

Caracterización estructural de prolígandos bidentados nitrógeno-sulfurados del tipo [N,S] y [S,S] derivados del ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarbóxico

Fabiana Puentes¹, Claudia Castillo¹, Carla Coy¹, Marilia Guillen¹, Asiloé J. Mora¹, Teresa González², Isolda Romero-Canelón^{3,4}, Cesar Araque⁵, Ricardo R. Contreras⁵, Gerzon E. Delgado^{1*}

¹) Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

²) Centro de Química, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela

³) Department of Chemistry, University of Warwick, Gibbet Hill Road, Coventry, CV4 7AL, United Kingdom

⁴) School of Pharmacy, University of Birmingham, Birmingham, B15 2TT, United Kingdom

⁵) Laboratorio de Organometálicos, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

(*) gerzon@ula.ve

Recibido: 28/05/2024

Revisado: 13/06/2024

Aceptado: 12/08/2024

Resumen

Los prolígandos nitrógeno-sulfurados ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarbóxico (**I**), 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclo-penta [d][1,3]tiazina-4(5*H*)-tiona (**II**) y 2-etil-2,4,5-trimetil-2*H*-1,3-tiazina-6(3*H*)-tiona (**III**) han sido recristalizados y caracterizados estructuralmente mediante las técnicas FTIR, RMN, y difracción de rayos-X. Los resultados espectroscópicos son consistentes con los esqueletos moleculares. Los difractogramas de polvo confirman la formación de cada uno de los compuestos estudiados. El estudio por difracción de cristal único permitió determinar la estructura cristalina de los compuestos (**I**) y (**II**), los cuales cristalizan con simetría monoclinica en los grupos espaciales $C2/c$ y $P2_1/n$, respectivamente. El empaquetamiento cristalino del compuesto (**I**) se rige por interacciones de enlace de hidrógeno N-H...S del tipo intra- e intermolecular generando cadenas infinitas en forma de zigzag a lo largo del eje *b* descritas por los grafos C(6) y C¹₂(4). El empaquetamiento cristalino de los compuestos (**II**) y (**III**) se encuentra gobernado por una interacción intermolecular de enlace de hidrógeno del tipo N-H...S formando cadenas infinitas en los planos *ac* y *bc*, respectivamente, descritas por el grafo C(6).

Palabras claves: 1,3-tiazinas; prolígandos nitrógeno-sulfurados; difracción de rayos-X

Abstract

Structural characterization of bidentate nitrogen-sulfurized proligands of the [N,S] and [S,S] type derived from 2-amino-1-cyclopentenedithiocarboxylic acid. The nitrogen-sulfur proligands 2-amino-1-cyclopenten dithio-carboxylic acid (**I**), 2-phenyl-1,2,6,7-tetrahydrocyclopenta[d][1,3]thiazine-4(5*H*)-thione (**II**) and 2-ethyl-2,4,5-trimethyl-2*H*-1,3-thiazine-6(3*H*)-thione (**III**) has been recrystallized and structurally characterized by FTIR, NMR, and X-ray diffraction techniques. Spectroscopy results are consistent with the molecular skeletons. The powder diffractograms confirm the formation of each compound. Single-crystal X-ray diffraction study allowed us to determine the crystal structure of (**I**) and (**II**) which crystallizes with monoclinic symmetry in the space groups $C2/c$ and $P2_1/n$, respectively. The crystalline packing of (**I**) is governed by intra- and intermolecular interactions of strong hydrogen bond N-H...S generating infinite chains in zigzag form along *b* axis described by the graph-set C(6) and C¹₂(4). The crystalline packing of (**II**) and (**III**) are governed by one intermolecular interaction of the type N-H...S forming infinite chains in the *ac* and *bc* planes, respectively, described by the graph C(6).

Keywords: 1,3-thiazines; Nitro-sulfur proligands; X-ray diffraction

Introducción

Los compuestos orgánicos desempeñan un papel vital en la sociedad moderna y poseen diversas aplicaciones en diferentes campos por lo que se han llevado a cabo continuas investigaciones orientadas a la síntesis y búsqueda de novedosas aplicaciones de estos materiales. Los nuevos estudios incluyen la búsqueda de moléculas similares a las que se producen de forma natural como los ácidos nucleicos, alcaloides vegetales, vitam-

nas, proteínas, hormonas, etc. Un grupo importante de compuestos orgánicos son los heterociclos nitrógeno-sulfurados, los cuales constituyen un grupo de sustancias que se utilizan en la preparación de fármacos utilizados en el tratamiento de diferentes enfermedades^{1,2}.

En particular, las tiazinas son compuestos heterocíclicos de seis miembros que contienen nitrógeno y azufre en las posiciones 1,2; 1,3 y 1,4 dentro del anillo. Los derivados de 1,3-tiazina han

mostrado una gran actividad antifúngica y se han utilizado en terapias combinada con antibióticos antifúngicos para minimizar la toxicidad y prevenir la resistencia de cepas patógenas³. Estas moléculas también se han utilizado como agentes antituberculosos, antibacterianos, antimicrobianos, antitumorales, insecticidas, fungicidas, herbicidas, y tranquilizantes⁴. La síntesis de 1,3-tiazinas se ha desarrollado mediante varios métodos, como la condensación, la cicloadición y las transformaciones de anillos⁵.

Las 1,3-tiazinas también se utilizan como prolifigandos nitrógeno-sulfurados en las síntesis de varios compuestos de coordinación con diversos metales de transición, que tiene relevancia en la química bio-inorgánica, campo que se enfoca en el estudio del rol de los metales en la biología⁶, y cuyo objetivo ha sido obtener una mejor comprensión del papel desempeñado por los centros metálicos en las propiedades de las metalo-biomoléculas⁷.

En este sentido, el ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico y sus derivados han sido estudiados por sus propiedades quelantes y por su habilidad para formar complejos metálicos. Sus complejos han mostrado diferentes aplicaciones, como precursores en la síntesis de nanopartículas⁸, su uso en la determinación espectrofotométrica de hierro, níquel y cobalto⁹ y la preparación de compuestos órgano-estaño los cuales son importantes productos agroquímicos, biocidas, y catalizadores¹⁰.

En el Laboratorio de Organometálicos de la Facultad de Ciencias - ULA, se ha desarrollado una línea de investigación de compuestos de coordinación usando ligandos basados en el ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico. A partir de este compuesto se han podido sintetizar una amplia serie de prolifigandos nitrógeno-sulfurados con diversas modificaciones estructurales que les confieren a los nuevos compuestos características estéricas y electrónicas que modifican la forma del sitio de coordinación. De esta manera, ha sido posible sintetizar varias familias de ligandos tetradentados del tipo $[N_2S_2]^{2-}$ o bidentados tipo $[N,S]^{1-}$ y $[S,S]^{1-}$ de gran interés debido a sus propiedades quelatantes que los hacen candidatos para quelatoterapia, así como otras posibles aplicaciones medicinales (actividad antibacteriana, fungicida)¹¹⁻¹⁵. A partir de estos prolifigandos también se han preparado nuevos complejos metálicos de interés en química bioinorgánica, catálisis, y química medicinal¹⁶⁻²¹. Además, algunos de estos compuestos se han caracterizado estructuralmente utilizando difracción de rayos-X tanto en monocristal²², como en muestras policristalinas^{23,24}.

Continuando con el estudio estructural de este tipo de compuestos, que es crucial para el área pues permite establecer relaciones estructura/reactividad de los prolifigandos nitrógeno-sulfurados con miras a ampliar su química de coordinación, en este trabajo se describe la caracterización estructural del precursor ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico (**I**), la 1,3-tiazina 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5*H*)-tiona (**II**), y su comparación con la recién estudiada 1,3-tiazina 2-

etil-2,4,5-trimetil-2*H*-1,3-tiazina-6(3*H*)-tiona (**III**)²⁵.

Parte experimental

La síntesis del ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico se realizó mediante una modificación de la ruta sintética propuesta en la literatura²⁶ (figura 1). En un primer paso se hicieron reaccionar 25 mL (0.3 mol) de ciclopentanona y 28 mL (0.5 mol) de disulfuro de carbono CS_2 , en 100 mL de hidróxido de amonio NH_4OH al 28%. La reacción, a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, se mantuvo durante 24 horas con agitación continua. En un segundo paso, la sal de amonio obtenida se disolvió en agua y se acidificó con HCl 2M hasta un $pH=4$, momento en el cual precipitó el ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico. El sólido se colectó por succión y fue secado al vacío. El producto se recrystalizó en metanol y se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo. Punto de fusión $97-99\text{ }^\circ\text{C}$.

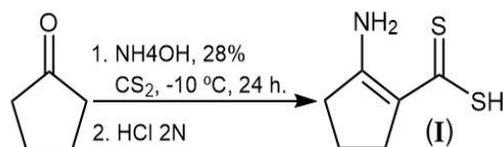


Fig. 1: Esquema de la síntesis del ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico (**I**).

En la figura 2 se muestra el mecanismo de reacción propuesto para la formación del compuesto (**I**). El amoníaco o una amina primaria reaccionan con una acetona o un aldehído para formar una imina. Seguidamente se lleva a cabo una reacción catalizada vía ácida, obteniéndose la estructura de interés.

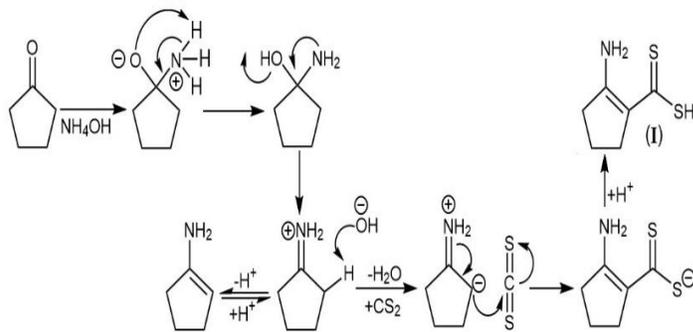


Fig. 2: Mecanismo propuesto para la formación del ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico (**I**).

La síntesis del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5*H*)-tiona (**II**) se realizó haciendo reaccionar, a temperatura ambiente, cantidades equimolares (0.2 mol) del ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico (**I**) y benciliden anilina disueltas en 10 mL de acetonitrilo CH_3CN , utilizando 2 mL de ácido trifluoroacético TFA como catalizador. El proceso fue monitoreado por CCF (cromatografía de capa fina) hasta la aparición del nuevo compuesto y el consumo total de (**I**) (figura 3). El producto se recrystalizó en una mezcla 1:1 de acetato de etilo/hexano.

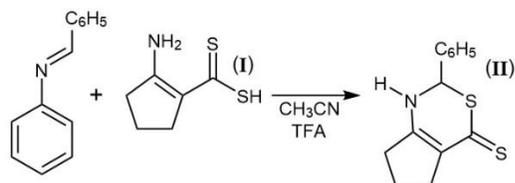


Fig. 3: Esquema correspondiente a la síntesis de la 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona (**II**).

En la figura 4 se observa el mecanismo de reacción propuesto en la preparación del compuesto (**II**) el cual ocurre a través de una reacción de trans-iminación inicial, lo que implica la pérdida de la unidad de anilina en la imina base. Luego la nueva imina genera una reacción de ciclación intramolecular para formar el compuesto heterocíclico.

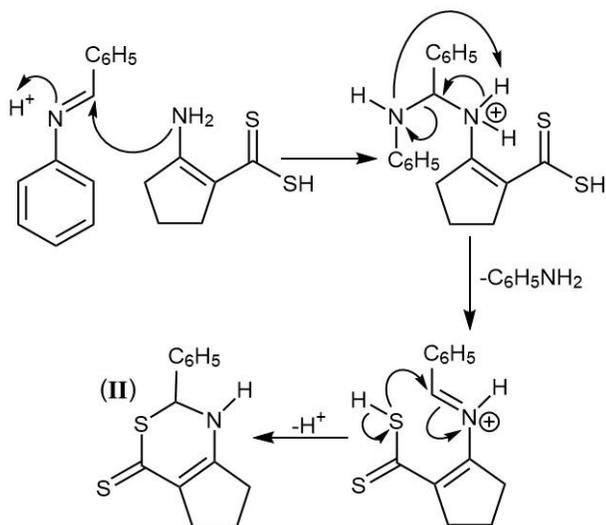


Fig. 4: Mecanismo de reacción propuesto para la formación de la 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona (**II**).

La síntesis de la 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona (**III**) se llevó a cabo empleando un método reportado en la literatura²⁷. Para ello se hizo reaccionar durante 48 horas y con agitación constante, 15mL (167mmol) de butanona con 10,1mL (167mmol) de disulfuro de carbono CS₂ en presencia de hidróxido de amonio al 28%, a una temperatura de -10 °C (figura 5). En la figura 6 se muestra el mecanismo de reacción propuesto. El compuesto se recrystalizó en una mezcla 1:1 de acetato de etilo/hexano. Punto de fusión 121-123 °C.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato *Electrothermal* modelo 9100. Los espectros infrarrojos (FTIR) se tomaron en un equipo *Perkin-Elmer* 1600 en pastillas de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN-¹H y

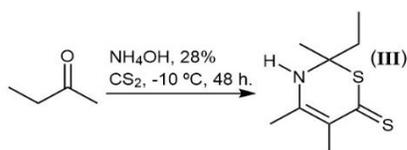


Fig. 5: Esquema de la síntesis de la 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona (**III**).

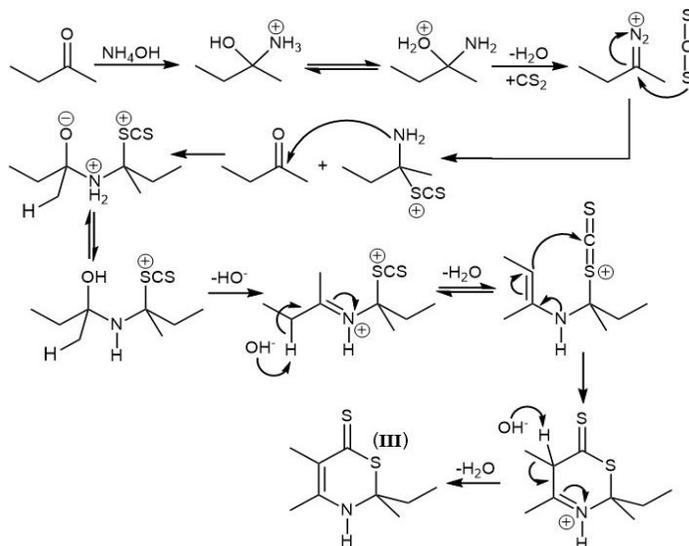


Fig. 6: Mecanismo propuesto para la reacción de formación de la 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona (**III**).

RMN-¹³C fueron medidos en un espectrómetro *Bruker Avance DRX 400*. Los datos de difracción de rayos-X en muestra policristalina se registraron en un difractómetro *Siemens D5005* utilizando radiación de CuK α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Los datos se colectaron en un rango entre 5-70° en 2 θ con pasos de 0.02° y un tiempo de 10 segundos por paso. Se utilizó silicio como estándar externo. La toma de datos de intensidad de difracción de rayos-X de cristal único se realizó, a temperatura ambiente, en un difractómetro *Rigaku AFC-7S*, empleando radiación de MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) y detector Mercury-CCD.

Discusión de resultados

Espectroscopia infrarroja (FTIR) y resonancia magnética nuclear (RMN-¹H, RMN-¹³C)

Ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarbóxico (I): FTIR ν (cm⁻¹): 3400 (N-H), 1614 (C=C), 1469 (C=N), 1270 (CH₂). RMN-¹H 400 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 8.56 (NH₂), 2.82 (C⁴-H₂), 2.73 (C⁶-H₂), 1.87 (C⁵-H₂), 1.50 (SH). RMN-¹³C 400 MHz, (DMSO-d₆) δ (ppm): 220.3 (C¹), 150.4 (C⁵), 99.0 (C²), 36.6 (C⁶), 33.0 (C⁴), 20.4 (C⁵).

2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona (II): FTIR ν (cm⁻¹): 3169 (N-H), 3033 (C-H aromático), 2901 (C-H alifático), 1557 (C=C), 1523 (C=S), 774 (C-S). RMN-¹H 400 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 7.36 (C⁹-H, C¹³-H), 7.33 (C¹⁰-H, C¹²-H), 7.26 (C¹¹-H), 4.95 (C⁵-H), 2.73 (C⁶-H₂), 2.64 (C¹²-H₂), 2.0 (N-H), 1.87 (C⁷-H₂). RMN-¹³C 400 MHz, (DMSO-d₆) δ (ppm): 220.3 (C¹), 161.8 (C³), 141.9 (C¹⁴), 128.7 (C¹⁰-C¹²), 127.1 (C¹¹), 125.9 (C⁹-C¹³), 99.0 (C²), 36.9 (C⁶), 30.8 (C¹²), 20.7 (C⁷).

2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tiona (III): FTIR ν (cm⁻¹): 3479 (N-H), 3177 (N-H), 1549 (C=C), 1350 (C-N), 1257 (C=S). RMN-¹H 400 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 8.56 (NH₂), 6.84 (N-H), 1.96 (C⁶-H₂), 2.1 (C⁹, C¹⁰-H₃), 1.53 (C⁸-H₃), 0.92 (C⁷-H₃). RMN-¹³C 300 MHz, (DMSO-d₆) δ (ppm): 198.2 (C¹),

152.1 (C³), 118.1 (C²), 63.9 (C⁵), 32.7 (C⁶), 25.4 (C⁸), 21.9 (C⁹), 16.2 (C¹⁰), 8.6 (C⁷).

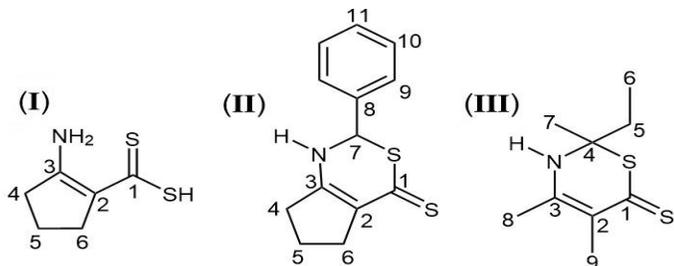


Fig. 7: Estructura de los compuestos **(I)**, **(II)** y **(III)** y su respectiva asignación numérica para los estudios de RMN-¹H y RMN-¹³C. Para el análisis de los espectros tomó en cuenta la literatura²⁸ y, en los casos de los compuestos **(II)** y **(III)**, se realizaron los experimentos COSY (*Correlations Spectroscopy*), HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*), HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*) y HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Connectivity*), que permitieron corroborar las relaciones entre las señales de los protones y los carbonos con las estructuras propuestas.

Como se puede apreciar en los espectros de FTIR de los compuestos **(I)** (figura 8a), **(II)** (figura 9a) y **(III)** (figura 10a), las bandas de los grupos funcionales $\text{C}=\text{C}$ -, $\text{C}=\text{C}-\text{N}$ - y $\text{C}=\text{S}$ se encuentran afectadas por un desplazamiento a menores números de onda (menores energías o efecto batocrómico), debido a la fuerte deslocalización de carga entre el doble enlace del anillo, el grupo enamina/imina, pues en estos compuestos se produce el equilibrio: $\text{C}=\text{C}-\text{N} \rightleftharpoons \text{C}=\text{C}=\text{N}$ -. Mientras que los restantes grupos funcionales aparecen en las regiones del espectro infrarrojo donde se encuentran normalmente reportadas en la literatura²⁹. En el compuesto **(I)** la banda del grupo N-H aparece como un pico muy ancho consistente con la presencia de un puente de hidrógeno $\text{N}-\text{H}\cdots\text{S}=\text{C}$ - intramolecular, que apunta una configuración cisoide del grupo tiocarboxilato frente al grupo enamina. En el caso de los compuestos **(II)** y **(III)**, la señal es también ancha, pero en este caso se atribuye a un puente de hidrógeno intermolecular con el tiocarbonilo de moléculas vecinas en la red cristalina.

Los espectros de RMN-¹H permiten identificar todos los hidrógenos presentes en la estructura propuesta para cada compuesto. En el caso del compuesto **(I)** (figura 8b) destacan los tres tipos de protones del anillo ciclopentenilo, con desplazamientos químicos que aparecen a campo alto entre 2.80 ppm y 1.89 ppm, con las multiplicidades y constantes de acoplamiento esperadas. Los protones amínicos y el protón del tiol aparecen como señales anchas ubicadas entre 10.9 ppm y 9.22 ppm, consistente con el comportamiento de este tipo de protones intercambiables. Para el compuesto **(II)** (figura 9b), además de los protones del anillo ciclopentenilo, que aparecen en la misma región que para el compuesto **(I)**, pero diferenciados debido a la complejidad de la estructura del compuesto, que genera ambientes químicos diferentes, también se observan los protones del anillo aromático, con desplazamientos químicos a campo bajo entre 7.50 ppm y

7.41 ppm. Adicionalmente, se observa el protón ubicado sobre el carbono que une al anillo aromático con la estructura del anillo enamina/ditiocarboxilo, como un singulete en 5.98 ppm. En el caso del compuesto **(III)** (figura 10b), las señales son consistentes con una estructura cíclica con participación del grupo enamina y el grupo ditiocarboxilo. Los protones observados aparecen a campo alto en la región de 2.1 ppm y 0.96 ppm, con las multiplicidades y constantes de acoplamiento consistentes para dicha estructura. El protón amínico se puede apreciar como una señal ancha a campo bajo en 6.84 ppm.

Los espectros de RMN-¹³C observados para los compuestos **(I)**, **(II)** y **(III)**, son congruentes con las estructuras moleculares propuestas. En el compuesto **(I)** se observa la señal de seis carbonos, los cinco carbonos que conforman el anillo ciclopentenilo todos ubicados a campo alto entre 33.7 ppm y 20.8 ppm, excepto los dos carbonos del alqueno cíclico, influenciados por la enamina, que aparecen en 117.9 ppm y 152.6 ppm, este último también afectado por el desapantallamiento del grupo ditiocarboxilo. El sexto carbono es el más desapantallado, y corresponde al tiocarbonilo, que aparece en 172.6 ppm. El espectro del compuesto **(II)** (figura 9c) muestra la presencia de los trece carbonos que componen la estructura, donde destacan los tres metilenos que conforman el anillo ciclopentenilo, ubicados a campo alto entre 20.0 ppm y 34.8 ppm, y los dos carbonos del alqueno interno ubicados en 125.3 ppm y 157.2 ppm, ambos influenciados por la enamina y el tiocarbonilo como en el caso del compuesto **(I)**. Los carbonos del anillo aromático aparecen como se esperaba a campo bajo, ubicados en 127.7 ppm, 129.2 ppm, 129.9 ppm, y 135.0 ppm, este último afectado por su posición ipso al anillo que contiene el tiocarbonilo y la enamina. El carbono más desapantallado corresponde al tiocarbonilo y se puede observar en 201.0 ppm. En el caso del compuesto **(III)** (figura 10c), se pueden observar nueve carbonos diferenciados, comenzando por aquellos que conforman los grupos sustituyes metilos y etilo, a campo alto, en la región entre los 8,6 ppm y 32,7 ppm. El carbono cuaternario que conecta el anillo de seis miembros, y los grupos metilo y etilo aparece en 63,9 ppm, mientras que los carbonos que aparecen a campo más bajo son los correspondientes al alqueno cíclico ubicados en 118.2 ppm y 152.1 ppm, afectados, como en los casos de los compuestos **(I)** y **(II)**, por los grupos atractores enamina y tiocarbonilo. Igualmente, consistente con el comportamiento observado y común para los tres compuestos en estudio, el tiocarbonilo aparece en 198.2 ppm.

En resumen, se puede apreciar tanto en los espectros de FTIR, pero especialmente en los espectros de RMN, que existe un patrón común en la forma como aparecen los protones y carbonos presentes en las respectivas estructuras, debido a la similitud en el ambiente químico de una serie homóloga que tiene como punto de partida la reacción entre

una cetona (ciclopentanona o butanona) y el disulfuro de carbono, en medio de hidróxido de amonio.

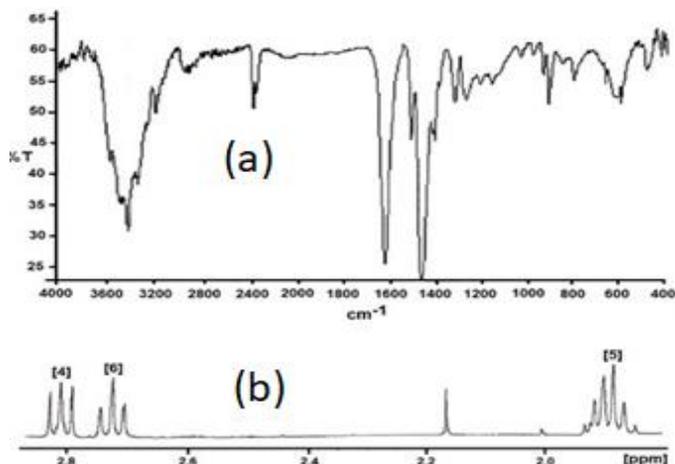


Fig. 8: Espectros (a) FTIR y (b) RMN-¹H del compuesto (I) ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarbóxico.

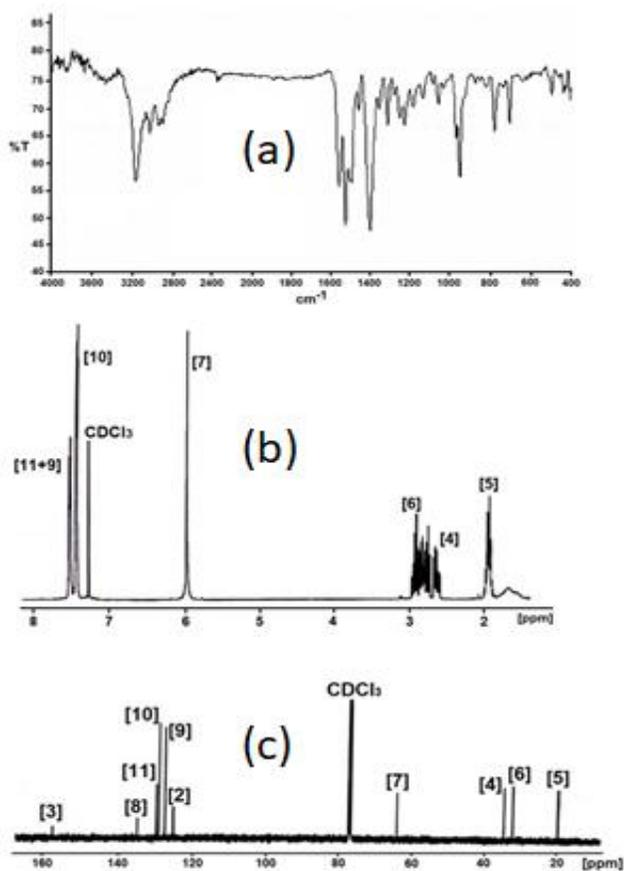


Fig. 9: Espectros (a) FTIR, (b) RMN-¹H y (c) RMN-¹³C del compuesto (II) 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tione.

Tabla 1. Parámetros de celda unidad obtenidos para cada isómero luego del indexado.

	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	β (°)	$M_{(20)}$ ³¹	$F_{(30)}$ ³²
(I)	12,22(4)	10,33(3)	13,26(4)	113,95(4)	41,2	55,0 (0,0059, 80)
(II)	12,06 (4)	19,12(4)	12,24(4)	118,70(4)	37,3	40,9 (0,0080, 90)
(III)	6,370(2)	11,50(4)	14,32(4)	93,82(4)	36,1	41,1 (0,0055, 70)

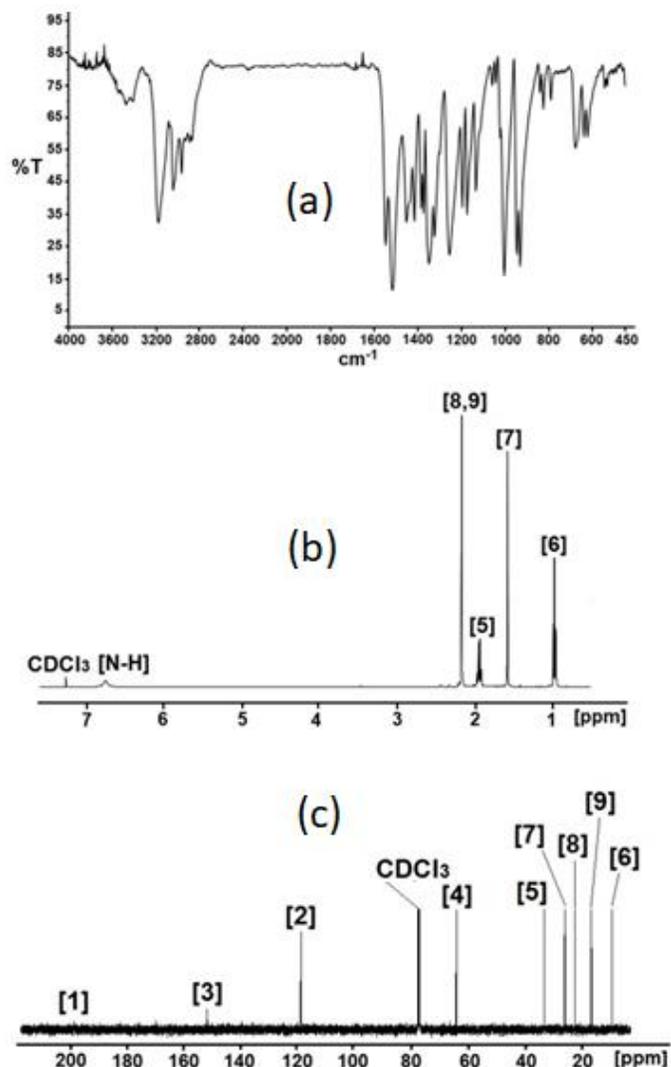


Fig. 10: Espectros (a) FTIR, (b) RMN-¹H y (c) RMN-¹³C del compuesto (III) 2-etil-2,4,5-trimetil-2H-1,3-tiazina-6(3H)-tione.

Difracción de rayos-X en muestras policristalinas (XRPD)

Los patrones de difracción de rayos-X en muestras policristalinas se muestran en la figura 11. El estudio de los difractogramas indica la presencia de una sola fase en (I), (II) y (III). El indexado de los patrones se realizó utilizando el programa *Dicvol04*³⁰. Los tres compuestos cristalizan en celdas monoclinicas con los parámetros de celda unidad mostrados en la tabla 1. En esta tabla se indican también las figuras de mérito del indexado^{31,32}.

Las celdas obtenidas se refinaron sin modelo estructural por el método de *Le Bail*³³ utilizando el programa *Fullprof*³⁴. La figura 11 muestra el resultado de los refinamientos observándose un buen ajuste entre los patrones observa-

do y calculado para cada compuesto. Las figuras de mérito de este ajuste (R_p y χ^2) fueron 7.4-1.2, 7.3-1.3, 7.6-1.2, respectivamente.

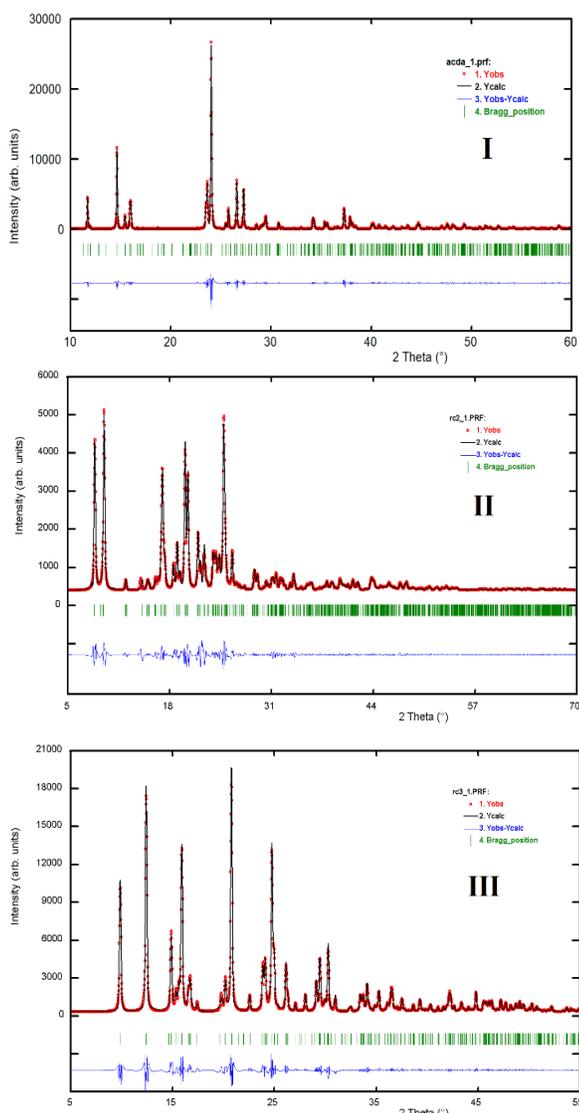


Fig. 11: Gráficos correspondiente a los refinamientos finales *Le Bail* para (I), (II), y (III).
Difracción de rayos-X en monocristal (XRD)

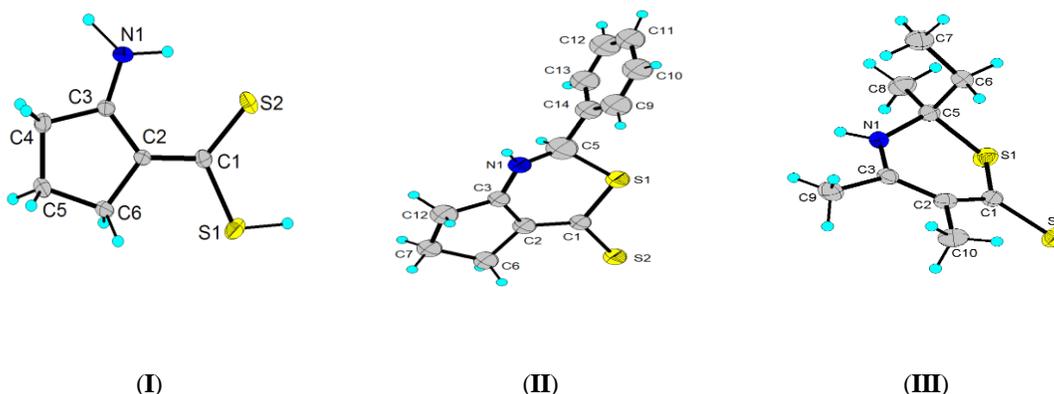


Fig. 12: Unidad asimétrica de los diferentes compuestos mostrando la numeración asignada. Las elipsoides se dibujaron con una probabilidad del 30 %. Los átomos de hidrógeno se muestran como esferas con radio arbitrario.

La estructura cristalina de los compuestos (I) y (II) se determinó con métodos directos empleando el programa *SHELXS*³⁵ y se refinó mediante cálculos de mínimos cuadrados de matriz completa utilizando el programa *SHELXL*³⁶. Los átomos de hidrógeno unidos al azufre y a los nitrógenos se ubicaron en el mapa de diferencias de *Fourier*. Los demás se colocaron en posiciones calculadas y tratados usando un modelo rígido con distancias C–H 0.96-0.98 Å y Uiso(H)=1.2 Ueq(C). Los datos cristalográficos aquí reportados se depositaron en la base de datos *Cambridge Crystallographic Data Centre*³⁷. (www.ccdc.cam.ac.uk).

En la tabla 2 se muestran los parámetros de celda y figuras de mérito del refinamiento. La información del compuesto (III) se tomó de la literatura reciente para su comparación²⁵. Los parámetros de celda concuerdan muy bien con los encontrados con difracción de polvo, lo cual es un indicativo de la homogeneidad de las muestras. En la figura 12 se muestra la estructura molecular de cada uno de los compuestos estudiados.

Tabla 2. Datos cristalográficos de los diferentes proligandos nitrógeno-sulfurados. [*] Este trabajo.

	(I)	(II)	(III)
Código CSD	*	*	JIBTEX ²⁵
Formula Química	C ₆ H ₉ NS ₂	C ₁₃ H ₁₃ NS ₂	C ₉ H ₁₅ NS ₂
Peso fórmula	159,26	247,36	201,34
Sistema cristalino	monoclínico	monoclínico	monoclínico
Grupo espacial	<i>C2/c</i> (N°15)	<i>P2₁/n</i> (N°14)	<i>P2₁/n</i> (N°14)
a (Å)	12,218(2)	12,046 (3)	6,3710(16)
b(Å)	10,3282(2)	19,142 (4)	11,537(3)
c (Å)	13,278(2)	12,215 (4)	14,292(4)
β (°)	113,973(3)	118,728(7)	93,842(6)
V (Å ³)	1531,0(4)	2469,9(12)	1048,1(5)
Z	8	8	4
Pcalc (g/cm ³)	1,382	1,331	1,276
R(F ²) [I > 2σ(I)]	0,0532	0,0813	0,0431
wR(F ²) [I > 2σ(I)]	0,1510	0,2332	0,1033

Los tres compuestos cristalizan con una molécula en su unidad asimétrica y con simetría monoclinica. El compuesto (I) cristaliza en el grupo espacial $C2/c$ mientras que los compuestos (II) y (III) cristalizan en el grupo espacial $P2_1/n$. En las estructuras, todas las distancias y ángulos de enlace son los esperados³⁸ y concuerdan con los valores promedio de las únicas tres estructuras, conteniendo esqueleto de 2*H*-1,3-tiazina-6(3*H*)-tiona, que se encuentran en la base de datos estructural de Cambridge (versión 5.45, junio 2024)³⁷. Estas son las moléculas con códigos CSD CACHIX³⁹, YIXSII²³, y JIBTEX²⁵.

Los parámetros geométricos, para cada una de las moléculas, que corresponden a las distancias: donador-hidrógeno (D–H), hidrógeno-aceptor (H···A), donador-aceptor (D···A), así como el ángulo donador-hidrógeno-aceptor (D–H···A) se muestran en la tabla 3 y se discuten en función de los empaquetamientos cristalinos mostrados en las figuras 13, 14 y 15.

Tabla 3. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en los diferentes prolifandos.

*	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
(I)				
N1–H2···S2	0,89	2,31(5)	3,086(3)	146(4)
N1–H3···S2	0,97	2,60(5)	3,562(3)	170(4)
(II)				
N1–H1···S1	0,86	2,68	3,419(4)	145(1)
(III)				
N1–H1···S2	0,96(3)	2,49(3)	3,450(2)	177(2)

En la figura 13 se pueden apreciar las interacciones que contribuyen el empaquetamiento cristalino del ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico (I). En ella se muestra la interacción de enlace de hidrógeno N1–H2···S2 del tipo intramolecular entre átomos de la misma molécula formando un grafo del tipo S(6)⁴⁰, y la interacción intermolecular N1–H3···S2 formando cadenas infinitas en forma de *zigzag* a lo largo del eje *b* con grafo C(6). Si la ruta del enlace se hace a través de la interacción intramolecular, se forma entonces una cadena de segundo orden C¹₂(4) en donde el átomo S2 actúa como aceptor bifurcado de dos hidrógenos, uno de la misma molécula y el otro de la molécula vecina.

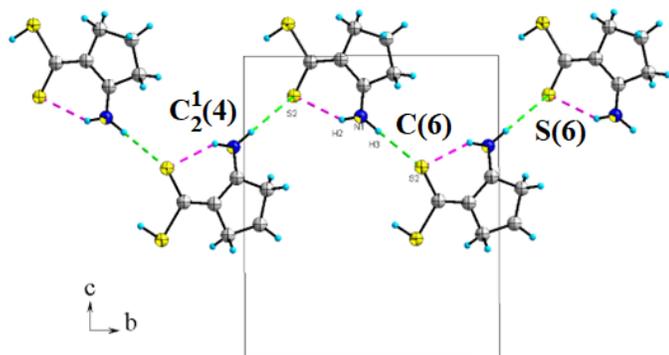


Fig. 13: Interacciones de enlace de hidrógeno intramolecular N1–H2···S2 e intermolecular N1–H3···S2 en la estructura cristalina del ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico (I).

El empaquetamiento cristalino del compuesto 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d]-1,3-tiazina-4(5*H*)-tiona (II) se encuentra regido por una interacción intermolecular de enlace de hidrógeno N1–H1···S1. La figura 14 muestra la formación de cadenas infinitas en el plano *ac* descritas por el grafo C(6).

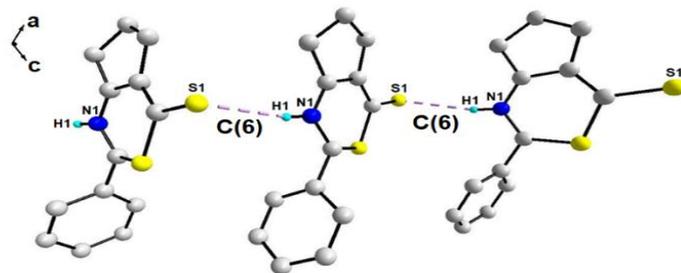


Fig. 14: Esquema correspondiente a la interacción de enlace de hidrógeno intermolecular N1–H1···S1 en la estructura de (II) formando el grafo C(6) en el plano *ac*. Los átomos de hidrógeno que no forman enlaces han sido omitidos en la gráfica.

La estructura molecular de la 2-etil-2,4,5-trimetil-2*H*-1,3-tiazina-6(3*H*)-tiona (III)²⁵ se estabiliza por un enlace de hidrógeno intermolecular N1–H1···S2 (tabla 2) y forma una cadena unidimensional que corre a lo largo de la dirección *b* y puede ser descrita por el grafo C(6) (figura 15).

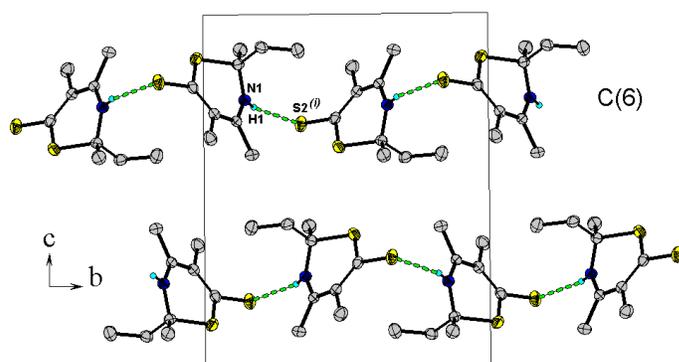


Fig. 15: Vista parcial del empaquetamiento en (III) mostrando las cadenas de enlaces de hidrógeno N–H···S descrita por el grafo tipo C(6). Los átomos de hidrógeno que no forman enlaces han sido omitidos para claridad de la gráfica.

Conclusiones

Se realizaron estudios de difracción de rayos X en muestras policristalinas (XRPD) y monocristal (XDR) dirigidos a la determinación estructural de los prolifandos ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico (I), 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5*H*)-tiona (II) y 2-etil-2,4,5-trimetil-2*H*-1,3-tiazina-6(3*H*)-tiona (III). Los resultados confirman que, en todos los casos, las estructuras propuestas a través de espectroscopia infrarroja (FTIR) y resonancia magnética nuclear (RMN-¹H, RMN-¹³C), concuerdan con la estructura determinada mediante las técnicas difracción de rayos-X. Los tres compuestos cristalizan con simetría monoclinica. El compuesto (I) cristaliza en el grupo espacial $C2/c$ mientras que los compuestos (II) y (III) cristalizan en el grupo espacial $P2_1/n$. Así mismo, las distancias y ángulos de enlace corresponden con las

esperadas de acuerdo con la literatura, y concuerdan con los valores promedio de las únicas tres estructuras, que contienen el esqueleto 2*H*-1,3-tiazina-6(3*H*)-tiona, que se encuentran en la base de datos estructural de *Cambridge*, bajo los códigos CSD CACHIX, YIXSII, y JIBTEX. Por otro lado, se determinó que el empaquetamiento cristalino del compuesto (**I**) presenta una interacción de enlace de hidrógeno N1–H2···S2 del tipo intramolecular entre átomos de la misma molécula formando un grafo del tipo S(6), y la interacción intermolecular N1–H3···S2 formando cadenas infinitas en forma de *zigzag* a lo largo del eje *b* con grafo C(6). El empaquetamiento cristalino de (**II**) se encuentra gobernado por una interacción intermolecular tipo N1–H1···S1, con formación de cadenas infinitas en el plano *ac* descritas por el grafo C(6). Finalmente, el compuesto (**III**), destaca por presentar un enlace de hidrógeno intermolecular N1–H1···S2, y formar una cadena unidimensional que corre a lo largo de la dirección *b* y puede ser descrita por el grafo C(6). La determinación estructural de estos prolígandos ofrece la oportunidad para que se explore la química de coordinación de los mismos frente a metales de transición, teniendo como perspectiva aplicaciones en bio-inorgánica y catálisis homogénea.

Agradecimiento

Este trabajo ha sido financiado gracias al CDCHT-ULA y al FONACIT (LAB-97000821).

Referencias

1. AA Hassan, S Bräse, AA Aly, HN Tawfeek. Chemistry of substituted thiazinanes and their derivatives. **Molecules**, **25**(23), 5610 (54 páginas) (2020).
2. S Pathania, R Kumar Narang, RK Rawal. Role of sulphur-heterocycles in medicinal chemistry: An update. **Eur. J. Med. Chem.**, **180**, 486-508 (2019).
3. AA Zakharova, SS Efimova, VN Yuskovets, IP Yakovlev, ZM Sarkisyan, OS Ostroumova. 1,3-Thiazine, 1,2,3,4-dithiadiazole, and thiohydrazide derivatives affect lipid bilayer properties and ion-permeable pores induced by antifungals. **Front. Cell Dev. Biol.**, **8**, 535 (2020).
4. SL Badshah, A Naem. Bioactive thiazine and benzothiazine derivatives: Green synthesis methods and their medicinal importance. **Molecules**, **21**(8), 1054 (20 páginas) (2016).
5. Simerpreet, CS Damanjit. Synthesis and biological evaluation of 1,3-thiazines - A review. **Pharmacophore**, **4**(3), 70-88 (2013).
6. RH Holm, EI Solomon. Preface: Biomimetic inorganic chemistry. **Chem. Rev.** **104**, 347-348 (2004).
7. JA Ibers, RH Holm. Modeling coordination sites in metallobiomolecules. **Science**, **209**, 223-235 (1980).
8. AK Dutta, SK Maji, K Mitra, A Sarkar, N Saha, AB Ghosh, B Adhikary, Single source precursor approach to the synthesis of Bi₂S₃ nanoparticles: A new amperometric hydrogen peroxide biosensor. **Sens. Actuators B**, **192**, 578-585 (2014).
9. A Safavi, H Abdollahi. Simultaneous spectrophotometric determination of iron, cobalt, and nickel by partial least squares calibration method in micellar medium. **Anal. Lett.**, **34**(15), 2817-2827 (2001).
10. M López-Cardoso, G Vargas-Pineda, PP Román-Bravo, C Rodríguez-Narváez, E Rosas-Valdez, R Cea-Olivares. Synthesis, crystal structures and coordination modes of some triorganotin (IV) complexes with 2-N-propyl and 2-N-benzyl-amino-1-cyclopentene-1-dithiocarboxylates. **J. Mol. Struct.**, **1116**, 116-121 (2016).
11. RR Contreras, B Fontal, A Bahsas, T Suárez, M Reyes, F Bellandi. Synthesis of a new bidentate nitrogen sulfur ligand: 2,4-dispiro (cyclohexane)-8-methyl-carboxydithio-[1,2,3,4,4a,5,6,7]-octahydro(1*H*,3*H*)quinazoline derived from cyclohexanone in one step. **J. Heterocycl. Chem.**, **38**, 1223-1225 (2001).
12. RR Contreras, B Fontal, A Bahsas, M Reyes, T Suárez, F Bellandi *et al.* Synthesis of benzyl *N,N'*-alkylbis-(2-amino-1-ciclopentencarbodithioate) derived from cyclopentanone. **Rev. Latinoam. Quím.**, **33**(1), 7-11 (2005).
13. RR Contreras, B Fontal, A Bahsas, M Reyes, F Bellandi, T Suárez. Nueva estrategia de síntesis del 2-amino-1ciclopentencarboditioato de propilo y de los prolígandos derivados tipo [N₂S₂]²⁻. **Av. Quím.**, **1**(2), 9-14 (2006).
14. S Menolasina, A De Santis, RR Contreras. Comportamiento electroquímico de un electrodo de oro modificado con una monocapa autoensamblada del ácido 2-N-bencil-1- ciclopentendi-tiocarboxílico. **Av. Quím.**, **4**(1), 13-24 (2009).
15. TC Ledesma. Estudio de la actividad anticonvulsionante de prolígandos derivados del ácido 2-amino-1-ciclopentenditio-carboxílico en ratones BIOU:NMRI. TEG de Licenciatura en Química, Universidad de Los Andes, Mérida, Julio (2016).
16. RR Contreras, Fontal B, Bahsas A, Suárez T, Reyes M, Bellandi F, *et al.* Synthesis of copper, nickel and cobalt complexes containing a new N₂S₂ ligand: benzyl-*N,N'*-alkyl-bis(2-amino-1-ciclopenten carbodithioate). **Transition Met. Chem.**, **29**, 51-55 (2004).
17. AM Amado, PJA Ribeiro-Claro. Coordination properties of 2-aminocyclopentene-1-dithiocarboxylic acid to transition metal ions as studied by ab initio calculations. **J. Inorg. Biochem.**, **98**, 561-568 (2004).
18. RR Contreras, T Suárez, M Reyes, F Bellandi, P Cancines, J Moreno *et al.* Electronic structure and reduction potentials of Cu(II) complexes of [*N,N'*-akyl-bis(ethyl-2-amino-1ciclopentenene-carbodithioate)] (alkyl = ethyl, propyl, and buthyl). **Struct. Bond.**, **106**, 71-79 (2004).
19. A Rodríguez. Síntesis y caracterización de complejos de carbonilos de molibdeno con ligandos bidentados derivados del ácido 2-aminociclopenten-1-ditioicarboxílico. TEG de Licenciatura en Química, Universidad de Los Andes, Mérida, Julio (2005).
20. RR Contreras, J Aranguren, F Bellandi, A Gutiérrez, I Romero, V Colt. Synthesis, spectroscopic and electrochemical characterization of nickel(II) and cobalt(II) complexes with new N₂S₂ ligands, ethyl- and bencil-*N,N'*alkyl-bis(2-amino-1-ciclopentencarbodithioate). **Cienc. & Ing.**, **31**(3), 159-168 (2010).
21. RR Contreras, J Avendaño, F Bellandi, A Gutiérrez, E Lacruz, E

- Cardozo *et al.* Síntesis y caracterización espectroscópica de complejos de paladio (II) con tioaminas heterocíclicas tipo *N,N'*-alquil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo) (alquilo = etilo, L1; propilo, L2; butilo L3). **Cienc. & Ing.**, **33**(2), 61-68 (2012).
22. RR Contreras, B Fontal, I Romero, A Briceño, R Atencio. Intramolecular hydrogen bonding in Benzyl-*N,N'*propylbis-(2-amino-1-ciclopentencarboditioate). **Acta Cryst.**, **E62**, o205-o208 (2006).
23. EE Ávila, AJ Mora, GE Delgado, RR Contreras, AN Fitch, M Brunelli. Molecular and crystalline structure of cycloheptanespiro-3'(4'*H*)-6',7',8',9'-tetrahydrocyclo-hexa-[b][1,4]-thiazole-2'(5'*H*)-thione from powder synchrotron X-ray diffraction data. **Acta Cryst.**, **B64**(2), 217-222 (2008).
24. EE Ávila, AJ Mora, GE Delgado, RR Contreras, L 999Rincón, AN Fitch, M Brunelli. Structure and conformational analysis of a bidentate proligand, C₂₁H₃₄N₂S₂, from powder synchrotron diffraction data and solid-state DFTB calculations. **Acta Cryst.**, **B65**(5), 639-646 (2009).
25. C Castillo, AJ Mora, M Guillen, P Delgado-Niño, C Araque, EE Ávila, RR Contreras, GE Delgado. Synthesis, structural characterization, Hirshfeld surface and DFT calculations of 2-ethyl-2,4,5-trimethyl-2*H*-1,3-thiazine-6(3*H*)-thione. **J. Mol. Struct.**, **1275**, 134640(11 páginas) (2023).
26. B Bordas, P Sohar, G. Matolcsy, P. Berencsi. Synthesis and antifungal properties of dithiocarboxylic acid derivatives. II. Novel preparation of 2-alkylamino-1-cyclopentene-1-dithiocarboxylic acids and some of their derivatives. **J. Org. Chem.**, **37**(11), 1727-1730 (1972).
27. T Takeshima, M Yokoyama, T Imamoto, M Akano, H Asaba. The reaction of active methylene compounds with carbon disulfide in the presence of ammonia. III. The reaction of cyclopentanone and cycloheptanone. **J. Org. Chem.**, **34**(3), 730-732 (1969).
28. RM Silverstein, FX Webster, DJ Kiemle. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 7th Edition. John Wiley & Sons, NY (2005).
29. K Nakamoto. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compound. 4th Edition. John Wiley & Sons, NY (1986).
30. A Boultif, D Löuer. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst.**, **37**, 724-731 (2004).
31. PM de Wolff. A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **1**, 108-113 (1968).
32. GS Smith, RL Snyder. F_N: A criterion for rating powder diffraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **12**, 60-65 (1979).
33. A Le Bail. Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. **Powder Diffr.**, **20**, 316-326 (2005).
34. J Rodriguez-Carvajal. Fullprof, versión 7.95, LLB, CEA-CNRS, France, 2023.
35. GM Sheldrick. A short history of SHELX. **Acta Cryst.**, **A64**, 112-122 (2008).
36. GM Sheldrick. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Cryst.**, **C71**(1), 3-8 (2015).
37. CR Groom, IJ Bruno, MP Lightfoot, SC Ward. The Cambridge structural database. **Acta Cryst.**, **B72**, 171-179 (2016).
38. FH Allen, O Kennard, DG Watson, L Brammer, AG Orpen, R Taylor. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. **J. Chem. Soc., Perkin Trans.**, **2**(12), S1-S19 (1987).
39. A Castiñeiras, A Ruiz, S Martínez, S García. Structure of 5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-3,1-benzothiazine-2(1*H*)-spirocyclohexane-4-thione. **Acta Cryst.**, **C39**(8), 1094-1096 (1983).
40. MC Etter, JC MacDonald, J Bernstein. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. **Acta Cryst.**, **B46**(2), 256-262 (1990).