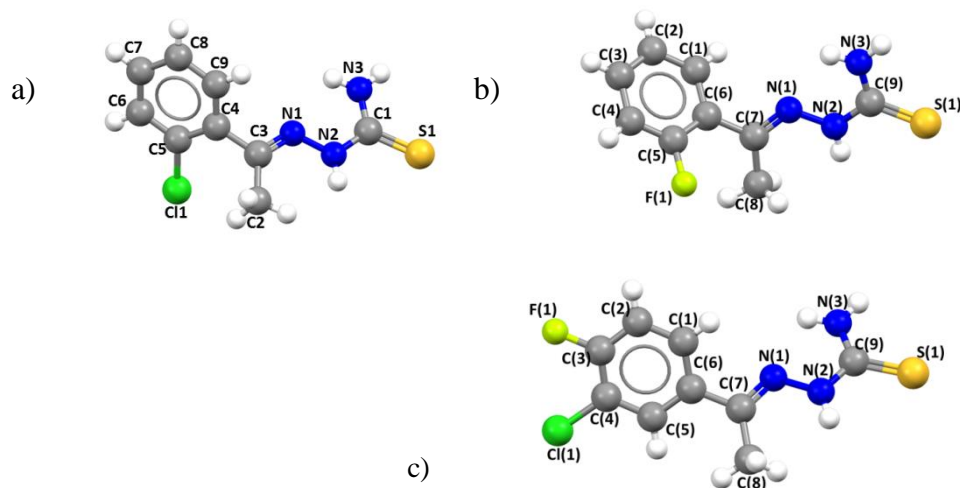


Figura 3.6- Estructuras de derivados halogenados: a) 2-fluoroacetofenona tiosemicarbazona (II) b) 2-fluoroacetofenona tiosemicarbazona (III) c) 3-cloro-4-fluoroacetofenona tiosemicarbazona (IV)

Las estructuras cristalinas de (II) y (III) forman sintones *centrosimétricos*, no siendo así para la estructura (IV), en la cual se forman sintones *no centrosimétricos* debido a que se establecen otros tipos de interacciones halógeno-halógeno como Cl...Cl y N-H...F. Si comparamos la estructuras (I) y (IV), en las cuales los átomos de halógeno están en posición *meta* y *para* en el anillo bencénico, la principal diferencia está en el ángulo diedro entre el fragmento tiosemicarbazona (C=N-NH-C=S-NH<sub>2</sub>) y el anillo de aromático (Tabla 3.2); esto se debe a la interacción del átomo cloro con el sistema deslocalizado (Cl••••pi) (Figuras 3.7-3.8 y Tabla 3.3). En ninguna de las estructuras de esta serie se han observado interacciones de tipo apilamiento  $\pi$ - $\pi$ , pues los valores de distancias y los ángulos de desplazamiento son mayores que los admitidos para estas interacciones<sup>74</sup>.

Tabla 3.2 Angulos diedros y planaridad de algunos de los derivados halogenados de tiosemicarbazonas.

Estructuras	Compuestos	Planaridad en Å (átomos con máx desviación TSC)	Angulo diedro (Ph-TSC)
I	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SCl	0.90(2) (N)	44.99(4)
II	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SF	1.23(3) (S)	58.74(5)
III	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> SClF	1.25(2) (S)	46.59(3)
IV	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SCl	0.83(2) (S)	58.49 (4)

<sup>74</sup> McGauhey, G, Gagnes. M. " $\pi$ -Stacking Interaction" Journal of Biological Chemistry, 1998, 273, 15458-15463

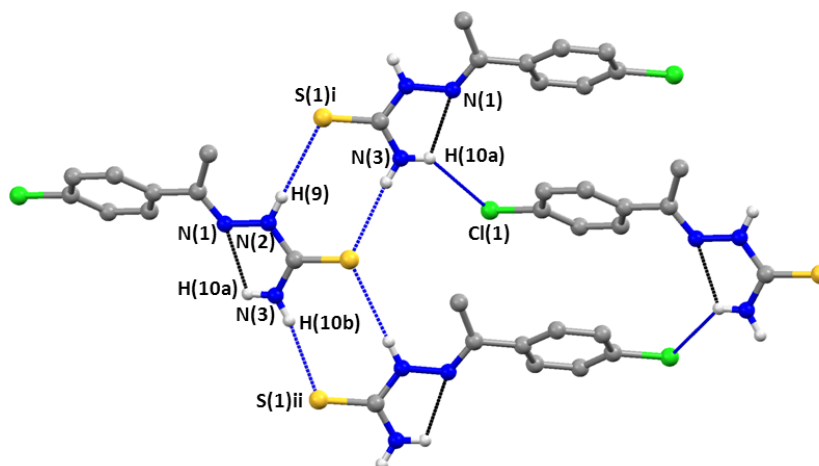


Figura 3.7- Interacciones intra e intermoleculares del (*E*)-2-[1-(4-clorofenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida.

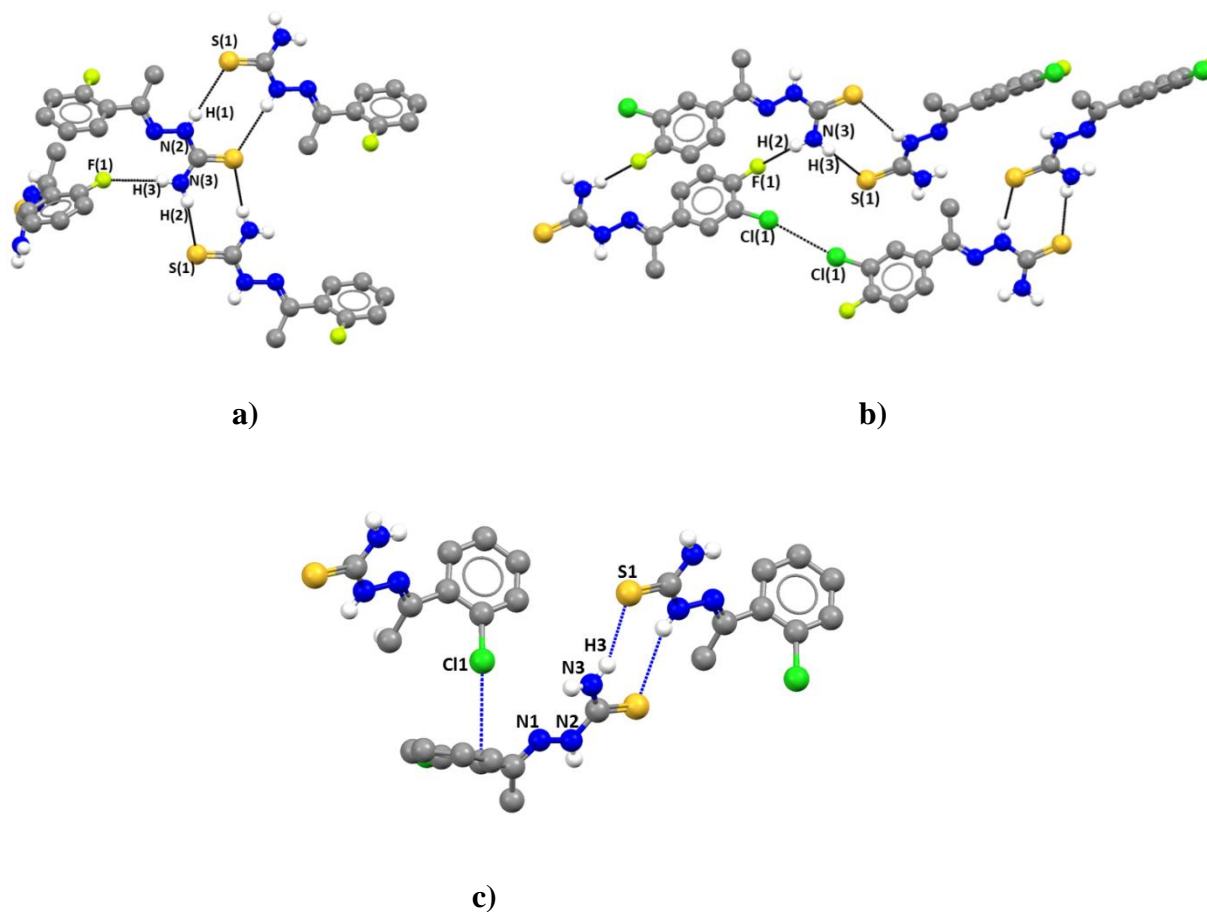


Figura 3.8-Interacciones intermoleculares en: a) 2-fluoroacetofenona tiosemicarbazona, b) 3-cloro-4-fluoroacetofenona tiosemicarbazona, y c) 2-cloroacetofenona tiosemicarbazona.

Tabla 3.3 Enlaces de hidrógeno de la (*E*)-2-[1-(4-clorofenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(2)—H(9)...S(1)(i)	0.89(3)	2.69(3)	3.581(2)	175.0(2)
N(3)—H(10b)...S(1)(ii)	0.84(3)	2.54(3)	3.351(2)	163.0(2)
N(3)—H(10a)...Cl(1)(iii)	0.85(3)	2.88(5)	3.5000(2)	131.0(2)

Códigos de simetría (i)  $x, -y+1/2, z-1/2$ , (ii)  $x, -y+1/2, +z+1/2$ , (iii)  $x, -y+3/2, z+1/2$

Los compuestos halogenados derivados de la acetofenona tiosemicarbazona, con Br y F como sustituyentes, cristalizan en grupos diferentes aún cuando en la red cristalina se establecen interacciones similares a las encontradas para estos tipos de compuestos (Fig 3.9-3.10, Tabla 3.4-3.5).

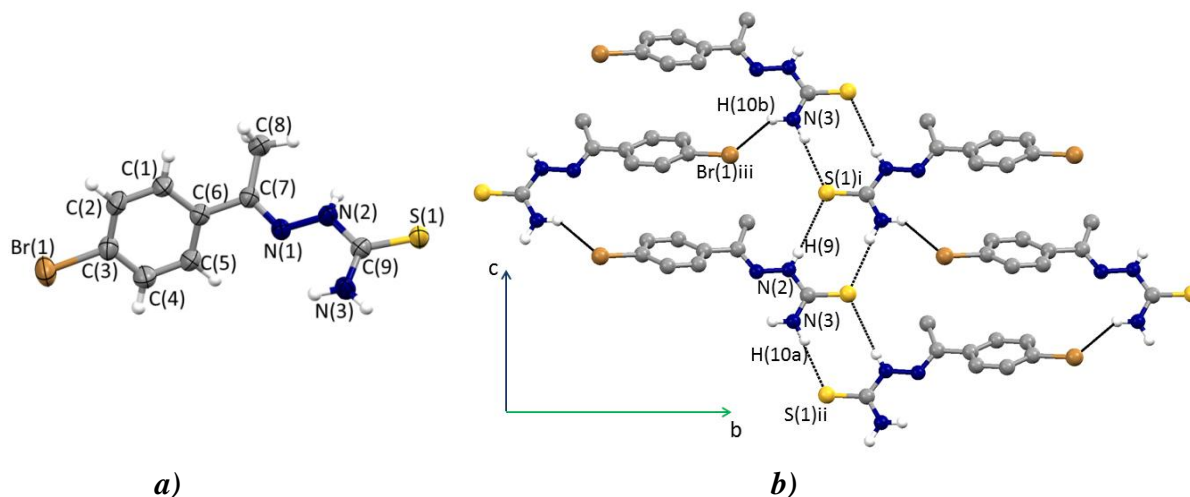


Figura 3.9- Unidad asimétrica de (*E*)-2-[1-(4-bromofenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida (a) y principales interacciones intermoleculares en el empaquetamiento cristalino (b).

Tabla 3.4- Enlaces de hidrógeno e interacciones intermoleculares para el (*E*)-2-(1-(4-bromofenil)etiliden)hidrazinacarbotoamida.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(2)—H(9)...S(1)(i)	0.87(3)	2.71(3)	3.583(3)	175.5(2)
N(3)—H(10a)...S(1)(ii)	0.91(3)	2.45(3)	3.341(4)	167.3(2)
N(3)—H(10b)...Br(1)(iii)	0.88(3)	2.94(4)	3.612 (4)	134.40(5)

Códigos de simetría (i)  $x, -1/2-y, -1/2+z$ , (ii)  $x, -1/2 -y, 1/2 + z$ , (iii)  $x, -y+1/2, z+1/2$

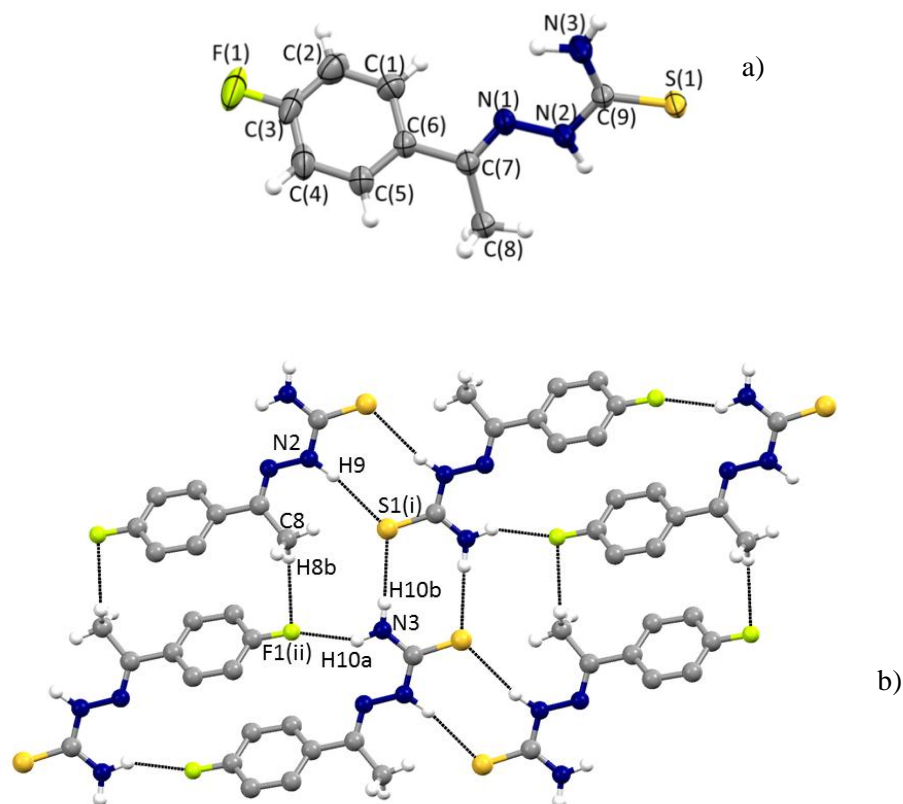


Figura 3.10- Unidad asimétrica de (*E*)-2-[1-(4-fluorofenil) etiliden]hidrazinacarbotioamida (a) y principales interacciones intermoleculares en el empaquetamiento cristalino (b).

Tabla 3.5- Enlaces de hidrógeno e interacciones intermoleculares para la (*E*)-2-[1-(4-fluorofenil)etiliden]hidrazinacarbotioamida.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(2)—H(9)...S(1)(i)	1.01(3)	2.59(3)	3.578(3)	169.5(2)
N(3)—H(10b)...S(1)(i)	0.92(3)	2.55(3)	3.469(4)	178.3(2)
N(3)—H(10a)...F(1)(ii)	0.92(3)	2.23(4)	3.047 (4)	148.6(5)
C(8)—H(8b)...F(1)(ii)	0.96(2)	2.564(2)	3.354(3)	139.7(3)

Códigos de simetría (i)  $-x, 1-y, 1-z$ , (ii)  $-x, 2-y, 1-z$

### 3.2.3 (*E*)-2-[1-(3-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotioamida.

El compuesto cristaliza como monómero en el grupo de espacio  $P2_1/c$  (Estructura I). Como en el caso del compuesto similar reportado en la base de datos CSD (RefCode: HISDAP-estructura II) por Narayana <sup>75</sup>, el grupo metoxi se encuentra en posición *para*, y cristaliza en el mismo grupo de espacio pero en forma de dímero (Fig 3.11). Los valores de distancias y

<sup>75</sup> Narayana B, Sunil K et al . "(1Z)-1-(4-Methoxyphenyl)ethan-1-one thiosemicarbazone". Acta Cryst , 2007, E63 , o4834-o4835 .

ángulos de enlace para el grupo tiosemicarbazona se encuentran en el rango de los valores de los compuestos anteriormente determinados por difracción de rayos X de monocristal. Los valores de ángulos diedros entre el anillo bencénico y el fragmento tiosemicarbazona son similares ( $132.81(2)^\circ$  para el grupo (OCH<sub>3</sub>) en posición *meta* en el anillo, y  $140.85(3)$  en posición 4). Los anillos bencénicos no tienen la geometría óptima para establecer las interacciones, debido a que los ángulos de desplazamiento son muy grandes ( $\beta = 51.47(2)^\circ$  y  $25.57(5)^\circ$ ). En ambos casos se establecen interacciones intermoleculares a través de N-H...S formando los sintones centrosimétricos característicos. Además, se establecen enlaces de hidrógeno fuertes N-H...O que estabilizan la estructura cristalina, fomándose capas estabilizadas a lo largo del plano *bc* (Fig 3.12 y Tabla 3.6).

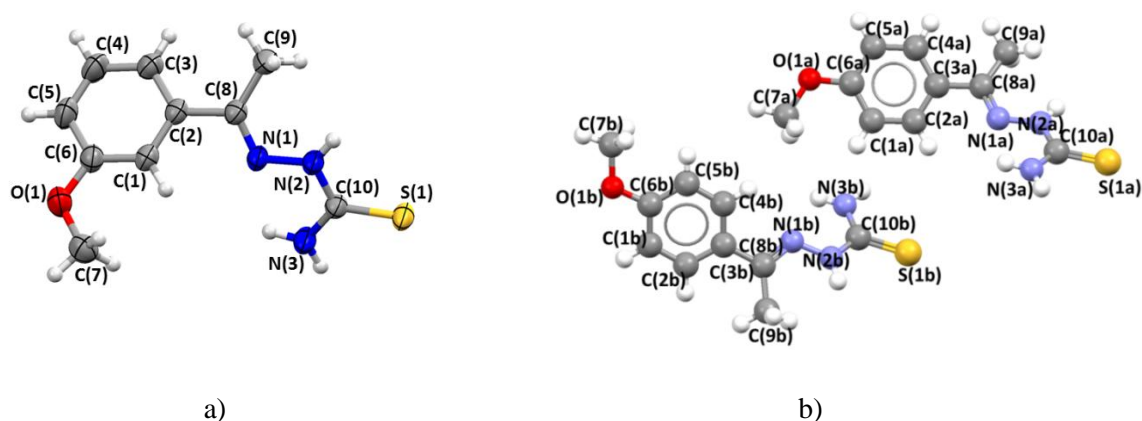
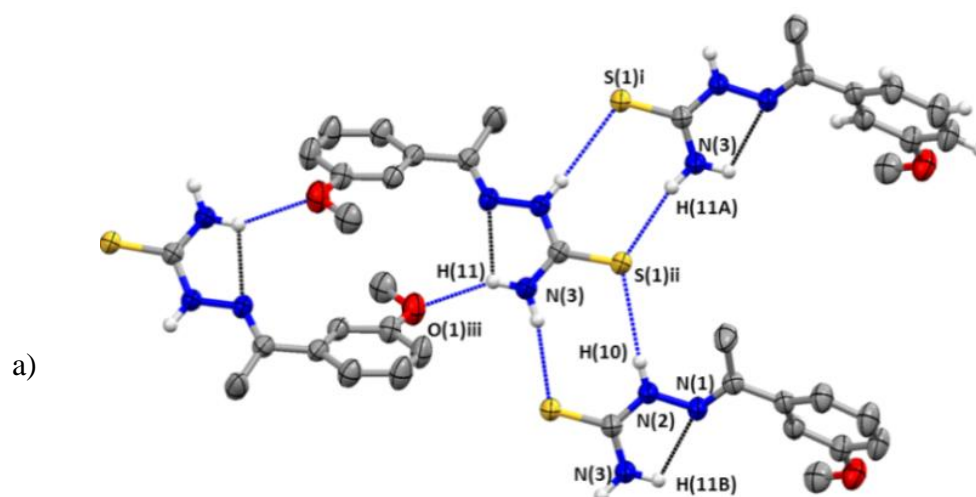


Figura 3.11- a) (*E*)-2-[1-(3-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida. b) (*E*)-2-[1-(4-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida.



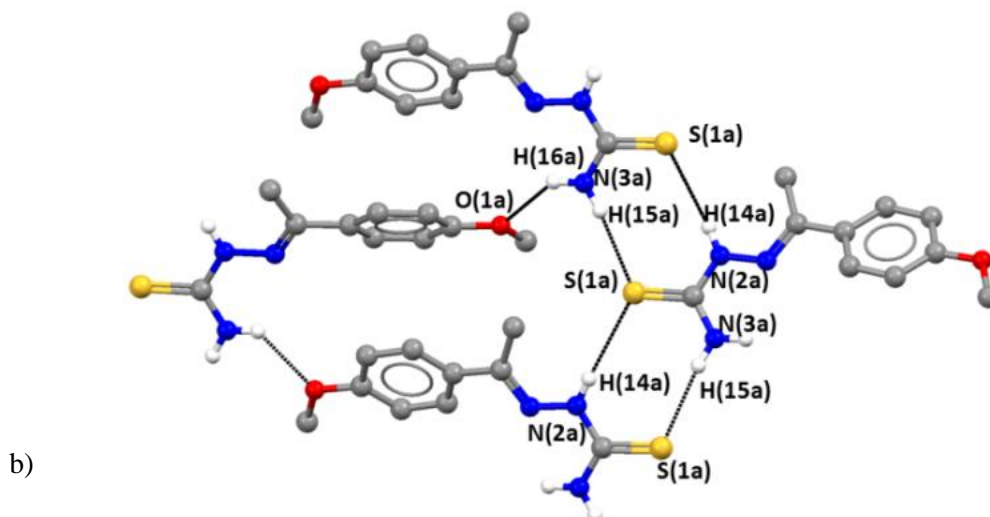


Figura 3.12- a) Interacciones intermoleculares significativas de (*E*)-2-[1-(3-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida y b) (*E*)-2-[1-(4-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida.

Tabla 3.6-Enlace de hidrógeno e interacciones intermoleculares para la (*E*)-2-[1-(3-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(2)—H(10)...S(1)(i)	0.885(2)	2.673(2)	3.5268(1)	162.5(2)
N(3)—H(11a)...S(1)(ii)	0.901(2)	2.465(2)	3.3428(1)	164.8(2)
N(3)—H(11b)...O(1)(iii)	0.910(2)	2.201(2)	2.5871(2)	105.0(2)
N(3)—H(11B)...N(1)	0.910(2)	2.266(2)	3.0729(2)	148.3(2)

Códigos de simetría: (i)  $-x, y+1/2, -z+1/2$ ; (ii)  $-x, y-1/2, -z+1/2$ ; (iii)  $-x-1, -y, -z+1$ .

### 3.2.4 (*E*)-2-[(*E*)-2-metil-3-feniliden]hidrazinacarbotoamida.

El compuesto cristaliza en el grupo de espacio *Pbca* (ortorómbico) (Fig 3.13). Los valores de distancias N1-N2 (1.381(2) Å) y el ángulo diedro C(10)=N1-N2-C11 (176.32(2)°) son similares a los encontrados en la CSD<sup>76</sup> para el grupo tiosemicarbazona.

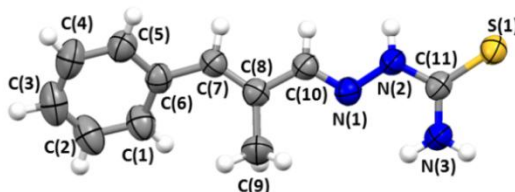


Figura 3.13- Unidad asimétrica de la (*E*)-2-[(*E*)-2-metil-3-feniliden]hidrazinacarbotoamida.

<sup>76</sup> Allen F. Kennard O, Watson D.G "Tables of Bond lengths determined by x ray and neutrón diffraction. Part 1. Bond Lengths in Organic Compounds". J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1987,1-19

El ángulo de torsión formado entre el anillo bencénico (C1-C6) y el plano formado por los átomos C(7)-C(8)-C(9), el cual incluye al doble enlace -C7=C8- es igual a  $32.75(2)^\circ$ , lo que se debe a la interacción CH- $\pi$  que estabiliza el cristal. El ángulo de torsión entre los átomos C10-N1-N2-C11-N3-S1 que forman el plano (con N3 máxima desviación de  $0.0178 \text{ \AA}$ ) y el C7-C8-C9 es igual a  $176.39(6)^\circ$ , lo que indica que la deslocalización electrónica del grupo tiosemicarbazona se extiende al doble enlace.

Las interacciones que se establecen son similares a las descritas anteriormente. Se forman sintones centrosimétricos a través de enlaces de hidrógeno N-H $\cdots$ S a lo largo del plano *ab* (Fig 3.14). Por otro lado, la estructura se estabiliza por interacciones CH $\cdots$  $\pi$  en dirección del eje *c* (Fig 3.15 y Tabla 3.7.)

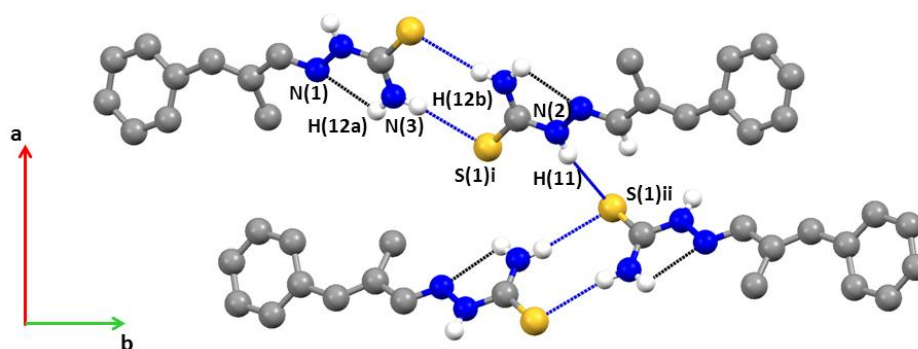


Figura 3.14- Formación de sintones centrosimétricos a través de enlace de hidrógeno N-H $\cdots$ S de la (E)-2-[(E)-2-metil-3-feniliden]hidrazinacarbotoioamida.

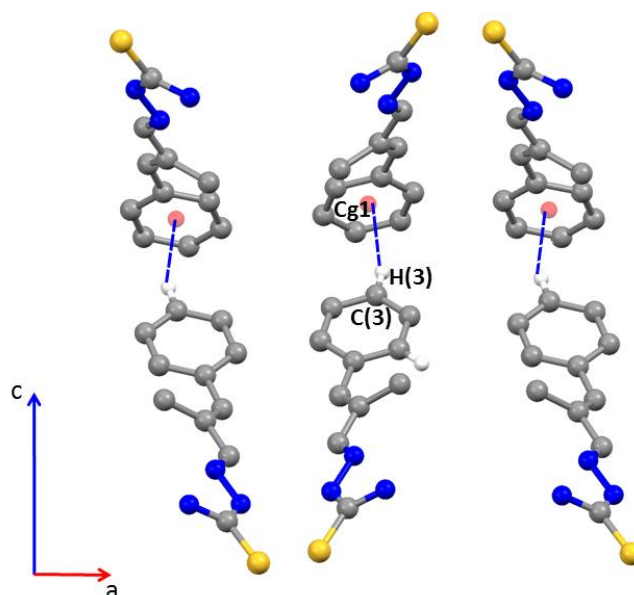


Figura 3.15- Interacciones C-H $\cdots$  $\pi$  en la estructura cristalina a lo largo del plano *ac*.



Tabla 3.7-Enlace de hidrógeno e interacciones intermoleculares del (*E*)-2-[(*E*)-2-metil-3-feniliden]hidrazinacarbotoamida.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(2)—H(11)...S(1)(i)	0.89(2)	2.49(3)	3.359(2)	167.0(2)
N(3)—H(12b)...S(1)(iii)	0.85(3)	2.55(3)	3.386(2)	169.0(2)
C(3)—H(3)...Cg(1)(iii)	0.96(3)	2.89(3)	3.812(3)	161.3(3)

Códigos de simetría: (i)  $-x+1/2, y+1/2, z$ ; (ii)  $-x+1, -y, -z$ ; (iii)  $-x+1, y-1/2, -z+1/2$

### 3.2.5 (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]hidrazinacarbotoamida monohidrato y (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]hidrazinacarbotoamida DMSO solvato.

El compuesto cristaliza en forma de solvatos (Fig 3.16) en el mismo grupo de espacio,  $P2_1/c$ . Las unidades asimétricas están formadas por una molécula de tiosemicarbazona y una de disolvente (agua o dimetilsulfóxido). En ambos casos, las moléculas adoptan una *conformación E*, con configuración *trans* observada con respecto al doble enlace C=N. Para el hidrato, el ángulo diedro entre los anillos bencénicos (C1-C6) y (C7-C12) es igual a  $35.93(3)^\circ$ , y entre el anillo (C7-C12) y el grupo tiosemicarbazona es de  $6.51(3)^\circ$ . Por tanto, se produce una deslocalización de la densidad electrónica que involucra al anillo bencénico unido directamente al grupo tiosemicarbazona. Para el solvato con DMSO (estructura II) el valor del ángulo diedro entre los anillos bencénicos es similar al de la estructura (I) ( $33.52(4)^\circ$ ); sin embargo, hay diferencias en el ángulo formado entre el anillo y el grupo tiosemicarbazona ( $16.75(2)^\circ$ ), debido a que la interacciones que se establecen con la molécula DMSO son más fuertes y rompen los homosintones característicos en la red cristalina.

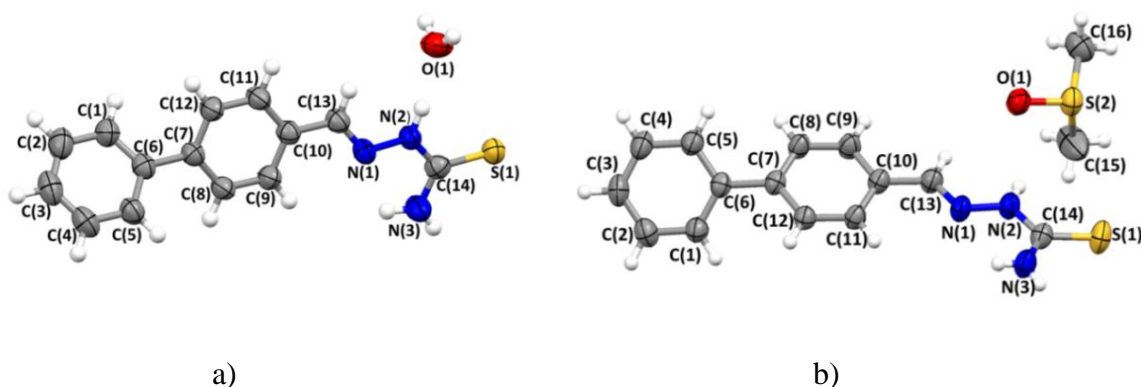


Figura 3.16- Unidades asimétricas de los solvatos de (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]hidrazinacarbotoamida a) monohidrato (estructura I) y b) con DMSO (estructura II).

De forma general, de acuerdo con el análisis en la base de datos CSD de los fragmentos (R-C=N-NH-C=S-NH-R), incluyendo además las moléculas de disolventes que cristalizan en el retículo cristalino, para las moléculas solvatadas no es común la formación de los sintones antes mencionados. Esto se debe a que las principales interacciones se producen entre las moléculas del disolvente y el fragmento de tiosemicarbazona. En la estructura del monohidrato (I), las moléculas de agua participan extensivamente en los enlaces de hidrógeno intermoleculares N(2)-H(14)⋯O(1) y O(1)-H(17)⋯S(1), actuando como moléculas puente en la red cristalina (Tabla 3.8). El átomo de azufre también participa, pero en interacciones más débiles, favoreciendo el empaquetamiento a lo largo del plano *ac*. (Fig 3.17 y 3.18).

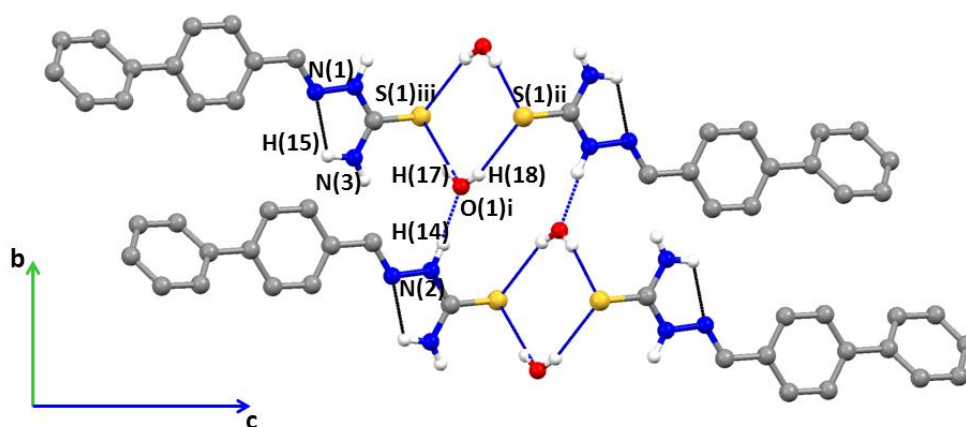


Figura 3.17 - Representación de los enlaces de hidrógeno de (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]hidrazinacarbotoioamida monohidrato.

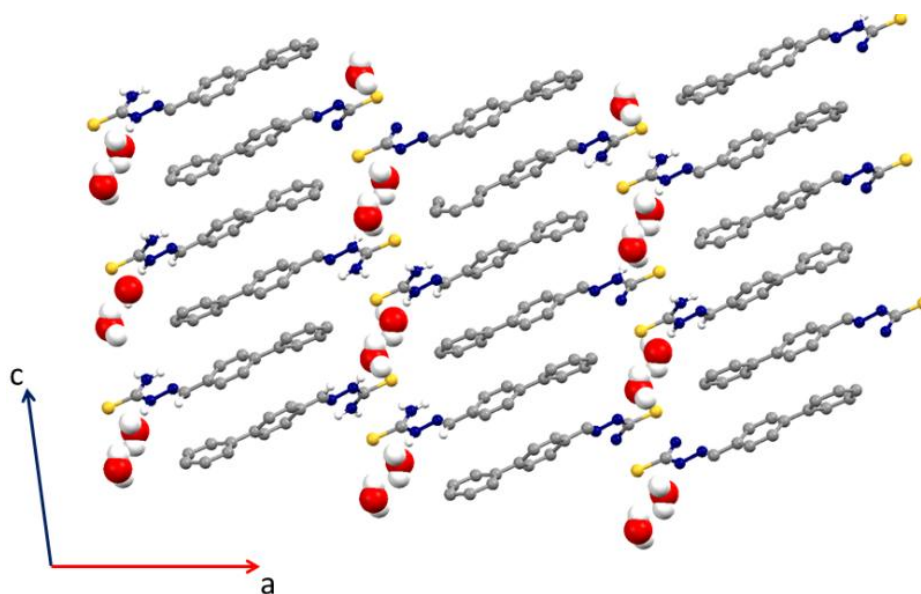


Figura 3.18- Empaquetamiento cristalino de (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]hidrazinacarbotoioamida. H<sub>2</sub>O a lo largo del plano *ac*.

Tabla 3.8 Enlaces de hidrógeno para el monohidrato.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(2)—H(14)···O(1)	0.92(3)	1.91(3)	2.82(4)	172 (3)
N(3)—H(15)···N(1)	0.91(3)	2.14(3)	2.585(4)	110 (2)
N(3)—H(16)···S(1)(i)	0.86(4)	2.59(4)	3.422(3)	163(3)
O(1)—H(17)···S(1)(ii)	0.86(5)	2.44(5)	3.287(4)	169 (4)
O(1)—H(18)···S(1)(iii)	0.77(5)	2.60(5)	3.352(4)	164 (4)
Códigos de simetría: (i) $-x+2, y-1/2, -z+1/2$ ; (ii) $x, y+1, z$ ; (iii) $-x+2, -y, -z+1$ .				

En la estructura II se establecen enlaces de hidrógeno fuertes N(3)-H(15a)···O(1) con las moléculas de dimetilsulfóxido, formándose capas intercaladas en la red cristalina paralelas al plano *ac* (Fig 3.19 - 3.20 y Tabla 3.9).

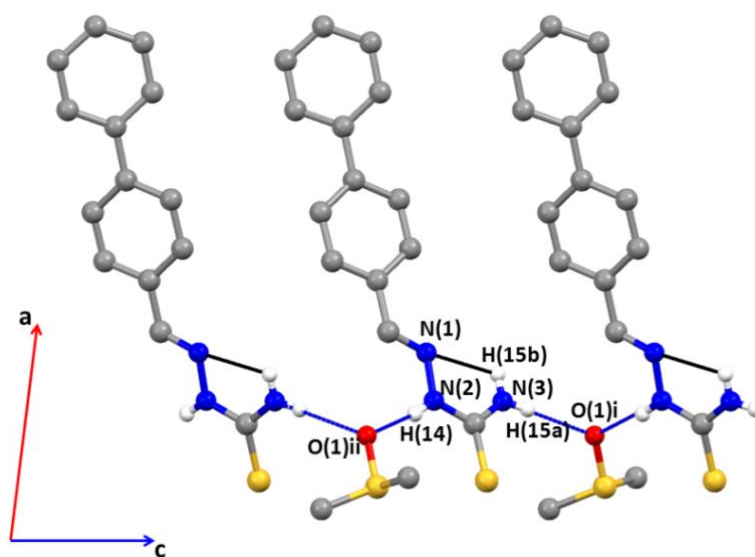


Figura 3.19- Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino del solvato con DMSO (estructura II).

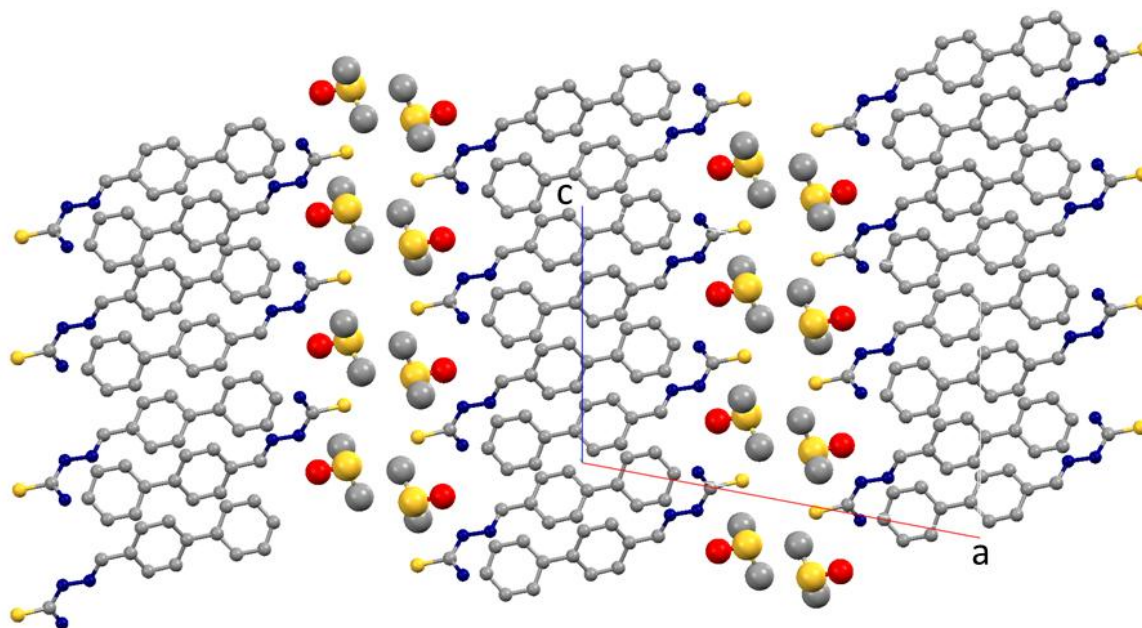


Figura 3.20-Empaquetamiento cristalino de *(E)*-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]hidrazinacarbotoioamida DMSO solvato a lo largo del plano *ac*.

Tabla 3.9 Enlaces de hidrógeno del solvato con DMSO.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(3)—H(15a)...O(1)(i)	0.80(5)	2.13(4)	2.908(4)	166 (4)
N(2)—H(14)...O(1)(ii)	0.73(3)	2.18(4)	2.893(4)	167 (4)
N(3)—H(15b)...N(1)	0.77(5)	2.33(4)	2.618(4)	104 (3)

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

### 3.2.6 *(E)*-2-[(4-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoioamida) y *(E)*-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoioamida).

Estas estructuras están formadas por un anillo bencénico y otro de piridina unidos por el fragmento de tiosemicarbazona. La unidad asimétrica está formada por dos moléculas independientes; en el caso de la *(E)*-2-[(4-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoioamida), se forma una estructura dimérica (Fig 3.21).

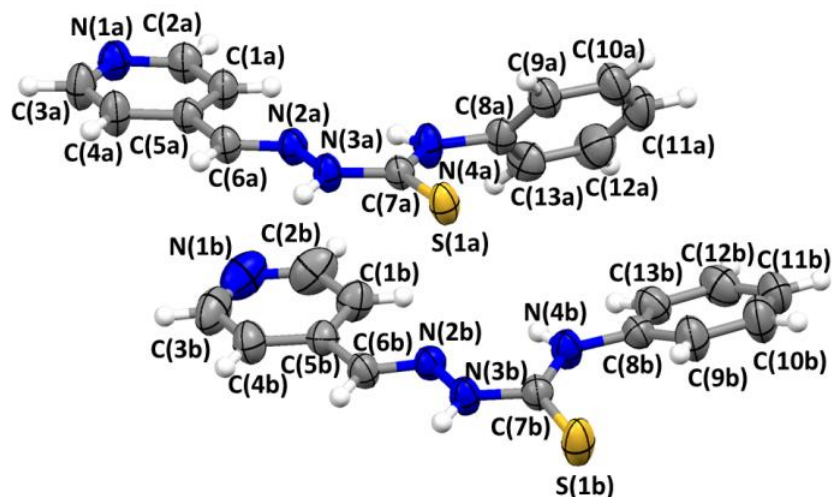


Figura. 3.21 -Unidad asimétrica del la (*E*)-2-[(4-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoioamida).

Calculando la planaridad del fragmento (I), el cual contiene los siguientes átomos C1a-C2a-C3a-C4a-C5a-C6a-N2a-N3a-C7a-S1a, el valor del ángulo diedro entre el anillo bencénico y el grupo tiosemicarbazona es de  $0.79(3)^\circ$ , lo que sugiere que todos los átomos están en el plano formando un sistema conjugado. De acuerdo con los valores de distancias entre el anillo piridinico y el fragmento (I) y el ángulo diedro ( $3.04(3) \text{ \AA}$  y  $8.77(2)^\circ$ ), es posible que se establezcan interacciones de tipo  $\pi-\pi$  que estabilicen el dímero formado (Fig 3.22).

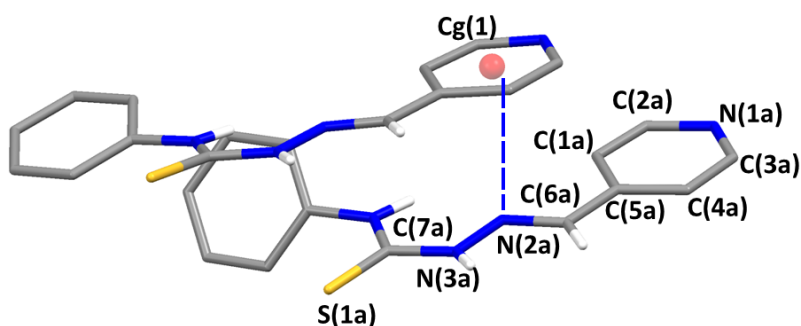


Figura 3.22- Representación de las interacciones  $\pi-\pi$  en el empaquetamiento.

La estructura cristalina está estabilizada por enlace de hidrógeno, asistido por interacciones N-H $\cdots$ S y N-H $\cdots$ N, formando sintones centrosimétricos, los cuales unen a las moléculas en el

empaquetamiento cristalino a lo largo del plano  $bc$ , formando cadenas en *zig-zag* (Fig 3.23-3.24 y Tabla 3.10).

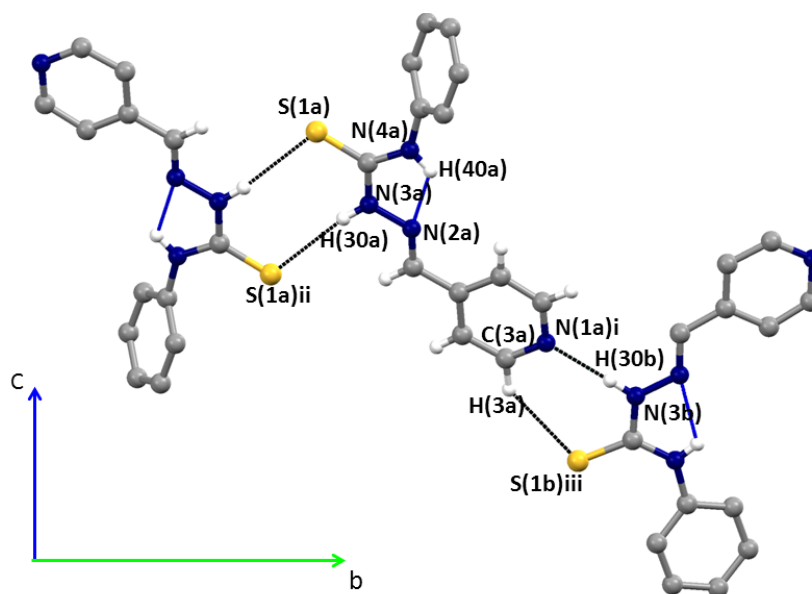


Figura 3.23- Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de (*E*)-2-[(4-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida).

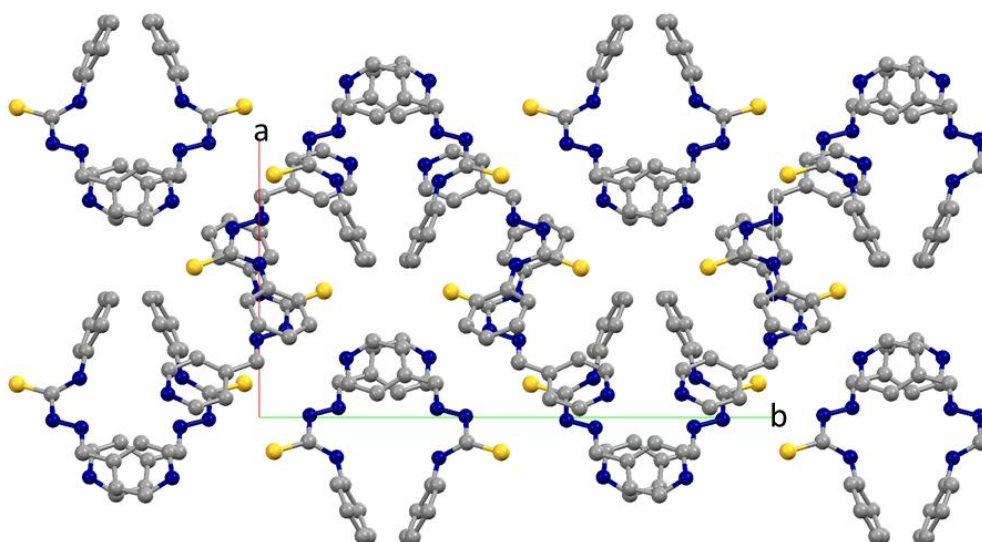


Figura 3.24- Empaquetamiento cristalino a lo largo del plano  $ab$ .

Tabla 3.10 Enlaces de hidrógeno de (E)-2-[(4-piridil)-4-metiliden]-N-fenilhidrazinacarbotoamida.

D—H···A	D—H ( Å )	H···A ( Å )	D···A ( Å )	D—H···A ( ° )
N(3b)—H(30b)···N(1a) (i)	0.86(5)	2.14(5)	2.996(2)	179 (2)
N(3a)—H(30a)···S(1a)(ii)	0.86(3)	2.57(2)	3.418(14)	165 (2)
C(3a)—H(3a)···S(1b)(ii)	0.985	2.807(3)	3.673(5)	141.82(4)
N(4a)—H(40a)···N(2a)	0.84(5)	2.06(5)	2.562(4)	118 (2)
N(4b)—H(40b)···N(2b)	0.80(3)	2.15(2)	2.606(2)	116 (18)

Códigos de simetría: (i) 2-x,1-y,1-z, (ii) 2-x,-y,2-z.

El compuesto (E)-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida) cristaliza con una sola molécula en la unidad asimétrica (Fig 3.25). A pesar de que cristalizan en el mismo grupo de espacio (P2<sub>1</sub>/c), las interacciones en la estructura cristalina son diferentes.

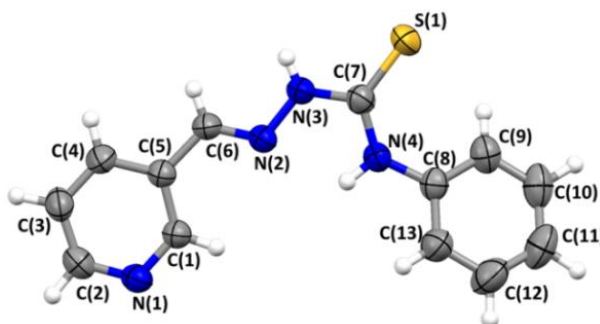


Figura 3.25 -Unidad asimétrica del la (E)-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida).

En esta estructura cristalina, no se forman los sintones característicos para este tipo de compuestos, que hemos visto anteriormente. La interacción más fuerte se establece entre el nitrógeno (aceptor) del anillo piridina y el nitrógeno hidrazínico de la tiosemicarbazona a través de un enlace de hidrógeno fuerte N-H···N. En el cristal, se establecen interacciones CH···π que estabilizan la conformación molecular (Fig 3.26 y Tabla 3.11).

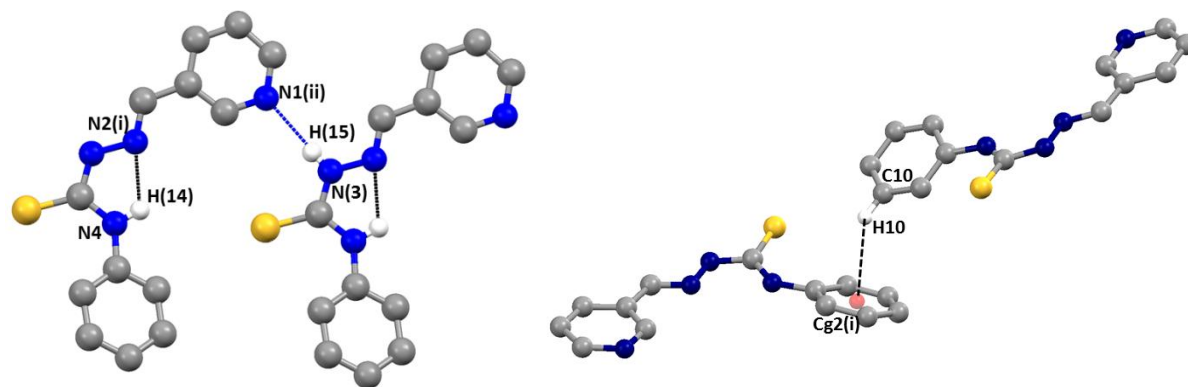


Figura 3.26- Representación de los enlaces de hidrógeno y otras interacciones en el empaquetamiento cristalino de la (*E*)-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-*N*-(fenilhidrazinacarbotoamida).

Tabla 3.11 Enlaces de hidrógeno (*E*)-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-*N*-(fenilhidrazinacarbotoamida).

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(4)—H(14)...N(2)(i)	0.86(5)	2.10(2)	2.590(2)	114.9 (1)
N(3)—H(15)...N(1)(ii)	0.81(3)	2.17(2)	2.976(2)	175.3 (2)
C(10)—H(10)...Cg2 (iii)	0.93(2)	2.77(3)	3.548(2)	142 .0 (3)

Códigos de simetría: (i):  $x, y, z$  (ii)  $1+x, y, z$  (iii)  $1-x, 1/2+y, 1/2-z$

### 3.2.7 (*E*)-2-[4-(difenilamino)benciliden]hidrazinacarbotoamida y (*E*)-2-[4-(difenilamino)benciliden]-*N*-fenilhidrazinacarbotoamida.

En el compuesto 4(*E*)-2-(4-(difenilamino)benciliden)hidrazinacarbotoamida, la unidad asimétrica está formada por dos moléculas cristalográficamente independientes (Fig 3.27). Los grupos principales que forman esta molécula son el grupo trifenilamino (grupo hidrofóbico) y el grupo tiosemicarbazona (dominado por enlaces de hidrógeno). En la estructura cristalina se forman los sintones característicos para estos compuestos a través de enlaces de hidrógeno N-H...S con el grupo tiosemicarbazona. En esta estructura no se establecen interacciones de tipo apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre estos anillos (Fig 3.28 y Tabla 3.12).



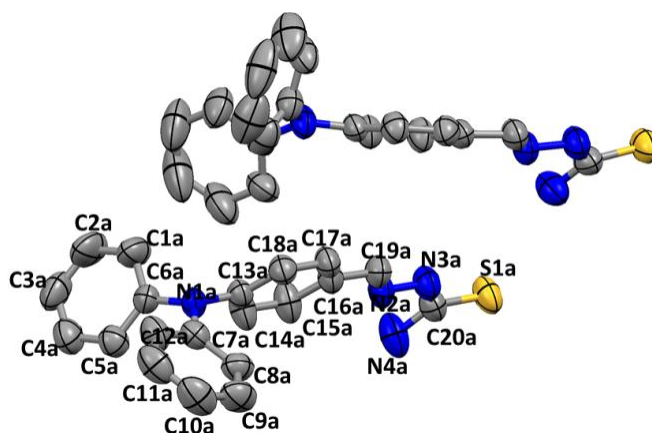


Figura 3.27- Unidad asimétrica de (*E*)-2-[4-(difenilamino)benciliden]hidrazinacarbotioamida.

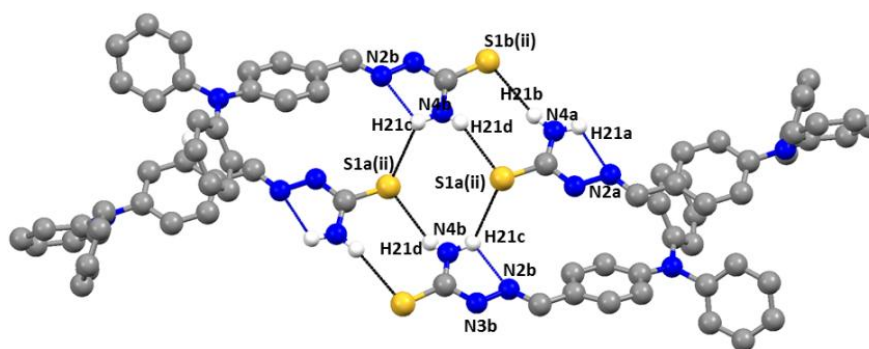


Figura 3.28- Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de (*E*)-2-[4-(difenilamino)benciliden]hidrazinacarbotioamida.

Tabla 3.12 Enlaces de hidrógeno (*E*)-2-[4-(difenilamino)benciliden]hidrazinacarbotioamida.

<b>D—H...A</b>	<b>D—H ( Å )</b>	<b>H...A ( Å )</b>	<b>D...A ( Å )</b>	<b>D—H...A ( ° )</b>
N(4a)—H(21b)•••S(1b)ii	0.92(3)	2.72(2)	3.620(7)	167(2)
N(4b)—H(21d)•••S(1a)ii	0.76(5)	2.62(2)	3.325(8)	157(4)
N(4b)—H(21c)•••S(1a)ii	0.96(8)	2.77(8)	3.443(6)	128(6)
N(4b)—H(21c)•••N(2b)i	0.96(8)	2.17(9)	2.577(9)	104(6)
N(4a)—H(21a)•••N(2a)i	0.96(8)	2.18(6)	2.619(9)	109(4)

*Códigos de simetría* : (i):  $x, y, z$  (ii)  $2-x, -1-y, -z$

El compuesto (*E*)-2-[4-(difenilamino)benciliden]-*N*-fenilhidrazinacarbotioamida cristaliza en grupo de espacio  $P2_1/c$  (Fig 3.29). La unidad asimétrica se compone de tres fragmentos estructurales, ya que los grupos hidrofóbicos (trifenilamino y el anillo bencénico) están unidos por el fragmento de tiosemicarbazona.

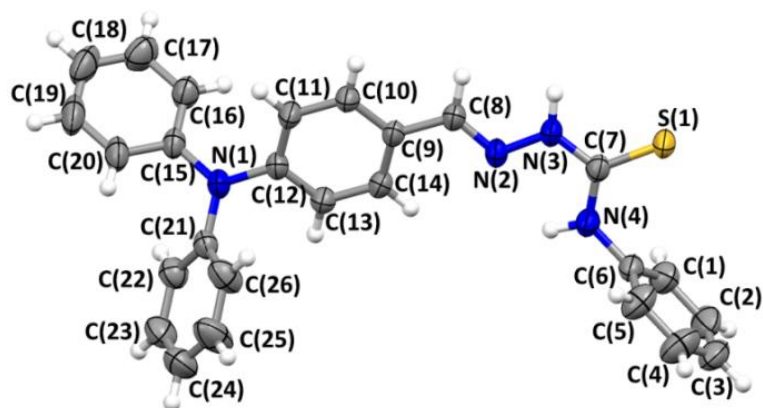


Figura 3.29-Unidad asimétrica del compuesto (E)-2-[4-(difenilamino)benciliden]-N-fenilhidrazinacarbotioamida.

En el empaquetamiento cristalino las fuerzas intermoleculares principales se establecen a través de interacciones N-H...S, formándose sintones intermoleculares (Fig 3.30 y Tabla 3.13). A pesar de contener cuatro grupo fenilo, teniendo en cuenta los valores de ángulos y distancias, no se han encontrado interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre estos anillos.

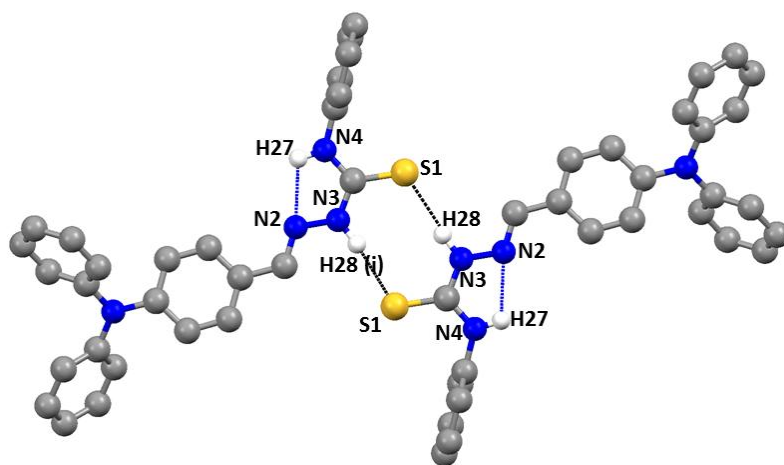


Figura 3.30-Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de (E)-2-[4-(difenilamino)benciliden]-N-fenilhidrazinacarbotioamida.

Sin embargo, es posible un tipo de interacción  $\pi$ - $\pi$  débil entre los anillos bencénicos y el sistema deslocalizado (C=N-NH-C=S-NH) con una distancia al átomo N(3) de 3.834(3) Å y un ángulo de torsión de 4.68(2)° (Fig 3.31).

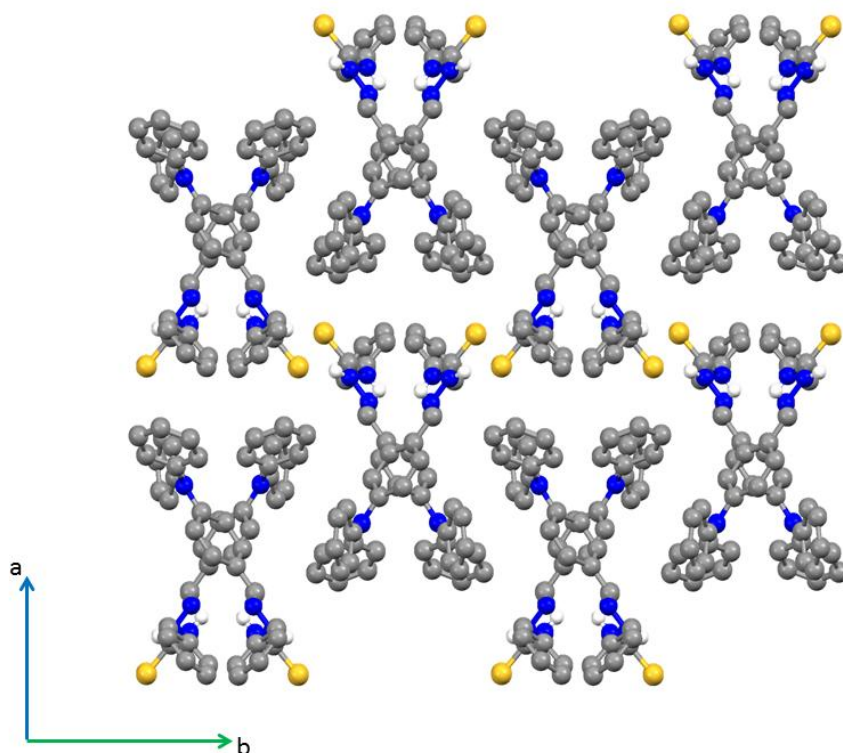


Figura 3.31-Empaquetamiento cristalino de (E)-2-[4-(difenilamino)benciliden]-N-fenilhidrazinacarbotoamida a lo largo del plano *ab*.

Tabla 3.13 Enlaces de hidrógeno (E)-2-[4-(difenilamino)benciliden]-N-fenilhidrazinacarbotoamida.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(4)—H(27)...N(2)	0.88(3)	2.19(3)	2.629(2)	110(2)
N(3)—H(28)...S(1)ii	0.98(3)	2.36(3)	3.318(2)	169(2)

Códigos de simetría : (i):  $-x+2, -y, -z$

### 3.2.8 (E)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-N-fenilhidrazinacarbotoamida.

El compuesto cristaliza en el grupo de espacio P-1 (triclínico). La unidad asimétrica está compuesta por tres fragmentos estructurales (Fig 3.32). Las principales interacciones intermoleculares se establecen a través de enlaces de hidrógeno N-H ...S, además de las interacciones C-H... $\pi$  presentes en la estructura cristalina (Fig 3.33 y Tabla 3.14 ).

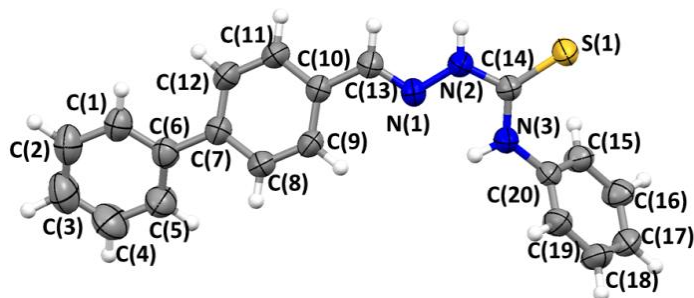


Figura 3.32- Unidad asimétrica del compuesto (*E*)-2-[1,1'-bifenil]-4-metiliden]-N-fenilhidrazinacarbotoamida.

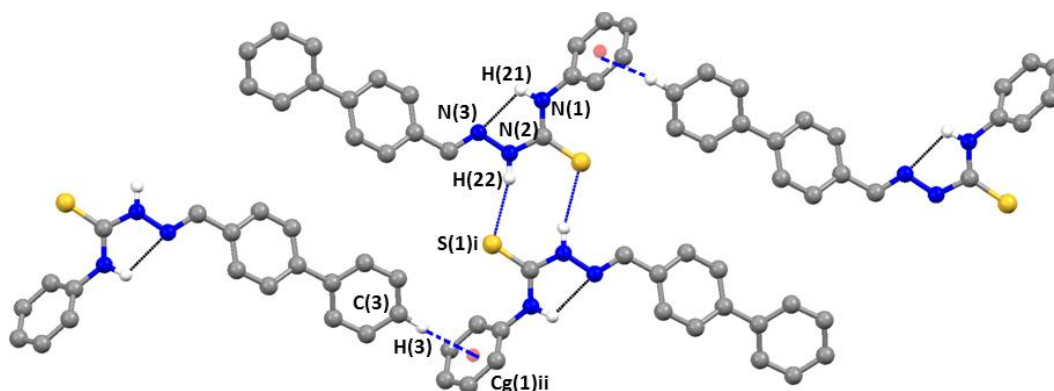


Figura 3.33-Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida).

Tabla 3.14 Enlaces de hidrógeno de (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida).

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(2)—H(22)...S(1)(i)	0.87(4)	2.20(4)	2.608(4)	162.0(3)
N(3)—H(21)...N(1)	0.92(3)	2.54(3)	3.417(3)	109.0(4)
C(3)—H(3)...Cg(1)(ii)	1.01(2)	2.65(5)	3.617(5)	156.0(4)

Códigos de simetría: (i) 2-x, 1-y, 1-z. (ii) 1-x, -1/2+y, 1/2-z

### 3.2.9 1-[4-carboxibutil-2-metil]-N-fenilhidrazinacarbotioamida.

El compuesto cristaliza en el grupo  $P2_1/c$  (monoclínico), la molécula adopta una conformación semi-cerrada, similar a la estructura reportada por Ng<sup>77</sup> (CSD Refcode: JUBMAN) (Fig 3.34). Los valores de distancia N-N (1.380(2) Å y del ángulo diedro C=N-N-C (177.2(2)°) son similares a los encontrados en la CSD ( Cambridge Structural Database).

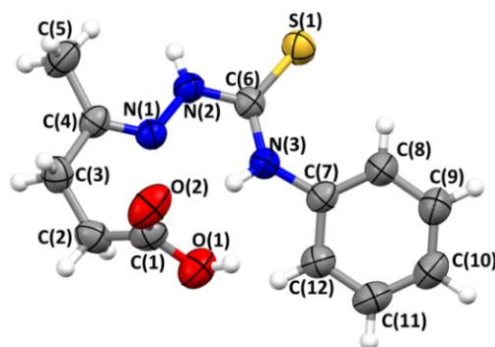


Figura 3.34- Unidad asimétrica del compuesto 1-[4-Carboxibutil-2-metil]-N-(fenilhidrazinacarbotioamida).

En el empaquetamiento cristalino, las interacciones fuertes se establecen entre el grupo ácido y el grupo tiosemicarbazona a través de enlaces de hidrógeno fuertes N-H...O y O-H...S. Por otra parte, también están presentes interacciones menos intensas de tipo C-H...O (Fig 3.35 y Tabla 3.15). Las moléculas están conectadas, forman cadenas en *zig-zag* cristalográficamente relacionadas por un plano *c* de deslizamiento. Las interacciones intramoleculares N-H...N estabilizan la conformación (Fig 3.36).

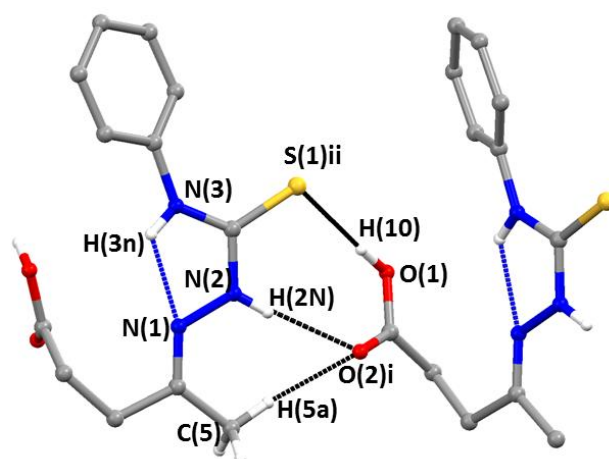


Figura 3.35- Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de la 1-[4-carboxibutil-2-metil]-N-(fenilhidrazinacarbotioamida).

<sup>77</sup> Ng, S "Structure of 2-[1-(2-carboxyethyl)ethylidene]hydrazinecarbothioamide". Acta Cryst, 1992, C48, 2057-2058

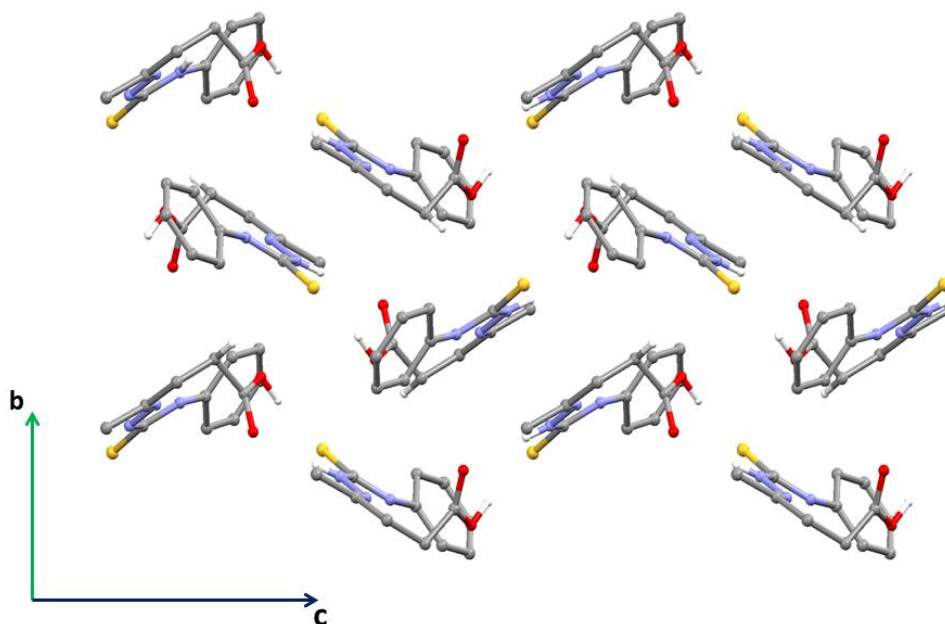


Figura 3.36- Empaquetamiento cristalino de la 1-[4-carboxibutil-2-metil]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida) a lo largo del plano *ab*.

Tabla 3.15- Enlaces de hidrógeno del la 1-[4-carboxibutil-2-metil]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida)

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(3)—H(3n)...N(1) (i)	0.81(2)	2.06(2)	2.547(2)	118.1(2)
N(2)—H(2n)...O(2) (ii)	0.83(3)	2.19(2)	3.013(2)	174.0(2)
C(5)—H(5a)...O(2) (ii)	0.96(2)	2.23(3)	3.184(3)	174.0(2)
O(1)—H(10)...S(1) (iii)	0.92(3)	2.24(3)	3.160(2)	174.0(3)

Códigos de simetría: (i)  $x, y, z$  (ii)  $x, -y+1/2, z+1/2$  (iii)  $x, -y+1/2, z-1/2$

### 3.2.10 (*E*)-2-[(*E*)-2-metil-3-feniliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida).

El compuesto cristaliza en el grupo de espacio  $Pba2_1$  (ortorómbico). La unidad asimétrica está formada por dos moléculas independientes. Ambas moléculas tiene una configuración plana. Los ángulos diedros entre los anillos bencénicos (C1a-C6a), (C12a-C17a) y el grupo tiosemicarbazona para la molécula (a) tienen valores de  $5.37(2)^\circ$  y  $2.64(3)^\circ$ , respectivamente (Fig 3.37). En la molécula (b), los ángulos entre bencenos (C1b-C6b) (C12a-C17a) son iguales a  $14.12^\circ$  y  $5.67(2)^\circ$ . En el cristal se establecen interacciones N-H...S formando dímeros no centrosimétricos. Teniendo en cuenta los valores geométricos de ángulo y distancia de interacción C-H...S, podemos considerar la existencia de un enlace de hidrógeno débil (Fig 3.38 y Tabla 3.16).

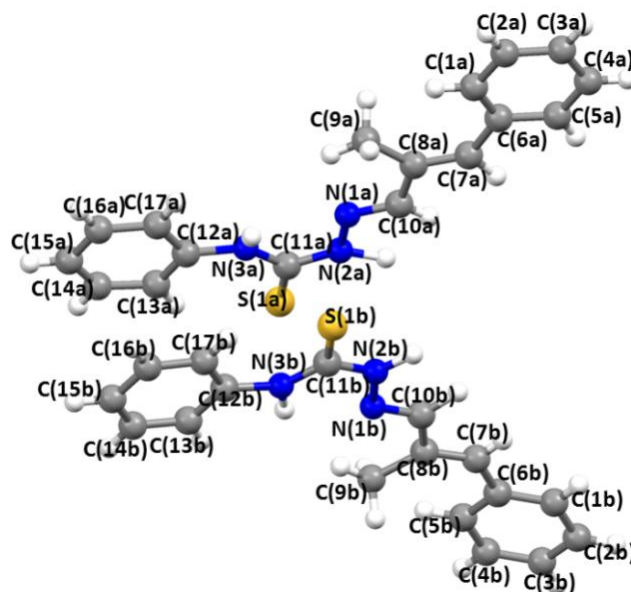


Figura 3.37- Unidad asimétrica del compuesto (*E*)-2-[(*E*)-2-metil-3-fenilaliliden]-*N*-fenilhidrazinacarbotoamida.

En la estructura cristalina se establecen interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos con valores de distancia centroide-centroide y ángulos de desplazamiento próximos a los valores característicos para estas interacciones (distancia Cg1-Cg2 = 3.907(2) Å , ángulo interplanar 8.9(5)°, ángulo de desplazamiento 4.79 (2)°).

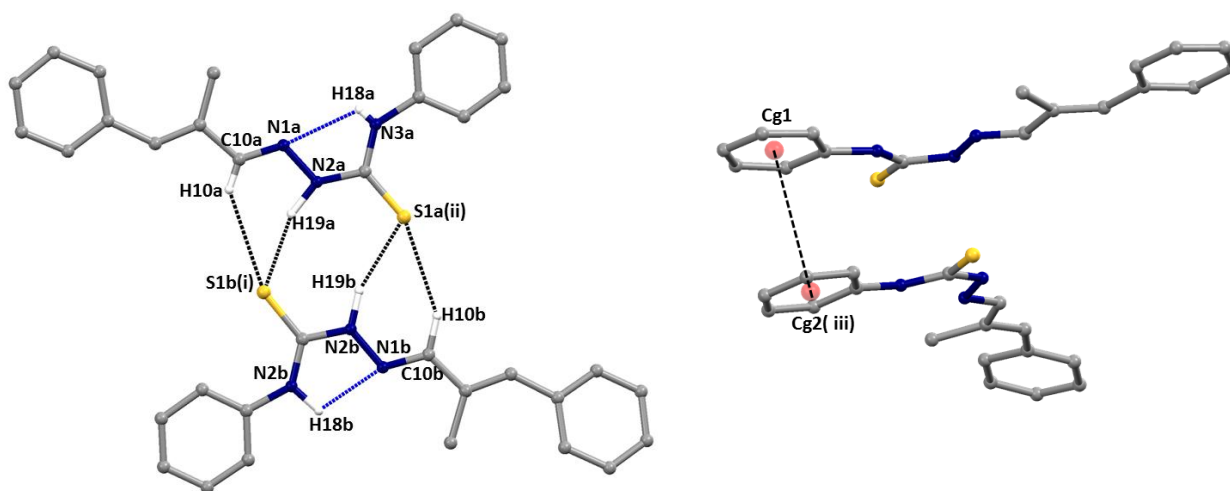


Figura 3.38-a) Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino. b) Interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$ .

Tabla 3.16- Enlaces de hidrógeno del (E)-2-((E)-2-metil-3-fenilaliliden)-N-fenilhidrazinacarbotioamida.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(2a)—H(19a)•••S(1b)(i)	1.14(4)	2.28(9)	3.369(6)	161.0(7)
N(2b)—H(19b)•••S(1a) (ii)	1.08(3)	2.39(5)	3.427(6)	161.0(4)
C(10b)—H(10b)•••S(1a) (ii)	1.01(2)	2.65(5)	3.617(5)	156.2(4)
C(10a)—H(10a)•••S(1b) (ii)	0.88(5)	2.98(5)	3.72(4)	143.0(4)

Códigos de simetría: (i)  $1/2-x, 1/2+y, 1/2+z$ , (ii)  $1/2-x, -1/2+y, 1/2+z$

### 3.3 Descripción de las estructuras pertenecientes a la familia de las semicarbazonas.

#### 3.3.1 (E)-2-[(4-piridil)-4-metiliden]-N-fenilhidrazinacarboxamida y (E)-2-(3-piridil)-4-metiliden)-N-(fenilhidrazinacarboxamida).

Los compuestos cristalizan en el grupo de espacio  $P2_1/c$ . En la estructura (E)-2-[(4-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarboxamida), el ángulo diedro entre el anillo piridina (C1-C5-N1) y el anillo bencénico (C8-C13) es de  $54.15(3)^\circ$ . Los ángulos que se forman con el fragmento semicarbazona (C6-N2-N3-C7-N4-O1) son  $42.15(2)^\circ$  y  $23.99(3)^\circ$ , respectivamente para el anillo piridina y el anillo bencénico (Fig. 3.39 a). En la estructura (E)-2-(3-piridil)-4-metiliden)-N-(fenilhidrazinacarboxamida), los valores de los ángulos son similares a los calculados para el compuesto donde el átomo de N está en posición *para*. Las interacciones que se establecen para ambas moléculas en la red cristalina son las mismas, consecuencia de enlaces de hidrógeno fuertes N-H...O para formar sintones centrosimétricos (Fig. 3.40 y Tablas 3.17 y 3.18). En el caso de la estructura (I), con el átomo de N en posición *para*, se establecen además interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  (Fig. 3.41).

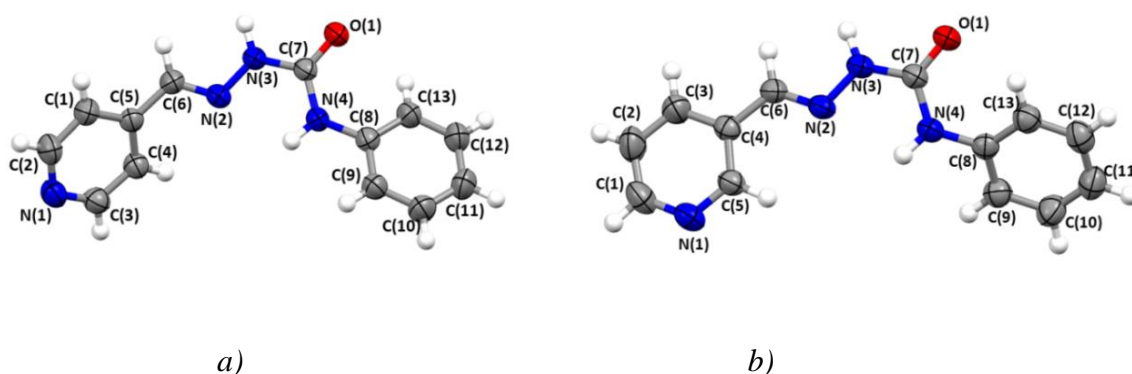


Figura 3.39- Unidades asimétricas de los compuestos (E)-2-[(4-piridil-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarboxamida) (Estructura I) y (E)-2-(3-piridil 4-metiliden)-N-(fenilhidrazinacarboxamida) (Estructura II).



Existen diferencias significativas en la conformación de estas dos estructuras, si comparamos ambas con la depositada en la CSD (Ref Code: EMPIEW ), donde el átomo N se encuentra en posición *meta*. De acuerdo con los valores de los ángulos diedros, la molécula tiene una conformación plana. En el cristal no se establecen los homosintones N-H•••O, sino enlaces de hidrógeno fuertes de tipo N-H•••N (Fig 3.42).

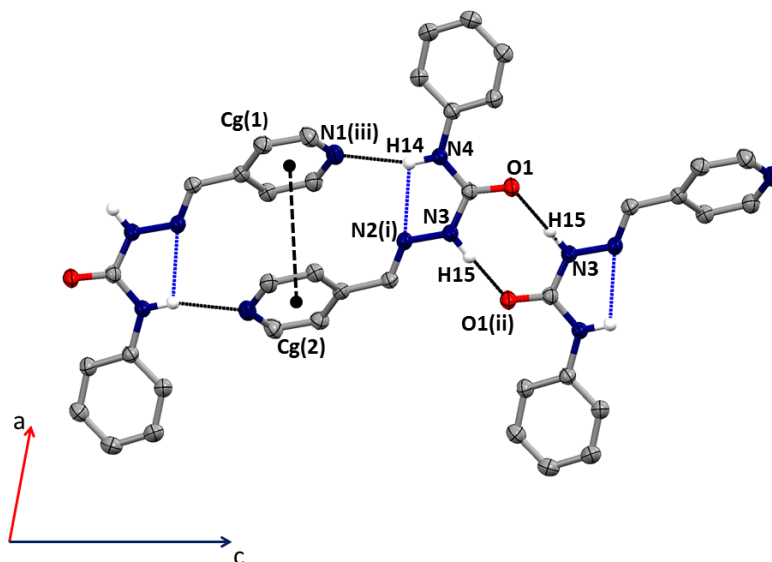


Figura 3.40-Representación de los enlaces de hidrógeno y otras interacciones en el empaquetamiento cristalino de la (E)-2-[(4-piridil-4-metiliden]-N-fenilhidrazinacarboxamida.

Tabla 3.17- Enlaces de hidrógeno de la (E)-2-[(4-piridil-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarboxamida)

D—H•••A	D—H ( Å )	H•••A ( Å )	D•••A ( Å )	D—H•••A ( ° )
N(4)—H(14)•••N(2)(i)	0.91(4)	2.29(2)	2.685(2)	105.4(2)
N(3)—H(15)•••O(1) (ii)	0.93(2)	1.91(2)	2.833(2)	172.(2)
N(4)—H(14)•••N(1) (iii)	0.91(2)	2.24(2)	3.122(3)	161.8(18)

Códigos de simetría: (i)  $x, y, z$  (ii)  $-x+1, -y, -z+2$ , (iii)  $-x+1, -y, -z+1$

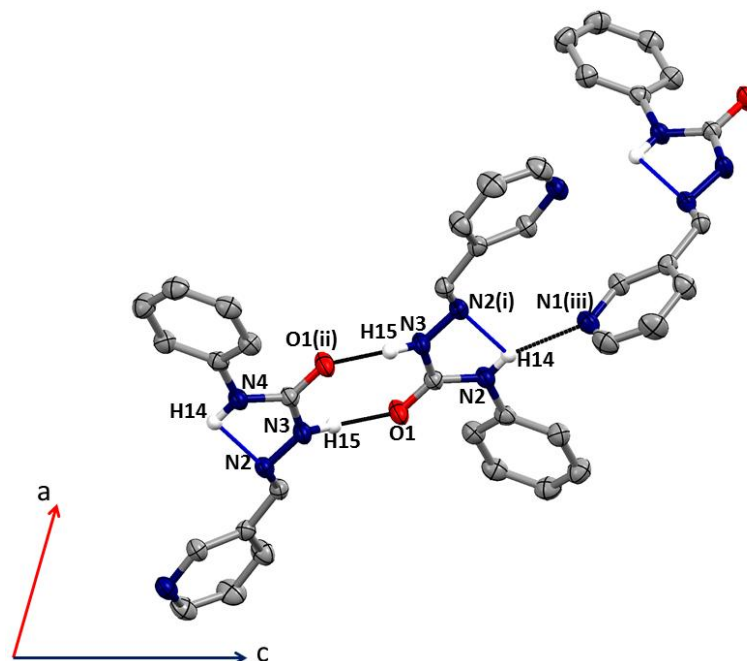


Figura 3.41- Interacciones en el empaquetamiento cristalino de la (E)-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarboxamida). (Estructura II).

Tabla 3.18-Enlaces de hidrógeno (E)-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarboxamida).

D—H···A	D—H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D—H···A (°)
N(4)—H(14)···N(2)(i)	0.91(4)	2.30(2)	2.685(2)	105.4(16)
N(3)—H(15)···O(1) (ii)	0.93(2)	1.91(3)	2.833(2)	172.0(19)
N(2)—H(14)···N(1) (iii)	0.91(2)	2.24(2)	3.122(2)	161.8(18)

Códigos de simetría: (i)  $x, y, z$  (ii)  $1-x, 1-y, 1-z$ , (iii)  $1-x, -1-y, -z$

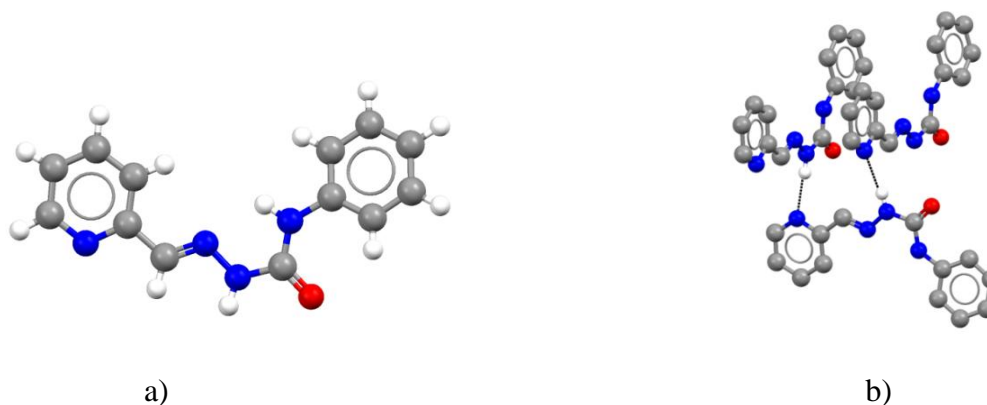


Figura 3.42- a) Unidad asimétrica del la (E)-2-[(2-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarboxamida). b) Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino.

**3.3.2 (2E,2'E)-2,2'-[(1,2-difeniletil)-1,2-dimetiliden] N,N'-(difenilhidrazinacarboxamida) y (2E,2'E)-2,2'-[(1,2-dipiridin-2-il)-1,2-dimetiliden] N,N'-(difenilhidrazinacarboxamida).**

Las estructuras pertenecientes a la familia de las bis(semicarbazonas) se han utilizado como agentes quelatantes por su capacidad de formar complejos con metales pesados como Pb.<sup>78</sup>

Existen comunicaciones previas de estructuras de tipo bis-semicarbazonas en la Base de Datos de Cambridge (Ref Codes: MOMXUI<sup>79</sup> y PALXIJ<sup>80</sup>). Estos compuestos de forma general cristalizaron como solvatos.

Las bis-semicarbazonas obtenidas en este trabajo no contienen moléculas de disolvente en su red cristalina. Los compuestos cristalizan en el grupo espacial centrosimétrico P-1, con centro de simetría en el enlace C7-C7a. El grupo fenil-semicarbazona en ambas estructuras está en posición *trans* (Fig 3.43). Las principales interacciones se establecen en la red cristalina son enlaces de hidrógeno fuertes N-H...O, que forman cadenas infinitas a lo largo del plano *bc*. (Fig 3.44 y Tabla 3.19).

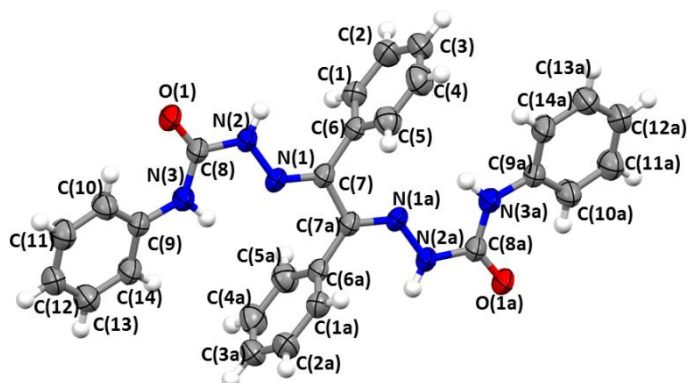


Figura 3.43-Unidad asimétrica del la (2E,2'E)-2,2'-[(1,2-difeniletil)-1,2-dimetiliden] N,N'-(difenilhidrazinacarboxamida).

<sup>78</sup> Battaglia L.P Ferrari. M.B. "Synthesis and Characterization of Lead (II)-semicarbazone complexe.Crystal Structure of dinitro-di-2-pyridylketone of semicarbazone Lead (II) and cyclohexane-1,2-dione bis semicarbazone) dimethylformamide lead(II). Inorganic Chim Acta ,1994,215, 85-90.

<sup>79</sup> Lopez-Torres. E, Mendiola M. "Unreported coordination behavior of a bis semicarbazone ligand in a Lead (II) complex". Polyhedron,2009,28,221.

<sup>80</sup> Battaglia.L.P, Berzolla P.G " Versatile behavior of the cyclo-1,2-dione bis-(semicarbazone) ligand in mono and dinuclear metal complexes". Dalton Translation, 1992, 19, 3089-3095.

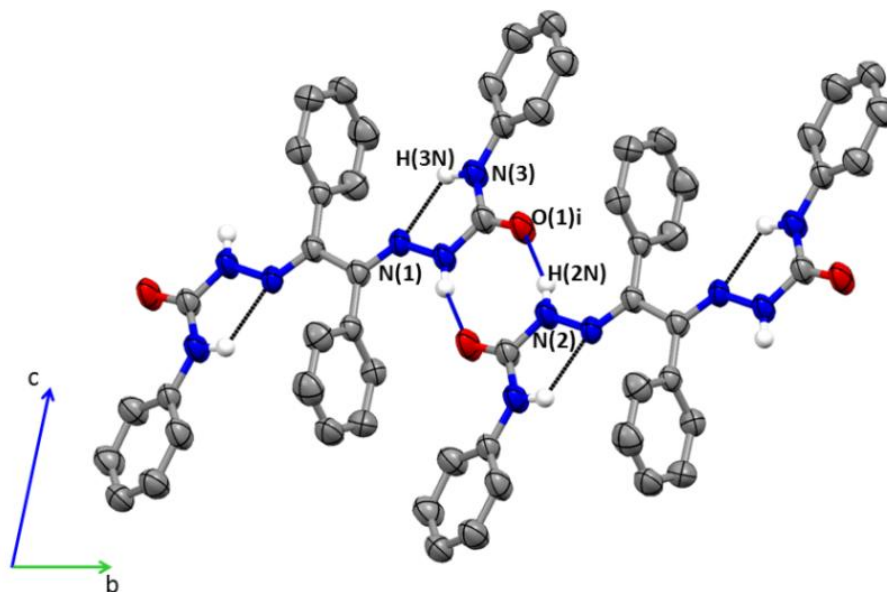


Figura 3.44- Representación de los enlaces de hidrógeno y otras interacciones en el empaquetamiento cristalino de la (2E,2'E)-2,2'-[(1,2-difeniletil)-1,2-dimetiliden] N,N'-(difenilhidrazinacarboxamida).

Tabla 3.19 Enlaces de hidrógeno de la (2E,2'E)-2,2'-[(1,2-difeniletil)-1,2-dimetiliden] N,N'-(difenilhidrazinacarboxamida)

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(3)—H(3n)...N1 (i)	0.93(4)	2.09(6)	2.538(6)	109.4(4)
N(2)—H(2n)...O(1)(ii)	0.91(2)	2.12(6)	2.925(6)	156.0(5)

Códigos de simetría: (i)  $x, y, z$  (ii)  $-x, 1-y, 1-z$

En el caso del compuesto (2E,2'E)-2,2'-[(1,2-dipiridin-2-il)-1,2-dimetiliden] N,N'-(difenilhidrazinacarboxamida) no se forman en la red cristalina los sintones centrosimétricos (Fig 3.45). El átomo de nitrógeno del anillo piridínico solamente está formando enlaces de hidrógeno intramoleculares.

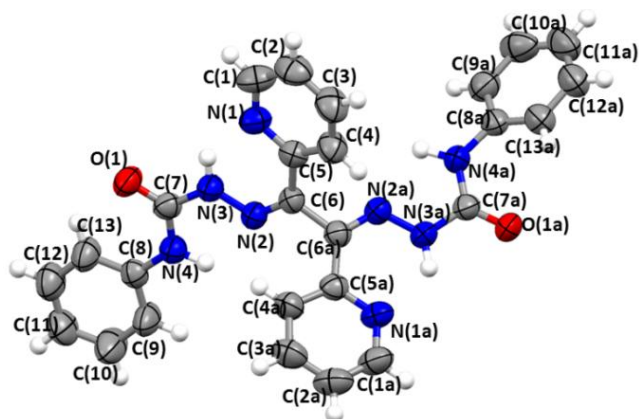


Figura 3.45- Unidad asimétrica del (2E,2'E)-2,2'-[(1,2-dipiridin-2-il)-1,2-dimetiliden] *N,N'*-(difenilhidrazinacarboxamida).

Teniendo en cuenta los parámetros geométricos de ángulo diedro, igual a 2.46(2)°, y la distancia entre los anillos, igual a 3.51 Å, es posible que se establezcan interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los grupos semicarbazona deslocalizados (C=N-NH-C=O-N) en la red cristalina (Fig 3.46 y Tabla 3.20).

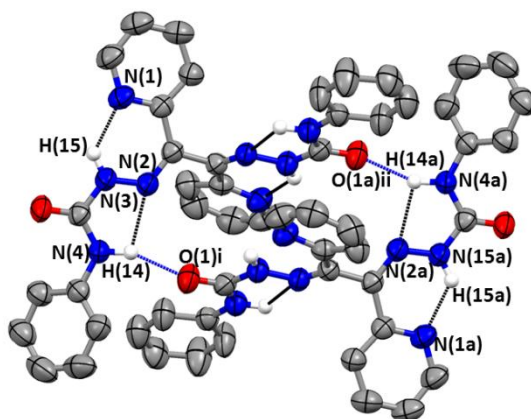


Figura 3.46- Representación de los enlaces de hidrógeno y otras interacciones en el empaquetamiento cristalino de la (2E,2'E)-2,2'-[(1,2-dipiridin-2-il)-1,2-dimetiliden] *N,N'*-(difenilhidrazinacarboxamida).

Tabla 3.20-Enlaces de hidrógeno de la (2E,2'E)-2,2'-[(1,2-dipiridin-2-il)-1,2-dimetiliden] *N,N'*-(difenilhidrazinacarboxamida).

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(3)—H(15)...N1 (i)	0.92(2)	1.97(5)	2.632(5)	127.0(5)
N(4)—H(14)...N3 (ii)	1.00(4)	2.22(6)	2.618(5)	102.4(3)
N(4a)—H(14a)...O1a (ii)	0.92	2.27(7)	3.080(5)	147.0(5)
N(4a)—H(14a)...N2a (ii)	0.92	2.19(5)	2.686(5)	113.0(5)
N(3a)—H(15a)...N(1a) (ii)	0.92	1.93(5)	2.626(5)	131.0(5)

Códigos de simetría: (i)  $x, y, z$  (ii)  $2-x, -y, 1-z$

### 3.3.3 (*E*)-2-[(4-(difenilamino)benciliden]-*N*-(fenilhidrazinacarboxamida).

El compuesto cristaliza en el grupo de espacio *P*-1. La unidad asimétrica está formada por dos moléculas independientes formando un dímero (*Fig* 3.47). Se puede considerar que para la molécula (a), se forma un sistema conjugado extendido, formado por los anillos bencénicos (C1a-C6a) y (C9a-C12a) (los valores de ángulos diedros se encuentran entre 175.57° y 176.74°). En la red cristalina se establecen interacciones similares a las del compuesto (*E*)-2-(4-(difenilamino)benciliden)hidrazinacarbotoioamida (O sustituido por S). Las interacciones se establecen a través de enlace de hidrógeno de naturaleza fuerte, N-H...O, que forman dímeros centrosimétricos (*Fig* 3.48). De la misma manera que ocurre para el compuesto (*E*)-2-(4-(difenilamino)benciliden)hidrazinacarbotoioamida, no se establecen interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  debido al impedimento estérico del grupo trifenilamino (*Tabla* 3.21).

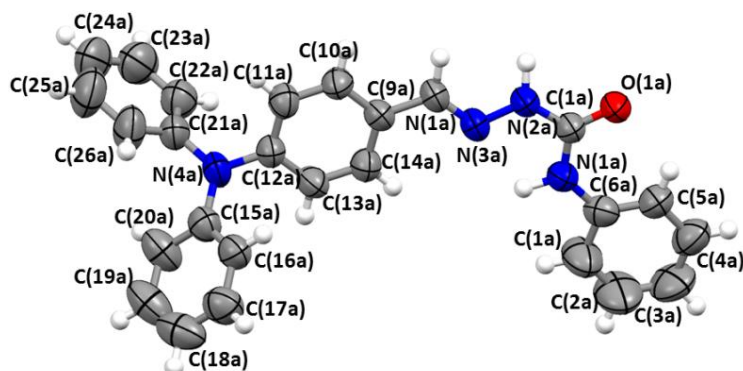


Figura 3.47- Unidad asimétrica del (*E*)-2-[(4-(difenilamino)benciliden]-*N*-(fenilhidrazinacarboxamida).

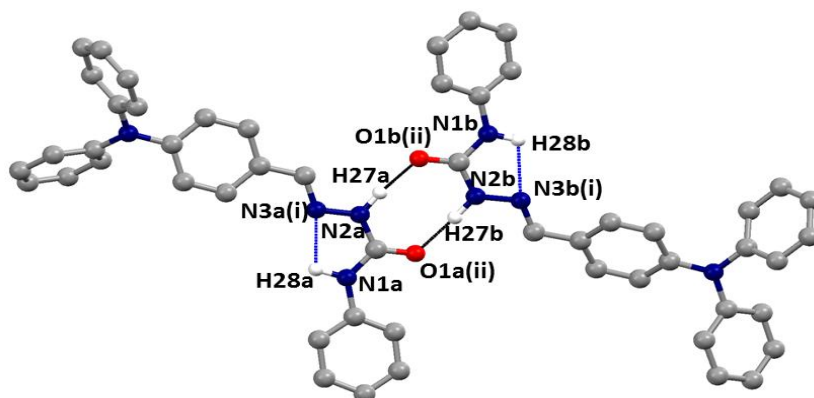


Figura 3.48- Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de la (*E*)-2-[(4-(difenilamino)benciliden]-*N*-(fenilhidrazinacarboxamida).

Tabla 3.21-Enlaces de hidrógeno de la (*E*)-2-[(4-(difenilamino)enciliden]-*N*-(fenilhidrazinacarboxamida).

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(1a)—H(28a)...N3a (i)	1.00(5)	2.14(6)	2.640(6)	109.0(6)
N(1b)—H(28b)...N3b (i)	0.97(8)	2.19(8)	2.628(6)	106.0(6)
N(2b)—H(27b)...O1a (ii)	1.02(8)	1.81(8)	2.832(7)	176.0(3)

Códigos de simetría: (i)  $x, y, z$  (ii)  $2-x, -y, 1-z$

### 3.3.4 (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-*N*-(fenilhidrazinacarboxamida).

La unidad asimétrica esta compuesta por el grupo bifenilo, conectado a través del grupo semicarbazona al anillo bencénico (C15-C20) (Fig 3.49). La molécula adopta una conformación plana, de acuerdo con el ángulo diedro calculado entre el bifenilo y el grupo fenilsemicarbazona, 12.85(2)°. Si comparamos la conformación de esta molécula con su análogo (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetilen]-*N*-fenilhidrazinaticarboxamida, observamos que la diferencia está en la planaridad, debido a que en esta estructura no se establecen interacciones CH... $\pi$  ni de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  con los anillos aromáticos (Figura 3.50).

En el empaquetamiento cristalino se forman los sintones centrosimétricos característicos para el sistema deslocalizado, que extienden la red cristalina a lo largo del plano *ac* (Fig 3.51 y Tabla 3.22).

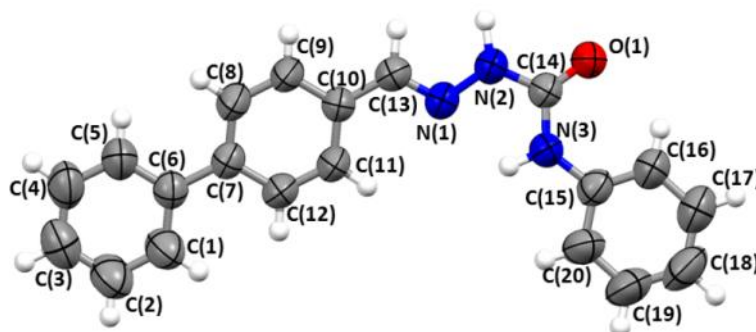


Figura 3.49- Unidad asimétrica de la (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-*N*-(fenilhidrazinacarboxamida).

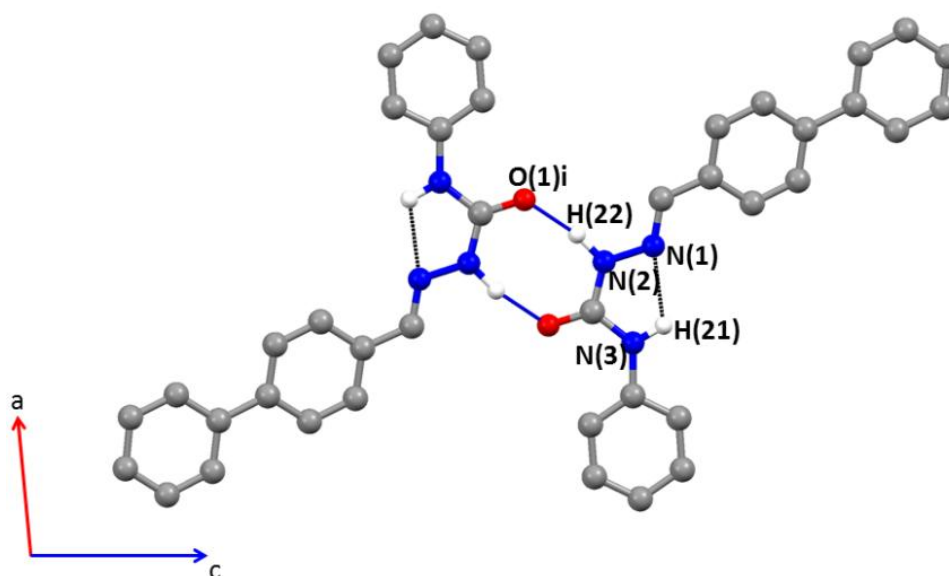


Figura 3.50- Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de la (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-*N*-(fenilhidrazinacarboxamida).

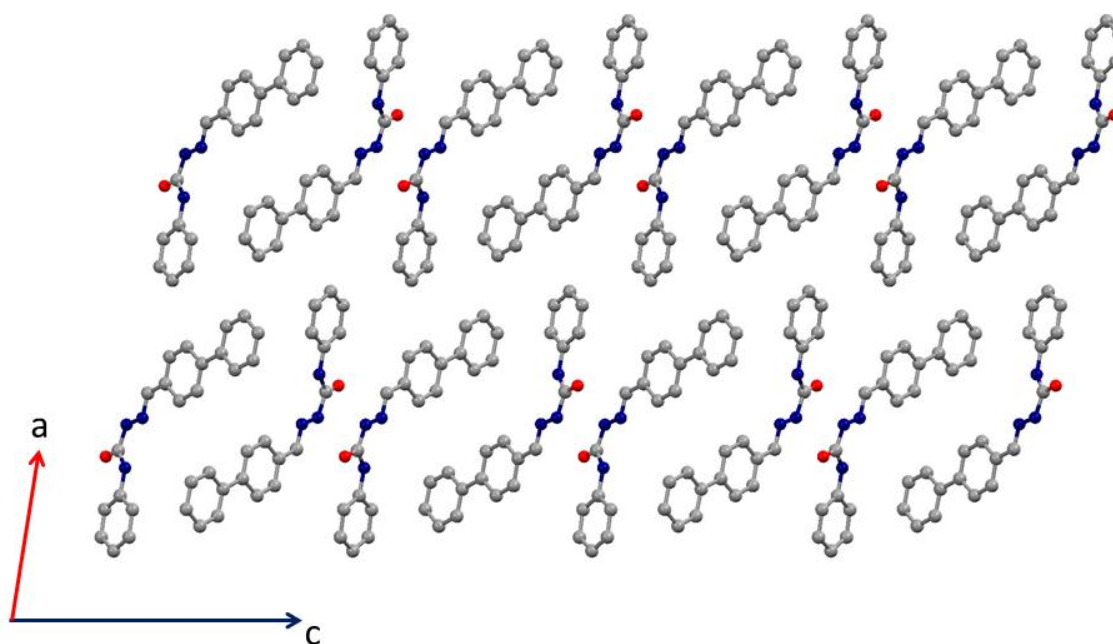


Figura 3.51-Empaquetamiento cristalino de (*E*)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-*N*-(fenilhidrazinacarboxamida) a lo largo del plano *ac*.



Tabla 3.22-Enlaces de hidrógeno de la (E)-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarboxamida).

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(3)—H(21)...N1 (i)	0.94	2.15(6)	2.643(6)	112.0(4)
N(2)—H(22)...O1 (i)	1.06	1.82(5)	2.849(5)	165.0(4)

Códigos de Simetría: (i) 1-x, 3-y, -z

### 3.4 Síntesis de tiazoles

Como se ha mencionado con anterioridad, hemos sintetizado una serie de compuestos derivados de las tiosemicarbazonas previamente preparadas, y también a partir de algunas tiosemicarbazonas encontradas en la bibliografía<sup>81</sup>, de las cuales sus derivados tiazólicos no habían sido obtenidos.

Estructuralmente, lo más significativo de estos compuestos son las interacciones que involucran a los átomos halogenados en la red cristalina, ya sea como aceptores en interacciones de tipo C-H...Halógeno o en las interacciones de tipo halógeno-halógeno (la importancia de las interacciones halógeno-halógeno fue previamente mencionada en el capítulo de revisión bibliográfica).

Existen algunas estructuras depositadas en la CSD y publicadas en *Acta Crystallographica E*, donde el anillo de tiazol se encuentra funcionalizado con grupos fenilo (Ref Code: ATUXOC<sup>82</sup>, FOBZAY<sup>83</sup> and HIVTUC<sup>84</sup>). En el caso de 5-bromo-2-hidrobencaldeido(4-fenil-1,3-tiazol 2-il) hidrazona se forman sintones a través de enlaces de hidrógeno NH...N. En los otros dos ejemplos no se establecen este tipo de interacciones en el cristal, sino a través de los sustituyentes OH del anillo bencénico.

#### 3.4.1 (E)-2-[2-(1,1'-bifenil)-4-metiliden)hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol

El compuesto cristaliza en el grupo de espacio *P-1*. La unidad asimétrica está compuesta por diferentes grupos funcionales, mientras el anillo tiazol funcioanalizado está unido por el anillo

<sup>81</sup> Ng.W, "2-(1-(2-carboxyethyl) ethylidene hydrazidecarbothiamide" *Acta Cryst*, 1992, C48, 2057.

<sup>82</sup> Genc.S, Dege. N. "5-Bromo-2-hydroxybenzaldehyde (4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl hydrazone". *Acta Cryst*, 2004, o889-891.

<sup>83</sup> Dincer.M, Ozdemir N. "2-[(4-phenylthiazol-2-yl hydrazonemethyl] phenol" .*Acta Cryst*, 2005, E61, o1712-o1714.

<sup>84</sup> Dag.C "4-Chloro-2-((4-phneylthiazole-2-yl hydrazonemethyl) phenol". *Acta Cryst*, 2006, E50,365.

de bifenilo a través del fragmento (C=N-N-) (Fig 3.52). En la red cristalina las interacciones se establecen a través de enlaces de hidrógeno NH...N, formándose sintones centrosimétricos (Fig 3.53 y Tabla 3.23).

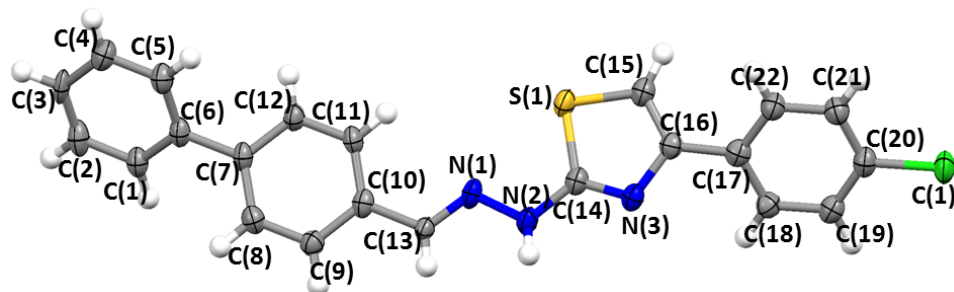


Figura 3.52. Unidad asimétrica del (*E*)-2-[2-(1,1'-bifenil)-4-metiliden)hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol.

Por otra parte, se producen interacciones CH...Cl (distancia H...Cl 2.923(3) Å y ángulo CH...Cl 130.241°) que extienden la red a lo largo del plano *ab* (las distancias están en los rangos de los valores publicados por Boese<sup>85</sup>).

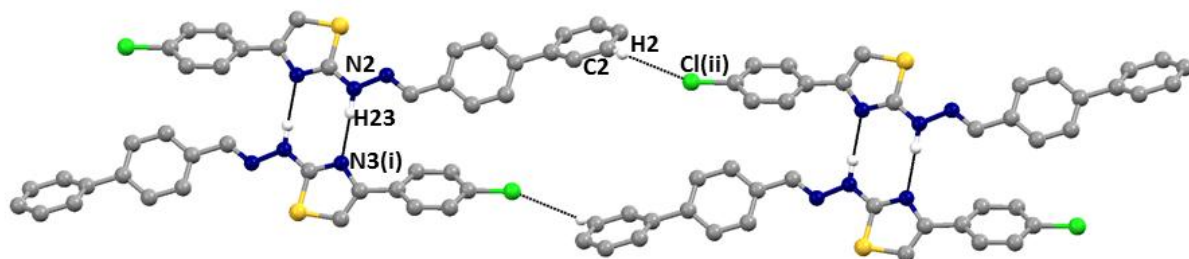


Figura 3.53 Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de (*E*)-2-[2-(1,1'-bifenil)-4-metiliden)hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol.

Tabla 3.23 Enlaces de hidrógeno de la (*E*)-2-[2-(1,1'-bifenil)-4-metiliden)hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(2)—H(23)...N3 (i)	0.93(2)	2.17(7)	3.093(4)	160.0(4)
C(2)—H(2)...Cl(1) (ii)	0.93(1)	2.92(2)	3.594(5)	130.2(5)

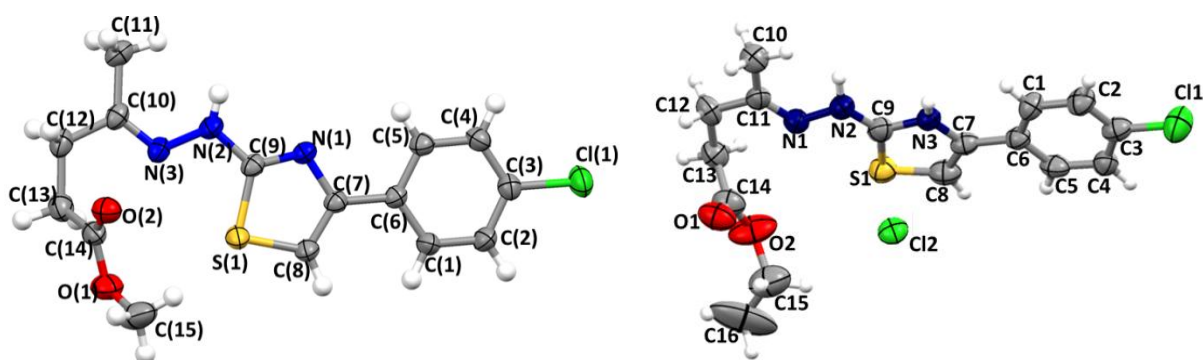
Códigos de simetría: (i)  $x, y, z$  (ii)  $2-x, -y, 1-z$

<sup>85</sup> Boese R, Weiss H "CH...p versus CH...Halogen interactions—the crystal structures of the 4-halogenoethynylbenzenes". Chem. Commun, 1997, 2404.

### 3.4.2 Tiazoles halogenados derivados de 1-[4-carboxibutil-2-metil]-hidrazinacarbotoamida.

Las estructuras descritas en este apartado derivadan del compuesto 1-[4-carboxibutil-2-metil]-hidrazinacarbotoamida<sup>86</sup>. Para la síntesis se utilizaron como solventes dos alcoholes diferentes (etanol y metanol). En la reacción de formación de la tiosemicarbazonas a partir del la cetona y la tiosemicarbazonas, no se produjo ninguna reacción secundaria con el grupo ácido de la cetona. Sin embargo en la reacción de ciclización (síntesis de Hantzsch) se formó el éster para cada una de las reacciones con los dos alcoholes (*Fig 3.54*).

En el caso del compuesto II, obtenido utilizando metanol como disolvente en la reacción, el átomo de halógeno saliente de la  $\alpha$ -halocetona de la reacción  $S_N2$  cristaliza como parte de la unidad asimétrica.



**Estructura I**

**Estructura II**

Figura 3.54-Unidades asimétricas de los tiazoles derivados de 1-[4-Carboxibutil-2-metil]-hidrazinacarbotoamida.

En la estructura cristalina de compuesto (I), las moléculas están conectadas por enlaces de hidrógeno N-H...O que se establecen con el grupo éster y en nitrógeno amínico (*Fig 3.55*).

<sup>86</sup> Ng.S.W "Structure of 2-[1-(2-carboxyethyl)ethylidene]hydrazinecarbothioamide".Acta Cryst,1992, C48, 2057-2058.

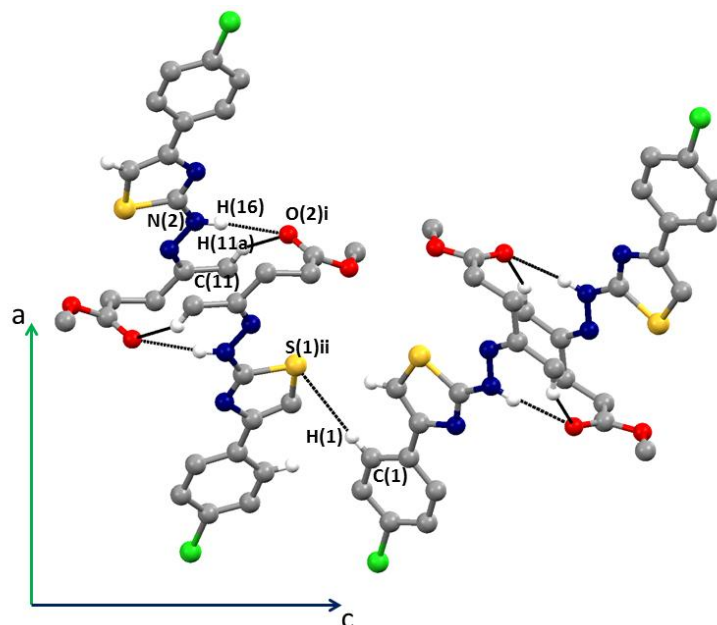


Figura 3.55- Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de (*E*)-5-[2-(5-(4-clorofenil)tiazol)hidrazo]-4-metilpentanoato de metilo.

En la red cristalina de la estructura II, el cloro actúa como átomo aceptor formando enlaces de hidrógeno N-H...Cl, que conectan a las moléculas a lo largo del plano *bc* (Fig 3.56). Además de estas interacciones, se establecen otras más débiles de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos de tiazol (distancia centroide-centroide 3.610(7) Å, y ángulo de desplazamiento 17.95°) que estabilizan la red cristalina en dirección al plano *ab* (Fig 3.57).

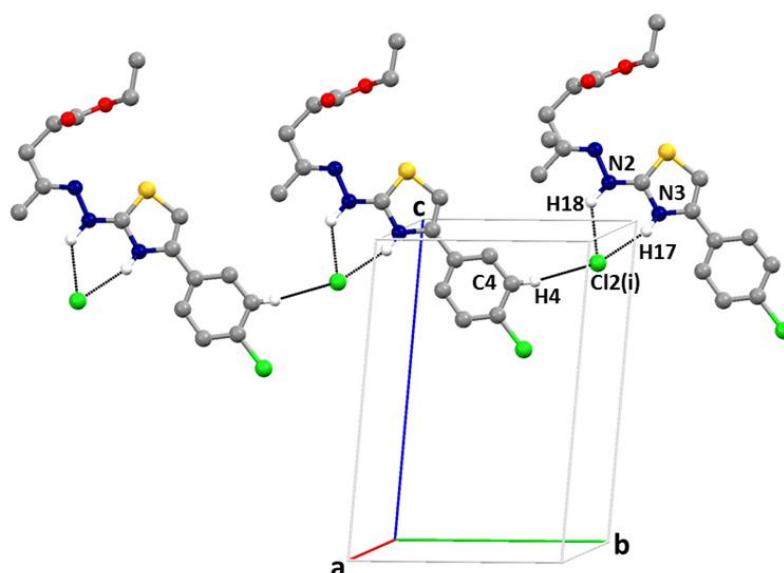


Figura 3.56-Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino del cloruro de (*E*)-5-[2-(5-(4-clorofenil)tiazol)hidrazo]-4-metilpentanoato de etilo.

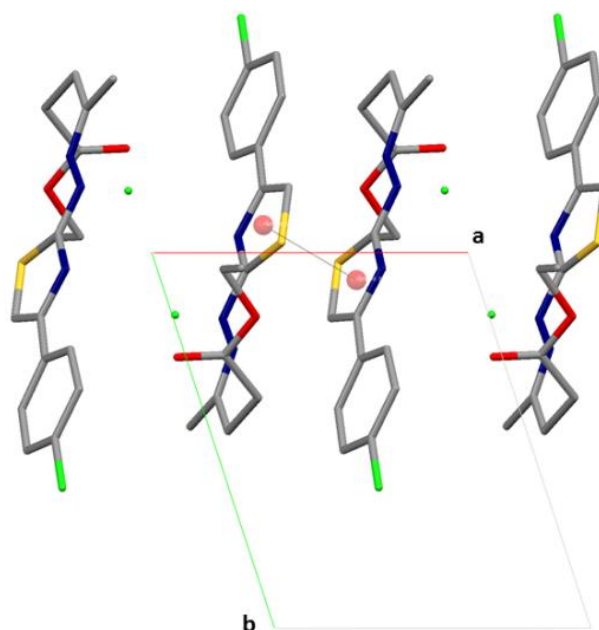


Figura 3.57- Representación de las interacciones del apilamiento  $\pi$ - $\pi$  en el empaquetamiento cristalino de cloruro de (*E*)-5-[2-(5-(4-clorofenil)tiazolinio-2-il)hidrazo]-4-metilpentanoato de etilo.

El compuesto (III) cristaliza en el grupo de espacio P-1 (triclínico). La unidad asimétrica está compuesta por la molécula de tiazol y un anión de bromuro, producto de la reacción de sustitución con el  $\alpha$ -bromocetona (Fig 3.58).

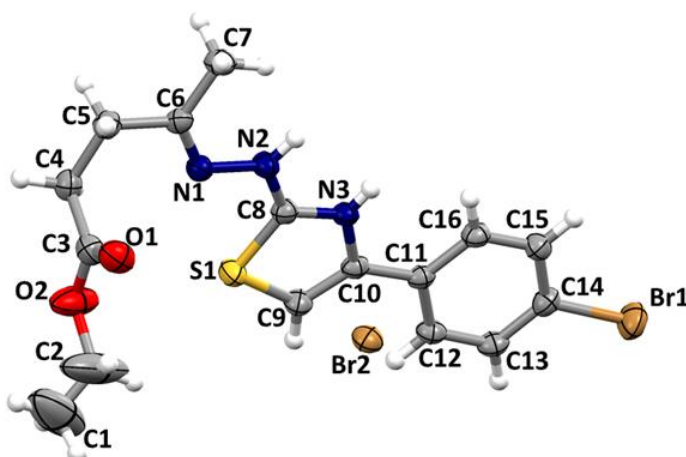


Figura 3.58-Unidad asimétrica del bromuro de (*E*)-5-[2-(5-(4-bromofenil)tiazolinio-2-il)hidrazo]-4-metilpentanoato de etilo.

En el empaquetamiento cristalino se establecen interacciones intermoleculares por enlaces de hidrógeno, con el átomo de bromo como aceptor  $N-H\cdots Br$ , e interacciones de tipo apilamiento  $\pi$ - $\pi$  (distancia  $Cg1-Cg1$  3.62(5) Å, ángulo de desplazamiento 18.60(3)°) (Fig 3.59 y Tabla 3.24).

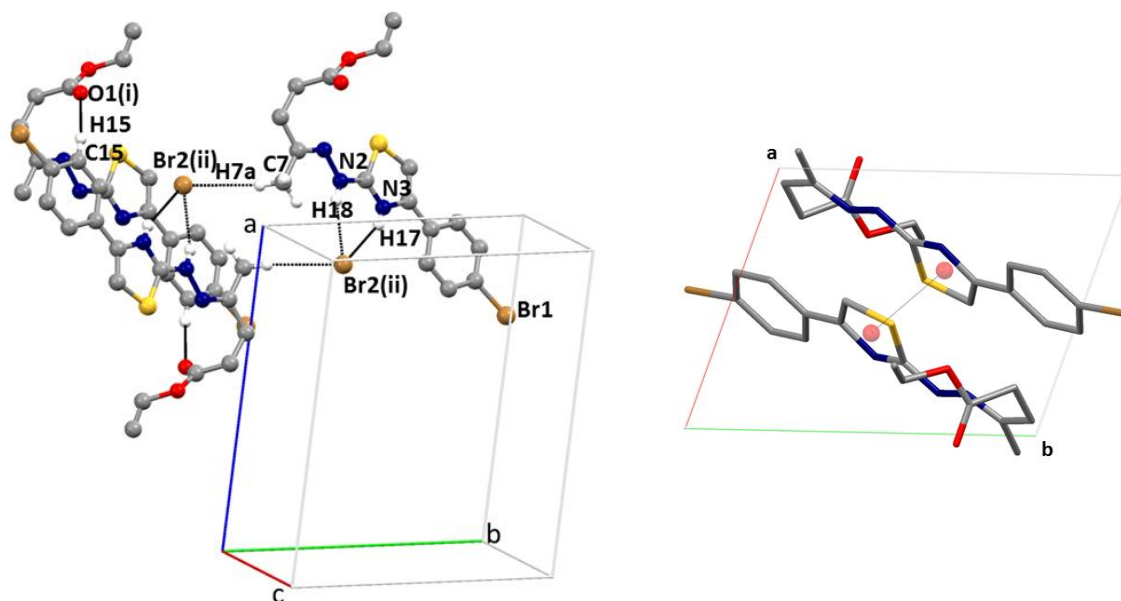


Figura 3.59-Representación de los enlaces de hidrógeno e interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  en el empaquetamiento cristalino del bromuro de (*E*)-5-[2-(5-(4-bromofenil)tiazolínio-2-il)hidrazo]-4-metilpentanoato de etilo.

Tabla 3.24-Enlaces de hidrógeno del bromuro de (*E*)-5-[2-(5-(4-bromofenil)tiazolínio-2-il)hidrazo]-4-metilpentanoato de etilo.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
C(15)—H(15)...O1(i)	0.93(1)	2.47(1)	3.338(4)	153.76(9)
C(7)—H(7a)...Br2(ii)	0.96(2)	2.95(3)	3.88(7)	162.56(6)
N(3)—H(17)...Br2(ii)	0.826(6)	2.468(4)	3.175(2)	156.58(3)
N(2)—H(18)...Br2(ii)	1.03(5)	2.528(4)	3.279(7)	151.80(9)
Códigos de simetría: (i) $x, y, z$ (ii) $-1/2+x, -1/2-y, 1/2+z$				

### 3.4.3 Cloruro de (*E*)-2-[(2-benciliden)-hidracinil]-5-(4-clorofenil)tiazol.

El compuesto deriva de la benzaldehído-tiosemicarbazona<sup>87</sup>. La unidad asimétrica está compuesta por la molécula de tiazol y un átomo de cloro (*Fig 3.60*). En esta reacción, el nitrógeno N1 (Base de Schiff) se protona (en las estructuras anteriores, el nitrógeno tiazólico se protona más fácilmente para compensar la carga).

En la red cristalina se establecen interacciones a través de enlaces de hidrógeno con el átomo de cloro de tipo N-H...Cl y C-H...Cl, siendo las principales interacciones que unen a las moléculas en el cristal (*Tabla 3.26*). Por otra parte, se producen interacciones fuertes de

<sup>87</sup> Kong, L, Qiao, Y, Zhan. "Benzaldehyde thiosemicarbazone". Acta Cryst, 2008, E64, o2412.

naturaleza electrostáticas ente los cloruros (distancia Cl...Cl 3.44(1) Å). Sin embargo, el átomo de Cl(1), sustituido en el anillo bencénico, no participa en interacciones halógeno-halógeno. No se observan interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  para esta estructura (Fig 3.61 y 3.62)

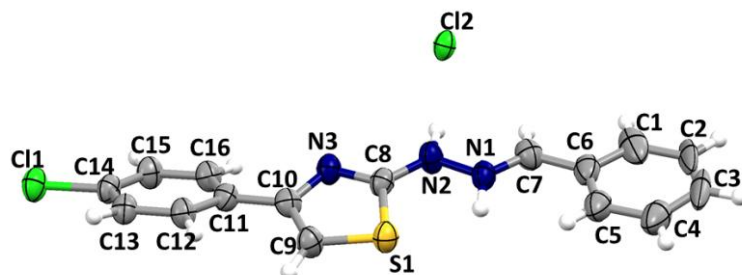


Figura 3.60 Cloruro de (E)-2-[(2-benziliden)hidracinil]-5-(4-clorofenil)tiazol.

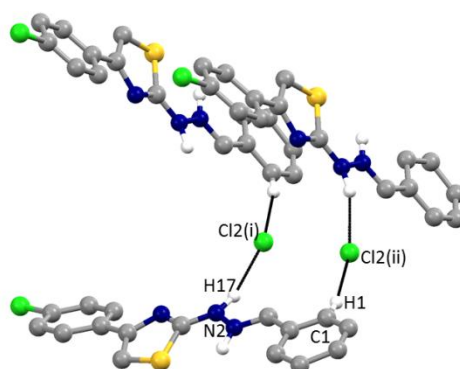


Figura 3.61-Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino del cloruro de (E)-2-[(2-benziliden)hidracinil]-5-(4-clorofenil)tiazol.

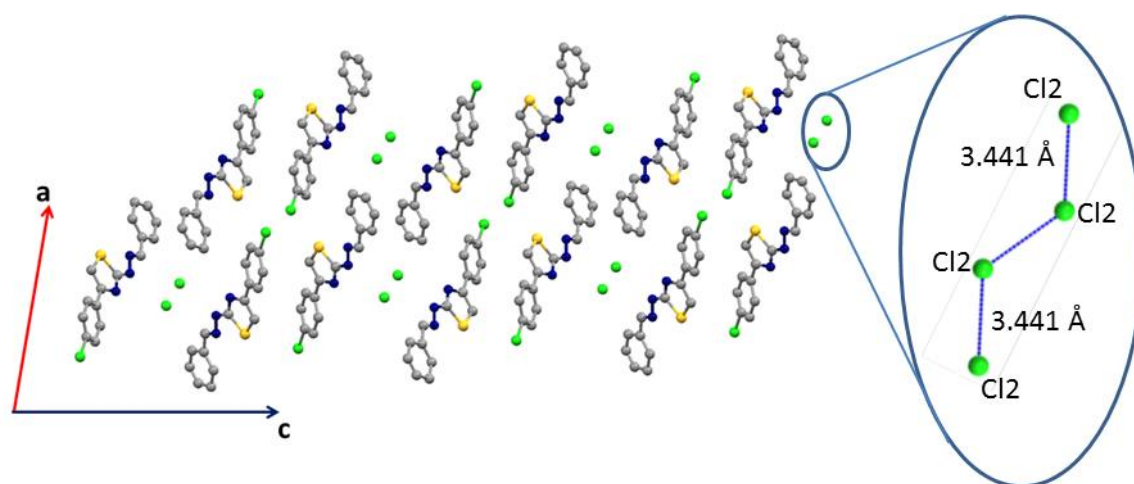


Figura 3.62-Representación del empaquetamiento cristalino y las interacciones cloruro-cloruro

Tabla 3.26 Enlaces de hidrógeno del cloruro de (*E*)-2-[(2-benciliden)-hidracinil]-5-(4-clorofenil)tiazol.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(2)—H(17)···Cl2(i)	0.93(1)	2.33(1)	3.399(4)	167.35(7)
C(1)—H(1)···Cl2(ii)	1.06(2)	2.32(3)	3.335(7)	158.56(6)

Códigos de simetría: (i)  $x, y, z$  (ii)  $-1/2+x, -1/2-y, 1/2+z$

### 3.4.4 (*E*)-2-[(*E*)-2-metil-3-feniliden]hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol

Se obtiene a partir del compuesto 2-metil-3-fenilacrilaldehído-tiosemicarbazona. La unidad asimétrica está formada por dos moléculas independientes formando un dímero (Fig 3.63). En el cristal no se establecen interacciones N-H...S para formar dímeros con el anillo de tiazol. Las principales interacciones intermoleculares son de tipo C-H... $\pi$  C-H...Cl (con los anillos aromáticos y tiazólico) (Fig 3.64 y Tabla 3.27). No se observan interacciones de tipo apilamiento  $\pi$ - $\pi$ .

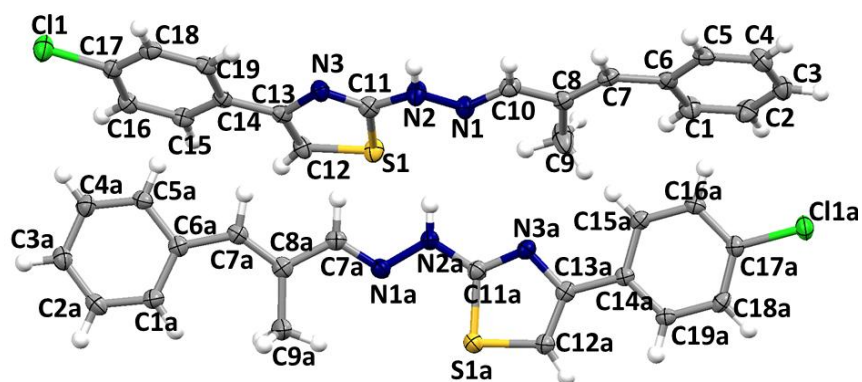


Figura 3.63-Unidad asimétrica del (*E*)-2-[(*E*)-2-metil-3-feniliden]hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol.



Tabla 3.27-Enlaces de hidrógeno de la (E)-2-[(E)-2-metil)-3-feniliden]hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
C(16a)—H(16a)•••Cg1(i)	0.93(1)	2.83	3.535(3)	153.76(9)
C(10a)—H(10a)•••Cg2(ii)	0.96(2)	2.91(3)	3.524(3)	119.56(6)
C(5a)—H(5a)•••Cg3(i)	0.82(2)	2.68(4)	3.385(5)	134.98(3)
C(5)—H(5)•••Cg4(iii)	0.93(1)	2.63(3)	3.375(3)	137.70(4)
C(10)—H(10)•••Cg5(ii)	0.93(3)	2.85(3)	3.533(3)	131.45(6)
C(16)—H(16)•••Cg6(iii)	0.93(3)	2.76(4)	3.485(3)	136.80(9)
C(4a)—H(4a)•••Cl1a(v)	0.94(3)	2.83(3)	3.510(3)	129.59(2)
C(4)—H(4)•••Cl1(iv)	0.95(2)	2.79(2)	3.536(2)	128.12(2)

*Códigos de simetría:* (i)  $1/2-x,y,-1/2+z$  (ii)  $1/2-x,-1+y,1/2+z$  (iii)  $1/2-x,y,-1/2+z$  (iv)  $x-1/2,-y,+z$   
(v)  $x+1/2,-y-1,+z$

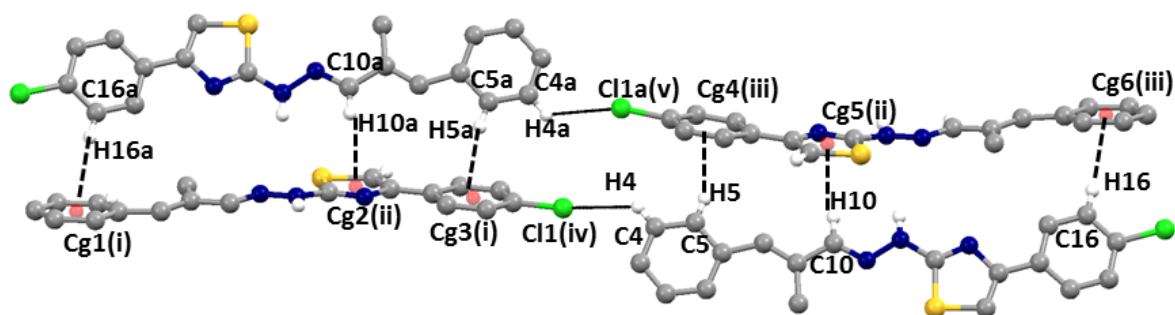


Figura 3.64-Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de (E)-2-[(E)-2-metil)-3-feniliden]hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol.

### 3.5 Familia de compuestos de coordinación con tiosemicarbazonas como ligandos.

En esta parte de la Memoria describiremos las estructuras de los compuestos de coordinación con metales de transición, utilizando como ligandos algunas de las tiosemicarbazonas previamente sintetizadas. Muchos de estos compuestos han sido estudiados por diferentes autores (véase el Capítulo 1) presentando diferentes propiedades biológicas, de ahí que la síntesis y la determinación de las estructuras que se presentan a continuación sea uno de los resultados más relevantes de este trabajo. Para la obtención de los compuestos de coordinación hemos utilizado dos métodos de preparación diferentes: la síntesis convencional (utilizando un reflujo con las proporciones molares ligando-sal del metal) y la hidrotermal.

En estos compuestos de coordinación, las tiosemicarbazonas pueden actuar como ligandos cargados negativamente o como ligandos neutros. En el caso de los ligandos cargados

negativamente, la coordinación se establece por el átomo de azufre a través de la desprotonación del nitrógeno hidrazínico, luego de la posterior enolización. Los valores de distancias C-S y C-N en los complejos se encuentran en el entorno de los del ligando libre, confirmando de esta manera el carácter de tiolato en la estructura cristalina. Debido a la insolubilidad en diferentes disolventes, fue necesario utilizar mezclas de disolventes con el objetivo de obtener los monocristales correspondientes. En la mayoría de los casos, el solvente pasa a formar parte de la estructura cristalina del compuesto final.

### 3.5.1 Ni (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>S)<sub>2</sub>·(C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O)

La unidad asimétrica está compuesta por dos ligandos bidentados, coordinados al níquel(II) con una conformación plano-cuadrada y una molécula de etanol no coordinada al metal (Fig 3.65). La comparación de las distancias C(14)-S(1) y C(14)-N(2) entre el ligando libre y el coordinado en el complejo indican la disminución del carácter de doble enlace de C(14)-S(1) y el incremento del carácter de doble enlace de C(14)-N(2) en el compuesto de Ni(II).

Tabla.3.28 Distancias de en el complejo de Ni(II) y en el ligando libre.

Estructuras	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> S	Ni (C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> S) <sub>2</sub> ·(C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O)
Distancia (C14-S1) Å	1.690(2)	1.732(2)
Distancia (C14-N2) Å	1.341(3)	1.309(3)

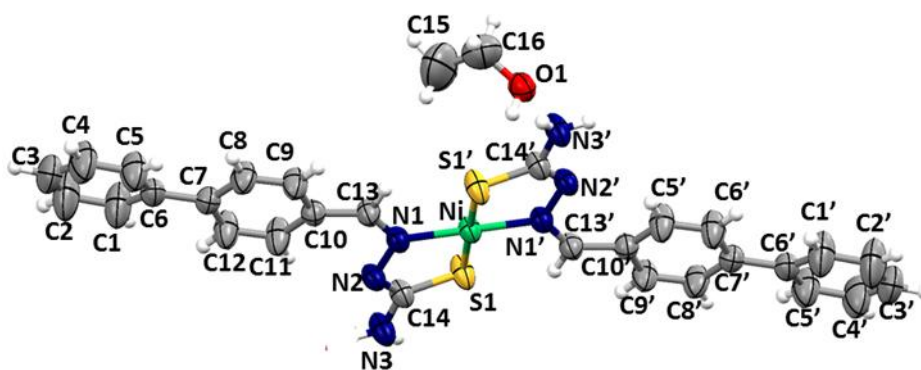


Figura 3.65- Unidad asimétrica del complejo de níquel(II).

Estos resultados concuerdan con el carácter de tiolato de las tiosemicarbazonas, descrito en otros compuestos de coordinación de geometría plano-cuadrada<sup>88,89</sup> (Fig 3.66).

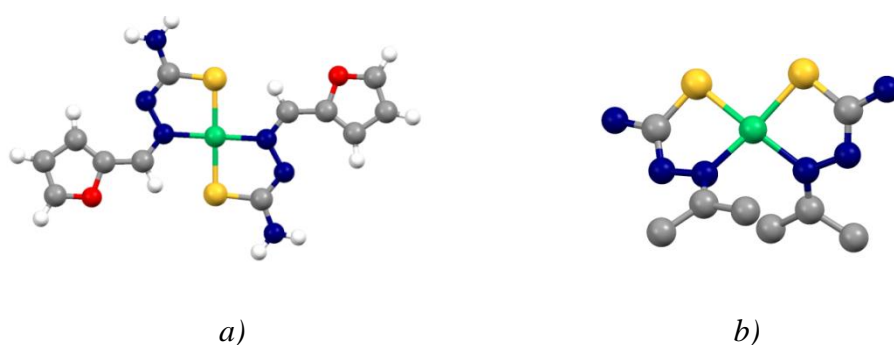


Figura 3.66- Complejos de tiosemicarbazonas con Ni(II) de geometría plano-cuadrada.  
a) Trans-bis(2-furaldeído-tiosemicarbazonato)níquel(II) y b) cis-bis(acetonatiosemicarbazonato)níquel(II).

En el empaquetamiento cristalino, las moléculas de etanol participan en una red de enlaces de hidrógeno intermoleculares N—H•••O, que unen las moléculas independientes en capas a lo largo del eje *a* (Fig 3.67 y Tabla 3.29).

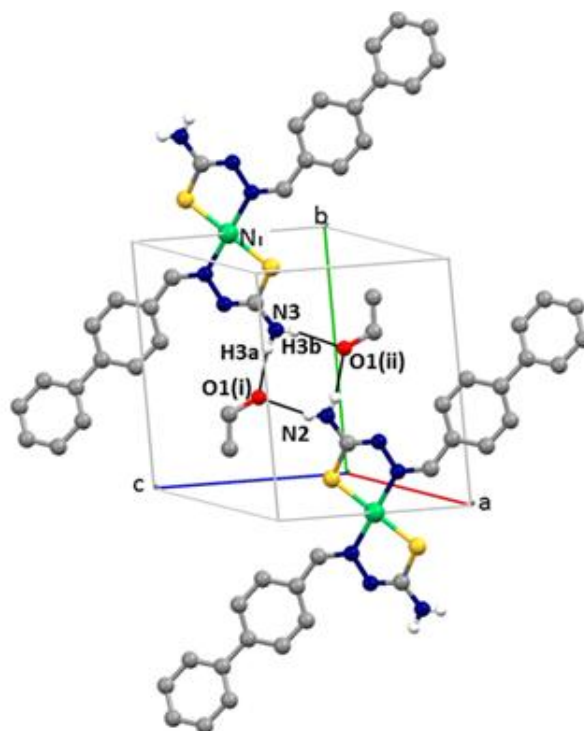


Figura 3.67-Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de  $\text{Ni}(\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{S})_2 \cdot (\text{C}_2\text{H}_6\text{O})$ .

<sup>88</sup> Martínez-Valdes. J “Semicarbazone and thiosemicarbazone-VII. Reactivity of coordinated thiosemicarbazide, molecular and crystal structure of as  $[\text{Ni}(\text{II}) \text{actonethiosemicarbazonate}]_2$ ”. Polyhedron ,1989, 8, 727-730.

<sup>89</sup> Puranik V al et. Structure of bis(2-furaldehyde thiosemicarbazone) nickel (II). Acta Cryst, 1987,C43. 2303.

Tabla 3.29 Enlaces de hidrógeno de Ni (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>S)<sub>2</sub>·(C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O)

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(3)—H(3a)...O1(i)	0.87(4)	2.09(4)	2.942(3)	167.4(3)
N(3)—H(3b)...O1(ii)	0.82(3)	2.20(3)	2.991(3)	164.3(3)

Códigos de simetría: (i)  $x, y, z$  (ii)  $-1/2+x, -1/2-y, 1/2+z$

### 3.5.2 Cu(C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>(NCS) y Co(C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>S)<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O

Los complejos de Cu(I) y Co(III) se obtuvieron por síntesis hidrotetal utilizando la E)-2-(piridin-3-ilmetil)hidrazinacarbotoamida (RefCode: WUKJER<sup>90</sup>). En la base de datos CSD, se han encontrado varios compuestos de coordinación con este ligando; sin embargo, la coordinación no se establece por el grupo tiosemicarbazona, sino por el nitrógeno básico de la piridina (Fig 3.68).

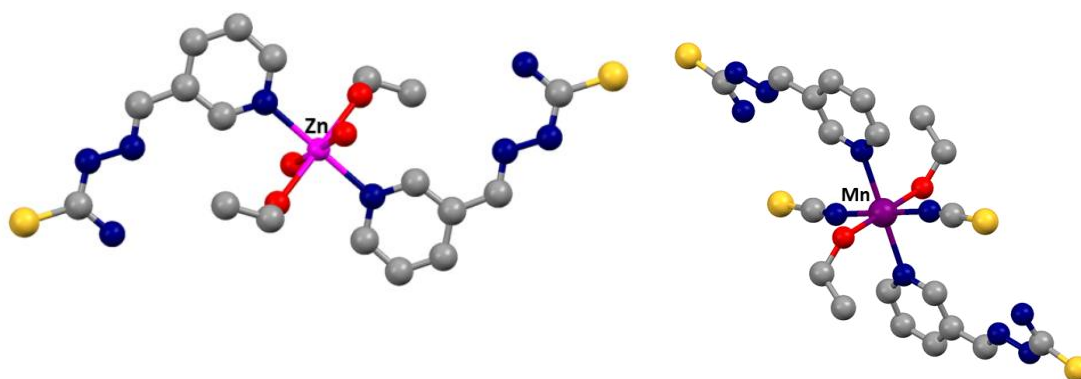


Figura 3.68-Compuestos de coordinación con Mn(II) Zn(II) y el ligando E)-2-(piridin-3-ilmetil)hidrazinacarbotoamida.

En esta estructura el átomo de cobre(I) está ocupando el centro de un triángulo, coordinado a dos tiosemicarbazonas y un anión tiocianato (SCN<sup>-</sup>) (Fig 3.69). En este caso, el ligando actúa como monodentado a través del átomo azufre. Hay dos aspectos relevantes en la síntesis de este compuesto: a) una parte el ligando se descompone para formar el tiocianato, y b) el Cu(II) se reduce para originar un compuesto de Cu(I).

<sup>90</sup> Mendes I.C, Teixeira L.R. "Structural and Spectral Studies of Thiosemicarbazones derived from 3- and 4-formylpyridine and 3- and 4-acetylpyridine" .Journal of Molecular Structure,2001,559, 355-360.

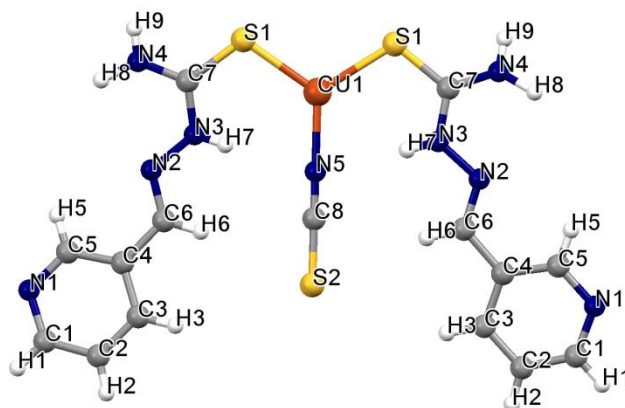


Figura 3.69-Unidad asimétrica del complejo de Cu(I) con (E)-2-(piridin-3-ilmetileno)hidrazinacarbotoioamida.

Hasta el momento, utilizando tiosemicarbazonas, no habían sido descritos complejos de Cu(I) con esta geometría. Un complejo con similar geometría, pero usando como ligando la tiosemicarbazida, fue publicado por Li et al. (CSD: RefCode BIZSIN). Las distancias Cu-S, 2.235 (3) Å, y los ángulos Cu-S-C, 108.41(2)°, están dentro del rango de valores descritos para sistemas similares (2.191-2.282 Å y 107.1°).<sup>91,92</sup>

En la red cristalina se establecen interacciones N-H...N y N-H...S que conectan el complejo a lo largo del plano *bc* (Fig 3.70).

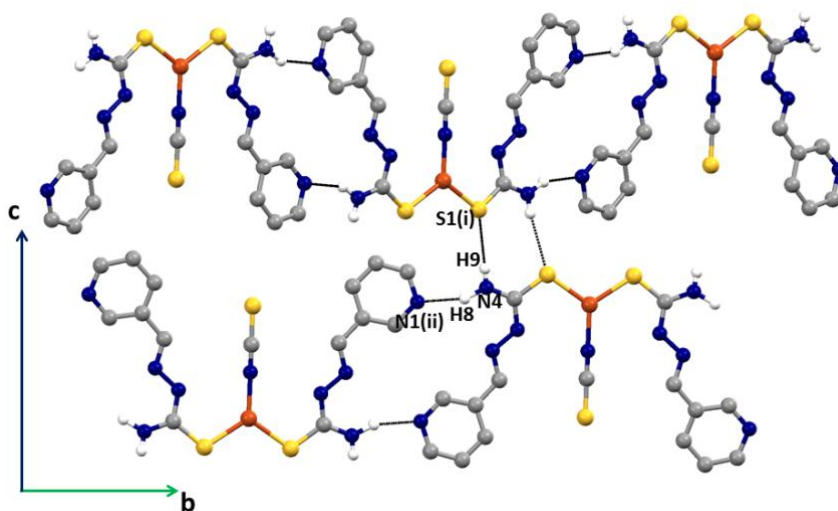


Figura 3.70-Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de  $\text{Cu}(\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{S})_2(\text{NCS})$ .

<sup>91</sup> Li et al "Thiocyanato-*kN*)bis (Thiosemicarbazide *ks*) cooper (I)". Acta Cryst , 2008, E64, 796.

<sup>92</sup> Raper.E "Bis(imidazolidine-2-thione)(thiocyanato-N)copper(I): Preparation, Thermal Analysis and Crystal Structure.". Inorganica Chimica Acta, 1989, 155, 85-89.

Tabla 3.29 Enlaces de hidrógeno de  $\text{Cu}(\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{S})_2(\text{NCS})$

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(4)—H(8)...N1(i)	1.02(3)	2.01(3)	2.979(3)	156.0(2)
N(3)—H(9)...S1(ii)	0.82(3)	2.67(3)	3.480(3)	171.0(3)

Códigos de simetría: (i)  $1-x, -y, -z$  (ii)  $x, 1/2-y, -1/2+z$

### $\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_4\text{S})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

El complejo de 3-piridina tiosemicarbazona con Co(III) cristaliza en forma de dímero con dos moléculas de agua de cristalización (Fig 3.71).

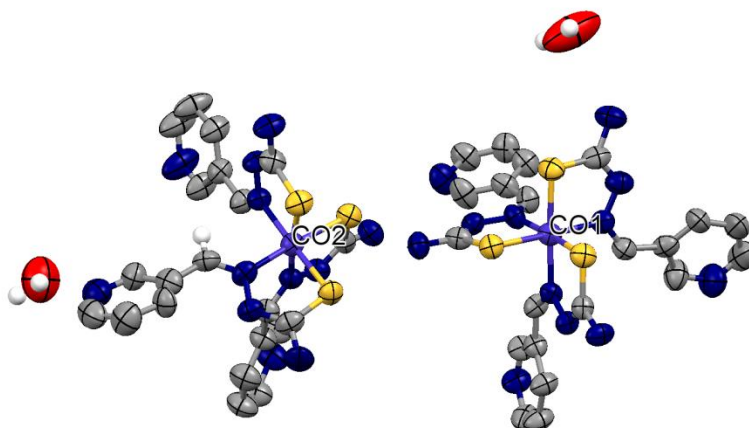


Figura 3.71- Unidad asimétrica del complejo de  $\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_4\text{S})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Este complejo de cobalto se forma por la coordinación de tres ligandos bidentados al metal. Durante la reacción de obtención en condiciones hidrotermales, el Co(II) del acetato de partida se oxida a Co(III). Las distancias de enlace Co-S y Co-N en la esfera de coordinación de los dos dímeros son las siguientes: Co(1)-S [2.140(3), 2.222(3), 2.222(3) Å] Co(2)-S [2.207(3), 2.219(3), 2.236(3) Å] y Co(1)-N [1.963(9), 1.975(9), 1.982(8) Å] Co(2)-N [1.975(9), 1.982(8), 1.998(9) Å]. Los ángulos N-Co-N [92.84(3), 94.49(3)] son superiores a los ángulos S-Co-N [86.05(3), 89.26(3)], confirmando que la coordinación del Co(III) es octaédrica distorsionada. La consulta de las bases de datos cristalográficas lleva a la conclusión de que existe un número muy limitado de estructuras donde tres moléculas de

tiosemicarbazona se coordinen al Co(III) para conformar una geometría de semejante a la del compuesto descrito en este apartado.<sup>93,94</sup>

### 3.6 Discusión General: Estudio comparativo de los resultados de empaquetamiento en estado sólido.

#### 3.6.1 Análisis de la conformación del grupo tiosemicarbazona.

La conformación de las estructuras de tiosemicarbazonas sintetizadas es *trans* respecto al doble enlace C=N, presentan valores promedio de distancias para este enlace cercanos a 1.28 Å. Los valores de distancias más significativos para el grupo tiosemicarbazona en estos compuestos están en el rango de las estructuras depositadas de la CSD, con valores cercanos a 1.37 Å para la distancia (N-N). En cuanto al ángulo diedro (C=N-NH-C) los valores se encuentran estadísticamente en el rango de 169-177°, indicando la geometría plana de este fragmento de tiosemicarbazonas.

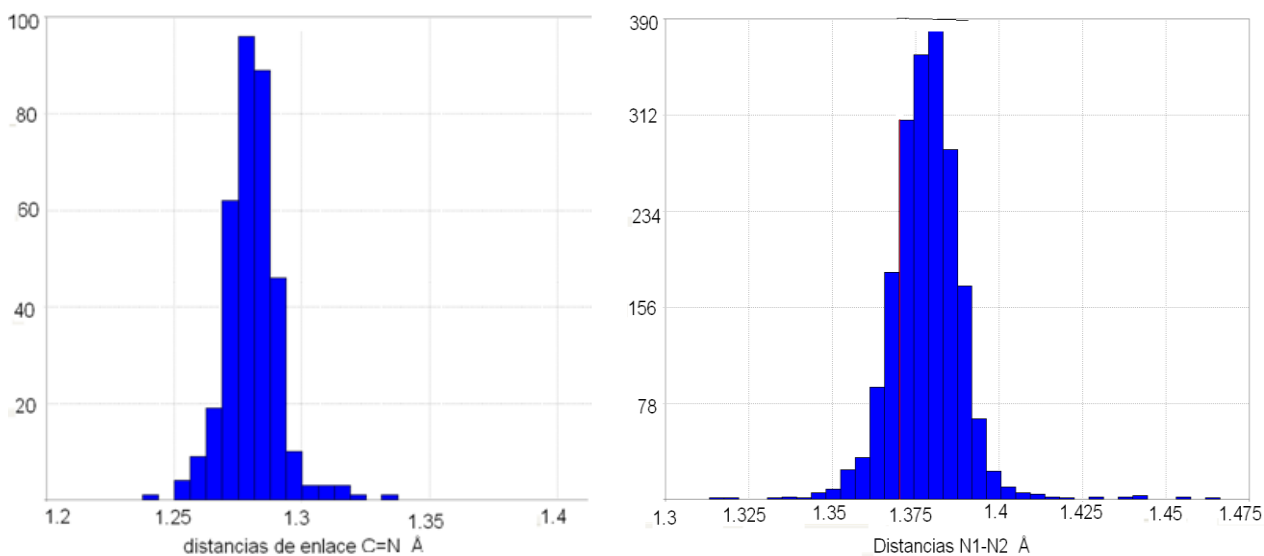


Figura 3.72 Histogramas de las distancias de enlace C=N y N-N para el fragmento (C=N-NH-C) en las tiosemicarbazonas (CSD).

<sup>93</sup> Hakimi M, Takjoo R, Erfaniyan V "Molecular structures and spectroscopic characterization of cobalt(III) and nickel(II) complexes of N-(2-hydroxyethyl)-2-(thiophene-2-ylmethylene)-hydrazinecarbothioamide". Transition Metal Chemistry, 2010, 35, 959-965.

<sup>94</sup> Zhao J, Zhang Y "Tris[N-[(anthracen-9-yl)methyleneamino]thioureato]cobalt(III) tetrahydrate". Acta Cryst, 2008. E64, m1355-m1356.

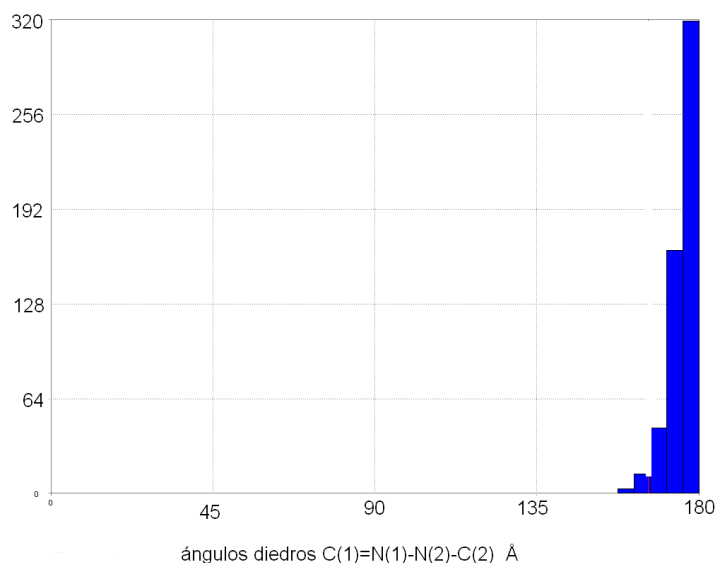


Figura 3.73 Histogramas de los ángulos diedro (C=N-NH-C) para el fragmento tiosemicarbazona (CSD).

### 3.6.2 Derivados de acetofenona.

Todos los derivados de acetofenona en fase cristalina forman cadenas extendidas a través de enlaces de hidrógeno N-H...S, en las cuales se establece el principio de la cooperatividad de enlace. En estas cadenas podemos distinguir dos tipos de disposiciones que se forman a través de estos enlaces teniendo en cuenta los tipos de sintones formados (Fig 3.74). Los sintones que forman las cadenas tipo I son centrosimétricos, mientras que en los sintones que forman las cadenas tipo II las moléculas están relacionadas cristalográficamente por un eje de simetría  $2_1$ .

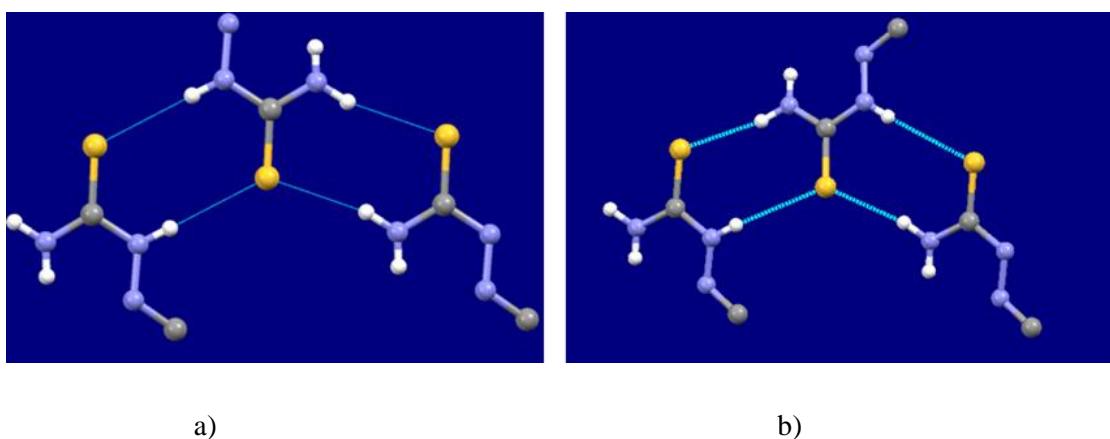
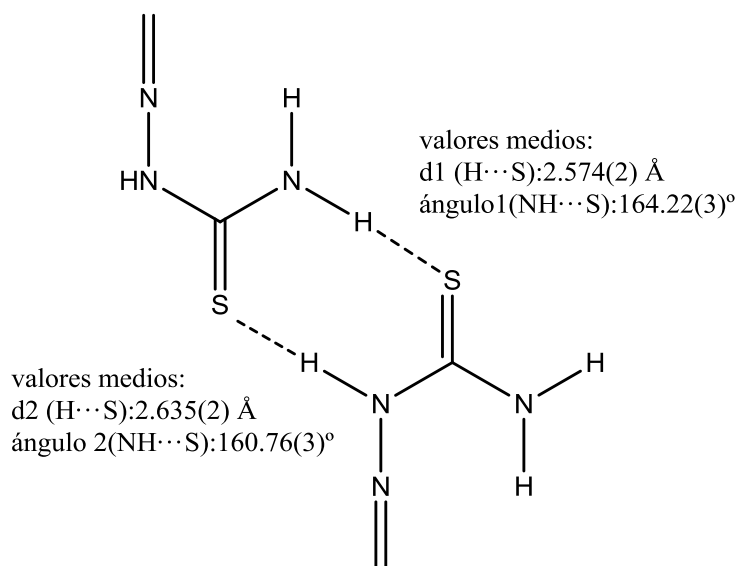


Figura 3.74. Representación de los tipos de cadenas en el empaquetamiento: a) homosintones, y b) heterosintones.

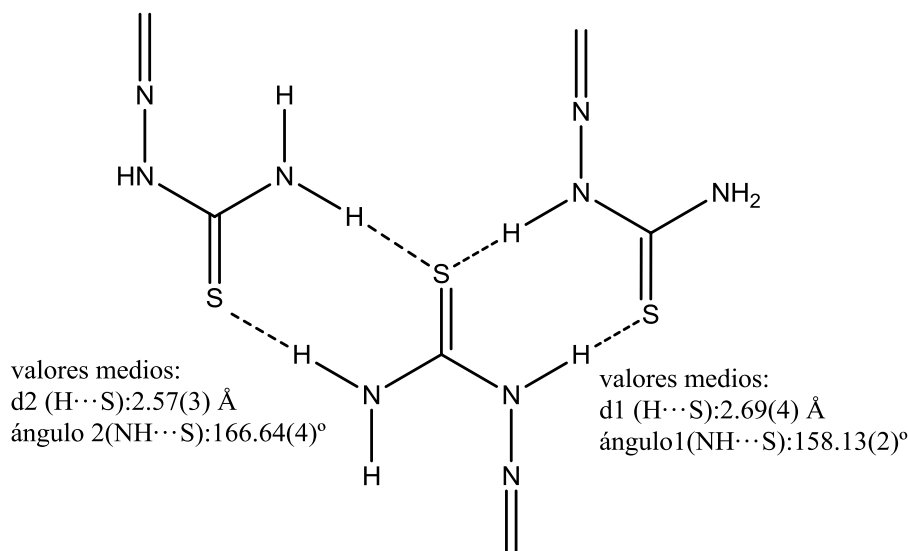


Para los heterosintones, los valores medios de ángulos y distancias de los enlaces de hidrógeno N-H...S (con NH<sub>2</sub>) son iguales a 2.574(2) Å y 164.22(3)°, respectivamente. Estos valores están en los rangos de 2.406(2)-2.784(2) Å y 174.03°-150.120°, dependiendo de los grupos sustituidos en el fragmento de tiosemicarbazona (*Esquema 3.1*). Los valores medios de ángulos y distancias para el enlace N-H...S (con N hidrazínico) son iguales a 2.635(2) Å y 160.765(3)° respectivamente, con rangos de 2.434(2)-2.875(2) Å y 131.48(3)°-176.431(3)°



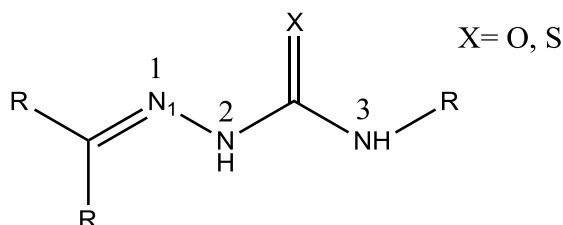
Esquema 3.1. Representación del homosintones N-H...S con valores medios de distancia y ángulo.

Para el homosinton, los valores medios de ángulos y distancias para los enlaces de hidrógeno N-H...S (con el grupo NH<sub>2</sub>) son iguales a 2.574(3) Å y 166.64 (4), respectivamente; estos valores están en los rangos de 2.308(3)-2.739(3) Å y 149.198(4)-175.97(4)°. Para el enlace de hidrógeno N-H...S (con nitrógeno amídico) los valores medios de distancias y ángulos son iguales a 2.69 (2) Å y 158.13 (2), con rangos de 2.45(2)-2.97 (4) Å y 131.48(2)-176.431(2)° (*Esquema 3.2*). Contrastando los valores de distancias y ángulos del enlace de hidrógeno N-H...S que hemos obtenido de las estructuras cristalinas para los derivados de acetofenona con los de la Base de Datos de Cambridge, podemos afirmar que éstos se encuentran en el rango de los valores característicos para estas interacciones.



Esquema 3.2 Representación del homosintones N-H...S con valores medios de distancia y ángulo.

En el caso de las semicarbazonas y tiosemicarbazonas con el N(3) sustituido por R (grupo fenilo o alifático) (Esquema 3.3), los sintones que se forman son generalmente centrosimétricos, con excepción de la estructura cristalina (*E*)-2-[(3-piridil)-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotoamida), en la que el anillo de piridina forma enlaces de hidrógeno más fuertes con el grupo tiosemicarbazona.



Esquema 3.3 Grupo tiosemicarbazona (S) y semicarbazona (O).

### 3.6.3 Isoestructuralidad de la serie de derivados de acetofenona.

Del análisis estructural de los cristales de tiosemicarbazonas se concluye la isoestructuralidad de dos de los derivados halogenados de las acefenonas sintetizadas (átomos de Cl y Br sustituidos en posición *para*). Este es un caso significativo, ya que no hemos encontrado en la base de datos CSD estructuras cristalinas isoestructurales dentro del grupo de las tiosemicarbazonas.

Es de destacar que los compuestos que contienen Cl y Br siguen el modelo (b) de cadena, cristalizando en el grupo de espacio P2<sub>1</sub>/c, mientras que el derivado de flúor sigue el modelo (a), cristalizando en el grupo de espacio P-1. La explicación a este hecho debe buscarse en las

interacciones de los átomos de halógeno con los grupos metilo, en adición a las interacciones que se establecen entre los anillos como, por ejemplo, C-H y apilamiento  $\pi$ - $\pi$ . Si bien el tipo de cadena en el empaquetamiento tiene una mayor influencia sobre el grupo de espacio, pequeños cambios de conformación en el anillo (ángulo de torsión entre los anillos) asociados con las interacciones de los átomos halogenados, también pueden influir significativamente en la existencia o no de isoestructuralidad en estos compuestos.

#### 3.6.4 Isoestructuralidad entre semicarbazonas y tiosemicarbazonas.

Para el caso de las semicarbazonas, en el empaquetamiento cristalino se forman dos tipos de cadenas similares a las formadas en las tiosemicarbazonas. Realizando una revisión en la base de datos de Cambridge (CSD) con el objetivo de encontrar compuestos que, conteniendo el grupo semicarbazona, fueran isoestructurales con la correspondiente tiosemicarbazona, llegamos a la conclusión de que, si bien no existen ejemplos de isoestructuralidad entre estos tipos cristales, para las estructuras cristalinas de (E)-2-[1-(4-bromofenil)etiliden]hidrazinacarbotioamida y (E)-2-[1-(4-bromofenil)etiliden]hidrazinacarboxamida, se identifican algunos criterios de comparación. Se ha encontrado que las dos presentan el mismo tipo de cadenas (N-H...X, tipo b) y, como resultado, cristalizan en el mismo grupo de espacio  $P2_1/c$ . Sin embargo, las interacciones que involucran a los átomos de bromo y a los anillos no son de la misma naturaleza, ya que pequeños cambios en la disposición de los anillos bencénicos, provocan variaciones en las dimensiones de la celda unidad.

#### 3.6.5 Estructuras con grupo trifenilamino.

Analizando las estructuras cristalinas que contienen grupos trifenilamino (*Fig 3.75*), hemos encontrado una característica común en el empaquetamiento: a pesar de la existencia de tres anillos aromáticos, en ninguna de las estructuras, se establecen interacciones en el cristal de apilamiento  $\pi$ - $\pi$ , probablemente consecuencia de la repulsión estérica de estos grupos. Por tanto, independientemente de los sustituyentes de este grupo tiosemicarbazona principal, generalmente no se producen este tipo de interacciones para este sistema.

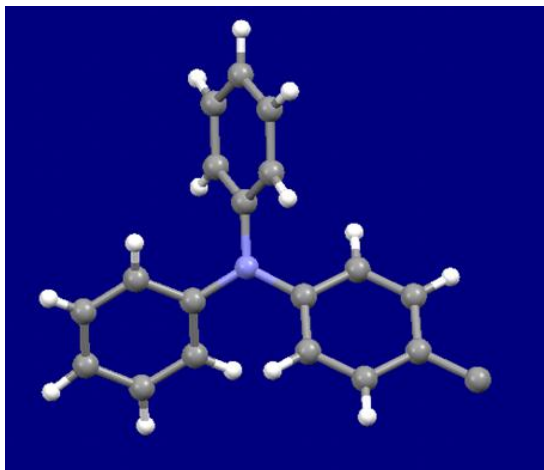


Figura 3.75. Grupo trifenílamino en las estructuras cristalinas estudiadas.

### 3.6.6 Tiazoles

En las estructuras cristalinas de los compuestos tiazólicos obtenidos se producen interacciones de diferentes tipos. Éstas pueden establecerse directamente entre los anillos principales, formando sintones centrosimétricos a través de enlaces  $\text{N-H}\cdots\text{N}$ , además de establecer interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre ellos. Por otra parte, también se establecen interacciones fuertes con los aniones bromuro y cloruro ( $\text{N-H}\cdots\text{Br}$  y  $\text{N-H}\cdots\text{Cl}$ ).

En los cristales de los tiazoles obtenidos, solamente se formó el sintón centrosimétrico en el compuesto (E)-2-[2-(1,1'-bifenil)-4-metiliden)hidrazo]-5-(4-clorofenil)tiazol. En el resto de las estructuras, por lo general, se produce la protonación en el nitrógeno del anillo del tiazol, resultando una especie cargada positivamente. Esta carga se neutraliza, dependiendo del caso, con los aniones  $\text{Br}^-$  o  $\text{Cl}^-$  presentes en el retículo cristalino (estas especies negativas se generan mediante la reacción de sustitución que da lugar a la obtención del producto).

En varias de las estructuras, se observan interacciones  $\text{CH}\cdots\text{Cl}$  que forman cadenas. Los valores de distancias y ángulos para esta interacción son cercanos a los promedios encontrados en la CSD ( $\text{H}\cdots\text{Cl}$  2.861 Å y  $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$  145.63(2)°] (Figuras 3.76 y 3.77).

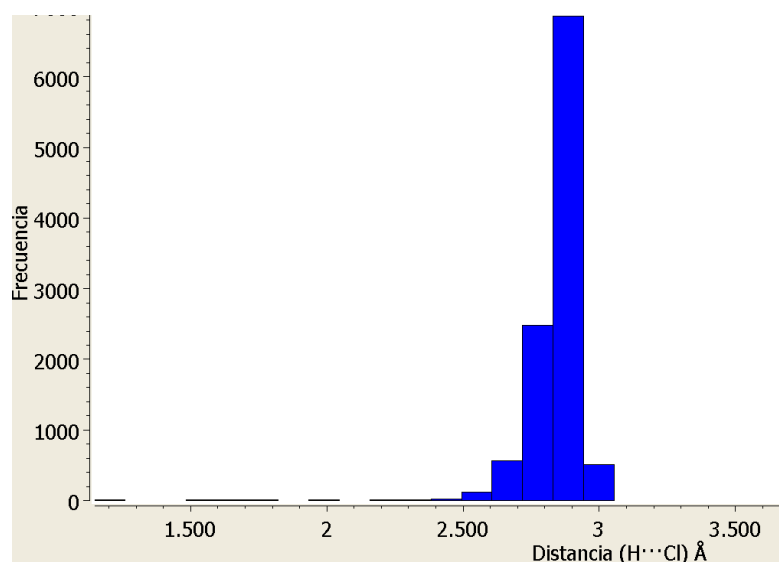


Figura 3.76 Distribución de ángulos para la interacción C-H...Cl.

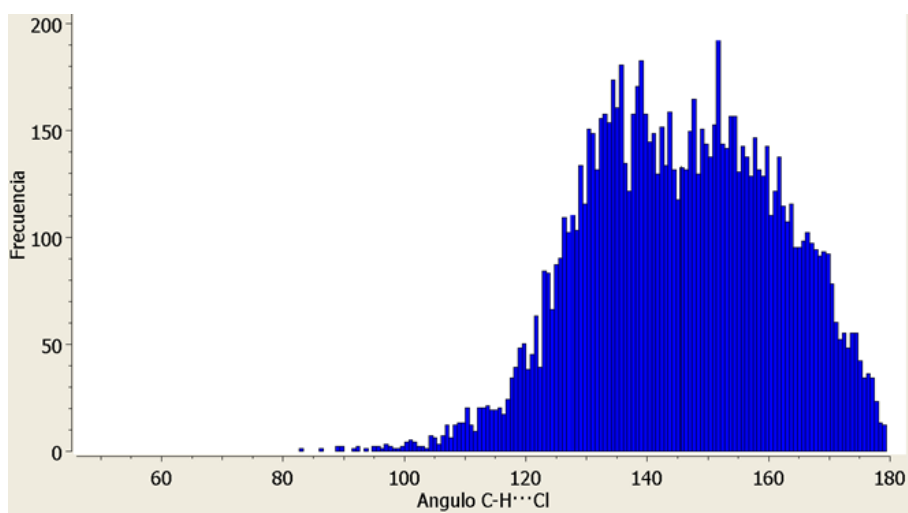


Figura 3.77 Distribución de ángulos para la interacción C-H...Cl.

### Conclusiones del capítulo.

- Se ha llevado a cabo el estudio estructural y la descripción de las conformaciones moleculares de los compuestos orgánicos obtenidos, divididos por familias: tiosemicarbazonas, semicarbazonas y tiazoles.
- Se investigaron los patrones de comportamiento que se establecen en las estructuras cristalinas, consiguiendo racionalizar las interacciones más importantes entre los grupos principales de los compuestos estudiados, haciendo énfasis en los sintones que se forman a través del grupo tiosemicarbazona, y encontrado isoestructuralidad en dos de los derivados halogenados de las acefenonas sintetizadas. Este caso en particular es muy significativo para este tipo de compuestos en fase cristalina, debido a que no hemos encontrado en la base de datos CSD estructuras cristalinas isoestructurales dentro del grupo de las tiosemicarbazonas. Los factores estructurales que determinan esta isoestructuralidad están relacionados con el tipo de cadena N-H••S que se forma en el empaquetamiento y con las interacciones que se establecen entre el anillo sustituido y el halógeno. Si bien el tipo de cadena que se origina en el empaquetamiento tiene elevada influencia sobre el grupo espacial, pequeños cambios de conformación en el anillo (ángulo de torsión entre los anillos) asociados con las interacciones de los halógenos, también deben ser considerados en la existencia o no de isoestructuralidad en este tipo de compuestos.
- Se determinaron las estructuras cristalinas de los compuestos de coordinación de Co(III), Ni(II) y Cu(I). De acuerdo con los valores de distancias de enlace característicos del grupo tiosemicarbazona, para Ni(II) y Co(III), la coordinación se establece por el mecanismo de desprotonación y posterior enolización, estando las geometrías encontradas en concordancia con las descritas previamente en las bases de datos (CSD). Sin embargo, en el complejo de Cu(I) el ligando actúa como especie neutra, generando un entorno trigonal plano para el cobre que no ha sido descrito previamente para este tipo de ligandos.
- Todas las estructuras cristalinas fueron resueltas por métodos directos, alcanzándose valores de los parámetros de afinamiento excelentes para su publicación en revistas especializadas en estudios cristalográficos (las estructuras cristalinas resultado de esta Tesis, incluyendo las que aún no han sido publicadas, se encuentran depositadas en bases de datos cristalográficas).



# **CAPÍTULO 4. ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL COMPARATIVO.**

In this Chapter we present the theoretical and spectroscopic experimental study of the synthesized compound (*E*)-1-[1-(4-Chlorophenyl)ethylidene]thiosemicarbazide.

This is the initial paper of a wide series of studies being carrying on the complete series in collaboration with the Group of Prof. Gunasekaran at University of Avadi, India. The combination of experimental and theoretical methods provide a deeper view of the molecular properties and give hints to rationalize chemical reactivity, bioactivity and polymorphism. In particular we are now involved in the extension of this studies to the rest of our acetophenone derivates in order to analyze the configuration of these structures in crystal and gas phases as well as providing a better understanding of their spectroscopic properties.

We have focused in the optimization in gas phase and calculation of IR, UV-visible and RAMAN spectrums. These calculations were performed by using DFT- B3LYP methods with 6-31G (d, p) basis set. In order to provide templates for molecular modeling studies, experimental results obtained from X-ray crystallography coordinates and those from B3LYP methods were compared.

A quite complete picture for the subject compound is presented including structural, vibrational and electronic properties of (*E*)-1-[1-(4-Chlorophenyl)ethylidene]thiosemicarbazide by using experimental techniques (FT-IR, FTRaman, UV-Vis absorption spectra, NMR spectroscopy and X-ray diffraction). The results showed no significant geometrical differences (distances and angles), when the solid state crystal structure is compared with the optimized structure in the gas phase (theoretical method (DFT/B3LYP/6-31G (d, p))). Very good agreement was found between principal vibrational frequencies calculated from the optimized structure and the experimental spectroscopic data, indicating that the solid state intramolecular N-H $\cdots$ S and N-H $\cdots$ N do not significantly affect the vibrational frequencies. The Molecular Electrostatic Potential (MEP) map shows that the negative potential sites are on electronegative atoms as well as the positive potential sites are around the hydrogen atoms.





Contents lists available at ScienceDirect

## Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/saa](http://www.elsevier.com/locate/saa)

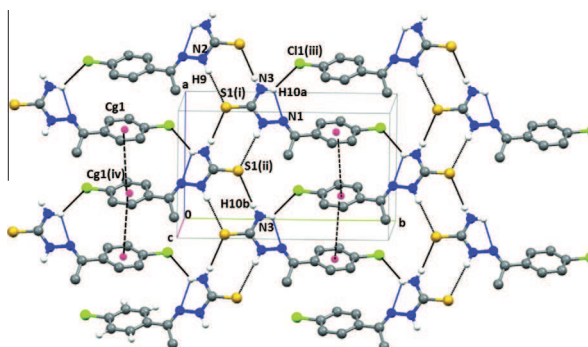
# Crystallographic, experimental (FT-IR and FT-RS) and theoretical (DFT) investigation, UV-Vis, MEP, HOMO-LUMO and NBO/NLMO of (E)-1-[1-(4-Chlorophenyl)ethylidene]thiosemicarbazide

R.R. Saravanan<sup>a,\*</sup>, S. Seshadri<sup>b</sup>, S. Gunasekaran<sup>c</sup>, R. Mendoza-Meroño<sup>d</sup>, S. Garcia-Granda<sup>d</sup><sup>a</sup> Department of Physics, AMET University, Kanathur, Chennai 603 112, India<sup>b</sup> Department of Physics, L.N. Govt. Arts College, Ponneri, Thiruvallur 601 204, India<sup>c</sup> Research & Development, St. Peter's University, Avadi, Chennai 600 054, India<sup>d</sup> Faculty of Chemistry, Department of Physical and Analytical Chemistry, University Oviedo-CINN, C/Julian Claveria, 8, 33006 Oviedo (Asturias), Spain

## HIGHLIGHTS

- NLMO and NBO analysis of ECET were investigated.
- Structures of ECET have been studied by single crystal X-ray diffraction method.
- Vibrational assignments were made using IR and Raman techniques.
- Experimental results obtained and those from B3LYP methods were compared.
- The HOMO and LUMO energies were calculated to show the charge transfer.

## GRAPHICAL ABSTRACT



## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 24 September 2013

Received in revised form 13 October 2013

Accepted 17 October 2013

Available online 1 November 2013

## Keywords:

FT-IR

FT-RAMAN

HOMO-LUMO

NLMO

Density of states

Crystallography

## ABSTRACT

Crystallographic, experimental (FT-IR and FT-RS) and theoretical density function theory (DFT) and UV-Vis spectra of (E)-1-[1-(4-Chlorophenyl)ethylidene]thiosemicarbazide (ECET) are investigated. The optimized geometry of the compound was calculated from the DFT-B3LYP gradient calculations employing 6-31G (d,p) basis set and calculated vibrational frequencies are evaluated via comparison with experimental values. Molecular stability has been analyzed using Natural Bond Orbital (NBO) and Natural Localized Molecular Orbital (NLMO) analysis and the limits of the molecular electrostatic potential observed. The calculated HOMO and LUMO energies show the charge transfer occurs within the molecule.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

## Introduction

The chemistry of thiosemicarbazone complexes has gained considerable attention due to their significant biological activity and medicinal properties [1]. The family of thiosemicarbazone

compounds have been extensively studied due to their wide range potential in medical applications [2]. Some studies with acetophenone derivatives and their coordination complexes [3] reveal that these compounds could be used as a new class of anti-trypanosomal drug candidates. As a ligand with potential sulfur and nitrogen donors, thiosemicarbazones and its derivatives are interesting and have gained special attention not only because of the structural chemistry of their multifunctional coordination modes, but

\* Corresponding author. Tel.: +91 99940 31849.

E-mail address: [saravapj@gmail.com](mailto:saravapj@gmail.com) (R.R. Saravanan).

also because of their importance in medicinal chemistry. These materials have been used as drugs and they are reported to possess a wide variety of biological activities against bacteria, fungi, and certain type of tumors and are also useful models for bioinorganic processes, so, they have many biochemical and pharmacological properties [4–8]. Thiosemicarbazones are interesting because they form highly stable and intensely colored complexes which are used for spectrophotometric determination of metal ions in different media [9–13] and showed catalytic activity [14,15]. Additionally, they have potentially beneficial as antibacterial and anticancer agents [16,17]. In this paper, we present the synthesis, crystal and molecular structure and spectroscopic characterisation of (E)-1-[1-(4-Chlorophenyl)ethylidene]thiosemicarbazide (ECET) [18]. Calculations were performed by using DFT–B3LYP methods with 6-31G (d,p) basis set. In order to provide templates for molecular modeling studies, experimental results obtained from X-ray crystallography and those from B3LYP methods were compared.

## Experimental

### Sample preparation

A solution of 1-(4-Chlorophenyl)ethanone (3.092 g 0.02 Mol) and thiosemicarbazide (1.82 g, 0.02 Mol) in absolute methanol (80 ml) was refluxed for 2 h in the presence of p-toluenesulfonic acid as a catalyst, with continuous stirring. On cooling to room temperature the precipitate was filtered off, washed with copious cold methanol and dried in air. Colorless single crystals of ECET were obtained after recrystallization from a solution in methanol.

<sup>1</sup>H–NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ(ppm)): 2.29 (s, H, –CH<sub>3</sub>), 7.41–7.44 (d, 2H, Ar–H), 7.96–7.99 (d, 2H, Ar–H), 8.0 (s, H, N–H), 8.31 (s, H, N–H), 10.26 (s, H, C=N–NH–C) <sup>13</sup>CNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ(ppm)): 14.31 (CH<sub>3</sub>), 128.64 (2C, Aromatic), 128.88 (2C, Aromatic), 134.36 (1C, Aromatic), 136.97 (1C, C–Cl), 146.90 (1C, C=N), 179.78 (1C, C=S).

### Single crystal X-ray structure determination

The diffraction data from a selected single crystal of ECET was collected at room temperature on Oxford Diffraction Xcalibur Gemini S diffractometer equipped with Cu K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ). The data were processed with CrysAlis software and empirical absorption correction using spherical harmonics, were implemented with SCALE3 ABSPACK scaling algorithm [19]. The crystallographic data are summarized in Table 1.

Crystal structure was solved by direct methods using Sir2008 [20] and refined by full-matrix least-squares calculations against F<sup>2</sup> using SHELXL [21]. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. All H atoms were located on the difference Fourier map and isotropically refined. At the end of the refinement the highest peak in the electron density was  $0.310 \text{ e\AA}^{-3}$ , while the deepest hole was  $-0.300 \text{ e\AA}^{-3}$ . The figures were produced using ORTEP-3 [22] and MERCURY [23]. The software used for the preparation of the materials for publication: WinGX [24], PLATON [25], PARST [26]. The ORTEP diagram and hydrogen bonding geometry of ECET are shown in Fig. 1(a and b).

### Spectral measurements

The compound ECET on powder form was synthesized and it is used to record the FTIR and FT Raman spectra. The IR spectra for the compound were recorded on a UV–VIS–NIR Perkin Elmer Lambda 900 spectrometer in the region from 4000 to 400  $\text{cm}^{-1}$ , without using NaCl plates or KBr pellets (in solid form). The FT Raman spectrum was recorded using the 1064 nm line of a Nd: YAG

**Table 1**

Details of the experimental diffraction data collections and refinements.

Empirical formula	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SCl
Formula weight	227.71
Color, shape	Colorless
Temperature (K)	293
Crystal size (mm)	0.53 0.10 0.10
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /c
Lattice constants	
a (Å)	9.2760(2)
b (Å)	13.999(3)
c (Å)	8.3970(2)
$\alpha$ (°)	90.00
$\beta$ (°)	97.448(2)
$\gamma$ (°)	90.00
Volume (Å <sup>3</sup> )	1081.19(2)
Z	4
$\lambda$ (Å)	1.5418
Calculated density, $\rho$ (g cm <sup>-3</sup> )	1.399
$\theta$ rang for data collection (°)	4.81–70.55
Absorption coefficient (mm <sup>-1</sup> )	4.64
F(000)	472
Reflections collected	6211
Independent reflections	2024 [R(int) = 0.0273]
Parameters	167
Goodness-of-fit	1.0590
R1 [I > 2 $\sigma$ (I)]	0.0228
wR2 (all data)	0.1039
Largest $\Delta F$ peak and hole (eÅ <sup>-3</sup> )	0.31 and –0.300

laser as the excitation wavelength in the region 3500–100  $\text{cm}^{-1}$  on a Nexus 670 spectrophotometer. The experimental and theoretical (B3LYP) FTIR and FT-Raman is shown in Figs. 2 and 3. The ultraviolet absorption spectra of ECET has examined in the range 200–500 nm using Spectrophotometer V-670 UV–VIS–NIR (in solid form). The UV Vis spectrum of ECET is shown in Fig. 4.

## Computational method

The entire calculations carried out in the present work were performed at B3LYP levels included in the Gaussian 03 W [27] package program with the 6-31G (d,p) basis set functions of the DFT utilizing gradient geometry optimization [28]. The optimized structural parameters were used in the wavenumber calculations at DFT level to characterize all stationary points as minima. Then, vibrationally averaged nuclear positions of ECET were used for harmonic vibrational wavenumber calculations, resulting in IR and Raman bands together with intensities and Raman depolarization ratios. By combining the results of the Gaussview program [29] with symmetry considerations, vibrational band assignments were made with a high degree of accuracy.

## Result and discussion

### Molecular structure

The ECET crystallizes in the monoclinic lattice with P2<sub>1</sub>/c symmetry. The ORTEP diagram of ECET is shown in Fig. 1(a), displacement ellipsoids are drawn at 50% probability level. The crystal packing is primarily determined by the electrostatic interactions between the charged molecular species, the tendency towards close packing and the specific directionality is provided by the relatively strong and linear N–H...S and N–H...Cl hydrogen bonds (Table 2), additionally  $\pi$ – $\pi$  stacking interactions [Cg1(C1 → C6)...Cg1(iv) = 4.2142 (1) Å, offset = 31.95° and dihedral angle = 13 (2)° for iv: x, 1/2 – y, –1/2 + z] are present in the crystal contributing to stabilize chains Fig. 1(b).

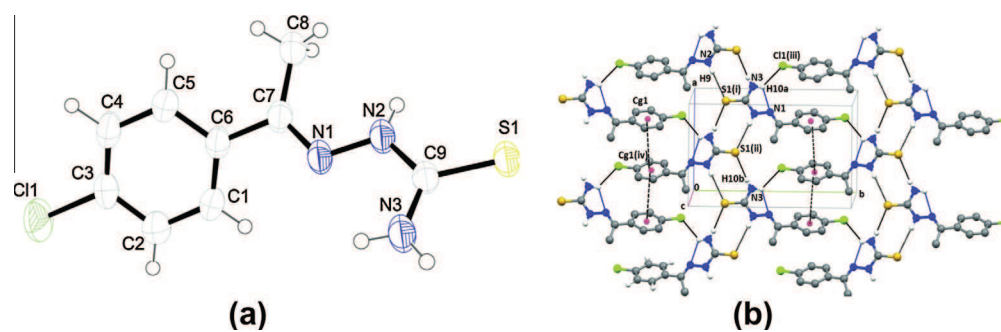


Fig. 1. (a) ORTEP diagram of ECET and (b) hydrogen bonding of ECET.

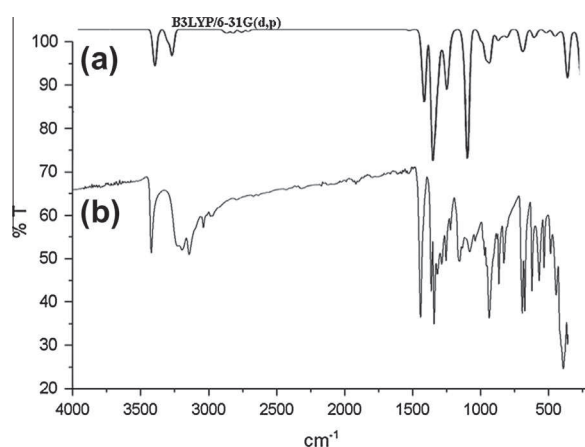


Fig. 2. (a) Theoretical and (b) experimental IR of ECET.

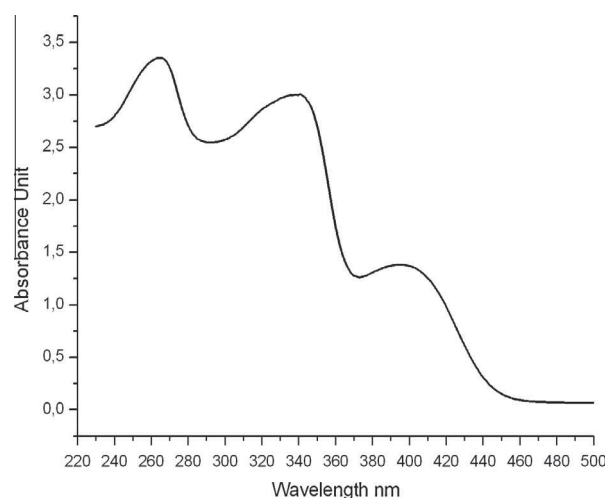


Fig. 4. Experimental UV-Vis spectrum of ECET.

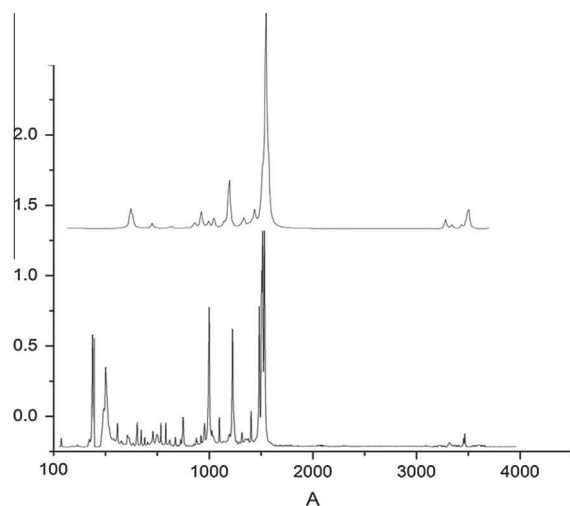


Fig. 3. (a) Theoretical and (b) experimental Raman of ECET.

The optimized parameters such as bond lengths and bond angles of ECET molecule are determined by B3LYP level with 6-31G (d,p) as basis set were compared with experimental parameters obtained from the X-ray diffraction studies are shown in Table 3.

As a result, C–C bond length in the six member ring is 1.396 Å [30] our calculations were similar to this value, for example the optimized bond length of C–C in phenyl ring fall in the range 1.390–1.407 Å by B3LYP/6-31G (d,p) level, show good agreement with experimental data of 1.369–1.390 Å. Also the C=N and C–N bond lengths of ECET as 1.295 and 1.377 Å by B3LYP method, on comparing with experimental data, both C=N and C–N bond lengths of ECET are differed

Table 2  
Hydrogen-bond geometry (Å, °).

D–H...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D–H...A (°)
N(2)–H(9)...S(1) <sup>(i)</sup>	0.89(3)	2.69(3)	3.581(2)	175(4)
N(3)–H(10b)...S(1) <sup>(ii)</sup>	0.84(3)	2.54(3)	3.351(2)	163(2)
N(3)–H(10a)...Cl(1) <sup>(iii)</sup>	0.85(3)	2.88(2)	3.500(2)	131(2)

Symmetry codes (i)  $x, -y + 1/2, z - 1/2$ , (ii)  $x, -y + 1/2, z + 1/2$ , (iii)  $x, -y + 3/2, z + 1/2$ .

by 0.009 and 0.032 Å at B3LYP/6-31G (d,p) method. The optimized C–Cl bond length of 1.756 Å is greater by about 0.012 Å when compared with experimental data of 1.744 Å.

#### Vibrational assignments

##### N–H vibrations

The N–H stretching vibration gives rise to a weak band at 3500–3300  $\text{cm}^{-1}$ . The band appear at 3414  $\text{cm}^{-1}$  in the FTIR spectrum of 2-amino-4,6-dimethoxy pyrimidine molecule was assigned to  $\text{NH}_2$  stretching vibration [31]. For the same vibration, the FT-Raman band was observed at 3418  $\text{cm}^{-1}$ . In our ECET molecule the N–H stretching vibrations in FTIR and FT-Raman spectrum appears at 3393 and 3395  $\text{cm}^{-1}$ . The stretching mode calculated at the higher wavenumber 3392  $\text{cm}^{-1}$  by B3LYP/6-31G (d,p) level.

##### C–Cl vibrations

Mooney [32,33] assigned vibrations of CX group ( $X = \text{Cl}, \text{Br}$  and  $\text{I}$ ) in the frequency range of 1129–480  $\text{cm}^{-1}$  compounds with more than one halogen atom exhibit very strong bands due to asymmetric and symmetric stretching mode. In the experimental FTIR

**Table 3**

Comparison of the geometrical parameters of ECET, bond length (Å) in angstrom and bond angles (°) in degrees by using B3LYP/6-31G (d,p).

Bond lengths (Å)	Exp. value	B3LYP	Bond angles (°)	Exp. value	B3LYP
S1–C9	1.687 (17)	1.678	C9–N2–N1	117.64 (15)	121.2
C5–C6	1.390 (3)	1.405	C5–C6–C1	118.38 (17)	118.0
C1–C3	1.744 (18)	1.756	C5–C6–C7	121.38 (17)	121.5
N2–C9	1.345 (2)	1.377	C1–C6–C7	120.23 (16)	120.5
C4–C3	1.369 (3)	1.393	C7–N1–N2	117.88 (15)	119.0
N2–N1	1.386 (2)	1.356	C4–C3–C2	121.79 (18)	120.8
C6–C1	1.390 (3)	1.407	N3–C9–N2	116.91 (16)	115.0
N1–C7	1.286 (2)	1.295	C4–C3–C11	119.54 (15)	119.6
C3–C2	1.375 (3)	1.396	N3–C9–S1	122.19 (14)	125.0
C9–N3	1.319 (2)	1.344	C2–C3–C11	118.67 (17)	119.6
C1–C2	1.384 (3)	1.390	N2–C9–S1	120.89 (13)	119.9
C7–C6	1.483 (2)	1.481	C2–C1–C6	121.34 (18)	121.3
C7–C8	1.493 (3)	1.512	C3–C2–C1	118.5 (2)	119.3
C5–C4	1.386 (3)	1.394	N1–C7–C6	115.22 (16)	116.5
			N1–C7–C8	125.12 (17)	122.7
			C6–C7–C8	119.66 (16)	120.8
			C4–C5–C6	120.66 (19)	121.3
			C3–C4–C5	119.27 (18)	119.3

spectrum of ECET observed at  $592\text{ cm}^{-1}$  and in FT-Raman at  $591\text{ cm}^{-1}$  is assigned to C–Cl stretching vibrations. The Theoretical wave number of C–Cl stretching vibration  $595\text{ cm}^{-1}$  by B3LYP/6-31G (d,p) coincides very well with experimental value. This is in agreement with the literature data [34].

#### C–N vibrations

Seshadri et al. [35] have observed the C–N stretching band at  $1305\text{ cm}^{-1}$  in FTIR and  $1307\text{ cm}^{-1}$  in FT Raman spectra of 7-chloro-3-methyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide. Hence in the present investigation, the FTIR bands observed at  $1296\text{ cm}^{-1}$  and the bands at  $1291\text{ cm}^{-1}$  in the FT Raman spectrum of ECET are assigned to the C–N stretching mode of vibrations. The calculated value at  $1292\text{ cm}^{-1}$  are in excellent agreement with the experimental value for the corresponding mode of vibrations.

#### C–C vibrations

The aromatic ring carbon–carbon stretching vibrations occur in the region  $1430\text{--}1625\text{ cm}^{-1}$ . In general the bands are of variable intensity and are observed at  $1625\text{--}1590$ ,  $1590\text{--}1575$ ,  $1540\text{--}1470$ ,  $1465\text{--}1430$  and  $1380\text{--}1280\text{ cm}^{-1}$  from the frequency ranges given by Varsanyi [36] for the five bands in the region. By referring the above literature value, the bands that appear at  $1438$ ,  $1460$ ,  $1489$ ,  $1505$  and  $1561\text{ cm}^{-1}$  in the FTIR spectrum and bands at  $1439$ ,  $1458$ ,  $1489$ ,  $1503$  and  $1561\text{ cm}^{-1}$  in the FT Raman spectrum of ECET are assigned to C–C stretching vibrations, respectively. The calculated bands at B3LYP level in the same region show band positions at  $1440$ ,  $1460$ ,  $1491$ ,  $1506$  and  $1562\text{ cm}^{-1}$  for the C–C stretching vibrations and are in excellent agreement with experimental observations of both in FTIR and FT Raman spectra.

#### C–H vibrations

The C–H stretching vibrations of aromatic and hetero aromatic structures occur [37,38] in the region  $3100\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$  for asymmetric stretching modes of vibrations. This permits the ready identification of the structure. Further in this region, the bands are not much affected due to the nature and position of the substituents [39,40]. In the present work, the bands at  $3036$  and  $3035\text{ cm}^{-1}$  in the FTIR and FT Raman spectrum of ECET are assigned to C–H stretching modes of vibrations, respectively. The B3LYP level at 6-31G (d,p) gives the wavenumber value at  $3033\text{ cm}^{-1}$  for C–H stretching vibrations and are shown in Table 4. In general, the aromatic C–H stretching vibrations calculated theoretically are in good agreement with the experimentally reported values [41,42] for trisubstituted benzene in the region  $3100\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ .

#### C=S vibrations

Bands have been assigned as involving C=S stretching at  $1420\text{--}700\text{ cm}^{-1}$  [43,44]. In the vibrational spectra of (E)-2-(4-bromobenzylidene)-N-ethyl hydrazine carbothioamide, Serda et al. [45] identified stretching frequency of C=S. Referring to the work [44], the band observed at  $816\text{ cm}^{-1}$  in FTIR spectrum. In the present work, the bands at  $838$  and  $839\text{ cm}^{-1}$  in the FTIR and FT Raman spectrum of ECET are assigned to C=S stretching modes of vibrations, respectively. The B3LYP level at 6-31G (d,p) gives the wavenumber value at  $836\text{ cm}^{-1}$  for C=S stretching vibrations.

#### Analysis of molecular electrostatic potential (MEP)

Molecular electrostatic potential (MEP) mapping is very useful in the investigation of the molecular structure with its physico-chemical property relationships [46]. Total SCF electron density surface mapped with molecular electrostatic potential (MEP) of ECET determined by B3LYP/6-31G method is shown in Fig. S1 (Supplementary material). The color scheme for the MEP surface is red-electron rich or partially negative charge; blue-electron deficient or partially positive charge; light blue-slightly electron deficient region; yellow-slightly electron rich region, respectively. The extreme limits of the electron density observed in ECET are  $-6.05 \times 10^{-2}$  (red) and  $+5.41 \times 10^{-2}$  (blue). The MEP of ECET clearly indicates the electron rich centers of nitrogen atom.

#### UV-Vis spectrum and electronic properties

Ultraviolet spectra analyses of ECET have been investigated by theoretical calculation and experimental method. It is shown in Fig. S2 (Supplementary material) and Fig. 4. The excitation energies are investigated for ECET.

The lowest singlet  $\rightarrow$  singlet spin-allowed excited states are taken into account in order to investigate the properties of electronic absorption. The experimental and computed electronic features, such as absorption wavelength ( $\lambda$ ), excitation energies (E), oscillator strengths (f), major contributions of the transition. Typically according to Frank-Condon principle, the maximum absorption peak (max) corresponds in a UV-Vis spectrum of vertical excitation. The electron movement between these orbital's could easily occur so that we observe an absorption band are centered  $246.66\text{ nm}$  in the UV-Vis spectra, which is shown in Fig. S2 (Supplementary material) and the experimental results are observed at  $263.72$  and  $338.26\text{ nm}$ , which is shown in Fig. 4 respectively.



**Table 5**  
Second order perturbation theory analysis of Fock matrix in NBO basis for ECET.

Type	Donor NBO (i)	ED(i)/e	Type	Acceptor NBO	ED(j)/e	E (2) <sup>a</sup> (kcal/mol)	E(j)–E(i) <sup>b</sup> a.u.	F (i,j) <sup>c</sup> a.u.
$\sigma$	N1–N2	1.98548	$\sigma^*$	C3–S4	0.00985	2.04	1.26	0.045
	N1–N2		$\sigma^*$	C6–C8	0.03797	3.58	1.53	0.067
$\sigma$	N1–C6	1.98450	$\sigma^*$	C6–C8		4.32	1.59	0.074
	N1–C6		$\sigma^*$	C8–C13	0.03062	2.82	1.59	0.060
$\pi$	N1–C6	1.90554	$\pi^*$	C8–C13	0.39979	13.52	0.39	0.071
$\sigma$	N2–C3	1.98886	$\sigma^*$	N1–C6	0.01999	2.11	1.51	0.050
$\sigma$	C3–S4	1.98306	$\sigma^*$	N1–N2	0.03135	3.92	1.16	0.060
$\pi$	C3–S4	1.98126	$\pi^*$	C3–S4	0.46712	5.24	0.25	0.036
$\sigma$	C3–N5	1.99268	$\sigma^*$	N2–H15	0.04797	2.13	1.29	0.047
$\sigma$	C6–C7	1.98228	$\sigma^*$	C8–C9	0.00985	4.16	1.31	0.066
	C6–C7		$\sigma^*$	C6–C8	0.03797	3.46	1.31	0.060
$\sigma$	C6–C8	1.96015	$\sigma^*$	N1–N2	0.03135	5.17	1.13	0.068
	C6–C8		$\sigma^*$	C8–C9	0.00985	5.78	1.41	0.081
$\sigma$	C8–C9	1.96132	$\sigma^*$	C8–C13	0.03062	6.68	1.38	0.086
	C8–C9		$\sigma^*$	C6–C8	0.03797	6.45	1.39	0.084
$\sigma$	C8–C13	1.96277	$\sigma^*$	C6–C8		6.22	1.39	0.083
	C8–C13		$\sigma^*$	C8–C9	0.00985	6.64	1.39	0.086
$\pi$	C8–C13	1.62765	$\pi^*$	N1–C6	0.25092	28.80	0.30	0.085
	C8–C13		$\pi^*$	C11–C12	0.38746	24.22	0.30	0.076
$\sigma$	C10–C11	1.97524	$\sigma^*$	C11–C12	0.3133	6.01	1.40	0.082
	C10–C11		$\sigma^*$	C9–C10	0.01910	4.22	1.43	0.069
$\sigma$	C11–C12	1.97484	$\sigma^*$	C10–C11	0.03171	6.01	1.40	0.082
	C11–C12		$\sigma^*$	C12–C13	0.01914	4.34	1.43	0.070
$\sigma$	C11–C14	1.98782	$\sigma^*$	C12–C13		2.76	1.41	0.056
LP(1)	N1	1.91292	$\sigma^*$	C6–C7	0.03741	11.86	0.79	0.087
LP(1)	N2	1.65820	$\pi^*$	C3–S4	0.46712	60.16	0.23	0.110
LP(1)	S4	1.98469	$\sigma^*$	N2–C3	0.06278	3.20	1.12	0.054
LP(2)	S4	1.86525	$\sigma^*$	N2–C3		13.95	0.63	0.085
LP(1)	N5	1.74187	$\pi^*$	C3–S4	0.46712	64.68	0.22	0.111
LP(1)	C14	1.99283	$\pi^*$	C11–C12	0.38746	13.24	0.35	0.066
$\pi^*$	N1–C6	0.25092	$\pi^*$	C8–C13	0.39979	142.33	0.02	0.089
$\pi^*$	C11–C12	0.38746	$\pi^*$	C8–C13		218.36	0.02	0.095
	C11–C12		$\pi^*$	C9–C10	0.28384	179.39	0.02	0.089

<sup>a</sup> E(2) means energy of hyper conjugative interaction (stabilization energy).

<sup>b</sup> Energy difference between donor (i) and acceptor (j) NBO orbitals.

<sup>c</sup> F(i, j) is the Fock matrix element between i and j NBO orbitals.

The HOMO orbital of  $\pi$  type and LUMO of  $\pi^*$  type is lying at  $-0.21048$  and  $-0.06382$  a.u. A very small energy gap is observed between HOMO and LUMO molecular orbitals of ECET and the energy gap calculated at B3LYP/6-31G (d,p) is 0.14666 a.u. Hence the probability of  $\pi \rightarrow \pi^*$  proton transition is highly possible in between HOMO and LUMO orbitals for the ECET.

The chemical hardness and softness of a molecule is a good indicator of the chemical stability of a molecule. From the HOMO LUMO energy gap, one can find whether the molecule is hard or soft. The soft molecules are more polarizable than the hard ones because they need small energy to excitation. The hardness value of a molecule can be determined by the formula [47]:

$$\eta = \frac{(-\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}})}{2}$$

where  $\varepsilon_{\text{HOMO}}$  and  $\varepsilon_{\text{LUMO}}$  are the energies of the HOMO and LUMO are the energies of the HOMO and LUMO orbitals. The value of  $\eta$  in the title molecule is 0.07333 a.u., hence from the calculation; we conclude that the molecule taken for investigation belongs to soft material.

Gauss-Sum 2.2 program [48] was used to calculate group contributions to the molecular orbital (HOMO and LUMO) and to prepare the density of states (DOS) spectrum is shown in Fig. S4 (Supplementary material). The DOS spectra were created by convoluting the molecular orbital information with Gaussian curves of the unit height. The green and blue lines in the DOS spectrum indicate the HOMO and LUMO levels.

#### NBO/NLMO analysis

The Natural Bonding Orbital (NBO) analysis [49] is important for the understanding of delocalization effect from the lone pairs

(donor) to anti-bonding orbitals (acceptor). The stabilization energy derived from the interactions between the donor and acceptor orbitals was estimated by second order perturbation interaction energy (E2) in NBO at optimized geometry. The NBO calculations [50] were performed using Gaussian 03 W [27] package at the same level of theory. For each donor NBO (i) and acceptor NBO (j), the stabilization energy E(2) was estimated as

$$E(2) = \Delta E_{ij} = n_i [F(i, j)]^2 / (\varepsilon_j - \varepsilon_i)$$

where  $n_i$  is the donor orbital occupancy,  $\varepsilon_i$  and  $\varepsilon_j$  are diagonal elements and F(i,j) is the off diagonal NBO Fock matrix element. These calculations allow us to analyze the probable charge-transfers and the intermolecular bond paths.

The electron density of Chlorobenzene C8–C9, C8–C13, C10–C11, C11–C12 and C11–C14 is 1.96, 1.62, 1.97, 1.97 and 1.98e respectively. The most important and predominant interactions are confined to the benzene ring i.e. the conjugation between  $\pi^*N1-C6$  and  $\pi^*C11-C12$  leading to stabilization energy of 28.80 and 24.22 kcal/Mol. The important interactions in the ECET molecule having lone pair N1 (1) and N5 (1) with that of anti bonding C3–S4, results the stabilization of 60.16 and 64.68 kcal/Mol, respectively, as shown in Table 5.

Table 7. shows the occupancy and percentage of significant natural atomic hybrid of the Natural Bond Orbital (NBO) of ECET calculated at B3LYP level using 6-31G (d,p) basis set. In N–C bonds, the carbon atoms have almost 69% of p character. The first lone pair of N5 and second lone pairs like N2, S4 atoms have 100% of p character.

The Natural Localized Molecular Orbital (NLMO) analysis has been carried out since they show how bonding in a molecule is composed from orbitals localized on different atoms. The

**Table 6**  
Significant NLMO's occupancy, percentage from parent NBO and atomic hybrid contributions of ECET calculated at B3LYP level using 6-31G (d,p) basis set.

Bond	Occupancy	Percentage from parent NBO (%)	Hybrid contributions	
			Atom	Percentage
BD(1) N1–C6	2.00000	99.2071	N1	58.87
			C6	40.47
			C8	0.187
BD(1) N2–C3	2.00000	99.4290	N2	60.65
			C3	38.82
			N1	0.149
BD(1) C3–S4	2.00000	99.0517	C3	58.23
			S4	40.87
			N2	0.236
			N1	0.186
			N5	58.92
BD(1) C3–N5	2.00000	99.6215	C3	40.73
			C114	53.94
			C11	45.43
BD(1) C11–Cl14	2.00000	99.3761	C10	0.158
			N1	95.70
			C6	1.048
			H15	0.958
LP(1) N1	2.00000	95.7045	N2	82.84
			C3	5.684
			N1	3.199
			S4	2.663
			N5	1.425
LP(1) N2	2.00000	82.8434	S4	99.23
			C3	0.445
LP(1) S4	2.00000	99.2313	S4	93.38
			C3	3.319
LP(2) S4	2.00000	93.3856	N2	1.253
			N5	1.110
			N5	85.23
			C3	10.02
			S4	4.729
LP(1) N5	2.00000	85.2294	C114	98.70
			C11	0.622
LP(1) Cl14	2.00000	99.6456		

**Table 7**  
Occupancy, Percentage of P character of significant natural atomic hybrid of the Natural Bond Orbital (NBO) of ECET calculated at B3LYP level using 6-31G (d,p) basis set.

Bond	ED (e)	Hybrid	Atom	P (%)
BD (1) N1–C6	1.98419	0.7703(sp <sup>1.19</sup> )N + 0.6376(sp <sup>2.27</sup> )C	N1	54.27
			C6	69.46
BD (1) N2–C3	1.98861	0.7807(sp <sup>1.60</sup> )N + 0.6249(sp <sup>2.24</sup> )C	N2	61.49
			C3	69.13
			C3	62.34
BD (1) C3–S4	1.98107	0.7664(sp <sup>1.66</sup> )C + 0.6424(sp <sup>3.60</sup> )S	S4	78.27
			C3	68.51
BD (1) C3–N5	1.99245	0.6394(sp <sup>2.18</sup> )C + 0.7688(sp <sup>1.63</sup> )N	N5	62.03
			C11	77.79
BD (1) C11–Cl14	1.98756	0.6760(sp <sup>3.50</sup> )C + 0.7369(sp <sup>4.55</sup> )Cl	C114	81.99
LP (1) N1	1.91468	sp <sup>2.36</sup>	N1	70.22
LP (1) N2	1.66457	p <sup>1.00</sup>	N2	100
LP (1) S4	1.98468	sp <sup>0.26</sup>	S4	20.81
LP (2) S4	1.86859	p <sup>1.00</sup>	S4	100
LP (1) N5	1.73620	p <sup>1.00</sup>	N5	100
LP (1) Cl14	1.99292	sp <sup>0.22</sup>	Cl14	17.77
BD* (1) N1–C6	0.02086	0.6376(sp <sup>1.19</sup> )N–0.7703(sp <sup>2.27</sup> )C	N1	54.27
			C6	69.46
BD* (1) N2–C3	0.06293	0.6249(sp <sup>1.60</sup> )N–0.7807(sp <sup>2.24</sup> )C	N2	61.49
			C3	69.13
			C3	62.34
BD* (1) C3–S4	0.01012	0.6424(sp <sup>1.66</sup> )C–0.7664(sp <sup>3.60</sup> )S	S4	78.27
			C3	68.51
BD* (1) C3–N5	0.05425	0.7688(sp <sup>2.18</sup> )C–0.6394(sp <sup>1.63</sup> )N	N5	62.03
			C11	77.79
BD* (1) C11–Cl14	0.03618	0.7369(sp <sup>3.50</sup> )C–0.6760(sp <sup>4.55</sup> )Cl	C114	81.99

derivation of NLMOs from NBOs gives direct insight into the nature of the localized molecular orbital's "delocalization tails" [50]. Table 6. shows the significant NLMO's occupancy, percentage from parent NBO and atomic hybrid contributions of ECET calculated

at B3LYP level using 6-31G (d,p) basis set. The NLMO of first lone pairs of Nitrogen atom N2 is the delocalized NLMO and has nearly 83% contribution from the LP (1) N2 parent NBO and the delocalized tail (~17%) consist of the hybrids of C3, N1, C6, S4 and N5.

Similarly first lone pair N5 has nearly 85% contribution from LP(1) N5 and the delocalized tail (15%) consists of C3 and S4. Among the bonded orbital, NLMO due to BD(1) N1–C6, N2–C3, C3–N5 and C11–C14 has 99% of the contribution from the parent NBO.

## Conclusion

In this paper we have reported a complete structural, vibrational and electronic properties of (E)-1-[1-(4-Chlorophenyl)ethylidene]thiosemicarbazide by using experimental techniques (FT-IR, FT-Raman, UV–Vis absorption spectra, NMR spectroscopy and X-ray diffraction). The results showed no significant geometrical differences (distances and angles), when the solid state crystal structure is compared with the optimized structure in the gas phase theoretical method (DFT/B3LYP/6-31G (d,p)). Very good agreement between principal vibrational frequencies calculated from the optimized structure and the experimental spectroscopic data. The MEP map shows that the negative potential sites are on electronegative atoms as well as the positive potential sites are around the hydrogen atoms.

## Acknowledgements

One of the authors, R.R. Saravanan, feels indebted to Prof. S. Garcia-Granda. The authors thank AMET University management, India, for their support. S.G-G and R.M-M acknowledge the support of Spanish MINECO (MAT2010-15094, Factoria de Cristalizacion – Consolider Ingenio 2010) and FEDER funding.

## Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2013.10.081>.

## References

- [1] M.J.M. Campbell, *Coord. Chem. Rev.* 15 (1975) 279.
- [2] O.M. Odenike, R.A. Larson, D. Gajria, M.E. Dolan, S.M. Delaney, T.G. Karrison, M.J. Ratain, W. Stock, *Invest. New Drugs* 26 (2008) 233.
- [3] A.P. Rebolledo, L.R. Teixeira, A.A. Batista, A.S. Mangrich, G. Aguirre, H. Cerecetto, M. González, P. Hernández, A.M. Ferreira, N.L. Speziali, H. Bernaldo, *Eur. J. Med.* 43 (2008) 939.
- [4] O.P. Melnyk, Y.E. Filinchuk, D. Schollmeyer, M.G. Myskiv, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 627 (2001) 287.
- [5] M. Akkurt, S. Ozturk, S. Lde, *Anal. Sci.* 16 (2000) 667.
- [6] M.G.A. El-Wahed, A.M. Hassan, M.M. El-Dosaky, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 128 (1991) 483.
- [7] N.K. Singh, S.B. Singh, A. Shrivastav, S.M. Singh, *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* 113 (2001) 257.
- [8] S.I. Mostafa, M.M. Bekheit, *Chem. Pharm. Bull.* 48 (2000) 266.
- [9] D.X. West, A.E. Liberta, S.B. Padhye, R.C. Chikate, P.B. Sonawane, A.S. Kumbhar, R.G. Yerande, *Coord. Chem. Rev.* 123 (1993) 49.
- [10] S. Padhye, G.B. Kauffman, *Coord. Chem. Rev.* 63 (1985) 127.
- [11] M.Y. Khuhawar, S.N. Lanjwani, *Talanta* 46 (1998) 485.
- [12] M.A. Aki, D.S. Ismael, A.A. El-Asmy, *Microchem. J.* 83 (2006) 61.
- [13] E.M. Saad, M.S. El-Shahwai, H. Saleh, A.A. El-Asmy, *Transition Met. Chem.* 32 (2007) 155.
- [14] M.M. Hamada, A.M. Shallaby, O. El-Shafai, A.A. El-Asmy, *Transition Met. Chem.* 31 (2006) 522.
- [15] M.M. Hamada, O. El-Shafai, A.A. El-Asmy, *Transition Met. Chem.* 31 (2006) 714.
- [16] M. Ramadan, M.M. El-Naggar, *J. Inorg. Biochem.* 63 (1996) 143.
- [17] H.S. Seleem, B.A. El-Shetary, S.M.E. Khalil, M. Mostafa, M. Shebl, *J. Coord. Chem.* 58 (2005) 479.
- [18] R. Mendoza-Meroño, S. Garcia-Granda, *Acta Crystallogr. E* 68 (2012) O2309.
- [19] Oxford Diffraction. CrysAlis PRO, CrysAlis CCD and CrysAlis RED. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England, 2010.
- [20] M.C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, D. Siliqi, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* 40 (2007) 609.
- [21] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. A* 64 (2008) 112.
- [22] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565.
- [23] C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. Van de Streek, P.A. Wood, *J. Appl. Crystallogr.* 41 (2008) 466.
- [24] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837.
- [25] A.L. Speck, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 7.
- [26] M. Nardelli, *J. Appl. Crystallogr.* 28 (1995) 659.
- [27] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, T.Jr. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Knox, J.E. Li, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian, Inc. Wallingford, CT, 2004.
- [28] H.B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* 3 (1982) 214.
- [29] A. Frisch, A.B. Neilson, A.J. Holholder, *Gaussview User Manual Gaussian: Pittsburgh*, 2000.
- [30] L.E. Sutton, *Tables of Interatomic Distances*, Chemical Society, London, 1958.
- [31] R. Huey, G.M. Morris, A.J. Olson, *J. Comput. Chem.* 28 (2007) 1145.
- [32] E.F. Mooney, *Spectrochim. Acta* 20 (1964) 1021.
- [33] E.F. Mooney, *Spectrochim. Acta* 19 (1963) 877.
- [34] William O. George, Peter S. McIntyre, David J. Mowthorpe, *Infrared Spectrosc.* 1 ed., John Wiley, 1987.
- [35] S. Seshadri, S. Gunasekaran, S. Muthu, *J. Raman Spectrosc.* 40 (2009) 639.
- [36] G. Varsanyi, *Assignments of vibrational spectra of seven Hundred Benzene Derivatives*, vol. 1–2, Adam Hilger, 1974.
- [37] S. Gunasekaran, U. Ponnambalam, S. Muthu, S. Ponnusamy, *Asian J. Chem.* 16 (2004) 1513.
- [38] J. Filara, M.J. Nowak, L. Lpawski, *Spectrochim. Acta Part A* 47 (1991) 595.
- [39] T. Chithambarathanu, V. Umayourbaghan, V. Krishnakumar, *Indian J. Pure Appl. Phys.* 41 (2003) 844.
- [40] S. Gunasekaran, R.K. Natarajan, K. Santhosam, *Asian J. Chem.* 15 (2003) 1347.
- [41] N.B. Colthup, L.H. Daly, S.E. Wiberly, *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, vol. 74, Academic press, New York, 1964. 221.
- [42] M. Fox, *J. Chem. Soc.* 9 (1989) 318.
- [43] E. Spinner, *J. Org. Chem.* 23 (1958) 2037.
- [44] I. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 35 (1962) 1286.
- [45] M. Serda, J.G. Malecki, A. Mrozek-Wilczkiewicz, R. Musiol, J. Polanski, *J. Mol. Struct.* 1037 (2013) 63.
- [46] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons, New York, 1976.
- [47] N.M. O'Boyle, A.L. Tenderholt, K.M. Langer, *J. Comput. Chem.* 29 (2008) 839.
- [48] E.D. Glendening, C.R. Landis, F. Weinhold, *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2 (2011) 1.
- [49] A.E. Reed, P.V.R. Schleyer, *Inorg. Chem.* 27 (1988) 3969.
- [50] R.J. Xavier, E. Gobinath, *Spectrochim. Acta A* 91 (2012) 248.





# **CAPÍTULO 5. ESTRUCTURA CRISTALINA DE COCRISTALES Y SALES ORGÁNICAS.**

## CAPITULO 5. ESTRUCTURA CRISTALINA DE COCRISTALES Y SALES ORGÁNICAS.

### 5.1 Introducción.

La ingeniería cristalina está enfocada al diseño racional de cristales moleculares funcionales, utilizando el conocimiento de las diferentes interacciones intermoleculares en la estrategia de diseño supramolecular. Este tema fundamental es de interés práctico para los químicos estructurales de estado sólido, pero también para aquellas disciplinas que pretenden diseñar cualquier tipo de fase organizada y ensamblada. En su sentido más amplio, el concepto de ingeniería del cristal es aplicable a cualquier tipo de ensamblaje intermolecular incluyendo substratos biológicos como, por ejemplo, el reconocimiento de un ligando por una proteína. La ingeniería cristalina es, por tanto, de un alcance muy amplio y, como consecuencia, ha reunido a investigadores de una amplia variedad de disciplinas.<sup>95</sup> Este campo tiene su origen en la química orgánica; específicamente en la química de estado sólido de compuestos orgánicos con propiedades fotoquímicas estudiados por Schmidt y Kitaigorodskii<sup>97,98</sup>.

Debido a que en el ámbito de la ingeniería cristalina es determinante el conocimiento preciso de las interacciones intermoleculares entre los diferentes constituyentes del sistema, es necesaria una comprensión completa y detallada del equilibrio entre los efectos estructurales y las diferentes fuerzas intermoleculares existentes. El estudio de la fuerza y la direccionalidad del enlace de hidrógeno se ha convertido en una de las herramientas más importantes para la síntesis supramolecular, aunque el resultado de las interacciones entre las especies a través de distintos enlaces de hidrógeno en un sólido cristalino es a menudo impredecible. Esto ocurre por las siguientes razones:

- 1) El número de sintones supramoleculares posibles que compiten puede llegar a ser muy grande para un pequeño aumento en funcionalidad molecular, aunque todas las interacciones intermoleculares sean de naturaleza débil.
- 2) Las cadenas alifáticas de una molécula orgánica no se consideran un grupo funcional y sin embargo presentan una gran funcionalidad e interfieren regularmente con otras interacciones más fuertes. Este último aspecto es quizás el más difícil de manejar.

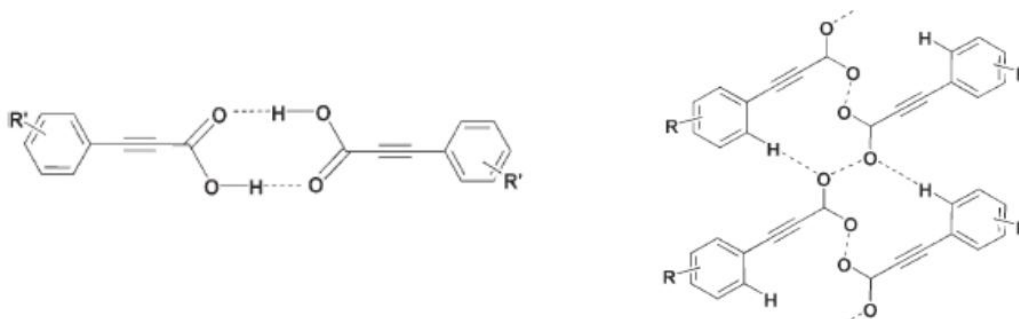
---

<sup>95</sup> Desiraju G, R: "Crystal Engineering: A Holistic View." Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 8342 – 8356

<sup>97</sup> Kitaigorodskii, A.I "Molecular Crystals and Molecules", 1973. Academic Press, New York,

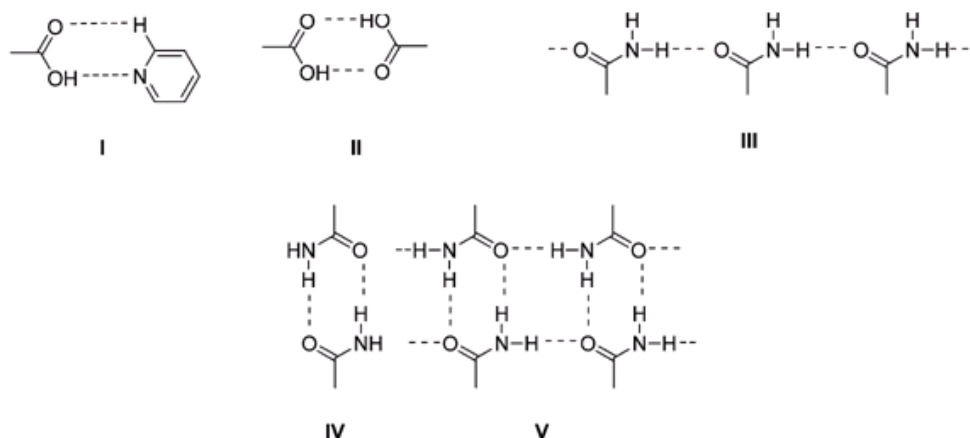
<sup>98</sup> Schmidt, G.M.J: "Solid State Photochemistry". 1976 A Collection of Papers by (Monographs in Modern Chemistry, Vol. 8) (Ed.: D. Ginsburg), Verlag Chemie, Weinheim.

Un ejemplo típico en donde se aprecia este efecto, es el caso del ácido fenilpropiónico (*Esquema 5.1*) donde, a diferencia de otros ácidos carboxílicos, la forma catémero es la más estable en esta familia.



Esquema 5.1-Dímero y catémero del ácido fenilpropionico en su estructura cristalina.

En principio, para fijar estrategias en síntesis supramolecular, se han estudiado diversos grupos funcionales con el objetivo de identificar conectores fiables para la construcción de arquitecturas predecibles (*Esquema 5.2*). En este contexto, una analogía interesante entre síntesis covalente y supramolecular ha sido formulada con la introducción del término “sintón intermolecular”; un conector robusto y transferible, que puede ser utilizado para unir moléculas (no fragmentos moleculares como en la síntesis covalente) logrando agregados.<sup>99</sup>



Esquema 5.2- Sintones intermoleculares comunes.

<sup>99</sup> Das D, Desiraju, G. R. “Packing Modes in Some Mono- and Disubstituted Phenylpropionic Acids: Repeated Occurrence of the Rare *syn*, *anti* Catemer”, Chem. Asian J,2006, 1, 231 – 244

## 5.2 Cristalización termodinámica y cinética.

Existen dos posibilidades durante el proceso de cristalización que deben ser consideradas; en el primer modelo, el resultado de la cristalización termodinámica y cinética son idénticos, lo que significa que el cristal que se forma más rápido, es el más estable. En estos casos es poco probable observar polimorfismo. Buenos ejemplos de este comportamiento son algunos compuestos orgánicos: ácido benzoico, naptaleno y D-glucosa, que generalmente son monomórficos<sup>100</sup> (Fig 5.1), obedeciendo su cristalización a modelos geométricos o químicos.

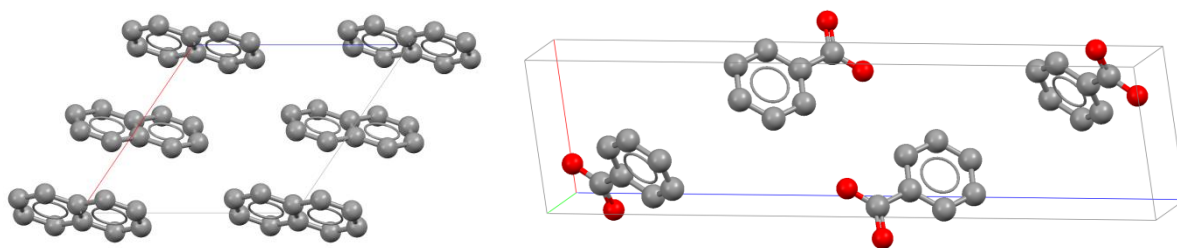


Figura 5.1-Cristales de naftaleno y ácido benzoico.

En el segundo caso, la forma cinética es diferente de la termodinámica y, en principio, el polimorfismo se observará con un mayor grado de facilidad. Para las sustancias que presentan polimorfismo, solamente a través de un estudio sistemático es posible distinguir entre la vía cinética y la termodinámica durante los procesos de cristalización, y el efecto que este hecho transfiere a la geometría de la especie química.

En trabajos desarrollados por Roy y Nangia<sup>101</sup> se han encontrado algunas hidrazonas  $R-SO_2NHN=CR_2$ , que cristalizan en tres formas cristalinas diferentes y un pseudopolimorfo. De entre ellas, la forma termodinámicamente más estable fue determinada utilizando calorimetría diferencial de barrido. Como resultado relevante, se determinó que en esta forma cristalina no están presentes los enlaces de hidrógeno más fuertes  $N-H\cdots O=S$ ; de hecho, el grupo  $N-H$  no participa en ellos ni en interacciones débiles tipo  $N-H\cdots\pi$  (Fig. 5.2). Por tanto, el

<sup>100</sup> Allen, F. H. "The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising" Acta Cryst. 2002 ,B58, 380-388.

<sup>101</sup> Roy,S, Nangia A: "Kinetic and Thermodynamic Conformational Polymorphs of Bis (p-tolyl) Ketone p-Tosylhydrazone: The Curtin-Hammett Principle in Crystallization". Crystal Growth & Design, 2007, 7, 2049.

empaquetamiento cristalino más estable termodinámicamente no siempre se obtiene a través de los enlaces de hidrógeno más fuertes.

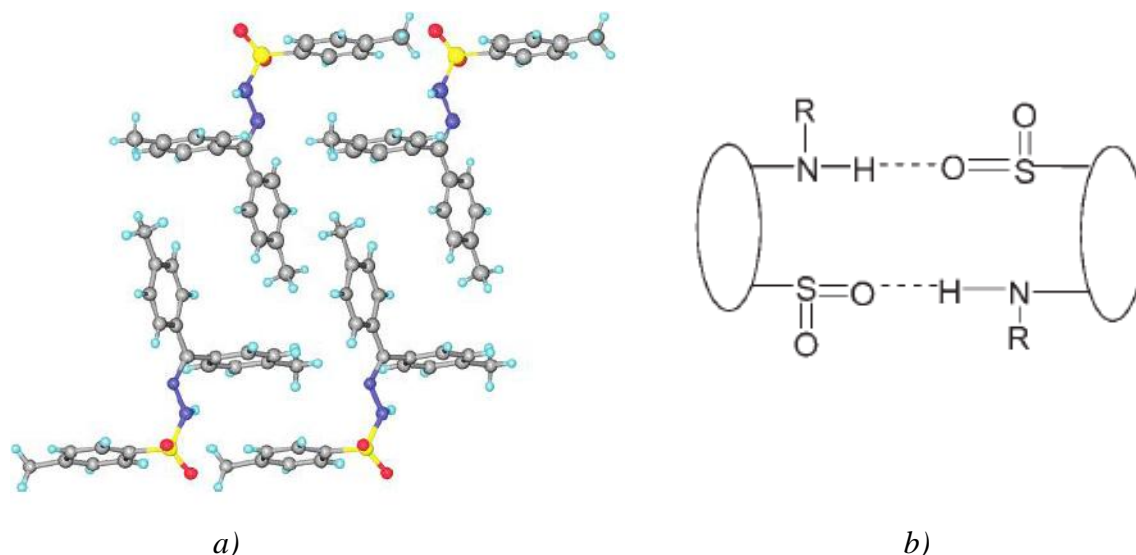


Figura 5.2 a) Empaquetamiento del p-toluideno sulfonamida y b) interacciones para este tipo de compuestos.

Un resultado similar se encontró en el bifeníl-aminofenol<sup>102</sup>, que cristaliza en dos polimorfos conformacionales. En general, los aminofenoles cristalizan originando cadenas lineales N-H...O-H...N-H...O-H que se estabilizan por efectos cooperativos. Sin embargo, en este caso, la forma cristalina más estable se adquiere mediante la formación de cadenas a través de interacciones O-H...O y N-H...N, que son más débiles que las anteriormente mencionadas<sup>103</sup> (Fig 5.3 Polimorfo b).

Otro ejemplo significativo es el compuesto Alloxan, para el que no se han encontrado polimorfos hasta el momento<sup>104</sup> (Fig 5.4). En este caso, en la fase más estable no se forman enlaces de hidrógeno N-H...O, a pesar de que la molécula presenta numerosos grupos donores y aceptores. La razón de este hecho se podría atribuir a la alta densidad electrónica de sus grupos, estableciéndose interacciones N...O de tipo dipolo-dipolo.

<sup>102</sup> Allen, F. H. "The Cambridge..." *op. cit*

<sup>103</sup> Dey .A, Desiraju. G.R:"Dimorphs of 4'-amino-4-hydroxy-2'-methylbiphenyl: Assessment of likelihood of polymorphism in flexible molecules". *CrystEngComm*, 2006, 8, 477-481.

<sup>104</sup> Dunitz D.J, Schweizer B.W: "Alloxan: Is it really a problem structure?" *CrystEngComm*, 2007, 9, 266-269.

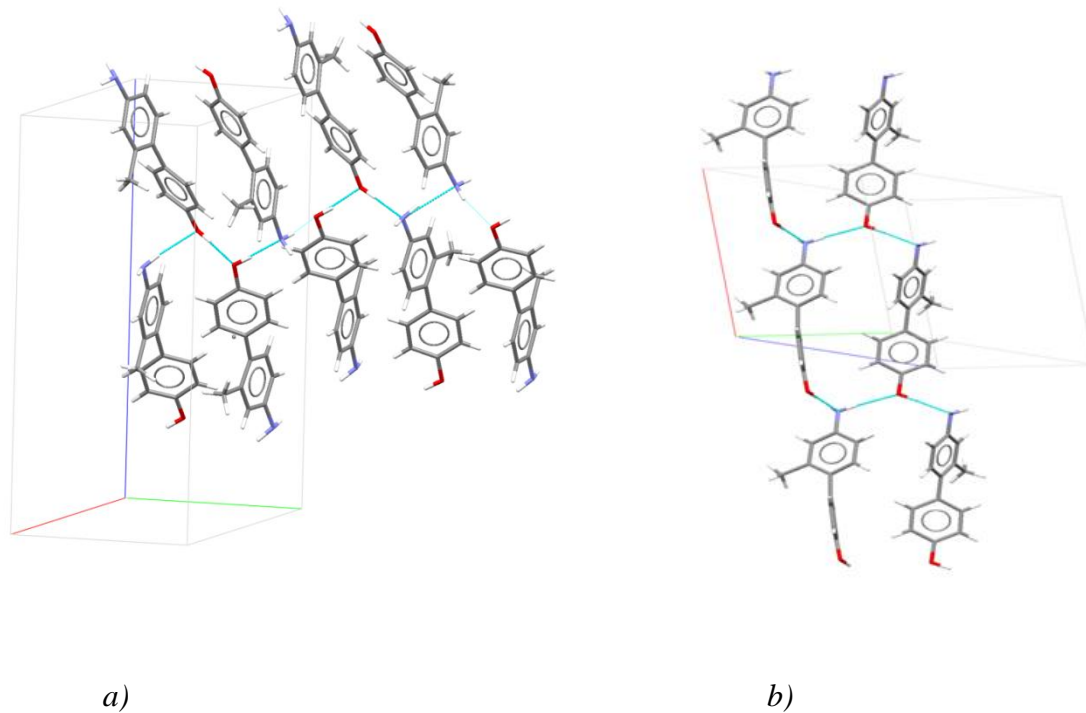


Figura 5.3 Polimorfos del compuesto en bifluorenyl-aminofenol y b) polimorfo con mayor estabilidad.

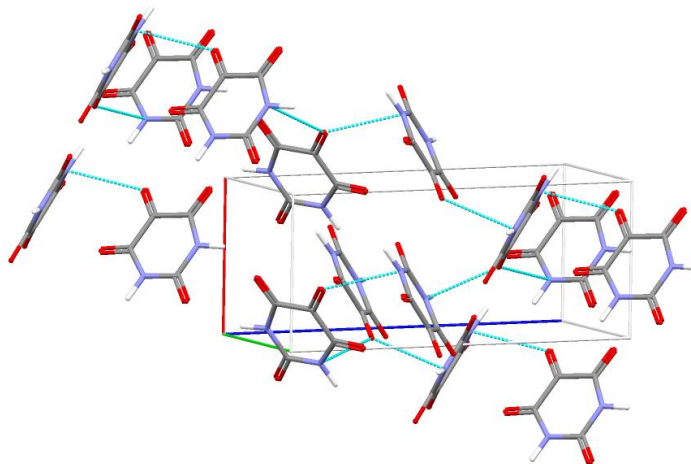
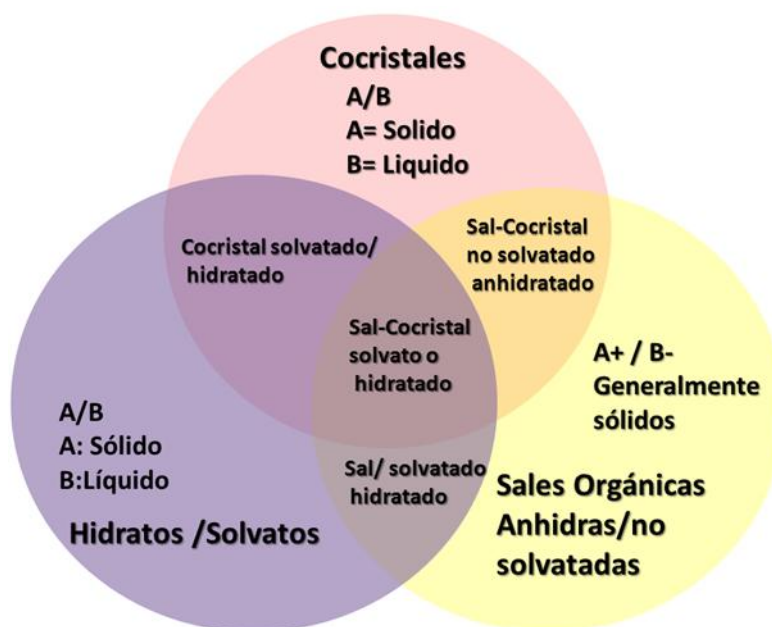


Figura 5.4 Empaquetamiento cristalino del Alloxan. Se presentan las interacciones dipolo-dipolo O...N.

### 5.3 Cocrisales: Definiciones.

Aunque se reconoce que el término “cocrystal” fue introducido en la química orgánica del estado sólido por Etter para describir cristales moleculares de compuestos de más de una especie química<sup>105</sup>, existen diferentes acepciones para dicho término.

Una de las definiciones más amplia es la considerada por Dunitz<sup>106</sup> la cual establece que todo sólido cristalino molecular compuesto de especies químicamente diferentes debe considerarse como un cocrystal. Siguiendo esta definición, los cocrisales abarcarían hidratos, solvatos y disoluciones sólidas de compuestos moleculares. En el *esquema 5.3*, se representan diferentes tipos de formas cristalinas y su solapamiento (cada una de ellas puede ser obtenidas como un polimorfo, dependiendo de las condiciones de cristalización).



Esquema 5.3 Formas sólidas formadas con multicomponentes.

Por su parte, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), ha tenido en cuenta algunos criterios adicionales a la definición anterior de cocrystal. Por ejemplo, considerar el estado de agregación de los componentes. Esta definición se aplica fundamentalmente a cocrisales farmacéuticos. Dicho en otros términos, se limita a un sólido cristalino único (API, Ingrediente Farmacéuticamente Activo) que incorpora en su estructura

<sup>105</sup> Etter. M.C: “Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds. Acc. Chem. Res”. 1990, 23, 4.

<sup>106</sup> Dunitz, D.J: “Crystal and co-crystal: a second opinion”. CrystEngComm, 2003. 5, 506-506.

especies conteniendo determinados grupos funcionales.<sup>107</sup> En la *Figura 5.5* se observan las distintas combinaciones de sales y cocrystalos que podrían obtenerse, teniendo en cuenta que el disolvente también puede cocrystalizar.

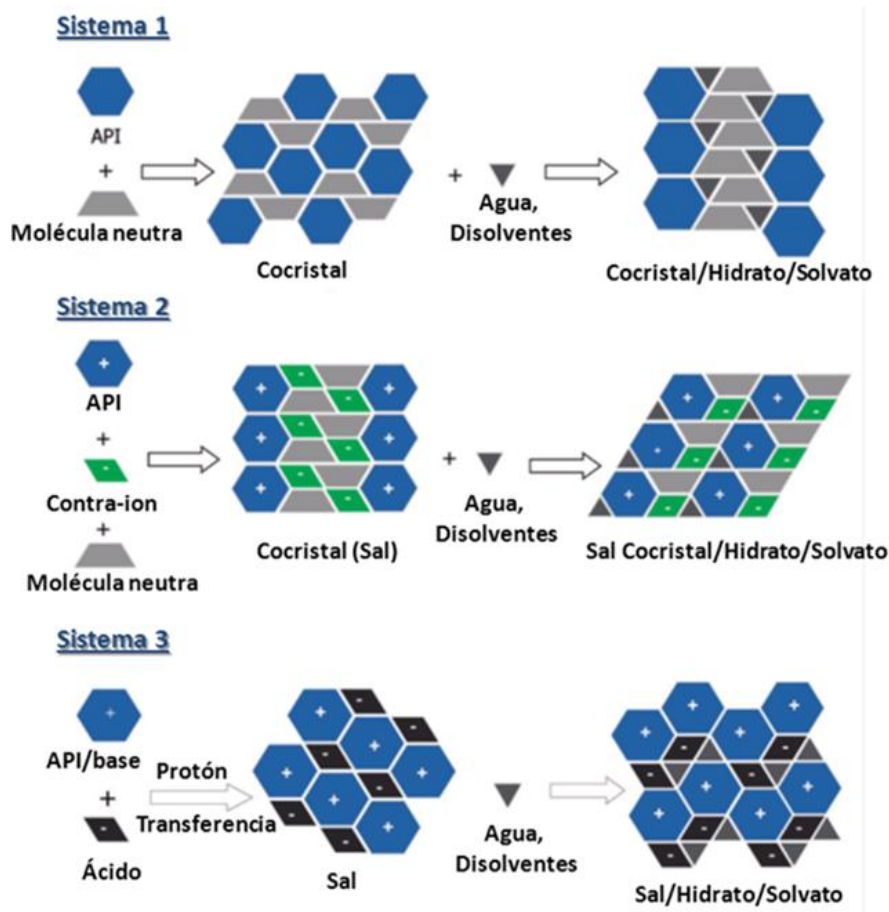


Figura 5.5 Sistemas multicomponentes: cocrystalos, sales de cocrystalos y sales con solvatos y formas hidratadas.

#### 5.4 Diseño de cocrystalos.

Una de las maneras de probar la fuerza relativa de los enlaces de hidrógeno fue explicada por Etter y colaboradores<sup>108</sup>, a través de técnicas de cocrystalización. Como resultado de estos estudios, se obtuvo información acerca de las reglas de empaquetamiento para una serie de cocrystalos.

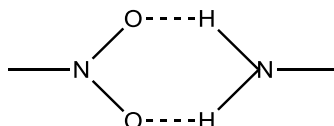
1. Los protones del grupo amino forman enlaces de hidrógeno con grupos nitro.

<sup>107</sup> Schultheiss. N, Newman .A: "Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties Crystal", Growth & Design, 2009 ,9, 295.

<sup>108</sup> Etter. M.C: "Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds" Acc. Chem. Res". 1990. 23, 4.

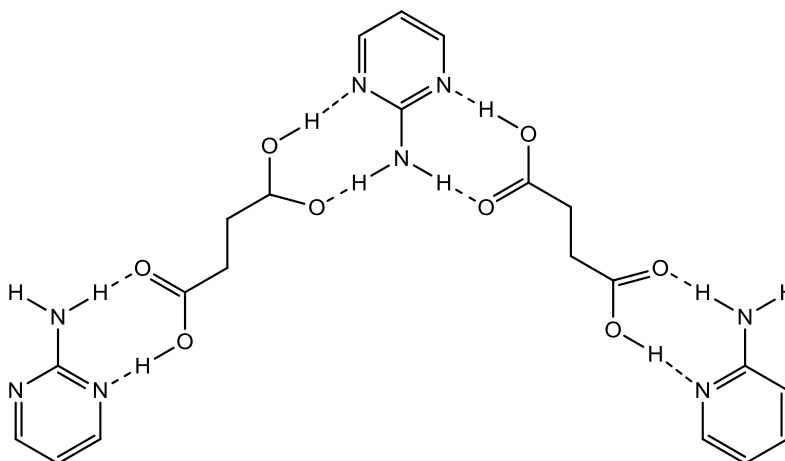


2. Se forma uno o más enlaces de hidrógeno intermolecular amino-nitro.
3. Los agregados formados como resultado de los enlaces de hidrógeno entre los sustituyentes en meta y para son acéntricos.
4. Las nitroanilinas primarias sustituidas en posición orto normalmente originan centros intermoleculares a través de enlaces de hidrógeno en lugar de más de dos centros  $R_2^2(6)$ . (Esquema 5.4)



Esquema 5.4 Anillo  $R_2^2(6)$  en nitroanilinas primarias.

5. La 2-aminopirimidina (2-AP) forma cocristales más estables a través de los enlaces de hidrógeno con un grupo ácido que con los grupos que pertenecen a la misma molécula.
6. La molécula de 2-AP forma ciclos  $R_2^2(8)$  con grupos ácidos y consigo misma. (Esquema 5.5)



Esquema 5.5 Cocrystal de ácido tereftálico y 2-aminopiridina con ciclos  $R_2^2(8)$ .

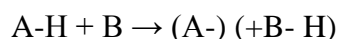
### 5.5 Cocristales farmacéuticos y sales.

La mejora en las propiedades físico-químicas de productos farmacéuticos y su biodisponibilidad ha sido posible mediante el desarrollo de estudios de ingeniería cristalina, sobre todo en el campo de la obtención de cocristales.<sup>109</sup> La obtención de estas nuevas fases cristalinas como método de avance de la industria farmacéutica, ha sido utilizada para identificar y desarrollar nuevas formas cristalinas de API que mejoren las propiedades de algunos medicamentos ya conocidos (por ejemplo, solubilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, compresibilidad y estabilidad) sin alterar su comportamiento farmacológico.

110

Durante el proceso de cristalización, es posible obtener una sal del API por medio de una reacción entre el compuesto orgánico neutro y un ácido o una base. El uso extensivo de la formación de sales en farmacología para aumentar la solubilidad de los componentes activos se evidencia en el gran número de sales cristalinas de API (Novobiocin, Tolbutamide Piroxican, Atenolol, etc.) que se comercializan actualmente<sup>111</sup>.

Por otra parte, en la formación de sales, generalmente intervienen en el sistema tres componentes: A (ácido), B (base) y uno o más solventes (el API puede actuar como ácido o base).



La transferencia del protón depende fundamentalmente del valor de  $pK_a$  de los componentes que intervienen en la cristalización. La formación de sales o cocristales puede ser estimada a partir de los valores de  $pK_a$  del ácido (A) y la base (B), que normalmente requiere una diferencia de alrededor de 2.7 unidades [ $pK_a(\text{base}) - pK_a(\text{ácido}) \geq 2.7$ ]. Por ejemplo, para el ácido succínico ( $pK_a = 4.2$ ) y la urea ( $pK_a = 0.1$ ) es más probable la formación de la sal orgánica que el cocrystal (*Esquema 5.6*),<sup>112</sup>

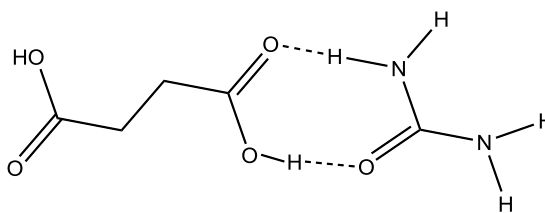
---

<sup>109</sup> Jones, W. et al. "Pharmaceutical cocrystals: an emerging approach to physical property enhancement". MRS Bull. 2006 .31, 875–879

<sup>110</sup> Trask, A.V. et al. "Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization". Int. J. Pharm, 2006 ,320, 114–123

<sup>111</sup> Abu T.M. Serajuddin, A.TM "Salt formation to improve drug solubility" Advanced Drug Delivery Reviews, 2007, 59,603–616.

<sup>112</sup> Sekhon, B.S: "Pharmaceutical co-crystals - a review". ARS Pharmaceutica . 2009. Disponible en internet <<http://150.214.24.132/ars/pdf/462.pdf> >



Esquema. 5.6 Cocrystal de ácido succínico y urea.

### 5.5.1 Aumento de la solubilidad en cocrisales.

Alrededor del 80% de los medicamentos son comercializados en tabletas. Uno de los problemas importantes de los fármacos radica en que aproximadamente un 40 % de ellos tienen una baja solubilidad.

Los cocrisales ofrecen muchos beneficios sobre las sales tradicionales de fármacos comercializados. Fármacos que tienen pocos grupos funcionales ionizables (carbamida, fenoles N-heterociclos poco básicos) pueden ser manipulados intermolecularmente vía cristalización y sus propiedades fisicoquímicas, con el objetivo de mejorar sus propiedades fármaco-cinéticas. Una ventaja práctica lo constituye el hecho de que el número de conformeros neutros excede al número de contra-iones para la formación de las sales farmacéuticas.

Después de que a un compuesto químico se le encuentra una determinada actividad biológica, comienza la búsqueda de maneras de aumentar su solubilidad bajo condiciones de cristalización neutra, evitando convertir la molécula activa en una sal (una de las razones determinantes del uso de formadores de cocrisales en el caso de los fármacos quirales es que la formación de sales puede llevar aparejado un proceso de racemización).

Los siguientes casos constituyen ejemplos significativos que demuestran que la obtención de cristales farmacéuticos ofrece una plataforma viable para mejorar la solubilidad del API.

Uno de los ejemplos más relevantes lo constituye el cocrystal de itraconazol-ácido succínico (Fig 5.7). El itraconazol es poco soluble en agua, por tanto se utiliza el ácido succínico para formar un sistema más soluble, aumentando así la biodisponibilidad.

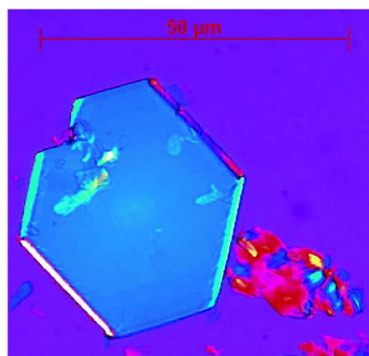


Figura 5.7 Cocrystal de itraconazol-ácido succínico.

Las variedades de APIs comercializadas como sales de cloruro son bien conocidas. La fluoxetina es el ingrediente farmacéutico activo que se encuentra en el fármaco antidepresivo Prozac<sup>1</sup>. Para este sólido, en condiciones ambientales, solamente es conocida una fase cristalina en forma de sal. Se ha demostrado que la cristalización con algunos ácidos modifica la solubilidad de la fluoxetina, al tiempo que conserva sus propiedades. La cristalización con ácido benzoico (1:1), ácido succínico (2:1), y ácido fumárico (2:1) se realizó a través de técnicas de evaporación lenta.

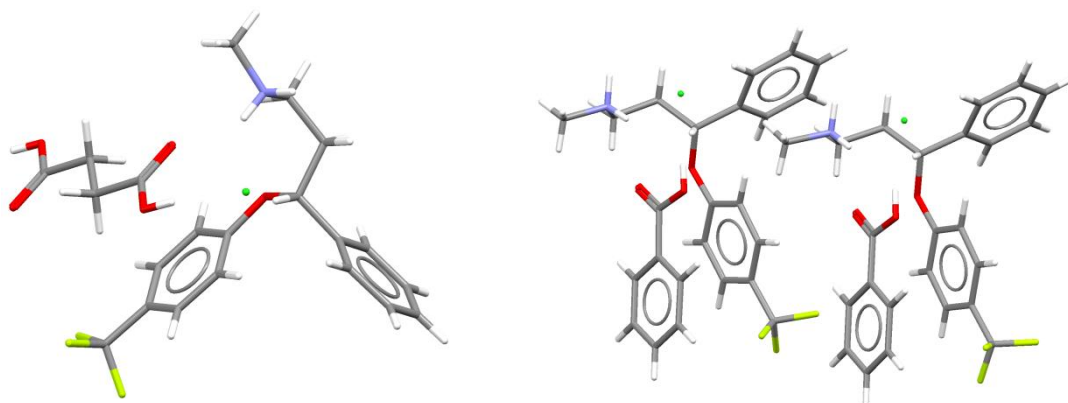


Figura 5.8 Cocrisales de hidroclo de fluoxatina con ácido benzoico y ácido succínico.

En todos los casos, se formaron cocrisales principalmente a través de interacciones de enlace de hidrógeno del grupo ácido con el anión cloruro. En los experimentos de disolución del polvo policristalino en agua, mostraron diferentes resultados para cada tipo de cocrisales. Se comprobó que los cocrisales con ácido fumárico disminuyen su la solubilidad, mientras que los formados con ácido succínico exhiben el doble de la solubilidad en periodos cortos (*Fig 5.9*).

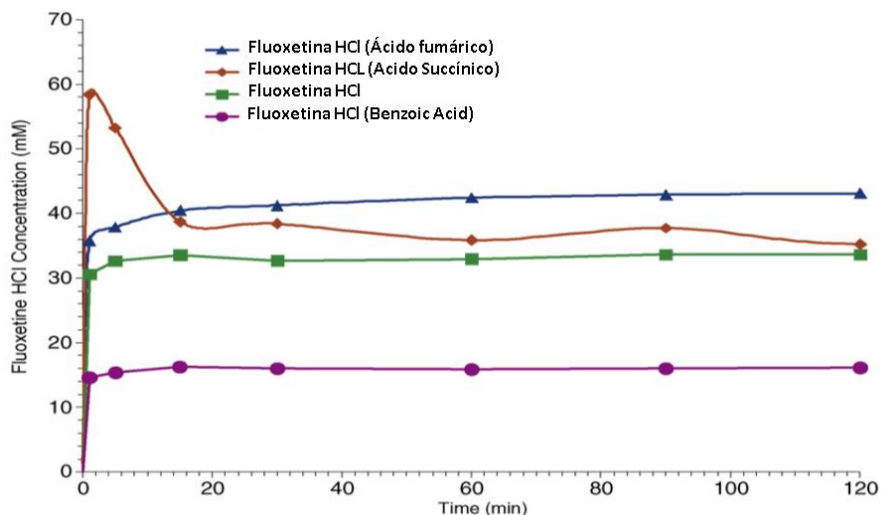


Figura. 5.9 Velocidad de disolución de los diferentes cocrystalos de fluxetina.

El Sildenafil es un medicamento usado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, además de ser también utilizado para tratar problemas de disfunción sexual. Este compuesto ha sido comercializado en forma de citrato (CSD: código FEDTEO). Además de esta forma cristalina, se han realizado estudios de cristalización con ácido acetilsalicílico (1:1). Estos cocrystalos han sido obtenidos por Slurry, bajo condiciones de reflujo y posterior evaporización del solvente. Estas fases cristalinas se encuentran patentadas y los estudios de solubilidad indican que, en medio ácido, se incrementa la biodisponibilidad del fármaco.

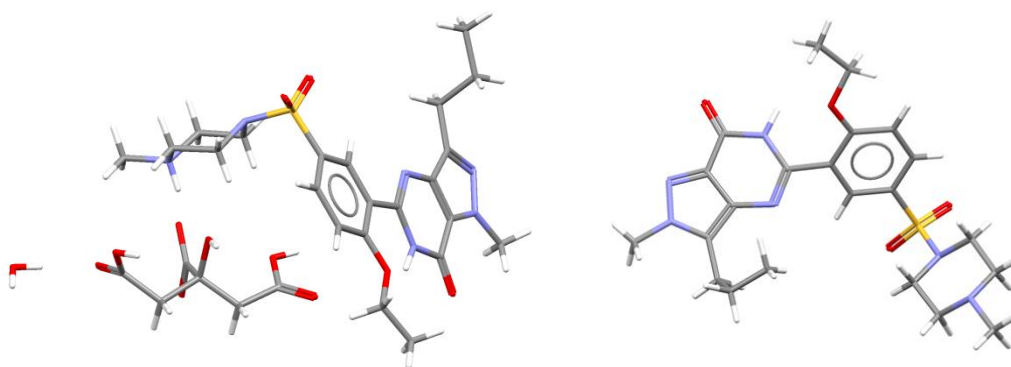


Figura 5.10. Estructuras de cocrystalos de sildenafil con citratos.

### 5.5.2 Polimorfismo en cocrystalos.

El polimorfismo también se presentan en los cocrystalos. Un ejemplo muy estudiado lo constituyen los cocrystalos formados por carbamazepina-nicotinamida y carbamazepina-sacarina. Para ambos cocrystalos se han encontrado dos tipos nuevos polimorfos, fases

cristalinas fueron obtenidas de una disolución, en presencia de un polímero heteronuclear<sup>113</sup> (Fig 5.11).

El polimorfismo en cocrisales es poco frecuente, lo constituye una limitación para aplicar los métodos de cristalización en serie. Una alternativa para inducir el polimorfismo en el proceso de cristalización radica en el uso de polímeros donde se induce la formación de heteronucleos y la cristalización de cristales concomitantes.

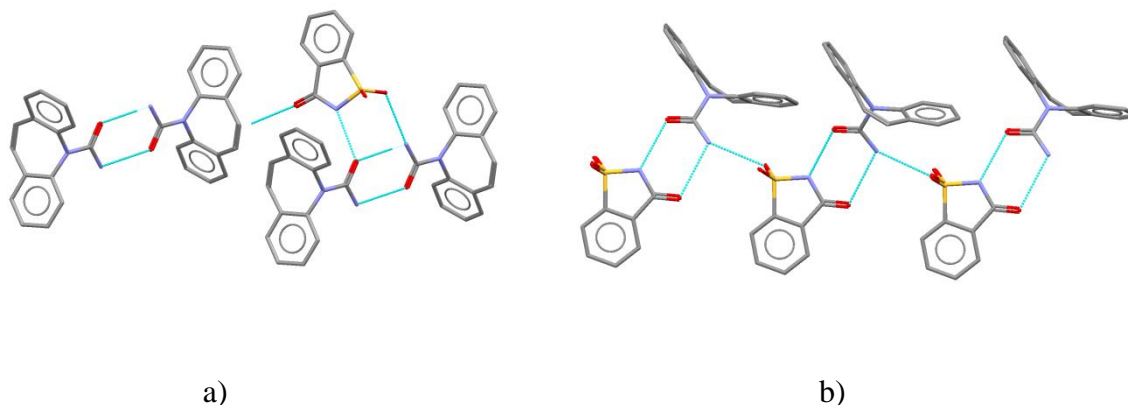


Figura 5.11 Polimorfos de cocrisales de carbamazepina-sacarina: a) hetero-sintón y b) homo-sintón.

## 5.6 Preparación de cocrisales.

Los cocrisales, como hemos visto anteriormente, son preparados que contienen dos moléculas, en las cuales los grupos funcionales se complementan. La habilidad de un API para formar un cocrystal depende de múltiples variables, incluyendo los tipos de co-formadores (nicotinamida, isonicotidamida, sulfóxidos di-ácido, etc.) que se utilizan. Entre ellas, deben destacarse la estequiometría de la reacción supramolecular API:co-formador, los disolventes utilizados, la temperatura y la técnica de cristalización.

Los experimentos en serie, con el objetivo de seleccionar los co-formadores adecuados para un API concreto no son procesos triviales. Como hemos mencionado, aunque existen interacciones intermoleculares predeterminadas para diferentes grupos (ácidos, amidas) es necesario aplicar diversos métodos, incluyendo evaporación lenta del disolvente, el *slurrying* o el *solvent drop grinding*, además de otros procedimientos que utilizan cambios de temperatura a partir de fundidos utilizando el microscopio *hot stage* y las técnicas de co-sublimación. De forma general, los cocrisales son preparados utilizando evaporación lenta,

<sup>113</sup>Porter W., Elie S, Matzger A.J "Polymorphism in Carbamazepine Cocrystals", Crystal Growth & Design, 2008 ,8, 115.

método que es viable en el caso de que los componentes que conforman el sistema sean solubles en el disolvente escogido. *Solvent Drop Grinding* es un método menos costoso y más ecológico que también ha sido utilizado para obtener nuevos cocrystalos. Un ejemplo del uso de la técnica de cristalización por *Slurry* se ejemplifica en la obtención de cocrystalos de mestalona (compuesto farmacéutico no-ionizables). Utilizando esta técnica fue posible obtener los correspondientes cocrystalos con 11 ácidos, demostrando la importancia de no solo los enlaces de hidrógeno, sino también de la geometría del coformador.

### 5.7 Descripción estructural de las sales orgánicas.

Teniendo en cuenta que los cocrystalos deben estar formados por dos compuestos químicos diferentes, y que las especies en el cristal no deben estar cargadas, las estructuras que se describen a continuación deben ser encuadradas en el grupo de las sales orgánicas. Esto se debe a que durante la síntesis se produce una transferencia de un grupo ácido a un grupo básico (aminas o anillos con átomos de nitrógeno).

#### 5.7.1 [(C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>)<sup>+</sup>(C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>N)<sup>-</sup>·H<sub>2</sub>O]

La unidad asimétrica está formada por dos tipos de especies cargadas y dos moléculas de agua de cristalización (*Fig 5.12*). El átomo de nitrógeno central tiene una geometría trigonal plana con valores de ángulos con los carbonos adyacentes de 128.0(3)° y 128.2(3)°. Los sistemas aromáticos de los dos cationes 2-(2-piridilamino) piridinium en la unidad asimétrica, forman ángulos diedros entre los planos definidos por los grupos fenilo (C1-N5 y C6-N3; C1a-N1a y C6a-N3a) iguales a 3.71(1)° y 5.79(1)°, respectivamente, similares a los descritos en estructuras anteriormente publicadas.<sup>114,115</sup>

---

<sup>114</sup>Langkilde, A Madsen D, Larsen S "Structures of three salts of phthalic acid; variation in crystal packing and geometry of the hydrogen phthalate ion" *Acta Cryst*, 2004, B60, 502-511

<sup>115</sup>Bowes K F, Glidewell C "Salts of maleic and fumaric acids with organic polyamines: comparison of isomeric acids as building blocks in supramolecular chemistry" *Acta Cryst*, 2003, B59, 100-117.

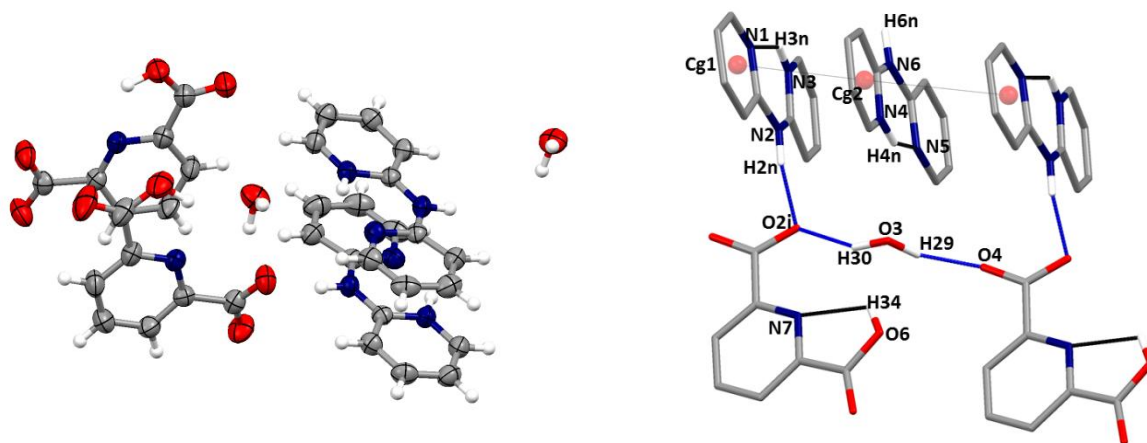


Figura 5.12 Unidad asimétrica y principales interacciones intermoleculares en la estructura cristalina para  $[(C_{10}H_{10}N_3)^+(C_7H_4O_4N)^-\cdot H_2O]$ .

La estructura cristalina contiene enlaces de hidrógeno fuertes N-H...O con el grupo ácido. Las moléculas de agua forman también enlaces de hidrógeno, O-H...O y O-H...N (Tabla 5.1). Por otra parte, en el cristal se establecen interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre los sistemas aromáticos, con valores de distancia Cg-Cg y ángulos diedros entre los planos que están en el rango para este tipo de interacciones<sup>116</sup> [3.538(2)-3.785(3) Å, 5.0(2) -5.01(2)°] El empaquetamiento a lo largo del plano *bc* se visualiza en la Fig 5.13.

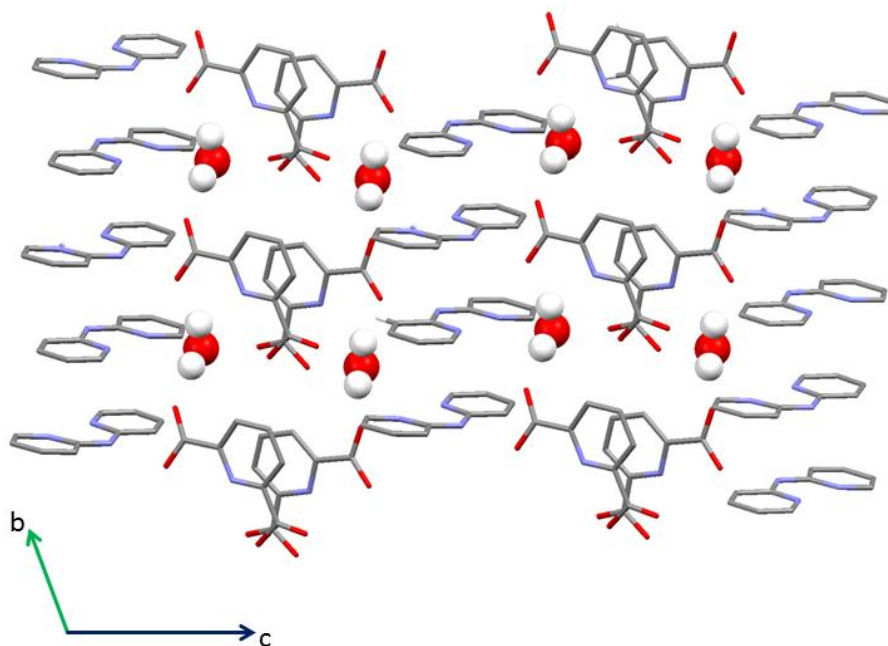


Figura 5.13 Empaquetamiento cristalino de  $[(C_{10}H_{10}N_3)^+(C_7H_4O_4N)^-\cdot H_2O]$  a largo del plano *bc*.

<sup>116</sup> McGaughey G, Gagné M. " $\pi$ - $\pi$  stacking Interactions" J. Biol. Chem. 1998, 273, 15458-15463.



Tabla 5.1. Enlaces de hidrógeno en  $[(C_{10}H_{10}N_3)^+(C_7H_4O_4N)^- \cdot H_2O]$

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N(2)—H(2n)...O(2)(i)	1.02(5)	1.74(5)	2.750(4)	170.5(4)
O(3)—H(29)...O(4)(i)	1.00(3)	1.85(2)	2.816(5)	161.7(2)
O(3)—H(30)...O(2)(i)	1.00(3)	1.94(5)	2.876(5)	153(5)
O(6)—H(34)...N(7)(ii)	0.97()	2.08()	2.656(5)	116 (6)
N(4)—H(4n)...N(5)(ii)	1.10(6)	1.71(6)	2.640(5)	139(4)
N(3)—H(3n)...N(1)(ii)	0.96(7)	1.88(7)	2.642(5)	134(6)
Códigos de simetría: (i)- $I+x, y, I+z$ (ii): $x,y,z$				

### 5.7.2 Complejos de Zn(II) y Co(II):



Los compuestos de coordinación obtenidos con los metales Zn(II) y Co(II) constituyen unidades supramoleculares que están unidas por enlaces de hidrógeno e interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$ . En estos compuestos se produce la transferencia de un protón del ácido piridina 2,6-dicarboxílico hacia la diamina, comportamiento que ya ha sido observado anteriormente como se refleja en otras estructuras publicadas.<sup>117</sup>

En la estructura (I) la unidad asimétrica está formada por dos ligandos tridentados coordinados al Zn(II), una molécula orgánica y cuatro moléculas de agua de cristalización. La geometría de coordinación es octaédrica distorsionada, con valores de distancias de enlace Zn-N iguales a 2.041(2) y 2.023(2) Å, mientras que las distancias Zn-O están en el rango de 2.145(3)-2.257(2) Å, con valores similares a los de estructuras cristalinas previamente conocidas que presentan esta geometría.<sup>118</sup> Un aspecto relevante de esta síntesis radica en el hecho de que dos moléculas de 1,2-diaminobenceno reaccionaron para formar 2,3-fenazina,

<sup>117</sup> Tabatabaee M, Tahriri M, Fejfarová K. "Bis(2,6-diaminopyridinium) bis(pyridine-2,6-dicarboxylato)zincate(II) monohydrate" Acta Cryst. 2011. E67, m769-m770.

<sup>118</sup> Aghabozorg et al "Novel Complexes of Zinc(II) with Different Proton Transfer Ion Pairs Obtained from Dipicolinic Acid: Synthesis, Characterization and X-ray Crystal Structure". J. Chem. Crystallography. 2008,38. 645-654

de forma análoga a otros ejemplos donde se constata la formación de esta especie utilizando sales de Cu(II)<sup>119</sup>.

La estructura (II) está compuesta por dos ligandos tridentados, coordinados al átomo de Co(II), originando una geometría octaédrica. Los valores de distancia de enlace Co-N son iguales a 2.035 (3) y 2.039 Å, mientras las distancias Co-O están en el rango de 2.121(3) a 2.220 (3) Å, presentando distancias y geometrías de coordinación similares a las encontradas en la Base de Datos de Cambridge (CSD)<sup>120,121</sup>, existiendo una transferencia de un protón al grupo amino de la molécula de 1,2-diaminobenceno que no está coordinada al metal.

En la estructura cristalina (I), las interacciones intermoleculares en el complejo de Zn(II) se consiguen a través de las aguas de cristalización, que forman una red de enlaces de hidrógeno O-H...O entre ellas y con los grupos carboxílicos. Por otra parte, en la estructura cristalina se establecen varias interacciones de tipo apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos de piridina (C2– N1)-Cg1 (C9-N2)-Cg3 y el anillo bencénico (C21-C26)-Cg2 (3.631(2)-3.528(2) Å), originando una estructura cristalina intercalada.

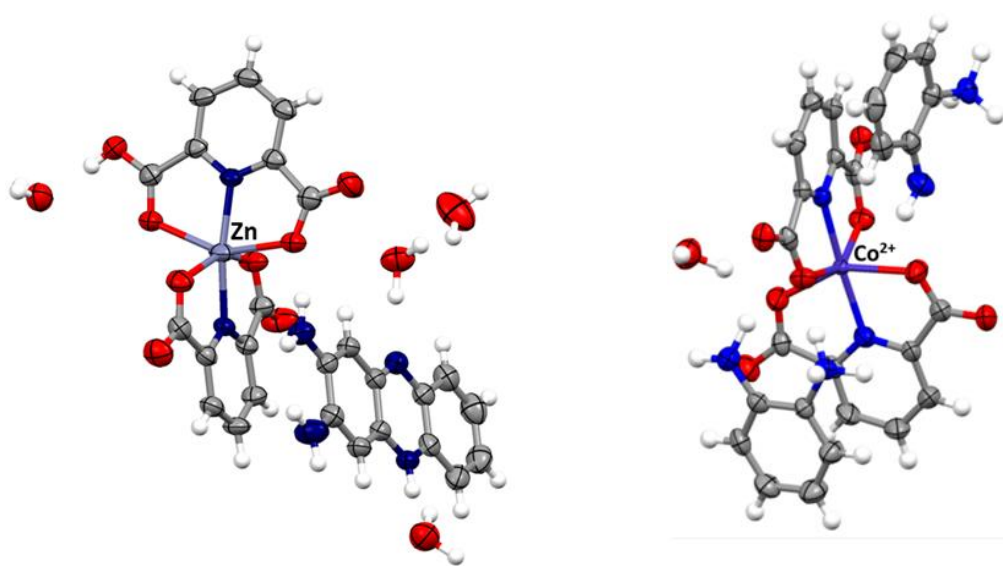


Figura 5.14 Unidades asimétricas de los complejos  $(C_{12}H_{11}N_4)[Zn(C_7H_4O_4N)(C_7H_3O_4N)] \cdot 4H_2O$  (estructura I) y  $(C_6H_9N_2)_2[Co(C_7H_4O_4N)_2] \cdot H_2O$  (estructura II)

<sup>119</sup> Feng L, An J “2,3-Diaminophenazine tetrahydrate”. *Acta Cryst*, 2008, E64, o1000

<sup>120</sup> Babulal D, Buruah J “Dipicolinato complexes of Cobalt (II), Copper(II) and Zinc(II) with thiamine dications”. *Inorganic Chimica Acta*. 2011, 372, 389-393.

<sup>121</sup> Macdonald. J “Supramolecular Behavior of an Isomorphous Series of Five Bis(2-methylimidazolium 2,6-dicarboxypyridine) M(II) Complexes”. *Crystal Growth & Design*, 2004, 4, 1203-1209.

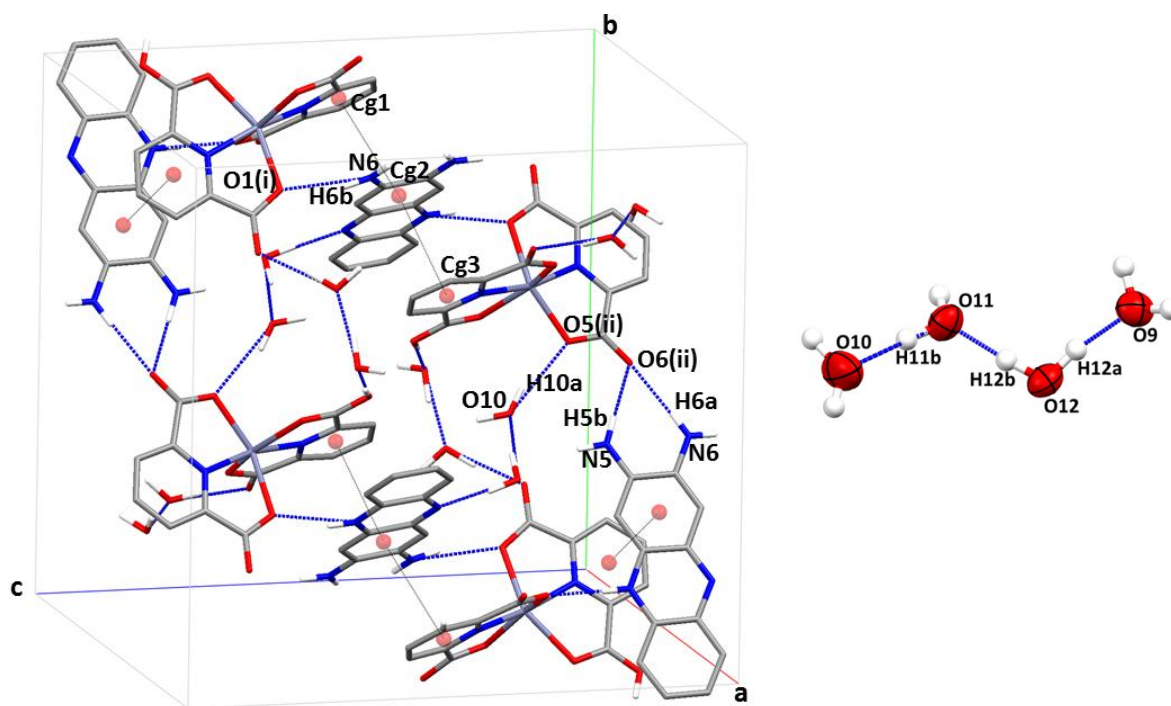


Figura 5.15 Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de  $(C_{12}H_{11}N_4)[Zn(C_7H_4O_4N)(C_7H_3O_4N)] \cdot 4H_2O$

Tabla 5.2 Enlaces de hidrógeno en  $(C_{12}H_{11}N_4)[Zn(C_7H_4O_4N)(C_7H_3O_4N)] \cdot 4H_2O$

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N6—H(6B)...O(1) i	0.89(5)	2.11(5)	2.900(4)	147(5)
O(10)—H(10a)...O(5) ii	0.86(3)	2.14(6)	2.958(5)	161.7(2)
N(5)—H(5b)...O(6) ii	0.92(4)	1.90(5)	2.816(5)	177(2)
N(6)—H(6a)...O(6) ii	0.89(4)	2.11(4)	2.990(5)	176 (6)
O(11)—H(11a)...N(4) iii	1.0	1.82	2.823(3)	176
O(12)—H(12b)...O(11) iv	1.0	1.64	2.633(5)	169
O(12)—H(12a)...O(9) v	1.0	1.66	2.646(5)	168
O(11)—H(11b)...O(10) vi	1.0	1.77	2.763(5)	172

Códigos de simetría: (i)  $x, 1/2-y, -1/2+z$  (ii)  $1-x, 1/2+y, 1/2-z$  (iii)  $x, 1/2-y, 1/2+z$  (iv)  $-1+x, y, z$  (v)  $-1+x, y, z$  (vi)  $x, 1/2-y, 1/2+z$ .

El empaquetamiento cristalino del complejo de Co(II) también está dominado por interacciones de enlace de hidrógeno O-H...O con las molécula de agua y otras interacciones N-H...O con los grupos amino protonados y el grupo ácido.

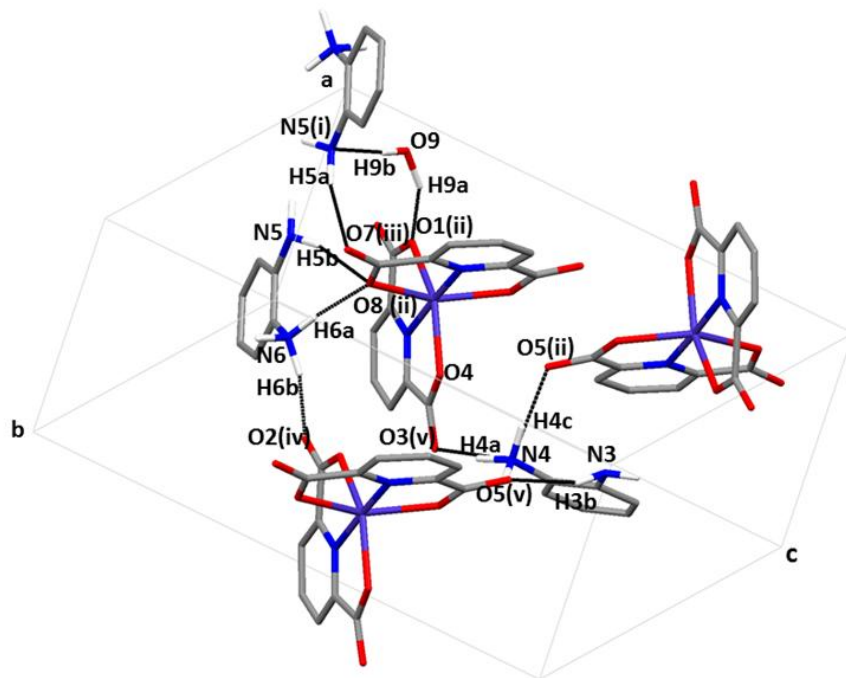


Figura 5.16 Representación de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de  $(C_6H_9N_2)_2[Co(C_7H_4O_4N)_2] \cdot H_2O$ .

Tabla 5.3 Enlaces de hidrógeno en  $(C_6H_9N_2)_2[Co(C_7H_4O_4N)_2] \cdot H_2O$ .

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
O9—H(9b)...N(5) i	0.90(9)	2.12(9)	3.019	175(5)
O(9)—H(9a)...O(1) ii	1.17(9)	1.62(9)	2.695(6)	150(2)
N(5)—H(5b)...O(8) ii	1.06(7)	1.94(6)	2.924(5)	154(5)
N(6)—H(6a)...O(8) ii	0.97(5)	1.84(5)	2.778(5)	163(4)
N(4)—H(4c)...O(5) ii	0.99(7)	1.88(7)	2.855(5)	170(5)
N(5)—H(5a)...O(7) iii	1.01(9)	2.12(9)	3.106(6)	164(8)
N(6)—H(6b)...O(2) iv	1.03(6)	1.83(6)	2.848(5)	167(5)
N(4)—H(4a)...O(3) v	1.08(5)	1.67(5)	2.733(6)	167(4)
N(3)—H(3b)...O(5) v	1.02(7)	2.15(7)	3.117(6)	158(6)
Códigos de simetría: (i) 1-x, 2-y, -z, (ii) 1-x, 1-y, 1-z (iii) x, 1+y, -1+z (iv) 2-x, 1-y, 1-z (v) -1+x, y, z				

**Conclusiones del capítulo.**

- Se caracterizaron dos nuevas familias de compuestos orgánicos y de coordinación mediante experimentos de difracción de rayos X de monocristal. En ambas familias se produce una transferencia de un protón desde el grupo ácido a la amina o al átomo de nitrógeno del sistema aromático. De acuerdo con la revisión de los conceptos de cocrystal de diferentes autores, estos compuestos se catalogan como sales orgánicas.
- Las interacciones que se han encontrado para estas estructuras son de carácter fuerte a través de enlaces de hidrógeno con moléculas de agua de cristalización, grupos ácidos y los átomos de nitrógeno de los anillos aromáticos. Las geometrías de los aniones complejos están en correspondencia de coordinación con estructuras similares.
- Los resultados de estos estudios, complementados con aportaciones teóricas y datos espectroscópicos se han organizado en dos publicaciones, a través de una colaboración con un grupo de investigación extranjero.



## **CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS.**

## Conclusiones generales

- Como resultado de este trabajo se sintetizaron y caracterizaron familias de nuevos compuestos orgánicos (tiosemicarbazonas, semicarbazonas y tiazoles) y compuestos de coordinación (con tiosemicarbazonas como ligandos), los cuales se cristalizaron por evaporación lenta de disolventes puros o mezclas de disolventes, obteniéndose cristales óptimos para su estudio por difracción de rayos X de monocristal.
- El análisis de los patrones de interacción que se establecen en el cristal ha permitido racionalizar las interacciones más importantes para los compuestos estudiados. Se ha encontrado isoestructuralidad en dos de los derivados halogenados de las acefenonas sintetizadas. Las interacciones que dominan las estructuras cristalinas de tiosemicarbazonas se establecen a través de enlaces de hidrógeno N-H...S, en las cuales se establece el principio de la cooperatividad de enlace. Para el caso de las semicarbazonas y tiosemicarbazonas con el átomo de N(3) sustituido, los sintones que se forman son generalmente centrosimétricos, con excepción de la estructura cristalina (*E*)-2-[(3-piridil-4-metiliden]-N-(fenilhidrazinacarbotioamida).
- Se han determinado las estructuras cristalinas de los compuestos de coordinación de Co(III), Ni(II) y Cu(I) con algunas de las tiosemicarbazonas previamente sintetizadas. De acuerdo con los valores de distancias de enlace principales del grupo tiosemicarbazona, la coordinación se establece por un mecanismo de desprotonación y posterior enolización (Ni(II) y Co(III)), mientras que el caso del complejo de Cu(I) el ligando se coordina como especie neutra con una geometría trigonal plana que no ha sido descrita previamente con este tipo de ligandos. Para los complejos de Co(III) y Ni(II) las geometrías encontradas están en concordancia con los valores descritos en las bases de datos(CSD). Las estructuras cristalinas resultado de esta Tesis que ya han sido publicadas se presentan el en anexo I, mientras que aquellas que aún no han alcanzado esa fase se encuentran depositadas en bases de datos cristalográficas.
- Los resultados del estudio teórico muestran que no existen diferencias geométricas significativas (distancias y ángulos) cuando se comparan las estructuras en fase sólida y gas para el compuesto (*E*)-2-[1-(4-clorofenil)etiliden]hidrazinacarbotioamida). Los espectros vibracionales (IR, Raman) calculados están en buen acuerdo con los experimentales indicando que, en estado sólido, las interacciones intramoleculares N-H...S and N-H...N no afectan significativamente a las frecuencias de vibración.

- Se caracterizaron mediante difracción de rayos X de monocristal dos nuevas familias de sales de compuestos orgánicos y de coordinación. Las interacciones en fase cristalina que se han encontrado para estas estructuras son de carácter fuerte a través de enlaces de hidrógeno con moléculas de agua de cristalización, grupos ácidos y los átomos de nitrógeno de los anillos aromáticos. Los resultados de estos estudios, complementados con aportaciones teóricas y datos espectroscópicos se han organizado en dos publicaciones.

### **Perspectivas**

- Realizar cálculos teóricos (DFT) para todos los compuestos pertenecientes a la familia tiosemicarbazonas y semicarbazonas sintetizadas, utilizando como modelo de partida las coordenadas obtenidas de las estructuras cristalinas determinadas por difracción de rayos X, teniendo en cuenta los monómeros y los dímeros formados. Los cálculos moleculares nos permitirán acceder a las conformaciones más estables variando en situaciones diferentes del entorno cristalino, aportando al mismo tiempo datos de análisis topológico de la densidad electrónica.
- Ampliar el estudio en serie de las tiosemicarbazonas y semicarbazonas mediante un barrido más amplio de las condiciones de cristalización, modificando los parámetros termodinámicos y cinéticos para encontrar nuevas fases polimorfas.
- Completar los estudios cristalográficos, en particular los que se orientan a la obtención de nuevos cocristales, que llevamos a cabo actualmente a través de colaboraciones internacionales, combinando el estudio estructural con perspectivas teóricas y datos espectroscópicos.



**ANEXO-I. CONTRIBUCIONES A  
CONGRESOS Y ESTANCIAS.  
PUBLICACIONES.**

## **I.1 Contribuciones a congresos estancias de investigación.**

### **1-International Symposium Small molecules in Interactions. Bochum, Alemania**

Título: Studies of Interactions in Crystals Structures of Thiosemicarbazones and their Thiazoles Derivates.

### **2-5th EuCheMS Conference on Nitrogen Ligands. Granada, España**

Título: Synthesis and Crystal Structure of a new Thiosemicarbazone and its homologous Semicarbazone

### **3-XX Congreso y Asamblea General de la Unión Internacional de Cristalografía. Madrid, España.**

Título: Synthesis, crystal structure and theoretical calculations of Isonicotinaldehyde-N-phenylsemicarbazone and Biphenyl-4-carbaldehyde-N-phenylsemicarbazone

### **4-XXXIII BIENAL de la RSEQ. Valencia, España**

Título: Síntesis, estructura, comportamiento térmico y propiedades magnéticas de polímeros

### **5-VII Simposio de Investigadores Jóvenes de la RSEQ-Sigma Aldrich. Valencia, España**

Título: "Síntesis, Determinación Estructural y Comportamiento Térmico de Complejos de Metales de Transición con Fosfonatos y Ligandos Nitrogenados.

### **6- II. Reunión de Jóvenes Cristalógrafos. Bilbao, España**

Título: Crystal Structure of a New Thiosemicarbazone Ligand and the Nickel(II) Complex

### **7- 26th European Crystallographic Meeting. Darmstadt, Alemania**

Título: Synthesis and Structural Resolution of  $C_{21}H_{19}NO$  a new Alpha-aminoketone

### **8-Second Meeting of the Italian and Spanish Crystallographic Associations (MISCA II) Oviedo, España**

Título: Crystal Structure of a new thiosemicarbazone ligand and the Nickel (II) complex

### **9-I.Reunión de Jóvenes Cristalógrafos.Gijón, España**

Título: Synthesis and structure determination of two new alpha-aminoketones.

## **I.2 Estancias de Investigación.**

Estancia de 5 meses en Alemania financiada por el Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD) para desarrollar un proyecto titulado: “*Obtención y caracterización de cocristales y polimorfos de tiosemicarbazonas y derivados*”. Este proyecto fue desarrollado en el grupo de crecimiento cristalino bajo la supervisión del Prof Klaus Merz del Departamento de Química Inorgánica I de la Universidad de Bochum.

### **I.3 PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA MEMORIA DE INVESTIGACIÓN.**

# 1-(Biphenyl-4-ylmethylidene)thiosemicarbazide monohydrate

Rafael Mendoza-Meroño, Laura Menéndez-Taboada, Eva Fernández-Zapico and Santiago García-Granda\*

Departamento de Química Física y Analítica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo, C/ Julián Clavería, 8, 33006 Oviedo (Asturias), Spain

Correspondence e-mail: sgg@uniovi.es

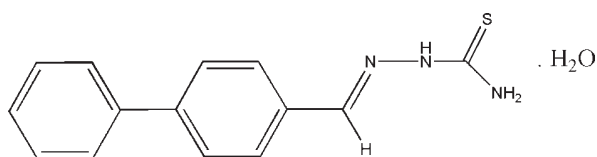
Received 19 March 2010; accepted 29 March 2010

Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 293$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.004$  Å;  $R$  factor = 0.044;  $wR$  factor = 0.145; data-to-parameter ratio = 11.4.

In the title compound,  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , the thiosemicarbazide group is nearly planar, with a maximum deviation of 0.072 (2) Å from the ideal least-squares plane, and shows an *E* conformation. In the crystal packing, the water molecules are involved in an extensive intermolecular  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  hydrogen-bond network, assisted by  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{S}$  interactions, which link the independent molecules into chains extended along *b* axis. An intramolecular hydrogen  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$  bond helps to stabilize the molecular conformation.

## Related literature

For the biological activity and potential medical applications of thiosemicarbazides, see: West *et al.* (1991). For thiosemicarbazides as ligands, see: Kowol *et al.* (2007).



## Experimental

### Crystal data

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$   
 $M_r = 273.36$   
 Monoclinic,  $P2_1/c$   
 $a = 14.428$  (5) Å  
 $b = 6.350$  (5) Å  
 $c = 15.276$  (4) Å  
 $\beta = 99.750$  (5)°

$V = 1379.3$  (12) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 4$   
 Cu  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 2.05$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 293$  K  
 $0.28 \times 0.22 \times 0.19$  mm

### Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur  
 Gemini S diffractometer  
 Absorption correction: multi-scan  
 (*CrysAlis PRO*; Oxford  
 Diffraction, 2009)  
 $T_{\min} = 0.659$ ,  $T_{\max} = 1.000$

8823 measured reflections  
 2652 independent reflections  
 2208 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.035$

### Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.044$   
 $wR(F^2) = 0.145$   
 $S = 1.12$   
 2652 reflections  
 233 parameters

H atoms treated by a mixture of  
 independent and constrained  
 refinement  
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.34$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.32$  e Å<sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-\text{H}\cdots A$	$D-\text{H}$	$\text{H}\cdots A$	$D\cdots A$	$D-\text{H}\cdots A$
$\text{N2}-\text{H14}\cdots\text{O1}$	0.92 (3)	1.91 (3)	2.819 (3)	172 (3)
$\text{N3}-\text{H15}\cdots\text{N1}$	0.91 (3)	2.14 (3)	2.585 (3)	110 (2)
$\text{N3}-\text{H16}\cdots\text{S1}^{\text{i}}$	0.86 (4)	2.59 (4)	3.422 (3)	163 (3)
$\text{O1}-\text{H17}\cdots\text{S1}^{\text{ii}}$	0.86 (5)	2.44 (5)	3.287 (3)	169 (4)
$\text{O1}-\text{H18}\cdots\text{S1}^{\text{iii}}$	0.77 (5)	2.60 (5)	3.352 (3)	164 (5)

Symmetry codes: (i)  $-x + 2, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$ ; (ii)  $x, y + 1, z$ ; (iii)  $-x + 2, -y, -z + 1$ .

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2009); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999) and *PLATON* (Spek, 2009).

Financial support by the Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID), FEDER funding, Spanish MICINN (MAT2006-01997 and Factoría de Cristalización Consolider Ingenio 2010), Gobierno del Principado de Asturias (PCTI) and Banco Santander is acknowledged. Special thanks go to Professor José Manuel Concellón for his support and scientific advice.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: VM2023).

## References

- Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* **27**, 435.  
 Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.  
 Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.  
 Kowol, C. R., Berger, R., Eichinger, R., Roller, A., Jakupec, M., Schmid, P., Vladimir, B. A. & Keppler, B. (2007). *J. Med. Chem.* **50**, 1254–1265.  
 Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis CCD*, *CrysAlis RED* and *CrysAlis PRO*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England.  
 Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.  
 Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.  
 West, D., Padhye, S. B. & Sonawane, P. S. (1991). *Struct. Bond.* **76**, 1–50.

**supplementary materials**

*Acta Cryst.* (2010). E66, o1029 [ doi:10.1107/S1600536810011888 ]

## 1-(Biphenyl-4-ylmethylidene)thiosemicarbazide monohydrate

R. Mendoza-Meroño, L. Menéndez-Taboada, E. Fernández-Zapico and S. García-Granda

### Comment

Thiosemicarbazides, a class of compounds possessing a wide spectrum of potential medicinal applications, have been studied for their antitumoral, antiviral, antibacterial, antimalarial, antifungal, anti-inflammatory and anti-HIV activities (West *et al.*, 1991). These properties are thought to arise from the metal-chelating ability of these ligands. In almost all cases, the ligands are bidentate and bind to the metal through the S and hydrazinic N atoms, although there are examples of them acting as monodentate ligands binding only through sulfur (Kowol *et al.*, 2007).

The title compound  $C_{14}H_{13}N_3S \cdot H_2O$  was synthesized and its crystal structure is reported here. This compound is likely to have biomedical properties similar to other nitrogen-sulfur donor ligands. The asymmetric unit consists of a single molecule (I), shown in Figure 1. The thiosemicarbazide adopts an E conformation with a *trans* configuration observed about the C=N bond. The thiosemicarbazide moiety is planar, the C(14)—N(2) (1.341 (3) Å) and N(1)—N(2) (1.371 (3) Å) bond lengths imply significant electron delocalization and the C13/N1/N2/C14/S1 fragment is close to planar (max. deviation = 0.072 (2) Å). The dihedral angle between benzene ring C7/C8/C9/C10/C11/C12 and the moiety C13/N1/N2/C14/S1 is 4.67 (1)°. This value suggests that they are nearly coplanar, and  $\pi$ -electrons are delocalized in the benzaldehyde thiosemicarbazide fragment.

The water molecules are involved in an extensive intermolecular N(2)—H(14)⋯O(1) hydrogen bonds and O(1)—H(17)⋯S(1) interactions (Table 1), which link the molecules into chains extended along the *b* axis. Sulfur atom S(1) is also involved in N(3)—H(16)⋯S(1) intermolecular interactions, favoring the crystal grown in the *ac* plane. An intramolecular N(3)—H(15)⋯N(1) hydrogen bond (Table 1) contributes to stabilize the molecular conformation. The intermolecular distance value between ring centroids in the *b* axis direction (6.350 Å), suggests that there is no  $\pi$ -stacking interaction between parallel molecules (Figure 2).

### Experimental

A solution of 4-biphenylcarboxaldehyde (1.822 g, 0.01 mol) and thiosemicarbazide (0.91 g, 0.01 mol) in absolute methanol (50 ml) was refluxing for 4 h, in the presence of *p*-toluenesulfonic acid (0.005 g) as catalyst, with continuous stirring. Completeness of the reaction was TLC controlled indicating the disappearance of the aldehyde spot. On cooling to room temperature the precipitate was filtered off, washed with copious cold methanol and dried in air (yield: 1.581 g, 61%; m.p. 475 K). Yellow single crystals compound were obtained after recrystallization from a solution of chloroform/methanol (3:7 v/v) after 10 days at room temperature.

### Refinement

At the end of the refinement the highest peak in the electron density was  $0.3350 \text{ e \AA}^{-3}$ , while the deepest hole was  $-0.3210 \text{ e \AA}^{-3}$ .

## Figures



Fig. 1. A view of (I), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

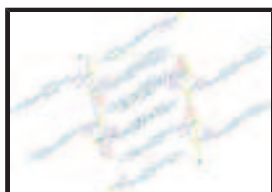


Fig. 2. Packing diagram viewed parallel to the *b* axis. Hydrogen bonds and other intermolecular interactions are indicated by dashed lines.

## 1-(Biphenyl-4-ylmethylidene)thiosemicarbazide monohydrate

### Crystal data

$C_{14}H_{13}N_3S \cdot H_2O$

$M_r = 273.36$

Monoclinic,  $P2_1/c$

Hall symbol: -P 2ybc

$a = 14.428$  (5) Å

$b = 6.350$  (5) Å

$c = 15.276$  (4) Å

$\beta = 99.750$  (5)°

$V = 1379.3$  (12) Å<sup>3</sup>

$Z = 4$

$F(000) = 576$

$D_x = 1.316$  Mg m<sup>-3</sup>

Melting point: 475 K

Cu  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54180$  Å

Cell parameters from 3594 reflections

$\theta = 3.9$ – $71.2$ °

$\mu = 2.05$  mm<sup>-1</sup>

$T = 293$  K

Needle, yellow

$0.28 \times 0.22 \times 0.19$  mm

### Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur Gemini S diffractometer

Radiation source: Enhance (Cu) X-ray Source graphite

Detector resolution: 10.2673 pixels mm<sup>-1</sup>

$\omega$  scans

Absorption correction: multi-scan (CrysAlis Pro; Oxford Diffraction, 2009)

$T_{\min} = 0.659$ ,  $T_{\max} = 1.000$

8823 measured reflections

2652 independent reflections

2208 reflections with  $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.035$

$\theta_{\max} = 71.3$ °,  $\theta_{\min} = 5.9$ °

$h = -17 \rightarrow 17$

$k = -6 \rightarrow 7$

$l = -17 \rightarrow 18$

### Refinement

Refinement on  $F^2$

Least-squares matrix: full

Secondary atom site location: difference Fourier map

Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites



$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.044$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$wR(F^2) = 0.145$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0724P)^2 + 0.4128P]$
$S = 1.12$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
2652 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$
233 parameters	$\Delta\rho_{\max} = 0.34 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	$\Delta\rho_{\min} = -0.32 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Extinction correction: SHELXL97 (Sheldrick, 2008), $F_c^* = kFc[1+0.001xFc^2\lambda^3/\sin(2\theta)]^{-1/4}$
	Extinction coefficient: 0.0022 (5)

### Special details

**Experimental.** CrysAlisPro, Oxford Diffraction Ltd., Version 1.171.34.9 (release 08-12-2009 CrysAlis171 .NET)(compiled Dec 8 2009,17:31:18). Empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm.

**Geometry.** All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted  $R$ -factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional  $R$ -factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > \sigma(F^2)$  is used only for calculating  $R$ -factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement.  $R$ -factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and  $R$ -factors based on ALL data will be even larger.

### Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$x$	$y$	$z$	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
S1	1.03245 (4)	-0.35800 (9)	0.35948 (4)	0.0569 (2)
N2	0.87783 (13)	-0.1308 (3)	0.31541 (13)	0.0506 (5)
N1	0.79162 (12)	-0.0958 (3)	0.26420 (12)	0.0512 (5)
O1	0.95339 (19)	0.1981 (4)	0.42955 (18)	0.0826 (7)
C9	0.62409 (16)	0.3346 (4)	0.22359 (17)	0.0554 (6)
C14	0.92353 (15)	-0.3091 (4)	0.30268 (15)	0.0518 (5)
N3	0.87879 (17)	-0.4428 (4)	0.24280 (16)	0.0687 (6)
C7	0.48473 (14)	0.2361 (4)	0.12056 (15)	0.0490 (5)
C13	0.75391 (15)	0.0839 (4)	0.27165 (16)	0.0526 (5)
C10	0.66283 (15)	0.1342 (3)	0.21913 (15)	0.0506 (5)
C11	0.61170 (16)	-0.0131 (4)	0.16261 (17)	0.0546 (5)
C8	0.53638 (16)	0.3841 (4)	0.17552 (16)	0.0543 (6)
C6	0.39026 (15)	0.2860 (4)	0.07042 (15)	0.0516 (5)
C12	0.52453 (16)	0.0367 (4)	0.11508 (16)	0.0545 (6)
C5	0.36951 (18)	0.4859 (4)	0.03497 (19)	0.0639 (6)
C1	0.31911 (17)	0.1354 (4)	0.05726 (18)	0.0609 (6)
C2	0.22957 (19)	0.1843 (5)	0.01258 (19)	0.0707 (7)
C4	0.2796 (2)	0.5341 (5)	-0.0100 (2)	0.0748 (8)
C3	0.2100 (2)	0.3841 (6)	-0.02047 (18)	0.0728 (8)

## supplementary materials

---

H8	0.5121 (18)	0.525 (5)	0.1814 (18)	0.063 (7)*
H12	0.4912 (18)	-0.064 (4)	0.0746 (17)	0.060 (7)*
H5	0.421 (2)	0.590 (5)	0.041 (2)	0.078 (9)*
H1	0.3329 (17)	-0.005 (4)	0.0831 (18)	0.060 (7)*
H9	0.6583 (17)	0.436 (4)	0.2642 (17)	0.057 (7)*
H13	0.7819 (17)	0.187 (4)	0.3128 (17)	0.052 (6)*
H11	0.638 (2)	-0.147 (4)	0.1583 (19)	0.066 (8)*
H3	0.146 (2)	0.420 (5)	-0.053 (2)	0.085 (9)*
H4	0.267 (2)	0.679 (6)	-0.036 (2)	0.094 (10)*
H2	0.180 (2)	0.076 (6)	0.004 (2)	0.094 (11)*
H14	0.907 (2)	-0.033 (5)	0.3552 (19)	0.066 (8)*
H15	0.825 (2)	-0.392 (5)	0.211 (2)	0.072 (8)*
H16	0.907 (2)	-0.553 (6)	0.229 (2)	0.082 (9)*
H17	0.975 (3)	0.304 (8)	0.404 (3)	0.129 (16)*
H18	0.959 (3)	0.210 (7)	0.481 (3)	0.120 (17)*

### Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
S1	0.0468 (3)	0.0545 (4)	0.0666 (4)	0.0023 (2)	0.0016 (3)	0.0058 (3)
N2	0.0410 (9)	0.0526 (10)	0.0555 (11)	0.0008 (8)	0.0005 (8)	-0.0025 (8)
N1	0.0417 (9)	0.0596 (11)	0.0509 (10)	0.0024 (8)	0.0035 (7)	-0.0017 (8)
O1	0.1079 (17)	0.0666 (12)	0.0679 (14)	-0.0285 (12)	-0.0003 (12)	-0.0015 (11)
C9	0.0459 (12)	0.0556 (13)	0.0621 (14)	-0.0015 (10)	0.0020 (10)	-0.0123 (11)
C14	0.0498 (12)	0.0509 (12)	0.0562 (13)	-0.0018 (9)	0.0134 (10)	0.0014 (10)
N3	0.0610 (13)	0.0635 (14)	0.0759 (15)	0.0105 (11)	-0.0048 (11)	-0.0176 (11)
C7	0.0431 (10)	0.0533 (12)	0.0500 (11)	-0.0014 (9)	0.0066 (9)	-0.0015 (9)
C13	0.0444 (11)	0.0564 (13)	0.0560 (13)	-0.0008 (10)	0.0052 (9)	-0.0058 (11)
C10	0.0422 (11)	0.0541 (12)	0.0552 (12)	-0.0006 (9)	0.0073 (9)	-0.0027 (10)
C11	0.0490 (12)	0.0500 (12)	0.0630 (14)	0.0034 (10)	0.0046 (10)	-0.0039 (10)
C8	0.0485 (12)	0.0516 (13)	0.0614 (14)	0.0038 (10)	0.0057 (10)	-0.0061 (10)
C6	0.0457 (11)	0.0598 (13)	0.0490 (12)	0.0023 (10)	0.0067 (9)	-0.0032 (10)
C12	0.0491 (12)	0.0536 (13)	0.0577 (13)	-0.0037 (10)	0.0004 (10)	-0.0081 (10)
C5	0.0558 (14)	0.0617 (15)	0.0714 (16)	0.0053 (12)	0.0030 (11)	0.0020 (12)
C1	0.0488 (12)	0.0681 (16)	0.0627 (15)	-0.0034 (11)	0.0007 (10)	0.0016 (12)
C2	0.0510 (14)	0.092 (2)	0.0656 (16)	-0.0049 (14)	0.0009 (11)	-0.0072 (14)
C4	0.0709 (17)	0.0776 (19)	0.0721 (18)	0.0199 (15)	0.0007 (13)	0.0035 (14)
C3	0.0559 (15)	0.102 (2)	0.0566 (15)	0.0155 (15)	-0.0005 (11)	-0.0039 (14)

### Geometric parameters ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )

S1—C14	1.690 (2)	C13—H13	0.95 (3)
N2—C14	1.341 (3)	C10—C11	1.396 (3)
N2—N1	1.371 (3)	C11—C12	1.378 (3)
N2—H14	0.92 (3)	C11—H11	0.94 (3)
N1—C13	1.278 (3)	C8—H8	0.97 (3)
O1—H17	0.86 (5)	C6—C1	1.393 (4)
O1—H18	0.77 (5)	C6—C5	1.393 (4)
C9—C8	1.387 (3)	C12—H12	0.96 (3)

## supplementary materials

C9—C10	1.397 (3)	C5—C4	1.396 (4)
C9—H9	0.97 (3)	C5—H5	0.98 (3)
C14—N3	1.332 (3)	C1—C2	1.390 (4)
N3—H15	0.90 (3)	C1—H1	0.98 (3)
N3—H16	0.86 (4)	C2—C3	1.377 (5)
C7—C8	1.390 (3)	C2—H2	0.98 (4)
C7—C12	1.399 (3)	C4—C3	1.374 (5)
C7—C6	1.480 (3)	C4—H4	1.01 (4)
C13—C10	1.454 (3)	C3—H3	0.99 (3)
C14—N2—N1	118.4 (2)	C10—C11—H11	118.6 (17)
C14—N2—H14	119.4 (17)	C9—C8—C7	121.0 (2)
N1—N2—H14	122.1 (17)	C9—C8—H8	118.1 (16)
C13—N1—N2	116.9 (2)	C7—C8—H8	120.9 (16)
H17—O1—H18	113 (4)	C1—C6—C5	117.7 (2)
C8—C9—C10	121.1 (2)	C1—C6—C7	121.3 (2)
C8—C9—H9	120.6 (15)	C5—C6—C7	121.0 (2)
C10—C9—H9	118.1 (15)	C11—C12—C7	121.5 (2)
N3—C14—N2	116.4 (2)	C11—C12—H12	120.0 (16)
N3—C14—S1	122.39 (19)	C7—C12—H12	118.4 (16)
N2—C14—S1	121.19 (18)	C6—C5—C4	120.8 (3)
C14—N3—H15	114.4 (19)	C6—C5—H5	118.1 (18)
C14—N3—H16	120 (2)	C4—C5—H5	121.1 (18)
H15—N3—H16	124 (3)	C2—C1—C6	121.2 (3)
C8—C7—C12	117.7 (2)	C2—C1—H1	120.6 (15)
C8—C7—C6	121.3 (2)	C6—C1—H1	118.1 (15)
C12—C7—C6	121.0 (2)	C3—C2—C1	120.1 (3)
N1—C13—C10	120.4 (2)	C3—C2—H2	120 (2)
N1—C13—H13	122.5 (15)	C1—C2—H2	120 (2)
C10—C13—H13	117.1 (15)	C3—C4—C5	120.4 (3)
C11—C10—C9	117.8 (2)	C3—C4—H4	121 (2)
C11—C10—C13	121.9 (2)	C5—C4—H4	119 (2)
C9—C10—C13	120.3 (2)	C4—C3—C2	119.7 (3)
C12—C11—C10	120.8 (2)	C4—C3—H3	119.5 (19)
C12—C11—H11	120.6 (17)	C2—C3—H3	120.8 (19)
C14—N2—N1—C13	-173.4 (2)	C12—C7—C6—C1	35.4 (3)
N1—N2—C14—N3	-2.6 (3)	C8—C7—C6—C5	36.1 (3)
N1—N2—C14—S1	176.85 (16)	C12—C7—C6—C5	-144.8 (3)
N2—N1—C13—C10	179.54 (19)	C10—C11—C12—C7	0.9 (4)
C8—C9—C10—C11	1.9 (4)	C8—C7—C12—C11	0.3 (4)
C8—C9—C10—C13	-178.5 (2)	C6—C7—C12—C11	-178.8 (2)
N1—C13—C10—C11	3.1 (4)	C1—C6—C5—C4	1.7 (4)
N1—C13—C10—C9	-176.4 (2)	C7—C6—C5—C4	-178.1 (2)
C9—C10—C11—C12	-2.0 (4)	C5—C6—C1—C2	-1.9 (4)
C13—C10—C11—C12	178.5 (2)	C7—C6—C1—C2	177.9 (2)
C10—C9—C8—C7	-0.7 (4)	C6—C1—C2—C3	0.7 (4)
C12—C7—C8—C9	-0.4 (4)	C6—C5—C4—C3	-0.3 (4)
C6—C7—C8—C9	178.8 (2)	C5—C4—C3—C2	-1.0 (4)
C8—C7—C6—C1	-143.7 (2)	C1—C2—C3—C4	0.8 (4)

## supplementary materials

---

### Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
N2—H14 $\cdots$ O1	0.92 (3)	1.91 (3)	2.819 (3)	172 (3)
N3—H15 $\cdots$ N1	0.91 (3)	2.14 (3)	2.585 (3)	110 (2)
N3—H16 $\cdots$ S1 <sup>i</sup>	0.86 (4)	2.59 (4)	3.422 (3)	163 (3)
O1—H17 $\cdots$ S1 <sup>ii</sup>	0.86 (5)	2.44 (5)	3.287 (3)	169 (4)
O1—H18 $\cdots$ S1 <sup>iii</sup>	0.77 (5)	2.60 (5)	3.352 (3)	164 (5)

Symmetry codes: (i)  $-x+2, y-1/2, -z+1/2$ ; (ii)  $x, y+1, z$ ; (iii)  $-x+2, -y, -z+1$ .

Fig. 1

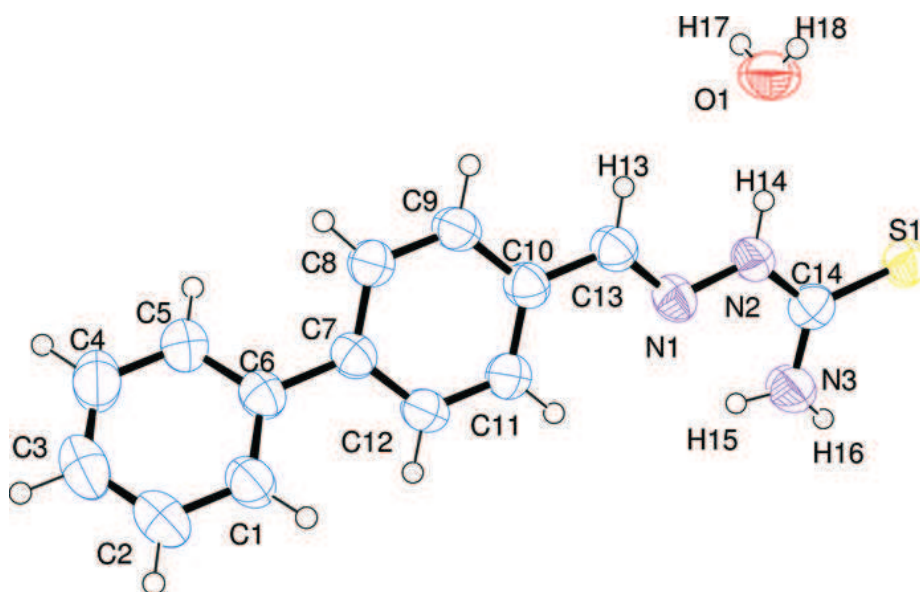
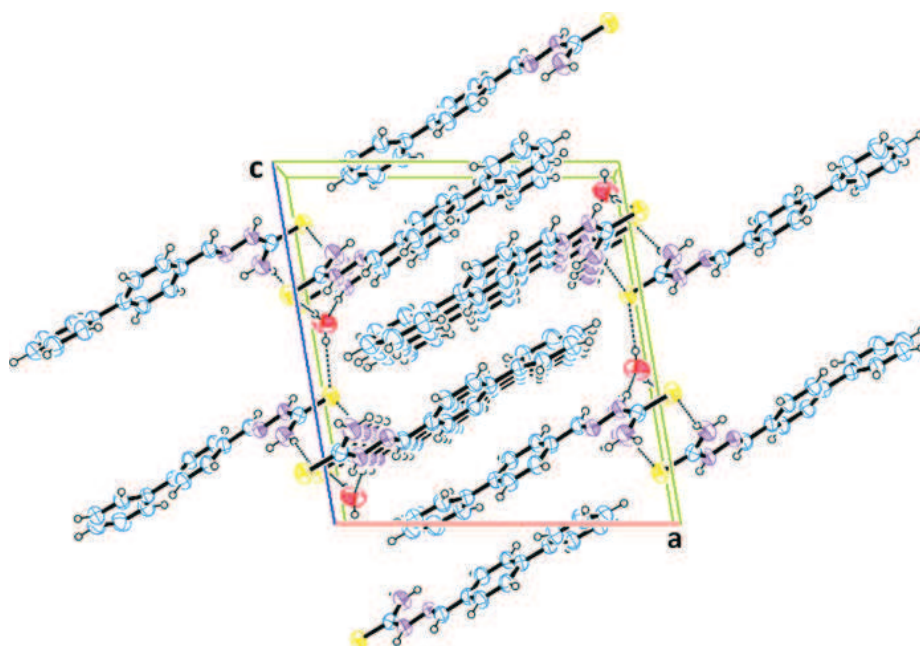


Fig. 2



Acta Crystallographica Section E

## Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

## Pyridine-4-carbaldehyde 4-phenylsemi-carbazone

Rafael Mendoza-Meroño, Laura Menéndez-Taboada, Eva Fernández-Zapico and Santiago García-Granda\*

Departamento de Química Física y Analítica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo - CINN, C/ Julián Clavería, 8, 33006 Oviedo, Spain

Correspondence e-mail: sgg@uniovi.es

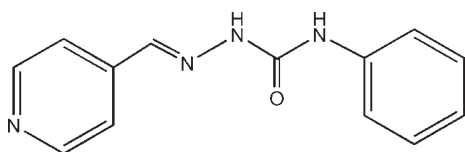
Received 29 March 2011; accepted 7 April 2011

Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 295$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.003$  Å;  $R$  factor = 0.052;  $wR$  factor = 0.143; data-to-parameter ratio = 13.1.

In the title compound,  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ , the semicarbazone fragment links a benzene and a pyridine ring in the structure. The crystal packing is stabilized by strong intermolecular  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  hydrogen bonds, which connect two molecules to form a *synthon* unit, and by  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$  hydrogen bonds and weak  $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$  interactions. The molecular conformation is stabilized by intramolecular  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$  and  $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$  interactions.

## Related literature

For related compounds and their biological activity, see: Pavan *et al.* (2010); Yogeewari *et al.* (2005).



## Experimental

## Crystal data

 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$  $M_r = 240.27$ Monoclinic,  $P2_1/c$  $a = 9.2794$  (6) Å $b = 10.3384$  (8) Å $c = 12.8244$  (8) Å $\beta = 100.744$  (6)° $V = 1208.73$  (15) Å<sup>3</sup> $Z = 4$ Cu  $K\alpha$  radiation $\mu = 0.72$  mm<sup>-1</sup> $T = 295$  K $0.30 \times 0.11 \times 0.06$  mm

## Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur

Gemini R diffractometer

Absorption correction: multi-scan

(ABSPACK in *CrysAlis PRO*;

Oxford Diffraction, 2010)

 $T_{\min} = 0.888$ ,  $T_{\max} = 1.000$ 

7257 measured reflections

2310 independent reflections

1702 reflections with  $I > 2\sigma(I)$  $R_{\text{int}} = 0.066$ 

## Refinement

 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.052$  $wR(F^2) = 0.143$  $S = 1.06$ 

2310 reflections

176 parameters

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

 $\Delta\rho_{\max} = 0.20$  e Å<sup>-3</sup> $\Delta\rho_{\min} = -0.17$  e Å<sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

Cg2 is the centroid of the C8–C13 ring.

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$\text{N3}-\text{H3N}\cdots\text{O1}^{\text{i}}$	0.93 (2)	1.91 (2)	2.833 (2)	172 (2)
$\text{N4}-\text{H4N}\cdots\text{N1}^{\text{ii}}$	0.91 (2)	2.24 (2)	3.122 (3)	161.8 (19)
$\text{N4}-\text{H4N}\cdots\text{N2}$	0.91 (2)	2.29 (2)	2.685 (2)	105.4 (16)
$\text{C13}-\text{H13}\cdots\text{O1}$	0.93	2.31	2.854 (2)	117
$\text{C1}-\text{H1}\cdots\text{Cg2}^{\text{iii}}$	0.93	2.88	3.644 (2)	140

Symmetry codes: (i)  $-x + 1, -y, -z + 2$ ; (ii)  $-x + 1, -y, -z + 1$ ; (iii)  $x + 1, y, z$ .

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2010); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2010); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *WinGX* publication routines (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2009) and *PARST95* (Nardelli, 1995).

Financial support by the Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID), FEDER funding, the Spanish MICINN (MAT2006–01997, MAT2010–15094 and the Factoría de Cristalización Consolider Ingenio 2010), the Gobierno del Principado de Asturias (PCTI), the University of Oviedo and Banco Santander is acknowledged.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: FY2007).

## References

- Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* **27**, 435–436.
- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
- Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
- Nardelli, M. (1995). *J. Appl. Cryst.* **28**, 659.
- Oxford Diffraction (2010). *CrysAlis CCD*, *CrysAlis RED* and *CrysAlis PRO*. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England.
- Pavan, R. F., Maia, P. S., Leite, S., Deflon, V. M. & Batista, A. (2010). *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 1898–1905.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
- Yogeewari, P., Sriram, D., Veena, V., Kavya, R., Rakhra, K., Ragavendran, J., Mehta, S., Thirumurugan, R. & Stables, J. P. (2005). *Biomed. Pharmacother.* **59**, 51–55.

**supplementary materials**



*Acta Cryst.* (2011). E67, o1135 [ doi:10.1107/S1600536811013134 ]

## Pyridine-4-carbaldehyde 4-phenylsemicarbazone

R. Mendoza-Meroño, L. Menéndez-Taboada, E. Fernández-Zapico and S. García-Granda

### Comment

Semicarbazones and their metal complexes are important classes of compounds which have long attracted attention owing to their remarkable biological and pharmacological properties, such as antibacterial, antiviral, antineoplastic and anti *Mycobacterium tuberculosis* activity (Pavan *et al.*, 2010). Using the semicarbazone template (Yogeeswari *et al.*, 2005), significant anticonvulsant potential was demonstrated in epilepsy models for *aryl* semicarbazones. In view of the importance of these compounds, a new semicarbazone (I) has been synthesized, and its crystal structure is reported here (Fig. 1).

The configuration of (I) is E with respect to the C6=N2 bond. The pyridine and benzene rings are connected by a semicarbazone fragment (C6/N2/N3/C7/O1/N4). The values of the dihedral angles between the aromatic rings and the semicarbazone fragment are 23.99 (7)° and 42.15 (7)° for the benzene and pyridine rings, respectively. This indicates the lack of planarity.

The crystal packing is stabilized by a pair of strong intermolecular N—H···O hydrogen bonds connecting two molecules to form a centrosymmetric unit (*synthon*), and by an N—H···N hydrogen bond (Fig. 2), which extends the packing along the *c* axis (Fig 3). The crystal is also stabilized by intermolecular C—H··· $\pi$  interactions (Fig. 4). This type of interaction affects the conformation of the molecule, specifically the torsion angle between the benzene ring and the semicarbazone moiety. The molecular conformation is stabilized by intramolecular N4—H4N···N2 and C13—H13···O1 interactions (Table 1).

From the centroid–centroid distance between two pyridine rings [4.0085 (2)Å] and the angle between the normal of the aromatic plane and the centroid–centroid vector [35.13 (5)°], we conclude that there is no significant  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction between the pyridine rings.

### Experimental

A solution of 4-pyridine carboxaldehyde (1.0711 g, 0.01 mol) and 4-phenylsemicarbazide (1.5117 g, 0.01 mol) in absolute methanol (50 ml) was refluxed for 4 h in the presence of *p*-toluenesulfonic acid as catalyst, with continuous stirring. On cooling to room temperature the precipitate was filtered off, washed with copious cold methanol and dried in air (m.p. 493.15 K). White single crystals of compound (I) were obtained after recrystallization from a solution in methanol.

### Refinement

The NH and Schiff base CH H-atoms were found in difference Fourier maps and were freely refined: N3—H = 0.93 (2) Å, N4—H = 0.91 (2) Å and C6—H=0.99 (2) Å. All other C-bound H-atoms were included in calculated positions and treated as riding atoms: C—H = 0.93 Å for aromatic CH with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 \times U_{\text{eq}}(\text{C})$ . At the end of the refinement the highest peak in the electron density was 0.20 eÅ<sup>-3</sup>, while the deepest hole was -0.17 eÅ<sup>-3</sup>.

## Figures

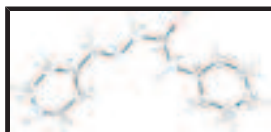


Fig. 1. A view of the molecular structure of the title molecule showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

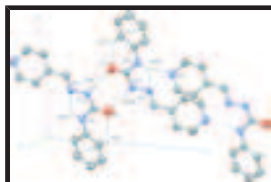


Fig. 2. Part of the crystal packing showing the principal intermolecular and intramolecular hydrogen bonds. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level. H atoms not involved in hydrogen bonding have been omitted for clarity.

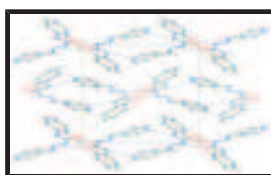


Fig. 3. Packing diagram viewed along the *c* axis. Hydrogen bonds are indicated by dashed lines.

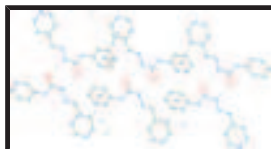


Fig. 4. Intermolecular C—H... $\pi$  interactions along *ac* plane. H atoms not involved in hydrogen bonding have been omitted for clarity.

## Pyridine-4-carbaldehyde 4-phenylsemicarbazone

### Crystal data

$C_{13}H_{12}N_4O$

$M_r = 240.27$

Monoclinic,  $P2_1/c$

Hall symbol: -P 2ybc

$a = 9.2794$  (6) Å

$b = 10.3384$  (8) Å

$c = 12.8244$  (8) Å

$\beta = 100.744$  (6)°

$V = 1208.73$  (15) Å<sup>3</sup>

$Z = 4$

$F(000) = 504$

$D_x = 1.320$  Mg m<sup>-3</sup>

Melting point: 493.15 K

Cu  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54180$  Å

Cell parameters from 2114 reflections

$\theta = 3.5$ – $70.7$ °

$\mu = 0.72$  mm<sup>-1</sup>

$T = 295$  K

Rod, white

$0.30 \times 0.11 \times 0.06$  mm

### Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur Gemini R diffractometer

Radiation source: Enhance (Cu) X-ray Source graphite

Detector resolution: 10.2673 pixels mm<sup>-1</sup>

$\omega$  scans

Absorption correction: multi-scan

2310 independent reflections

1702 reflections with  $I > 2\sigma(I)$

$R_{int} = 0.066$

$\theta_{max} = 70.8$ °,  $\theta_{min} = 4.9$ °

$h = -10 \rightarrow 11$

$k = -12 \rightarrow 11$

(ABSPACK in *CrysAlis PRO*; Oxford Diffraction, 2010)

$T_{\min} = 0.888$ ,  $T_{\max} = 1.000$

$l = -15 \rightarrow 15$

7257 measured reflections

### Refinement

Refinement on  $F^2$

Secondary atom site location: difference Fourier map

Least-squares matrix: full

Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.052$

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$wR(F^2) = 0.143$

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0648P)^2 + 0.0647P]$

where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$S = 1.06$

$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$

2310 reflections

$\Delta\rho_{\max} = 0.20 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

176 parameters

$\Delta\rho_{\min} = -0.17 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

0 restraints

Extinction correction: *SHELXL*,  
 $F_c^* = kF_c[1 + 0.001 \times F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$

Primary atom site location: structure-invariant direct methods

Extinction coefficient: 0.0051 (8)

### Special details

**Geometry.** All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted R-factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional R-factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and R-factors based on ALL data will be even larger.

### Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O1	0.31018 (14)	0.04113 (16)	0.96710 (10)	0.0562 (4)
N2	0.47959 (17)	-0.03751 (17)	0.75432 (12)	0.0474 (4)
N3	0.45910 (18)	-0.01377 (19)	0.85540 (13)	0.0524 (5)
N4	0.23363 (17)	0.07764 (18)	0.78923 (13)	0.0478 (4)
N1	0.7010 (2)	-0.1407 (2)	0.43544 (14)	0.0619 (5)
C7	0.3301 (2)	0.0358 (2)	0.87508 (14)	0.0443 (5)
C4	0.5324 (2)	-0.1475 (2)	0.55575 (16)	0.0505 (5)
H4	0.4383	-0.1666	0.5665	0.061*
C3	0.5689 (2)	-0.1643 (2)	0.45723 (16)	0.0557 (5)
H3	0.4964	-0.1940	0.4024	0.067*
C8	0.0926 (2)	0.1288 (2)	0.79070 (15)	0.0467 (5)

## supplementary materials

---

C5	0.6378 (2)	-0.1016 (2)	0.63847 (15)	0.0466 (5)
C9	0.0279 (2)	0.2034 (2)	0.70528 (16)	0.0551 (5)
H9	0.0782	0.2193	0.6502	0.066*
C6	0.6074 (2)	-0.0739 (2)	0.74389 (16)	0.0489 (5)
C13	0.0161 (2)	0.1054 (2)	0.87145 (16)	0.0575 (6)
H13	0.0572	0.0541	0.9289	0.069*
C10	-0.1102 (3)	0.2545 (3)	0.70086 (19)	0.0672 (7)
H10	-0.1528	0.3038	0.6425	0.081*
C2	0.8014 (2)	-0.0989 (3)	0.51620 (18)	0.0657 (6)
H2	0.8949	-0.0817	0.5034	0.079*
C1	0.7765 (2)	-0.0794 (2)	0.61736 (17)	0.0571 (6)
H1	0.8519	-0.0516	0.6709	0.069*
C12	-0.1218 (2)	0.1586 (3)	0.86654 (19)	0.0687 (7)
H12	-0.1722	0.1434	0.9216	0.082*
C11	-0.1858 (3)	0.2335 (3)	0.7820 (2)	0.0712 (7)
H11	-0.2783	0.2692	0.7796	0.085*
H6	0.686 (2)	-0.083 (2)	0.8069 (17)	0.058 (6)*
H3N	0.533 (3)	-0.031 (2)	0.9132 (19)	0.065 (7)*
H4N	0.266 (2)	0.080 (2)	0.7265 (18)	0.053 (6)*

### Atomic displacement parameters ( $\text{Å}^2$ )

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
O1	0.0482 (8)	0.0824 (11)	0.0385 (7)	0.0050 (7)	0.0096 (6)	-0.0017 (7)
N2	0.0489 (9)	0.0571 (10)	0.0367 (8)	0.0029 (7)	0.0089 (7)	-0.0020 (7)
N3	0.0444 (9)	0.0765 (13)	0.0358 (8)	0.0107 (8)	0.0066 (7)	-0.0017 (8)
N4	0.0439 (9)	0.0619 (11)	0.0388 (8)	0.0066 (7)	0.0110 (7)	0.0011 (7)
N1	0.0681 (12)	0.0707 (13)	0.0507 (10)	0.0103 (9)	0.0212 (9)	0.0032 (9)
C7	0.0430 (10)	0.0525 (12)	0.0373 (10)	-0.0012 (8)	0.0076 (7)	-0.0035 (8)
C4	0.0517 (11)	0.0529 (12)	0.0482 (11)	0.0021 (9)	0.0124 (9)	-0.0005 (9)
C3	0.0614 (13)	0.0577 (14)	0.0473 (12)	0.0047 (10)	0.0081 (9)	-0.0026 (9)
C8	0.0447 (10)	0.0521 (12)	0.0437 (10)	0.0019 (8)	0.0092 (8)	-0.0038 (8)
C5	0.0484 (10)	0.0497 (12)	0.0423 (10)	0.0084 (8)	0.0103 (8)	0.0044 (8)
C9	0.0580 (12)	0.0613 (14)	0.0472 (11)	0.0101 (10)	0.0127 (9)	0.0036 (10)
C6	0.0430 (10)	0.0603 (13)	0.0428 (10)	0.0061 (9)	0.0065 (8)	0.0024 (9)
C13	0.0521 (11)	0.0751 (16)	0.0479 (11)	0.0077 (10)	0.0159 (9)	0.0106 (10)
C10	0.0679 (14)	0.0759 (17)	0.0579 (14)	0.0233 (11)	0.0116 (11)	0.0102 (11)
C2	0.0568 (13)	0.0857 (18)	0.0597 (13)	0.0021 (11)	0.0239 (11)	0.0007 (12)
C1	0.0464 (11)	0.0726 (15)	0.0530 (12)	0.0040 (10)	0.0105 (9)	-0.0012 (10)
C12	0.0568 (13)	0.0924 (19)	0.0611 (14)	0.0139 (12)	0.0219 (10)	0.0058 (13)
C11	0.0586 (14)	0.0851 (19)	0.0725 (16)	0.0239 (12)	0.0193 (12)	0.0045 (13)

### Geometric parameters ( $\text{Å}$ , $^\circ$ )

O1—C7	1.229 (2)	C8—C9	1.382 (3)
N2—C6	1.275 (2)	C5—C1	1.383 (3)
N2—N3	1.367 (2)	C5—C6	1.460 (3)
N3—N2	1.367 (2)	C9—C10	1.378 (3)
N3—C7	1.368 (2)	C9—H9	0.9300

## supplementary materials

N3—H3N	0.93 (2)	C6—H6	0.99 (2)
N4—C7	1.354 (2)	C13—C12	1.384 (3)
N4—C8	1.415 (2)	C13—H13	0.9300
N4—H4N	0.91 (2)	C10—C11	1.376 (3)
N1—C3	1.329 (3)	C10—H10	0.9300
N1—C2	1.329 (3)	C2—C1	1.374 (3)
C4—C3	1.379 (3)	C2—H2	0.9300
C4—C5	1.386 (3)	C1—H1	0.9300
C4—H4	0.9300	C12—C11	1.373 (3)
C3—H3	0.9300	C12—H12	0.9300
C8—C13	1.381 (3)	C11—H11	0.9300
C6—N2—N3	116.68 (16)	C10—C9—H9	119.7
N2—N3—C7	121.56 (16)	C8—C9—H9	119.7
N2—N3—H3N	120.5 (14)	N2—C6—C5	119.94 (17)
C7—N3—H3N	117.9 (14)	N2—C6—H6	120.3 (12)
C7—N4—C8	125.56 (16)	C5—C6—H6	119.8 (12)
C7—N4—H4N	116.7 (13)	C8—C13—C12	119.8 (2)
C8—N4—H4N	117.4 (13)	C8—C13—H13	120.1
C3—N1—C2	115.80 (18)	C12—C13—H13	120.1
O1—C7—N4	124.85 (17)	C11—C10—C9	120.6 (2)
O1—C7—N3	119.15 (17)	C11—C10—H10	119.7
N4—C7—N3	115.99 (16)	C9—C10—H10	119.7
C3—C4—C5	119.03 (19)	N1—C2—C1	124.5 (2)
C3—C4—H4	120.5	N1—C2—H2	117.7
N1—C3—C4	124.3 (2)	C1—C2—H2	117.7
N1—C3—H3	117.9	C2—C1—C5	119.1 (2)
C4—C3—H3	117.9	C2—C1—H1	120.4
C13—C8—C9	118.96 (18)	C5—C1—H1	120.4
C13—C8—N4	123.37 (18)	C11—C12—C13	121.3 (2)
C9—C8—N4	117.65 (18)	C11—C12—H12	119.3
C1—C5—C4	117.19 (18)	C13—C12—H12	119.3
C1—C5—C6	119.74 (18)	C12—C11—C10	118.7 (2)
C4—C5—C6	123.05 (18)	C12—C11—H11	120.7
C10—C9—C8	120.6 (2)	C10—C11—H11	120.7
C6—N2—N3—C7	174.5 (2)	N3—N2—C6—C5	179.75 (18)
C8—N4—C7—O1	-2.8 (3)	C1—C5—C6—N2	148.6 (2)
C8—N4—C7—N3	178.13 (19)	C4—C5—C6—N2	-30.0 (3)
N2—N3—C7—O1	171.39 (19)	C9—C8—C13—C12	-1.2 (3)
N2—N3—C7—N4	-9.5 (3)	N4—C8—C13—C12	-179.6 (2)
C2—N1—C3—C4	0.3 (3)	C8—C9—C10—C11	0.7 (4)
C5—C4—C3—N1	0.8 (3)	C3—N1—C2—C1	-0.1 (4)
C7—N4—C8—C13	-21.7 (3)	N1—C2—C1—C5	-1.3 (4)
C7—N4—C8—C9	159.8 (2)	C4—C5—C1—C2	2.3 (3)
C3—C4—C5—C1	-2.1 (3)	C6—C5—C1—C2	-176.3 (2)
C3—C4—C5—C6	176.49 (19)	C8—C13—C12—C11	0.8 (4)
C13—C8—C9—C10	0.4 (3)	C13—C12—C11—C10	0.3 (4)
N4—C8—C9—C10	179.0 (2)	C9—C10—C11—C12	-1.1 (4)

## supplementary materials

---

### Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )

Cg2 is the centroid of the C8–C13 ring.

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
N3—H3N $\cdots$ O1 <sup>i</sup>	0.93 (2)	1.91 (2)	2.833 (2)	172 (2)
N4—H4N $\cdots$ N1 <sup>ii</sup>	0.91 (2)	2.24 (2)	3.122 (3)	161.8 (19)
N4—H4N $\cdots$ N2	0.91 (2)	2.29 (2)	2.685 (2)	105.4 (16)
C13—H13 $\cdots$ O1	0.93	2.31	2.854 (2)	117
C1—H1 $\cdots$ Cg2 <sup>iii</sup>	0.93	2.88	3.644 (2)	140

Symmetry codes: (i)  $-x+1, -y, -z+2$ ; (ii)  $-x+1, -y, -z+1$ ; (iii)  $x+1, y, z$ .

Fig. 1

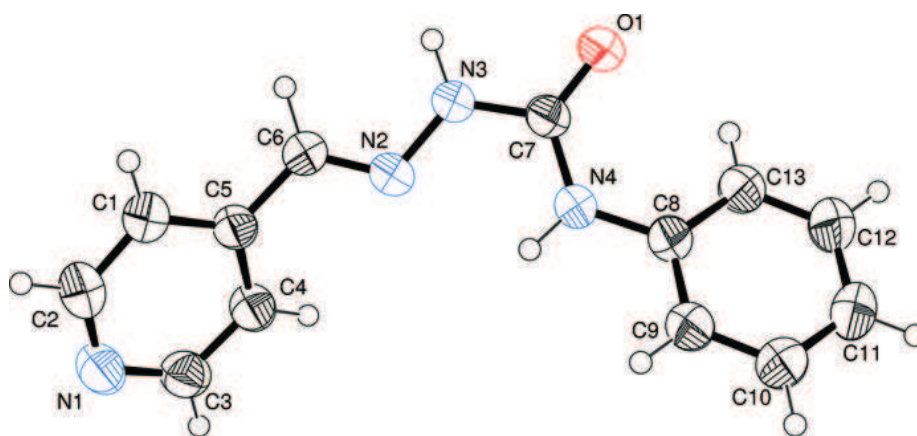


Fig. 2

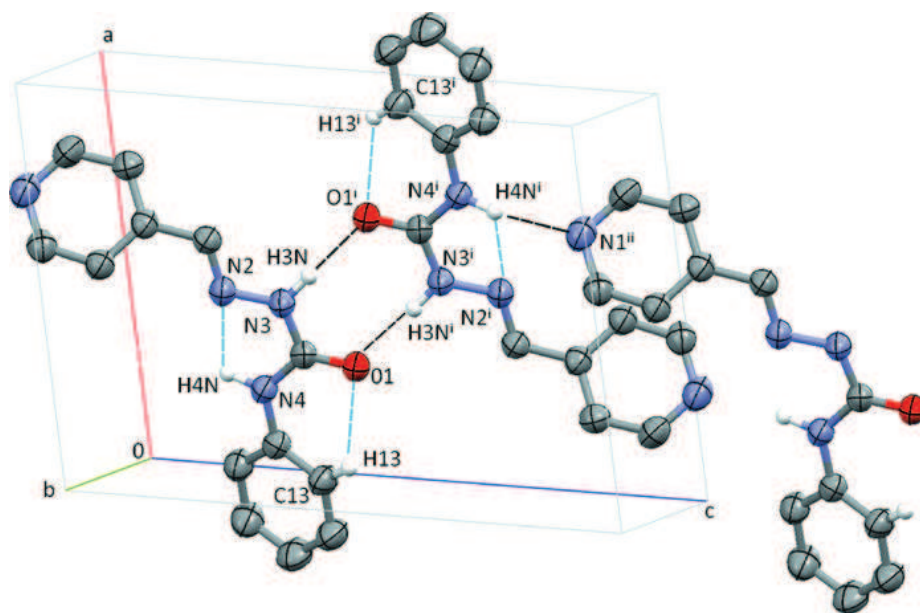




Fig. 3

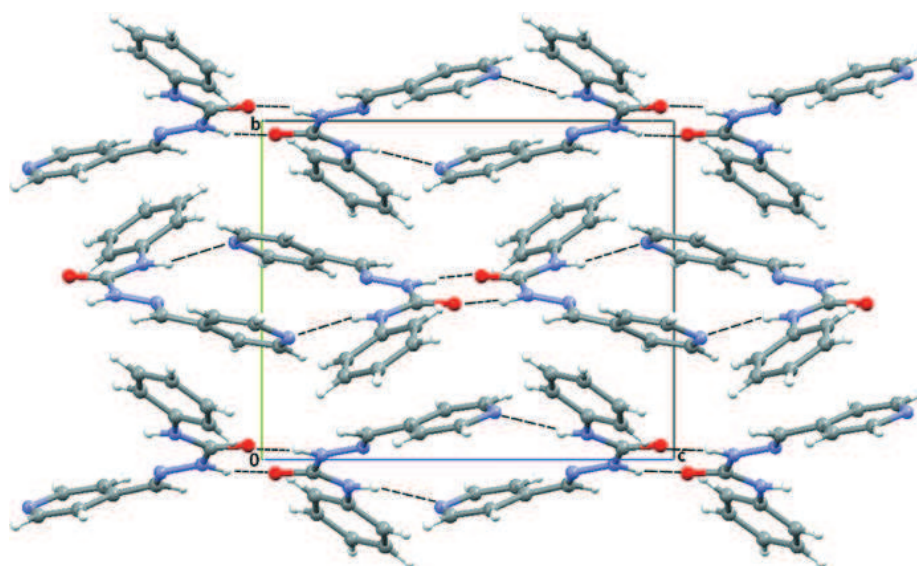
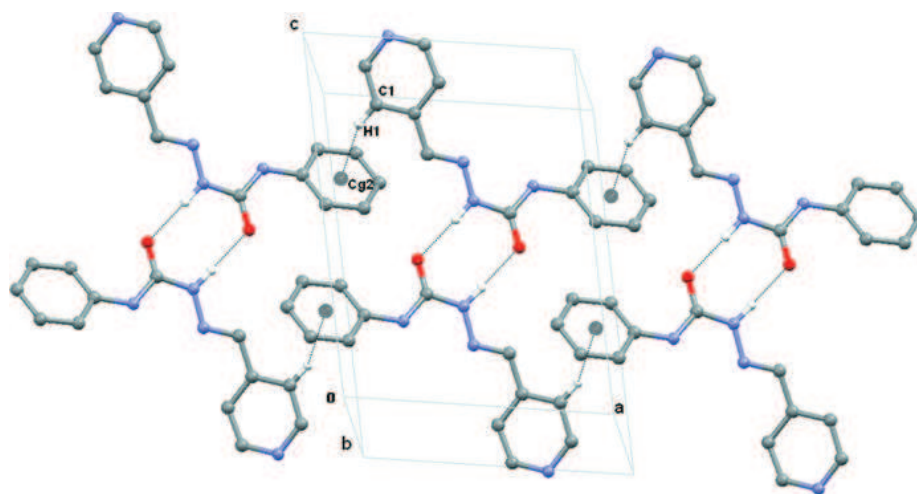


Fig. 4



Acta Crystallographica Section E

## Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

## 4-(Diphenylamino)benzaldehyde 4-phenylthiosemicarbazone

Rafael Mendoza-Meroño, Laura Menéndez-Taboada and  
Santiago García-Granda\*

Departamento de Química Física y Analítica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo – CINN, C/ Julián Clavería, 8, 33006 Oviedo, Spain

Correspondence e-mail: sgg@uniovi.es

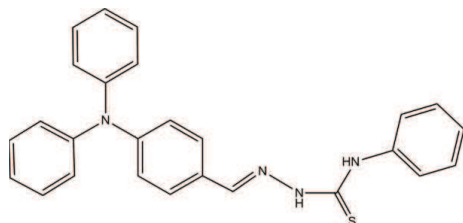
Received 13 June 2012; accepted 4 July 2012

Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 285$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.004$  Å;  $R$  factor = 0.049;  $wR$  factor = 0.149; data-to-parameter ratio = 12.5.

The title molecule,  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$ , is composed of three main parts, *viz.* a triphenylamine group is connected to a phenyl ring by a thiosemicarbazone moiety. The  $\text{C}=\text{N}$  double bond has an *E* conformation. The crystal packing is dominated by strong hydrogen bonds through the thiosemicarbazone moiety, with pairs of  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{S}$  hydrogen bonds linking the molecules to form inversion dimers with an  $R_2^2(8)$  ring motif. An intramolecular  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$  hydrogen bond is also present, generating an  $S(5)$  ring motif. Although the structure contains four phenyl rings,  $\pi-\pi$  stacking interactions are not formed between them, probably due to the conformation adopted by the triphenylamine group. However, a weak  $\pi-\pi$  stacking interaction is observed between the phenyl ring and the delocalized thiosemicarbazone moiety.

### Related literature

For related compounds and their biological activity, see: Gupta *et al.* (2007); Lee *et al.* (2010); Odenike *et al.* (2008). For hydrogen-bond motifs, see Bernstein *et al.* (1995). For a description of the Cambridge Structural Database, see: Allen (2002).



### Experimental

#### Crystal data

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$   
 $M_r = 422.55$

Monoclinic,  $P2_1/c$   
 $a = 13.6069$  (3) Å

$b = 15.2763$  (3) Å  
 $c = 11.2778$  (2) Å  
 $\beta = 104.094$  (2)°  
 $V = 2273.67$  (8) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 4$

Cu  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 1.41$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 285$  K  
 $0.17 \times 0.09 \times 0.05$  mm

#### Data collection

Oxford Xcalibur diffractometer  
with Onyx Nova detector  
Absorption correction: multi-scan  
(*CrysAlis PRO*; Oxford  
Diffraction, 2010)  
 $T_{\min} = 0.726$ ,  $T_{\max} = 1.000$

26370 measured reflections  
4623 independent reflections  
3535 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.067$

#### Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.049$   
 $wR(F^2) = 0.149$   
 $S = 1.07$   
4623 reflections

369 parameters  
All H-atom parameters refined  
 $\Delta\rho_{\max} = 0.20$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\min} = -0.29$  e Å<sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-\text{H}\cdots A$	$D-\text{H}$	$\text{H}\cdots A$	$D\cdots A$	$D-\text{H}\cdots A$
$\text{N4}-\text{H28}\cdots\text{N2}$	0.88 (3)	2.19 (3)	2.629 (2)	110 (2)
$\text{N3}-\text{H27}\cdots\text{S1}^i$	0.98 (2)	2.36 (3)	3.318 (2)	169 (2)

Symmetry code: (i)  $-x + 2, -y, -z$ .

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2010); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2010); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SIR08* (Burla *et al.*, 2007); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2009), *PARST95* (Nardelli, 1995) and *publCIF* (Westrip, 2010).

Financial support of this work was given by the Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID). The authors also acknowledge FEDER funding and funds from the Spanish MINECO (grant Nos. MAT2006-01997, MAT2010-15094) and Factoría de Cristalización Consolider Ingenio-2010.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: LR2069).

### References

- Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380–388.  
Bernstein, J., Davis, R. E., Shimoni, L. & Chang, N.-L. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 1555–1573.  
Burla, M. C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G., Siliqi, D. & Spagna, R. (2007). *J. Appl. Cryst.* **40**, 609–613.  
Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.  
Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.  
Gupta, R. A., Gupta, A. K., Soni, L. K. & Kaskhedikar, S. G. (2007). *Eur. J. Med.* **42**, 1109–1116.  
Lee, K. C., Thanigaimalai, P., Sharma, V. K., Kim, M. S., Roh, E., Hwang, B. Y., Kim, Y. & Jung, S. H. (2010). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 6794–6796.  
Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.  
Nardelli, M. (1995). *J. Appl. Cryst.* **28**, 659.

Odenike, O. M., Larson, R. A., Gajria, D., Dolan, M. E., Delaney, S. M., Karrison, T. G., Ratain, M. J. & Stock, W. (2008). *Invest. New Drugs*, **26**, 233–239.

Oxford Diffraction (2010). *CrysAlis PRO*, *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England.

Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.

Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.

Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

## supplementary materials

*Acta Cryst.* (2012). E68, o2402–o2403 [doi:10.1107/S160053681203053X]

**4-(Diphenylamino)benzaldehyde 4-phenylthiosemicarbazone****Rafael Mendoza-Meroño, Laura Menéndez-Taboada and Santiago García-Granda****Comment**

Thiosemicarbazones are a broad class of biologically active organic compounds with antibacterial (Gupta *et al.*, 2007) and antitumoral (Odenike *et al.*, 2008) properties. According to recent studies, apolar groups in thiosemicarbazone compounds enhanced in some cases the biological activity (Lee *et al.*, 2010). Following this work line, we have synthesized and crystallized a new thiosemicarbazone (Fig. 1), which is composed of three main parts: triphenylamine group (R1R2R3 *lipophylic domain*) connected to phenyl ring (R4 *-lipophilic group*) by thiosemicarbazone moiety (*H-bonding domain* and *electron-donor group*) (Fig. 2).

Molecule is the *trans* isomer with respect to the C=N double bond. The values of distances N(2)–N(3) length (1.372 (2) Å) and the dihedral angle C(8)=N(2)—N(3)—C(7) (175.71 (2)°) are similar to those found in CSD (Allen, 2002) for thiosemicarbazone systems [selected 371 hits, distance mean N—N is 1.374 Å and dihedral angle mean is 178.21°]. The N atom in the triphenylamine is *sp*<sup>2</sup> and the three benzene rings [R1(C21–C26), R2(C15–C20), R3(C9–C14)] are twisted with respect to one another, with followed dihedral angle between rings [R1R2 = 66.82 (7)° R2R3 = 61.05 (7)° R1R3 = 71.07 (7)°].

Molecular crystals are dominated by strong hydrogen bonds interactions through thiosemicarbazone moiety, forming a centrosymmetry *synthon* through N(3)—H(27)⋯S(1) hydrogen bond, this interactions form a R<sup>2</sup><sub>2</sub>(8) graph set (Bernstein *et al.*, 1995). Additional intramolecular hydrogen N(4)—H(28)⋯N(2) helps to stabilize the molecular conformation (Fig. 3a and 3b).

Taking into account geometrical values calculated with *Platon program* is not feasible the existence  $\pi$ – $\pi$  interactions involved triphenylamine group. However, we observed a weak  $\pi$ – $\pi$  stacking interaction between phenyl ring (R4) and the thiosemicarbazone deslocalized system (C=N—NH—C=S—NH) with distance to N3 (3.834 (3) Å) and dihedral angle (4.68 (2)°) shown in Fig. 4.

**Experimental**

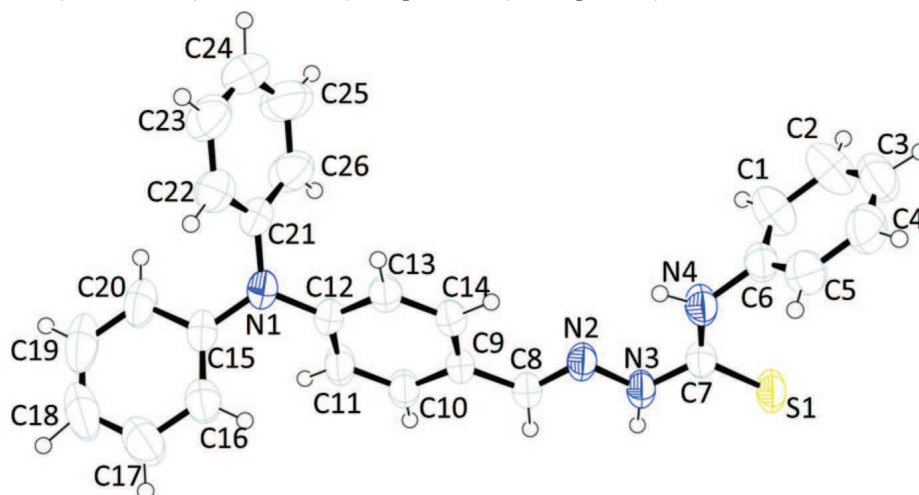
A solution of 4-(diphenylamino)benzaldehyde (2.7333 g, 0.01 mol) and 4-phenylthiosemicarbazide (1.6723 g, 0.01 mol) in absolute ethanol (70 ml) was refluxed for 4 h in the presence of *p*-toluenesulfonic acid as catalyst, with continuous stirring. On cooling to room temperature the precipitate was filtered off, washed with copious cold ethanol and dried in air. Yellow single crystals of compound (I) were obtained after recrystallization from a solution in ethanol after 2 d.

**Refinement**

All H atoms located at the difference Fourier maps and isotropically refined. At the end of the refinement the highest peak in the electron density was 0.201 eÅ<sup>-3</sup>, while the deepest hole was -0.291 eÅ<sup>-3</sup>.

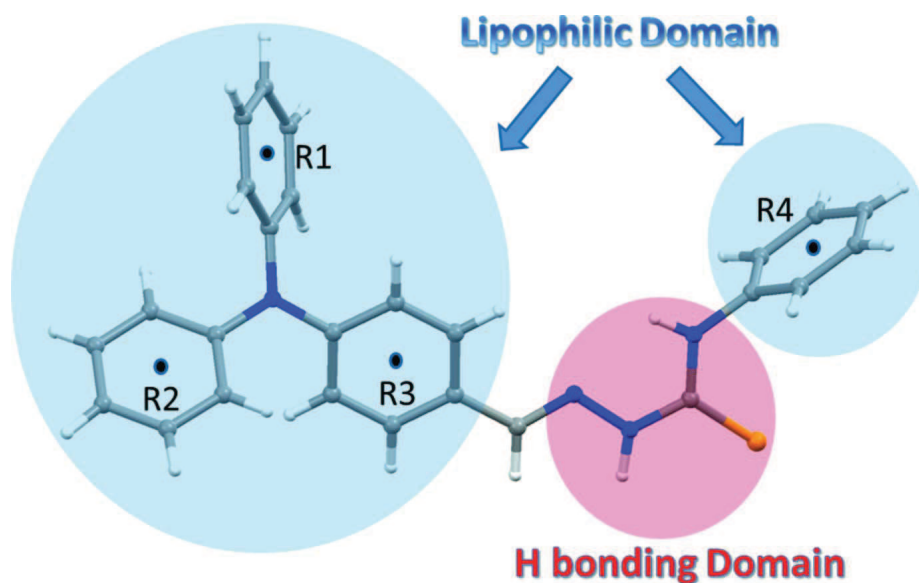
**Computing details**

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2010); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2010); data reduction: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2010); program(s) used to solve structure: *SIR08* (Burla *et al.*, 2007); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2009), *PARST95* (Nardelli, 1995) and *publCIF* (Westrip, 2010).



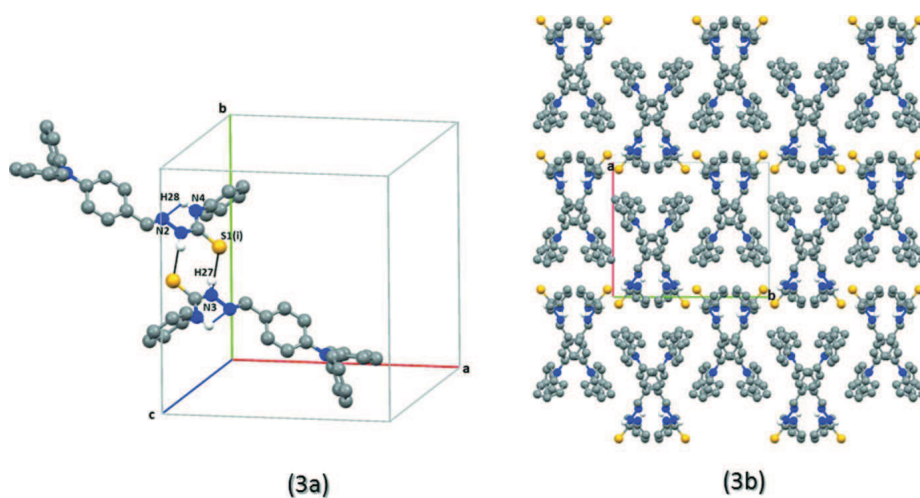
**Figure 1**

A view of the molecular structure of the title molecule. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.



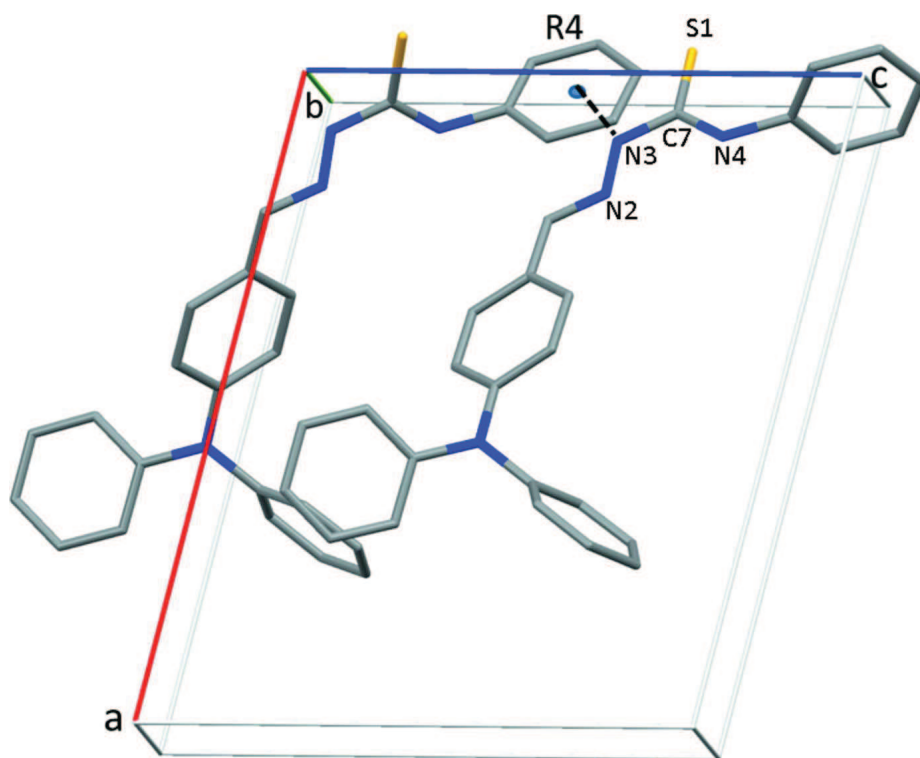
**Figure 2**

The three main parts of the molecular structure, divided into apolar groups (R1, R2, R3, R4) and H-bonding domain.



**Figure 3**

(a) Intermolecular and intramolecular hydrogen bonds, atoms not involved in hydrogen bonding have been omitted for clarity. (b) Packing diagram viewed down the *c* axis.



**Figure 4**

Representation of the weak  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction between phenyl ring (R4) and the thiosemicarbazone deslocalized system.

4-(Diphenylamino)benzaldehyde 4-phenylthiosemicarbazone

Crystal data

$C_{26}H_{22}N_4S$	$F(000) = 888$
$M_r = 422.55$	$D_x = 1.234 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $P2_1/c$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54180 \text{ \AA}$
Hall symbol: $-P 2ybc$	Cell parameters from 8693 reflections
$a = 13.6069 (3) \text{ \AA}$	$\theta = 2.9\text{--}75.3^\circ$
$b = 15.2763 (3) \text{ \AA}$	$\mu = 1.41 \text{ mm}^{-1}$
$c = 11.2778 (2) \text{ \AA}$	$T = 285 \text{ K}$
$\beta = 104.094 (2)^\circ$	Plate, dark yellow
$V = 2273.67 (8) \text{ \AA}^3$	$0.17 \times 0.09 \times 0.05 \text{ mm}$
$Z = 4$	

Data collection

Oxford Xcalibur	26370 measured reflections
diffractometer with Onyx Nova detector	4623 independent reflections
Radiation source: Nova (Cu) X-ray Source	3535 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Mirror monochromator	$R_{\text{int}} = 0.067$
Detector resolution: $8.2640 \text{ pixels mm}^{-1}$	$\theta_{\text{max}} = 75.5^\circ$ , $\theta_{\text{min}} = 3.4^\circ$
$\omega$ scans	$h = -16 \rightarrow 16$
Absorption correction: multi-scan	$k = -17 \rightarrow 18$
(CrysAlis PRO; Oxford Diffraction, 2010)	$l = -11 \rightarrow 14$
$T_{\text{min}} = 0.726$ , $T_{\text{max}} = 1.000$	

Refinement

Refinement on $F^2$	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.049$	All H-atom parameters refined
$wR(F^2) = 0.149$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0766P)^2 + 0.2813P]$
$S = 1.07$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
4623 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
369 parameters	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.20 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.29 \text{ e \AA}^{-3}$
Primary atom site location: structure-invariant	Extinction correction: SHELXL97 (Sheldrick, 2008), $F_c^* = kF_c [1 + 0.001x F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$
direct methods	Extinction coefficient: 0.0012 (3)

Special details

**Experimental.** Absorption correction: CrysAlisPro, Oxford Diffraction Ltd., Version 1.171.34.36 (release 02-08-2010 CrysAlis171 .NET) (compiled Aug 2 2010,13:00:58) Empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm.

**Geometry.** All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on  $F^2$ , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on F, and R-factors based on ALL data will be even larger.



Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
S1	0.94600 (4)	0.03619 (4)	0.15627 (5)	0.0689 (2)
N2	1.16947 (11)	0.16240 (10)	0.07520 (14)	0.0504 (4)
N3	1.08689 (11)	0.10941 (11)	0.06823 (15)	0.0522 (4)
N4	1.08031 (14)	0.15773 (11)	0.25732 (15)	0.0591 (4)
N1	1.56053 (12)	0.35772 (12)	-0.02307 (15)	0.0597 (4)
C8	1.21068 (14)	0.15830 (13)	-0.01584 (17)	0.0520 (4)
C14	1.33120 (14)	0.27924 (13)	0.06329 (17)	0.0527 (4)
C9	1.29891 (13)	0.21151 (12)	-0.01924 (16)	0.0490 (4)
C7	1.04293 (14)	0.10515 (12)	0.16271 (16)	0.0510 (4)
C12	1.47208 (13)	0.30889 (12)	-0.02447 (17)	0.0508 (4)
C13	1.41611 (15)	0.32736 (13)	0.06068 (18)	0.0534 (4)
C15	1.58656 (15)	0.38294 (13)	-0.13237 (19)	0.0554 (5)
C11	1.43998 (16)	0.24198 (14)	-0.10803 (19)	0.0611 (5)
C10	1.35392 (16)	0.19418 (14)	-0.10567 (18)	0.0585 (5)
C6	1.04960 (16)	0.15504 (13)	0.37043 (18)	0.0573 (5)
C21	1.62500 (14)	0.38028 (13)	0.09250 (18)	0.0559 (5)
C20	1.68751 (18)	0.39145 (16)	-0.1348 (3)	0.0717 (6)
C5	0.97506 (19)	0.20986 (19)	0.3890 (2)	0.0749 (6)
C16	1.5132 (2)	0.40044 (16)	-0.2379 (2)	0.0706 (6)
C22	1.66006 (18)	0.46481 (15)	0.1163 (2)	0.0680 (6)
C3	0.9924 (3)	0.1471 (2)	0.5872 (3)	0.0880 (8)
C1	1.0965 (2)	0.09751 (18)	0.4592 (2)	0.0832 (7)
C19	1.7123 (3)	0.4176 (2)	-0.2411 (4)	0.0966 (10)
C23	1.7227 (2)	0.4862 (2)	0.2285 (3)	0.0841 (7)
C17	1.5399 (3)	0.4254 (2)	-0.3436 (3)	0.0895 (8)
C18	1.6401 (3)	0.4340 (2)	-0.3447 (4)	0.1005 (10)
C26	1.6521 (2)	0.31817 (18)	0.1832 (2)	0.0818 (7)
C2	1.0684 (3)	0.0947 (2)	0.5689 (3)	0.1006 (10)
C4	0.9469 (2)	0.2052 (2)	0.5001 (3)	0.0877 (8)
C24	1.7493 (2)	0.4241 (2)	0.3180 (3)	0.0984 (9)
C25	1.7131 (3)	0.3415 (2)	0.2959 (3)	0.1070 (11)
H8	1.1832 (15)	0.1157 (13)	-0.0856 (18)	0.052 (5)*
H13	1.4370 (18)	0.3751 (16)	0.116 (2)	0.069 (6)*
H10	1.3326 (17)	0.1481 (15)	-0.163 (2)	0.064 (6)*
H27	1.0675 (17)	0.0693 (16)	-0.001 (2)	0.069 (6)*
H14	1.2919 (17)	0.2952 (15)	0.123 (2)	0.067 (6)*
H28	1.131 (2)	0.1912 (18)	0.249 (2)	0.076 (7)*
H11	1.4793 (19)	0.2228 (16)	-0.164 (2)	0.076 (7)*
H22	1.639 (2)	0.509 (2)	0.055 (3)	0.088 (8)*
H5	0.945 (2)	0.249 (2)	0.327 (3)	0.094 (9)*
H20	1.737 (2)	0.3775 (17)	-0.064 (2)	0.076 (7)*
H16	1.446 (2)	0.3934 (18)	-0.237 (2)	0.085 (8)*
H1	1.157 (3)	0.057 (2)	0.454 (3)	0.116 (10)*
H26	1.631 (2)	0.259 (2)	0.162 (3)	0.099 (9)*
H23	1.743 (2)	0.545 (2)	0.249 (3)	0.100 (9)*
H4	0.893 (3)	0.242 (3)	0.507 (3)	0.127 (12)*
H3	0.970 (3)	0.139 (2)	0.657 (3)	0.110 (10)*

## supplementary materials

H17	1.486 (2)	0.4377 (19)	-0.416 (3)	0.095 (9)*
H25	1.729 (2)	0.295 (2)	0.356 (3)	0.114 (10)*
H18	1.650 (3)	0.453 (2)	-0.425 (3)	0.123 (11)*
H24	1.793 (3)	0.435 (2)	0.402 (3)	0.117 (10)*
H2	1.094 (3)	0.047 (3)	0.627 (4)	0.156 (15)*
H19	1.776 (3)	0.418 (2)	-0.242 (3)	0.115 (11)*

### Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
S1	0.0620 (3)	0.0902 (4)	0.0645 (3)	-0.0305 (3)	0.0346 (3)	-0.0166 (2)
N2	0.0435 (8)	0.0544 (9)	0.0571 (9)	-0.0051 (6)	0.0197 (7)	0.0061 (6)
N3	0.0470 (8)	0.0611 (9)	0.0538 (9)	-0.0103 (6)	0.0227 (7)	0.0001 (7)
N4	0.0621 (10)	0.0633 (10)	0.0595 (10)	-0.0172 (8)	0.0291 (8)	-0.0071 (7)
N1	0.0513 (9)	0.0729 (11)	0.0580 (10)	-0.0204 (7)	0.0194 (7)	0.0007 (7)
C8	0.0469 (10)	0.0628 (11)	0.0496 (10)	-0.0083 (8)	0.0181 (8)	0.0027 (8)
C14	0.0495 (10)	0.0655 (11)	0.0478 (10)	-0.0069 (8)	0.0208 (8)	-0.0009 (8)
C9	0.0435 (9)	0.0603 (10)	0.0457 (9)	-0.0073 (7)	0.0158 (7)	0.0046 (7)
C7	0.0456 (10)	0.0591 (11)	0.0518 (10)	-0.0002 (7)	0.0187 (8)	0.0028 (7)
C12	0.0446 (9)	0.0591 (10)	0.0511 (10)	-0.0118 (7)	0.0164 (8)	0.0016 (7)
C13	0.0527 (11)	0.0601 (11)	0.0504 (10)	-0.0097 (8)	0.0180 (8)	-0.0041 (8)
C15	0.0517 (10)	0.0556 (10)	0.0659 (12)	-0.0092 (8)	0.0274 (9)	0.0009 (8)
C11	0.0612 (12)	0.0715 (13)	0.0593 (12)	-0.0200 (9)	0.0315 (10)	-0.0112 (9)
C10	0.0605 (12)	0.0674 (12)	0.0533 (11)	-0.0206 (9)	0.0244 (9)	-0.0099 (9)
C6	0.0601 (11)	0.0618 (11)	0.0555 (11)	-0.0156 (8)	0.0248 (9)	-0.0101 (8)
C21	0.0446 (10)	0.0610 (11)	0.0626 (11)	-0.0097 (8)	0.0141 (8)	0.0007 (8)
C20	0.0556 (13)	0.0799 (15)	0.0902 (17)	-0.0125 (10)	0.0380 (13)	-0.0069 (12)
C5	0.0682 (14)	0.0901 (17)	0.0703 (15)	0.0024 (12)	0.0241 (12)	-0.0077 (12)
C16	0.0648 (14)	0.0816 (15)	0.0711 (14)	-0.0047 (11)	0.0274 (11)	0.0119 (11)
C22	0.0681 (14)	0.0619 (13)	0.0732 (14)	-0.0122 (10)	0.0160 (11)	-0.0012 (10)
C3	0.109 (2)	0.100 (2)	0.0674 (16)	-0.0263 (16)	0.0463 (16)	-0.0164 (14)
C1	0.109 (2)	0.0796 (16)	0.0722 (15)	0.0111 (14)	0.0446 (14)	0.0038 (11)
C19	0.088 (2)	0.100 (2)	0.125 (3)	-0.0330 (16)	0.071 (2)	-0.0205 (18)
C23	0.0795 (17)	0.0834 (18)	0.0887 (18)	-0.0274 (13)	0.0189 (13)	-0.0199 (14)
C17	0.111 (2)	0.0909 (19)	0.0725 (17)	-0.0087 (15)	0.0344 (16)	0.0171 (13)
C18	0.133 (3)	0.097 (2)	0.094 (2)	-0.0332 (18)	0.070 (2)	0.0010 (16)
C26	0.0736 (15)	0.0710 (15)	0.0876 (17)	-0.0168 (12)	-0.0056 (12)	0.0146 (12)
C2	0.144 (3)	0.097 (2)	0.0718 (17)	0.0073 (19)	0.0487 (18)	0.0130 (14)
C4	0.0747 (17)	0.111 (2)	0.0872 (19)	-0.0094 (15)	0.0392 (15)	-0.0299 (16)
C24	0.0808 (18)	0.124 (3)	0.0789 (18)	-0.0342 (17)	-0.0022 (14)	-0.0033 (16)
C25	0.097 (2)	0.111 (2)	0.091 (2)	-0.0268 (17)	-0.0221 (16)	0.0267 (17)

### Geometric parameters ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )

S1—C7	1.6757 (19)	C21—C26	1.378 (3)
N2—C8	1.286 (2)	C21—C22	1.380 (3)
N2—N3	1.372 (2)	C20—C19	1.380 (4)
N3—C7	1.345 (2)	C20—H20	0.94 (3)
N3—N2	1.372 (2)	C5—C4	1.399 (4)
N3—H27	0.98 (2)	C5—H5	0.94 (3)

## supplementary materials

N4—C7	1.333 (2)	C16—C17	1.382 (3)
N4—C6	1.436 (2)	C16—H16	0.92 (3)
N4—H28	0.88 (3)	C22—C23	1.381 (4)
N1—C12	1.413 (2)	C22—H22	0.96 (3)
N1—C15	1.416 (2)	C3—C4	1.357 (5)
N1—C21	1.425 (3)	C3—C2	1.362 (5)
C8—N2	1.286 (2)	C3—H3	0.92 (4)
C8—C9	1.458 (2)	C1—C2	1.381 (4)
C8—H8	1.02 (2)	C1—H1	1.04 (4)
C14—C13	1.376 (3)	C19—C18	1.354 (5)
C14—C9	1.390 (3)	C19—H19	0.87 (4)
C14—H14	0.98 (2)	C23—C24	1.368 (4)
C9—C10	1.391 (3)	C23—H23	0.95 (3)
C12—C11	1.387 (3)	C17—C18	1.373 (5)
C12—C13	1.392 (3)	C17—H17	0.98 (3)
C13—H13	0.96 (2)	C18—H18	0.99 (4)
C15—C16	1.381 (3)	C26—C25	1.385 (4)
C15—C20	1.387 (3)	C26—H26	0.97 (3)
C11—C10	1.386 (3)	C2—H2	0.99 (5)
C11—H11	0.97 (3)	C4—H4	0.94 (4)
C10—H10	0.95 (2)	C24—C25	1.356 (5)
C6—C1	1.368 (4)	C24—H24	1.01 (3)
C6—C5	1.370 (3)	C25—H25	0.97 (4)
C8—N2—N3	115.86 (16)	C19—C20—H20	121.7 (17)
C7—N3—N2	119.97 (16)	C15—C20—H20	118.5 (17)
C7—N3—H27	121.1 (14)	C6—C5—C4	118.7 (3)
N2—N3—H27	118.4 (14)	C6—C5—H5	118.7 (18)
C7—N4—C6	123.82 (16)	C4—C5—H5	122.6 (18)
C7—N4—H28	114.7 (17)	C15—C16—C17	120.7 (3)
C6—N4—H28	121.1 (17)	C15—C16—H16	118.7 (17)
C12—N1—C15	121.79 (16)	C17—C16—H16	120.6 (17)
C12—N1—C21	118.09 (15)	C21—C22—C23	120.4 (2)
C15—N1—C21	120.11 (15)	C21—C22—H22	118.8 (17)
N2—C8—C9	121.06 (17)	C23—C22—H22	120.8 (17)
N2—C8—H8	119.9 (11)	C4—C3—C2	120.3 (3)
C9—C8—H8	119.0 (11)	C4—C3—H3	121 (2)
C13—C14—C9	120.91 (18)	C2—C3—H3	118 (2)
C13—C14—H14	118.7 (13)	C6—C1—C2	119.6 (3)
C9—C14—H14	120.3 (13)	C6—C1—H1	125.0 (19)
C14—C9—C10	118.33 (16)	C2—C1—H1	115.3 (19)
C14—C9—C8	121.71 (17)	C18—C19—C20	121.6 (3)
C10—C9—C8	119.95 (17)	C18—C19—H19	120 (2)
N4—C7—N3	116.64 (16)	C20—C19—H19	118 (2)
N4—C7—S1	123.79 (14)	C24—C23—C22	120.4 (3)
N3—C7—S1	119.57 (14)	C24—C23—H23	118.0 (18)
C11—C12—C13	118.91 (16)	C22—C23—H23	121.4 (18)
C11—C12—N1	121.55 (17)	C18—C17—C16	120.3 (3)
C13—C12—N1	119.53 (17)	C18—C17—H17	121.6 (18)

C14—C13—C12	120.66 (18)	C16—C17—H17	118.1 (18)
C14—C13—H13	120.6 (14)	C19—C18—C17	119.2 (3)
C12—C13—H13	118.7 (14)	C19—C18—H18	128 (2)
C16—C15—C20	118.5 (2)	C17—C18—H18	113 (2)
C16—C15—N1	121.41 (18)	C21—C26—C25	119.8 (3)
C20—C15—N1	120.1 (2)	C21—C26—H26	117.1 (18)
C10—C11—C12	120.20 (19)	C25—C26—H26	122.9 (18)
C10—C11—H11	117.2 (14)	C3—C2—C1	120.2 (3)
C12—C11—H11	122.3 (14)	C3—C2—H2	120 (3)
C11—C10—C9	120.97 (18)	C1—C2—H2	119 (3)
C11—C10—H10	119.6 (14)	C3—C4—C5	120.4 (3)
C9—C10—H10	119.4 (14)	C3—C4—H4	124 (2)
C1—C6—C5	120.8 (2)	C5—C4—H4	116 (2)
C1—C6—N4	118.9 (2)	C25—C24—C23	119.4 (3)
C5—C6—N4	120.3 (2)	C25—C24—H24	116 (2)
C26—C21—C22	118.8 (2)	C23—C24—H24	125 (2)
C26—C21—N1	120.42 (19)	C24—C25—C26	121.2 (3)
C22—C21—N1	120.73 (19)	C24—C25—H25	123 (2)
C19—C20—C15	119.8 (3)	C26—C25—H25	116 (2)
C8—N2—N3—C7	175.71 (17)	C7—N4—C6—C1	85.9 (3)
N3—N2—C8—C9	179.95 (16)	C7—N4—C6—C5	-94.6 (3)
C13—C14—C9—C10	-0.8 (3)	C12—N1—C21—C26	46.8 (3)
C13—C14—C9—C8	178.35 (18)	C15—N1—C21—C26	-132.2 (2)
N2—C8—C9—C14	-11.5 (3)	C12—N1—C21—C22	-132.1 (2)
N2—C8—C9—C14	-11.5 (3)	C15—N1—C21—C22	48.9 (3)
N2—C8—C9—C10	167.58 (19)	C16—C15—C20—C19	0.5 (4)
N2—C8—C9—C10	167.58 (19)	N1—C15—C20—C19	-178.8 (2)
C6—N4—C7—N3	-173.22 (18)	C1—C6—C5—C4	-0.7 (4)
C6—N4—C7—S1	7.0 (3)	N4—C6—C5—C4	179.8 (2)
N2—N3—C7—N4	3.5 (3)	C20—C15—C16—C17	0.3 (4)
N2—N3—C7—N4	3.5 (3)	N1—C15—C16—C17	179.7 (2)
N2—N3—C7—S1	-176.74 (13)	C26—C21—C22—C23	1.1 (4)
N2—N3—C7—S1	-176.74 (13)	N1—C21—C22—C23	-179.9 (2)
C15—N1—C12—C11	39.0 (3)	C5—C6—C1—C2	-0.1 (4)
C21—N1—C12—C11	-139.9 (2)	N4—C6—C1—C2	179.4 (3)
C15—N1—C12—C13	-141.7 (2)	C15—C20—C19—C18	-1.1 (4)
C21—N1—C12—C13	39.3 (3)	C21—C22—C23—C24	-1.0 (4)
C9—C14—C13—C12	-0.4 (3)	C15—C16—C17—C18	-0.7 (4)
C11—C12—C13—C14	1.0 (3)	C20—C19—C18—C17	0.8 (5)
N1—C12—C13—C14	-178.29 (18)	C16—C17—C18—C19	0.1 (5)
C12—N1—C15—C16	31.7 (3)	C22—C21—C26—C25	0.3 (4)
C21—N1—C15—C16	-149.4 (2)	N1—C21—C26—C25	-178.6 (3)
C12—N1—C15—C20	-149.0 (2)	C4—C3—C2—C1	-3.0 (5)
C21—N1—C15—C20	30.0 (3)	C6—C1—C2—C3	1.9 (5)
C13—C12—C11—C10	-0.4 (3)	C2—C3—C4—C5	2.2 (5)
N1—C12—C11—C10	178.82 (19)	C6—C5—C4—C3	-0.3 (4)
C12—C11—C10—C9	-0.7 (3)	C22—C23—C24—C25	-0.5 (5)
C14—C9—C10—C11	1.3 (3)	C23—C24—C25—C26	2.0 (6)

## supplementary materials

---

C8—C9—C10—C11	-177.8 (2)	C21—C26—C25—C24	-2.0 (6)
---------------	------------	-----------------	----------

---

### Hydrogen-bond geometry (Å, °)

---

<i>D</i> —H $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> —H	H $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> —H $\cdots$ <i>A</i>
N4—H28 $\cdots$ N2	0.88 (3)	2.19 (3)	2.629 (2)	110 (2)
N3—H27 $\cdots$ S1 <sup>i</sup>	0.98 (2)	2.36 (3)	3.318 (2)	169 (2)

---

Symmetry code: (i)  $-x+2, -y, -z$ .

Acta Crystallographica Section E

## Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

## (E)-1-[1-(4-Chlorophenyl)ethylidene]thiosemicarbazide

Rafael Mendoza-Meroño and Santiago García-Granda\*

Departamento de Química Física y Analítica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo – CIINN, C/ Julián Clavería, 8, 33006 Oviedo, Spain

Correspondence e-mail: sgg@uniovi.es

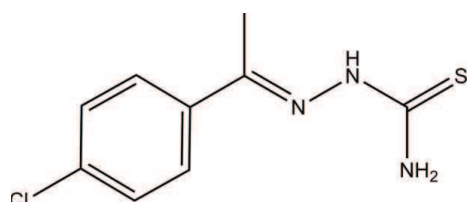
Received 13 June 2012; accepted 26 June 2012

 Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 293$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.003$  Å;  $R$  factor = 0.037;  $wR$  factor = 0.104; data-to-parameter ratio = 12.1.

In the crystal structure of the title compound,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$ , the molecules form chains parallel to [001] through  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{S}$  hydrogen bonds. In addition, weak intermolecular  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{Cl}$  hydrogen bonds connect the chains, forming a two-dimensional network parallel to (001).

## Related literature

For related compounds and their biological activity, see: Odenike *et al.* (2008); Rebolledo *et al.* (2008). For a related structure, see: Wang *et al.* (2007). For a description of the Cambridge Structural Database, see: Allen (2002).



## Experimental

## Crystal data

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$   
 $M_r = 227.71$   
 Monoclinic,  $P2_1/c$   
 $a = 9.2760$  (2) Å  
 $b = 13.9990$  (3) Å  
 $c = 8.3970$  (2) Å  
 $\beta = 97.448$  (2)°

$V = 1081.19$  (4) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 4$   
 Cu  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 4.64$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 293$  K  
 $0.53 \times 0.10 \times 0.10$  mm

## Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur (Ruby, Gemini) diffractometer  
 Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis PRO*; Agilent, 2011)  
 $T_{\min} = 0.256$ ,  $T_{\max} = 1.000$

6043 measured reflections  
 2024 independent reflections  
 1807 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.027$

## Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$   
 $wR(F^2) = 0.104$   
 $S = 1.06$   
 2024 reflections

167 parameters  
 All H-atom parameters refined  
 $\Delta\rho_{\max} = 0.31$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\min} = -0.30$  e Å<sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$\text{N2}-\text{H9}\cdots\text{S1}^{\text{i}}$	0.89 (3)	2.69 (3)	3.581 (2)	175 (2)
$\text{N3}-\text{H10B}\cdots\text{S1}^{\text{ii}}$	0.84 (3)	2.54 (3)	3.351 (2)	163 (2)
$\text{N3}-\text{H10A}\cdots\text{Cl1}^{\text{iii}}$	0.85 (3)	2.88 (2)	3.500 (2)	131 (2)

 Symmetry codes: (i)  $x, -y + \frac{1}{2}, z - \frac{1}{2}$ ; (ii)  $x, -y + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$ ; (iii)  $x, -y + \frac{3}{2}, z + \frac{1}{2}$ 

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2010); cell refinement: *CrysAlis CCD*; data reduction: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2010); program(s) used to solve structure: *SIR2008* (Burla *et al.*, 2007); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2009), *PARST95* (Nardelli, 1995) and *publCIF* (Westrip, 2010).

Financial support was given by the Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID), FEDER funding and the Spanish MINECO (MAT2006-01997, MAT2010-15094 and Factoría de Cristalización Consolider Ingenio-2010).

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: KP2427).

## References

- Agilent (2011). *CrysAlis PRO*. Agilent Technologies, Yarnton, England.  
 Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380–388.  
 Burla, M. C., Caliendo, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G., Siliqi, D. & Spagna, R. (2007). *J. Appl. Cryst.* **40**, 609–613.  
 Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.  
 Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.  
 Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.  
 Nardelli, M. (1995). *J. Appl. Cryst.* **28**, 659.  
 Odenike, O. M., Larson, R. A., Gajria, D., Dolan, M. E., Delaney, S. M., Karrison, T. G., Ratain, M. J. & Stock, W. (2008). *Invest. New Drugs*. **26**, 233–239.  
 Oxford Diffraction (2010). *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England.  
 Rebolledo, A. P., Teixeira, L. R., Batista, A. A., Mangrich, A. S., Aguirre, G., Cerecetto, H., González, M., Hernández, P., Ferreira, A. M., Speziali, N. L. & Bernaldo, H. (2008). *Eur. J. Med.* **43**, 939–948.  
 Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.  
 Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.  
 Wang, J.-G., Jian, F.-F., Ren, X.-Y. & Kan, S.-H. (2007). *Acta Cryst.* **E63**, o1160–o1161.  
 Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

## supplementary materials

*Acta Cryst.* (2012). E68, o2309 [doi:10.1107/S1600536812029133]

**(E)-1-[1-(4-Chlorophenyl)ethylidene]thiosemicarbazide****Rafael Mendoza-Meroño and Santiago García-Granda****Comment**

The family of thiosemicarbazone compounds have been extensively studied due to their wide range potential in medical applications (Odenike *et al.*, 2008). Some studies with acetophenone derivatives and their coordination complexes (Rebolledo *et al.* 2008) reveal that these compounds could be used as new class of *anti-trypanosomal drug* candidates. In this work we have synthesised and crystallised a new acetophenone thiosemicarbazone derivative (I).

The molecule exist in the thione form and *E*-configuration about hydrazine bond. The bond length N(1)–N(2) (1.380 (2) Å) and the dihedral angle C(7)=N(1)–N(2)–C(9) (171.36 (2) °) are similar to those found for thiosemicarbazone systems in CSD (Allen, 2002) [selected 371 hits, average distance N–N is 1.374 Å and mean dihedral angle is 178.21 °] (Fig. 1).

The dihedral angle between chlorobenzene ring C1/C2/C3/C4/C5/C6/C11 (C3 atom max. deviation = 0.0098 (2) Å) and the moiety C7/N1/N2/C9/S1/N3 (N1 atom max. deviation = 0.0955 (2) Å) is 44.25 (1)° for structure (I). The dihedral angle for the analogous, structure (II), reported by Wang (2007), in which C1 atom is in *ortho* position, is 57.48 (1)° (Fig. 2). The spatial position of para-isomer favours  $\pi$ – $\pi$  stacking interactions of chlorobenzene rings in (I) (Fig. 3).

In the crystal packing molecules are forming chains through N(2)—H(9)···S(1) and N(3)—H(10b)···S(1) hydrogen bonds along *a* axis (Table 1), as observed in other acetophenone thiosemicarbazone derivative, previously reported by (Wang *et al.* 2007). Weak intermolecular N(3)—H(10a)···Cl(1) hydrogen bond and  $\pi$ – $\pi$  stacking interactions [Cg1(C1→C6)···Cg1(iv) = 4.2142 (1) Å, offset = 31.95° and dihedral angle = 13 (2) ° for iv: x, 1/2–y, –1/2+z] are present in the crystal contributing to stabilize chains.

**Experimental**

A solution of 1-(4-chlorophenyl)ethanone (3.092 g 0.02 mol) and thiosemicarbazide (1.82 g, 0.02 mol) in absolute methanol (80 mL) was refluxed for 2 h in the presence of *p*-toluenesulfonic acid as catalyst, with continuous stirring. On cooling to room temperature the precipitate was filtered off, washed with copious cold methanol and dried in air. Colourless single crystals of compound (I) were obtained after recrystallisation from a solution in methanol.

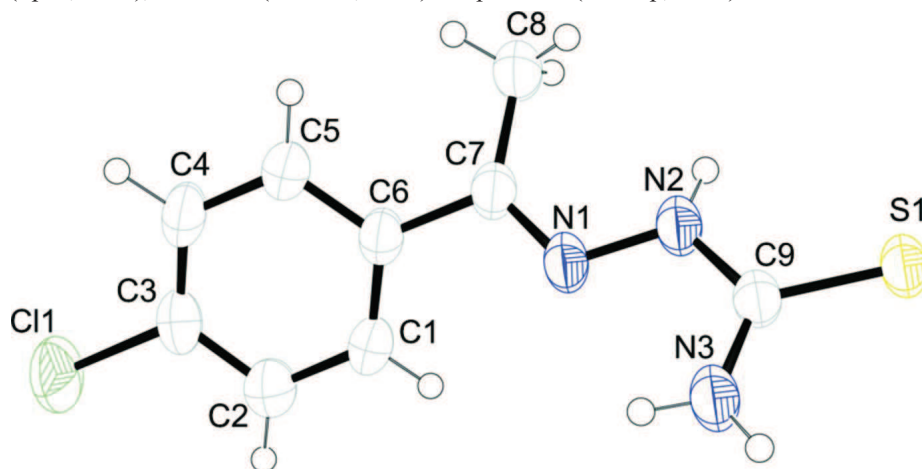
**Refinement**

All H atoms located at the difference Fourier maps and isotropically refined. At the end of the refinement the highest peak in the electron density was 0.310 eÅ<sup>-3</sup>, while the deepest hole was -0.300 eÅ<sup>-3</sup>.

**Computing details**

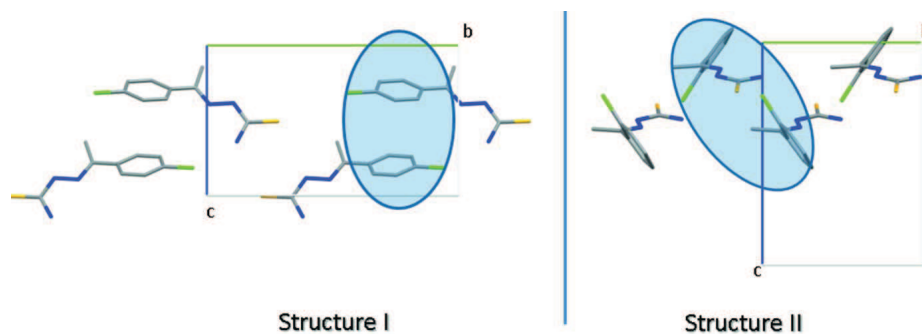
Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2010); cell refinement: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2010); data reduction: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2010); program(s) used to solve structure: *SIR2008* (Burla *et al.*, 2007); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997) and Mercury (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia,

1999), *PLATON* (Spek, 2009), *PARST95* (Nardelli, 1995) and *pubCIF* (Westrip, 2010).



**Figure 1**

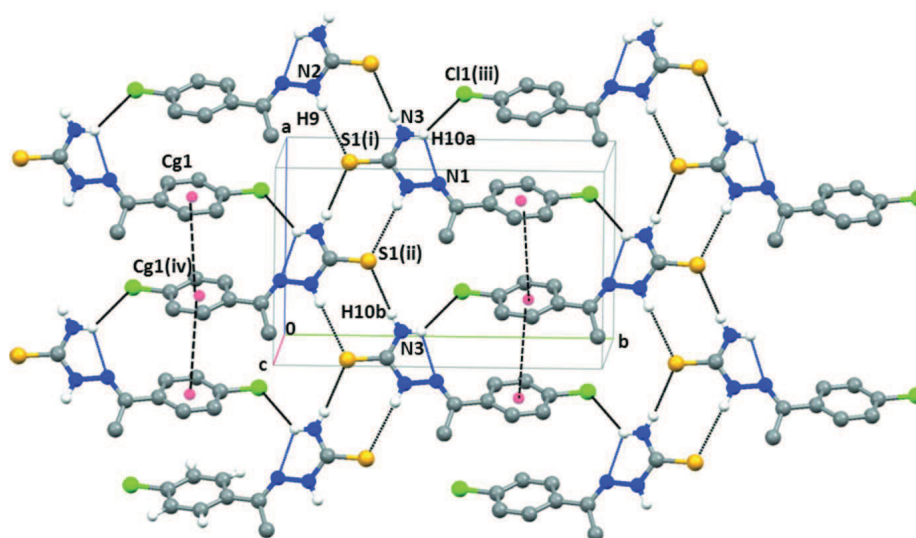
A view of the molecular structure of the title molecule showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.



**Figure 2**

The principal differences of *para*-isomer (I) and *ortho*-isomer (II).




**Figure 3**

Packing diagram viewed parallel to (001). Hydrogen bonds and intermolecular interactions are indicated by dashed lines. H atoms not involved in hydrogen bonding have been omitted for clarity.

### (E)-1-[1-(4-Chlorophenyl)ethylidene]thiosemicarbazide

#### Crystal data

$C_9H_{10}ClN_3S$   
 $M_r = 227.71$   
 Monoclinic,  $P2_1/c$   
 $a = 9.2760$  (2) Å  
 $b = 13.9990$  (3) Å  
 $c = 8.3970$  (2) Å  
 $\beta = 97.448$  (2)°  
 $V = 1081.19$  (4) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 4$

$F(000) = 472$   
 $D_x = 1.399$  Mg m<sup>-3</sup>  
 Cu  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54180$  Å  
 Cell parameters from 4083 reflections  
 $\theta = 4.8\text{--}70.4^\circ$   
 $\mu = 4.64$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 293$  K  
 Needle, white  
 $0.53 \times 0.10 \times 0.10$  mm

#### Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur (Ruby, Gemini) diffractometer  
 Radiation source: Enhance (Cu) X-ray Source  
 Graphite monochromator  
 Detector resolution: 10.2673 pixels mm<sup>-1</sup>  
 $\omega$  scans  
 Absorption correction: multi-scan (CrysAlis PRO; Agilent, 2011)  
 $T_{\min} = 0.256$ ,  $T_{\max} = 1.000$

6043 measured reflections  
 2024 independent reflections  
 1807 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.027$   
 $\theta_{\max} = 70.6^\circ$ ,  $\theta_{\min} = 4.8^\circ$   
 $h = -9 \rightarrow 11$   
 $k = -16 \rightarrow 16$   
 $l = -10 \rightarrow 9$

#### Refinement

Refinement on  $F^2$   
 Least-squares matrix: full  
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$   
 $wR(F^2) = 0.104$   
 $S = 1.06$   
 2024 reflections  
 167 parameters

0 restraints  
 Primary atom site location: structure-invariant direct methods  
 Secondary atom site location: difference Fourier map  
 Hydrogen site location: difference Fourier map  
 All H-atom parameters refined

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0575P)^2 + 0.2508P]$$

where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$   
 $(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$

$$\Delta\rho_{\max} = 0.31 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

$$\Delta\rho_{\min} = -0.30 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

*Special details*

**Experimental.** Absorption correction: CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.35.19 (release 27-10-2011 CrysAlis171 .NET) (compiled Oct 27 2011, 15:02:11) Empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm.

**Geometry.** All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on  $F^2$ , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > 2\text{sigma}(F^2)$  is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on F, and R- factors based on ALL data will be even larger.

*Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )*

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
S1	0.83335 (6)	0.21962 (3)	0.00603 (5)	0.05163 (19)
C11	0.57019 (7)	0.94286 (4)	-0.18264 (9)	0.0821 (2)
N2	0.81521 (19)	0.39415 (10)	-0.11515 (19)	0.0491 (4)
N1	0.77525 (18)	0.48923 (10)	-0.10634 (18)	0.0476 (4)
C9	0.8022 (2)	0.33823 (12)	0.0125 (2)	0.0432 (4)
N3	0.7653 (2)	0.38062 (13)	0.1416 (2)	0.0605 (5)
C7	0.8045 (2)	0.54568 (12)	-0.2186 (2)	0.0438 (4)
C5	0.8203 (2)	0.72184 (13)	-0.2668 (3)	0.0515 (5)
C4	0.7665 (2)	0.81370 (14)	-0.2571 (3)	0.0565 (5)
C6	0.74834 (19)	0.64447 (12)	-0.2095 (2)	0.0424 (4)
C3	0.6403 (2)	0.82766 (12)	-0.1920 (2)	0.0520 (5)
C1	0.6206 (2)	0.66152 (13)	-0.1440 (3)	0.0529 (5)
C2	0.5654 (2)	0.75293 (15)	-0.1350 (3)	0.0587 (5)
C8	0.8862 (3)	0.51830 (16)	-0.3537 (3)	0.0637 (6)
H5	0.908 (3)	0.7122 (16)	-0.314 (3)	0.065 (7)*
H4	0.812 (3)	0.8684 (18)	-0.300 (3)	0.068 (7)*
H1	0.572 (2)	0.6117 (16)	-0.111 (3)	0.053 (6)*
H2	0.482 (3)	0.7642 (18)	-0.088 (3)	0.069 (7)*
H9	0.825 (3)	0.3660 (17)	-0.208 (3)	0.068 (7)*
H10B	0.764 (2)	0.3508 (19)	0.228 (3)	0.064 (7)*
H10A	0.748 (3)	0.4403 (19)	0.138 (3)	0.061 (6)*
H24	0.958 (3)	0.477 (2)	-0.323 (3)	0.085 (8)*
H25	0.913 (4)	0.570 (3)	-0.406 (4)	0.105 (10)*
H23	0.820 (4)	0.488 (3)	-0.430 (4)	0.115 (12)*

*Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )*

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
S1	0.0813 (4)	0.0306 (3)	0.0452 (3)	0.00960 (19)	0.0166 (2)	0.00294 (15)
C11	0.0895 (5)	0.0360 (3)	0.1238 (6)	0.0149 (2)	0.0247 (4)	0.0101 (3)
N2	0.0750 (11)	0.0292 (7)	0.0452 (8)	0.0056 (7)	0.0163 (7)	0.0029 (6)

N1	0.0665 (10)	0.0281 (7)	0.0493 (8)	0.0045 (6)	0.0121 (7)	0.0020 (6)
C9	0.0566 (10)	0.0317 (8)	0.0422 (8)	0.0027 (7)	0.0100 (7)	0.0003 (6)
N3	0.1046 (15)	0.0321 (9)	0.0482 (9)	0.0092 (8)	0.0234 (9)	0.0027 (7)
C7	0.0549 (10)	0.0308 (8)	0.0459 (9)	-0.0027 (7)	0.0078 (7)	0.0015 (7)
C5	0.0563 (11)	0.0365 (9)	0.0636 (12)	-0.0035 (8)	0.0149 (9)	0.0039 (8)
C4	0.0660 (12)	0.0306 (9)	0.0740 (13)	-0.0058 (8)	0.0130 (10)	0.0066 (9)
C6	0.0532 (10)	0.0304 (8)	0.0434 (8)	-0.0021 (7)	0.0051 (7)	0.0026 (6)
C3	0.0620 (12)	0.0308 (9)	0.0622 (11)	0.0036 (8)	0.0041 (9)	0.0034 (8)
C1	0.0624 (12)	0.0332 (9)	0.0659 (12)	-0.0032 (8)	0.0188 (10)	0.0078 (8)
C2	0.0622 (13)	0.0427 (11)	0.0743 (13)	0.0036 (9)	0.0203 (11)	0.0046 (9)
C8	0.0942 (18)	0.0367 (11)	0.0664 (13)	0.0043 (11)	0.0346 (13)	0.0046 (10)

*Geometric parameters (Å, °)*

S1—C9	1.6875 (17)	C5—C6	1.390 (3)
C11—C3	1.7443 (18)	C5—H5	0.96 (2)
N2—C9	1.345 (2)	C4—C3	1.369 (3)
N2—N1	1.386 (2)	C4—H4	0.97 (2)
N2—H9	0.89 (3)	C6—C1	1.390 (3)
N1—C7	1.286 (2)	C3—C2	1.375 (3)
C9—N3	1.319 (2)	C1—C2	1.384 (3)
N3—H10B	0.84 (3)	C1—H1	0.89 (2)
N3—H10A	0.85 (3)	C2—H2	0.93 (3)
C7—C6	1.483 (2)	C8—H24	0.90 (3)
C7—C8	1.493 (3)	C8—H25	0.90 (4)
C5—C4	1.386 (3)	C8—H23	0.93 (4)
C9—N2—N1	117.64 (15)	C5—C6—C1	118.38 (17)
C9—N2—H9	118.2 (16)	C5—C6—C7	121.38 (17)
N1—N2—H9	122.1 (16)	C1—C6—C7	120.23 (16)
C7—N1—N2	117.88 (15)	C4—C3—C2	121.79 (18)
N3—C9—N2	116.91 (16)	C4—C3—C11	119.54 (15)
N3—C9—S1	122.19 (14)	C2—C3—C11	118.67 (17)
N2—C9—S1	120.89 (13)	C2—C1—C6	121.34 (18)
C9—N3—H10B	121.6 (17)	C2—C1—H1	120.2 (14)
C9—N3—H10A	118.9 (16)	C6—C1—H1	118.5 (14)
H10B—N3—H10A	119 (2)	C3—C2—C1	118.5 (2)
N1—C7—C6	115.22 (16)	C3—C2—H2	120.4 (16)
N1—C7—C8	125.12 (17)	C1—C2—H2	121.0 (16)
C6—C7—C8	119.66 (16)	C7—C8—H24	112.5 (18)
C4—C5—C6	120.66 (19)	C7—C8—H25	111 (2)
C4—C5—H5	119.0 (14)	H24—C8—H25	115 (3)
C6—C5—H5	120.3 (14)	C7—C8—H23	107 (2)
C3—C4—C5	119.27 (18)	H24—C8—H23	107 (3)
C3—C4—H4	118.2 (15)	H25—C8—H23	103 (3)
C5—C4—H4	122.5 (15)		
C9—N2—N1—C7	171.36 (17)	N1—C7—C6—C1	-30.9 (2)
N1—N2—C9—N3	-6.1 (3)	C8—C7—C6—C1	148.1 (2)
N1—N2—C9—S1	174.28 (14)	C5—C4—C3—C2	0.3 (3)

## supplementary materials

N2—N1—C7—C6	175.21 (15)	C5—C4—C3—C11	-178.89 (17)
N2—N1—C7—C8	-3.8 (3)	C5—C6—C1—C2	-0.2 (3)
C6—C5—C4—C3	-0.8 (3)	C7—C6—C1—C2	-179.58 (19)
C4—C5—C6—C1	0.7 (3)	C4—C3—C2—C1	0.2 (3)
C4—C5—C6—C7	-179.92 (18)	C11—C3—C2—C1	179.40 (17)
N1—C7—C6—C5	149.71 (19)	C6—C1—C2—C3	-0.3 (3)
C8—C7—C6—C5	-31.3 (3)		

### Hydrogen-bond geometry (Å, °)

<i>D</i> —H $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> —H	H $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> —H $\cdots$ <i>A</i>
N2—H9 $\cdots$ S1 <sup>i</sup>	0.89 (3)	2.69 (3)	3.581 (2)	175 (2)
N3—H10B $\cdots$ S1 <sup>ii</sup>	0.84 (3)	2.54 (3)	3.351 (2)	163 (2)
N3—H10A $\cdots$ C11 <sup>iii</sup>	0.85 (3)	2.88 (2)	3.500 (2)	131 (2)

Symmetry codes: (i)  $x, -y+1/2, z-1/2$ ; (ii)  $x, -y+1/2, z+1/2$ ; (iii)  $x, -y+3/2, z+1/2$ .

Acta Crystallographica Section E

## Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

(1*E*,2*E*)-2-Methyl-3-phenylacrylaldehyde thiosemicarbazone

Rafael Mendoza-Meroño and Santiago García-Granda\*

Departamento de Química Física y Analítica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo – CIINN, C/ Julián Clavería, 8, 33006 Oviedo, Spain

Correspondence e-mail: sgg@uniovi.es

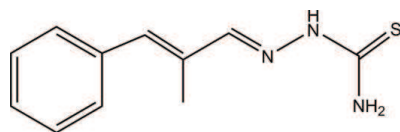
Received 9 May 2012; accepted 16 May 2012

Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 293$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.004$  Å;  $R$  factor = 0.039;  $wR$  factor = 0.110; data-to-parameter ratio = 11.9.

In the crystal structure of the title compound,  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ , molecules form centrosymmetric synthons with an  $R_2^2(8)$  graph-set motif, linked by pairs of  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{S}$  hydrogen bonds. The synthons are connected through further  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{S}$  hydrogen bonds, extending the packing to form a two-dimensional network lying parallel to (001). In addition,  $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$  interactions are observed.

## Related literature

For related compounds and their biological activity, see: Abid *et al.* (2008); Finkielstein *et al.* (2008). For hydrogen bonding in thiosemicarbazones, see: Lima *et al.* (2002); Allen *et al.* (1997). For the use of resonance-induced hydrogen bonding in supramolecular chemistry, see: Kearney *et al.* (1998). For hydrogen-bond motifs, see Bernstein *et al.* (1995). For a description of the Cambridge Structural Database, see: Allen (2002).



## Experimental

## Crystal data

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$	$V = 2392.08$ (19) Å <sup>3</sup>
$M_r = 219.30$	$Z = 8$
Orthorhombic, <i>Pbca</i>	Cu $K\alpha$ radiation
$a = 10.9165$ (5) Å	$\mu = 2.17$ mm <sup>-1</sup>
$b = 7.8150$ (3) Å	$T = 293$ K
$c = 28.0390$ (14) Å	$0.51 \times 0.06 \times 0.04$ mm

## Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur Ruby Gemini diffractometer	6973 measured reflections
Absorption correction: multi-scan ( <i>CrysAlis RED</i> ; Oxford Diffraction, 2010)	2241 independent reflections
$T_{\min} = 0.763$ , $T_{\max} = 1.000$	1644 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	$R_{\text{int}} = 0.037$

## Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.039$	188 parameters
$wR(F^2) = 0.110$	All H-atom parameters refined
$S = 1.04$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.20$ e Å <sup>-3</sup>
2241 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.15$ e Å <sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

Cg1 is the centroid of the C1–C6 ring.

$D-\text{H}\cdots A$	$D-\text{H}$	$\text{H}\cdots A$	$D\cdots A$	$D-\text{H}\cdots A$
$\text{N}2-\text{H}11\cdots\text{S}1^{\text{i}}$	0.89 (2)	2.49 (3)	3.359 (2)	167 (2)
$\text{N}3-\text{H}12\text{B}\cdots\text{S}1^{\text{ii}}$	0.85 (3)	2.55 (3)	3.386 (2)	169 (2)
$\text{C}3-\text{H}3\cdots\text{Cg}1^{\text{iii}}$	0.96 (3)	2.89 (3)	3.812 (3)	161 (3)

Symmetry codes: (i)  $-x + \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, z$ ; (ii)  $-x + 1, -y, -z$ ; (iii)  $-x + 1, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$ .

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2010); cell refinement: *CrysAlis CCD*; data reduction: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2010); program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2009), *PARST95* (Nardelli, 1995) and *publCIF* (Westrip, 2010).

We acknowledge financial support by the Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID), FEDER funding and the Spanish MINECO (MAT2006–01997, MAT2010-15094 and the Factoría de Cristalización Consolider Ingenio 2010).

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: FF2068).

## References

- Abid, M., Agarwal, S. M. & Azam, A. (2008). *Eur. J. Med.* **43**, 2035–2039.
- Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380–388.
- Allen, F. H., Bird, C. M., Rowland, R. S. & Raithby, P. R. (1997). *Acta Cryst.* **B53**, 680–695.
- Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* **27**, 435.
- Bernstein, J., Davis, R. E., Shimoni, L. & Chang, N.-L. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 1555–1573.
- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
- Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
- Finkielstein, L. M., Castro, E. F., Fabián, L. E., Moltrasio, G. Y., Campos, R. H., Cavallaro, L. V. & Moglioni, A. G. (2008). *Eur. J. Med.* **43**, 1767–1773.
- Kearney, P. C., Fernandez, M. & Flygare, J. A. (1998). *J. Org. Chem.* **63**, 196–200.
- Lima, G. M., Neto, J. L., Beraldo, H., Siebald, H. G. & Duncalf, D. J. (2002). *J. Mol. Struct.* **604**, 287–291.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
- Nardelli, M. (1995). *J. Appl. Cryst.* **28**, 659.
- Oxford Diffraction (2010). *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
- Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

## supplementary materials

*Acta Cryst.* (2012). E68, o1840 [doi:10.1107/S1600536812022386]

**(1*E*,2*E*)-2-Methyl-3-phenylacrylaldehyde thiosemicarbazone****Rafael Mendoza-Meroño and Santiago García-Granda****Comment**

Thiosemicarbazones have been extensively studied due to their wide range of pharmacological activities, such as antituberculosis (Abid *et al.*, 2008) and antiviral (Finkielsztejn *et al.*, 2008) activities. In this work we have synthesized and crystallized a new thiosemicarbazone (I). (Fig. 1)

The values of distances N(1)–N(2) length (1.381 (2) Å.) and the dihedral angle C(10)=N(1)–N(2)—C(11) (176.32 (2) °) are similar to those found in CSD (Allen, 2002) for thiosemicarbazone systems [selected 371 hits, distance mean N—N is 1.374 Å and dihedral angle mean is 178.21 °]. According to this value —NH—C(S)—NH—N= moiety is planar and form a delocalized system, which is typical for this type of structures.

In general the molecular crystals of thiosemicarbazones are formed by hydrogen bonds interaction through —NH—C(S)—NH—N= fragment, forming in many cases *synthons*. (Lima *et al.*, 2002). Even though that C=S···H—N hydrogen bond is weaker than its C=O···H—N analogue, the effective electronegativity of S is increased by conjugative interactions between C=S and the lone pair of one or more N substituents this effect is called *resonance-induced hydrogen bonding at sulfur acceptor* (Allen *et al.* 1997). This properties have been widely exploited in supramolecular chemistry, where it has been used as a building block for anion receptors (Kearney *et al.*, 1998).

Centrosymmetric synthons (R<sup>2</sup><sub>2</sub>(8)) (Bernstein *et al.*, 1995) are connected through N—H···S hydrogen bond to extend packing along the *a* axis (Fig 2). Intermolecular C—H···π interactions are also present in the crystal and contribute to stabilize the packing along *c* axis. (Fig.3).

**Experimental**

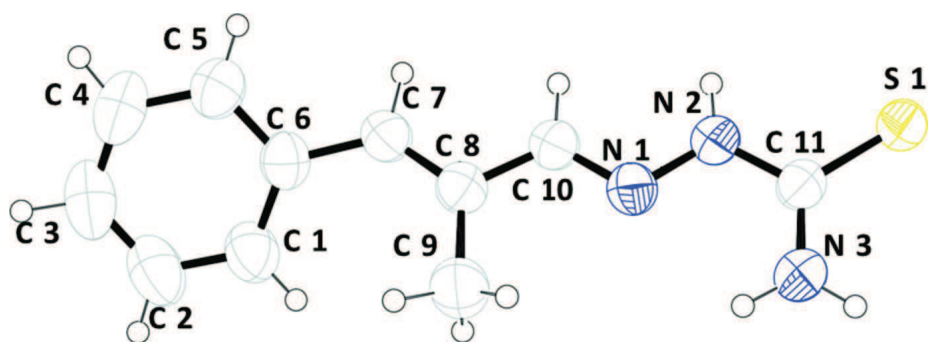
A solution of trans-alfa-methylzimaldehyde (1.4619 g, 0.01 mol) and thiosemicarbazide (0.9144 g 0.01 mol) in absolute methanol (50 ml) was refluxed for 3 h in the presence of *p*-toluenesulfonic acid as catalyst, with continuous stirring. On cooling to room temperature the precipitate was filtered off, washed with copious cold methanol and dried in air. White single crystals of compound (I) were obtained after recrystallization from a solution in methanol.

**Refinement**

All H atoms located at the difference Fourier maps and isotropically refined. At the end of the refinement the highest peak in the electron density was 0.199 eÅ<sup>-3</sup>, while the deepest hole was -0.153 eÅ<sup>-3</sup>.

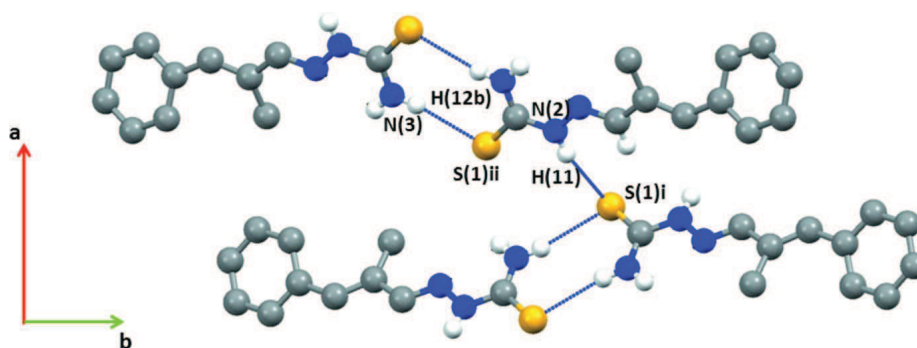
**Computing details**

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2010); cell refinement: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2010); data reduction: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2010); program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2009), *PARST95* (Nardelli, 1995) and *publCIF* (Westrip, 2010).



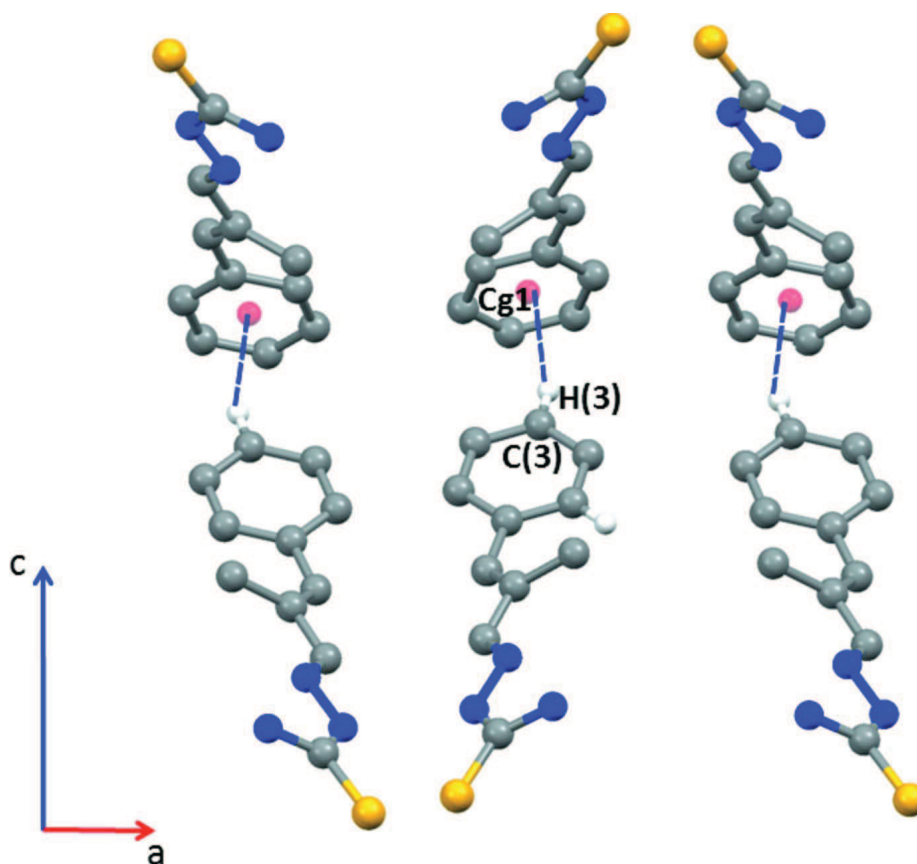
**Figure 1**

A view of the molecular structure of the title molecule showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.



**Figure 2**

Principal hydrogen bonds. H atoms not involved in hydrogen bonding have been omitted for clarity. [Symmetry codes: (i)  $-x+1/2, y+1/2, z$ ; (ii)  $-x+1, -y, -z$ ]


**Figure 3**

 View of C—H... $\pi$  interactions.

**(1*E*,2*E*)-2-Methyl-3-phenylacrylaldehyde thiosemicarbazone**
*Crystal data*
 $C_{11}H_{13}N_3S$ 
 $M_r = 219.30$ 

 Orthorhombic, *Pbca*

Hall symbol: -P 2ac 2ab

 $a = 10.9165 (5) \text{ \AA}$ 
 $b = 7.8150 (3) \text{ \AA}$ 
 $c = 28.0390 (14) \text{ \AA}$ 
 $V = 2392.08 (19) \text{ \AA}^3$ 
 $Z = 8$ 
 $F(000) = 928$ 
 $D_x = 1.218 \text{ Mg m}^{-3}$ 

 Cu *K* $\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54180 \text{ \AA}$ 

Cell parameters from 1905 reflections

 $\theta = 4.1\text{--}70.4^\circ$ 
 $\mu = 2.17 \text{ mm}^{-1}$ 
 $T = 293 \text{ K}$ 

Plates, white

 $0.51 \times 0.06 \times 0.04 \text{ mm}$ 
*Data collection*

Oxford Diffraction Xcalibur Ruby Gemini diffractometer

Radiation source: Enhance (Cu) X-ray Source

Graphite monochromator

 Detector resolution:  $10.2673 \text{ pixels mm}^{-1}$ 
 $\omega$  scans

Absorption correction: multi-scan

 (*CrysAlis RED*; Oxford Diffraction, 2010)

 $T_{\min} = 0.763$ ,  $T_{\max} = 1.000$ 

6973 measured reflections

2241 independent reflections

 1644 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ 
 $R_{\text{int}} = 0.037$ 
 $\theta_{\max} = 70.5^\circ$ ,  $\theta_{\min} = 5.1^\circ$ 
 $h = -9 \rightarrow 13$ 
 $k = -9 \rightarrow 8$ 
 $l = -25 \rightarrow 34$



Refinement

Refinement on  $F^2$   
 Least-squares matrix: full  
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.039$   
 $wR(F^2) = 0.110$   
 $S = 1.04$   
 2241 reflections  
 188 parameters  
 0 restraints  
 Primary atom site location: structure-invariant  
 direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier  
 map  
 Hydrogen site location: inferred from  
 neighbouring sites  
 All H-atom parameters refined  
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0544P)^2 + 0.029P]$   
 where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$   
 $(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$   
 $\Delta\rho_{\max} = 0.20 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$   
 $\Delta\rho_{\min} = -0.15 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Special details

**Experimental.** Absorption correction: CrysAlis RED (Oxford Diffraction, 2010), Empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm.

**Geometry.** All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on  $F^2$ , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on F, and R- factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
S1	0.33592 (5)	0.16055 (7)	0.01929 (2)	0.0596 (2)
N2	0.37558 (17)	0.4229 (2)	-0.03717 (7)	0.0586 (5)
N1	0.44022 (15)	0.5101 (2)	-0.07187 (6)	0.0561 (4)
C11	0.41598 (18)	0.2686 (2)	-0.02261 (7)	0.0511 (5)
C7	0.4125 (2)	0.9191 (3)	-0.12626 (8)	0.0584 (5)
N3	0.51732 (19)	0.2120 (3)	-0.04238 (9)	0.0692 (6)
C10	0.4010 (2)	0.6596 (3)	-0.08224 (8)	0.0564 (5)
C8	0.46045 (18)	0.7642 (3)	-0.11791 (7)	0.0541 (5)
C6	0.4535 (2)	1.0540 (3)	-0.15896 (7)	0.0573 (5)
C5	0.3674 (3)	1.1629 (3)	-0.17910 (10)	0.0713 (6)
C1	0.5758 (2)	1.0833 (4)	-0.17014 (10)	0.0727 (7)
C9	0.5700 (3)	0.6891 (4)	-0.14221 (11)	0.0764 (7)
C4	0.4017 (3)	1.2909 (4)	-0.21045 (11)	0.0848 (8)
C3	0.5221 (3)	1.3141 (4)	-0.22186 (11)	0.0890 (9)
C2	0.6085 (3)	1.2116 (4)	-0.20136 (11)	0.0883 (9)
H11	0.311 (2)	0.471 (3)	-0.0232 (8)	0.067 (7)*
H12A	0.557 (2)	0.274 (3)	-0.0641 (10)	0.082 (8)*
H7	0.339 (2)	0.944 (3)	-0.1080 (9)	0.069 (7)*
H10	0.332 (2)	0.702 (3)	-0.0649 (8)	0.059 (6)*
H9C	0.641 (3)	0.715 (4)	-0.1228 (13)	0.114 (12)*
H5	0.285 (2)	1.146 (3)	-0.1724 (9)	0.081 (8)*
H9B	0.581 (2)	0.740 (3)	-0.1745 (11)	0.089 (8)*
H9A	0.562 (3)	0.579 (5)	-0.1461 (12)	0.125 (13)*
H1	0.635 (2)	1.014 (3)	-0.1560 (9)	0.076 (8)*

H2	0.690 (3)	1.220 (4)	-0.2086 (11)	0.100 (10)*
H12B	0.546 (3)	0.116 (4)	-0.0339 (9)	0.080 (8)*
H4	0.341 (2)	1.358 (4)	-0.2224 (10)	0.090 (9)*
H3	0.541 (3)	1.403 (4)	-0.2441 (11)	0.098 (9)*

Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
S1	0.0531 (3)	0.0536 (3)	0.0720 (4)	-0.0009 (2)	-0.0050 (3)	0.0083 (3)
N2	0.0521 (10)	0.0481 (9)	0.0756 (12)	0.0041 (8)	0.0070 (9)	0.0064 (9)
N1	0.0550 (9)	0.0481 (9)	0.0652 (10)	-0.0033 (8)	0.0018 (9)	0.0002 (8)
C11	0.0478 (10)	0.0436 (10)	0.0621 (12)	-0.0031 (8)	-0.0106 (10)	-0.0031 (9)
C7	0.0551 (12)	0.0570 (12)	0.0630 (13)	-0.0016 (10)	0.0047 (11)	0.0018 (10)
N3	0.0636 (12)	0.0543 (11)	0.0898 (15)	0.0106 (10)	0.0142 (11)	0.0096 (11)
C10	0.0531 (11)	0.0504 (11)	0.0656 (13)	0.0009 (10)	0.0041 (10)	0.0010 (10)
C8	0.0543 (11)	0.0526 (11)	0.0553 (11)	-0.0041 (9)	-0.0007 (9)	-0.0026 (10)
C6	0.0696 (13)	0.0494 (11)	0.0528 (11)	-0.0034 (10)	-0.0004 (10)	-0.0014 (9)
C5	0.0783 (16)	0.0580 (13)	0.0776 (16)	0.0026 (13)	-0.0002 (13)	0.0036 (12)
C1	0.0691 (15)	0.0744 (16)	0.0744 (15)	-0.0148 (13)	-0.0067 (13)	0.0121 (13)
C9	0.088 (2)	0.0678 (17)	0.0732 (17)	0.0101 (15)	0.0213 (16)	-0.0001 (14)
C4	0.109 (2)	0.0639 (15)	0.0818 (18)	0.0019 (16)	-0.0199 (18)	0.0136 (14)
C3	0.123 (3)	0.0752 (17)	0.0687 (16)	-0.0288 (18)	-0.0133 (17)	0.0170 (14)
C2	0.088 (2)	0.095 (2)	0.0817 (18)	-0.0314 (17)	0.0004 (17)	0.0151 (16)

Geometric parameters ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

S1—C11	1.690 (2)	C6—C5	1.388 (3)
N2—C11	1.347 (3)	C6—C1	1.390 (3)
N2—N1	1.381 (2)	C5—C4	1.384 (4)
N2—H11	0.89 (2)	C5—H5	0.93 (3)
N1—C10	1.278 (3)	C1—C2	1.378 (4)
C11—N3	1.314 (3)	C1—H1	0.93 (3)
C7—C8	1.339 (3)	C9—H9C	0.97 (3)
C7—C6	1.467 (3)	C9—H9B	1.00 (3)
C7—H7	0.97 (2)	C9—H9A	0.87 (4)
N3—H12A	0.89 (3)	C4—C3	1.364 (5)
N3—H12B	0.85 (3)	C4—H4	0.91 (3)
C10—C8	1.446 (3)	C3—C2	1.365 (4)
C10—H10	0.96 (2)	C3—H3	0.96 (3)
C8—C9	1.497 (3)	C2—H2	0.92 (3)
C11—N2—N1	119.17 (18)	C4—C5—C6	121.2 (3)
C11—N2—H11	120.1 (15)	C4—C5—H5	119.7 (17)
N1—N2—H11	120.5 (15)	C6—C5—H5	119.1 (16)
C10—N1—N2	116.09 (17)	C2—C1—C6	120.8 (3)
N3—C11—N2	116.7 (2)	C2—C1—H1	120.9 (16)
N3—C11—S1	124.07 (17)	C6—C1—H1	118.3 (16)
N2—C11—S1	119.25 (16)	C8—C9—H9C	108 (2)
C8—C7—C6	129.7 (2)	C8—C9—H9B	110.5 (16)
C8—C7—H7	114.3 (14)	H9C—C9—H9B	109 (3)

C6—C7—H7	116.0 (14)	C8—C9—H9A	111 (2)
C11—N3—H12A	121.2 (17)	H9C—C9—H9A	111 (3)
C11—N3—H12B	119.2 (18)	H9B—C9—H9A	107 (3)
H12A—N3—H12B	120 (3)	C3—C4—C5	120.4 (3)
N1—C10—C8	121.6 (2)	C3—C4—H4	122.7 (18)
N1—C10—H10	117.6 (13)	C5—C4—H4	116.9 (18)
C8—C10—H10	120.7 (13)	C2—C3—C4	119.3 (3)
C7—C8—C10	117.15 (19)	C2—C3—H3	123.5 (18)
C7—C8—C9	126.0 (2)	C4—C3—H3	117.3 (18)
C10—C8—C9	116.9 (2)	C3—C2—C1	121.1 (3)
C5—C6—C1	117.2 (2)	C3—C2—H2	122.4 (19)
C5—C6—C7	119.2 (2)	C1—C2—H2	116 (2)
C1—C6—C7	123.5 (2)		
C11—N2—N1—C10	-176.32 (19)	C8—C7—C6—C5	149.4 (2)
N1—N2—C11—N3	1.0 (3)	C8—C7—C6—C1	-32.5 (4)
N1—N2—C11—N3	1.0 (3)	C1—C6—C5—C4	2.4 (4)
N1—N2—C11—S1	-179.15 (14)	C7—C6—C5—C4	-179.4 (2)
N1—N2—C11—S1	-179.15 (14)	C5—C6—C1—C2	-2.3 (4)
N2—N1—C10—C8	179.95 (18)	C7—C6—C1—C2	179.6 (2)
C6—C7—C8—C10	178.3 (2)	C6—C5—C4—C3	-0.8 (4)
C6—C7—C8—C9	-1.8 (4)	C5—C4—C3—C2	-1.1 (5)
N1—C10—C8—C7	180.0 (2)	C4—C3—C2—C1	1.3 (5)
N1—C10—C8—C9	0.1 (3)	C6—C1—C2—C3	0.5 (5)

Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

Cg1 is the centroid of the C1—C6 ring.

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
N2—H11 $\cdots$ S1 <sup>i</sup>	0.89 (2)	2.49 (3)	3.359 (2)	167 (2)
N3—H12B $\cdots$ S1 <sup>ii</sup>	0.85 (3)	2.55 (3)	3.386 (2)	169 (2)
C3—H3 $\cdots$ Cg1 <sup>iii</sup>	0.96 (3)	2.89 (3)	3.812 (3)	161 (3)

Symmetry codes: (i)  $-x+1/2, y+1/2, z$ ; (ii)  $-x+1, -y, -z$ ; (iii)  $-x+1, y-1/2, -z+1/2$ .

Acta Crystallographica Section E

## Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

# 1-(4-Carboxybutan-2-ylidene)-4-phenylthiosemicarbazide

Rafael Mendoza-Meroño, Laura Menéndez-Taboada and Santiago García-Granda\*

Departamento de Química Física y Analítica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo - CINN, C/ Julián Clavería, 8, 33006 Oviedo, Spain

Correspondence e-mail: sgg@uniovi.es

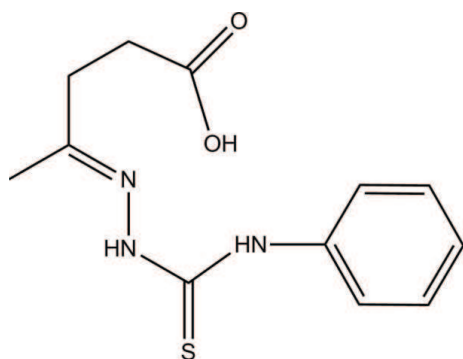
Received 9 May 2012; accepted 24 May 2012

 Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 293$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.003$  Å;  $R$  factor = 0.040;  $wR$  factor = 0.114; data-to-parameter ratio = 13.6.

The molecule of the title compound,  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , which belongs to the family of thiosemicarbazones, containing an acid group, adopts a semi-closed conformation with an intramolecular  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$  hydrogen bond. In the crystal, molecules are linked by strong  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  and  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{S}$  hydrogen bonds between the acid group and thiosemicarbazone unit, with one additional intermolecular hydrogen  $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$  interaction. These three interactions form  $R_2^2(8)$  and a  $R_2^1(7)$  rings and the molecules related by the  $c$ -glide plane are linked into a zigzag chain along  $[001]$ .

## Related literature

For related compounds and their biological activity, see: Ng (1992); Papageorgiou *et al.* (1997); Du *et al.* (2002). For a description of the Cambridge Crystallographic Database, see: Allen (2002). For hydrogen-bond motifs, see: Bernstein *et al.* (1995).



## Experimental

### Crystal data

 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 
 $M_r = 265.33$ 

 Monoclinic,  $P2_1/c$ 
 $a = 11.2812$  (4) Å

 $b = 9.3450$  (4) Å

 $c = 13.4120$  (5) Å

 $\beta = 104.176$  (3)°  
 $V = 1370.87$  (9) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 4$   
 Cu  $K\alpha$  radiation

 $\mu = 2.10$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 293$  K  
 $0.26 \times 0.18 \times 0.12$  mm

### Data collection

 Oxford Diffraction Xcalibur Ruby Gemini diffractometer  
 Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis RED*; Oxford Diffraction, 2010)  
 $T_{\min} = 0.907$ ,  $T_{\max} = 1.000$   
 12283 measured reflections  
 2601 independent reflections  
 2294 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.027$ 

### Refinement

 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.040$   
 $wR(F^2) = 0.114$   
 $S = 1.05$   
 2601 reflections  
 191 parameters

 H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement  
 $\Delta\rho_{\max} = 0.30$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\min} = -0.28$  e Å<sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$\text{N3}-\text{H3N}\cdots\text{N1}$	0.81 (2)	2.06 (2)	2.547 (2)	118.1 (19)
$\text{N2}-\text{H2N}\cdots\text{O2}^i$	0.83 (2)	2.19 (2)	3.013 (2)	174 (2)
$\text{C5}-\text{H5A}\cdots\text{O2}^i$	0.96	2.23	3.184 (3)	174
$\text{O1}-\text{H1O}\cdots\text{S1}^{ii}$	0.92 (3)	2.24 (3)	3.1600 (17)	174 (3)

 Symmetry codes: (i)  $x, -y + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$ ; (ii)  $x, -y + \frac{1}{2}, z - \frac{1}{2}$ .

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2010); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2010); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *WinGX* publication routines (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2003), *PARST95* (Nardelli, 1995) and *pubCIF* (Westrip, 2010).

Financial support was given by the Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID), FEDER funding, the Spanish MINECO (MAT2006-01997, MAT2010-15094 and the Factoría de Cristalización Consolider Ingenio-2010) and the Gobierno del Principado de Asturias (FICYT).

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: DS2195).

## References

- Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380–388.  
 Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* **27**, 435.  
 Bernstein, J., Davis, R. E., Shimon, L. & Chang, N.-L. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 1555–1573.  
 Du, X., Guo, C., Hansel, E., Doyle, P. S., Caffrey, C. R., Holler, T. P., McKerrow, J. H. & Cohen, F. E. (2002). *J. Med. Chem.* **45**, 2695–2707.  
 Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.  
 Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.  
 Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.  
 Nardelli, M. (1995). *J. Appl. Cryst.* **28**, 659.  
 Ng, S. W. (1992). *Acta Cryst.* **C48**, 2057–2058.

## organic compounds

---

Oxford Diffraction (2010). *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England.

Papageorgiou, A., Iakovidou, Z., Mourelatos, D., Mioglou, E., Boutis, L., Kotsis, A., Kovala-Demertzi, D., Domopoulou, A., West, D. X. & Demertzis, M. A. (1997). *Anticancer Res.* **17**, 247–251.

Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.

Spek, A. L. (2003). *J. Appl. Cryst.* **36**, 7–13.

Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

## supplementary materials

*Acta Cryst.* (2012). E68, o1945–o1946 [doi:10.1107/S1600536812023793]

**1-(4-Carboxybutan-2-ylidene)-4-phenylthiosemicarbazide****Rafael Mendoza-Meroño, Laura Menéndez-Taboada and Santiago García-Granda****Comment**

Thiosemicarbazones have been extensively studied due to their wide range of actual or potential medical applications which include notably antiparasital (Du *et al.*, 2002) and antitumor activities (Papageorgiou *et al.* 1997). In this work we have synthesized and crystallized a new thiosemicarbazone (I). Fig(1)

The molecule in the crystal adopt a *semi-closed conformation*, similiar to the structure reported by Ng (1992) [CSDRefcode: JUBMAU]. The values of distances N–N length (1.380 (2) Å) and the dihedral angle C=N–N–C (177.2 (2) °) are similar to those found in CSD (Allen, 2002) for thiosemicarbazone systems [selected 371 hits, average distance N–N is 1.374 Å and mean dihedral angle is 178.21 °].

In the crystal packing the strong interactions are established between *acid group* and *thiosemicarbazone moiety* through N(2)—H(2N)⋯O(2) and O(1)—H(1O)⋯S(1). There is one additional intermolecular hydrogen C(5)—H(5a)⋯O(2) interaction. These three interactions form a R<sup>2</sup><sub>2</sub>(8) and a R<sup>1</sup><sub>2</sub>(7) rings (Bernstein *et al.*, 1995) as shown in Fig (2). The molecules linked in this way form a *zig-zag* chain crystallographically related by *c-glide* plane shown in Fig (3). An intramolecular N(3)—H(3N)⋯N(1) hydrogen bond is also present. (Table 1).

**Experimental**

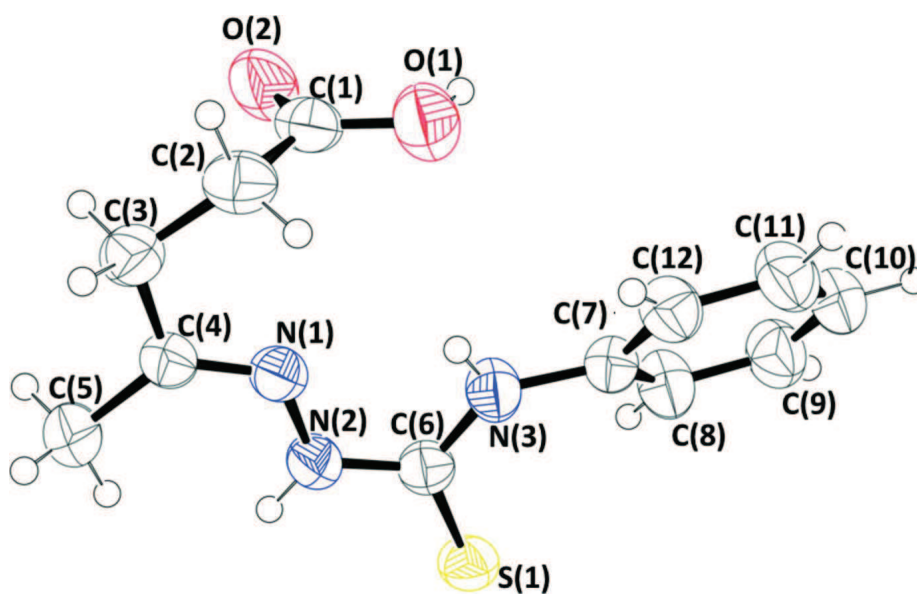
A solution of levulinic acid (1.1612 g, 0.01 mol) and 4-phenylsemicarbazide (1.6723 g, 0.01 mol) in absolute methanol (50 ml) was refluxed for 1 h in the presence of *p*-toluenesulfonic acid as catalyst, with continuous stirring. On cooling to room temperature the precipitate was filtered off, washed with copious cold methanol and dried in air. White single crystals of compound (I) were obtained after recrystallization from a solution in methanol.

**Refinement**

The NH, CH<sub>2</sub> and OH H-atoms were found in difference Fourier maps and were freely refined: N2—H = 0.83 (2) Å, N3—H = 0.81 (2) Å, C3—H=0.97 (2) Å, C2—H(2A)=0.94 (2) Å, C2—H(2B)=0.98 (2) Å and O(2)—H=0.92 (3) Å. All other C-bound H-atoms were included in calculated positions and treated as riding atoms: C—H = 0.93 Å for aromatic CH with U<sub>iso</sub>(H) = 1.2 × U<sub>eq</sub>(C) and CH<sub>3</sub> with U<sub>iso</sub>(H) = 1.5 × U<sub>eq</sub>(C). At the end of the refinement the highest peak in the electron density was 0.301 eÅ<sup>-3</sup>, while the deepest hole was -0.283 eÅ<sup>-3</sup>.

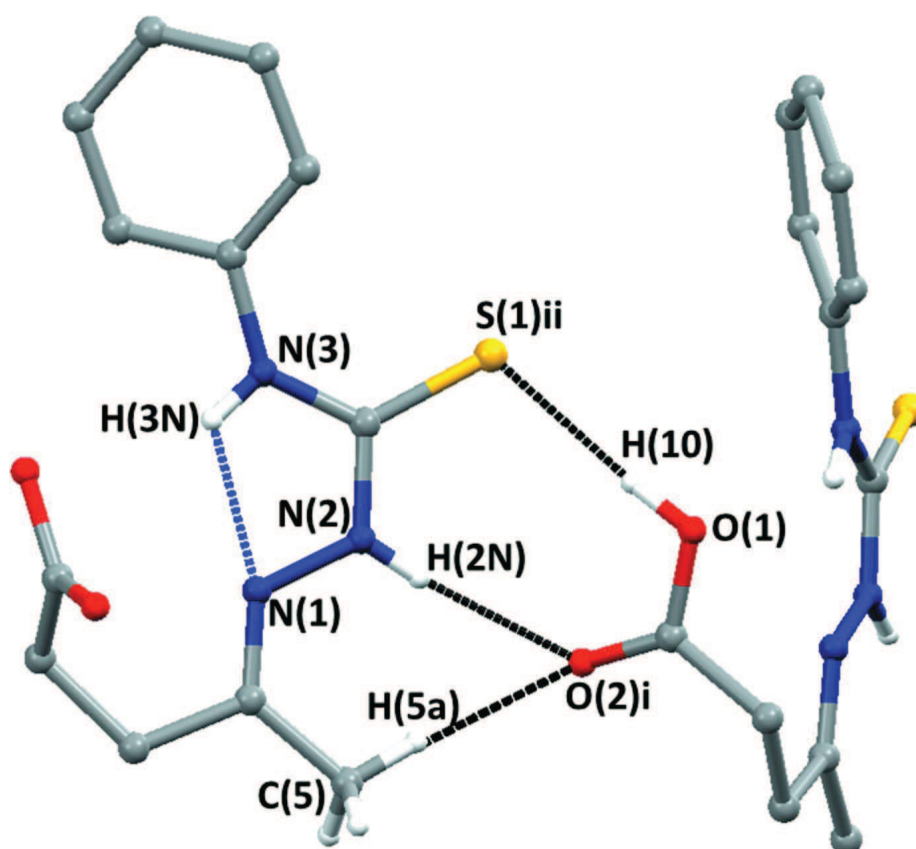
**Computing details**

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2010); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2010); data reduction: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2010); program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *WinGX* publication routines (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2003), *PARST95* (Nardelli, 1995) and *pubCIF* (Westrip, 2010)..



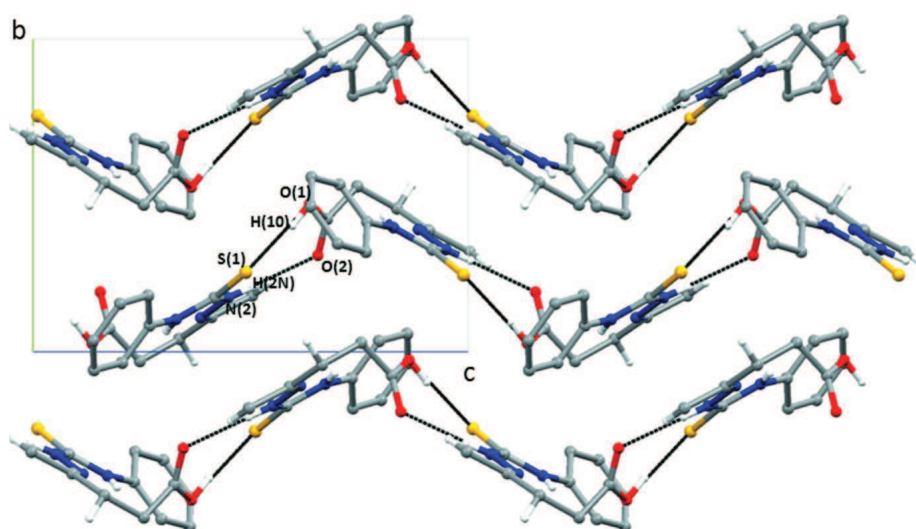
**Figure 1**

A view of the molecular structure of the title molecule showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.



**Figure 2**

Principal intermolecular and intramolecular hydrogen bonds. H atoms not involved in hydrogen bonding have been omitted for clarity.



**Figure 3**

Packing diagram viewed along the *c* axis, showing the zig-zag chains. Hydrogen bonds are indicated by dashed lines.



1-(4-Carboxybutan-2-ylidene)-4-phenylthiosemicarbazide

Crystal data

$C_{12}H_{15}N_3O_2S$

$M_r = 265.33$

Monoclinic,  $P2_1/c$

Hall symbol:  $-P\ 2ybc$

$a = 11.2812\ (4)\ \text{\AA}$

$b = 9.3450\ (4)\ \text{\AA}$

$c = 13.4120\ (5)\ \text{\AA}$

$\beta = 104.176\ (3)^\circ$

$V = 1370.87\ (9)\ \text{\AA}^3$

$Z = 4$

$F(000) = 560$

$D_x = 1.286\ \text{Mg m}^{-3}$

Melting point: 437 K

Cu  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54180\ \text{\AA}$

Cell parameters from 6997 reflections

$\theta = 3.4\text{--}70.4^\circ$

$\mu = 2.10\ \text{mm}^{-1}$

$T = 293\ \text{K}$

Blocks, white

$0.26 \times 0.18 \times 0.12\ \text{mm}$

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur Ruby Gemini diffractometer

Radiation source: Enhance (Cu) X-ray Source Graphite monochromator

Detector resolution:  $10.2673\ \text{pixels mm}^{-1}$

$\omega$  scans

Absorption correction: multi-scan

(*CrysAlis RED*; Oxford Diffraction, 2010)

Empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in SCALE3

ABSPACK scaling algorithm.

$T_{\min} = 0.907$ ,  $T_{\max} = 1.000$

12283 measured reflections

2601 independent reflections

2294 reflections with  $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.027$

$\theta_{\max} = 70.5^\circ$ ,  $\theta_{\min} = 4.0^\circ$

$h = -13 \rightarrow 12$

$k = -11 \rightarrow 10$

$l = -16 \rightarrow 16$

Refinement

Refinement on  $F^2$

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.040$

$wR(F^2) = 0.114$

$S = 1.05$

2601 reflections

191 parameters

0 restraints

Primary atom site location: structure-invariant direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier map

Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0645P)^2 + 0.3083P]$

where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$

$\Delta\rho_{\max} = 0.30\ \text{e \AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.28\ \text{e \AA}^{-3}$

Special details

**Geometry.** All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on  $F^2$ , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on F, and R- factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
S1	0.78464 (4)	0.25421 (5)	0.48897 (3)	0.05613 (18)
N2	0.99203 (13)	0.17312 (16)	0.44863 (11)	0.0480 (3)
N1	1.05662 (12)	0.10898 (15)	0.38565 (10)	0.0461 (3)
O1	0.95660 (14)	0.02621 (17)	0.13593 (12)	0.0715 (4)
N3	0.82411 (14)	0.10334 (16)	0.32848 (12)	0.0519 (4)
O2	1.10103 (15)	0.19167 (18)	0.15461 (11)	0.0776 (5)
C4	1.17284 (14)	0.11152 (18)	0.40985 (12)	0.0470 (4)
C7	0.70327 (15)	0.08424 (18)	0.26779 (12)	0.0479 (4)
C6	0.86830 (14)	0.17285 (17)	0.41730 (12)	0.0452 (4)
C5	1.25209 (18)	0.1801 (3)	0.50355 (15)	0.0701 (6)
H5A	1.2016	0.2207	0.5445	0.105*
H5B	1.3002	0.2542	0.4832	0.105*
H5C	1.3052	0.1094	0.5431	0.105*
C3	1.23533 (17)	0.0414 (2)	0.33614 (14)	0.0549 (4)
C10	0.47481 (18)	0.0357 (2)	0.13805 (15)	0.0642 (5)
H10	0.3979	0.0192	0.0949	0.077*
C8	0.60898 (17)	0.1802 (2)	0.26478 (15)	0.0610 (5)
H8	0.6220	0.2617	0.3058	0.073*
C2	1.14856 (19)	-0.0293 (2)	0.24553 (15)	0.0587 (5)
C1	1.06851 (18)	0.0751 (2)	0.17557 (13)	0.0563 (4)
C12	0.68317 (17)	-0.0348 (2)	0.20479 (14)	0.0567 (4)
H12	0.7464	-0.0991	0.2059	0.068*
C9	0.49515 (18)	0.1538 (2)	0.20007 (16)	0.0662 (5)
H9	0.4314	0.2175	0.1988	0.079*
C11	0.56902 (19)	-0.0583 (2)	0.14005 (15)	0.0657 (5)
H11	0.5559	-0.1384	0.0976	0.079*
H2A	1.1951 (19)	-0.075 (2)	0.2050 (16)	0.064 (6)*
H2B	1.097 (2)	-0.101 (2)	0.2673 (17)	0.073 (6)*
H3B	1.2903 (19)	-0.032 (2)	0.3704 (16)	0.065 (6)*
H3A	1.2844 (18)	0.113 (2)	0.3127 (15)	0.059 (5)*
H2N	1.027 (2)	0.208 (2)	0.5052 (18)	0.064 (6)*
H3N	0.879 (2)	0.068 (2)	0.3071 (17)	0.063 (6)*
H1O	0.910 (3)	0.096 (3)	0.096 (2)	0.108 (10)*

Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
S1	0.0539 (3)	0.0688 (3)	0.0476 (3)	0.00688 (19)	0.0162 (2)	-0.00087 (18)
N2	0.0457 (7)	0.0563 (8)	0.0410 (7)	-0.0005 (6)	0.0085 (6)	-0.0048 (6)
N1	0.0467 (7)	0.0504 (8)	0.0409 (7)	0.0020 (6)	0.0098 (6)	-0.0004 (6)
O1	0.0667 (9)	0.0708 (9)	0.0701 (9)	-0.0106 (7)	0.0035 (7)	0.0069 (7)
N3	0.0431 (7)	0.0569 (9)	0.0541 (8)	0.0008 (6)	0.0089 (6)	-0.0107 (7)
O2	0.0800 (9)	0.0864 (10)	0.0576 (8)	-0.0231 (8)	0.0000 (7)	0.0237 (7)
C4	0.0462 (8)	0.0525 (9)	0.0412 (8)	-0.0028 (7)	0.0082 (7)	0.0048 (7)
C7	0.0449 (8)	0.0520 (9)	0.0460 (8)	-0.0054 (7)	0.0094 (7)	0.0010 (7)
C6	0.0478 (8)	0.0430 (8)	0.0445 (8)	0.0002 (6)	0.0108 (7)	0.0046 (6)
C5	0.0507 (10)	0.1051 (17)	0.0524 (10)	-0.0135 (11)	0.0089 (8)	-0.0109 (10)

## supplementary materials

C3	0.0501 (9)	0.0641 (11)	0.0519 (10)	0.0064 (8)	0.0155 (8)	0.0066 (8)
C10	0.0520 (10)	0.0791 (13)	0.0556 (11)	-0.0102 (9)	0.0019 (8)	-0.0004 (9)
C8	0.0509 (10)	0.0628 (11)	0.0649 (11)	0.0019 (8)	0.0055 (8)	-0.0107 (9)
C2	0.0680 (12)	0.0591 (11)	0.0523 (10)	0.0051 (9)	0.0209 (9)	-0.0045 (8)
C1	0.0647 (11)	0.0649 (11)	0.0406 (8)	-0.0051 (9)	0.0153 (8)	-0.0021 (8)
C12	0.0564 (10)	0.0564 (10)	0.0551 (10)	0.0000 (8)	0.0095 (8)	-0.0052 (8)
C9	0.0504 (10)	0.0776 (13)	0.0657 (12)	0.0048 (9)	0.0049 (9)	-0.0022 (10)
C11	0.0677 (12)	0.0672 (12)	0.0569 (11)	-0.0104 (9)	0.0052 (9)	-0.0117 (9)

### Geometric parameters (Å, °)

S1—C6	1.6843 (17)	C5—H5C	0.9600
N2—C6	1.356 (2)	C3—C2	1.513 (3)
N2—N1	1.3802 (19)	C3—H3B	0.97 (2)
N2—H2N	0.83 (2)	C3—H3A	0.97 (2)
N1—C4	1.271 (2)	C10—C9	1.367 (3)
O1—C1	1.325 (2)	C10—C11	1.374 (3)
O1—H1O	0.92 (3)	C10—H10	0.9300
N3—C6	1.341 (2)	C8—C9	1.385 (3)
N3—C7	1.418 (2)	C8—H8	0.9300
N3—H3N	0.81 (2)	C2—C1	1.494 (3)
O2—C1	1.205 (2)	C2—H2A	0.94 (2)
C4—C5	1.496 (2)	C2—H2B	0.98 (2)
C4—C3	1.498 (2)	C12—C11	1.383 (3)
C7—C12	1.381 (3)	C12—H12	0.9300
C7—C8	1.384 (3)	C9—H9	0.9300
C5—H5A	0.9600	C11—H11	0.9300
C5—H5B	0.9600		
C6—N2—N1	117.86 (14)	C2—C3—H3A	110.4 (12)
C6—N2—H2N	120.3 (15)	H3B—C3—H3A	107.1 (17)
N1—N2—H2N	121.8 (15)	C9—C10—C11	119.38 (18)
C4—N1—N2	120.11 (14)	C9—C10—H10	120.3
C1—O1—H1O	110.1 (18)	C11—C10—H10	120.3
C6—N3—C7	131.84 (16)	C7—C8—C9	119.39 (18)
C6—N3—H3N	111.3 (15)	C7—C8—H8	120.3
C7—N3—H3N	116.9 (15)	C9—C8—H8	120.3
N1—C4—C5	126.09 (16)	C1—C2—C3	113.05 (16)
N1—C4—C3	116.48 (15)	C1—C2—H2A	105.5 (13)
C5—C4—C3	117.42 (15)	C3—C2—H2A	108.5 (12)
C12—C7—C8	119.60 (16)	C1—C2—H2B	108.7 (13)
C12—C7—N3	116.31 (16)	C3—C2—H2B	112.0 (13)
C8—C7—N3	124.00 (16)	H2A—C2—H2B	108.9 (18)
N3—C6—N2	114.00 (15)	O2—C1—O1	122.19 (18)
N3—C6—S1	125.96 (13)	O2—C1—C2	124.43 (18)
N2—C6—S1	120.04 (12)	O1—C1—C2	113.37 (17)
C4—C5—H5A	109.5	C7—C12—C11	120.02 (18)
C4—C5—H5B	109.5	C7—C12—H12	120.0
H5A—C5—H5B	109.5	C11—C12—H12	120.0
C4—C5—H5C	109.5	C10—C9—C8	121.13 (19)

## supplementary materials

H5A—C5—H5C	109.5	C10—C9—H9	119.4
H5B—C5—H5C	109.5	C8—C9—H9	119.4
C4—C3—C2	113.87 (15)	C10—C11—C12	120.47 (19)
C4—C3—H3B	110.5 (12)	C10—C11—H11	119.8
C2—C3—H3B	106.5 (13)	C12—C11—H11	119.8
C4—C3—H3A	108.3 (12)		
C6—N2—N1—C4	177.24 (15)	C12—C7—C8—C9	1.3 (3)
N2—N1—C4—C5	-0.2 (3)	N3—C7—C8—C9	177.77 (18)
N2—N1—C4—C3	-179.00 (15)	C4—C3—C2—C1	66.2 (2)
C6—N3—C7—C12	-155.39 (18)	C3—C2—C1—O2	37.4 (3)
C6—N3—C7—C8	28.0 (3)	C3—C2—C1—O1	-143.94 (17)
C7—N3—C6—N2	-176.52 (17)	C8—C7—C12—C11	-0.7 (3)
C7—N3—C6—S1	4.0 (3)	N3—C7—C12—C11	-177.45 (17)
N1—N2—C6—N3	2.5 (2)	C7—C8—C9—C10	-1.0 (3)
N1—N2—C6—S1	-177.98 (11)	C9—C10—C11—C12	0.6 (3)
N1—C4—C3—C2	-3.1 (2)	C7—C12—C11—C10	-0.2 (3)
C5—C4—C3—C2	178.08 (18)		

### Hydrogen-bond geometry (Å, °)

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N3—H3N...N1	0.81 (2)	2.06 (2)	2.547 (2)	118.1 (19)
N2—H2N...O2 <sup>i</sup>	0.83 (2)	2.19 (2)	3.013 (2)	174 (2)
C5—H5A...O2 <sup>i</sup>	0.96	2.23	3.184 (3)	174
O1—H1O...S1 <sup>ii</sup>	0.92 (3)	2.24 (3)	3.1600 (17)	174 (3)

Symmetry codes: (i)  $x, -y+1/2, z+1/2$ ; (ii)  $x, -y+1/2, z-1/2$ .

## **I.4 OTRAS PUBLICACIONES.**

Acta Crystallographica Section E

## Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

1,2-Diphenyl-2-(*m*-tolylamino)ethanone<sup>1</sup>Rafael Mendoza Meroño,<sup>a</sup> Felix Nápoles Esculery,<sup>b</sup>  
Laura Menéndez Taboada<sup>a</sup> and Santiago García-Granda<sup>a\*</sup><sup>a</sup>Departamento de Química Física y Analítica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo, C/ Julián Clavería, 8, 33006 Oviedo, Spain, and <sup>b</sup>Departamento de Química, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba

Correspondence e-mail: sgg@uniovi.es

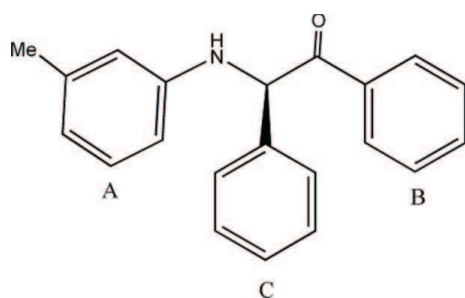
Received 19 March 2010; accepted 11 April 2010

Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 293$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.003$  Å;  $R$  factor = 0.043;  $wR$  factor = 0.137; data-to-parameter ratio = 13.3.

The title compound,  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}$ , belongs to the family of  $\alpha$ -aminoketones. The structure contains three benzene rings, two of which [the phenyl ring in the 1-position (*B*) and the methylaniline ring (*A*)] are nearly coplanar [dihedral angle =  $5.4(1)^\circ$ ], whereas the phenyl ring in the 2-position (*C*) is nearly normal to them [dihedral angles =  $81.8(1)$  and  $87.0(1)^\circ$  for *A/C* and *B/C*, respectively]. The conformation of the  $\text{N}-\text{H}$  bond is *syn* to the  $\text{C}=\text{O}$  bond, favouring the formation of a centrosymmetric dimer of molecules in the crystal structure. The molecular packing is consolidated by this  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  hydrogen-bonding network.

## Related literature

For the structure of  $\alpha$ -aminoketones, see: Batsanov *et al.* (2006). For the crystal structure of 1,2-diphenyl-2-(*p*-tolylamino)ethanone, see: Au & Tafeenko (1986).



## Experimental

## Crystal data

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}$   $a = 6.0510(3)$  Å  
 $M_r = 301.37$   $b = 11.5745(4)$  Å  
 Triclinic,  $P\bar{1}$   $c = 12.9458(7)$  Å

$\alpha = 112.542(5)^\circ$   
 $\beta = 97.396(4)^\circ$   
 $\gamma = 99.960(4)^\circ$   
 $V = 805.62(8)$  Å<sup>3</sup>  
 $Z = 2$

Cu  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 0.59$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 293$  K  
 $0.34 \times 0.12 \times 0.07$  mm

## Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur Gemini S diffractometer parameters; Parkin *et al.* (1995)  
 $T_{\min} = 0.919$ ,  $T_{\max} = 0.960$   
 Absorption correction: refined from  $\Delta F$  8027 measured reflections  
 [cubic fit to  $\sin(\theta)/\lambda - 24$ ] 2833 independent reflections  
 2174 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.027$

## Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.043$   
 $wR(F^2) = 0.137$   
 $S = 1.09$   
 2833 reflections  
 213 parameters

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement  
 $\Delta\rho_{\max} = 0.25$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\min} = -0.16$  e Å<sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$\text{N1}-\text{H22}\cdots\text{O1}^i$	0.859 (17)	2.660 (17)	3.3913 (17)	143.8 (15)

Symmetry code: (i)  $-x + 1, -y + 1, -z$ .

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2008); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2008); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999) and *PLATON* (Spek, 2009).

Financial support by the Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID), FEDER funding, the Spanish MICINN (MAT2006–01997 and Factoría de Cristalización Consolider Ingenio 2010) and the Gobierno del Principado de Asturias (PCTI) is acknowledged. Special acknowledgements go to Professor José Manuel Concellón for his support and scientific advice.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: SU2170).

## References

- Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* **27**, 435.  
 Au, O. & Tafeenko, V. (1986). *Rev. Cubana Quim.* **2**, 65–74.  
 Batsanov, A. S., Goeta, A. E., Howard, J. A. K., Soto, B. & Au-Alvarez, O. (2006). *Acta Cryst.* **C62**, o304–o306.  
 Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.  
 Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.  
 Oxford Diffraction (2008). *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England.  
 Parkin, S., Moezzi, B. & Hope, H. (1995). *J. Appl. Cryst.* **28**, 53–56.  
 Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.  
 Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.

<sup>1</sup> Dedicated to the memory of Professor José Manuel Concellón.

**supplementary materials**

*Acta Cryst.* (2010). E66, o1107 [ doi:10.1107/S1600536810013371 ]

## 1,2-Diphenyl-2-(*m*-tolylamino)ethanone

R. M. Meroño, F. N. Esculary, L. M. Taboada and S. García-Granda

### Comment

The structure of various members of the alpha-aminoketone family have been extensively studied (Batsanov *et al.*, 2006). These compounds can be used as intermediates to synthesize other biologically active compounds like thiosemicarbazones. Alpha-aminoketones also exhibit biological activity but are less active than the thiosemicarbazones. They are generally synthesised by the reaction of an alpha-hydroxiketone with an amine.

The molecular structure of the title molecule is illustrated in Fig. 1. According to the dihedral angles between the benzene rings planes, two benzene rings are nearly coplanar whereas the central ring is almost normal to them (5.3 (1)° for A/B, 81.8 (1)° for A/C and 87.0 (1)° for B/C). Comparing these values with those in the similar structure where the methyl substituent is in the para position (5.1° for A/B, 86.28° for A/C and 84.19° for B/C), there are no noticeable differences (Au & Tafeenko, 1986).

In the crystal structure, the molecular packing is made up of a network of weak hydrogen-bonding interactions (Fig. 2 & Table 1), favouring the formation of centrosymmetric dimers. Such conformations bring the C=O and N—H bonds into a syn orientation. The intermolecular distance between the centroids of the parallel benzene rings is ca. 3.77 Å. This value suggests the absence of any relevant  $\pi$ -stacking interactions.

### Experimental

0.0235 mol benzoin, 0.0235 mol 3-methylaniline and 0.0235 mol boric acid were added to 10 ml of ethyleneglycol. The mixture was heated to reflux for 1 h, then 15 ml of ethanol were added and the mixture cooled to RT. The reaction was followed using TLC. The yellow precipitate obtained was washed with cold water and ethanol (yield 85%). Yellow needle-like crystals, suitable for x-ray diffraction analysis, were obtained after a week by slow evaporation of a solution in ethanol.

### Refinement

The NH H-atom was located in difference electron-density map and was freely refined: N-H = 0.858 (17) Å. The C-bound H-atoms were included in calculated positions and treated as riding atoms: C-H = 0.98 Å, 0.93 Å and 0.96 Å for tertiary CH, aromatic CH and CH<sub>3</sub> H-atoms, respectively, with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = k \times U_{\text{eq}}(\text{C})$ , where  $k = 1.2$  for CH H-atoms, and 1.5 for CH<sub>3</sub> H-atoms.

### Figures

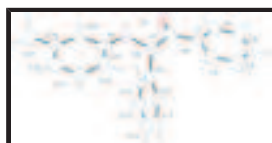


Fig. 1. A view of the molecular structure of the title molecule showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.



## supplementary materials

---



Fig. 2. A view along the a-axis of the crystal packing of the title compound. Hydrogen bonds are indicated by dashed lines (see Table 1 for details).

### 1,2-Diphenyl-2-(*m*-tolylamino)ethanone

#### Crystal data

$C_{21}H_{19}NO$	$Z = 2$
$M_r = 301.37$	$F(000) = 320$
Triclinic, $P\bar{1}$	$D_x = 1.242 \text{ Mg m}^{-3}$
Hall symbol: -P 1	Melting point: 385.14 K
$a = 6.0510 (3) \text{ \AA}$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$
$b = 11.5745 (4) \text{ \AA}$	Cell parameters from 4346 reflections
$c = 12.9458 (7) \text{ \AA}$	$\theta = 3.8\text{--}66.7^\circ$
$\alpha = 112.542 (5)^\circ$	$\mu = 0.59 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 97.396 (4)^\circ$	$T = 293 \text{ K}$
$\gamma = 99.960 (4)^\circ$	Needle, yellow
$V = 805.62 (8) \text{ \AA}^3$	$0.34 \times 0.12 \times 0.07 \text{ mm}$

#### Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur Gemini S diffractometer	2833 independent reflections
Radiation source: Enhance (Cu) X-ray Source graphite	2174 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Detector resolution: $16.0827 \text{ pixels mm}^{-1}$	$R_{\text{int}} = 0.027$
$\omega$ scans	$\theta_{\text{max}} = 66.7^\circ$ , $\theta_{\text{min}} = 3.8^\circ$
Absorption correction: part of the refinement model ( $\Delta F$ ) [cubic fit to $\sin(\theta)/\lambda$ - 24 parameters; Parkin <i>et al.</i> (1995)]	$h = -6 \rightarrow 7$
$T_{\text{min}} = 0.919$ , $T_{\text{max}} = 0.960$	$k = -10 \rightarrow 13$
8027 measured reflections	$l = -15 \rightarrow 14$

#### Refinement

Refinement on $F^2$	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.043$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$wR(F^2) = 0.137$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0863P)^2]$
$S = 1.09$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
2833 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
213 parameters	$\Delta\rho_{\max} = 0.25 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	$\Delta\rho_{\min} = -0.16 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Extinction correction: SHELXL97 (Sheldrick, 2008), $F_c^* = kF_c[1+0.001xF_c^2\lambda^3/\sin(2\theta)]^{-1/4}$ Extinction coefficient: 0.0041 (11)

### Special details

**Experimental.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted R-factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional R-factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and R- factors based on ALL data will be even larger.

**Geometry.** Bond distances, angles etc. have been calculated using the rounded fractional coordinates. All su's are estimated from the variances of the (full) variance-covariance matrix. The cell esds are taken into account in the estimation of distances, angles and torsion angles

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted R-factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional R-factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > \sigma(F^2)$  is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and R- factors based on ALL data will be even larger.

### Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$x$	$y$	$z$	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O1	0.52659 (18)	0.50924 (11)	0.14596 (9)	0.0662 (4)
N1	0.1300 (2)	0.38301 (13)	0.00199 (11)	0.0529 (4)
C1	0.6200 (3)	0.63202 (19)	0.38272 (15)	0.0714 (6)
C2	0.6620 (4)	0.6946 (2)	0.50033 (17)	0.0880 (8)
C3	0.4898 (4)	0.6891 (2)	0.55688 (17)	0.0847 (8)
C4	0.2717 (4)	0.6232 (2)	0.49658 (17)	0.0863 (8)
C5	0.2260 (3)	0.56261 (18)	0.37817 (15)	0.0707 (6)
C6	0.4006 (3)	0.56467 (14)	0.31949 (13)	0.0497 (5)
C7	0.3671 (2)	0.49865 (14)	0.19224 (13)	0.0480 (5)
C8	0.1322 (2)	0.41085 (13)	0.12058 (12)	0.0452 (4)
C9	0.0958 (2)	0.28933 (13)	0.14383 (11)	0.0454 (4)
C10	-0.0802 (3)	0.25707 (16)	0.19337 (14)	0.0586 (5)
C11	-0.1102 (3)	0.14576 (19)	0.21171 (17)	0.0757 (7)
C12	0.0364 (4)	0.06604 (19)	0.18093 (18)	0.0819 (7)
C13	0.2102 (3)	0.09623 (17)	0.13051 (17)	0.0742 (7)
C14	0.2411 (3)	0.20731 (15)	0.11226 (14)	0.0574 (5)
C15	-0.0560 (2)	0.30252 (13)	-0.08485 (12)	0.0452 (4)
C16	-0.2728 (3)	0.26933 (15)	-0.06433 (14)	0.0540 (5)
C17	-0.4522 (3)	0.18600 (16)	-0.15360 (14)	0.0597 (6)

## supplementary materials

---

C18	-0.4218 (3)	0.13398 (16)	-0.26408 (15)	0.0633 (6)
C19	-0.2086 (3)	0.16684 (16)	-0.28761 (14)	0.0578 (5)
C20	-0.0286 (3)	0.25155 (14)	-0.19799 (13)	0.0510 (5)
C21	-0.1709 (4)	0.1084 (2)	-0.40766 (16)	0.0896 (8)
H1	0.74080	0.63510	0.34540	0.0860*
H2	0.81000	0.74100	0.54130	0.1060*
H3	0.52000	0.73000	0.63640	0.1020*
H4	0.15330	0.61900	0.53520	0.1040*
H5	0.07610	0.52010	0.33780	0.0850*
H8	0.01180	0.45580	0.14410	0.0540*
H10	-0.17960	0.31080	0.21460	0.0700*
H11	-0.22970	0.12480	0.24490	0.0910*
H12	0.01770	-0.00810	0.19430	0.0980*
H13	0.30790	0.04160	0.10850	0.0890*
H14	0.36020	0.22730	0.07850	0.0690*
H16	-0.29700	0.30340	0.00980	0.0650*
H17	-0.59640	0.16470	-0.13870	0.0720*
H18	-0.54410	0.07680	-0.32300	0.0760*
H20	0.11400	0.27500	-0.21360	0.0610*
H21A	-0.31250	0.05270	-0.45850	0.1340*
H21B	-0.05730	0.05940	-0.40990	0.1340*
H21C	-0.11860	0.17570	-0.43120	0.1340*
H22	0.262 (3)	0.4037 (17)	-0.0130 (15)	0.062 (5)*

### Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
O1	0.0533 (7)	0.0727 (8)	0.0548 (7)	-0.0058 (6)	0.0118 (5)	0.0167 (6)
N1	0.0473 (7)	0.0602 (8)	0.0438 (7)	0.0004 (6)	0.0051 (6)	0.0207 (6)
C1	0.0584 (10)	0.0864 (13)	0.0546 (10)	0.0023 (9)	0.0014 (8)	0.0235 (9)
C2	0.0714 (12)	0.1108 (17)	0.0540 (11)	-0.0008 (11)	-0.0099 (10)	0.0220 (11)
C3	0.1014 (16)	0.0868 (14)	0.0459 (10)	0.0088 (12)	0.0028 (10)	0.0164 (10)
C4	0.0896 (14)	0.0886 (14)	0.0559 (11)	0.0028 (12)	0.0230 (10)	0.0096 (10)
C5	0.0637 (10)	0.0698 (11)	0.0536 (10)	0.0000 (9)	0.0116 (8)	0.0066 (9)
C6	0.0528 (8)	0.0442 (8)	0.0467 (8)	0.0051 (6)	0.0043 (7)	0.0180 (7)
C7	0.0482 (8)	0.0424 (8)	0.0495 (9)	0.0043 (6)	0.0072 (7)	0.0189 (7)
C8	0.0449 (7)	0.0435 (7)	0.0419 (8)	0.0067 (6)	0.0063 (6)	0.0148 (6)
C9	0.0449 (7)	0.0429 (8)	0.0373 (7)	0.0024 (6)	-0.0008 (6)	0.0114 (6)
C10	0.0547 (9)	0.0597 (9)	0.0553 (10)	0.0018 (7)	0.0080 (7)	0.0239 (8)
C11	0.0766 (12)	0.0717 (12)	0.0716 (13)	-0.0114 (10)	0.0029 (10)	0.0387 (10)
C12	0.0939 (14)	0.0551 (10)	0.0810 (14)	-0.0101 (10)	-0.0212 (11)	0.0360 (10)
C13	0.0802 (12)	0.0503 (10)	0.0758 (12)	0.0156 (9)	-0.0107 (10)	0.0177 (9)
C14	0.0583 (9)	0.0513 (9)	0.0527 (9)	0.0100 (7)	0.0032 (7)	0.0152 (7)
C15	0.0466 (8)	0.0422 (7)	0.0455 (8)	0.0090 (6)	0.0030 (6)	0.0199 (6)
C16	0.0487 (8)	0.0590 (9)	0.0502 (9)	0.0106 (7)	0.0078 (7)	0.0202 (7)
C17	0.0452 (8)	0.0632 (10)	0.0640 (11)	0.0057 (7)	0.0031 (7)	0.0253 (9)
C18	0.0583 (10)	0.0554 (9)	0.0591 (10)	0.0013 (8)	-0.0093 (8)	0.0178 (8)
C19	0.0662 (10)	0.0531 (9)	0.0479 (9)	0.0111 (7)	0.0037 (7)	0.0187 (7)

## supplementary materials

C20	0.0531 (8)	0.0517 (8)	0.0481 (9)	0.0092 (7)	0.0085 (7)	0.0230 (7)
C21	0.0968 (15)	0.0917 (15)	0.0515 (11)	0.0013 (12)	0.0072 (10)	0.0113 (10)

### *Geometric parameters (Å, °)*

O1—C7	1.2123 (18)	C17—C18	1.374 (2)
N1—C8	1.4405 (19)	C18—C19	1.386 (3)
N1—C15	1.3810 (19)	C19—C20	1.388 (2)
N1—H22	0.862 (19)	C19—C21	1.505 (3)
C1—C6	1.383 (3)	C1—H1	0.9300
C1—C2	1.378 (3)	C2—H2	0.9300
C2—C3	1.355 (3)	C3—H3	0.9300
C3—C4	1.365 (3)	C4—H4	0.9300
C4—C5	1.385 (3)	C5—H5	0.9300
C5—C6	1.381 (3)	C8—H8	0.9800
C6—C7	1.495 (2)	C10—H10	0.9300
C7—C8	1.534 (2)	C11—H11	0.9300
C8—C9	1.534 (2)	C12—H12	0.9300
C9—C14	1.388 (2)	C13—H13	0.9300
C9—C10	1.381 (2)	C14—H14	0.9300
C10—C11	1.383 (3)	C16—H16	0.9300
C11—C12	1.375 (3)	C17—H17	0.9300
C12—C13	1.371 (3)	C18—H18	0.9300
C13—C14	1.380 (3)	C20—H20	0.9300
C15—C20	1.398 (2)	C21—H21A	0.9600
C15—C16	1.390 (2)	C21—H21B	0.9600
C16—C17	1.380 (2)	C21—H21C	0.9600
C8—N1—C15	122.36 (13)	C6—C1—H1	120.00
C8—N1—H22	115.3 (12)	C1—C2—H2	120.00
C15—N1—H22	120.7 (12)	C3—C2—H2	120.00
C2—C1—C6	120.89 (18)	C2—C3—H3	120.00
C1—C2—C3	120.6 (2)	C4—C3—H3	120.00
C2—C3—C4	119.66 (19)	C3—C4—H4	120.00
C3—C4—C5	120.3 (2)	C5—C4—H4	120.00
C4—C5—C6	120.71 (18)	C4—C5—H5	120.00
C1—C6—C7	118.15 (15)	C6—C5—H5	120.00
C1—C6—C5	117.76 (15)	N1—C8—H8	109.00
C5—C6—C7	124.08 (15)	C7—C8—H8	109.00
O1—C7—C8	119.84 (13)	C9—C8—H8	109.00
O1—C7—C6	120.53 (14)	C9—C10—H10	120.00
C6—C7—C8	119.55 (13)	C11—C10—H10	120.00
N1—C8—C9	112.77 (13)	C10—C11—H11	120.00
C7—C8—C9	107.94 (12)	C12—C11—H11	120.00
N1—C8—C7	108.31 (12)	C11—C12—H12	120.00
C10—C9—C14	118.55 (16)	C13—C12—H12	120.00
C8—C9—C10	122.18 (13)	C12—C13—H13	120.00
C8—C9—C14	119.26 (13)	C14—C13—H13	120.00
C9—C10—C11	120.72 (17)	C9—C14—H14	120.00
C10—C11—C12	120.06 (19)	C13—C14—H14	120.00

## supplementary materials

---

C11—C12—C13	119.8 (2)	C15—C16—H16	120.00
C12—C13—C14	120.36 (19)	C17—C16—H16	120.00
C9—C14—C13	120.52 (16)	C16—C17—H17	119.00
C16—C15—C20	117.97 (14)	C18—C17—H17	119.00
N1—C15—C16	122.36 (13)	C17—C18—H18	120.00
N1—C15—C20	119.68 (13)	C19—C18—H18	120.00
C15—C16—C17	120.25 (15)	C15—C20—H20	119.00
C16—C17—C18	121.25 (17)	C19—C20—H20	119.00
C17—C18—C19	119.89 (17)	C19—C21—H21A	109.00
C18—C19—C20	118.88 (16)	C19—C21—H21B	109.00
C18—C19—C21	120.58 (17)	C19—C21—H21C	110.00
C20—C19—C21	120.51 (17)	H21A—C21—H21B	109.00
C15—C20—C19	121.73 (16)	H21A—C21—H21C	110.00
C2—C1—H1	120.00	H21B—C21—H21C	109.00
C15—N1—C8—C7	177.87 (14)	N1—C8—C9—C14	55.51 (17)
C15—N1—C8—C9	58.48 (18)	C7—C8—C9—C10	117.19 (14)
C8—N1—C15—C16	17.0 (2)	C7—C8—C9—C14	-64.09 (16)
C8—N1—C15—C20	-162.92 (15)	C8—C9—C10—C11	179.09 (15)
C6—C1—C2—C3	1.5 (4)	C14—C9—C10—C11	0.4 (2)
C2—C1—C6—C5	0.1 (3)	C8—C9—C14—C13	-178.99 (15)
C2—C1—C6—C7	-179.82 (19)	C10—C9—C14—C13	-0.2 (2)
C1—C2—C3—C4	-1.4 (4)	C9—C10—C11—C12	0.2 (3)
C2—C3—C4—C5	-0.3 (4)	C10—C11—C12—C13	-1.0 (3)
C3—C4—C5—C6	1.9 (4)	C11—C12—C13—C14	1.1 (3)
C4—C5—C6—C1	-1.8 (3)	C12—C13—C14—C9	-0.5 (3)
C4—C5—C6—C7	178.17 (19)	N1—C15—C16—C17	-178.40 (17)
C1—C6—C7—O1	-3.4 (3)	C20—C15—C16—C17	1.5 (3)
C1—C6—C7—C8	173.22 (17)	N1—C15—C20—C19	177.80 (17)
C5—C6—C7—O1	176.72 (18)	C16—C15—C20—C19	-2.2 (3)
C5—C6—C7—C8	-6.7 (3)	C15—C16—C17—C18	0.1 (3)
O1—C7—C8—N1	-16.0 (2)	C16—C17—C18—C19	-1.1 (3)
O1—C7—C8—C9	106.37 (17)	C17—C18—C19—C20	0.5 (3)
C6—C7—C8—N1	167.39 (14)	C17—C18—C19—C21	178.57 (19)
C6—C7—C8—C9	-70.22 (17)	C18—C19—C20—C15	1.1 (3)
N1—C8—C9—C10	-123.21 (14)	C21—C19—C20—C15	-176.92 (18)

### Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
N1—H22 $\cdots$ O1 <sup>i</sup>	0.859 (17)	2.660 (17)	3.3913 (17)	143.8 (15)

Symmetry codes: (i)  $-x+1, -y+1, -z$ .

Fig. 1

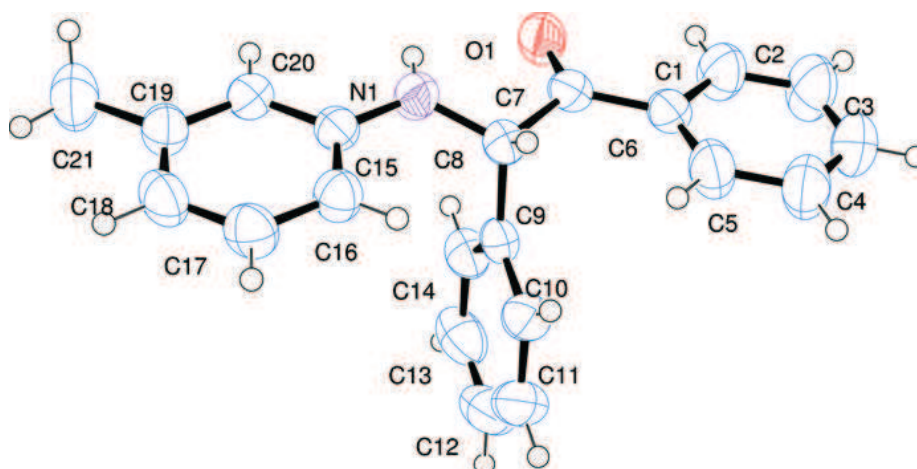
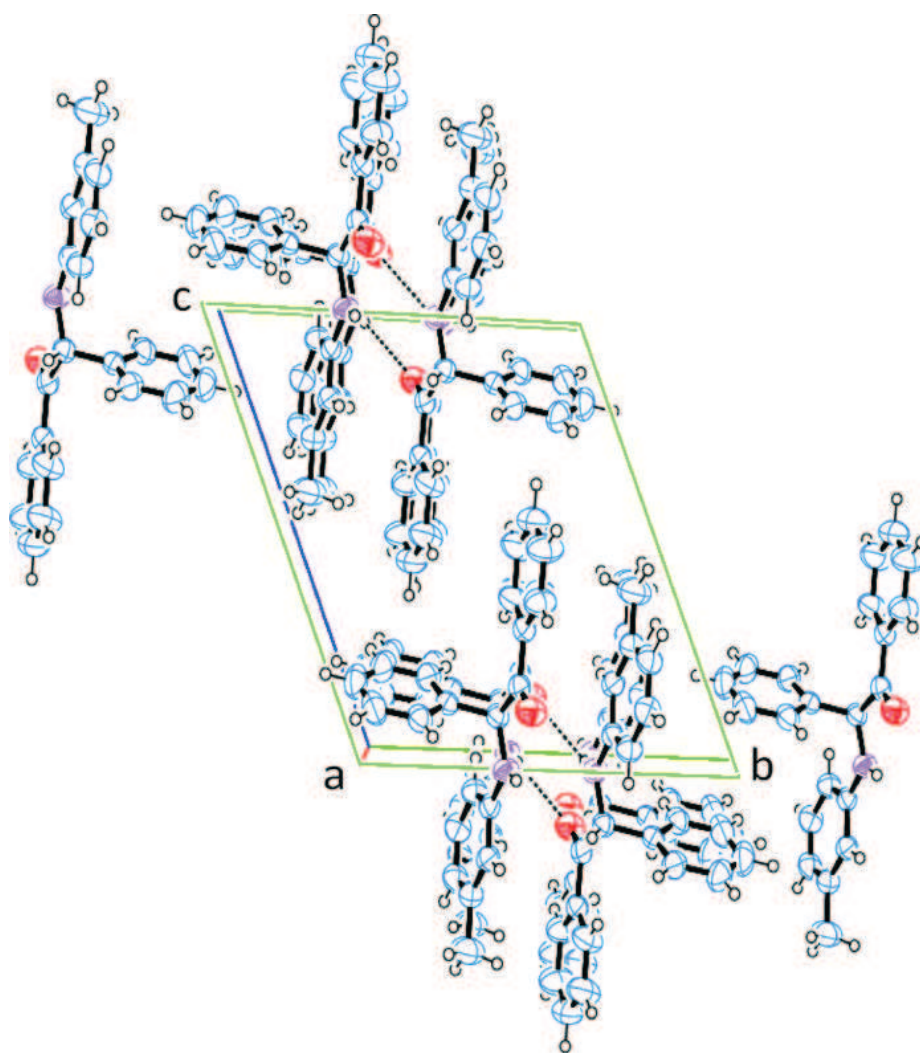


Fig. 2



Acta Crystallographica Section E

## Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

**(E)-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)but-3-en-2-one**S. Sarveswari,<sup>a</sup> V. Vijayakumar,<sup>a</sup> Priya Susan Mathew,<sup>a</sup> Rafael Mendoza-Meroño<sup>b</sup> and Santiago García-Granda<sup>b\*</sup><sup>a</sup>Organic Chemistry Division, School of Advanced Sciences, VIT University, Vellore 632 014, India, and <sup>b</sup>Departamento de Química Física y Analítica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo – CINN, C/ Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Asturias, Spain

Correspondence e-mail: sgg@uniovi.es

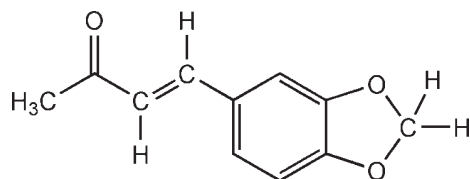
Received 23 January 2011; accepted 1 February 2011

Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 293$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.002$  Å;  $R$  factor = 0.036;  $wR$  factor = 0.094; data-to-parameter ratio = 10.4.

In the title compound,  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ , the benzodioxole ring adopts a flattened [puckering parameters:  $q_2 = 0.107$  (2) Å,  $\varphi_2 = 160$  (1)°] envelope conformation with the methylene C atom as the flap. The crystal packing features chains, parallel to the  $c$  axis, composed of dimers connected by weak C—H⋯O hydrogen bonds and extending in layers in the  $bc$  plane.

## Related literature

For the synthesis of chalcones, see: Loh *et al.* (2010). For a related structure, see: Gao & Ng (2006).



## Experimental

## Crystal data

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$   
 $M_r = 190.19$   
 Monoclinic,  $P2_1/c$   
 $a = 5.3469$  (3) Å  
 $b = 16.4849$  (8) Å  
 $c = 10.5475$  (6) Å  
 $\beta = 99.183$  (5)°

$V = 917.77$  (9) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 4$   
 Cu  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 0.83$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 293$  K  
 $0.18 \times 0.11 \times 0.09$  mm

## Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur Ruby Gemini diffractometer  
 Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis PRO*; Oxford Diffraction, 2009)  
 $T_{\min} = 0.950$ ,  $T_{\max} = 1.000$   
 5375 measured reflections  
 1737 independent reflections  
 1121 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.029$

## Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.036$   
 $wR(F^2) = 0.094$   
 $S = 0.92$   
 1737 reflections  
 167 parameters  
 All H-atom parameters refined  
 $\Delta\rho_{\max} = 0.12$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\min} = -0.15$  e Å<sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$C7-H7\cdots O1^i$	0.95 (2)	2.56 (2)	3.489 (2)	166 (1)
$C9-H9\cdots O1^i$	0.93 (2)	2.60 (2)	3.517 (2)	171 (1)
$C8-H8\cdots O2^{ii}$	0.93 (2)	2.90 (2)	3.819 (2)	177 (1)

Symmetry codes: (i)  $-x + 1, -y, -z$ ; (ii)  $x - 1, -y + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$ .

Data collection: *CrysAlis PRO* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis PRO*; data reduction: *CrysAlis PRO*; program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999).

VV is grateful to the DST-India for funding through the Young Scientist Scheme (Fast Track Proposal). Financial support was provided by the Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID), FEDER funding and the Spanish MICINN (MAT2006-01997, MAT2010-15095 and the Factoría de Cristalización Consolider Ingenio 2010).

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: NG5110).

## References

- Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* **27**, 435.  
 Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.  
 Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.  
 Gao, S. & Ng, S. W. (2006). *Acta Cryst.* **E62**, o3517–o3518.  
 Loh, W.-S., Fun, H.-K., Sarveswari, S., Vijayakumar, V. & Reddy, B. P. (2010). *Acta Cryst.* **E66**, o353–o354.  
 Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis PRO*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England.  
 Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.



**supplementary materials**

*Acta Cryst.* (2011). E67, o583 [ doi:10.1107/S1600536811004077 ]

### (*E*)-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)but-3-en-2-one

S. Sarveswari, V. Vijayakumar, P. S. Mathew, R. Mendoza-Meroño and S. García-Granda

#### Comment

Chalcones and its heterocyclic analogs have been used as intermediates in organic synthesis and exhibit diverse biological activities such as antimicrobial and cytotoxic agents. From a chemistry point of view, an important feature of chalcones and their heteroanalogs is the ability to act as activated unsaturated systems in conjugated addition reactions of carbanions. In continuation with our interest in the synthesis of chalcones (Loh *et al.*, 2010) herein we report the structure of the title compound (I).

In the title compound (I) the spatial arrangement of the keto group C(10)=O(3) and the olefinic double bond C(8)=C(9) with respect to the single bond C9—C10 is *trans*, as indicated the C(8)—C(9)—C(10)—O(3) torsion angle value (-176.10 (18)°). The C(8)=C(9) (1.325 (2) Å), C(9)—C(10) (1.459 (2) Å) and C10=O3 (1.225 (2) Å) distances values are similar of the structures previously reported (Gao and Ng, 2006).

Plane A is referred to C(8)/C(9)/C(10)/O(3) atoms (maximum deviation C(9) 0.0229 (17) Å). The dihedral angle between C(2)/C(7) benzene ring (maximum deviation C(4) -0.0040 (18) Å) and *plane A* is 7.25 (10)°. In benzodioxole ring C(1) is displaced from mean plane by 0.1351 (22) Å, forming a flattened envelope conformation with C(1) as the flap atom. The packing in the crystal structure is dominated by molecular chains made of dimers connected by C—H—O weak hydrogen bonds and extended along *bc* plane.

Insert scheme 1.

The asymmetric unit consists of a single molecule (I), shown in Figure 1.

#### Experimental

A mixture of acetone (3.0 g 0.005*M*) and benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carbaldehyde (1.5 g 0.01*M*) and a catalytic amount of KOH in distilled ethanol was stirred for about 12 h, the resulting mixture was concentrated to remove ethanol then poured on to ice and neutralized with dilute acetic acid. The resultant solid was filtered, dried and purified by column chromatography using 1:1 mixture of ethyl acetate and petroleum ether. Recrystallized from acetone; Yield: 49% and m.pt: 412–414 K.

#### Refinement

At the end of the refinement the highest peak in the electron density was 0.124 e Å<sup>-3</sup>, while the deepest hole was -0.154 e Å<sup>-3</sup>.

## Figures

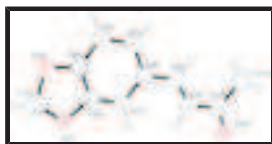


Fig. 1. A view of (I), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

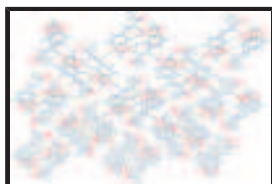


Fig. 2. Packing diagram viewed parallel to the *bc* plane. Hydrogen bonds are indicated by dashed lines.

## (*E*)-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)but-3-en-2-one

### Crystal data

$C_{11}H_{10}O_3$

$M_r = 190.19$

Monoclinic,  $P2_1/c$

Hall symbol: -P 2ybc

$a = 5.3469$  (3) Å

$b = 16.4849$  (8) Å

$c = 10.5475$  (6) Å

$\beta = 99.183$  (5)°

$V = 917.77$  (9) Å<sup>3</sup>

$Z = 4$

$F(000) = 400$

$D_x = 1.376$  Mg m<sup>-3</sup>

Melting point: 413 K

Cu  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54184$  Å

Cell parameters from 1941 reflections

$\theta = 4.2$ – $70.6$ °

$\mu = 0.83$  mm<sup>-1</sup>

$T = 293$  K

Prismatic, yellow

$0.18 \times 0.11 \times 0.09$  mm

### Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur Ruby Gemini diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube graphite

Detector resolution: 10.2673 pixels mm<sup>-1</sup>

$\omega$  scans

Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis PRO*; Oxford Diffraction, 2009)

$T_{\min} = 0.950$ ,  $T_{\max} = 1.000$

5375 measured reflections

1737 independent reflections

1121 reflections with  $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.029$

$\theta_{\max} = 70.5$ °,  $\theta_{\min} = 5.0$ °

$h = -5 \rightarrow 6$

$k = -14 \rightarrow 19$

$l = -12 \rightarrow 11$

### Refinement

Refinement on  $F^2$

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.036$

Primary atom site location: structure-invariant direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier map

Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites

$wR(F^2) = 0.094$	All H-atom parameters refined
$S = 0.92$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0547P)^2]$
1737 reflections	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
167 parameters	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
0 restraints	$\Delta\rho_{\max} = 0.12 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
	$\Delta\rho_{\min} = -0.15 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

### Special details

**Geometry.** All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted  $R$ -factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional  $R$ -factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > \sigma(F^2)$  is used only for calculating  $R$ -factors(gt) *etc.* and is not relevant to the choice of reflections for refinement.  $R$ -factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and  $R$ -factors based on ALL data will be even larger.

### Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$x$	$y$	$z$	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O2	0.5552 (2)	0.23540 (7)	-0.17522 (12)	0.0686 (3)
O1	0.5790 (2)	0.09846 (7)	-0.13128 (11)	0.0669 (4)
C2	0.4130 (3)	0.13463 (9)	-0.06159 (15)	0.0528 (4)
C6	0.1246 (3)	0.14906 (9)	0.08521 (14)	0.0528 (4)
C5	0.1132 (3)	0.23186 (10)	0.05728 (16)	0.0597 (4)
C7	0.2809 (3)	0.09884 (10)	0.02303 (16)	0.0556 (4)
C3	0.3994 (3)	0.21645 (9)	-0.08768 (15)	0.0557 (4)
C8	-0.0220 (3)	0.11602 (10)	0.17895 (16)	0.0563 (4)
C4	0.2514 (3)	0.26731 (10)	-0.02911 (17)	0.0627 (4)
C9	-0.0146 (3)	0.04080 (10)	0.22361 (17)	0.0591 (4)
O3	-0.1186 (3)	-0.06111 (8)	0.35856 (14)	0.0857 (4)
C10	-0.1536 (3)	0.00895 (11)	0.32109 (16)	0.0632 (4)
C11	-0.3362 (5)	0.06204 (16)	0.3750 (3)	0.0802 (6)
C1	0.6491 (4)	0.16001 (11)	-0.2141 (2)	0.0683 (5)
H8	-0.129 (3)	0.1522 (10)	0.2107 (17)	0.065 (5)*
H7	0.295 (3)	0.0424 (10)	0.0405 (15)	0.058 (4)*
H4	0.242 (3)	0.3245 (11)	-0.0461 (17)	0.074 (5)*
H9	0.085 (3)	0.0018 (11)	0.1929 (15)	0.069 (5)*
H5	0.007 (3)	0.2651 (10)	0.0987 (15)	0.061 (4)*
H1A	0.567 (3)	0.1472 (11)	-0.304 (2)	0.079 (6)*
H1B	0.839 (4)	0.1638 (11)	-0.2067 (17)	0.078 (5)*
H11A	-0.415 (6)	0.0290 (19)	0.423 (3)	0.156 (12)*
H11C	-0.247 (5)	0.1005 (18)	0.433 (3)	0.148 (12)*
H11B	-0.442 (6)	0.0918 (19)	0.316 (3)	0.147 (12)*

## supplementary materials

---

### Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
O2	0.0755 (7)	0.0532 (7)	0.0818 (8)	0.0007 (5)	0.0272 (6)	0.0100 (6)
O1	0.0752 (8)	0.0532 (7)	0.0789 (8)	0.0086 (5)	0.0323 (6)	0.0055 (6)
C2	0.0533 (8)	0.0466 (8)	0.0587 (9)	0.0033 (7)	0.0092 (7)	-0.0001 (7)
C6	0.0540 (8)	0.0482 (9)	0.0560 (9)	0.0025 (7)	0.0082 (7)	-0.0004 (7)
C5	0.0658 (10)	0.0485 (9)	0.0663 (10)	0.0081 (8)	0.0148 (8)	-0.0030 (8)
C7	0.0602 (9)	0.0430 (9)	0.0643 (10)	0.0042 (7)	0.0121 (7)	0.0024 (8)
C3	0.0569 (9)	0.0497 (9)	0.0605 (10)	-0.0023 (7)	0.0090 (7)	0.0046 (7)
C8	0.0565 (9)	0.0530 (10)	0.0594 (9)	0.0041 (7)	0.0094 (7)	-0.0033 (8)
C4	0.0719 (10)	0.0427 (9)	0.0745 (11)	0.0031 (8)	0.0144 (8)	0.0047 (8)
C9	0.0610 (9)	0.0497 (10)	0.0684 (10)	0.0019 (7)	0.0153 (8)	-0.0020 (8)
O3	0.1042 (10)	0.0586 (8)	0.0963 (10)	-0.0024 (7)	0.0216 (8)	0.0171 (7)
C10	0.0642 (10)	0.0564 (10)	0.0673 (10)	-0.0067 (8)	0.0048 (8)	0.0047 (8)
C11	0.0771 (13)	0.0829 (15)	0.0875 (16)	0.0063 (12)	0.0340 (12)	0.0146 (14)
C1	0.0753 (12)	0.0575 (10)	0.0766 (13)	0.0014 (9)	0.0260 (10)	0.0071 (9)

### Geometric parameters ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )

O2—C3	1.3746 (19)	C8—C9	1.325 (2)
O2—C1	1.425 (2)	C8—H8	0.926 (18)
O1—C2	1.3755 (18)	C4—H4	0.960 (18)
O1—C1	1.428 (2)	C9—C10	1.459 (2)
C2—C7	1.358 (2)	C9—H9	0.927 (18)
C2—C3	1.376 (2)	O3—C10	1.225 (2)
C6—C5	1.396 (2)	C10—C11	1.490 (3)
C6—C7	1.410 (2)	C11—H11A	0.90 (3)
C6—C8	1.462 (2)	C11—H11C	0.95 (3)
C5—C4	1.390 (2)	C11—H11B	0.92 (3)
C5—H5	0.944 (17)	C1—H1A	1.005 (19)
C7—H7	0.948 (17)	C1—H1B	1.009 (19)
C3—C4	1.366 (2)		
C3—O2—C1	105.93 (12)	C3—C4—H4	122.5 (11)
C2—O1—C1	105.90 (12)	C5—C4—H4	121.1 (11)
C7—C2—O1	127.63 (14)	C8—C9—C10	126.69 (16)
C7—C2—C3	122.73 (14)	C8—C9—H9	120.7 (11)
O1—C2—C3	109.63 (13)	C10—C9—H9	112.6 (11)
C5—C6—C7	119.01 (14)	O3—C10—C9	119.83 (17)
C5—C6—C8	119.81 (14)	O3—C10—C11	120.43 (17)
C7—C6—C8	121.17 (14)	C9—C10—C11	119.74 (17)
C4—C5—C6	122.66 (16)	C10—C11—H11A	105 (2)
C4—C5—H5	118.7 (10)	C10—C11—H11C	110.3 (18)
C6—C5—H5	118.6 (10)	H11A—C11—H11C	106 (2)
C2—C7—C6	117.36 (15)	C10—C11—H11B	115.3 (19)
C2—C7—H7	121.4 (9)	H11A—C11—H11B	115 (3)
C6—C7—H7	121.3 (9)	H11C—C11—H11B	106 (3)

## supplementary materials

C4—C3—O2	128.40 (14)	O2—C1—O1	107.73 (14)
C4—C3—C2	121.79 (15)	O2—C1—H1A	109.7 (11)
O2—C3—C2	109.80 (13)	O1—C1—H1A	108.3 (11)
C9—C8—C6	126.90 (16)	O2—C1—H1B	108.7 (10)
C9—C8—H8	117.3 (11)	O1—C1—H1B	110.9 (10)
C6—C8—H8	115.8 (11)	H1A—C1—H1B	111.5 (15)
C3—C4—C5	116.44 (16)		
C1—O1—C2—C7	174.79 (18)	C7—C2—C3—O2	179.18 (15)
C1—O1—C2—C3	-6.33 (18)	O1—C2—C3—O2	0.24 (18)
C7—C6—C5—C4	-0.4 (3)	C5—C6—C8—C9	-173.77 (17)
C8—C6—C5—C4	178.81 (16)	C7—C6—C8—C9	5.4 (3)
O1—C2—C7—C6	178.83 (15)	O2—C3—C4—C5	-179.36 (16)
C3—C2—C7—C6	0.1 (2)	C2—C3—C4—C5	-0.6 (3)
C5—C6—C7—C2	0.0 (2)	C6—C5—C4—C3	0.7 (3)
C8—C6—C7—C2	-179.22 (15)	C6—C8—C9—C10	177.30 (16)
C1—O2—C3—C4	-175.19 (18)	C8—C9—C10—O3	-176.10 (17)
C1—O2—C3—C2	5.96 (19)	C8—C9—C10—C11	3.5 (3)
C7—C2—C3—C4	0.3 (3)	C3—O2—C1—O1	-9.8 (2)
O1—C2—C3—C4	-178.69 (15)	C2—O1—C1—O2	9.91 (19)

### Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
C7—H7 $\cdots$ O1 <sup>i</sup>	0.95 (2)	2.56 (2)	3.489 (2)	166 (1)
C9—H9 $\cdots$ O1 <sup>i</sup>	0.93 (2)	2.60 (2)	3.517 (2)	171 (1)
C8—H8 $\cdots$ O2 <sup>ii</sup>	0.93 (2)	2.90 (2)	3.819 (2)	177 (1)

Symmetry codes: (i)  $-x+1, -y, -z$ ; (ii)  $x-1, -y+1/2, z+1/2$ .

Fig. 1

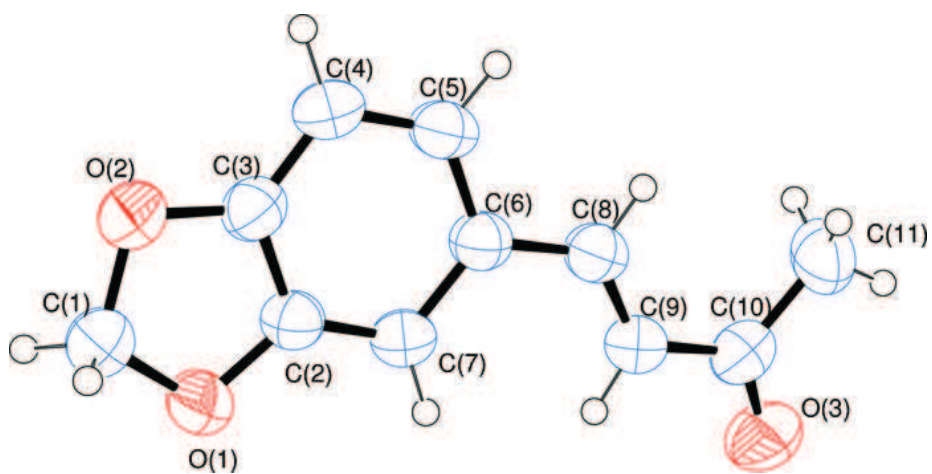
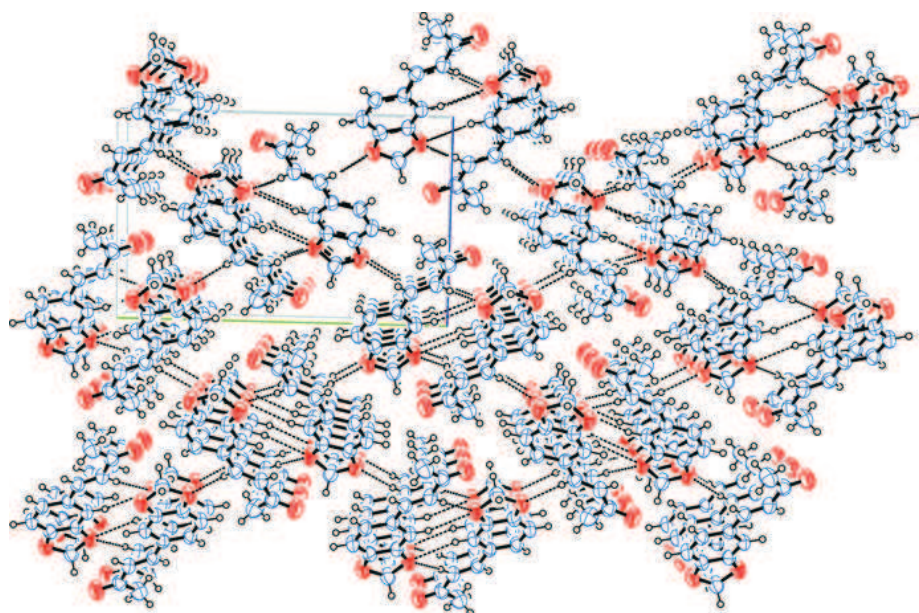


Fig. 2

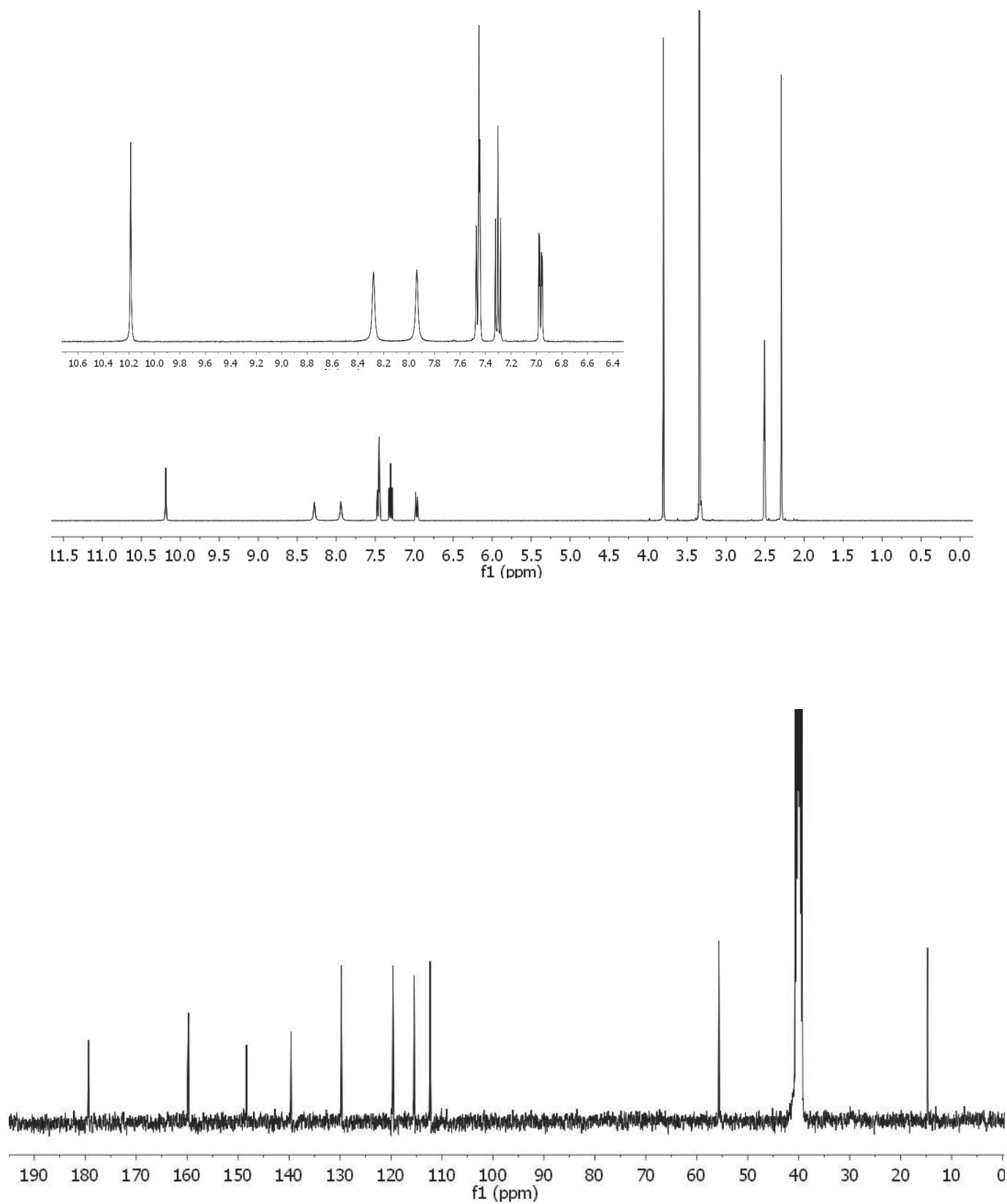




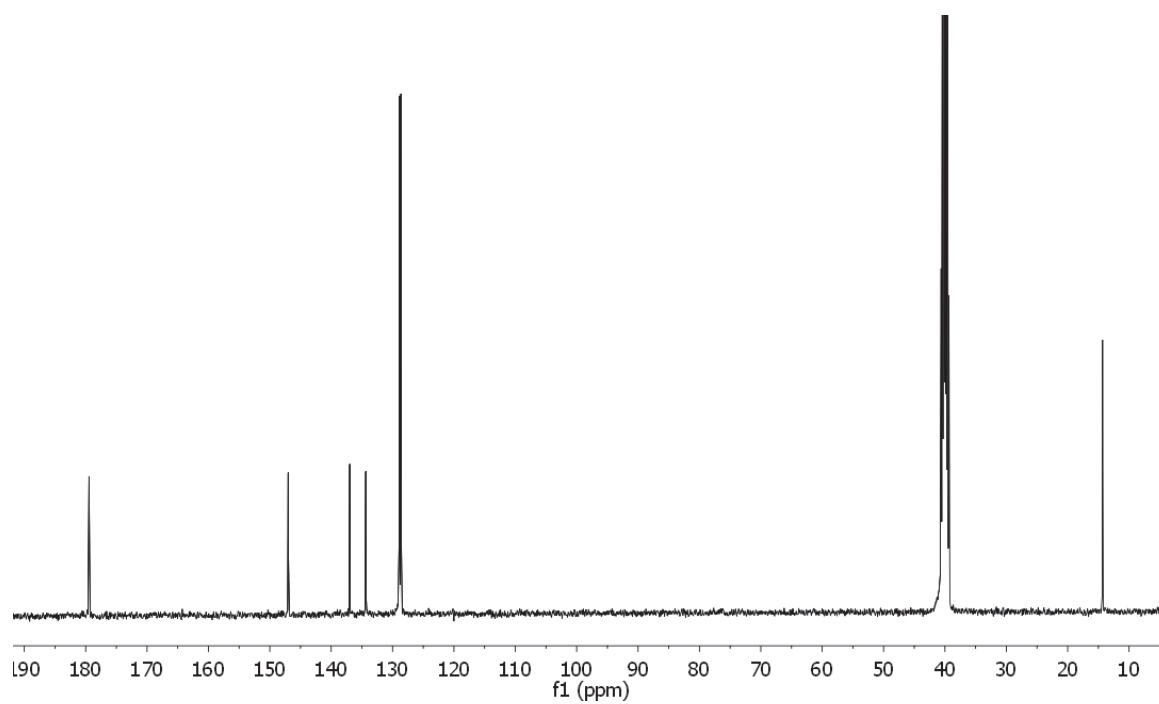
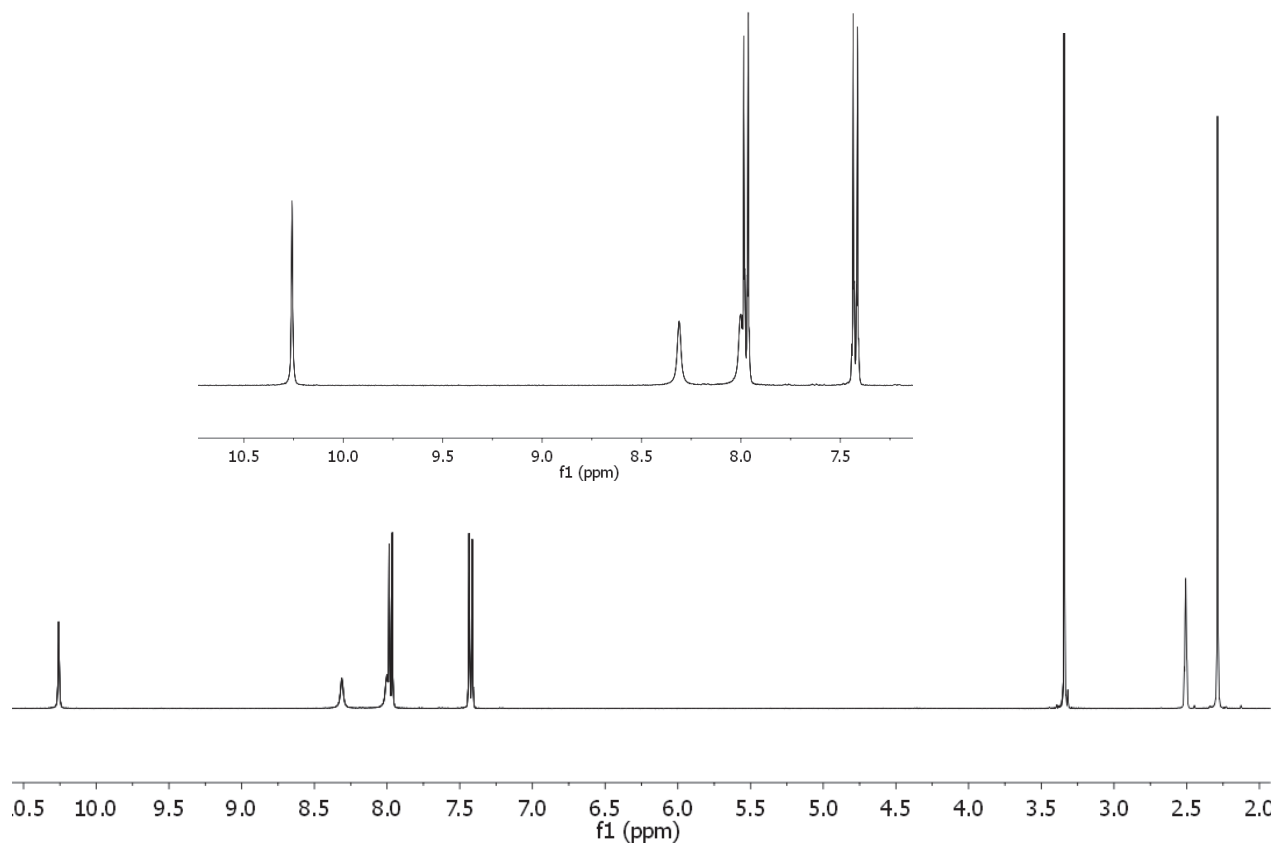
**ANEXO II. ESPECTROS RMN Y  
TABLAS DE DATOS  
CRISTALOGRÁFICOS.**

## II.1 Espectros Resonancia Magnética Nuclear $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

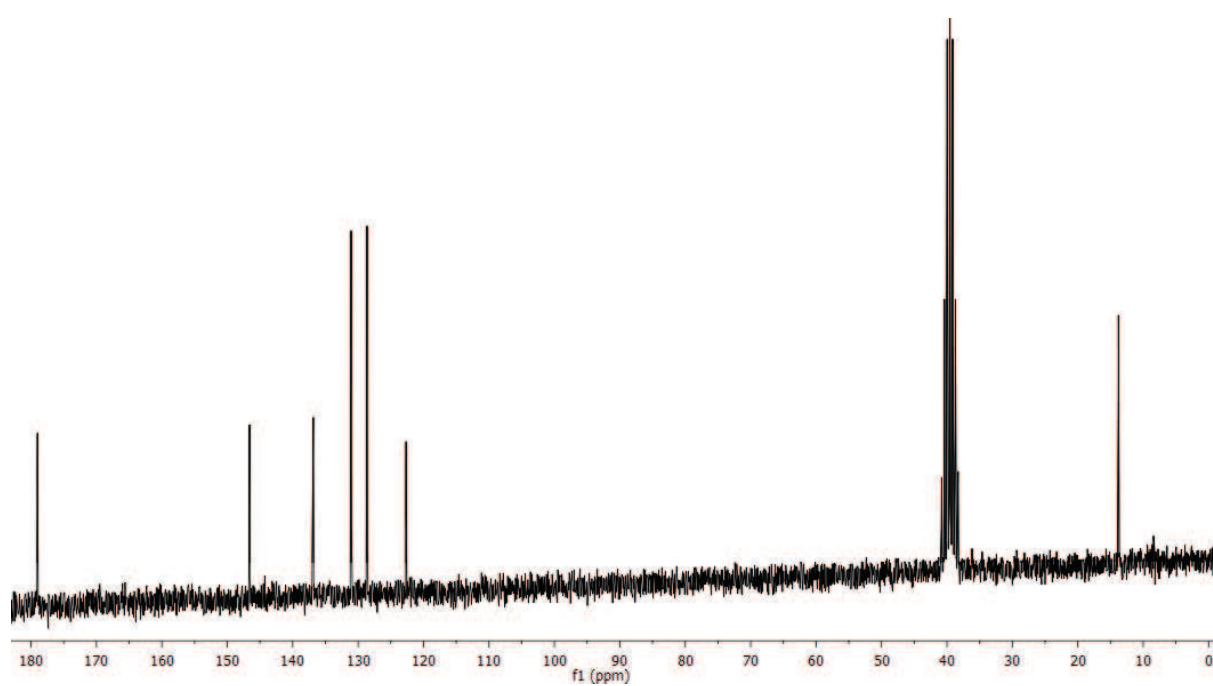
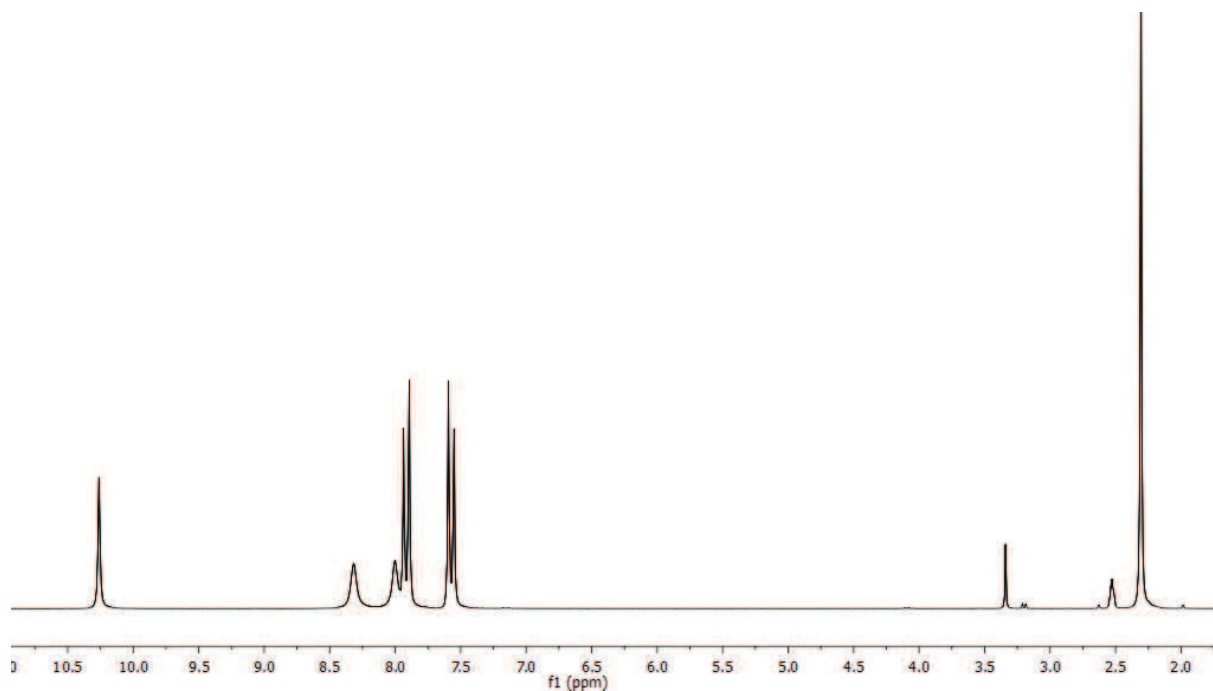
*(E)*-2-[1-(3-metoxifenil)etiliden]hidrazinacarbotioamida.



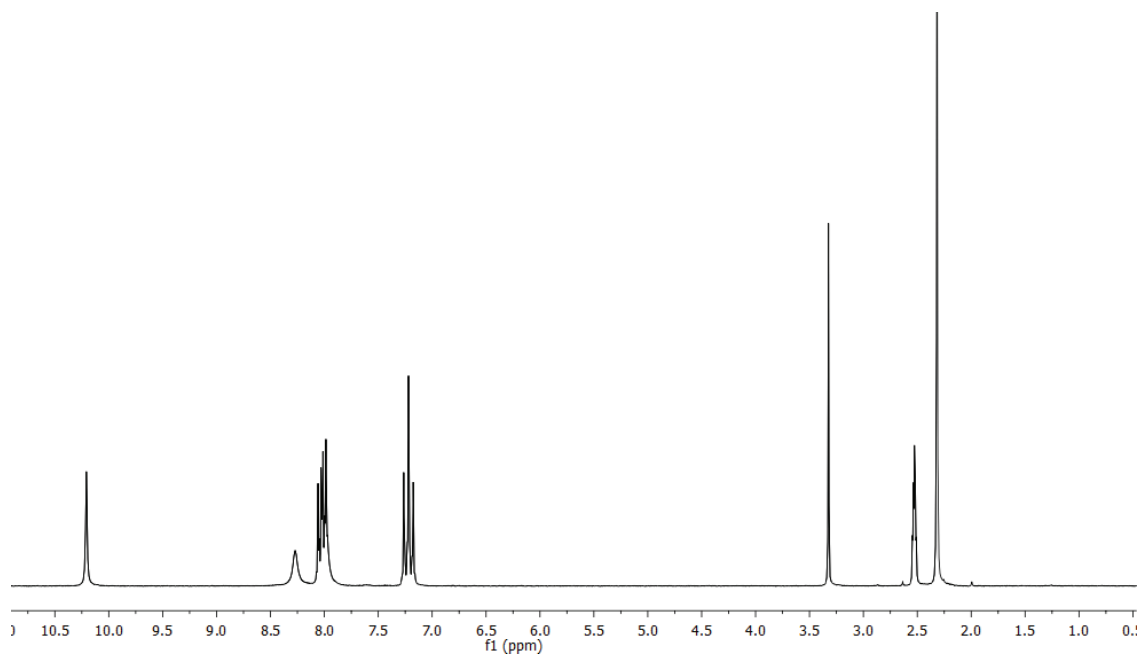
*(E)*-2-[1-(4-clorofenil)etiliden]hidrazinacarbotioamida.



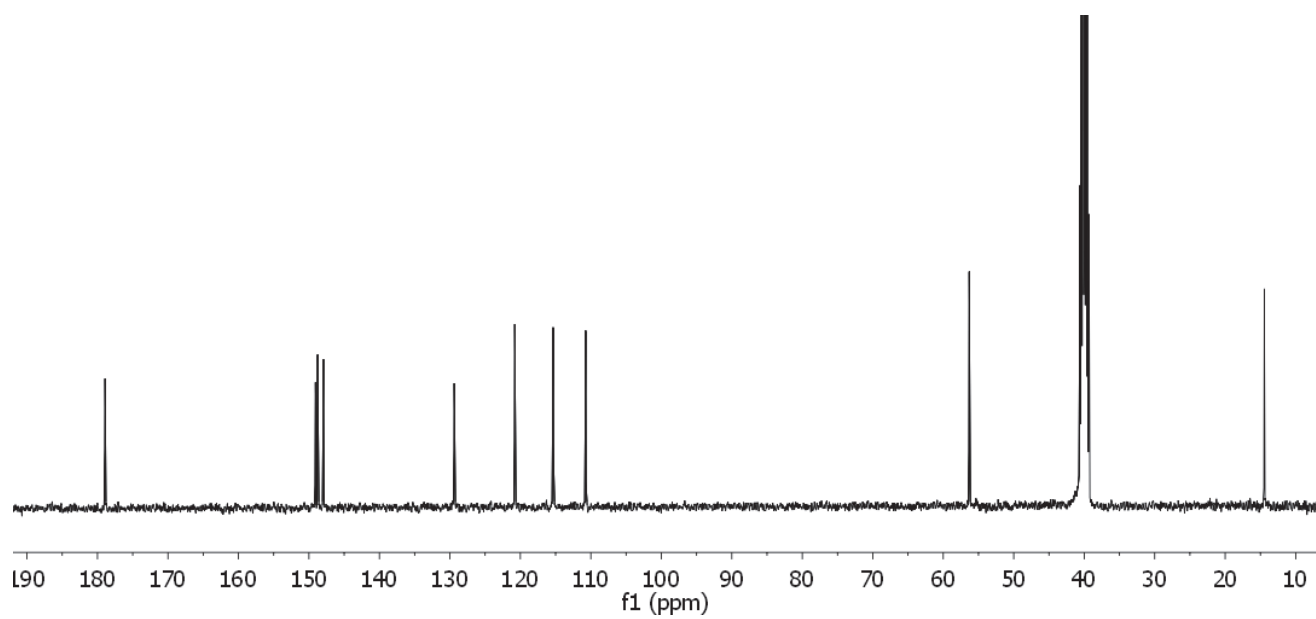
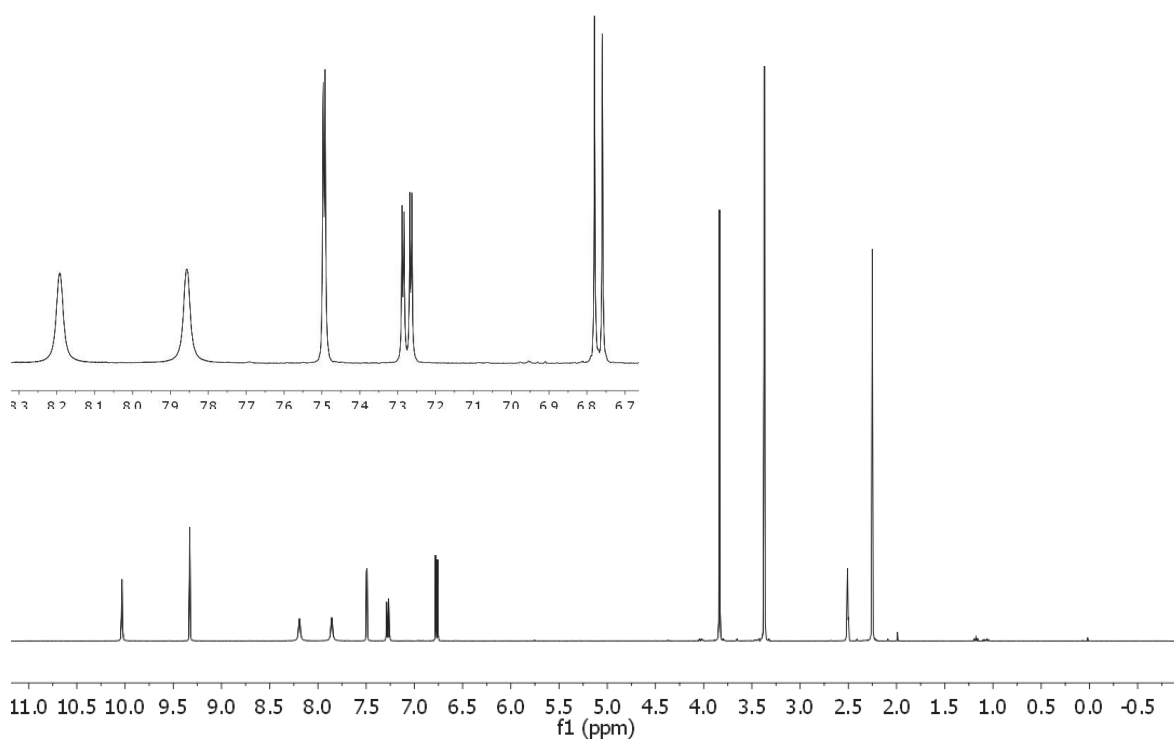
*(E)*-2-[1-(4-bromofenil)etiliden]hidrazinacarbotioamida.



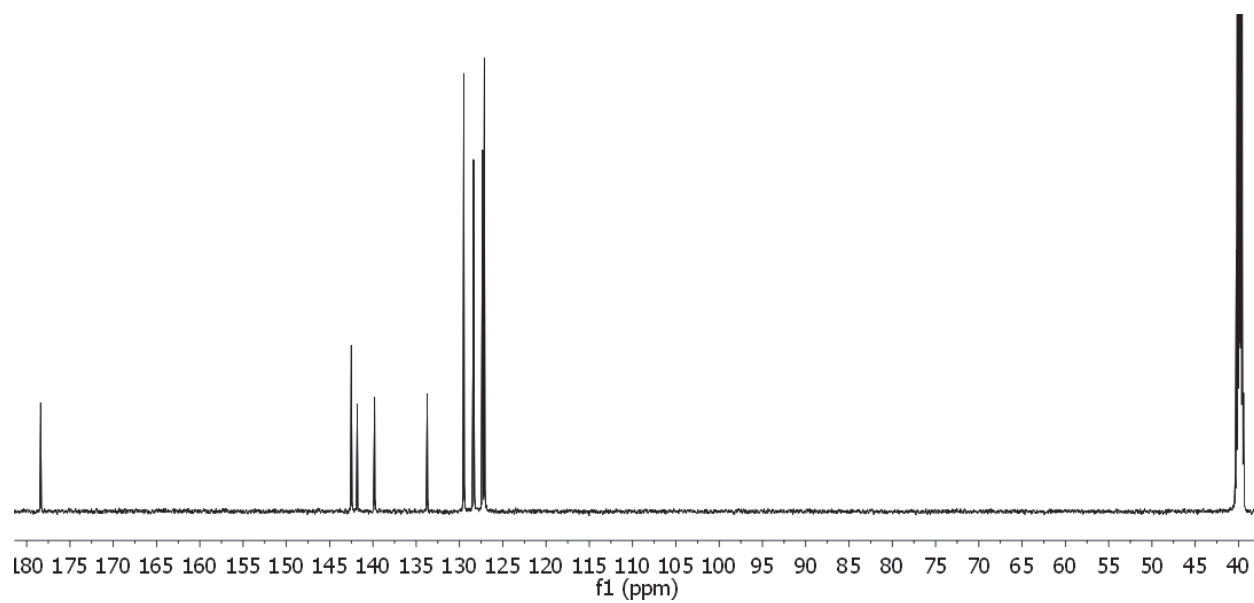
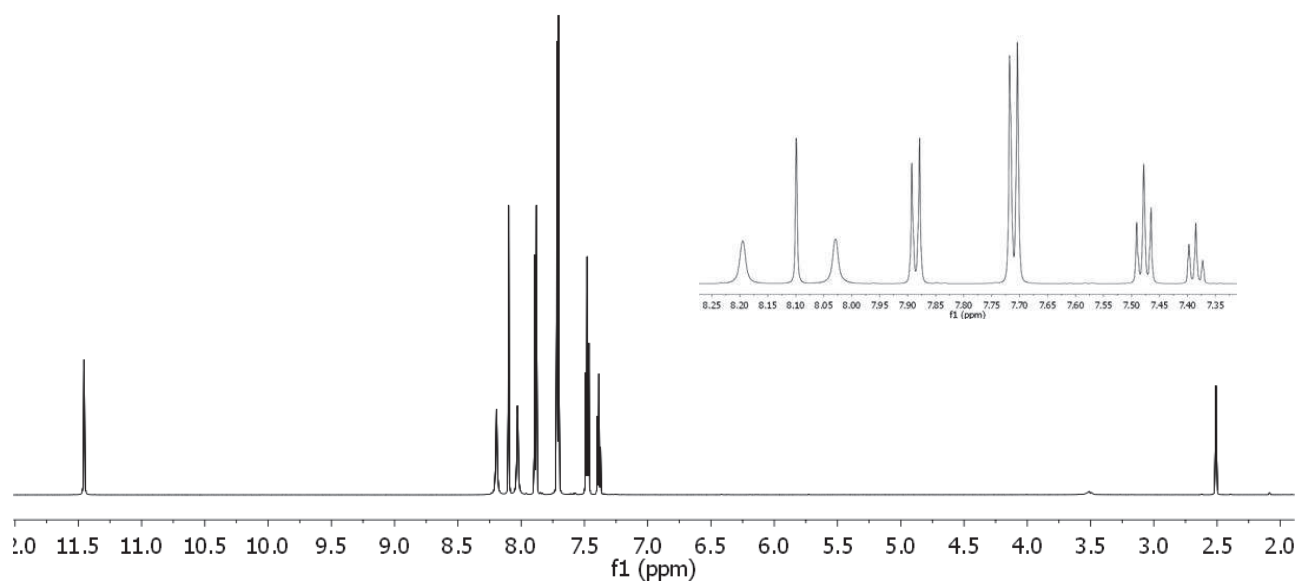
*(E)*-2-[1-(4-fluorfenil)etiliden]hidrazinacarbotoamida.



*(E)*-2-[1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etiliden] hidrazinacarbotoamida.

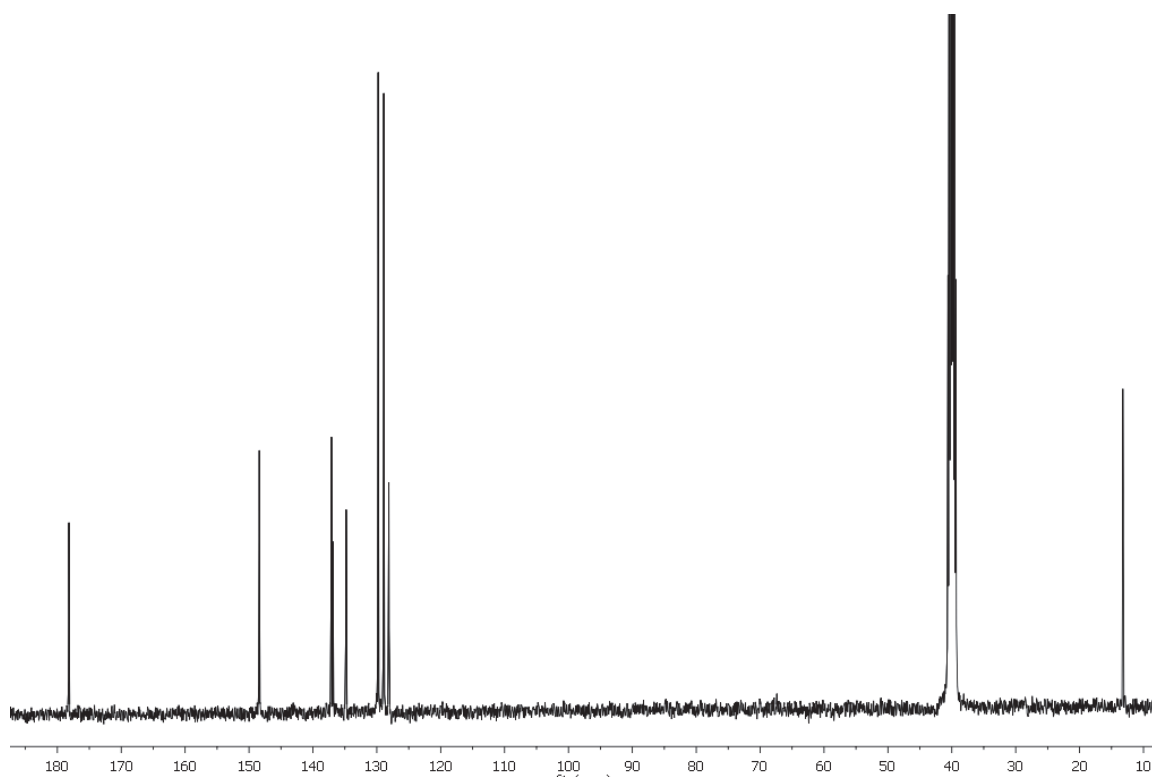
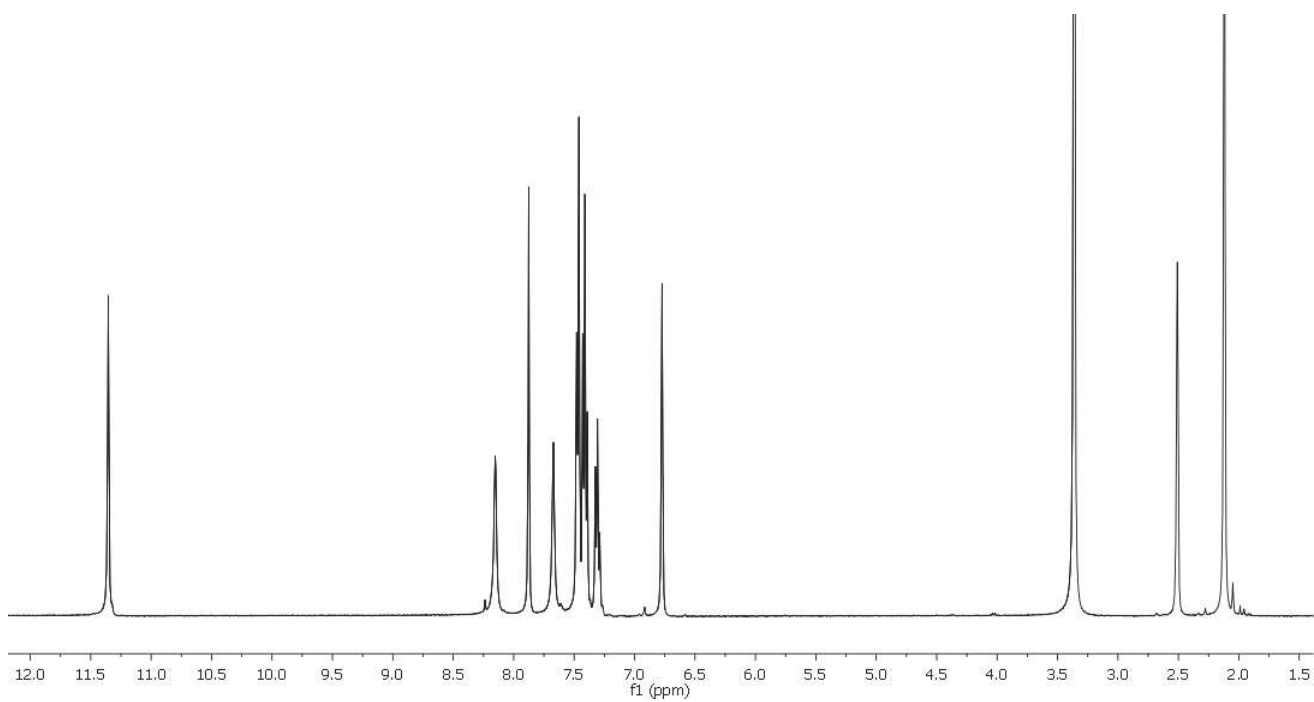


*(E)*-2-[(1,1'-bifenil)-4-metiliden]hidrazinacarbotioamida.





*(E)*-2-[(*E*)-2-metil-3-feniliden]hidrazinacarbotioamida.



## II.2 Tablas de datos cristalográficos.

	1	2
Fórmula Empírica	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> Cl S
Masa Molecular	239.294	227.72
Color	Amarillo	Incoloro
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal (mm)	0.2062 0.1643 0.1344	0.1927 0.1198 0.0679
Sistema Cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo de Espacio	P-1	P 2 <sub>1</sub> /c
Constantes de Celda		
a (Å)	5.550(7)	9.2760 (2)
b (Å)	7.887 (10)	13.9990 (3)
c (Å)	23.8240(17)	8.3970 (2)
α (°)	91.79(10)	90
β (°)	91.94 (10)	97.448(2)
γ (°)	103.984(11)	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	570.9(13)	1081.19(4)
Z	2	4
λ(Å)	1.5418	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.392	1.399
Rango de ángulo θ (°)	5.7929-79.2326	4.8040 - 70.4275
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	2.454	4.641
F(000)	252	472
Reflexiones medidas	4158	6211
Reflexiones independientes	2121 [R(int)=0.0382]	2024[R(int)=0.027]
Parámetros	158	167
S	1.061	1.059
R1 [I > 2σ(I)]	0.0382	0.0228
wR2	0.1092	0.1039
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.270 y -0.260	0.310 y -0.300

	3	4
Fórmula Empírica	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> Br S	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> F S
Masa Molecular	272.17	211.27
Color	Amarillo	Incoloro
Temperatura (K)	298	293
Tamaño del cristal (mm)	0.20 0.20 0.20	0.1927 0.1198 0.0679
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo de Espacio	P2 <sub>1</sub> /c	P -1
Constantes de Celda		
a (Å)	9.2620 (7)	8.3300(7)
b (Å)	14.281(1)	8.6610(8)
c (Å)	8.4140(6)	9.0750(8)
α (°)	90.00	74.680(5)
β (°)	97.437(9)	65.580(4)
γ (°)	90.00	61.370(4)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1103.56(14)	521.47(8)
Z	4	2
λ(Å)	0.71073	0.71073
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.638	1.345
Rango de ángulo θ (°)	2.2 - 27.5	2.5-27.5
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	3.879	1.707
F(000)	544	220.0
Reflexiones medidas	5301	5397
Reflexiones independientes	2458 [R(int)=0.0320]	2363[R(int)=0.0361]
Parámetros	139	139
S	1.049	1.0840
R1 [I > 2σ(I)]	0.0459	0.0344
wR2	0.0914	0.1415
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.390 y -0.530	0.350 y -0.330

## 5

Fórmula Empírica	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O S
Masa Molecular	223.08
Color	Incoloro
Temperatura (K)	293
Tamaño del cristal (mm)	0.1927 0.1198 0.0679
Sistema Cristalino	Monoclinico
Grupo de Espacio	P2 <sub>1</sub> /c
Constantes de Celda	
a (Å)	6.94586(11)
b (Å)	8.42981(13)
c (Å)	19.6152(3)
α (°)	90
β (°)	96.7224(15)
γ (°)	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1140.62(3)
Z	4
λ(Å)	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.300
Rango de ángulo θ (°)	4.5359 - 73.0340
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	2.350
F(000)	472
Reflexiones medidas	4538
Reflexiones independientes	2201[R(int)=0.0140]
Parámetros	188
S	1.0610
R1 [I > 2σ(I)]	0.0168
wR2	0.0923
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.190 y -0.180

	6	7
Fórmula Empírica	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S, H <sub>2</sub> O
Masa Molecular	219.30	273.36
Color	Blanco	Amarillo
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal (mm)	0.5102 0.0600 0.0374	0.2839 0.2156 0.1928
Sistema Cristalino	Ortorómbico	Monoclínico
Grupo de Espacio	Pbca	P 2 <sub>1</sub> /c
Constantes de Celda		
a (Å)	10.9165(5)	14.428(5)
b (Å)	7.8150(3)	6.350(5)
c (Å)	28.0390(14)	15.276(4)
α (°)	90.0	90
β (°)	90.0	99.750(5)
γ (°)	90.0	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2392.08(19)	1379.3(12)
Z	8	4
λ(Å)	1.5418	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.218	1.316
Rango de ángulo θ (°)	3.2765-69.9572	4.0462 - 70.3692
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	2.169	2.048
F(000)	928	576
Reflexiones medidas	6973	8823
Reflexiones independientes	2241[R(int)=0.037]	2652 [R(int)=0.035]
Parámetros	188	233
S	1.046	1.12
R1 [I > 2σ(I)]	0.039	0.044
wR2	0.1100	0.145
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.200 y -0.150	0.340 y -0.320

	8	9
Fórmula Empírica	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S
Masa Molecular	331.44	256.34
Color	Amarillo	Blanco
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal (mm)	0.19 0.1927 0.1198	0.1927 0.1198 0.0679
Sistema Cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo de Espacio	P -1	P 2 <sub>1</sub> /c
Constantes de Celda		
a (Å)	5.6630(4)	11.8021(2)
b (Å)	11.2004(11)	21.3512(3)
c (Å)	14.0191(14)	10.2750(2)
α (°)	98.967(8)	90
β (°)	101.451(7)	102.730(2)
γ (°)	94.525(7)	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	855.26(14)	2525.54(8)
Z	2	8
λ(Å)	1.5418	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.287	1.348
Rango de ángulo θ (°)	3.2646-73.9516	3.8366-70.4458
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	1.707	2.164
F(000)	348	1072
Reflexiones medidas	5637	10884
Reflexiones independientes	3323[R(int)=0.0683]	4766 [R(int)=0.0284]
Parámetros	286	422
S	0.9480	0.920
R1 [I > 2σ(I)]	0.0924	0.0320
wR2	0.1417	0.0943
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.230 y -0.260	0.190 y -0.330

	10	11
Fórmula Empírica	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S
Masa Molecular	256.34	346.44
Color	Incoloro	Amarillo
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal (mm)	0.3774 0.1870 0.1680	0.3774 0.1870 0.1680
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo de Espacio	P2 <sub>1</sub> /c	P-1
Constantes de Celda		
a (Å)	7.24951(8)	8.366(9)
b (Å)	6.73010(9)	11.916 (8)
c (Å)	26.0930(3)	20.168 (5)
α (°)	90.00	93.94
β (°)	94.2046(11)	100.08
γ (°)	90.00	108.29
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1269.65(3)	1862.9
Z	4	2
λ(Å)	1.5418	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.341	1.235
Rango de ángulo θ (°)	3.3939-70.3456	3.2646-74.28
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	2.154	1.604
F(000)	536	728
Reflexiones medidas	9105	11389
Reflexiones independientes	2383 [R(int)=0.0174]	7044[R(int)=0.0802]
Parámetros	212	286
S	1.0330	1.0090
R1 [I > 2σ(I)]	0.0115	0.0893
wR2	0.1087	0.2341
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.340 y -0.280	0.340 y -0.259



	12	13
Fórmula Empírica	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
Masa Molecular	422.55	265.33
Color	Blanco	Blanco
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal (mm)	0.2354 0.0746 0.0239	0.2599 0.1755 0.1152
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo de Espacio	P2 <sub>1</sub> /c	P 2 <sub>1</sub> /c
Constantes de Celda		
a (Å)	11.2780(2)	11.2812(4)
b (Å)	15.2760(3)	9.3450(4)
c (Å)	13.6070(3)	13.4120(5)
α (°)	90.00	90.00
β (°)	104.094(2)	104.176(3)
γ (°)	90.00	90.00
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2273.68(8)	1370.87(9)
Z	4	4
λ(Å)	1.5418	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.234	1.286
Rango de ángulo θ (°)	3.2765-69.9572	3.3959- 70.3842
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	1.410	2.10
F(000)	888	560
Reflexiones medidas	26370	12646
Reflexiones independientes	4623 [R(int)=0.0671]	2601[R(int)=0.027]
Parámetros	369	191
S	1.07	1.05
R1 [I > 2σ(I)]	0.049	0.040
wR2	0.1479	0.114
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.200 y -0.290	0.300 y -0.280

---

	<b>14</b>
Fórmula Empírica	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S
Masa Molecular	295.40.
Color	Blanco
Temperatura (K)	293
Tamaño del cristal (mm)	0.2354 0.0746 0.0239
Sistema Cristalino	Ortorómbico
Grupo de Espacio	Pba <sub>21</sub>
Constantes de Celda	
a (Å)	9.3900(18)
b (Å)	17.267(2)
c (Å)	19.271(3)
α (°)	90.0
β (°)	90.0
γ (°)	90.0
Volumen (Å <sup>3</sup> )	3124.5(8)
Z	4
λ(Å)	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.256
Rango de ángulo θ (°)	3.44-70.71
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	1.8
F(000)	1248
Reflexiones medidas	5144
Reflexiones independientes	2846 [R(int)=0.0785]
Parámetros	412
S	1.006
R1 [I > 2σ(I)]	0.062
wR2	0.134
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.25 y -0.20

---

	<b>15</b>	<b>16</b>
Fórmula Empírica	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O
Masa Molecular	240.27	240.26
Color	Blanco	Blanco
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal (mm)	0.302 0.114 0.063	0.1927 0.1198 0.0679
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo de Espacio	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /c
Constantes de Celda		
a (Å)	9.2794(6)	13.679(7)
b (Å)	10.3384(8)	5.795(2)
c (Å)	12.8244(8)	16.285(6)
α (°)	90.00	90
β (°)	100.744(6)	108.47(5)
γ (°)	90.00	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1208.73(15)	1224.43(8)
Z	4	4
λ(Å)	1.5418	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.320	1.303
Rango de ángulo θ (°)	3.2765-69.9572	3.6871-70.4046
Coefficiente de Absorción	0.719	0.710
F(000)	504	504
Reflexiones medidas	7257	5008
Reflexiones independientes	2310 [R(int)=0.066]	2262[R(int)=0.0292]
Parámetros	176	212
S	1.06	1.05
R1 [I > 2σ(I)]	0.0520	0.0292
wR2	0.143	0.1269
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.20 y -0.17	0.25 y -0.16

	<b>17</b>	<b>18</b>
Fórmula Empírica	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
Masa Molecular	474.18	478.19
Color	Amarillo	Amarillo claro
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal (mm)	0.2354 0.0746 0.0239	0.1927 0.1198 0.0679
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo de Espacio	P-1	P -1
Constantes de Celda		
a (Å)	5.5460(6)	10.1400(3)
b (Å)	8.0360(7)	11.6600(3)
c (Å)	14.1130(16)	11.8970(3)
α (°)	76.206(9)	72.409(2)
β (°)	81.269(9)	65.078(3)
γ (°)	87.419(8)	71.488(3)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	603.74(11)	1186.20(6)
Z	1	2
λ(Å)	1.5418	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.311	1.303
Rango de ángulo θ (°)	3.2765-69.9572	3.2646-73.9516
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	0.692	0.710
F(000)	250	504
Reflexiones medidas	4368	8359
Reflexiones independientes	2241 [R(int)=0.0397]	4394 [R(int)=0.0428]
Parámetros	172	176
S	1.1370	0.9890
R1 [I > 2σ(I)]	0.0625	0.0581
wR2	0.2541	0.2615
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.26 y -0.24	0.27 y -0.30

	19	20
Fórmula Empírica	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O
Masa Molecular	406.18	315.37
Color	Blanco	Blanco
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal (mm)	0.2504 0.0638 0.0338	0.2354 0.0746 0.0239
Sistema Cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo de Espacio	P-1	P2 <sub>1</sub> /c
Constantes de Celda		
a (Å)	10.139(2)	13.7910(3)
b (Å)	11.938(10)	5.2360 (13)
c (Å)	19.860(4)	23.8240(4)
α (°)	92.34 (3)	90.00
β (°)	94.48 (2)	102.259 (19)
γ (°)	111.81 (7)	90.00
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2218.5(7)	1681.1(4)
Z	2	4
λ(Å)	1.5418	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.217	1.246
Rango de ángulo θ (°)	4.0-71.76	3.2765-69.9572
Coefficiente de Absorción	0.604	0.626
F(000)	856	664
Reflexiones medidas	12461	8636
Reflexiones independientes	8311 [R(int)=0.01036]	3052 [R(int)=0.0794]
Parámetros	584	229
S	0.988	0.9880
R1 [I > 2σ(I)]	0.1294	0.0868
wR2	0.1462	0.2451
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.27 y -0.20	0.157 y -0.197

	<b>21</b>	<b>22</b>
Fórmula Empírica	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> Cl N <sub>3</sub> S	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S Cl
Masa Molecular	389.89	337.82
Color	Amarillo	Blanco
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal	0.2354 0.1128 0.0777	.
Sistema Cristalino	Triclínico	Ortorrómbico
Grupo de Espacio	P-1	Pbca
Constantes de Celda		
a (Å)	6.0515(6)	8.2098(5)
b (Å)	9.2216(8)	19.4983(13)
c (Å)	17.2887(11)	20.5483(13)
α (°)	102.537(6)	90.00
β (°)	91.026(6)	90.00
γ (°)	107.594(8)	90.00
Volumen (Å <sup>3</sup> )	918.27(18)	3289.35(18)
Z	2	8
λ(Å)	1.5418	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.410	1.364
Rango de ángulo θ (°)	5.13-70.39	3.1215 - 70.4380
Coefficiente de	2.988	3.331
F(000)	404	1408
Reflexiones medidas	6898	10277
Reflexiones	3401 [R(int)=0.0518]	2862 [R(int)=0.0452]
Parámetros	252	203
S	1.029	1.019
R1 [I > 2σ(I)]	0.0427	0.0397
wR2	0.1391	0.1179
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.366 y -0.236	0.23 y -0.22

	23	24
Fórmula Empírica	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
Masa Molecular	388.30	476.20(8)
Color	Amarillo	Amarillo
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal (mm)	0.286 0.1827 0.1391	0.1364 0.1364
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo de Espacio	P -1	P-1
Constantes de Celda		
a (Å)	7.8733(4)	7.8600(3)
b (Å)	9.9678(6)	10.0760(5)
c (Å)	13.0589(9)	13.0570(6)
α (°)	79.884(6)	80.967(4)
β (°)	85.497(5)	86.844(3)
γ (°)	71.484(5)	71.141(4)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	956.41(10)	966.42(8)
Z	2	2
λ(Å)	1.5418	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.287	1.637
Rango de ángulo θ (°)	3.1215-70.4380	3.4246-74.4420
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	1.707	6.446
F(000)	348	476
Reflexiones medidas	10277	7016
Reflexiones independientes	2862[R(int)=0.0452]	3774 [R(int)=0.0214]
Parámetros	286	221
S	1.0190	1.073
R1 [I > 2σ(I)]	0.0397	0.0258
wR2	0.1179	0.1036
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.230 y -0.220	0.48 y -0.47

	25	26
Fórmula Empírica	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> S <sub>1</sub> Cl
Masa Molecular	395.71	353.86
Color	Amarillo	Amarillo
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal (mm)	0.1927 0.1198 0.0679	0.2327 0.1598 0.0879
Sistema Cristalino	Monoclínico	Ortorómbico
Grupo de Espacio	P 2 <sub>1</sub> /n	Pca2 <sub>1</sub>
Constantes de Celda		
a (Å)	16.7910(16)	40.7820 (16)
b (Å)	5.9904(6)	5.6680 (6)
c (Å)	17.032(2)	14.5210(2)
α (°)	90	90
β (°)	115.181(15)	90
γ (°)	90	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1550.4(3)	3356.56 (10)
Z	6	4
λ(Å)	1.5418	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.62	1.40
Rango de ángulo θ (°)	4.8753-70.3619	3.0408-72.1249
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	2.164	3.205
F(000)	783	1471
Reflexiones medidas	10884	12220
Reflexiones independientes	4766 [R(int)=0.0284]	5436 [R(int)=0.0143]
Parámetros	422	458
S	0.920	1.060
R1 [I > 2σ(I)]	0.0320	0.0153
wR2	0.0943	0.0840
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.190 y -0.330	0.370 y -0.280



## 27

Fórmula Empírica	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> Ni O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
Masa Molecular	659.50
Color	Marrón
Temperatura (K)	293
Tamaño del cristal (mm)	0.2097 0.1348 0.0541
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo de Espacio	P-1
Constantes de Celda	
a (Å)	6.5400(4)
b (Å)	11.0180(6)
c (Å)	12.4000(9)
α (°)	67.127(6)
β (°)	85.335(5)
γ (°)	84.917(4)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	818.95(9)
Z	1
λ(Å)	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.34
Rango de ángulo θ (°)	3.8711 - 70.3994
Coefficiente de Absorción	2.350
F(000)	345
Reflexiones medidas	5951
Reflexiones independientes	3067[R(int)=0.0219]
Parámetros	208
S	1.058
R1 [I > 2σ(I)]	0.0248
wR2	0.1284
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.46 y -0.37

	<b>28</b>	<b>29</b>
Fórmula Empírica	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>9</sub> S <sub>3</sub> Cu	C <sub>42</sub> H <sub>42</sub> Co <sub>2</sub> N <sub>24</sub> O <sub>2</sub> S <sub>6</sub>
Masa Molecular	476.06	1225.22
Color	Amarillo	Rojo-Naranja
Temperatura (K)	293	293
Tamaño del cristal (mm)	0.3005 0.1682 0.0900	0.2097 0.1348 0.0541
Sistema Cristalino	Ortorómbico	Triclínico
Grupo de Espacio	P n n a	P-1
Constantes de Celda		
a (Å)	6.9186(6)	10.2750(11)
b (Å)	13.8707(13)	14.153(2)
c (Å)	20.5978(14)	19.799(3)
α (°)	90.0	93.364(11)
β (°)	90.0	90.075(9)
γ (°)	90.0	103.048(10)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1978.2(4)	2799.7(7)
Z	4	2
λ(Å)	0.7101	1.5418
Densidad, ρ (g cm <sup>-3</sup> )	1.619	1.453
Rango de ángulo θ (°)	3.3041 - 30.9654	3.8711 - 70.050
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	1.443	7.228
F(000)	960	1256
Reflexiones medidas	8218	20922
Reflexiones independientes	2868 [R(int)=0.033]	10274 [R(int)=0.1382]
Parámetros	146	743
S	1.030	0.98
R1 [I > 2σ(I)]	0.050	0.188
wR2	0.1161	0.2975
ΔF max y min (e Å <sup>-3</sup> )	0.60 y -0.70	1.40 y -0.41