



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LAS INTERACCIONES INTERMOLECULARES
ENTRE UNA SERIE DE BASES DE SCHIFF Y SUS COCRISTALES CON ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JOSÉ RODRIGO ALEJANDRO MARTÍNEZ DÍAZ

Dr. JESÚS VALDÉS MARTÍNEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA; UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2016



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LAS INTERACCIONES INTERMOLECULARES
ENTRE UNA SERIE DE BASES DE SCHIFF Y SUS COCRISTALES
CON ÁCIDOS CARBOXÍLICOS**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JOSÉ RODRIGO ALEJANDRO MARTÍNEZ DÍAZ



México, D. F.

2016

Agradecimientos.

A la UNAM y el Dr. Jesús Valdés Martínez por el uso de sus instalaciones durante la parte experimental.

A CONACYT por el apoyo económico otorgado con número de becario 308393.

A los técnicos académicos del Instituto de Química que realizarón los análisis experimentales presentados en este trabajo; Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya, M. en C. Simón Ortega Hernandez, M. en C. Héctor Ríos Olivares, M. en C. Lucero M. Rios Ruiz, Quím. Eréndira García Ríos, Dr. Francisco Javier Pérez Flores, I. Q. Luis Velasco Ibarra y la Quím. María de la Paz Orta Pérez.

A los sinodales Dr. Anatoli K. Iatsimisky, Dr. Vladimir Basiuk Evdokimenko, Dr. Jorge Tiburcio Báez, Dr. Alejandro Dorazco González y a la Dra. Martha Verónica Escarcega Bobadilla por las correcciones hechas a este trabajo y su revisión.

Este trabajo se llevo a cabo en el laboratorio 1-1 del Instituto de Química de Ciudad Universitaria de la UNAM.

Los resultados preliminares de este trabajo fueron presentados en el “Simposio Interno del Instituto de Química 2015” en el formato de cartel, con el titulo: “Cocrystals of Aromatic Schiff Bases with Carboxylic Acid / Cocristales de Bases de Schiff Aromáticas con Ácido Carboxílico”.

Abreviaturas, Unidades y Símbolos.

acetamino - NHCOCH_3

acetato de etilo - AcOEt

Ácido Desoxirribonucleico - ADN

ácido sulfúrico - H_2SO_4

agua - H_2O

amino - NH_2

análisis por difracción de rayos X - RX

angstrom - Å

azufre - S

bromo - Br

caloría - cal

capacidad calorífica a presión constante - Cp

carbono - C

carga - Q

carga fundamental - e

centígrado - °C

centímetro - cm

cloro - Cl

cobre - Cu

cocrystal con ligante difluorado y ácido dimetilaminobenzoico - $\text{CCF}(\text{CH}_3)_2\text{NHB}$

cocrystal con ligante diclorado y ácido dimetilaminobenzoico - $\text{CCCl}(\text{CH}_3)_2\text{NHB}$

concentrado - conc.

densidad - D

desplazamiento químico - δ

diclorometano - CH_2Cl_2

dimetilamino - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$

dimetilsulfóxido deuterado - DMSO-d_6

espectrometría de masas - E.M.

etanol - EtOH

factor de estructura - F
flame ionization detector o detector de ionización de flama - FID
fluor – F
fósforo – P
gigabyte - GB
gramo - g
hexano - Hex
hidrazina - NHNH_2
hidrógeno – H
hidróxido de sodio - NaOH
hidroxilo - OH
highest occupied molecular orbital u orbital molecular ocupado de más alta energía - HOMO
id est - i. e.
infrarrojo – IR
intermolecular - inter
Kelvin - K
kilohertz - KHz
Kitaigoroskii Aufbau Principle o principio de construcción de Kitaigorodskii - KAP
ligante dibromado - LBr
ligante diclorado - LCl
ligante difluorado - LF
longitud de onda del haz dispersado - μ
lowest unoccupied molecular orbital u orbital molecular desocupado de más baja energía-
LUMO
masa carga - m / z
megahertz - MHz
Metal Organic Framework o red metal orgánica - MOF
metanol - MeOH
metilamin - NHCH_3
micra - μm
mililitro - mL

milímetro - mm

milímetros de mercurio - mmHg

minuto - min

molar - M

molecular orbital - MO

molibdeno - Mo

nitro - NO₂

nitrógeno – N

nitrógeno de piridina - N(Py)

número de átomos por celda unitaria - Z

oxígeno – O

partes por millón - ppm

piridina - Py

presión de vapor - Pv

punto de fusión - p. f.

Resonancia Magnética Nuclear de Protón (Carbón) – RMN¹H (¹³C)

tolueno - Tol

Van der Waals - VdW

volumen - V

watt - W

Índice de Figuras.

Figura 1. Ejemplo de una estructura supramolecular tipo *roseta* (derecha), formada por unidades de ácido cianúrico y melanina (izquierda).

Figura 2. Esquema del uso del concepto de sintón en la formación de cocristales (a) homo, (b) hetero, (c) mixto.

Figura 3. Mapa mundial de reservas de hidrato de metano.

Figura 4. Potencial electrostático en HF y F₂ indicando la forma del dipolo (izquierda) y el cuadrupolo (derecha) para cada molécula respectivamente.

Figura 5. Interacción intra e intermolecular como parte de una reacción química.

Figura 6. Formación de enlace covalente favorecida por apilamiento $\pi \cdots \pi$.

Figura 7. Esquema de las variables consideradas en el enlace de hidrógeno.

Figura 8. Representación esquemática de a) enlace hidrógeno clásico, b) enlace $H \cdots \pi$, c) enlace $H^{\delta+} \cdots H^{\delta-}$.

Figura 9. a) Interacción H lineal, b) interacción H bifurcada, c) interacción H trifurcada.

Figura 10. Esquema de la distribución de carga sobre un átomo de halógeno.

Figura 11. Esquema de la geometría de las interacciones intermoleculares presentes en el enlace $X \cdots X$.

Figura 12. Interacción $\pi \cdots \pi$ intermolecular.

Figura 13. Ejemplo de una interacción N-H $\cdots\pi$ (aromático) en una proteína.

Figura 14. Esquema de la interacción de apilamiento en sistemas $\pi \cdots \pi$.

Figura 15. Tectones moleculares utilizados.

Figura 16. Esquema general de una imina (X₂ o X₃ = H), también llamada base de Schiff.

Figura 17. Esquema de interacciones posibles en la base de Schiff estudiada donde $i, j = 1, 2$.

Figura 18. Esquema del procedimiento de crecimiento en disolución; (a) evaporación, (b) en atmósfera saturada, (c) gradiente de temperatura por aplicación de vacío.

Figura 19. Síntesis de bases de Schiff dihalogenadas.

Figura 20. Esquema general de los ácidos carboxílicos aromáticos. X = H, F, Cl, Br, NO₂, NHH₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCOCH₃.

Figura 21. Ácido oxálico (izquierda) y esquema de diácidos alifáticos utilizados (derecha).

Figura 22. Ligante difluorado (LF).

Figura 23. Esquema de numeración del ligante (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina.

Figura 24. Espectro de RMN¹H (a), ¹³C (b) y ¹⁹F(c) para LF.

Figura 25. Ligante diclorado (LCl).

Figura 26. Espectro de RMN¹H (a) y ¹³C (b) para LCl.

Figura 27. Ligante dibromado (LBr).

Figura 28. Espectro de RMN¹H (a) y ¹³C (b) para LBr.

Figura 29. Cristales obtenidos del ligante diclorado. De izquierda a derecha, cristal en mezcla 7:3, Tol / Hex, cristal en dioxano y materia prima procedente de la reacción en ausencia de disolvente en un sonicador.

Figura 30. Cristales obtenidos del ligante dibromado en acetona; (a) cristal negro, (b) cristal transparente, (c) materia prima obtenida por precipitación con acetona.

Figura 31. Esquema de LCl con elipsoides térmicas.

Figura 32. Esquema de LBr con elipsoides térmicas.

Figura 33. Distancias atómicas de mayor relevancia en los ligantes con Cl y Br.

Figura 34. Ángulo entre anillos aromáticos en los ligantes con F y Cl.

Figura 35. Interacción de apilamiento en ligante diclorado.

Figura 36. Celda unitaria en el plano AC para el ligante diclorado.

Figura 37. Interacción X···H en LCl y LBr.

Figura 38. Ejemplo de la interacción entre dos dímeros en ligante diclorado.

Figura 39. LBr en el plano AC.

Figura 40. Interacción de apilamiento en LBr.

Figura 41. Interacción X···X en LBr (a) y LCl (b).

Figura 42. Densidad electrónica con mapeo de superficie de potencial electrostático para LCl (izquierda) y LBr (derecha); (a) isovalor = 0.002; MO = 0.02; (b) isovalor = 0.02; MO = 0.05; (c) isovalor = 0.05; MO = 0.02.

Figura 43. Superficies de potencial electrostático para LCl (a) y LBr (b) en el plano del anillo de 3,4-Xfenil (X = Cl y Br).

Figura 44. Esquema de numeración de (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina.

Figura 45. LUMO (128) (a) y HOMO (129) (b) en LCl; isovalor 0.02.

Figura 46. Superficie de potencial electrostático en el plano centroide / centroide para LCl; isovalor 0.002.

Figura 47. LUMO (164) (a) y HOMO (165) (b) en LBr; isovalor 0.02.

Figura 48. Superficie de potencial electrostático en el plano centroide / centroide para LBr; isovalor 0.002.

Figura 49. Cocristales obtenidos de LF y LCl.

Figura 50. Celda unidad de los cocristales difluorado y diclorado.

Figura 51. Parámetros estructurales de las moléculas que forman los cocristales entre el ligante difluorado, diclorado y el ácido dimetilaminobenzoico.

Figura 52. Cocristales de ligante difluorado (a) y diclorado (b) con ácido dimetilaminobenzoico.

Figura 53. Interacciones intermoleculares entre supramoléculas difluoradas.

Figura 54. Interacciones intermoleculares entre supramoléculas dicloradas.

Figura 55. Interacciones entre supramoléculas dicloradas, (a) Cl...Cl y (b) H...Cl.

Figura 56. Interacción de apilamiento entre las supramoléculas dicloradas.

Figura 57. Interacción de Vdw en lajas para cocristales difluorado y diclorado.

Figura 58. Superficies de potencial electrostático para ácido dimetilaminobenzoico en cocrystal con F [izquierda (a), (c) y (e)] y Cl [derecha (b), (d) y (f)]. *(a), (b) isovalor: 0.002, MO: 0.02; (c), (d) isovalor: 0.02, MO: 0.05; (e), (f) isovalor: 0.05, MO: 0.02.

Figura 59. Superficies de potencial electrostático para LF [izquierda (a), (c) y (e)] y LCl [derecha (b), (d) y (f)] en cocrystal. *(a), (b) isovalor: 0.002, MO: 0.02; (c), (d) isovalor: 0.02, MO: 0.05; (e), (f) isovalor: 0.05, MO: 0.02.

Figura 60. Distribución de carga, superficie de potencial electrostático en dos dimensiones para el enlace de hidrógeno en los cocristales formados por el ácido dimetilaminobenzoico y los ligantes difluorado y diclorado.

Figura 61. LUMO (112) (a) y HOMO (113) (b) en cocrystal difluorado; isovalor 0.02.

Figura 62. LUMO (200) (a) y HOMO (201) (b) en cocrystal difluorado; isovalor 0.02.

Figura 63. Superficie de potencial electrostático en el plano centroide / centroide en cocrystal para LF; isovalor 0.002.

Figura 64. LUMO (128) (a) y HOMO (129) (b) en cocrystal diclorado; isovalor 0.02.

Figura 65. LUMO (216) (a) y HOMO (217) (b) en cocrystal diclorado; isovalor 0.02.

Figura 66. Superficie de potencial electrostático en el plano centroide / centroide en cocrystal para LCl, isovalor 0.002.

Índice de Ecuaciones.

Eq. 1. Momento dipolar químico.

Eq. 2. Enlace de hidrógeno.

Eq. 3. Reacción ácido – base.

Eq. 4. Enlace de halógeno

Eq. 5. Equilibrio de disolución, enlace de halógeno.

Eq. 6. Equilibrio de redisolución

Eq. 7. Integral para DFT.

Eq. 8. Ley de Coulomb fuerza intermolecular electrostática.

Índice de Tablas.

Tabla 1. Energía intermolecular para distintas interacciones [Referencia 12, 13].

Tabla 2. Propiedades del enlace de hidrógeno [Referencia 24].

Tabla 3. Principales frecuencias de vibración para imina.

Tabla 4. Principales frecuencias de vibración para ácidos carboxílicos y ácidos dicarboxílicos.

Tabla 5. Principales frecuencias de vibración en IR para Piridina (Py).

Tabla 6. Grupos espaciales obtenidos con mayor regularidad para cristales orgánicos. [Referencia 40].

Tabla 7. Ácidos dicarboxílicos alifáticos utilizados.

Tabla 8. Resumen del porcentaje de rendimiento; síntesis de la serie de ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X = F, Cl, Br).

Tabla 9. Algunas constantes fisicoquímicas para los disolventes utilizados.

Tabla 10. Resultados cristalográficos para los ligantes diclorado y dibromado.

Tabla 11. Valores estructurales para la interacción X...H en ligante diclorado.

Tabla 12. Valores de cargas parciales por átomo para la serie de ligantes base de Schiff aromática. *Los valores de las cargas se encuentran en unidades atómicas, siendo $e = 1.602 \times 10^{-19} \text{ C}$.

Tabla 13. Valores de diferencia de carga de los segmentos atómicos considerados en las interacciones intermoleculares.

Tabla 14. Distancias de los segmentos atómicos considerados en las interacciones intermoleculares. *Las distancias C-H están normalizadas.

Tabla 15. Momento dipolar de los segmentos atómicos considerados en las interacciones intermoleculares.

Tabla 16. Momento dipolar de los segmentos C-H, presentes en los ligantes que no intervienen en las interacciones intermoleculares.

Tabla 17. Valores de fuerza coulombica normalizados para las interacciones presentes entre ligantes dihalogenados.

Tabla 18. Desplazamientos y valores de transmitancia para señal N(Py); respecto del ligante diclorado. Donde (-) implica una disminución y (+) un aumento.

Tabla 19. Huella de los sobretonos en ácidos carboxílicos y cocristales en la zona de 2000 a 1700 cm^{-1} .

Tabla 20. Desplazamientos y valores de transmitancia para la señal C=O.

Tabla 21. Desplazamientos y valores de transmitancia para la señal N(Py).

Tabla 22. Huellas de sobretono en la región de 2000 a 1700 cm^{-1} .

Tabla 23. Desplazamientos y valores de transmitancia para señal C=O.

Tabla 24. Huella de cofactor y cocristales en la zona de 2000 a 1700 cm^{-1} .

Tabla 25. Valores de carga por átomo para los coformadores aromáticos.

Tabla 26. Valores de carga por átomo para los coformadores alifáticos.

Tabla 27. Resultados cristalográficos para los cocristales obtenidos.

Tabla 28. Distancias de los enlaces de hidrógeno y O-H en los cocristales de F y Cl.

Tabla 29. Parámetros estructurales para la interacción de hidrógeno entre cocristales.

Tabla 30. Parámetros estructurales para la interacción de hidrógeno en el ligante diclorado.

Tabla 31. Interacciones intermoleculares entre los cocristales sintetizados.

Índice de Gráficas.

Gráfica 1. Potencial intermolecular de VdW [Referencia 20].

Gráfica 2. N(Py) vs H-O (a) y H(Py) vs O(C=O) (b), para los coformadores del grupo electroattractor.

Gráfica 3. N(Py) vs H-O (a) y H(Py) vs O(C=O) (b), para los coformadores del grupo electrodonador.

Gráfica 4. N(Py) vs H-O (a) y H(Py) vs O(C=O) (b), para los coformadores del grupo alifático.

Abreviaturas, Unidades y Símbolos.

Índice de Figuras.

Índice de Ecuaciones.

Índice de Tablas.

Índice de Gráficas.

Índice General.

Resumen.

1. INTRODUCCIÓN.....	pp. 1
2. ANTECEDENTES.....	pp. 2
2.1. Ingeniería de Cristales y Química Supramolecular.....	pp. 2
2.2. Enlace Intermolecular vs Enlace Intramolecular.....	pp. 4
2.3. Enlace Intermolecular.....	pp. 8
a) Enlace de Hidrógeno.....	pp. 9
b) Enlace de Halógeno.....	pp. 12
c) Enlace π . Interacción $\pi \cdots \pi$	pp. 13
2.4. Reacción Intermolecular.....	pp. 15
2.5. Química de los Tectones Moleculares.....	pp. 16
a) Imina.....	pp. 17
b) Ácidos Carboxílicos.....	pp. 19
c) Piridina y Benceno.....	pp. 19
2.6. Sólido Cristalino, Monocristal y Policristal.....	pp. 20
2.7. Asociación Intermolecular en Fase Líquida y Fase Sólida.....	pp. 20
2.8. Crecimiento Cristalino.....	pp. 21
2.9. Métodos de Obtención de Sólidos Cristalinos.....	pp. 24
HIPÓTESIS.....	pp. 27
OBJETIVO GENERAL, OBJETIVOS PARTICULARES.....	pp. 28
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	pp. 29
3.1. Síntesis de la serie de ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X=F, Cl, Br).....	pp. 30
3.2. Síntesis de cocrisales de la serie de ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X = F y Cl) con ácidos carboxílicos.....	pp. 30
3.3. Síntesis de cocrisales mediante molienda asistida por gotas de disolvente.....	pp. 31
3.4. Síntesis de cocrisales mediante disolución asistida por ultrasonido.	pp. 31
3.5. Obtención de monocristales.....	pp. 32
3.6. Estudio de las interacciones intermoleculares.....	pp. 33
4. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	pp. 34
4.1. ESTUDIO DE LOS LIGANTES TIPO BASE DE SCHIFF.	
a) Síntesis de la serie de ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X=F, Cl, Br) pp. 34	
b) Resultados de IR, EM, RMN ¹ H, ¹³ C, ¹⁹ F y discusión.....	pp. 35
1) (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina.....	pp. 35
2) (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina.....	pp. 39

3) (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina.....	pp. 41
c) Obtención de monocristales de la serie de ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X= F, Cl, Br).....	pp. 43
d) Experimentos de cristalización en los disolventes elegidos para el ligante diclorado (LCI).....	pp. 44
e) Comparación del tamaño y calidad del monocristal en ligante diclorado (LCI) y experimentos de cristalización para el ligante difluorado (LF).....	pp. 45
f) Relación de las constantes termodinámicas C_p , presión de vapor y constante dipolar con los experimentos de cristalización para el ligante dibromado.....	pp. 46
g) Estudio de las interacciones intermoleculares entre ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina.....	pp. 47
h) Análisis de la distribución de carga en los ligantes sintetizados.....	pp. 57
i) Jerarquización de las interacciones dipolares presentes en los ligantes sintetizados.....	pp. 60
j) Análisis de la interacción de apilamiento tipo π en ligantes.....	pp. 63
4.2. ESTUDIO DE LOS COCRISTALES OBTENIDOS ENTRE UNA SERIE DE LIGANTES TIPO BASE DE SCHIFF Y ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.....	pp. 66
a) Obtención de cocristales mediante la formación de enlace de hidrógeno.....	pp. 66
b) Serie de cocristales con el grupo electroattractor.....	pp. 66
c) Serie de cocristales con el grupo electrodonador.....	pp. 70
d) Serie de cocristales con ácidos dicarboxílicos alifáticos de longitud variable.....	pp. 74
e) Análisis de la interacción de hidrógeno mediante el uso de cargas por átomo para la formación de cocristales.....	pp. 76
4.3. OBTENCIÓN DE MONOCRISTALES DE LOS COCRISTALES FORMADOS ENTRE UNA BASE DE SCHIFF Y ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.....	pp. 79
a) Cristalización de los cocristales formados por el ligante (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina y ácidos bencencarboxílicos.....	pp. 79
b) Cristalización de los cocristales del sistema (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina y ácidos alifáticos.....	pp. 80
4.4. ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES INTERMOLECULARES PRESENTES ENTRE EL COCRISTAL BASE DE SCHIFF (F Y Cl) Y EL ÁCIDO DIMETILAMINBENZOICO..	pp. 82
a) Análisis de la distribución de carga en el cocrystal formado por el ácido dimetilaminobenzoico y los ligantes difluorado y diclorado.....	pp. 93
b) Análisis de la interacción de apilamiento tipo π en cocristales.....	pp. 97
CONCLUSIONES.....	pp. 102
APÉNDICE A. Espectros de IR y espectrogramas de masas de los ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X = F, Cl, Br).....	pp. 104
APÉNDICE B. DFT, B3LYP, 3-21G, 6-31G, 6-311G y método de Mulliken.....	pp. 141
APÉNDICE C. Jerarquización de las interacciones intermoleculares.....	pp. 143
BIBLIOGRAFÍA.....	pp. 144

Resumen.

En el presente trabajo, se estudian las interacciones intermoleculares de un ligante tipo base de Schiff con fórmula general (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina para X = F, Cl y Br por medio de difracción de rayos X en monocristal, caracterizando a los productos obtenidos por RMN¹H, ¹³C, ¹⁹F, IR, EM y CG

Los resultados obtenidos se utilizan para estudiar por medio de difracción de rayos X e IR las interacciones intermoleculares del sistema cocrystal, formado por un ácido dicarboxílico alifático o un ácido aromático con el ligante (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina. Los resultados de coordenadas espaciales obtenidos del análisis por difracción se utilizan como archivo de entrada para la obtención de algunas propiedades electrónicas como son la carga por átomo, la distribución electrónica y el potencial electrónico, utilizando el software Gaussian 09.

INTRODUCCIÓN.

Las interacciones intermoleculares no suelen estudiarse en la síntesis orgánica e inorgánica tradicional, ya que se considera que no son susceptibles de modificación. Sin embargo, debido a que muchos de los fenómenos de interés a nivel molecular son consecuencia de la presencia de las mismas, es conveniente estudiarlas para conocer las características emergentes colectivas que surgen como resultado de la interacción entre las moléculas participantes. Uno de los mejores ejemplos de la importancia de estas interacciones se presenta en el ADN, en donde son responsables de la geometría que adopta la macromolécula. Otros ejemplos consideran el tipo de fase termodinámica que forma un compuesto, así como la magnitud de una propiedad óptica, mecánica o química. Las anteriores en general dependen de las interacciones intermoleculares, siendo posible el control y modulación de las mismas.

La finalidad de este trabajo es estudiar desde el punto de vista de la ingeniería de cristales, las interacciones entre moléculas que presentan una serie de ligantes capaces de participar en tres tipos de enlace, a saber hidrógeno, halógeno y apilamiento $\pi \cdots \pi$, así como evaluar las características estructurales y electrónicas de las moléculas que definen la geometría e influyen en la formación de un cristal. Para ello se varía la polaridad de la molécula cambiando un par de átomos en el ligante tipo base de Schiff de fórmula general (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina, con X = F, Cl y Br. La formación de cocristales se evalúa mediante la modificación del grupo funcional (R) del ácido benzoico utilizado como coformador; con R = H, F, Cl, Br, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCOCH₃ y NHNH₂ en la posición 4 del anillo aromático, así como la longitud de la cadena alifática en un ácido dicarboxílico, cuando se usan los ácidos oxálico, glutárico, pimélico, sebácico y dodecanodióico (ácido decano-1,10-dicarboxílico) utilizando diferentes condiciones de cristalización. Los compuestos obtenidos se caracterizaron por espectroscopía de infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM), resonancia magnética nuclear de protón (RMN¹H, ¹³C y ¹⁹F) y análisis por difracción de rayos X (RX) de monocristal, además de análisis elemental por combustión y cromatografía de gases cuando se indique. Para evaluar las características de las interacciones entre ligantes y cocristales, se realizó el análisis electrónico / estructural, utilizando los resultados obtenidos de difracción de rayos X, para obtener por medio de cálculos mecano-cúanticos las superficies de potencial electrostático, cargas por átomo y orbitales moleculares en Gaussian 09.

2. ANTECEDENTES.

2.1. Ingeniería de Cristales y Química Supramolecular.

En 1987 Jean-Marie Lehn gana el premio nobel de química; en su conferencia al comite del premio nobel, convenientemente titulada: “*SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY – SCOPES AND PERSPECTIVES*”; menciona el termino química supramolecular, definiéndolo como: “*el estudio de la química, más allá de la molécula*” [1].

En química supramolecular el sistema químico de interés es un conjunto de moléculas compuesto por un número N entero de las mismas, donde las propiedades fisicoquímicas que presenta son diferentes a las de los componentes individuales, siendo consecuencia de la *interacción* entre átomos o grupos funcionales complementarios a los que Desiraju llamó **sintones supramoleculares** [2], por otra parte las moléculas que forman un cristal se les denomina **tectones moleculares** [3]. El agregado de estas unidades da lugar a lo que se llama **supramolécula** [4].

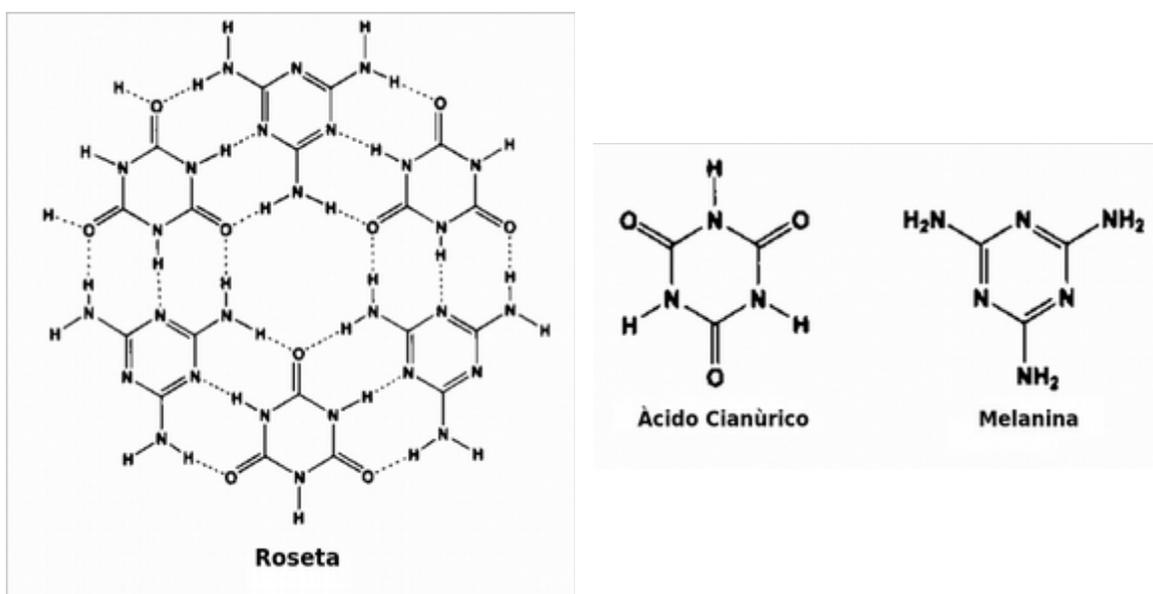


Figura 1. Ejemplo de una estructura supramolecular tipo *roseta* (derecha), formada por unidades de ácido cianúrico y melanina (izquierda) [Referencia 5].

Cuando los átomos o grupos funcionales que mantienen unidas a dos o más moléculas son iguales, se le nombra **homosintón supramolecular**, mientras que cuando son diferentes se les llama **heterosintón supramolecular** [Referencia 6, 7, Figura 2]. Los conceptos de sintón y tectón constituyen la principal aproximación utilizada dentro del campo de la ingeniería de cristales, siendo de gran utilidad en el estudio de las interacciones intermoleculares y los

arreglos geométricos que forman.

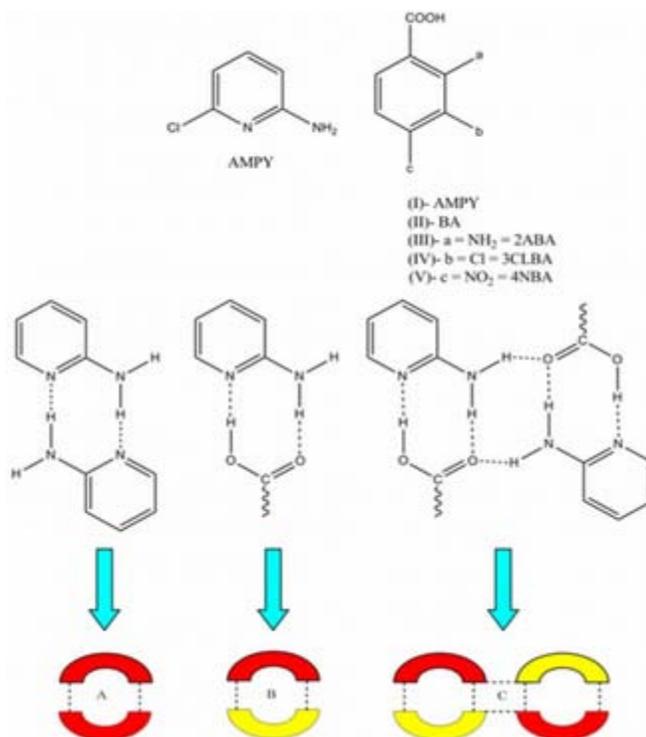


Figura 2. Esquema del termino sintón en la formación de cocristales, (a) homo, (b) hetero, (c) mixto [Referencia 7].

En general tanto la química supramolecular como la ingeniería de cristales se dedican a estudiar los fenómenos que surgen de la interacción huesped / anfitrión. En el primer caso el estudio se realiza a través del análisis de las interacciones intermoleculares cuando la fase líquida es predominante, mientras que la segunda se enfoca al estudio y diseño de estructuras sólido / cristalinas.

La relevancia de la ingeniería de cristales va más allá del ámbito académico, ya que los sólidos moleculares pueden tener propiedades funcionales y actuar como dispositivos de almacenamiento de gases, líquidos o sólidos; como sucede con los compuestos de inclusión y los enrejados metal orgánicos, MOF's por sus siglas en inglés de *Metal Organic Frameworks*, formados por estructuras moleculares organizadas mediante enlaces no covalentes y de coordinación respectivamente, dando lugar a unidades supramoleculares con geometría definida [8].

Otro tipo de estructuras presenta la capacidad para servir como combustible; como son los clatratos; los cuales son sólidos cristalinos orgánicos compuestos por dos o más moléculas

de diferente identidad. Un ejemplo de estos es el formado por moléculas de metano y agua unidas mediante enlaces de hidrógeno, que puede ser hallado de manera natural en el fondo del mar. Un hecho interesante es que la abundancia natural de este recurso es muy grande, convirtiéndolo en un **materias estratégica** de gran importancia económica, ya que se estima que puede ser utilizado en un futuro como fuente de energía alterna al petróleo.

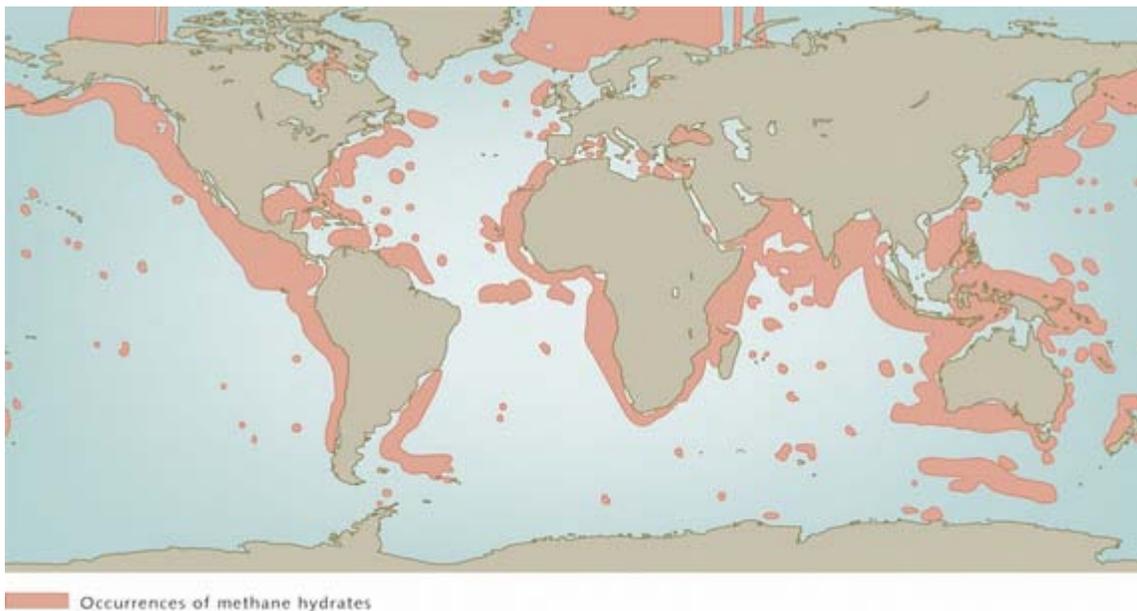


Figura 3. Mapa mundial de reservas de hidrato de metano [Referencia 9].

2.2. Enlace Intermolecular vs Enlace Intramolecular.

Un enlace químico se define como la fuerza que mantiene unidos a dos átomos, moléculas o iones. En este sentido, el enlace intermolecular es el que se presenta entre un par de moléculas neutras o con carga. Dicha interacción en general es “débil” respecto del enlace interatómico (entre átomos en una molécula), siendo este último de naturaleza *rígida* debido a un acoplamiento direccional entre orbitales atómicos. En comparación con el enlace entre átomos, las interacciones intermoleculares exhiben valores más grandes de longitud de enlace y energías de menor magnitud; gracias a la ausencia de acoplamientos spin / spin, este último presente en enlaces interatómicos; siendo esencialmente de naturaleza electrostática.

El **momento dipolar eléctrico** se define como la diferencia de carga entre dos átomos ($a-b$) con cargas opuestas multiplicada por la distancia entre los mismos, medida en unidades de C·m o $e^- \cdot \text{Å}$. Esta cantidad puede ser representada por un vector (μ), cuya dirección va

desde el átomo menos electronegativo hacia el más electronegativo. La siguiente ecuación define el momento dipolar eléctrico, también llamado en química, **momento dipolar químico**.

$$\mu = (\Delta Q_{a-b}) (r_{a-b}) \quad \text{Eq. 1}$$

Donde ΔQ_{a-b} es la diferencia de carga entre los átomos considerados y r_{a-b} la distancia entre los mismos. Se considera que el enlace intermolecular se da principalmente mediante la interacción de dos o más momentos dipolares entre más de una molécula [10]. Es decir, si se presenta un momento dipolar químico distinto de cero entre un par de átomos que se encuentran en alguna de las moléculas que forma el sistema de interés, dichos sitios pueden ser considerados como susceptibles de interacción intermolecular.

Tabla 1. Energía intermolecular para distintas interacciones [Referencia 12, 13].

Tipo de Interacción	Ejemplo	Energía de Interacción Intermolecular
Dispersión (Dipolo instantaneo / dipolo inducido)	H ₂ (p. eb. 20K) CH ₄ (p. eb. 112K) CCl ₄ (p. eb. 350K) CF ₄ (p. eb. 112K) n-C ₂₈ H ₅₈ (p. f. 336 K)	0.1 a 5 KJ/mol
Dipolo / dipolo inducido	Xe(H ₂ O) _x solvatación de gases nobles	
Ión / dipolo inducido	Iones en matrices moleculares	
Dipolo / dipolo	NF ₃ ⋯NF ₃ (p. eb. 114 K) BrF⋯BrF (p. eb. 293 K)	5 a 20 KJ/mol
Ión / dipolo	[K(OH ₂) ₆] ⁺ , iones en solución acuosa y sólidos hidratados	67 KJ/mol (energía por enlace)
Enlace de hidrógeno	(H ₂ O) _x , (HF) _x , (NH ₃) _x , alcoholes, aminas, HF ₂ ⁻	4 - 50 KJ/mol para moléculas neutras
Enlace covalente	H ₂ F ₂ Cl ₂ Li ₂	432.08 KJ/mol 154.6 KJ/mol 239.32 KJ/mol 100.9 KJ/mol

En ocasiones el enlace intermolecular es direccional, como en el caso del enlace de hidrógeno y el enlace de halógeno, donde la dirección queda determinada por la del

momento dipolar.

Cuando la molécula es neutra, se puede presentar polarización parcial de la carga dependiendo de la disposición espacial y la existencia de átomos con pares libres de electrones. La interacción entre moléculas de este tipo dentro de una fase sólida / líquida o mixta se lleva a cabo principalmente mediante el acoplamiento entre momentos dipolares o de orden superior.

Un dímero es una supramolécula formada por dos moléculas. Para casos particulares cuando la formación de dímeros se ve favorecida, los momentos cuadrupolares eléctricos desempeñan el papel de *estabilizador* de la supramolécula manteniéndola unida. La interacción de esta supramolécula con otras, se lleva a cabo principalmente mediante interacciones dipolares [10].

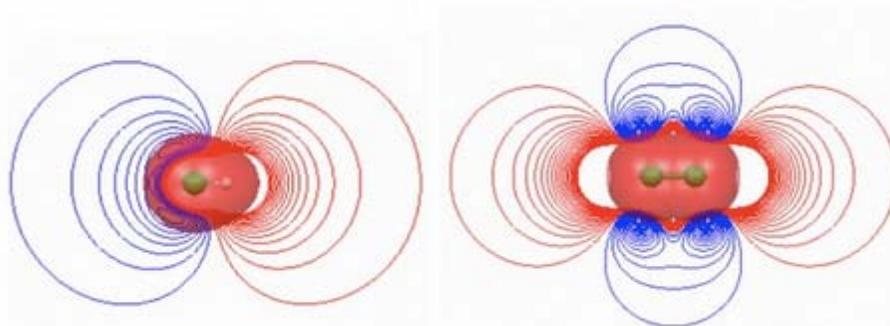


Figura 4. Ejemplo; potencial electrostático en HF y F_2 indicando la forma del dipolo (izquierda) y el cuadrupolo (derecha) para cada molécula respectivamente [Referencia 15].

Tanto el enlace intermolecular como el interatómico juegan un papel importante en la reactividad de la molécula. Por ejemplo, cuando se presenta una interacción no covalente entre dos sitios susceptibles de modificación, la reactividad de los átomos involucrados cambia debido a la magnitud de la distancia entre ellos y el efecto de protección o desprotección sobre los mismos, siendo más o menos lábiles respecto de un sistema donde no se presentan [16, 17; 18 Figura 5, 6].

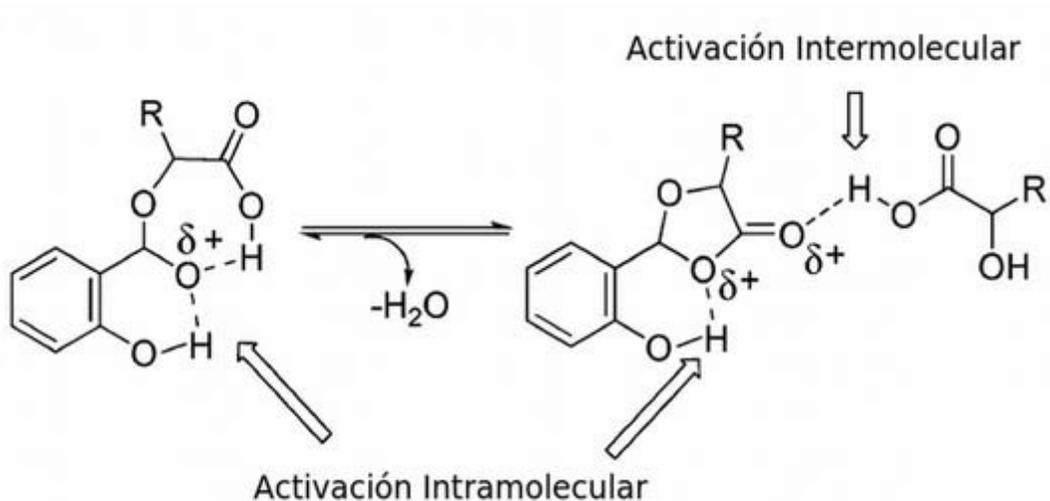


Figura 5. Interacción intra e intermolecular como parte de una reacción química [Referencia 17].

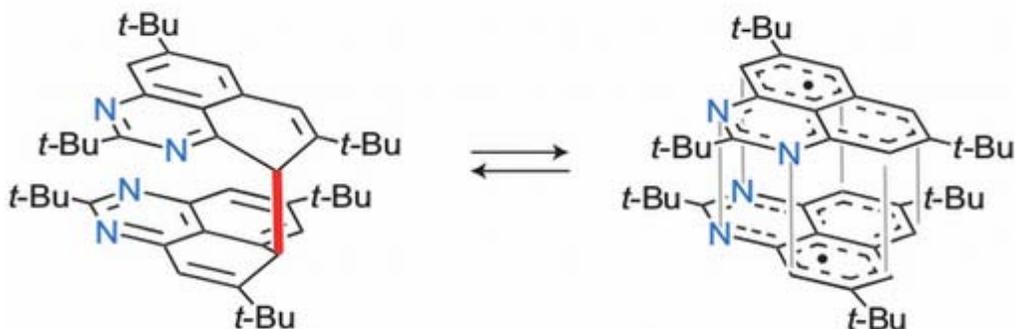


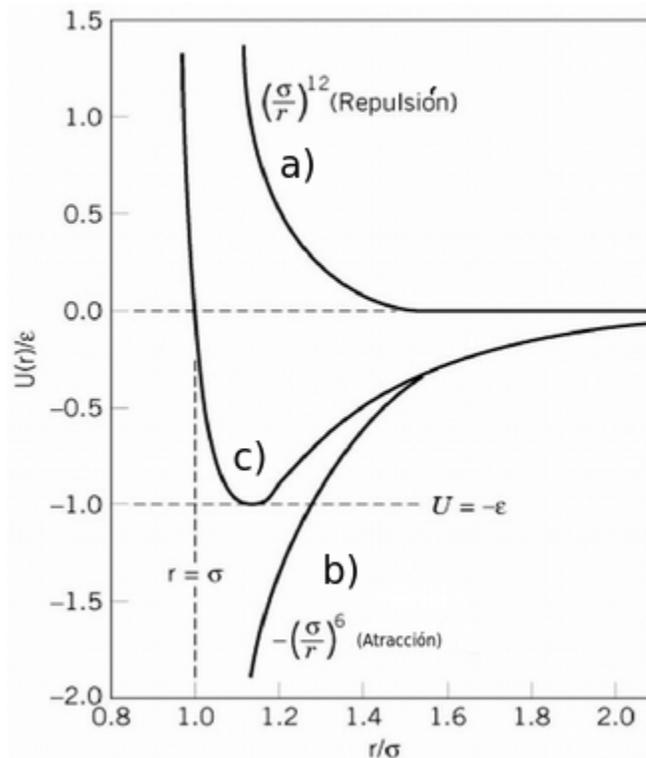
Figura 6. Formación de enlace covalente favorecida por apilamiento $\pi \cdots \pi$ [Referencia 18].

Cuando se modifican las interacciones intermoleculares, se puede presentar una redistribución geométrica (irreversible o reversible) de las moléculas que componen el sistema, si se encuentran en estado sólido se podrán formar distintos arreglos cristalinos, mientras que en una fase fluida se puede favorecer la formación de alguna interacción intermolecular en particular [19]. Dichos eventos se presentan sin que se altere la composición de las moléculas involucradas.

2.3. Enlace Intermolecular.

En general las interacciones intermoleculares son tanto atractivas como repulsivas. En la Gráfica 1, se muestra la forma de la curva que describe la interacción de VdW. La interacción se puede descomponer en dos partes, considerando un término de interacción atractivo (r^{-6})

y otro repulsivo (r^{-12}).



Gráfica 1. Potencial intermolecular de VdW [Referencia 20].

El mínimo de la curva c, describe el valor de equilibrio para r_0 y U_0 . Las distintas formas de interacción intermolecular pueden presentar un carácter predominante atractivo o repulsivo, dependiendo de la identidad y distribución geométrica de los átomos que componen las moléculas que forman parte del sistema considerado. La forma de la gráfica que las describe es diferente, en cada caso asemejándose a la de una interacción de VdW. En moléculas no polares donde la distribución de carga es simétrica y no existen grupos de átomos capaces de interactuar entre sí intermolecularmente, se puede considerar que la geometría que adoptan entre sí depende principalmente de fuerzas de Van der Waals.

a) Enlace de Hidrógeno.

El enlace de hidrógeno es un fenómeno único en química estructural. Su relevancia radica en el hecho de que desempeña un papel muy importante en procesos químicos a diferentes niveles de organización, principalmente en procesos biológicos. Las primeras ideas sobre esta interacción se dieron a inicios del siglo XX con los trabajos de Latimer, Rodebush,

Huggins y Linus Pauling, quienes establecieron el marco teórico con el que comúnmente se estudian. Debido a su carácter direccional, las estructuras formadas por los enlaces de hidrógeno pueden ser reproducibles en el laboratorio, lo que permite estudiar ciertos fenómenos como el autoensamble molecular, así como procesos relevantes en bioquímica, p.ej. procesos enzimáticos [21].

Como se mencionó con anterioridad, Linus Pauling fue uno de los primeros en estudiar la interacción de manera formal. Él considera que la interacción se da entre un segmento X-H (donador) y un átomo con carga parcial negativa A (aceptor), de manera similar a lo que ocurre en una reacción ácido / base, sin llegar a darse la transferencia del protón, presentando un valor de energía que se encuentra entre el que exhibe una interacción de VdW y un enlace covalente. Escencialmente se considera de naturaleza electrostática, sin embargo conserva cierto carácter covalente. Comúnmente se representa de la siguiente manera:

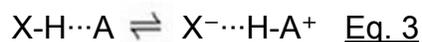


Afirmar la existencia de un enlace de hidrógeno, sin embargo, requiere que se consideren los puntos propuestos por Pimentel y McClellan [22]:

- a) Existe evidencia del enlace.
- b) Existe evidencia de que este enlace involucra un átomo de hidrógeno unido estéricamente a otro átomo (*“there is evidence that this bond sterically involves a hydrogen atom already bonded to another atom”*).

La definición dada en (a) puede ser contradictoria, debido a que la prueba de existencia comúnmente se realiza de manera indirecta (*ex situ*), mediante el análisis de parámetros estructurales interatómicos obtenidos por medio de difracción de rayos X o RMN en estado sólido y complementados con cálculos mecano-cuánticos, es decir, se comprueban las propiedades físicas de los átomos que dan lugar a la disposición geométrica que adoptan las moléculas en la fase de la que forman parte, no las del enlace intermolecular en sí. En el punto b, la longitud y disposición geométrica del hidrógeno debería de ser diferente en cada sistema en el que participa. Si el átomo de H se encuentra unido a un átomo donde es posible que se presente una reacción ácido / base (Eq. 3), formando las correspondientes

especies iónicas, dicho análisis resulta inútil.



La Figura 7 muestra la simplificación utilizada en el análisis geométrico del enlace H por medio de difracción de rayos X; donde **D** es la distancia $X\cdots A$, **d** la distancia $H\cdots A$, **r** la distancia H-X, θ el ángulo formado entre X-H \cdots A y ϕ el ángulo H \cdots A-Y. Tanto **r** como **d**, varían dependiendo de que tan fuerte sea la interacción.

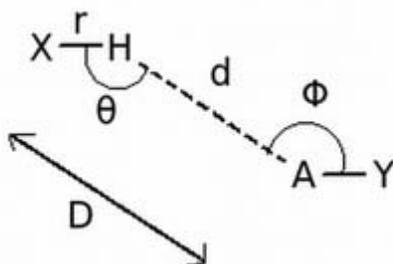


Figura 7. Esquema de las variables consideradas en el enlace de hidrógeno [Referencia 23].

La Tabla 2 muestra algunos parámetros estructurales para diferentes interacciones intermoleculares en comparación con un enlace covalente, cabe hacer notar que los valores de energía de enlace disminuyen conforme la distancia de la interacción aumenta.

Tabla 2. Propiedades del enlace de hidrógeno [Referencia 24].

Tipo de Interacción	Fuerte	Moderado	Débil
	Caracter covalente	Principalmente electrostática	Electrostática / dispersiva
Longitud de enlace H...A [Å]	1.2 a 1.5	1.5 a 2.2	>2.2
Alongamiento de enlace X-H [Å]	0.08 a 0.25	0.02 a 0.08	<0.02
Longitud de la distancia X...A [Å]	2.2 a 2.5	2.5 a 3.2	3.0 a 4.0
Direccionalidad	Fuerte	Moderado	Débil
Ángulos de enlace [°]	170 a 180	>130	>90
Energía de enlace [Kcalmol ⁻¹]	15 a 40	4 a 15	<4
Cambio relativo en $\Delta\nu_{\text{XH}}$ [cm ⁻¹]	25%	10 a 25%	<10%
Cambio en el desplazamiento de ¹ H (ppm)	14 a 22	< 14	-

En principio ya que las interacciones intermoleculares dependen de la distribución de carga en la molécula, es necesario saber que tipo de átomos son capaces de formar un enlace de hidrógeno, así como sus características electrónicas. Generalmente dichos átomos son C, N, O, S, P o algún otro que pueda formar un enlace estable con un átomo de H, mientras que el aceptor (A) puede ser un átomo o grupo funcional que presente una densidad de carga parcial negativa. Un par de ejemplos son el enlace $\text{H}^{\delta+}\cdots\text{H}^{\delta-}$ presente en algunos hidruros metálicos [25], así como la interacción $\text{H}\cdots\pi$ [Figura 13].

Es importante considerar los efectos estereoelectrónicos, de conjugación, retrodonación o algún otro fenómeno que modifique la carga parcial eléctrica que presentan los átomos involucrados, ya que la existencia de la interacción de hidrógeno puede depender de estos [10, 22, 24].

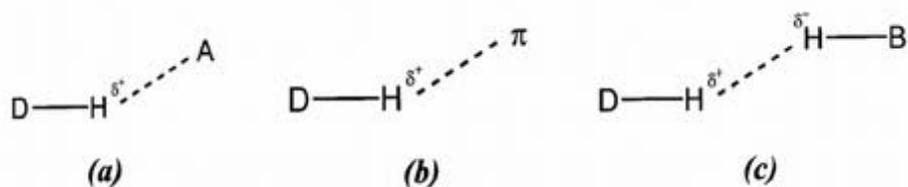


Figura 8. Representación esquemática de a) enlace hidrógeno clásico, b) enlace $H\cdots\pi$, c) enlace $H^{\delta+}\cdots H^{\delta-}$ [22, 24].

Una de las particularidades de la interacción de hidrógeno es la capacidad para formar interacciones múltiples [Figura 9], a la cual se le denomina **bifurcada** (utilizando este término de forma general para describir más de una interacción de hidrógeno), requiriendo ambientes con una alta densidad de carga sobre los aceptores para que sea estable.

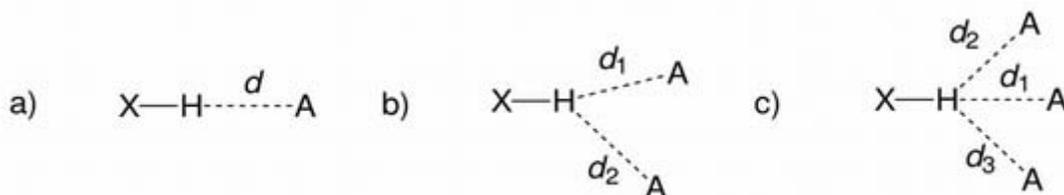


Figura 9. a) Interacción H lineal, b) interacción H bifurcada, c) interacción H trifurcada [Referencia 24, 26].

b) Enlace de Halógeno.

Como su nombre lo indica, se trata de la interacción que se forma entre átomos de halógeno, representada de la siguiente forma (Eq. 4):



De manera similar a lo que ocurre con el átomo de H en la reacción ácido / base, el halógeno puede intercambiarse (Eq. 5).



Si bien la carga parcial del átomo de halógeno es negativa, la interacción es distinta a un acoplamiento dipolar entre segmentos opuestamente cargados, debido a que la distribución de carga sobre los átomos de halógeno puede ser anisotrópica, encontrando comúnmente dos zonas o sitios de potencial electrostático con signos opuestos sobre el átomo, en la región ecuatorial y axial del halógeno en cuestión (**teoría σ hole y lump hole**), que desempeñan el papel de sitios de interacción, con área de contacto variable.

interplanar entre anillos, como sucede en el grafito. Las distancias de enlace presentan un valor de longitud alrededor de $\sim 3\text{\AA}$, siendo casi el doble de la distancia promedio encontrada para enlaces de hidrógeno donde predomina el carácter covalente [ver Tabla 1].

Podría considerarse que se trata de un caso particular de la interacción de VdW, donde se encuentra la mínima distancia entre planos, sin embargo la sobreposición paralela (desplazada o completa) entre anillos aromáticos sugiere la existencia de una componente atractiva y direccional [Figura 12].

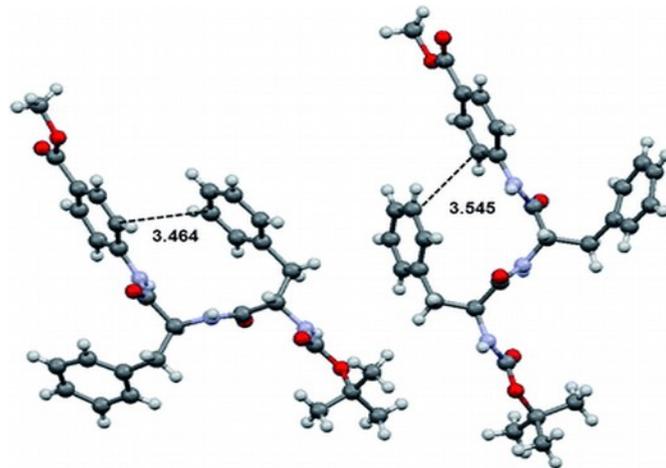


Figura 12. Interacción $\pi\cdots\pi$ intermolecular [Referencia: 30, 17].

En sistemas $\pi\cdots A$, donde A es un catión metálico (M^+), un átomo de H^+ o cualquier otra especie que pueda interactuar por medio de un acoplamiento $\sigma\cdots\pi$, es donde el carácter direccional se manifiesta de manera más evidente. Esta situación se presenta en algunas proteínas y se cree que desempeña el papel estabilizador de la estructura secundaria. En la Figura 13, la dirección del átomo H hacia el centro del sistema aromático refuerza esta idea.

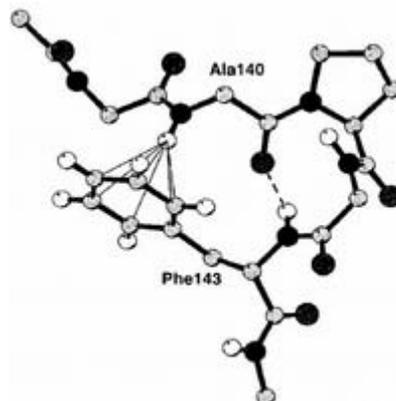


Figura 13. Ejemplo de una interacción $N-H\cdots\pi$ (aromático) en una proteína [Referencia 24].

El carácter parcial atractivo o repulsivo de la interacción, puede ser modulado por medio de la densidad de carga sobre el sistema aromático, mediante la adición de un átomo o grupo funcional electrodonador o electroattractor como F, Cl o Br.

Estructuralmente la interacción $\pi \cdots \pi$ se puede presentar mediante apilamiento total (tipo I) o apilamiento desplazado (tipo II), dependiendo del balance de fuerzas entre las componentes atractiva y repulsiva.

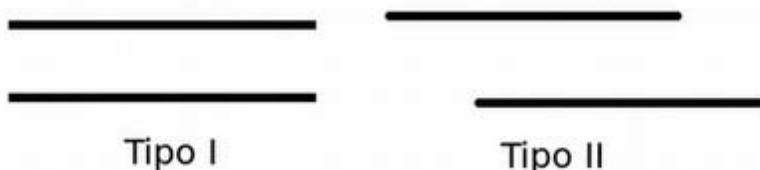


Figura 14. Esquema de la interacción de apilamiento en sistemas $\pi \cdots \pi$ [Referencia 29].

2.4. Reacción Intermolecular.

Se puede definir una reacción química como el cambio espontáneo o inducido que modifica la identidad de una molécula. Este enunciado puede extenderse al contexto de la química supramolecular si se considera que la interacción de una molécula con otra por medio de un enlace intermolecular estable, puede dar lugar a la formación de una nueva especie química que presenta propiedades distintas a las de los componentes individuales.

Se puede definir una reacción supramolecular como el cambio espontáneo o inducido que modifica la disposición geométrica de un grupo de moléculas a través de la modulación de sus interacciones intermoleculares y que tiene como objetivo la formación de una nueva especie química compuesta por un número n de moléculas denominada **supramolécula**.

Dependiendo de las condiciones a las que se lleve a cabo la reacción, se pueden presentar principalmente tres resultados:

- a) Formación de la supramolécula.
- b) Formación de una sal.
- c) Ausencia de asociación intermolecular.

En el caso a) al variar la temperatura, presión, disolvente (polaridad del medio) o pH se favorece la asociación entre dos o más moléculas dando como resultado la formación de una nueva especie química estable con geometría definida. El tipo de energía suministrada al

sistema de reacción es de particular importancia, ya que los resultados obtenidos dependerán de esta variable; si la asociación intermolecular se promueve mediante cavitación se tendrá una **microestructura** (la disposición geométrica a nivel molecular) distinta a la obtenida por energía mecánica [31]. Así mismo ocurrirá algo similar dependiendo de cual sea el disolvente utilizado [19]. En general en fase líquida, se tiene que tener en cuenta que la energía de interacción (solvatación) soluto / disolvente debe ser menor que la de asociación entre las moléculas que forman la supramolécula, para que esta última sea aislable.

Cuando existen átomos con pares libres de electrones como O, N, S, o P, dependiendo de la acidez de los hidrógenos que participan en la formación del enlace intermolecular, se puede llegar a presentar la transferencia de un hidrógeno desde el donador de enlace H hacia un aceptor de este, dando como resultado la formación de una sal molecular (caso b).

Cuando no existe ninguna asociación mediante un enlace intermolecular estable (caso c), se tiene un líquido isotrópico homogéneo en fase líquida, mientras que en fase sólida los tectones moleculares pueden llegar a segregarse formando un sólido molecular no homogéneo, en el cual cada grupo de moléculas precipita por separado, sin que llegue a formarse una solución sólida, obteniendo un sistema (cristal / polvo) heterogéneo.

2.5. Química de los Tectones Moleculares.

La Figura 15 muestra los tectones moleculares utilizados.

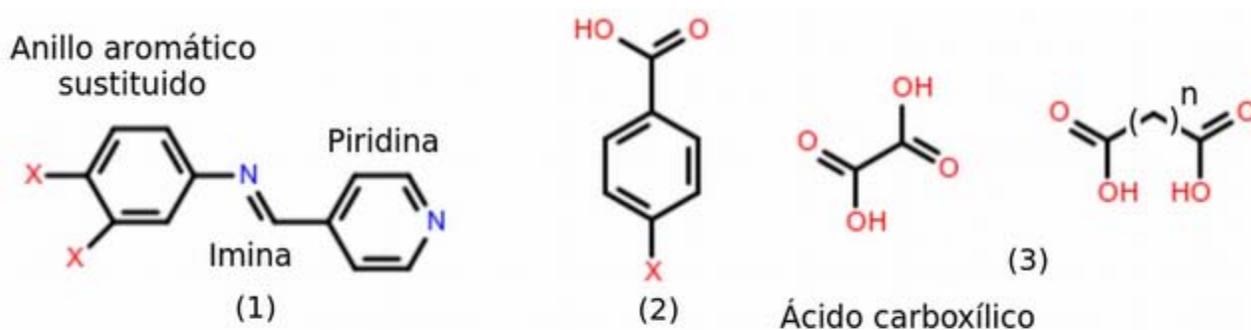


Figura 15. Tectones moleculares utilizados.

Los tectones presentan varios sitios de reconocimiento molecular. El ligante tiene aceptores de enlace de hidrógeno en el nitrógeno del anillo de piridina y el segmento imina, los

halógenos en las posiciones 3 y 4 del anillo bencénico cumplen también esta función además de desempeñar la de donador y aceptor de enlace de halógeno. Por otra parte el par de anillos aromáticos, son capaces de formar una interacción de apilamiento $\pi \cdots \pi$ o de VdW.

Ambos ácidos carboxílicos (aromático y alifático) presentan donadores de enlace H en los grupos hidroxilo del anillo aromático y un aceptor del mismo en el oxígeno del carbonilo que forma el ácido carboxílico. En particular los ácidos bencénicos tienen un sitio de interacción de apilamiento π en el anillo aromático, mientras que la cadena alifática en ácidos dicarboxílicos presenta principalmente interacciones de VdW. Los sustituyentes del ácido bencénico se pueden considerar en dos grupos dependiendo del tipo de efecto que tengan en el sistema aromático. El grupo electroattractor, donde se tiene al H, F, Cl, Br y NO_2 , y el grupo electrodonador, donde está NH_2 , CH_3NH , $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, NHCOCH_3 , y NHNH_2 . En general cualquier hidrógeno presente en los tres grupos de tectones considerados, puede desempeñar el papel de donador de enlace de hidrógeno.

Las posibilidades de interacción dependen de la capacidad electroattractora / electrodonadora de los sustituyentes en el sistema aromático y la longitud de la cadena alifática en ácidos dicarboxílicos. En general, la geometría de los sintones queda definida por estas características. En el caso del anillo de piridina, se tiene la posibilidad de una interacción lineal por medio del átomo de nitrógeno, pudiendo formar un segundo enlace con uno de los hidrógenos adyacentes al N de la piridina.

A continuación se describen brevemente algunas de las características químicas y estructurales de los tectones, que sirvan como punto de referencia para explicar la naturaleza de las interacciones intermoleculares.

a) Imina.

Una imina es una molécula que se encuentra formada por un átomo de carbono y un nitrógeno unidos mediante un doble enlace, donde uno de los sustituyentes del C es un átomo de hidrógeno (Figura 16). Una característica importante es que el par de electrones que están sobre el átomo de nitrógeno, se encuentran fuera del plano definido por el doble enlace, por tanto, es común encontrar al sustituyente del nitrógeno formando un ángulo distinto de cero respecto del plano del segmento $\text{N}=\text{C}$, ocasionando que la molécula no sea completamente plana. Esta característica se presenta especialmente cuando los

sustituyentes son sistemas aromáticos y en general depende de que tan sustituidos están estos últimos, así como de si la molécula se encuentra formando parte de alguna entidad supramolecular o no.

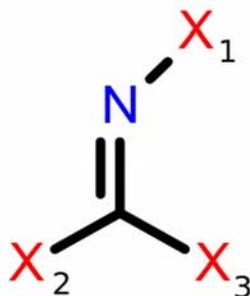


Figura 16. Esquema general de una imina (X_2 o $X_3 = H$), también llamada base de Schiff.

La formación de una imina puede realizarse desde una amina primaria y un grupo funcional carbonilo aldehído o cetona; en el primer caso se denomina aldimina al producto formado, mientras que en el segundo se le nombra cetimina. Las aldiminas, también son llamadas bases de Schiff y en específico se les clasifica como aldiminas secundarias.

La formación de ambas especies requiere de un medio ácido para llevar a cabo la reacción. El subproducto es una molécula de agua por cada imina formada, esta última, con la capacidad para promover la formación de productos debido a su carácter anfótero, situación que se observa particularmente en el caso de iminas aromáticas, siendo estas más estables frente a condiciones de hidrólisis [33]. Las iminas se utilizan en diversas aplicaciones tanto a nivel académico como industrial, p. ej. en la síntesis de algunos polímeros, pudiendo obtenerse mediante extracción y tratamiento de sedimentos marinos y terrestres [23].

Tabla 3. Principales frecuencias de vibración para imina.

Molécula	$\nu_{R-C=N}$ (R = alifático)	$\nu_{R-C=N}$ (R = aromático)
Imina $N=C$	1670 cm^{-1}	1625 cm^{-1}
Base Schiff $N=CH$	1672 y 1646 cm^{-1} (sal $-N^+=$)	1634 y 1626 cm^{-1}

b) Ácidos Carboxílicos.

El principal grupo funcional es el $R-COOH$. Donde R puede ser aromático o alifático. Cuando se tienen dos grupos ácidos presentes en la misma molécula se le denomina ácido dicarboxílico. La acidez del hidrógeno que se encuentra en el hidroxilo, depende de quien

sea R; cuando el sistema es rico en electrones, el pKa de dicho protón es menor que en el caso de un sistema deficiente de los mismos, debido a efectos electrónicos como el inductivo. La acidez del protón, sin embargo, es el factor principal en la reacción ácido / base (transferencia del protón).

Los ácidos carboxílicos pueden ser obtenidos mediante hidrólisis de esteres y oxidación de alcoholes. Se trata de moléculas de gran relevancia en procesos bioquímicos, debido a que puede formar puentes de hidrógeno entre moléculas del mismo tipo.

Tabla 4. Principales frecuencias de vibración para ácidos carboxílicos y ácidos dicarboxílicos.

Molécula	ν_{OH}	$\nu_{C=O}$
Ácido Carboxílico RCOOH	3597 cm^{-1}	1770 cm^{-1}

c) Piridina y Benceno.

Por último, se mencionan algunas características para los segmentos aromáticos que forman la base de Schiff estudiada. Por una parte se tiene un anillo aromático de benceno disustituido por dos átomos de halógeno, mientras que el otro segmento es un anillo de piridina, con el átomo de nitrógeno en la posición 4 respecto del segmento imina. Debido a la **similitud en la distribución electrónica** entre el anillo de piridina y benceno, se espera que presenten **características similares**, teniendo la posibilidad de interactuar mediante apilamiento π en ambos casos.

La piridina y derivados pueden ser obtenidos mediante destilación de una variedad de productos de origen animal (p. ej. huesos), mientras que los sistemas aromáticos pueden ser obtenidos mediante destilación de mezclas de hidrocarburos tales como el petróleo crudo [35].

Tabla 5. Principales frecuencias de vibración en IR para Piridina (Py).

Molécula	ν_{C-H} (stretching)	ν_{C-H} (fuera del plano) monosustituido	$\nu_{C=C}$	$\nu_{C=N}$
Piridina (Py)	3020-3070 cm^{-1}	750 cm^{-1} 730 – 770 cm^{-1} 690 – 710 cm^{-1}	1590–1660 cm^{-1} 1500 cm^{-1} 1200 cm^{-1} 710 cm^{-1}	1590–1660 cm^{-1} 1100-1000 cm^{-1} 900 – 650 cm^{-1}

2.6. Sólido Cristalino, Monocristal y Policristal.

Un sólido cristalino es considerado como una fase sólida en la cual los átomos / moléculas o iones presentan una distribución geométrica periódica a lo largo del espacio. Esto quiere decir que en promedio las partículas que componen un sólido mantienen posiciones en torno a un punto de equilibrio. La estructura formada por la distribución periódica de estas se denomina cristal.

Un compuesto sólido se puede encontrar como monocristal o policristal. La principal diferencia entre ambos es la extensión del orden de posición. En el caso del monocristal el orden se mantiene lo suficiente para formar un poliedro regular a escala macroscópica, mientras que en el caso del sólido policristalino, la red presenta cambios de orientación provocados por defectos en la red cristalina (dislocación). Esto ocasiona que la periodicidad se pierda, encontrándose regularmente en forma de polvos.

En algunas ocasiones es posible que el sólido monocristalino no crezca de manera regular, de tal manera que los segmentos cristalinos se encuentran sobrepuestos unos sobre otros, siendo visible esta situación a escala macroscópica. A este fenómeno se le conoce como ***maclado***.

2.7. Asociación Intermolecular en Fase Líquida y Fase Sólida.

El arreglo de las partículas que forman un cristal y las propiedades del mismo dependen de los átomos, moléculas o iones involucrados, así como de las fuerzas que los mantienen unidos. En la mayoría de los cristales las fuerzas de enlace son una mezcla de diferentes interacciones. Las responsables de mantener unido al sólido pueden o no ser las mismas que mantienen la cohesión entre moléculas en una fase diferente del estado sólido. Esto depende de las características estructurales y de conformación que presentan las partículas que componen dicha fase.

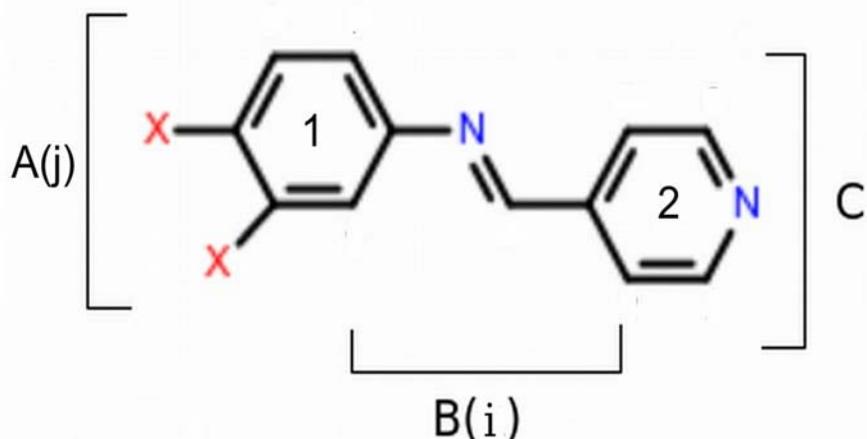


Figura 17. Esquema de interacciones posibles en la base de Schiff estudiada donde $i, j = 1, 2$.

La Figura 17 describe de manera condensada todas las interacciones intermoleculares que se pueden presentar entre los sitios de reconocimiento intermolecular que forman parte del ligante, al etiquetar a cada sitio con una letra, A para los halógenos, B para los anillos aromáticos y C para el nitrógeno de la piridina, numerándolos por medio de un índice i, j y l para los hidrógenos, siguiendo el esquema de numeración que se utilizará más adelante para estudiar las interacciones intermoleculares por difracción de rayos X.

- | | |
|---------------------------------------|-----|
| $A(j) \cdots B(i)$ | (1) |
| $A(j) \cdots C$ | (2) |
| $B(i) \cdots C$ | (3) |
| $B(i) \cdots B(i)$ | (4) |
| $A(j), B(i) \text{ o } C \cdots H(l)$ | (5) |

De acuerdo a lo descrito con anterioridad (1) corresponde con una interacción $X \cdots \pi$, (2) con $X \cdots N$, (3) con $\pi \cdots N$, (4) $\pi \cdots \pi$ y (5) considera la posibilidad de interacción entre X, N o π con alguno de los hidrógenos que forman parte de la molécula. Se considera la interacción B entre anillos tanto por arriba como por debajo del plano del anillo, siendo distinta solo si los halógenos quedan de lados opuestos.

2.8. Crecimiento Cristalino.

El problema de la obtención de un monocristal se basa en el control de los procesos de difusión de los componentes entre fases de distinta naturaleza. Cuando las partículas se encuentran en una fase isótropa, se puede considerar que las mismas están moviéndose a lo largo de todo el espacio que ocupa la fase (líquido o gas). En el punto de saturación del

sistema las primeras partículas sólidas en formarse presentan la disposición geométrica de la red cristalina, mientras que aquellas que se encuentran en la interfase pasan a formar parte del sólido únicamente cuando el equilibrio se ha desplazado hacia la precipitación, experimentando una *redisolución* continua durante el proceso de formación del sólido.



Si la precipitación se lleva a cabo en condiciones *adecuadas* de temperatura, presión, concentración y tiempo, las moléculas tendrán más posibilidades de formar un sólido periódico homogéneo (monocristal). En caso contrario, es posible que se presente histéresis del arreglo molecular, es decir, para diferentes ensayos del mismo experimento las moléculas no lograrán acomodarse siempre de la misma manera, dando lugar a la formación de:

- a) Un sólido policristalino.
- b) Un sólido amorfo.
- c) Un polimorfo.

A nivel industrial el crecimiento de algunos compuestos en forma de monocristal se lleva a cabo en equipos diseñados para tal fin, donde es posible controlar con precisión la difusión de los componentes mediante la modulación de los valores de temperatura, presión, así como de los flujos de entrada y salida de los nutrientes que formarán el cristal. A nivel laboratorio, cuando se trabaja en condiciones estándar de temperatura y presión, es posible, en cierto grado, el control de tales procesos tomando en cuenta ciertas propiedades termodinámicas como la presión de vapor de los disolventes usados; siempre y cuando se trabaje con sistemas donde la interacción intermolecular soluto / disolvente no represente un factor de mayor relevancia [36, 37, 38]. En particular, si se desea la obtención de una cierta estructura supramolecular, donde predominen por ejemplo los enlaces de hidrógeno, es conveniente dada la naturaleza polar de la interacción, utilizar un disolvente polar que favorezca la formación de dicho enlace, como etanol o metanol [19].

Parece que virtualmente es posible obtener un monocristal de cualquier conjunto de átomos, iones o moléculas sin importar que tan compleja sea la estructura que forman, siempre y cuando se encuentren las condiciones de cristalización adecuadas.

Dependiendo del arreglo cristalino formado, el sistema exhibirá diferentes propiedades fisicoquímico / farmacológicas, como sucede en el caso de algunos sólidos orgánicos que

presentan polimorfía.

Sin embargo el mayor reto consiste en poder **predecir** la geometría que adoptaran un grupo arbitrario de moléculas en una red cristalina. Esta cuestión ha sido estudiada por diversos autores, entre ellos el físico y cristalógrafo ruso Alexander Kitaigorodskii (1973), quien propone la construcción de la celda unitaria tomando en cuenta las operaciones de simetría asociadas al grupo espacial cristalográfico del sistema de interés. Este conjunto de reglas, también denominadas **Kitaigoroskii Aufbau Principle**, considera que la estructura tridimensional puede ser dividida en **planos** y estos a su vez en **cadena**s formadas por las moléculas que componen el cristal y que se denominan **subestructuras**. Estas se relacionan por medio de las operaciones de simetría que generan el grupo espacial cristalográfico. Por tanto si se desea conocer el grupo de simetría espacial de un cierto compuesto, la propuesta de Kitaigorodskii reduce el número de posibilidades a las que cumplen las restricciones impuestas por las operaciones de simetría asociadas [39]. En particular para cristales de moléculas orgánicas los grupos espaciales que se encuentran con mayor regularidad son los siguientes (Tabla 6).

Tabla 6. Grupos espaciales obtenidos con mayor regularidad para cristales orgánicos. [Referencia 40].

Grupo Espacial	Número (%)
P 2 ₁ /c	86 573(35.3)
P-1	50 532 (20.7)
P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	21 152 (8.6)
C2/c	18 233 (7.4)
P2 ₁	13 718 (5.6)
Pbca	9008 (3.7)
Pna2 ₁	3656 (1.6)
Pnma	3560 (1.5)
Cc	2525 (1.0)
P1	2232 (0.9)
Pbcn	2181 (0.9)
Cálculo hecho tomando en cuenta 245393 entradas en Octubre del 2001, desde la base de datos estructural de Cambridge.	

Aún cuando el número de grupos espaciales puede ser reducido a unas cuantas posibilidades, el problema radica principalmente en controlar las condiciones cinéticas y termodinámicas de cristalización que dan lugar a la formación de un monocristal, así como a la polimorfía de los sólidos obtenidos.

2.9. Métodos de Obtención de Sólidos Cristalinos.

Existen diferentes maneras en las cuales se pueden clasificar los métodos de crecimiento cristalino [36]. En general esta clasificación depende de la naturaleza de la fase adyacente a la del crecimiento, dividiendo a los mismos en **Crecimiento Mediante Fundición, en Fase Vapor y en Disolución**. En todos los casos es necesario mantener el sistema aislado de perturbaciones mecánicas e impurezas, debido a que dichas interferencias generan cambios drásticos en las condiciones de cristalización (maclado, *cristalización aparente*).

En este trabajo se hizo uso de los principios fundamentales de las técnicas de fundición y en fase vapor para la obtención de semillas de cristalización, siendo utilizadas para la obtención de sólidos monocristalinos. A continuación se explica brevemente el procedimiento que se llevo a cabo, y que se expone de manera detallada en la sección de resultados.

a) **Obtención de semillas de cristalización mediante fundición.** Se calienta la muestra hasta lograr la fundición total del sólido y se deja enfriar a temperatura ambiente hasta la obtención de materia prima sólida.

b) **Obtención de semillas de cristalización en fase vapor.** Se calienta la muestra hasta sublimar el sólido, dejando que se deposite sobre un sustrato amorfo (vidrio).

Los productos obtenidos se recristalizan implementando las técnicas del método de crecimiento en disolución que se mencionan a continuación.

Crecimiento en Disolución. Se utilizan principalmente dos métodos; evaporación simple y por *atmosfera saturada*. En el primer caso se prepara una solución sobresaturada en un disolvente o mezcla de los mismos, hasta la obtención de un sólido cristalino por evaporación. En el segundo se sigue un procedimiento similar al utilizado en el caso del método de difusión por par de disolventes, sin embargo a diferencia de este, se utiliza un precipitante para saturar la atmosfera dentro del sistema donde se realiza la cristalización, utilizando un sistema abierto, agregando más cantidad de precipitante cuando se requiere

(Figura 18). Dado que la densidad de vapor del precipitante es distinta a la del aire, la volatilidad del disolvente cambia, evaporándose primero el precipitante, saturando la atmósfera dentro del sistema y posteriormente el disolvente. Debido al uso de una pared permeable (microfilm horadado), la difusión se reduce, siendo este método distinto al de difusión por par de disolventes.

La capacidad para disminuir la presión de vapor mediante la aplicación de vacío, se puede utilizar para disminuir la temperatura de la mezcla que contiene a la muestra que se desea cristalizar, controlando la velocidad de evaporación por medio de la cantidad de vacío que se aplica al sistema, distinto de lo que podría pasar si se introduce la muestra en un ambiente donde la temperatura es menor a la temperatura del cuarto en el que está. Si en estas condiciones se aplica una fuente de calor en el fondo del contenedor donde se realiza la cristalización, se tiene una zona donde se presenta una diferencia de temperatura que provoca que los sólidos cristalinos formados regresen rápidamente a la solución, obteniendo una disolución saturada con facilidad (Figura 18c).

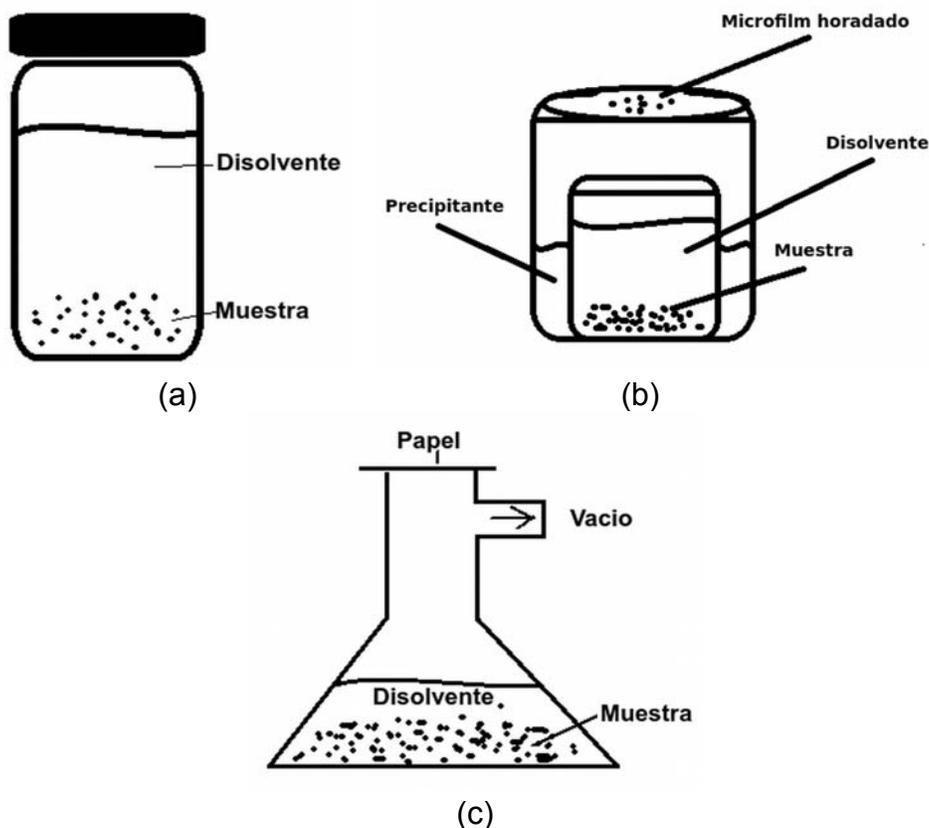


Figura 18. Esquema del procedimiento de crecimiento en disolución. (a) evaporación, (b) en atmósfera saturada, (c) gradiente de temperatura por aplicación de vacío.

Solo en el caso del método por evaporación se disolvieron las muestras mediante dos procedimientos, a saber, por gravedad (dejando una cantidad suficiente de material sólido y agregando disolvente encima) y por cavitación. En este último caso la aplicación de ondas ultrasónicas puede servir para promover la cristalización [8].

Si bien los factores a considerar en la obtención de un sólido cristalino consideran únicamente las características termodinámicas de las condiciones de cristalización, en algunos casos es posible el favorecimiento de ciertas estructuras e interacciones intermoleculares tomando en cuenta solo la composición de las moléculas utilizadas en el estudio.

La integración sobre una misma molécula de diferentes sitios de reconocimiento molecular capaces de formar interacciones estables en estado sólido, es una manera útil de estudiar la formación de sólidos monocristalinos, si se evalúan dos o más interacciones intermoleculares al mismo tiempo para conocer cual de ellas prevalece cuando se modifica algún parámetro molecular (p. ej. el cambio de un par de átomos de halógeno), así como cual es el de mayor relevancia en la obtención de un monocristal, siendo posible centrar el problema del crecimiento cristalino a través del diseño de sistemas donde las interacciones que se presentan favorecen la formación de cierto tipo de arreglo. Esta clase de estudios requiere que se conozcan las capacidades de interacción de las moléculas involucradas, abordando el problema principalmente desde dos vertientes:

a) Estudio *a priori*. Se pueden estudiar las capacidades de enlace, por medio del análisis de la distribución electrónica de las moléculas de interés, realizando cálculos de mecánica cuántica y posteriormente comparando las aproximaciones realizadas con los resultados obtenidos por difracción de rayos X en estudios de estado sólido o RMN en fase líquida.

b) Estudio *a posteriori*. Se sigue una metodología similar a la efectuada en la retroingeniería de dispositivos tecnológicos o retrosíntesis de reacciones químicas, donde una vez obtenidos los resultados, se realiza el estudio de los mismos evaluando las características de los elementos individuales y la forma en la que interaccionan, para entender las propiedades del sistema. En este caso, una vez obtenido el monocristal es posible realizar un estudio de mecánica cuántica para entender las características estructurales que componen el sistema de interés. En el presente caso se realiza un estudio *a posteriori* del sistema.

HIPÓTESIS.

La formación del enlace intermolecular entre dos moléculas que presentan más de una posibilidad de interacción cuando el sistema presenta mayoritariamente sitios de interacción aromáticos, como en el caso de la serie de ligantes N-(3,4-Xfenil)-1-(piridin-4-il)metanimina, se da principalmente a través de la interacción de apilamiento $\pi \cdots \pi$ entre anillos aromáticos.

OBJETIVO GENERAL.

Estudiar la capacidad de interacción intermolecular de los sistemas de interés (ligantes y sistemas supramoleculares derivados), para la obtención de sólidos monocristalinos.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Obtener los ligantes de la serie N-(3,4-Xfenil)-1-(piridin-4-il)metanimina (X = F, Cl, Br).
- Obtener los cocristales de la serie N-(3,4-Xfenil)-1-(piridin-4-il)metanimina (X = F, Cl, Br) con ácidos carboxílicos aromáticos y ácidos dicarboxílicos alifáticos.
- Obtener un perfil de solubilidad para ligantes y cocristales en los disolventes utilizados.
- Obtener los monocristales correspondientes en un disolvente o mezcla de ellos en particular.
- Obtener un criterio que defina cual de las interacciones se favorece respecto de las demás y porqué.

3. PARTE EXPERIMENTAL.

-Los reactivos 4-piridincarboxaldehído (C_6H_5NO), 3,4-difluoroanilina ($C_6H_7NF_2$), 3,4-dicloroanilina ($C_6H_7NCl_2$) y 3,4-dibromoanilina ($C_6H_7NBr_2$), así como los coformadores usados en la obtención de cocrisales (indicados más adelante), se tomaron directo del frasco sin purificar (Sigma Aldrich). Los disolventes acetona, acetato de etilo, etanol, metanol, diclorometano, tolueno y hexano fueron destilados previamente. El dioxano, así como el ácido sulfúrico (H_2SO_4) se tomaron directamente del frasco.

-Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un equipo Brucker FT-IR Tensor 27.

-Los reactivos fueron pesados en una balanza Scientech SA120 con una precisión de 0.0001 g.

-El procedimiento por sonicación se realizó en un equipo Cole Parmer modelo 08895 – 71, con una potencia de salida de 160 W a una frecuencia de 40 KHz ($\pm 6\%$).

-Los espectros de resonancia fueron obtenidos en un equipo Brucker Avance de 300 MHz.

-Los resultados del análisis elemental por combustión fueron llevados a cabo en un analizador elemental marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000 a una temperatura en horno de $950^\circ C$. A su vez las materias analizadas se pesaron en una microbalanza marca Mettler Toledo, modelo XP6.

Por último, los resultados de cromatografía de gases para los ligantes difluorado y diclorado, se llevaron a cabo mediante el método de estándar interno, utilizando 4-Clanilina como estándar interno y diclorometano como disolvente, en un equipo Agilent modelo 6890, con una columna modelo AT-5 de dimensiones 30 m x 0.25 mm y 0.1 μm de espesor de película a una temperatura del inyector de $300^\circ C$ y temperatura FID de $300^\circ C$, con los siguientes parámetros de horno: $100^\circ C$ durante 3 minutos y ascenso por gradiente en intervalos de $10^\circ C / min$, hasta una temperatura de $250^\circ C$ mantenida durante 5 minutos. Mientras que los valores de flujo son: 3.0 mL/min de H_2 , split 100.

3.1. Síntesis de la serie de ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X = F, Cl, Br).

Se lleva a cabo la síntesis de la serie de ligantes dihalogenados en ausencia de disolvente, promovida por cavitación, entre la 4-piridincarboxaldehído y la 3,4-Xanilina en proporciones equimolares (1:1); siendo X = F, Cl y Br. El esquema general de la reacción es el siguiente:

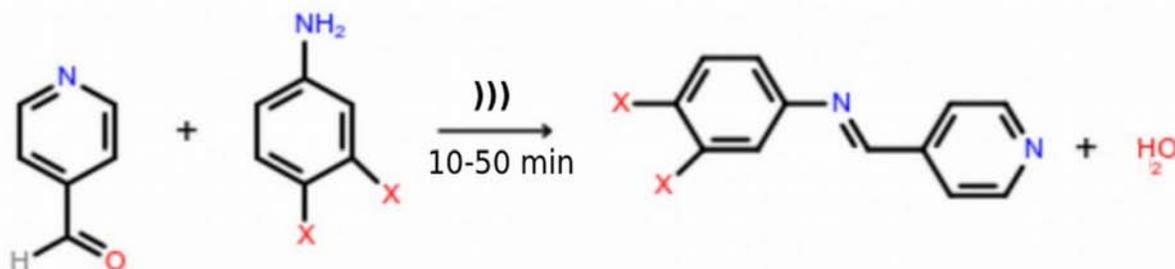


Figura 19. Síntesis de bases de Schiff dihalogenadas.

Los resultados de cada experimento se analizaron mediante IR, EM, RMN de ¹H, ¹³C y ¹⁹F.

3.2. Síntesis de cocristales de la serie de ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X = F y Cl) con ácidos carboxílicos.

Para la obtención de cocristales se utilizaron los cofactores / tectones moleculares indicados a continuación.

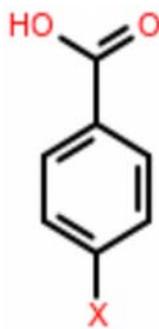


Figura 20. Esquema general de los ácidos carboxílicos aromáticos. X = H, F, Cl, Br, NO₂, NHNH₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCOCH₃.



Figura 21. Ácido oxálico (izquierda) y esquema de diácidos alifáticos utilizados (derecha).

Tabla 7. Ácidos dicarboxílicos alifáticos utilizados.

n	Nombre
3	Ácido Glutárico
5	Ácido Pimélico
8	Ácido Sebácico
10	Ácido Dodecanodióico (Ácido decano-1,10-dicarboxílico)

3.3. Síntesis de cocristales mediante molienda asistida por gotas de disolvente.

- 1) Se pesan cantidades equimolares (relación 1:1) del ligante 3,4-Clfenil, 4-Npiridinimina y uno de los sintones moleculares mencionados en la sección 3.2.
- 2) Con ayuda de un mortero se genera una mezcla sólida [34, 60, 61].
- 3) Posteriormente se añaden algunas gotas de acetona (~5), hasta la evaporación del disolvente. Este paso se repite de 3 a 4 veces hasta conseguir un material homogéneo.
- 4) Se agrega acetona hasta que quede un poco de sólido en el mortero y se evapora la cantidad de disolvente mediante la aplicación de un flujo de aire continuo. Este paso se repite 2 veces.

3.4. Síntesis de cocristales mediante disolución asistida por ultrasonido.

- 1) Se pesan cantidades equimolares (1:1) de los coformadores (ligante diclorado / ácido carboxílico).
- 2) Se disuelven los reactivos en acetona aplicando ultrasonido, introduciendo el recipiente sellado que contiene el producto, en un baño sónico durante 10 minutos [83, 88, 91].

3.5. Obtención de monocristales.

La metodología del estudio consiste en los siguientes puntos:

1) Mediante pruebas de solubilidad se identifican los disolventes en los que es miscible el producto, así como en cuales no. Los disolventes en los cuales no son miscibles se utilizan como agentes precipitantes.

2) Las interacciones intermoleculares ligante / disolvente se analizan mediante el uso de los valores de las constantes termodinámicas C_p , P_v y momento dipolar. Sabiendo si el disolvente es aceptor o donador de algún enlace intermolecular, así como conociendo el valor de la presión de vapor y la capacidad calorífica a volumen constante, es posible conocer la facilidad para evaporar un disolvente, en específico EtOH, MeOH, CH_2Cl_2 , acetona, tolueno, acetato de etilo, dioxano y hexano, utilizando esta información para llevar a cabo los experimentos de recristalización. La información adquirida da indicios sobre el tipo de producto obtenido; polvo, cristal, pasta, sólido / líquido; utilizandola para conocer la capacidad de aumento de tamaño u obtención del monocristal [31, 36, 37, 38].

3) Se lleva a cabo la recristalización del producto mediante disolución por adición del disolvente sin agitar, que se denominará **por gravedad**, así como mediante **cavitación** [41, 43, 62] en los disolventes o mezcla disolvente / precipitante (que se estudiaron en el punto anterior) en un vial abierto (3 o 5 ml dependiendo la cantidad de muestra), evitando la formación de fluctuaciones mecánicas por ausencia de contacto, disponiendo el sistema en un espacio adecuado (*sin moverse*) mientras ocurre la evaporación hasta la formación de materia sólida.

4) El punto 3 se repite hasta la obtención de un monocristal de buen tamaño y forma para difracción.

3.6. Estudio de las interacciones intermoleculares.

Los resultados de difracción fueron obtenidos en los equipos Bruker Apex 2 con fuente de radiación de Mo K α y Bruker D8 Venture con microfuelle de Cu y Mo, a una temperatura de 296 K. Los resultados se visualizaron en los software Avogadro (1.0.0) y Mercury 3.5.1. Las posiciones de los átomos de hidrógeno adquiridas para los ligantes y cocrisales obtenidos se normalizaron con la ayuda del software PLATON, como valores de salida en el análisis completo del archivo .CIF (Crystallographic Information File) en una laptop COMPAQ con procesador AMD E-300 APU con tarjeta gráfica Radeon HD X2 y memoria RAM de 1.6 GB en Ubuntu 14.04 LTS, para usarse como datos de entrada en los cálculos mecano-cuánticos.

Los parámetros espaciales optimizados descritos en el párrafo anterior se utilizan como datos de entrada en el programa Gaussian 09 para calcular la energía (*single point*) de la molécula, usando el método DFT con las bases 3-21G, 6-31G, 6-311G, 6-311G dp (considerando orbitales d y p), e interacciones de correlación / intercambio mediante el funcional B3LYP [47, 62, 63], para posteriormente calcular y adquirir las superficies de potencial electrostático y orbitales moleculares. Los resultados se visualizaron en GaussView 5.0 y se obtuvieron en una laptop ASUS con un procesador AMD E-450 APU, tarjeta gráfica Radeon HD 6320 y memoria RAM de 4 GB en Windows 7 [52, 75].

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. ESTUDIO DE LOS LIGANTES TIPO BASE DE SCHIFF.

Síntesis de la serie de ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X = F, Cl, Br).

Los análisis realizados se llevaron a cabo con una muestra de monocristal y en algunos casos se comparó con los resultados obtenidos de una muestra no cristalina.

En el primer intento se realizó la reacción sin disolvente entre la 3,4-Clanilina y el 4N-piridincarboxaldehído en un vial de 5 ml para obtener el **ligante diclorado** (LCl) y ver si la reacción procedía espontáneamente, observando vapor en las paredes del vial y un aumento de temperatura, hecho que sugería la formación de agua. Al introducir el vial sellado en el sonicador durante 10 minutos, se observó la formación de un precipitado color *amarillo claro* y vapor, este último siendo retirado mediante la aplicación de vacío. En estas condiciones, tras 40 minutos de cavitación la reacción parecía seguir produciendo agua, sin embargo no fue posible retirar más. Al verificar la pureza del producto obtenido mediante cromatografía en placa fina no se observó ninguna mancha que indicara la presencia de subproductos. Se determinó la pureza del producto LCl obtenido mediante cavitación por cromatografía de gases, utilizando uno de los cristales crecidos en la mezcla tolueno (7) / hexano (3) como patrón de referencia (es decir, se considera que el cristal es *el compuesto puro*), encontrando un valor del 43.43%.

El mismo método se utilizó para las moléculas difluorada (LF) y dibromada (LBr), obteniendo en LF un producto *blanquecino* para la reacción en ausencia de disolvente y sonicación, que se utiliza como patrón referencia en cromatografía de gases (*compuesto puro*), el producto al que se aplica ultrasonido presenta una pureza del 89.45%. Para LBr, se formaba un precipitado *blanquecino* en un líquido *negruzco* que se redisolvió siempre para diferentes tiempos de sonicación, de 10 a 50 minutos. Se obtuvo un sólido color *gris pálido* soluble en agua en un medio etanol (20 ml) / tolueno (5ml) / H₂SO₄(conc.) (5 gotas) que se lavó con metanol y posteriormente se precipitó con acetona, con un rendimiento del 58.3%. La reacción se llevó a cabo de nuevo en las mismas condiciones, sin realizar lavados del producto final, dejando evaporar el disolvente, obteniendo una mezcla de color *negro / café oscuro* y sólidos cristalinos incoloros aislables. La existencia de dos precipitados con colores diferentes, sugiere que en el producto *café* existen residuos de Br, mientras que en el sólido

gris no. Se resumen los resultados obtenidos en la Tabla 8.

Tabla 8. Resumen de la síntesis de la serie de ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X = F, Cl, Br).

Ligante	Sin cavitación	Cavitación
LF	<99% (patrón de referencia)	(pureza) 89.45%
LCl	Monocrystal en tolueno (7) / acetona(3) // (patrón de referencia)	(pureza) 43.43%
LBr	No procede	58.30% (rendimiento con disolvente y catalizador)

b) Resultados de IR, EM, RMN¹H, ¹³C, ¹⁹F y Discusión.

1) (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina.

Los espectros de IR, RMN¹H, ¹³C y ¹⁹F, EM y CG se muestran en el Apéndice A, para todos los ligantes sintetizados.

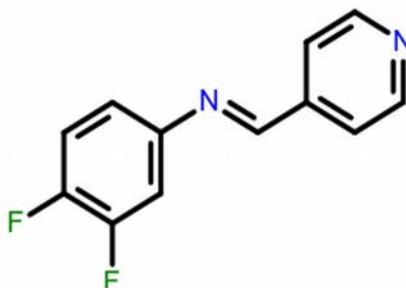


Figura 22. Ligante difluorado (LF).

El espectrograma de masas realizado mediante la técnica de impacto electrónico, muestra el ión molecular ($M + H^+$) en 219 m/z, y dos picos adyacentes a él, uno de menor intensidad en 220 m/z debido al efecto isotópico de C^{13} ($M(C^{13}) + H^+$) y otro en 218 m/z (M), este último correspondiendo con la masa teórica de la molécula (218 g/mol). El pico de mayor valor, se encuentra a 251 m/z, mostrando un excedente de alrededor de 32 unidades sin poder asignarlo correctamente.

En IR se encuentran bandas en $\nu_{C-H} = 3056, 3029 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=C} = 1431, 1410 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{(C=N)} = 1600 \text{ cm}^{-1}$ correspondientes a un anillo aromático de benceno sustituido (fenil) y uno de piridina,

así como un sobretono característico para un anillo aromático en la zona que va de 1700 a 2000 cm^{-1} y una banda en $\nu_{\text{N=CH}} = 1626 \text{ cm}^{-1}$ que indica la presencia de un segmento imina.

En RMN¹H, se encuentran 8 señales en $\delta(\text{DMSO-d}^6; \text{H}_2\text{O en DMSO-d}^6) = 2.5, 3.3 \text{ ppm}$ [Referencia 64, 19, 80], que aparece en los espectros de todos los ligantes, las señales restantes se encuentran en $\delta(\text{H2, H6}) = 8.76 \text{ ppm}$, $\delta(\text{H7}) = 8.70 \text{ ppm}$, $\delta(\text{H3, H5}) = 7.82 \text{ ppm}$, $\delta(\text{H13, H14}) = 7.50 \text{ ppm}$ y $\delta(\text{H10}) = 7.23 \text{ ppm}$. En RMN¹³C, se encuentran los carbonos con valores de $\delta(\text{C7}) = 160.7 \text{ ppm}$, $\delta(\text{C2, C6, C11, C12}) = 150.47 \text{ ppm}$, $\delta(\text{C4, C9}) = 147.39 \text{ ppm}$, $\delta(\text{C3, C5}) = 122.19 \text{ ppm}$, $\delta(\text{C14}) = 118.73 \text{ ppm}$, $\delta(\text{C13}) = 117.82 \text{ ppm}$, $\delta(\text{C10}) = 110.17 \text{ ppm}$, además de una señal característica para DMSO-d⁶ en 39.5 ppm. Por último, para ¹⁹F se encuentran señales en $\delta(\text{F11, F12}) = -137.08$ y -140.89 ppm .

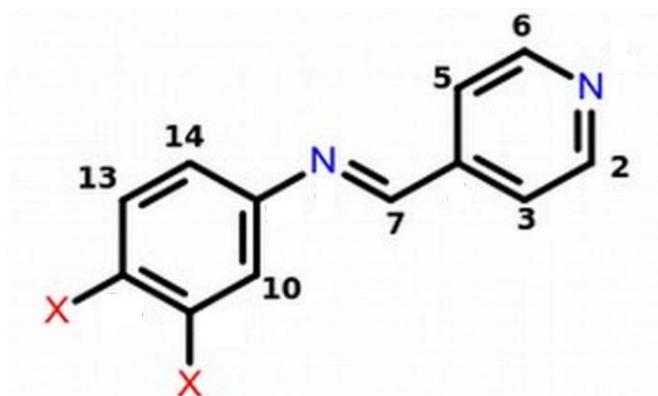
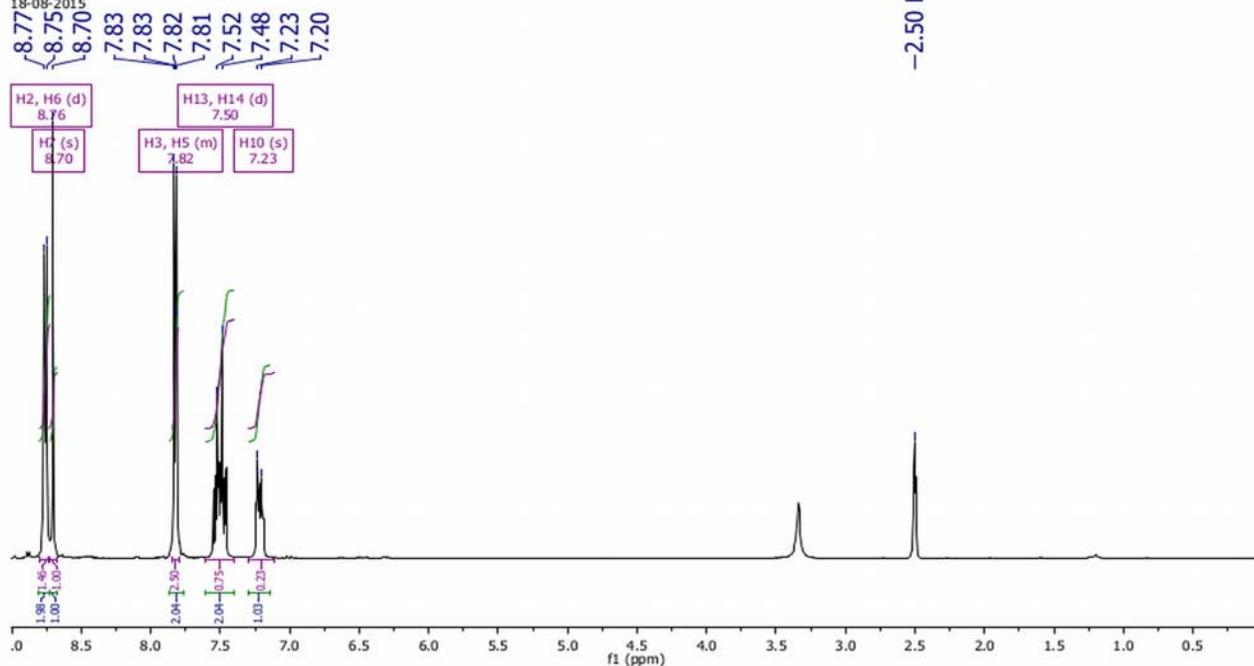


Figura 23. Esquema de numeración del ligante (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina.

IQ.13.fid
 Instituto de Quimica UNAM RG
 Dr. J. Valdes - Rodrigo
 Clave: 3,4 F 4Py
 No registro : 1382
 Experimento: 1H
 Disolvente: DMSO
 Bruker-Avance (F) 300 MHz
 18-08-2015

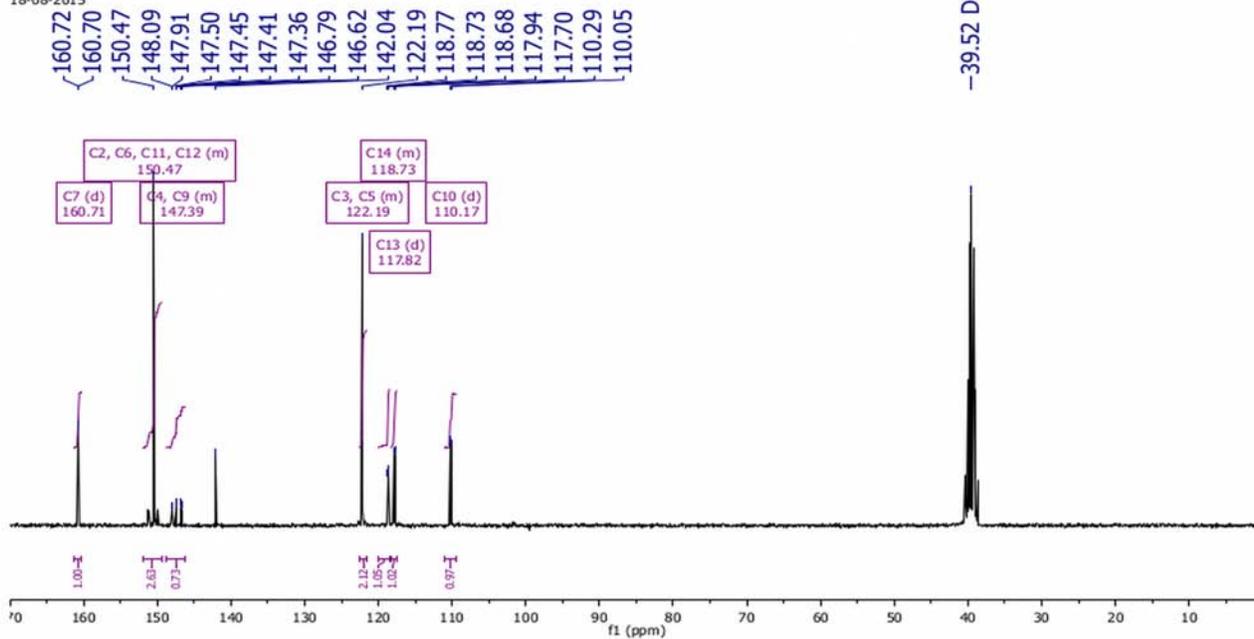
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H).



(a)

IQ.18.fid
 Instituto de Quimica UNAM RG
 Dr. J. Valdes - Rodrigo
 Clave: 3,4 F 4Py
 No registro : 1382
 Experimento: 13C
 Disolvente: DMSO
 Bruker-Avance (F) 300 MHz
 18-08-2015

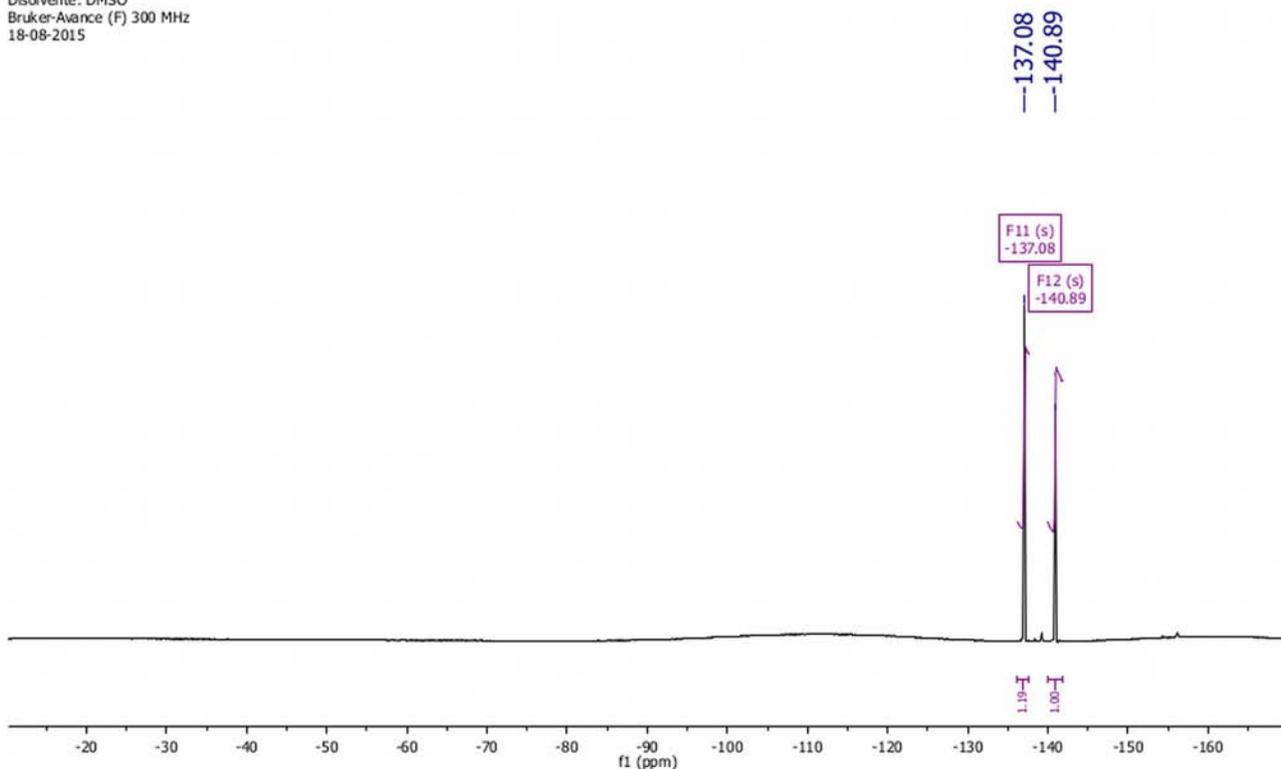
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ 160.71 (d, $J = 1.6$ Hz), 150.47, 148.75 – 146.18 (m), 142.04, 122.19, 120.05 – 118.49 (m), 117.82 (d, $J = 18.0$ Hz), 110.17 (d, $J = 18.0$ Hz).



(b)

IQ.12.fid
Instituto de Química UNAM RG
Dr. J. Valdes - Rodrigo
Clave: 3,4 F 4Py
No registro : 1382
Experimento: 19F (282.11 MHz)
Disolvente: DMSO
Bruker-Avance (F) 300 MHz
18-08-2015

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -137.08 , -140.89 .



(c)

Figura 24. Espectro de RMN ^1H (a), ^{13}C (b) y ^{19}F (c) para LF.

En difracción de rayos X se encuentra una fórmula molecular de $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{F}_2$ con una masa atómica de 217.98 g/mol, mientras que en análisis elemental por combustión se encuentran los siguientes porcentajes experimentales para los átomos indicados; N = 12.44%, C = 65.74% y H = 3.79%, respecto de los teóricos de N=12.84%, C=66.05% y H=3.67%, encontrando la siguiente fórmula mínima $\text{N}_1\text{C}_{6.15}\text{H}_{4.26}$, siendo el doble de la anterior $\text{N}_2\text{C}_{12.3}\text{H}_{8.52}$, con un número igual de átomos de N, C e H a los que forman LF. El punto de fusión es p.f. = (69 a 71) °C. Por tanto es posible afirmar que fue posible obtener LF.

2) (E)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(4-piridinil)metimina.

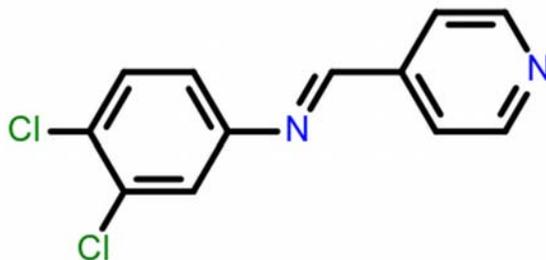
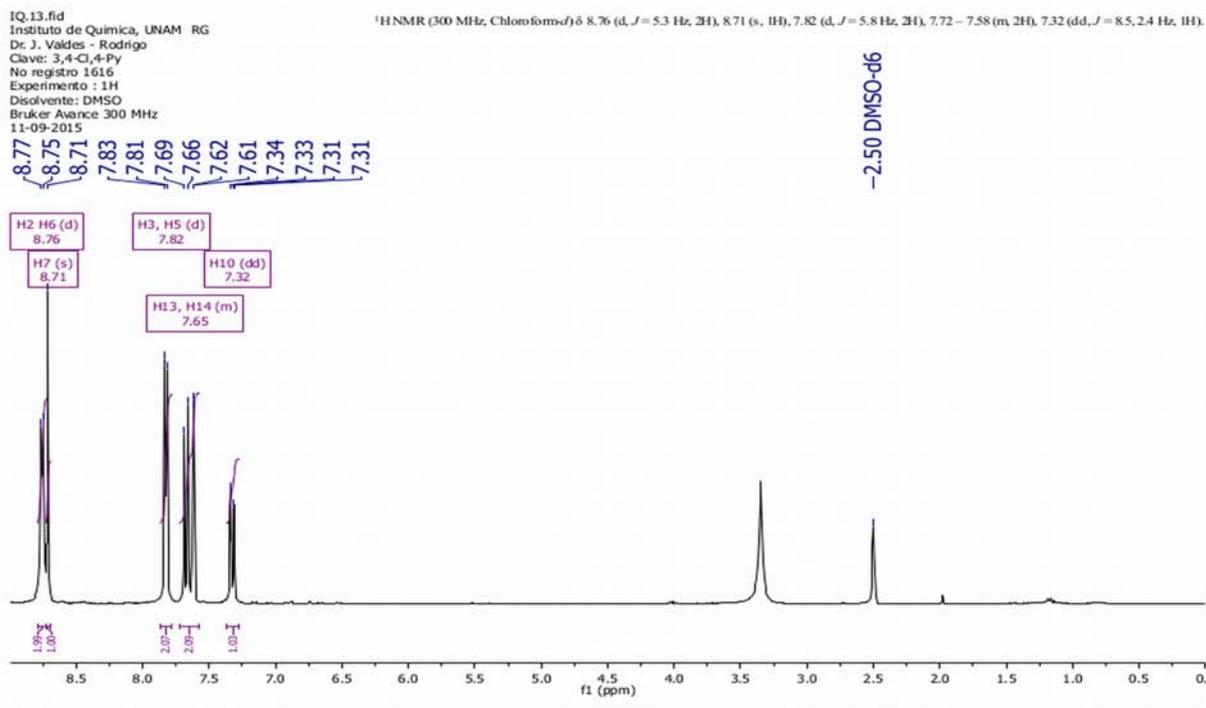


Figura 25. Ligante diclorado (LCl).

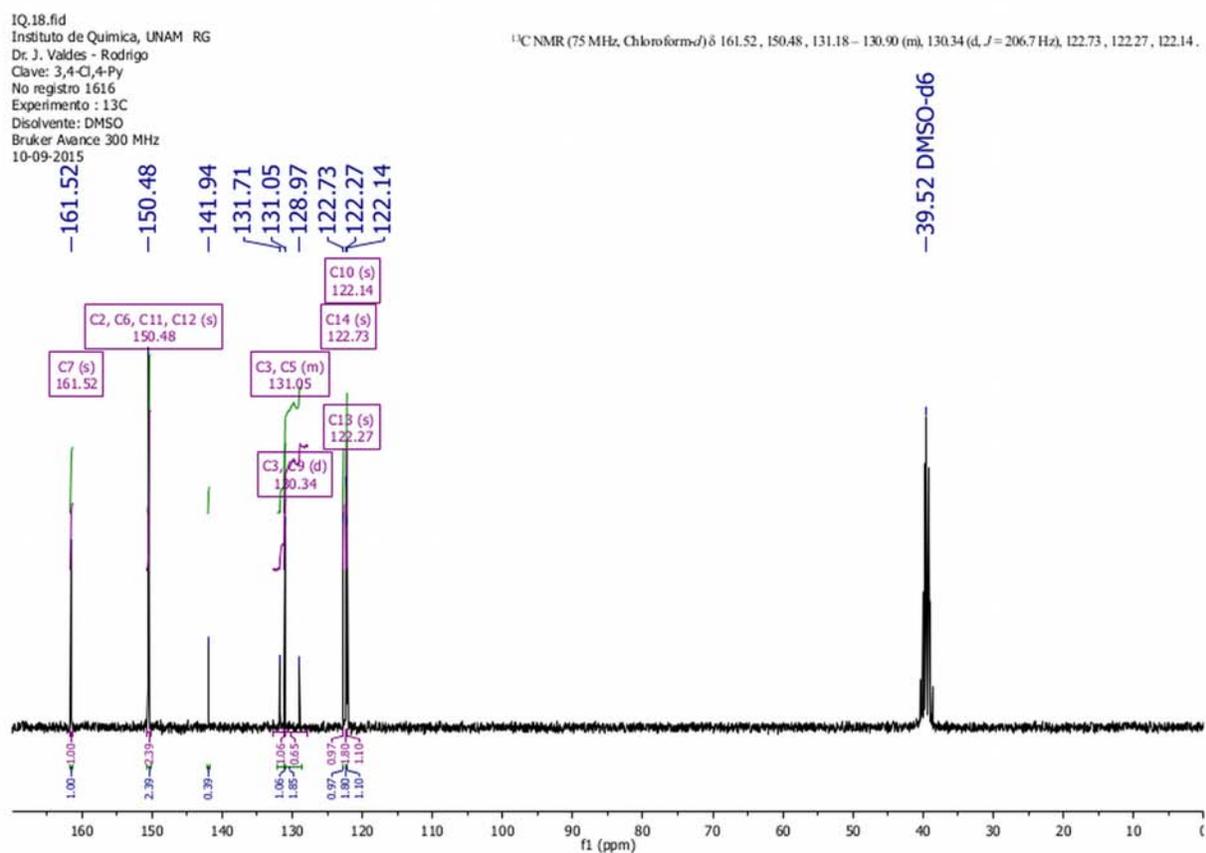
En EM se encuentra el pico de mayor abundancia (M) en 251 m/z, además mostrando 5 picos alrededor del mismo en 250, 252, 253, 254 y 255 m/z, debido a efectos isotópicos de los átomos de C y Cl. También se presentan dos señales a un valor de 283 y 285 m/z, mostrando un excedente de 32 y 34 unidades sin poder asignarlas correctamente.

En IR se encuentran bandas en $\nu_{C-H} = 3070, 3040 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=C} = 1550, 1462 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{(C=N)} = 1595 \text{ cm}^{-1}$ que corresponden a los alargamientos indicados en anillos aromáticos y un sobretono en la región que va de $1700 \text{ a } 2000 \text{ cm}^{-1}$ característico de dicho sistema. Por otra parte la banda en $\nu_{N=C-H} = 1626 \text{ cm}^{-1}$ comprueba la presencia de una imina.

En el espectro de RMN¹H se encuentran 8 señales en $\delta(\text{DMSO-d}^6, \text{H}_2\text{O en DMSO-d}^6) = 2.5$ y 3.3 ppm. Mientras que las señales restantes se encuentran en valores de $\delta(\text{H}_2, \text{H}_6) = 8.76$ ppm, $\delta(\text{H}_7) = 8.71$ ppm, $\delta(\text{H}_3, \text{H}_5) = 7.82$ ppm, $\delta(\text{H}_{13}, \text{H}_{14}) = 7.65$ ppm y $\delta(\text{H}_{10}) = 7.32$ ppm; encontrando una distribución de señales y desplazamientos químicos similares a los del ligante difluorado. Para RMN¹³C se encuentran señales en $\delta(\text{C}_7) = 161.52$ ppm, $\delta(\text{C}_2, \text{C}_6, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}) = 150.48$ ppm, $\delta(\text{C}_3, \text{C}_5) = 131.05$ ppm, $\delta(\text{C}_4, \text{C}_9) = 130.34$ ppm, $\delta(\text{C}_{14}) = 122.73$ ppm, $\delta(\text{C}_{13}) = 122.27$ ppm y $\delta(\text{C}_{10}) = 122.14$ ppm, así como una señal para DMSO-d⁶ en $\delta(\text{DMSO-d}^6) = 39.52$ ppm.



(a)



(b)

 Figura 26. Espectro de RMN¹H (a) y ¹³C (b) para LCI.

En difracción de rayos X se encuentra una fórmula molecular de $C_{12}H_8Cl_2N_2$ con una masa atómica de 251.111 g/mol, mientras que en análisis elemental por combustión se encuentran los siguientes porcentajes experimentales para los átomos indicados; N=11.38%, C=57.08% y H=3.84%, respecto de los teóricos de N=11.15%, C=57.37% y H=3.19%; encontrando una fórmula mínima de $N_1C_{5.85}H_{4.72}$, siendo el doble $N_2C_{11.7}H_{9.45}$, correspondiendo según el redondeo de cifras con el número de átomos de C y N presentes en LCl, encontrando un excedente en la cantidad de hidrógenos, sin poder asignar una causa a dicho resultado. El punto de fusión es p.f. = (85 a 90) °C. Considerando lo anterior se puede afirmar que fue posible obtener LCl.

3) (E)-N-(3,4-dibromofenil)-1-(4-piridinil)metimina.

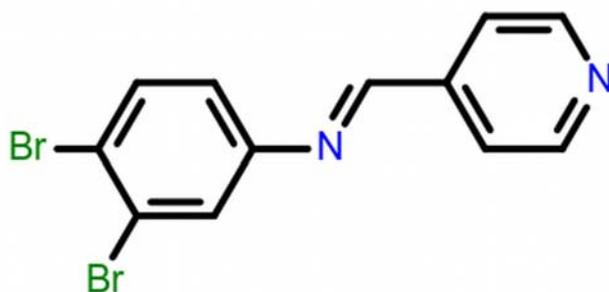
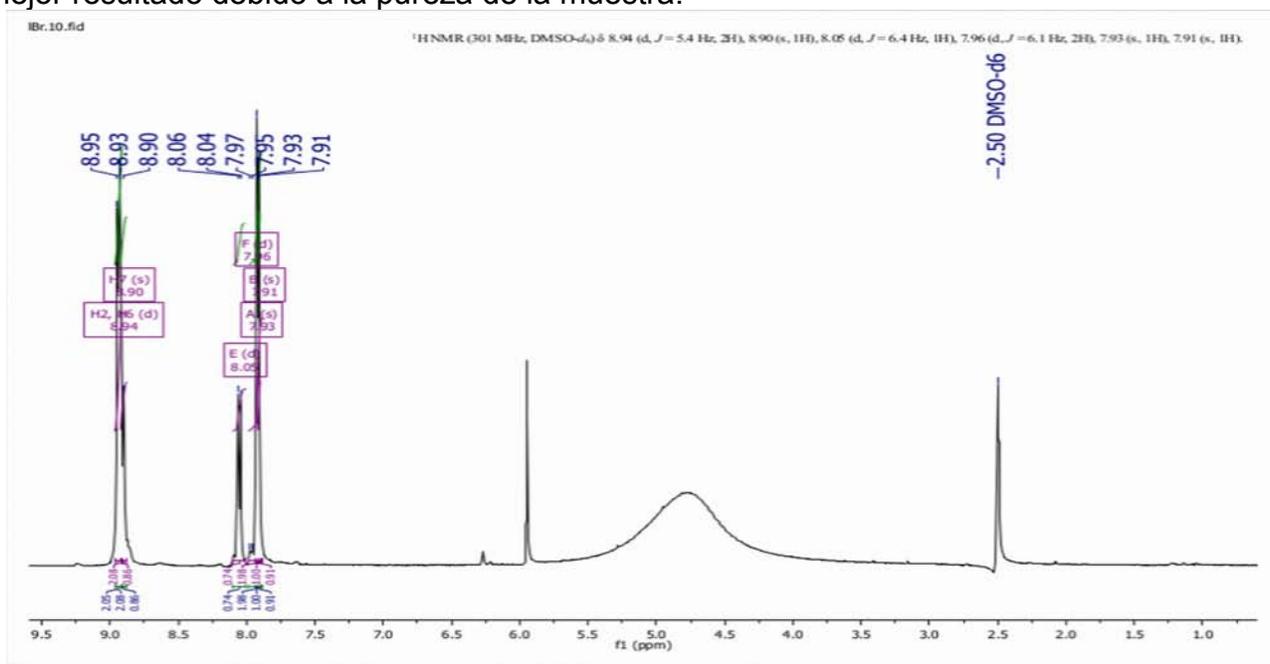


Figura 27. Ligante dibromado (LBr).

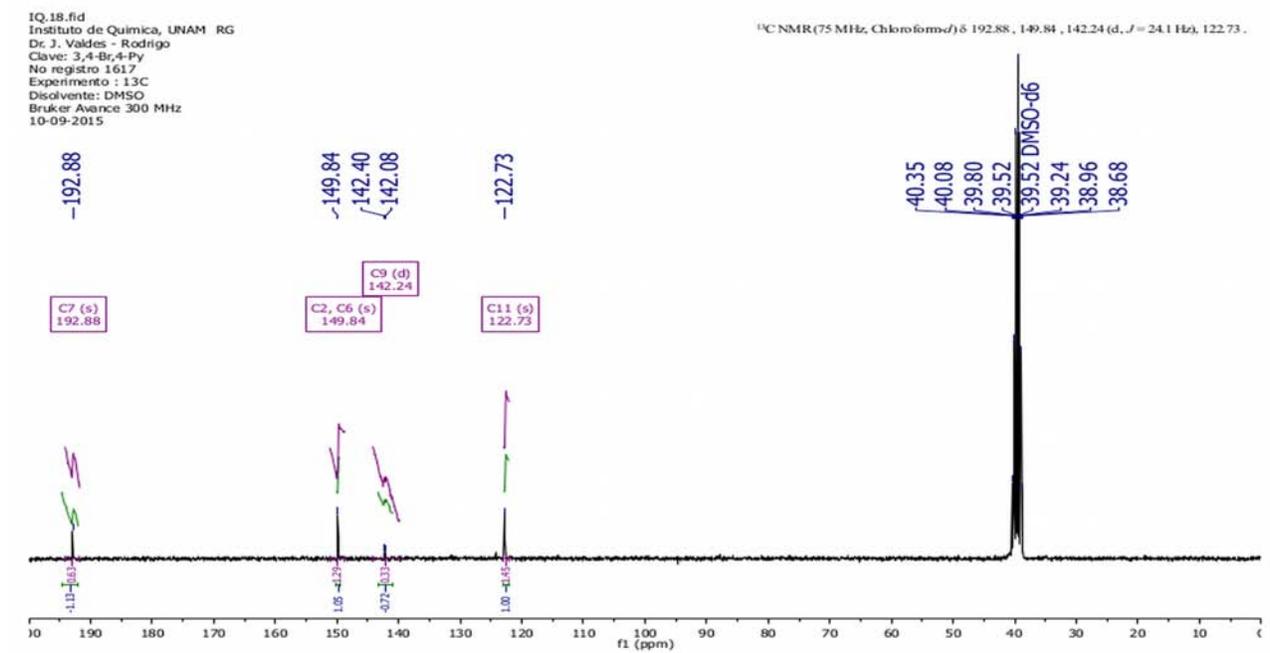
En IR se encontraron las siguientes bandas en $\nu_{C-H} = 3088 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=C} = 1545, 1451 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{(C=N)} = 1594 \text{ cm}^{-1}$ para las frecuencias de alargamiento señaladas en un anillo aromático, así como un sobretono en la zona que va de $1700 \text{ a } 2000 \text{ cm}^{-1}$ característico de dicho sistema. También se encuentran dos bandas en $\nu_{N=C} = 1643 \text{ y } 1614 \text{ cm}^{-1}$ que indican la presencia del segmento imina.

El espectro de RMN¹H muestra 10 señales, una de ellas en $\delta(\text{DMSO-d}^6) = 2.5 \text{ ppm}$. En este caso se encuentra un pico en $\delta = 5.9 \text{ ppm}$ y una señal ancha que va de $\delta \approx 4.2 \text{ a } 5.2 \text{ ppm}$, asignándolas a interacciones $\text{DMSO-d}^6 / \text{H}_2\text{O}$. Las señales restantes aparecen en $\delta(\text{H}2, \text{H}6) = 8.94 \text{ ppm}$, $\delta(\text{H}7) = 8.90 \text{ ppm}$, $\delta(\text{H}3, \text{H}5) = 8.05 \text{ ppm}$, $\delta(\text{H}13) = 7.96 \text{ ppm}$, $\delta(\text{H}14) = 7.93 \text{ ppm}$ y $\delta(\text{H}10) = 7.91 \text{ ppm}$. Cabe mencionar que los valores de desplazamiento químico de las señales obtenidas son más grandes que en los ligantes anteriores, además de que su desdoblamiento es distinto a los de LF y LCl.

En RMN¹³C se encuentran las siguientes señales $\delta(\text{C7}) = 192.88$ ppm, $\delta(\text{C2}, \text{C6}) = 149.84$ ppm, $\delta(\text{C9}) = 142.24$ ppm, $\delta(\text{C11}) = 122.73$ ppm y para DMSO-d⁶ en 39.52 ppm. En este caso el espectro esta poco definido y las señales que se han asignado corresponden en posición a las de los mismos picos en LF y LBr. Sin embargo, no fue posible obtener un mejor resultado debido a la pureza de la muestra.



(a)



(b)

Figura 28. Espectro de RMN¹H para LBr donde E, F, A y B son $\delta(\text{H3}, \text{H5})$, $\delta(\text{H13})$, $\delta(\text{H14})$ y $\delta(\text{H10})$.

Por último, en el estudio por difracción de rayos X se encuentra una fórmula molecular de $C_{12}H_8Br_2N_2$ con una masa atómica de 340.013 g/mol, en este caso no fue posible obtener un espectrograma de masas que mostrara un pico base en un rango espectral mayor a 200 m/z debido a la degradación del producto, sin embargo, los resultados experimentales del análisis por combustión presentan los siguientes porcentajes para la muestra *gris pálido*; C = 41.25%, N = 7.95%, H = 4.58 %, respecto de los teóricos esperados de C = 42.38%, N = 8.24%, H = 2.35%, encontrando la siguiente fórmula mínima $C_{6.05}H_{8.06}N_1$, siendo el doble de la anterior $C_{12.1}H_{16.12}N_2$, encontrando el doble de átomos de H que los que forman LBr, sin poder asignar una causa a dicho resultado. El punto de fusión es p.f. = (113 a 120) °C.

c) Obtención de monocristales de la serie de ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X = F, Cl, Br).

Una vez obtenidos los ligantes de la serie (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina se realizaron pruebas de solubilidad en los siguientes disolventes, Tabla 9.

Tabla 9. Algunas constantes fisicoquímicas para los disolventes utilizados; [Handbook of Organic Solvent Properties; Ian M. Smallwood].

Disolvente	C _p (cal/mol/°C)	P _{vapor} (a 21°C mmHg)	Momento Dipolar
Agua (H ₂ O)	18	19	1.87
Diclorometano (CH ₂ Cl ₂)	24	376	1.8
Hexano (Hex)	42	128	0
Metanol (MeOH)	19.5	103	1.7
Etanol (EtOH)	27	45.7	1.7
Acetato de etilo (AcOEt)	40	78	1.7
Acetona	30	194	2.9
Tolueno (Tol)	4.22	23.2	0.4
Dioxano	36	32	0.4

Para los ligantes difluorado y diclorado se logró disolver la muestra en todos los disolventes excepto en agua y hexano.

LBr *gris pálido* es soluble en agua e insoluble en los demás disolventes, mientras que el producto *café* presenta el mismo perfil de solubilidad que los ligantes diclorado y difluorado.

En el primer producto se supuso la formación de la sal molecular entre LBr y H_2SO_4 , debido a que LBr *gris pálido* se disolvía en agua y era inmisible en disolventes orgánicos.

Se realizaron los experimentos descritos a continuación con LCl, debido a que se disponía de mayor cantidad de muestra. Los resultados obtenidos se utilizan como punto de partida para llevar a cabo los ensayos de cristalización con los ligantes restantes.

d) Experimentos de cristalización en los disolventes elegidos para el ligante diclorado (LCl).

Se llevaron a cabo experimentos de cristalización con 0.1 g del LCl en diclorometano (CH_2Cl_2), metanol (MeOH), etanol (EtOH) y tolueno (Tol). En CH_2Cl_2 se obtuvieron cristales con forma de aguja y de tamaño pequeño tras unas cuantas horas o máximo algunos días (menos de una semana). Se agregó hexano (Hex) como precipitante para obtener la mezcla CH_2Cl_2 / Hex, en las siguientes relaciones 3:7, 1:1 y 7:3 respectivamente, aumentando el tiempo total de evaporación obteniendo resultados similares, sin embargo no fue posible realizar el análisis por difracción de rayos X.

Para MeOH y EtOH se obtuvieron cristales incoloros (*amarillo pálido*) de buen tamaño solo en la mezcla EtOH / H_2O para una relación 7:3 y 9:1 después de aproximadamente 3 meses, sin embargo no se analizaron. Cuando se utiliza un solo disolvente (EtOH o MeOH) se forman agujas de tamaño pequeño, similar a las obtenidas en CH_2Cl_2 , mientras que en los disolventes restantes se obtuvieron polvos de textura similar al producto sin purificar. Para Tol se obtenían cristales pequeños con forma de aguja y placas adheridas a las paredes del matraz, que se desintegraban al contacto volviendo a formarse el líquido. Al agregar Hex como precipitante para obtener la mezcla Tol / Hex en relación 6:4, 7:3 y 8:2, se obtuvieron cristales incoloros (*amarillo claro*) de ~10 mm x 5 mm aproximadamente, aptos para realizar el análisis por difracción de rayos X, encontrando estructuras isomórficas para las mezclas 7:3 y 8:2 (se verificó esto tras comparar el tamaño de la celda cristalina en un experimento de difracción). El cristal analizado en el siguiente capítulo se obtuvo después de 4 semanas o aproximadamente 27 días de evaporación. En dioxano se obtuvo un cristal de buen tamaño de color *amarillo intenso*, que presentaba un recubrimiento viscoso del mismo color que el sólido monocristalino, sin embargo no se analizó. A continuación se presenta una fotografía (Figura 29) de los cristales obtenidos en la mezcla 7:3, Tol / Hex, dioxano y la materia prima

obtenida mediante síntesis por cavitación en ausencia de disolvente.



Figura 29. Cristales obtenidos del ligante diclorado. De izquierda a derecha, cristal en mezcla 7:3, Tol / Hex, cristal en dioxano y materia prima procedente de la reacción en ausencia de disolvente en un sonicador.

e) Comparación del tamaño y calidad del monocristal en ligante diclorado (LCl) y experimentos de cristalización para el ligante difluorado (LF).

Con la finalidad de encontrar un método de obtención de cristales para las moléculas usadas, se utilizan como punto de partida los resultados obtenidos para el ligante que cristaliza más fácilmente (LCl). Se utilizó la mezcla 7:3, tolueno / hexano para llevar a cabo la cristalización mediante el método de atmosfera saturada, obteniendo cristales de buen tamaño en alrededor de un día. A diferencia del procedimiento por evaporación simple, el monocristal obtenido suele quedar maclado o adherido a las paredes del contenedor, hecho que no sucede con el procedimiento por evaporación simple, debido a que en este último el aislamiento del cristal se realiza cuando aún queda disolvente en el contenedor.

La cristalización de LF y LBr se lleva a cabo con la mezcla Tol / Hex 7:3, donde a diferencia de lo encontrado para LCl, no se logra obtener un cristal de buen tamaño. Ante esta situación se optó por promover el crecimiento cristalino mediante el uso de semillas de cristalización, obtenidas por sublimación del compuesto sólido. Alrededor de 0.3g de LF se dispusieron en una caja petri calentando hasta sublimación. El producto que se adhería a la tapa se raspó, agregando un poco de disolvente (CH_2Cl_2 , MeOH, EtOH, Tol, dioxano), sin agitar, procurando que quedara materia sólida en el contenedor, obteniendo principalmente dos resultados, *hojuelas* (“snowflake”) y un aglomerado cristalino con forma de “hongo”, estos últimos obtenidos principalmente en Tol y CH_2Cl_2 .

Se utilizaron estos productos para realizar la cristalización mediante *gradiente de temperatura por aplicación de vacío* a una mezcla ligante / disolvente para LF variando la cantidad de disolvente. Obteniendo en todos los ensayos sólidos policristalinos visibles al microscopio que brillan cuando se les ilumina con una lámpara. Se intentó crecer una vez más el monocristal de LF en EtOH, Tol, y Tol / Hex (7:3) aplicando sonicación, obteniendo un monocristal de alrededor de 1 mm x 1 mm en esta última, que sin embargo no fue posible analizar mediante difracción de rayos X. Sin embargo mediante este procedimiento si fue posible aumentar el tamaño del monocristal.

f) Relación de las constantes termodinámicas C_p , presión de vapor y constante dipolar con los experimentos de cristalización para el ligante dibromado (LBr).

En el producto *café* dibromado se observó la cristalización aparente del ligante en tolueno, ya que había líquido ocluido al interior del sólido, por lo que se optó por utilizar un disolvente que no pudiera interactuar con LBr mediante ningún grupo funcional y que además se evaporase más rápido que Tol. De los disolventes utilizados, tanto MeOH como EtOH, podían interactuar mediante el -OH, el dioxano presentaba los mismos problemas de evaporación que tolueno, mientras que el agua y el hexano no podían disolver al ligante. Las opciones restantes, CH_2Cl_2 , acetato de etilo (AcOEt) y acetona presentaban valores similares del valor de presión de vapor y la capacidad calorífica, favoreciendo la evaporación total del disolvente.

Considerando la similitud geométrica y de composición atómica de las moléculas de acetato de etilo y acetona, así como la ausencia de sitios de interacción intermoleculares con el ligante, se eligió llevar a cabo la cristalización en paralelo para el producto *café* con dichos disolventes. En el primer caso la precipitación comenzaba casi de inmediato, obteniendo un polvo, mientras que en el segundo se obtenían monocristales incoloros / transparentes, así como *negros* en el mismo medio de cristalización tras algunas semanas. Este producto fue analizado por difracción de rayos X; los resultados se presentan en el siguiente capítulo. Al final de esta sección se muestra una fotografía de los cristales obtenidos. En CH_2Cl_2 se obtenía un sólido cristalino casi de manera inmediata, sin poder aumentar el tamaño del cristal, por lo que no se analizó.

Para el producto dibromado *gris pálido*, se realizó el proceso de cristalización en agua, sin obtener una disminución del volumen tras más de 5 meses de espera. Se adicionaron algunas gotas de solución 10^{-1} M de NaOH con la finalidad de cambiar el pH y obtener el ligante orgánico neutro para conseguir la cristalización desde LBr *gris pálido* (la posible sal molecular), sin encontrar resultados relevantes.



Figura 30. Cristales obtenidos del ligante dibromado en acetona; (a) cristal *negro*, (b) cristal transparente, (c) materia prima obtenida por precipitación con acetona.

g) Estudio de las interacciones intermoleculares entre ligantes (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina.

La información estructural del análisis por difracción de rayos X muestra dos sistemas isomorficos con capacidad de dispersión y densidad distinta. En general, los parámetros de la celda no varían de manera relevante, esto quiere decir que el cambio de un par de átomos no genera un cambio del grupo cristalográfico, ni un aumento considerable de los parámetros de celda para ambos ligantes.

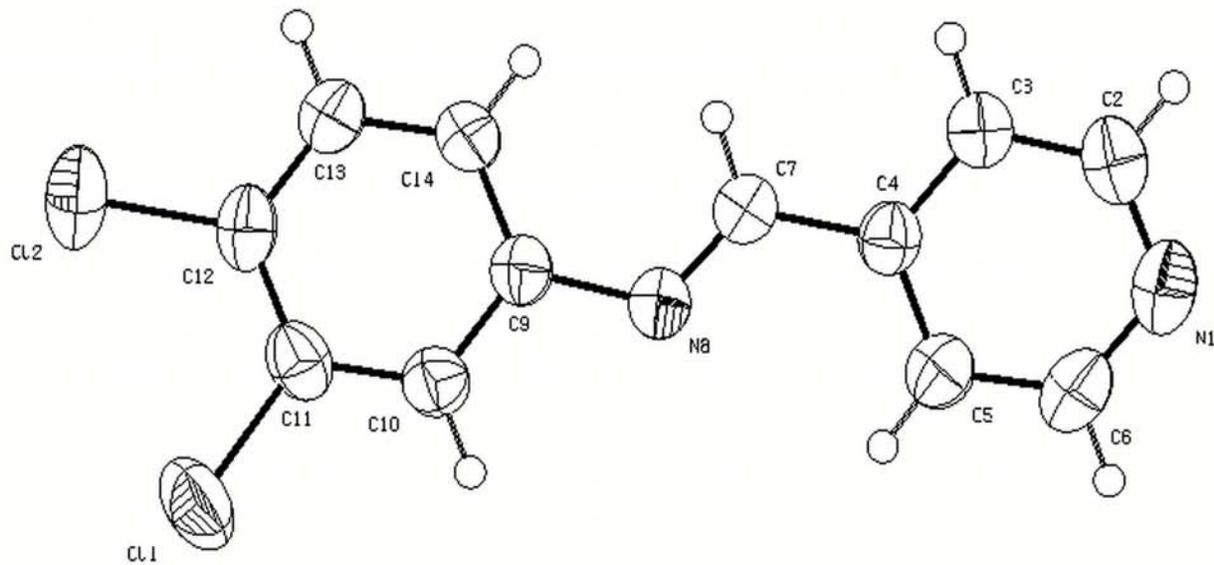


Figura 31. Esquema de LCl con elipsoides térmicas.

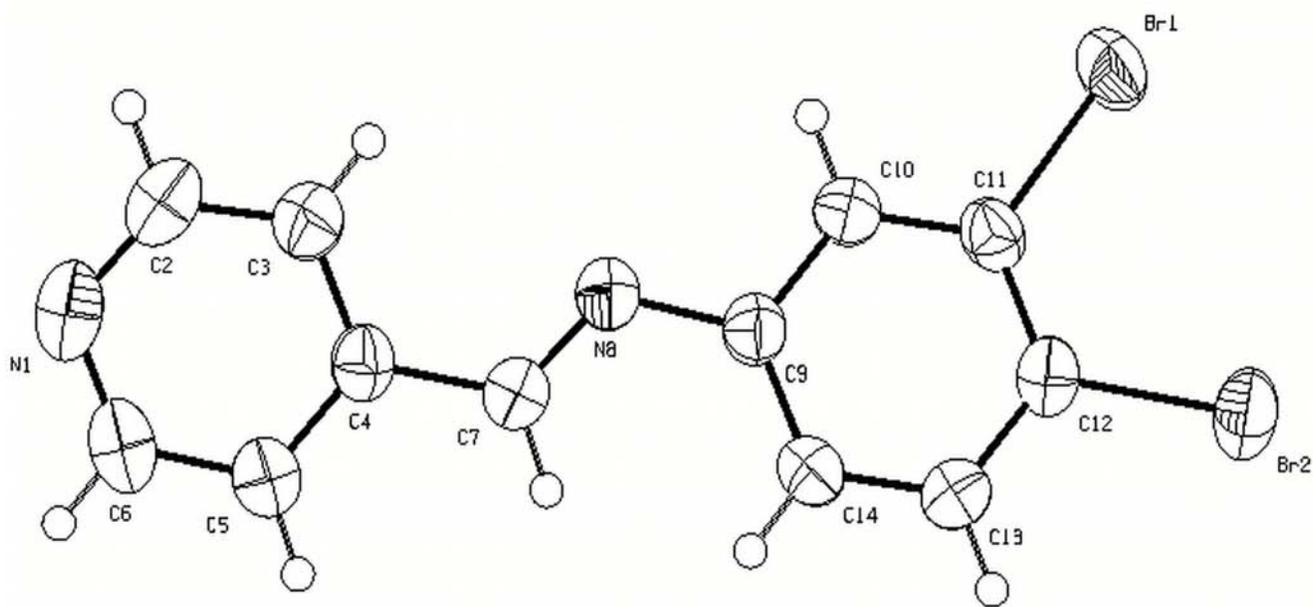


Figura 32. Esquema de LBr con elipsoides térmicas.

Tabla 10. Resultados cristalográficos para LCl y LBr. *Las desviaciones estandar estan indicadas entre paréntesis y corresponde a la última cifra significativa presentada.

Fórmula	C₁₂H₈Cl₂N₂			C₁₂H₈Br₂N₂		
Peso fórmula (g/mol)	251.111			340.013		
Sistema cristalino	Monoclínico			Monoclínico		
Grupo espacial	P2 ₁ /c			P2 ₁ /c		
a, b, c, [Angstrom = Å]	9.1595 (1)	11.0235 (2)	11.7531 (2)	9.1519 (10)	11.3326 (13)	11.8377 (14)
α, β, γ [°]	90	103.746 (1)	90	90	103.891 (4)	90
V [Å ³]	1152.72(3)			1191.8(2)		
Z	4			4		
D [g/cm ³]	1.4469			1.8949(3)		
Mu (MoKα) [mm ⁻¹]	0.534			6.774		
F(000)	512.0			656		

Estructuralmente las distancias C-X (Cl y Br) en el benceno sustituido en las posiciones 3 y 4, C-N, N=C y N-C del segmento imina, así como las C(i)-N, en el anillo de piridina; con i = 1, 2; son distintas para ambos ligantes. Solo las distancias carbono / halógeno, muestran un aumento en relación con la electronegatividad y el radio de VdW de los halógenos que se encuentran en el anillo aromático, siendo mayor para el ligante con el halógeno menos electronegativo, es decir, Br. Las distancias restantes no muestran una clara tendencia respecto al cambio del par de átomos en las posiciones 3 y 4 del benceno sustituido (Figura 33). Otra característica relevante es el cambio del ángulo interplanar (ángulo entre los planos definidos por los anillos aromáticos), encontrando un valor de 20.77° para LCl y 19.19° en LBr (Figura 34).

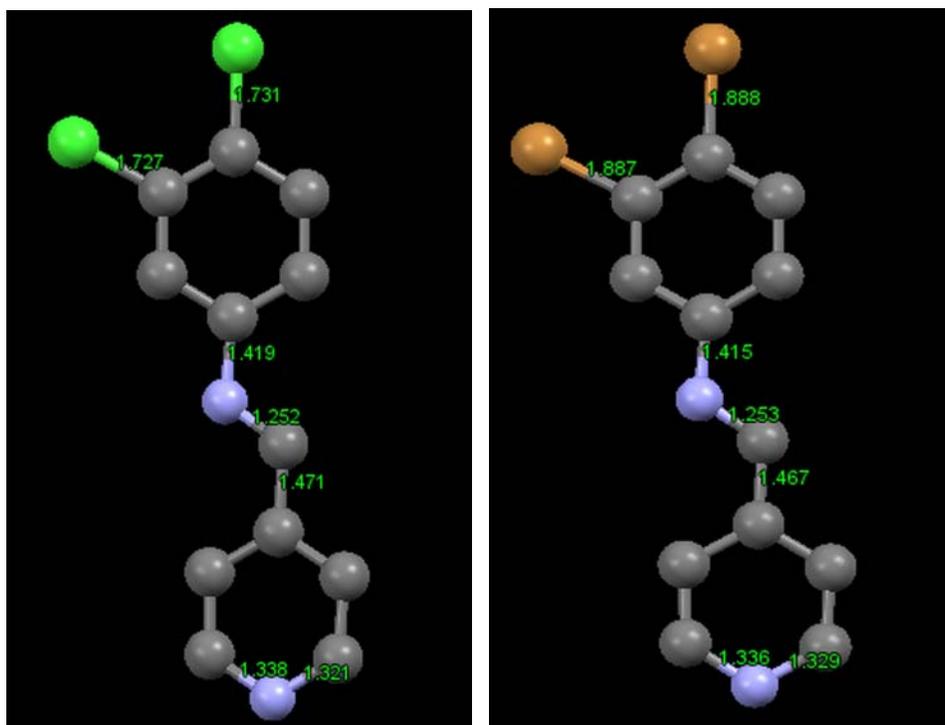
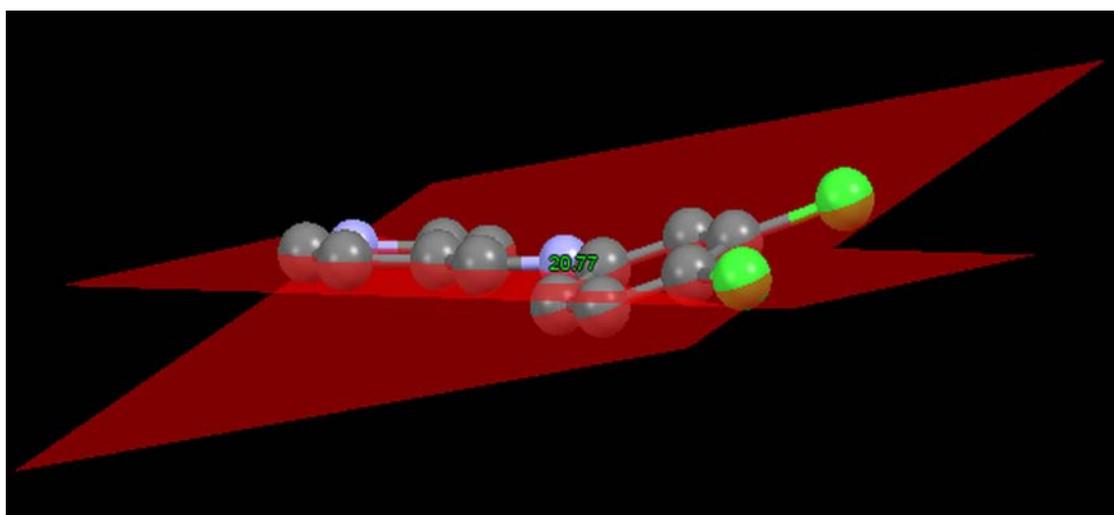
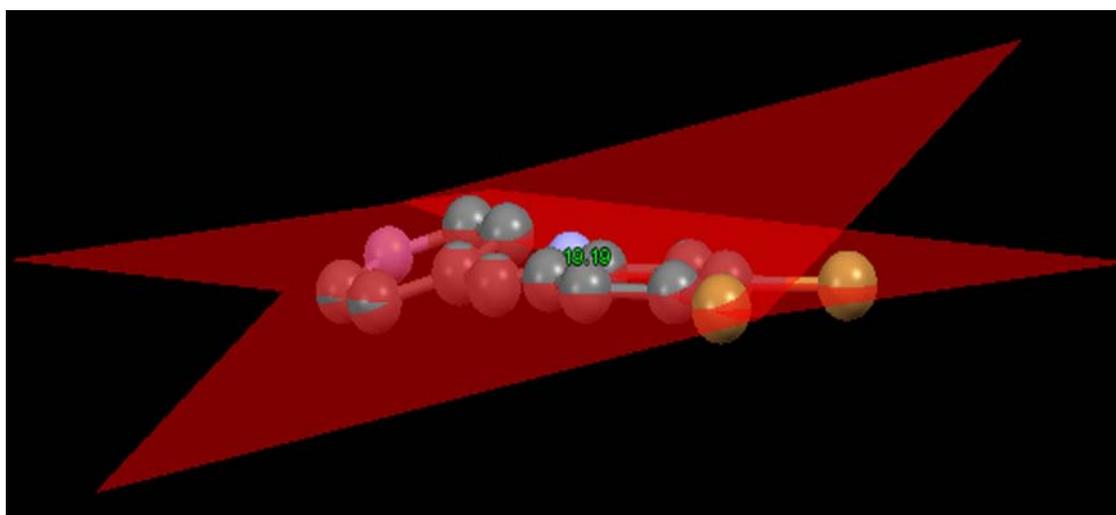


Figura 33. Distancias atómicas de mayor relevancia en los ligantes con Cl y Br.



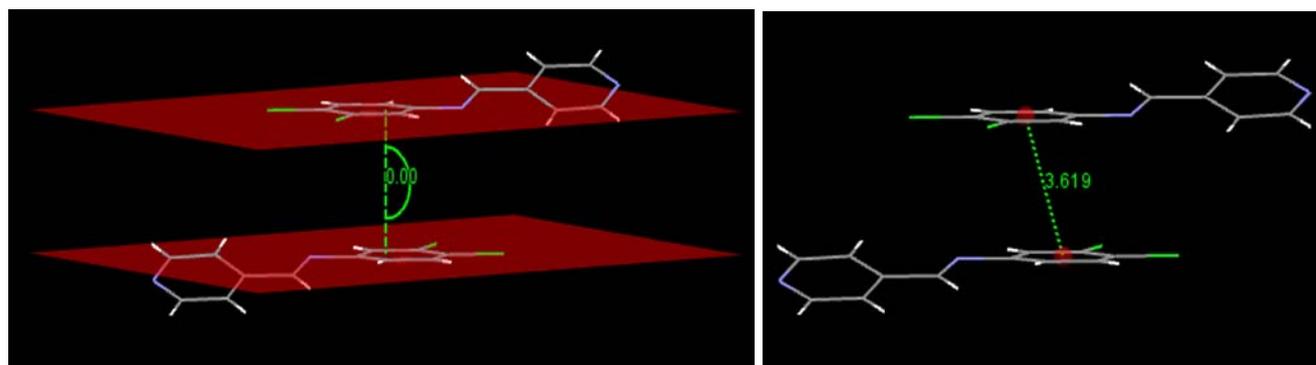
(a)



(b)

Figura 34. Ángulo entre anillos aromáticos en los ligantes con Cl (a) y Br (b).

Las interacciones intermoleculares presentan valores de longitud distintas para ambas moléculas. En el caso del ligante diclorado se encuentra una distancia centroide / centroide entre los segmentos aromáticos del anillo 3,4-Clfenil de 3.619 Å y un ángulo de 0°, encontrando a las moléculas apiladas de manera antiparalela (Figura 35b).



(a)

(b)

Figura 35. Interacción de apilamiento en ligante diclorado.

Tanto la distancia de enlace centroide / centroide como el valor del ángulo interplanar entre anillos de 3,4-Clfenil concuerdan con lo esperado para una interacción de apilamiento $\pi \cdots \pi$, estando relacionadas las moléculas entre sí mediante un centro de inversión. Por otra parte, las moléculas que están en los vértices de la celda unitaria se encuentran relacionadas con las moléculas que forman el dímero por medio de un plano de deslizamiento (Figura 36).

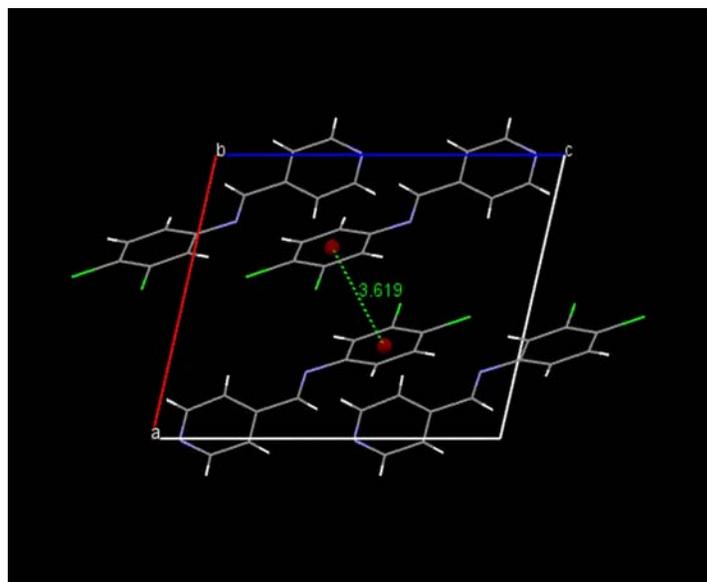
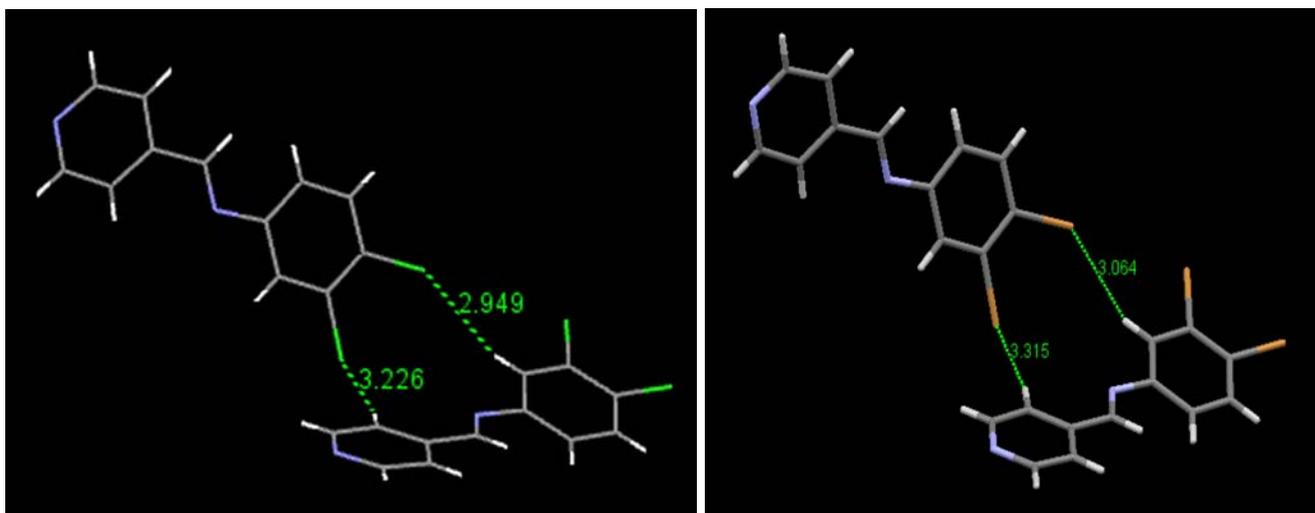


Figura 36. Celda unitaria en el plano AC para el ligante diclorado.

La molécula interactúa con otra a través de los halógenos mediante dos interacciones $X\cdots H$, que también se encuentran en el ligante dibromado (Tabla 11, Figura 37).

Tabla 11. Valores estructurales para la interacción $X\cdots H$ en LCl. *La desviación estándar se indica entre () para la última cifra mostrada.

<u>Interacción</u>	Distancia (d) H\cdotsX [Å]	Distancia (D) C\cdotsX [Å]	Distancia (r) C-H [Å]	Ángulo (θ) C-H\cdotsX [°]	Ángulo (φ) C-X\cdotsH [°]
Cl (11) \cdots H (3)	3.2255	4.147(2)	0.930	171.03°	111.55°
Cl (12) \cdots H (10)	2.9491	3.826(2)	0.930	157.68°	121.17°
Br (11) \cdots H (3)	3.3152	4.237(3)	0.930	171.00°	112.00°
Br (12) \cdots H (10)	3.0644	3.922(2)	0.930	154.16°	118.66°



(a) (b)
 Figura 37. Interacción X...H en LCl (a) y LBr (b).

Se presenta un aumento de la distancia intermolecular respecto a una disminución en la electronegatividad y un aumento del radio de VdW del halógeno involucrado en el enlace; para ambas interacciones los valores del parámetro d corresponden a los esperados para una interacción electrostática débil y de carácter principalmente dispersivo. El valor del parámetro D corrobora que la interacción es débil, además de que descarta la posibilidad de interacción entre los átomos de C y X en ambos casos. Sin embargo el valor del ángulo θ corresponde al encontrado en enlaces de hidrógeno fuerte. Esto es debido a las características de donador y aceptor de los halógenos. Siendo posible evaluarlas con los parámetros θ y φ . Cualquiera de los halógenos en la posición 11 del anillo presenta mayor carácter donador respecto a X(12) [$171^\circ > 157^\circ$ en Cl y $171^\circ > 154^\circ$ en Br] y de igual manera el carácter aceptor en X(11) es mayor que para X(12) [$111^\circ < 121^\circ$ en Cl y $112^\circ < 118^\circ$ en Br]. Es importante señalar que dicho parámetro es similar para los dos ligantes, variando por menos de una unidad. Esta característica es debida a la distribución de carga sobre los átomos de halógeno y explica el aumento en la longitud del eje b en la celda unidad para LBr.

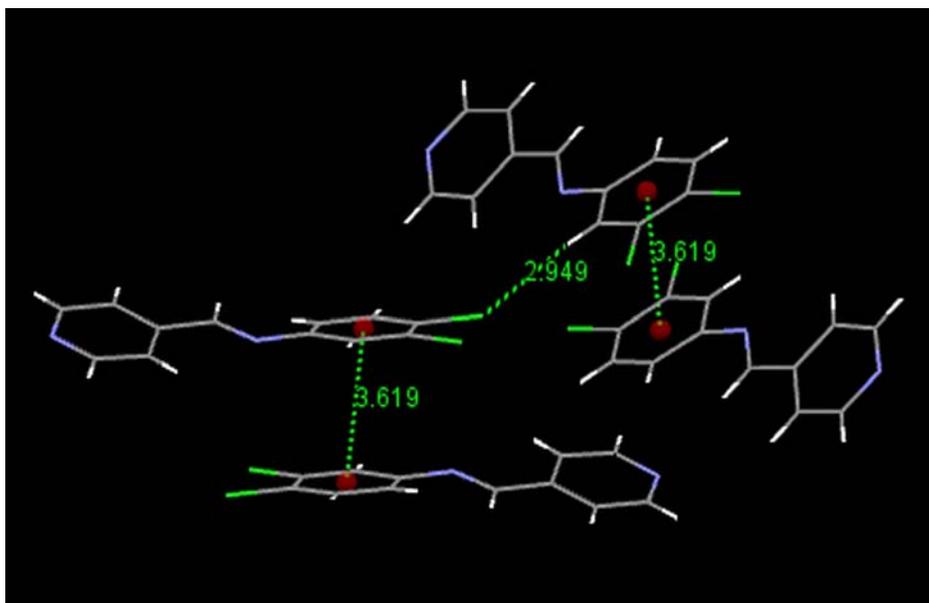


Figura 38. Ejemplo de la interacción entre dos dímeros en ligante diclorado.

En el caso del ligante dibromado la disposición de las moléculas es igual a la del ligante diclorado, corroborando el isomorfismo entre las estructuras cristalinas encontradas (Figura 39). Las moléculas que están en los vértices de la celda unidad se encuentran relacionadas con las del interior por medio de un plano de deslizamiento como en la base de Schiff diclorada. En este caso la distancia centroide / centroide es de mayor magnitud, presentando un valor de 3.632 Å entre los anillos aromáticos de 3,4-Brfenil (Figura 39 y 40). Esto quiere decir, que la presencia de dos átomos de halógeno en las posiciones 3 y 4 del anillo aromático de benceno en el ligante, modifican la distancia centroide / centroide en el dímero, siendo mayor para el ligante que contiene el halógeno menos electronegativo.

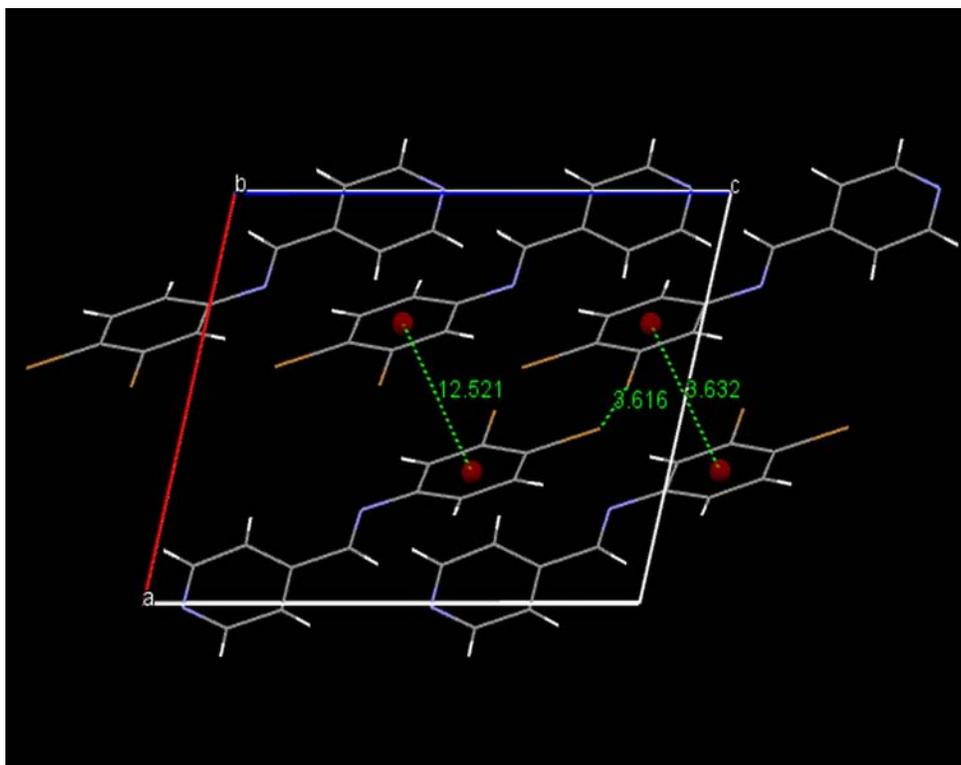


Figura 39. LBr en el plano AC.

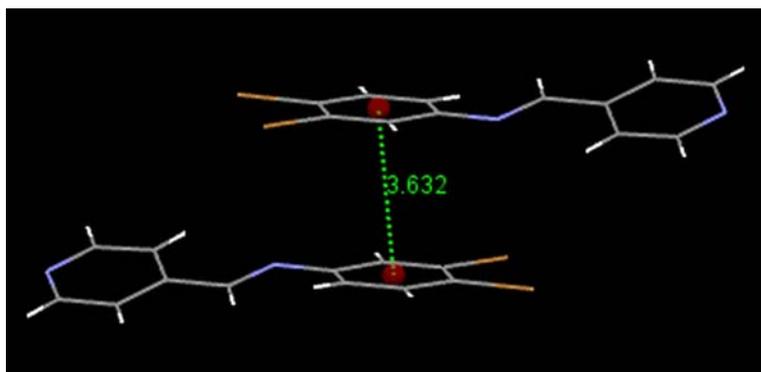
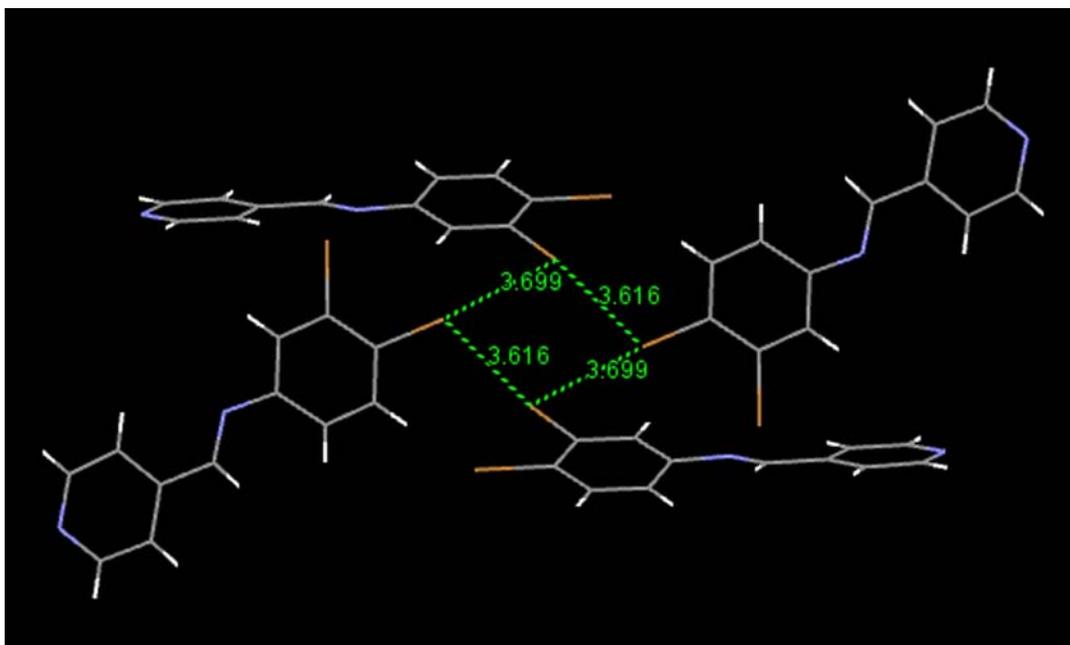
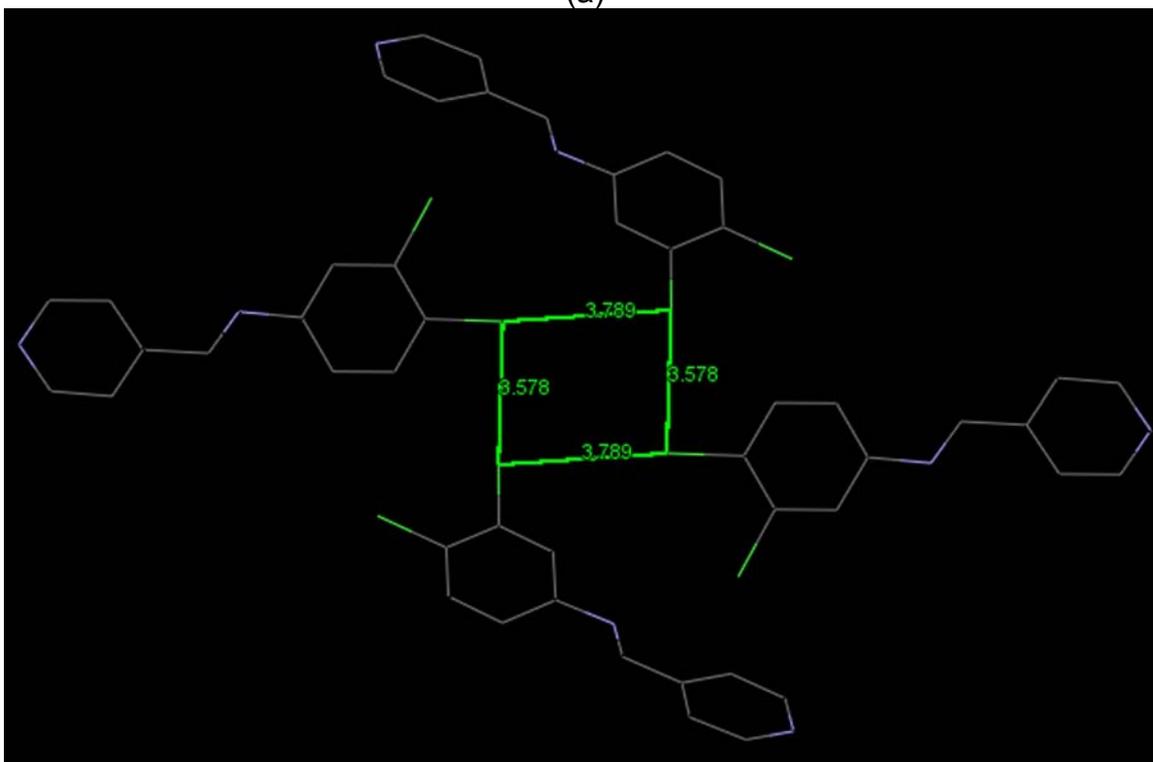


Figura 40. Interacción de apilamiento en LBr.

En ambos ligantes se presentan interacciones $X\cdots X$ entre cuatro moléculas de ligante, estando unidas entre sí mediante una interacción bifurcada. Esta disposición presenta valores de distancia $\text{Br}\cdots\text{Br}$ de 3.6988(6) y 3.6163(5) Å, así como de 3.5777(8) y 3.7890(9) Å para $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$. Comparando los resultados anteriores con las distancias que definen el carácter repulsivo y atractivo de la interacción de hidrógeno, se puede afirmar que la fuerza que predomina en los enlaces $X\cdots X$ es repulsiva y de carácter electrostático, sin embargo, conservando una componente importante direccional de naturaleza atractiva.



(a)



(b)

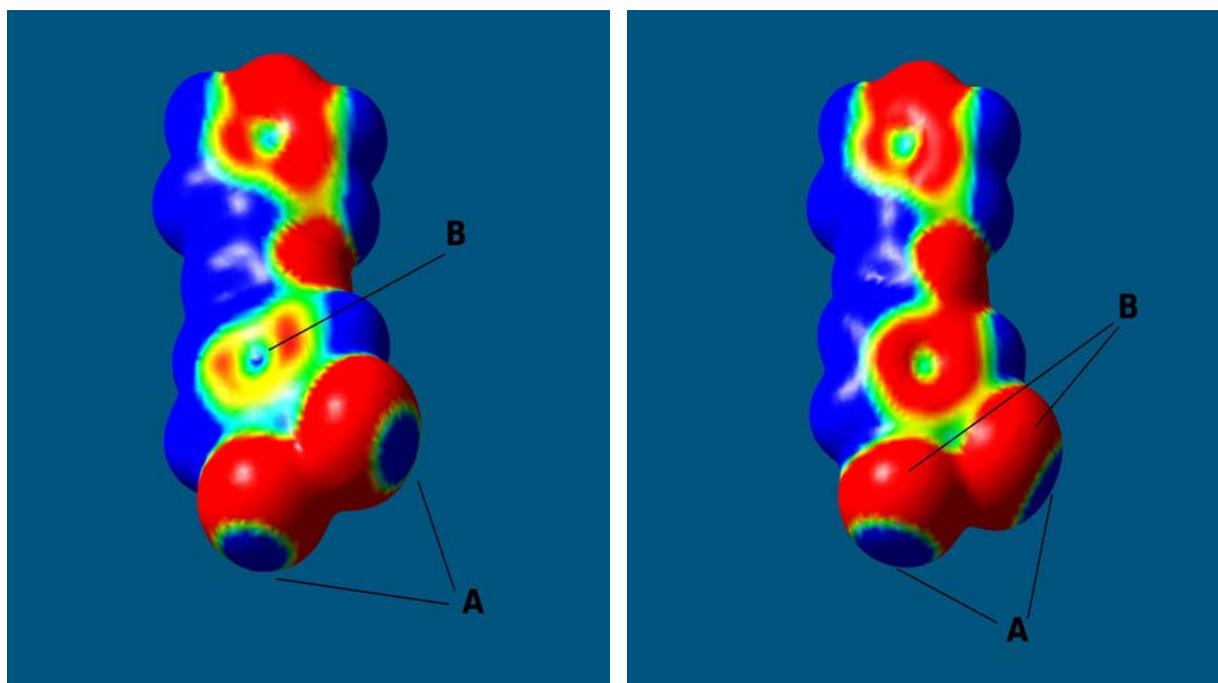
Figura 41. Interacción X...X en LBr (a) y LCl(b).

Estructuralmente no hay ningún parámetro que pueda ayudar a entender las causas que favorecen la disposición geométrica que se encuentra; esencialmente esta se debe a la electronegatividad de los halógenos y al tamaño de su radios atómicos.

h) Análisis de la distribución de carga en los ligantes sintetizados.

*En esta sección se utilizan los términos aceptor y donador en referencia a la capacidad de transferir y aceptar carga.

Se presentan a continuación las superficies de densidad electrónica con mapeo del potencial electrostático para el ligante diclorado y dibromado. En ambos ligantes se puede observar una distribución de carga anisotrópica sobre los átomos de halógeno. La zona axial (sitio donador) de color azul (A) presenta una zona de potencial electrostático con signo positivo en ambos halógenos, mientras que las zonas ecuatoriales presentan un potencial de signo negativo (en color rojo, amarillo y verde respectivamente), que indican el sitio de interacción aceptor. Esto quiere decir que existen dos zonas de contacto con un potencial electrostático distinto y de signo opuesto sobre el mismo átomo. Para el ligante dibromado la zona axial es más grande, mientras que la zona ecuatorial es de menor tamaño que en Cl.



(a)

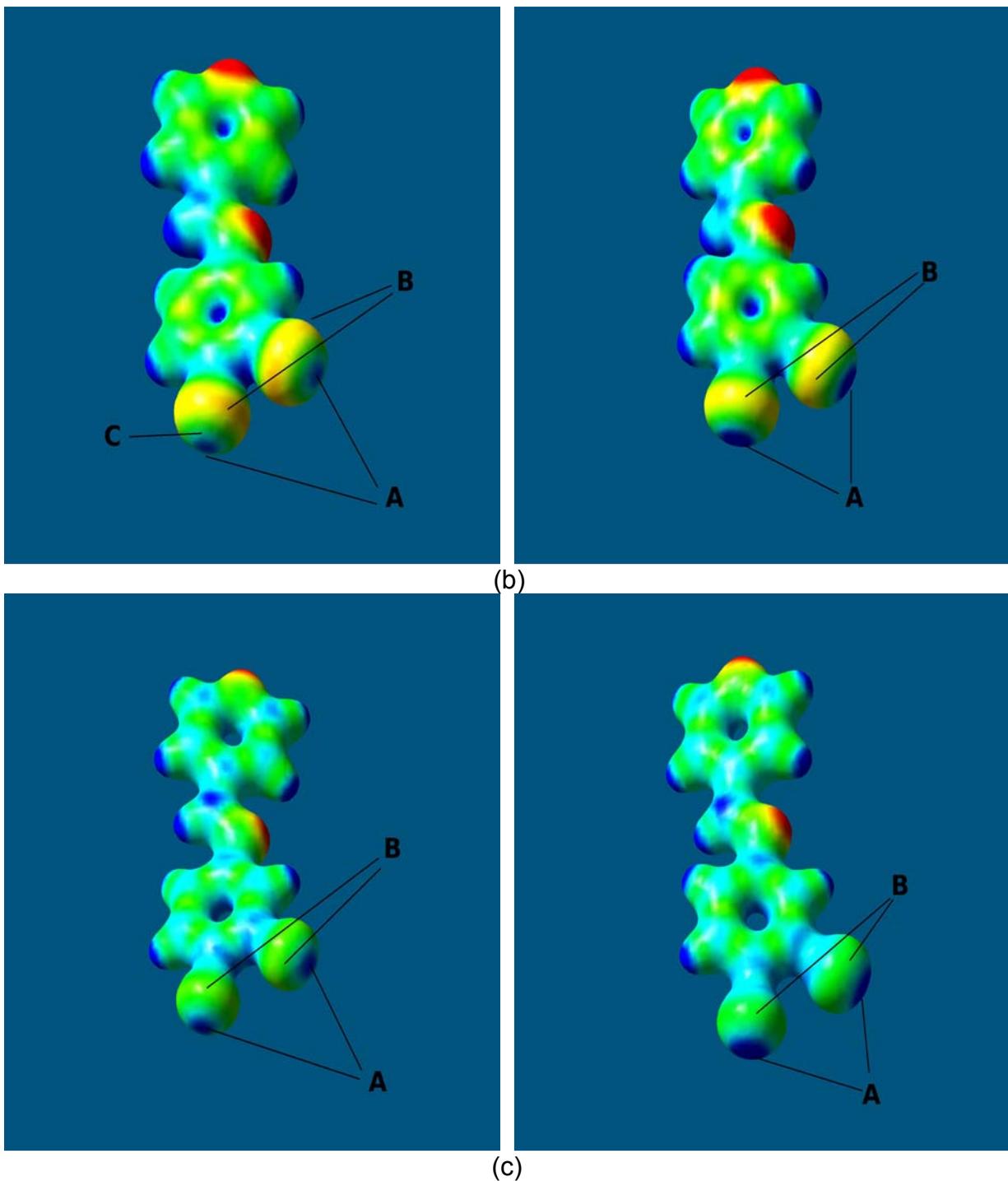


Figura 42. Densidad electrónica con mapeo de potencial electrostático para ligante diclorado (izquierda) y dibromado (derecha); (a) isovalor = 0.002; MO = 0.02; (b) isovalor = 0.02; MO = 0.05; (c) isovalor = 0.05; MO = 0.02.

Un análisis por separado de las superficies de potencial electrostático en el plano del anillo del benceno sustituido en 3 y 4, revela que en LBr la interacción es de mayor alcance que para LCl, es decir tiene una mayor área de dispersión electrostática. Cabe mencionar que

para el ligante con Br, el área que abarca la distribución de carga es distinta en cada halógeno.

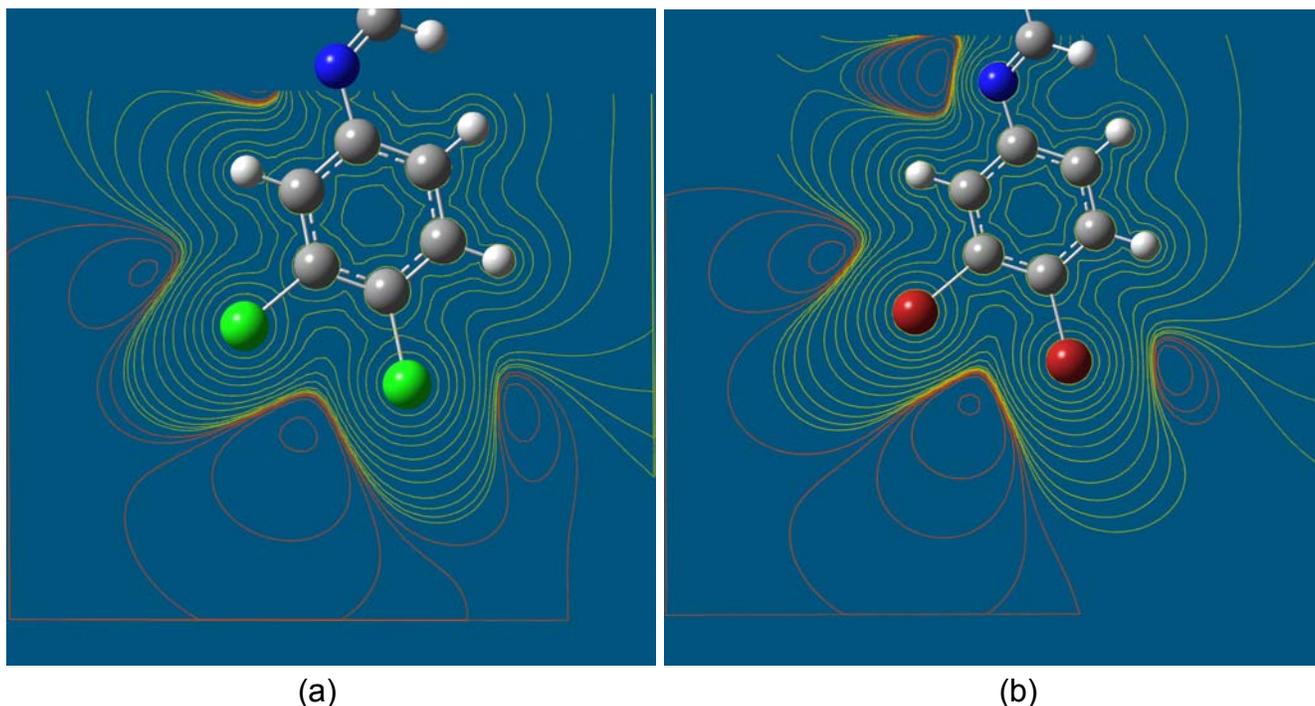
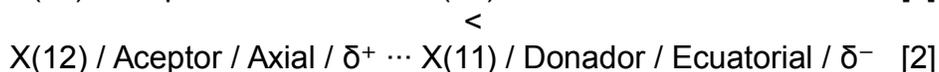
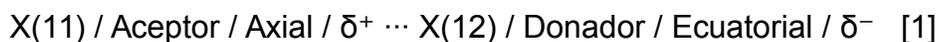


Figura 43. Superficies de potencial electrostático para LCl (a) y LBr (b) en el plano del anillo de 3,4-Xfenil (X = Cl y Br).

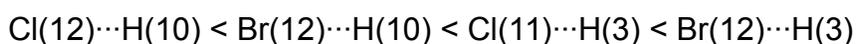
Una consecuencia del tamaño del sitio donador (axial) es la direccionalidad del átomo de Br respecto a Cl, en particular esta característica se manifiesta de manera más evidente para el halógeno 3 que para el 4, razón por la cual el valor del ángulo θ en el enlace $C-H \cdots X$ es más cercano a 180° (171° en Cl y 172° en Br) para la interacción $X(11) \cdots H(3)$ que para la $X(12) \cdots H(10)$ (157° en Cl y 154° en Br). Esto quiere decir que la anisotropía en el potencial electrostático de cada halógeno presente en el ligante es distinta, es decir, los sitios de interacción presentan zonas de carga distinta en ambos halógenos, ocasionando que las distancias de interacción $X \cdots X$ también sean diferentes, quedando definidas por la siguiente desigualdad:



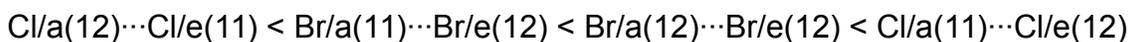
Es decir, debido a esta característica la distancia [1] es menor que [2], de lo contrario serían similares y la interacción $X \cdots X$ entre cuatro moléculas de ligante sería distinta.

i) Jerarquización de las interacciones dipolares presentes en los ligantes sintetizados.

La posición que ocupan los átomos de halógeno en el anillo aromático también influye en la anisotropía que presenta, además de la polarizabilidad y el valor del radio atómico. En general la distribución de carga analizada mediante el potencial electrostático sobre los halógenos, determina el carácter predominante atractivo o repulsivo de las interacciones encontradas, modificando la distancia del enlace intermolecular. Cuando el halógeno se une a un átomo de hidrógeno desempeñando el papel de donador, las interacciones en orden ascendente de fuerza de repulsión son:



Mientras que cuando se une a otro átomo de halógeno, desempeñando el papel de donador y repulsor, la componente repulsiva es predominante en orden ascendente según la siguiente desigualdad (con a = axial y e = ecuatorial):



Una forma de conocer más información sobre las interacciones intermoleculares encontradas, es mediante el análisis de los valores de las cargas por átomo y los momentos dipolares de los segmentos que pueden desempeñar el papel de sitio de reconocimiento molecular, así como mediante la obtención de la fuerza coulombica (Apéndice C).

La Tabla 12 muestra los valores de cargas por átomo obtenidas mediante cálculos teóricos para la serie de ligantes base de Schiff aromáticas. Los valores prácticamente no varían cuando se lleva a cabo un cambio de átomos de halógeno. Es importante señalar que Cl presenta una carga negativa neta, mientras que Br exhibe una positiva.

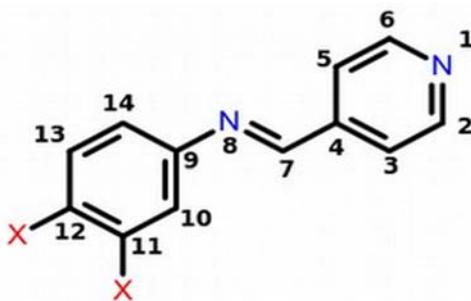


Figura 44. Esquema de numeración de (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina.
Tabla 12. Valores de cargas parciales por átomo para la serie de ligantes base de Schiff

aromática. *Los valores de las cargas se encuentran en unidades atómicas, siendo $e = 1.602 \times 10^{-19} \text{ C}$. *exp = experimental.

Molécula	Carga (Q) [e]										
	N(1) Py	H(2)	H(6)	X(11)	C(11)	X(12)	C(12)	C(3)	H(3)	C(10)	H(10)
LCl (exp)	-0.280	0.114	0.110	-0.021	-0.143	-0.023	-0.142	-0.110	0.106	0.074	0.128
LBr (exp)	-0.281	0.113	0.111	0.021	-0.141	0.023	-0.137	-0.110	0.107	0.033	0.121

Los segmentos considerados presentan una diferencia de carga distinta de cero y por tanto presentan un momento dipolar químico distinto de cero también.

Tabla 13. Valores de diferencia de carga de los segmentos atómicos considerados en las interacciones intermoleculares.

Molécula	ΔQ [e]			
	X-C(11)	X-C(12)	C-H(3)	C-H(10)
LCl (exp)	0.122	0.119	-0.216	-0.054
LBr (exp)	0.162	0.160	-0.217	-0.088

Tabla 14. Distancias de los segmentos atómicos considerados en las interacciones intermoleculares. *Las distancias C-H están corregidas mediante el método de normalización integrado en el software PLATON.

Molécula	Distancia [Å]			
	X-C(11)	X-C(12)	C-H(3)	C-H(10)
LCl (exp)	1.727(2)	1.731(2)	1.083	1.08297
LBr (exp)	1.887(2)	1.888(3)	1.08299	1.08301

Tabla 15. Momento dipolar de los segmentos atómicos considerados en las interacciones intermoleculares.

Molécula	μ (e)			
	C-X(11)	C-X(12)	C-H(3)	C-H(10)
LCl (exp)	0.2107245	0.20594616	-0.233928	-0.05848038
LBr (exp)	0.3057588	0.3020528	-0.23500883	-0.09530488

Tabla 16. Momento dipolar de los segmentos C-H, presentes en los ligantes que no

intervienen en las interacciones intermoleculares.

Molécula	μ [e]					
	C-H(2)	C-H(5)	C-H(6)	C-H(7)	C-H(13)	C-H(14)
LCI (exp)	-0.0444017	-0.2761599	-0.0335736	0.0953101	-0.1104680	-0.1646190
LBr (exp)	-0.0422366	-0.2761777	-0.037902	0.0920567	-0.1483696	-0.1667804

Para ambos ligantes, los valores del momento dipolar no parecen develar de manera clara el porqué se favorecen unas interacciones respecto de otras. Todos los μ de los segmentos C-H que no forman una interacción, excepto el hidrógeno 7 perteneciente al segmento imina, son negativos. Además su magnitud es similar a la de los hidrógenos 3 y 10 que da lugar a los enlaces $X\cdots H$. En principio no existe un criterio claro que defina si debe existir una cierta diferencia entre las magnitudes de los momentos dipolares o si el valor del momento dipolar favorece la formación de un cierto enlace y por ende un arreglo geométrico en particular. Debido a esto, es posible que cualquier hidrógeno presente en la molécula pueda formar un enlace con los halógenos. Esta característica puede explicar el por que existen estructuras polimórficas de ciertas moléculas orgánicas. Cabe recalcar que bajo las condiciones cinéticas adecuadas, las posibles interacciones con otros hidrógenos distintas a las encontradas se pueden favorecer.

Sin embargo la presencia de la interacción $X\cdots X$ limita las posibilidades de interacción con otras moléculas, siendo posible únicamente definir cual de las interacciones intermoleculares entre dipolos encontradas es la más fuerte, tomando en cuenta la diferencia de carga de los segmentos que intervienen y aplicando la ley de Coulomb. La Tabla 17 muestra en **negritas** los valores de fuerza coulombica normalizados utilizando como referencia el mayor valor encontrado y que corresponde a un valor de uno en dicha tabla.

Tabla 17. Valores de fuerza coulombica normalizados para las interacciones presentes entre ligantes dihalogenados.

Molécula	Fuerza Electrostatica			
	C-X(11)\cdotsC-X(12)	C-X(12)\cdotsC-X(11)	C-X(11)\cdotsC-H(3)	C-X(12)\cdotsC-H(10)
LCI (exp)	0.4478	0.3993	-1	-0.2918
LBr (exp)	0.7481	0.7829	-1.2633	-0.5923

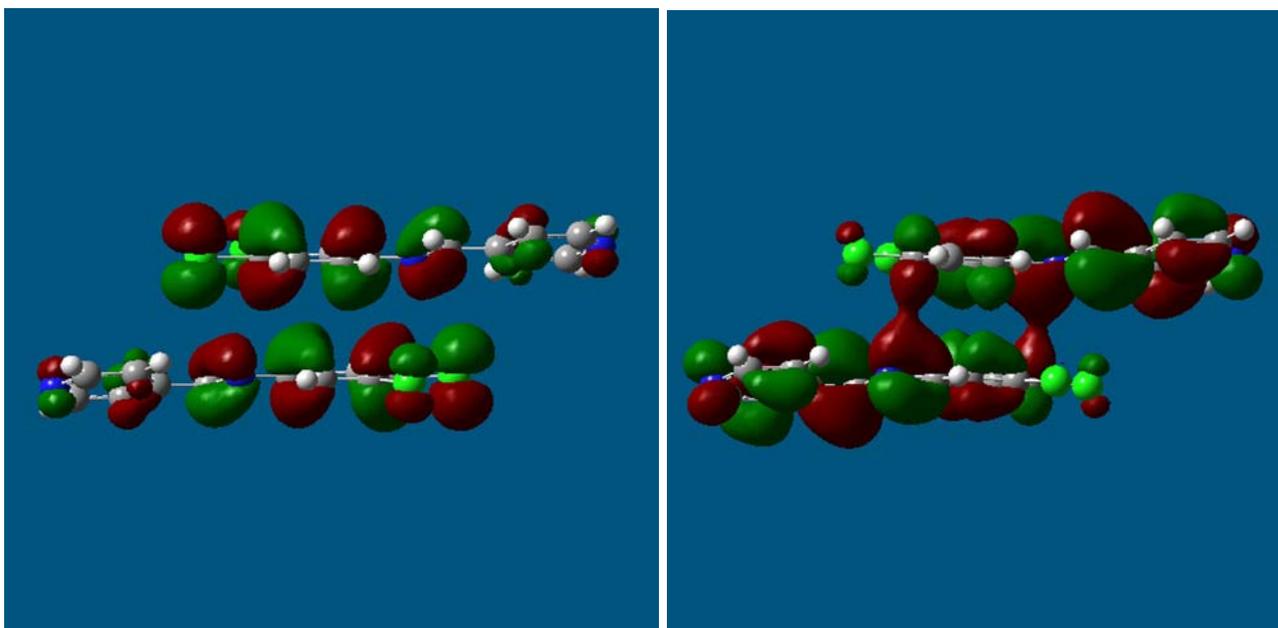
Considerando el valor absoluto de la fuerza coulombica, la interacción de mayor fuerza

electrostática en ambos ligantes es la C-X(11)⋯C-H(3), mientras que la de menor es la C-X(12)⋯C-H(10). Considerando lo anterior se puede afirmar que las interacciones electrostáticas X⋯H son atractivas mientras que las X⋯X repulsivas.

j) Análisis de la interacción de apilamiento tipo π en ligantes.

Las distancias entre los anillos aromáticos de 3,4-Clfenil para LCl y 3,4-Brfenil en LBr da indicios de que la interacción tipo π presenta una componente atractiva, mientras que la disposición geométrica de las moléculas sugiere la existencia de una componente repulsiva de gran importancia, debido a esto último la sobreposición de un anillo de benceno sustituido sobre otro no es completa. Mediante el análisis de los orbitales moleculares HOMO y LUMO, se encuentra que existen similitudes en la distribución de los electrones sobre los anillos aromáticos de 3,4-Xfenil (X=Cl y Br) en ambos ligantes. En el HOMO para LCl se encuentra una delocalización electrónica en el dímero para una distancia centroide / centroide de 3.619 Å por medio de los átomos de nitrógeno de la imina y el carbono 4 del anillo de 3,4-Cfenil, mientras que en LBr la delocalización esta ausente, debido a un aumento en la distancia entre las moléculas que forman el dímero, siendo esta última de 3.632 Å. Es decir, solo para LCl la interacción es de carácter atractivo.

Por otra parte, en ambos ligantes las superficies de potencial electrostático para el plano que contiene la distancia centroide / centroide, muestra que existe una distribución de carga continua entre los anillos aromáticos de 3,4-Xfenil (X=Cl y Br), correspondiendo con la parte repulsiva de la interacción de apilamiento π , siendo similar a la que exhibe un sistema que interacciona por medio de sus momentos cuadrupolares.



(a)

(b)

Figura 45. LUMO (128) (a) y HOMO (129) (b) en ligante diclorado; isovalor 0.02.

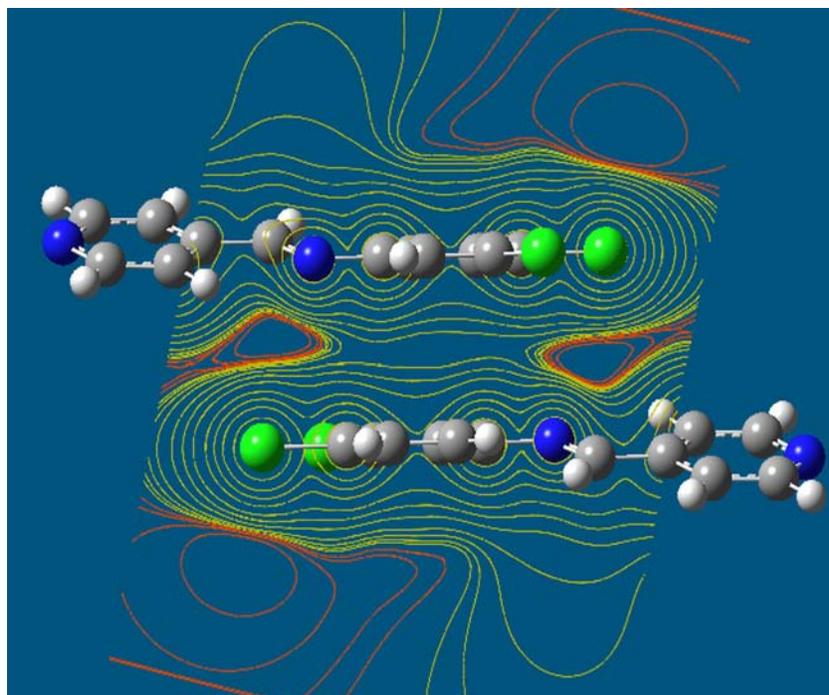
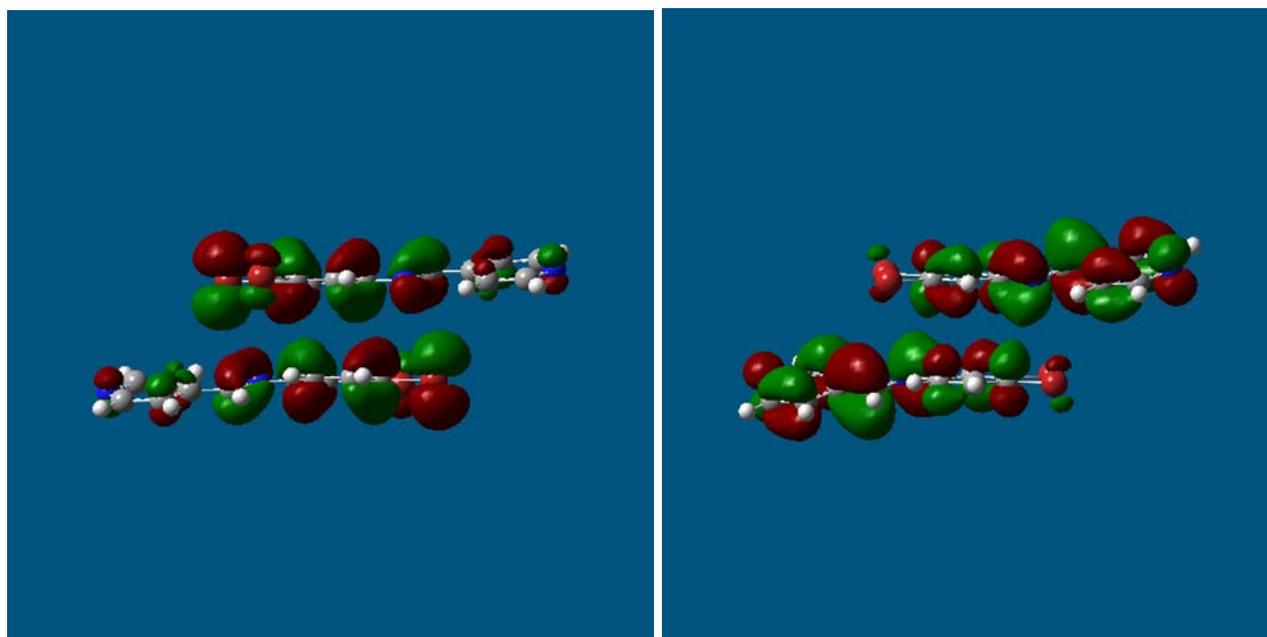


Figura 46. Superficie de potencial electrostático en el plano centroide / centroide para LCl; isovalor 0.002.



(a) (b)
 Figura 47. LUMO (164) (a) y HOMO (165) (b) en LBr; isovalor 0.02.

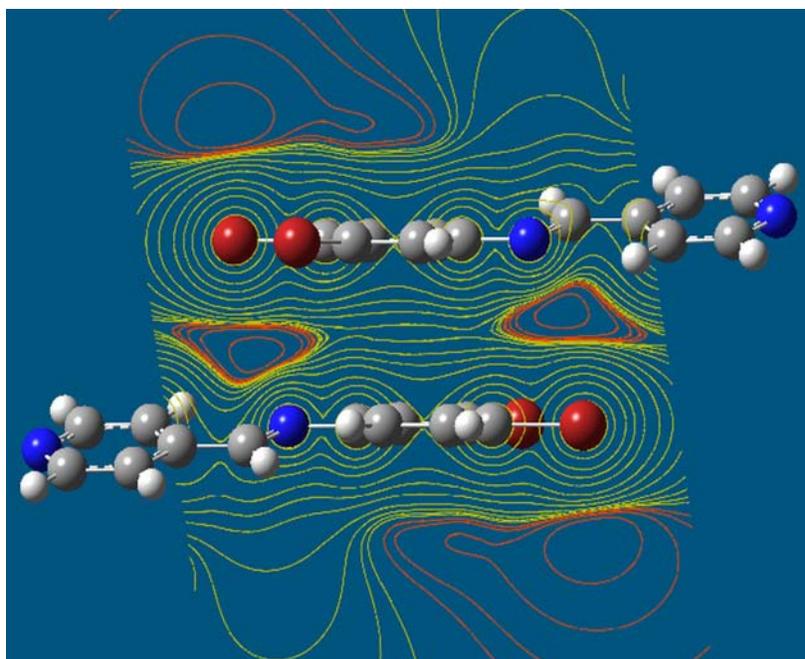


Figura 48. Superficie de potencial electrostático en el plano centroide / centroide para LBr; isovalor 0.002.

Suponiendo que la interacción de apilamiento $\pi \cdots \pi$ se encuentra favorecida, el dímero debería de encontrarse en las estructuras asociadas a los ligantes considerados; por ejemplo en los polimorfos o en las redes cristalinas que formen las supramoléculas donde la base de Schiff sea un coformador. Esta situación se explora en la siguiente sección.

4.2. ESTUDIO DE LOS COCRISTALES OBTENIDOS ENTRE EL LIGANTE DICLORADO Y ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.

a) Obtención de cocristales mediante la formación de enlace de hidrógeno.

Los resultados obtenidos para los cocristales sintetizados entre el ligante diclorado con ácidos bencencarboxílicos se dividen en dos grupos, aquéllos donde el grupo funcional que se encuentra en la posición 4 del anillo de benceno desempeña el papel de grupo electroatractor [H, F, Cl, Br y NO₂] y aquel donde cumple la función de electrodonador [NH₂, CH₃NH, (CH₃)₂N, NHCOCH₃ y NHHNH₂]. Los cocristales restantes, consideran al grupo de ácidos dicarboxílicos alifáticos. En general, en la obtención de las especies supramoleculares por medio de molienda y cavitación, se observaron cambios de coloración y textura para todos los productos obtenidos. En especial para los cocristales donde el cofactor aromático tiene como sustituyente F, Cl, Br e NHHNH₂ se obtienen pastas de color *naranja* tras algunos días de evaporación, solubles en acetona y acetato de etilo. Para los productos sintetizados con NO₂ y NH₂ se obtienen polvos de color *amarillento*. Los cocristales aromáticos restantes presentan cristales de diferentes tamaños, obtenidos principalmente en acetona. La serie de cocristales alifáticos presenta dos resultados; la formación de placas de la especie supramolecular y cristales de los precursores, producidos después de precipitar por separado.

b) Serie de cocristales con el grupo electroatractor.

Los resultados obtenidos para esta serie, muestran en todos los casos una banda sobretono en la región que va de 2000 a 1700 cm⁻¹, el cual es característico de la formación de un enlace de hidrógeno [64, 80]. La forma de la banda sobretono es diferente para cada ácido carboxílico, si bien puede ser confundida con el sobretono característico de sistemas aromáticos, en todos los casos donde se forma una interacción de hidrógeno, el pico presenta una forma de valle respecto de las bandas sobretono que indican la presencia de un sistema aromático, de forma plana y menor intensidad.

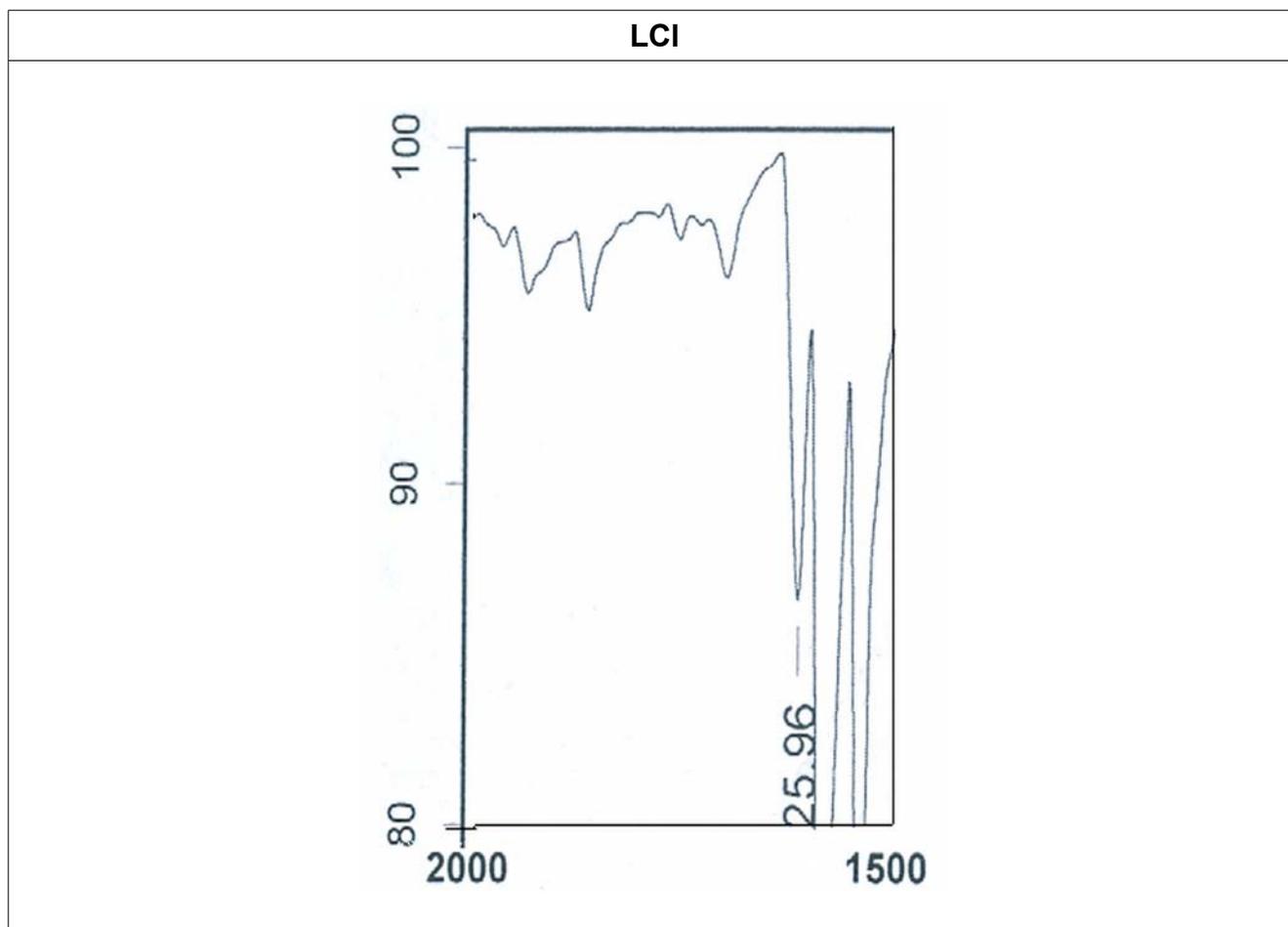
En los espectros de los coformadores ácido benzoico y ácido nitrobenzoico, se encuentran bandas características alrededor de 1856 cm⁻¹, así como en 1949 cm⁻¹. Para los cocristales que contienen F, Cl y Br en el coformador, se encuentran bandas sobretonos que muestran dos picos en la región cercana a 1900 cm⁻¹, siendo particularmente intensas en el cocrystal

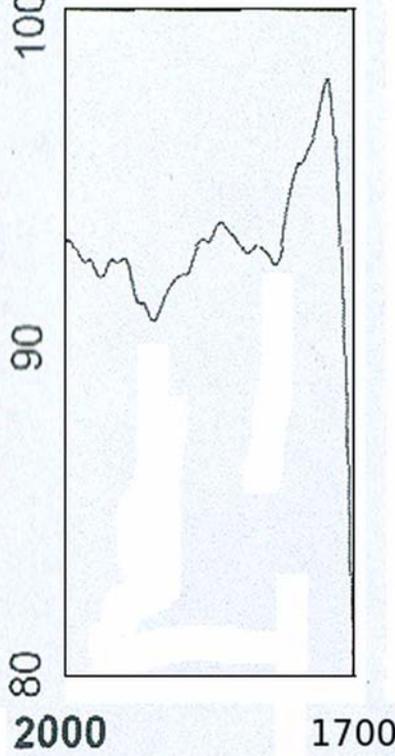
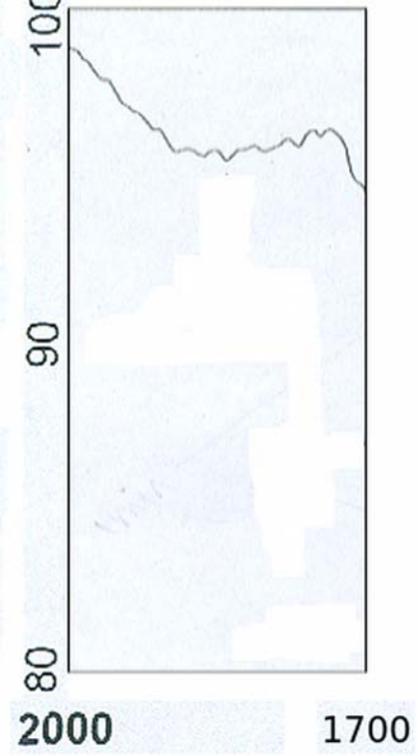
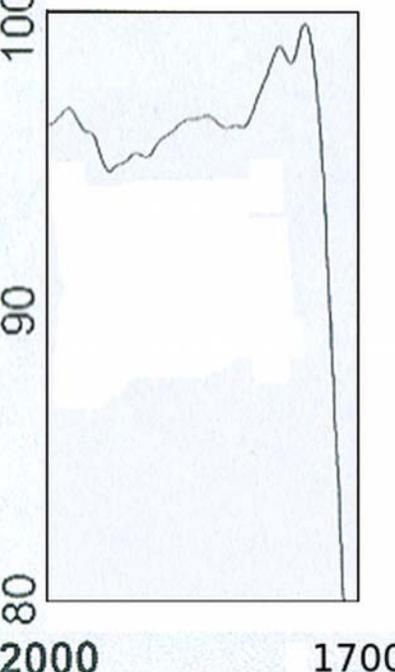
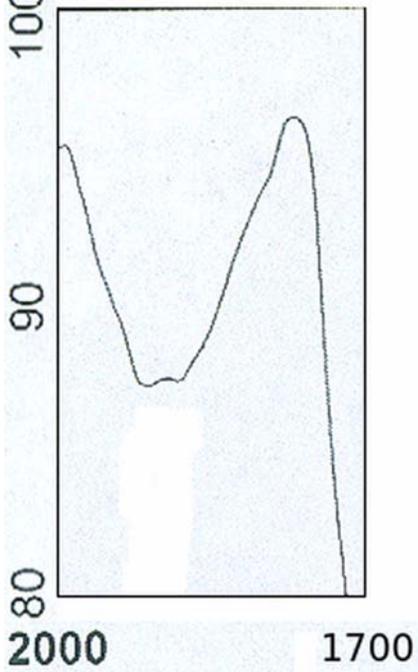
con F y estando más definida para Br. En general se observan desplazamientos y disminución o aumento en la intensidad de las bandas de los grupos C=O y N(Py); los resultados se listan en la Tabla 18.

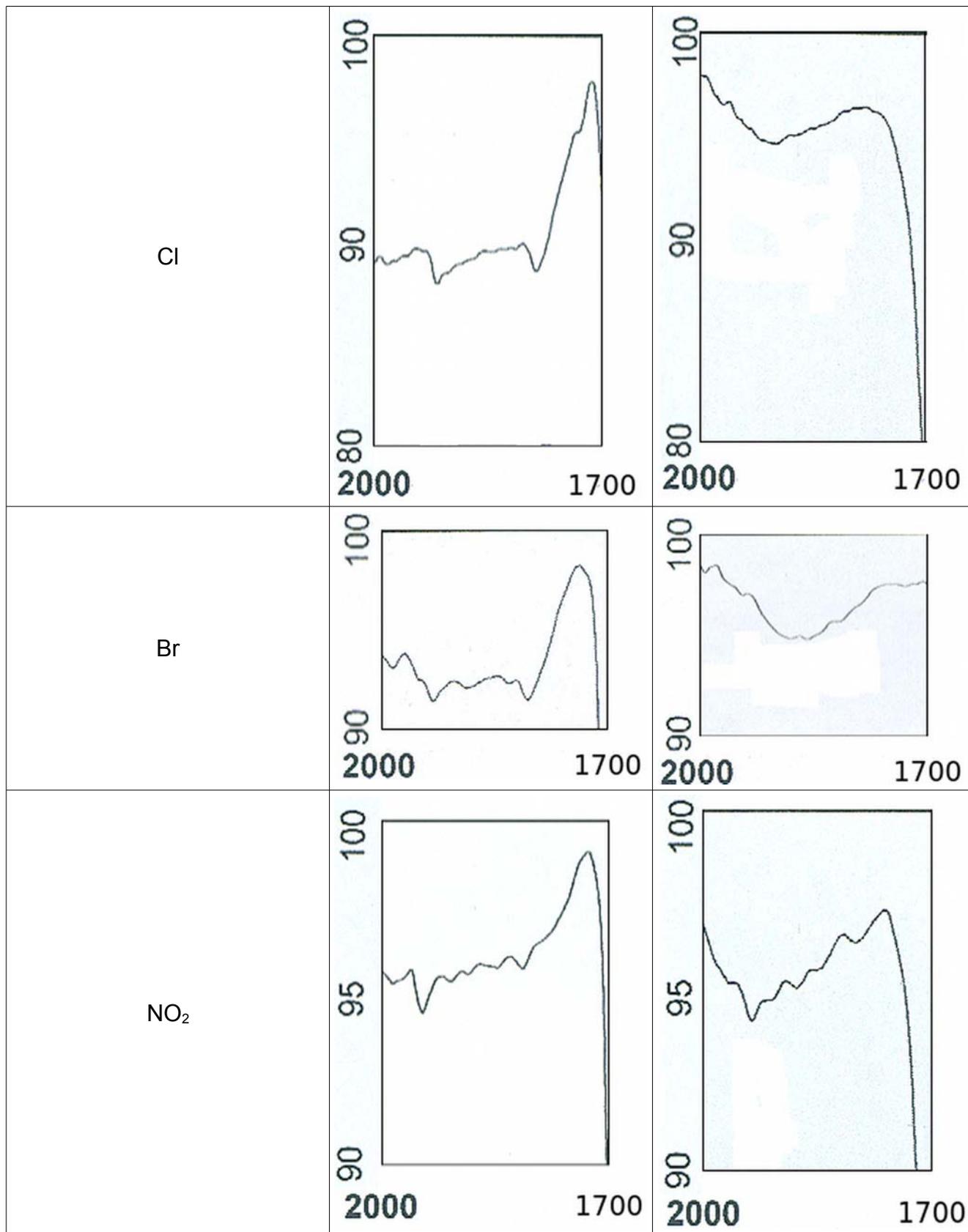
Tabla 18. Desplazamientos y valores de transmitancia para señal N(Py); respecto del ligante diclorado. Donde (-) implica una disminución y (+) un aumento.

$\nu_{N(Py)}$ ligante diclorado [cm ⁻¹]	Transmitancia [x%]	$\nu_{N(Py)}$ cocrystal / electrotractor [cm ⁻¹]	Transmitancia [x%]
1594	65 < x < 70	(H) 1604	(+) 90
		(F) 1600	(-) 45 < x < 50
		(Cl) 1590	65 < x < 70
		(Br) 1601	(+) 80 < x < 85
		(NO ₂) 1605	(+) 75 < x < 80

Tabla 19. Bandas sobretonos en ácidos carboxílicos y cocristales en la zona de 2000 a 1700 cm⁻¹.



Átomo o Grupo Funcional (R)	Ácido Carboxílico (HOOC-Bencen-R)	Cocrystal
H		
F		



El cambio en la banda del segmento C=O muestra un desplazamiento hacia la izquierda, excepto en Br, además se encuentra un aumento del valor de transmitancia para todas las vibraciones C=O en este grupo de coformadores, indicando que la presencia de una interacción de hidrógeno provoca que se requiera mayor energía para hacer vibrar el segmento carbonilo. Dado que la vibración en el infrarrojo depende de que exista un momento dipolar distinto de cero entre los átomos considerados y que la interacción de hidrógeno es en esencia un acoplamiento entre momentos dipolares, la formación de un enlace H ocasiona que el momento dipolar de los átomos involucrados en el enlace cambie, siendo diferente la magnitud de la energía que se requiere para hacer vibrar al grupo funcional aceptor o donador de enlace H en IR y por tanto, también cambiando su valor de transmitancia, dando indicios de la formación del enlace. En específico para el coformador con Br, se observa un aumento de alrededor del 60% en la señal de transmitancia. La tendencia para la subserie de cocrisales con coformadores halogenados, muestra que al disminuir la electronegatividad del átomo de halógeno aumenta la energía de vibración de la interacción de hidrógeno, volviéndose más rígida, provocando un achatamiento en la banda sobretono.

Tabla 20. Desplazamientos y valores de transmitancia para la señal C=O.

$\nu_{\text{C=O}}$ precursor [cm^{-1}]	Transmitancia [x%]	$\nu_{\text{C=O}}$ cocrystal [cm^{-1}]	Transmitancia [x%]
(H) 1678	50	(H) 1679	90
(F) 1673	60	(F) 1685	75
(Cl) 1675	50	(Cl) 1698	70
(Br) 1673	30	(Br) 1660	90
(NO ₂) 1683	75	(NO ₂) 1716	85

c) Serie de cocrisales con el grupo electrodonador.

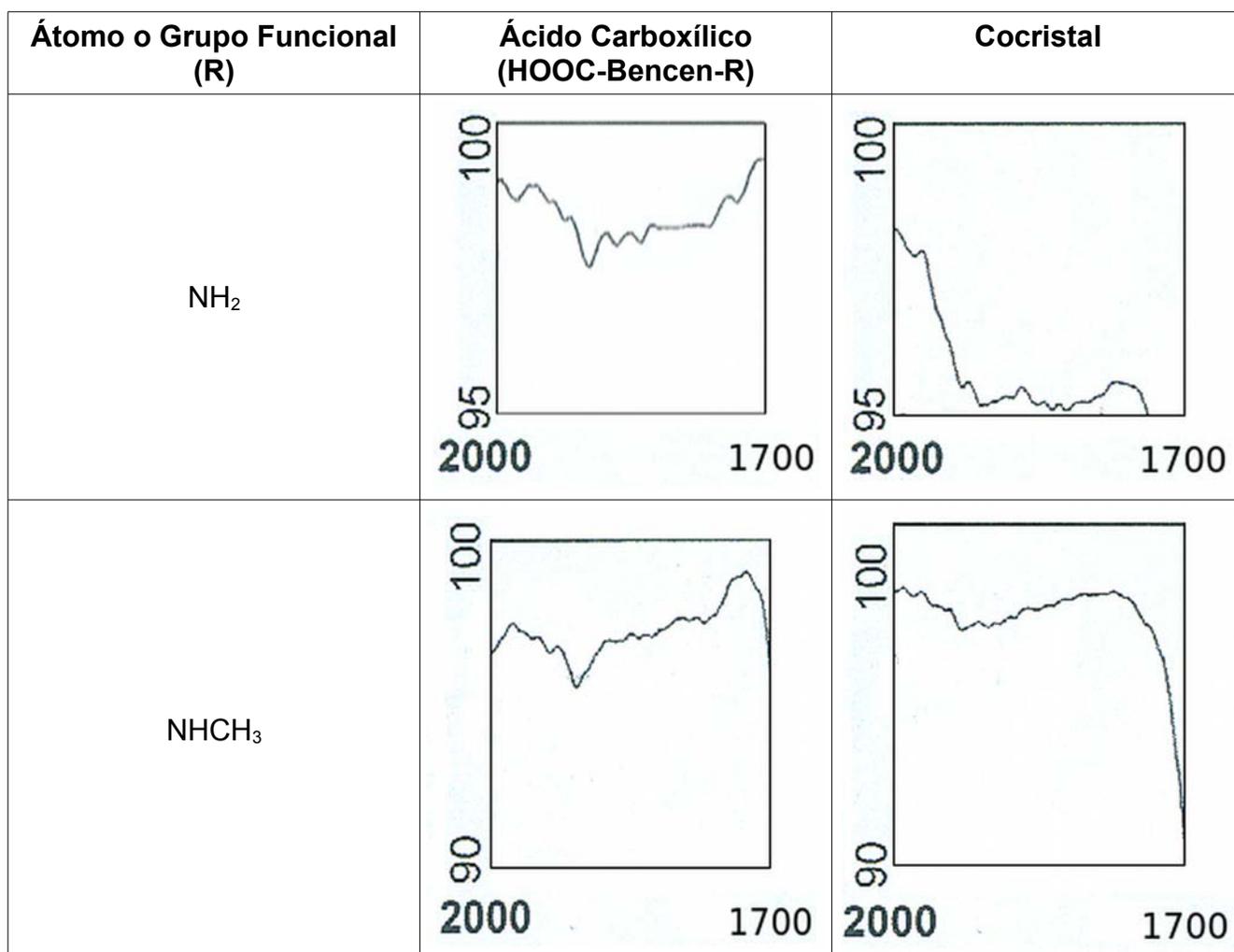
La serie de cocrisales del grupo electrodonador muestra una banda sobretono en la zona que va de 2000 a 1700 cm^{-1} , excepto para el cocrystal que contiene el coformador con metilamina, donde la intensidad es similar a la de un sistema aromático, sin embargo la banda es diferente [64, 80]. Si bien dicha señal no indica claramente la formación del enlace de hidrógeno (como en los demás casos), el valor del p.f. obtenido sugiere que se ha formado una especie distinta (p.f. ácido dimetilbenzoico = 104 a 105°C; p.f. ligante diclorado

= 85 a 90°C; p.f. cocrystal = 98 a 102°C).

Tabla 21. Desplazamientos y valores de transmitancia para la señal N(Py).

$\nu_{N(Py)}$ ligante diclorado [cm ⁻¹]	Transmitancia [x%]	$\nu_{N(Py)}$ cocrystal /electrodonador [cm ⁻¹]	Transmitancia [x%]
1594	65 < x < 70	(NH ₂) 1601	~70
		(NHCH ₃) 1601	(-) 50 < x < 55
		[NH(CH ₃) ₂] 1602	(-) 40
		(NHCOCH ₃) 1597	(-) 35 < x < 40
		(NHNH ₂) 1602	(+) 80 < x < 85

Tabla 22. Banda sobretono en la región de 2000 a 1700 cm⁻¹.



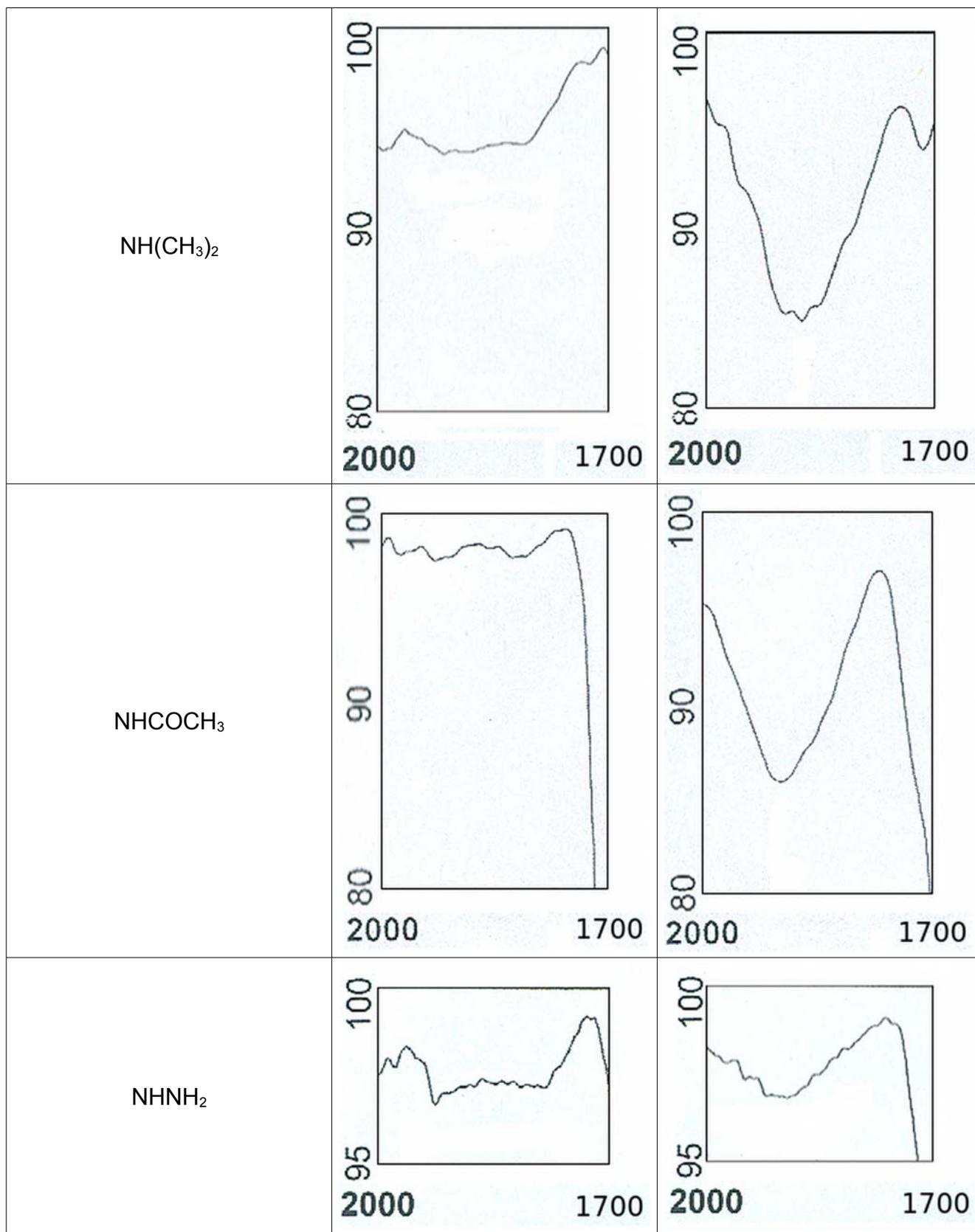


Tabla 23. Desplazamientos y valores de transmitancia para señal C=O.

$\nu_{\text{C=O}}$ precursor [cm^{-1}]	Transmitancia [x%]	$\nu_{\text{C=O}}$ cocristal [cm^{-1}]	Transmitancia [x%]
(NH ₂) 1659	80	(NH ₂) 1673	85
(NHCH ₃) 1660	60	(NHCH ₃) 1670	75
[N(CH ₃) ₂] 1663	55	[NH(CH ₃) ₂] 1659	60
(NHCOCH ₃) 1667	30	(NHCOCH ₃) 1669	60
(NHNH ₂) 1660	65	(NHNH ₂) 1672	80

Los desplazamientos de las bandas de los segmentos amina en el anillo aromático y el grupo carbonilo del ácido carboxílico, indican la formación de un enlace de hidrógeno [80]. Para ambas series se deben hacer notar dos situaciones, la primera tiene que ver con el hecho de que la banda del grupo hidroxilo, que normalmente es ancha y de gran intensidad, adquiere la forma de un valle en la zona que comprende de 2550 a 2400 cm^{-1} , esto quiere decir que dicho grupo requiere mayor energía para su deformación, situación que se presenta cuando el grupo ácido interacciona mediante un enlace no covalente, con p. ej. el átomo de nitrógeno de la piridina.

El segundo punto considera la formación de una interacción $\text{C=O}\cdots\text{H-C=N(Py)}$. La formación de dicho enlace genera un desplazamiento y cambio en la intensidad de los segmentos considerados ($\Delta_{\text{transmisión}}$) principalmente para el segmento carbonilo (C=O), presentando la siguiente tendencia:



Esto quiere decir que el enlace de hidrógeno es más deformable para los sustituyentes que se encuentran a la derecha de la serie anterior, mientras que los grupos funcionales que se encuentran a la izquierda, son más rígidos y menos deformables [80].

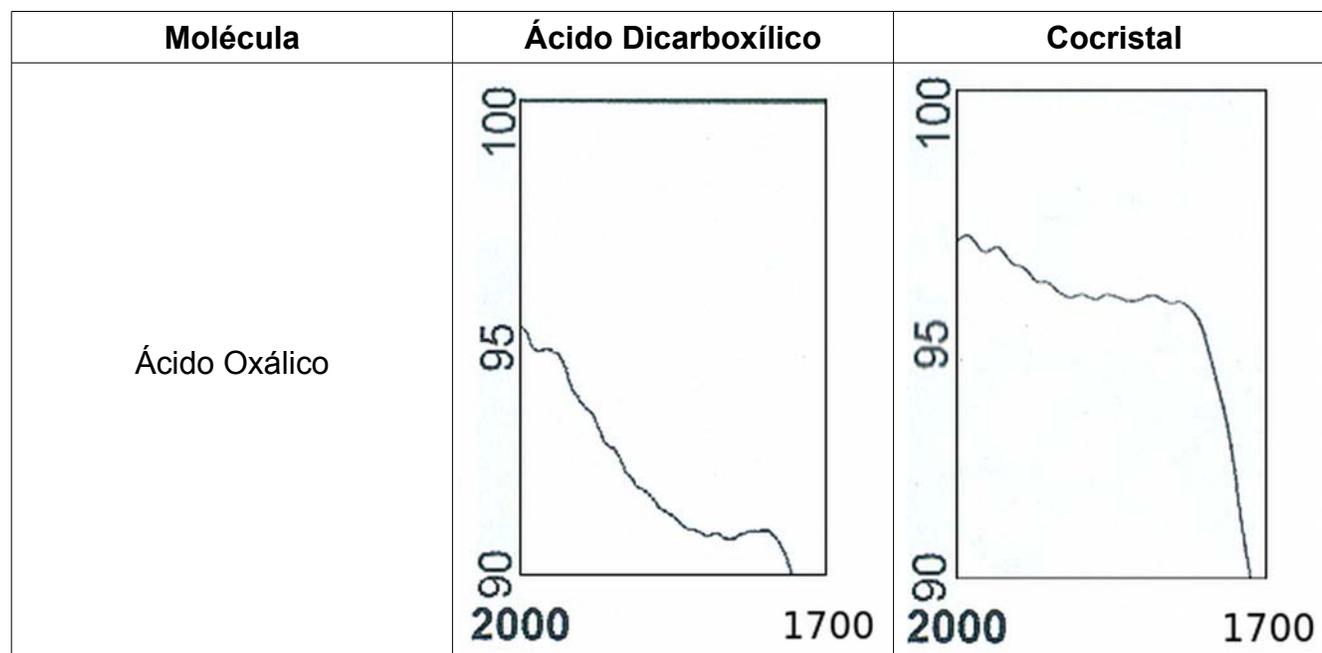
Si bien es posible ubicar las señales que corresponden a la elongación y “scissoring” de los hidrógenos de los sistemas aromáticos presentes en la supramolécula, no es posible asignar unívocamente una señal en específico para los hidrógenos adyacentes al átomo de N del anillo de piridina, pudiendo evaluar solo la tendencia en la formación de dicho enlace debida a cambios en las frecuencias de vibración del grupo carbonilo.

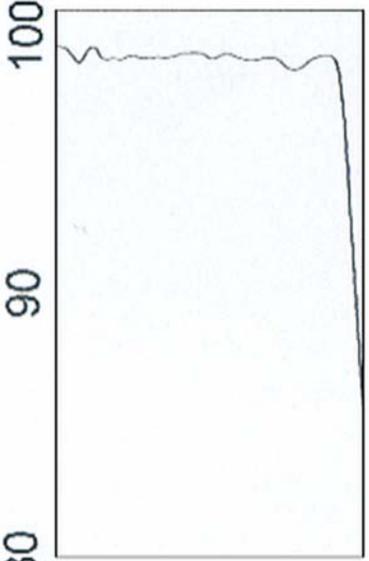
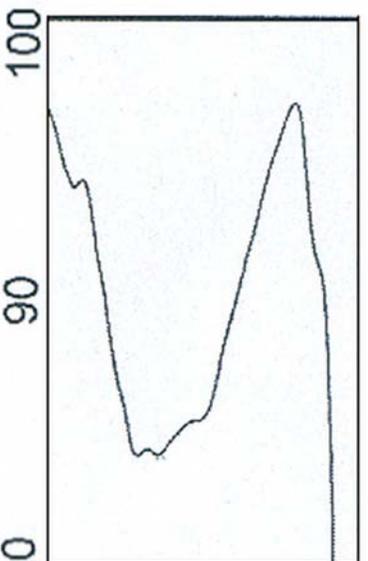
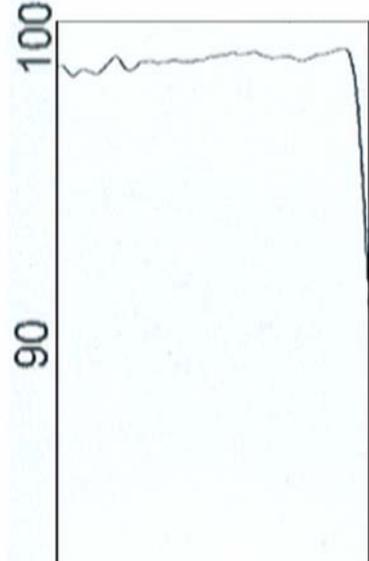
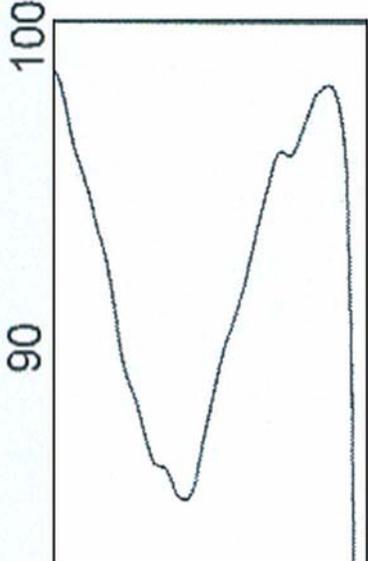
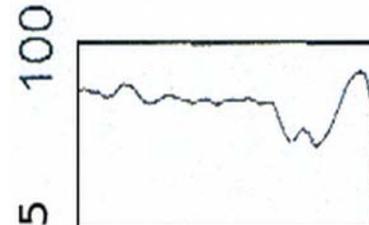
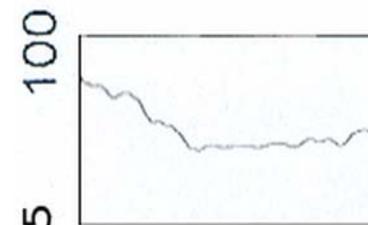
d) Serie de cocrisales con ácidos dicarboxílicos alifáticos de longitud variable.

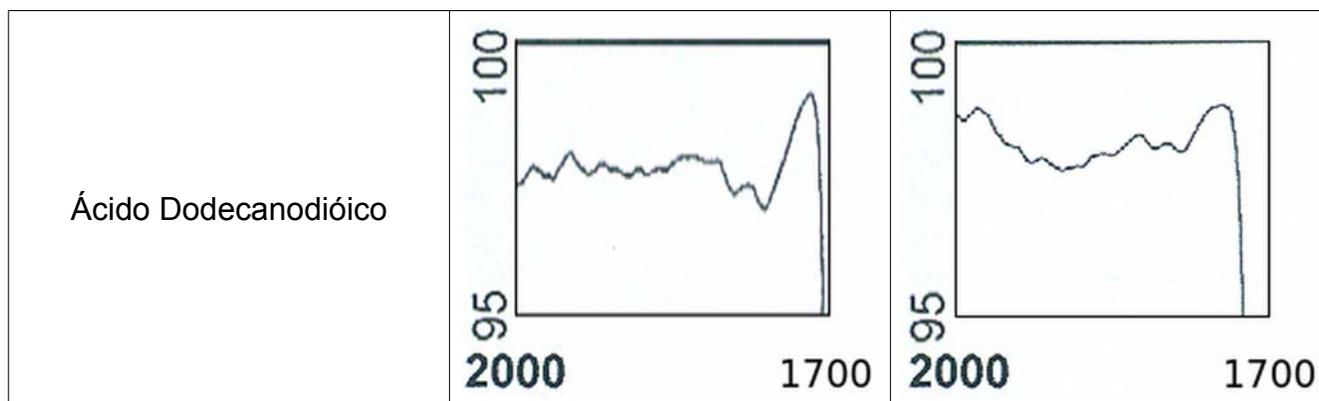
Los cocrisales obtenidos con ácidos dicarboxílicos alifáticos presentan asociación intermolecular en solo dos de cinco casos, a saber, para los coformadores ácido glutárico y pimélico. Se observa una banda sobretono bien definida en la región del infrarrojo alrededor de 1900 cm^{-1} , en ambos casos la banda se compone de dos picos no diferenciables debido a su ancho (similar a lo encontrado para los cocrisales con coformadores halogenados). La banda sobretono se encuentra en 1924 cm^{-1} para ácido glutárico y en 1889 cm^{-1} para ácido pimélico. Aunado a esto, se observa un aumento en la intensidad de la banda del carbonilo respecto de la del precursor, así como un desplazamiento de algunas unidades para la amina aromática secundaria N(Py), pasando de 1594 cm^{-1} hasta 1600 cm^{-1} en el cocrystal con ácido glutárico y alcanzando un valor de 1602 cm^{-1} para el ácido pimélico, corroborando la formación de la interacción $\text{O-H}\cdots\text{N(Py)}$.

En los espectros de los cocrisales restantes no se observa corrimiento de las bandas de los cocrisales encontrando la misma distribución de bandas que en los precursores.

Tabla 24. Bandas sobretono de cofactor dicarboxílico y cocrisales en la zona de 2000 a 1700 cm^{-1} .



<p>Ácido Glutárico</p>		
<p>Ácido Pimélico</p>		
<p>Ácido Sebáico</p>		



Debido a que las condiciones de obtención fueron las mismas que para ácidos aromáticos, se descarta que influyeran en la formación del enlace H.

El aumento del número de átomos de carbono en el ácido alifático sigue la tendencia 3, 2, 3, 2, encontrando la formación de un enlace de hidrógeno cuando se usa acetona para los ácidos compuestos por un número impar de carbonos, 5 y 7, para ácido glutárico y pimélico respectivamente, sin poder definir las causas exactas de dicho fenómeno.

e) Análisis de la interacción de hidrógeno mediante el uso de cargas por átomo para la formación de cocrisales con LCl.

Careciendo de información espectroscópica exacta, el análisis para los átomos que están involucrados en el enlace se limita a solo argumentar el cambio de intensidad o aparición de bandas características en el espectro de IR, en especial la banda sobretono. Sin embargo es posible obtener un perfil de interacciones, si se consideran las cargas por átomo obtenidas para la molécula aislada a partir de cálculos mecano-cuánticos.

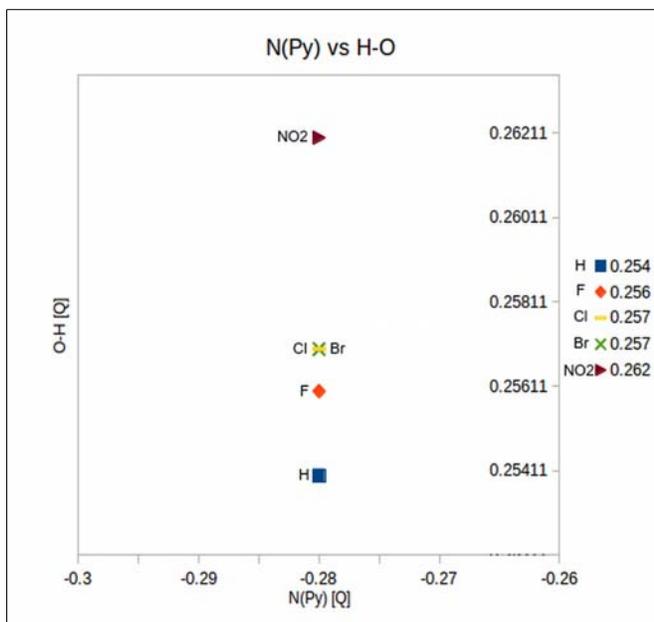
Los valores de Q obtenidos para N en piridina e hidrógeno, en las posiciones 2 y 5 del mismo, son el resultado de calcular la energía de *single point* mediante DFT, utilizando las coordenadas espaciales adquiridas por medio de difracción de rayos X para el monocristal y posteriormente obtener las cargas por átomo mediante el método de Mulliken. La influencia del sustituyente en la posición 4 del anillo de benceno, influye en la carga que presentan los átomos que forman el ácido carboxílico, provocando principalmente el cambio de dos parámetros fisicoquímicos en el coformador, el pKa del ácido y el momento dipolar de los segmentos C=O y O-H [60].

Los valores de carga por átomo para los coformadores se obtienen, realizando una optimización geométrica para el ácido bencénico y cambiando el sustituyente en la posición 4 del mismo, sin considerar una reconfiguración del arreglo atómico, más que el debido al aumento de la distancia provocado por el radio de VdW.

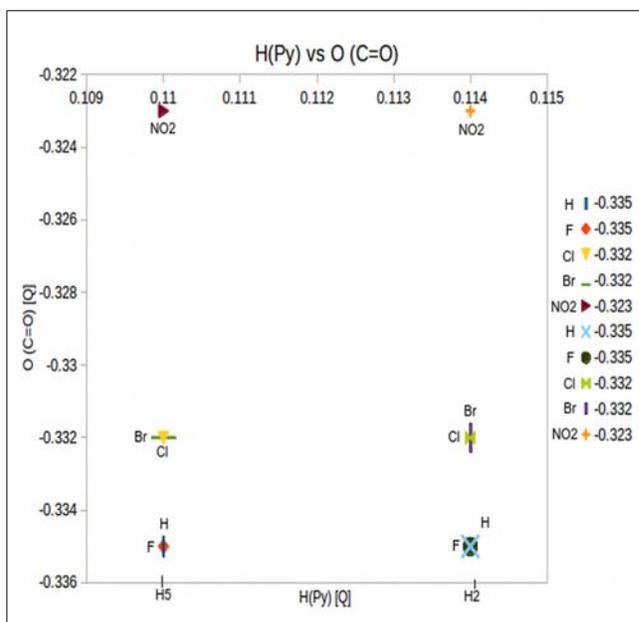
Al graficar, los valores de las cargas del hidrógeno en O-H para los coformadores del grupo electroattractor contra el valor de la carga del nitrógeno aromático (Gráfica 2a), así como las cargas de los H2 y H5 contra el valor del oxígeno en C=O (Gráfica 2b), se observa que existen similitudes para los coformadores que contienen Cl y Br, así como F e H, para la interacción N...H-O, siendo diferente en las situaciones restantes, mientras que la interacción de hidrógeno C-H...O=C es similar para los pares Cl, Br y F, H.

Tabla 25. Valores de carga por átomo para los coformadores aromáticos.

	Q									
	H	F	Cl	Br	NO ₂	NH ₂	NH(CH ₃)	N(CH ₃) ₂	NH(CO CH ₃)	NHNH ₂
H(O-H)	0.254	0.256	0.257	0.257	0.262	0.250	0.249	0.249	0.253	0.248
O(C=O)	-0.335	-0.335	-0.332	-0.332	-0.323	-0.344	-0.345	-0.346	-0.339	-0.347



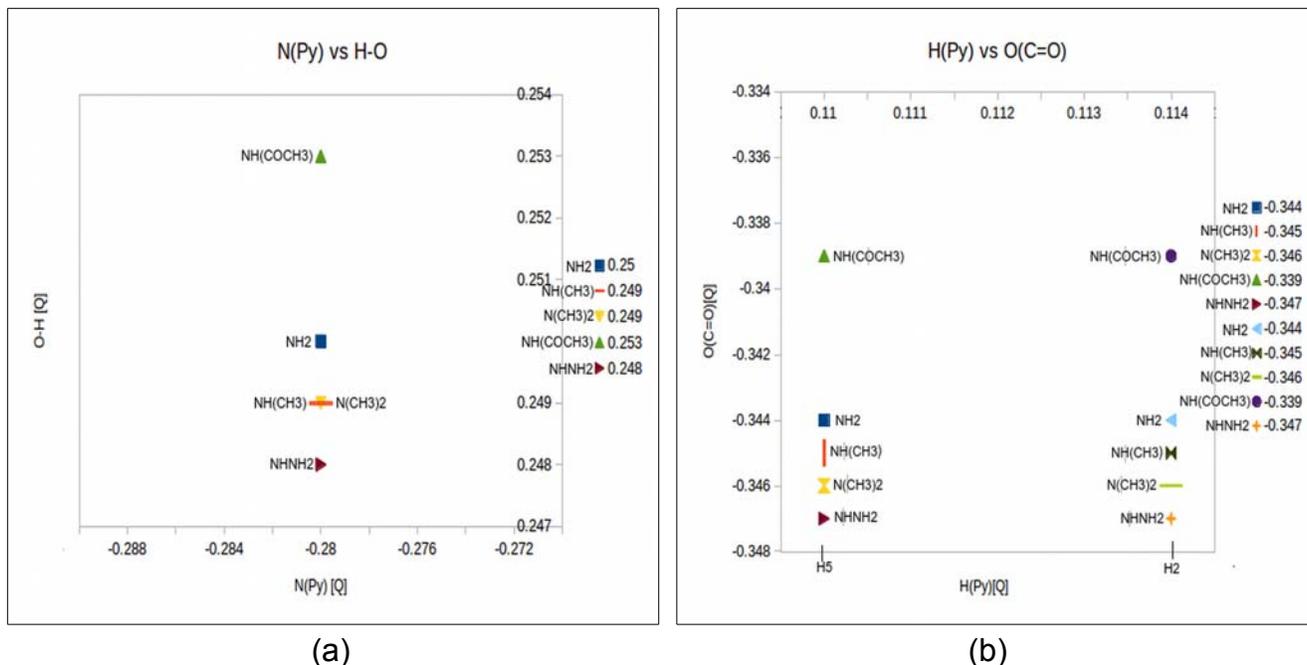
(a)



(b)

Gráfica 2. N(Py) vs H-O (a) y H(Py) vs O(C=O) (b), para los coformadores del grupo electroattractor.

En el caso del grupo de cofomadores que contienen un sustituyente electrodonador, se observa similitud de cargas solo para los grupos $\text{NH}(\text{CH}_3)$ y $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ en la interacción $\text{N}(\text{Py})\cdots\text{H}-\text{O}$. En $\text{H}(\text{Py})\cdots\text{O}=\text{C}$ no se encuentra sobreposición de ningún par de cargas para los sustituyentes considerados.

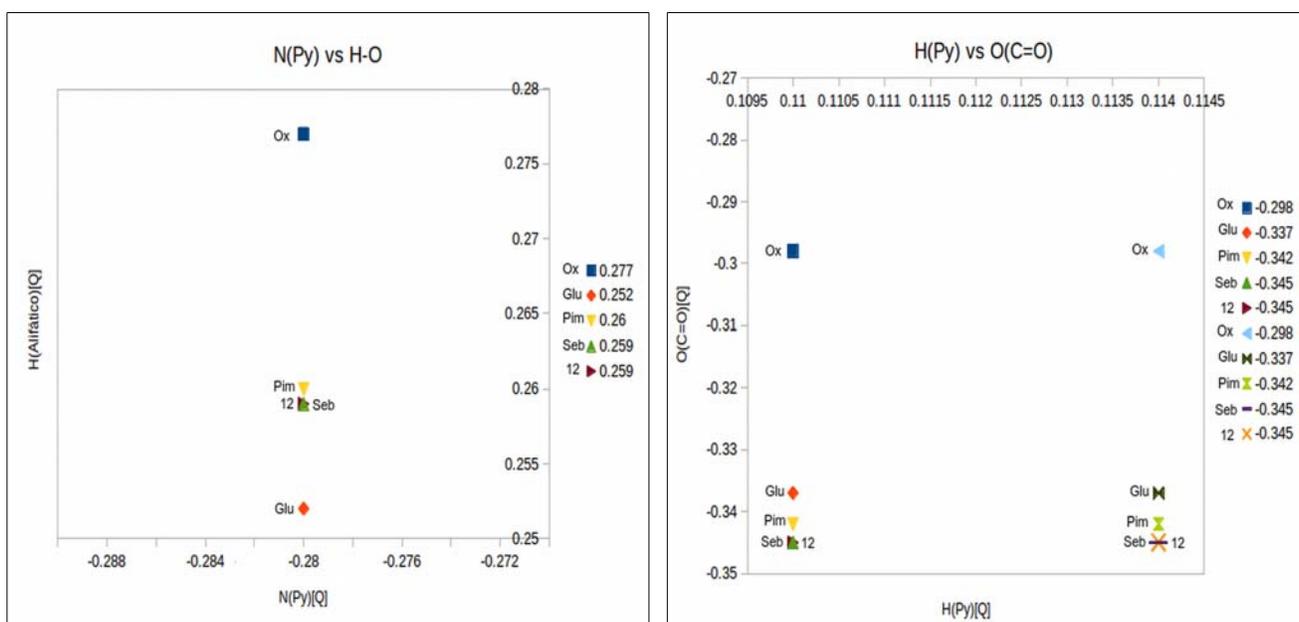


Grafica 3. $\text{N}(\text{Py})$ vs $\text{H}-\text{O}$ (a) y $\text{H}(\text{Py})$ vs $\text{O}(\text{C}=\text{O})$ (b), para los cofomadores del grupo electrodonador.

En el grupo de ácidos dicarboxílicos alifáticos usados, se encuentra similitud para los ácidos dodecanodióico y sebácico para las interacciones $\text{N}\cdots\text{H}-\text{O}$ y $\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$. Sin embargo solo en el segundo caso los valores de carga son contiguos.

Tabla 26. Valores de carga por átomo para los cofomadores alifáticos.

	Q				
	Oxálico	Glutárico	Pimélico	Sebácico	Dodecanodióico
H(H-O)	0.277	0.252	0.260	0.259	0.259
O(O=C)	-0.298	-0.337	-0.342	-0.345	-0.345



Gráfica 4. N(Py) vs H-O (a) y H(Py) vs O(C=O) (b), para los coformadores del grupo alifático.

4.3. Obtención de monocristales de los cocrystal formados entre una base de Schiff y Ácidos Carboxílicos.

a) Cristalización de los cocrystal formados por el ligante (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina y ácidos bencencarboxílicos.

Los experimentos de cristalización se llevaron a cabo en la mezcla 7:3, tolueno / hexano para los cocrystal que no dieron buenos resultados en acetona, a saber, los obtenidos con ácido 4-fluorobencencarboxílico, 4-clorobencencarboxílico y ácido 4-bromobencencarboxílico, obteniéndose en general productos sólidos amorfos (polvos) en ambos disolventes, para el cocrystal con ácido bencencarboxílico fluorado se pudo obtener un aumento en el tamaño del monocristal, sin embargo no fue posible analizarlo mediante difracción de rayos X. Posteriormente se realizaron ensayos para una relación 2:1 de las mezclas acetona / hexano, acetato de etilo / hexano y diclorometano / hexano, sin encontrar resultados relevantes. Se retiró el precipitante y se usaron los disolventes puros, obteniendo la degradación del producto por aumento de las interacciones intermoleculares con el disolvente tras varios intentos de recristalización, pasando de ser polvo a formar una mezcla viscosa.

Para el cocrystal que contiene el coformador ácido benzoico se obtuvieron placas en la mezcla 7:3, tolueno / hexano y en tolueno, sin embargo después de varios intentos no fue

posible el aumento de tamaño del monocristal, sin poder realizar el análisis por difracción de rayos X debido a la imposibilidad para montar la muestra.

En el caso del grupo funcional nitro, se recristalizó en acetona y acetato de etilo, comenzando la precipitación casi de inmediato, generando un sólido amorfo que no podía ser cristalizado. Para el grupo amino, se intentó obtener el monocristal en MeOH y EtOH sin obtener resultados relevantes. Posteriormente se adicionaron 5 gotas de solución 10^{-2} M de NaOH, sin embargo de la misma manera que en el caso anterior, el producto obtenido seguía precipitando formando un sólido amorfo.

Un caso particular se presentó en el cocrystal del coformador hidrazina, obteniendo un precipitado en acetona, que al ir disminuyendo el volumen de disolvente comenzaba a formar un líquido viscoso. Se realizó un segundo ensayo con acetato de etilo obteniendo los mismos resultados. La disminución de la cantidad de muestra respecto del volumen de disolvente, favoreció la obtención del producto sólido, sin poder adquirir un cristal de buen tamaño.

La serie de cocrystal que contienen los coformadores con NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y NHCOCH_3 , formaron monocristales de buen tamaño, obteniendo resultados de difracción para el segundo. Debido a esto se sintetizó el cocrystal del ligante de fluor con el coformador dimetilamina, obteniendo un monocristal por evaporación del disolvente tras algunas semanas (~ 2 semanas). Se llevó a cabo un segundo ensayo para ambos cocrystal obtenidos con el ácido dimetilamina y los ligantes difluorado y diclorado utilizando ultrasonido como fuente de energía, obteniendo monocristales por evaporación del disolvente después de un día. Los resultados obtenidos del experimento de difracción por rayos X se presentan en la sección 3 para discutir las características de las interacciones intermoleculares que se presentan en dicho sistema supramolecular.

b) Cristalización de los cocrystalos del sistema (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina y ácidos alifáticos.

Se llevaron a cabo los experimentos de cristalización en EtOH y MeOH adicionando 5 gotas de agua en todos los casos, tomando como referencia [34]. En los ácidos oxálico, sebácico y decano-1,10 dicarboxílico, tras la evaporación total del disolvente se presentaba segregación total de los coformadores, cristalizando por separado y siendo discriminable esta situación a simple vista. En los cocrystalos de ácido glutárico y pimélico se realizaron ensayos con MeOH y EtOH, añadiendo hexano como precipitante en algunos casos, obteniendo productos amorfos o en forma de agujas adheridas a las paredes del vial, sin posibilidad de aislarlos.

A continuación se presenta una fotografía de los cristales obtenidos para los cocrystalos formados por la (E)-N-(3,4-difluorofenil)-1-(4-piridinil)metimina y (E)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(4-piridinil)metimina con ácido dimetilaminobenzoico cuando se usa ultrasonido, la foto fue tomada tras algunos meses de almacenamiento.



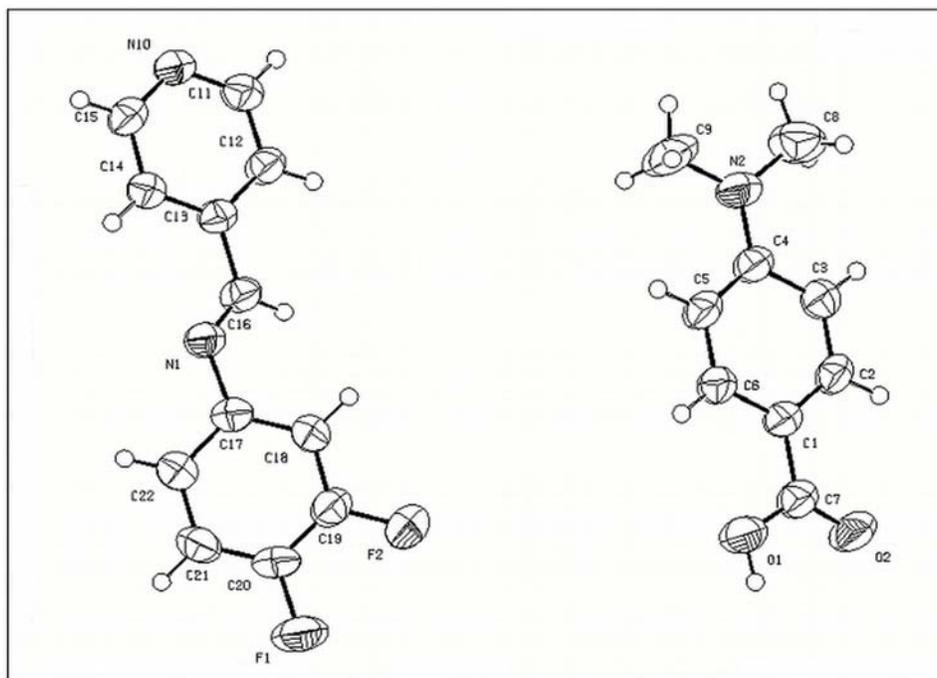
Figura 49. Cocrystalos obtenidos de LF y LCl.

4.4. Estudio de las interacciones intermoleculares presentes entre el cocrystal base de Schiff (F y Cl) y el ácido dimetilaminbenzoico.

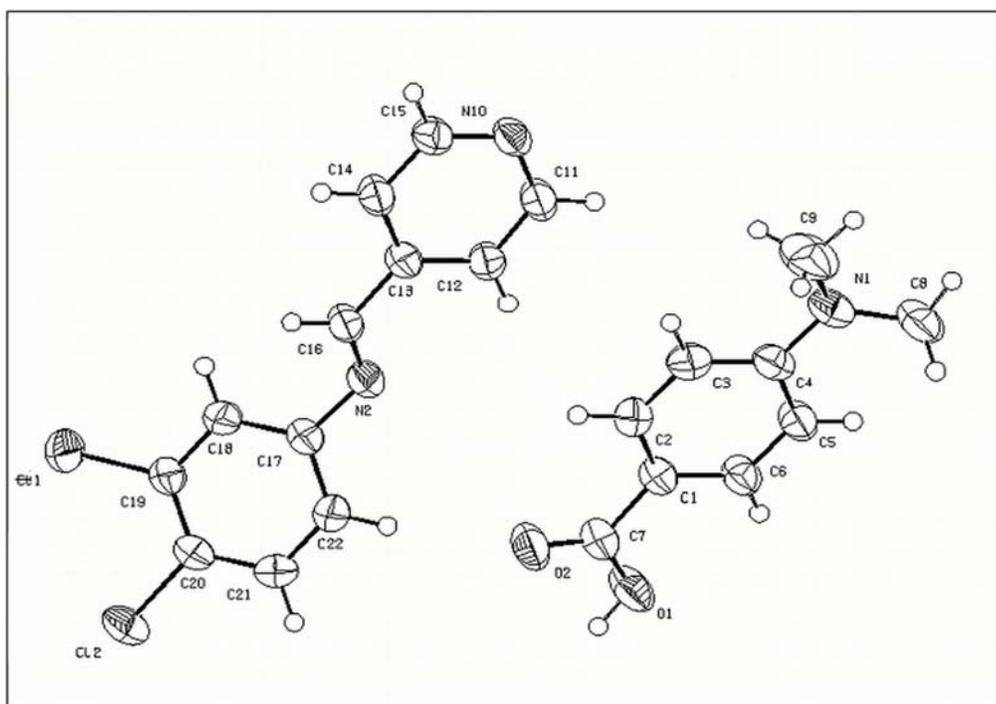
Se obtienen dos estructuras cristalinas no isomórficas, encontrando un sistema monoclinico en el caso del cocrystal con el ligante difluorado y uno triclinico con el sistema diclorado.

Tabla 27. Resultados cristalográficos para los cocrystal obtenidos.

Fórmula	$C_{12}H_8F_2N_2 / C_9H_{11}O_2N_1$			$C_{12}H_8Cl_2N_2 / C_9H_{11}O_2N_1$		
Peso fórmula (g/mol)	383.39			416.29		
Sistema cristalino	Monoclinico			Triclinico		
Grupo espacial	C2/c			P-1		
a, b, c, [Angstrom = Å]	30.975(3)	6.4216(6)	20.469(2)	6.3626(12)	8.0946(17)	19.795 (4)
α, β, γ [°]	90	113.287(3)	90	100.190(5)	98.146(4)	90.159 (5)
V [Å ³]	3739.8(6)			992.9(3)		
Z	8			2		
D [g/cm ³]	1.3619(2)			1.3924(4)		
Mu (MoK α) [mm ⁻¹]	0.103			0.349		
F(000)	1600			432		



(a)



(b)

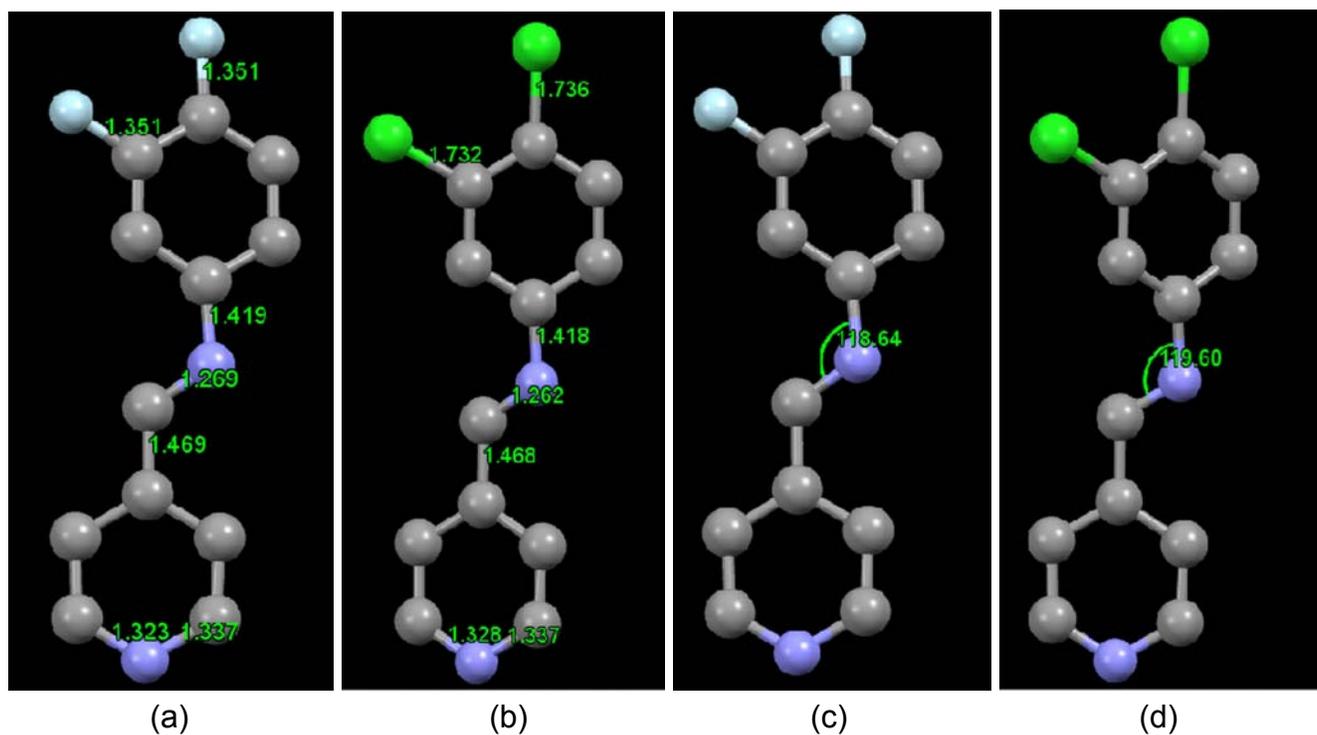
Figura 50. Celda unidad de los cocrystalos difluorado y diclorado.

La obtención de estructuras polimórficas se favorece mediante el uso de cavitación, sin embargo en este sistema se observan los mismos parámetros de celda para los cristales formados mediante síntesis via solubilidad por ultrasonido y gravedad [14, 70].

Estructuralmente las moléculas que forman el cocrystal (ligante con F, Cl y ácido dimetilaminobenzoico), difieren entre sí respecto al valor de las longitudes átomo / átomo para los segmentos X-C, C-N, N=C y C-C en el segmento imina, así como para la distancia C-N en el anillo de pirina (siguiente figura). Para X-C, C=N-C se presenta una disminución en la distancia interatómica y el valor del ángulo, que varía proporcionalmente respecto de la electronegatividad del halógeno. Por otra parte las distancias en el segmento imina disminuyen cuando aumenta la electronegatividad.

En general en el ácido dimetilaminobenzoico las distancias interatómicas para todos los segmentos, excepto los hidrógenos, son menores en la supramolécula que contiene al átomo de halógeno más electronegativo. En este caso, es importante señalar que la distancia C-O, del grupo ácido, es mayor en el cocrystal con F, respecto al encontrado en el cocrystal con Cl.

En específico en el ligante diclorado, se encuentran diferencias en la disposición geométrica que presentan los átomos en el cocrystal, respecto del sistema que esta formado por solo moléculas de ligante. Los valores de las distancias interatómicas en el sistema cocrystalino son mayores para los segmentos Cl-C, N=C en imina y N-C en el anillo de piridina. Para C-N y C-C en el segmento imina las distancias son mayores en el sistema formado por solo moléculas de ligante. La principal diferencia es la rotación del anillo aromático de 3,4-Xfenil. El ángulo entre los planos definidos por los anillos aromáticos cambia, pasando de un valor de 20.77° a 34.48°.



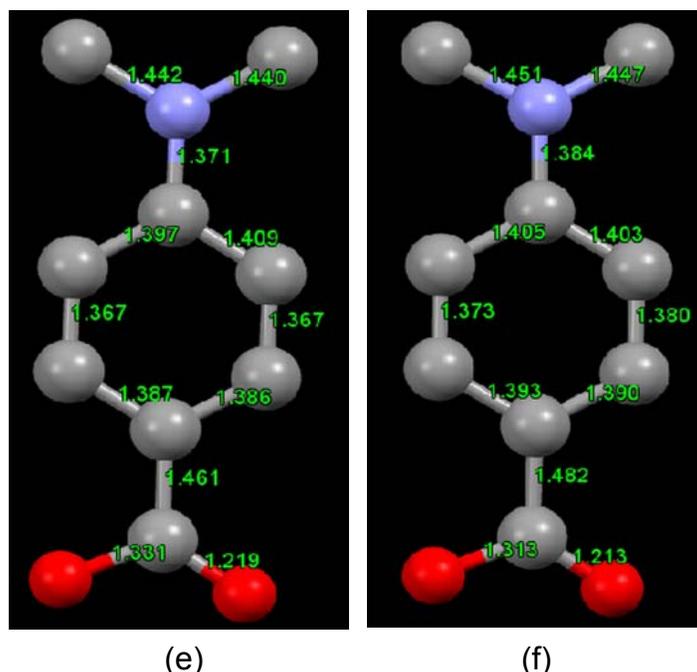
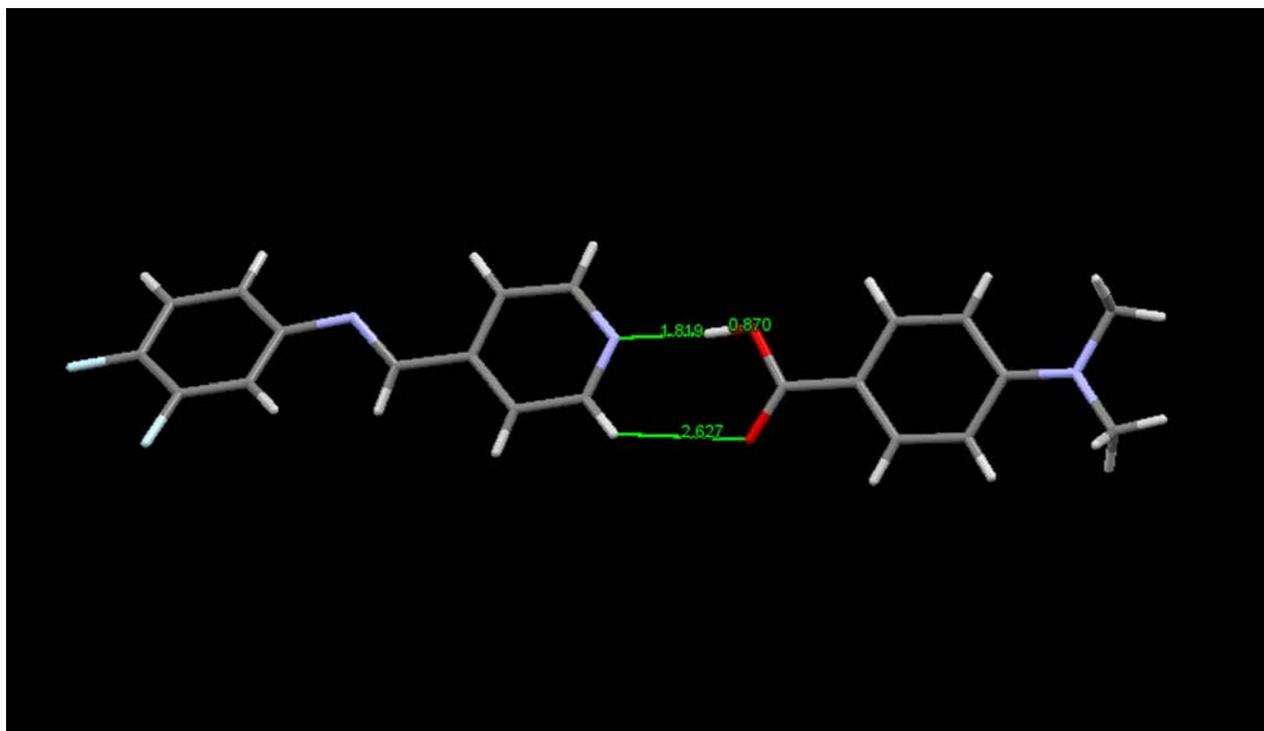


Figura 51. Parámetros estructurales de las moléculas que forman los cocristales entre el ligante difluorado, diclorado y el ácido dimetilaminobenzoico.

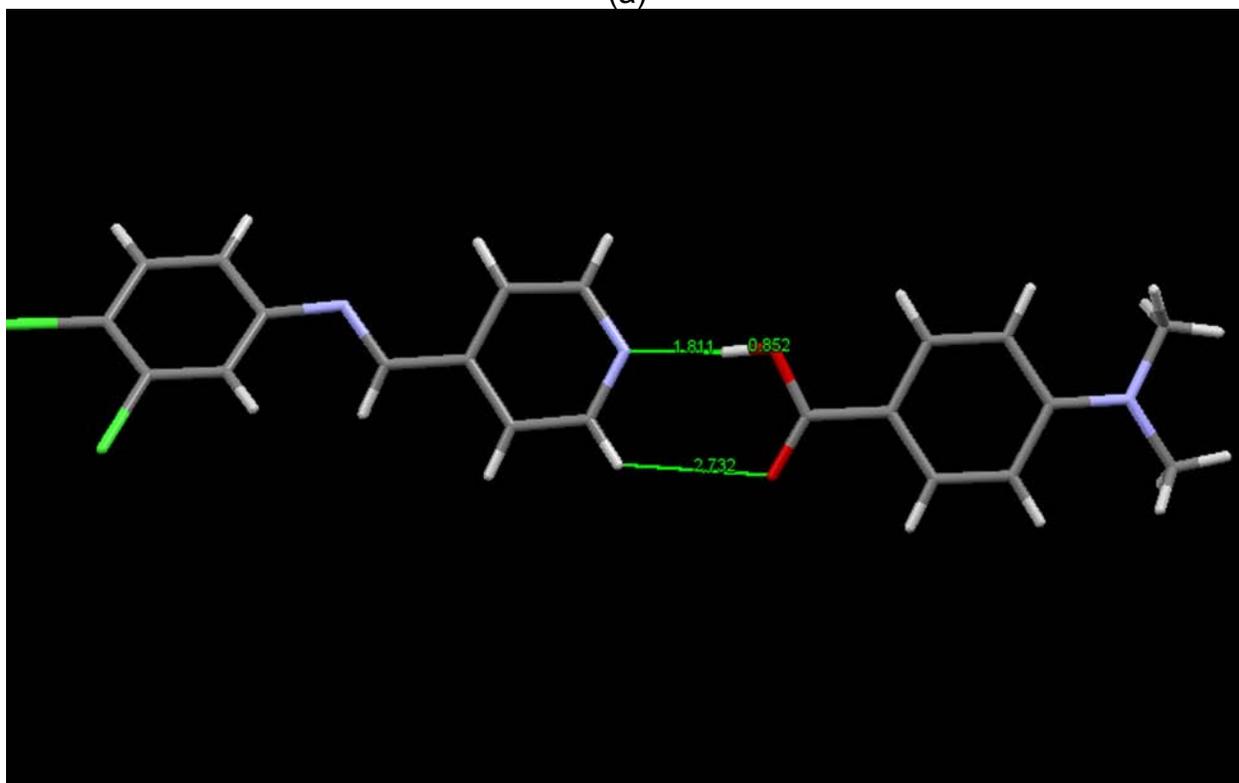
La supramolécula se forma mediante los enlaces $N\cdots H-O$ y el $C=O\cdots H(2)-C(Py)$. Las distancias son mayores en el cocrystal difluorado para O-H y el enlace de hidrógeno del átomo de piridina. Por otra parte, la distancia del enlace de hidrógeno del carbonilo es mayor para el cocrystal con Cl. En $N\cdots H-O$ para ambos cocristales la interacción es considerada como electrostática moderada, con una componente atractiva importante.

Tabla 28. Distancias de los enlaces de hidrógeno y O-H en los cocristales de F y Cl, así como coordenadas fraccionales con desviación estándar [indicada entre ()] . *CCF(CH₃)₂NHB = cocrystal con fluor; CCCI(CH₃)₂NHB = cocrystal con cloro.

Molécula		Distancia [Å]		
		O-H	O-H \cdots N	C=O \cdots H(2)-C(Py)
1	CCF(CH ₃) ₂ NHB	0.87(3)	1.82(3)	2.627
2	CCCI(CH ₃) ₂ NHB	0.85(2)	1.81(2)	2.732



(a)



(b)

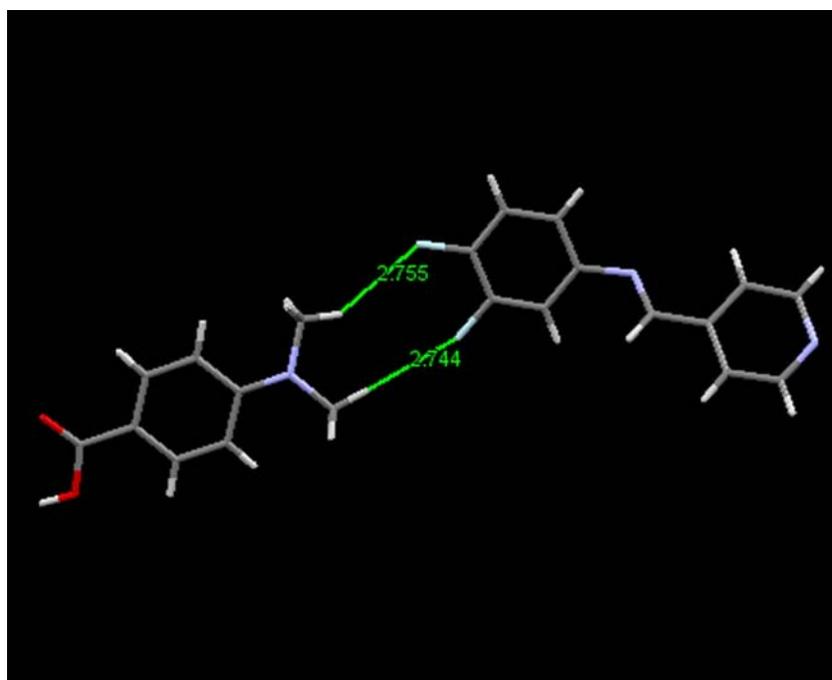
Figura 52. Cocrystalos de ligante difluorado (a) y diclorado (b) con ácido dimetilaminobenzoico.

Las principales interacciones que se presentan con otra supramolécula en el ligante difluorado se dan mediante dos interacciones $F\cdots H$ con un par de hidrógenos del grupo dimetilamino. También se encuentra una interacción entre el hidrógeno 6 del anillo de piridina y el oxígeno del segmento $C=O$ (Figura 53).

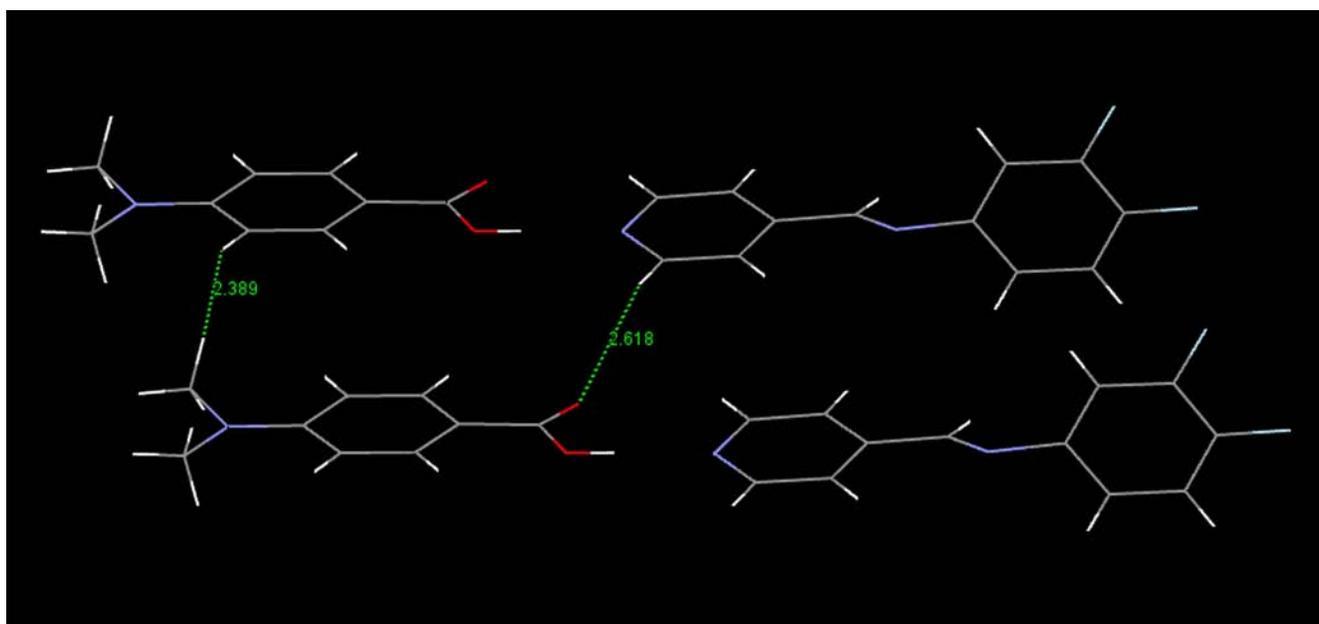
Tabla 29. Parámetros estructurales para la interacción de hidrógeno entre cocrisales.

Interacción	Distancia (d) $H\cdots X$ [Å]	Distancia (D) $C\cdots X$ [Å]	Distancia (r) $C-H$ [Å]	Ángulo (θ) $C-H\cdots X$ [°]	Ángulo (ϕ) $C-X\cdots H$ [°]
	F				
F(11) \cdots H(Met)	2.744	3.690(5)	0.959	168.84	154.66
F(12) \cdots H(Met)	2.755	3.591(5)	0.961	145.98	130.57
$C=O\cdots H(5Py)$	2.618	3.453(4)	0.929	149.80	141.74

Los valores de la tabla anterior, muestran para **d** que las interacciones $F\cdots H$ son predominantemente electrostático / dispersivas, el valor **D** en ambos casos descarta la posibilidad de una interacción importante entre el halógeno y el átomo de carbono. Estos parámetros son similares, variando por alrededor de 0.1 unidades de longitud.



(a)



(b)

Figura 53. Interacciones intermoleculares entre supramoléculas difluoradas.

La interacción $C=O \cdots H-C$ se observa en ambos cocristales, presentando una distancia menor en el cocrystal con F. Los valores del parámetro d y D , muestran que se trata de una interacción con una componente repulsiva predominante. También se encuentra una distancia de enlace $H \cdots H$ señalada en la Figura 53, presente en ambos cocristales y que sugiere la presencia de una interacción intermolecular, sin embargo se descarta que exista un acoplamiento real entre dichos átomos debido a las características electrónicas de los mismos y que el acercamiento es debido a la disposición geométrica de las moléculas en el cristal.

Tabla 30. Parámetros estructurales para la interacción de hidrógeno en el ligante diclorado.

Interacción	Distancia (d) $H \cdots X$ [Å]	Distancia (D) $C \cdots X$ [Å]	Distancia (r) $C-H$ [Å]	Ángulo (θ) $C-H \cdots X$ [°]	Ángulo (φ) $C-X \cdots H$ [°]
	Cl				
$Cl(12) \cdots H(\text{Met})$	3.080	3.926(3)	0.960	147.83	158.67
$C=O \cdots H(5Py)$	2.548	3.367(3)	0.930	147.13	137.35

Para el cocrystal con Cl, se encuentra solo una interacción $Cl \cdots H$ (Figura 55), entre el átomo que está en la posición 4 del anillo 3,4-Clfenil, siendo mayor que la $F \cdots H$, aumentando su valor cuando disminuye la electronegatividad del halógeno que forma el enlace. Por otra

parte, el valor del parámetro **D** descarta una interacción importante entre Cl y C.

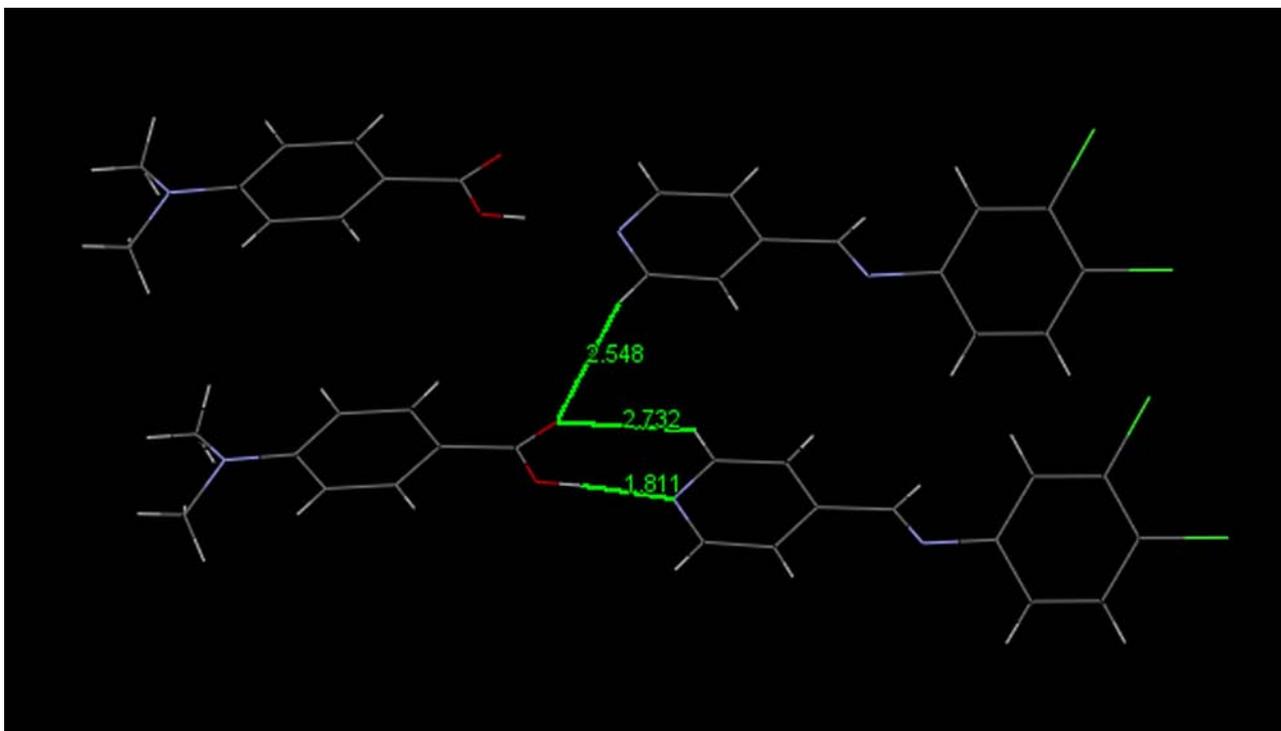
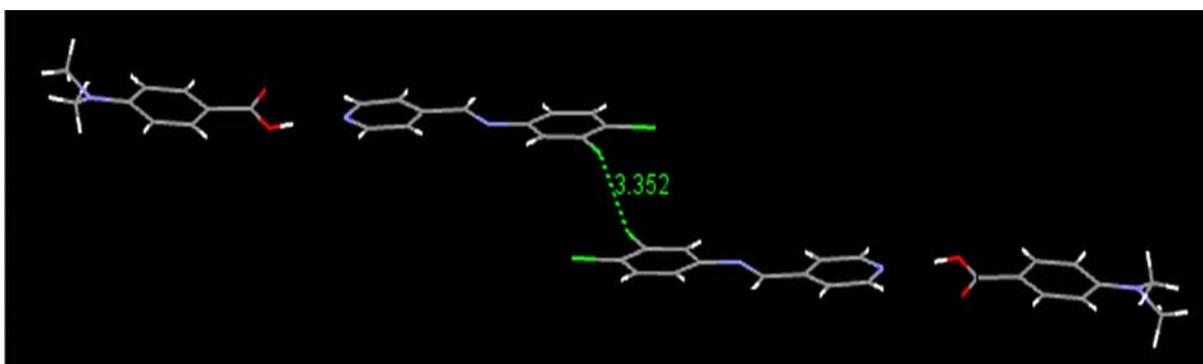


Figura 54. Interacciones intermoleculares entre supramoléculas dicloradas.

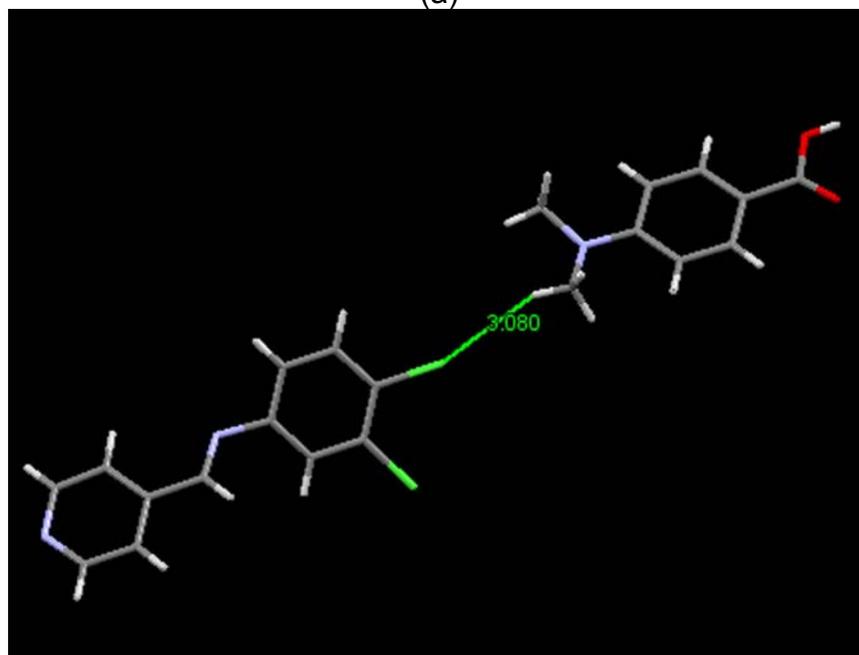
Tabla 31. Interacciones intermoleculares entre los cocrystal sintetizados.

<u>Molécula</u>	C(11)-Cl(11)···C(11)-Cl(11)	
	Distancia [Å]	Ángulo [°]
CCCl(CH ₃) ₂ NHB	3.352(1)	152.57(7)

La otra interacción encontrada en el cocrystal con cloro, es la Cl···Cl, formada entre los halógenos que están en la posición 3 del anillo 3,4-Clfenil, siendo el valor de la distancia similar a la Cl(11)···Cl(12) encontrada en el sistema compuesto solo por moléculas de ligante. Los valores de ángulo muestran que el átomo de Cl es principalmente donador, sin embargo la disposición geométrica del enlace en forma de “z”, sugiere que la anisotropía sobre dicho átomo ocasiona que los cloros interactúen entre sí mediante cuatro puntos de contacto.



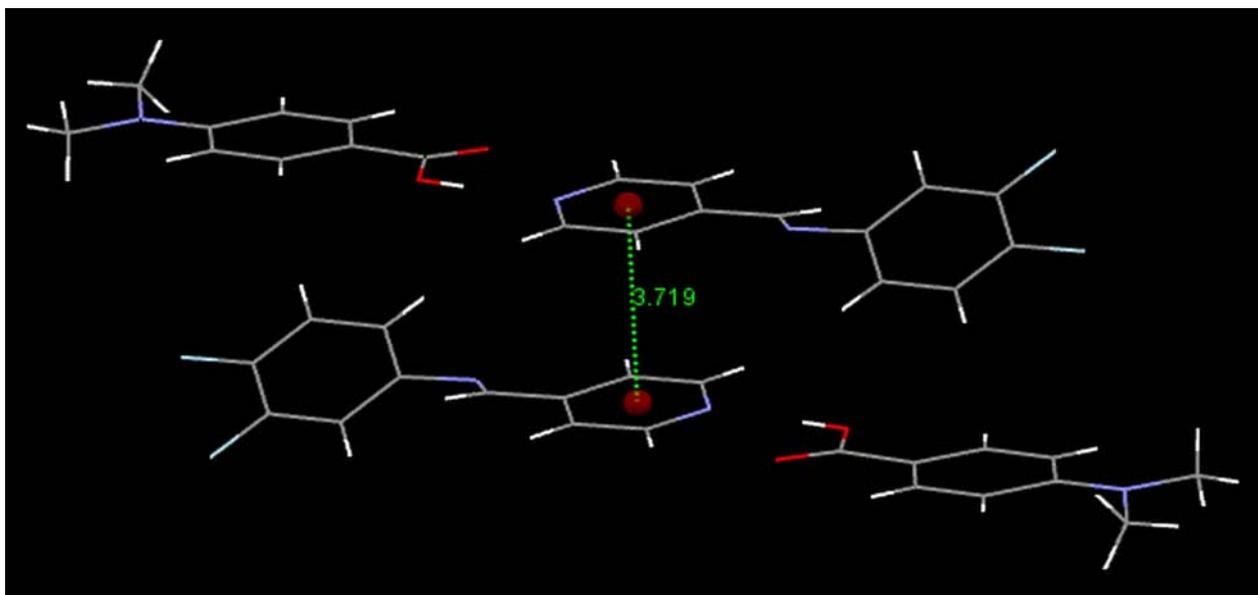
(a)



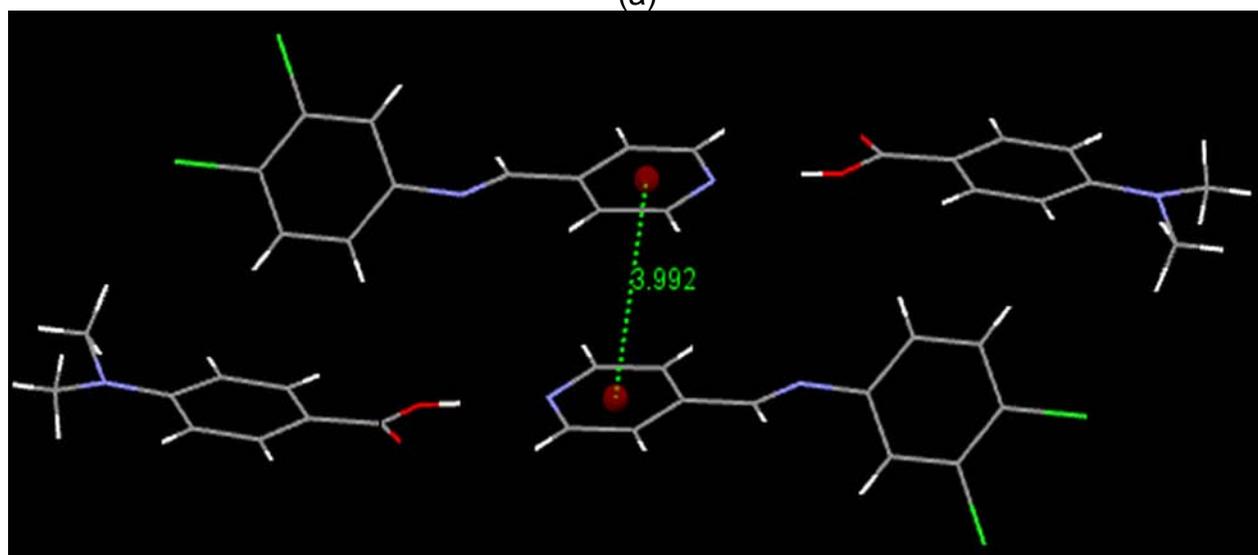
(b)

Figura 55. Interacciones entre supramoléculas dicloradas, (a) Cl...Cl y (b) H...Cl.

El hecho de que el enlace intermolecular que se forma entre los coformadores permita la existencia de una nueva especie estable, *i.e.* el cocrystal, abre la posibilidad para que los sitios de interacción restantes puedan interactuar entre ellos de manera distinta a lo hallado en el caso de los ligantes. Para ambas especies, la inclusión de un coformador que se una mediante un enlace de hidrógeno estable, vía el reconocimiento molecular entre el grupo ácido del anillo aromático y el N de la piridina, ocasiona que la interacción de apilamiento cambie de lugar debido a impedimentos estéricos, presentando un apilamiento entre anillos de piridina.



(a)



(b)

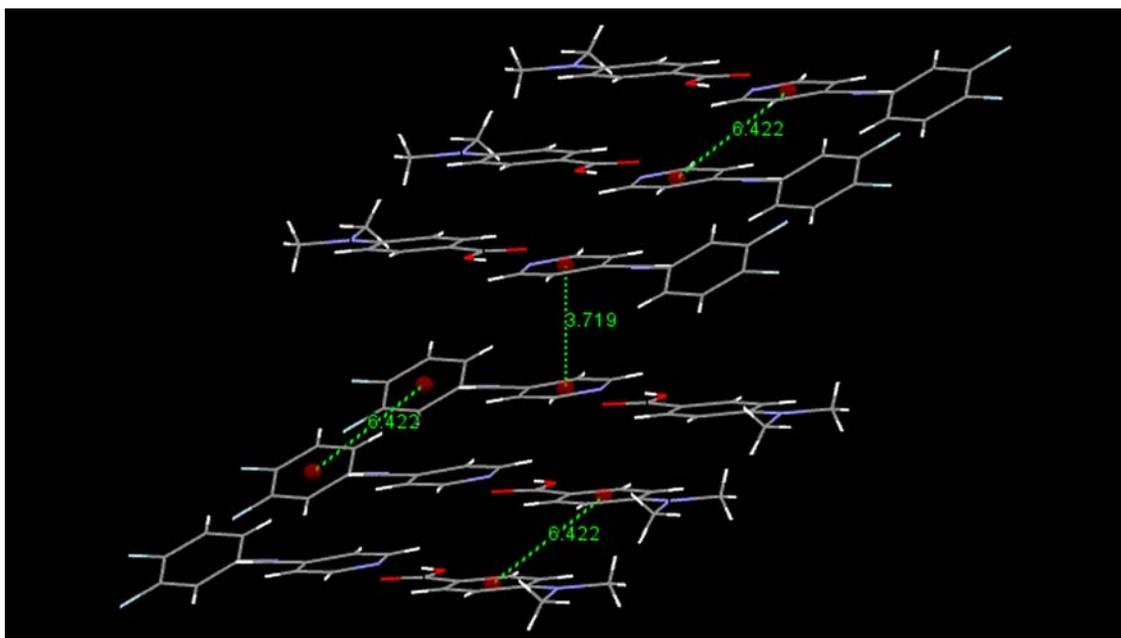
Figura 56. Interacción de apilamiento entre las supramoléculas dicloradas.

En ambos casos la interacción se da de manera antiparalela con distancias centroide / centroide de 3.719 y 3.992 Å para F y Cl respectivamente, mientras que el ángulo entre planos definidos por los anillos aromáticos es 0° .

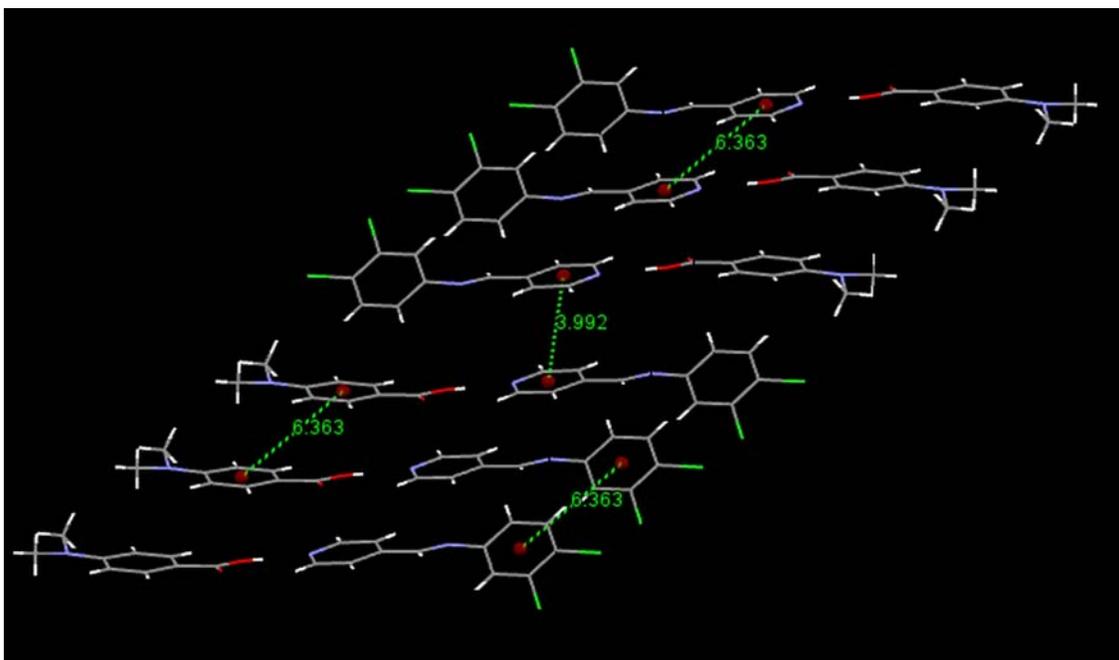
En el ligante diclorado la distancia centroide / centroide pasa de un valor de 3.619 Å, en el apilamiento por medio del anillo de 3,4-Clfenil a 3.992 Å, cuando la interacción es por medio de los anillos aromáticos de piridina. Es decir, la fuerza de repulsión es mayor en piridina respecto a 3,4-Clfenil cuando el ligante forma parte de un sistema supramolecular,

encontrándose el mismo comportamiento para el cocrystal con F. La inclusión de un tercer anillo aromático permite que el cocrystal adquiera rigidez, es decir, la energía rotacional de la supramolécula es menor que en los cocrystal con coformadores alifáticos, permitiendo además que pueda formar **interacciones de VdW** entre anillos aromáticos.

En el presente caso, las distancias de enlace centroide / centroide, son las mismas para todos los apilamientos entre anillos aromáticos, encontrando un valor de 6.422 y 6.363 Å para los cocrystal de fluor y cloro respectivamente, disminuyendo cuando aumenta la electronegatividad de los halógenos presentes en el ligante.



(a)



(b)

Figura 57. Interacción de VdW en las capas para cocristales difluorado y diclorado.

Los planos formados por cocristales mantienen su cohesión gracias a las fuerzas de VdW entre anillos, estos a su vez interactúan entre sí a través de las interacciones $C=O \cdots H(2)-C$ y apilamientos tipo π .

a) Análisis de la distribución de carga en el cocrystal formado por el ácido dimetilaminobenzoico y los ligantes difluorado y diclorado.

Las superficies de potencial electrostático para las moléculas que componen los cocristales, muestran que la distribución de carga sobre las moléculas del ácido dimetilaminobenzoico es prácticamente la misma en ambos cocristales, aún cuando los parámetros estructurales de distancia interatómicas sean diferentes.

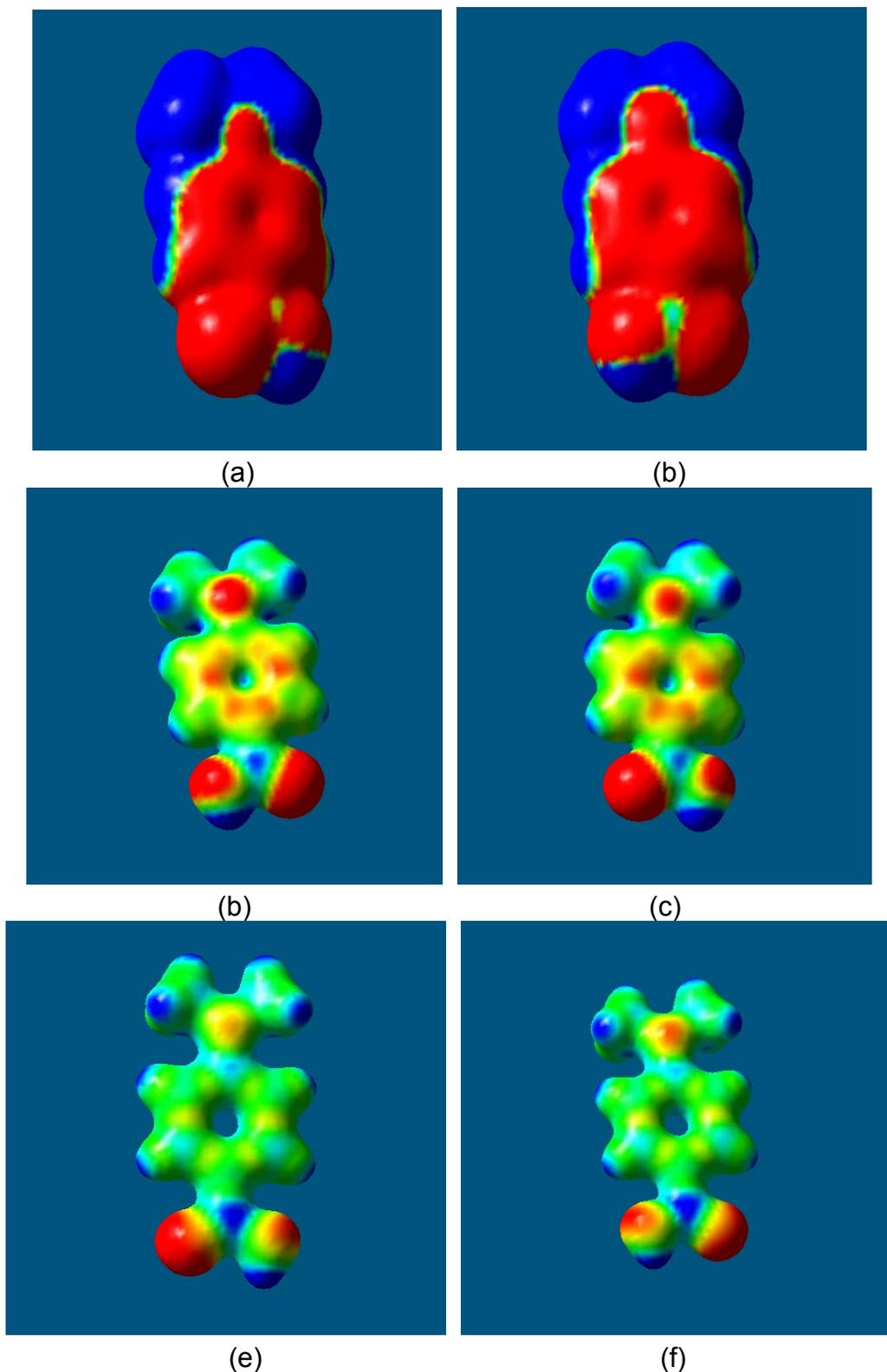
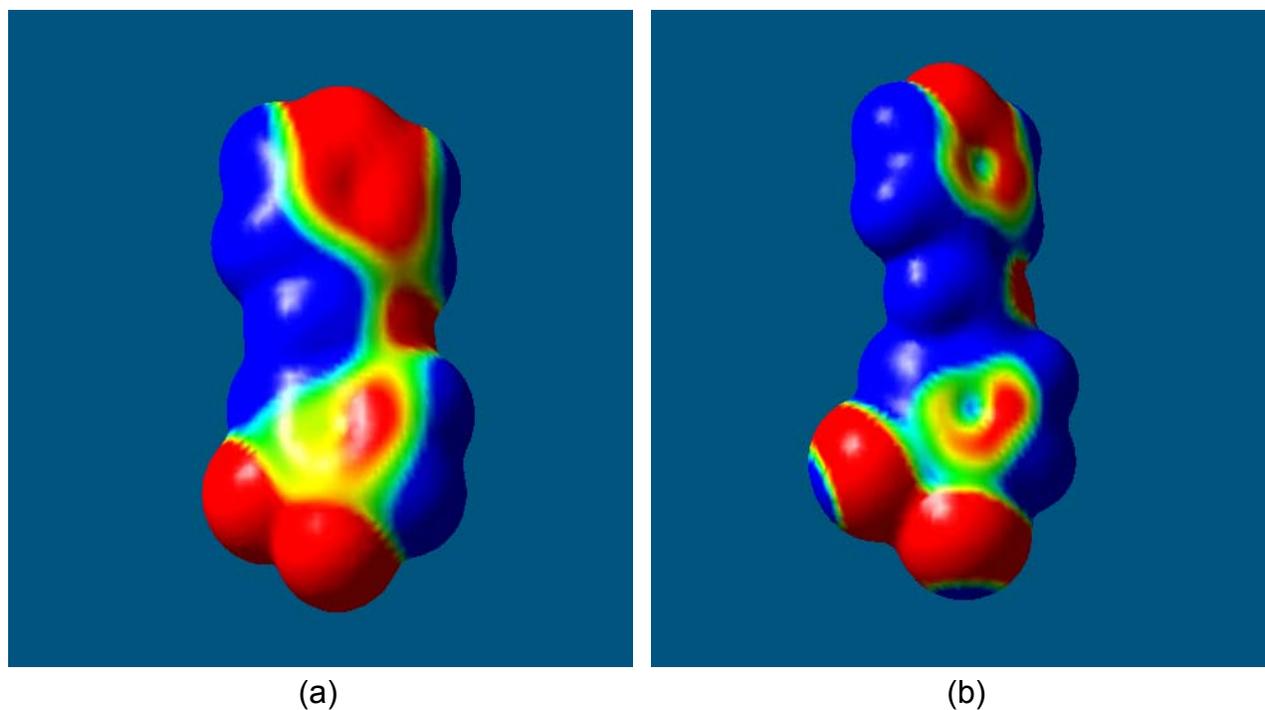


Figura 58. Superficies de potencial electrostático para ácido dimetilaminobenzoico en cocrystal con F [izquierda (a), (c) y (e)] y Cl [derecha (b), (d) y (f)]. *(a), (b) isovalor: 0.002, MO: 0.02; (c), (d) isovalor: 0.02, MO: 0.05; (e), (f) isovalor: 0.05, MO: 0.02.

En el caso de las bases de Schiff, se puede observar que existen zonas de potencial electrostático con signo negativo sobre los anillos aromáticos de 3,4-Xfenil en ambos casos, en particular para el ligante diclorado esta característica aparece por debajo del anillo aromático de 3,4-Clfenil, a diferencia de lo encontrado para ese mismo ligante en el sistema compuesto por solo dichas moléculas, en el cual se encontraba una zona de carga similar en el lado opuesto del ya mencionado anillo. Llama la atención el hecho de que los átomos de F, prácticamente no muestran anisotropía de carga sobre sí mismos, estando cargados negativamente con un carácter predominante donador. Esto es debido al tamaño del átomo de F, ya que presenta un valor menor del radio de VdW que para Cl.

La distribución de carga sobre los átomos de Cl en el ligante para el cocrystal diclorado presenta dos zonas de contacto, una positiva en color azul sobre la zona axial paralela a la dirección del enlace C-Cl (aceptor) y una zona de contacto negativa en color rojo sobre la zona equatorial perpendicular al enlace interatómico (donador), Figura 59 c.



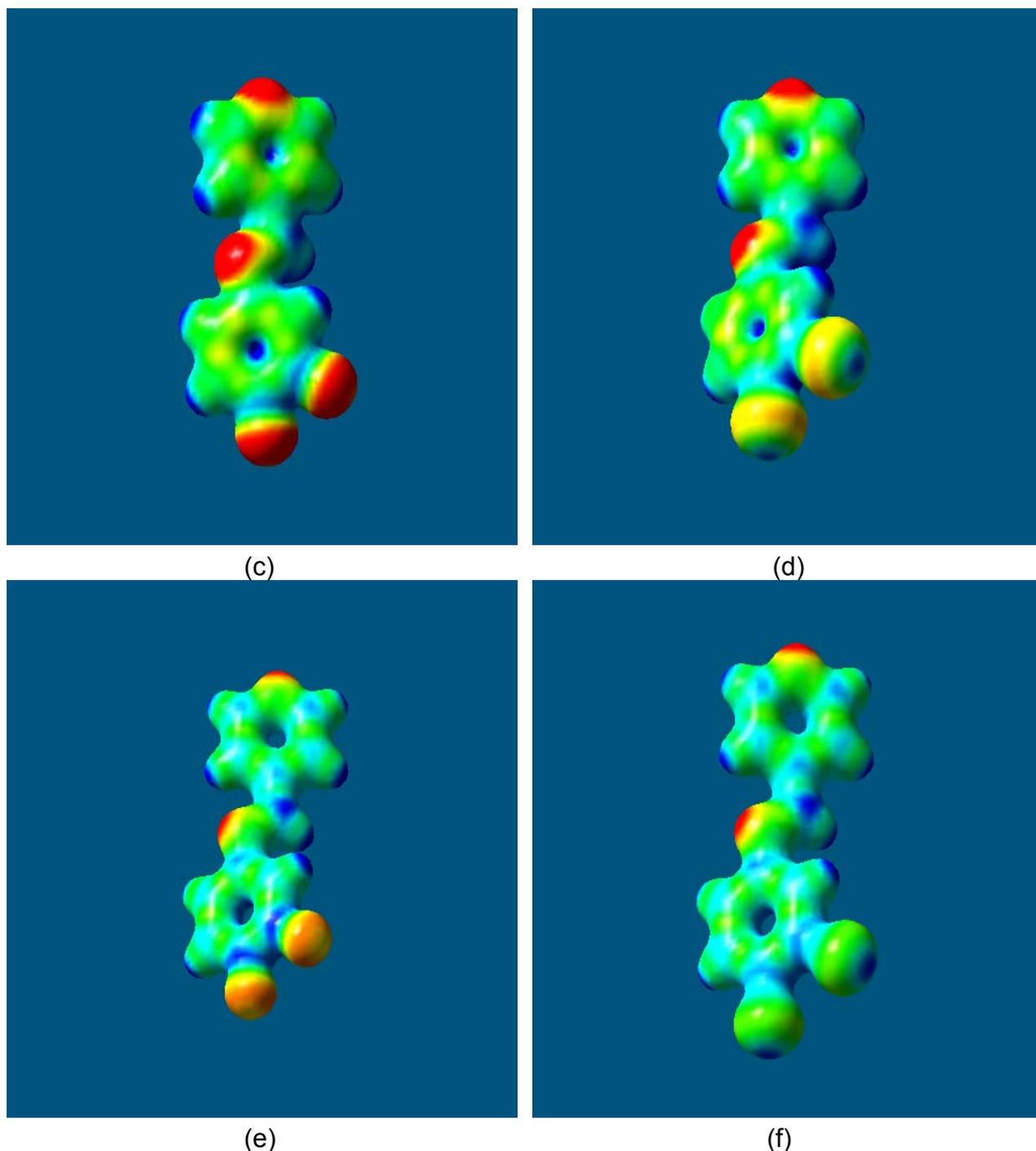


Figura 59. Superficies de potencial electrostático para LF [izquierda (a), (c) y (e)] y LCI [derecha (b), (d) y (f)] en cocrystal. *(a), (b) isovalor: 0.002, MO: 0.02; (c), (d) isovalor: 0.02, MO: 0.05; (e), (f) isovalor: 0.05, MO: 0.02.

La ausencia de una anisotropía de carga marcada sobre los átomos de F en el cocrystal, da indicios del por que se favorecen las interacciones $X\cdots H$, sobre las $X\cdots X$ encontradas en el cocrystal formado por el ligante diclorado. En este último caso, la distribución de carga sobre

los Cl es distinta, explicando la formación de dos interacciones distintas en el cocrystal con Cl ($\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ y $\text{Cl}\cdots\text{H}$).

La proyección de las superficies de potencial electrostático en dos dimensiones para el enlace de hidrógeno, muestra en ambos casos que existe una distribución continua de carga entre los átomos de nitrógeno de piridina y el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo sobre el ácido carboxílico, mientras que entre el oxígeno del segmento $\text{C}=\text{O}$ y el hidrógeno 2 del anillo, se encuentra una distribución de carga con signo negativo.

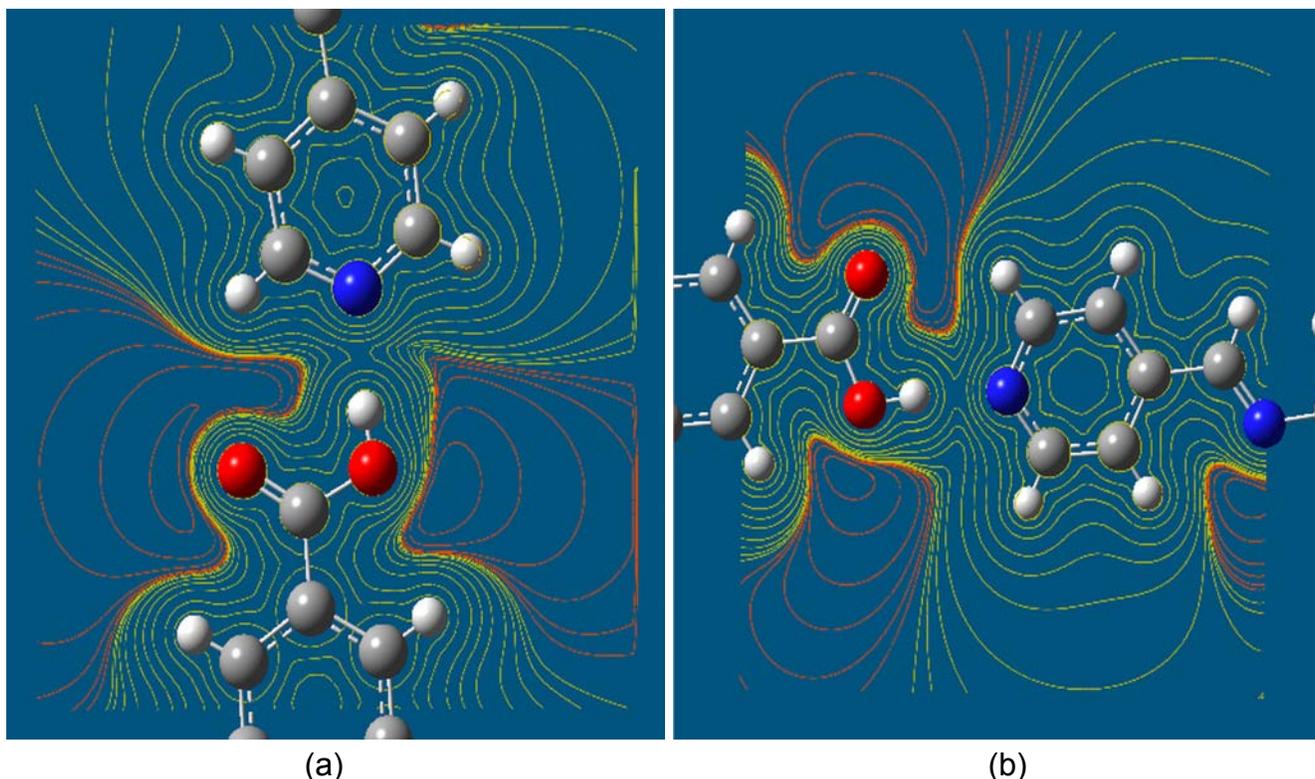


Figura 60. Distribución de carga, superficie de potencial electrostático en dos dimensiones para el enlace de hidrógeno en los cocrystalos formados por el ácido dimetilaminobenzoico y LF y LCl.

b) Análisis de la interacción de apilamiento tipo π en cocrystalos.

A diferencia de lo encontrado para los ligantes en solitario, en los cocrystalos, se encuentra que la distribución electrónica sobre el ácido dimetilaminobenzoico es la que corresponde a los orbitales de menor energía (LUMO), mientras que los de mayor energía (HOMO) se encuentran sobre el anillo de piridina.

Es importante hacer notar que la inclusión de una segunda molécula, que forma una especie química nueva y estable, da lugar a una redistribución de las configuraciones electrónicas, respecto de las encontradas en los ligantes solos. Encontrando que la distribución electrónica de los orbitales HOMO se sitúa sobre el grupo de átomos que dan lugar al apilamiento, presentando delocalización en algunos casos; en el cocrystal que presenta la menor distancia interplanar entre anillos aromáticos (difluorado), se encuentra una distribución electrónica entre los átomos que forman el anillo de piridina para los orbitales HOMO, es decir, los electrones están delocalizados; situación que no se observa en el cocrystal diclorado, debido al aumento de la distancia centroide / centroide. Es decir solo en el cocrystal con fluor la interacción de apilamiento π es de carácter atractivo. Por otra parte, las superficies de potencial electrostático muestran que la distribución de carga entre los anillos aromáticos de piridina en el dímero son continuas y similares a las que se presentan en acoplamientos entre momentos cuadrupolares, correspondiendo con una componente electrostática de carácter repulsivo.

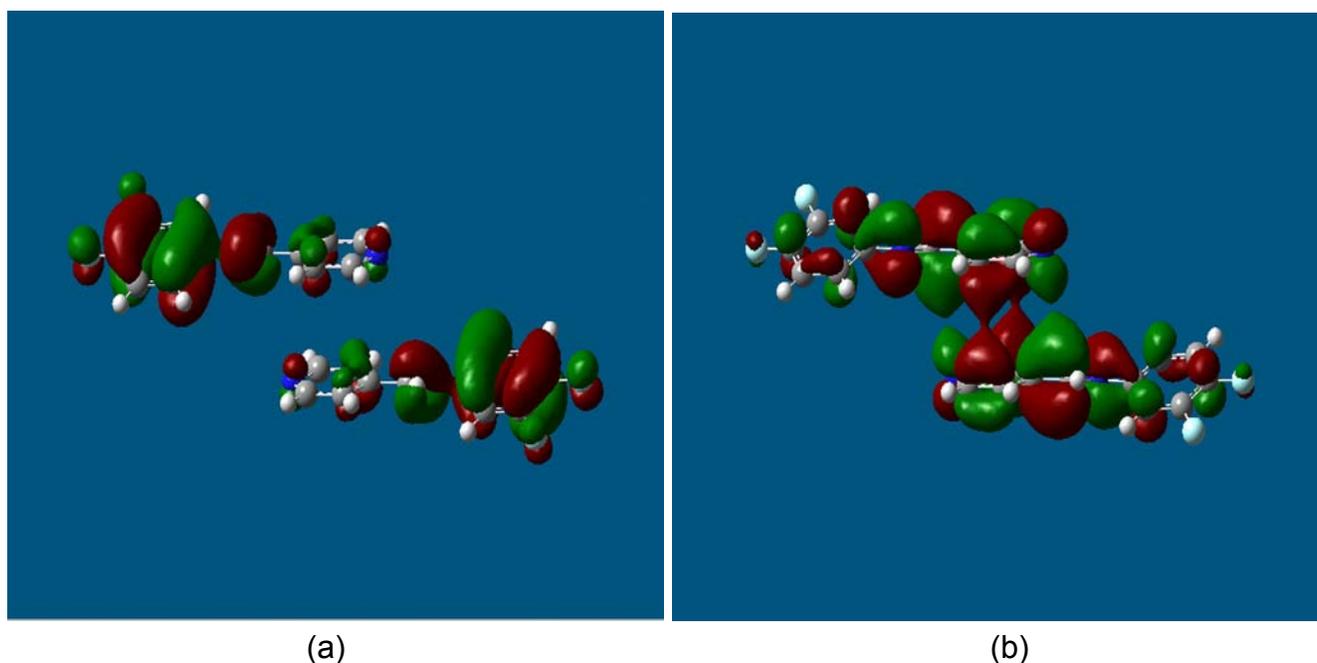
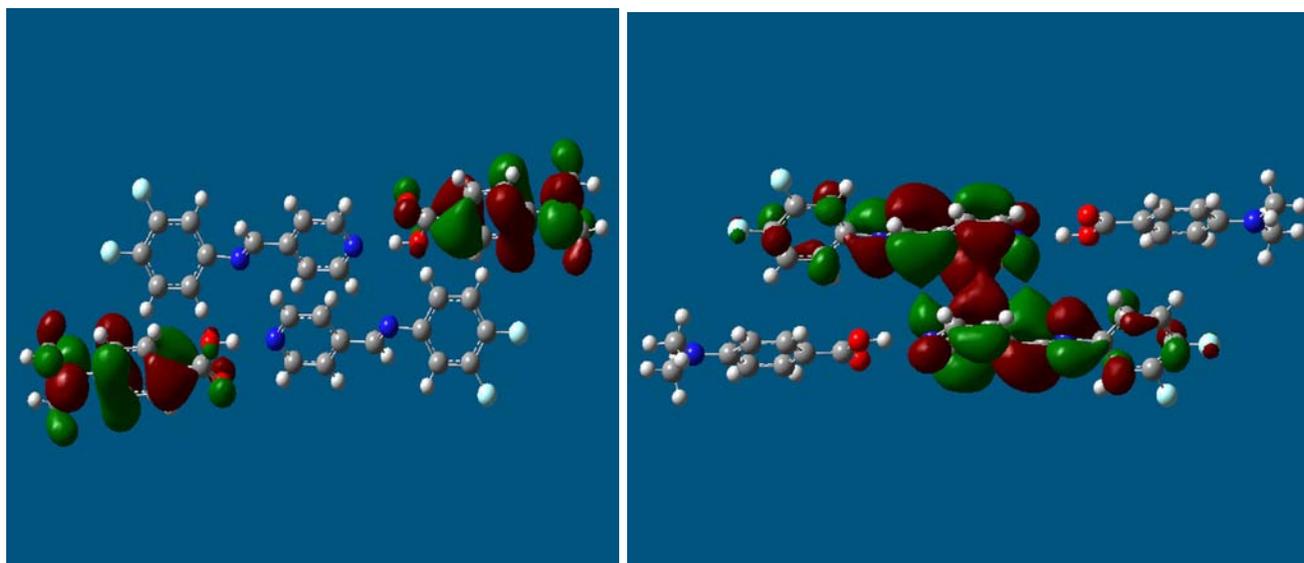


Figura 61. LUMO (112) (a) y HOMO (113) (b) en cocrystal difluorado; isovalor 0.02.



(a)

(b)

Figura 62. LUMO (200) (a) y HOMO (201) (b) en cocrystal difluorado; isovalor 0.02.

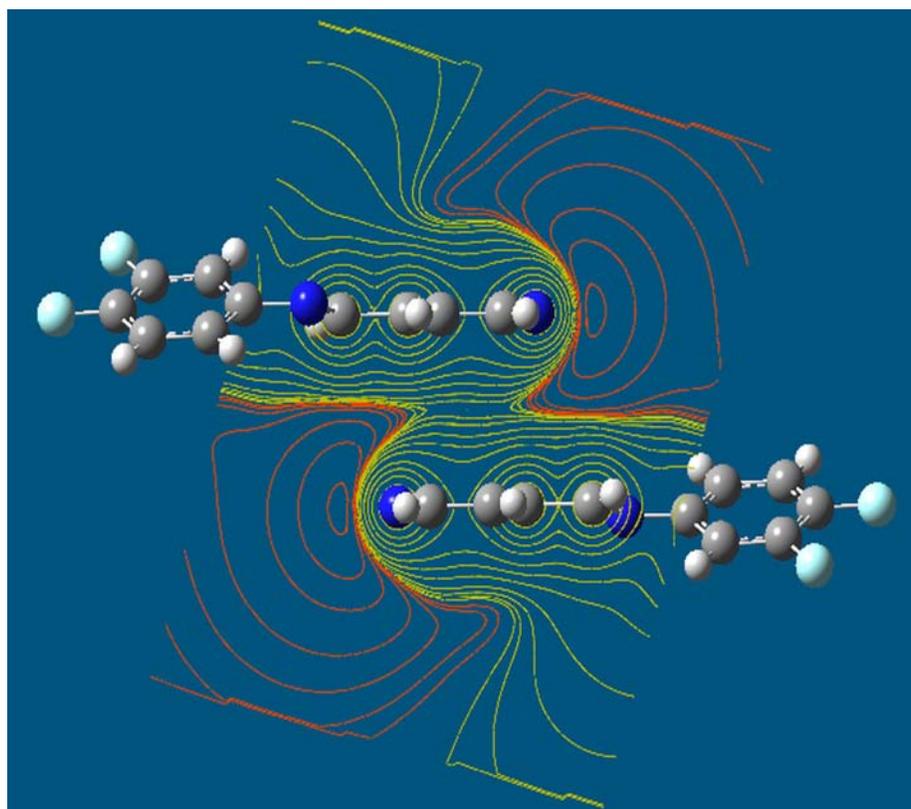
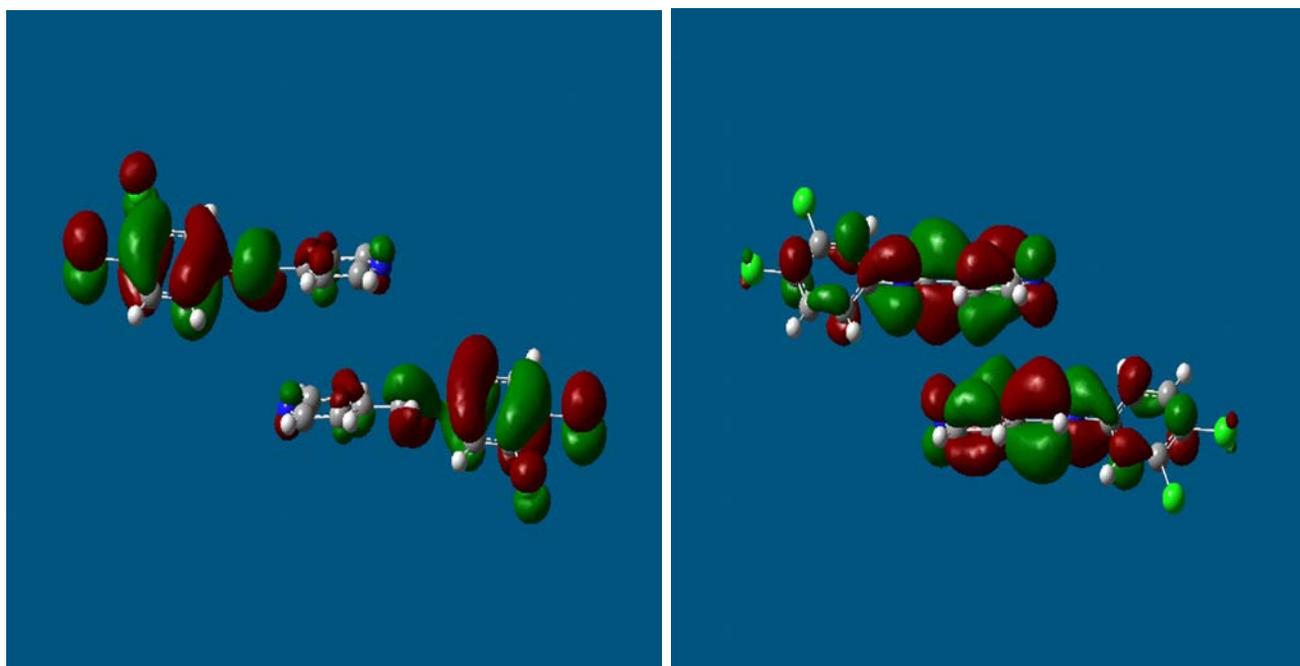
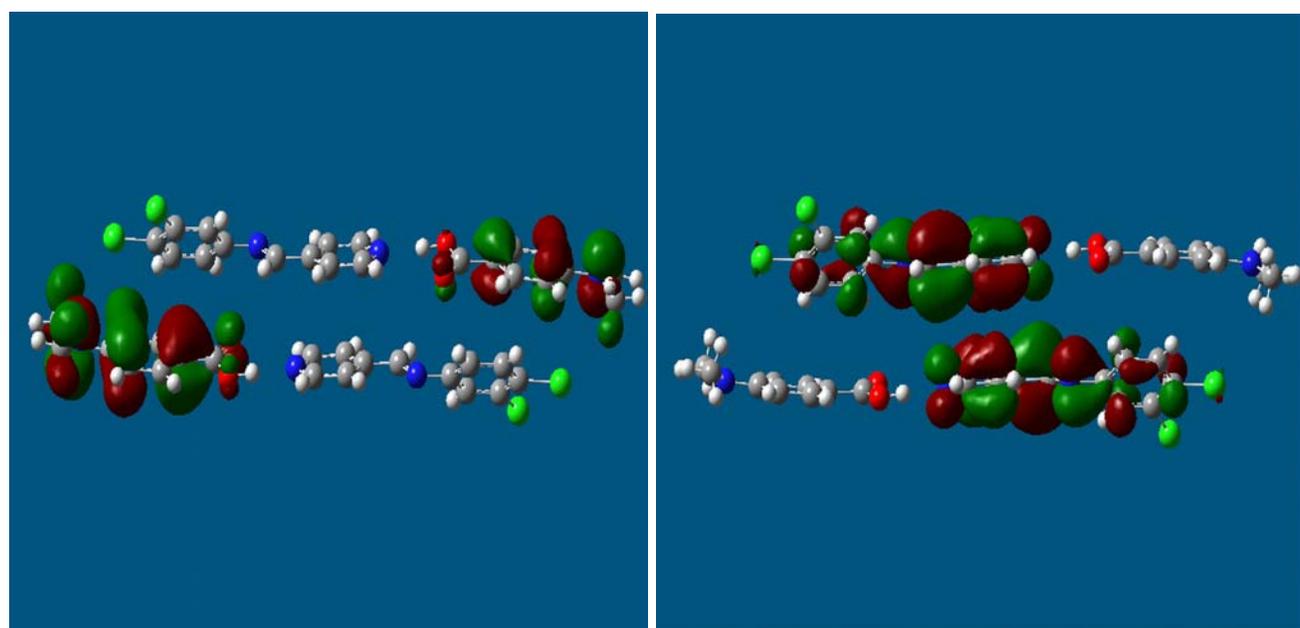


Figura 63. Superficie de potencial electrostático en el plano centroide / centroide en cocrystal para LF; isovalor 0.002.



(a) (b)
Figura 64. LUMO (128) (a) y HOMO (129) (b) en cocrystal diclorado; isovalor 0.02.



(a) (b)
Figura 65. LUMO (216) (a) y HOMO (217) (b) en cocrystal diclorado, isovalor 0.02.

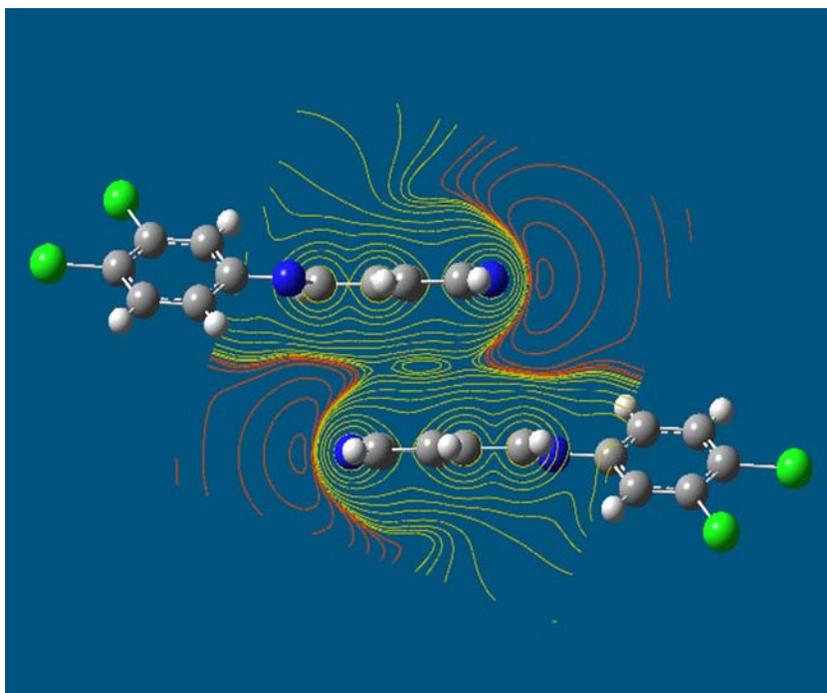


Figura 66. Superficie de potencial electrostático en el plano centroide / centroide en cocrystal para LCI, isovalor 0.002.

CONCLUSIONES.

La obtención de la serie de bases de Schiff de fórmula general (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina (X = F, Cl, Br), es posible por medio de tres rutas sintéticas distintas, produciendo productos con distinto grado de pureza. Para LF y LCl la reacción se da de manera espontánea en ausencia de disolvente y ácido, obteniendo el más alto grado de pureza por este medio. Cuando además se aplica cavitación se obtiene una pureza del 89% en el primero y del 43% para el segundo. En ninguno de los casos anteriores la presencia de agua influye de manera importante en el proceso de síntesis. La obtención de LBr requiere que la reacción se lleve a cabo en una mezcla tolueno / etanol en presencia de un ácido fuerte (H_2SO_4), obteniendo un precipitado color *gris pálido* con un porcentaje de rendimiento del 58.3%.

La serie de bases de Schiff obtenida, presenta solubilidades iguales en los disolventes usados, independientemente del halógeno presente en la molécula, en específico para los disolventes que tienen valores de P_{vapor} grandes como CH_2Cl_2 y acetona se obtienen sólidos cristalinos de menor tamaño y más rápido en aquellos donde el valor de la constante es mucho menor que en estos casos, p. ej. MeOH. La relación entre la constante C_p , constante dipolar y el crecimiento cristalino no pudo ser determinada. Aún cuando los disolventes presentan en su estructura un átomo o grupo funcional que pueda formar una interacción intermolecular con el ligante, la obtención de estructuras cristalinas donde se favorezca una interacción preferencial no es posible. En general la obtención de un sólido cristalino depende de la cantidad de muestra, la capacidad de evaporación del disolvente y la ausencia de interferencias mecánicas, pudiendo favorecer la obtención de un sólido cristalino por cavitación en algunos casos.

En el sistema (E)-N-(3,4-Xfenil)-1-(4-piridinil)metimina y en el cocrystal formado con el ácido dimetilaminobenzoico para LF y LCl, la distancia de la interacción de apilamiento π depende de la electronegatividad de los halógenos presentes en el anillo de 3,4-Xfenil, aumentando conforme disminuye la misma, encontrando dímeros moleculares unidos a través de un apilamiento π entre anillos de 3,4-Xfenil, para distancias de 3.619 Å y 3.632 Å, en LCl y LBr, y de 3.719 Å y 3.993 Å por medio de anillos de piridina para los cocrystal formados entre LF y LC con el ácido dimetilaminobenzoico. En todos los casos, la interacción es esencialmente

electrostática y de carácter repulsivo, encontrando solo una componente atractiva para LCl y el cocrystal de LF con el ácido dimetilaminobenzoico, debida a la delocalización electrónica sobre los anillos aromáticos que forman el apilamiento.

La formación del enlace de hidrógeno con ácidos carboxílicos aromáticos **para** sustituidos, se favorece en todos los casos, sin que influya de manera relevante la identidad del sustituyente en la posición **para** al ácido carboxílico y el método de obtención, modificando solo la capacidad para formar un segundo enlace de hidrógeno en el segmento $C=O\cdots H-C$, del grupo funcional ácido carboxílico y uno de los hidrógenos adyacentes al átomo de nitrógeno en el anillo de piridina, encontrando diferentes valores de transmitancia para la banda del carbonilo en el cocrystal dependiendo del coformador usado. En ácidos dicarboxílicos solo aquellos que contienen un número impar de átomos de carbono en la cadena alifática forman un enlace de hidrógeno, sin poder asignar una causa a dicho fenómeno. Por otra parte la formación del enlace $N(Py)\cdots H-O$ no depende de las cargas atómicas que presenta el hidrógeno del grupo ácido para todos los coformadores usados. La formación de interacciones $X\cdots H$ y $X\cdots X$ dependen de la distribución de carga sobre los halógenos que forman el enlace. Cuando se presenta anisotropía de la distribución de carga sobre el halógeno, se favorecen las interacciones $X\cdots X$, encontradas en LCl, LBr y el cocrystal de LCl con el ácido dimetilaminobenzoico, mientras que cuando esta característica esta ausente se encuentran preferencialmente interacciones $X\cdots H$, como en el caso del cocrystal de LF con el ácido dimetilaminobenzoico. La distancia de dichas interacciones depende de la electronegatividad y el volumen del halógeno involucrado en el enlace, aumentando cuando disminuye la primera y aumenta la segunda. Por otra parte, la anisotropía de carga sobre el halógeno depende del volumen atómico y la posición que ocupan en el anillo aromático.

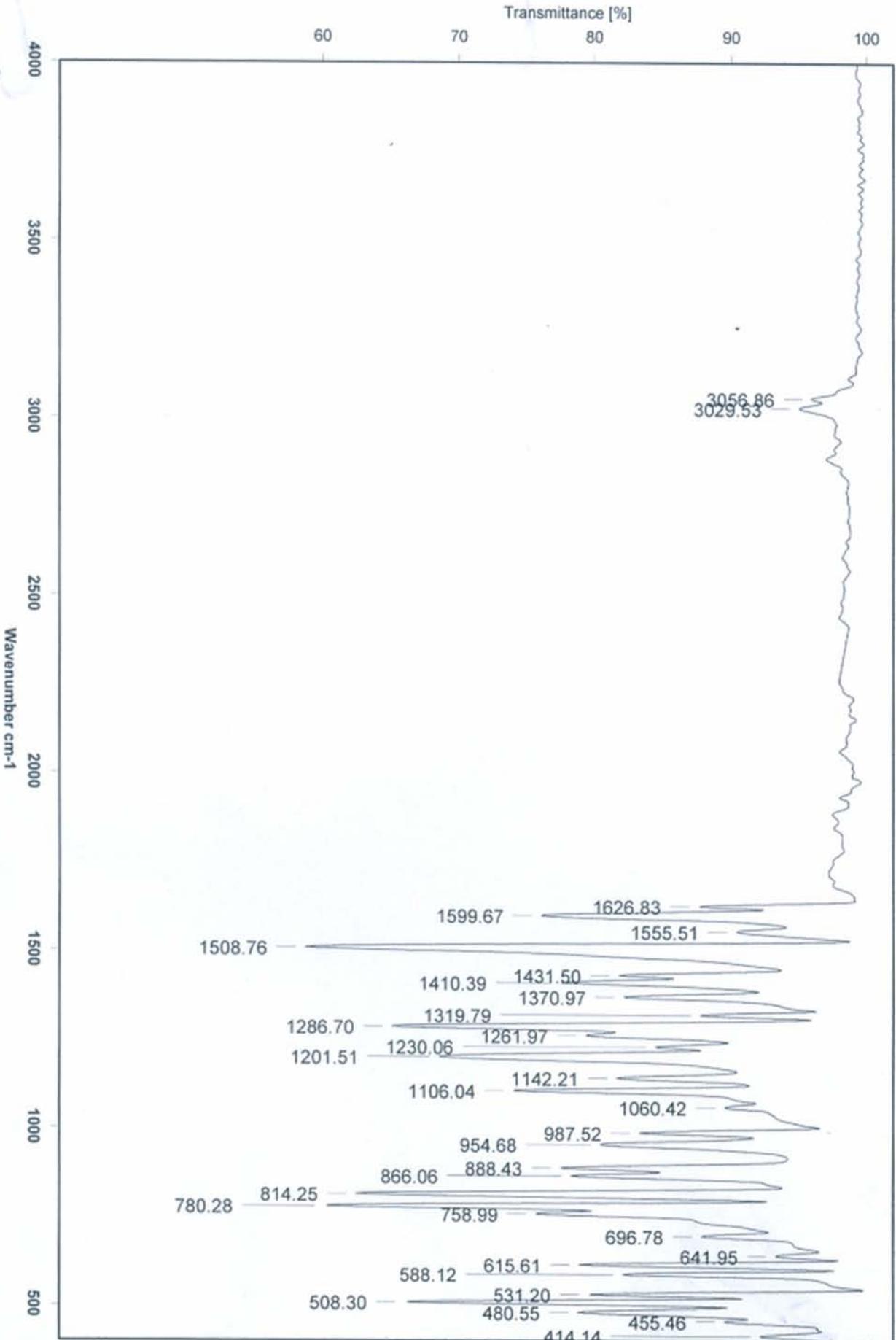
Por último, la formación de una interacción intermolecular estable no es una condición suficiente para obtener un monocristal, solo influyendo en el caso de los sistemas estudiados la identidad del grupo funcional, estando favorecido para los cocrystal de LF y LCl con los cofactores metilamino, dimetilamino y acetilamino. La interacción de apilamiento $\pi\cdots\pi$ se favorece sobre las demás debido a que la molécula cuenta con más sitios de interacción de apilamiento y a que estas zonas de interacción abarcan mayor área sobre la molécula, es decir, la inclusión de más anillos aromáticos en el sistema supramolecular ocasiona que se forme al menos una interacción de apilamiento $\pi\cdots\pi$.

Apéndice A
IR, EM, RX, RMN¹H, ¹³C y ¹⁹F



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-004_14\1854.0

Dr. J. Valdes

3.4F-4Py

ATR

RPM

08/10/2014

IQ.13.fid

Instituto de Química UNAM RG

Dr. J. Valdes - Rodrigo

Clave: 3,4 F 4Py

No registro : 1382

Experimento: 1H

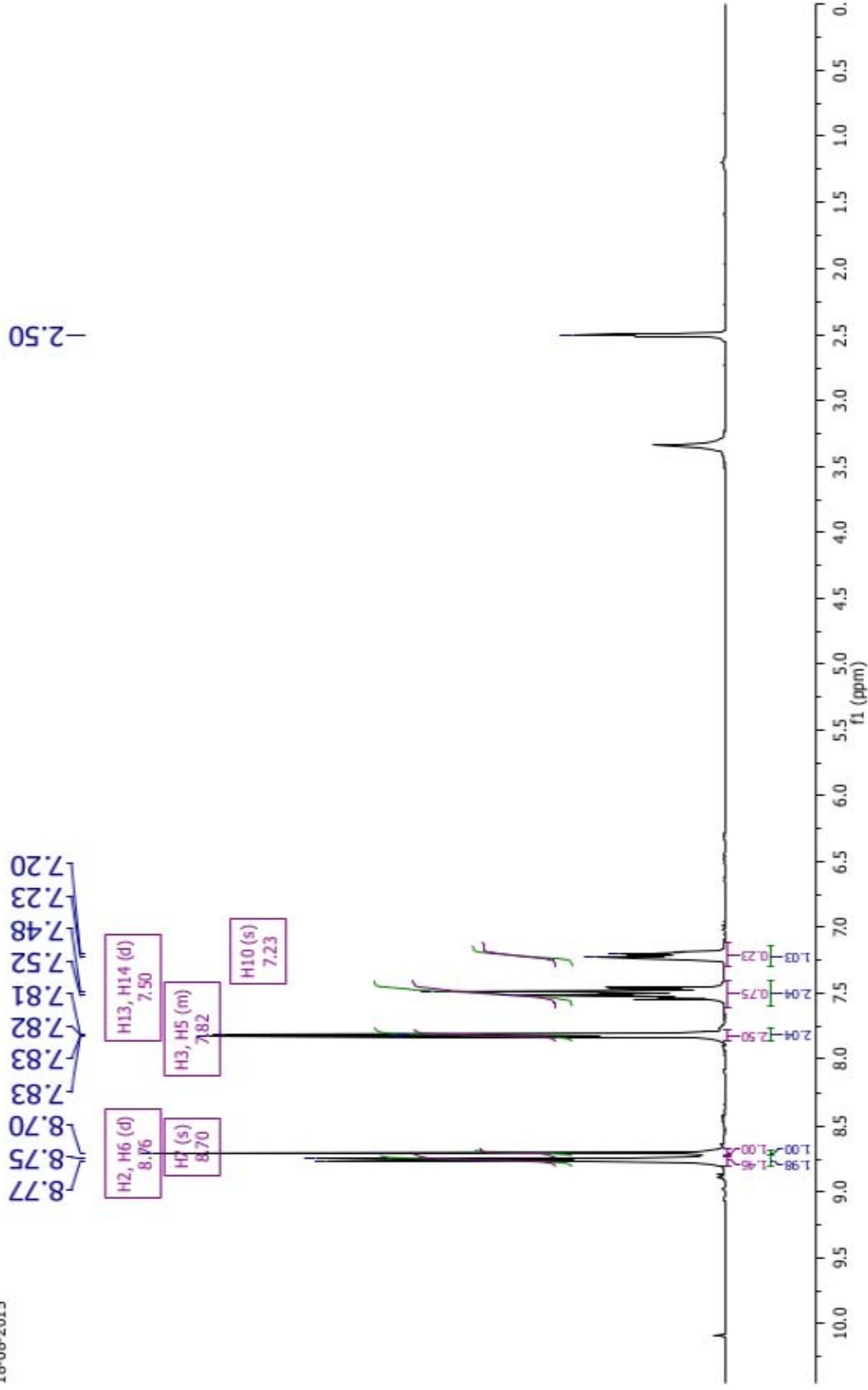
Disolvente: DMSO

Bruker-Avance (F) 300 MHz

18-08-2015

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H).

-2.50 DMSO-d6



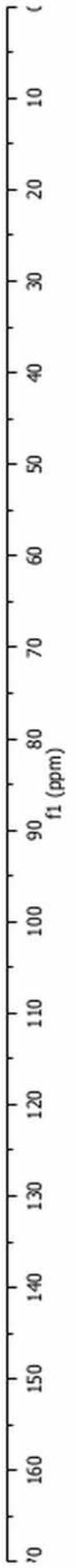
IQ.18.fid ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 160.71 (d, J = 1.6 Hz), 150.47, 148.75 – 146.18 (m), 142.04, 122.19, 120.06 – 118.49 (m), 117.82 (d, J = 18.0 Hz), 110.17 (d, J = 18.0 Hz).
 Instituto de Química UNAM RG
 Dr. J. Valdes - Rodrigo
 Clave: 3,4 F 4Py
 No registro : 1382
 Experimento: 13C
 Disolvente: DMSO
 Bruker-Avance (F) 300 MHz
 18-08-2015

—39.52 DMSO-d6

160.72
 160.70
 150.47
 148.09
 147.91
 147.50
 147.45
 147.41
 147.36
 146.79
 146.62
 142.04
 122.19
 118.77
 118.73
 118.68
 117.94
 117.70
 110.29
 110.05

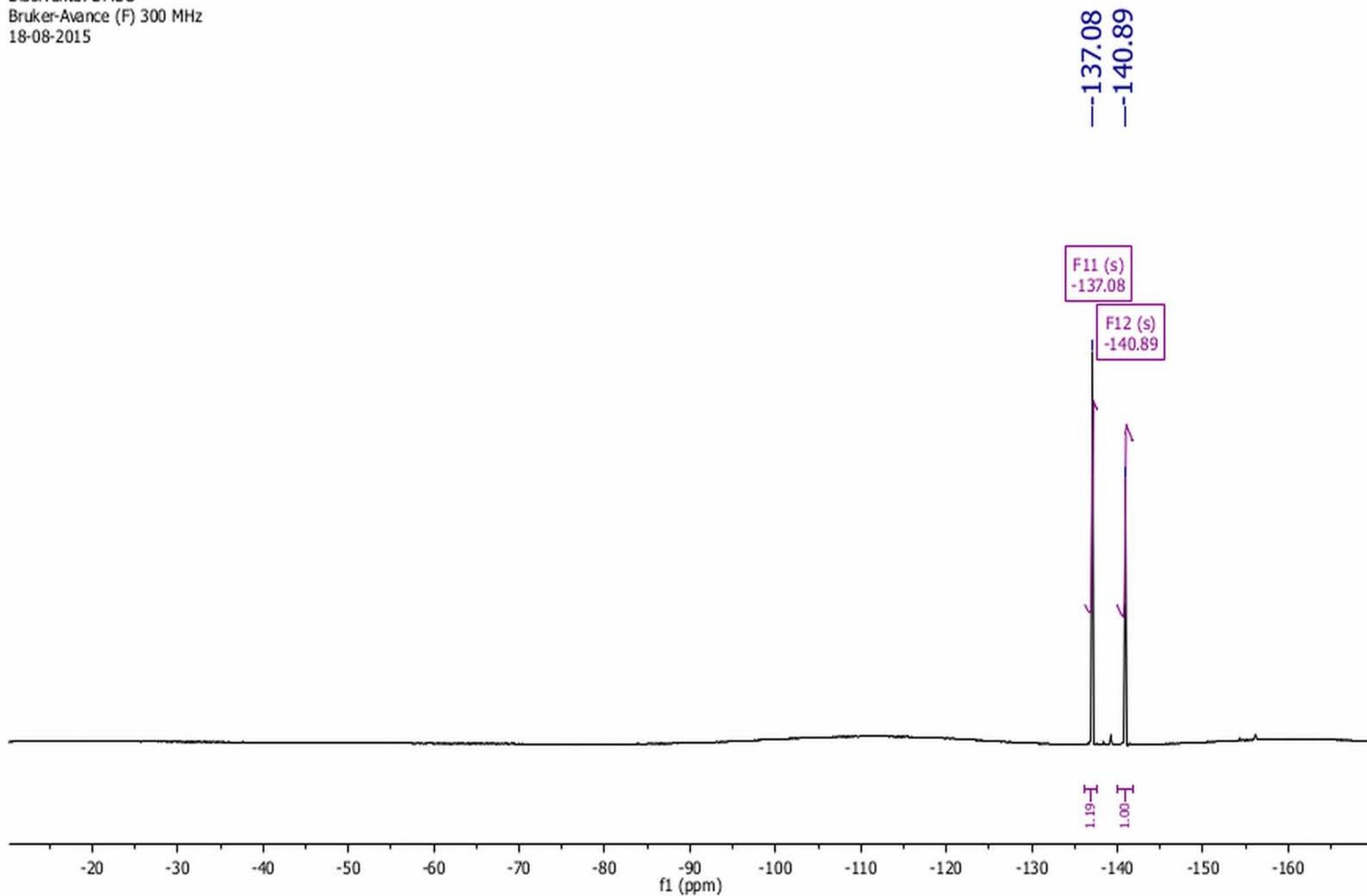
C2, C6, C11, C12 (m)
 150.47
 C7 (d)
 160.71
 C4, C9 (m)
 147.39
 C14 (m)
 118.73
 C3, C5 (m)
 122.19
 C10 (d)
 110.17
 C13 (d)
 117.82

1.00
 2.63
 0.73
 2.12
 1.05
 1.02
 0.97



IQ.12.fid
Instituto de Quimica UNAM RG
Dr. J. Valdes - Rodrigo
Clave: 3,4 F 4Py
No registro : 1382
Experimento: 19F (282.11 MHz)
Disolvente: DMSO
Bruker-Avance (F) 300 MHz
18-08-2015

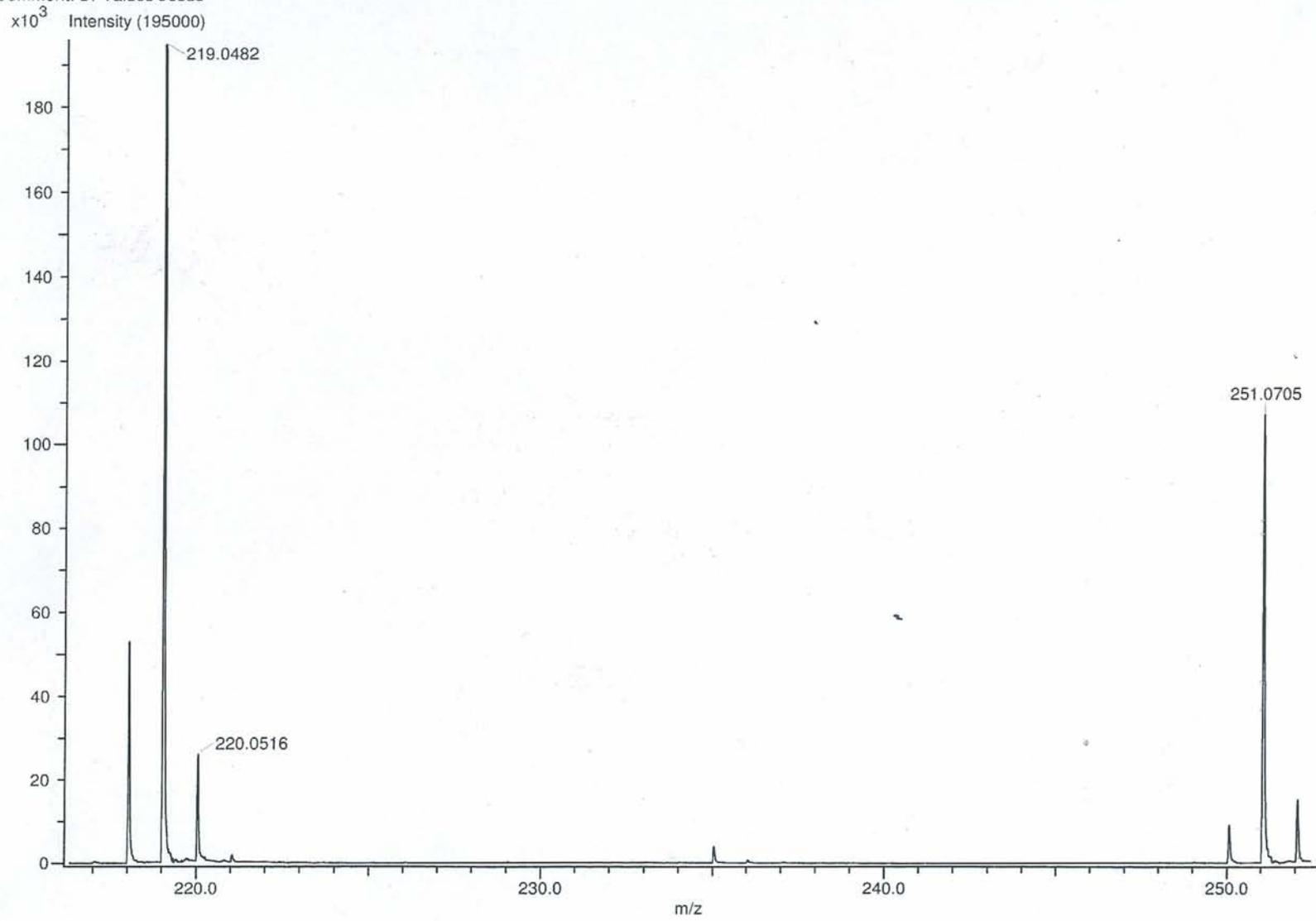
^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -137.08 , -140.89 .



Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.26..0.29)
Comment: Dr Valdes Jesus

Acq. Data Name: 2616 3,4F-4Py

Experiment Date/Time: 10/7/2014 6:30:33 PM

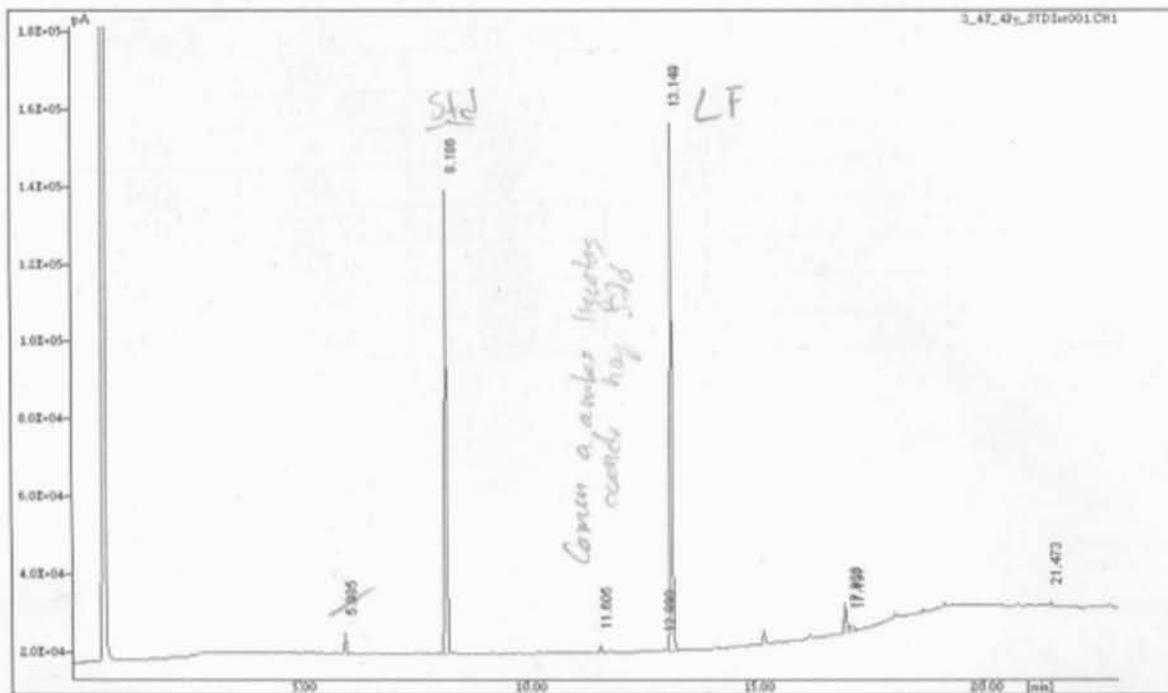




Laboratorio de Cromatografía
LSA del Instituto de Química, UNAM
Certificado ISO 9001:2008 RSGC 238

Informe de Resultados

23 de noviembre de 2015



Archivo : C:\HP3398A\datos\3_4F_4Py_STD Int001.CH1

Operador : Lucero Rios

Nombre del sistema : Agilent 6890

Información : 3, 4F, 4Py + Std Interno 151113-vmj-02 Mezcla B1-C

Columna AT-5 30 m x 0.25 mm 0.1 um espesor de película

Temperatura inyector 300 °C Temperatura FID 300 °C

Horno 100 °C [3 min.] 10°C/min. hasta 250°C [5 min.]

Flujo 3.0 mL/min de H2, Split 100

Fecha de inyección : 18-Nov-2015 15:08:00

Tiempo de adquisición : 23.00 [min.]

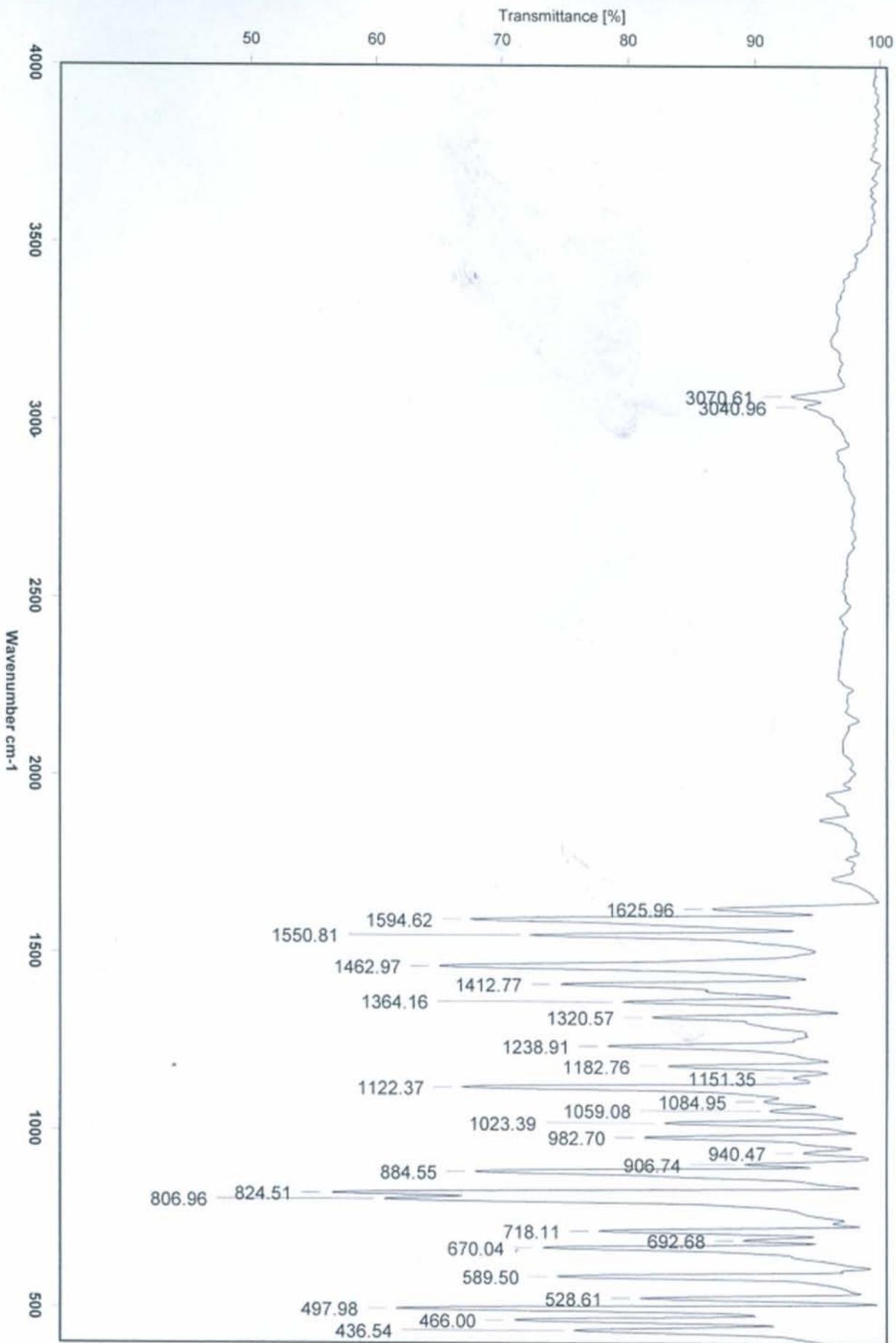
Método de Control : JESUS VALDES

Modo de Cálculo : % Área



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-004_14\2049.0

Dr. J. Valdes 3,4Cl-4Py

ATR RPM

04/11/2014

IQ.13.fid
Instituto de Quimica, UNAM RG
Dr. J. Valdes - Rodrigo
Clave: 3,4-Cl,4-Py
No registro 1616
Experimento : 1H
Disolvente: DMSO
Bruker Avance 300 MHz
11-09-2015

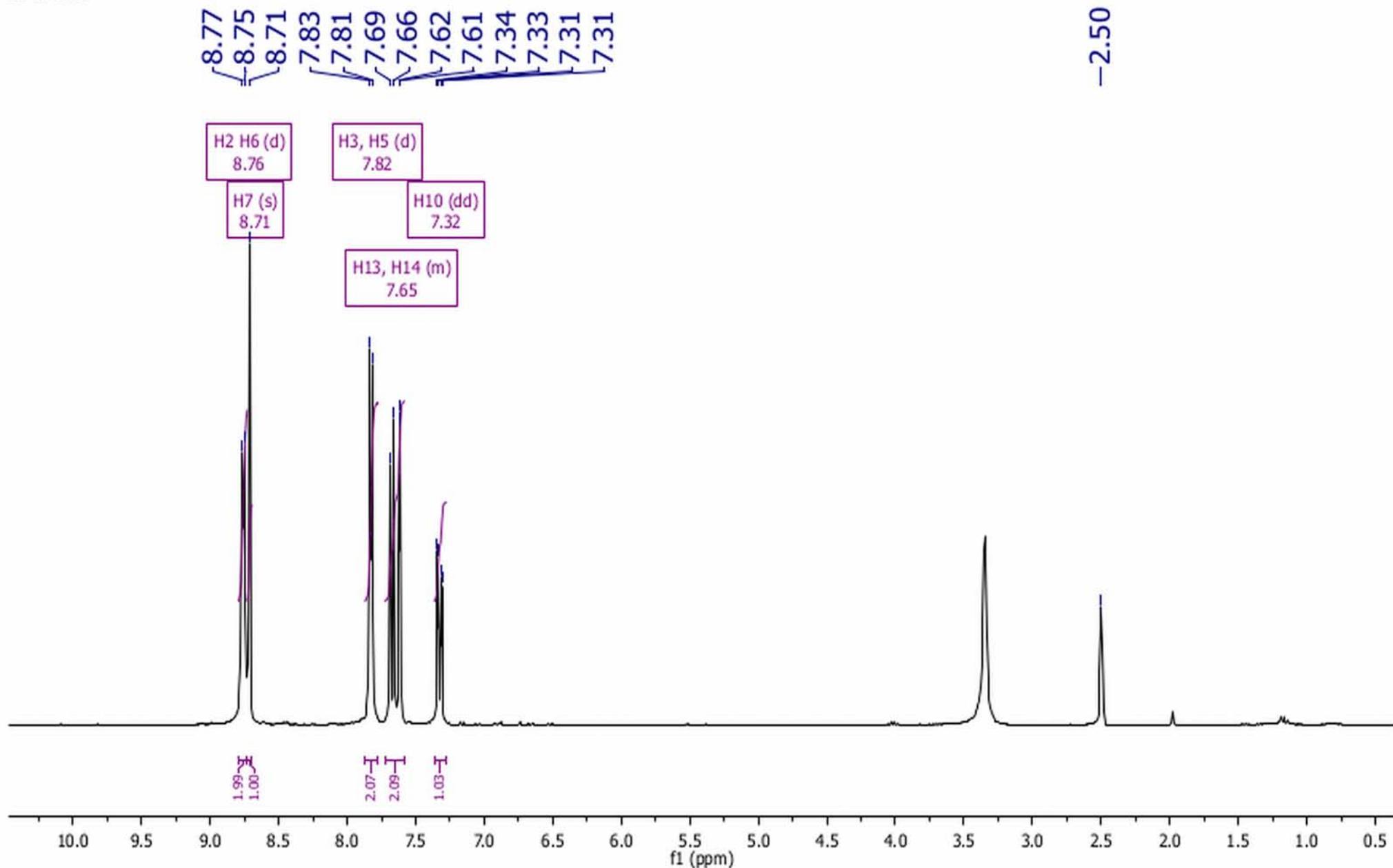
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d) δ 8.76 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.72 – 7.58 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H).

8.77
8.75
8.71
7.83
7.81
7.69
7.66
7.62
7.61
7.34
7.33
7.31
7.31

H2 H6 (d)
8.76
H7 (s)
8.71
H3, H5 (d)
7.82
H10 (dd)
7.32
H13, H14 (m)
7.65

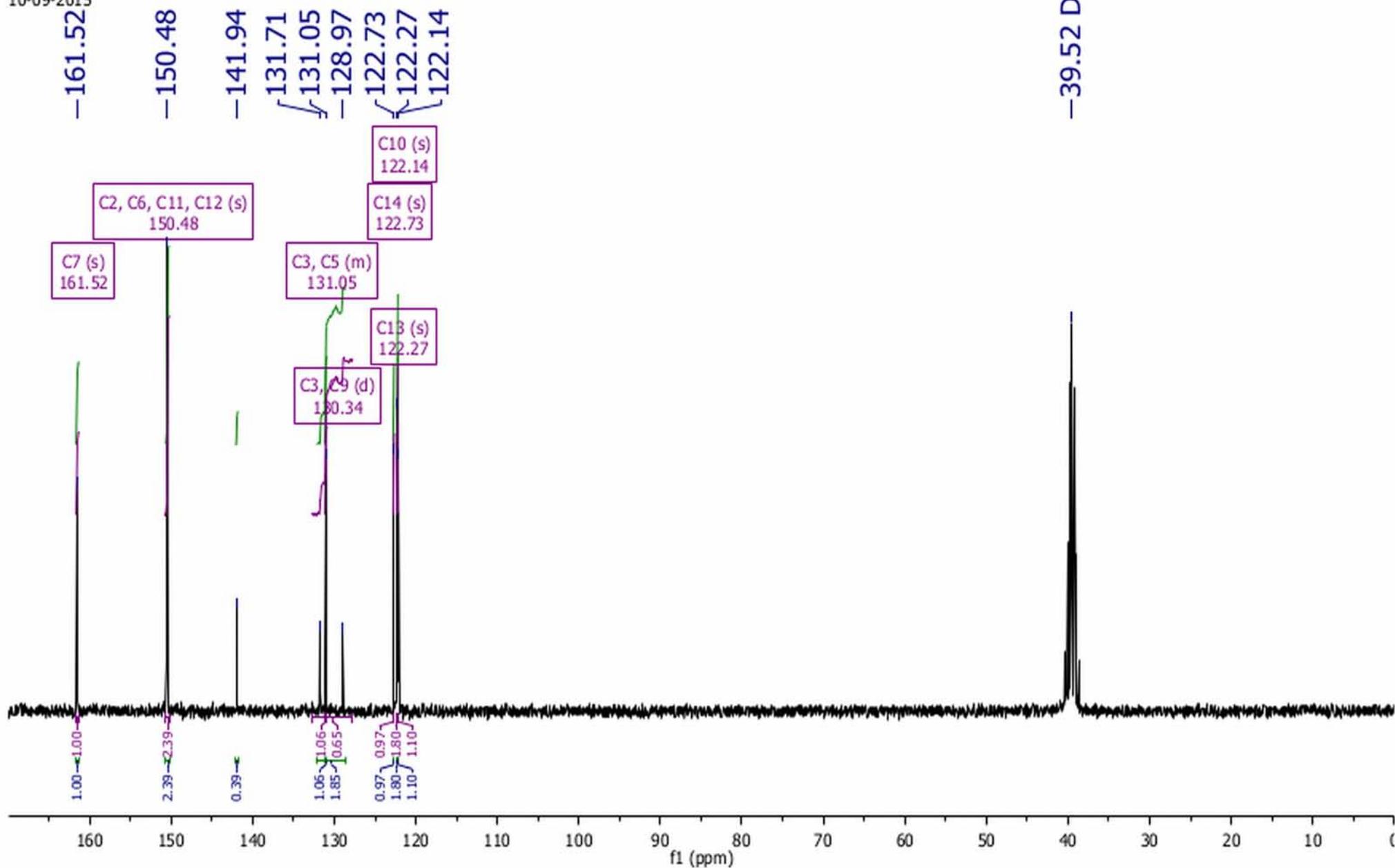
1.99
1.01
2.07
2.09
1.03

-2.50 DMSO- d_6



IQ.18.fid
Instituto de Quimica, UNAM RG
Dr. J. Valdes - Rodrigo
Clave: 3,4-Cl,4-Py
No registro 1616
Experimento : 13C
Disolvente: DMSO
Bruker Avance 300 MHz
10-09-2015

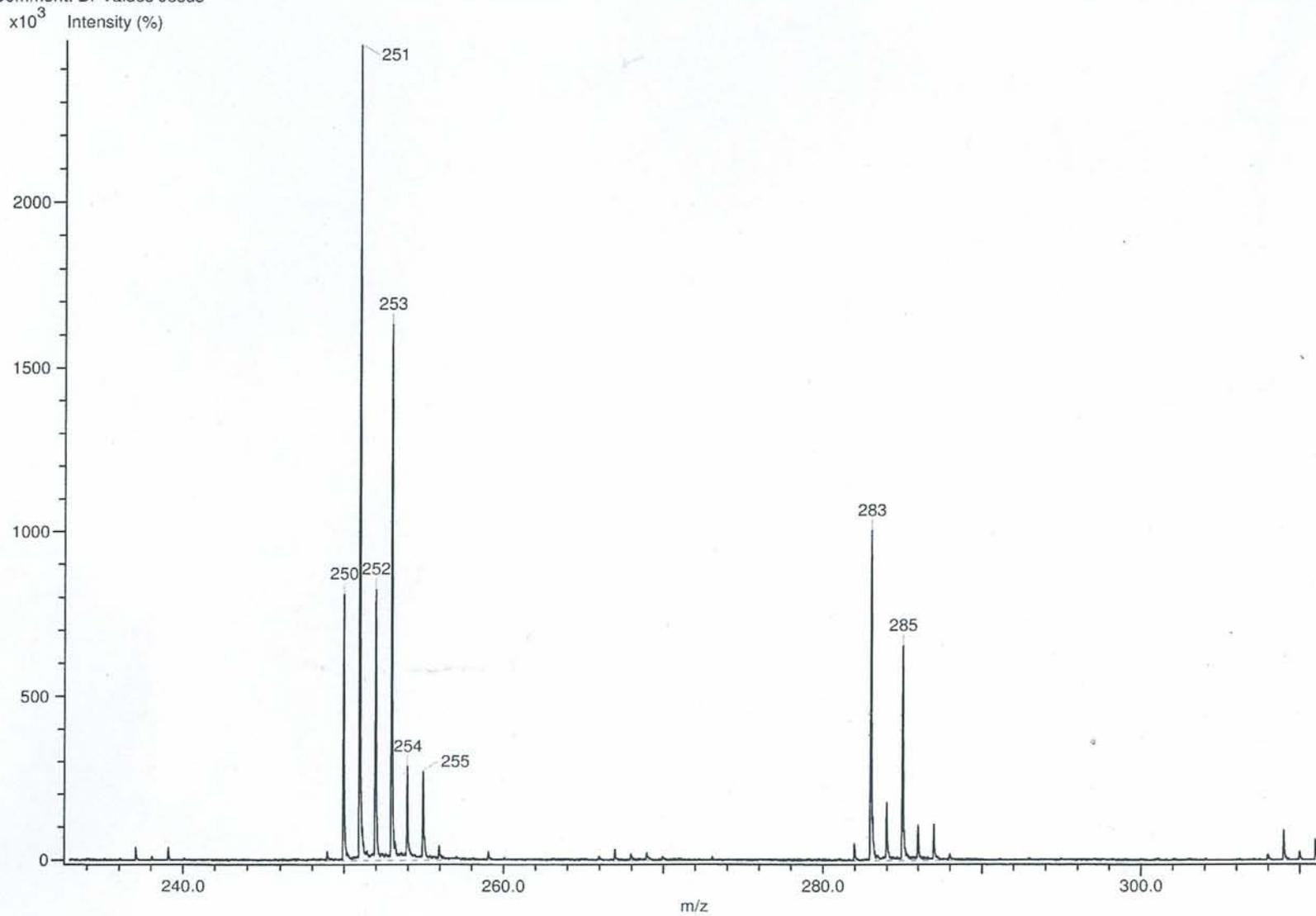
^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.52, 150.48, 131.18–130.90 (m), 130.34 (d, $J=206.7$ Hz), 122.73, 122.27, 122.14.



Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.53..0.60)
Comment: Dr Valdes Jesus

Acq. Data Name: 852 3,4-Cl,4-Py

Experiment Date/Time: 3/17/2015 7:14:12 PM

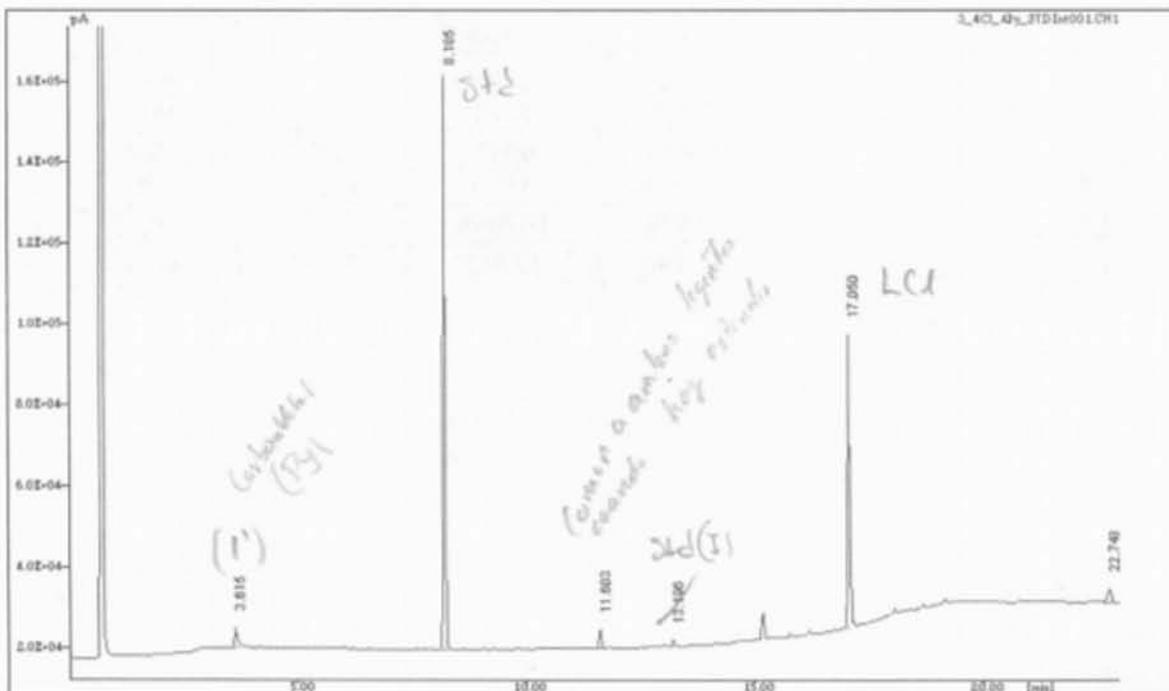




Laboratorio de Cromatografía
LSA del Instituto de Química, UNAM
Certificado ISO 9001:2008 RSGC 238

Informe de Resultados

23 de noviembre de 2015



Archivo : C:\HP3398A\datos\3_4Cl_4Py_STD Int001.CH1

Operador : Lucero Rios

Nombre del sistema : Agilent 6890

Información : 3, 4Cl, 4Py + Std Interno 151113-vmj-04 Mezcla B2-C

Columna AT-5 30 m x 0.25 mm 0.1 um espesor de película

Temperatura inyector 300 °C Temperatura FID 300 °C

Horno 100 °C [3 min.] 10°C/min. hasta 250°C [5 min.]

Flujo 3.0 mL/min de H2, Split 100

Fecha de inyección : 18-Nov-2015 16:00:26

Tiempo de adquisición : 23.00 [min.]

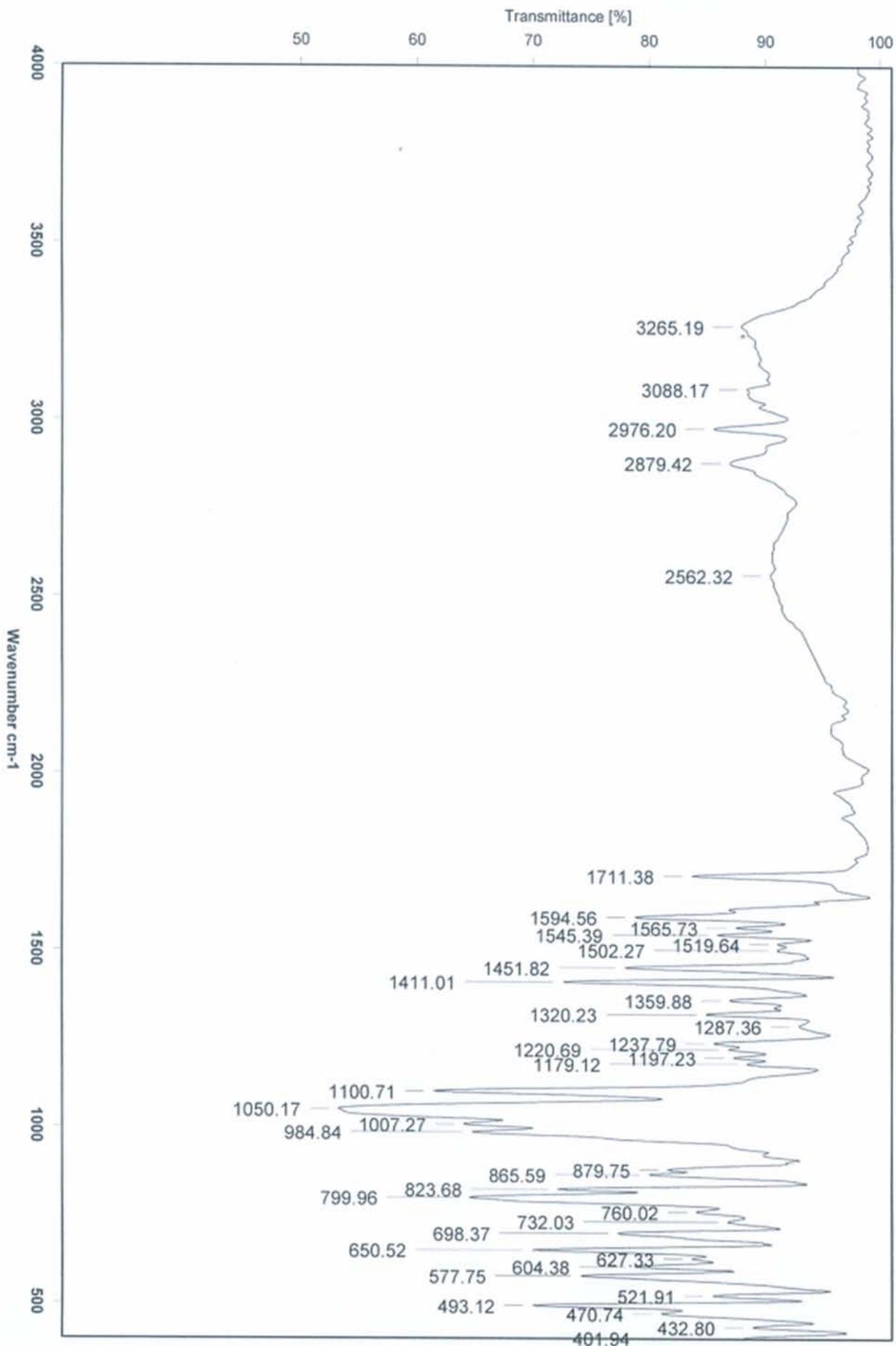
Método de Control : JESUS VALDES

Modo de Cálculo : % Área



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-005_15\096.0

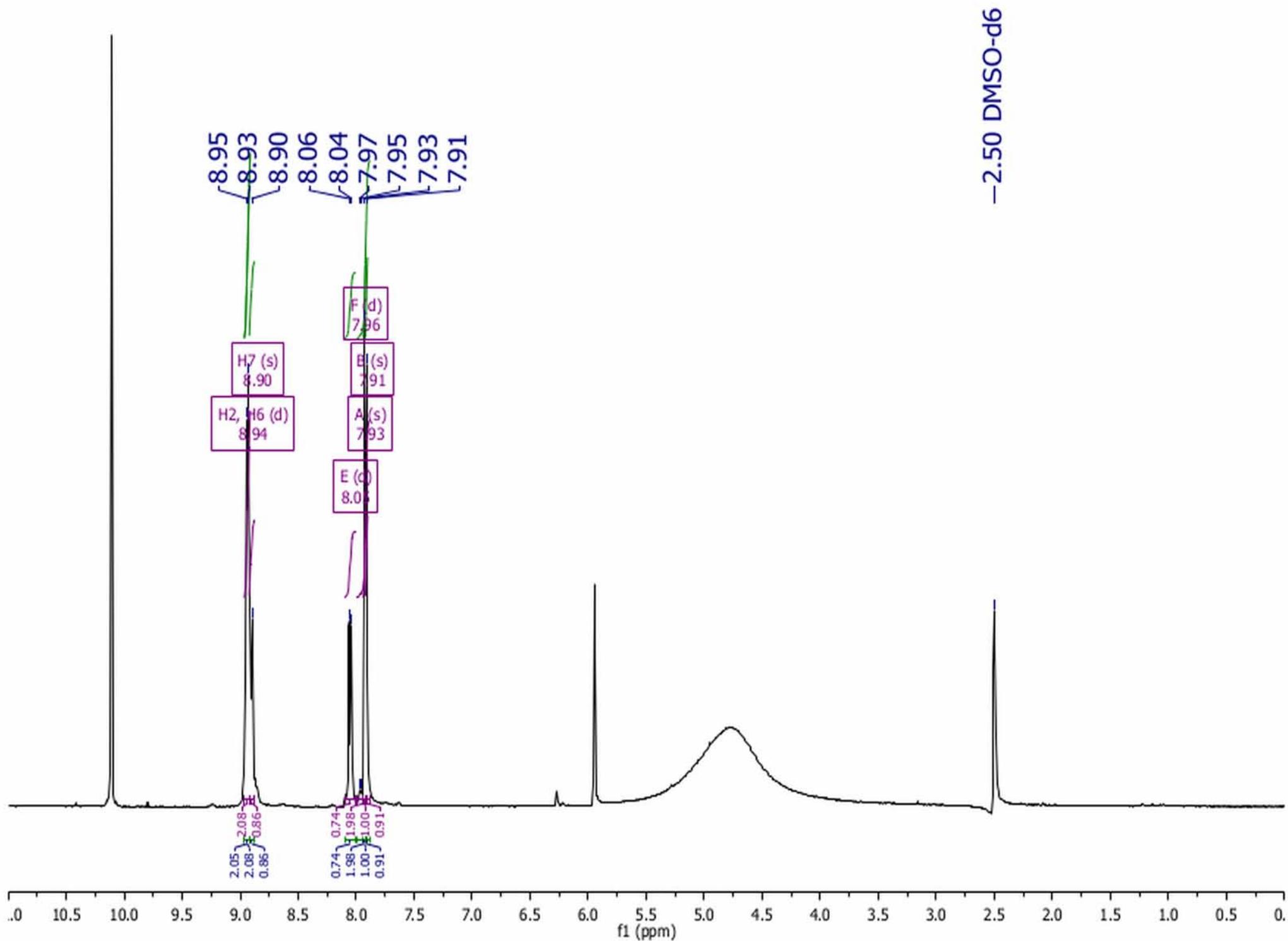
Dr. J. Valdes

3,4Br-4Py

ATR

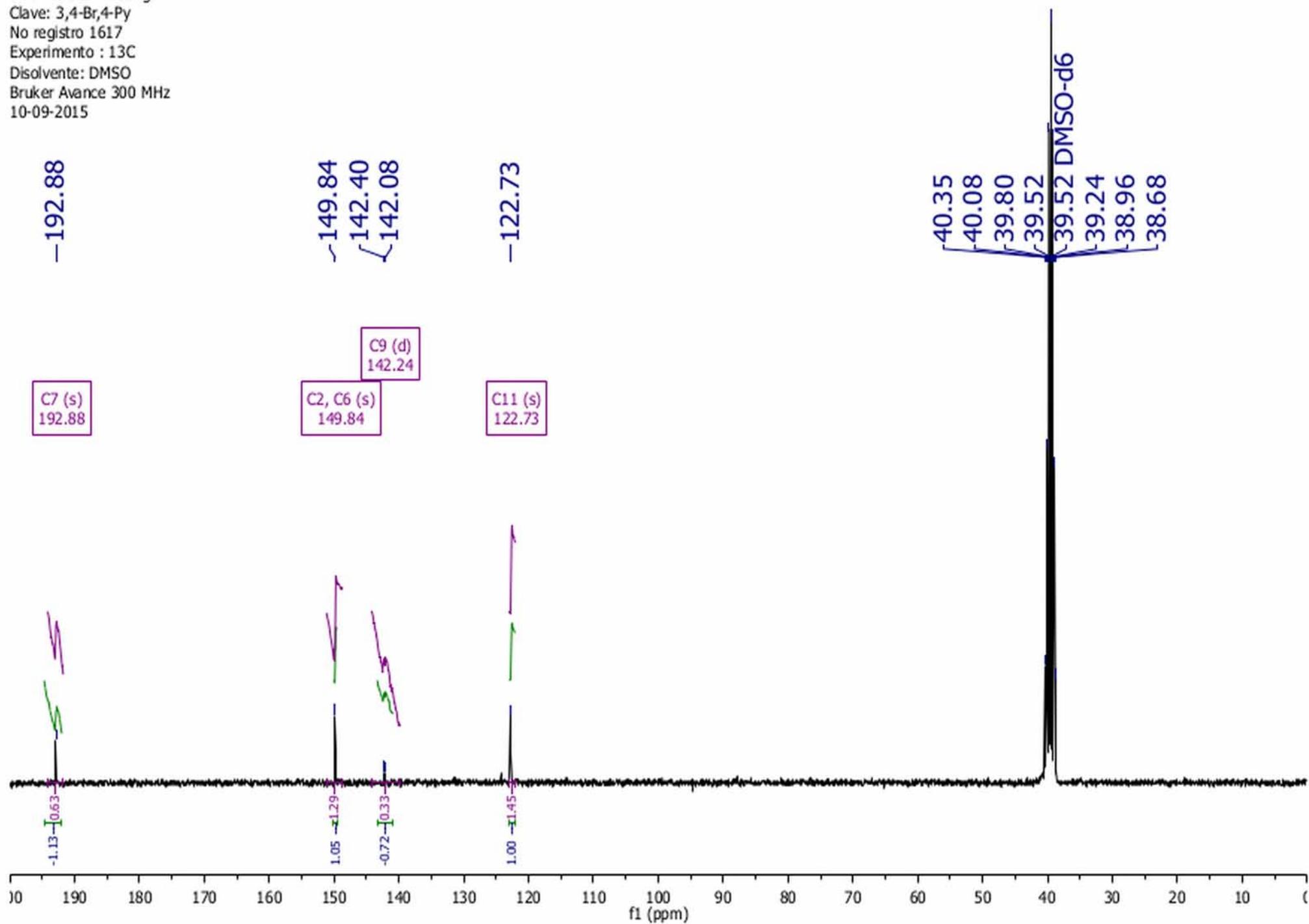
RPM

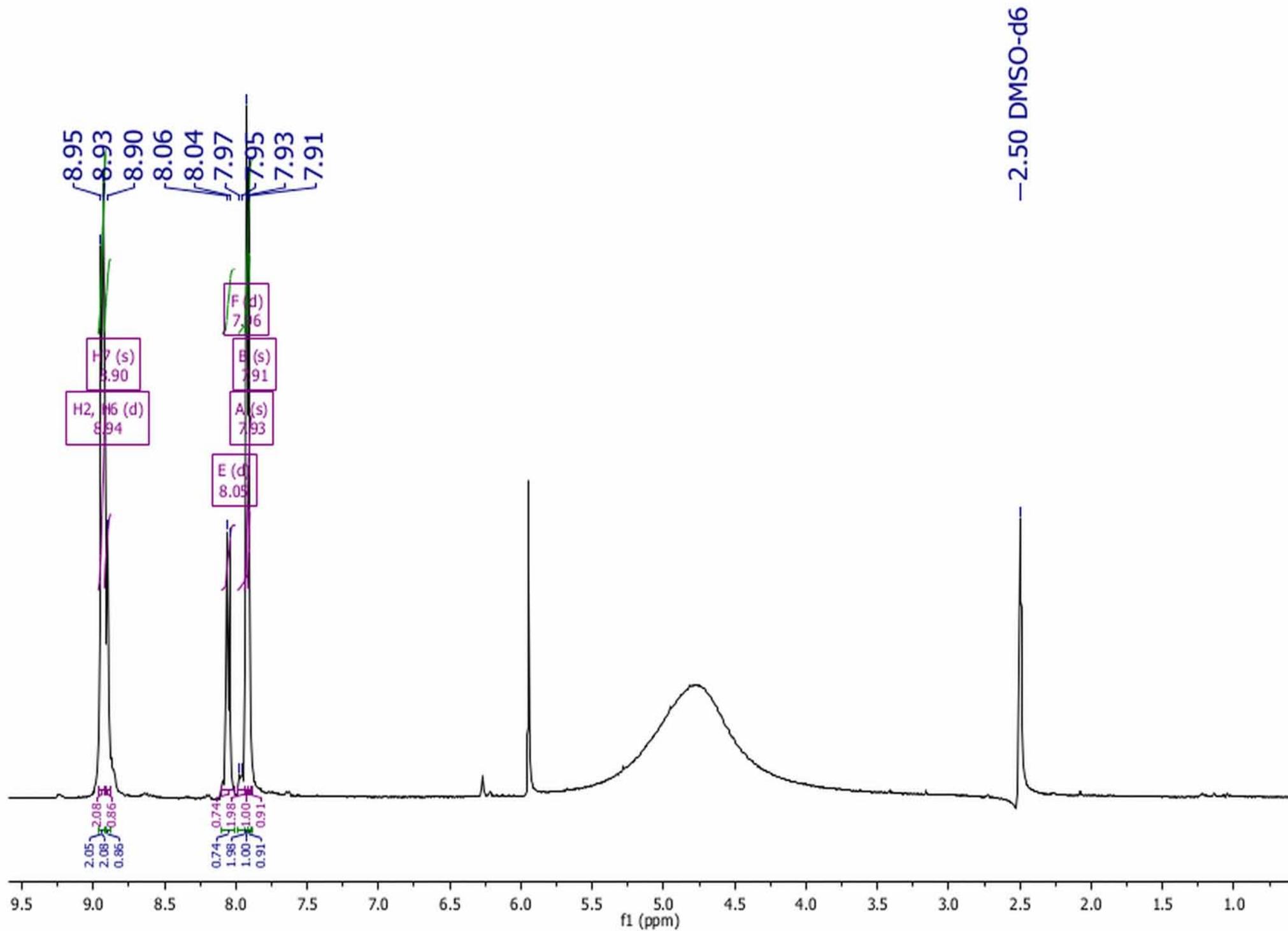
15/01/2015



IQ.18.fid
Instituto de Quimica, UNAM RG
Dr. J. Valdes - Rodrigo
Clave: 3,4-Br,4-Py
No registro 1617
Experimento : 13C
Disolvente: DMSO
Bruker Avance 300 MHz
10-09-2015

^{13}C NMR(75 MHz, Chloroform-*d*) δ 192.88, 149.84, 142.24(d, $J=24.1$ Hz), 122.73.

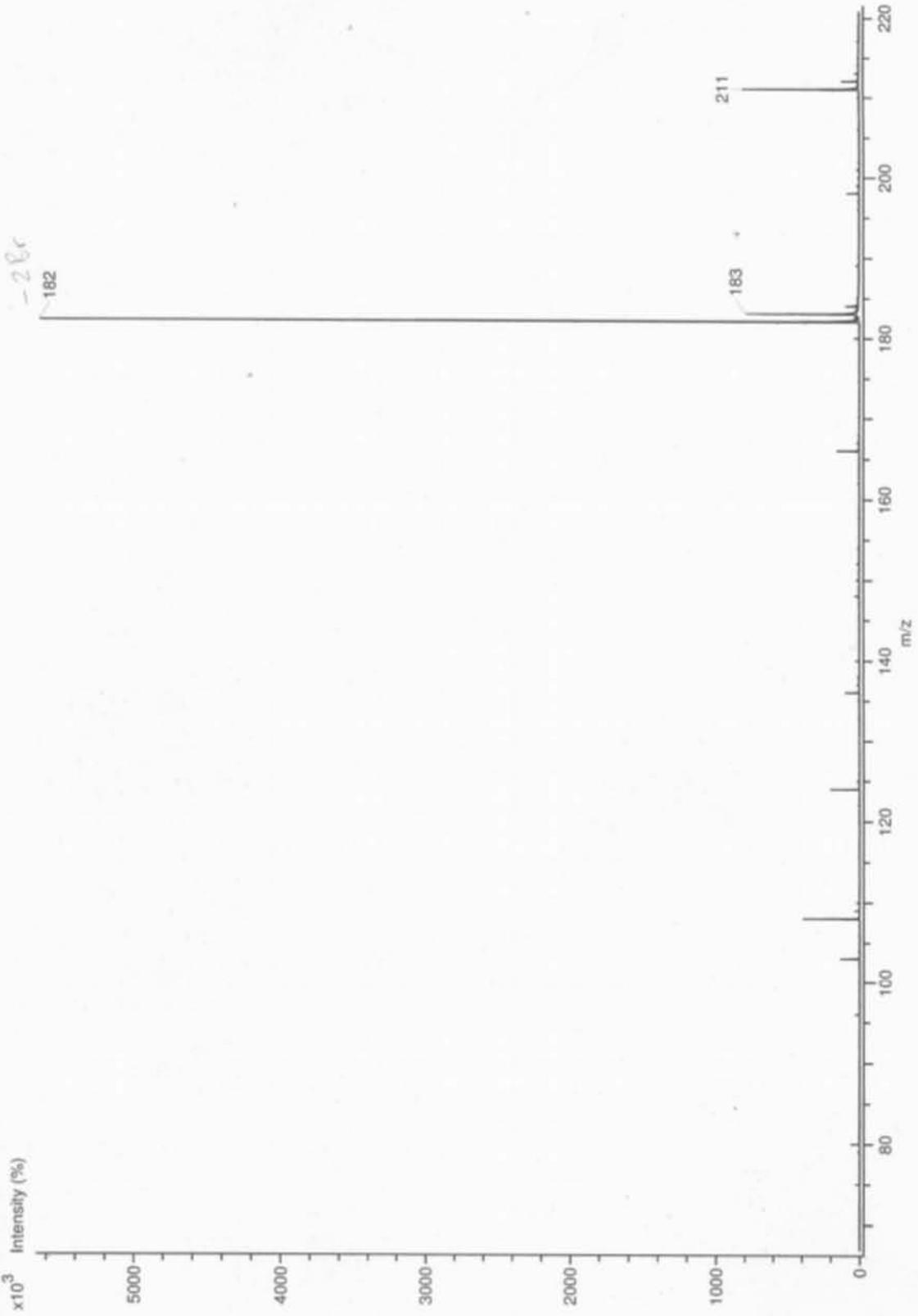




Acq. Data Name: 712 3.4-Br

Experiment Date/Time: 2/27/2015 9:37:08 AM

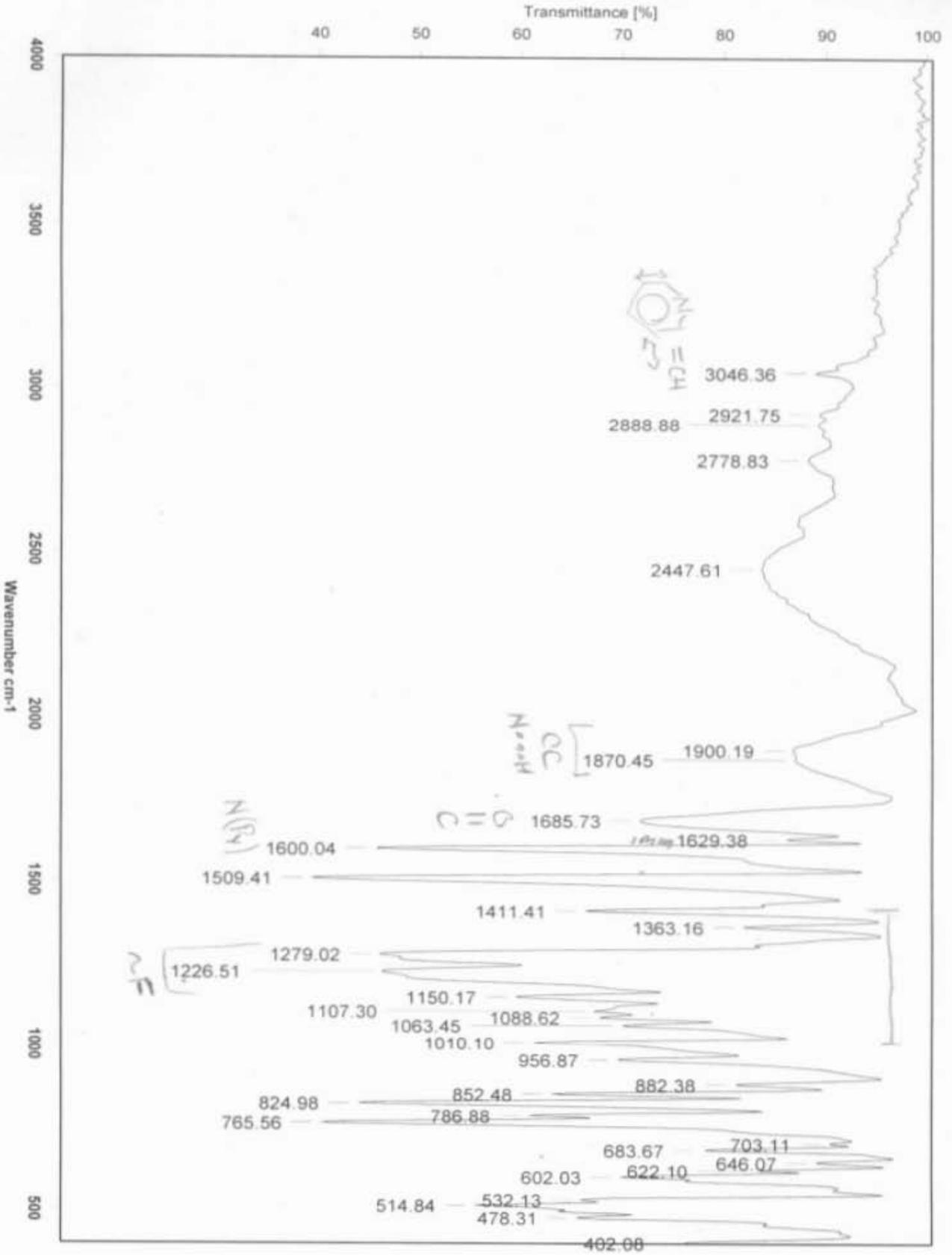
Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.30..0.35)
Comment: Dr Valdes Jesus





Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_151563.0

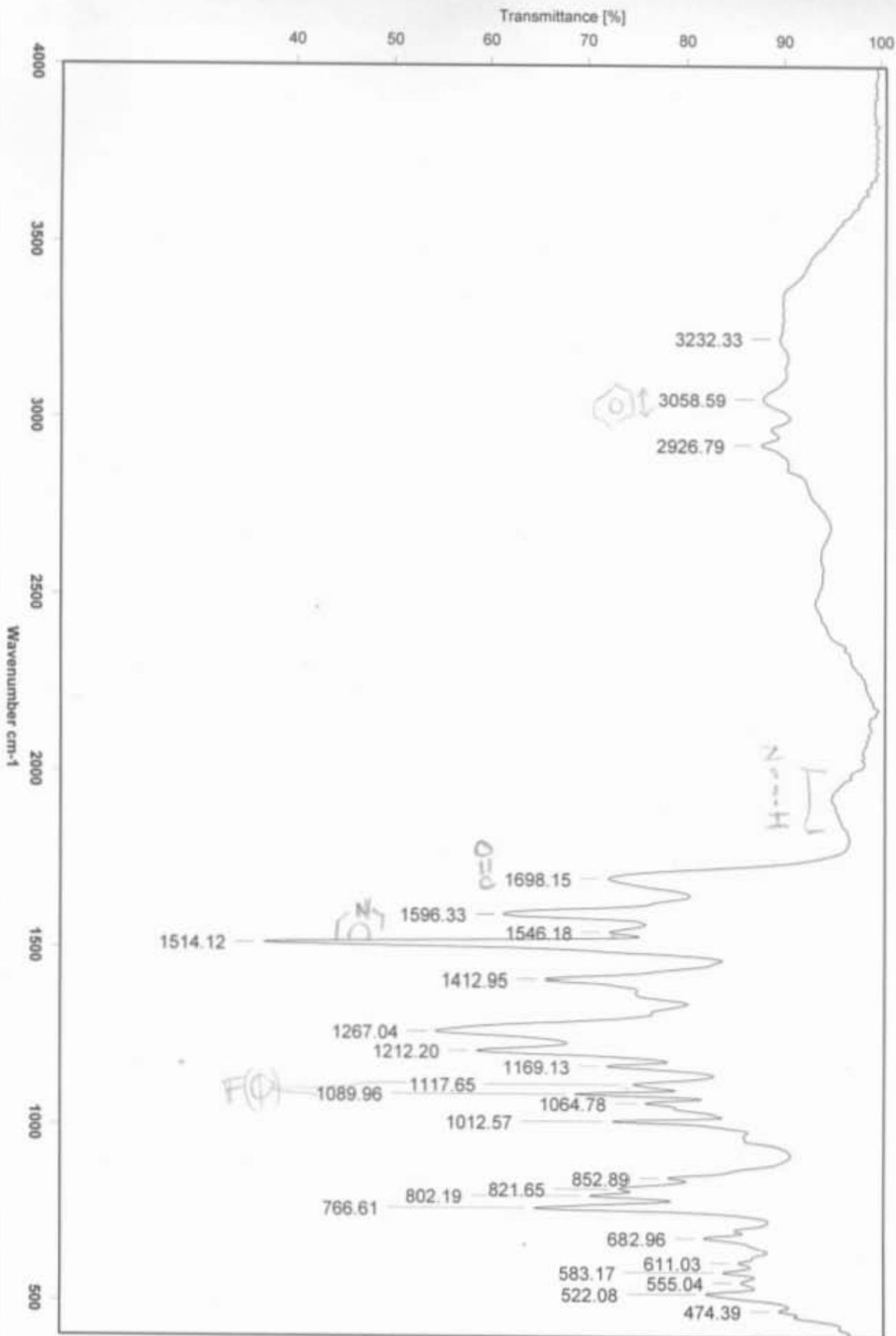
Dr. J. Valdes

CCCLHFB

ATR

RPM

05/03/2015



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_15\11981.0

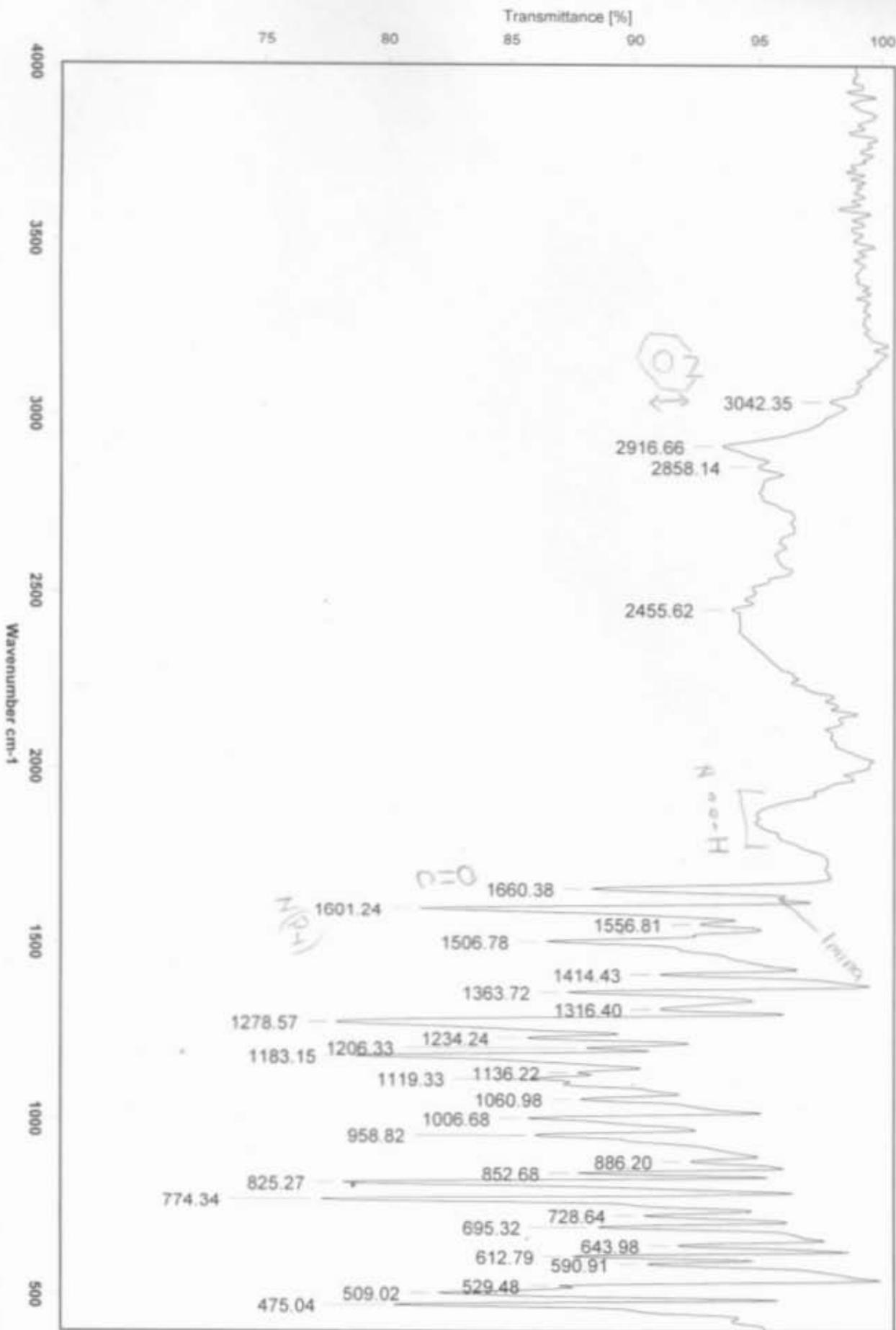
Dr. J. Valdes

CCIHCB

ATR

RPM

17/09/2015



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_15\474_0

Dr. J. Valdes

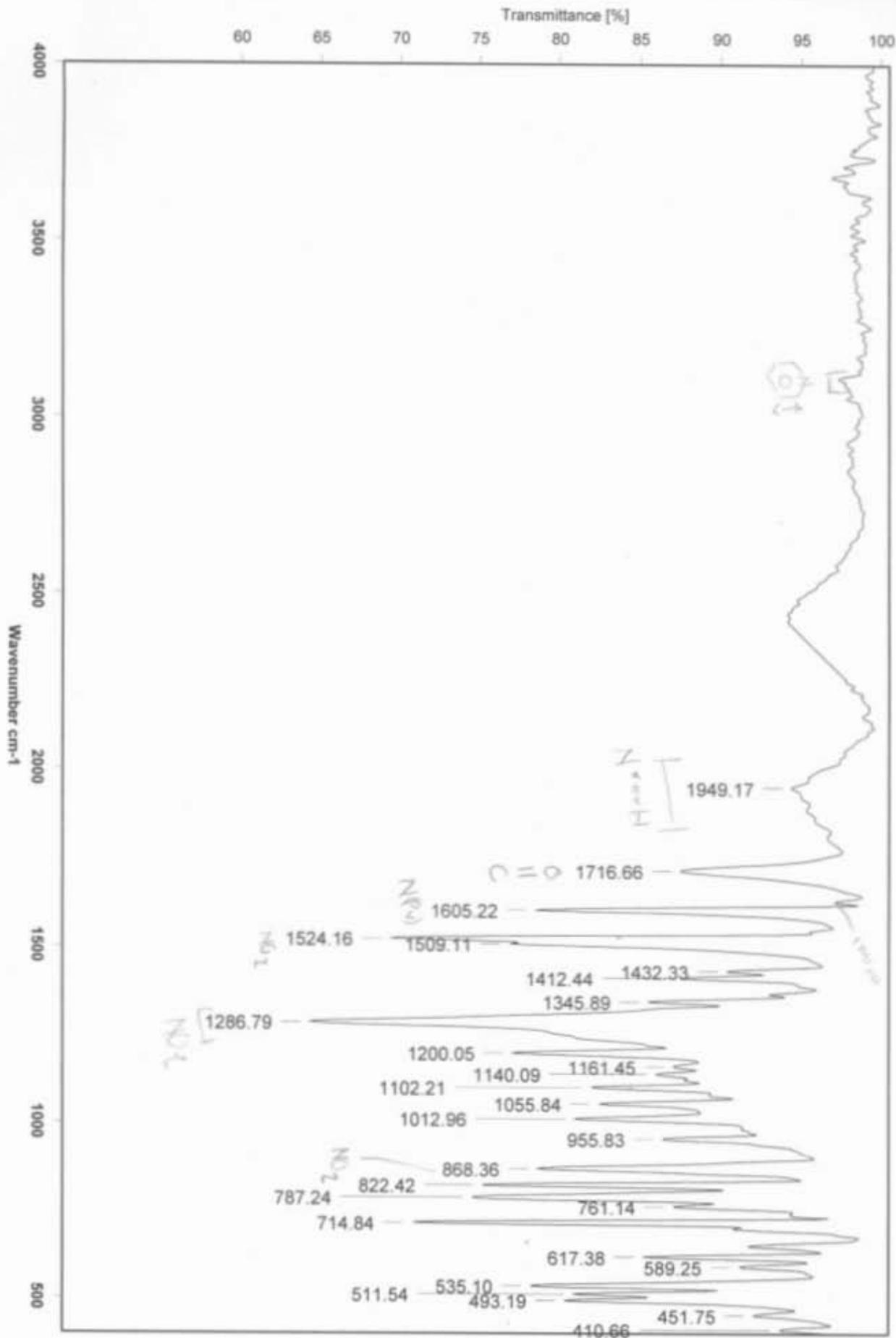
C3.4ClAcBrBen

ATR

RPM

25/02/2015

BT



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_15\767.0

Dr. J. Valdes

CCCINOB

ATR

RPM

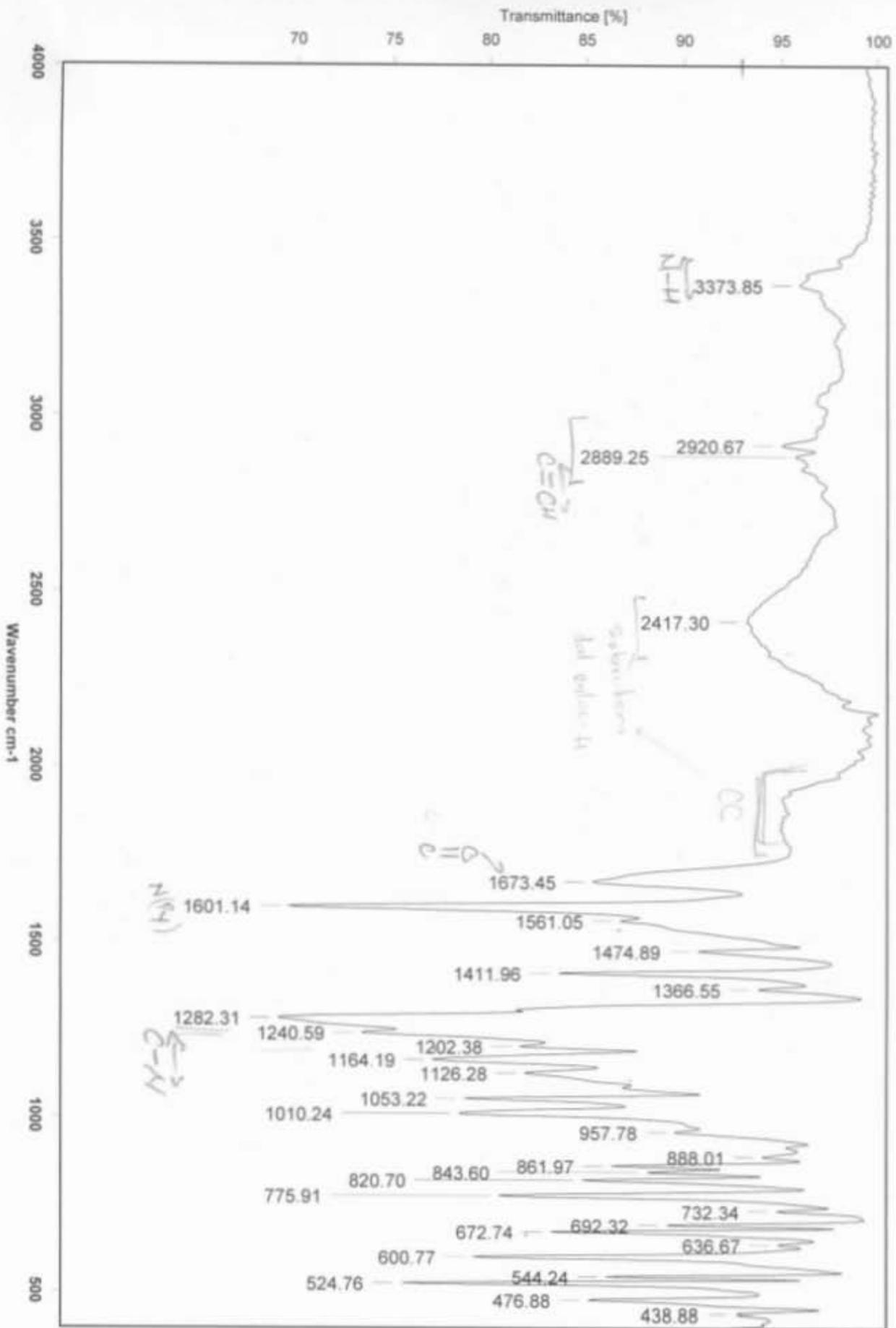
Y.H.C

24/03/2015



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\Infarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_15\1978.0

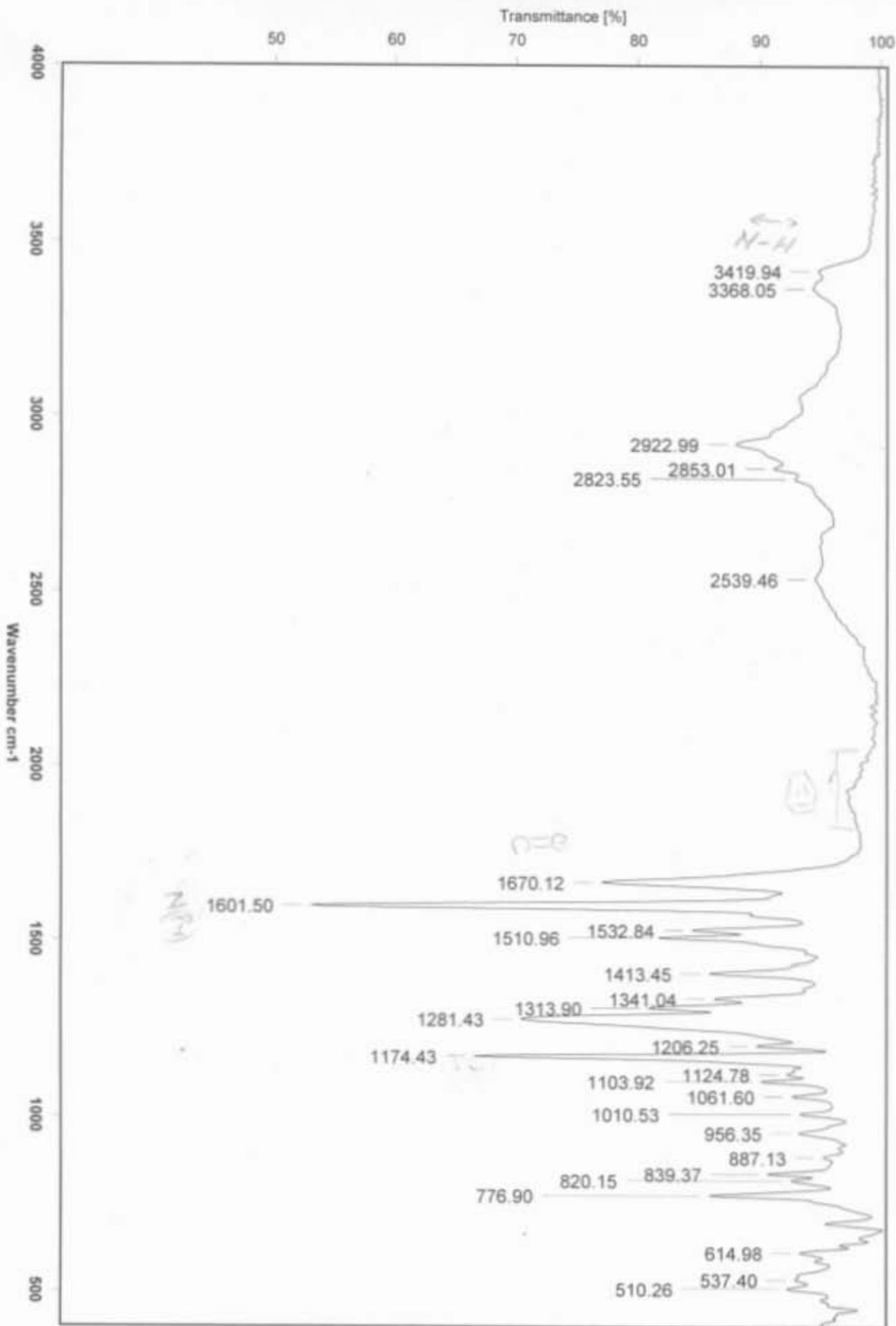
Dr. J. Valdes

CCCNH2B

ATR

RPM

10/09/2015



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUL-005_15\1979.0

Dr.J.Valdes

CCCHMB

ATR

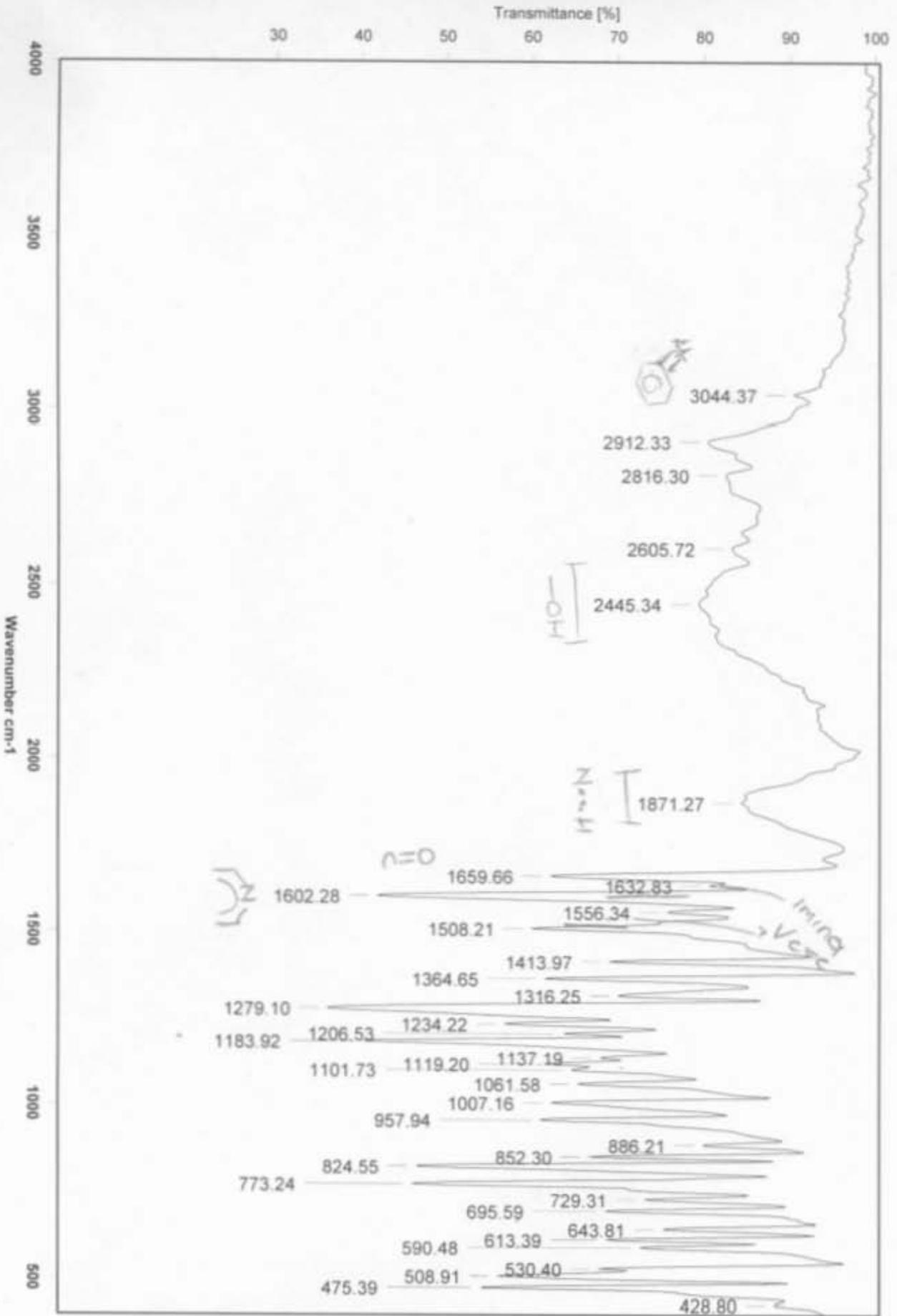
RPM

10/09/2015



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_15477.0

Dr. J. Valdes

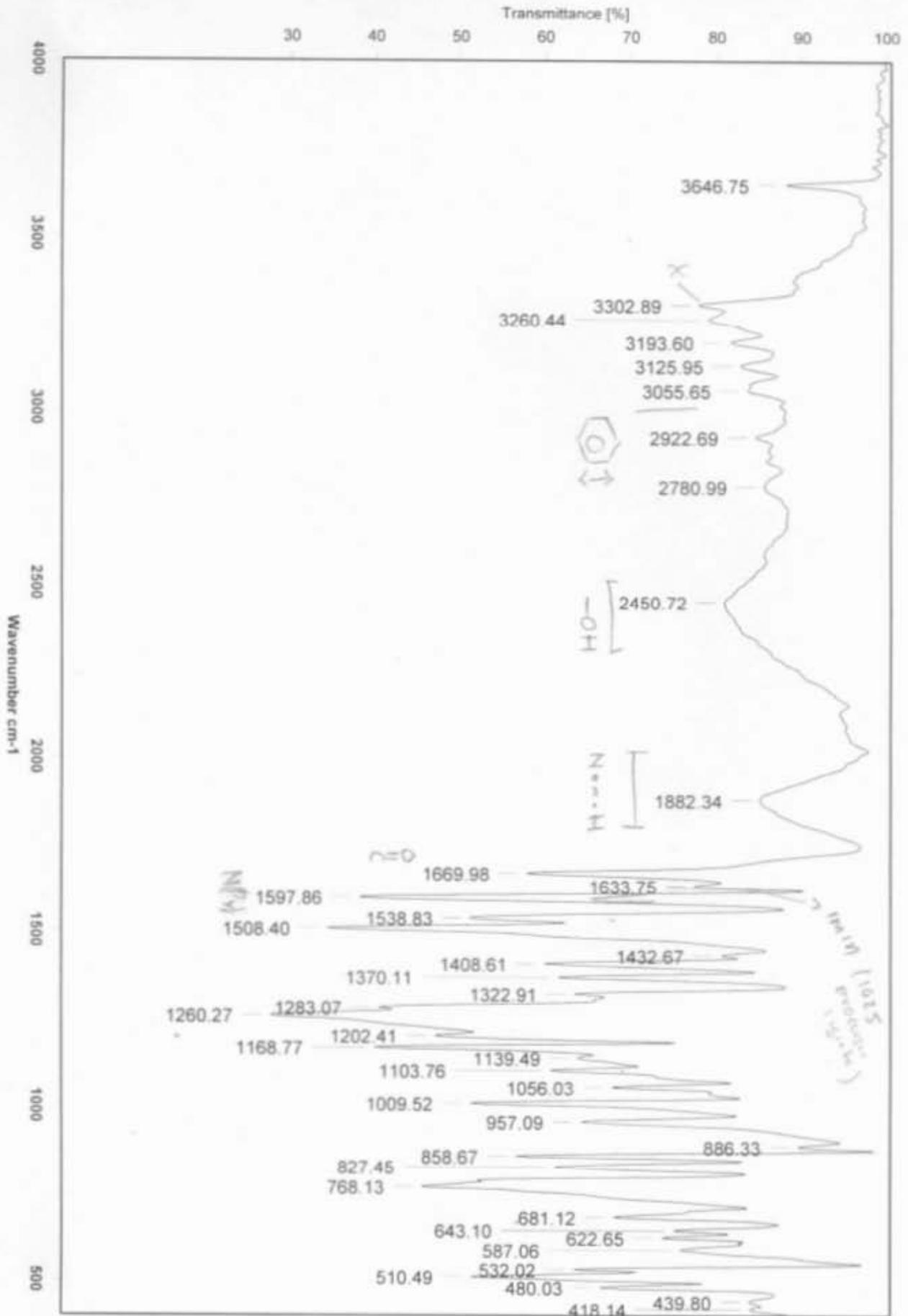
CCClHCNB2

ATR

RPM

D. Mendi

25/02/2015



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_15\566.0

Dr. J. Valdes

CCCHACNB

ATR

RPM

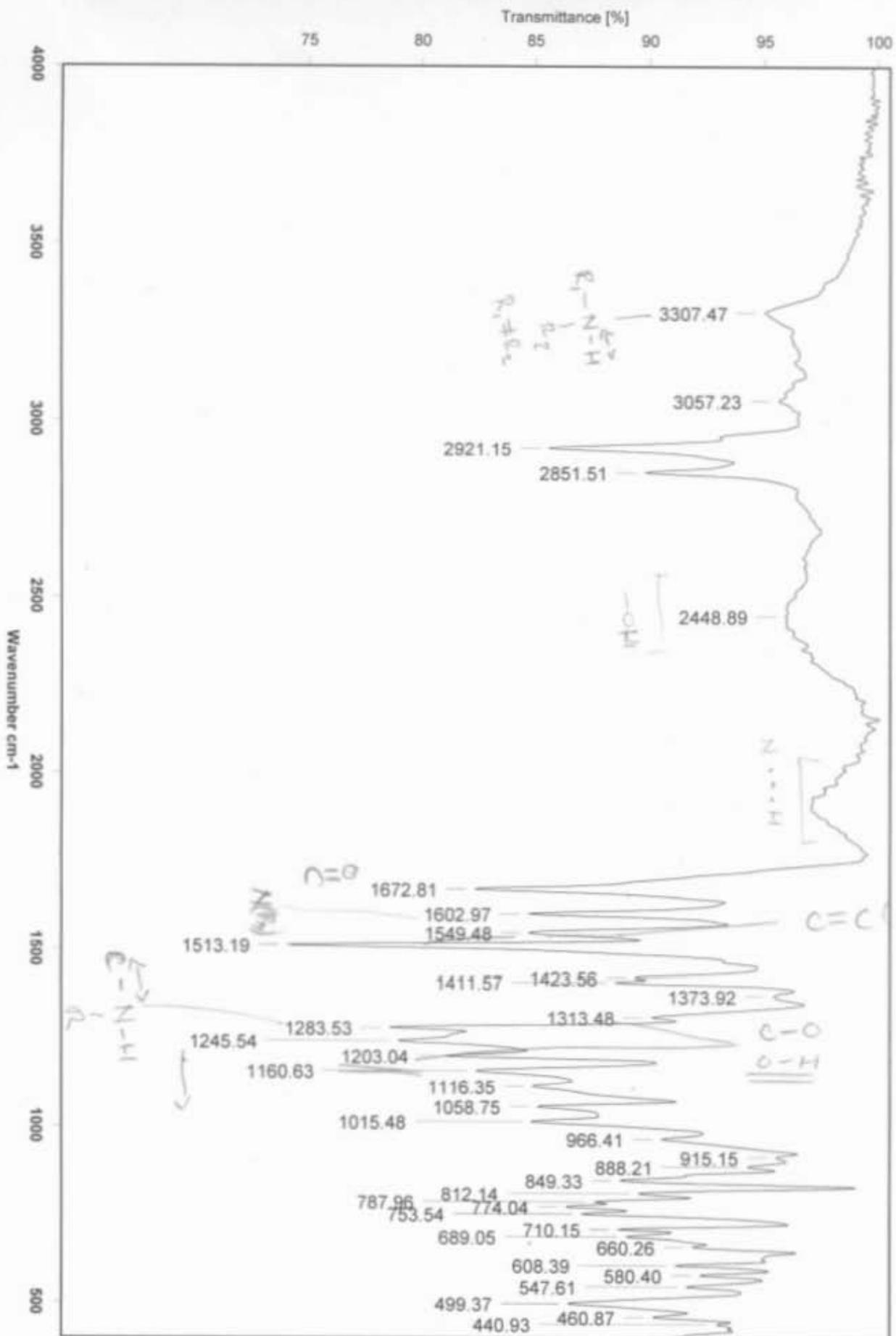
Asistente

05/03/2015



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_15\1983.0

Dr. J. Valdes

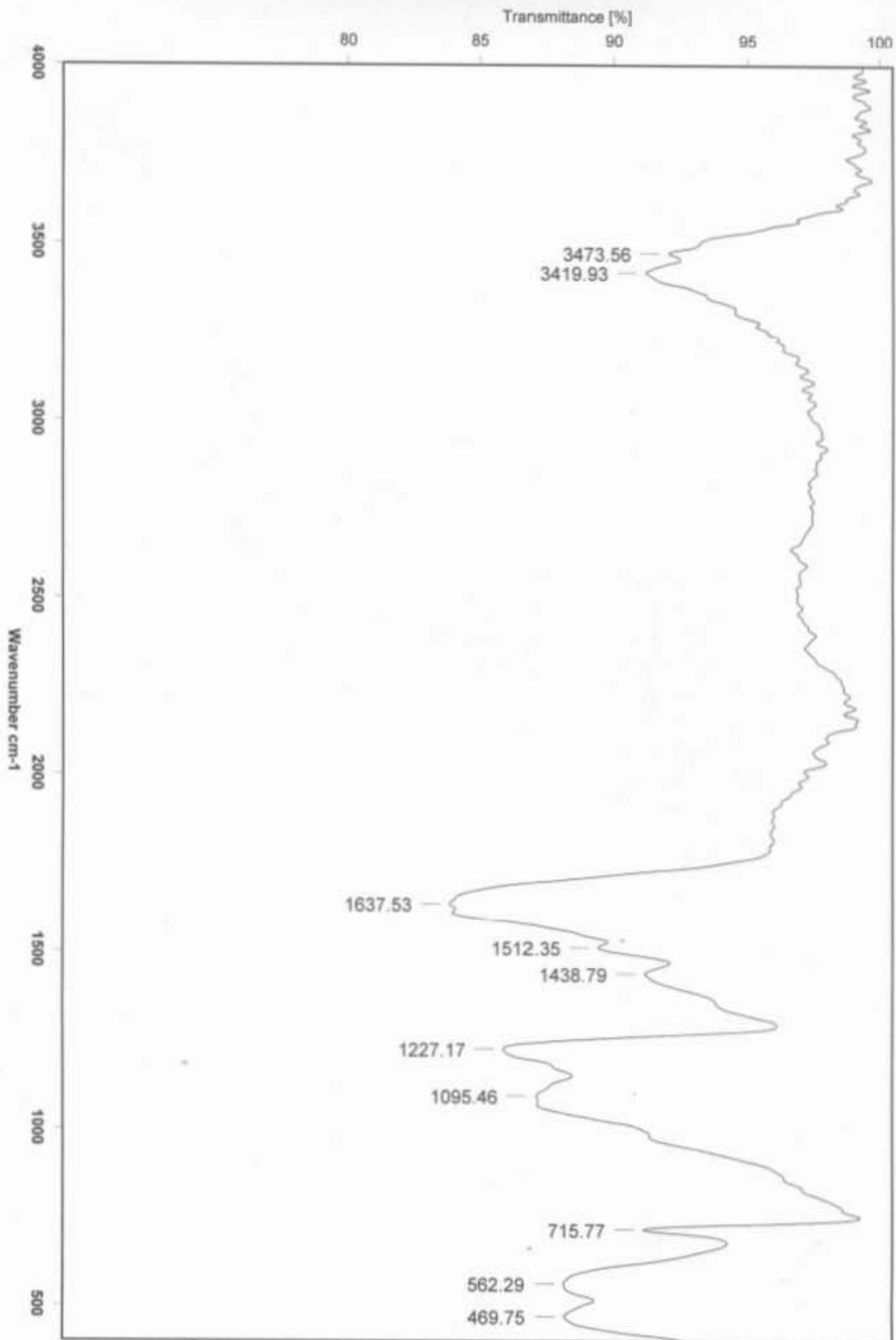
CCCIHNNB

ATR

RPM

10/09/2015

1690 No-
an



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_151798.0

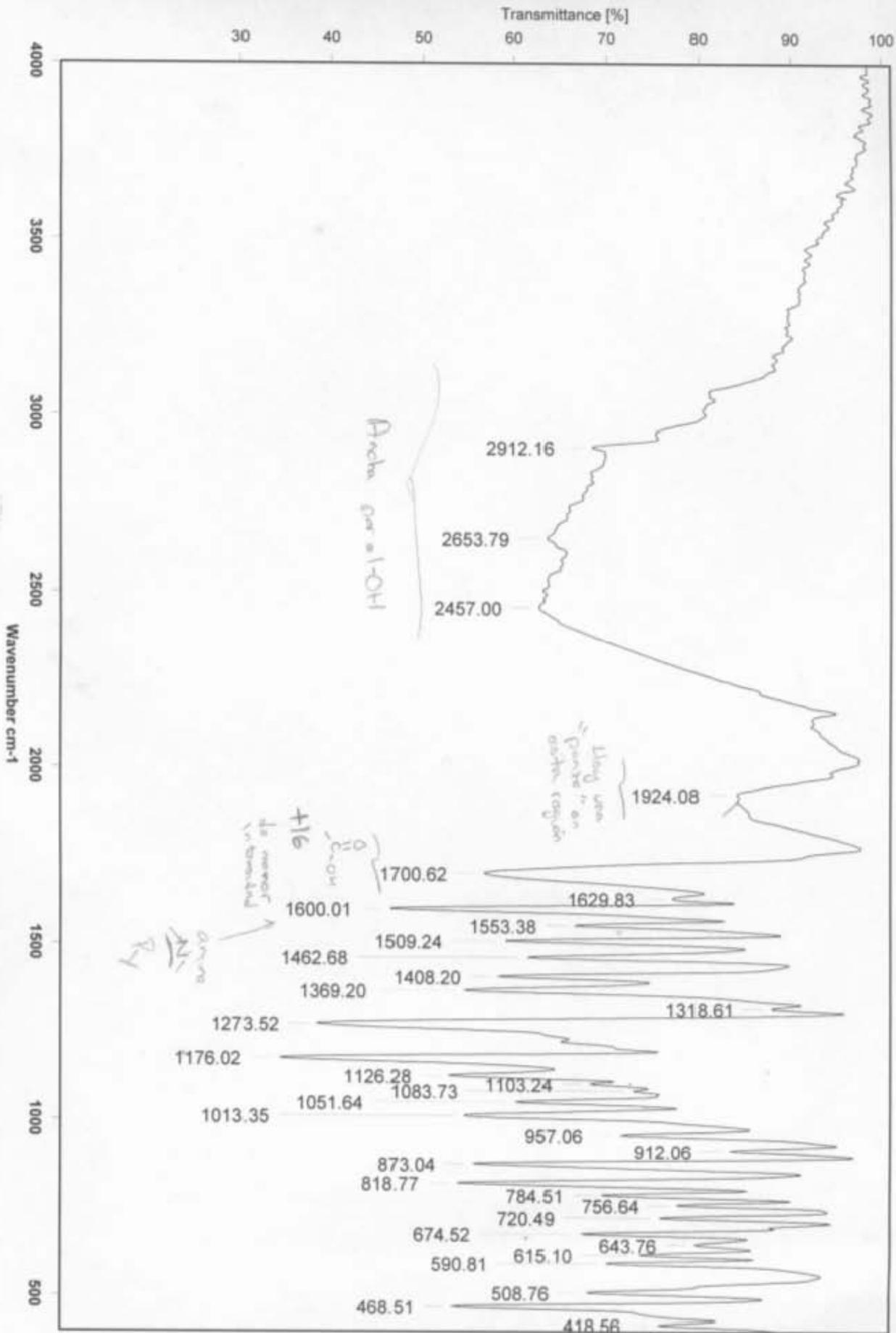
Dr. J. Valdes

CCCI0X

ATR

RPM

25/03/2015



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-1\QUI-005_151945.0

Dr. J. Valdes

CCCIHGlu

ATR

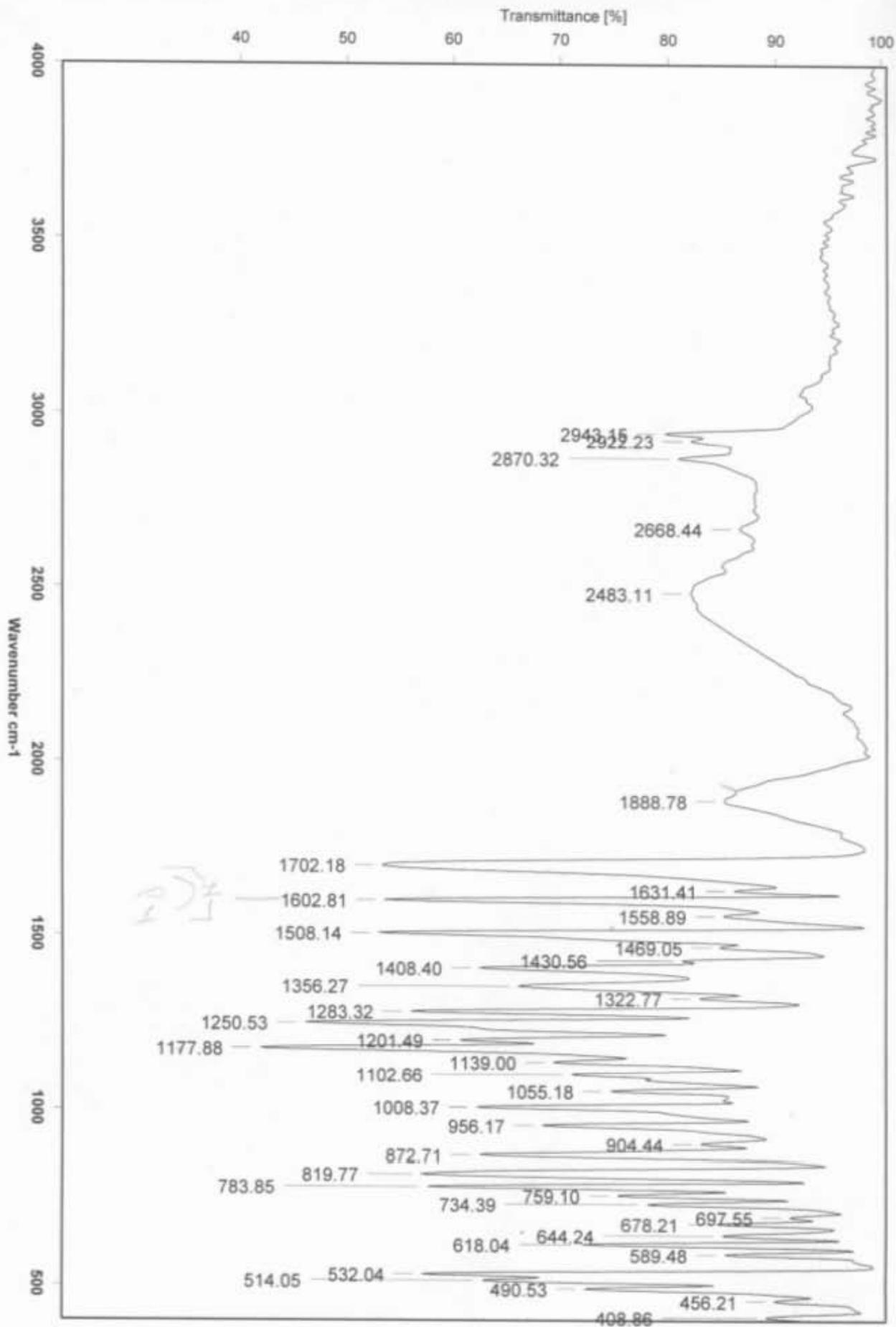
RPM

21/04/2015



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_151768.0

Dr. J. Valdes

CCCIHP

ATR

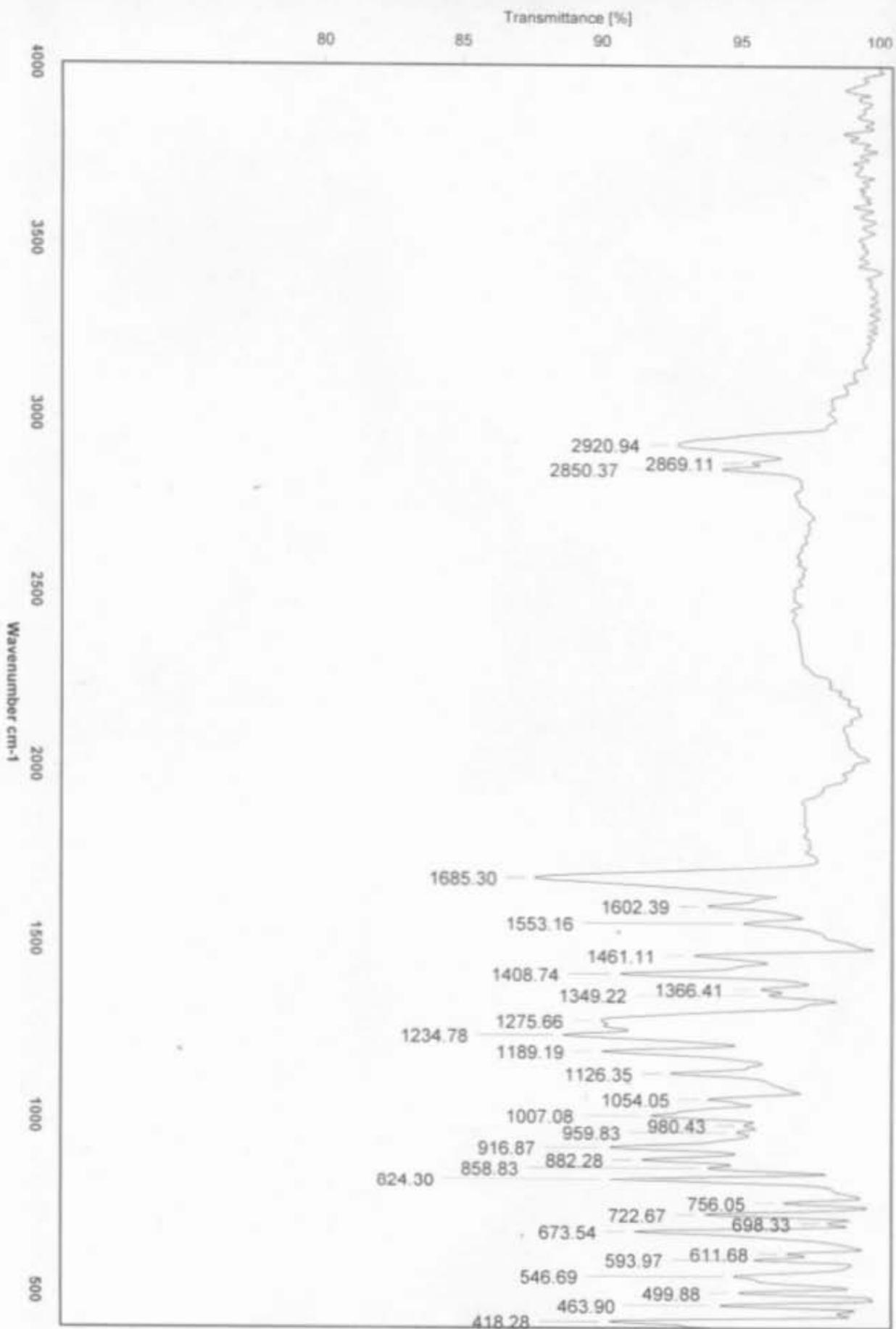
RPM

24/03/2015



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUM-005_15\564.0

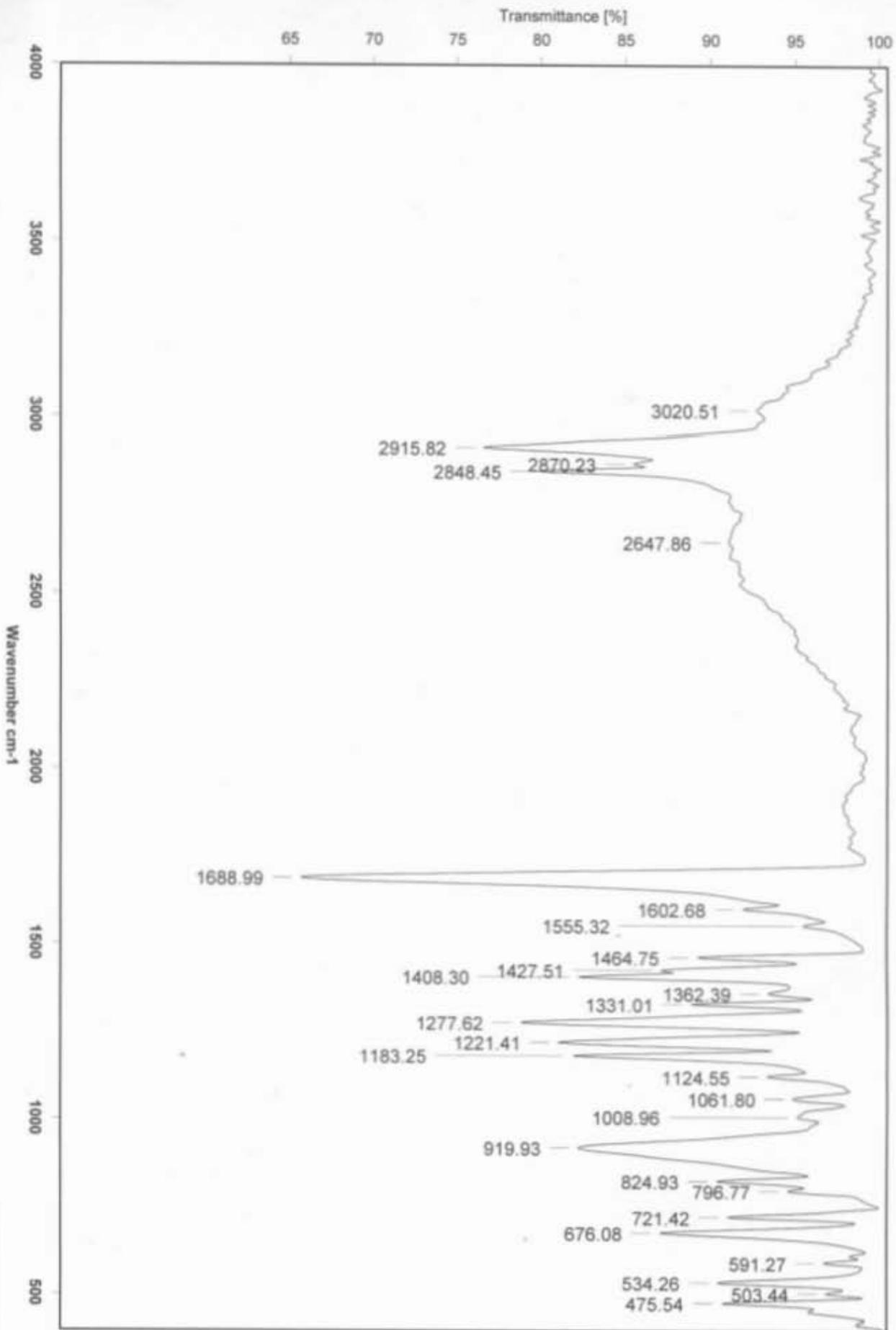
Dr. J. Valdes

CCCHSeb

ATR

RPM

05/03/2015



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_15\797.0

Dr.J.Valdes

CCCH12

ATR

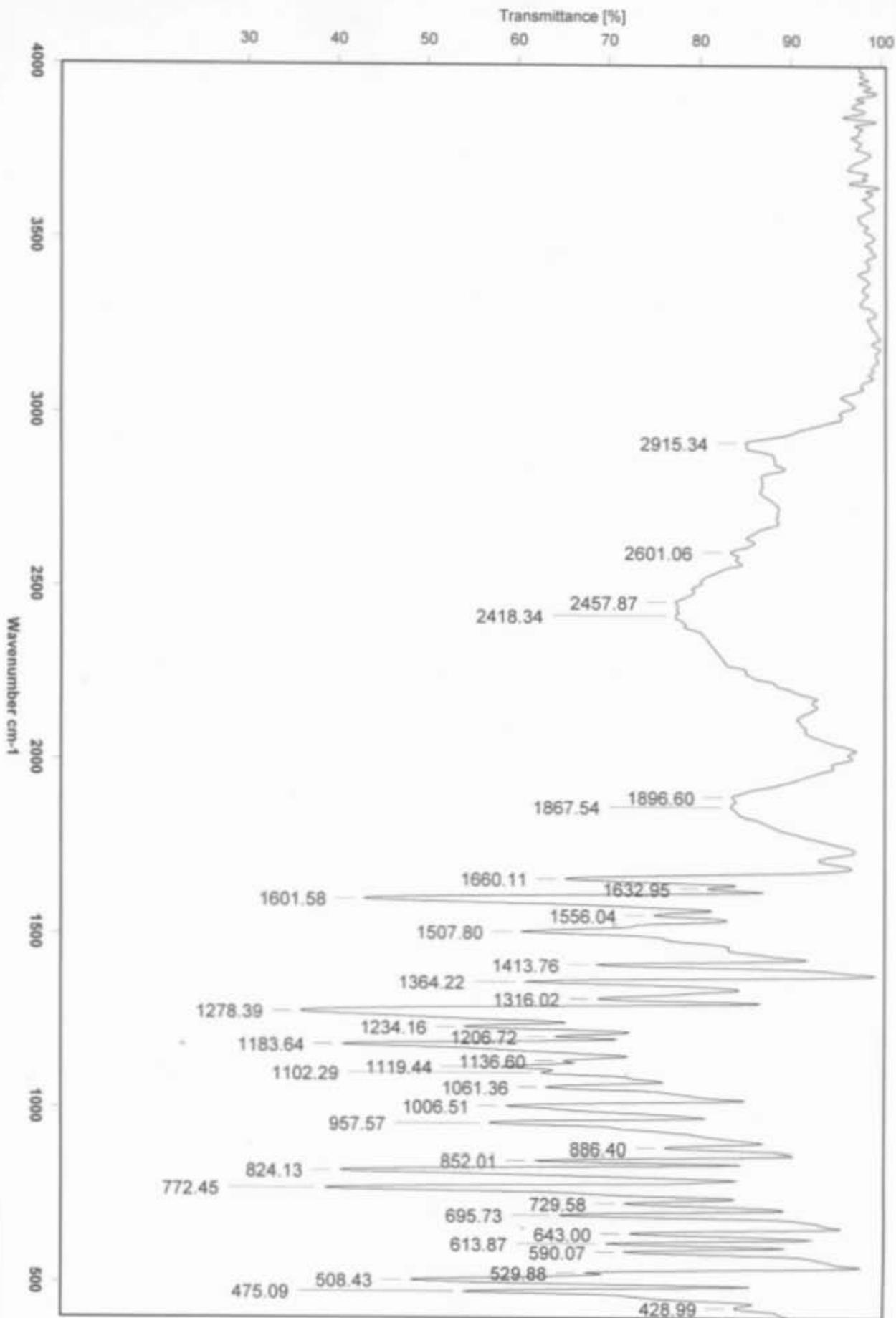
RPM

25/03/2015



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_15\1309.0

Dr. J. Valdes

CCF(CH₃)₂NB

KBr/Pastilla

RPM

04/06/2015

Table 1. Crystal data and structure refinement for **3,4-Cl₂-4-Py**.

Identification code	051VMJ15	
Empirical formula	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₂	
Formula weight	251.10	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 9.15950(10) Å	α = 90°.
	b = 11.0235(2) Å	β = 103.7460(10)°.
	c = 11.7531(2) Å	γ = 90°.
Volume	1152.72(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.447 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.534 mm ⁻¹	
F(000)	512	
Crystal size	0.498 x 0.213 x 0.168 mm ³	
Theta range for data collection	2.568 to 25.330°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 12, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	5862	
Independent reflections	2098 [R(int) = 0.0298]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2098 / 0 / 146	
Goodness-of-fit on F ²	1.038	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0359, wR2 = 0.0918	
R indices (all data)	R1 = 0.0434, wR2 = 0.0982	
Extinction coefficient	0.018(3)	
Largest diff. peak and hole	0.236 and -0.259 e.Å ⁻³	

Table 1. Crystal data and structure refinement for **3,4-Br₂-4-Py**.

Identification code	072VMJ15	
Empirical formula	C ₁₂ H ₈ Br ₂ N ₂	
Formula weight	340.02	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 9.1519(10) Å	α = 90°.
	b = 11.3326(13) Å	β = 103.891(4)°.
	c = 11.8377(14) Å	γ = 90°.
Volume	1191.8(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.895 Mg/m ³	
Absorption coefficient	6.773 mm ⁻¹	
F(000)	656	
Crystal size	0.368 x 0.225 x 0.125 mm ³	
Theta range for data collection	2.524 to 25.427°.	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	21501	
Independent reflections	2190 [R(int) = 0.0765]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.4995 and 0.1790	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2190 / 0 / 145	
Goodness-of-fit on F ²	1.052	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0249, wR2 = 0.0613	
R indices (all data)	R1 = 0.0276, wR2 = 0.0628	
Largest diff. peak and hole	0.690 and -0.487 e.Å ⁻³	

Table 1. Crystal data and structure refinement for **CCCICH2NB2**.

Identification code	235VMJ15	
Empirical formula	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₂	
Formula weight	383.39	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2/c	
Unit cell dimensions	a = 30.962(15) Å	α = 90°.
	b = 6.423(3) Å	β = 113.351(11)°.
	c = 20.429(10) Å	γ = 90°.
Volume	3730(3) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.366 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.103 mm ⁻¹	
F(000)	1600	
Crystal size	0.308 x 0.247 x 0.198 mm ³	
Theta range for data collection	2.074 to 25.420°.	
Index ranges	-37 ≤ h ≤ 36, -7 ≤ k ≤ 7, -24 ≤ l ≤ 24	
Reflections collected	14737	
Independent reflections	3413 [R(int) = 0.1224]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.9547 and 0.9261	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3413 / 1 / 259	
Goodness-of-fit on F ²	1.056	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0538, wR2 = 0.1331	
R indices (all data)	R1 = 0.0712, wR2 = 0.1505	
Extinction coefficient	0.0067(9)	
Largest diff. peak and hole	0.201 and -0.222 e.Å ⁻³	

Table 1. Crystal data and structure refinement for **CCCIN(CH392HB)**.

Identification code	269VMJ15	
Empirical formula	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	
Formula weight	416.29	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 6.3626(12) Å	α = 100.190(5)°.
	b = 8.0946(17) Å	β = 98.146(4)°.
	c = 19.795(4) Å	γ = 90.159(5)°.
Volume	992.9(3) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.392 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.349 mm ⁻¹	
F(000)	432	
Crystal size	0.483 x 0.239 x 0.166 mm ³	
Theta range for data collection	1.056 to 25.440°.	
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -9 ≤ k ≤ 9, -23 ≤ l ≤ 23	
Reflections collected	16212	
Independent reflections	3660 [R(int) = 0.1147]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.9707 and 0.9150	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3660 / 1 / 258	
Goodness-of-fit on F ²	1.045	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0503, wR2 = 0.1198	
R indices (all data)	R1 = 0.0622, wR2 = 0.1306	
Largest diff. peak and hole	0.316 and -0.392 e.Å ⁻³	

Apéndice B. DFT, B3LYP, 3-21G, 6-31G, 6-311G y método de Mulliken.

Se enuncian a continuación de manera breve el significado de los términos utilizados para la descripción del método utilizado en el desarrollo de cálculos mecánico – cuánticos.

En el presente caso de estudio, se utiliza el método de funcionales de la densidad (DFT). Este se define como un método de cálculo variacional, esto quiere decir que se intentan determinar los valores de x, y, z para los cuales la función E(x,y,z) presenta valores maximales (máximos y mínimos) [55].

Una vez que se tienen los valores x, y “y” z obtenidos del análisis de difracción se realiza el método de obtención de energía utilizando el método DFT, el realizar esta operación da como resultado un valor que corresponde con un valor máximo o mínimo de la energía. La siguiente expresión define la integral que corresponde al método de funcionales de la densidad.

$$E = \int v(\mathbf{r})n(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + (1/2) \iint [n(\mathbf{r})n(\mathbf{r}')]/[|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|] d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + G[n] \quad \text{Eq. 7}$$

Donde E es la energía, v el potencial estático entre un par de electrones, n la densidad y G la función de densidad universal. Estas propiedades se consideran como función de $\mathbf{r} = (x,y,z)$, siendo estas últimas las coordenadas de los átomos que integran las moléculas de interés.

La energía de la molécula se encuentra definida por la disposición geométrica de los átomos que la componen, este valor corresponde con un valor maximal del espacio fase (un maximal de energía) mediante el cual es posible obtener el valor de las funciones v, n y G, correspondiendo n con el valor obtenido del análisis por difracción de rayos X.

La densidad electrónica se obtiene mediante una base algebraica que considera los electrones y la distribución de los mismos para cada átomo (y el conjunto de ellos) que componen la molécula, pudiendo definir el hamiltoniano molecular compuesto de n términos que consideran distintos fenómenos electrónicos que suceden en el sistema de interés.

El término B3LYP, se refiere a un funcional híbrido de correlación – intercambio desarrollado por Axel D. Becke y modificado por Stevens en 1994 mediante la introducción del funcional de correlación de Lee-Yang-Parr [P.J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chablowski, and M. Frish, *Journal of Physical Chemistry*; 1994, Vol. 98; pp. 11623]. Esto quiere decir que se considera en la definición del hamiltoniano molecular las contribuciones energéticas debidas a efectos acoplados, es decir, donde el término que describe la naturaleza de cierto conjunto de interacciones no puede ser discretizable (correlación), así como a la transferencia de electrones (intercambio) en ciertos segmentos o la totalidad del sistema.

Por otra parte, 3-21G, 6-31G y 6-31G son bases que consideran una combinación lineal de funciones gaussianas primitivas (entiendase por primitiva, función primitiva). También llamadas *Contracted Gaussians*, se trata de los términos que consideran las contribuciones electrónicas por núcleo, a través de los orbitales atómicos y en conjunto toman en cuenta más de un orbital atómico de valencia, siguiendo la teoría de orbitales moleculares. De esta manera es posible obtener la densidad electrónica, que junto con las posiciones atómicas obtenidas del análisis por difracción de rayos X, proporcionan los datos necesarios para la solución de la integral variacional.

El método de Mulliken se refiere al análisis de población electrónica (análisis estadístico) considerando las funciones de onda moleculares obtenidas mediante combinación lineal de orbitales atómicos (es decir, se utilizan los resultados de realizar el método DFT con las bases antes indicadas). Este método es una forma de obtener las cargas parciales por átomo de una estructura molecular junto con otros como son el método de cargas de Coulson y los modelos de carga CM1, CM2 y CM3.

Apéndice C. Jerarquización de las interacciones intermoleculares.

Para la jerarquización de las interacciones intermoleculares se ha considerado como primera aproximación una interacción electrostática de tipo coulombiana (r^2).

Se calcula el término ΔQ_{a-b} , mediante la suma de las cargas parciales obtenidas a partir del método de Mulliken como resultado de realizar el procedimiento de obtención de energía para cada molécula, en este caso después de haber llevado a cabo el cálculo de *single point* mediante el método DFT. El resultado se encuentra expresado en unidades atómicas, en este caso correspondiente a la unidad fundamental de carga $e^- = 1.602 \times 10^{-19} \text{ C}$.

Posteriormente se obtiene la fuerza coulombica para los pares de cargas de cada segmento molecular considerado, obteniendo primero el producto de cargas $q_{a-b} * q_{a'-b'}$ y dividiendo las mismas por el cuadrado de la distancia entre dichos segmentos (r^2).

$$F_{\text{interacción coulombica intermolecular}} = [k \cdot (q_{a-b} * q_{a'-b'})] / r^2_{(a-b \dots a'-b')} \quad \text{Eq. 8}$$

De esta manera se puede obtener la fuerza de las interacciones intermoleculares en el caso de que exista una interacción entre momentos dipolares químicos.

Bibliografía.

- [1] - Supramolecular Chemistry – Scope and Perspectives Molecules – Supramolecules – Molecular Devices; Lehn J-M; 1987; Nobel Lecture; http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/lehn-lecture.pdf; revisado el 7 de Enero del 2016.
- [2] - Supramolecular synthons in crystal engineering. Structure simplification, synthon robustness and supramolecular retrosynthesis; Thalladi, V. R.; Satish-goud, B.; Hoy, V. J.; Allen, F. H.; Howard, J. A. K.; Desiraju, G. R.; 1996; Chemical Communications; Vol. 3; pp. 401-402.
- [3] - Molecular Tectonics: From Simple Tectons to Complex Molecular Networks; Hosseini, M. W.; 2005; Accounts of Chemical Research; Vol. 38; No. 4; pp. 313 – 323.
- [4] - The Crystal as a Supramolecular Entity; Desiraju, G. R.; 1996; John Wiley & Sons; Serie: Perspectives in Supramolecular Chemistry; Vol. 2; Chap. 1.
- [5] - Crystal Engineering A Textbook; Desiraju, G. R.; Vittal, J. J.; Ramanan, A.; 2011; World Scientific Publishing; Chap. 1, 2, 4, 5. 6.
- [6] - Química Supramolecular de Tiosemicarbazonas y sus Compuestos de Coordinación; García Reynaldos, Paula Ximena; 2013; UNAM; Tesis de Doctorado; pp. 8.
- [7] - Investigation of supramolecular synthons and structural characterization of aminopyridine-carboxylic acid derivatives; Hemamalini, M.; Loh, W-S; Quah, C. K.; Fun, H-K.; 2014; Chemistry Central Journal; Vol.8. No.31; pp. 1-9.
- [8] - The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks; Furukawa, H.; Cordova, K. E.; O’Keeffe, M.; Yaghi, O. M.; 2013; Science; Vol. 341; pp. 1230444.
- [9] - Estimation of the global inventory of methane hydrates in marine sediments using transfer functions; Piñero, E.; Marquardt, M.; Hensen, C.; Haeckel, M.; Wallmann, K.; 2013; Copernicus Publications; Biogeosciences; Vol. 10; pp. 959-975.
- [10] - Electric Dipole Moments. Smith; J. W.; 1955; Butterworths Scientific Publications; Chap 1, 5, 6, 11.

- [11] - Construcción de Materiales Cristalinos Híbridos Organico-Inorgánico por Medio de Enlaces de Hidrógeno; Germán-Acacio, J. M.; 2009; UNAM; Tesis Doctoral.
- [12] - Cation and anion diversity in $[M(\text{dithiooxalate})_2]^{2-}$ salts: structure robustness in crystal synthesis; Adams, J. A.; Crawford, P. C.; Orpen, A. G.; Podesta, T. J.; 2006; Dalton Transactions; Num.. 34; pp. 4078 – 4092.
- [13] - Absolute Organic Crystal Thermodynamics: Growth of the Asymmetric Unit into a Crystal via Alchemy; Park, J.; Nettle, I.; McClain, B.; Macikenas, D.; Baltrusaitis, J.; Schnieders, M. J.; 2014; Journal of Chemical Theory and Computation; Vol. 10; pp. 2781-2791.
- [14] - Closed-Loop Control of Reactive Crystallization Part II: Polymorphism Control of L-Glutamic Acid by Sonocrystallization and Seeding; Hatakka, H.; Alatalo, H.; Louhi-Kultanen, M.; Lassila, I.; Haeggström, E.; 2010; Chemical Engineering Technology; Vol. 33. Issue 5; pp. 751 – 756.
- [15] - Molecular Modelling Basics; Jensen, J. H.; 2010; May; CRC Press.
- [16] - A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy; Macomber, R. S.; 1998; John Wiley & Sons; Chapter 6, 10.
- [17] - Chemoselective esterification of α -hydroxyacids catalyzed by salicylaldehyde through induced intramolecularity; Weng, S-S; Li, H-C; Yang, T-M; 2013; Royal Society of Chemistry Advances; Vol. 3; pp. 1976-1986.
- [18] - Synthetic organic spin chemistry for structurally well-defined open-shell graphene fragments; Morita, Y.; Suzuki, S.; Sato, K.; Takui, T.; 2011; Nature; Nature Chemistry; Vol. 3; pp. 197 -204.
- [19] - Self-Association of N-Methylacetamide Examined by Infrared and NMR Spectroscopies; Schenk, H. L.; Hui, K.; 2011; Journal of Chemical Education; Vol. 88; pp. 1158-1161.
- [20] - A New Approach to Model Adsorption in Heterogeneous Phase System with Monte Carlo Method; Jiang, C. Y. H.; 2014; American Journal of Materials Science; Vol. 4; Number 1, pp. 25-38.

- [21] - The role of hydrogen bonding in the enzymatic bonding in the enzymatic reaction catalyzed by HIV-1 protease; Trylska, J., Grochowski, P., McCammon; J. A.; 2004; Protein Science; Vol. 13. pp. 513-528.
- [22] - The Hydrogen Bond; Pimentel, G. C.; McClellan, A. L.; Editor: Linus Pauling. 1960; Ed. W.H. Freeman and Company; Chapt. 1.
- [23] - The chemistry of the carbon-nitrogen double bond; Editor Patai, S.; Chapt. 1, Sandorfy, C.; Chapt. 2; Dayagi, S., Degami, Y.; 1970; Interscience Publishers; John Wiley & Sons; pp. 37, 64-68.
- [24] - The Hydrogen Bond in the Solid State; Steiner T.; 2002; Angewandte Chemie; Vol. 41; pp. 48 – 76.
- [25] - Diverse World of Unconventional Hydrogen Bonds; Belkova, N. V.; Shubina, E. S.; Epstein, L. M.; 2005; Accounts of Chemical Research; Vol. 38, Issue (8); pp. 642 – 631.
- [26] - The use of Kitaigorodskii's Aufbau principle in the solid-state study of crystalline borane compounds. A preliminary account; C. O' Down; 2002; Journal of Organometallic Chemistry; Vol. 657; pp. 20 -39.
- [27] - Crystal Engineering: A brief overview; R. Desiraju; 2010; Gautam; Journal of Chemical Sciences; Vol. 122; No. 5; pp. 667-675.
- [28] - Halogen Bonding in Crystal Engineering; Ding, X.; Tuikka, M.; Haukka, M.; 2012; Recent Advances in Crystallography; Dr. Jason B. Benedict (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/48592. Available from: <http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-crystallography/halogen-bonding-in-crystal-engineering>; Chapter 7. revisado el 9 de Abril del 2015).
- [29] - The Nature of $\pi - \pi$ interactions; Hunter, C. A.; Sanders, K. M.; 1990; Journal of American Chemical Society; Vol. 112; pp. 5525-5534.
- [30] - Photo-induced charge-transfer complex formation and organogelation by a tripeptide; Jana, P.; Maity, S.; Maity, S. K.; Ghorai, P. K.; Haldar, D.; 2012; Soft Matter; Vol. 8.; pp. 5621 – 5628.

- [31] - Applied Sonochemistry. The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing. Mason, T. J.; Lorimer, J. P.; 2002; Ed. Wiley-VCH; Cap. 1,3; pp. 42, 57.
- [32] - A critical on the nature of the intra-molecular interligand π , π -stacking interaction in mixed-ligand cooper(II) complexes of aromatic side-chain amino acidates and α , α' -diimines; Mukhopadhyay, U.; Choquesillo-Lazarte, D.; Niclós-Gutiérrez, J.; Bernal, I.; 2004; Crystal Engineering Communications; Vol. 6, No. 102; pp. 627-632.
- [33] - The Chemistry of Imines; Layer, R. W.; 1963; Chemical Reviews; Vol. 63; No. 5; pp. 489 – 510.
- [34] - A High-Yielding Supramolecular Reaction; Aakeröy, C. B.; Beatty, A. M.; Helfrich, B. A.; 2002; Journal of American Chemical Society; Vol. 124; pp. 14425 – 14432.
- [35] - Pyridine and its derivatives. Part One. Editor: Klinsberg; 1960; E.; Properties and Reactions of Pyridines and its Hydrogenated Derivatives. R. A. Barnes. Chapt.1. Interscience Publishers. New. York.
- [36] - Crystal Growth Process; J.C. Brice, M.A.; 1986; John Wiley and Sons; 1 ed; Sec 1.4. Classification of Growth Methods, pp. 11, 22, 24, 26.
- [37] - Crystal Growth for Begginers, Fundamentals of Nucleation, Crystal Growth and Epitaxy; Markov, I. V.; 1995; World Scientific; Chapter 2.
- [38] - Crystallization Procees Systems; Jones, A. G.; 2002; Butterworth Heinemann; 1st Edition; Cap. 3, 5, 9.
- [39] - Molecular crystals and molecules; Kitaigorodskii, A. I.; 1973; New York; Academic; Chap. 1, 2 y 3.
- [40] - Electronic Population Analysis on LCAOMO Molecular Wave Functions. 1; Mulliken, R. S., 1955; Journal of Chemical Physics; Vol. 23; pp. 1833 -1840.
- [41] - Advanced Organic Chemistry; Carey, F. A.; Sunderberg, R. J.; 1990; Ed. Plenum Press; Cap. 2; pp. 80 – 84.
- [42] - A critical account on π - π stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands; Janiak, C.; 2000; Journal of Chemical Society; Dalton Transactions; pp. 3885 – 3896.

- [43] - Applications of Ultrasound to the Synthesis of Nanostructured Materials; Bang, J. H.; Suslick, K. S.; 2010; *Advanced Materials Review*; Vol. 22; pp. 1039 -1059.
- [44] - Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities; Hirshfeld, L., S.; 1977; *Theoretical Chimica Acta*; Vol. 44; pp. 129-138.
- [45] - Cation-controlled formation of $[(MCL_4)_n]_{2n-}$ chains in $[4,4'-H_2bipy][MCl_4]$ (M = Mn, Cd): an alternative to the $A_2MCl_4 <100>$ layer perovskite structure; Gillon, A. L., Orpen, G. A.; Starbuck, J.; Wang, X-M.; Rodríguez-Martín, Y.; Ruiz-Pérez, C.; 1999; *Chemical Communication*; pp. 2287-2288.
- [46] - Cocrystals or Salt: Does It Really Matter?; Aakeröy, C. B.; Fasulo, M. E.; Desper, J.; 2007; *Molecular Pharmaceutics*; Vol. 4, No. 3; pp. 317 – 322.
- [47] - Computed Crystal Energy Landscapes for Understanding and Predicting Organic Crystal Structures and Polymorphism; Price, S. L.; 2009; *Accounts of Chemical Research*; Vol. 42, No.1; pp. 117-126.
- [48] - Crystal Engineering: From Molecule to Crystal; Desiraju, G. R.; 2013; *Journal of the American Chemical Society*; No. 135; pp. 9952-9967.
- [49] - Crystallization-Induced Properties from Morphology-controlled Organic Crystals; Park, C.; Park, J. E.; Choi, H. C.; 2014; *Accounts of Chemical Research*; Vol. 47, Issue 8; pp. 2353 – 2364.
- [50] - Demonstrating the Importance of Hydrogen Bonds Through the Absence of Hydrogen Bonds; Valdés-Martínez, J.; Del Rio-Ramirez, M.; Hernández-Ortega, S.; Aakeröy, C.B. Helfrich, B.; 2001; *Crystal Growth & Design*; Vol.1, No. 6; pp. 485-489.
- [51] - Elements of X-Ray Diffraction; Cullity, B. D.; 1956; Addison-Wesley Publishing Company; Chap. 1 - 4.
- [52] - Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods; Foresman, J. B.; Frisch, AE; 1995; Gaussian, Inc. 2ed. pp. 194, 118, 173, 171.
- [53] - Formation of Arenes via Diallylarenes: Strategic Utilization of Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Rearrangement and Ring-Closing Metathesis; Sambasivarao, K.; Vrajesh, R. S.; Kalyaneswar, M.; 2007; *Advanced Synthesis & Catalysis*; Vol. 349; pp. 1159 – 1172.

- [54] - Four Lectures on the Physics of Crystal Growth; Krug, J.; 2008; Elsevier; Physica A; Vol. 313; pp. 47 – 82.
- [55] - Handbook of Mathematics; Bronshtein, I. N.; Semendyayev, K. A.; Musiol, G.; Muehlig, H.; 2003; Springer; Chapter 10.
- [56] - Halogen Bonding versus Hydrogen Bonding in Driving Self-Assembly and Performance of Light-Responsive Supramolecular Polymers; Priimagi, A.; Cavallo, G.; Forni, A.; Gorynsztejn-Leben, M.; Kaivola, M., Metrangolo, P.; Milani, R., Shishido, A., Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G.; 2012; Advanced Functional Materials; Vol. 22. pp. 2272-2579.
- [57] - Heteromeric intermolecular interactions as synthetic tools for the formation of binary co-crystals; Aakeröy, C. B.; Desper, J.; Helfrich, B. A.; 2004; Crystal Engineering Communication; Vol. 6, No. 5; pp. 19 – 24.
- [58] - Hirshfeld Surface Analysis; Spackman; M. A.; Jayatilaka, D.; 2009; Crystal Engineering Communication; Vol. 11; pp. 19-32
- [59] - Intermolecular Interactions, Thermodynamic Properties, Crystal Structure, and Detonation Performance of HMX/NTO Cocystal Explosive; Lin, H.; Zhu, S-G; Zhang, L.; Peng, X-H.; Chen, P-Y; Li, H-Z; 2013; International Journal of Quantum Chemistry; No. 113; pp. 1591 – 1599.
- [60] - Mapping out the synthetic landscape for re-crystallization, co-crystallization and salt formation; Aakeröy, C. B.; Rajbanshi, A.; Li, Z. J.; Desper, J.; 2010; Crystal Engineering Communication; Vol. 12. pp. 4231 – 4239.
- [61] - Mesocrystals: Inorganic Superstructures Made By Highly Parallel Crystallization and Controlled Alignment; Cölfen, H.; Antonietti, M.; 2005; Angewandte Chemie; Vol. 44; pp. 5576 – 5591.
- [62] - Microwave-assisted Synthesis, Crystal and Molecular Structure, and DFT Study of 1-(2-aminoethyl)-2-imidazolidinethione; Höpfl, H.; Gómez, B.; Martínez-Palou, R.; 2005; Journal of Mexican Chemical Society; Vol. 49, No. 4; pp. 307-311.

- [63] - Molecular Self-Assemblies. 4. Using Kitaigorodskii's Aufbau Principle for Quantitatively Predicting the Packing Geometry of Semiflexible Organic Molecules in Transition Monolayer Aggregates; Perlstein, J.; 1994; Journal of American Chemical Society; Vol. 116; pp. 11420 – 11432.
- [64] - Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry; Breitmaier, E.; 2003; John Wiley & Sons, Inc; Chapt. 1.
- [65] - One-dimensional Self-Assembly of Planar π -Conjugated Molecules: Adaptable Building Blocks for Organic Nanodevices; Zang, L.; Che, Y.; Moore, J.S.; 2008; Accounts of Chemical Research; Vol. 41, No. 12; pp. 1596-1608.
- [66] - Organic Chemistry. An Acid-Base Approach; Smith B. M.; 2011; Ed. CRC Press; pp. 0166, 0871, 0872, 1392, 0927, 1358, 0882, 0925, 0980, 0874, 1138.
- [67] - Palladium catalyzed one-pot synthesis of 2-(pyridin-4-yl) quinolines via a multicomponent unprecedented reaction of pyridine-4-carbaldehyde, 2-iodoaniline and triethylamine; Atiur, A.; Shubhendu, D.; Raju, S., Yasin, N.; Pompy, S.; Jayanya, K.R.; 2014; Royal Society of Chemistry. Advances, 00, pp. 1-3.
- [68] - Patterns and Disorder in Fractal Growth Processes; M. Sander Leonard; Editor: S. Ishizaka; Y. Kato, R. Takaki; J. Toriwaki; 1986; Science on Form: Proceedings of the First International Symposium for Science on Form, KTK Scientific Publishers, Tokyo. pp. 9-14.
- [69] - Principles and Methods In Supramolecular Chemistry, Schneider, H-J; Iatsimirsky, A. K.; 2000; John Wiley & Sons; Cap. A y B.
- [70] - Polymorph control of sulfamerazine by ultrasonic irradiation; Kurotani, M.; Hirasawa, I.; 2008; Journal of Crystal Growth; Vol. 310, Issue 21; pp. 4576 – 4580.
- [71] - Predicting crystal structures of organic compounds; Price, S. L.; 2014; Chemical Society Review; Vol. 43; pp. 2098 – 2111.
- [72] - Prediction of crystal growth morphology based on structural analysis of the solid-fluid interface; Liu, X. Y.; Boek, E. S., Briels, W. J.; Bennema, P.; 1995; Nature; Vol. 374; pp. 342 – 345.

[73] - Pyridineboronic Acids as Useful Building in Combination with Perchloroplatinate(II) and - (IV) Salts: 1D, 2D, and 3D Hydrogen-Bonded Networks Containing X-H...Cl₂Pt⁻ (X= C, N⁺), B(OH)₂...Cl₂Pt⁻, and B(OH)₂...(HO)₂B Synthons; Campos-Gaxiola, J. J.; Vega-Paz, A.; Román-Bravo, P.; Höpfl, H.; Sánchez-Vázquez, M.; 2010; *Crystal Growth & Design*; Vol. 10, No. 7; pp. 3182-3190.

[74] - Química supramolecular de los compuestos obtenidos por la combinación entre los macrociclos poliaza y los ácidos aromáticos; Basiuk, E. V.; Gómez-Lara, J.; Basiuk, V. A.; 2000; *Revista de la Sociedad Química de México*; Vol. 44, No. 4; pp. 289-293.

[75] - Salicylamide Cocrystals: Screening, Crystal Structure, Sublimation Thermodynamics, Dissolution, and Solid-State DFT Calculations; Manin, A. N.; Voronin, A. P.; Manin, N. G., Vener, M. V.; Shishkina, A. V.; Lermontov, A. S.; Perlovich, G. L.; 2014; *Journal of Physical Chemistry B*; Vol. 118, No 24; pp. 6803 – 6814.

[76] - Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects; Kohn, W.; Sham, I. J.; 1965; *Physical Review*; Vol. 140, No. 4A; pp. A1133 – A1138.

[77] - Shaping Crystals with Light: Crystal-to-Crystal Isomerization and Photomechanical Effect in fluorinated Azobenzenes; Bushuyev, O. S.; Tomberg, A.; Frscic, T., Barrett, C. J.; 2013; *Journal of the American Chemical Society*; Vol. 135; pp. 12556 – 12559.

[78] - Solid-solution Aqueous-solution Equilibria: Thermodynamic Theory and Representation; Glynn, P. D.; Reardon, E. J.; 1990; *American Journal of Science*; Vol. 290; pp. 164-201.

[79] - Stereochemistry And Stereoelectronics of Azines. 13. Conformational Effects On The Quadrupolarity of Azines. An Ab Initio Quantum-Mechanical Study Of A Lateral Synthon; Glaser, R.; Lewis, M.; Wu, Z.; 2000; *Journal of Molecular Modeling*; Vol. 6; pp. 1- 13.

[80] - Spectrometric Identification of Organic Compounds; Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J.; 2005; 7 ed; Chapter 2, 3.

[81] - Synthetic Organic Spin Chemistry for Structurally Well-defined Open-Shell Graphene Fragments; Morita, Y.; Suzuki, S.; Sato, K.; Takui, T.; 2011; *Nature Chemistry*; Vol. 3; pp. 197-204.

- [82] - Synthesis of N-Iodosuccinimide and Its Application in H₂SO₄ as Efficient Iodination Reagent for Deactivated Aromatic Compounds; Chaikovskii, V. K.; Skorokhodov, V. I.; Filimonov, V. D.; 2001; Russian Journal of Organic Chemistry; Vol. 37, No. 10; pp. 1503 – 1504.
- [83] - Synthesis with Ultrasonic Waves; Boudjouk, P.; 1986; Journal of Chemical Education; Vol. 63, No. 5; pp. 427 – 429.
- [84] - Supramolecular Chemistry An Introduction; Vögtle, F.; 1993; John Wiley & Sons; Cap. 1, 2, 3, 5.
- [85] - A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy; Macomber, R. S., 1998; John Wiley & Sons Inc.; Chapter 6, 10.
- [86] - Surfactant self-assembly objects as novel drug delivery vehicles; Drummond, C. J.; Fong, C.; 2000; Current Opinion in Colloid & Interface Science 4; pp. 449-456.
- [87] - The chemistry of carboxylic acids and esters; Editor Patai, S.; Chapt. 1, Carra, S.; Simonetti, M.; 1969; Interscience Publishers, John Wiley & Sons; pp. 18.
- [88] - The effect of water molecules in stabilizing co-crystals of active pharmaceutical ingredients; Aakeröy, C. B.; Forbes, S.; Desper, J.; 2012; Crystal Engineering Communications; Vol. 14; pp. 2435.
- [89] - The role of weak hydrogen and halogen bonding interactions in the assembly of a series of Hg(II) coordination polymers; Alizera, A. T., Ali, M., Maciej, K.; 2015; Dalton Transactions; Vol. 44; pp. 5703 – 5712.
- [90] - The structural landscape of heteroaryl-2-imidazoles: competing halogen-and-hydrogen-bond interactions; Aakeröy, C. B.; Wijethunga, T. K.; Haj, M. A.; Desper, J.; Moore, C.; 2014; Crystal Engineering Communications; Vol. 16; pp. 7218-7225.
- [91] - Ultrasound: A Boon in the Synthesis of Organic Compounds; Singh, Vasundhara; Preet-Kaur, Kanwal; Khurana, Anupam; Kad, G. L.; 1998; Resonance; pp. 56-60.
- [92] - Zinc phtalocyanine with PEG-400 as a recyclable catalytic system for selective reduction of aromatic nitro compounds; 2012; Upendra, S.; Neeraj, K.; Praveen, K. V.; Vishal, K.; Bikram, S.; Green Chemistry; Vol. 14; pp. 2289-2293.