



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

COMPETENCIA ENTRE LOS ENLACES DE HIDRÓGENO E INTERACCIONES π - π EN LA ORGANIZACIÓN DE CRISTALES Y COCRISTALES DE DERIVADOS FLUORADOS DE LA N-(4-PIRIDILMETILEN)-ANILINA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

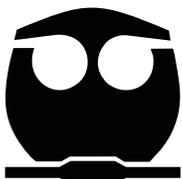
PRESENTA

MÓNICA DE JESÚS HERNÁNDEZ VERGARA

DIRECTOR DE TESIS

Dr. JESÚS VALDÉS MARTÍNEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, Cd. Mx., 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Jesús Valdés Martínez
VOCAL: Profesor: Juan Gómez Dueñas
SECRETARIO: Profesor: Aldo Arellano Hernández
1er. SUPLENTE: Profesor: Luis Alejandro Díaz Flores
2° SUPLENTE: Profesora: Nuria Esturau Escofet

SITIO DONDE SE REALIZÓ EL TEMA:



INSTITUTO DE QUÍMICA
LABORATORIO 1-1, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Jesús Valdés Martínez

SUPERVISORA TÉCNICA:

Dra. Nuria Esturau Escofet

SUSTENTANTE:

Mónica de Jesús Hernández Vergara

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química y al Instituto de Química.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo otorgado como ayudante de investigador del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) con número de expediente 12225.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), por el apoyo otorgado a través del proyecto IN207416.

Al Doctor Jesús Valdés Martínez por brindarme la oportunidad de integrarme a su grupo de trabajo, por el tiempo dedicado en la realización de este proyecto, por su paciencia y comprensión en todo momento.

A la Doctora Nuria Esturau Escofet por la asesoría y tiempo dedicado en la revisión de este trabajo.

A los profesores Juan Gómez Dueñas y Aldo Arellano Hernández por las observaciones y aportaciones que ayudaron a mejorar este trabajo.

A los técnicos académicos del Instituto de Química que realizaron los análisis experimentales presentados en este trabajo:

Dr. Rubén Alfredo Toscano y M. en C. Simón Ortega Hernández (Difracción de Rayos X).

Dra. Nuria Esturau Escofet y Dra. Beatriz Quiroz García (Resonancia Magnética Nuclear 500 MHz).

Q. María de la Paz Orta Pérez (Análisis Elemental por combustión).

I.Q. Luis Velasco Ibarra y Dr. Javier Pérez Flores (Espectrometría de Masas).

Q.F.B. María de Rocío Patiño Maya (Espectroscopia de Infrarrojo).

Índice de contenido

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. OBJETIVOS.....	4
4. HIPÓTESIS.....	5
5. ANTECEDENTES.....	6
5.1. Química Supramolecular.....	6
5.2. Ingeniería de Cristales.....	8
5.3. Interacciones intermoleculares.....	10
5.4. Enlace de hidrógeno.....	12
5.5. Interacciones aromáticas.....	16
5.6. Cocristales.....	19
5.7. Bases de Schiff.....	22
5.8. Resonancia Magnética Nuclear.....	23
5.9. Difracción de Rayos X.....	25
6. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	27
6.1. Reactivos y disolventes.....	27
6.2. Equipos.....	27
6.3. Síntesis de ligantes de derivados fluorados de la N-(4-piridilmetilen)-anilina.....	28
6.3.1. Metodología general para la síntesis de los ligantes.....	29
6.3.2. Síntesis de ligantes.....	29
6.4. Síntesis de cocristales de derivados fluorados de la N-(4-piridilmetilen)-anilina.....	35
6.4.1. Metodología general para la síntesis de cocristales.....	35
6.4.2. Síntesis de cocristales.....	35
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	39
7.1. Caracterización de los ligantes sintetizados.....	39
7.1.1. Espectroscopia de Infrarrojo.....	39
7.1.2. Espectrometría de Masas.....	40
7.1.3. Análisis Elemental.....	41
7.1.4. Resonancia Magnética Nuclear.....	42

7.1.5.	Estructura cristalina de los ligantes <i>L1</i> , <i>L2</i> y <i>L3</i>	63
7.2.	Caracterización de los cocristales sintetizados	81
7.2.1.	Punto de fusión	81
7.2.2.	Espectroscopia de Infrarrojo	82
7.2.3.	Estructura cristalina del cocrystal <i>L2-NH-CH3</i>	87
8.	CONCLUSIONES	100
9.	BIBLIOGRAFÍA	101
10.	APÉNDICES	104
10.1.	Caracterización de los ligantes sintetizados.	104
10.1.1.	Espectroscopia de Infrarrojo	104
10.1.2.	Espectrometría de Masas de baja resolución	108
10.1.3.	Espectrometría de Masas de alta resolución	112
10.1.4.	Análisis Elemental	116
10.1.5.	Resonancia Magnética Nuclear.....	117
10.1.6.	Difracción de Rayos X.	121
10.2.	Caracterización de cocristales sintetizados.....	124
10.2.1.	Espectroscopia de Infrarrojo	124
10.2.2.	Difracción de Rayos X	129



1. RESUMEN

La Ingeniería de Cristales tiene como propósito diseñar y sintetizar compuestos cristalinos funcionales. Una parte importante de este campo consiste en estudiar las diferentes interacciones que permiten organizar a las moléculas en un cristal, entender su orden jerárquico y aplicarlo en el diseño de nuevos materiales. El entendimiento de las diferentes interacciones intermoleculares permitirá el control del empaquetamiento cristalino y de las propiedades del material. [1] Este proyecto se enfocó en el diseño de moléculas con la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno e interacciones de apilamiento π - π . Los compuestos se sintetizaron por la formación de una base de Schiff y se caracterizaron por Espectroscopia de Infrarrojo (FTIR), Espectrometría de Masas (EM), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Análisis Elemental y Difracción de Rayos X en cristal único. Los ligantes sintetizados se utilizaron en la síntesis de cocristales —compuestos cristalinos formados por dos moléculas neutras en estado sólido— por interacciones entre el átomo de N de la piridina y el OH de ácidos benzoicos. Se estudiaron las condiciones bajo las cuales se forman ya sea cocristales, o sales (por donación del protón del ácido al nitrógeno de la piridina) o la ausencia de reacción supramolecular. Los cocristales se sintetizaron por el método de fusión y se caracterizaron por FTIR y Difracción de Rayos X en cristal único.

Los resultados obtenidos sugieren que existe la posibilidad de dar direccionalidad a las interacciones de apilamiento π - π por medio de la polarización adecuada de los anillos aromáticos de las moléculas. La formación de cocristales indica que estos están favorecidos cuando se utiliza un ácido benzoico con un grupo electrodonador, mientras que cuando se utiliza un ácido benzoico con un grupo electroattractor se favorece la formación de una sal o no ocurre una reacción supramolecular.



2. INTRODUCCIÓN

Durante largo tiempo los Químicos se han enfocado en el estudio de moléculas en las que los enlaces covalentes son indispensables, se han desarrollado procedimientos para la formación o rompimiento de enlaces covalentes de una forma controlada y precisa para la síntesis de nuevas moléculas cada vez más complejas., [2, 3] sin embargo, se tiene poca comprensión y control de los principios que rigen a los enlaces intermoleculares y el entendimiento de los factores que controlan el empaquetamiento cristalino, dado que cuando se diseña una molécula, rara vez se pone atención a su estructura cristalina. Muchas propiedades físicas de los materiales, tales como su estabilidad térmica, solubilidad y foto-estabilidad, se ven afectadas por la orientación y organización tridimensional de las moléculas en el cristal. Las propiedades de un cristal molecular son el resultado del arreglo molecular, controlado en buena medida por las interacciones intermoleculares. [1, 3]

Más allá de la Química Molecular, basada en el enlace covalente, la Química Supramolecular se basa en las interacciones intermoleculares. Una división de la Química Supramolecular es la Ingeniería de Cristales, la cual se ocupa de la comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y su utilización en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas. [1, 4] El estudio de las interacciones intermoleculares es de gran importancia pues también tienen repercusiones a nivel biológico, por ejemplo, el DNA que se compone de dos cadenas que se autoensamblan por medio de enlaces de hidrógeno e interacciones de apilamiento π para formar la estructura de la doble hélice. [5]

Una de las áreas más dinámicas de la ingeniería de cristales en los últimos años es la de los cocristales. Un cocrystal es un compuesto cristalino sólido a temperatura ambiente, formado por dos o más especies neutras en relaciones estequiométricas que se encuentran en la misma celda cristalina y que se mantienen unidas entre sí mediante interacciones no covalentes. [8] Una de las razones por la que los cocristales se han vuelto importantes es por sus posibles aplicaciones para la industria farmacéutica ya que son un medio para cambiar las propiedades fisicoquímicas de un compuesto farmacéutico



activo, API, tales como su punto de fusión, solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad, sin alterar la estructura química del API. [6, 7, 8]

En este trabajo se sintetizaron moléculas que tienen la posibilidad de formar dos tipos de interacciones intermoleculares: enlaces de hidrógeno e interacciones de apilamiento π - π . Estas moléculas también tienen la posibilidad de formar enlaces metal-ligante y es por ello que en este trabajo las llamamos “ligantes”, punto que es importante, ya que más adelante también se podrá estudiar el acomodo de compuestos de coordinación a través de interacciones intermoleculares, un campo de estudio relativamente poco explorado. Las moléculas sintetizadas tienen un anillo de piridina y unido a él, a través de una imina, un anillo aromático halogenado. El átomo de nitrógeno de la piridina puede ser un aceptor de enlaces de hidrógeno por lo que tienen la posibilidad de formar cocrystalales. Los anillos en las moléculas pueden interactuar entre ellos, por medio de interacciones π - π . La posibilidad de modificar el número y posición de átomos de flúor permitirá evaluar su influencia en las interacciones π y su efecto para hacerlos direccionales –la direccionalidad de un enlace permite un control geométrico y espacial de las moléculas que interactúan. [6] Estos ligantes permitirán el estudio de la manera en la que moléculas pueden interactuar, y los factores que afectan estas interacciones, tanto entre moléculas iguales como diferentes. La **Figura 1** muestra el tipo de moléculas sintetizadas y se evidencian las posibles interacciones intermoleculares.

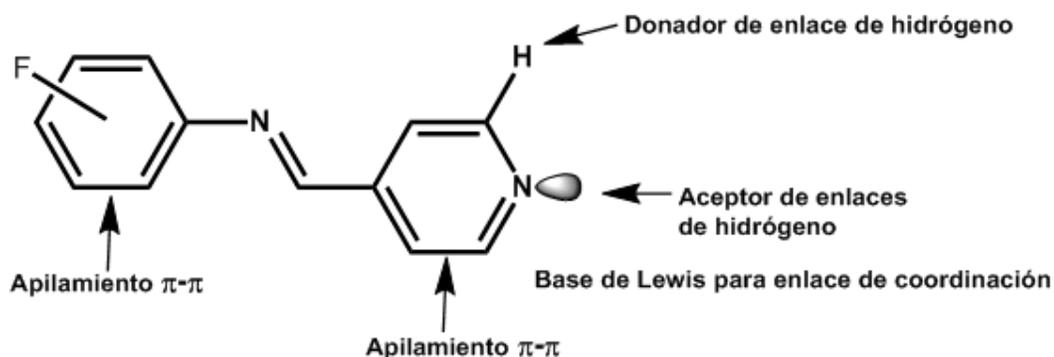


Figura 1. Esquema general de las moléculas sintetizadas.



3. OBJETIVOS

- Contribuir al estudio de la Química Supramolecular a través del estudio de cristales y cocristales de moléculas que tienen la posibilidad de interactuar a través de dos tipos de interacciones intermoleculares como lo son enlaces de hidrógeno e interacciones de apilamiento π - π .

OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar y caracterizar ligantes de derivados fluorados de la N-(4-piridilmetileno)-anilina.
- Sintetizar y caracterizar cocristales de ligantes de derivados fluorados de la N-(4-piridilmetileno)-anilina con ácidos benzoicos.
- Estudiar las estructuras cristalinas de los compuestos formados por Difracción de Rayos X de monocristal.
- Encontrar para cada caso que interacción controla el ensamble de las moléculas y si existe un patrón común.



4. HIPÓTESIS

Los ligantes sintetizados permitirán, a través del estudio de sus estructuras cristalinas, conocer las interacciones que dominan el empaquetamiento de estas moléculas y determinar la influencia que tiene el número de átomos de flúor en el mismo. Por medio de la formación de enlaces de hidrógeno se podrán sintetizar cocrisales y determinar las condiciones que favorecen su formación.



5. ANTECEDENTES

5.1. Química Supramolecular

La Química Supramolecular ha sido descrita como la “Química más allá de la molécula”. En ella, una “supermolécula” es una especie que se mantiene unida por interacciones no covalentes entre dos o más moléculas o iones. Estos enlaces intermoleculares incluyen a los enlaces de hidrógeno, las interacciones electrostáticas, las interacciones π - π entre otras. [3, 5] Se dice que "Del mismo modo que hay un campo de la química molecular basado en el enlace covalente, hay un campo en la Química Supramolecular, basado en interacciones intermoleculares". [3, 9]

La Química Supramolecular se remonta a finales de 1960, aunque los primeros ejemplos de sistemas supramoleculares se pueden encontrar a principios de la química moderna, por ejemplo, el descubrimiento del hidrato de cloro por Sir Humphrey Davy en 1810. [5, 10] En 1987 Jean-Marie Lehn ganó el Premio Nobel junto con Charles Pedersen y Donald Cram por sus contribuciones a la Química Supramolecular. [7]

La Química Supramolecular se puede dividir en dos amplias categorías: la química huésped – anfitrión y la química de autoensamble. La diferencia entre estas dos áreas es una cuestión de tamaño y forma, si una molécula es significativamente más grande que otra y la puede envolver, entonces se denomina "anfitrión", siendo la molécula más pequeña su "huésped" como se observa en la **Figura 2** en la que el anfitrión es una molécula que tiene cuatro sitios de enlace que convergen hacia un pequeño huésped central. La formación de complejos huésped – anfitrión se puede presentar tanto en estado sólido como en disolución. [5, 12]

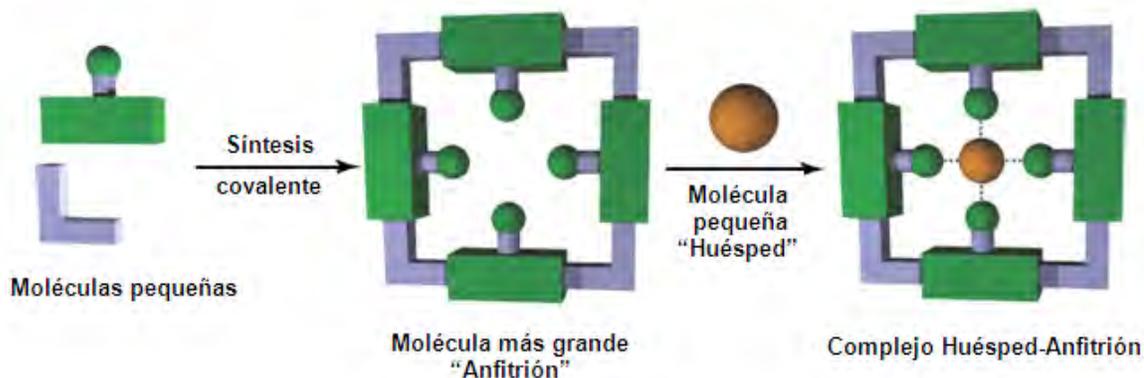


Figura 2. Formación de complejos "huésped - anfitrión". [11]

La Química huésped – anfitrión es el estudio de cómo las moléculas grandes “anfitriones” son capaces de recibir a moléculas más pequeñas “huéspedes” a través de interacciones no covalentes. [5]

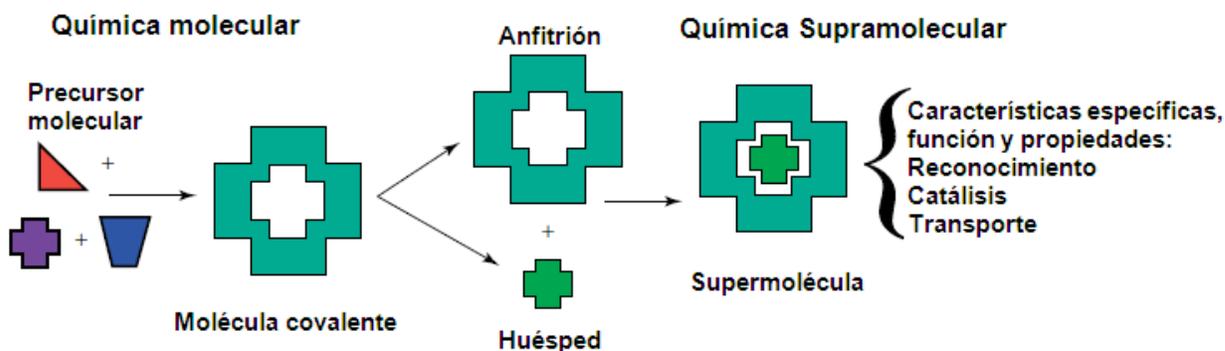


Figura 3. Esquema de química “huésped – anfitrión”. [11]

Cuando no existe una diferencia significativa de tamaño en las moléculas que interactúan, es decir, ninguna molécula actúa como anfitrión, la unión se denomina autoensamble, como se observa en la **Figura 4**. El autoensamble es un proceso espontáneo y reversible, es un equilibrio entre dos o más moléculas que producen una supermolécula cuya estructura depende de la información contenida en los bloques moleculares que la



forman. Estos tipos de agregados pueden formarse tanto en estado sólido como en disolución. [5]

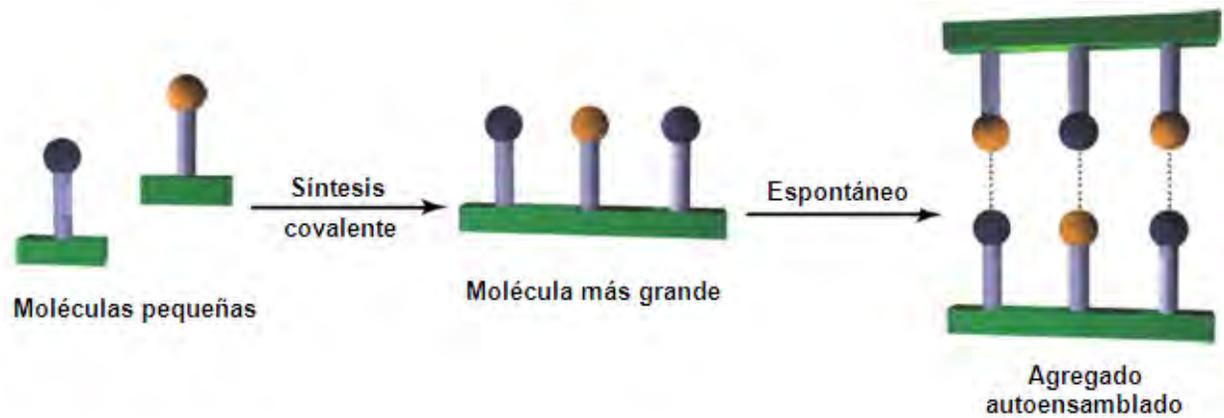


Figura 4. Proceso de autoensamble entre moléculas complementarias. [11]

El autoensamble es la asociación espontánea y reversible de dos o más componentes para formar un agregado más grande, de manera no covalente. [5]

5.2. Ingeniería de Cristales

La Ingeniería de Cristales ha sido definida como “el entendimiento de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y el uso de estos conceptos para el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas”, se ocupa principalmente de los sólidos moleculares (aquellos que están constituidos por moléculas que se unen a través de interacciones intermoleculares). Los cristales moleculares tienen propiedades físicas y químicas de interés que no están asociadas con otras categorías de sustancias cristalinas, por lo tanto, hay una necesidad de diseñar estructuras cristalinas particulares, en el que las moléculas se ensamblen de forma específica en una estructura cristalina deseada, y que presente alguna propiedad particular. [1] La ingeniería de cristales se ocupa fundamentalmente de tres actividades: i) el entendimiento de las interacciones intermoleculares, ii) el estudio del



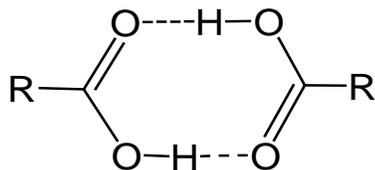
empaquetamiento cristalino, en el contexto de estas interacciones y con el objetivo de definir de una estrategia de diseño, y iii) el ajuste de las propiedades del cristal para lograr una función determinada. Estas actividades representan el "Qué", el "Cómo" y el "Por qué" de la Ingeniería de Cristales. [4]

Un cristal molecular es una colección de moléculas que se asocian internamente por interacciones más fuertes, pero se asocian entre sí mediante interacciones algo más débiles; si las energías de los enlaces covalentes están en 75-125 Kcal/mol⁻¹, las energías que mantienen unidas a las moléculas en los cristales son mucho menores, en más de un orden de magnitud. [1] Según Dunitz un cristal es una "supermolécula por excelencia", ya que es un conjunto de millones de moléculas, organizadas por el reconocimiento mutuo en un increíble nivel de precisión, por lo que el conocimiento y control de las interacciones intermoleculares es tan vital para la síntesis de un cristal como lo es el control del enlace covalente en la síntesis molecular. [4, 9]

Dentro de un cristal se pueden identificar patrones de interacción entre grupos funcionales, los cuales son llamados sintones supramoleculares. Son estos patrones los que se pueden predecir en la estructura cristalina, un patrón que es recurrente es probable que se repita en un nuevo cristal por lo tanto se pueden establecer reglas de predicción de una estructura. El término sintón supramolecular se utiliza frecuentemente en el campo de la investigación de cocrisales, Desiraju definió al sintón supramolecular como una subunidad estructural en el cristal que puede ser ensamblada a través de operaciones de simetría conocidas o concebibles. Los componentes moleculares de un cristal, unidos por sintones supramoleculares se denominan téctones. Cuando los grupos funcionales que mantienen unidas a dos o más moléculas son iguales, se denomina homosintón supramolecular, mientras que cuando son diferentes se les llama heterosintón supramolecular como se observa en la **Figura 5**. [6, 9]



a)

**Homosintón supramolecular**

b)

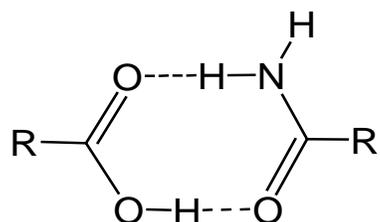
**Heterosintón supramolecular**

Figura 5. a) Homosintón supramolecular de un dímero formado por ácidos carboxílicos; b) Heterosintón supramolecular conteniendo dos tipos de enlaces de hidrógeno. [14]

5.3. Interacciones intermoleculares

Un cristal molecular es un conjunto periódico de moléculas que se mantienen unidas por interacciones intermoleculares, las cuales son más débiles que las interacciones intramoleculares que mantiene unidos a los átomos en un enlace covalente. Las interacciones intermoleculares en los cristales también se llaman no covalentes. La fuerza de una interacción es su propiedad más evidente y notable, la mayoría de los enlaces covalentes se encuentran entre 150 y 450 kJ mol⁻¹, mientras que las interacciones intermoleculares están entre 2 y 300 kJ mol⁻¹. [1, 5]

La direccionalidad es una propiedad importante en una interacción intermolecular, debido a que se puede utilizar para lograr orientaciones específicas y deseadas. Las interacciones se denominan isotrópicas si carecen de direccionalidad o anisotrópicas si tienen direccionalidad, es el carácter anisotrópico de las interacciones en una estructura cristalina lo que permite sugerir estrategias de diseño. El enlace de hidrógeno es la interacción direccional más importante en cristales moleculares, un ejemplo se encuentra en el enlace de hidrógeno N-H...O que se encuentra en estructuras cristalinas de moléculas de interés biológico como aminoácidos, péptidos y proteínas, este enlace de hidrógeno generalmente se dirige en la región de los pares libres del átomo de oxígeno aceptor. [1] En la **Tabla 1** se muestran las interacciones intermoleculares más comunes.

**Tabla 1.** Interacciones intermoleculares comunes. [5, 7]

Interacción	Direccionalidad	Energía (kJ mol ⁻¹)	Ejemplos
Ion - ion	No direccional	100 – 300	NaCl, cloruro de tetrabutilamonio
Ion - dipolo	Ligeramente direccional	50 – 200	Sodio 15-corona-5
Dipolo - dipolo	Ligeramente direccional	5 – 50	Grupos –C≡N, acetona
Enlaces de hidrógeno	Direccional	4 – 120	Dímero de ácido carboxílico, agua
Enlace de halógeno	Direccional	10 – 50	Complejo de azufre-yodo
Interacciones π-π	Direccional	2 – 50	Benceno, DNA
Catión–π y Anión–π	Direccional	5 – 80	⁺ N(CH ₃) ₄ ·Tolueno
van der Waals	No direccional	< 5	Compuestos de inclusión

Las interacciones débiles son importantes debido a que cuando son utilizadas de manera cooperativa pueden dar lugar a un complejo supramolecular estable, los efectos de un gran número de interacciones débiles pueden ser más importantes que un par de interacciones fuertes. [1, 5] Un ejemplo de ello se encuentra en un fármaco utilizado para el tratamiento del Alzheimer cuya sustancia activa es donepezilo, su actividad biológica se propone que ocurre a través de enlaces de hidrógeno e interacciones π con sitios activos de enzimas como la acetilcolinesterasa, como se observa en la **Figura 6** en la que en color rojo se destaca la molécula de donepezilo. [19, 39]

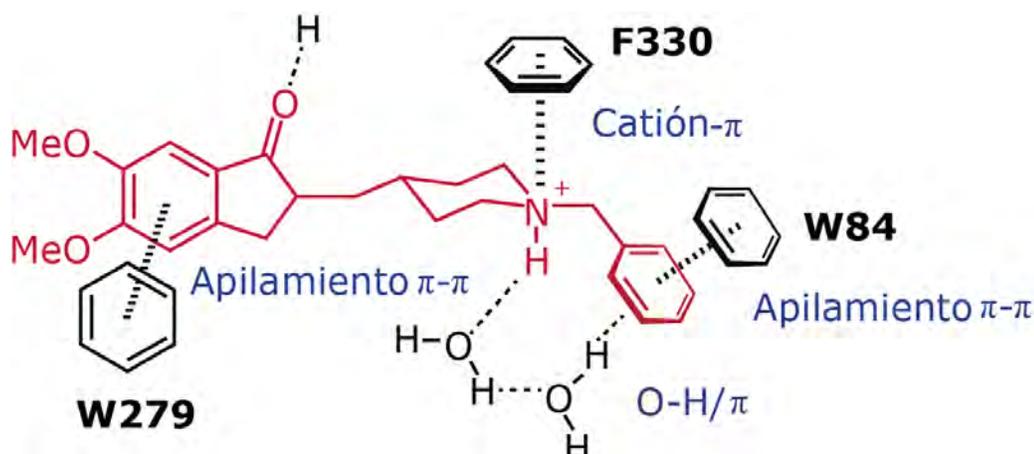


Figura 6. Modo de unión del donepezilo con el sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa. [39]

5.4. Enlace de hidrógeno

El enlace de hidrógeno es posiblemente la interacción no covalente más importante en el diseño de arquitecturas supramoleculares. Debido a su fuerza y alto grado de direccionalidad ha sido descrito como la “llave maestra en Química Supramolecular”. En 1939 Linus Pauling dio una definición sobre el enlace de hidrógeno la cual afirma que “en ciertas condiciones un átomo de hidrógeno es atraído por fuerzas bastante fuertes por dos átomos en vez de solo por uno, de modo que puede considerarse que hay un vínculo entre ellos”. Los enlaces de hidrógeno son muy abundantes en la naturaleza, dictando el reconocimiento de sustratos de enzimas y siendo responsable de mantener unida a la doble hélice en la estructura del ADN. [1, 5, 7, 10]

Un enlace de hidrógeno puede ser considerado como un tipo particular de interacción dipolo-dipolo entre un donador de protones D y un aceptor A, siendo D un átomo más electronegativo que el átomo de hidrógeno, y A una especie con pares electrónicos libres o electrones π polarizables. La formación de un enlace de hidrógeno se representa comúnmente como D-H...A (**Figura 7**), donde un átomo de hidrógeno actúa como un puente entre dos átomos D y A. La fuerza y carácter direccional se atribuye a que las



electronegatividades de D y A provocan una considerable cantidad de carácter electrostático para la interacción $H\cdots A$. La distancia entre D y A (sin enlazarse con el hidrógeno) se representa con una D , mientras que la distancia entre H y A con una d . [1, 7]

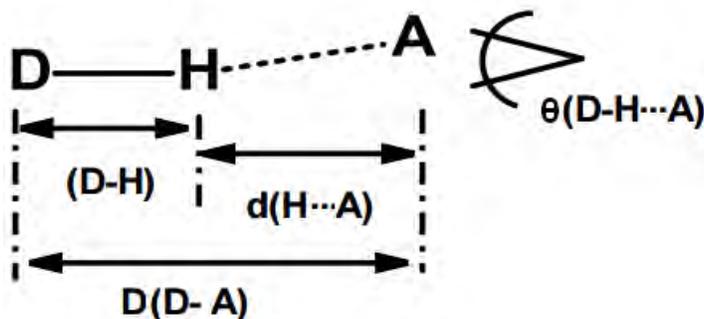


Figura 7. Representación de un enlace de hidrógeno y los parámetros geométricos que lo caracterizan. [19]

Las propiedades angulares de enlaces de hidrógeno también son características importantes de la interacción. La tendencia de todos los enlaces de hidrógeno es hacia la linealidad, en otras palabras, el ángulo $D-H\cdots A$, también conocido como ángulo de enlace θ , tiende hacia 180° ; esto es porque la efectividad de apantallar las cargas parciales negativas de los átomos donador y aceptor es mayor cuando el átomo de hidrógeno se encuentra en la línea recta que conecta con los átomos D y A. Sin embargo, la configuración de enlaces de hidrógeno normalmente observadas en las estructuras cristalinas rara vez es lineal. Cualquier estructura cristalina es el resultado de un compromiso entre muchas fuerzas intermoleculares, por lo tanto, un enlace de hidrógeno —o cualquier otro tipo de interacción— se ve afectado por todas las otras interacciones en la estructura cristalina. Es así que los enlaces de hidrógeno fuertes son los menos afectados por otras interacciones en el cristal, enlaces de hidrógeno muy débiles pueden tener geometrías muy inespecíficas, tanto con respecto a la distancia y el ángulo como a las propiedades. Otra razón para que los enlaces de hidrógeno se “doblen” es que los átomos de hidrógeno son frecuentemente abordados por un segundo receptor de una manera atractiva, este tipo de interacción se denomina enlace de hidrógeno bifurcado,



esta terminología se utiliza para contrastar los enlaces de hidrógeno bifurcados de enlaces de hidrógeno simples, que tienen un solo donante y un único receptor. [1]

Los tipos de geometrías que puede adoptar un enlace de hidrógeno se resumen en la **Figura 8**. Éstas se denominan interacciones de enlace de hidrógeno primarias, lo que significa que hay una interacción directa entre el grupo donador y el grupo aceptor. [10]

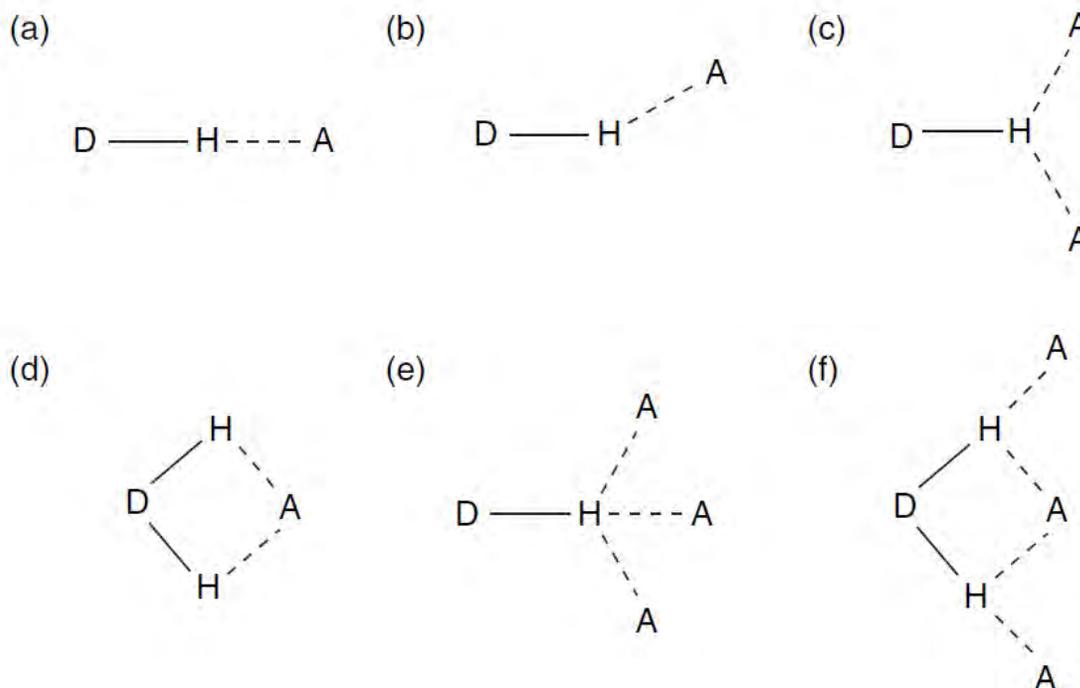


Figura 8. Geometrías primarias de enlaces de hidrógeno: (a) lineal; (b) doblado; (c) donador bifurcado; (d) aceptor bifurcado; (e) donador trifurcado; (f) multifurcado. [10]

Cuando hay varios grupos aceptores y donadores de enlaces de hidrógeno se deben de considerar interacciones secundarias. La fuerza de enlace puede incrementarse debido a la atracción de cargas opuestas o puede disminuir la afinidad entre dos moléculas debido a la repulsión de cargas iguales. La **Figura 9** muestra diferentes situaciones en donde las moléculas, con varios sitios donadores y aceptores de enlace de hidrógeno, interactúan. La **Figura 9(a)** tiene sólo interacciones atractivas entre grupos adyacentes por lo tanto aumenta la fuerza del enlace. La **Figura 9(b)** muestra mezcla de donadores y aceptores,

presentan interacciones primarias atractivas, pero interacciones secundarias repulsivas por las cargas parciales del mismo signo, por lo tanto, la fuerza del enlace disminuye. [10]

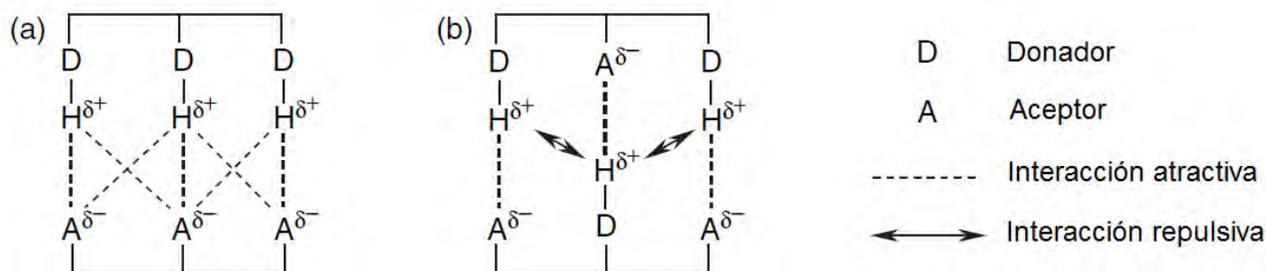


Figura 9. a) Arreglo DDD...AAA, interacciones primarias y secundarias atractivas; b) Arreglo DAD...ADA, interacciones primarias atractivas e interacciones secundarias repulsivas. [10]

La **Tabla 2** presenta una clasificación de los enlaces de hidrógeno y los parámetros que lo definen. Se dividen en tres categorías: fuertes, moderados y débiles, estas dependen tanto de su energía como de su geometría.

Tabla 2. Características y clasificación de los enlaces de hidrógeno (A=aceptor, D=donador). [1, 5, 7]

Parámetros	Fuerte	Moderado	Débil
D-H...A	Principalmente Covalente	Principalmente electrostático	Electrostático
Longitud del enlace	D-H \approx H...A	D-H<H...A	D-H<<H...A
Energía (kJ mol ⁻¹)	60-120	16-60	<12
D-A (D, Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
H...A (d, Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.0
D-H...A θ	175-180	135-180	90-150

El tipo de grupos donadores y aceptores en un enlace de hidrógeno determina la fuerza y geometría de la interacción. Un enlace de hidrógeno fuerte puede parecerse a un enlace covalente con respecto a la energía requerida para romper la interacción, mientras que la energía de un enlace de hidrógeno débil estará más cerca de una fuerza de van der



Waals. Cuando D y A son muy electronegativos; por ejemplo, N-H...O, el enlace de hidrógeno se considera "fuerte" o "convencional" (20-40 kJ mol⁻¹), por el contrario, si D o A son poco electronegativos, por ejemplo, C-H...O, el enlace de hidrógeno se considera "débil" o "no convencional" (2-20 kJ mol⁻¹). [7]

Mientras más débil sea el enlace de hidrógeno, menos perceptibles son las características direccionales asociadas. En los compuestos que contienen múltiples donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno el mejor donador de enlaces de hidrógeno forma un enlace con el mejor aceptor de enlace de hidrógeno, el segundo mejor donador con el segundo mejor aceptor, etc. [1]

En 1990 Margaret Etter presentó reglas generales sobre la formación de enlaces de hidrógeno, las cuales son el resultado de la observación de muchas estructuras cristalinas y los enlaces de hidrógeno que contenían, [12, 17] estas reglas son:

- Todos los donadores y aceptores de protones fuertes formarán enlaces de hidrógeno.
- Los enlaces de hidrógeno intramoleculares de seis miembros se forman antes que los intermoleculares.
- Después de la formación de todos los enlaces de hidrógeno intramoleculares, los donadores y aceptores formarán enlaces de hidrógeno intermoleculares entre ellos.

5.5. Interacciones aromáticas

Las interacciones aromáticas se producen entre anillos aromáticos, a menudo en situaciones en las que uno es relativamente rico en electrones y el otro es pobre en electrones. Hay dos tipos generales de interacciones aromáticas: las interacciones catión- π y las interacciones π - π , estas interacciones tienen una componente electrostática muy importante que es el resultado del momento cuadrupolar de los anillos aromáticos (**Figura 10**). Un cuadrupolo puede ser pensado como un par de dipolos alineados de tal forma que no hay un momento dipolar neto, pero hay una distribución de

carga permanente con regiones de mayor densidad electrónica sobre las caras del anillo aromático (nube π) y con regiones de menor densidad electrónica en el esqueleto- σ , es decir, las interacciones π - π provienen de la atracción de la nube- π negativa de uno de los sistemas, con la carga positiva del esqueleto- σ de una molécula vecina. La interacción catión- π está definida como la fuerza de atracción de un catión orgánico o metálico y la cara de un sistema de electrones deslocalizados. [10, 12, 18] Las interacciones que implican sistemas π se pueden encontrar en la naturaleza, un ejemplo de ello son las interacciones débiles cara a cara entre pares de bases a lo largo de la longitud de la doble hélice que son responsables de la forma del ADN. [5, 10]

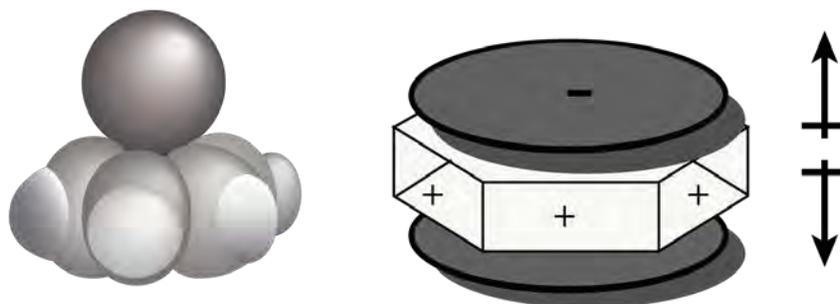


Figura 10. Momento cuadrupolar del benceno. [10]

Existen dos tipos de geometrías que puede adoptar una interacción π - π : cara-a-cara-desplazada y vértice-cara (**Figura 11**). Las interacciones vértice-cara pueden ser consideradas como una forma de enlace de hidrógeno débil entre los átomos de hidrógeno deficientes de electrones de un anillo aromático y una nube- π rica en electrones de otro. Estrictamente no deben ser referidos como apilamiento π ya que no hay apilamiento de las superficies. Las interacciones cara-a-cara-desplazada suceden cuando los anillos aromáticos están paralelos pero desplazados lateralmente de manera que las regiones con cargas parciales opuestas interactúan entre sí. [10, 20]

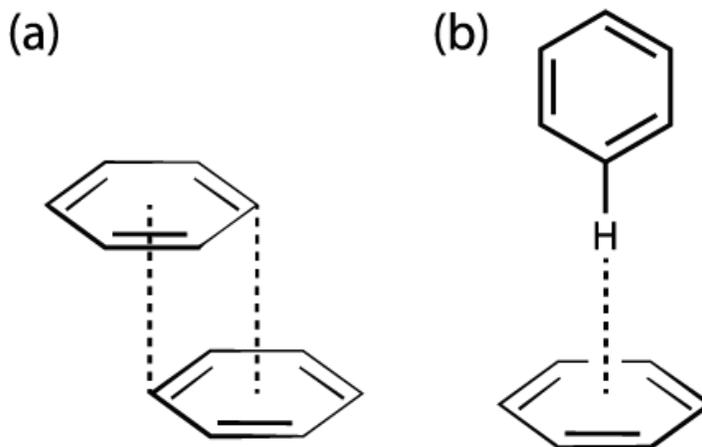


Figura 11. Tipos de interacciones π - π : a) cara-a-cara; b) vértice-cara. [5]

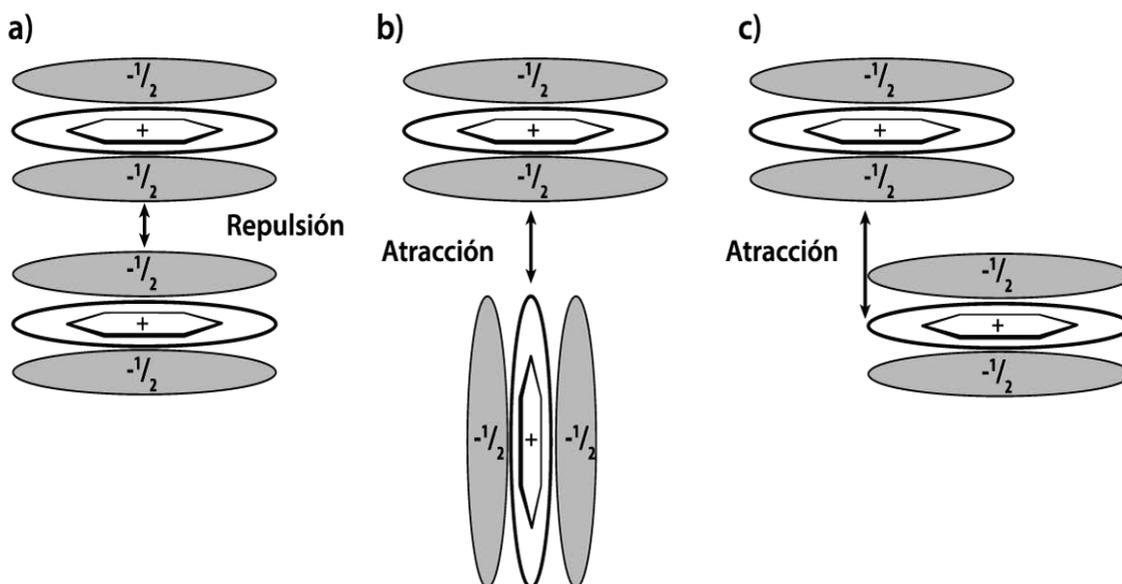


Figura 12. Cuadrupolos en interacciones π . a) Interacción paralela entre anillos aromáticos; b) interacción vértice-cara, c) interacción cara-a-cara-desplazada. [10]

En un estudio de las interacciones π en compuestos de coordinación se encontró que para una interacción π - π cara-a-cara-desplazada (**Figura 13**), las distancias entre los

centroides de los anillos aromáticos están en el intervalo de 3.3 a 3.8 Å, el ángulo entre los planos es cercano a 0°, y la distancia de desplazamiento de los anillos aromáticos de 1.30 Å. [10, 12, 20]

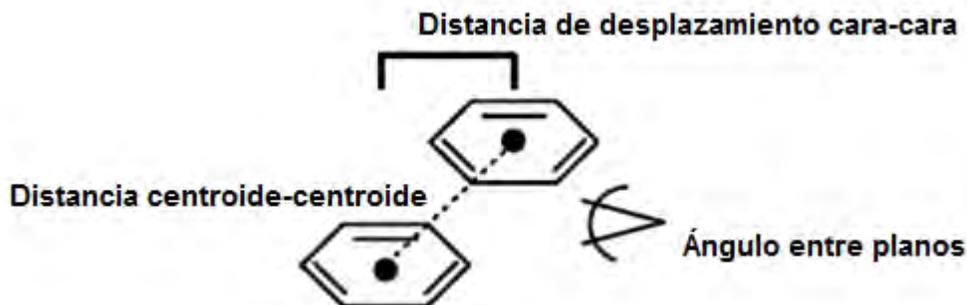


Figura 13. Parámetros geométricos para una interacción cara-a-cara-desplazada. [19]

5.6. Cocristales

Existen diferentes formas en que los sólidos pueden ser clasificados: polimorfos, sales, solvatos, hidratos y cocristales. Un polimorfo se presenta cuando existe más de una forma cristalina para un mismo compuesto; tienen la misma fórmula empírica pero estructuras con un empaquetamiento cristalino diferente. Las sales son compuestos que se forman mediante la transferencia de un protón de un ácido a una base, sales como los cloruros tienden a existir como hidratos. Los solvatos son compuestos cristalinos en los que moléculas de soluto coexisten con moléculas de disolvente normalmente a través de interacciones no covalentes como enlaces de hidrógeno. Los hidratos son compuestos que contiene agua en su estructura cristalina, sin embargo, al igual que los solvatos son propensos a desolvatación o deshidratación en condiciones secas. [22]

Un cocrystal puede ser definido como un complejo cristalino sólido a temperatura ambiente, formado por dos o más especies neutras en relaciones estequiométricas que se encuentran en la misma celda cristalina y que se mantienen unidas mediante interacciones no covalentes, principalmente por enlaces de hidrógeno. [8, 21, 24] Los cocristales representan una vía potencial para lograr materiales farmacéuticos con

propiedades mejoradas. [26] Los cocrystal farmacéuticos son sólidos cristalinos constituidos por un IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo) y un coformador, los cuales se encuentran en la misma celda cristalina. La búsqueda de nuevos cocrystal farmacéuticos es competencia de la Química Supramolecular, ya que el IFA y el coformador se mantienen unidos mediante interacciones no covalentes. [8, 21, 26] Uno de los objetivos principales del desarrollo de cocrystal farmacéuticos es que mediante la formación de un cocrystal, un IFA pueda aumentar su biodisponibilidad, la biodisponibilidad es la cantidad y velocidad con la que un IFA llega a la circulación sistémica. [8, 21] Las sales generalmente se usan en la industria farmacéutica debido a su alta solubilidad, estabilidad y mejor cristalinidad, sin embargo, siendo de naturaleza iónica tienden a ser más higroscópicas, razón por la que se prefieren a los cocrystal. [27]

Para el diseño de cocrystal deben tomarse en cuenta los grupos funcionales de las especies que lo conforman, para esto se utilizan diferentes sintones supramoleculares, que son moléculas que contienen grupos funcionales que se complementan con los grupos funcionales del compuesto que se quiere cocrystalizar, facilitando el reconocimiento molecular. Los agentes formadores de cocrystal más comunes son: ácidos, amidas, carbohidratos, alcoholes y aminoácidos. La **Figura 14** muestra algunos de los principales sintones supramoleculares empleados en la formación de cocrystal farmacéuticos. [21]

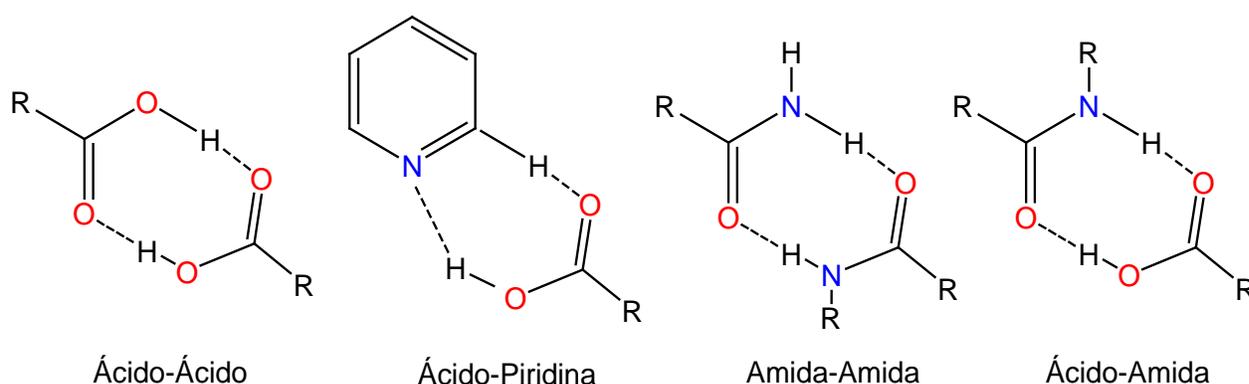


Figura 14. Sintones supramoleculares empleados en la formación de cocrystal farmacéuticos. [21]



La caracterización estructural de los cocristales se realiza utilizando técnicas como FTIR, Difracción de Rayos X de monocristal y Difracción de Rayos X de polvos. [21, 26] El punto de fusión también ha sido utilizado para caracterizar a los cocristales, se ha observado que los puntos de fusión de un cocrystal cambian con respecto a los puntos de fusión individuales de los compuestos que lo conforman, pudiendo quedar dentro del intervalo formado por las temperaturas de fusión de estos compuestos, debido a los arreglos moleculares presentes en la celda cristalina del cocrystal que difieren de los arreglos cristalinos en las formas de los componentes. La Espectroscopia de IR permiten identificar desplazamientos en las frecuencias vibracionales de los grupos funcionales involucrados en las interacciones no covalentes encargadas de la formación del cocrystal, [21] puede ser una poderosa herramienta para distinguir a los cocristales de las sales cuando un ácido está implicado en la formación de enlaces de hidrógeno. [8]

La frontera entre las sales y los cocristales es borrosa y puede distinguirse por la ubicación del protón entre el ácido y la base, en las sales el protón carboxílico se transfiere a la base mientras que en cocristales el protón permanece sobre el ácido carboxílico. La formación de una sal es un sistema que tiene un ácido (A), una base (B) y suele tener una o más moléculas de disolventes. Se forma por la transferencia de un protón (H^+) de un ácido (A) a la base (B) **Figura 15**. La transferencia del protón depende principalmente de los valores de pKa de los dos componentes, la formación de una sal requiere generalmente una diferencia de al menos 2.7 unidades de pKa entre la base y el ácido, [26] cuando no existe tal transferencia y los componentes están presentes en el cristal como entidades neutras, el producto se define generalmente como un cocrystal, es decir, un cocrystal es un compuesto A-B en el que no se produjo transferencia de protón. [26, 28]



Figura 15. Ecuación química para la formación de una sal.



5.7. Bases de Schiff

Las iminas, también conocidas como bases de Schiff son de los compuestos orgánicos más útiles, pueden ser utilizados como precursores de incontables procesos orgánicos. Presentan similitudes estructurales con sustancias biológicas naturales y tienen diversas aplicaciones como anticancerígenos, antibacterianos, antifúngicos, antiinflamatorios, antimicrobianos, antivirales y presentan actividad antitumoral. [31]

El método más común para preparar iminas es la reacción de aldehídos y cetonas con aminas primarias. Esta reacción fue descubierta por el químico alemán Hugo Schiff en 1864 por lo que se denominan a menudo como bases de Schiff. Las iminas se forman en un proceso reversible catalizado por ácidos, que generalmente se lleva a cabo por calentamiento a ebullición en un disolvente apropiado, del compuesto carbonilo y la amina. La primera etapa es una adición nucleofílica de la amina primaria al grupo carbonilo, para formar un compuesto llamado carbinolamina, la segunda es la deshidratación de la carbinolamina para obtener el producto aislado de la reacción, una imina N-alkil o N-aril sustituida. [30]

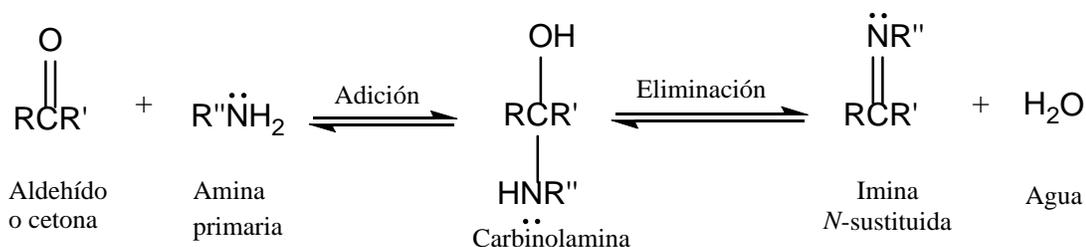


Figura 16. Ecuación química para la formación de iminas. [30]

La formación de iminas es lenta a pH alto y bajo, pero alcanza una velocidad máxima a un pH de alrededor de 4 a 5. Esta dependencia se puede explicar ya que se requiere un catalizador ácido para protonar a la carbinolamina intermediaria, lo que convierte al –OH en un mejor grupo saliente. Por lo tanto, la reacción será lenta si no hay ácido suficiente. Por otro lado, si hay mucho ácido se protona por completo el nucleófilo básico, la amina,



por lo que no se lleva a cabo la adición nucleofílica inicial. A un pH entre 4 y 5 representa un punto medio entre la necesidad de un poco de ácido para catalizar el paso de deshidratación, que es el limitante de la velocidad, y no demasiado ácido, a fin de evitar la protonación total de la imina. [29] Por lo general, es aconsejable retirar el agua para favorecer el equilibrio de la formación de la imina, esto se puede lograr utilizando un disolvente que forme un azeótropo con el agua. [31]

5.8. Resonancia Magnética Nuclear

La RMN es una poderosa herramienta de análisis no destructiva, que se basa en medir la absorción de la radiación electromagnética en la región de radiofrecuencias por cierto tipo de núcleos atómicos con momento magnético no nulo ($\mu \neq 0$). Los núcleos de los átomos son los que participan en el proceso de absorción, dicha absorción ocurre a frecuencias únicas que dependen del tipo de núcleo y del ambiente químico en el que se encuentra y solo tiene lugar en presencia de un campo magnético intenso y constante. Un espectro de RMN puede proporcionar información detallada sobre la estructura molecular. [32, 33]

Al exponer núcleos atómicos que poseen espín nuclear a un campo magnético externo estos se comportan como un pequeño imán y tienden a orientarse, preferentemente a favor del campo magnético. Si se aplica una energía que obligue a los núcleos a invertir el sentido de su orientación con respecto al campo magnético, se dice que el sistema está en resonancia. A este fenómeno de excitación de los espines nucleares se le conoce como Resonancia Magnética Nuclear. Los núcleos más empleados en RMN son ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F y ^{31}P . [34]

La frecuencia a la que se observa la excitación de cada núcleo se conoce como desplazamiento químico (δ), el cual es empleado para identificar cada tipo de núcleo en una molécula, sus unidades son partes por millón (ppm). Existen dos tipos de acoplamientos observados en RMN, uno se transmite a través del enlace químico (acoplamiento escalar o dipolo-dipolo indirecto) y otro se transmite a través del espacio (acoplamiento dipolar). El acoplamiento escalar es un acoplamiento a través del enlace



químico, por lo que, al tener dos núcleos acoplados cada uno sentirá a través de los enlaces químicos un incremento o decremento del campo magnético debido al spin a favor o en contra del núcleo vecino. Por lo tanto, cada tipo de enlace tiene una constante de acoplamiento J característica que no depende de la fuerza del campo magnético B_0 y es una propiedad de la estructura molecular. [34]

Existen técnicas en dos dimensiones que nos permiten adquirir información sobre la conectividad y proximidad entre los núcleos. Los experimentos en dos dimensiones se clasifican en homonucleares y heteronucleares. Los experimentos homonucleares muestran correlaciones entre núcleos iguales. En el experimento COSY (correlación homonuclear) se pueden observar las correlaciones a dos y tres enlaces de distancia entre los núcleos que se acoplan escalarmente. Los experimentos heteronucleares muestran las correlaciones entre núcleos distintos. Cuando la correlación es a un enlace de distancia, los experimentos se llaman HSQC (correlación heteronuclear simple cuanto) o HMQC (correlación heteronuclear múltiple cuanto), si son a dos o más enlaces de distancia el experimento se llama HMBC (correlación heteronuclear múltiple enlace). [33, 34]

La interpretación de los experimentos homonucleares es similar para todos ellos. El espectro muestra una serie de señales con las coordenadas iguales, a estas se les llama señales en la diagonal, las cuales corresponden a las señales del espectro monodimensional, las señales que se localizan fuera de la diagonal son las que se interpretan y son las que dan información de los núcleos que están mostrando una correlación particular. Con esta información, junto con la de los experimentos heteronucleares, es posible asignar cada una de las señales en la molécula. [34]

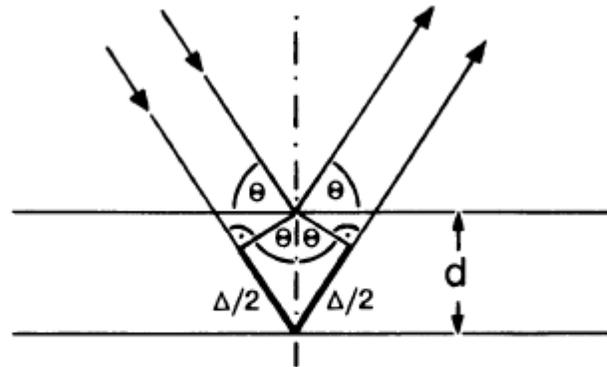


5.9. Difracción de Rayos X

El objetivo principal de un experimento de Difracción de Rayos X es obtener una imagen detallada de un cristal a nivel atómico. Experimentalmente este proceso consiste en una serie de mediciones de intensidad de rayos X difractados en una muestra de un cristal, el experimento da como resultado un conocimiento detallado de los átomos en la molécula y por lo tanto, el conocimiento detallado de la estructura molecular en su conjunto, longitudes de enlace, ángulos y contactos intermoleculares. Estos resultados son de particular importancia para los químicos supramoleculares porque proporcionan información directa sobre interacciones intermoleculares tales como enlaces de hidrógeno e interacciones ion-dipolo. [10]

Un "cristal" es un material sólido en el cual un patrón básico de átomos se repite una y otra vez en las tres dimensiones. La mínima expresión de la red cristalina se denomina celda unitaria y contiene toda la información para construir el cristal completo, a su vez la unidad asimétrica es la mínima expresión de la celda unitaria, en ella está contenida la mínima información para construir la celda unitaria a través de operaciones de simetría. [19, 35]

Cuando se incide una radiación electromagnética en un material monocristalino ocurre una interacción entre ellos la cual depende de la longitud de onda de la radiación y de la distancia entre los planos que forman el cristal, la relación de estos parámetros está dada por la ley de Bragg (**Figura 17**). [12]



$$2 d \sin \theta = n \lambda$$

Figura 17. Derivación de la ecuación de Bragg. [12]

El resultado de este experimento es un patrón de difracción. La resolución de la estructura se lleva a cabo con programas de computadora que convierten las intensidades medidas en factores de estructura que se relacionan con un mapa de densidad electrónica y finalmente con la solución de la estructura molecular. Después se refina la estructura tomando en cuenta el movimiento de los átomos sobre sus posiciones de equilibrio. [12]

El experimento termina cuando se llega al mejor acuerdo posible entre los datos calculados y los datos observados. Este acuerdo se mide por el factor R (residual) y las incertidumbres estándar en las longitudes y ángulos de los enlaces individuales. Para una buena determinación de la estructura, el factor R debe ser de alrededor o menos del 5%. [10]



6. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

6.1. Reactivos y disolventes

Los reactivos utilizados fueron productos comerciales de Sigma-Aldrich. Se utilizaron sin previa purificación. Para la síntesis de ligantes de derivados fluorados de la N-(4-piridilmetileno)-anilina se usaron: 4-piridincarboxaldehído, 4-fluoroanilina, 2,4-difluoroanilina, 2,4,5-trifluoroanilina, 3,4,5-trifluoroanilina, 2,3,4-trifluoroanilina, 2,6-difluoroanilina, 3,5-difluoroanilina, ácido acético glacial. Para la síntesis de cocristales se utilizaron: ácido 4-metilaminobenzoico y ácido 4-fluorobenzoico.

Los disolventes utilizados fueron metanol y etanol grado reactivo, previamente destilados, y tolueno de J.T. Baker el cual se secó antes de utilizarse. Para el secado de tolueno se utilizaron benzofenona y sodio. Para los estudios de RMN se utilizó acetona- d_6 y dimetilsulfoxido- d_6 .

6.2. Equipos

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones (Fisher Scientific) provisto con un termómetro de mercurio sin calibrar.

Los espectros de FTIR se obtuvieron en un espectrofotómetro IR Bruker tensor 27 con accesorio de ATR.

La EM por impacto electrónico se realizó en un espectrómetro de masas The MStation JMS-700 y espectrómetro de masas Jeol, SX 102 A.

Los espectros de RMN se realizaron en un equipo Oxford NMR 300 y un equipo Bruker AVANCE III HD 500 MHz.

Los experimentos de análisis elemental por combustión se realizaron en un equipo VarioMICRO superuser y un analizador elemental, marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000.

Los experimentos de Rayos X se realizaron en un difractómetro marca Bruker, modelo Smart Apex, equipado con radiación de Mo ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$), detector bidimensional CCD y dispositivo de baja temperatura.

Para el análisis de los espectros de RMN se utilizó el software MestReNova versión 8.1.

Para el análisis de las estructuras cristalinas se utilizó el software Mercury versión 3.7.

6.3. Síntesis de ligantes de derivados fluorados de la N-(4-piridilmetilén)-anilina

Los ligantes se obtuvieron mediante la formación de una base de Schiff, entre un aldehído y una amina primaria sustituida con flúor en diferentes posiciones, usando como catalizador ácido acético, tolueno como disolvente y una trampa Dean-Stark para la eliminación de agua; como se muestra en el siguiente esquema de reacción:

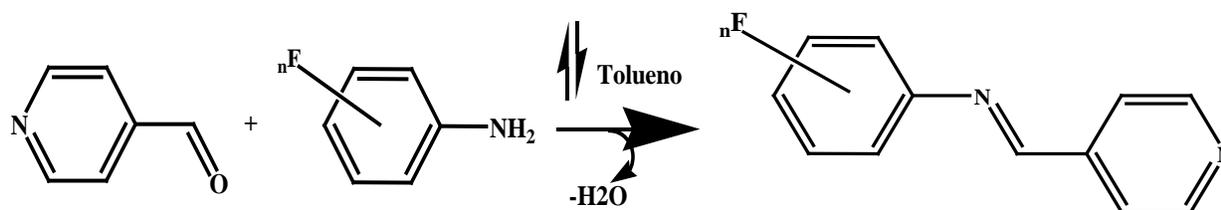


Figura 18. Síntesis de ligantes.

Tabla 3. Posición y número de átomos de flúor en el anillo.

n=número de átomos de flúor	Posición en el anillo
1	4
2	2,4
2	2,6
2	3,5
3	3,4,5
3	2,3,4
3	2,4,5



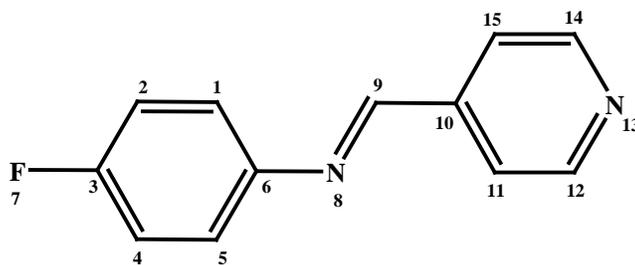
Los ligantes fueron caracterizados por FTIR, EM, Análisis Elemental, RMN H^1 (todos los ligantes), ^{19}F , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC (ligantes **L2** y **L3**), y Difracción de Rayos X en cristal único (ligantes **L1**, **L2** y **L3**).

6.3.1. Metodología general para la síntesis de los ligantes

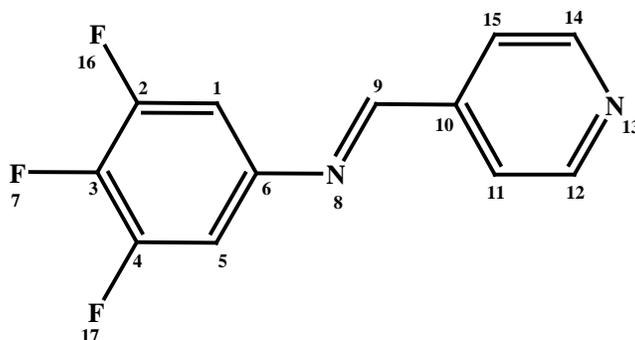
Se disolvió en tolueno seco por calentamiento y agitación un equivalente de 4-piridincarboxaldehído y se acidificó con 8 gotas de ácido acético glacial. Se disolvió un equivalente de anilina en tolueno seco y se añadió a la solución anterior por goteo y agitación constante. A esta solución se le colocó una trampa Dean-Stark para la eliminación de agua y un refrigerante. Se puso en ebullición durante seis horas. El sólido obtenido se recrystalizó de disolventes tales como: tolueno, metanol, etanol, mezclas de disolventes como: tolueno/metanol, tolueno/etanol con el fin de obtener cristales adecuados para el estudio de Difracción de Rayos X, sin embargo los cristales se obtuvieron dejando la solución inicial a evaporación lenta.

6.3.2. Síntesis de ligantes

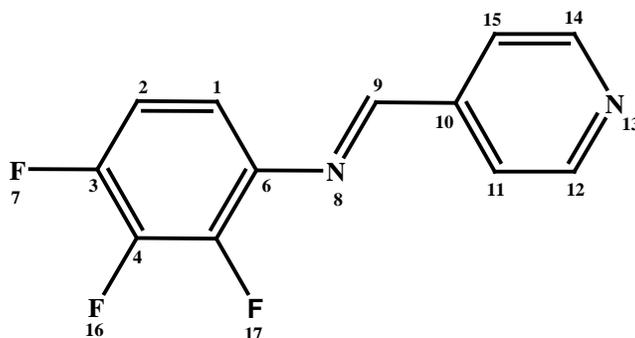
Ligante L1. Ligante 4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Figura 19). Se mezclaron disoluciones de 4-piridincarboxaldehído (0.41 g / 3.8 mmol) y 4-fluoroanilina (0.42 g / 3.8 mmol) de acuerdo a las condiciones mencionadas. Se obtuvieron cristales color amarillo. Rendimiento: 0.37 g (49 %); p.f.: 88-90 °C; IR (ATR): 3073.37, 3042.57 cm^{-1} ($\nu C-H$), 1626.04 cm^{-1} ($\nu N=C$), 1591.02 cm^{-1} ($\nu C=C$); Espectrometría de masas (impacto electrónico): Baja resolución 201 m/z; Alta resolución 201.08263 m/z (masa calculada= 201.08280 m/z); Posible fórmula: $^{12}C_{12}^{1}H_{10}^{19}F_1^{14}N_2$; Análisis Elemental por Combustión: N (%) 13.82, C (%) 71.38, H (%) 4.530 (teórico: N (%) 13.99, C (%) 72.02, H (%) 4.530); RMN 1H (300 MHz, Acetona- d_6): 5 señales correspondientes a los 9 protones presentes en la molécula, δ (ppm): 8.76 (d, $J=5.96$ Hz, 2H; H-12,H-14), 8.71 (s, 1H; H-9), 7.85 (d, $J=5.96$ Hz, 2H; H-11, H-15), 7.42 (m, 2H; H-1, H-5), 7.30 (m, 2H; H-2, H-4).

Figura 19. Ligante *L1*.

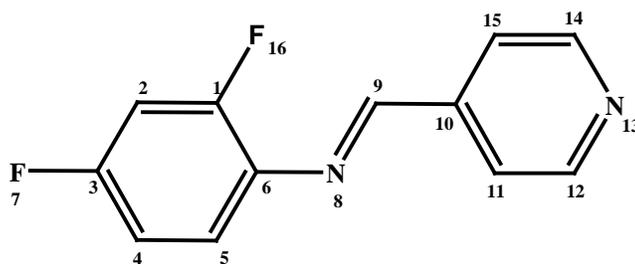
Ligante *L2*. Ligante 3,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Figura 20). Se mezclaron disoluciones de 4-piridincarboxaldehído (0.15 g / 1.4 mmol) y 3,4,5-trifluoroanilina (0.20 g / 1.4 mmol) de acuerdo a las condiciones mencionadas. Se obtuvieron cristales color naranja; Rendimiento 0.11 g (34 %); p.f.: 98-100 °C; IR (ATR): 3066.17, 3031.91 cm^{-1} ($\nu\text{C-H}$), 1614.41 cm^{-1} ($\nu\text{N=C}$), 1593.27 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$); Espectrometría de masas (impacto electrónico): Baja resolución 237 m/z; Alta resolución 237.06323 m/z (masa calculada = 237.06396 m/z); Posible fórmula $^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_8^{19}\text{F}_3^{14}\text{N}_2$; Análisis Elemental por combustión: N (%) 11.95, C (%) 61.80, H (%) 2.890 (teórico: N (%) 11.86, C (%) 61.02, H (%) 2.990); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 4 señales correspondientes a los 7 protones presentes en la molécula, δ (ppm): 8.78 (d, $J=5.34$ Hz, 2H; H-12, H-14), 8.71 (s, 1H; H-9), 7.83 (d, $J=5.34$ Hz, 2H; H-11, H-15); 7.39 (m, 2H; H-1, H-5); RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): señales correspondientes a los 12 átomos de carbono presentes a la molécula, δ (ppm): 162.71 (s, 1C; C-9), 151.04 (s, 2C; C-12, C-14), 150.96 (dd, $J=10.45, 5.45$ Hz, 2C; C-2, C-4), 147.11 (m, 1C; C-6), 142.21 (s, 1C; C-10), 138.08 (t, $J=15.67$ Hz, 1C; C-3), 122.80 (s, 2C, C-11, C-15), 107.04 (m, 2C, C-1, C-5); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) acoplado a protón: 2 señales correspondientes a los 3 átomos de flúor presentes en la molécula, δ (ppm): -134.52 (dd, $J=21.8, 9.48$ Hz, 2F; F-16, F-17), -163.93 (tt, $J=21.8, 6.41$ Hz, 1F; F-7); RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (471 MHz, DMSO- d_6): 2 señales correspondientes a los 3 átomos de flúor presentes en la molécula, δ (ppm): -134.52 (d, $J=21.8$ Hz, 2F; F-16, F-17), -163.93 (t, $J=21.8$ Hz, 1F; F-7).

Figura 20. Ligante **L2**.

Ligante L3. Ligante 2,3,4-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Figura 21). Se mezclaron disoluciones de 4-piridincarboxaldehído (0.15 g / 1.4 mmol) y 2,3,4-trifluoroanilina (0.20 g / 1.4 mmol) de acuerdo a las condiciones mencionadas. Se obtuvieron cristales color amarillo-café; Rendimiento: 0.30 g (94 %); p.f.: 93-95 °C; IR (ATR): 3066.28 cm^{-1} (vC-H), 1634.48 cm^{-1} (vN=C), 1594.82 cm^{-1} (vC=C); Espectrometría de masas (impacto electrónico): Baja resolución ion molecular 277 m/z, pico base 236 m/z; Alta resolución: 237.06383 m/z (masa calculada = 237.06396 m/z); Posible Fórmula $^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_8^{19}\text{F}_3^{14}\text{N}_2$; Análisis Elemental por combustión: N (%) 11.88, C (%) 61.97 (%), H (%) 2.890 (teórico: N (%) 11.86, C(%) 61.02, H(%) 2.990); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6); 4 señales correspondientes a los 7 protones presentes en la molécula, δ (ppm): 8.79 (m, 3H; H-9, H-12, H-14), 7.87 (d, $J=5.19$ Hz, 2H; H-11, H-15); 7.41 (m, 1H; H-2), 7.33 (m, 1H; H-1); RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): señales correspondientes a los 12 átomos de carbono presentes en la molécula, δ (ppm): 163.55 (s, 1C; C-9), 151.09 (s, 2C; C-12, C-14), 149.24 (m, 1C; C-3), 144.75 (m, 1C; C-5), 142.26 (s, 1C; C-10), 140.03 (t, $J=15.21$ Hz, 1C; C-4), 136.82 (dd, $J=8.17, 4.09$ Hz, 1C, C-6), 122.81 (s, 2C; C-11, C-15), 115.96 (m, 1C, C-1), 112.85 (dd, $J=8.17, 4.09$ Hz, 1C; C-2); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) acoplado a protón: 3 señales correspondientes a los 3 átomos de flúor presentes en la molécula, δ (ppm): -137.27 (m, 1F; F-7), -145.87 (m, 1F; F17), -160.32 (m, 1F; F-16); RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (471 MHz, DMSO- d_6): 3 señales correspondientes a los 3 átomos de flúor presentes en la molécula, δ (ppm): -137.27 (dd, $J=20.8, 6.07$ Hz, 1F; F-7), -145.87 (dd, $J=20.8, 6.07$ Hz, 1F; F-17), -160.31 (t, $J=20.8$ Hz, 1F, F-16).

Figura 21. Ligante **L3**.

Ligante L4. Ligante 2,4-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Figura 22). Se mezclaron disoluciones de 4-piridincarboxaldehido (0.042 g / 0.39 mmol) y 2,4-difluoroanilina (0.050 g / 0.39 mmol) de acuerdo a las condiciones mencionadas. Se obtuvo un sólido color beige; Rendimiento 0.068 g (81 %); p.f.: 60-62 °C; IR (ATR): 3052.01, 3035.75 cm^{-1} ($\nu\text{C-H}$), 1630.87 cm^{-1} ($\nu\text{N=C}$), 1592.26 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$); Espectrometría de masas (impacto electrónico): Baja resolución 219 m/z; Alta resolución 219.07299 m/z (masa calculada = 219.07338 m/z); Posible fórmula $^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_9^{19}\text{F}_2^{14}\text{N}_2$; Análisis Elemental por combustión: N (%) 12.50, C (%) 63.33, H (%) 3.940 (teórico: N (%) 12.84, C (%) 66.05, H (%) 3.690); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 4 señales correspondientes a 8 protones presentes en la molécula, δ (ppm): 8.78 (m, 3H; H-9, H-12, H-14), 7.86 (d, $J=5.41$ Hz, 2H; H-11, H-15), 7.47 (m, 2H; H-2, H-4), 7.19 (m, 1H; H-5).

Figura 22. Ligante **L4**.

Ligante L5. Ligante 2,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Figura 23). Se mezclaron disoluciones de 4-piridincarboxaldehído (0.073 g / 0.68 mmol) y 2,4,5-trifluoroanilina (0.10 g / 0.68 mmol) de acuerdo a las condiciones mencionadas. Se obtuvo un sólido color beige; Rendimiento 0.11 g (66 %); p.f.: 74-76 °C; IR (ATR): 2999.03 cm^{-1} ($\nu\text{C-H}$), 1630.39 cm^{-1} ($\nu\text{N=C}$), 1594.70 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$); Espectrometría de masas (impacto electrónico): Baja resolución 236 m/z; Alta resolución 237.06306 m/z (masa calculada = 237.06396 g/mol); Posible fórmula: $^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_8^{19}\text{F}_3^{14}\text{N}_2$; Análisis Elemental por combustión: N (%) 11.83, C (%) 61.83, H (%) 2.910 (teórico: N (%) 11.86, C (%) 61.02, H (%) 2.990); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 3 señales correspondientes a los 7 protones presentes en la molécula, δ (ppm): 8.79 (m, 3H; H-9, H-12, H-14), 7.85 (m, 2H; H-11, H-15), 7.71 (m, 2H; H-1, H-4).

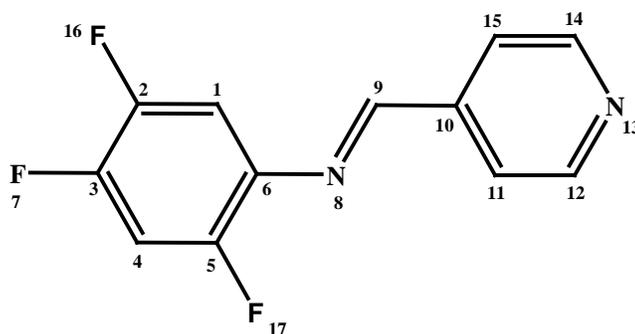


Figura 23. Ligante L5.

Ligante L6. Ligante 2,6-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Figura 24). Se mezclaron disoluciones de 4-piridincarboxaldehído (0.039 g / 0.36 mmol) y 2,6-difluoroanilina (0.047 g / 0.36 mmol) de acuerdo a las condiciones mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; Rendimiento 0.035 g (44 %); p.f.; 88-90 °C; IR (ATR): 2961.02, 2919.95 cm^{-1} ($\nu\text{C-H}$), 1629.55 cm^{-1} ($\nu\text{N=C}$), 1586.45 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$); Espectrometría de masas (impacto electrónico): Baja resolución 218 m/z; Alta resolución 219.07358 m/z (masa calculada= 219.07338 m/z); Posible fórmula: $^{12}\text{C}_{12}^1\text{H}_9^{19}\text{F}_2^{14}\text{N}_2$. Análisis Elemental por combustión: N (%) 12.91, C (%) 66.02, H (%) 3.690 (teórico: N (%) 12.84, C (%) 66.05, H (%) 3.690); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 3 señales correspondientes a 8 protones presentes en la molécula, δ (ppm): 8.81 (m, 3H; H-8, H-11, H-13), 7.89 (d, $J=5.79$ Hz, 2H; H-10, H-14), 7.27 (m, 3H; H-2, H-3, H-4).

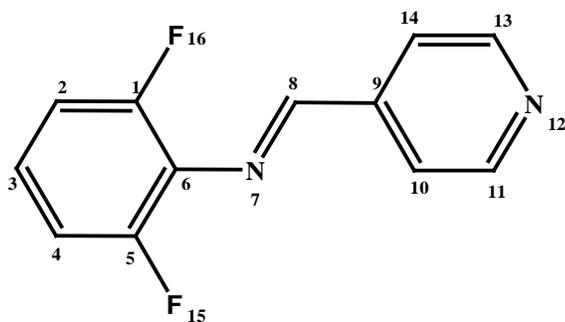


Figura 24. Ligante L6.

Ligante L7. Ligante 3,5-difluoro-N-(4-piridilmetil)anilina (Figura 25). Se mezclaron disoluciones de 4-piridincarboxaldehído (0.11 g / 1.0 mmol) y 3,5-difluoroanilina (0.13 g / 1.0 mmol) de acuerdo a las condiciones mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; Rendimiento: 0.12 g (48 %); p.f.; 124-126 °C; IR (ATR): 3071.76, 3033.85 cm^{-1} (vC-H), 1635.25 cm^{-1} (vN=C), 1595.74 cm^{-1} v(C=C); Espectrometría de masas (impacto electrónico): Baja resolución: 218 m/z; Alta resolución: 219.07353 m/z (masa calculada = 219.07338 m/z); Posible fórmula $^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_9^{19}\text{F}_2^{14}\text{N}_2$; Análisis Elemental por combustión: N (%) 12.59, C (%) 65.97, H (%) 3.680 (teórico: N (%) 12.84, C (%) 66.05, H (%) 3.690); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 4 señales correspondientes a 8 protones presentes en la molécula, δ (ppm): 8.79 (d, $J = 5.06$ Hz, 2H; H-11, H-13), 8.72 (s, 1H; H-8), 7.85 (d, $J = 5.06$ Hz, 2H; H-10, H-14), 7.15 (m, 3H; H-1, H-3, H-5).

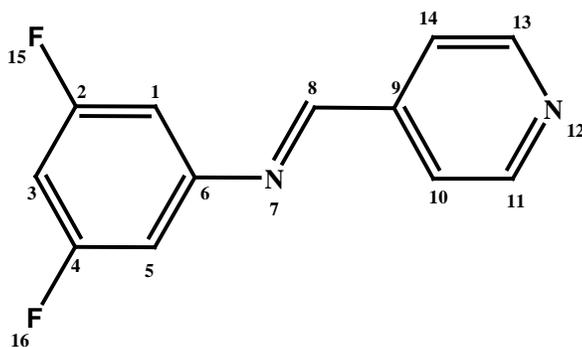


Figura 25. Ligante L7.

6.4. Síntesis de cocristales de derivados fluorados de la N-(4-piridilmetilen)-anilina

Los cocristales fueron obtenidos por el método de fusión, usando como reactivos los ligantes sintetizados y ácidos benzoicos, como se muestra en el siguiente esquema de reacción:

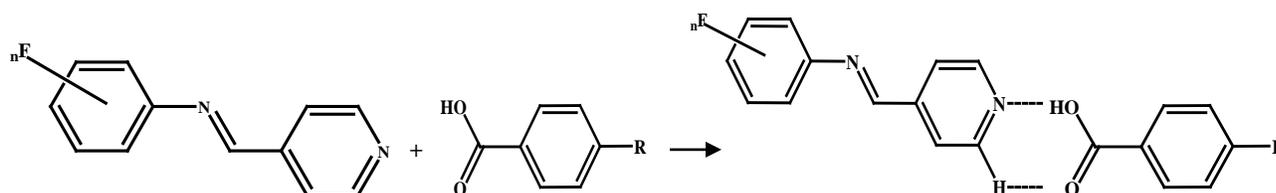


Figura 26. Síntesis de cocristales. (R= F, NH-CH₃)

Se determinó la formación de cocristales por medio de FTIR. El compuesto del ligante 3,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina con ácido 4-metilaminobenzoico (**L2-NH-CH₃**) se caracterizó por Difracción de Rayos X en cristal único.

6.4.1. Metodología general para la síntesis de cocristales

En un vial se colocó un equivalente del ligante y un equivalente del ácido benzoico, se suministró calor con la ayuda de una pistola de aire hasta fundir ambos compuestos, al sólido obtenido se le determinó el punto de fusión y se caracterizó por FTIR, finalmente se recrystalizó de tolueno y se dejó a evaporación lenta para la obtención de cristales.

6.4.2. Síntesis de cocristales

Compuesto L2-NH-CH₃ (Figura 27). Se mezcló un equivalente del ligante **L2** (5.8 mg / 0.025 mmol) y un equivalente de ácido 4-metilaminobenzoico (3.7 mg / 0.025 mmol) de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 140-145 °C; IR (ATR): 3419.13 cm⁻¹, 3361.05 cm⁻¹ (νN-H), 2910 cm⁻¹, 2821.11 cm⁻¹

($\nu\text{COO-H}$), 1654.46 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$), 1596.94 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$), $1700\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ (interacción por enlace de hidrógeno); se recristalizó de tolueno y se obtuvieron cristales color amarillo; p.f.: $145\text{-}150\text{ }^\circ\text{C}$; IR (ATR): 3417.79 cm^{-1} , 3358.98 cm^{-1} ($\nu\text{N-H}$), 2910 cm^{-1} , 2821.11 cm^{-1} ($\nu\text{COO-H}$), 1650.78 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$), 1595.31 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$), $1700\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ (interacción por enlace de hidrógeno).

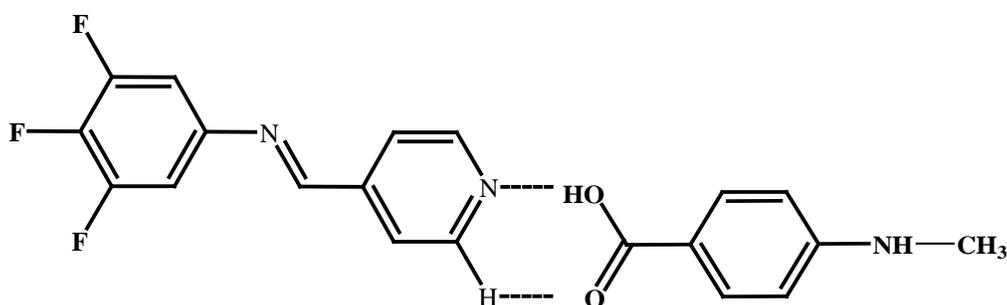


Figura 27. $L2\text{-NH-CH}_3$.

Compuesto $L3\text{-NH-CH}_3$ (Figura 28). Se mezcló un equivalente del ligante $L3$ ($7.1\text{ mg} / 0.029\text{ mmol}$) y un equivalente de ácido 4-metilaminobenzoico ($4.5\text{ mg} / 0.029\text{ mmol}$) de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: $115\text{-}119\text{ }^\circ\text{C}$; IR (ATR): 3445.22 cm^{-1} ($\nu\text{N-H}$), 2900.88 cm^{-1} , 2818.22 cm^{-1} ($\nu\text{COO-H}$), 1667.42 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$), 1600.65 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$), 1910.44 cm^{-1} (interacción por enlace de hidrógeno).

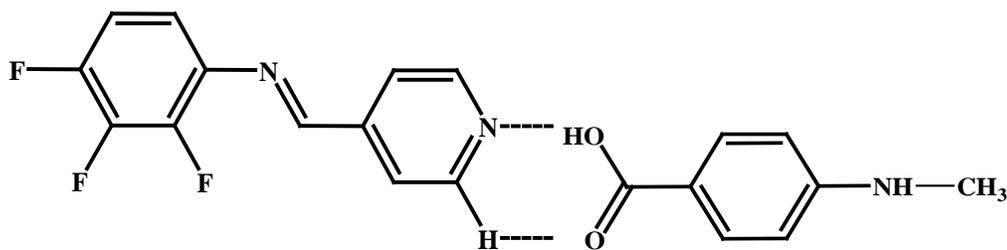


Figura 28. $L3\text{-NH-CH}_3$.

Compuesto $L1\text{-NH-CH}_3$ (Figura 29). Se mezcló un equivalente del ligante $L1$ ($6.0\text{ mg} / 0.030\text{ mmol}$) y un equivalente de ácido 4-metilaminobenzoico ($4.5\text{ mg} / 0.030\text{ mmol}$) de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.:

125-130 °C; IR (ATR): 3373.93 cm^{-1} ($\nu\text{N-H}$), 2889.06 cm^{-1} , 2822.26 cm^{-1} ($\nu(\text{COO-H})$), 1663.03 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$), 1595.00 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$), 1919.39 cm^{-1} (interacción por enlace de hidrógeno).

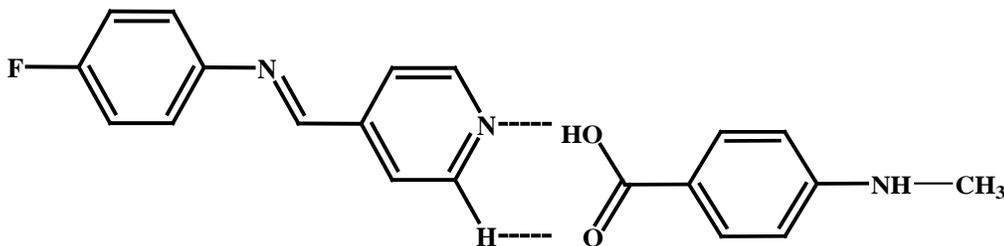


Figura 29. *L1-NH-CH₃*.

Compuesto *L2-F* (Figura 30). Se mezcló un equivalente del ligante *L2* (4.0 mg / 0.017 mmol) y un equivalente de ácido 4-fluorobenzoico (2.4 mg / 0.017 mmol) de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 97-99 °C.

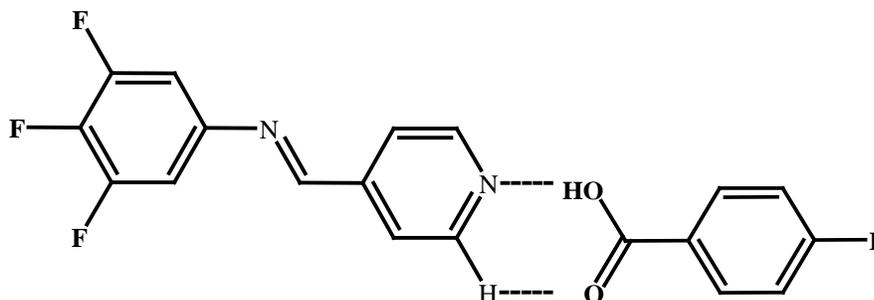


Figura 30. *L2-F*.

Compuesto *L3-F* (Figura 31). Se mezcló un equivalente del ligante *L3* (7.1 mg / 0.030 mmol) y un equivalente de ácido 4-fluorobenzoico (4.5 mg / 0.030 mmol) de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 125-129 °C; IR (ATR): 1637.49 cm^{-1} ($\nu\text{N=C}$), 1600.25 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$), 1918.73 cm^{-1} (sobretono anillos aromáticos).

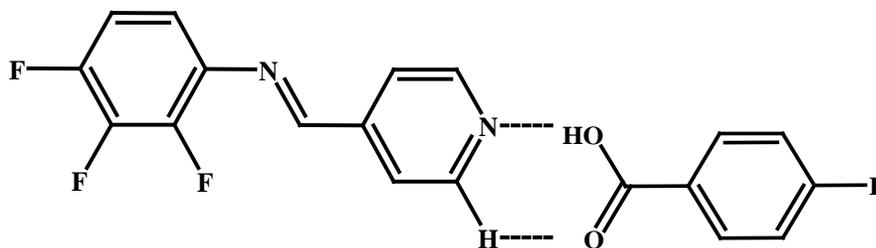


Figura 31. L3-F.

Compuesto L1-F (Figura 32). Se mezcló un equivalente del ligante **L1** (9.3 mg / 0.047 mmol) y un equivalente de ácido 4-fluorobenzoico (6.5 mg / 0.047 mmol) de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 120-125 °C; IR (ATR): 1624.60 ($\nu_{C=N}$), 1587.62 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$), 1900.16 cm^{-1} (sobretono anillos aromáticos).

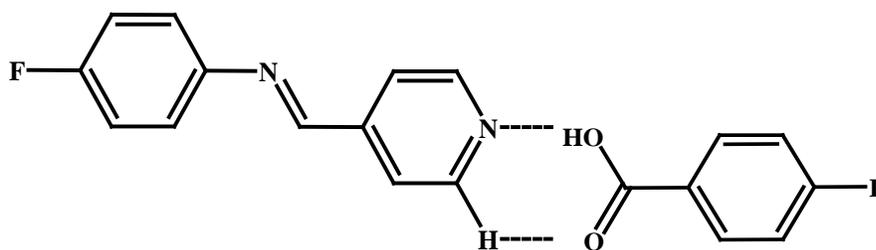


Figura 32. L1-F.



7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1. Caracterización de los ligantes sintetizados

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la caracterización de los ligantes sintetizados. Los espectros de FTIR, EM, RMN de protón (300 MHz), Análisis Elemental y los datos cristalográficos se muestran en la sección de apéndices. Se presentan los resultados de los estudios de RMN a 500 MHz de ^1H , ^{13}C , ^{19}F , COSY, HSQC, HMBC realizados a los ligantes **L2** y **L3**. Se presentan los resultados obtenidos de Difracción de Rayos X para los ligantes **L1**, **L2** y **L3**.

7.1.1. Espectroscopia de Infrarrojo

Para la síntesis de los ligantes se partió de un aldehído y una amina primaria. La banda característica reportada en la literatura [36] para el grupo carbonilo de un aldehído se encuentra en el intervalo de $1765\text{-}1645\text{ cm}^{-1}$, y para el grupo amino de una amina primaria en el intervalo de $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$. En los espectros de IR de los ligantes sintetizados estas bandas ya no están presentes, observándose en todos los casos la banda característica de la formación del grupo imina, la cual según la literatura [36] se encuentra en el intervalo de $1690\text{-}1520\text{ cm}^{-1}$, corroborando de esta manera que la reacción se llevó a cabo.

La **Tabla 4** muestra las principales bandas observadas en los espectros de IR de los ligantes sintetizados. En todos los espectros se puede observar una banda en un intervalo de $1614.41\text{-}1635.25\text{ cm}^{-1}$ que corresponde a la vibración nitrógeno-carbono del grupo imina ($\nu\text{N}=\text{C}$). En el intervalo $2919.95\text{-}3073.37\text{ cm}^{-1}$ se observan señales dobles correspondientes a la vibración carbono-hidrógeno presente en un anillo aromático ($\nu\text{C-H}$). En el intervalo $1586.54\text{-}1595.74\text{ cm}^{-1}$ se encuentra la banda correspondiente a la vibración carbono-carbono de un anillo aromático ($\nu\text{C}=\text{C}$). Bandas que concuerdan con lo reportado en la literatura. [36]

**Tabla 4.** Principales frecuencias vibracionales de IR de los ligantes sintetizados.

Compuesto	$\nu\text{C-H}_{\text{Aromático}} (\text{cm}^{-1})$		$\nu\text{N=C}_{\text{imina}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu\text{C=C} \text{ cm}^{-1}$
Ligante L1	3073.37	3042.57	1626.04	1591.02
Ligante L2	3066.17	3031.91	1614.41	1593.27
Ligante L3	3066.28	-----	1634.48	1594.82
Ligante L4	3052.01	3035.75	1630.87	1592.26
Ligante L5	2999.03	-----	1630.39	1594.70
Ligante L6	2961.02	2919.95	1629.55	1586.45
Ligante L7	3071.76	3033.85	1635.25	1595.74

7.1.2. Espectrometría de Masas

La **Tabla 5** muestra los resultados obtenidos de la EM de baja y alta resolución realizada a los ligantes por la técnica de impacto electrónico ($M + H^+$), y se compara con la masa teórica calculada. En todos los espectros de baja resolución se puede observar que adyacente al ion molecular se encuentra la señal, de menor intensidad, correspondiente a la contribución isotópica del carbono (^{13}C). En la EM de alta resolución se puede observar que la masa obtenida coincide con la masa teórica esperada, la posible fórmula también es la esperada teóricamente.

**Tabla 5.** Espectrometría de Masas alta y baja resolución de los ligantes sintetizados.

Compuesto	Baja resolución (m/z)	Alta resolución (m/z)	Masa teórica (m/z)	Posible Fórmula
Ligante L1	201	201.08263	201.08280	$^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_{10}^{19}\text{F}_1^{14}\text{N}_2$
Ligante L2	237	237.06323	237.06396	$^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_8^{19}\text{F}_3^{14}\text{N}_2$
Ligante L3	236	237.06383	237.06396	$^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_8^{19}\text{F}_3^{14}\text{N}_2$
Ligante L4	219	219.07299	219.07338	$^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_9^{19}\text{F}_2^{14}\text{N}_2$
Ligante L5	236	237.06306	237.06396	$^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_8^{19}\text{F}_3^{14}\text{N}_2$
Ligante L6	218	219.07358	219.07338	$^2\text{C}_{12}^{1}\text{H}_9^{19}\text{F}_2^{14}\text{N}_2$
Ligante L7	218	219.07353	219.07338	$^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_9^{19}\text{F}_2^{14}\text{N}_2$

7.1.3. Análisis Elemental

La **Tabla 6** muestra los resultados obtenidos del estudio de análisis elemental por combustión realizado a los ligantes, en la que se muestran los resultados experimentales y se comparan con los resultados teóricos calculados, se puede observar que todos los resultados obtenidos concuerdan con los porcentajes teóricos esperados.

Tabla 6. Análisis Elemental por combustión de los ligantes sintetizados.

Compuesto	Porcentaje experimental			Porcentaje teórico		
	N (%)	C (%)	H (%)	N (%)	C (%)	H (%)
Ligante L1	13.82	71.38	4.53	13.99	72.02	4.53
Ligante L2	11.95	61.80	2.89	11.86	61.02	2.99
Ligante L3	11.88	61.97	2.89	11.86	61.02	2.99
Ligante L4	12.50	63.33	3.94	12.84	66.05	3.69
Ligante L5	11.83	61.83	2.91	11.86	61.02	2.99
Ligante L6	12.91	66.02	3.69	12.84	66.05	3.69
Ligante L7	12.59	65.97	3.68	12.84	66.05	3.69

7.1.4. Resonancia Magnética Nuclear

La estructura general de los ligantes se muestra en la **Figura 33**, la numeración utilizada es únicamente con fines de la asignación de señales en los espectros de RMN. Para todos los ligantes sintetizados los protones H-12 con H-14 y H-11 con H-15 del anillo de piridina son magnéticamente equivalentes.

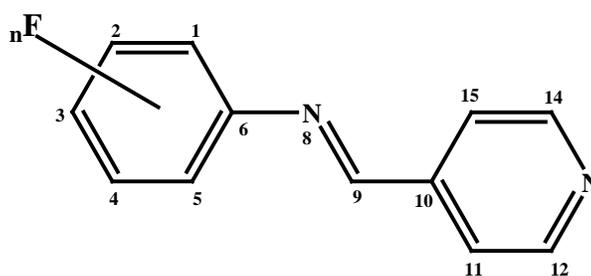


Figura 33. Estructura general de los ligantes sintetizados.

En la **Tabla 7** se muestran los resultados obtenidos de la RMN ^1H (300 MHz) para los ligantes sintetizados, en la que se presentan las señales correspondientes a los protones presentes en la molécula, los resultados se dividen en tres categorías: el protón presente en la imina, los protones del anillo de piridina y los protones del anillo fluorado; dada la equivalencia de ciertos protones el número de señales en los espectros es la esperada. La señal que se observa en el espectro en un intervalo de 8.76 – 8.81 ppm corresponde a los protones H-12 y H-14 del anillo de piridina con una integral igual a dos para todos los ligantes, la multiplicidad esperada para estas señales es un doblete, los cuales se observan para los ligantes que tienen a los átomos de flúor alejados del protón de la imina H-9; para los ligantes en los que los átomos de flúor se encuentran cercanos al protón de la imina (en la posición 1 y 5 del anillo), hay un desplazamiento de la señal dando como resultado una equivalencia accidental entre la señal del protón H-9 y la señal de los protones H-12 y H-14 observándose un multiplete que al deconvolucionar muestra dos señales. En el intervalo 8.71 – 8.81 ppm se encuentra la señal correspondiente al protón H-9 de la imina. En el intervalo de 7.84 – 7.89 ppm se encuentra una señal



7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



correspondiente a los protones H-11 y H-15 del anillo de piridina con una integral y multiplicidad acorde con la esperada. Para los protones presentes en el anillo fluorado, dependiendo de la equivalencia de los protones, se observa una o dos señales en un intervalo de 7.15 - 7.71 ppm, todas las integraciones y las multiplicidades de las señales son las esperadas, considerando el acoplamiento que existe con los átomos de flúor vecinos.

Tabla 7. Desplazamientos químicos y multiplicidad para el espectro de RMN de Protón (300 MHz) en DMSO-d₆ de los ligantes sintetizados.

Compuesto	Protón imínico		Protones anillo piridina		Protones anillo fluorado	
	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	Desplazamiento (ppm)	multiplicidad
Ligante L1	8.71	singulete	8.76	doblete	7.42	multiplete
			7.85	doblete	7.30	multiplete
Ligante L2	8.73	singulete	8.79	doblete	7.42	multiplete
			7.84	doblete		
Ligante L3	8.79	multiplete	8.79	multiplete	7.38	multiplete
			7.87	doblete		
Ligante L4	8.78	multiplete	8.78	multiplete	7.47	multiplete
			7.86	doblete	7.19	multiplete
Ligante L5	8.79	multiplete	8.79	multiplete	7.71	multiplete
			7.85	multiplete		
Ligante L6	8.81	multiplete	8.81	multiplete	7.27	multiplete
			7.89	doblete		
Ligante L7	8.72	singulete	8.79	doblete	7.15	multiplete
			7.85	doblete		



LIGANTE L2. Ligante 3,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetileno)-anilina.

La estructura del ligante **L2** se muestra en la **Figura 34**, la numeración utilizada es sólo para fines de la asignación de señales en los espectros de RMN. Son magnéticamente equivalentes los protones H-1 y H-5 del anillo fluorado, y en el anillo de piridina los protones H-12 con H-14 y H-11 con H-15. Así mismo son equivalentes entre sí átomos de carbono C-1 con C-5 y C-2 con C-4 del anillo fluorado, y en el anillo de piridina C-11 con C-15 y C-12 con C-14, así como los átomos de flúor F-16 y F-17.

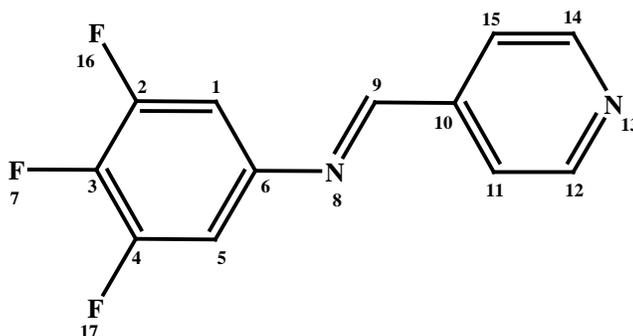


Figura 34. Estructura del ligante **L2**.

La **Figura 35** muestra el espectro de RMN de ^1H del ligante **L2** a 500 MHz. En él se observan las cuatro señales esperadas para los siete protones presentes en la molécula; dadas las equivalencias antes mencionadas. Los átomos de flúor presentes en la molécula atraen densidad electrónica del anillo de piridina, desprotegiendo los protones correspondientes, por lo que éstos se encuentran a un campo más bajo en comparación con los protones del anillo fluorado. La señal que se observa en 8.78 ppm es un doblete que integra para dos protones y corresponde a los protones H-12 y H-14, la multiplicidad es la esperada dado que cada protón está acoplado a un protón a tres enlaces de distancia. A 8.71 ppm se observa un singulete que integra para un protón y que corresponde al protón H-9, la multiplicidad es la esperada dado que no tiene protones o átomos de flúor a dos o tres enlaces de distancia. Se observa un doblete en 7.83 ppm que



integra para dos protones y que se puede asignar a los protones H-11 y H-15, multiplicidad que es la esperada. Finalmente en 7.39 ppm se observa un multiplete que integra para dos protones que corresponde a los protones H-1 y H-5, la multiplicidad observada se debe a que los protones están acoplados a tres enlaces con un átomo de flúor, y a cuatro enlaces con el átomo de flúor F-7. Todas las señales se encuentran en el desplazamiento químico esperado para anillos aromáticos. [36] La asignación de las señales se corroboró con los estudios en dos dimensiones HSQC y HMBC.

Ligante L2: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 2H).

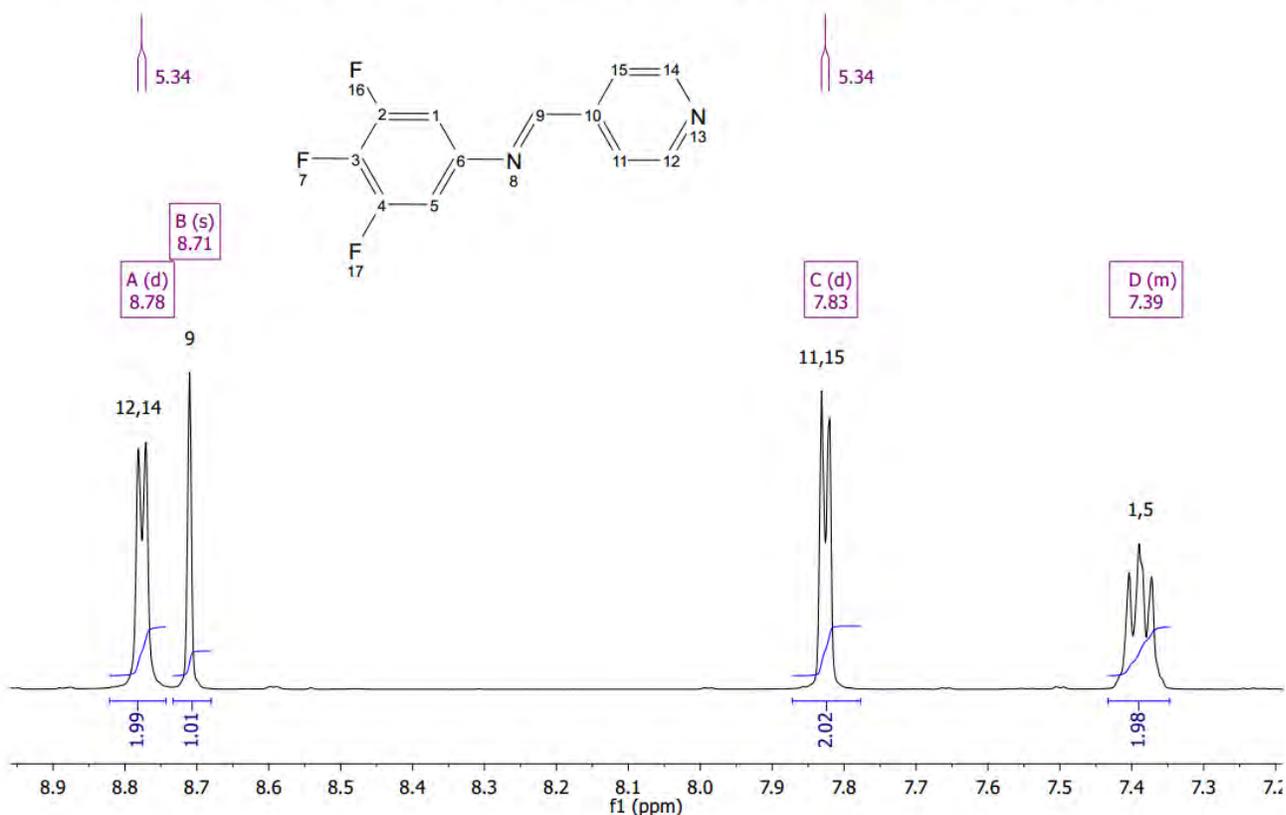


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) acoplado a flúor del ligante **L2**.

La **Figura 36** muestra el espectro de RMN de ^{13}C del ligante **L2** a 125 MHz; en él se observan las señales correspondientes a los doce átomos de carbono presentes en la molécula. Mientras que las señales de los átomos de carbono que se encuentran en el anillo de la piridina y el átomo de carbono de la imina se muestran como singuletes, las



7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo fluorado presentan multiplicidad, debido a que estos se encuentran acoplados a los átomos de flúor. La señal en 162.71 ppm corresponde al átomo de carbono C-9. La señal en 150.96 ppm corresponde a los átomos de carbono C-2 y C-4 y se encuentra desdoblada debido al acoplamiento con los átomos de flúor. La señal en 151.04 ppm corresponden a los átomos de carbono C-12 y C-14, la señal correspondiente al átomo de carbono C-6 se observa en 147.11 ppm. La señal en 142.21 ppm se puede asignar al átomo de carbono C-10 y la que se observa en 138.08 ppm al átomo de carbono C-3 y se encuentra desdoblada debido al acoplamiento con los átomos de flúor. La señal en 122.80 ppm corresponde a los átomos de carbono C-11 y C-15 y finalmente la señal correspondiente a los átomos de carbono C-1 y C-5 se encuentra en 107.04 ppm. Todas las señales se encuentran en el desplazamiento químico esperado para anillos aromáticos. (36) La asignación de las señales se corroboró con los estudios en dos dimensiones HSQC y HMBC.

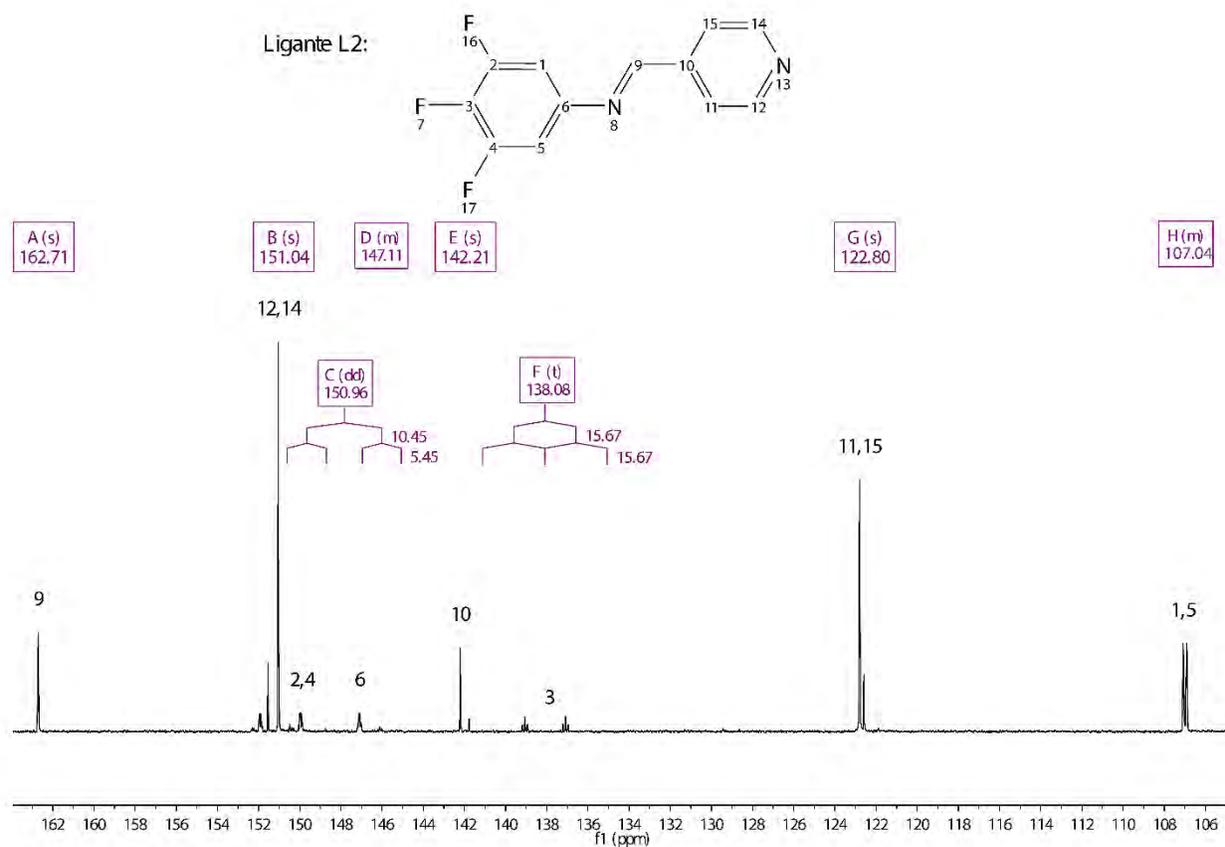


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) del ligante **L2**.



La **Figura 37** muestra el espectro de RMN de ^{19}F acoplado a protón del ligante **L2** a 471 MHz, en él se observan dos señales correspondientes a los tres átomos de flúor presentes en la molécula; debido a la equivalencia el número de señales es la esperada. La señal en -134.52 ppm es un doble de dobles que integra para dos átomos de flúor, F-16 y F-17; la multiplicidad es la esperada dado que cada flúor está acoplado en posición *orto* al átomo de flúor y protón vecinos. En -163.93 ppm se observa un triple de triples con una integral de uno correspondiente al átomo de flúor F-7, esta multiplicidad se debe a que el flúor está acoplado a los átomos de flúor en posición *orto* y a los protones H-1 y H-5 en *meta*. La asignación de las señales se corroboró con el estudio en dos dimensiones ^{19}F - ^{19}F COSY.

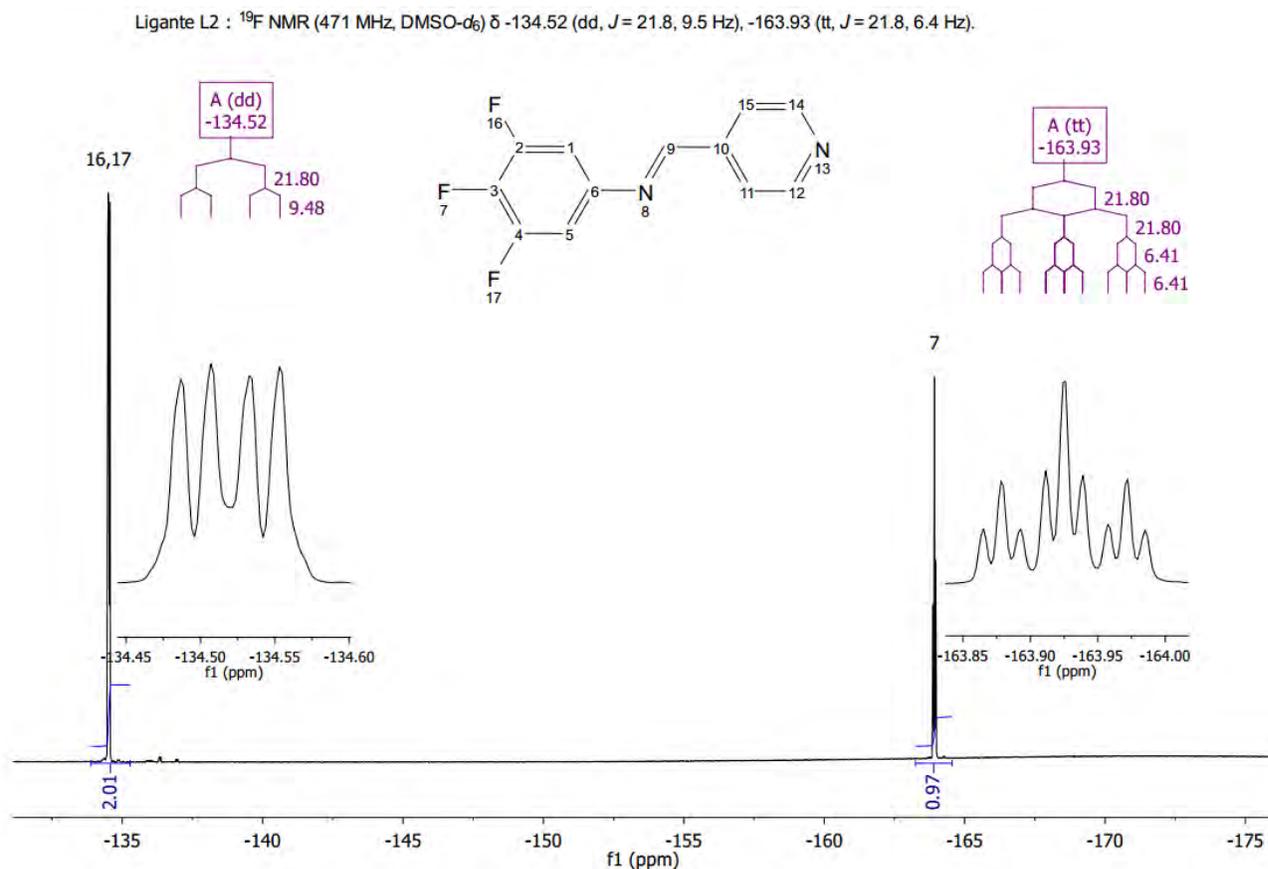


Figura 37. Espectro de RMN de ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) acoplado a protón del ligante **L2**. Para observar mejor la multiplicidad, se muestran ampliaciones de las señales.



La **Figura 38** muestra el espectro de RMN de ^{19}F desacoplado de protón del ligante **L2** a 471 MHz, en él se pueden observar dos señales correspondientes a los tres átomos de flúor presentes en la molécula, dada la equivalencia magnética el número de señales corresponde a la esperada. La señal que se observa en -134.52 ppm presenta un doblete con integral de dos, correspondiente a los átomos de flúor F-16 y F-17; la multiplicidad es la esperada, ya que cada átomo de flúor está acoplado al átomo de flúor F-7. En -163.93 ppm se observa un triplete que integra para uno, correspondiente al átomo de flúor F-7, esta multiplicidad se debe a que el flúor está acoplado a los dos átomos de flúor en posición *orto*. La asignación de las señales se corroboró con el estudio ^{19}F - ^{19}F COSY.

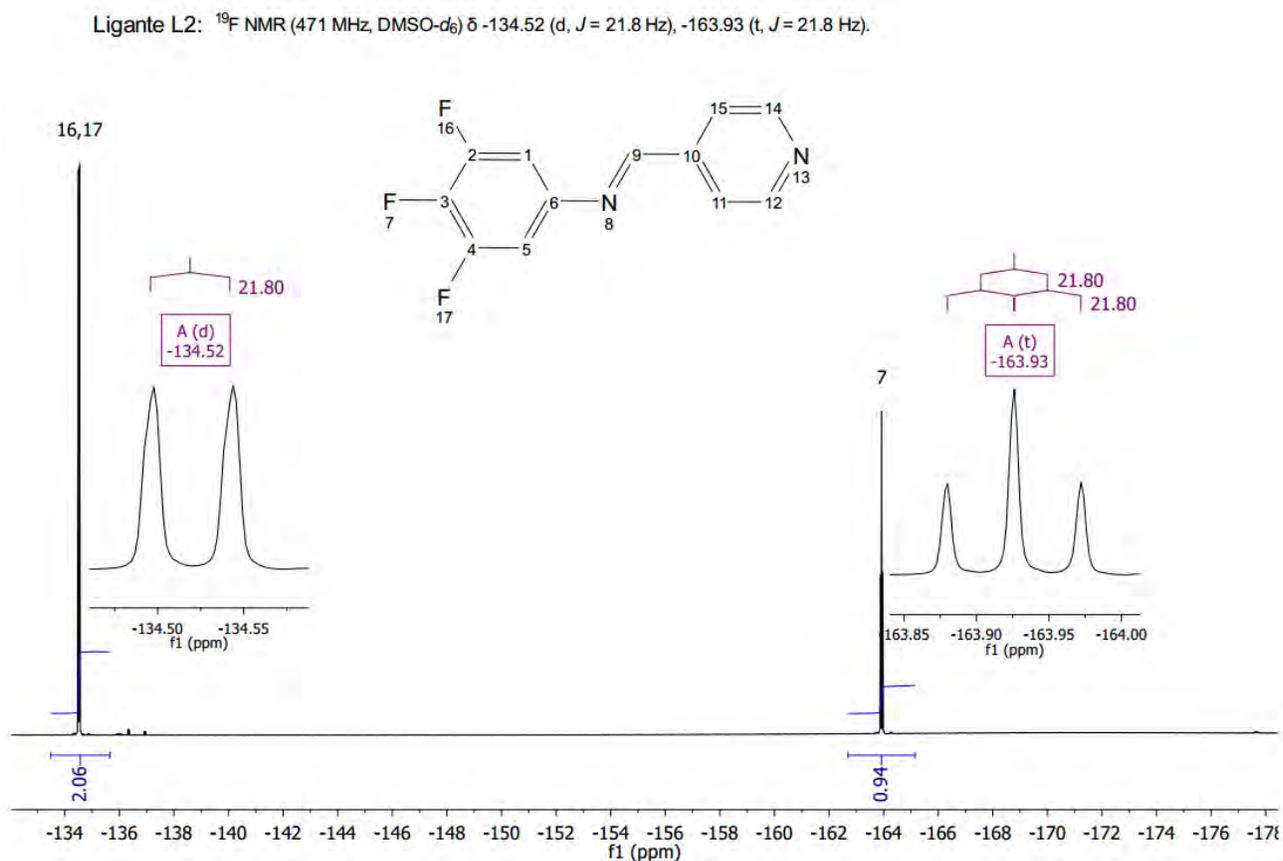


Figura 38. Espectro de RMN de ^{19}F (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) desacoplado de protón del ligante **L2**. Se muestran ampliaciones de las señales para observar mejor la multiplicidad.



La **Figura 39** muestra el espectro de RMN 2D COSY de ^{19}F - ^{19}F del ligante **L2** a 471 MHz, donde se puede observar el acoplamiento flúor-flúor presentes en la molécula. Sobre ambos ejes del espectro se observan señales en -134.5 ppm para los flúor F-16 y F-17 y en -163.9 ppm para el flúor F-7. La correlación encontrada entre el doblete en $\delta = -134.5$ ppm y el triplete en $\delta = -163.9$ ppm, indica que los átomos de flúor F-16 y F-17 están acoplados al átomo de flúor F-7, al igual que la correlación inversa en $\delta = -163.9$ y -134.5 ppm, que es lo esperado dado que el átomo de flúor F-7 se encuentra en medio de los átomos de flúor F-16 y F-17. Con este análisis se puede corroborar que las asignaciones propuestas para el espectro de RMN ^{19}F son correctas.

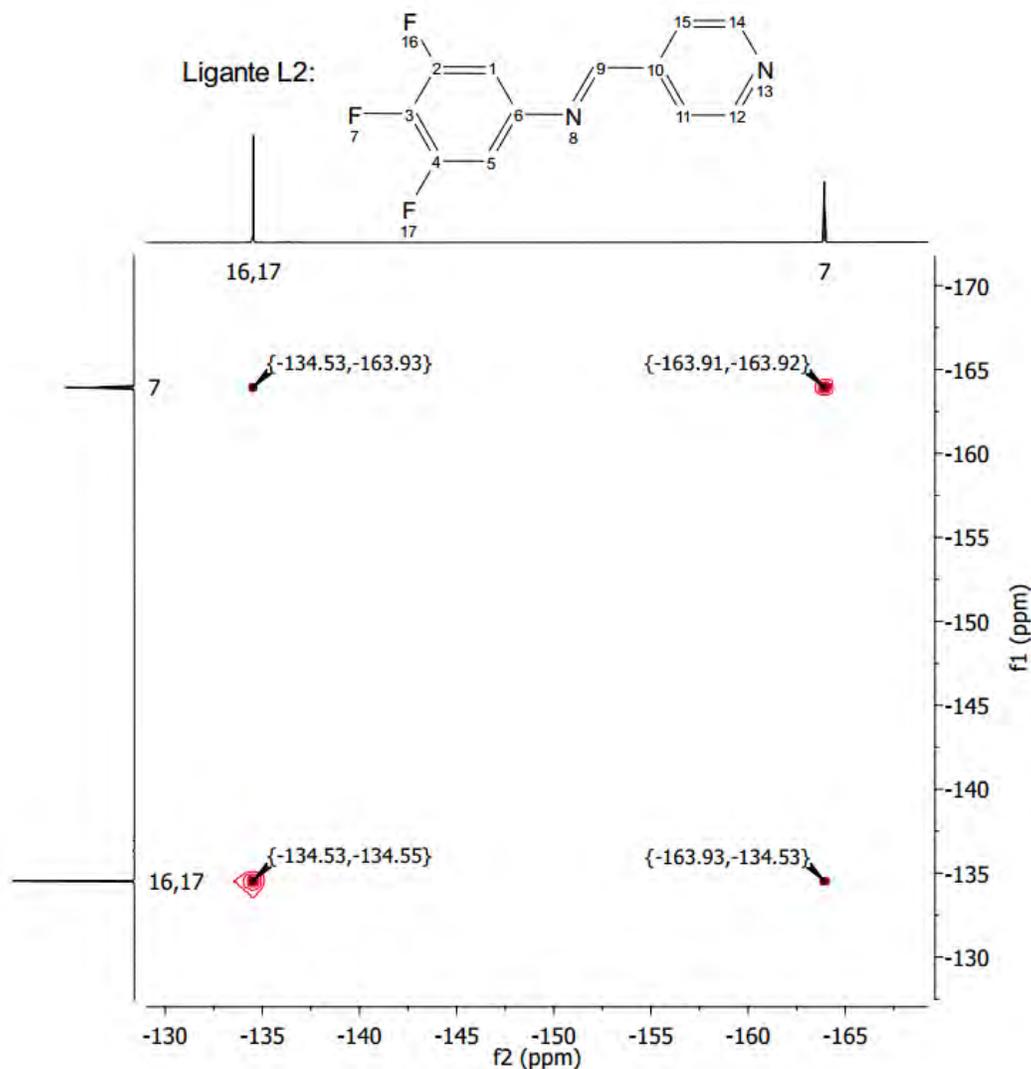


Figura 39. Espectro de RMN 2D COSY ^{19}F - ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) del ligante **L2**.

La estructura del ligante **L2** se muestra en la **Figura 40**, la numeración utilizada es únicamente con fines de asignación de las señales.

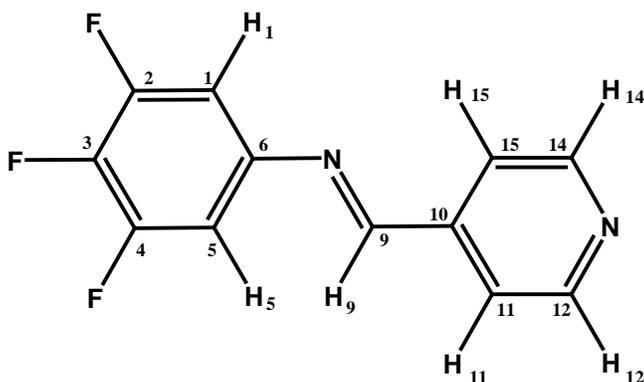


Figura 40. Estructura del Ligante **L2**.

La **Figura 41** muestra el espectro de RMN 2D HSQC de ^1H - ^{13}C del ligante **L2**, donde se puede observar los acoplamientos protón-carbono a un enlace de distancia presentes en la molécula. En el eje horizontal del espectro se muestra el espectro de RMN de ^1H , en él se observan cuatro señales correspondientes a los siete protones presentes en la molécula. Sobre el eje vertical se muestra el espectro de RMN de ^{13}C , en el que se observan las cuatro señales correspondientes a los átomos de carbono unidos a protón, dada la equivalencia el número de señales corresponde a la esperada. La correlación encontrada a $\delta^{1\text{H}/^{13}\text{C}}$ 8.77/151.04 ppm se atribuye a los protones H-12 y H-14 acoplados a los átomos de carbono C-12 y C-14. La correlación encontrada a $\delta^{1\text{H}/^{13}\text{C}}$ 8.71/162.70 ppm se atribuye al protón H-9 acoplado al átomo de carbono C-9. La correlación a $\delta^{1\text{H}/^{13}\text{C}}$ 7.82/122.79 ppm se atribuye a los protones H-11 y H-15 acoplados a los átomos de carbono C-11 y C-15 y finalmente la correlación a $\delta^{1\text{H}/^{13}\text{C}}$ 7.39/106.97 ppm se atribuye a los protones H-1 y H-5 acoplados a los átomos de carbono C-1 y C-5. Con este análisis se puede corroborar que las asignaciones propuestas en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C son correctas.

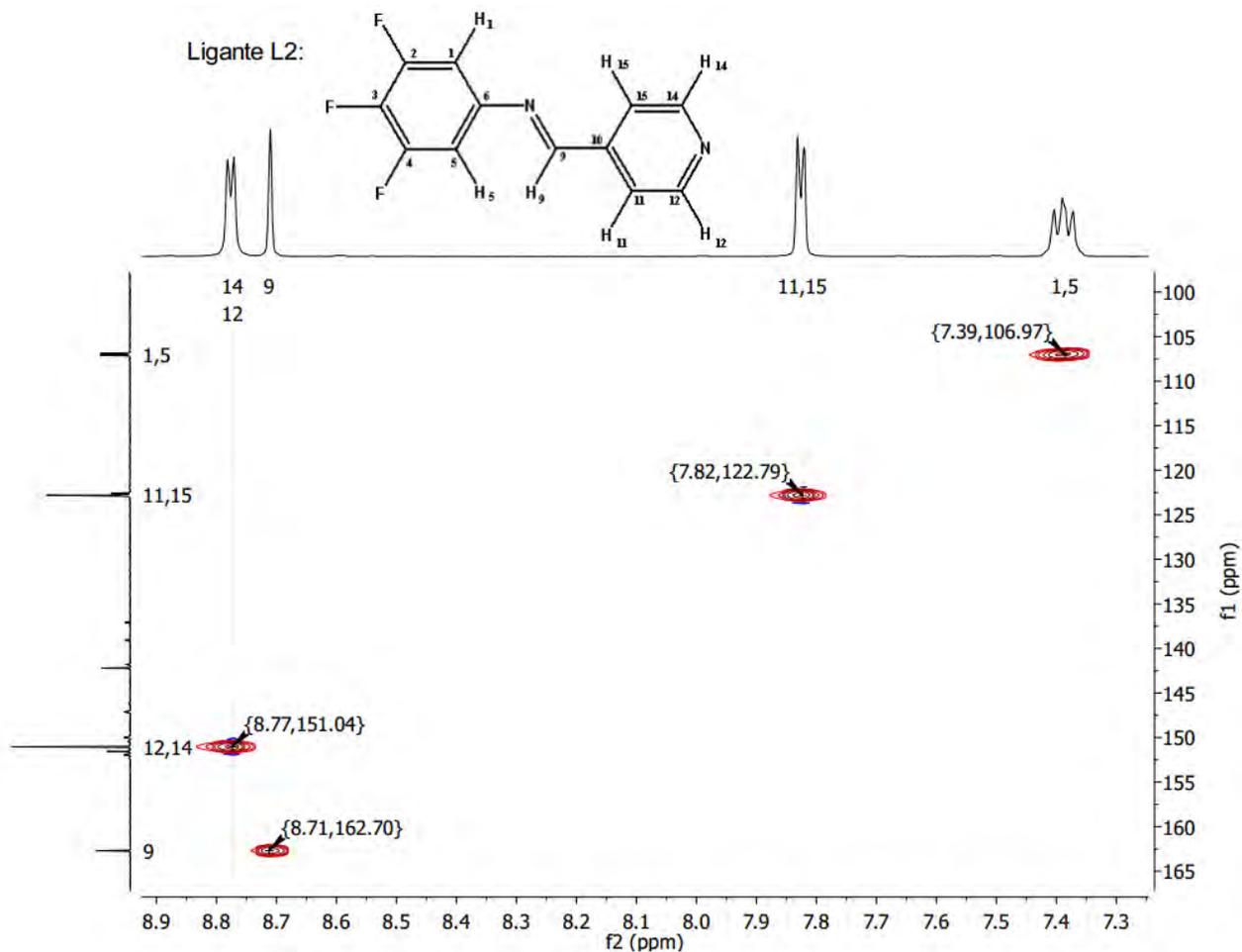


Figura 41. Espectro de RMN 2D HSQC ¹H-¹³C (DMSO-d₆) del ligante L2.

La Figura 42 muestra el espectro de RMN 2D HMBC de ¹H-¹³C del ligante L2, donde se puede observar el acoplamiento protón-carbono a dos, tres y cuatro enlaces de distancia presentes en la molécula. En el eje horizontal del espectro se muestra el espectro de RMN de ¹H, donde se observan cuatro señales correspondientes a los siete protones presentes en la molécula, debido a la equivalencia la cantidad de señales es la esperada. Sobre el eje vertical se muestra el espectro de RMN de ¹³C, en el que se pueden observar diez señales correspondientes a los 12 átomos de carbono presentes en la molécula. La correlación encontrada a $\delta^{1H/13C}$ 8.76/122.81 ppm se atribuye a los protones H-12 y H-14 acoplados a los átomos de carbono C-11 y C-15 a dos enlaces de distancia. La correlación encontrada a $\delta^{1H/13C}$ 8.77/141.30 ppm se atribuye a los protones H-12 y H-14 acoplados al



átomo de carbono C-10 que se encuentra a tres enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 8.78/162.68 ppm se atribuye a los protones H-12 y H-14 acoplados al átomo de carbono C-9 a cuatro enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 8.71/106.98 se atribuye al protón H-9 acoplado a los átomos de carbono C-1 y C-5 que se encuentran a cuatro enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 8.71/122.79 ppm se atribuye al protón H-9 acoplado a los átomos de carbono C-11 y C-15 a tres enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 8.72/140.81 ppm se atribuye al protón H-9 acoplado al átomo de carbono C-10 a dos enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 8.72/148.00 ppm se atribuye al protón H-9 acoplado al átomo de carbono C-6 a tres enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.83/151.02 ppm se atribuye a los protones H-11 y H-15 acoplados a los átomos de carbono C-12 y C-14 a dos enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.83/162.69 ppm se atribuye a los protones H-11 y H-15 acoplados al átomo de carbono C-9 a tres enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.41/137.22,139.10 ppm se atribuye a los protones H-1 y H-5 acoplados al átomo de carbono C-3 a tres enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.39/147.09 ppm se atribuye a los protones H-1 y H-5 acoplados al átomo de carbono C-6 a dos enlaces de distancia, y finalmente la correlación encontrada a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.40/149.93,152.79 ppm se atribuye a los protones H-1 y H-5 acoplados a los átomos de carbono C-2 y C-4 que están a dos enlaces de distancia. Con este análisis se puede corroborar que las asignaciones propuestas en el espectro de RMN¹³C (para todos los átomos de carbono presentes en la molécula) son correctas.



7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

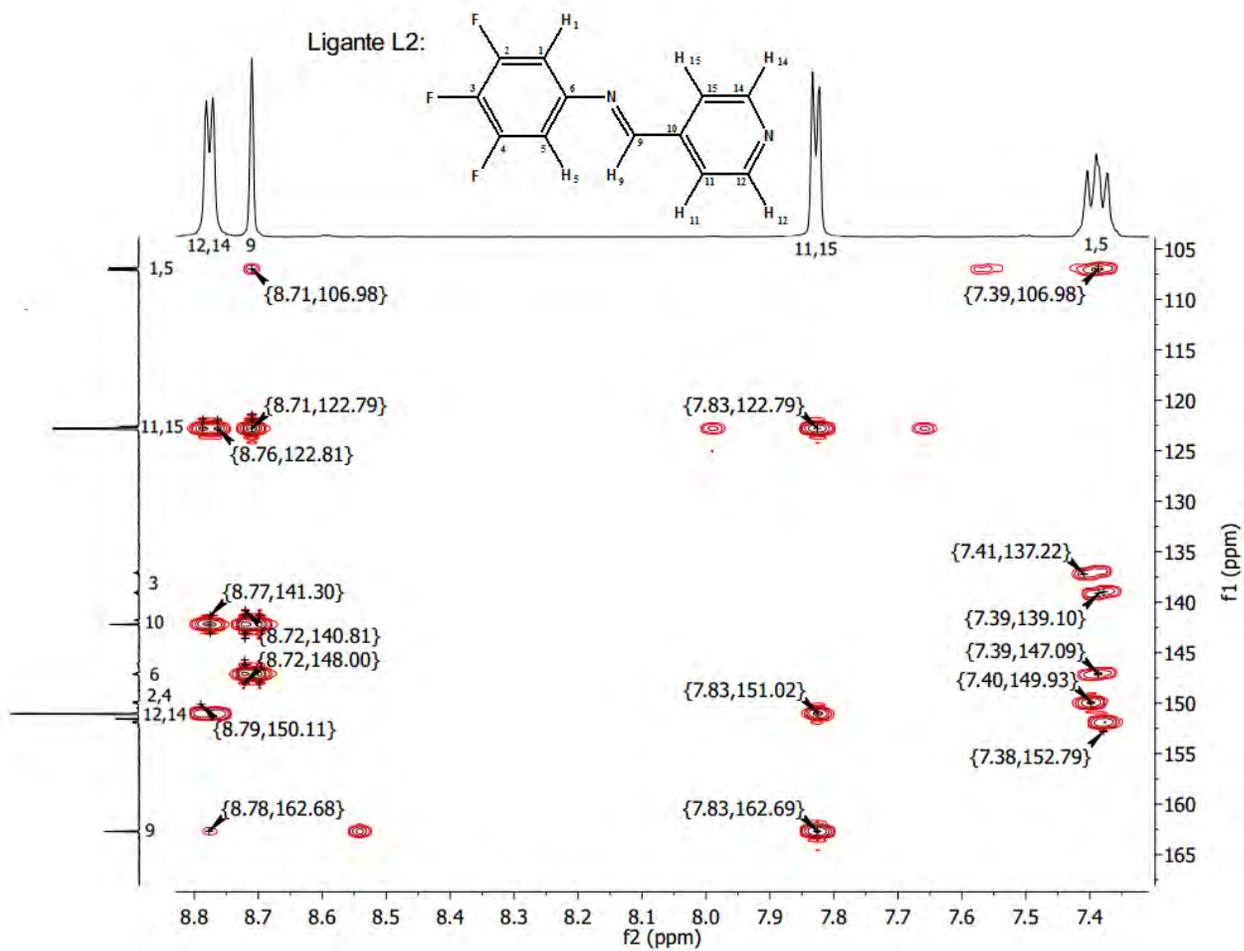


Figura 42. Espectro de RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C (DMSO- d_6) del ligante **L2**.

LIGANTE L3. Ligante 2,3,4-trifluoro-N-(4-piridilmetileno)-anilina

La estructura del ligante **L3** se muestra en la **Figura 43**, la numeración utilizada es sólo para fines de la asignación de señales en los espectros de RMN. Son magnéticamente equivalentes los protones H-12 con H-14 y H-11 con H-15 del anillo de piridina. Así mismo son equivalentes entre sí átomos de carbono C-11 con C-15 y C-12 con C-14 del anillo de piridina. Los átomos de flúor presentes en la molécula son magnéticamente no equivalentes.

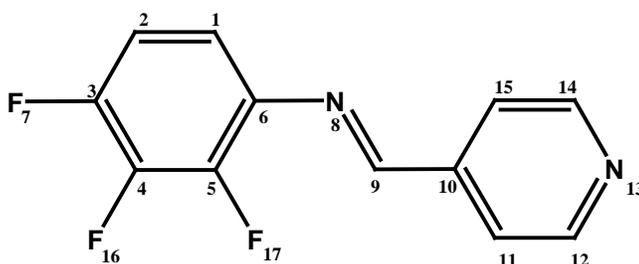


Figura 43. Estructura ligante **L3**.

La **Figura 44** muestra el espectro de RMN de ^1H del ligante **L3** a 500 MHz. En él se observan cuatro señales correspondientes a los siete protones presentes en la molécula, la cantidad de señales esperada tomando en cuenta las equivalencias antes mencionadas es de cinco, sin embargo para los protones H-12, H-14 y H-9 existe una equivalencia accidental observándose una sola señal a un desplazamiento químico de 8.79 ppm. En 7.87 ppm se observa un doblete con una integral de dos correspondiente a los protones H-11 y H-15, multiplicidad debido a que cada protón se está acoplando con un protón a tres enlaces de distancia, en 7.41 ppm se observa un multiplete con una integral igual a uno correspondiente al protón H-2, esta multiplicidad debido a que se está acoplando al protón y flúor a tres enlaces de distancia, finalmente en 7.33 ppm se observa un multiplete con una integral de uno correspondiente al protón H-1 del anillo fluorado, esta multiplicidad debido a que se está acoplado con un protón a tres enlaces de distancia y al flúor F-7. Los átomos de flúor presentes en la molécula están atrayendo densidad electrónica del anillo



de piridina desprotegiendo los protones correspondientes, por lo que éstos se encuentran a un campo más bajo en comparación con los protones del anillo fluorado. Todas las señales se encuentran en el desplazamiento químico esperado para anillos aromáticos. (36) La asignación de las señales se corroboró con los estudios en dos dimensiones HSQC y HMBC.

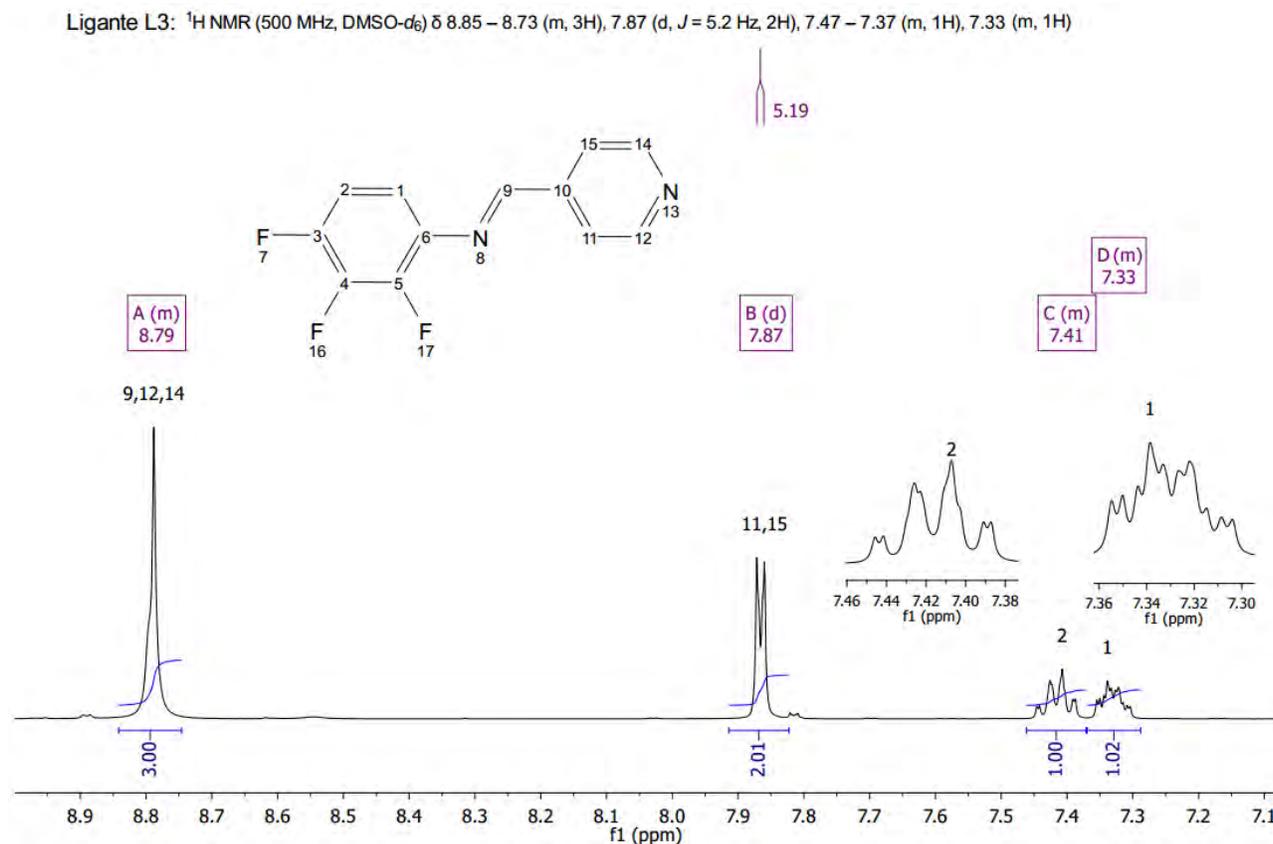


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) acoplado a flúor del ligante **L3**. Para observar mejor la multiplicidad, se muestran ampliaciones de las señales.

La **Figura 45** muestra el espectro de RMN de ^{13}C del ligante **L3** a 125 MHz; en él se observan las señales correspondientes a los doce átomos de carbono presentes en la molécula. Mientras que las señales de los átomos de carbono que se encuentran en el anillo de la piridina y el átomo de carbono de la imina se muestran como singuletes, las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo fluorado presentan multiplicidad, debido a que estos se encuentran acoplados a los átomos de flúor. La señal en 163.55 ppm corresponde al átomo de carbono C-9. La señal que se encuentra en



7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



151.09 ppm corresponde a los átomos de carbono C-12 y C-14. La señal en 149.24 ppm corresponde al átomo de carbono C-3 y se encuentra desdoblada debido al acoplamiento con los átomos de flúor. La señal en 144.75 ppm corresponde al átomo de carbono C-5 y se encuentra desdoblada debido al acoplamiento con los átomos de flúor. La señal en 140.03 ppm corresponde al átomo de carbono C-4 y se encuentra desdoblada debido al acoplamiento con los átomos de flúor. La señal en 142.26 ppm corresponde al átomo de carbono C-10. La señal en 136.82 ppm corresponde al átomo de carbono C-6. La señal en 122.81 ppm corresponde a los átomos de carbono C-11 y C-15. La señal en 115.96 ppm corresponde al átomo de carbono C-1 y finalmente la señal en 112.85 ppm corresponde al átomo de carbono C-2. Todas las señales se encuentran en el desplazamiento químico esperado para anillos aromáticos. (36) La asignación de las señales se corroboró con los estudios en dos dimensiones HSQC y HMBC.

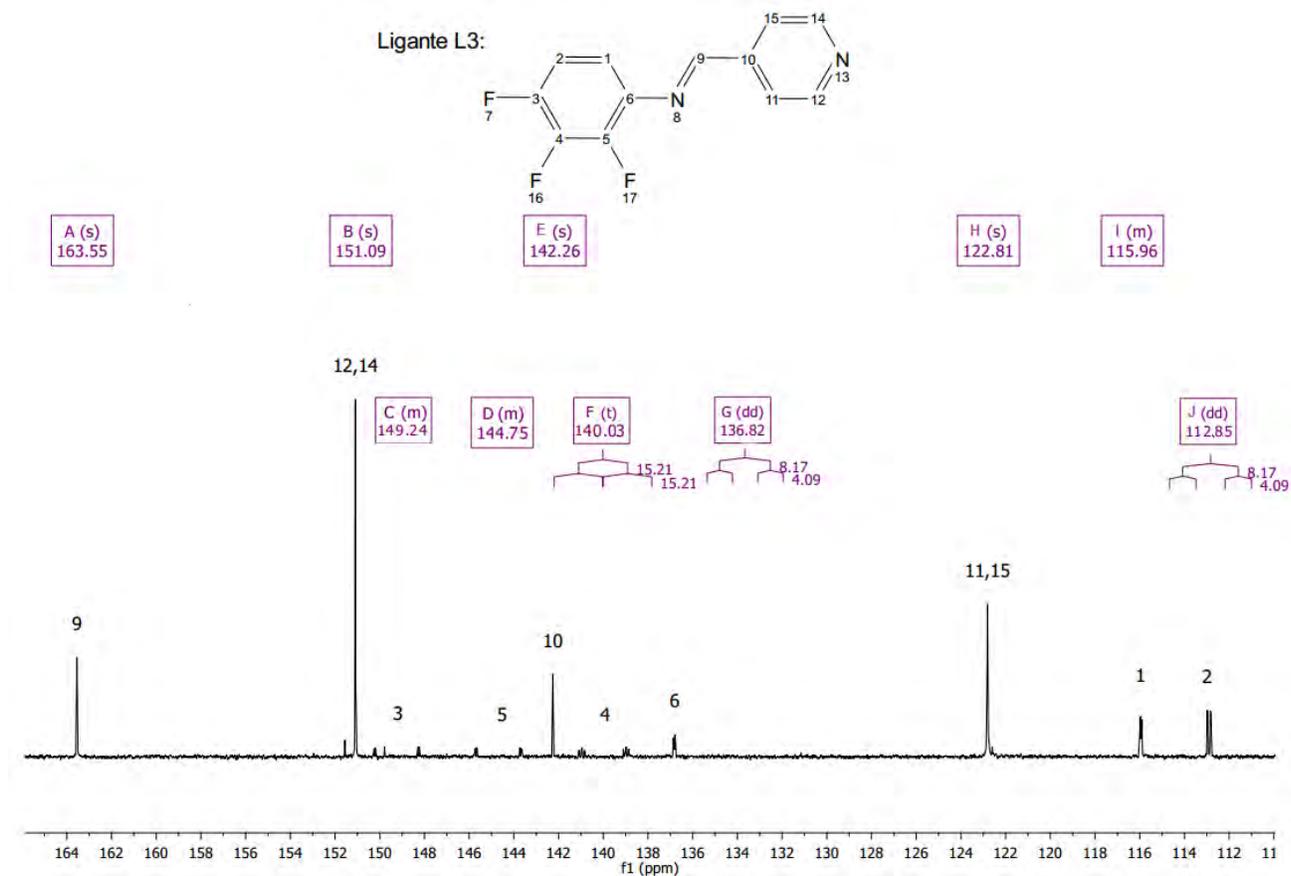


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) del ligante L3.



La **Figura 46** muestra el espectro de RMN de ^{19}F acoplado a protón del ligante **L3** a 471 MHz, en él se pueden observar tres señales correspondientes a los tres átomos de flúor presentes en la molécula, debido a que no hay equivalencia la cantidad de señales es la esperada. La señal en -137.27 ppm muestra un multiplete con integral de uno correspondiente al átomo de flúor F-7, la multiplicidad se debe a que se está acoplando al átomo de flúor F-16 en posición *orto* y F-17 en posición *meta*, al igual que a los protones en posición *orto* y *meta*, en -145.87 ppm se observa un multiplete con integral de uno correspondiente al átomo flúor F-17, esta multiplicidad se debe a que el átomo de flúor se está acoplando al átomo de flúor F-7 en posición *meta* y F-16 en posición *orto*. Finalmente, en -160.32 ppm se observa un multiplete con una integral de uno correspondiente al átomo de flúor F-16, la multiplicidad observada se debe a que el átomo de flúor se acopla a los átomos de flúor F-7 y F-17 en posición *orto* y al protón H-2 en *meta*. La asignación de las señales se corroboró con el estudio en dos dimensiones ^{19}F - ^{19}F COSY.

Ligante L3: ^{19}F NMR (471 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -137.27 (m), -145.81 – -145.91 (m), -160.24 – -160.38 (m).

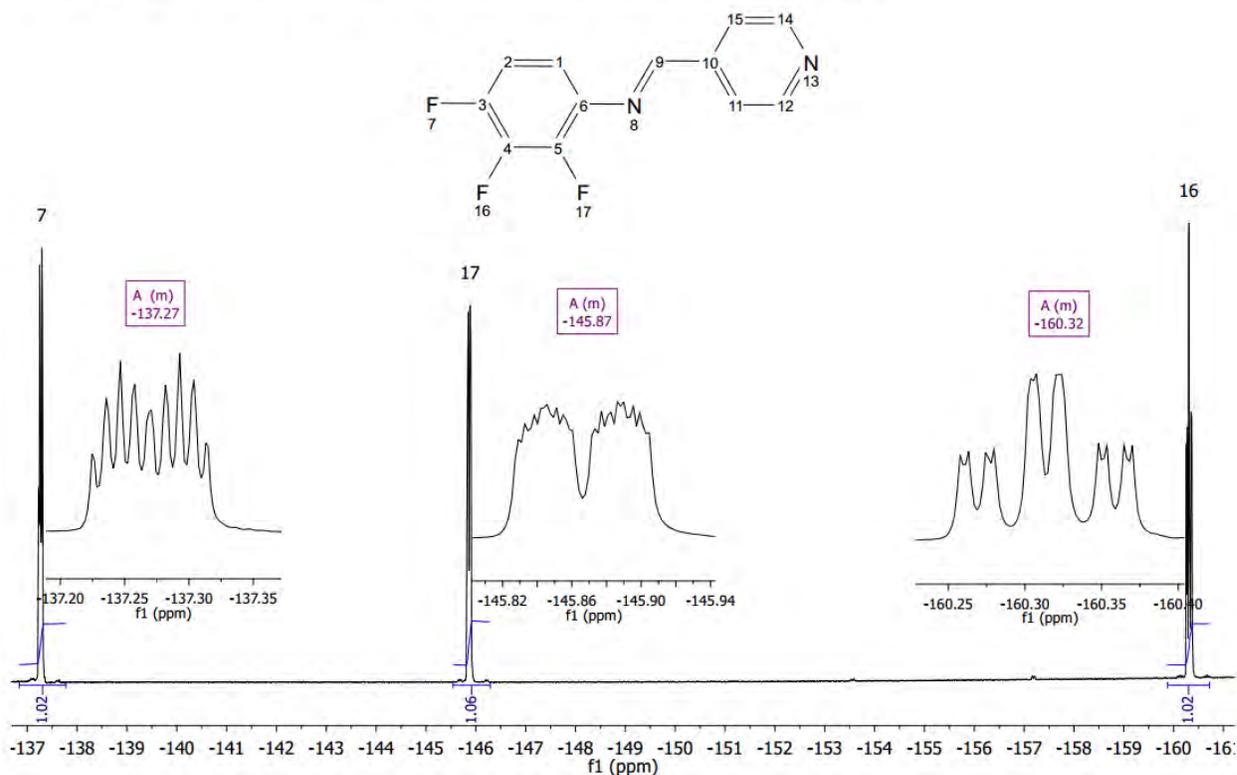


Figura 46. Espectro de RMN de ^{19}F (471 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) acoplado a protón del ligante **L3**. Para observar mejor la multiplicidad, se muestran ampliaciones de las señales.



La **Figura 47** muestra el espectro de RMN de ^{19}F desacoplado de protón del ligante **L3** a 471 MHz, en él se observan tres señales correspondientes a los tres átomos de flúor presentes en la molécula. Debido que no hay equivalencia la cantidad de señales es la esperada. La señal que se observa en -137.27 ppm muestra un doble de dobles con una integral de uno correspondiente al átomo de flúor F-7 y la multiplicidad debido a que se está acoplando al átomo de flúor F-16 en posición *orto* y F-17 en *meta*. En -145.87 ppm se observa un doble de dobles con una integral de uno correspondiente al átomo de flúor 17, la multiplicidad observada se debe a que el átomo de flúor se encuentra acoplado a los átomos de flúor F-7 en posición *meta* y F-16 en *orto*. Finalmente, en -160.31 ppm se observa un triplete con una integral de uno correspondiente al átomo de flúor F-16, la multiplicidad observada se debe a que el flúor se acopla en posición *orto* con los flúor F-7 y F-17. La asignación de las señales se corroboró con el estudio ^{19}F - ^{19}F COSY.

Ligante L3: ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -137.27 (dd, $J = 20.8, 6.1$ Hz), -145.87 (dd, $J = 20.8, 6.1$ Hz), -160.31 (t, $J = 20.8$ Hz).

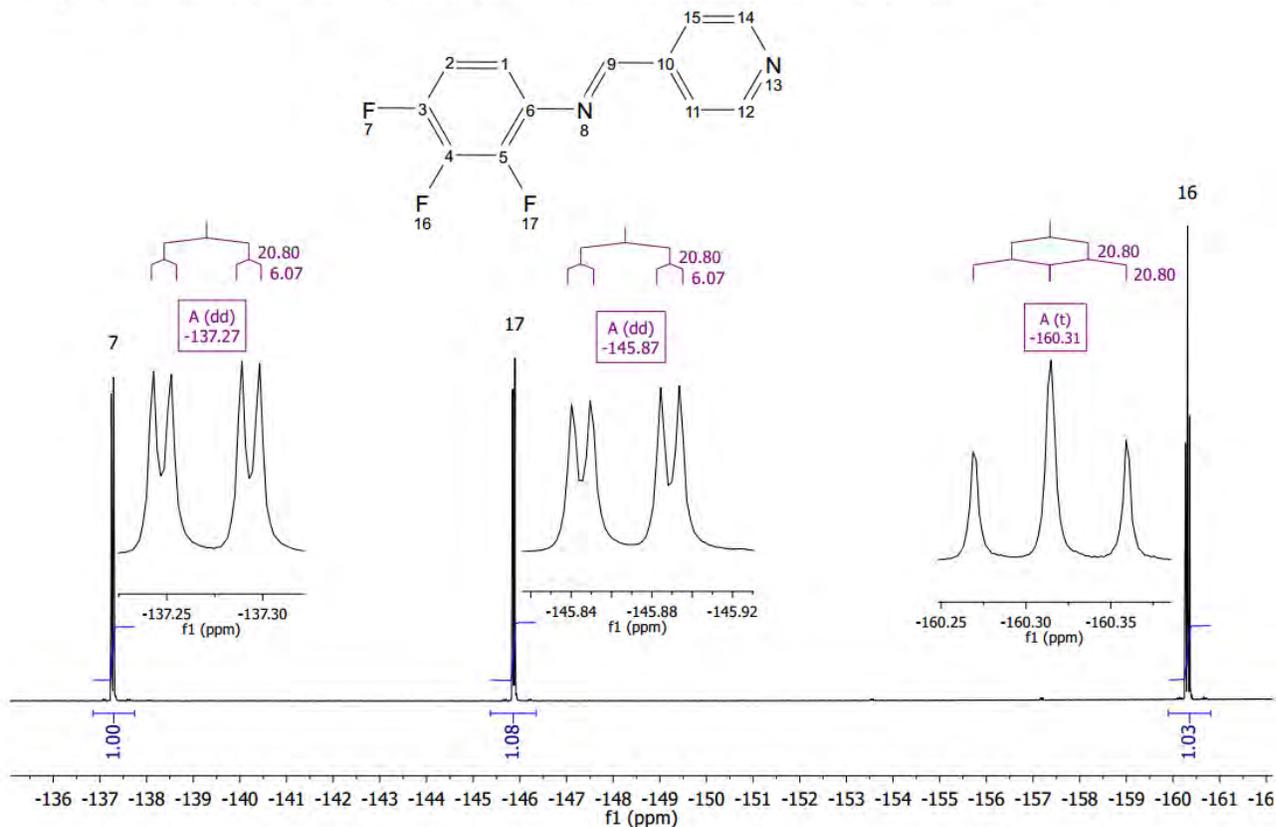


Figura 47. Espectro de RMN de ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) desacoplado de protón del ligante **L3**.



La **Figura 48** muestra el espectro de RMN 2D COSY de ^{19}F - ^{19}F del ligante **L3** a 471 MHz, en ella se observan los acoplamientos flúor-flúor presentes en la molécula. Sobre ambos ejes del espectro se observan señales en -137.3 ppm para el átomo de flúor F-7, en -145.9 ppm para el flúor F-17 y en -160.3 ppm para el flúor F-16. La correlación encontrada entre el doble de dobles en $\delta = -137.28$ ppm y el triplete en $\delta = -160.32$ ppm indica que el átomo de flúor F-7 está acoplado al átomo de flúor F-16, al igual que la correlación inversa en $\delta = -160.35$ y -137.28 ppm, lo cual es lo esperado pues este flúor está vecino a él. La correlación encontrada entre el doble de dobles en $\delta = -145.88$ y el triplete en $\delta = -160.32$ ppm indica que el átomo de flúor F-17 está acoplando al átomo de flúor F-16, al igual que la correlación inversa en $\delta = -160.28$ y -145.88 ppm, lo cual es lo esperado. También se puede observar que hay un pequeño acoplamiento entre F-17 y F-7. Con este análisis se puede corroborar que las asignaciones propuestas para el espectro de RMN de flúor son correctas.

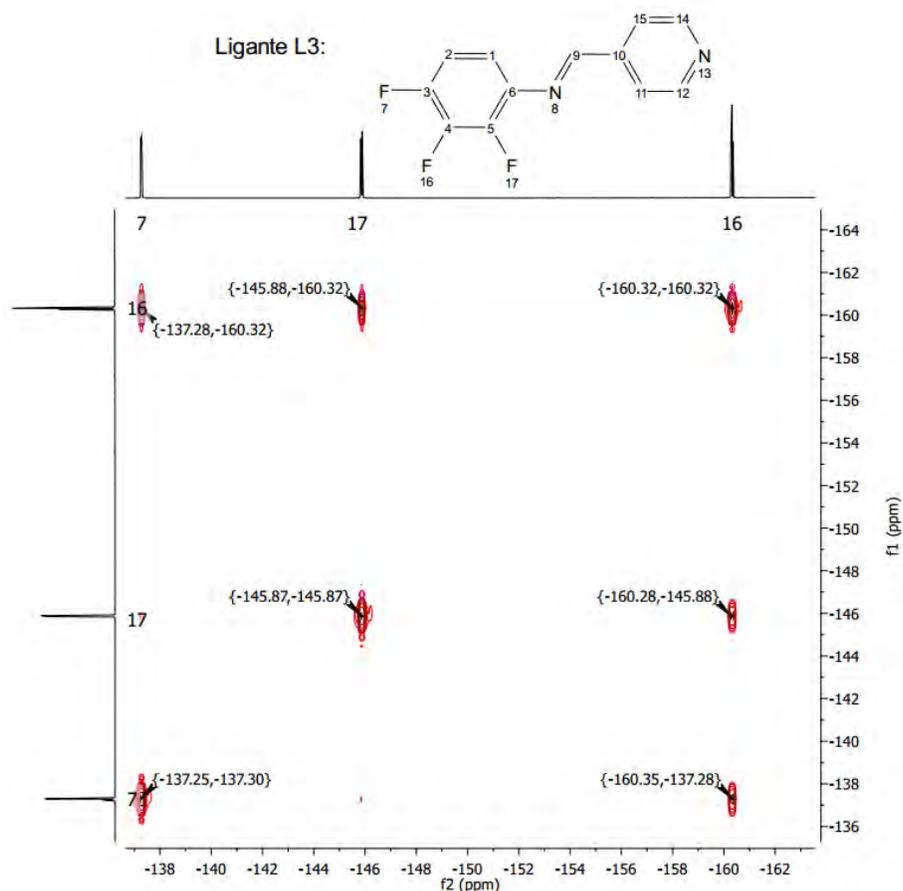


Figura 48. Espectro de RMN 2D COSY ^{19}F - ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) del ligante **L3**.

La estructura del ligante **L3** se muestra en la **Figura 49**, la numeración utilizada es únicamente con fines de la asignación de las señales.

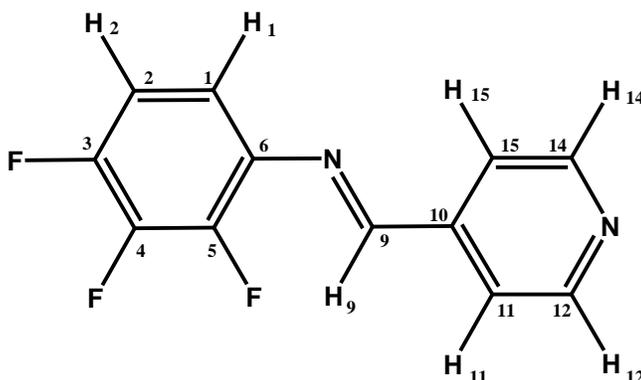


Figura 49. Estructura ligante **L3**.

La **Figura 50** muestra el espectro de RMN 2D HSQC de ^1H - ^{13}C del ligante **L3**, donde se pueden observar los acoplamientos protón-carbono a un enlace de distancia presentes en la molécula. En el eje horizontal del espectro se puede observar el espectro de RMN de ^1H , en él se observan cuatro señales correspondientes a los siete protones presentes en la molécula. Sobre el eje vertical se observa el espectro de RMN de ^{13}C , en el que se observan cinco señales correspondientes a los átomos de carbono unidos a protón, dada la equivalencia el número de señales es la esperada. La correlación encontrada a $\delta^{1\text{H}/^{13}\text{C}}$ 8.79/151.94 ppm se atribuye a los protones H-12 y H-14 acoplados los átomos de carbono C-12 y C-14. La correlación a $\delta^{1\text{H}/^{13}\text{C}}$ 8.79/163.55 ppm se atribuye al protón H-9 acoplado al átomo de carbono C-9. La correlación a $\delta^{1\text{H}/^{13}\text{C}}$ 7.86/122.80 ppm se atribuye a los protones H-11 y H-15 acoplados a los átomos de carbono C-11 y C-15. La correlación a $\delta^{1\text{H}/^{13}\text{C}}$ 7.41/112.90 ppm se atribuye al protón H-2 acoplado al átomo de carbono C-2 y finalmente la correlación a $\delta^{1\text{H}/^{13}\text{C}}$ 7.33/115.96 ppm se atribuye al protón H-1 acoplado al átomo de carbono C-1. Con este análisis se puede corroborar que las asignaciones propuestas en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C son correctas.

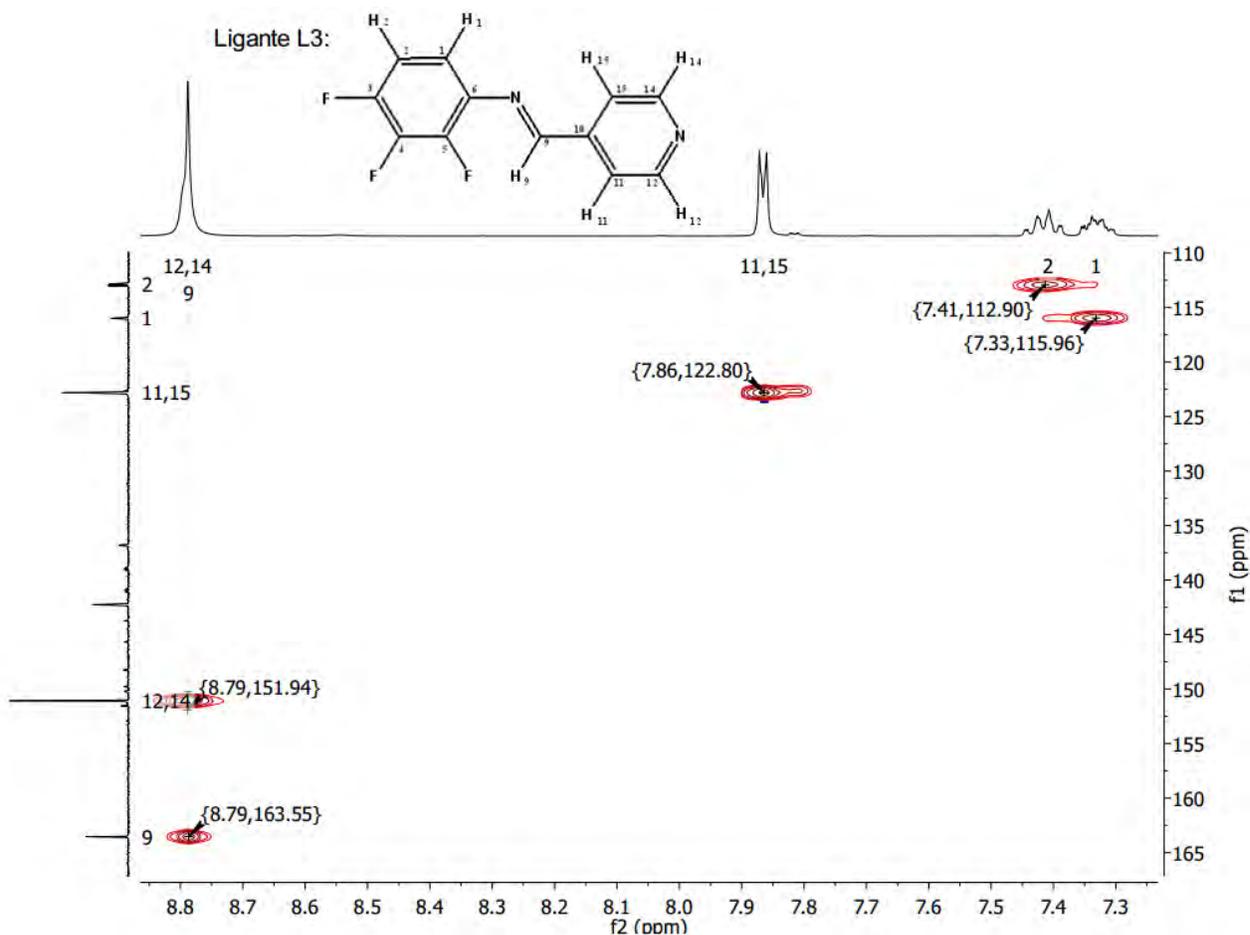


Figura 50. Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C (DMSO- d_6) del ligante L3.

La Figura 51 muestra el espectro de RMN 2D HMBC de ^1H - ^{13}C del ligante L3, donde se puede observar el acoplamiento protón-carbono a dos, tres y cuatro enlaces de distancia presentes en la molécula. En el eje horizontal del espectro se muestra el espectro de RMN de ^1H , donde se pueden observar cuatro señales correspondientes a los siete protones presentes en la molécula. Sobre el eje vertical se observa el espectro de RMN de ^{13}C , en el que se pueden observar doce señales correspondientes a los átomos de carbono presentes en la molécula. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 8.79/122.81 ppm se atribuye a los protones H-9, H-12, y H-14 acoplados a los átomos de carbono C-11 y C-15. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 8.80/135.91 ppm se atribuye al protón H-9 acoplado al átomo de carbono C-6 que se encuentra a tres enlaces de distancia, la correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$



8.81/151.05 ppm se atribuye al protón H-9 acoplado a los átomos de carbono C-12 y C-14 a cuatro enlaces de distancia, la correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.87/151.08 ppm se atribuye a los protones H-11 y H-15 acoplados a los átomos de carbono C-12 y C-14. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.87/163.55 ppm se atribuye a los protones H-11 y H-15 acoplados al átomo de carbono C-9 a tres enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.33/136.88 ppm se atribuye al protón H-1 acoplado al átomo de carbono C-6 a dos enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.32/145.69,148.28 ppm se atribuye al protón H-1 acoplado al átomo de carbono C-3 a tres enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.34/143.69 ppm se atribuye al protón H-1 acoplado al átomo de carbono C-5 a tres enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.42/136.81 ppm se atribuye al protón H-2 acoplado al átomo de carbono C-6 a tres enlaces de distancia. La correlación a 7.42/139.00 ppm se atribuye al protón H-2 acoplada al átomo de carbono C-4 a tres enlaces de distancia. La correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.42/ 140.96 ppm se atribuye al protón H-2 acoplado al átomo de carbono C-5 a cuatro enlaces de distancia, y finalmente la correlación a $\delta^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 7.43/148.24,150.26 ppm se atribuye al protón H-2 acoplado al átomo de carbono C-3 a dos enlaces de distancia. Con este análisis se puede corroborar que las asignaciones propuestas en el espectro de RMN ^{13}C (para todos los átomos de carbono presentes en la molécula) son correctas.

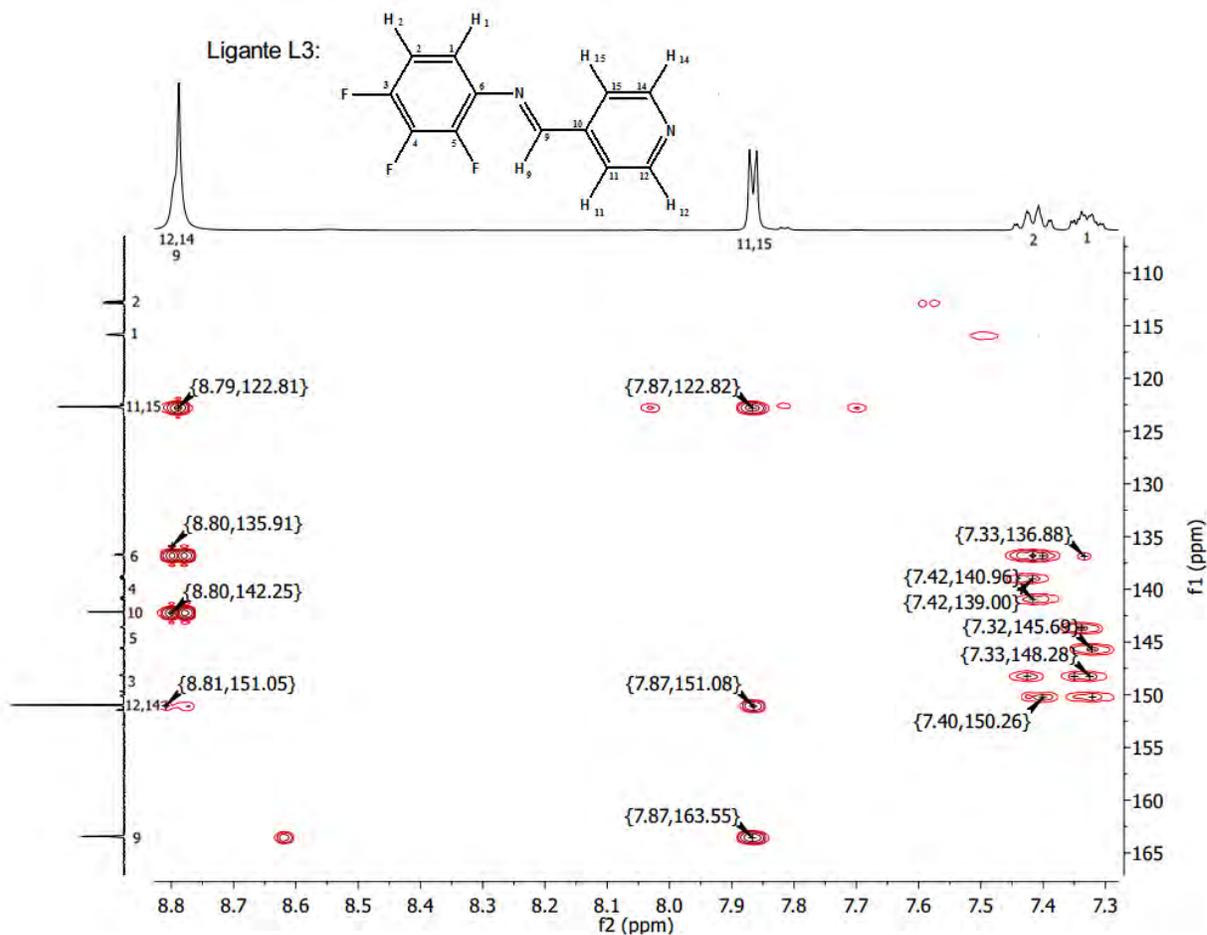


Figura 51. Espectro de RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C (DMSO- d_6) del ligante **L3**.

7.1.5. Estructura cristalina de los ligantes **L1**, **L2** y **L3**

En esta sección se presentan las estructuras cristalinas obtenidas por Difracción de Rayos X en monocristal de los ligantes **L1**, **L2** y **L3**. Los datos cristalográficos completos se encuentran en la sección de Apéndices.

La **Tabla 8** muestra los resultados cristalográficos obtenidos para los ligantes **L1**, **L2** y **L3**. La fórmula empírica y el peso fórmula son los esperados teóricamente. La unidad asimétrica contiene un ligante de fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$ para el ligante **L1**, $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2$ para el ligante **L2** y $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2$ para el ligante **L3** se muestran en la **Figura 52**. Los ligantes



cristalizan en un sistema monoclinico y el grupo espacial es $P2_1/c$. La celda unidad, para todos los ligantes contiene cuatro ligantes ($Z=4$). Las dimensiones de la celda unitaria son similares para los ligantes **L1** y **L2**, mientras que para el ligante **L3** hay un aumento en el valor del parámetro b, como se muestra en la **Figura 53**, en la que observa que para los ligantes **L1** y **L2** las cuatro moléculas se superponen, mientras que para el ligante **L3**, las moléculas se superponen alineándose a largo del eje b incrementando el valor del parámetro b. El volumen, la densidad y el coeficiente de absorción son diferentes para cada ligante, sin embargo, no varían considerablemente. Los valores de R y wR evalúan la calidad del estudio de difracción, los valores R de 4% para el ligante **L1**, 5% para el ligante **L2** y 4% para el ligante **L3** indican una buena resolución.

Tabla 8. Resultados cristalográficos para los ligantes **L1**, **L2** y **L3**.

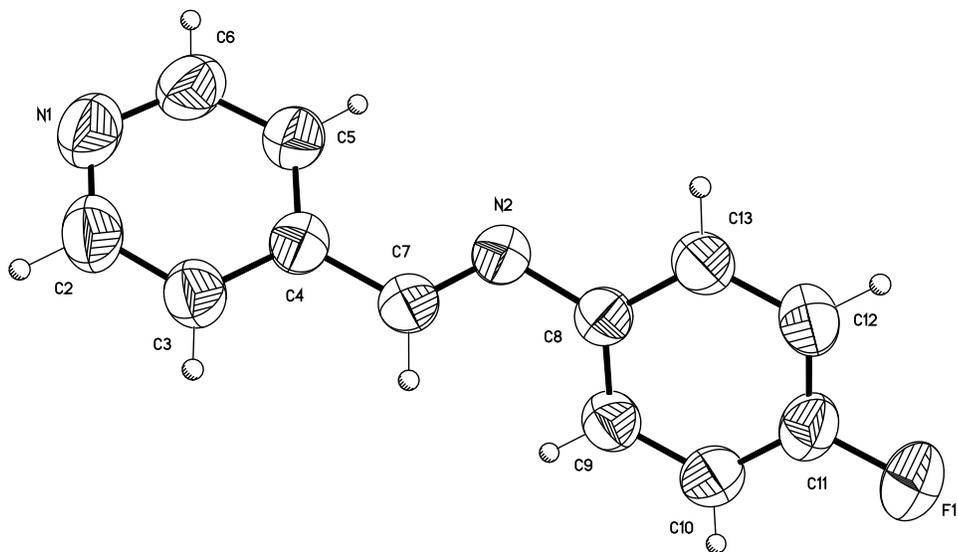
Ligante	Ligante L1			Ligante L2			Ligante L3		
Fórmula Empírica	$C_{12} H_9 F N_2$			$C_{12} H_7 F_3 N_2$			$C_{12} H_7 F_3 N_2$		
Peso Fórmula (g/mol)	200.21			236.20			236.20		
Sistema cristalino	Monoclinico			Monoclinico			Monoclinico		
Grupo espacial	$P 2_1/c$			$P 2_1/n$			$P 2_1/c$		
a ,b ,c [Å]	11.242 (2)	11.222 (2)	8.328 (1)	8.560 (5)	11.148 (8)	11.155 (8)	6.835 (4)	22.604 (1)	7.252 (5)
α , β , γ [°]	90	107.24 (7)	90	90	91.242 (4)	90	90	110.28 (2)	90
Volumen (Å ³)	1003.5(3)			1064.4(1)			1050.9(1)		
Z	4			4			4		
Densidad (calculada) [mg/m ³]	1.3252(4)			1.4740(2)			1.4929(2)		
Coficiente Absorción (mm ⁻¹)	0.093			0.126			0.128		
R1 wR2 (reflexiones)	0.0387 0.113			0.0478 0.126			0.0437 0.116		



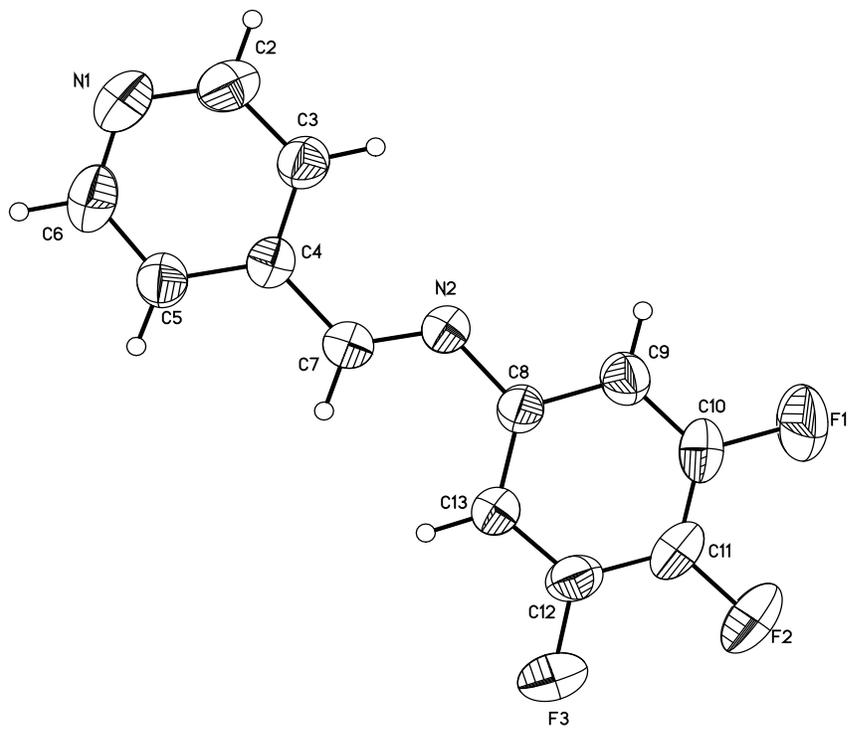
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



A



B



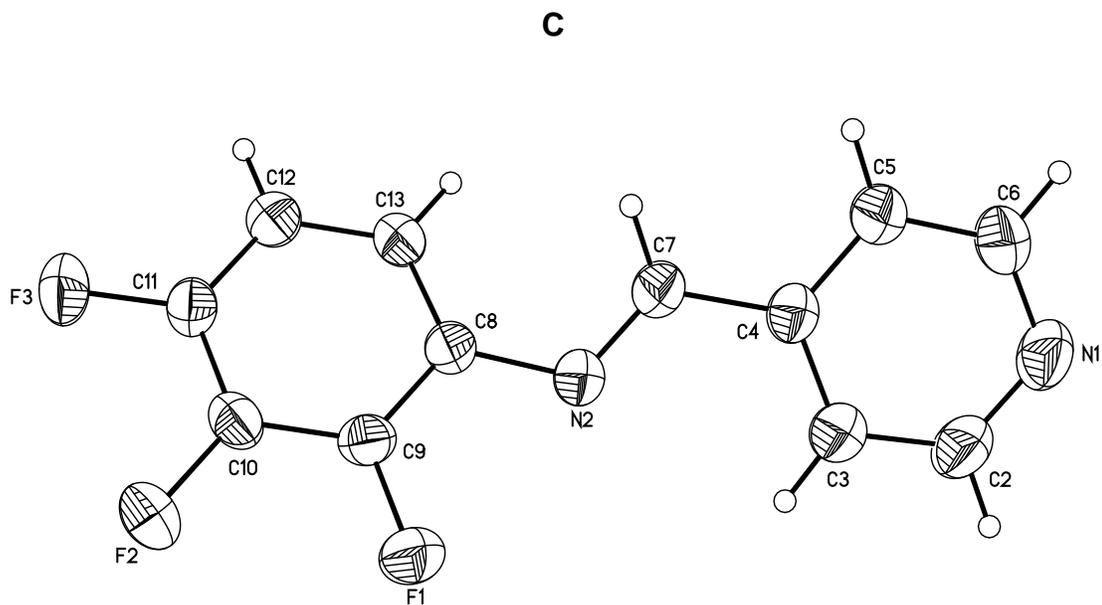
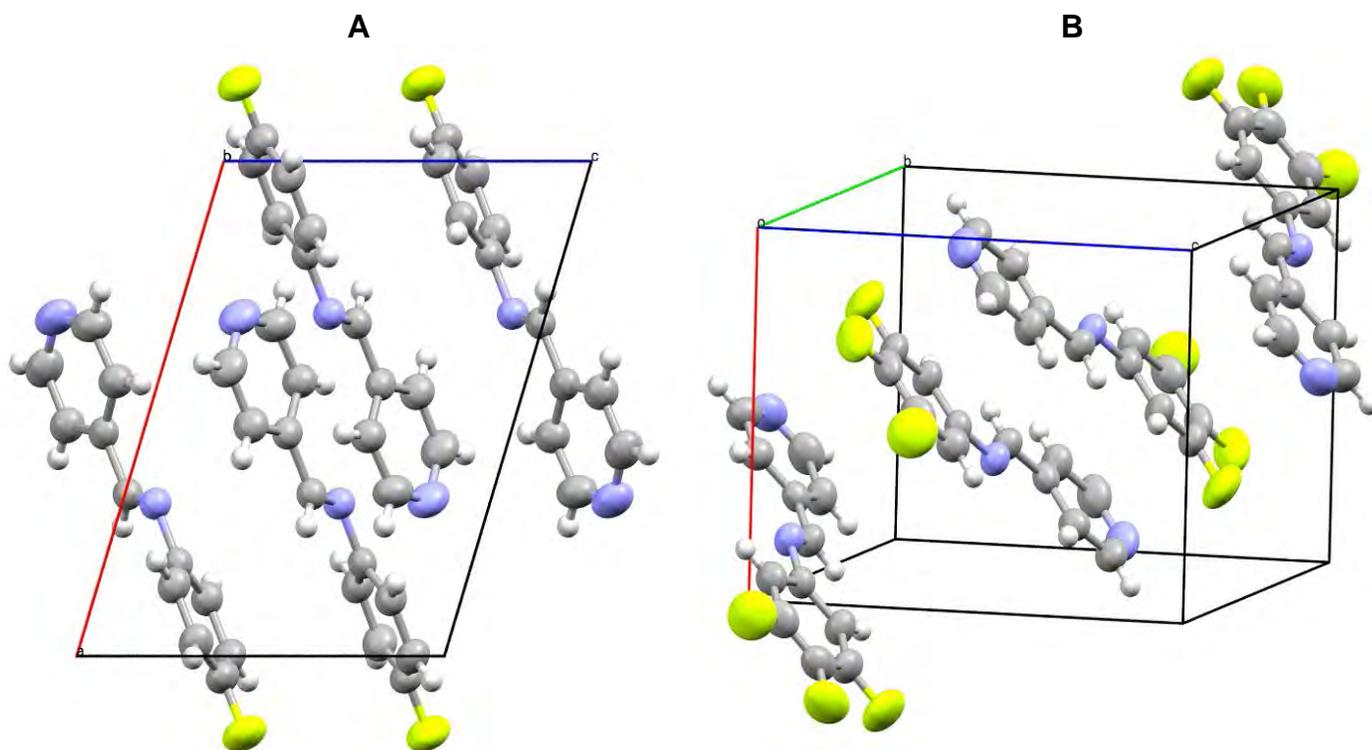


Figura 52. Unidad asimétrica con elipsoides térmicos al 50% de probabilidad. A: Ligante *L1*, B: Ligante *L2*, C: Ligante *L3*.



C

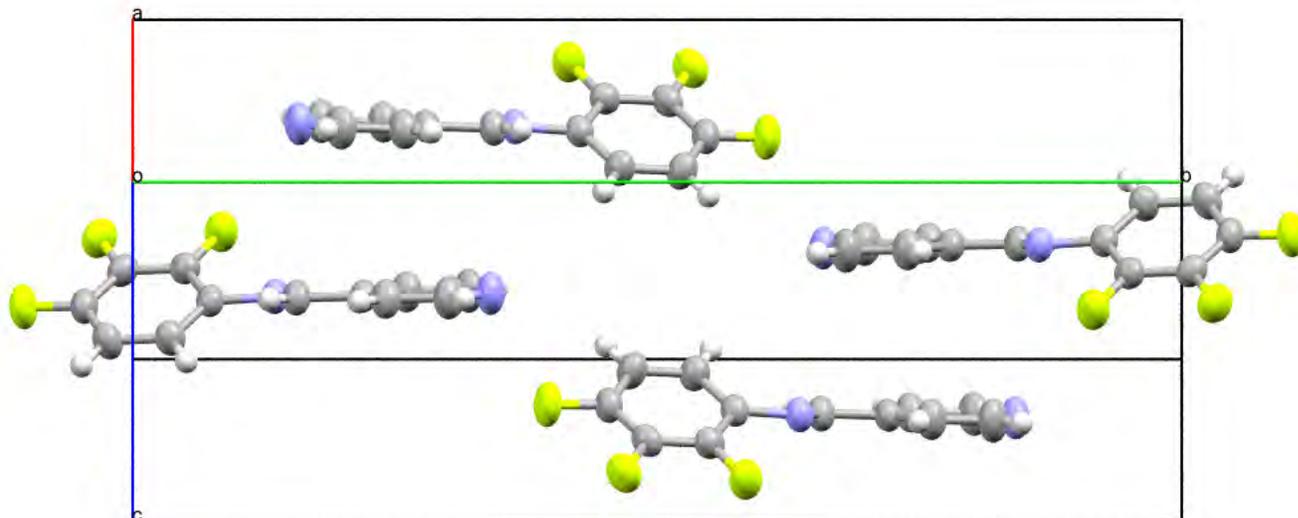


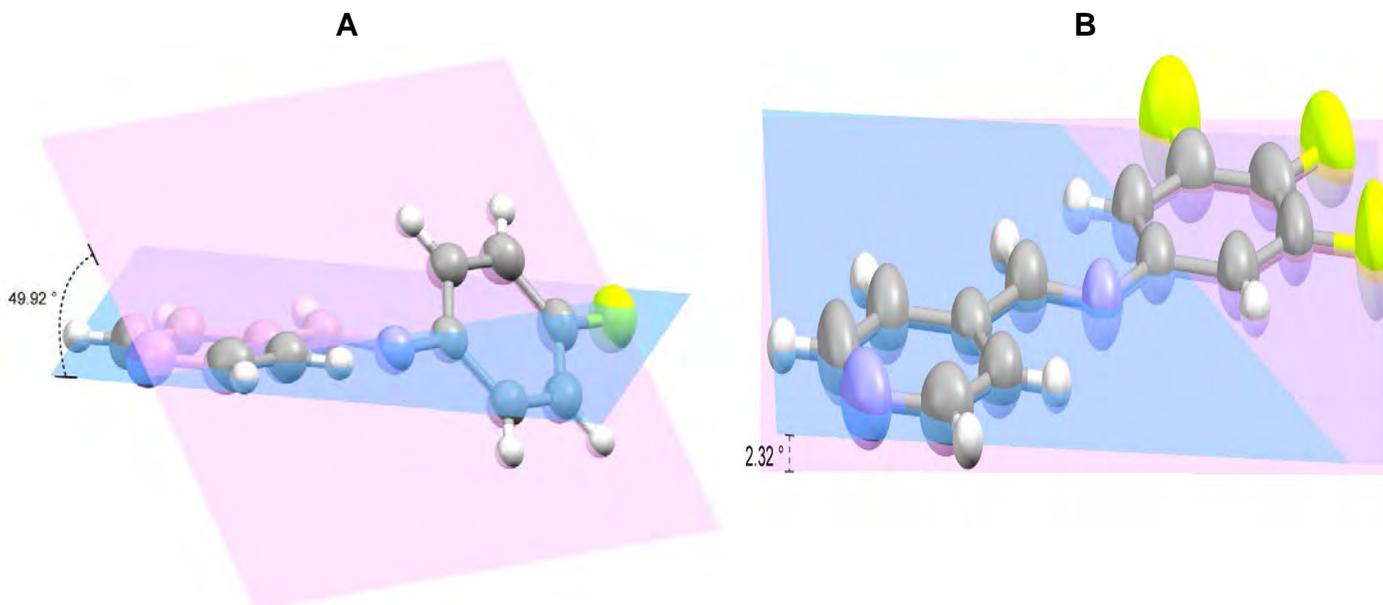
Figura 53. Celda unidad. A: Ligante *L1*, B: Ligante *L2*, C: Ligante *L3*.

La **Tabla 9** muestra las distancias atómicas flúor-carbono, nitrógeno-carbono (piridina) y nitrógeno-carbono (imina) presentes en los ligantes, la diferencia entre las distancias encontradas se encuentra dentro del error experimental. Las únicas diferencias significativas se encuentran para el enlace F(1)-C(11) el cual es más largo para el ligante *L1*, y para en enlace N(2)-C(7) que resulta más corto para el ligante *L2*.

Tabla 9. Distancias atómicas de mayor relevancia en los ligantes *L1*, *L2* y *L3*.

Ligante <i>L1</i>		Ligante <i>L2</i>		Ligante <i>L3</i>	
Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
F(1)-C(11)	1.365(2)	F(1)-C(10)	1.351(3)	F(1)-C(9)	1.346(2)
		F(2)-C(11)	1.336(2)	F(2)-C(10)	1.341(2)
		F(3)-C(12)	1.348(2)	F(3)-C(11)	1.346(2)
N(1)-C(2)	1.331(2)	N(1)-C(2)	1.327(3)	N(1)-C(2)	1.323(2)
N(1)-C(6)	1.335(2)	N(1)-C(6)	1.334(3)	N(1)-C(6)	1.326(2)
N(2)-C(7)	1.263(2)	N(2)-C(7)	1.246(2)	N(2)-C(7)	1.260(2)
N(2)-C(8)	1.420(2)	N(2)-C(8)	1.415(2)	N(2)-C(8)	1.413(2)

En la **Figura 54** se puede apreciar que las moléculas no son planas. La planaridad de la piridina se extiende hasta la imina y después se rompe, de manera que el anillo fluorado se encuentra fuera del plano del anillo de piridina, esto debido a que en el grupo imina el par de electrones libre presente en el átomo de nitrógeno se encuentran fuera del plano definido por los átomos C(4)-C(7)=N(2), por lo tanto es común que el sustituyente del nitrógeno se encuentre formando un ángulo distinto de cero respecto a este plano, [37] el ángulo formado es de $49.92(7)^\circ$ para el ligante **L1**, $2.320(1)^\circ$ para el ligante **L2** y $34.58(8)^\circ$ para el ligante **L3**. Se puede observar que el ligante **L2** es considerablemente más plano que los otros ligantes, probablemente debido a que, como se observó en la **Tabla 9**, la distancia carbono-nitrógeno de la imina es mas corta para este ligante.



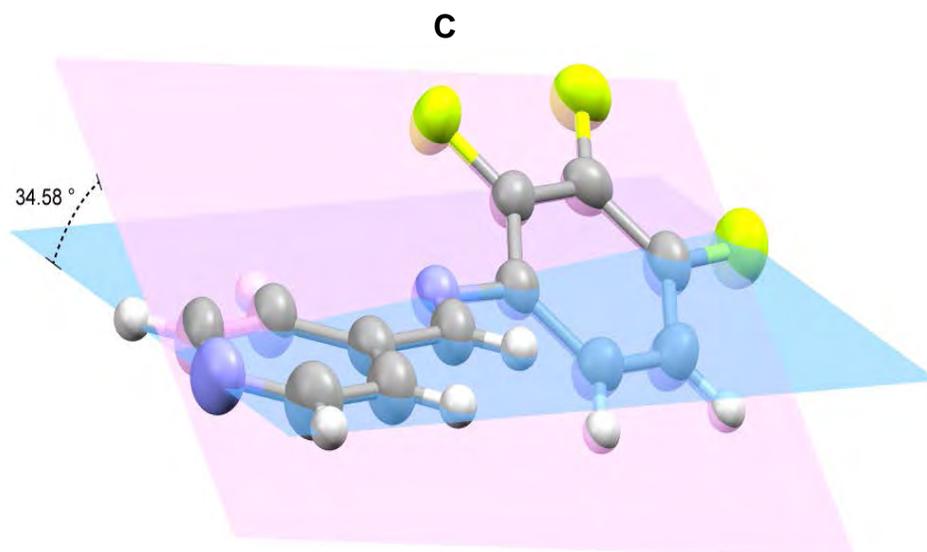


Figura 54. Ángulos entre anillos aromáticos. A: ligante **L1**, B: ligante **L2**, C: ligante **L3**.

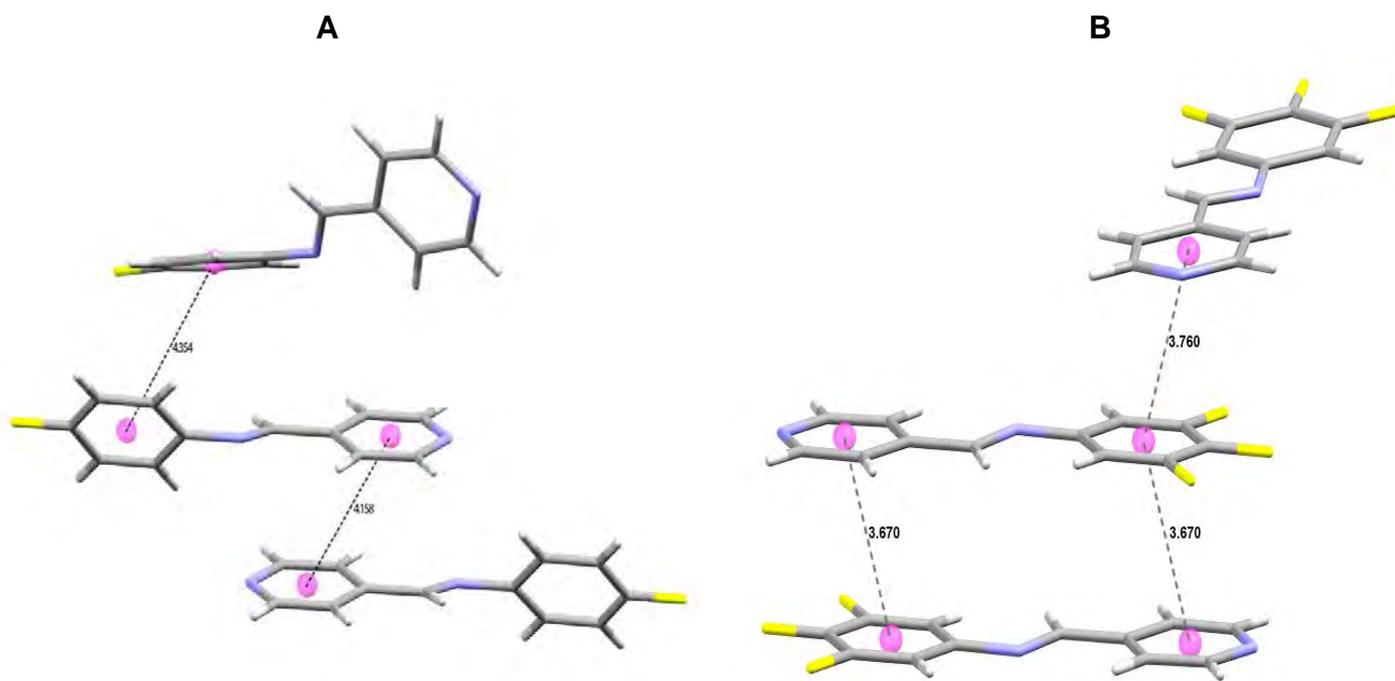
La **Figura 55** muestra las interacciones de tipo π - π presentes en las moléculas. Para el ligante **L1**, se observan dos posibles interacciones: **en la primera** el anillo de piridina interactúa con el anillo de piridina de otra molécula relacionada por un centro de inversión, la distancia centroide-centroide es de 4.158(1) Å y un ángulo entre planos de 0.00(7)°; **en la segunda** se superponen los anillos fluorados con una distancia centroide-centroide 4.354(1) Å y un ángulo entre los planos de 27.2(6)°. Para que exista una interacción π - π cara a cara desplazada la distancia entre los centroides se debe encontrar en el intervalo de 3.3 a 3.8 Å [10, 12, 20]. Para el ligante **L1** la distancia centroide-centroide se encuentra fuera del intervalo esperado para una interacción tipo π - π por lo tanto, no existe dicha interacción en este ligante, probablemente debido a que el ligante muestra la menor planaridad, impidiendo que las moléculas se superpongan.

El ligante **L2**, es significativamente más plano que los otros ligantes, permitiendo de esta manera que se superpongan anillos de piridina con anillos fluorados, en una interacción tipo π - π cara a cara desplazada, con una distancia centroide-centroide de 3.670(1) Å y un ángulo entre planos de 2.32(1)°, valores que concuerdan con lo esperado para una interacción π - π ; por otro lado para el ligante **L2** se superpone un anillo de piridina con un anillo halogenado, con una distancia centroide-centroide de 3.760(1) Å y un ángulo entre



los planos de $5.63(1)^\circ$, valores que concuerdan con lo esperado para una interacción tipo π - π .

Para el ligante **L3**, la molécula muestra una planaridad intermedia, en comparación con los otros ligantes, de tal manera que si hay superposición de las moléculas pero no de manera completa, superponiéndose únicamente los anillos de piridina en una interacción tipo π - π cara a cara desplazada, con una distancia centroide-centroide de $3.888(1)$ Å y un ángulo entre planos de $3.58(9)^\circ$, valores que indican que no existe dicha interacción o que la interacción es débil; por otro lado en el ligante **L3** superponen anillos halogenados en una interacción tipo π - π cara a cara desplazada, con una distancia centroide-centroide de $3.655(8)$ Å y ángulo entre los planos de $0.00(6)^\circ$, valores que concuerdan con lo esperado para un interacción tipo π - π



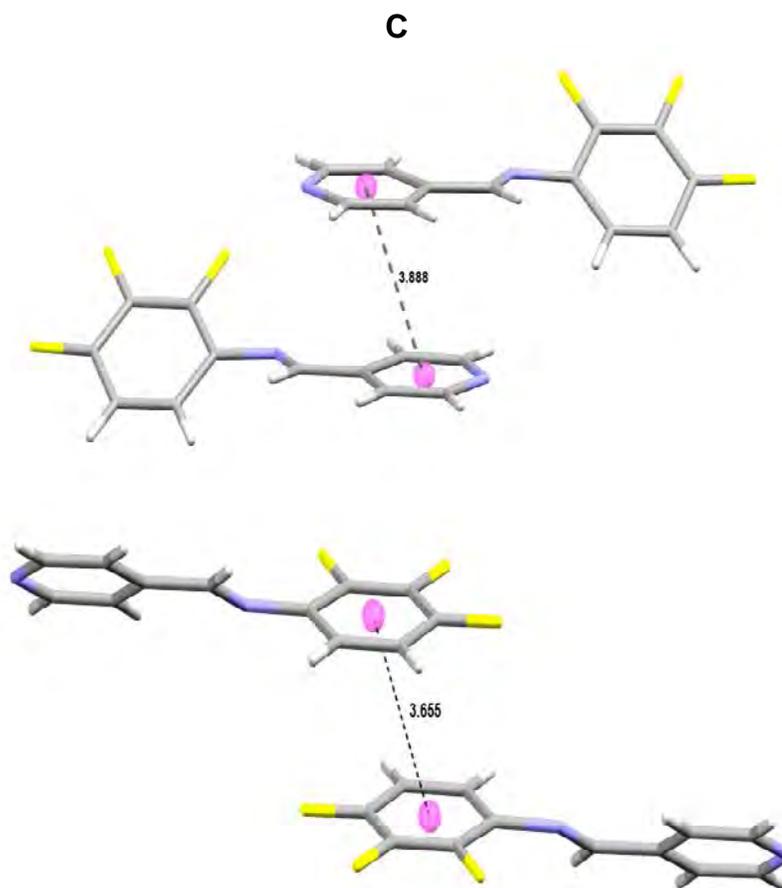


Figura 55. Distancias de enlace entre los centroides de los anillos aromáticos involucrados en las interacciones π - π . A: Ligante **L1**, B: Ligante **L2**, C: Ligante **L3**.

En la **Tabla 10** muestra la geometría de los enlaces de hidrógeno presentes en los ligantes **L1**, **L2** y **L3**. Se observan dos tipos de enlaces de hidrógeno: uno cuando el átomo aceptor es nitrógeno y otro cuando es flúor. Para todos los enlaces de hidrógeno presentes en los ligantes los parámetros D y d indican interacciones débiles, mientras que el ángulo θ , indica interacciones débiles a moderadas en algunos casos. De acuerdo a un estudio estadístico realizado por Gavezzoti con las estructuras cristalinas tomadas de la base de datos de Cambridge, [38] para un enlace de hidrógeno del tipo $C-H \cdots X$, —en el que la distancia entre los átomos H y X (parámetro d), sea menor que la suma de sus radios de van der Waals— los enlaces $C-H \cdots O$ y $C-H \cdots N$ suelen ser débiles pero pueden contribuir de manera relevante en el empaquetamiento cristalino, mientras que enlaces



C-H...F son débiles, rara vez son responsables del empaquetamiento cristalino y no se presentan comúnmente. Para la mayoría de las interacciones C-H...F encontradas en los ligantes el valor del parámetro d es mayor que la suma de los radios de van der Waals de los átomos involucrados en la interacción (Radios de van der Waals de los átomos responsables del enlace de hidrógeno en las estructuras: 1.10 (H), 1.58 (O), 1.64 (N), 1.46 (F) Å), por lo que estos enlaces no estarían contribuyendo relevantemente en el empaquetamiento cristalino, sin embargo, se debe de considerar que cualquier interacción intermolecular se ve afectada por todas las interacciones presentes en la estructura cristalina [1] lo que podría ser responsable que las interacciones sean débiles, según Desiraju cuando el valor del parámetro d se encuentra en el intervalo de 2.0 a 3.0 Å, la interacción se considera débil, la energía de un enlace de hidrógeno débil está cerca a la de una fuerza de van der Waals, por lo tanto en este trabajo se presentan las interacciones C-H...F encontradas en la estructura cristalina.

Tabla 10. Geometría de los enlaces de hidrógeno en los ligantes **L1**, **L2** y **L3**. Donde A=Aceptor y D=Donador de enlaces de hidrógeno.

Ligante	Enlace D-H...A	$d(D-H)$ (Å)	$d(D-A)$ (D, Å)	$d(H...A)$ (d, Å)	$\angle(DHA)$ (θ , °)
Ligante L1	C2-H2...N2	0.930	3.594	2.701	161.4
	C13-H13...N1	0.930	3.735	2.866	155.9
Ligante L2	C13-H13...N1	0.930	3.438	2.604	149.5
	C3-H3...F2	0.930	3.605	2.600	130.0
	C9-H9...F3	0.931	3.426	2.616	145.9
Ligante L3	C12-H12...N1	0.929	3.492	2.711	142.2
	C13-H13...F1	0.930	3.671	2.782	160.4
	C12-H12...F2	0.929	3.285	2.642	126.9
	C2-H2...F3	0.929	3.432	2.556	157.3

El ligante **L1** se extiende a través de dos enlaces de hidrógeno C-H...N, enlistados en la **Tabla 10**, dichas interacciones generan planos. La **Figura 56A** muestra un plano visto por la parte superior, mientras que la **Figura 56B** una vista lateral del plano.

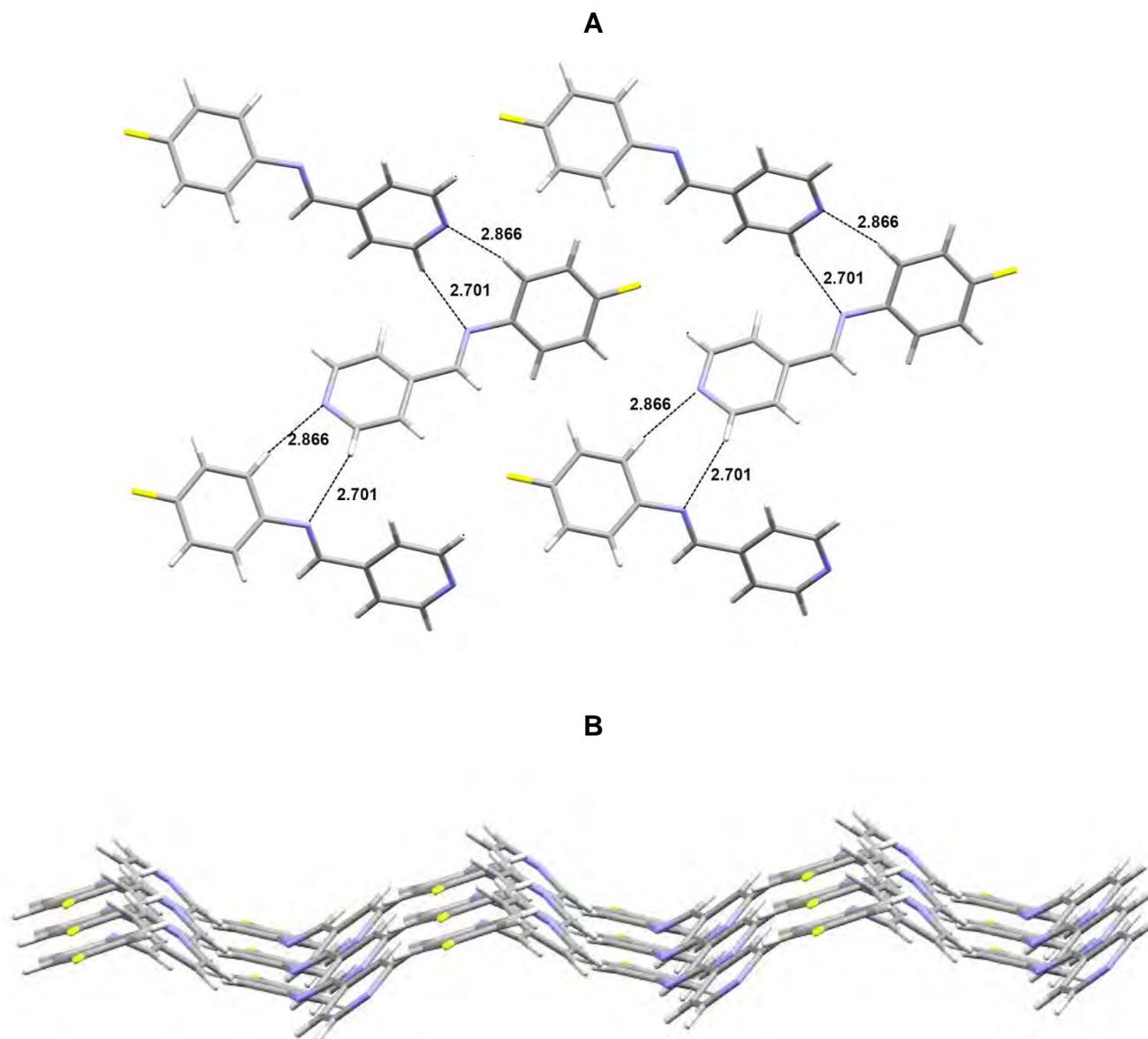


Figura 56. Enlaces de hidrógeno entre ligantes **L1** para la formación de planos. A: vista superior del plano. B: vista frontal del plano.

La asociación de planos se atribuye a fuerzas de van der Waals, dado que la única interacción encontrada para la asociación de planos es un enlace de hidrógeno formado entre un átomo de hidrógeno, de un anillo fluorado, con el átomo de nitrógeno de un anillo de piridina de una molécula que se encuentra en un plano adyacente, sin embargo, para una interacción C-H...N el parámetro d se encuentra fuera del intervalo esperado para dicha interacción y el ángulo de elevación no es el adecuado, ya que no se encuentra dirigido adecuadamente al par libre del átomo de nitrógeno, como se observa la **Figura 57**.

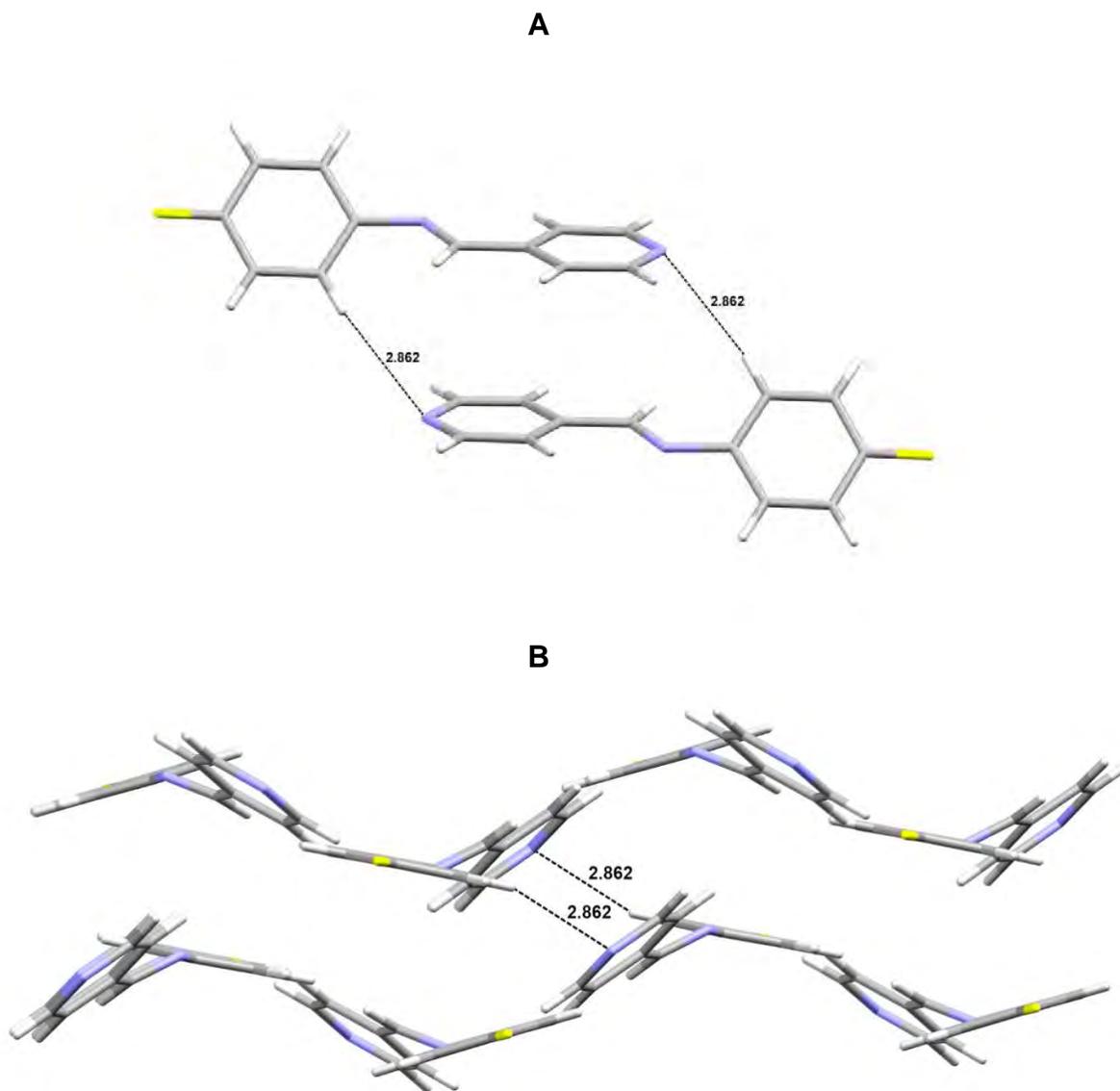


Figura 57. Interacción C-H...N para la asociación de planos en el ligante **L1**.

La extensión de enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals construyen la red cristalina, como se observa en la **Figura 58**, en la que cada color corresponde a un plano en la red cristalina

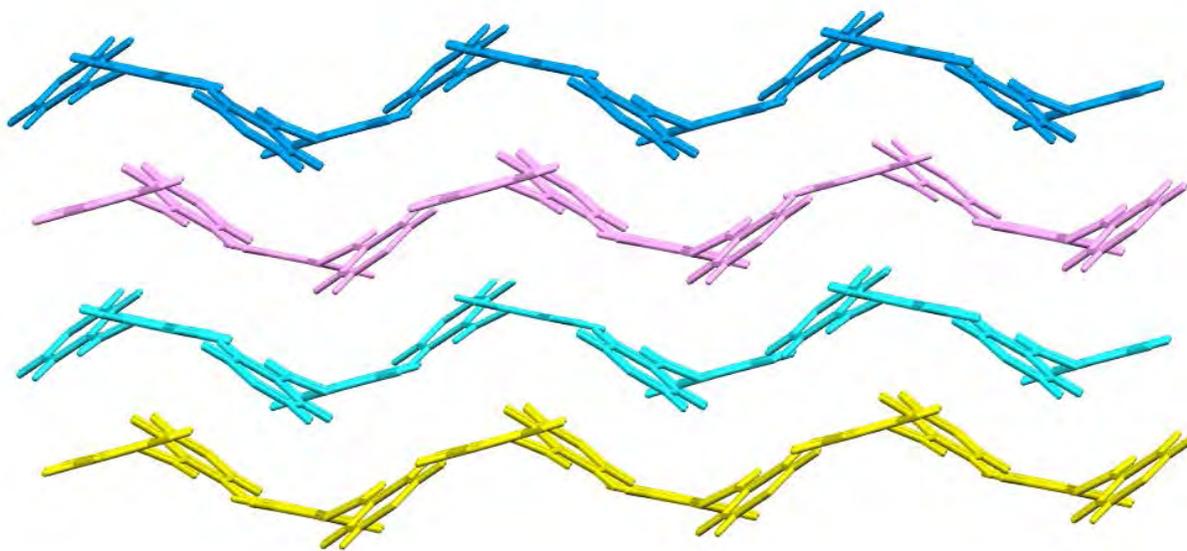


Figura 58. Planos formados en el ligante **L1**.

El ligante **L2** se extiende a través de dos enlaces de hidrógeno C-H...F, y un enlace de hidrógeno C-H...N los cuales se enlistados en la **Tabla 10**, dichas interacciones provocan la formación de planos como se observa en la **Figura 59**.

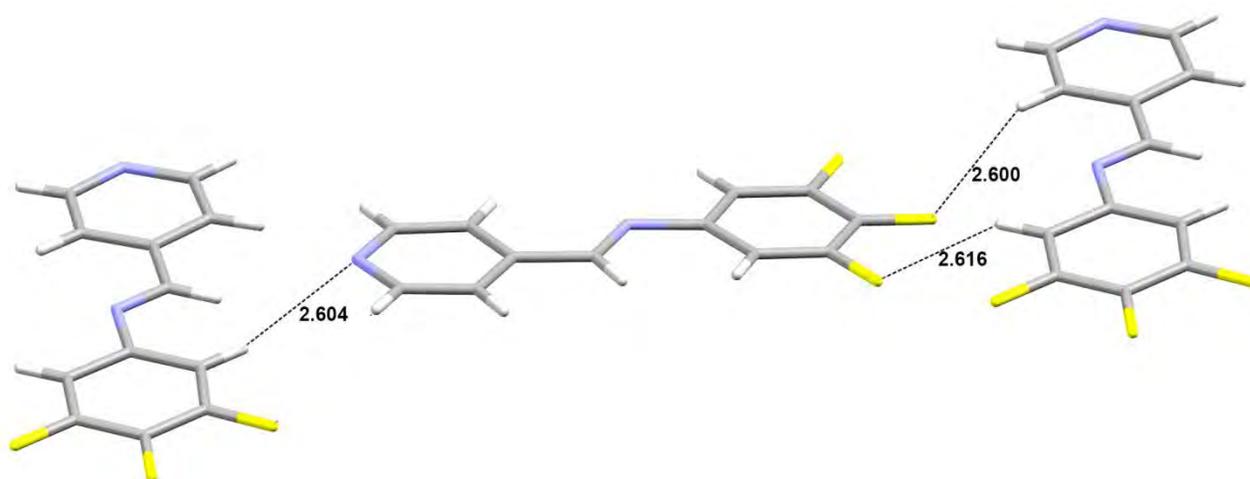


Figura 59 . Enlaces de hidrógeno entre ligantes **L2** para la formación de planos

Los planos antes formados interactúan entre sí mediante interacciones tipo π - π en la que se superponen anillos de piridina con anillos fluorados, con una distancia centroide-centroide de 3.670(1) Å como se observa en la **Figura 60**.

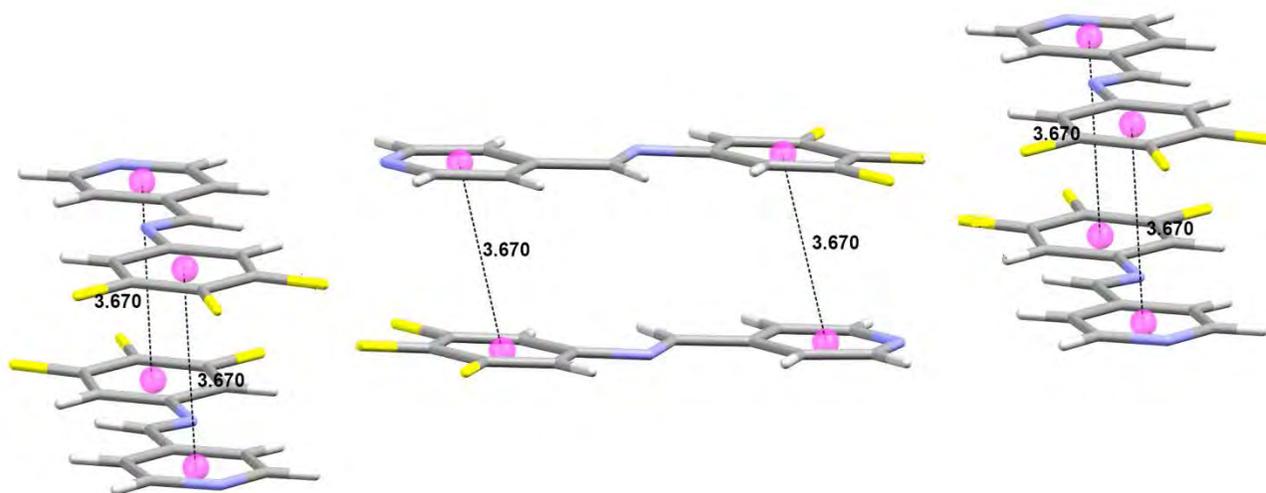


Figura 60. Interacciones π entre ligantes **L2** para la asociación de planos.

A su vez, los planos formados interaccionan con otros dos planos por medio de una interacción tipo π - π , en la que se superpone un anillo de piridina con un anillo halogenado, con una distancia centroide-centroide de 3.760(1) Å como se observa en la **Figura 61** en la que en color azul se destacan las interacciones π - π presentes.

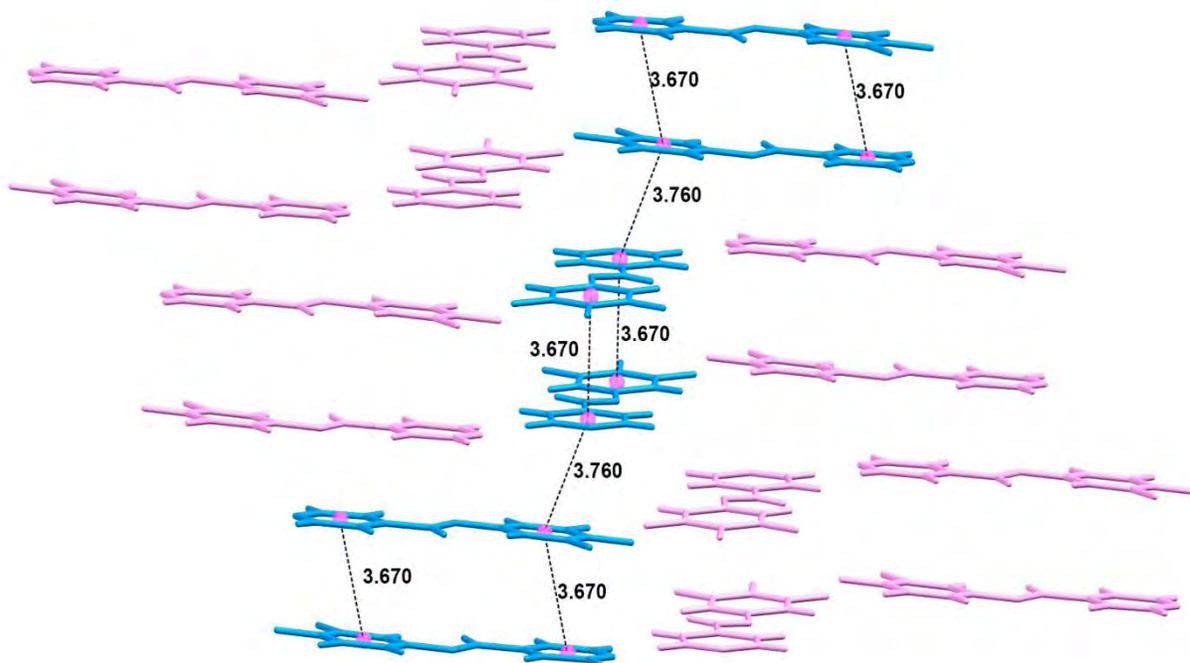


Figura 61. Interacciones π - π en el ligante **L2** para la asociación de planos.

La extensión de este par de interacciones: enlaces de hidrógeno e interacciones π - π construyen la red cristalina como se observa en la **Figura 62**, en la que cada color corresponde a los planos en la red cristalina.

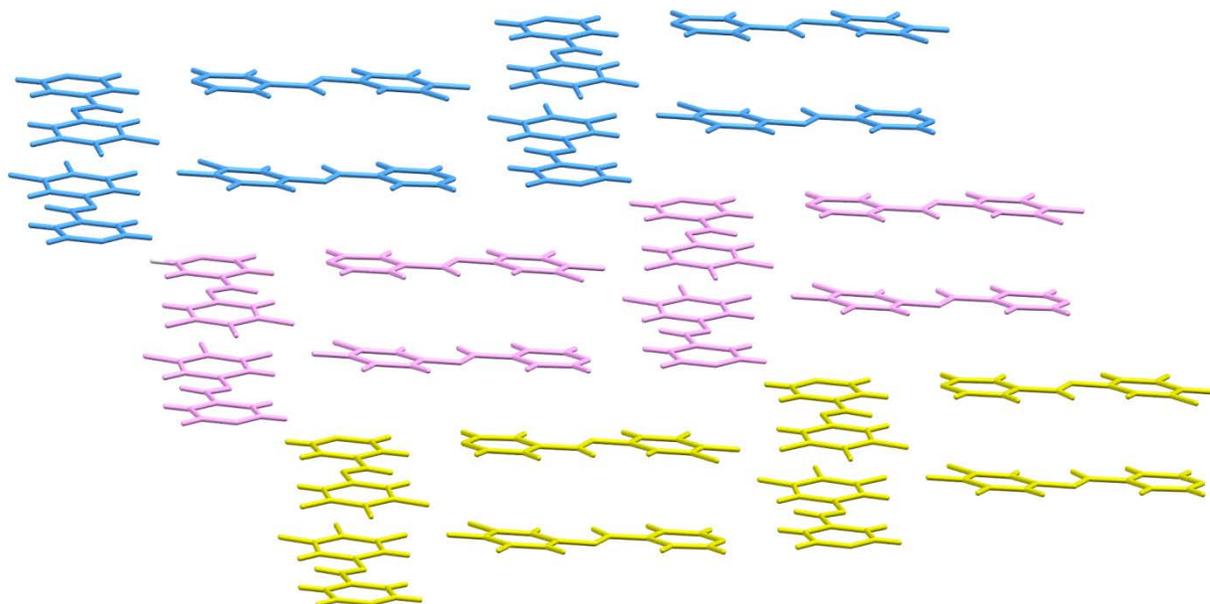


Figura 62. Planos formados en el ligante **L2**.

El ligante **L3** se extiende por medio de tres enlaces de hidrógeno C-H...F y un enlace C-H...N, enlistados en la **Tabla 10**, a través de los cuales se forman planos. La **Figura 63A** muestra un plano visto por la parte superior, mientras que la **Figura 63B** muestra una vista lateral del plano.

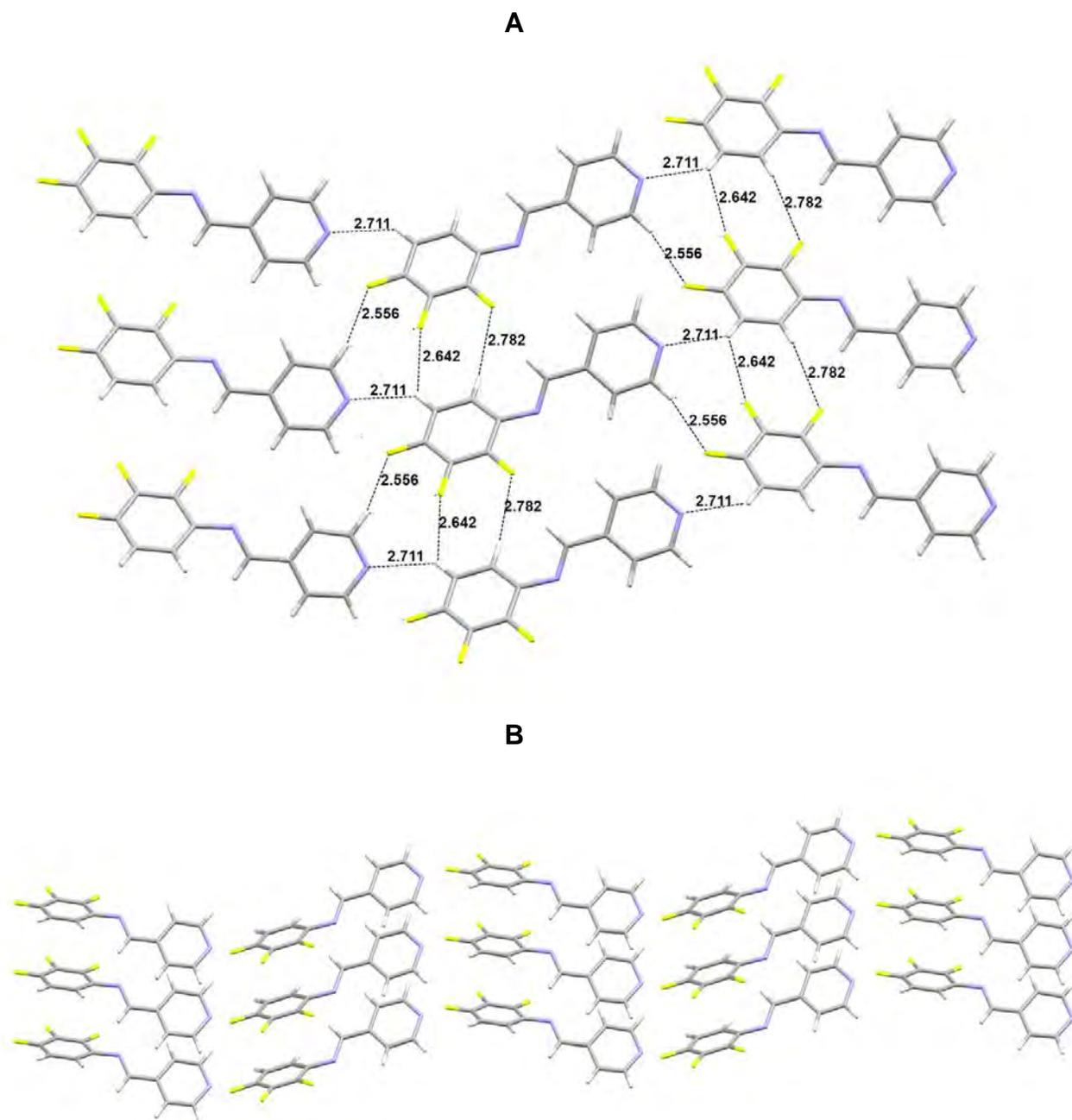


Figura 63. Enlaces de hidrógeno entre ligantes **L3** para la formación de planos. A: vista superior del plano. B: vista frontal del plano.

Los planos antes formados se asocian entre sí mediante dos tipos de interacciones π - π ; para la primer interacción se superponen anillos de piridina con una distancia centroide-centroide de 3.888(1) Å; para la segunda interacción se superponen anillos halogenados con una distancia centroide-centroide de 3.655(8) Å, como se observan en la **Figura 64**.

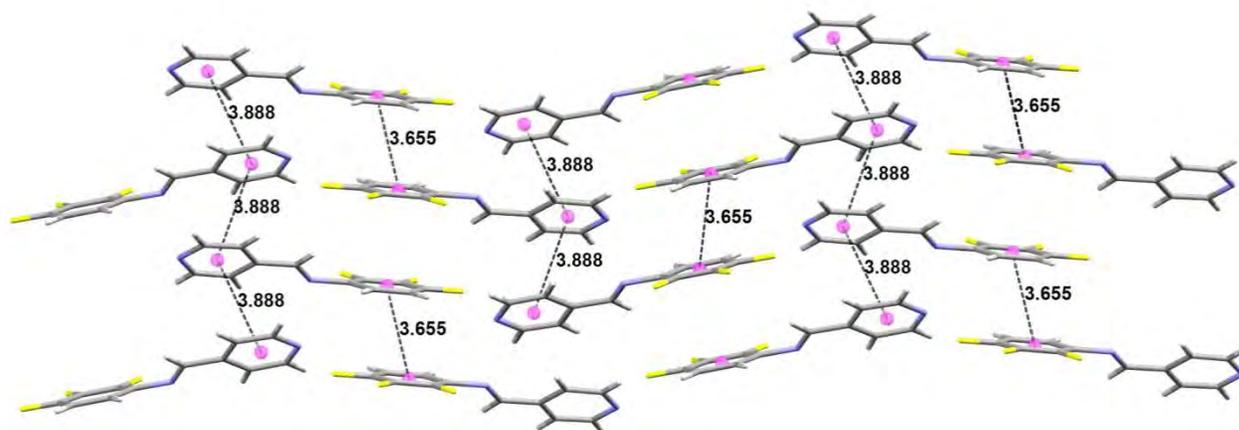


Figura 64. Interacciones π - π en el ligante **L3** para la asociación de planos.

La extensión de este par de interacciones: enlaces de hidrógeno e interacciones π - π forman la red cristalina como se observa en la **Figura 65**, en la que cada color corresponde a un plano en la red cristalina

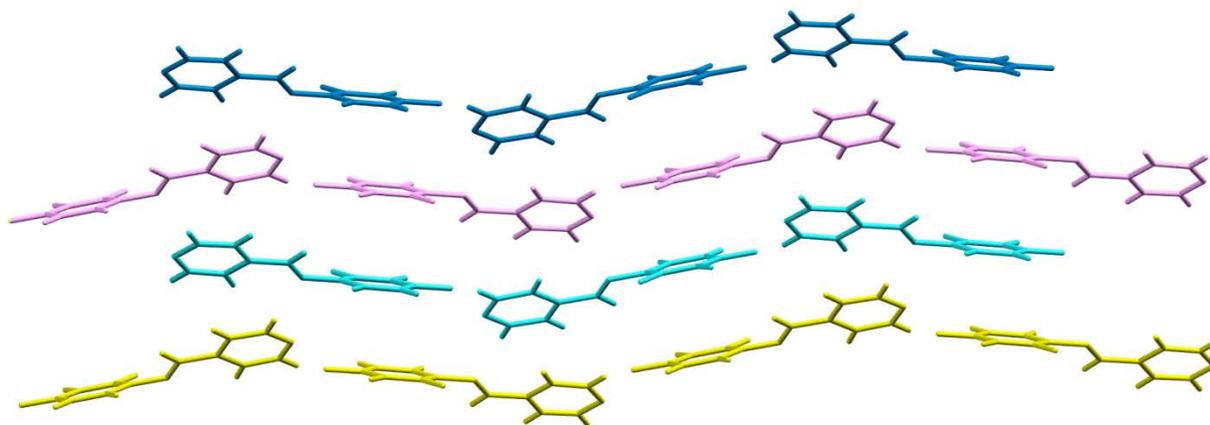


Figura 65. Planos formados en el ligante **L3**.



7.2. Caracterización de los cocristales sintetizados

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la síntesis de cocristales de los ligantes **L1**, **L2** y **L3** con ácidos carboxílicos aromáticos. Se utilizaron dos tipos de ácidos: uno en donde el grupo funcional en la posición 4 del anillo de benceno es electrodonador (ácido 4-metilaminobenzoico), y otro con un grupo electroattractor (ácido 4-fluorobenzoico). Se presentan los puntos de fusión obtenidos, y se comparan con los puntos de fusión de los reactivos, los espectros de infrarrojo de los compuestos **L1-F** y **L2-NH-CH₃**, y los resultados del estudio de Difracción de Rayos X del compuesto **L2-NH-CH₃**.

7.2.1. Punto de fusión

La **Tabla 11** muestra los puntos de fusión de los reactivos utilizados para la síntesis de los compuestos y se comparan con los puntos de fusión del cocrystal obtenido. Debido a que el punto de fusión es una propiedad física característica de cada compuesto sirve para determinar si el sólido obtenido es diferente de los reactivos de los que se partió, además se ha observado que los puntos de fusión de un cocrystal pueden quedar dentro del intervalo de temperaturas de fusión de las especies que lo conforman. [21] Para el compuesto **L2-F** se obtuvo un punto de fusión muy cercano al del ligante utilizado para su síntesis indicando que no se llevó a cabo una reacción. Los puntos de fusión de los demás compuestos indican que se llevó a cabo una reacción y que es posible que se hayan obtenido cocristales.

**Tabla 11.** Síntesis de cocrisales. Puntos de fusión reactivos y productos.

Compuesto	Punto de fusión Ligante (°C)	Punto de fusión ácido benzoico (°C)	Punto de fusión sólido obtenido (°C)	Posible formación de cocrystal
L1-NH-CH₃	88-90	160-162	125-130	Si
L2-NH-CH₃	98-100	160-162	145-150	Si
L3-NH-CH₃	93-95	160-162	115-119	Si
L1-F	88-90	182-184	120-125	Si
L2-F	98-100	182-184	97-99	No
L3-F	93-95	182-184	125-129	Si

7.2.2. Espectroscopia de Infrarrojo

a) Grupo electrodonador

La **Figura 66** muestra los espectros de IR de los reactivos utilizados para la síntesis del compuesto **L2-NH-CH₃** y se comparan con el producto obtenido antes y después de ser recristalizado. En el espectro de infrarrojo del producto obtenido se observan señales en 3417.79 cm⁻¹ y 3358.98 cm⁻¹ (νN-H) presente en el ácido benzoico, en 2910.09 – 2821.11cm⁻¹ ν(COO-H), un sobretono en la región de 1700-1900 cm⁻¹ característico de la formación de un enlace de hidrógeno, [36] este sobretono podría confundirse con el de anillos aromáticos, sin embargo en los espectros de IR de los reactivos, los sobretonos tienen una forma plana, mientras que para el espectro de IR del cocrystal se observa un sobretono en forma de valle, la banda correspondiente al grupo carbonilo muestra un desplazamiento observándose en 1650.78 cm⁻¹, según la literatura la señal de un carbonilo de un ácido carboxílico en presencia de un enlace de hidrógeno se encuentra en el intervalo de 1740-1650 cm⁻¹, [36] por lo tanto con el sobretono observado,



7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



la presencia de la banda de la vibración COO-H y el desplazamiento del grupo carbonilo se puede afirmar que se obtuvo un cocrystal

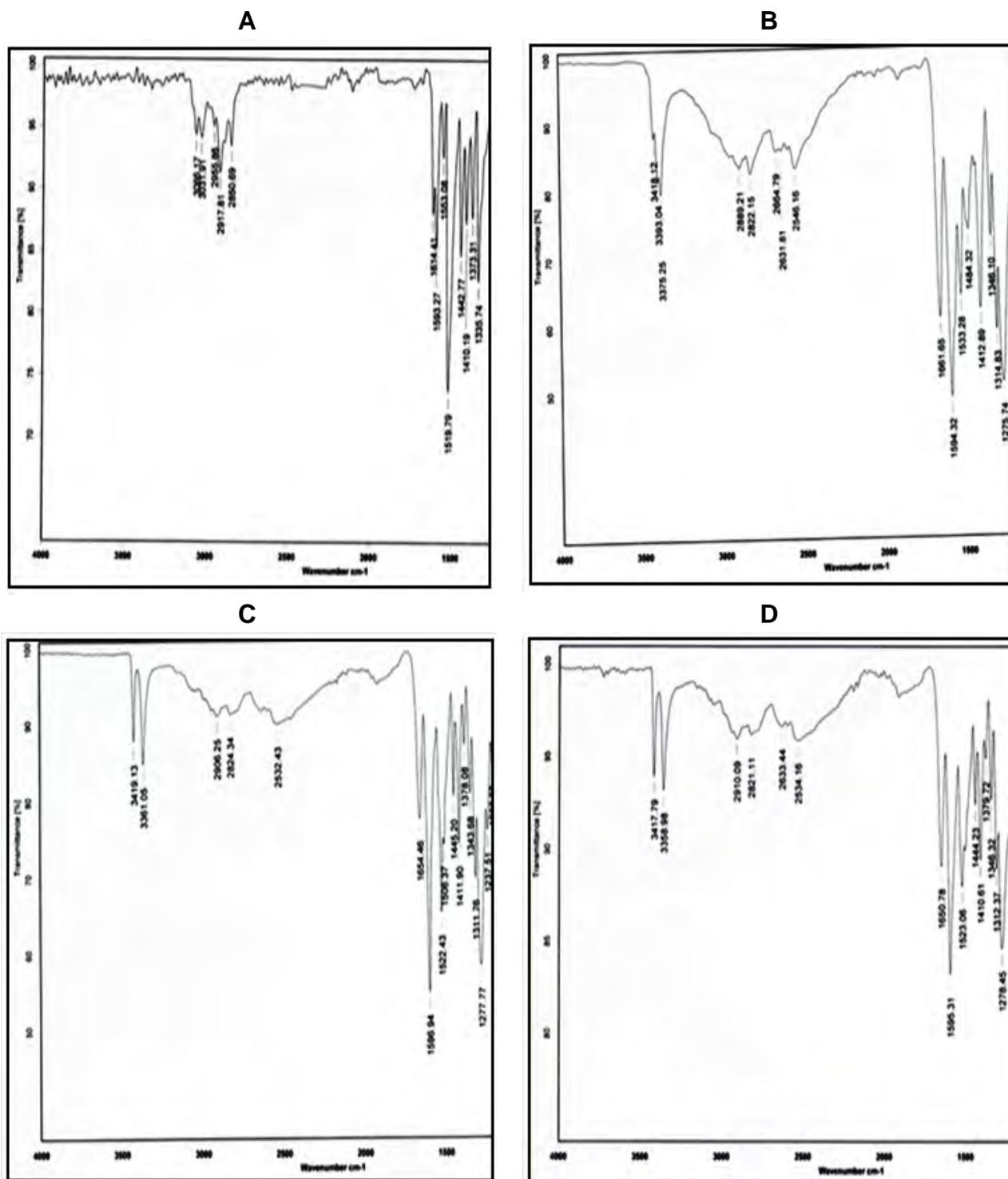


Figura 66. Espectros de Infrarrojo. A) Ligante 2, B) Ácido 4-metilaminobenzoico, C) compuesto **L2-NH-CH₃**, D) compuesto **L2-NH-CH₃**(cristales).



a) Grupo electroattractor

La **Figura 67** muestra los espectros de IR de los reactivos utilizados para la síntesis del compuesto **L1-F** y se comparan con el producto obtenido. La **Figura 67C** muestra el espectro de IR del compuesto **L1-F**, en el que se puede observar la desaparición de la banda correspondiente a la vibración COO-H, una señal en 1624.60 cm^{-1} ($\nu\text{N}=\text{C}$) del grupo imina, sobretonos de anillos aromáticos en la región de $1680\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$, banda del grupo carbonilo en 1587.62 cm^{-1} . El desplazamiento del grupo carbonilo sugiere la formación de una sal, según la literatura (36) la banda correspondiente a aniones carboxilato (νCOO^-) se encuentra en el intervalo de $1610\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$, el sobretono en 1900 cm^{-1} podría ser confundido con una interacción de enlace de enlace de hidrógeno debida a la formación de un cocrystal, sin embargo, el ácido utilizado para la síntesis del compuestos muestra sobretonos en la misma región, tomando en cuenta el desplazamiento del grupo carbonilo y la desaparición de la banda correspondiente a la vibración COO-H, se puede afirmar que los sobretonos encontrados corresponden a sobretonos de un anillo aromático y no la formación de un enlace de hidrógeno, por lo tanto se corrobora la formación de una sal.



7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

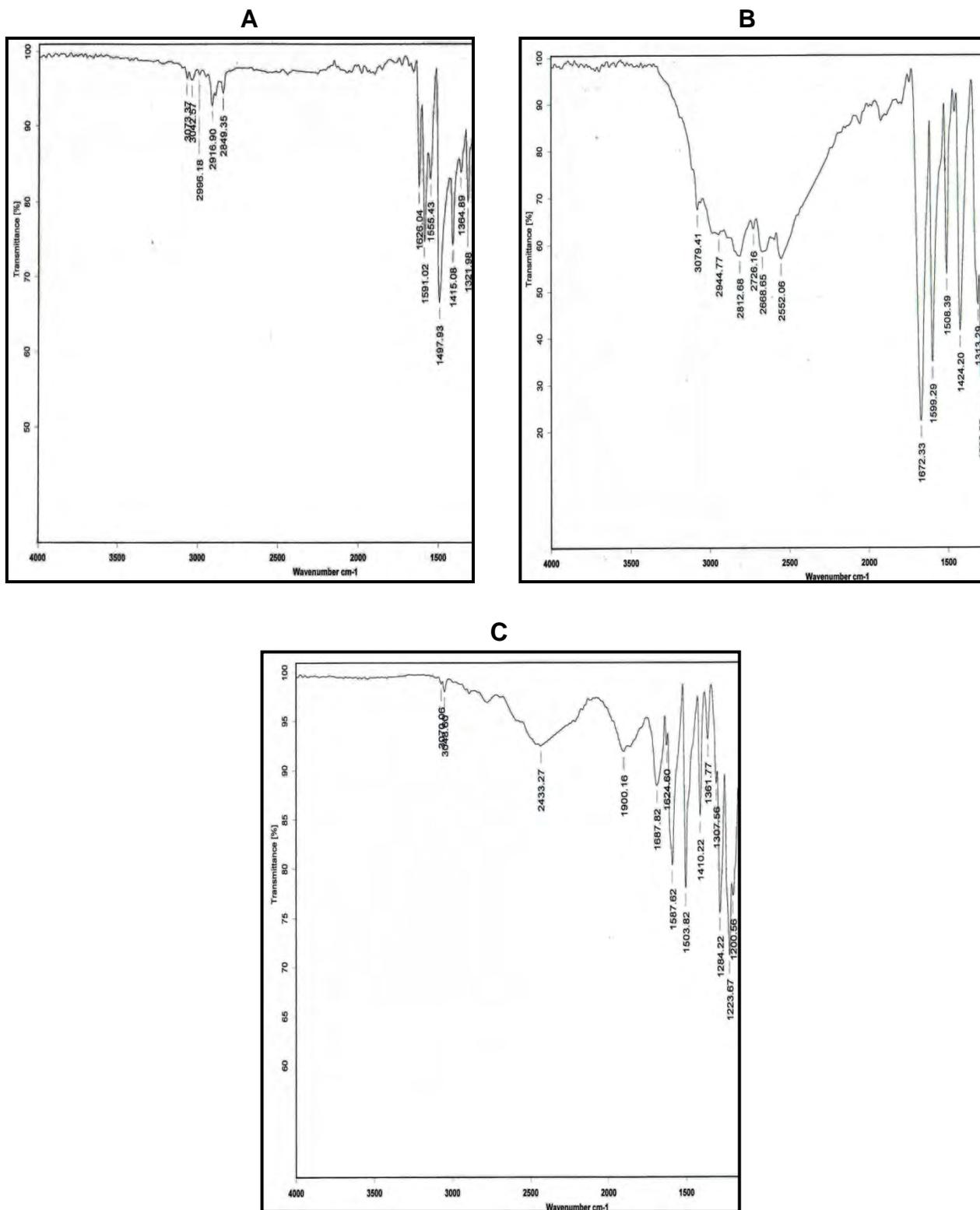


Figura 67. Espectros de Infrarrojo. A) Ligante **L1**, B) Ácido 4-fluorobenzoico, C) Compuesto **F1-F**.



La **Tabla 12** muestra los resultados obtenidos de la síntesis de cocrisales, los cuales fueron analizados con los criterios antes mencionados. En ella se muestran las bandas del grupo carbonilo presentes en los ácidos carboxílicos utilizados y comparan con las encontradas en los compuestos sintetizados. Los compuestos con un grupo electrodonador presentan señales debidas a la vibración ($\nu\text{COO-H}$), sobretonos característicos de la formación de un enlace de hidrógeno y las bandas del grupo carbonilo se encuentran en el intervalo de un ácido carboxílico en presencia de un enlace de hidrógeno. Para los compuestos con un grupo electroattractor, desaparecen las bandas de la vibración ($\nu\text{COO-H}$), no presentan sobretonos de enlaces de hidrógeno, y las bandas del grupo carbonilo se encuentran en el intervalo de aniones carboxilato. Para el compuesto **L2-F** no ocurrió una reacción. Por lo tanto, se puede decir que para ligantes con ácidos carboxílicos con un grupo electrodonador se obtienen cocrisales, mientras que para ligantes con ácidos carboxílicos con un grupo electroattractor, se obtienen sales o no existe una reacción supramolecular.

Tabla 12. Señales de IR del grupo carbonilo del ácido benzoico utilizado, señales de IR en productos obtenidos.

Compuesto	Ácido benzoico ($\nu\text{C=O}$) (cm^{-1})	Producto			Cocrystal	Sal	No hay reacción
		($\nu\text{C=O}$) (cm^{-1})	($\nu\text{COO-H}$) (cm^{-1})	Sobretono enlace de hidrógeno (cm^{-1})			
L1-NH-CH₃	1661.65	1663.03	2889.06 – 2822.26	1919.39	•		
L2-NH-CH₃		1650.78	2910.09 – 2821.11	~ 1910.00	•		
L3-NH-CH₃		1667.42	2900.88 – 2818.22	1910.44	•		
L1-F	1672.33	1587.62	-	-		•	
L2-F		-	-	-			•
L3-F		1600.25	-	-		•	



7.2.3. Estructura cristalina del cocrystal *L2-NH-CH3*

En esta sección se presentan los resultados obtenidos del estudio de Difracción de Rayos X realizado al cocrystal *L2-NH-CH3*. Los datos cristalográficos se presentan en los apéndices.

La **Tabla 13** muestra los resultados cristalográficos obtenidos del cocrystal *L2-NH-CH3* y del ligante *L2*. La unidad asimétrica del cocrystal contiene un ligante de fórmula $C_{12}H_7F_3N_2$ y dos moléculas de ácido 4-metilaminobenzoico de fórmula $C_8H_9NO_2$, se muestran en la **Figura 68**. El cocrystal cristaliza en un sistema monoclinico y el grupo espacial es $P2_1/c$. La celda unidad, $Z=4$, contiene cuatro ligantes y 8 moléculas de ácido 4-metilaminobenzoico, parámetros que son iguales al ligante *L2*, en las dimensiones de la celda unitaria se puede observar un aumento en el valor del parámetro b en comparación con el ligante *L2*, como se muestra en la **Figura 69**, esto debido a que en el ligante *L2* las moléculas se apilan, mientras que para el cocrystal las moléculas se extienden a lo largo del eje b. El volumen también se incrementa debido a la presencia de dos moléculas de ácido 4-metilaminobenzoico, la densidad y el coeficiente de absorción no varían significativamente. Los valores de R y wR evalúa la calidad del estudio de difracción, el valor R de 5% indica una buena resolución.

Tabla 13. Resultados cristalográficos el ligante *L2* y el cocrystal *L2-NH-CH3*.

	Ligante <i>L2</i>			Cocrystal <i>L2-NH-CH3</i>		
Fórmula Empírica	$C_{12}H_7F_3N_2$			$C_{28}H_{25}F_3N_4O_4$		
Peso Fórmula (g/mol)	236.20			538.52		
Sistema cristalino	Monoclinico			Monoclinico		
Grupo espacial	$P 2_1/n$			$P 2_1/c$		
a ,b ,c [Å]	8.561 (5)	11.148 (8)	11.155 (8)	10.472 (3)	31.291 (7)	8.601 (2)



7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



α, β, γ [°]	90	91.242 (4)	90	90	112.425 (1)	90
Volumen (Å ³)	1064.3 (1)			2605.3 (1)		
Z	4			4		
Densidad (calculada) [mg/m ³]	1.474			1.3729(1)		
Coefficiente Absorción (mm ⁻¹)	0.126			0.108		
R1 wR2 (reflexiones)	0.0478 0.126			0.0537 0.122		

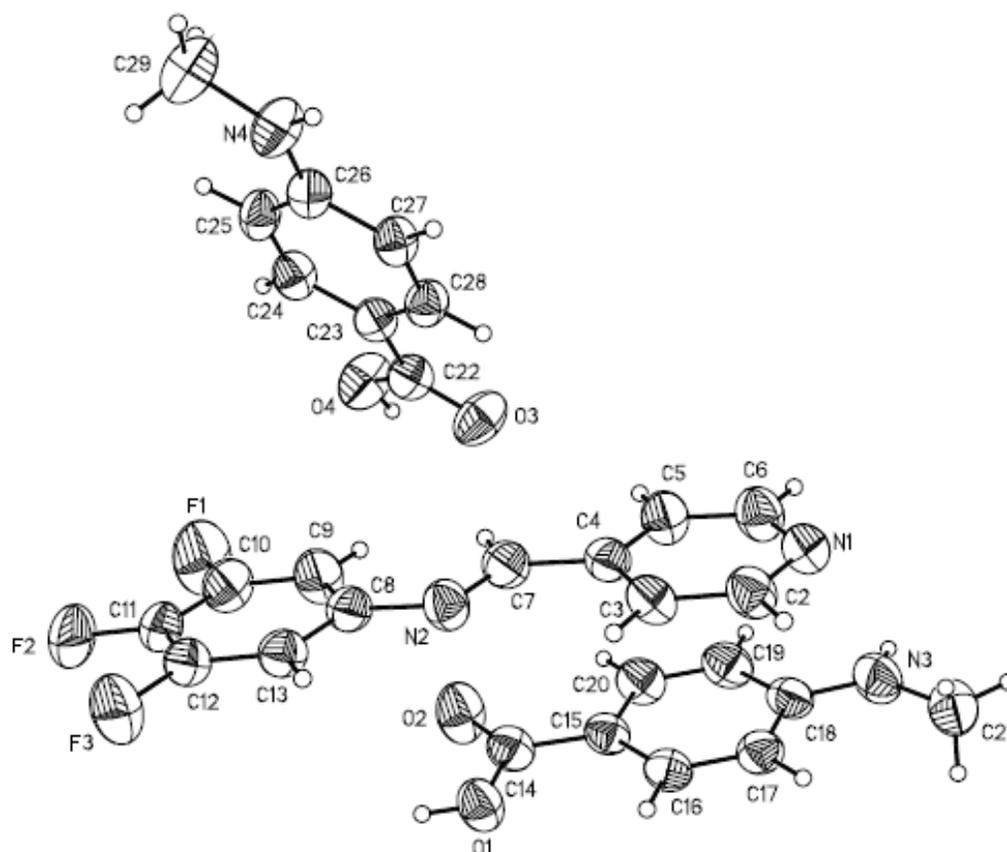


Figura 68. Unidad asimétrica con elipsoides térmicas al 50% de probabilidad del cocrystal **L2-NH-CH₃**.

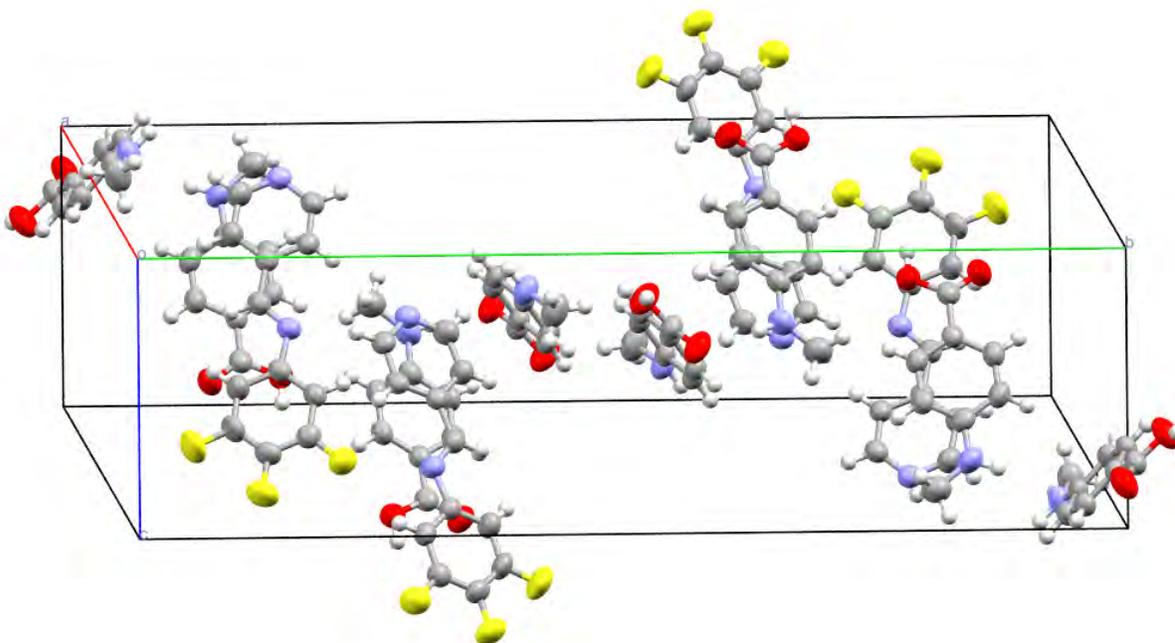


Figura 69. Celda unidad del cocrystal **L2-NH-CH₃**.

La **Tabla 14** muestra las distancias atómicas flúor-carbono, nitrógeno-carbono (piridina) y nitrógeno-carbono (imina) presentes en el ligante **L2**, y se comparan con las encontradas en el cocrystal **L2-NH-CH₃**, la diferencia entre las distancias encontradas se encuentran dentro del error experimental.

Tabla 14. Distancias atómicas de mayor relevancia en el cocrystal **L2-NH-CH₃** y en el ligante **L2**.

Ligante L2		Cocrystal L2-NH-CH₃	
Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
F(1)-C(10)	1.351(3)	F(1)-C(10)	1.352(3)
F(2)-C(11)	1.336(2)	F(2)-C(11)	1.341(3)
F(3)-C(12)	1.348(2)	F(3)-C(12)	1.344(3)
N(1)-C(2)	1.327(3)	N(1)-C(2)	1.330(3)
N(1)-C(6)	1.334(3)	N(1)-C(6)	1.331(3)
N(2)-C(7)	1.246(2)	N(2)-C(7)	1.248(3)
N(2)-C(8)	1.415(2)	N(2)-C(8)	1.421(3)



En la red cristalina del cocrystal **L2-NH-CH₃** se observan dos tipos de interacciones: enlaces de hidrógeno e interacciones π - π . Los enlaces de hidrógeno llevan a la formación de planos y estos planos se asocian entre sí mediante interacciones π - π y enlaces de hidrógeno, al igual que en la estructura del ligante **L2**. La **Tabla 15** se muestra la geometría de los enlaces de hidrógeno en el cocrystal.

Tabla 15. Enlaces de hidrógeno para el cocrystal **L2-NH-CH₃**.

Enlace D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (d, Å)	d(D-A) (D, Å)	<(DHA) (θ , °)
O(1)-H(1)...N(1)	0.868	1.861	2.728	177.4
C(25)-H(25)...F(1)	0.930	2.673	3.421	137.9
C(21)-H(21)...F(3)	0.960	2.511	3.390	152.4
C(27)-H(27)...F(2)	0.930	2.621	3.256	126.0
C(21)-H(21)...F(2)	0.960	2.664	3.586	161.0
C(6)-H(6)...O(2)	0.930	2.443	3.153	133.1
N(4)-H(4)...O(2)	0.901	2.041	2.908	161.3
O(4)-H(4)...O(3)	0.860	1.767	2.619	170.4

En la **Figura 70** se muestran los enlaces de hidrógeno observados en la formación del cocrystal, el primero entre el átomo de nitrógeno de la piridina del ligante y el grupo COO-H del ácido benzoico para el que los parámetros d , D y θ indican interacciones moderadas, y el segundo entre un átomo de hidrógeno del anillo de piridina con el átomo de oxígeno del ácido benzoico, para el que los parámetros d , D y θ corresponden a una interacción débil. Estos resultados concuerdan con lo esperado, ya que para una interacción O-H...N se espera un enlace de hidrógeno moderado a fuerte mientras que para interacción C-H...O un enlace de hidrógeno débil. [1]

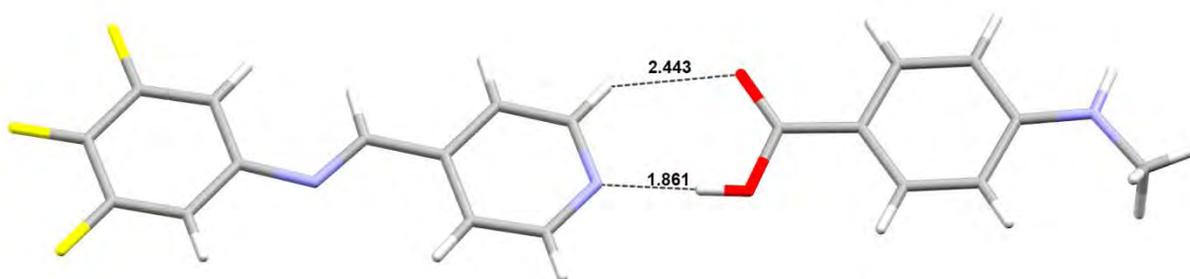


Figura 70. Cocrystal **L2-NH-CH₃**. Enlaces de hidrógeno entre ligante **L2** y ácido 4-metilaminobenzoico

El cocrystal **L2-NH-CH₃** se extiende a través de tres enlaces de hidrógeno, un enlace de fuerza media y dos enlaces débiles enlistados en la **Tabla 15** dichas interacciones provocan la formación de planos como se observa en la **Figura 71**.

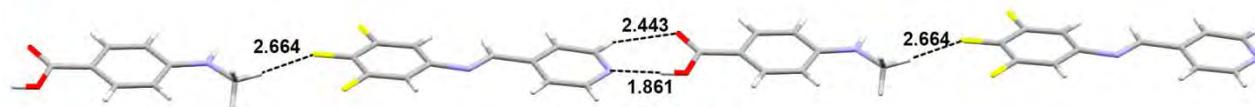


Figura 71. Enlaces de hidrógeno entre moléculas de Ligante **L2** y ácido 4-metilaminobenzoico para la formación de planos.

Los planos formados se asocian entre sí mediante dos tipos de interacciones π - π ; para la primera interacción se superpone un anillo halogenado con un anillo de piridina con una distancia centroide-centroide 3.753(2) Å y un ángulo entre planos de 4.09(1)°, interacción que también fue observada en la estructura del ligante **L2**; para la segunda interacción se superpone un anillo de piridina con el anillo de benceno del ácido, con una distancia centroide-centroide de 3.695(2) Å y un ángulo entre planos de 2.95(1)°, valores que concuerdan con lo esperado para una interacción π - π .

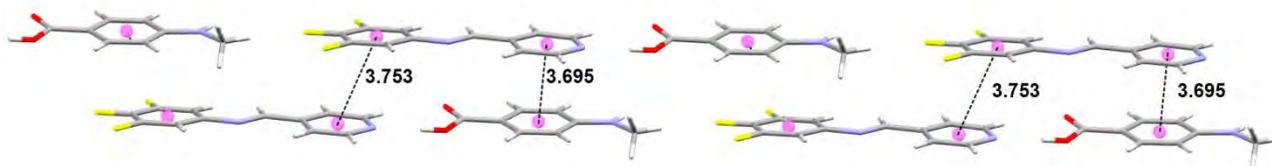
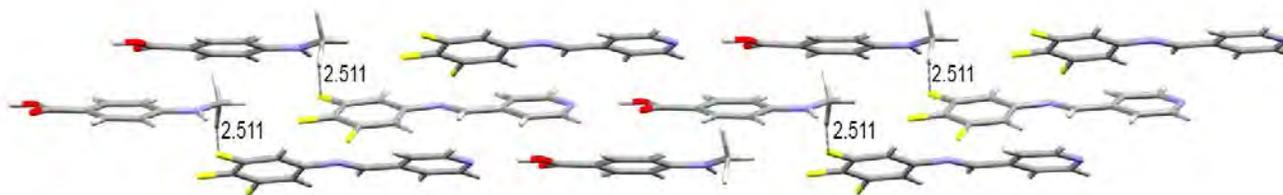


Figura 72. Interacciones π - π entre ligante **L2** y ácido 4-metilaminobenzoico para la asociación de planos

Estos planos a su vez se asocian con otros por medio de un enlace de hidrógeno débil enlistado en la **Tabla 15**, formado por la interacción de un átomo de hidrógeno del ácido benzoico (del metilo) con un átomo de flúor de una molécula de un plano adyacente, como se observa en la **Figura 73**, en la **Figura 73B** se muestra una vista lateral de los planos.

A



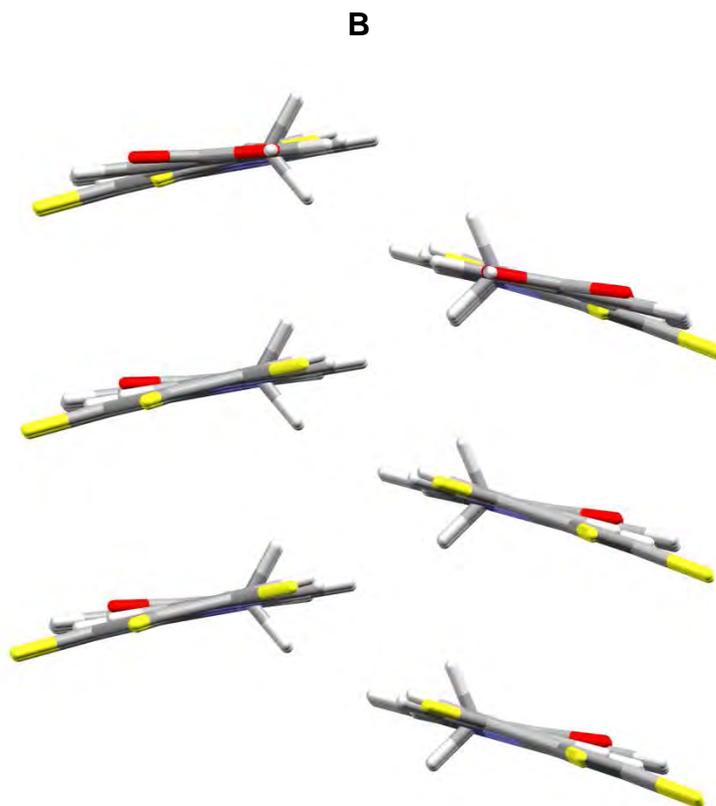


Figura 73. Asociación de planos mediante enlaces de hidrógeno.

Por otro lado, las moléculas de ácido benzoico se extienden y forman planos a través de un de enlace de hidrógeno entre los grupos COO-H y por medio de una interacción tipo π entre anillos de benceno, con una distancia centroide-centroide de 3.667(1) Å y un ángulo entre planos de 0.02°, valores que concuerdan con lo esperado para una interacción π - π , como se observa en la **Figura 74**, en la **Figura 74B** se muestra una vista lateral de este plano.

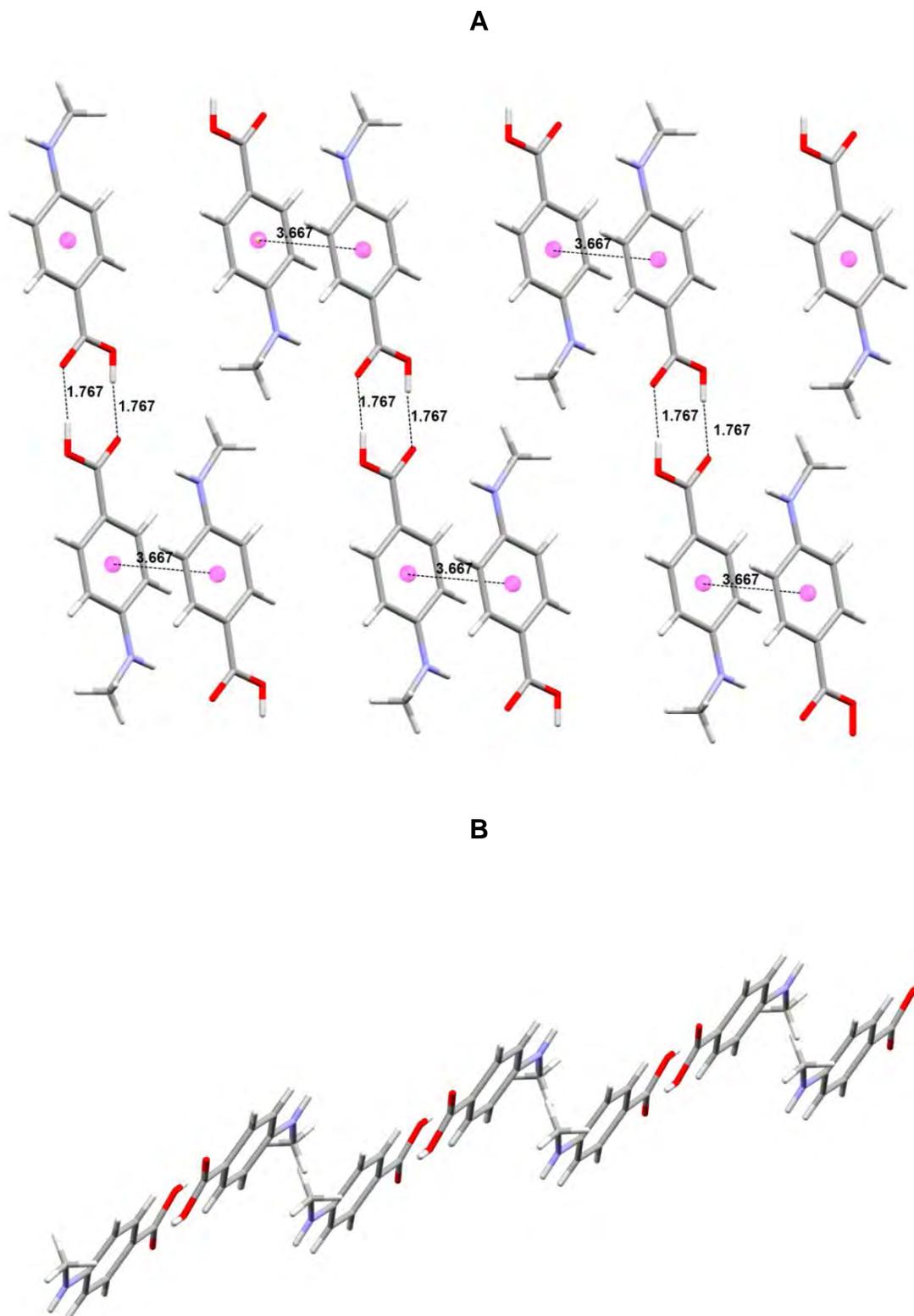
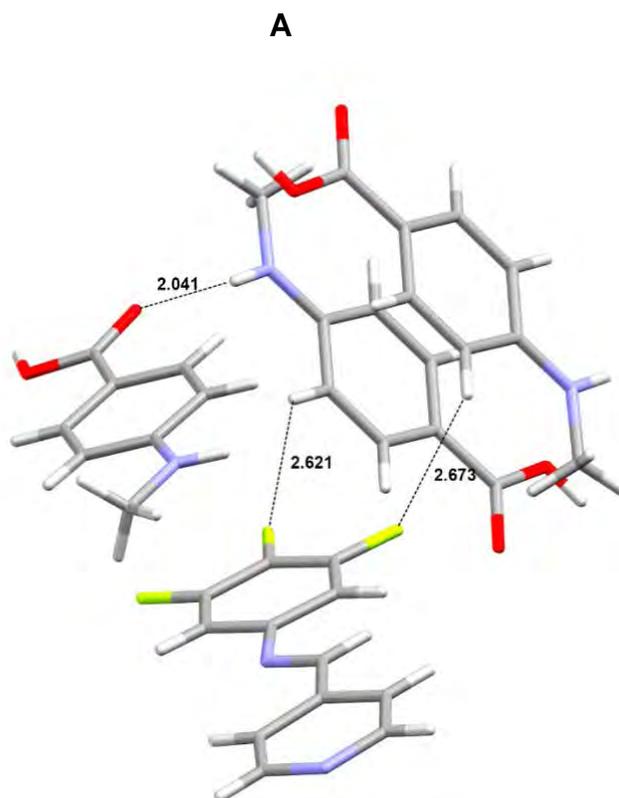


Figura 74. Enlaces de hidrógeno e interacciones π entre moléculas de ácido 4-metilaminobenzoico para la formación de planos.

Los planos formados por los ácidos benzoicos interactúan con los planos formados por las moléculas de ligante **L2** con los ácidos benzoicos, por medio de dos enlaces de hidrógeno C-H...F y un enlace N-H...O (**Figura 75A**), enlistados en la **Tabla 15**. La **Figura 75B** muestra la interacción de estos planos, en la que en color azul se destacan los planos formados por el ligante y ácidos benzoicos, y en color rosa los planos formados por moléculas de ácidos benzoicos.



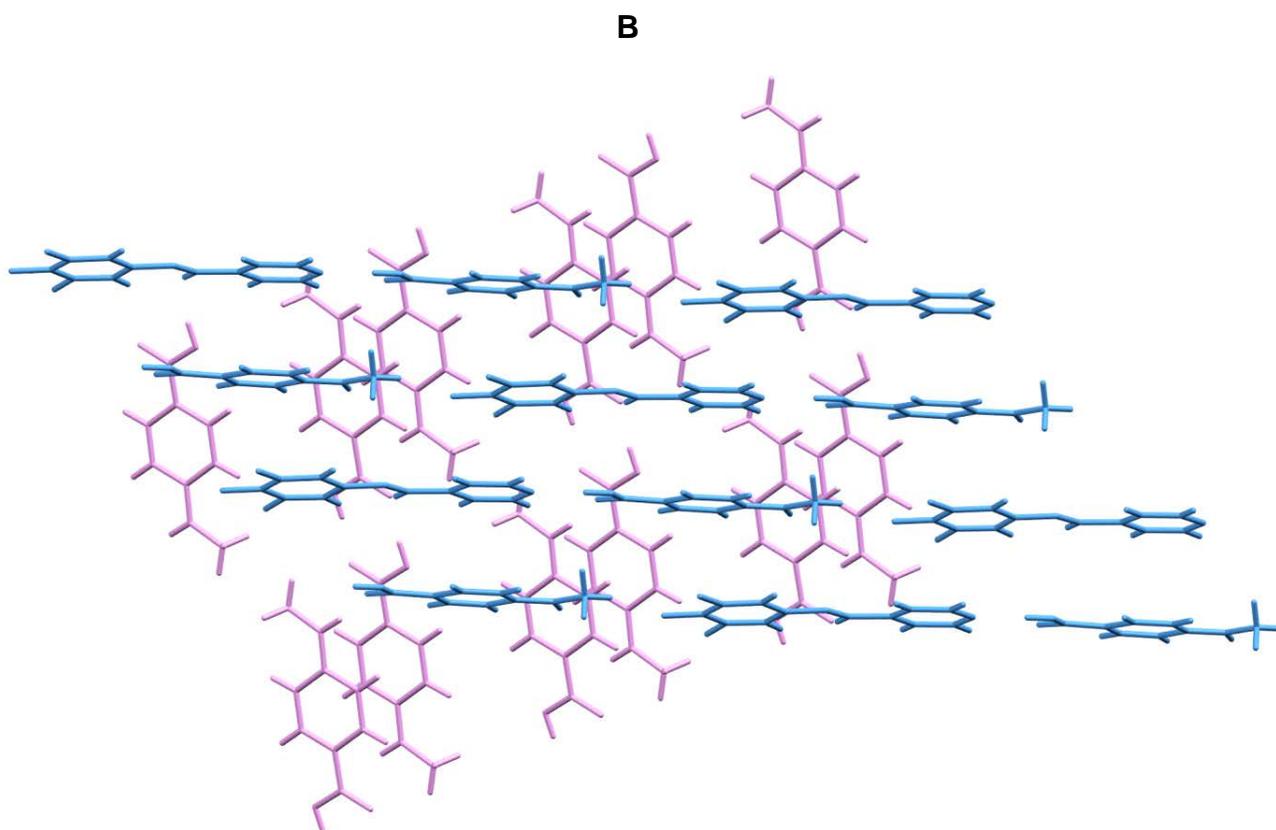


Figura 75. Asociación por enlaces de hidrógeno de planos formados por ligantes **L2** y ácidos benzoicos, con planos formados por ácidos 4-metilaminobenzoicos.

La extensión de este par de interacciones, enlaces de hidrógeno e interacciones π estabilizan la red cristalina, como se observa en la **Figura 76A** y **Figura 76B** en la que en color rosa se destacan los planos formados por moléculas de ácido 4-metilaminobenzoico, y en color azul los planos formados moléculas de ligante **L2** con ácidos benzoicos.

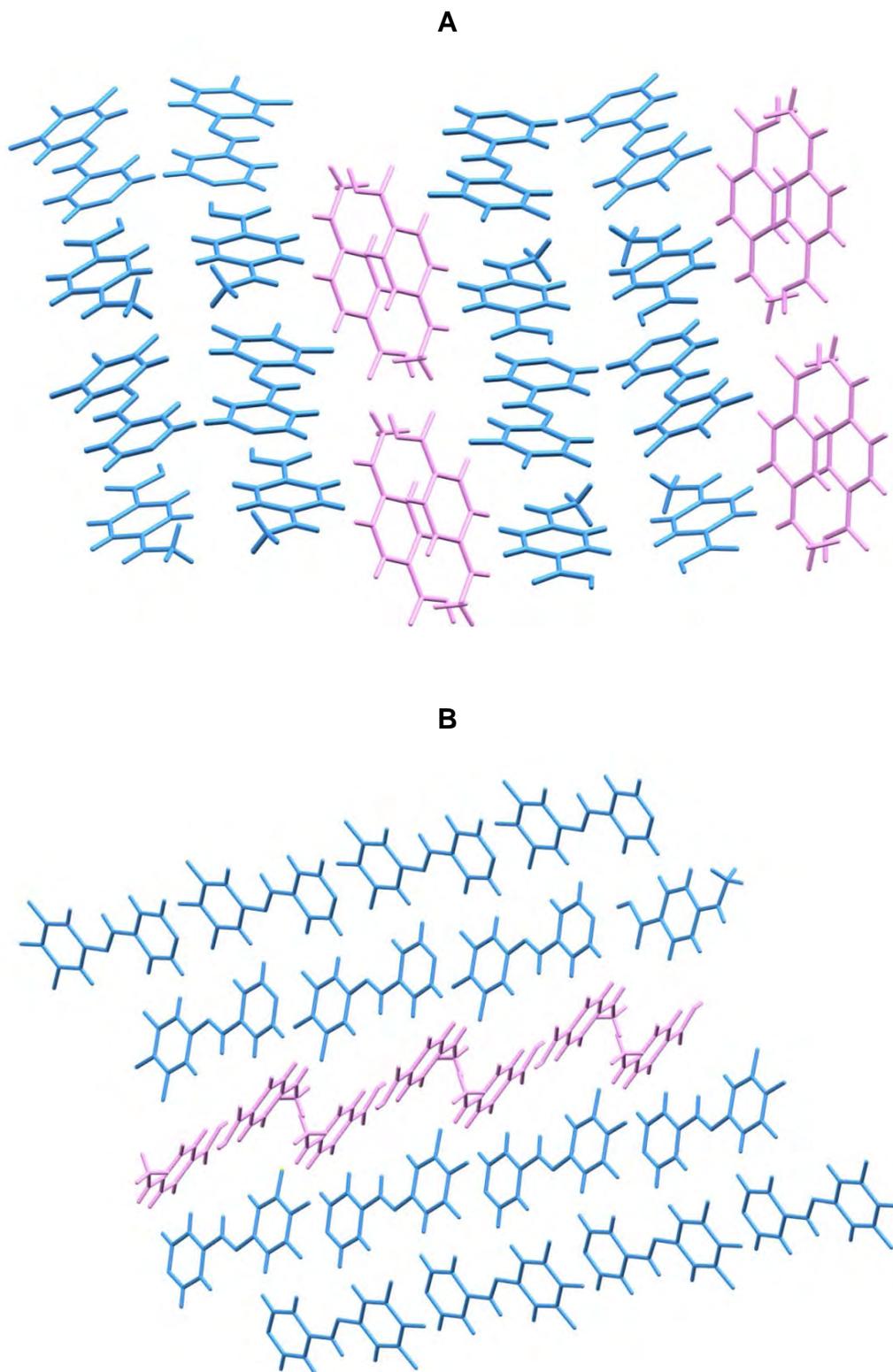


Figura 76. Planos formados en el cocrystal **L2-NH-CH₃**. A) vista superior del plano, B) vista frontal del plano



Los resultados del estudio de Difracción de Rayos X indican que para el ligante **L1** los enlaces de hidrógeno débiles y las fuerzas de van der Waals construyen la red cristalina, mientras que para el ligante **L2** y **L3** la red cristalina está formada por enlaces de hidrógeno débiles e interacciones de tipo π - π , este resultado sugiere que el número de átomos de flúor en el anillo, es decir la polarización de los anillos aromáticos influye en la formación de dichas interacciones. Ejemplo de este comportamiento se observa al comparar el ligante **L1** con el ligante **L3**, para los cuales se presenta la misma interacción en la que los anillos de piridina se superponen. Los átomos de flúor atraen densidad electrónica del anillo de piridina, en el caso del ligante **L3** al tener un mayor número de átomos de flúor estos atraen más densidad electrónica del anillo de piridina dando como resultado que la interacción π entre anillos de piridina sea posible, al tener solo un átomo de flúor en el anillo la densidad electrónica en el anillo de piridina es mayor dando como resultado una repulsión entre estos anillos impidiendo la formación de interacciones π .

Para la síntesis de cocrisales se observó formación de cocrisales cuando se utiliza un ácido benzoico con grupo electrodonador, cuando se utiliza un ácido benzoico con un grupo electroatractor se obtienen sales, este resultado se debe a que los sustituyentes atrayentes de electrones aumentan la acidez de los ácidos benzoicos, al tener como sustituyente al átomo de flúor que tiene una elevada electronegatividad este atrae a los electrones hacia sí, esta atracción se trasmite por medio de los enlaces (efecto inductivo), aumentando el carácter positivo del protón del O-H dando como resultado que este se pierda con mayor facilidad como H^+ obteniendo así la formación de la sal, al tener un grupo donador de electrones la acidez es menor por lo tanto no ocurre la transferencia del protón dando como resultado la formación del cocrystal.

En la estructura cristalina del cocrystal se observaron dos tipos de interacciones: enlaces de hidrógeno e interacciones de tipo π . Además de estas interacciones también se observó una interacción del tipo C-H...F para la asociación de planos, la cual se encuentra dentro de los parámetros esperados para dicha interacción (lo cual no ocurrió en los ligantes), esta interacción se da entre un átomo de hidrógeno del grupo metilo del ácido



7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



benzoico y un átomo de flúor del anillo halogenado, indicando esto que la interacción C-H...F se vio favorecida cuando la interacción ocurre con el hidrógeno de un grupo electrodonador.



8. CONCLUSIONES

De los resultados y la discusión anterior se puede concluir que:

- La polarización de los anillos aromáticos determina la formación de interacciones de apilamiento tipo π . Para ligantes con un átomo de flúor en su estructura, la red cristalina se forma por enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals, para ligantes con tres átomos de flúor en su estructura, la red cristalina se forma por enlaces de hidrógeno e interacciones tipo π .
- La acidez de los ácidos benzoicos determina la formación de cocrisales, esta es favorecida cuando se utiliza un ácido benzoico con un grupo electrodonador, mientras que cuando se utiliza un ácido con un grupo electroattractor se forman sales o no ocurre una reacción supramolecular.



9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Desiraju, G. R.; Vittal, J. J.; Ramanan A.; *Crystal Engineering: a textbook*; World Scientific, 2011.
- [2] Lehn, J. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci.*; 2002, **99**, 4763-4768.
- [3] Lehn, J. M.; *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*; VCH Weinheim, 1995.
- [4] Desiraju, G.R.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; 2007, **46**, 8342-8356.
- [5] Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J.; *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; John Wiley & Sons, 2007.
- [6] Qiao, N.; Li, M.; Schlindwein, W.; Malek, N.; Davies, A.; Trappitt, G.; *Int. J. Pharm.*; 2011, **419**, 1-11.
- [7] Varshey, D. B.; Sander, J. R. G.; Friscic, T.; MacGillivray, L. R.; *Supramolecular Interactions*; John Wiley & Sons, 2012.
- [8] Shang, N.; Zaworoko, M. J.; *Polymorphic crystal forms and cocrystals in drug delivery*; John Wiley & Sons, 2010.
- [9] Desiraju G. R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; 1995, **34**, 2311-2327.
- [10] Steed, J. W.; Atwood, J. L.; *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, 2009.
- [11] Steed, J. W.; Atwood, J. L.; Gale, P. A.; *Definition and Emergence of Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, 2012.
- [12] León-Zarate, R.; Estudio de la formación de cristales multicomponentes con complejos metálicos derivados de tiosemicarbazonas. Tesis de Maestría. Instituto de Química, UNAM, 2015.
- [13] Braga, D.; *Chem. Commun.*; 2003, 2751-2754.



- [14] Dorazco-González, A.; Cu(II) un Reto en Ingeniería de Cristales. Construcción de Cadenas 1D y Macrociclos. Tesis de Maestría. Instituto de Química, UNAM, 2006.
- [15] Thallapally, P. K.; Katz, A. K.; Carrell, H. L.; Desiraju, G. R.; *Cryst. Eng. Comm.*; 2003, **5**, 87-92.
- [16] Aakeröy, C. B.; Wijethunga, T. K.; Haj, M. A.; Desper, J.; Moore, C.; *Cryst. Eng. Comm.*; 2014, **16**, 7218-7225.
- [17] Etter, M. C.; McDonald, J. C.; Bernstein, J.; *Acta Cryst.*; 1990, **46**, 256-262.
- [18] Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M.; *J. Am. Chem. Soc.*; 1990, **112**, 5525.
- [19] García-Reynaldos, P. X.; Química Supramolecular de Tiosemicarbazonas y sus Compuestos de Coordinación. Tesis de Doctorado. Instituto de Química. UNAM, 2013.
- [20] Janiak, C.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*; 2000, 3885-3896.
- [21] Saucedo-Balderas, M. M.; Zúñiga-Lemus, O.; Ortegón-Reyna, D.; González-González, J. S.; *An. Real Acad. Farm.*; 2014, 265-273.
- [22] Almarsson, O.; Zaworotko M. J.; *Chem. Commun.*; 2004, 1889-1896.
- [23] Jones, W.; Motherwell, W. D.; Trask, A. V.; *MRS Bull.*; 2006, 875-879.
- [24] Delori, A.; Friscic, T.; Jones, W.; *Cryst. Eng. Comm.*; 2012, **14**, 2350-2362.
- [25] Nanjwade, V. K.; Manvi, F. V.; Ali, S.; Nanjwade, B. K.; Maste, M. M.; *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; 01(8); 2011: 01-05.
- [26] Sanphui, P.; Bolla, G.; Nangia, A.; Chernyshev, V.; *I. U. Cr. J.*; 2014, **1**, 136-150.
- [27] Ali, H. R. H.; Alhalaweh, A.; Mendes, N. F. C.; Ribeiro-Claro, P.; Velaga, S. P.; *Cryst. Eng. Comm.*; 2012, **14**, 6665-6674.
- [28] Lei, W.; RuiFeng, X.; Ling Yan, X.; XiFeng, L.; RuiXin, C.; XuTang, T.; Science China Press and Springer –Velarg Berlin Heidelberg; 2012, 1228-1235.
- [29] McMurry, J.; *Química Orgánica*; Cengage learning. 8a. edición, 2012.



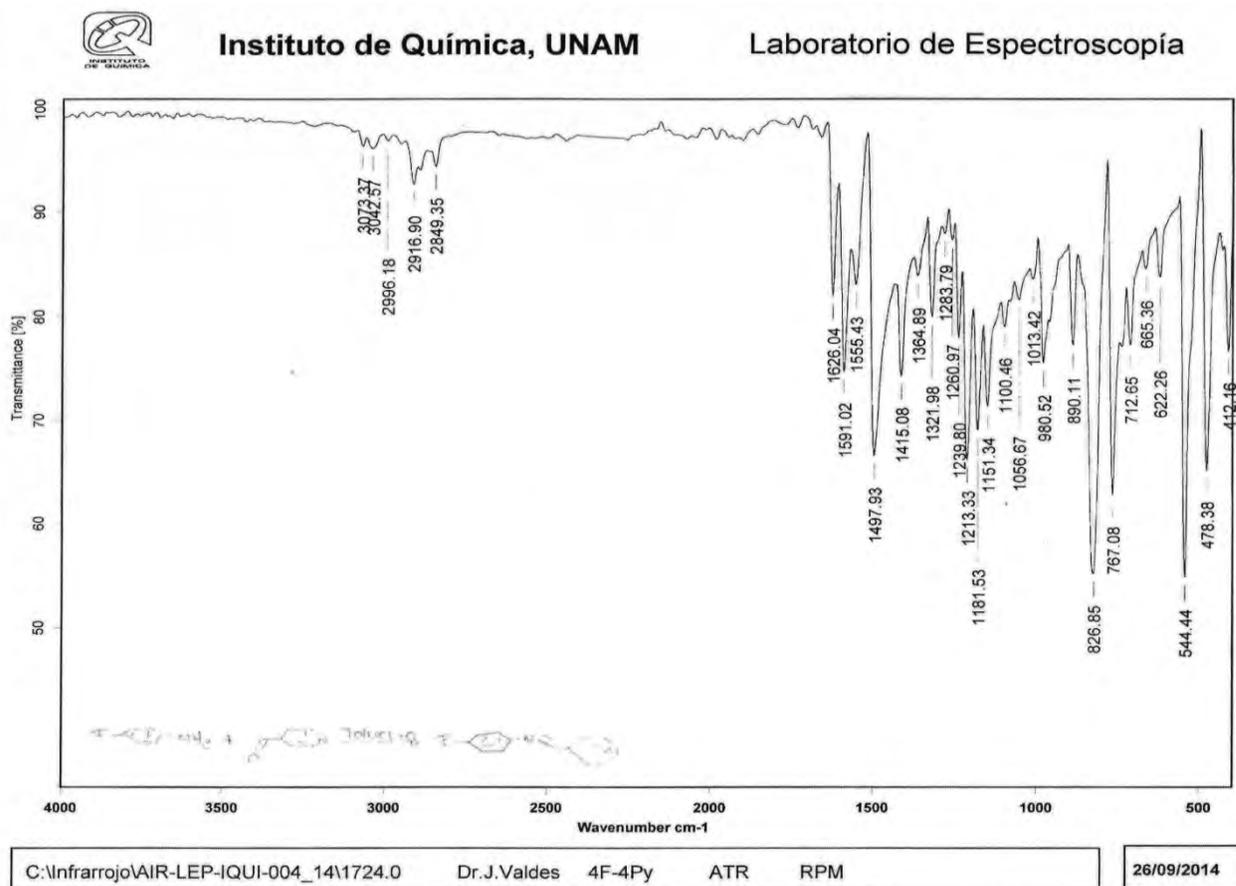
- [30] Carey, F. A.; *Química Orgánica*; McGraw-Hill; 6a edición, 2006.
- [31] Tash, P. T.; Bayrakdar, A.; Karakus, O. O.; Kart, H. H.; Koe, Y.; *Optics and Spectroscopy*, 2015, **119**, 467-484.
- [32] Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Crouch, S. R.; *Principios de Análisis Instrumental*; Cengage learning; 6a edición, 2008.
- [33] Macomber, R. S.; *A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy*. John Wiley & Sons, 1998.
- [34] Del Río-Portilla, J. F.; *Determinación de la estructura de proteínas por Resonancia Magnética Nuclear*. Mensaje Bioquímico, vol XXVII, UNAM, 2003.
- [35] Massa, W.; *Crystal Structure Determination*. Springer-Verlag; 2a edición, 2004
- [36] Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M.; *Structure Determination of Organic Compounds*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.
- [37] Layer, R. W.; *The chemistry of imines*; *Chemical Reviews*; 1962, 489-510.
- [38] Gavezzotti, A.; Lo Presti, L.; *Cryst. Growth Des.*; 2016, **16**, 2952-2962.
- [39] Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, **42**, 1210- 1250.



10. APÉNDICES

10.1. Caracterización de los ligantes sintetizados.

10.1.1. Espectroscopia de Infrarrojo

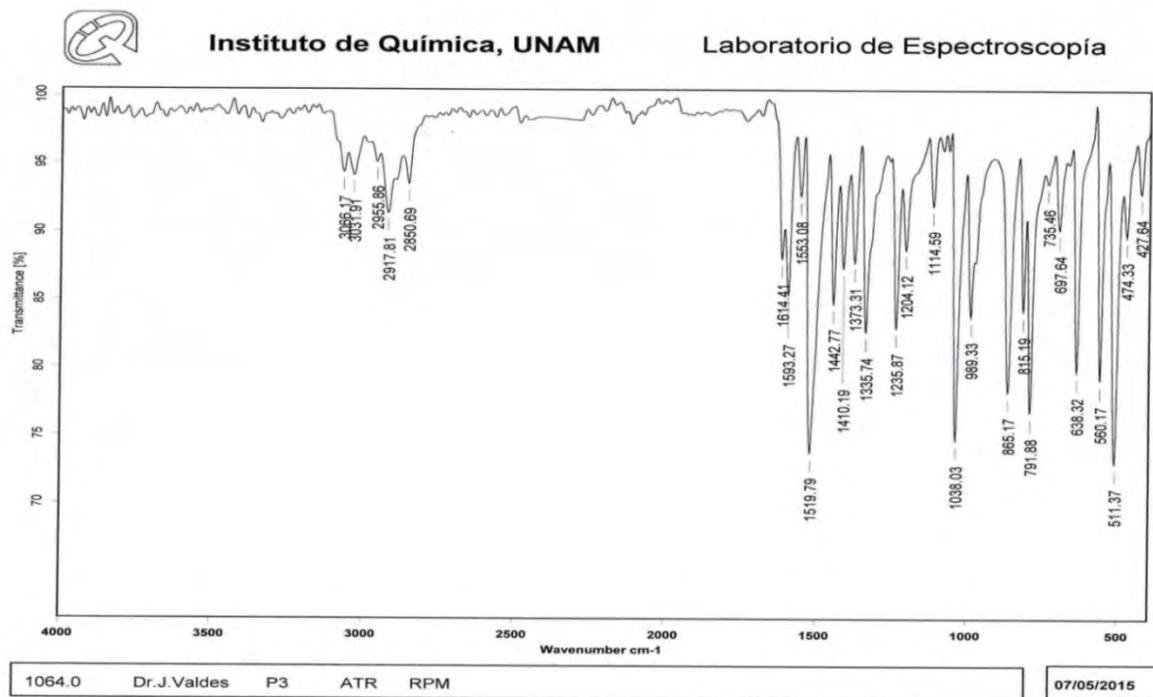
Espectro de Infrarrojo 1. Ligante 4-fluoro-N-(4-piridilmetileno)-anilina (Ligante **L1**).



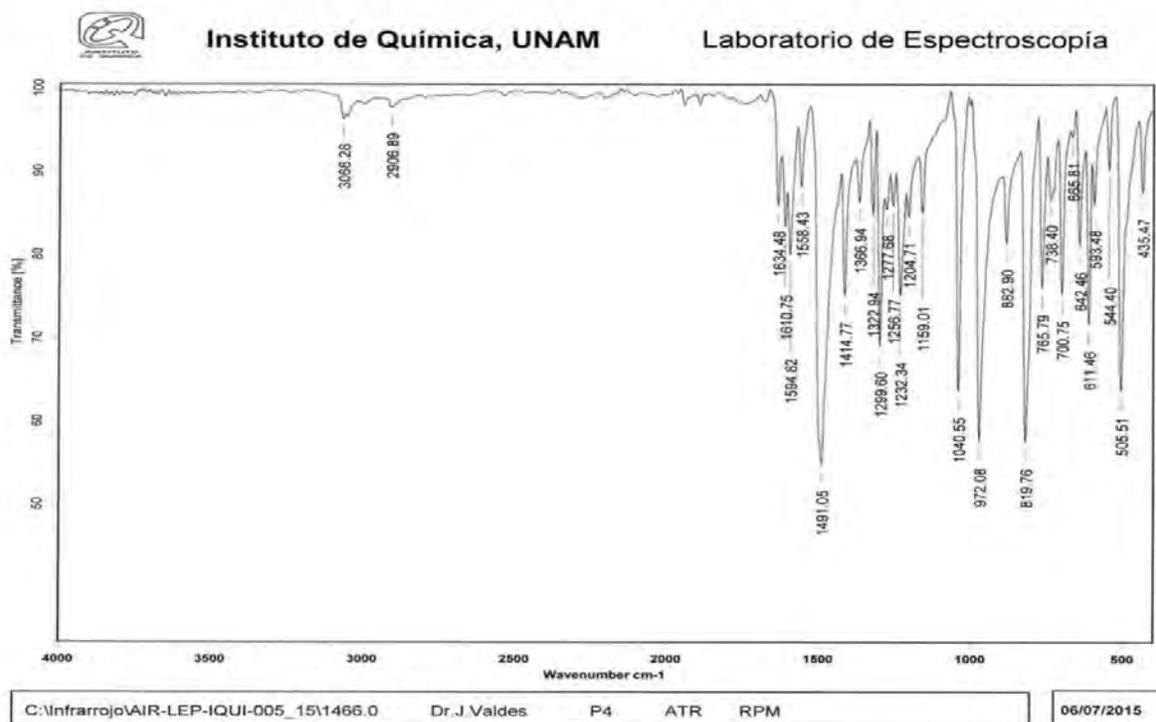
10. APÉNDICES



Espectro de Infrarrojo 2. Ligante 3,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetileno)-anilina (Ligante L2).



Espectro de Infrarrojo 3. Ligante 2,3,4-trifluoro-N-(4-piridilmetileno)-anilina (Ligante L3).

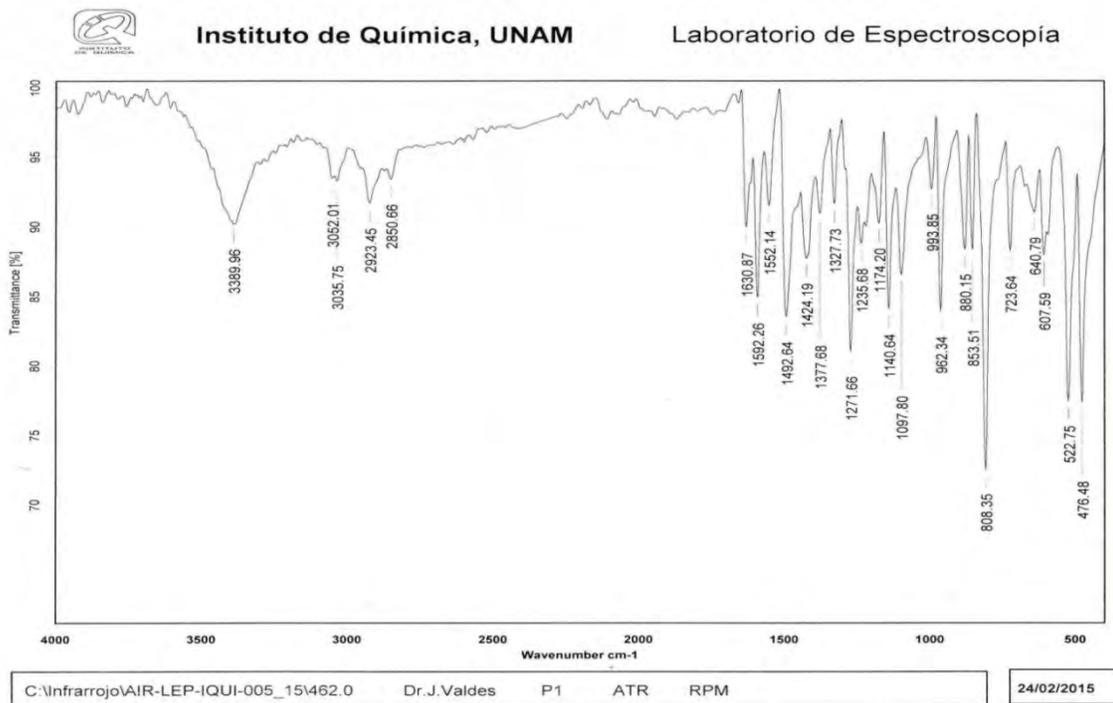




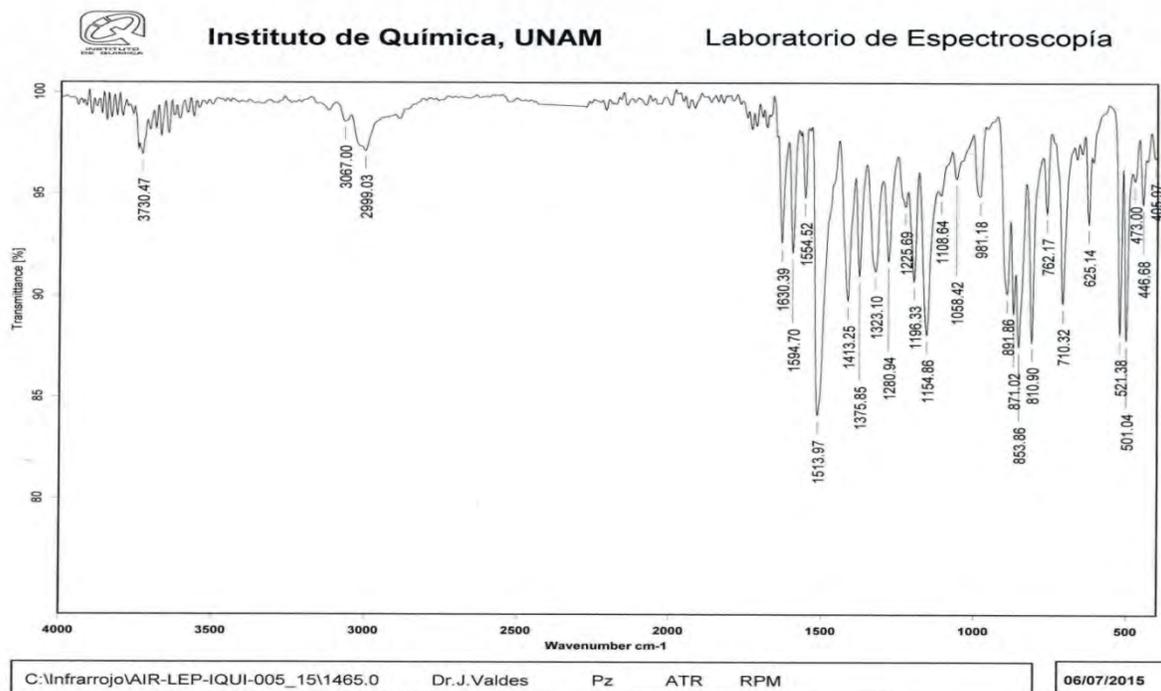
10. APÉNDICES

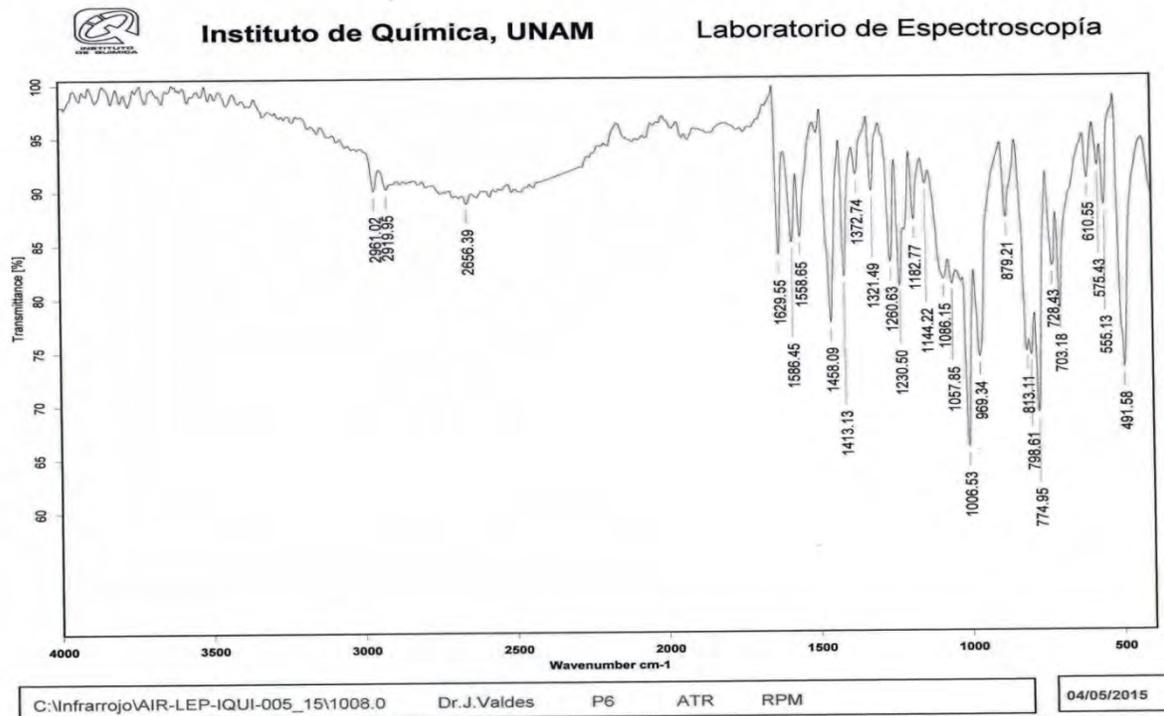
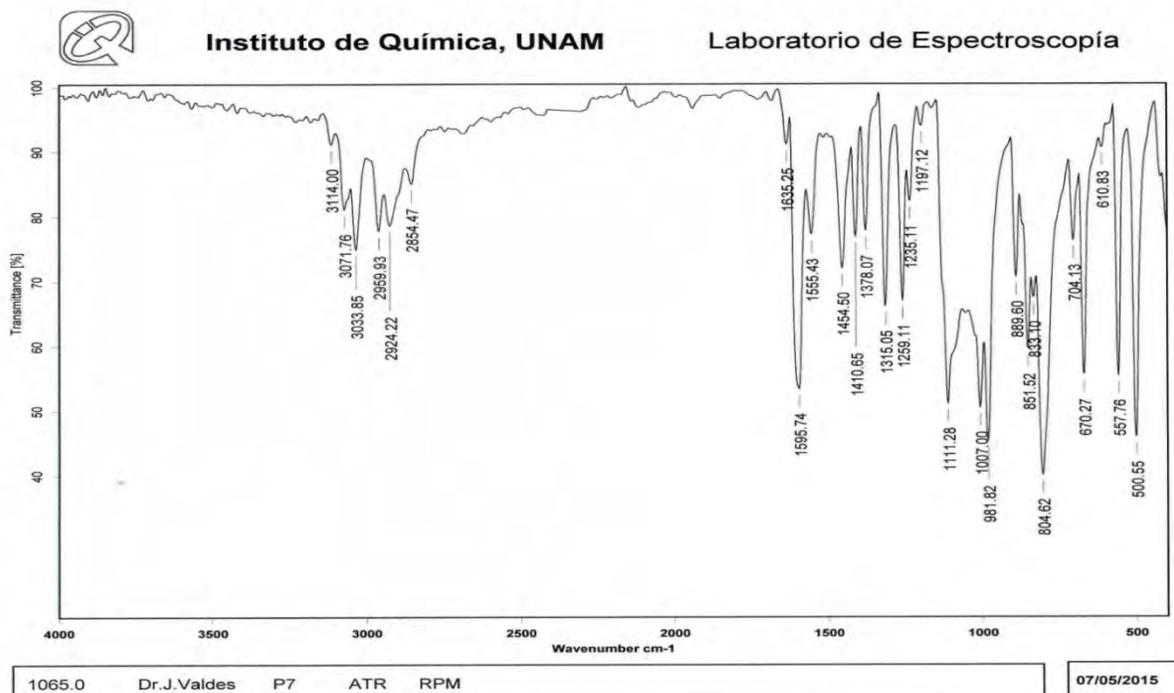


Espectro de Infrarrojo 4. Ligante 2,4-difluoro-N-(4-piridilmetileno)-anilina (ligante **L4**).



Espectro de Infrarrojo 5. Ligante 2,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetileno)-anilina (ligante **L5**).

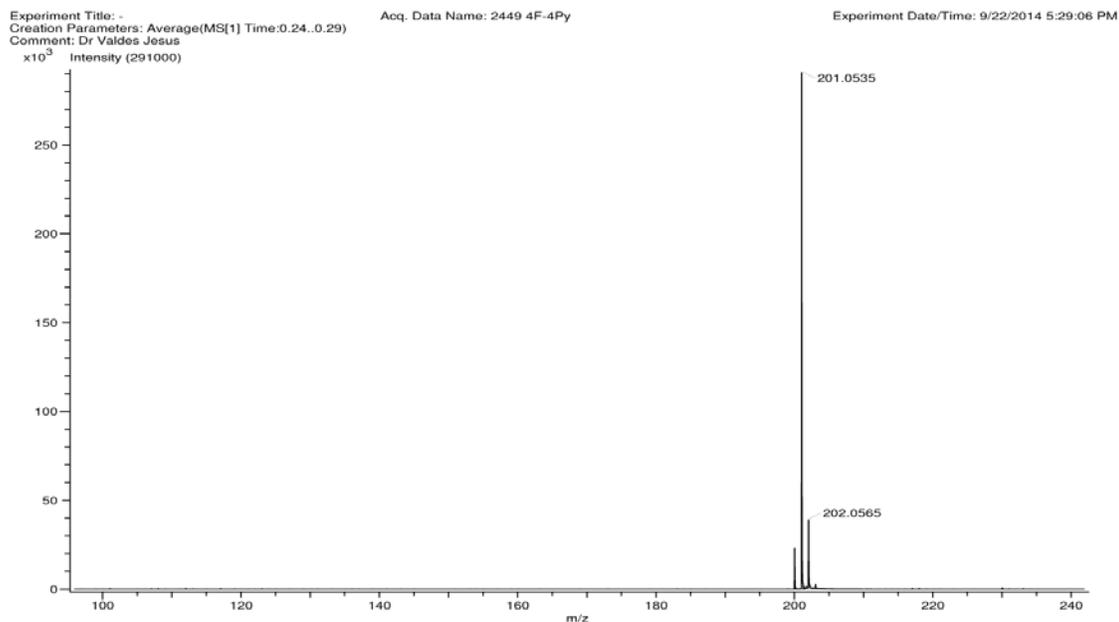


**Espectro de Infrarrojo 6. Ligante 2,6-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante L6).****Espectro de Infrarrojo 7. Ligante 3,5-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L7).**

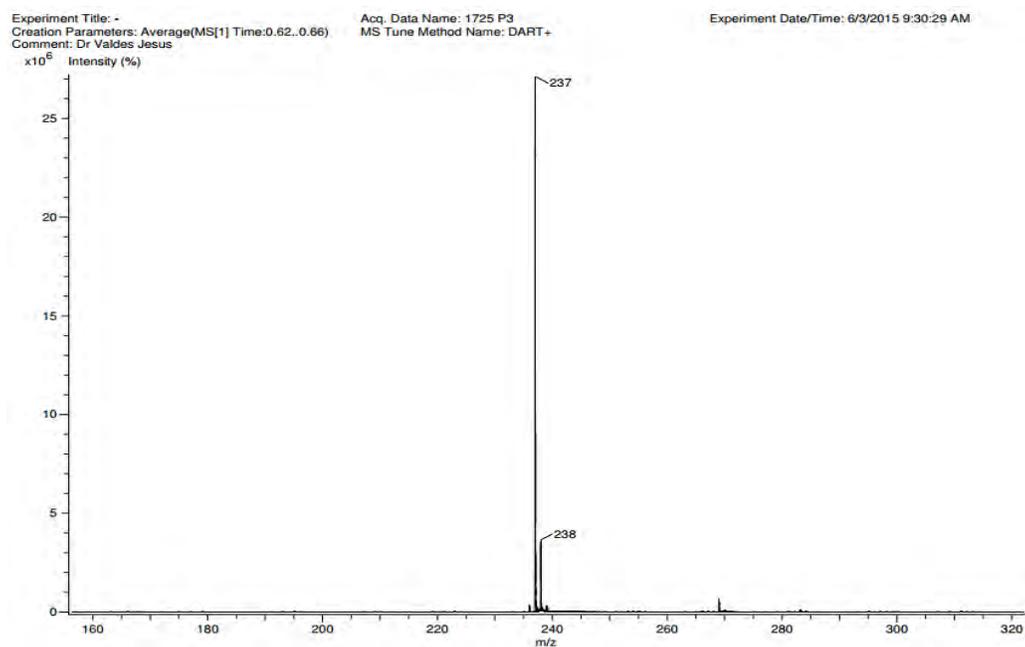


10.1.2. Espectrometría de Masas de baja resolución

Espectrograma de masas 1. Ligante 4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante L1)

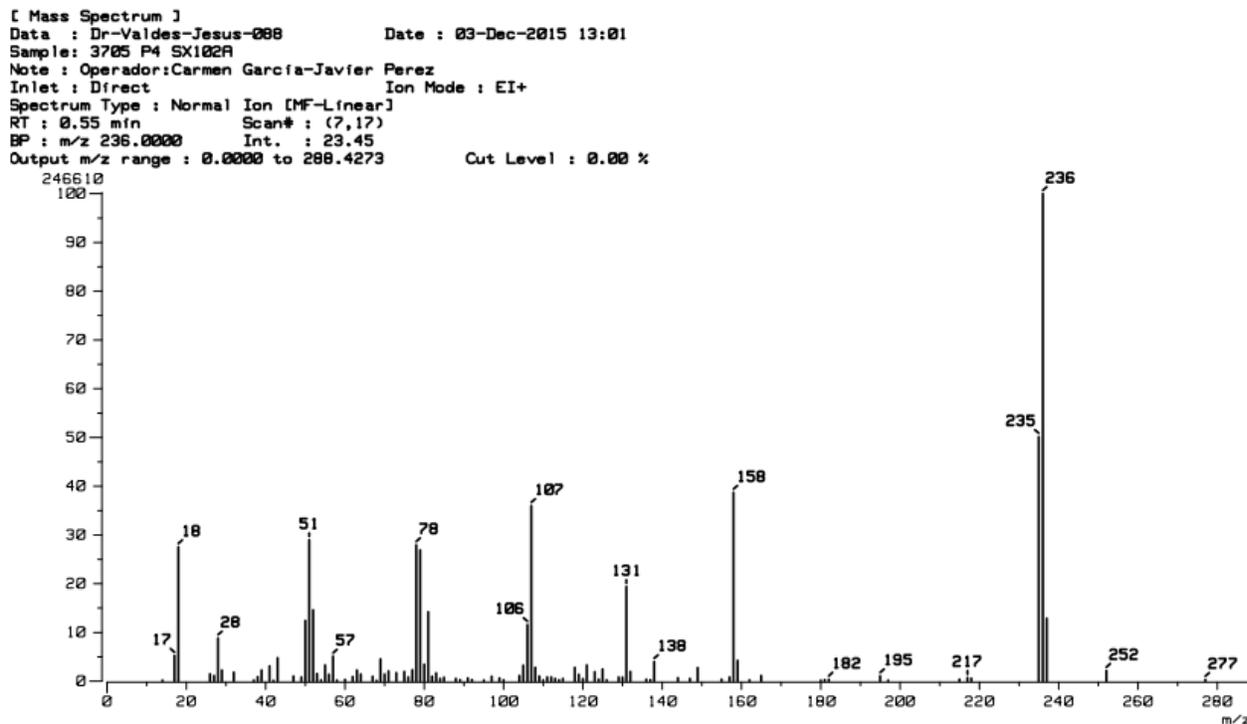


Espectrograma de masas 2. Ligante 3,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante L2).

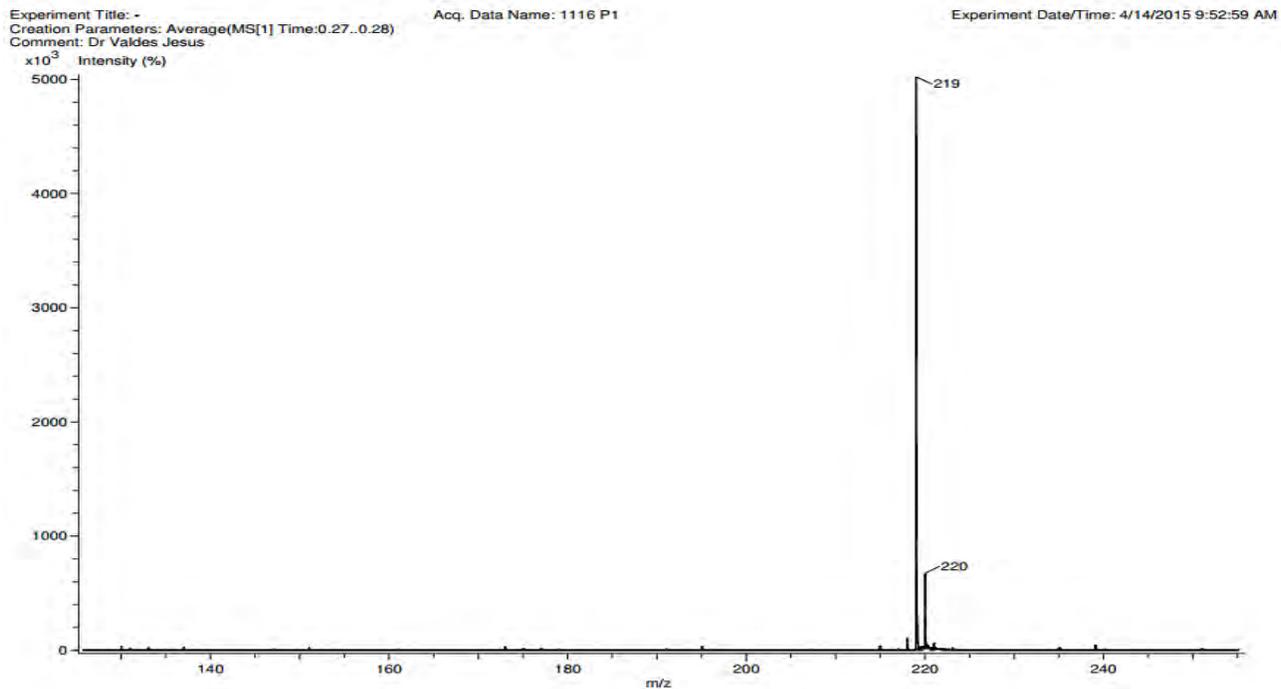




Espectrograma de masas 3. Ligante 2,3,4-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante L3).

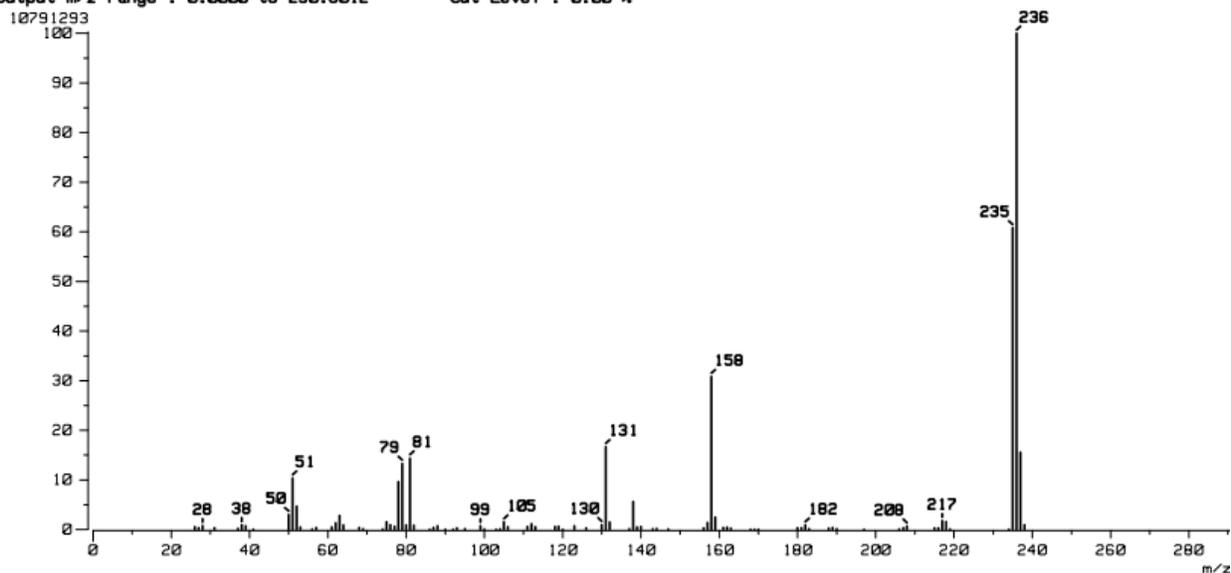


Espectrograma de masas 4. Ligante 2,4-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L4).

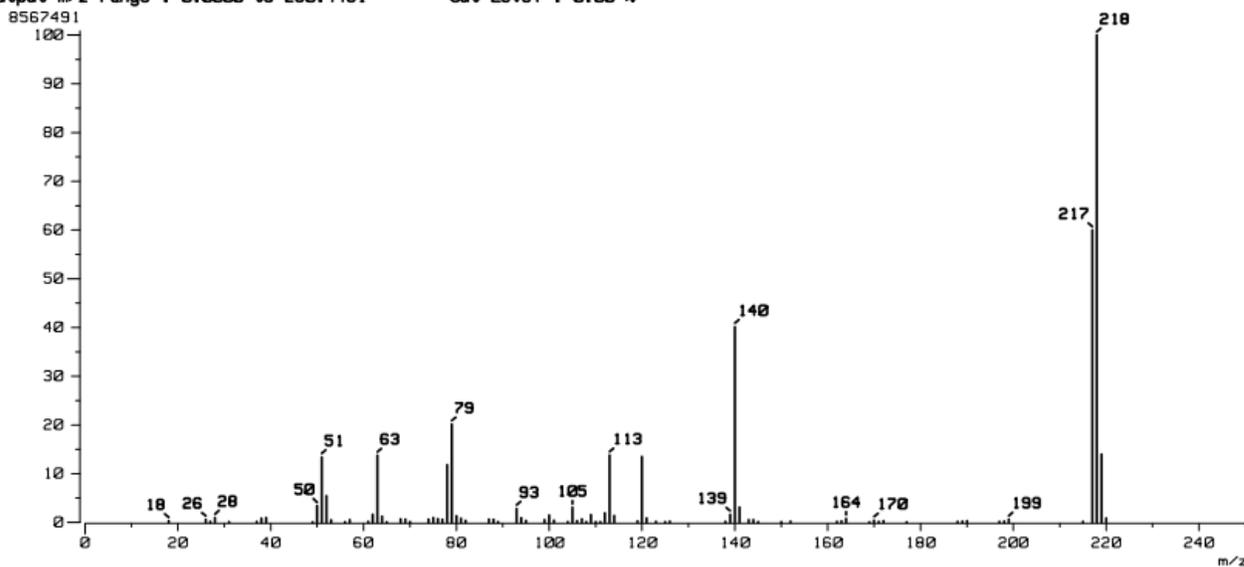


**Espectrograma de masas 5. Ligante 2,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L5).**

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Valdes-Jesus-107 Date : 08-Dec-2015 11:16
Sample: 3798 P2 SX102A
Note : Operador:Carmen Garcia-Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.35 min Scan# : (7,10)
BP : m/z 236.0000 Int. : 1026.17
Output m/z range : 0.0000 to 290.8012 Cut Level : 0.00 %

**Espectrograma de masas 6. Ligante 2,6-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L6).**

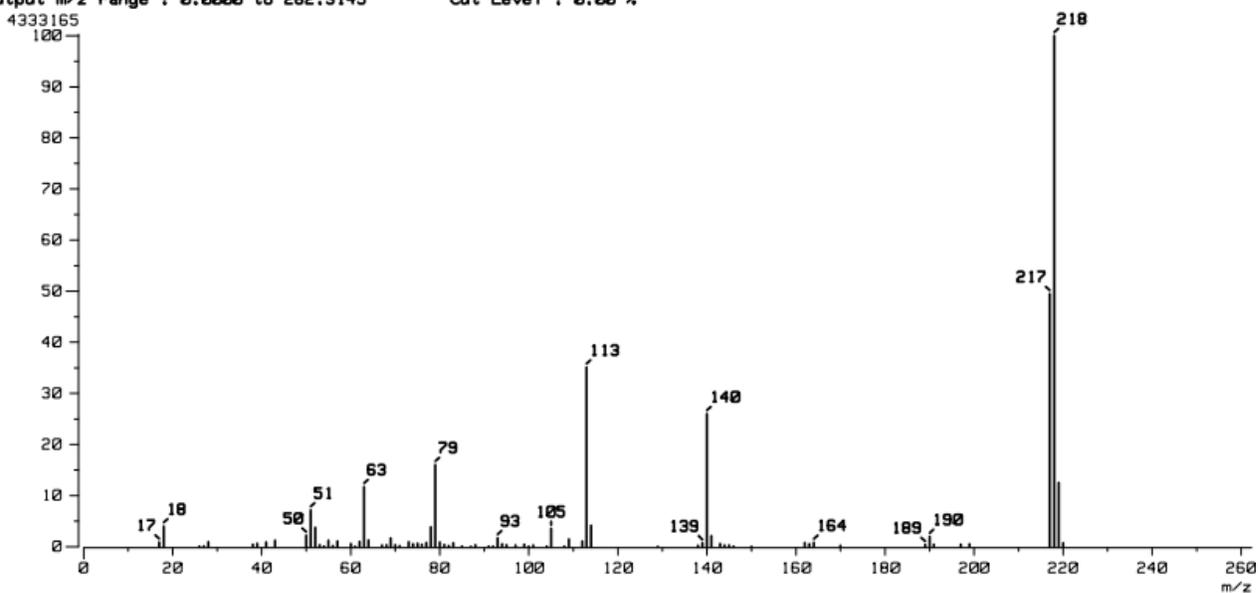
[Mass Spectrum]
Data : Dr-Valdes-Jesus-105 Date : 08-Dec-2015 11:10
Sample: 3791 P6 SX102A
Note : Operador:Carmen Garcia-Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.30 min Scan# : (6,8)
BP : m/z 218.0000 Int. : 810.04
Output m/z range : 0.0000 to 250.4451 Cut Level : 0.00 %





Espectrograma de masas 7. Ligante 3,5-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante *L7*).

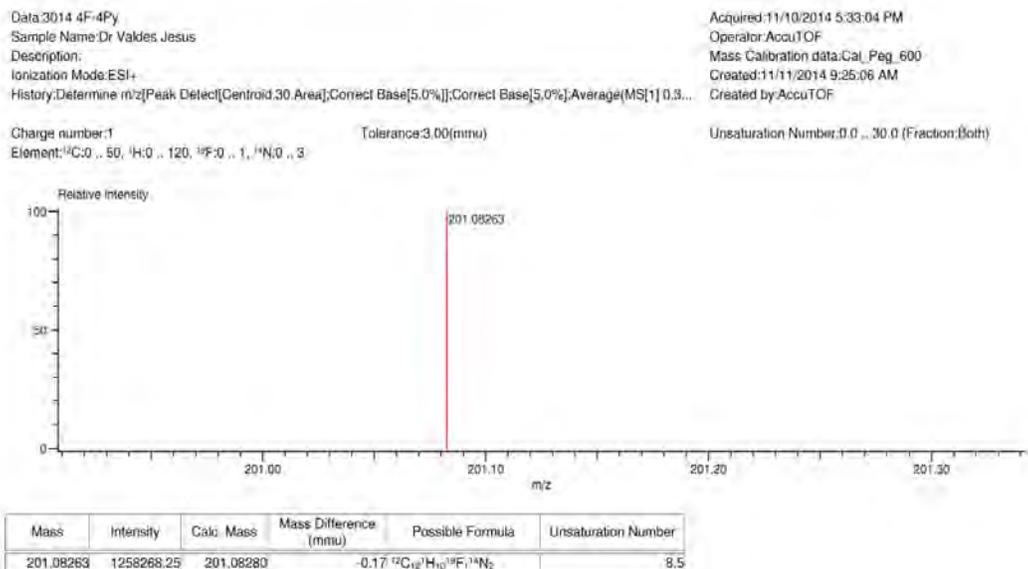
[Mass Spectrum]
Data : Dr-Valdes-Jesus-106 Date : 08-Dec-2015 11:13
Sample: 3797 P7 SX102A
Note : Operador:Carmen Garcia-Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.34 min Scan# : (26,31)
BP : m/z 218.0000 Int. : 412.05
Output m/z range : 0.0000 to 262.3145 Cut Level : 0.00 %



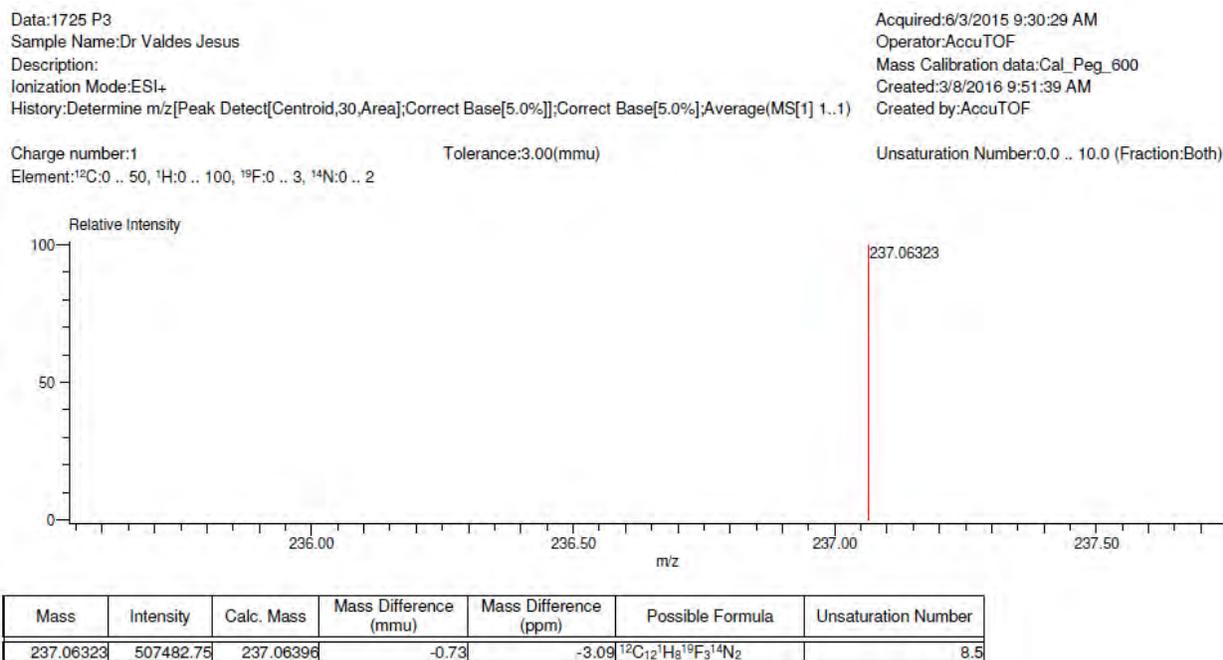


10.1.3. Espectrometría de Masas de alta resolución

Espectrograma de masas 8. Ligante 4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante L1).



Espectrograma de masas 9. Ligante 3,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L2).



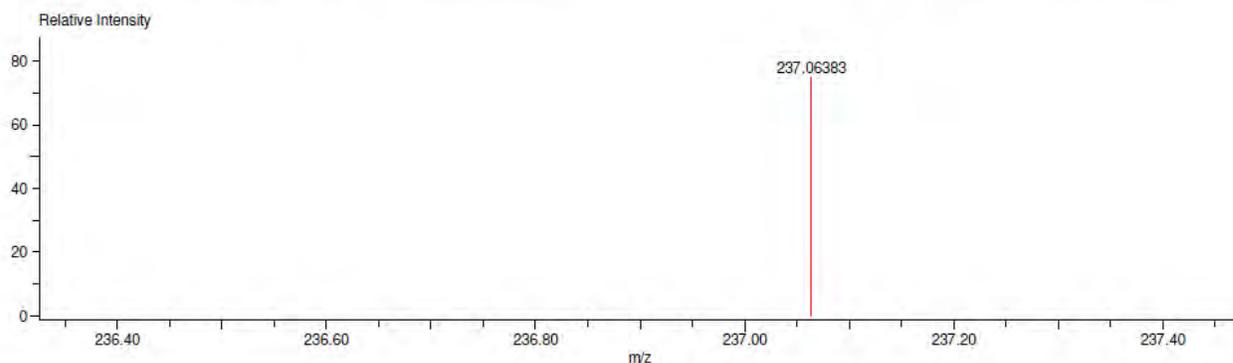


Espectrograma de masas 10. Ligante 2,3,4-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L3)

Data:1111 P4
Sample Name:Dr Valdes Jesus/Operador:Carmen Garcia-Javier Perez
Description:
Ionization Mode:ESI+
History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..1)

Acquired:3/29/2016 12:41:56 PM
Operator:AccuTOF
Mass Calibration data:Cal_Peg_600
Created:3/30/2016 5:29:17 PM
Created by:AccuTOF

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu) Unsaturation Number:0.0 .. 15.0 (Fraction:.5)
Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 100, ¹⁹F:0 .. 5, ¹⁴N:0 .. 3



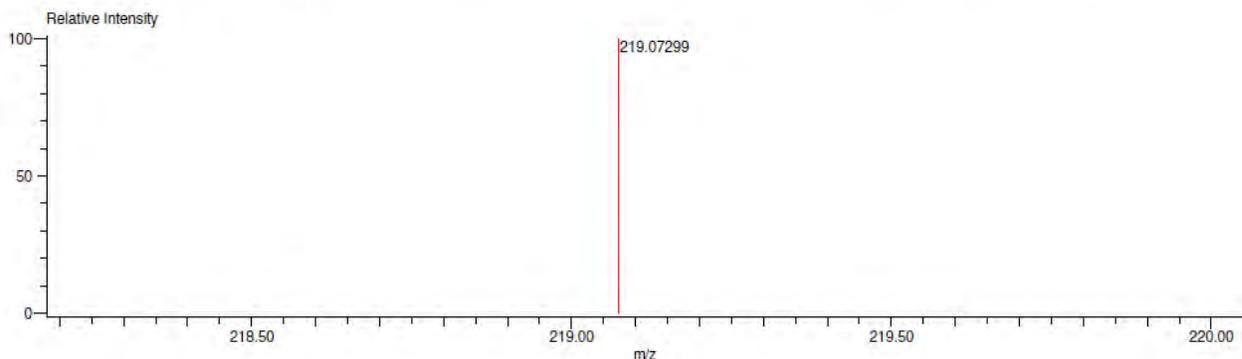
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
237.06383	40163.35	237.06396	-0.12	-0.53	¹² C ₁₂ ¹ H ₈ ¹⁹ F ₃ ¹⁴ N ₂	8.5

Espectrograma de masas 11. Ligante 2,4-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L4).

Data:1116 P1
Sample Name:Dr Valdes Jesus
Description:
Ionization Mode:ESI+
History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

Acquired:4/14/2015 9:52:59 AM
Operator:AccuTOF
Mass Calibration data:Cal_Peg_600
Created:3/8/2016 9:40:31 AM
Created by:AccuTOF

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu) Unsaturation Number:0.0 .. 10.0 (Fraction:Both)
Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 100, ¹⁹F:0 .. 2, ¹⁴N:0 .. 2



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
219.07299	180802.50	219.07338	-0.39	-1.80	¹² C ₁₂ ¹ H ₉ ¹⁹ F ₂ ¹⁴ N ₂	8.5



Espectrograma de masas 12. Ligante 2,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L5).

Data:893 P2

Sample Name:Dr Valdes Jesus/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

Acquired:3/11/2016 9:48:38 AM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_Peg_600

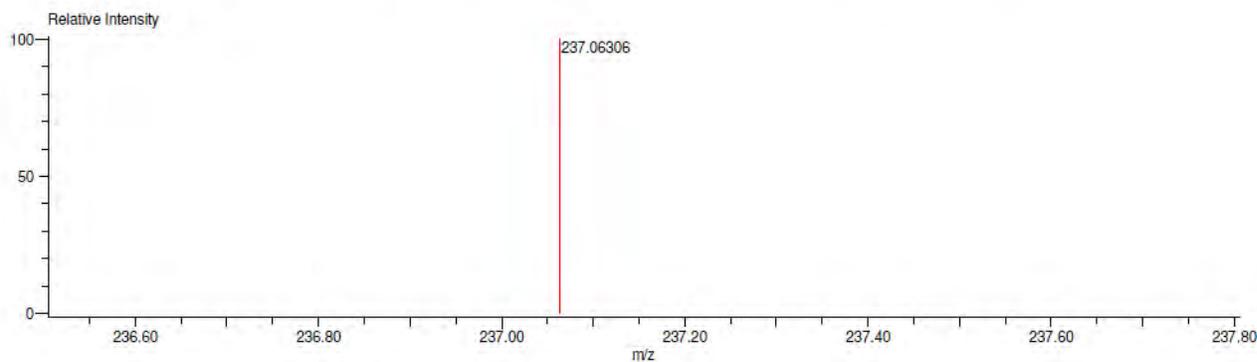
Created:3/15/2016 9:14:16 AM

Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:10.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 12.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 50, ¹⁹F:0 .. 3, ¹⁴N:0 .. 2

Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
237.06306	317576.50	237.06396	-0.89	-3.77	¹² C ₁₂ ¹ H ₈ ¹⁹ F ₃ ¹⁴ N ₂	8.5

Espectrograma de masas 13. Ligante 2,6-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L6).

Data:1272 P5

Sample Name:Dr Valdes Jesus/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.6..

Acquired:4/13/2016 10:24:22 AM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_Peg_600

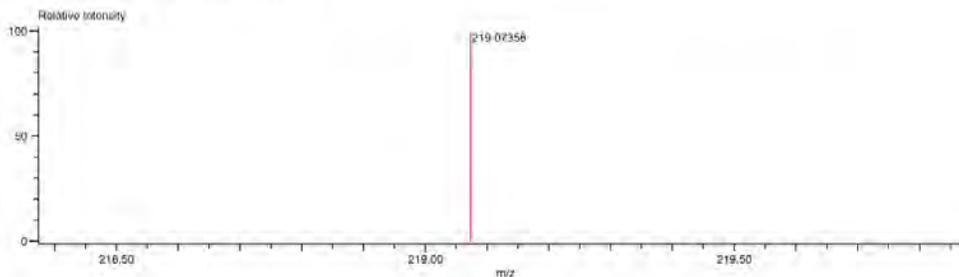
Created:4/14/2016 10:10:17 AM

Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 26.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 100, ¹⁹F:0 .. 2, ¹⁴N:0 .. 2

Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
219.07356	29639.67	219.07338	0.20	0.92	¹³ C ₁₂ ¹ H ₈ ¹⁹ F ₂ ¹⁴ N ₂	8.5

**Espectrograma de masas 14. Ligante 3,5-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L7).**

Data:1112 P7

Sample Name:Dr Valdes Jesus/Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1..1)

Acquired:3/29/2016 12:39:10 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_Peg_600

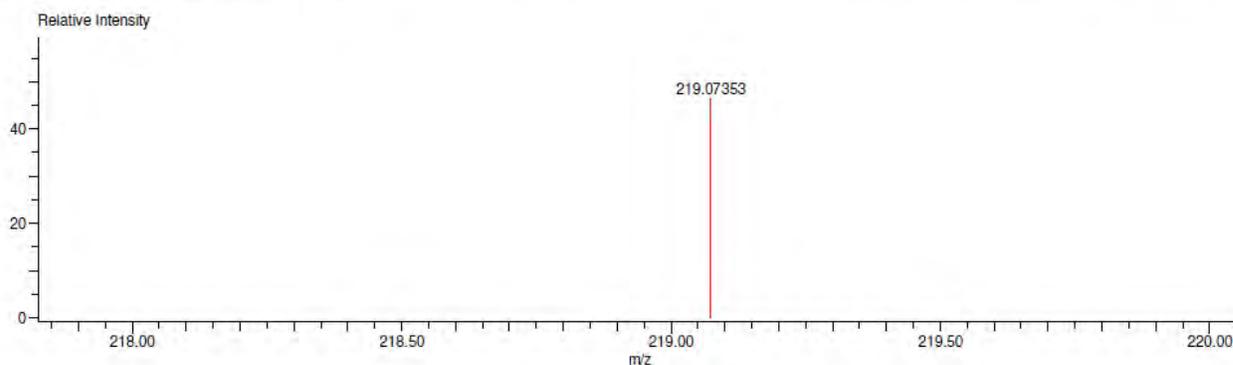
Created:3/30/2016 5:32:35 PM

Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 15.0 (Fraction:.5)

Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 100, ¹⁹F:0 .. 5, ¹⁴N:0 .. 3

Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
219.07353	35728.59	219.07338	0.15	0.68	¹² C ₁₂ ¹ H ₈ ¹⁹ F ₂ ¹⁴ N ₂	8.5



10.1.4. Análisis Elemental

Análisis Elemental 1. Ligante **L1**.

Document: 19-11-2014 (VarioMICRO) from: 19/11/2014 18:48:19

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable

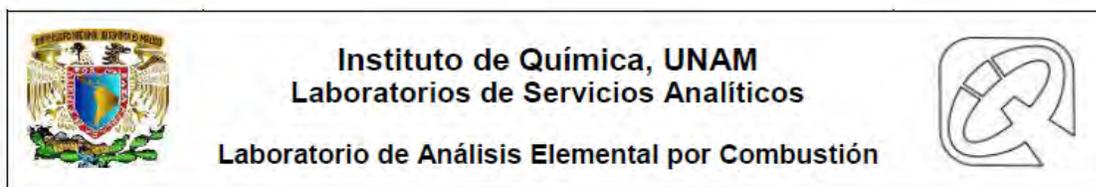
Muestra: 428 4F-4Py No.reg. 1785

Realizó: Alejandra Núñez

Text report

No.	Name	Weight [mg]	N [%]	C [%]	H [%]
28	428 4F-4Py	0.7420	13.82	71.38	4.53

Análisis Elemental 2. Ligante **L2** (P3), Ligante **L3** (P4), Ligante **L4** (P1), Ligante **L5** (P2), Ligante **L6** (P6), Ligante **L7** (P7).



INFORME DE ANÁLISIS

Investigador solicitante: Dr. Jesús Valdés Martínez

No. de registro	Clave de la muestra	Peso [mg]	N [%]	C [%]	H [%]	S [%]	Fecha de análisis
054	P1	1.501	12.50	63.33	3.94	---	04-05-2016
055	P2	0.906	11.83	61.83	2.91	---	04-05-2016
065	P4	0.988	11.88	61.97	2.89	---	04-05-2016
066	P6	0.807	12.91	66.02	3.69	---	04-05-2016
093	P3	1.229	11.95	61.80	2.89	---	04-05-2016
094	P7	0.884	12.59	65.97	3.68	---	04-05-2016

Equipos:

Analizador elemental, marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000.
Temperatura del horno: 950 °C.

Microbalanza, marca Mettler Toledo, modelo XP6.

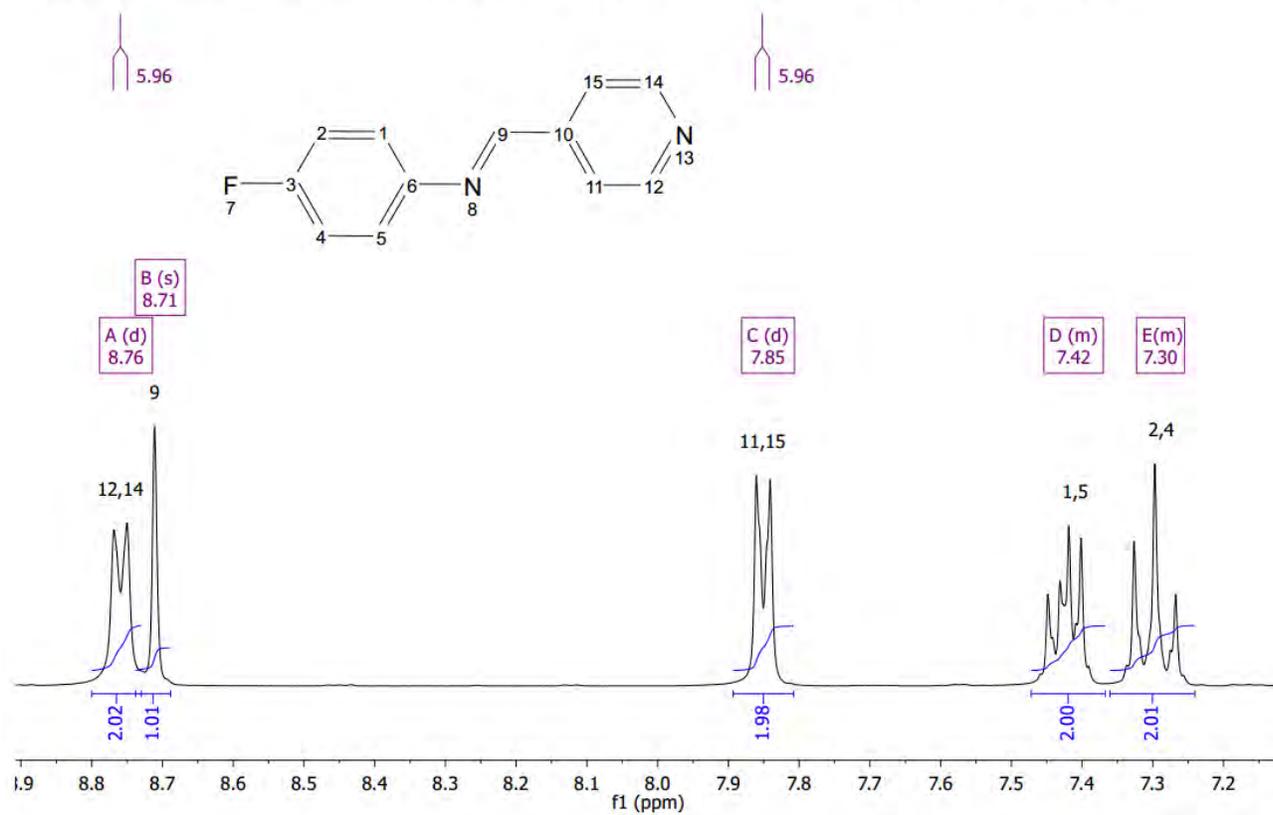
Responsable del análisis: Q. María de la Paz Orta Pérez **Fecha de informe:** 5 de mayo de 2016.



10.1.5. Resonancia Magnética Nuclear

Espectro 1. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6). Ligante 4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L1**).

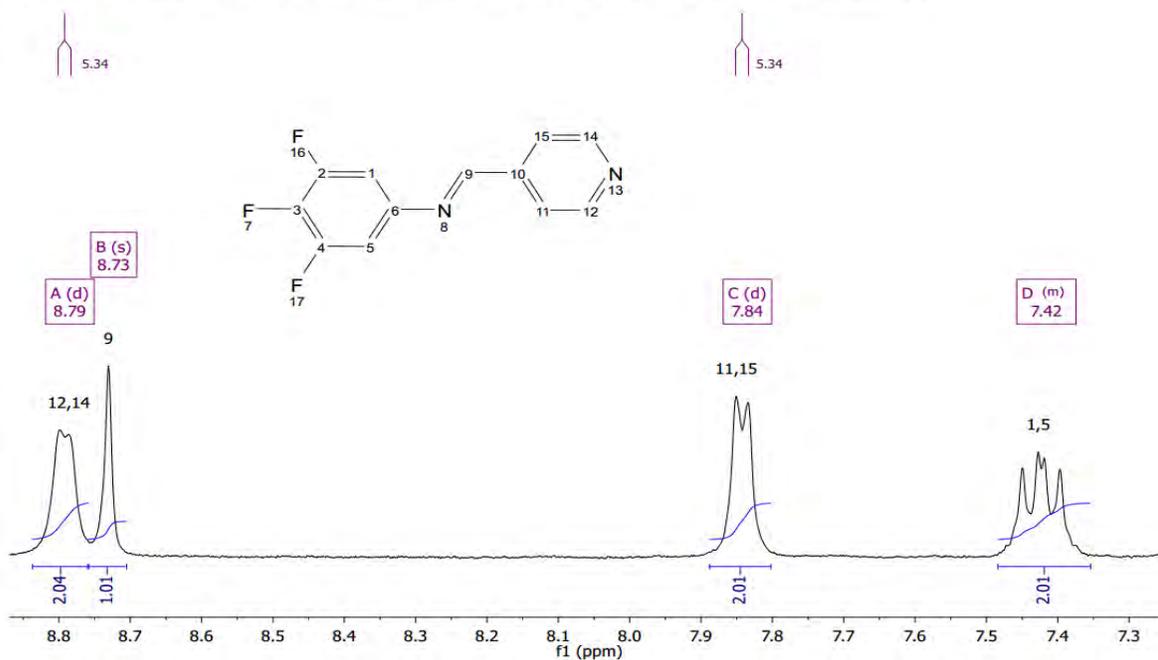
Ligante L1: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 2H)





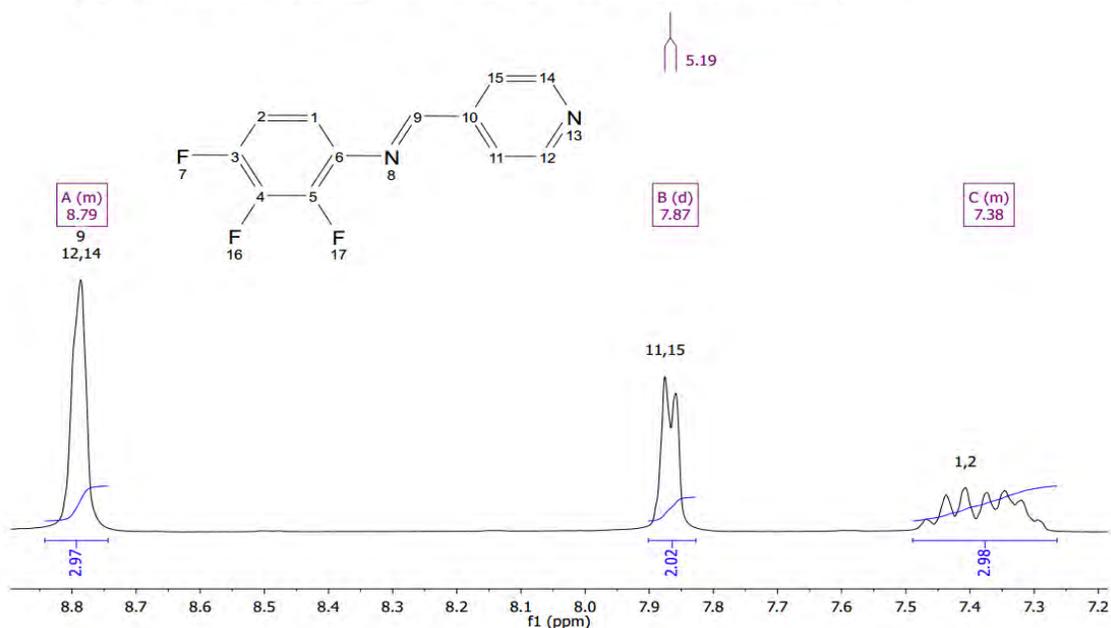
Espectro 2. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6). Ligante 3,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L2**)

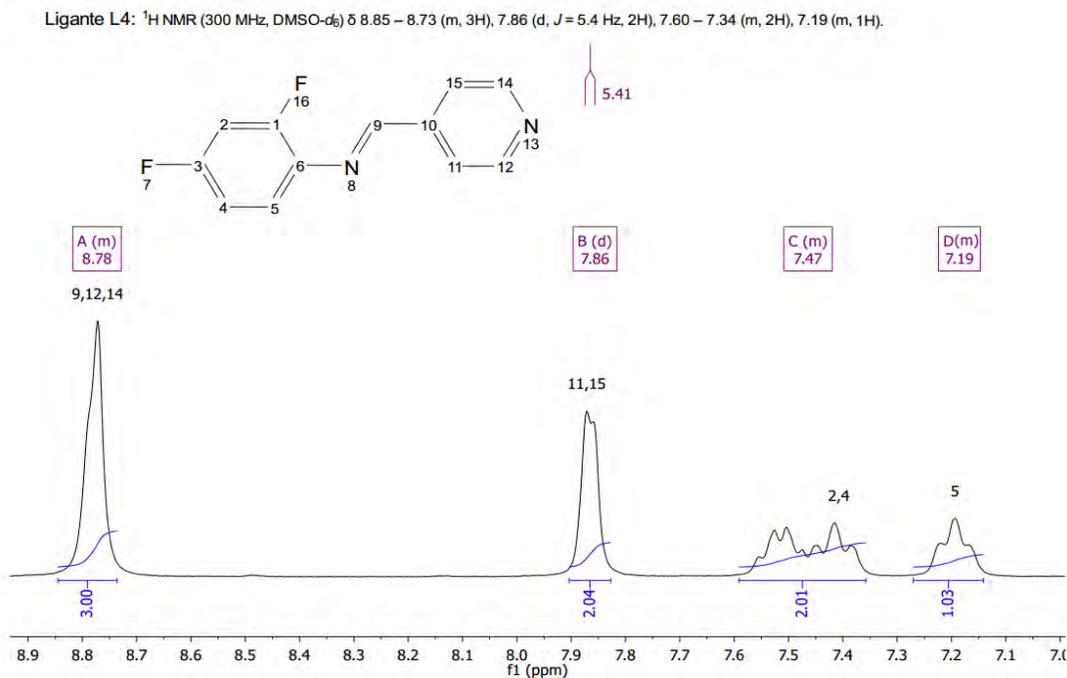
Ligante L2: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.42 (m, 2H).



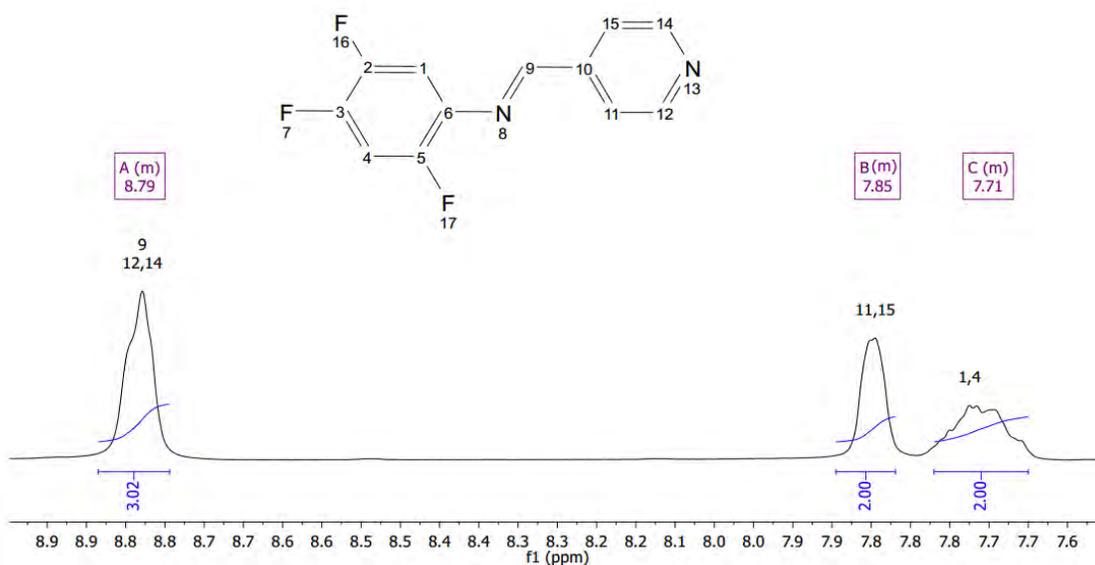
Espectro 3. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6). Ligante 2,3,4-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L3**).

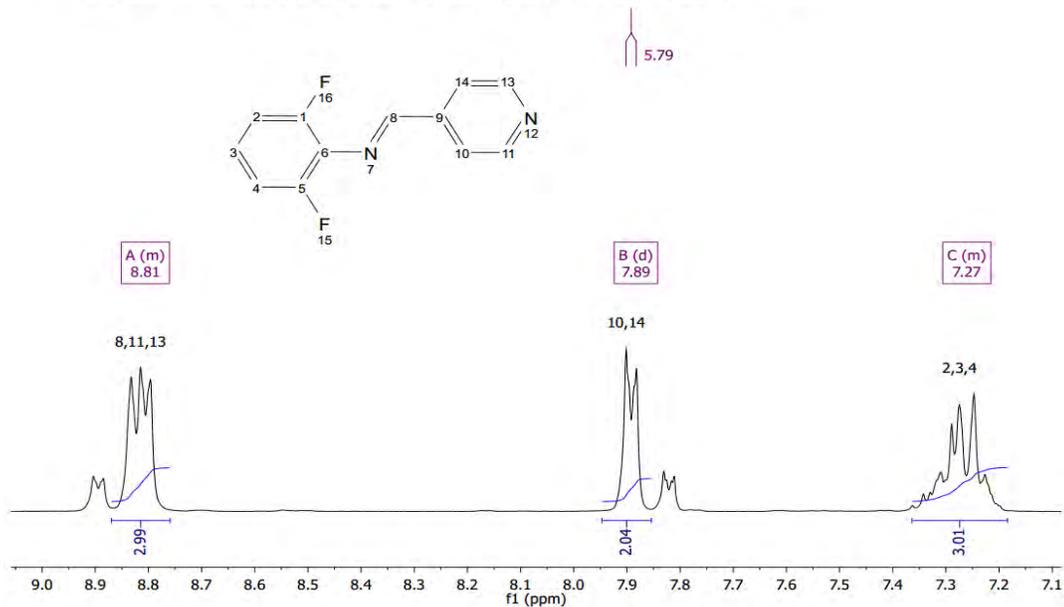
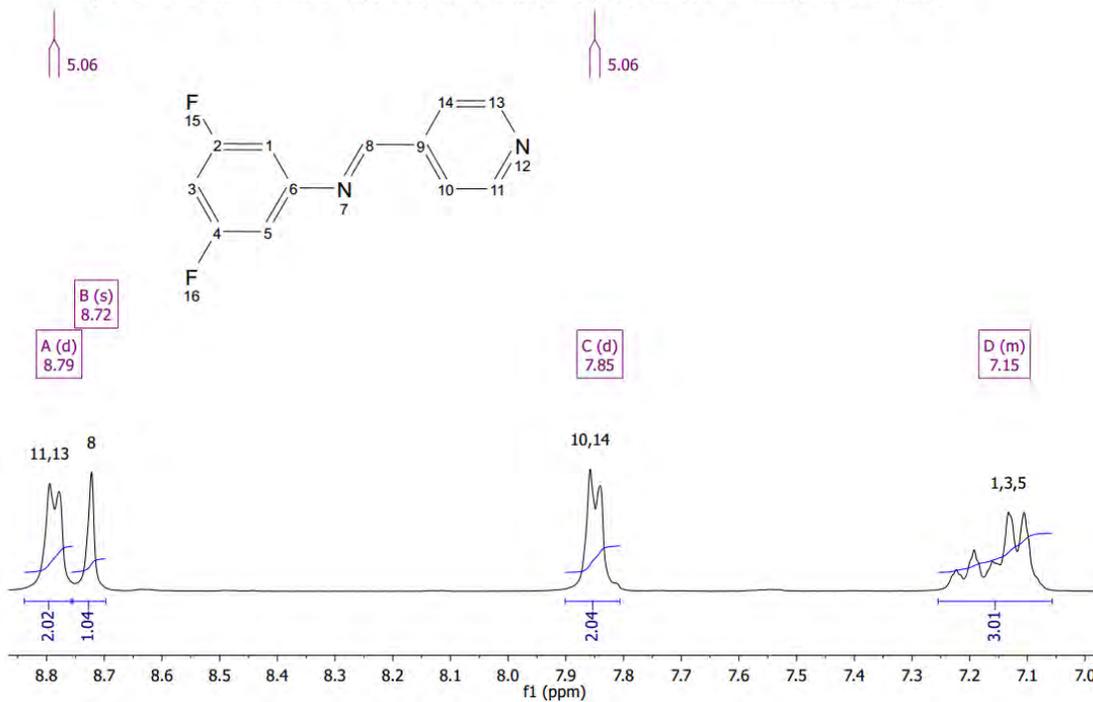
Ligante L3: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 – 8.74 (m, 3H), 7.87 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.49 – 7.25 (m, 2H).



**Espectro 4. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6). Ligante 2,4-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L4**).****Espectro 5. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6). Ligante 2,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L5**).**

Ligante L5: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 – 8.74 (m, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.79 – 7.63 (m, 2H).



**Espectro 6. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6). Ligante 2,6-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L6**).**Ligante L6: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 – 8.76 (m, 3H), 7.89 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.38 – 7.18 (m, 3H).**Espectro 7. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6). Ligante 3,5-difluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L7**).**Ligante L7: ^1H NMR (301 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.28 – 7.04 (m, 3H).



10.1.6. Difracción de Rayos X.

Ligante 4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L1).

Identification code	441VMJ14 (Solved by: Rubén A. Toscano)	
Project Title	4F-4py	
Empirical formula	C ₁₂ H ₉ F N ₂	
Formula weight	200.21	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 11.242(2) Å	$\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 11.222(2) Å	$\beta = 107.245(7)^\circ$
	<i>c</i> = 8.3283(14) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1003.5(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.325 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.093 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	416	
Crystal size / colour / shape	0.419 x 0.317 x 0.108 mm / yellow / prism	
Theta range for data collection	2.625 to 27.102°	
Index ranges	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 14, -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14, -10 ≤ <i>l</i> ≤ 10	
Reflections collected	13847	
Independent reflections	2206 [<i>R</i> (int) = 0.0171]	
Completeness to theta = 25.242°	99.4 %	
Measurement device	Bruker D8 Venture κ-geometry diffractometer 208039-01	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9900 and 0.9618	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	
Data / restraints / parameters	2206 / 0 / 136	
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.026	
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0387, <i>wR</i> 2 = 0.1078	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0450, <i>wR</i> 2 = 0.1132	
Largest diff. peak and hole	0.151 and -0.118 e.Å ⁻³	

**Ligante 3,4,5-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L2).**

Identification code	501VMJ15
Empirical formula	C ₁₂ H ₇ F ₃ N ₂
Formula weight	236.20
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 8.5605(5) Å α = 90°. b = 11.1484(8) Å β = 91.242(4)°. c = 11.1553(8) Å γ = 90°.
Volume	1064.37(12) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.474 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.126 mm ⁻¹
F(000)	480
Crystal size	0.430 x 0.298 x 0.212 mm ³
Theta range for data collection	2.583 to 25.354°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 13, -13 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	4416
Independent reflections	1937 [R(int) = 0.0950]
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1937 / 0 / 155
Goodness-of-fit on F ²	1.061
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0478, wR2 = 0.1259
R indices (all data)	R1 = 0.0822, wR2 = 0.1501
Extinction coefficient	0.017(4)
Largest diff. peak and hole	0.176 and -0.199 e.Å ⁻³

**Ligante 2,3,4-trifluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante L3).**

Identification code	368vmj15
Empirical formula	C ₁₂ H ₇ F ₃ N ₂
Formula weight	236.20
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 6.8347(4) Å α = 90°. b = 22.6037(14) Å β = 110.276(2)°. c = 7.2516(5) Å γ = 90°.
Volume	1050.88(12) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.493 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.128 mm ⁻¹
F(000)	480
Crystal size	0.368 x 0.367 x 0.200 mm ³
Theta range for data collection	3.177 to 25.328°.
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -26 ≤ k ≤ 27, -8 ≤ l ≤ 8
Reflections collected	13685
Independent reflections	1921 [R(int) = 0.0857]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1921 / 0 / 155
Goodness-of-fit on F ²	1.093
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0437, wR2 = 0.1158
R indices (all data)	R1 = 0.0503, wR2 = 0.1214
Extinction coefficient	0.084(8)
Largest diff. peak and hole	0.203 and -0.272 e.Å ⁻³



10.2. Caracterización de cocrystalos sintetizados

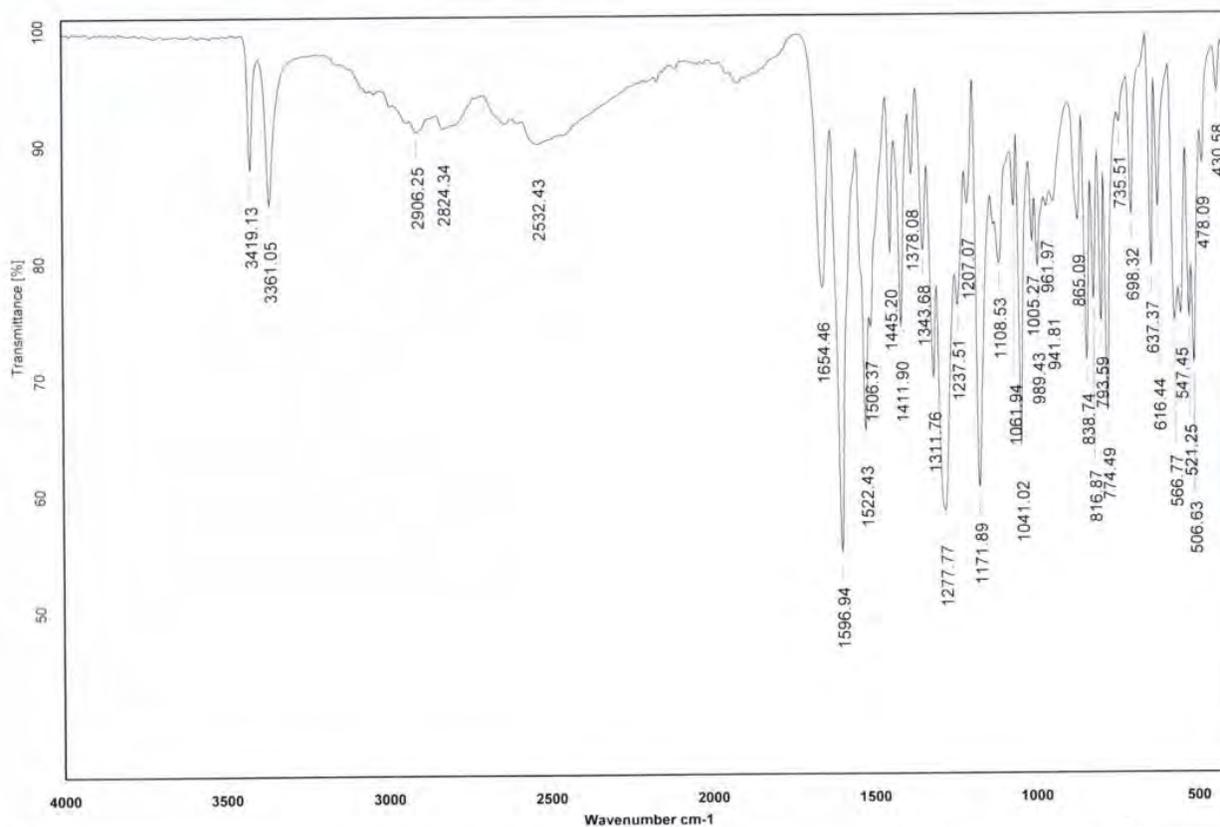
10.2.1. Espectroscopia de Infrarrojo

Espectro de Infrarrojo 8. Compuesto *L2-NH-CH₃*



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-005_15\2629.0

Dr.J.Valdes

F1-NH-Fus

ATR

RPM

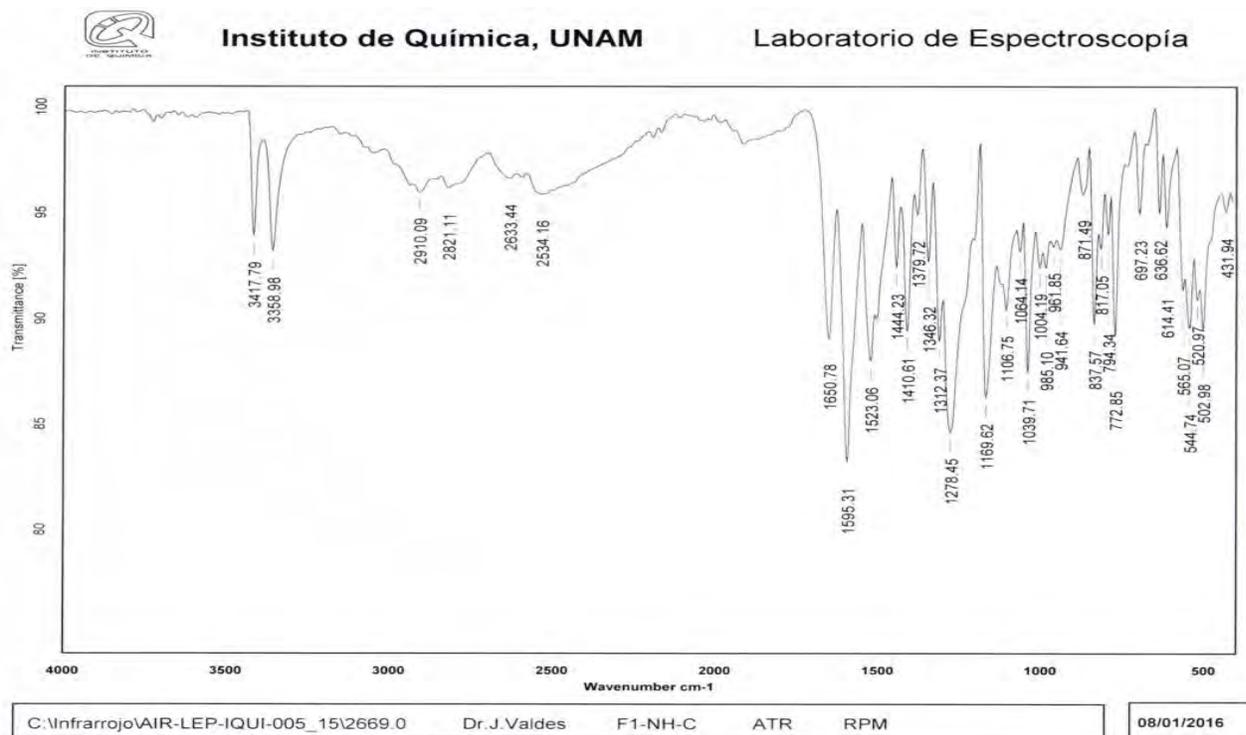
01/12/2015



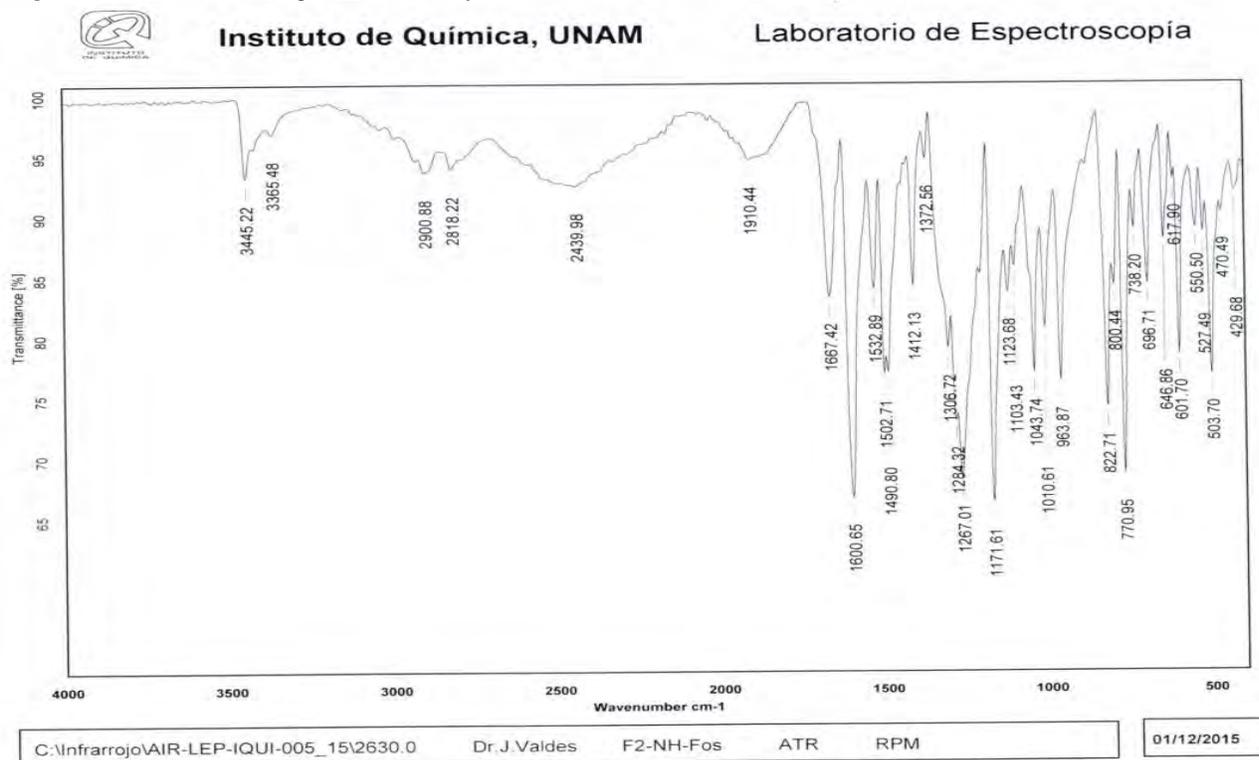
10. APÉNDICES

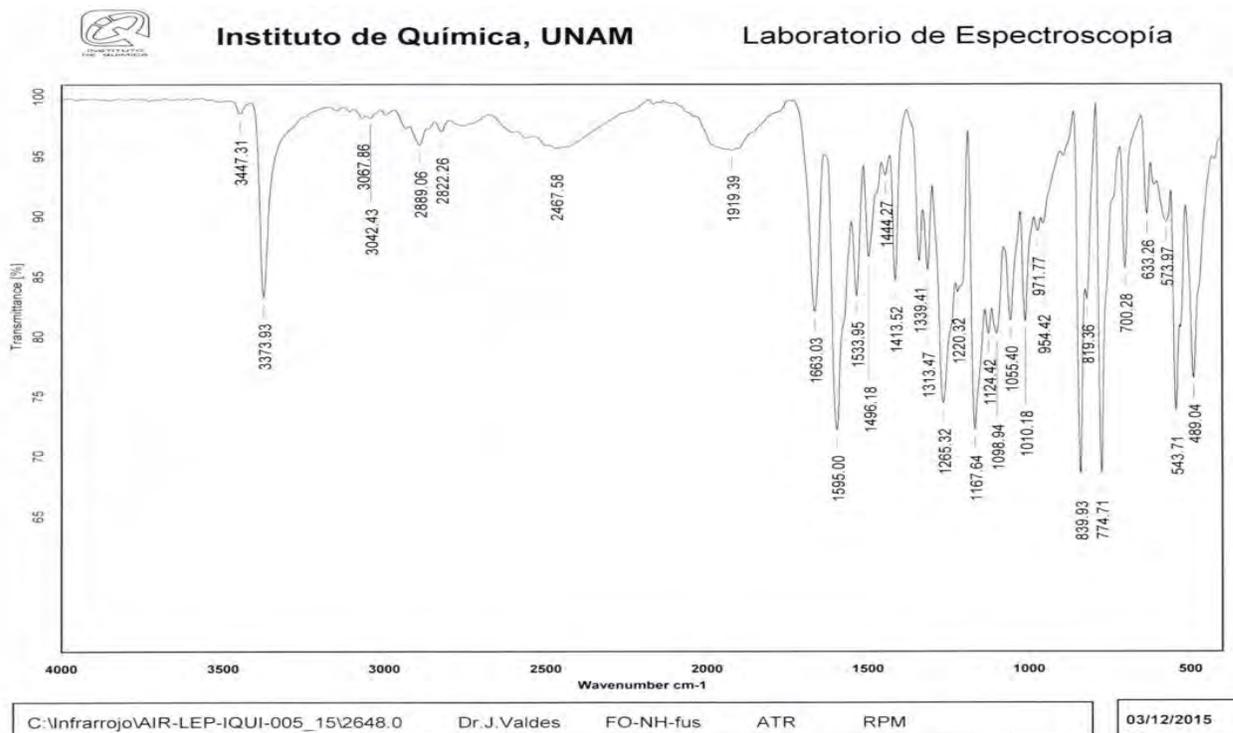
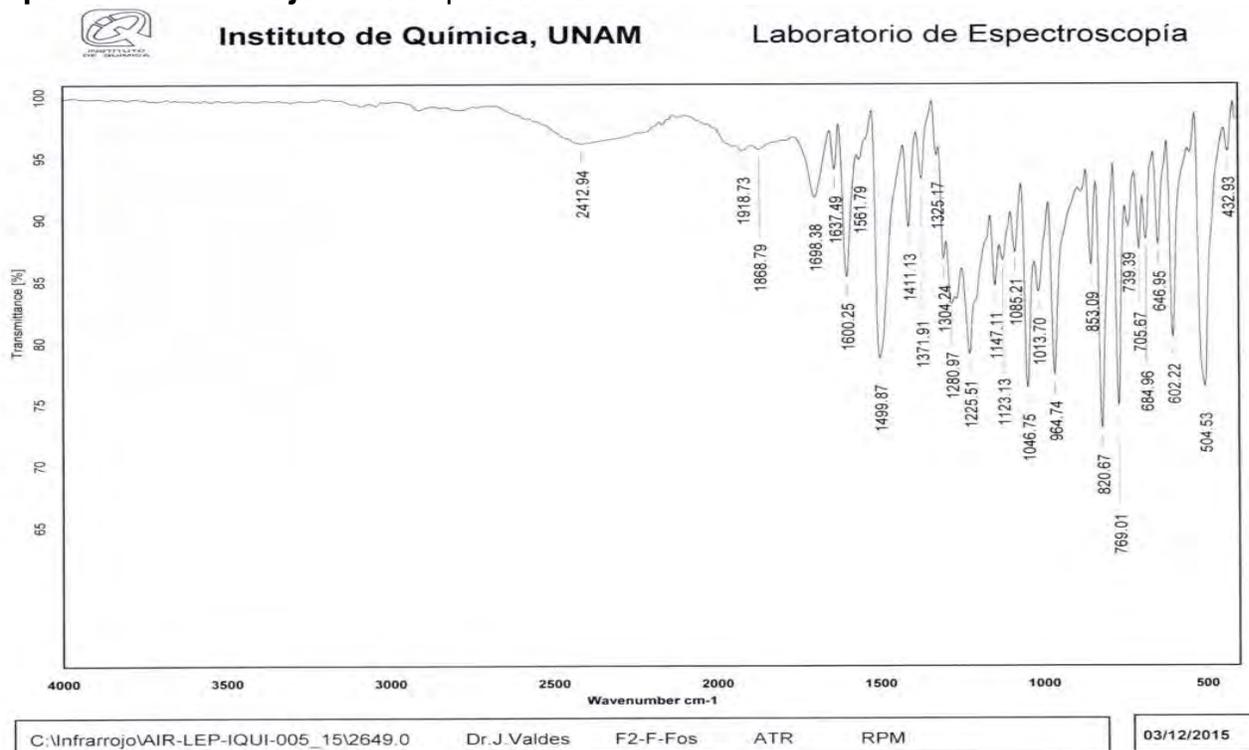


Espectro de Infrarrojo 9. Compuesto *L2-NH-CH₃* cristales



Espectro de Infrarrojo 10. Compuesto *L3-NH-CH₃*



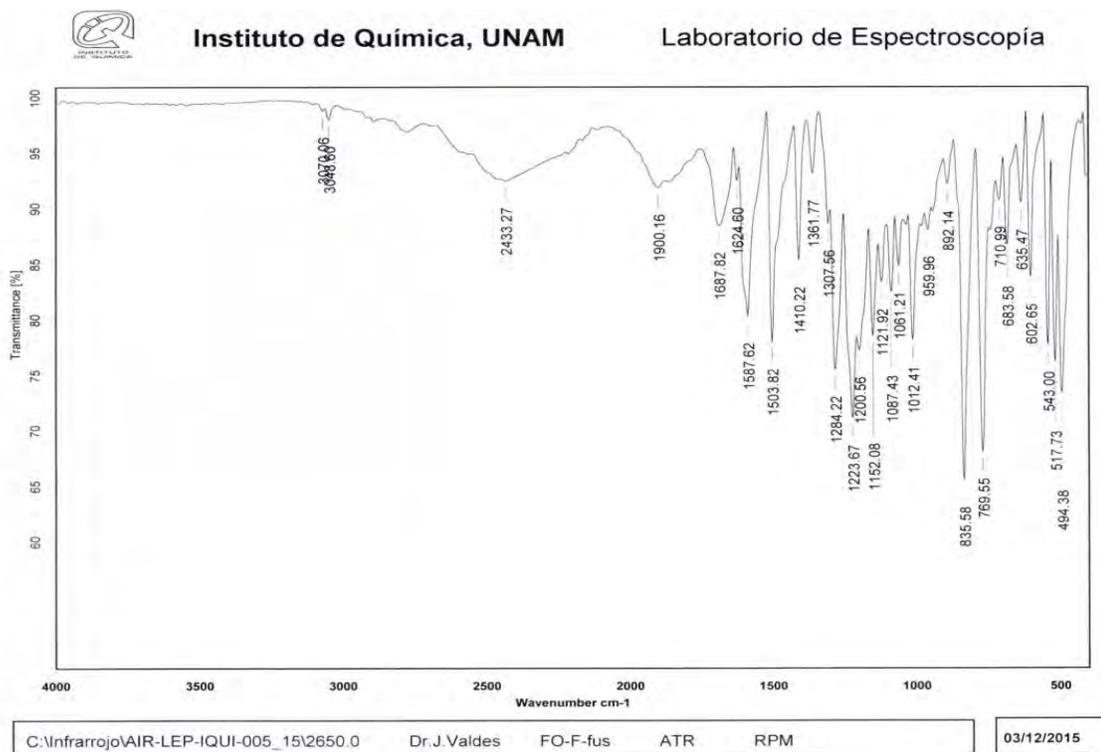
Espectro de Infrarrojo 11. Compuesto *L1-NH-CH₃*Espectro de Infrarrojo 12. Compuesto *L3-F*



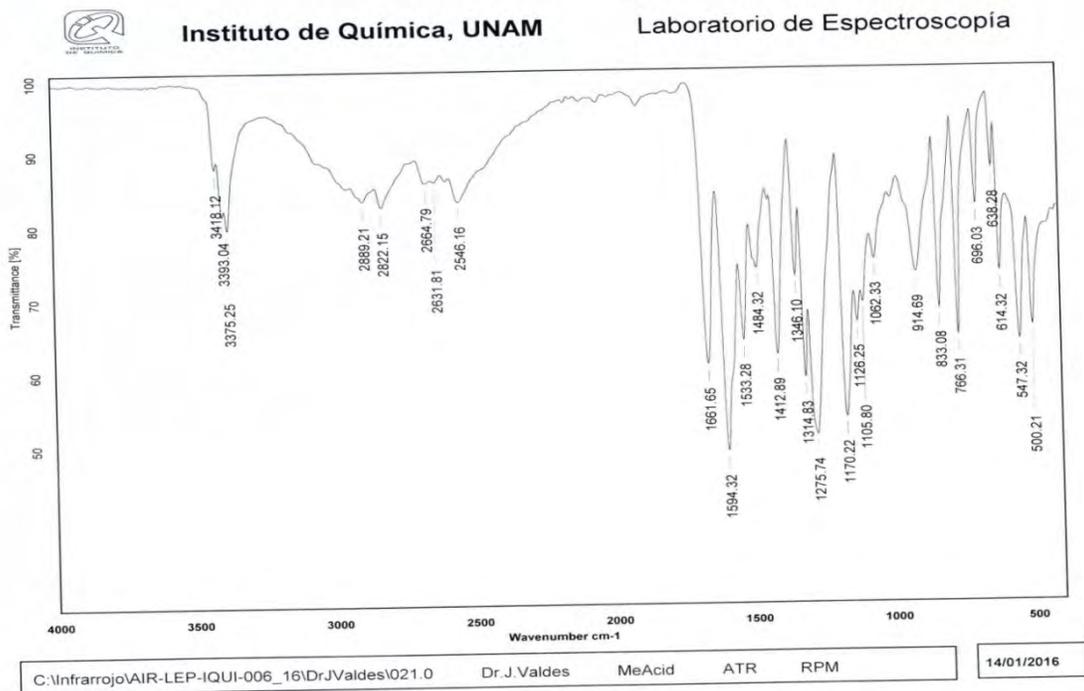
10. APÉNDICES



Espectro de Infrarrojo 13. Compuesto *L1-F*

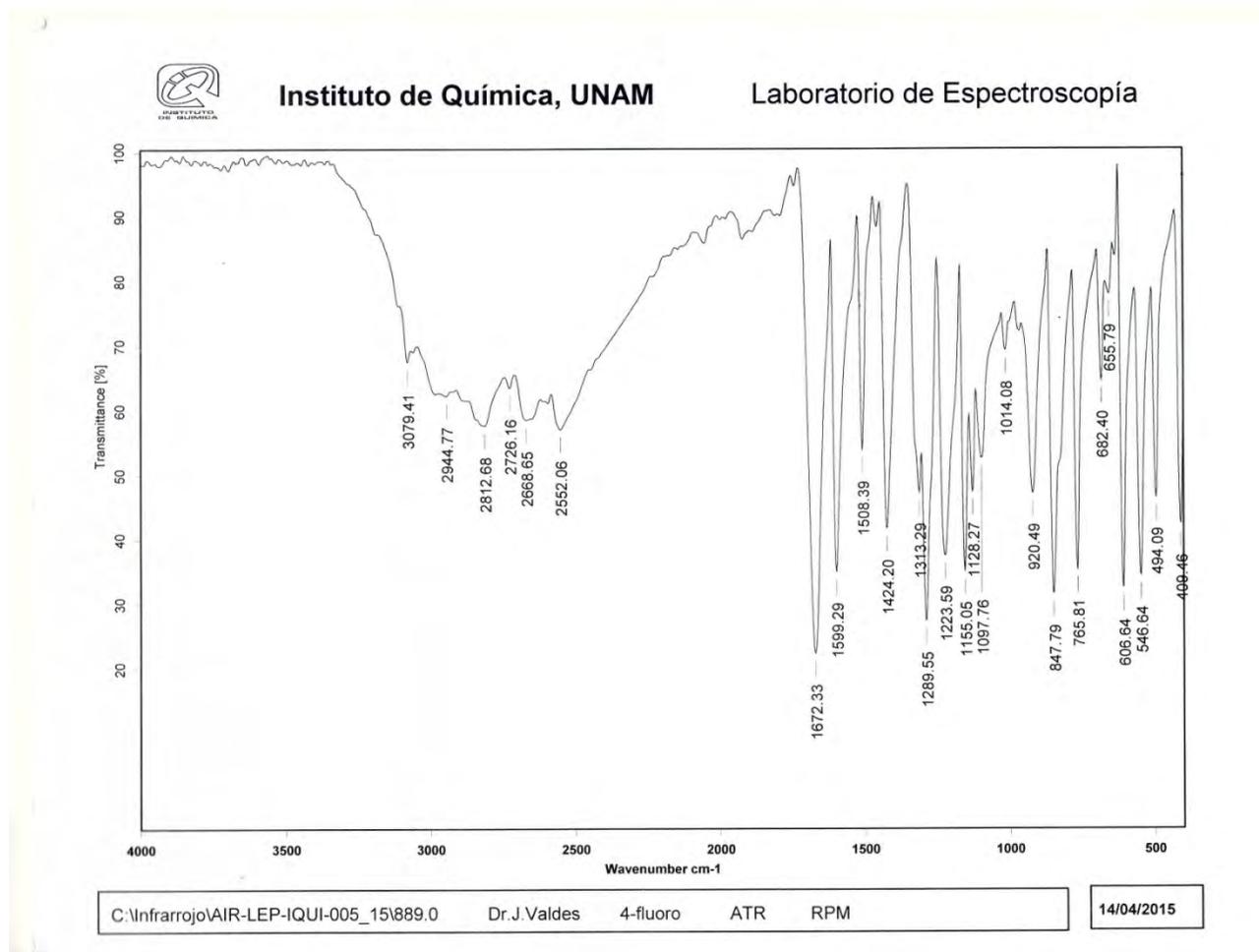


Espectro de Infrarrojo 14. Ácido 4-metilaminobenzoico





Espectro de Infrarrojo 15. Ácido 4-fluorobenzoico.





10.2.2. Difracción de Rayos X

Compuesto *L2-NH-CH₃*

Table 1. Crystal data and structure refinement for **F1-NH**.

Identification code	129VMJ16	
Empirical formula	C ₂₈ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₄	
Formula weight	538.52	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 10.4720(3) Å	α = 90°.
	b = 31.2913(7) Å	β = 112.4250(10)°.
	c = 8.6012(2) Å	γ = 90°.
Volume	2605.33(11) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.373 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.108 mm ⁻¹	
F(000)	1120	
Crystal size	0.296 x 0.174 x 0.094 mm ³	
Theta range for data collection	2.104 to 25.384°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -37 ≤ k ≤ 33, -10 ≤ l ≤ 10	
Reflections collected	23399	
Independent reflections	4777 [R(int) = 0.0701]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4777 / 4 / 366	
Goodness-of-fit on F ²	1.037	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0537, wR2 = 0.1215	
R indices (all data)	R1 = 0.0883, wR2 = 0.1434	
Largest diff. peak and hole	0.326 and -0.278 e.Å ⁻³	