



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE TETRAFENILETILENOS FUNCIONALIZADOS Y EVALUACIÓN DE
SU COCRISTALIZACIÓN MEDIANTE ENLACES DE HALÓGENO E
HIDRÓGENO**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. EVA MARÍA DE JESÚS MARTÍNEZ AHUMADA

DR. BRAULIO VÍCTOR RODRÍGUEZ MOLINA
INSTITUTO DE QUÍMICA

CDMX, NOVIEMBRE, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Este trabajo se realizó en el Laboratorio 1-6 del Departamento de Química Orgánica, en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la tutela del Dr. Braulio V. Rodríguez Molina, con apoyo financiero del proyecto CONACyT Ciencia básica 238913, así como la beca otorgada por Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACyT con número de registro 604102.

Parte de los resultados de este proyecto fueron presentados en el Simposio Interno del Instituto de Química, que se llevó a cabo el 15 y 16 de junio de 2017 con el cartel *“Modulación de la fluorescencia en el estado sólido de derivados de tetrafeniletileno por cocrystalización mediante mecanosíntesis”*.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dra. América Rosalba Vázquez Olmos	CCADET, UNAM
Vocal	Dr. Ernesto Rivera García	Instituto de Investigaciones de Materiales, UNAM
Vocal	Dr. Jorge Tiburcio Báez	CINVESTAV, IPN
Secretario	Dr. Diego Solís Ibarra	Instituto de Investigaciones de Materiales, UNAM

Q. Eva María de Jesús Martínez Ahumada
Sustentante

Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina
Tutor

Dedicado a Leonardo, María José y Alfredo
Mis tres amores



You're going to reap just what you sow

L.R.

AGRADECIMIENTOS

Al programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México UNAM.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACyT por la beca de maestría otorgada (No. De becario 604102).

Al Dr. Braulio Rodríguez Molina por la asesoría otorgada para llevar a cabo el presente proyecto durante mi estancia en su laboratorio.

A mis sinodales: el Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib, la Dra. América Rosalba Vázquez Olmos, el Dr. Ernesto Rivera García, el Dr. Jorge Tiburcio Báez y el Dr. Diego Solís Ibarra por las valiosas aportaciones realizadas al presente proyecto.

A los técnicos académicos del Instituto de Química de la UNAM:

Al M. en C. Simón Hernández Ortega y al Dr. Rubén Alfredo Toscano por la paciencia otorgada en la capacitación del taller de determinación y refinamiento de estructuras, así como el apoyo en la colección de datos cristalográficos.

A la M. en C. Elizabeth Huerta Salazar y Q. María de los Ángeles Peña Ortiz por su apoyo y capacitación en la técnica de Resonancia Magnética Nuclear.

A los técnicos del LANCIC-IQ: Dra. Marisol Reyes Lezama, M. en C. Mayra León Santiago y M. en C. Everardo Tapia Mendoza por los análisis de Micro-ATR-FTIR.

A los técnicos del LANCIC-IIE: Dra. Nora A. Pérez Castellanos e Ing. Adrián Malaquías García por los análisis de microscopía óptica.

A la Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya por los análisis y capacitación en espectroscopía de Infrarrojo.

A la Dra. María del Carmen García González por la capacitación en espectrometría de masas.

A los técnicos académicos del Centro Conjunto de Investigaciones en Química Sustentable UAEM-UNAM:

A la M. en C. Alejandra Núñez Pineda por el apoyo y capacitación en los análisis térmicos y al Dr. Uvaldo Hernández Balderas por la difracción de rayos X de polvos.

Al Dr. Arian Espinoza Roa, al Q. Julio Morán Muñoz y al M. en C. Abraham Colin Molina por los análisis de difracción de rayos X de polvos realizados en el IIM-UNAM.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	1
RESUMEN	4
1. ANTECEDENTES.....	6
1.1 INGENIERIA DE CRISTALES.....	6
1.1.1. ENLACE DE HALÓGENO	9
1.1.2. ENLACE DE HIDRÓGENO	12
1.1.3. APILAMIENTO π - π	14
1.1.4. COCRISTALES	16
1.1.1. FLUORESCENCIA EN MOLÉCULAS ORGÁNICAS.....	20
1.2. MODIFICACIONES SUPRAMOLECULARES EN FLUORÓFOROS ORGÁNICOS	23
1.2.1. MECANOFLUOROCROMISMO	26
2. HIPÓTESIS.....	30
3. OBJETIVO GENERAL.....	32
3.1. PARTICULARES.....	32
4. METODOLOGÍA.....	34
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
5.1. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE TFE	36
5.1.1. CARACTERIZACIÓN	38
5.2. EXPLORACIÓN DE COCRISTALIZACIÓN POR MECANOSÍNTESIS.....	42
5.2.1. CONDICIONES DE MOLIENDA.....	42
5.3. ESTUDIOS DE COCRISTALIZACIÓN EMPLEANDO ENLACES DE HALÓGENO.....	45
5.3.1. TETRAKIS(4-NITROFENIL)ETILENO	45
5.4. CARACTERIZACIÓN DEL COCRISTAL.....	51
5.4.1. DIFRACCION DE RAYOS X DE MONOCRISTAL	51

5.4.2. ANÁLISIS TÉRMICOS / MICROSCOPIA EN PLATINA DE CALENTAMIENTO	60
5.4.3. MICROSCOPIA DE IR.....	65
5.4.4. FLUORESCENCIA EN ESTADO SÓLIDO	69
5.5. ESTUDIOS DE COCRISTALIZACIÓN EMPLEANDO ENLACES DE HIDRÓGENO.....	73
5.5.1. TETRAKIS(4-AMINOFENIL)ETILENO	73
5.5.2. TETRAKIS(4-ACETILAMINOFENIL)ETILENO.....	75
5.5.3. 4-(1,2,3-TRIFENILVINIL)ACETANILIDA.....	78
6. RESUMEN.....	83
7. CONCLUSIONES	83
8. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	85
ANEXO I.....	97
ESPECTROS DE RMN DE ¹ H Y ¹³ C.....	97
ANEXO II.....	104
ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICOS	104
ANEXO III.....	106
ANÁLISIS DE IR COMPLEMENTARIOS	106
ANEXO IV	106
FLUORESCENCIA.....	106

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

°	Grados
°C	Grados Celsius
¹³ C	Carbono-13
¹ H	Hidrógeno
Å	Angstroms
AcOEt	Acetato de etilo
ACQ	Aggregation-Caused Quenching
AIE	Aggregation-Induced Emission
APPP	1-acetil-3-fenil-5-(1-pirenil)-pirazolina
ATF	Ácido tereftálico
ATR	Attenuated Total Reflectance
BZQ	Benzoquinona
CDCl ₃	Cloroformo
CH ₃ CN	Acetonitrilo
cm	Centímetros
cm ⁻¹	Centímetros a la -1, unidad de frecuencia
d	Distancia menor en enlace de hidrógeno Señal doble (RMN)
D	Distancia mayor en enlace de hidrógeno
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2] octano
DART	Direct Analysis in Real Time
DBB	Dibromobenceno
DBTFB	Dibromotetrafluorobenceno
DIB	Diiodobenceno
DITFB	Diiodotetrafluorobenceno
DCM	Diclorometano
DFA	Difenilacetileno
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EM	Espectrometría de masas
EtOH	Etanol
g	Gramos
HQ	Hidroquinona
HSM	Hot Stage Microscopy
IR	Infrarrojo
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
kcal	Kilocalorías
LAG	Liquid-Assisted Grinding
m	Señal múltiple

mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
μL	Microlitros
mL	Mililitros
μm	Micrometros
mm	Milímetros
mmol	Milimol
mol	Mol
nm	Nanómetro
ns	Nanosegundo
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
ppm	Partes por millón
PDXR	Powder X-Ray Diffraction
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rpm	Revoluciones por minuto
s	Segundos
S_n	Estado de espín electrónico singlete
SDXR	Single Diffraction X-Ray
t	Señal triple
t. a.	Temperatura ambiente
T_n	Estado de espín electrónico triplete
TFE	Tetrafeniletileno
TGA	Thermal Gravimetric Analysis
THF	Tetrahidrofurano
ua	Unidades arbitrarias
UV	Ultravioleta
vas	Estiramiento asimétrico
vs	Estiramiento simétrico
$v_s(r)$	Potencial de superficie
X	Halógeno
Z'	Unidad asimétrica
θ	Ángulo
δ	Desplazamiento químico (RMN)
δ	Flexión simétrica en el plano (IR)
ρ	Flexión asimétrica en el plano
Φ_F	Rendimiento cuántico de fluorescencia

RESUMEN

RESUMEN

El presente trabajo describe los resultados más sobresalientes de la síntesis de una familia de derivados de tetrafeniletileno (TFE), la cual es una molécula con propiedades de emisión inducida por agregación (AIE). Se describe la caracterización estructural de dichas moléculas, así como su uso en mecanosíntesis y en disolución, para dar paso a la formación de cocristales formados por enlaces supramoleculares direccionales, como son los enlaces de halógeno e hidrógeno.

Los sólidos resultantes se caracterizaron por diversas técnicas espectroscópicas en estado sólido (IR, Difracción de Rayos X, DSC, TGA y Fluorescencia en Estado Sólido). Como resultado, fue posible la formación de un cocrystal entre un derivado nitroaromático y moléculas de un derivado iodoaromático, unidos mediante enlaces de halógeno tipo II $\text{N-O}\cdots\text{I-C}$, como se aprecia en la Figura 1. Dicho cocrystal tiene un rendimiento cuántico de fluorescencia de 31%, lo que representa un aumento de 14% comparado con el derivado nitrado de TFE puro. Además, el cocrystal presenta un desplazamiento hipsocrómico de 38 nm. Estos resultados se explican mediante un análisis estructural del cocrystal, así como experimentos de análisis térmico y espectroscopía de IR.

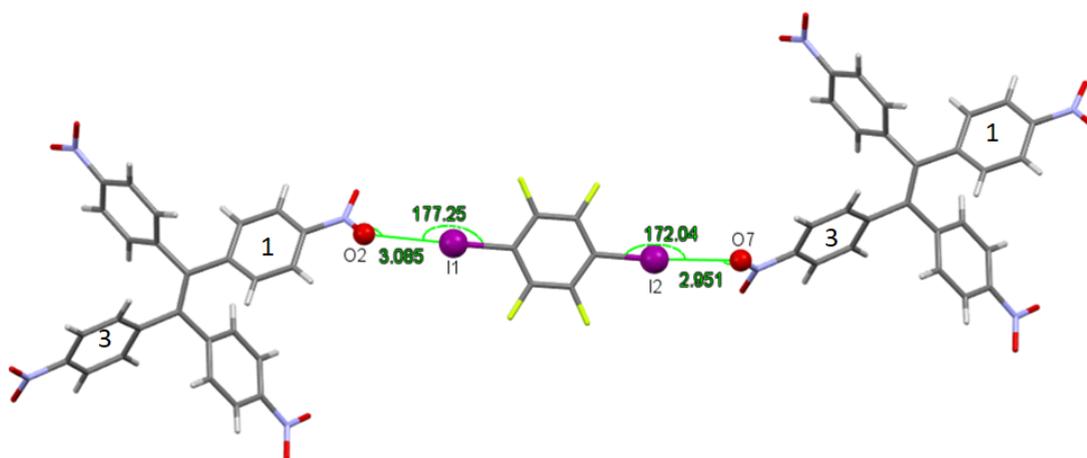


Figura 1. Enlaces de halógeno presentes en la estructura cristalina del cocrystal.

ANTECEDENTES

1. ANTECEDENTES

1.1 INGENIERIA DE CRISTALES

El término fue sugerido por primera vez en 1955 por Ray Pepinsky,¹ quien mencionó que *la cristalización de iones orgánicos en iones complejos que contienen metales de tamaño, carga y solubilidad adecuados, derivan en estructuras con celdas y simetría determinadas principalmente por el empaquetamiento de los iones metálicos y que éstas pueden ser en gran medida controlables, permitiendo así, “diseñar” cristales con propiedades deseadas.* Posteriormente, en 1971 el químico alemán Gerhard Schmidt introdujo este término en la literatura química al mencionar que el desarrollo racional de la física y química en el estado sólido debe basarse principalmente en el estudio del empaquetamiento molecular y consideró la *Ingeniería de Cristales* como una de las etapas para producir una teoría del estado sólido en moléculas orgánicas.²

Estas primeras ideas permitieron la evolución de una teoría general de las estructuras cristalinas. Actualmente, la Ingeniería de Cristales se define como *la comprensión de las interacciones moleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y el uso de este conocimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas;*³ en otras palabras, es la disciplina que estudia el diseño y síntesis de materiales cristalinos con funciones específicas y por ello es considerada una rama multidisciplinaria.

Para poder estudiar los sólidos orgánicos a profundidad (relación estructura-propiedad) es necesario conocer las interacciones intermoleculares que estabilizan un arreglo cristalino, estos estudios recaen en la Química Supramolecular, considerada por Jean-Marie Lehn como *La Química del ensamblaje molecular y del*

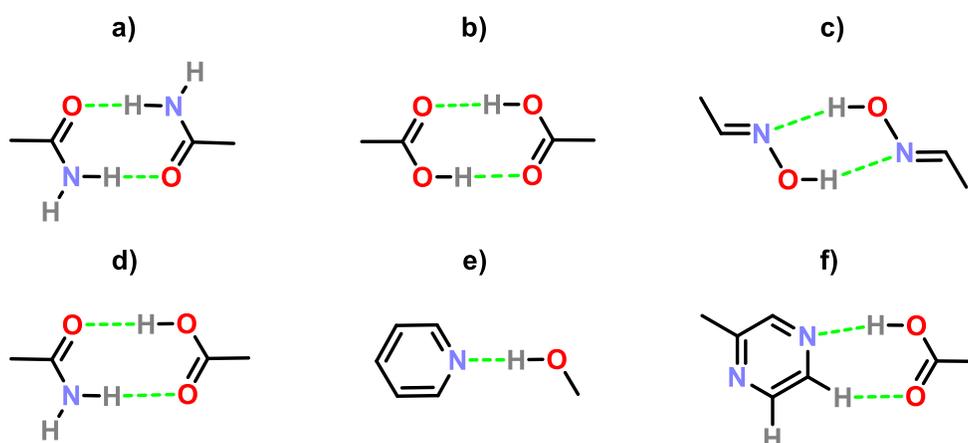
¹ a) Pepinsky, R. *Phys. Rev.* **1955**, *100*, 971. b) Braga D. *Chem. Commun.*, **2003**, 2751.

² Schmidt, G. M. J., *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *27*, 647.

³ a) Desiraju, G. R. *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*, Elsevier Scientific. Amsterdam; New York. **1989**. b) Desiraju, G. R.; Vittal, J. J.; Ramanan, A. “Crystal Engineering” en *Crystal Engineering A Textbook*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. Singapore. **2011**.

enlace intermolecular,⁴ la cual tiene por objetivo el estudio y construcción de sistemas complejos a partir de componentes unidos por fuerzas intermoleculares. Para lograr esto, se apela al reconocimiento molecular que se da entre ellas, siendo el reconocimiento de naturaleza complementaria.⁵ En 1995, Desiraju le dió al reconocimiento molecular el término de *sintón supramolecular*, por analogía con el descrito en síntesis orgánica por Elias J. Corey en 1967,⁶ describiéndolo como *unidades estructurales dentro de las supramoléculas (cristales), que pueden formarse o ensamblarse mediante interacciones intermoleculares*. Los sintones supramoleculares existen en dos formas: homosintones que están formados por interacciones entre dos o más grupos funcionales idénticos, como los dímeros de amidas, ácidos carboxílicos, aldoximas, etc. (Esquema 1 a-c), y heterosintones, compuestos por diferentes grupos funcionales complementarios como ácido carboxílico-amida, hidroxil-nitrógeno aromático o ácido carboxílico-nitrógeno aromático (Esquema 1 d-f).⁷ Con esta definición Desiraju marcó analogías significativas entre la química orgánica y la química supramolecular que a manera de resumen se enlistan en la Tabla 1.

Esquema 1. (a, b, c) Homosintones Supramoleculares y (d, e, f) Heterosintones Supramoleculares.



⁴ Lehn, J.-M., *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 871.

⁵ Lehn, J.-M., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 151.

⁶ Desiraju, G. R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2311.

⁷ a) Shattock, T. R.; Arora, K. K.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 4533. b) Adalder, T. K.; Sankolli, R.; Dastidar, P. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2533.

Tabla 1. Analogías entre la Química molecular (orgánica) y la Química Supramolecular.³

QUÍMICA MOLECULAR	QUÍMICA SUPRAMOLECULAR
Átomo	Molécula
Enlace covalente	Enlace intermolecular
Molécula	Cristal
Síntesis	Ingeniería de cristales
Sintón	Sintón supramolecular
Isómero	Polimorfo
Estado de transición	Nucleación
Reacción	Cristalización

Una manera sencilla de visualizar estos conceptos es empleando cristales orgánicos que, por definición tienen iones, moléculas o átomos localizados en una disposición periódica y compacta, en donde los componentes se encuentran en contacto mediante interacciones no covalentes, formando una estructura microscópica ordenada, como el ejemplo de la Figura 2.

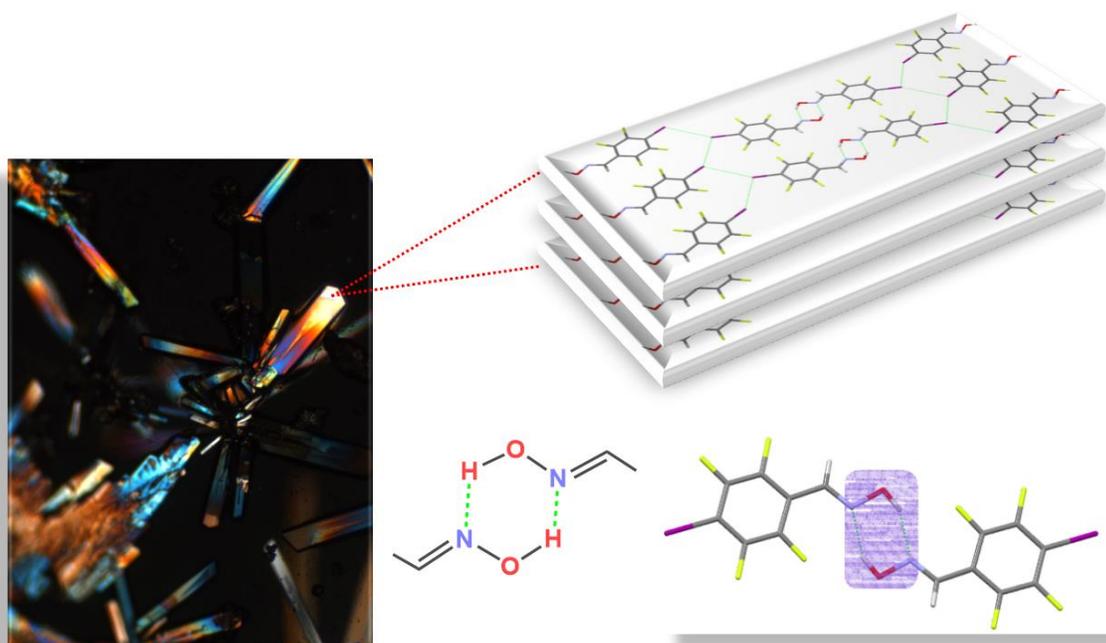


Figura 2. Representación de un cristal formado gracias al homosintón supramolecular con enlaces de hidrógeno que se da entre los sitios de aldoxima. (adaptado de la referencia 8).

Aquí, la molécula de *2,3,5,6-tetrafluoro-4-iodo-aldoxima* presenta interacciones intermoleculares de enlaces de hidrógeno y halógeno (homosintones supramoleculares), los cuales se repiten periódicamente formando láminas apiladas entre sí, para dar paso al cristal (estructura supramolecular).⁸ Por ello, a los cristales se les considera como los sistemas supramoleculares por excelencia con un nivel de precisión extraordinario.⁹

Las interacciones que generan estas estructuras cristalinas son débiles comparadas con los enlaces covalentes que están presentes en la formación de una molécula. La mayoría de los enlaces covalentes se encuentran en el rango de 75 a 125 kcal mol⁻¹ mientras que en la formación de un cristal los enlaces supramoleculares tienen rangos de 1 a 80 kcal mol⁻¹ aproximadamente.¹⁰ Dado que las principales interacciones son las fuerzas de Van der Waals, ion-ion, ion-dipolo, enlaces de hidrógeno, halógeno y apilamientos π - π , a continuación se describen brevemente algunas de ellas.

1.1.1. ENLACE DE HALÓGENO

En algunas moléculas que contienen enlaces covalentes C-X (X= Cl, Br, y I), con entornos moleculares y diferencias de electronegatividad significativas, los pares de electrones no compartidos de los halógenos forman un “cinturón” de potencial electrostático negativo en la región ecuatorial perpendicular al enlace C-X y una región positiva en la posición más externa a su superficie centrada alrededor del eje C-X.¹¹ La región positiva fue nombrada por Peter Politzer y colaboradores como el agujero sigma.¹² Este comportamiento se puede ejemplificar en los halometanos CF₃X mostrados en la Figura 3, donde el potencial electrostático tiene regiones

⁸ Aakeröy, C. B.; Fasulo, M.; Schultheiss, N.; Desper J.; Moore, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13772.

⁹ Dunitz, J. D., *Pure Appl. Chem.*, **1991**, *63*, 177.

¹⁰ Steed, J. W.; Atwood, J. L.; *Supramolecular Chemistry*. 2nd Edition. **2009**. John Wiley & Sons, Ltd.

¹¹ Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 2478.

¹² Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P., *J. Mol. Model*, **2007**, *13*, 291.

electrofílicas (rojas) y nucleofílicas (cinturón azul) en el halógeno. El agujero sigma es mayor al aumentar la polarizabilidad del halógeno $F < Cl < Br < I$ y, al ser de naturaleza electrofílica, puede interactuar con sitios nucleofílicos de otras moléculas, por lo que esta interacción es conocida como enlace de halógeno.

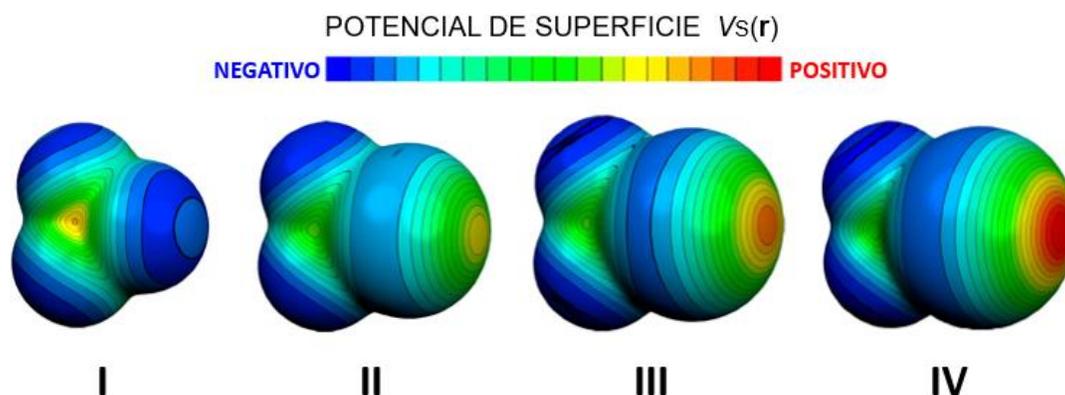


Figura 3. Comparación de los mapas de potencial electrostático de las moléculas I: CF_4 , II: CF_3Cl , III: CF_3Br y IV: CF_3I . Las regiones electrofílicas se representan de color rojo mientras que las nucleofílicas (cinturón) de color azul. (adoptado de la referencia 11).

De acuerdo con la definición de la IUPAC, un enlace de halógeno se produce cuando hay evidencia de una interacción atractiva neta entre una región electrofílica (agujero sigma), asociada con un átomo de halógeno en una entidad molecular $R-X$ y una región nucleofílica $Y-Z$ en otra, o la misma entidad molecular¹³ y se denota por medio de tres puntos $R-X \cdots Y-Z$ donde $R-X$ es el donador del enlace, mientras que $Y-Z$ es la proporción aceptora. La Tabla 2 ejemplifica algunos aceptores y donadores de este tipo de enlace.

Como se mencionó anteriormente, el agujero sigma está localizado en una posición específica del átomo X , lo que genera interacciones altamente direccionales, incluso mayores a las del enlace de hidrógeno, por ello también es una de las interacciones más utilizadas en ingeniería de cristales. Desiraju y R. Parthasarathy clasificaron al enlace halógeno-halógeno de tipo I cuando tiene interacciones simétricas (ángulos

¹³ Desiraju, G. R.; Ho, P. S.; Kloo, L.; Legon, A. C.; Marquardt, R.; Metrangolo, P.; Politzer, P.; Resnati, G.; Rissanen, K., *Pure & Appl. Chem.*, **2013**, 85, 1711.

de enlace R-X...Y-Z $\theta_1 = \theta_2$) y tipo II cuando la interacción es totalmente atractiva entre halógenos (dos ángulos, $\theta_1 \approx 90^\circ$ y $\theta_2 \approx 180^\circ$),¹⁴ lo anterior se ilustra en la Figura 4. Cabe destacar que sólo el tipo II es considerado formalmente como un enlace de halógeno, pues interactúa completamente el agujero sigma de X con una región nucleofílica de otra molécula, por el contrario, en el enlace tipo I la interacción entre estas regiones es mínima y surge por la cercanía del empaquetamiento cristalino.¹⁵ Es importante resaltar que en los enlaces de halógeno donde el aceptor no es un halógeno (O, N, π , etc.), el ángulo puede variar de 90° y 180° . Además de los ángulos que forma esta interacción entre donador y aceptor, existen otras características importantes a considerar, las cuales se enlistan a continuación:

- La distancia interatómica entre X y el nucleófilo Y debe ser menor a la suma de sus radios Van der Waals.
- La distancia del enlace covalente R-X es usualmente mayor cuando está presente el enlace de halógeno.
- La fuerza de enlace disminuye a medida que X es más electronegativo y la capacidad de R para sustraer electrones disminuye.

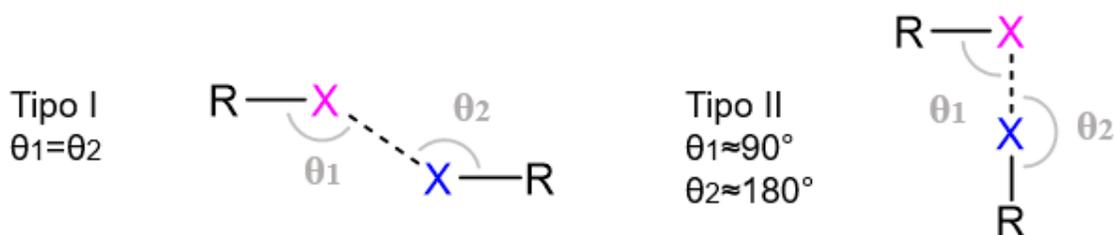


Figura 4. Parámetros geométricos para los dos tipos de enlaces halógeno-halógeno, donde X= átomo de halógeno donador (azul) y aceptor del enlace (rosa).

¹⁴ Desiraju, G. R.; Parthasarathy, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8725.

¹⁵ Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Desiraju, G. R., *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 2514.

Tabla 2. Ejemplos de donadores y aceptores del enlace de halógeno.

EJEMPLOS	
R-X	Moléculas diatómicas de halógeno (I ₂ , Br ₂ , ICl, ClF) Haloalcanos (CBr ₄ , CHI ₃ , C _n F _{2n+1} I) Haloarenos, haloheteroarenos (iodobenceno, halopiridina) Haloimidias (N-bromo o N-iodo succinimida)
Y	Pares solitarios en un átomo Sistemas π (dobles, triples enlaces, anillos aromáticos) Aniones (haluros)

1.1.2. ENLACE DE HIDRÓGENO

Es la interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno unido covalentemente a un átomo más electronegativo X-H (X= N, O, S), denominado donador del enlace y un grupo generalmente rico en densidad electrónica Y-Z (Y= O, N, S, electrones π) que actúa como aceptor del enlace.¹⁶ Generalmente, esta interacción es representada como X-H...Y-Z en donde los tres puntos hacen referencia al enlace intermolecular. Este enlace es una de las interacciones más utilizadas en ingeniería de cristales, ya que su fuerza y alta direccionalidad proporcionan estabilidad a la estructura cristalina. El enlace se describe generalmente en términos de d (distancia H...Y), D (distancia X...Y) y θ (ángulo X-H-Y), estos parámetros se ilustran en la Figura 5. De acuerdo con estos parámetros, el carácter electrostático tiene variaciones significativas. En consecuencia, puede haber tres tipos de enlace de hidrógeno¹⁷ a saber: muy fuertes, en donde el carácter covalente es pronunciado y la distancia X-H y H...Y es comparable; fuertes, en los que el carácter electrostático es dominante y débiles donde la interacción tiene una naturaleza de fuerzas de Van der Waals. Debido a que la energía de estos enlaces abarca una gran escala (0.25 a 40 kcal/mol aproximadamente), en la Tabla 3 se enlistan algunos ejemplos del enlace, así como las propiedades geométricas y energías para cada clasificación.

¹⁶ Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Sadlej, K. j.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J., *Pure & Appl. Chem.*, **2011**, *83*, 1637.

¹⁷ Desiraju, G. R.; Vittal, J. J.; Ramanan, A. "Intermolecular Interactions" en *Crystal Engineering A Textbook*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. Singapore. **2011**.

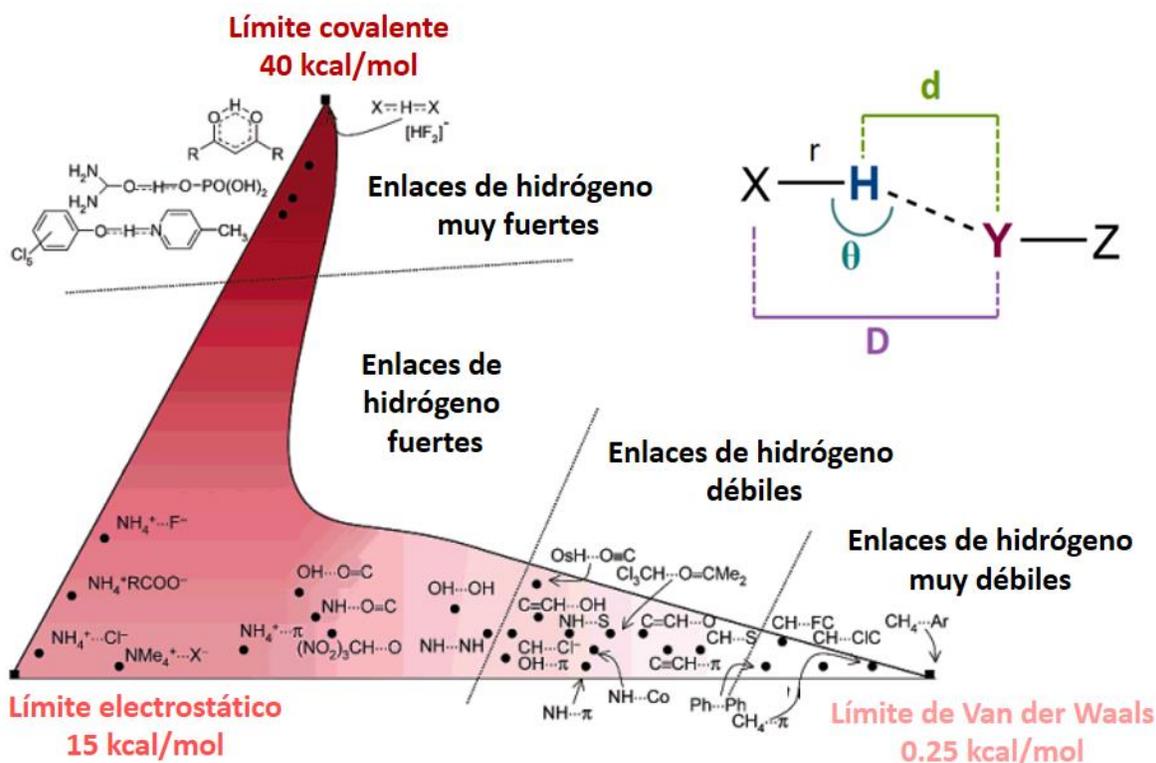


Figura 5. Diagrama esquemático que muestra la relación entre las interacciones covalentes, electrostáticas y de Van der Waals y la fuerza de algunos enlaces de hidrógeno.¹⁸ Definición de los parámetros geométricos d , D y θ para el enlace de hidrógeno.

Tabla 3. Fuerza y parámetros geométricos para el enlace de hidrógeno.^{15,19}

ENLACES DE HIDRÓGENO X-H...Y-Z					
FUERZA	ENERGÍA DE ENLACE (kcal/mol)	EJEMPLOS	X-Y (D, Å)	H...Y (d, Å)	X-H...Y (θ , °)
Muy fuerte X-H ~ H...Y	15-40	[F-H-F] ⁻	2.2-2.5	1.2-1.5	175-180
Fuerte X-H < H...Y	4-15	O-H...O-H	2.6-3.0	1.6-2.2	145-180
		O-H...N-H	2.6-3.0	1.7-2.3	140-180
		N-H...O=C	2.8-3.0	1.8-2.3	150-180
		N-H...O-H	2.7-3.1	1.9-2.3	150-180
		N-H...N-H	2.8-3.1	2.0-2.5	130-180
Débil X-H << H...Y	<4	C-H...O	3.0-4.0	2.0-3.0	90-180

¹⁸ Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 565.

¹⁹ Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond. In Structural Chemistry and Biology*. Oxford University Press. NY. **1999**.

1.1.3. APILAMIENTO π - π

Una de las interacciones no covalentes más relevante en el empaquetamiento cristalino de moléculas con anillos aromáticos en su estructura, es el apilamiento π , también llamado interacción π - π .²⁰ Las interacciones π ocurren cuando las interacciones atractivas entre electrones π superan las contribuciones desfavorables, como la repulsión entre ellos. Este modelo, derivado de interacciones electrostáticas, fue propuesto por Hunter y Sanders en 1990.²¹

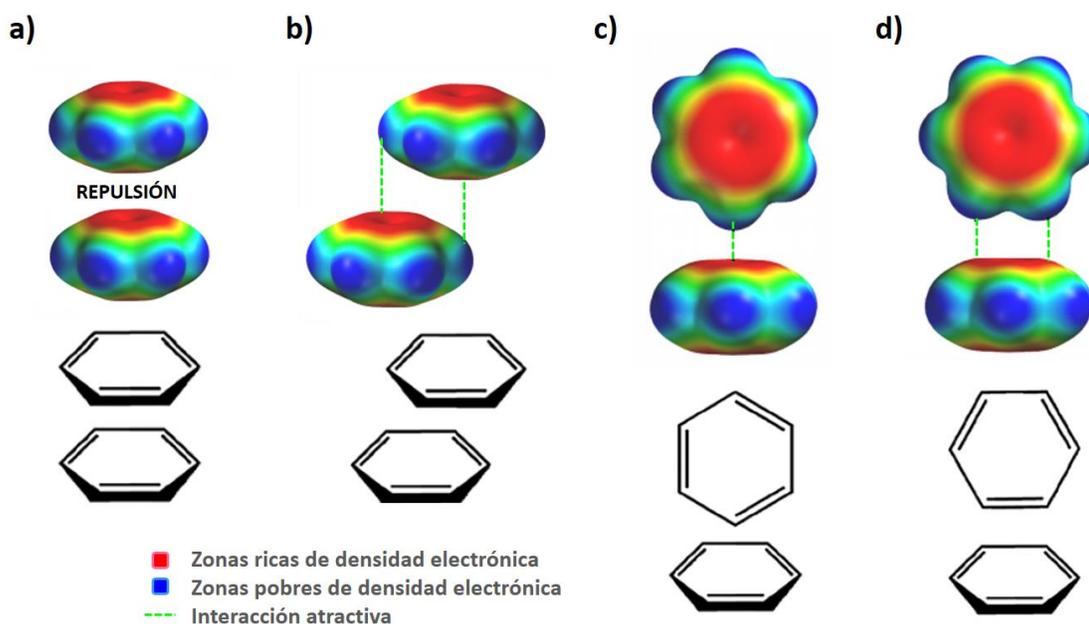


Figura 6. Interacciones π - π presentes en la molécula de benceno. a) cara-cara (no favorecida), b) cara-cara desplazada, c) cara-borde, d) cara-borde paralelo.²²

En la mayoría de los anillos aromáticos la densidad de electrones π genera un momento cuadrupolar con una carga parcial negativa sobre las caras de los anillos aromáticos (nube de electrones π) y una carga parcial positiva en la periferia (a lo largo de los enlaces σ C-H). En la Figura 6 podemos observar los tipos de

²⁰ Desiraju, G. R.; Gavezzotti, A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 0, 621.

²¹ Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5525.

²² Martínez, C. R.; Iverson, B.L., *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 2191.

interacciones entre anillos de benceno, la interacción cara-cara en anillos no polarizados es dominada por la repulsión que se da entre los centros (Figura 6a). Sin embargo, cuando uno de ellos se desplaza lateralmente, la repulsión entre sus centros disminuye, permitiendo la interacción atractiva π - σ . A este tipo de interacción se le conoce como cara-cara desplazada con una distancia máxima centroide-centroide de 5 Å (Figura 6b), si uno de los anillos rota 90° con respecto al otro se da la interacción atractiva cara-borde o $C-H\cdots\pi$, que también es considerada un enlace de hidrógeno débil (Figura 6c) y por último la interacción $C-H\cdots\pi$ centrada en la cara (Figura 6d).

La interacción cara-cara completamente traslapada solamente se da en anillos aromáticos que presenten diferencias electrónicas considerables, con anillos altamente polarizados como es el caso del hexafluorobenceno. En la Figura 7 se aprecia el anillo de benceno con carga parcial positiva en la periferia del anillo y negativa en el centro de éste, y por el contrario, la molécula de hexafluorobenceno tiene carga parcial positiva en el centro del anillo aromático, lo que permite que se dé una interacción atractiva cara-cara totalmente centrada.

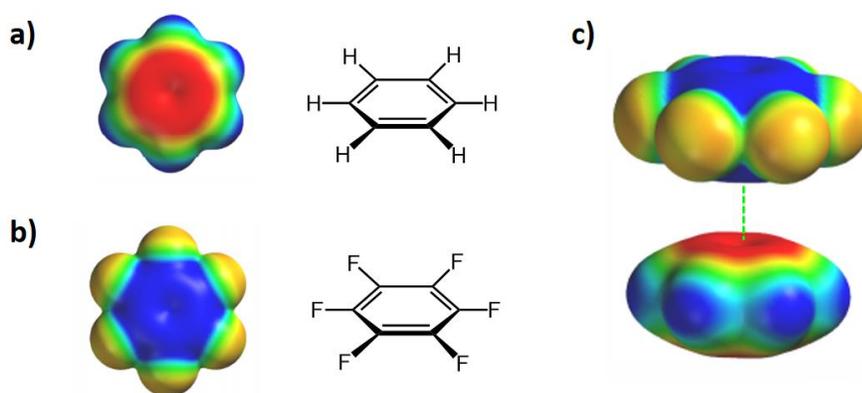


Figura 7. a) Anillo de benceno. b) Molécula de hexafluorobenceno. c) Interacción π - π cara-cara entre el benceno y hexafluorobenceno.

Las tres interacciones descritas anteriormente ofrecen la oportunidad de diseñar y sintetizar nuevos sólidos cristalinos a través de una síntesis no covalente, lo que implica la posibilidad de predecir y dominar propiedades en compuestos orgánicos, como es el caso de los cocristales.

1.1.4. COCRISTALES

Una estrategia para modificar el arreglo molecular en sólidos orgánicos es la cocrystalización. Michael Zaworotko y colaboradores definen a los cocristales como materiales monofásicos cristalinos, compuestos de dos o más especies moleculares o iónicas en una relación estequiométrica definida,²³ razón por lo cual también se les denomina cristales moleculares multicomponente.²⁴ En los cocristales las especies moleculares se encuentran unidas entre sí principalmente por enlaces de hidrógeno y halógeno, o interacciones más débiles como el apilamiento π - π y fuerzas de Van der Waals. Las interacciones intermoleculares formadas en los cocristales pueden realizar cambios importantes en sus propiedades como la solubilidad y punto de fusión, luminiscencia, biodisponibilidad (fármacos), entre otras.^{25,26}

Utilizando la ingeniería de cristales se pueden generar nuevas especies gracias a la selección adecuada de los sintones supramoleculares que participan en su formación. Existen diferentes métodos para llevar a cabo la formación de cocristales, uno de ellos es la cocrystalización en disolución. Este método es muy cómodo, aunque presenta desventajas, ya que normalmente la cristalización es un método de purificación de muestras y en algunos casos ocurre la segregación de las especies, razón por lo cual el uso de métodos que excluyen disolventes como las reacciones sólido-sólido o sólido-vapor han sido ampliamente utilizados en la

²³ Desiraju, G. R.; Karpinski, P.; Thaper, R. K.; Zaworotko, M. J., *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12*, 2147.

²⁴ Stahly, G. P. *Cryst. Growth Des.*, **2007**, *7*, 1007.

²⁵ Sun, L.; Zhu, W.; Yang, F.; Li, B.; Ren, X.; Zhang, X.; Hu, W., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 6009.

²⁶ Duggiarala, N. K.; Perry, M. L.; Almarsson, Ö.; Zaworotko, M. J., *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 640.

industria y la academia.²⁷ Un ejemplo relevante en este proyecto de investigación es la serie de cocrisales orgánicos formados a partir de enlaces de hidrógeno asistidos por carga, entre el derivado de tetrafeniletileno TFE tetra(ácido oxiacético) TFE-Oxi y tres diferentes dipiridinas denominadas coformadores (Figura 8). Estos cocrisales presentan interesantes propiedades semiconductoras que varían en función del coformador seleccionado.²⁸ La cristalización en disolución dio como resultado cocrisales de proporción 1:1 etiquetados como **TFE-Ox•Bpi**, **TFE-Ox•DPE** y **TFE-Ox•DPEt**. En los tres casos, ocurrió la transferencia del protón del ácido carboxílico hacia los derivados de piridina, formándose la especie dicatiónica del dipiridinio, por lo que el aceptor del enlace es el carboxilato de TFE-Oxi COO⁻ mientras que el donador es el catión piridinio ⁺N-H.

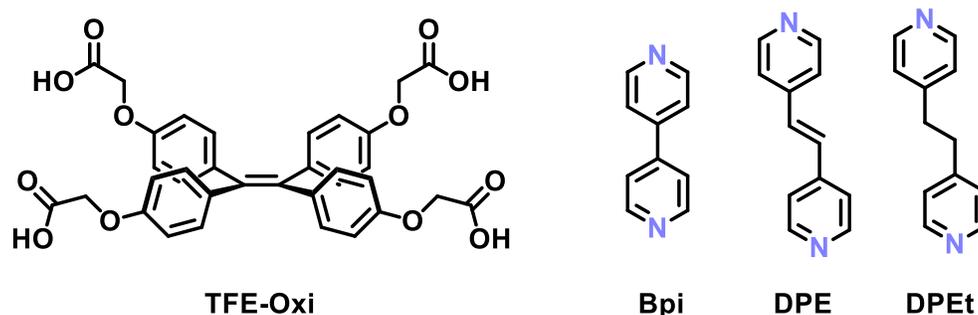


Figura 8. Estructura de los componentes de cristalización: el derivado de TFE-Oxi y bipyridina (Bpi), 1,2-di(4-piridil)etileno (DPE) y 1,2-di(4-piridil)etano (DPEt) respectivamente.

Los tres cocrisales forman láminas en 2D mediante enlaces $^+N-H \cdots O^-$ entre el coformador y dos moléculas adyacentes de TFE-Oxi, la estructura cristalina de **TFE-Ox•Bpi** se muestra en la Figura 9a y los cocrisales **TFE-Ox•DPE** y **TFE-Ox•DPEt** que presentan isoestructuralidad en la Figura 9b. Los análisis de conductividad (σ) realizados a los tres cocrisales mostraron diferencias significativas, el coformador más conjugado DPE, permitió obtener cocrisales con una conductividad dos órdenes de magnitud mayor a las del cocrystal formado con Bpi ($0.28 \text{ S}\cdot\text{cm}^{-1}$ y

²⁷ Braga, D.; Grepioni, F., *Chem. Commun.*, **2005**, 0, 3635.

²⁸ Kapadia, P. P.; Ditzler, L. R.; Baltrusaitis, J.; Swenson, D. C.; Tivanski, A. V.; Pigge, F. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 8490.

$4.7 \times 10^{-3} \text{ S} \cdot \text{cm}^{-1}$ respectivamente) mientras que el cocrystal formado con BPEt no es conductor. Con esto se demostró la capacidad de cambiar las propiedades semiconductoras en cocrystal de derivados de TFE mediante los cofomadores seleccionados.

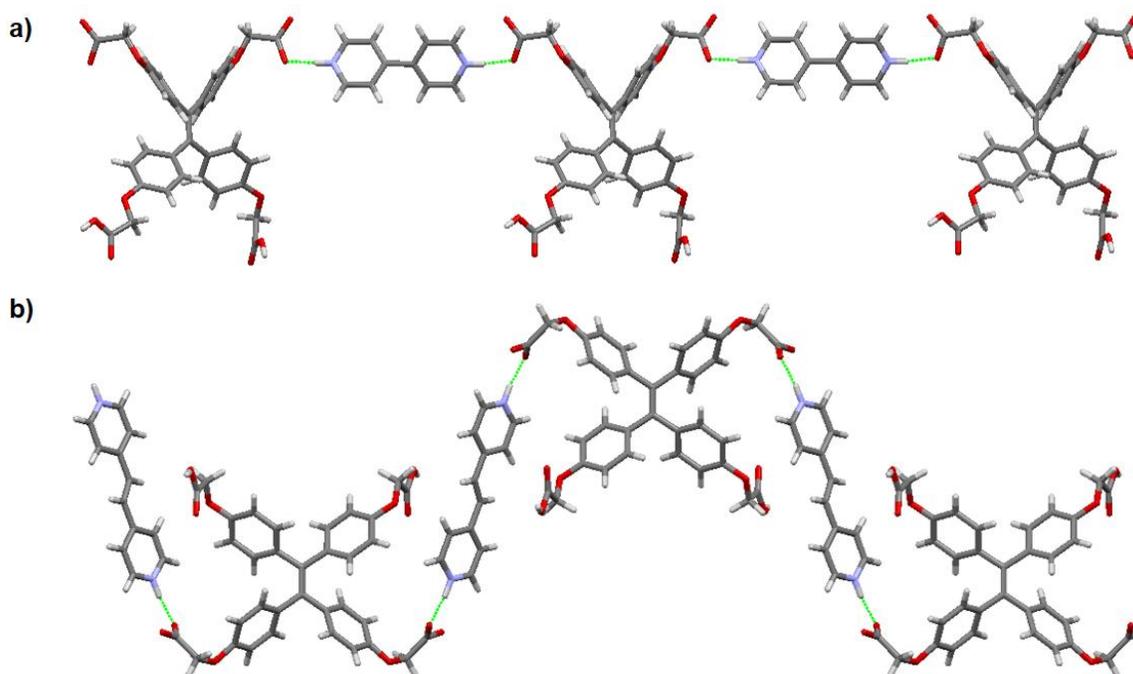


Figura 9. Láminas formadas mediante enlaces de hidrógeno $^+N-H \cdots O^-$ en los cocrystal a) **TFE-Ox•Bpi** y b) **TFE-Ox•BPE** y **TFE-Ox•BPEt** (isoestructurales).

Por otro lado, el enlace de halógeno se ha convertido en una herramienta supramolecular utilizada en el diseño de nuevos materiales ópticos a partir de cocrystal.²⁹ El siguiente ejemplo muestra la formación de cocrystal utilizando enlaces de halógeno tipo $N \cdots I$ en su estructura, las moléculas base utilizadas son derivados de TFE sustituidos con grupos 3-piridil y 4-piridil (Figura 10),³⁰ conocidos por ser buenos aceptores de enlaces de halógeno. De las pruebas realizadas, se

²⁹ a) Christopherson, J.-C.; Topić, F.; Barrett, C. J.; Frišćić, T. *Cryst. Growth Des.*, **2018**, *18*, 1245. b) Zhu, W.; Zheng, R.; Zhen, Y.; Yu, Z.; Dong, H.; Fu, H.; Shi, Q.; Hu, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 11038. c) Zhu, W.; Zhu, L.; Sun, L.; Zhen, Y.; Doing, H.; Wei, Z.; Hu, W. *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 1. d) Li, L.; Wang, H.; Wang, W.; Jin, W. *J. CrystEngComm.*, **2017**, *19*, 5058.

³⁰ Pigge, F. C.; Kapadia, P. P.; Swenson, D. C. *CrystEngComm*, **2013**, *15*, 4386.

obtuvieron tres cocrisales mediante evaporación lenta de disolvente: **TFEm**·(**DITFBp**)₂, **TFEm**·(**DITFBo**)₂ y **TFEp**·(**DITFBp**). Los cocrisales con el derivado de 3-piridil **TFEm** y los dos coformadores mostraron topologías similares, las moléculas que presentan la misma conformación se encuentran unidas mediante apilamientos π - π entre anillos de piridina (Figura 11a), esta interacción genera dos capas 2D como se visualiza en Figura 11b con una capa horizontal (plano *b-c*) y la segunda vertical (plano *a-c*), de esta conformación resultan canales, ocupados por moléculas de coformador mediante diversos enlaces de halógeno C-I \cdots N (2.768 Å-3.004 Å, 177.43°-162.39°).

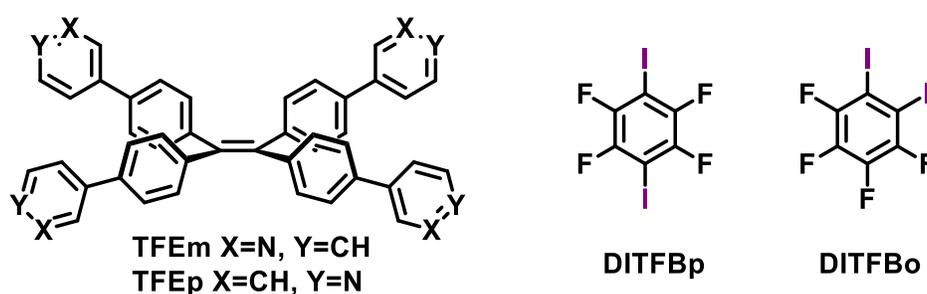


Figura 10. Estructura de los derivados de TFE con piridinas en la periferia (**TFEm**, **TFEp**), 1,4-diiotetrafluorobenceno (**DITFBp**) y 1,2-diiotetrafluorobenceno (**DITFBo**) respectivamente.

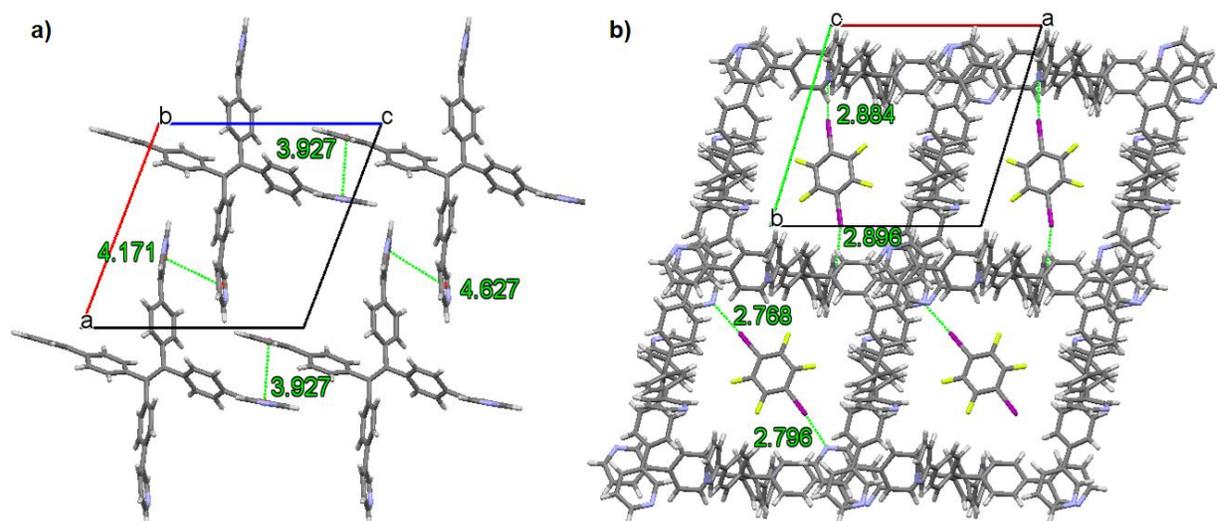


Figura 11. Estructura cristalina del cocrystal **TFEm**·(**DITFBp**)₂ a) Capa de **TFEm** formada por el apilamiento π - π entre los anillos de piridina (plano *a-c*). b) Capas horizontales y verticales de **TFEm**, enlaces de halógeno presentes en los canales de la estructura (plano *a-b*).

El cocrystal entre **TFEp** y **DITFBp** se obtuvo en proporción 1:1 y presenta sólo enlace de halógeno I...N con distancia y C-I...N ángulo de enlace 2.917 Å y 166.15° respectivamente el cual, forma la unidad asimétrica con una molécula de **TFEp** y una de **DITFBp** que se alterna linealmente a lo largo del eje cristalográfico *c* (Figura 12).

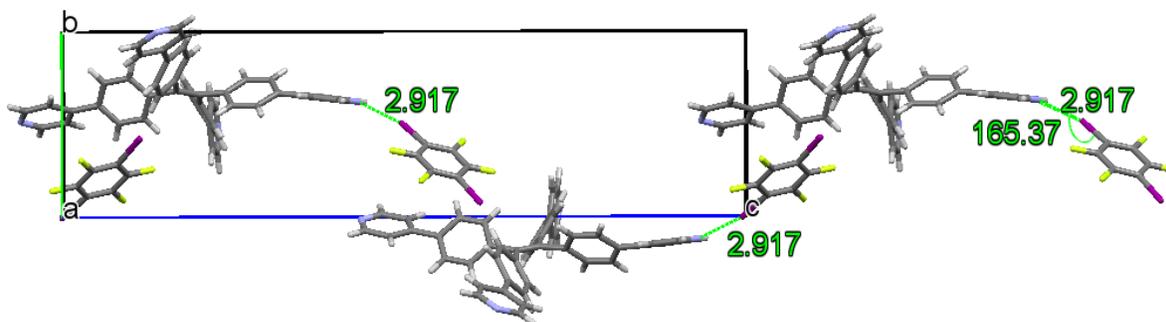


Figura 12. Estructura cristalina del cocrystal **TFEp·(DITFBp)**.

Los ejemplos anteriores, que toman como base de estudio la molécula de TFE y algunas otras³¹ demuestran que el uso de interacciones no covalentes puede preservar e incluso mejorar las propiedades características en una molécula, con modificaciones que no implican una síntesis covalente. A continuación, se explicará a mayor detalle una de las principales propiedades que se abordó en esta tesis.

1.1.1. FLUORESCENCIA EN MOLÉCULAS ORGÁNICAS

La fluorescencia se presenta en moléculas altamente conjugadas conocidas como fluoróforos; éstas frecuentemente son moléculas con baja energía vibracional por ejemplo, moléculas aromáticas como la rodamina B y la fluoresceína (ver anexo III para una descripción detallada del fenómeno). Las propiedades emisivas de estos compuestos dependen del medio y de cambios estructurales de la propia molécula (fluoróforos en estado sólido). Uno de los fenómenos detrimentales que se presenta

³¹ a) Wang, C.; Xu, B.; Li, M.; Chi, Z.; Xie, Y.; Li, Q.; Li, Z. *Mater. Horiz.*, **2016**, 3, 220. b) Feng, H.-T.; Xiong, J.-B.; Luo, J.; Feng, W.-F.; Yang, D.; Zheng, Y.-S. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 644. c) Xiong, J.; Wang, K.; Yao, Z.; Zou, B.; Xu, J.; Bu, X.-H. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2018**, 10, 5819.

en moléculas orgánicas conjugadas con emisión en disolución, es la extinción causada por agregación o ACQ (por sus siglas en inglés) aquí, la fluorescencia se debilita o extingue cuando se comienzan a formar agregados o dímeros entre moléculas de fluoróforo, las interacciones que se forman entre moléculas son las responsables de reducir su fluorescencia. Esto ocurre principalmente en moléculas orgánicas planas como es el caso del perileno en la Figura 13a. Por otra parte, el fenómeno opuesto, conocido como emisión inducida por agregación o AIE (por sus siglas en inglés), está presente en moléculas conjugadas alejadas de la planaridad como el hexafenilsilol (Figura 13b) o el tetrafeniletileno (TFE). En estos compuestos, la emisión en disolución es nula debido a que la molécula excitada se relaja por procesos no radiativos como la rotación y vibración intramolecular.³² Cuando la molécula comienza a formar agregados, la fluorescencia aumenta principalmente por la restricción de la rotación y vibración intramolecular del compuesto en estado sólido,³³ permitiendo así la emisión de fotones.

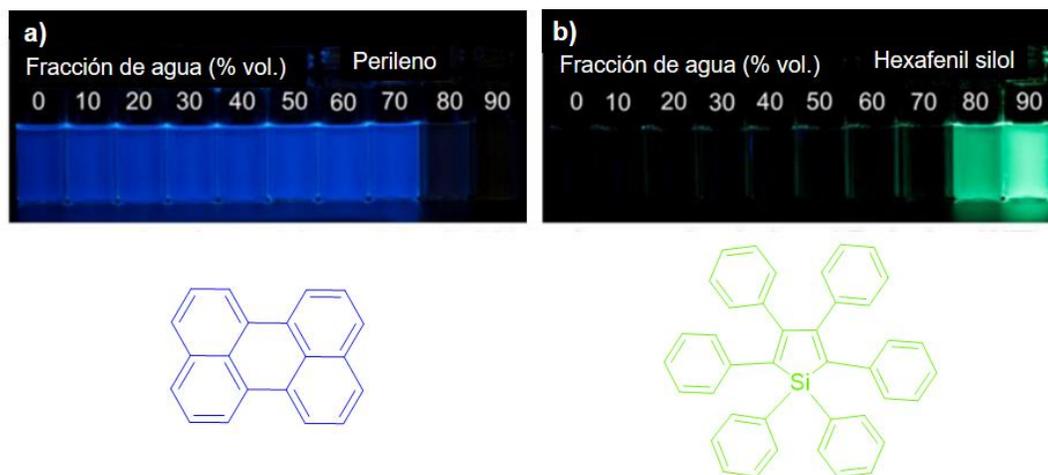


Figura 13. Fotografías de fluorescencia en disolución o suspensión en THF con diferentes fracciones de agua de a) perileno (ACQ), b) hexafenilsilol (AIE). (adaptado de la referencia 32c).

³² a) Luo, J.; Xie, Z.; Lam, J. W. Y.; Cheng, L.; Chen, H.; Qiu, C.; Kwok, H. S.; Zhan, X.; Liu, Y.; Zhu, D.; Tang, B. Z. *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, *18*, 1740. b) Hong, Y.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5361. c) Mei, J.; Leung, N. L. C.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 11718.

³³ Zhang, T.; Ma, H.; Niu, Y.; Li, W.; Wang, D.; Peng, Q.; Shuai, Z.; Liang, W. *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 5040.

El gran interés que se tiene en este tipo de materiales reside en que son compuestos con propiedades emisivas en estado sólido, lo que permite desarrollar aplicaciones, las cuales representan avances tecnológicos importantes en nuevas generaciones de materiales inteligentes,³⁴ también llamados materiales responsivos, ya que poseen una o más propiedades que pueden ser modificadas y controladas mediante un estímulo externo como luz, estrés mecánico, temperatura, pH o campos magnéticos y eléctricos, cabe destacar que idealmente, estos cambios son reversibles.³⁵ En particular, las propiedades emisivas del TFE han sido ampliamente exploradas como se muestra en el histograma de la Figura 14, las publicaciones por año de compuestos derivados del TFE relacionadas con sus propiedades y aplicaciones continúan en aumento.

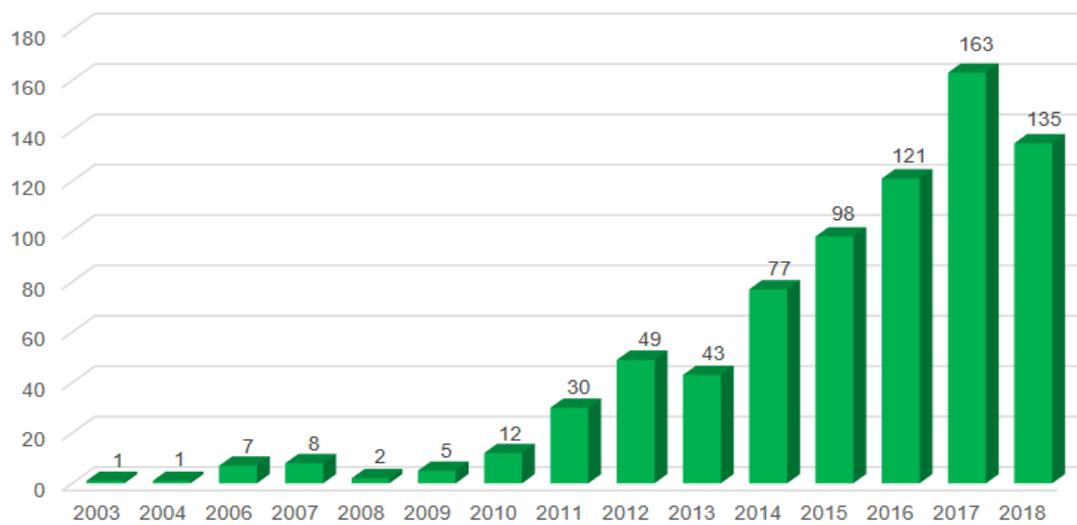


Figura 14. Publicaciones por año de TFE y sus propiedades emisivas. (*SciFinder*. Palabras clave: tetraphenylethylene, fluorescence, emission. Agosto 2018).

Algunos ejemplos que sugieren aplicaciones prometedoras basados en esta molécula son: sensores químicos para detección de explosivos,³⁶ imagenología mitocondrial y guías de onda óptica,³⁷ poliésteres biodegradables con aplicaciones

³⁴ Varughese, S. J. *Mater. Chem. C*, **2014**, 2, 3499.

³⁵ Drossel, W.-G.; Kunze, H.; Bucht, A.; Weisheit, L.; Pagel, K., *Procedia CIRP*, **2015**, 36, 211.

³⁶ Yuan, W. Z.; Zhao, H.; Shen, X. Y.; Mahtab, F.; Lam, J. W. Y.; Sun, J. Z.; Tang, B. Z. *Macromolecules*, **2009**, 42, 9400.

³⁷ a) Li, C.; Luo, X.; Zhao W.; Li, C.; Liu, Z. B.; Dong, Y.; Dong, Y. Q.; Tang, B. Z. *New J. Chem.* **2013**, 37, 1696. b) Zhao, N.; Li, M.; Yan, Y.; Lam, J. W. Y.; Zhang, Y. L.; Zhao, Y. S.; Wong, K. S.; Tang, B. Z. *J. Mater. Chem. C*, **2013**, 1, 4640.

en el campo médico e imagenología en tiempo real³⁸ y por último su uso para visualizar procesos de polimerización y cristalización en tiempo real.³⁹ El estudio a nivel molecular de las interacciones presentes en los derivados de TFE permite conocer la relación estructura-propiedad en este tipo de compuestos.

1.2. MODIFICACIONES SUPRAMOLECULARES EN FLUORÓFOROS ORGÁNICOS

Como se mencionó anteriormente, las propiedades de compuestos orgánicos pueden modificarse por cambios en su empaquetamiento cristalino y una de las técnicas más utilizada para favorecer dichos cambios es la mecanosíntesis. Ésta consiste en el uso de fuerza mecánica (automatizada o manual) como iniciadora de reacciones en estado sólido.⁴⁰ Esta técnica es utilizada en síntesis orgánica e inorgánica, catálisis, estudios de polimorfismo, mecanocromismo y en la formación de especies supramoleculares como los cocristales.⁴¹

Un ejemplo notable en cocristales es el reportado por Kenta Kokado y colaboradores,⁴² en el cual se realizó la cocrystalización de un derivado de TFE sustituido en su periferia con cuatro grupos hidroxilo (THPE) y diferentes tipos de coformadores que contienen grupos nitrógeno (Figura 15). Los 15 cocristales reportados se formaron por la presencia de enlaces de hidrógeno entre el nitrógeno de los coformadores y el hidrógeno de los fenoles en el THPE. Cada cocrystal presentó diferentes patrones de enlaces de hidrógeno nombrados A, B, C y D respectivamente. El patrón A se presenta en el cocrystal con piridina en donde dos

³⁸ Zhao, W.; Li, C.; Liu, B.; Wang, X.; Li, P.; Wang, Y.; Wu, C.; Yao, C.; Tang, T.; Liu, X.; Cui, D. *Macromolecules*, **2014**, *47*, 5586.

³⁹ Liu, S.; Cheng, Y.; Zhang, H.; Qiu, Z.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6274.

⁴⁰ Frišćić, T., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3493.

⁴¹ a) James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Frišćić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413. b) Do, J.-L.; Frišćić, T., *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 13.

⁴² Jimbo, T.; Tsuji, M.; Taniguchi, R.; Sada, K.; Kokado, K., *Cryst. Growth Des.*, **2018**, *18*, 3863.

fenoles geminales forman un enlace tipo O-H...N (1.853 Å, 158.38°) y un segundo enlace tipo O...H-O (1.89 Å, 166.01°) con el hidrógeno de otra molécula de THPE, estas interacciones forman cadenas que se propagan a lo largo del eje *b* (Figura 16).

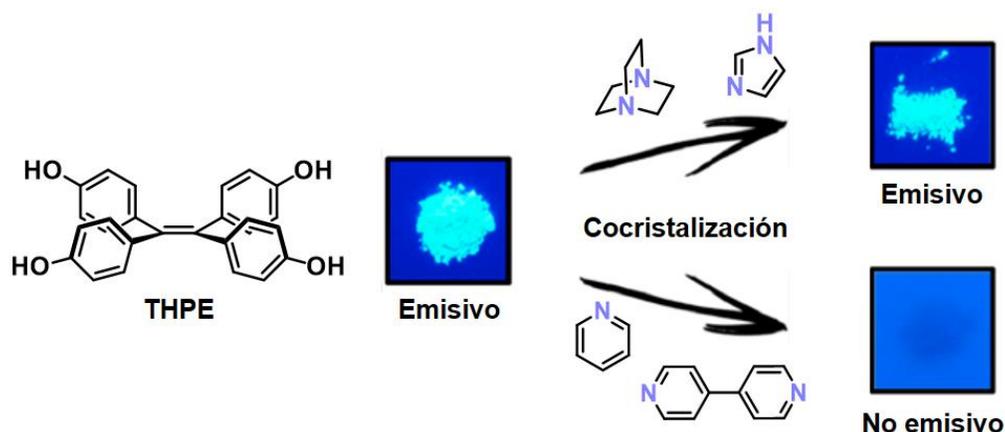


Figura 15. Fotografías de algunos cocrystalos bajo luz UV (365 nm) formados a partir de THPE como donador del enlace de hidrógeno y como aceptores los cofomadores 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), imidazol, piridina y bipyridina respectivamente (adaptado de la referencia 42).

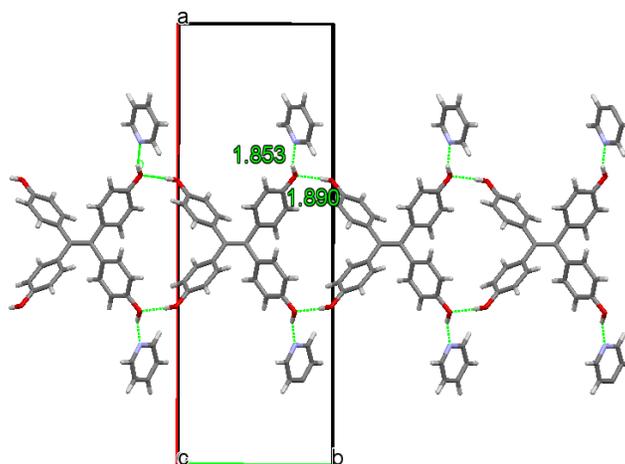


Figura 16. Estructura cristalina del cocrystal formado con piridina y THPE con un patrón tipo A de los enlaces de hidrógeno que se expanden a lo largo del eje *b*.

El patrón B se presenta en el cocrystal con bipyridina (Figura 17a), aquí también se forman cadenas gracias a los enlaces de hidrógeno O-H...O entre fenilos geminales, además dos fenilos trans tienen otro enlace de hidrógeno tipo O-H...N con la

bipiridina, uniendo así cada cadena para formar una hoja en dos dimensiones como se ilustra en la Figura 17b.

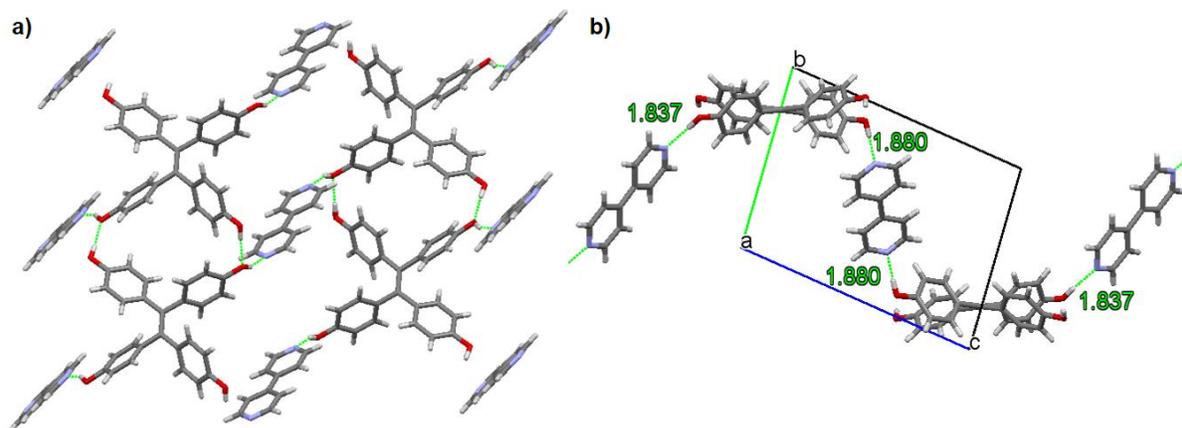


Figura 17. Estructura cristalina del cocrystal formado con dipiridina a) Patrón tipo B de los enlaces de hidrógeno en la estructura, b) Vista de la unión entre cadenas de THPE.

El cocrystal con imidazol tiene un patrón tipo C similar al patrón B pero aquí se forma una red tridimensional, uno de los OH del THPE participa en tres enlaces de hidrógeno; lo anterior se ilustra en la Figura 18a. El patrón D sólo muestra un tipo de enlace de hidrógeno O-H...N con los cuatro fenilos y el nitrógeno del DABCO (Figura 18b).

Con la formación de la serie de 15 especies cristalinas se logró establecer un patrón para entender las variaciones que tenía la luminiscencia de la molécula de THPE, ya que los cocrystal formados a partir de DABCO e imidazol mostraron una luminiscencia considerable, mientras que los formados con derivados de piridina no. Este comportamiento se da gracias a la transferencia de electrones fotoinducida en los cocrystal con derivados de piridina, la cual provoca la extinción de la fluorescencia.

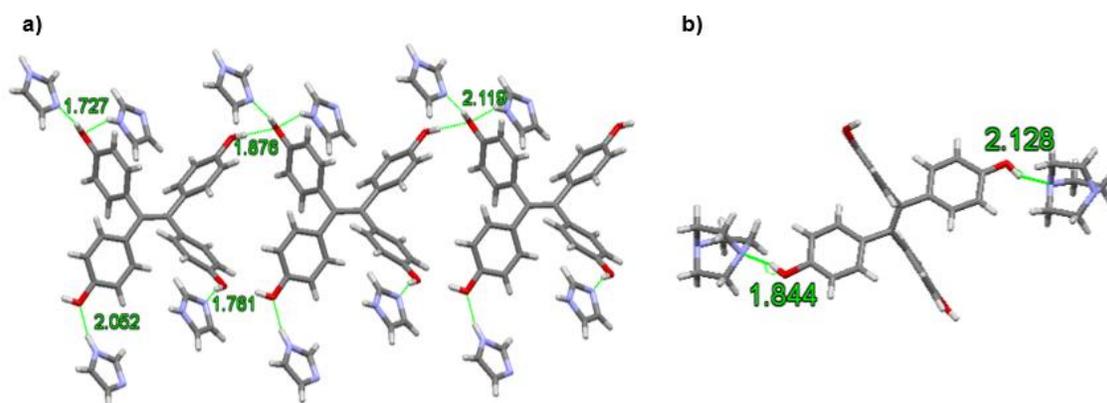


Figura 18. a) Estructura cristalina del cocrystal con imidazol que presenta un patrón tipo C. b) Enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del cocrystal con DABCO con un patrón tipo D.

Con estos ejemplos una vez más se observa que las propiedades fluorescentes en moléculas orgánicas pueden ser modificadas a través de los componentes en estructuras supramoleculares como cocristales. Finalmente, se describirá una variante específica de la fluorescencia causada por estrés mecánico.

1.2.1. MECANOFLUOROCROMISMO

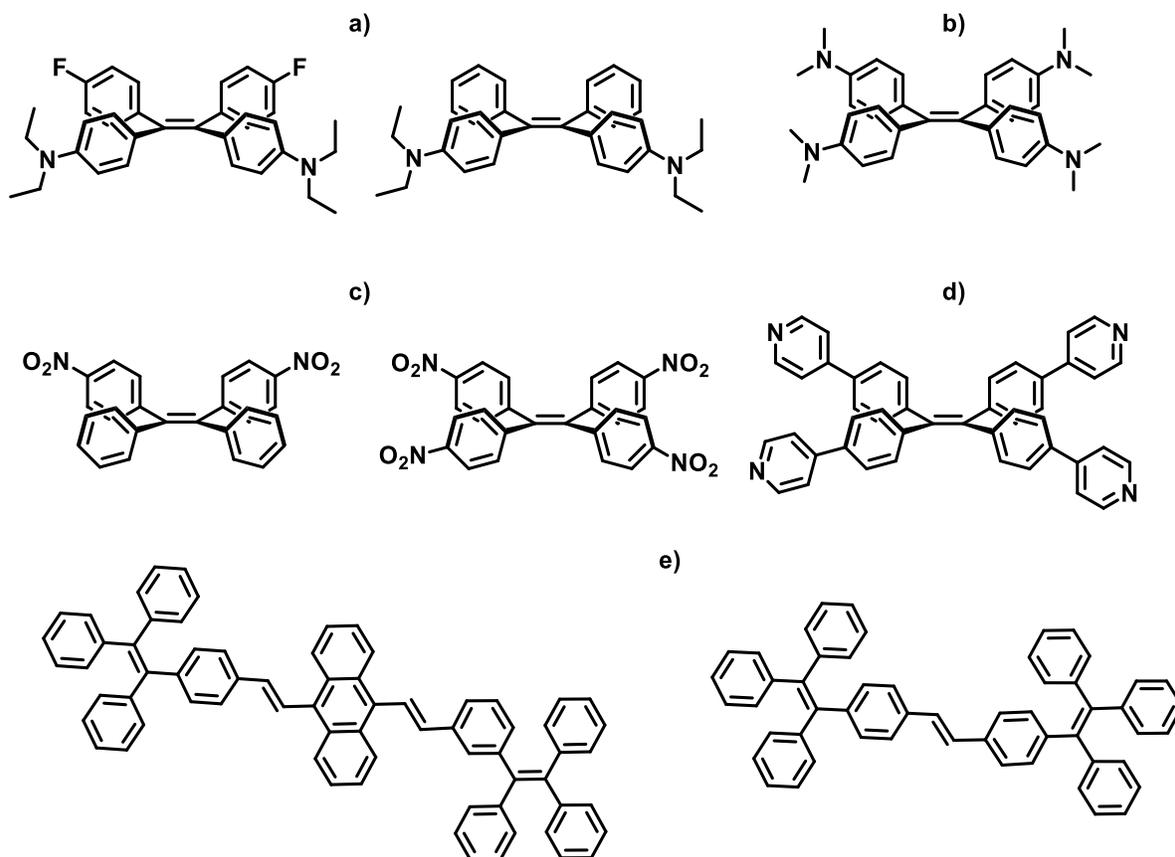
Este fenómeno ocurre en moléculas orgánicas que presentan cambios en sus propiedades fotofísicas por acción de una fuerza mecánica, así se modifica la estructura del sólido, siendo este cambio reversible mediante procesos como la recristalización, vaporización o calentamiento.^{43,44} Los avances más recientes dentro de este tipo de materiales se encuentran en el TFE y sus derivados, como se ejemplifica en las moléculas del Esquema 2,⁴⁵ en las cuales se estudian modificaciones de fluorescencia por efecto de cambios en el arreglo molecular del sólido.

⁴³ Dong, Y. Q.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 3429.

⁴⁴ Wang, C.; Li, Zhen., *Mater. Chem. Front.*, **2017**, *1*, 2174.

⁴⁵ Yang, Z.; Chi, Z.; Mao, Z.; Zhang, Y.; Liu, S.; Zhao, J.; Aldred, M. P.; Chi, Z. *Mater. Chem. Front.*, **2018**, *2*, 861.

Esquema 2. Derivados mecano-responsivos de TFE con (a) grupos dietilamino y metilamino, (b) grupos dimetilamino, (c) nitrobenenos, (d) aminas cíclicas y (e) derivados altamente conjugados.



Un ejemplo es la molécula (b) mostrada en la Figura 19, el compuesto puro tiene una emisión en 470 nm (línea negra) que al ser molido cambia a 528 nm (línea roja), este desplazamiento batocrómico es reversible si se somete a vapores de AcOEt (línea azul) mientras que con el calentamiento del material molido, la emisión no regresa al estado inicial (línea verde). Este comportamiento es explicado mediante los cambios en las interacciones C-H \cdots N, C-H \cdots π y π - π que producen modificaciones estructurales (coplanaridad y conjugación) al centro de TFE después de la molienda.⁴⁶

⁴⁶ Qi, Q.; Zhang, J.; Xu, B.; Li, B.; Zhang, S. X.-A.; Tian, W., *J. Phys. Chem. C*, **2013**, 117, 24997.

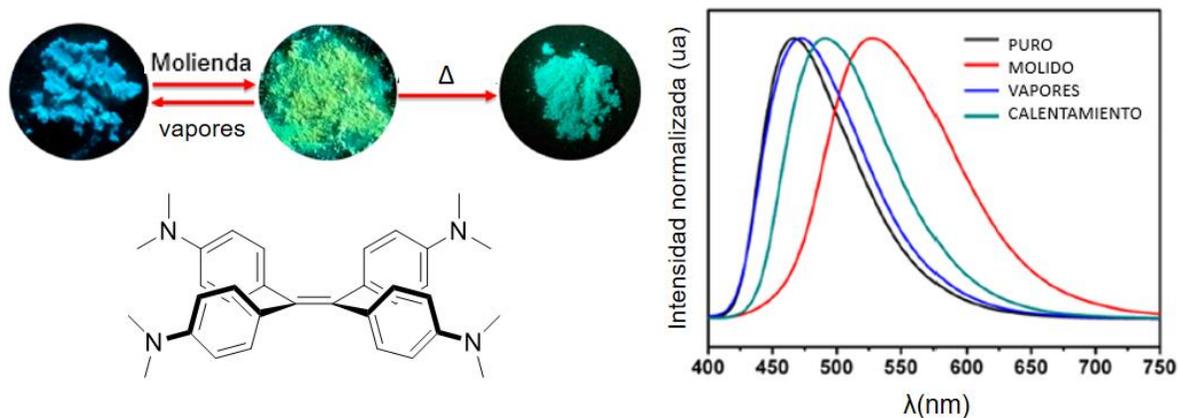


Figura 19. Fotografías bajo luz UV (365 nm) y espectros de emisión del tetrakis(4-dimetilamino)fenil)etileno sometido a diferentes tratamientos. (adaptado de la referencia 46).

Con base en los antecedentes mostrados en esta sección, en el presente proyecto propone la síntesis, caracterización y evaluación de cocrystalización para una serie de derivados de TFE que presenten cambios estructurales en su arreglo molecular con el fin de estudiar su emisión en el estado sólido.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Derivados de tetrafeniletieno con sustituyentes en la posición *para* del anillo aromático permitirán obtener cocrisales mediante su combinación con coformadores a través de enlaces de halógeno o hidrógeno. Los cocrisales formados presentarán cambios en la emisión y permitirán establecer una relación estructura-propiedad.

OBJETIVOS

3. OBJETIVO GENERAL

Estudiar la formación de cocristales mediante mecosíntesis, favoreciendo interacciones supramoleculares de halógeno e hidrógeno empleando nuevos derivados de tetrafeniletileno.

3.1. PARTICULARES

- Sintetizar derivados de tetrafeniletileno con sustitución en la posición *para* del anillo aromático, incluyendo grupos aceptores o donadores de enlaces de halógeno e hidrógeno.
- Caracterizar los derivados sintetizados mediante técnicas espectroscópicas de RMN ^1H y ^{13}C en disolución, Infrarrojo, análisis térmicos (DSC y TGA) y espectrometría de masas.
- Explorar la mecosíntesis de cocristales con los derivados obtenidos y los correspondientes coformadores comerciales.
- Caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas analíticas en estado sólido como difracción de Rayos X, espectroscopia de Infrarrojo, análisis de estabilidad térmica y fluorescencia en estado sólido.
- Establecer una relación entre la estructura cristalina de los cocristales y las propiedades emisivas que de ellos se deriven.

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

Sintetizar y caracterizar derivados de TFE con sustituyentes bromo, nitro, amina y acetilamino en la periferia, mediante reacciones reportadas en la literatura, se realizarán. Posteriormente, realizar las reacciones en estado sólido como se indica a continuación (Figura 20):

- I. Seleccionar los pares donador-aceptor con base en interacciones no covalentes atractivas.
- II. Realizar la mecano-síntesis asistida con gota de disolvente (LAG), optimizando los parámetros de molienda.
- III. Realizar la cristalización en disolución de los polvos obtenidos de la molienda.
- IV. Caracterizar las especies sólidas obtenidas tanto en molienda como en disolución: difracción de rayos X de polvos y monocristal, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico, fluorescencia en estado sólido.

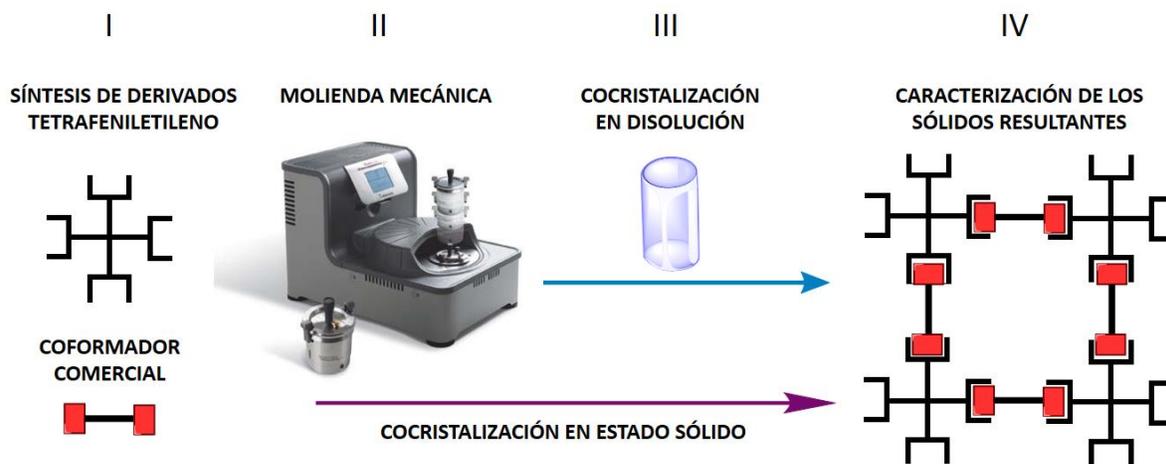


Figura 20. Metodología empleada para la formación de cocristales.

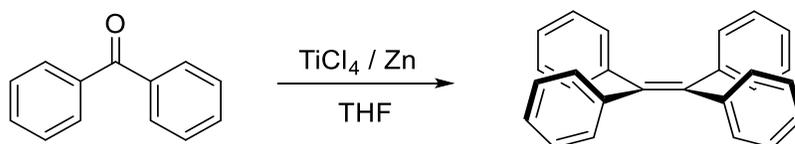
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE TFE

La molécula base para el estudio del presente proyecto es el TFE **1**, la cual está formada por un etileno sustituido en las cuatro posiciones con fenilos, dando como resultado un sistema altamente conjugado. Se han informado varias rutas sintéticas para la obtención de TFE,⁴⁷ pero la más sencilla es la síntesis del Esquema 3 a partir de benzofenona por medio de la reacción de McMurry, la cual produce rendimientos de reacción superiores al 90%.⁴⁸ Además, esta ruta permite obtener una serie de derivados de TFE ya sea realizando la síntesis de McMurry con *p*-benzofenonas, o llevando a cabo modificaciones post-sintéticas al TFE.

Esquema 3. Ruta sintética para la obtención de TFE.



Debido a la torsión que tienen los fenilos con respecto al etileno, en fase condensada éstos adoptan forma de propela como se representa en la Figura 21. Dicha conformación brinda a esta molécula y a sus derivados, atractivas propiedades fluorescentes en el estado sólido, por ello ha sido ampliamente estudiada en el campo de los materiales inteligentes (materiales orgánicos capaces de cambiar propiedades específicas por la acción de un estímulo externo, siendo éste reversible).⁴⁹

⁴⁷ a) Wang, W.; Lin, T.; Wang, M.; Liu, T.-X.; Ren, L.; Chen, D.; Huang, S. *J. Phys. Chem. B*, **2010**, *114*, 5983. b) Okuma, K.; Kojima, K.; Oyama, K.; Kubo, K.; Shioji, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 820. c) Tezuka, Y.; Hashimoto, A.; Ushizaka, K.; Imai, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 329. d) Barhdadi, R.; Courtinard, C.; Nedelec, J. Y.; Troupel, M. *Chem. Commun.* **2003**, 1434.

⁴⁸ Schreivogel, A.; Maurer, J.; Winter, R.; Baro, A.; Laschat, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3395.

⁴⁹ Ariga, K.; Mori, T.; Hill, J. P., *Adv. Mater.*, **2012**, *24*, 158.

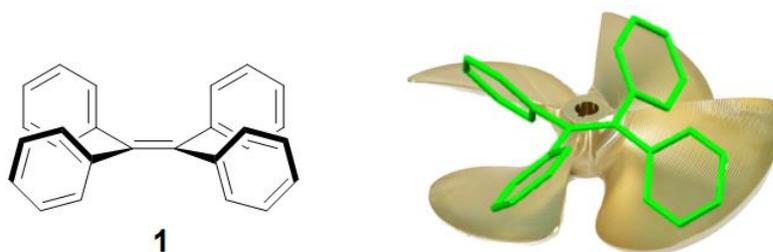


Figura 21. Molécula de TFE y representación de la forma que adopta en estado sólido.

Mediante las reacciones descritas en la sección experimental, se lograron sintetizar dos tipos de derivados de tetrafeniletileno, como se muestran en la Tabla 4 (todos los derivados mostrados, a excepción del compuesto **9**, se encuentran reportados en la literatura). El primer tipo presenta grupos capaces de participar en un enlace de halógeno y el segundo grupo contiene sustituyentes que favorecen los enlaces de hidrógeno.

Tabla 4. Derivados de tetrafeniletileno sintetizados.

ENLACE DE HALÓGENO	ENLACE DE HIDRÓGENO	
<p>3 88%</p>	<p>6 82%</p>	<p>7 93%</p>
<p>4 89%</p>	<p>8 82%</p>	<p>9 90%</p>

Los compuestos sintetizados se obtuvieron en rendimientos que se indican en la Tabla 4 y se caracterizaron completamente por técnicas espectroscópicas, como se describe brevemente a continuación.

5.1.1. CARACTERIZACIÓN

A continuación, se muestra la caracterización completa del compuesto **3**. Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados de igual manera y los análisis se pueden consultar en la sección experimental. Los derivados que tienen sustitución en todas las posiciones *para* del anillo aromático presentan señales características en esa región, y al ser simétrica la molécula, se facilita su caracterización. Como se aprecia en el espectro de hidrógeno del compuesto **3** en la Figura 22, se observa un sistema AA'XX' correspondiente a los cuatro protones del sistema aromático que son químicamente pero no magnéticamente equivalentes (H_A y H_X). De manera similar, para el caso de los derivados funcionalizados con amidas, con terminación metilo y etilo se observaron además señales en la región de protones alifáticos.

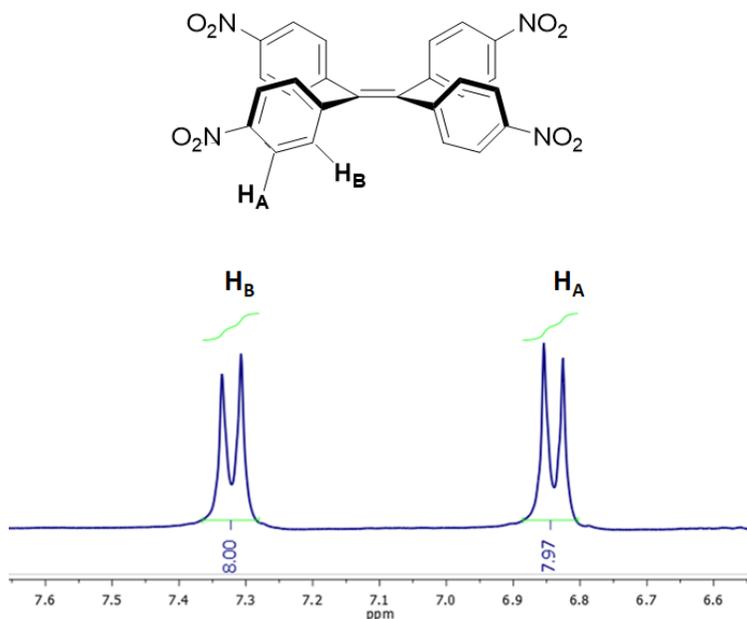


Figura 22. Espectro de 1H -RMN del compuesto **3** sustituido en la posición *para* del anillo aromático, se aprecia el sistema AA'XX'.

El espectro de ^{13}C para el derivado **3** tiene cinco señales en la región aromática con desplazamientos en 147.4, 147.2, 141.6, 131.9 y 124.0 ppm. En el espectro de la Figura 23 se muestra la asignación para cada carbono de la molécula. Los espectros complementarios de todos los derivados sintetizados se localizan en el Anexo I.

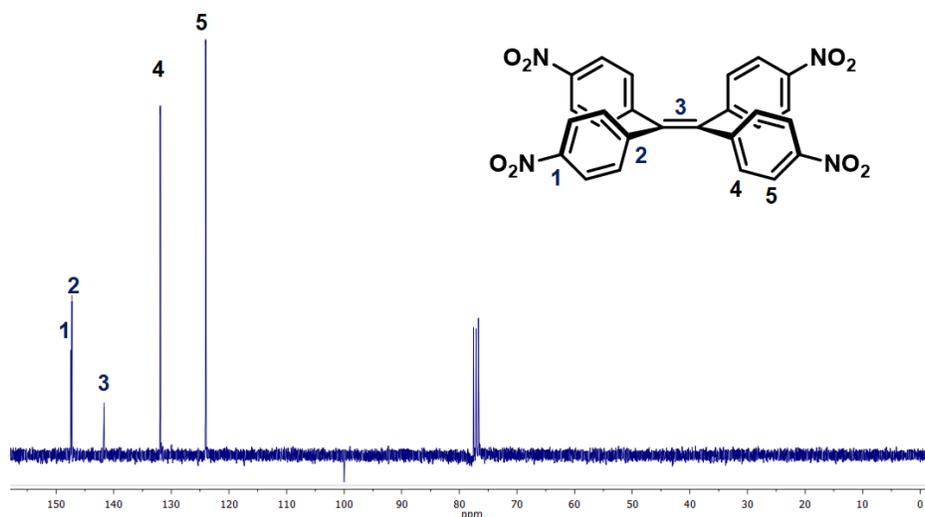


Figura 23. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **3** sustituido en la posición *para* del anillo aromático.

También se utilizó espectrometría de masas para conocer el peso molecular de los compuestos sintetizados, dichos compuestos se analizaron mediante la técnica de DART de alta resolución (análisis directo en tiempo real por sus siglas en inglés). La Figura 24 muestra el espectro obtenido para el compuesto **3**, la fórmula molecular de dicho compuesto es $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_8$, para el cual se encontró una masa de 513.10317 y se comparó con la masa calculada de 513.10464 que representa un error de 2.87 unidades m/z .

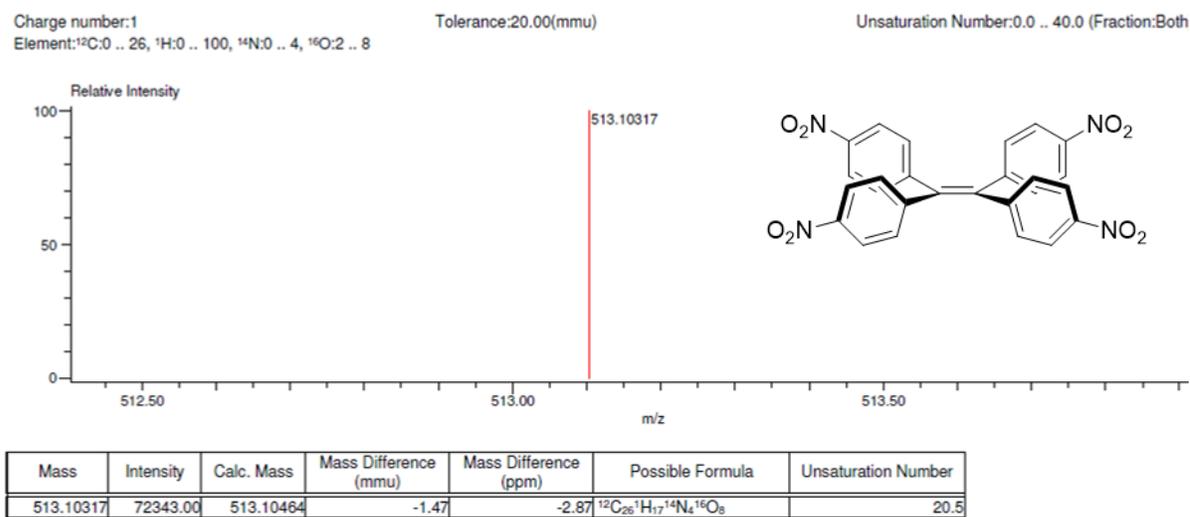


Figura 24. Espectro de masas de alta resolución para el compuesto **3**.

Los sólidos sintetizados también se caracterizaron mediante análisis termogravimétricos (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Estos análisis brindan información acerca de procesos de emisión o absorción de calor asociados directamente a cambios en el cristal (desolvatación, fusión, cristalización o descomposición) y de cambios de masa en función de la temperatura.

Los análisis realizados para el compuesto **3** se muestran en la Figura 25, se tiene una endoterma en 170.2°C con una pérdida de masa aproximada de 5%, asociada a la desolvatación del sólido (hexano). Seguida de la fusión del compuesto en 300.6°C, y finalmente la exoterma e intervalo de degradación drástica entre 375 °C y 460°C correspondiente a la descomposición del compuesto. En la Tabla S 1 se presentan los puntos de fusión para todos los derivados de TFE sintetizados.

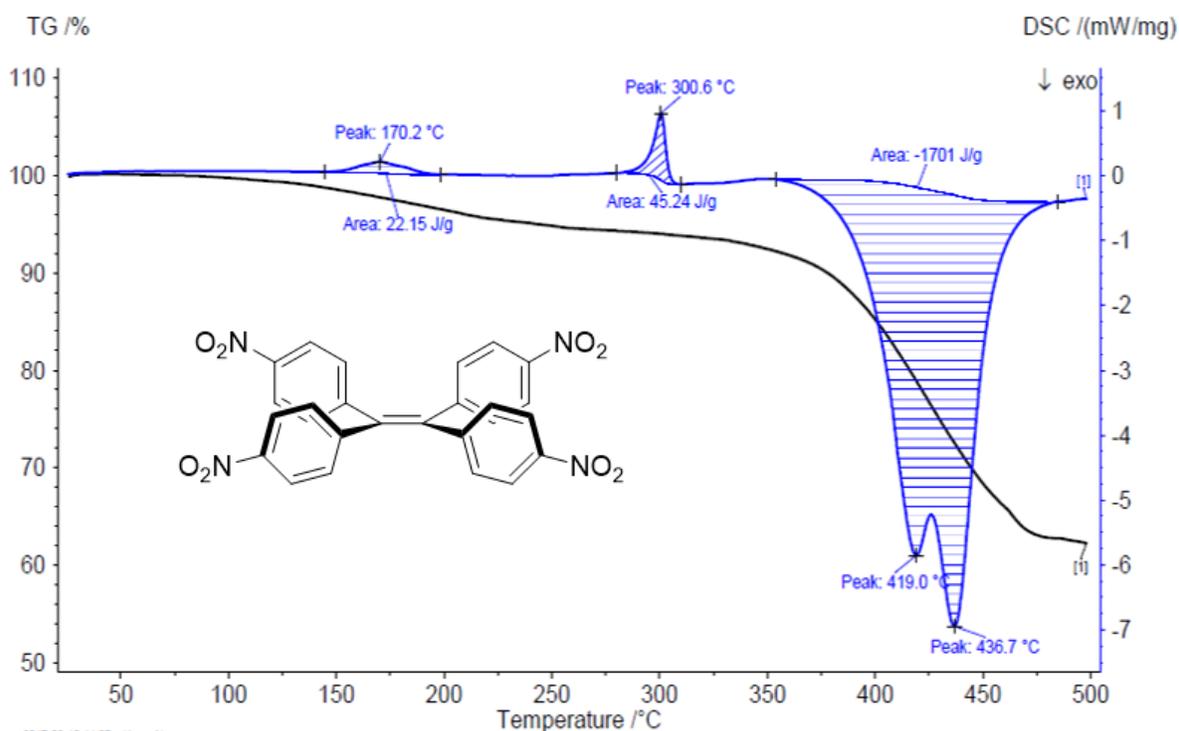


Figura 25. Diagrama de DSC (curva azul) y análisis termogravimétrico (curva negra) para el compuesto tetrakis-(4-nitrofenil)etileno **3**.

Finalmente, se llevó a cabo la caracterización por espectroscopia de IR. Esta técnica es útil al brindar información de los grupos funcionales presentes en las moléculas sintetizadas, con ella se pueden obtener las bandas de vibración características para cada compuesto puro. La asignación de las bandas para el compuesto **3** se pueden observar en el espectro de la Figura 26. La caracterización se realizó para todos los compuestos puros sintetizados ya que, de ser posible una interacción supramolecular entre dos especies distintas (al formar cocristales) las bandas de vibración de los grupos funcionales involucrados se verían afectadas modificando el número de onda.

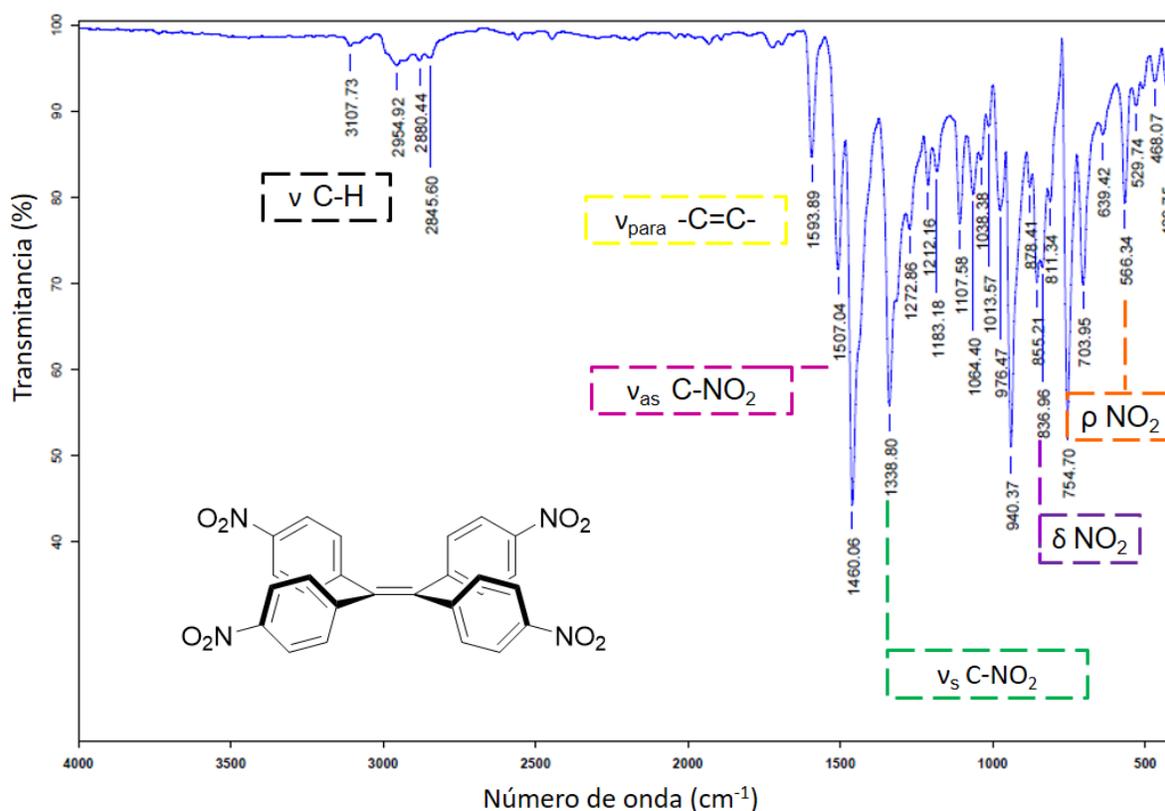
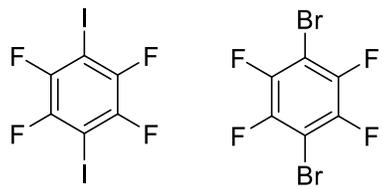
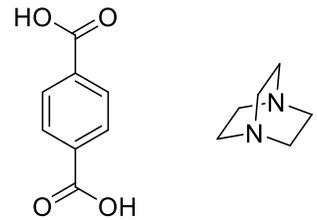
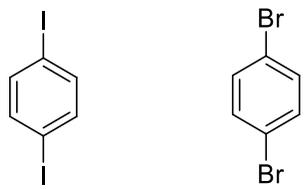
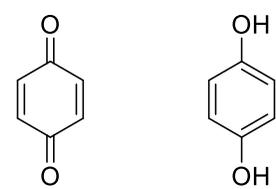


Figura 26. Espectro de IR (ATR) del compuesto **3**.

5.2. EXPLORACIÓN DE COCRISTALIZACIÓN POR MECANOSÍNTESIS

Una vez sintetizados y caracterizados espectroscópicamente los derivados de tetrafeniletileno, se dio paso a la síntesis de cocrystalales en estado sólido, para ello se empleó un molino planetario *PULVERISETTE 7 premium* marca Fritsch. Los coformadores comerciales seleccionados para cada tipo de enlace se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Coformadores seleccionados para la formación de cocrystalales dependiendo del tipo de interacción deseada.

ENLACE DE HALÓGENO	ENLACE DE HIDRÓGENO
	
	

5.2.1. CONDICIONES DE MOLIENDA

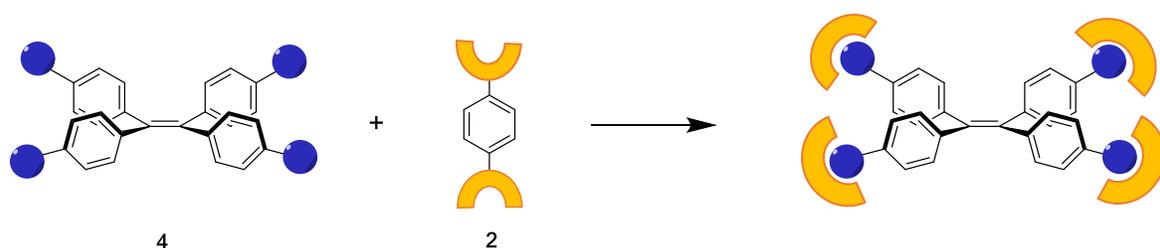
Algunos de los parámetros finales de molienda como tiempo, uso de disolvente y rpm, se establecieron tomando en cuenta los resultados más relevantes obtenidos para una de las mezclas de reacción. A continuación, se describen detalladamente:

- **Estequiometría de reacción**

Al igual que las reacciones convencionales, la síntesis de estructuras supramoleculares requiere un amplio conocimiento de las cantidades estequiométricas a utilizar, se considera el sitio donador o aceptor del enlace para

establecer la estequiometría adecuada en cada caso. Para los derivados de tetrafeniletileno se tiene sustitución en las cuatro posiciones *para* de los anillos aromáticos y en el caso de los cofomadores sólo dos, si se considera que las cuatro posiciones son reactivas para la formación de enlaces no covalentes, como se muestra en el Esquema 4, la estequiometría adecuada para obtener una red completa sería 1:2.

Esquema 4. Síntesis no covalente entre un derivado de tetrafeniletileno tetra sustituido y el cofomador comercial.



Para determinar si este análisis era adecuado, la estequiometría que se seleccionó para la formación de cocrisales de estos derivados fue: 1:1, 1:2 y 1:4, la cual corresponde a la formación de uno, dos y cuatro enlaces intermoleculares.

- **Frecuencia de rotación**

El molino planetario utilizado tiene un rango de frecuencia de rotación de 100 a 1000 rpm, considerando los resultados consultados en la literatura,⁵⁰ se eligió la frecuencia de 500 rpm para realizar reacciones posteriores.

- **Tiempo de molienda**

Para establecer la relación adecuada del tiempo de molienda en la formación de cocrisales se realizaron experimentos a 500 rpm con 10, 20, 30 y 90 minutos de molienda.

⁵⁰ Stollo, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S. E. S.; Ondruschka, B. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2317.

A manera de ejemplo se muestran los difractogramas de la Figura 27, obtenidos de la reacción entre el compuesto **3** y el coformador diiodotetrafluorobenceno, donde se observa una sola fase en todos los tiempos de molienda, en este caso, lo anterior nos indica que la nueva fase no depende del tiempo. A pesar de que cada molécula a estudiar puede presentar un comportamiento mecánico diferente al anterior, se decidió establecer un tiempo de molienda de 30 minutos para cada sistema con el fin de simplificar su estudio.

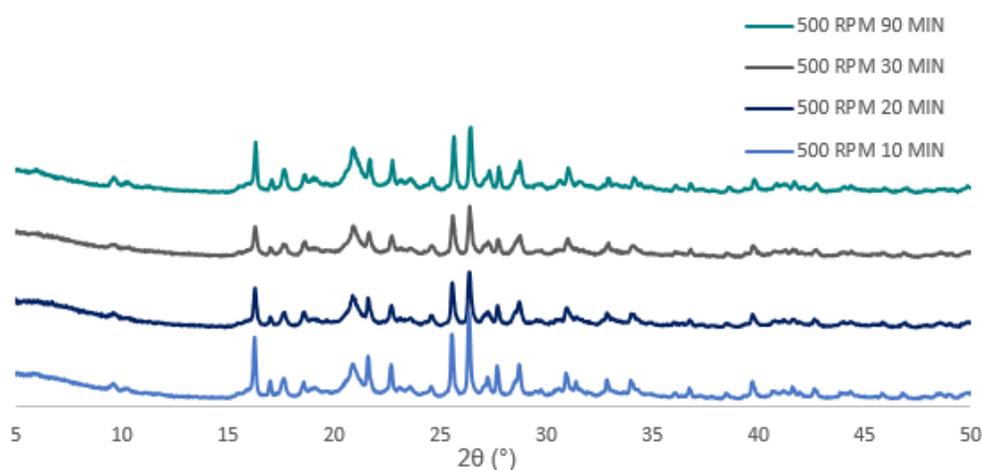


Figura 27. Difractogramas de polvos obtenidos de las moliendas de tetrakis(4-nitrofenil)etileno **3** y diiodotetrafluorobenceno a 500 rpm y tiempo variable.

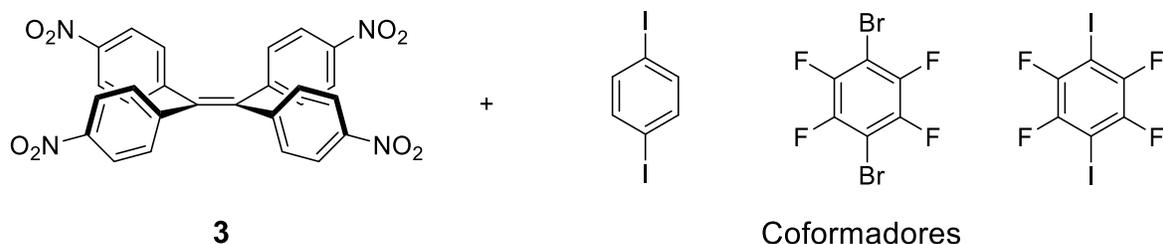
5.3. ESTUDIOS DE COCRISTALIZACIÓN EMPLEANDO ENLACES DE HALÓGENO

En la literatura se describe que los coformadores más utilizados para favorecer esta interacción son el 1,4-diiodotetrafluorobenceno (1,4-DITFB), algunos de sus isómeros⁵¹ y el 1,4-dibromotetrafluorobenceno (1,4-DBTFB).⁵² A pesar de que en los compuestos 1,4-diiodobenceno (1,4-DIB) y 1,4-dibromobenceno (1,4-DBB), los átomos de yodo y bromo no están tan polarizados, es posible que participen en un enlace de halógeno,¹⁵ por esta razón y para estudiar la posible isoestructuralidad en cocrystalos también se exploraron como coformadores (Esquema 5). El procedimiento experimental de la mecano-síntesis así como las cantidades utilizadas se localizan en la sección experimental 7.2.

5.3.1. TETRAKIS(4-NITROFENIL)ETILENO

Se ha reportado en la literatura diferentes cocrystalos formados por enlaces de halógeno N-O...X (X=Br, I) entre nitrobenzenos y halobencenos,⁵³ por lo que se eligieron los compuestos mostrados en el Esquema 5 para inducir la cocrystalización.

Esquema 5. Tetrakis(4-nitrofenil)etileno **3**; Coformadores: 1,4-diiodobenceno, 1,4-dibromotetrafluorobenceno y 1,4-diiodotetrafluorobenceno respectivamente.



⁵¹ Bederović, N.; Stilinović, V.; Friščić, T.; Cinčić, D. *New J. Chem.*, **2018**, *42*, 10584.

⁵² Carlucci, L.; Gavezzotti, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2017**, *19*, 18383.

⁵³ a) Allen, F.H.; Goud, B. S.; Hoy, V. J.; Howard, J. A. K.; Desiraju, G. R., *J. Chem. Commun.*, **1994**, 2729. b) Thalladi, V.R.; Goud, B. S.; Hoy, V. J.; Allen, F. H.; Howard, J. A. K.; Desiraju, G. R., *Chem. Commun.*, **1996**, *0*, 401. c) Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Desiraju, G. R., *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 2514. d) Nemeč, V.; Cinčić, D., *CystEngComm.*, **2016**, *18*, 7425.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos para cada par (compuesto **3**-coformador) iniciando con la mezcla compuesto **3** y 1,4DIB. Los polvos obtenidos mediante la molienda mecánica se compararon con el compuesto **3** puro, obtenido de la cristalización de hexano:DCM (sólido amarillo), mediante difracción de rayos X de polvos. En los difractogramas mostrados en la Figura 28 se observa un cambio de fase de las mezclas molidas con respecto al difractograma calculado en *Mercury* para el empaquetamiento cristalino de la materia prima. Además de la aparición de nuevos picos de difracción (10° , 33° 2θ aproximadamente), en las mezclas molidas los picos de difracción se ensanchan lo que puede asociarse a la diferencia del tamaño cristalino en las muestras en comparación con el compuesto de partida. Además, no se detectó una diferencia significativa entre cada estequiometría, con la proporción 1:1, 1:2 y 1:4 se obtiene la misma fase sólida.

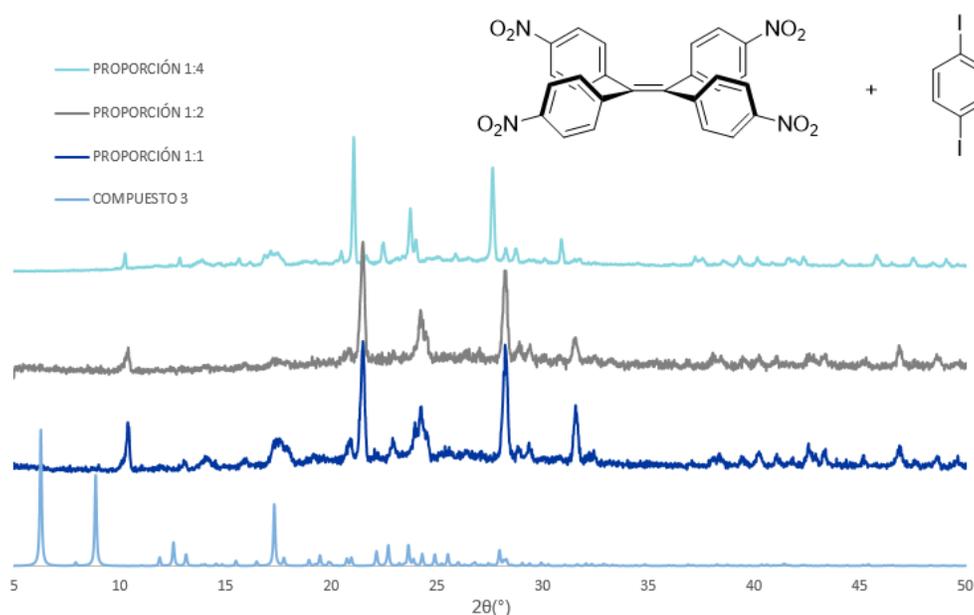


Figura 28. Difractogramas de polvos para la reacción en estado sólido del compuesto **3** y 1,4-DIB en proporciones 1:1, 1:2 y 1:4.

Se determinó el punto de fusión de los sólidos molidos en un equipo Fisher-Johns, el punto de fusión para el compuesto **3** es de 300.6°C y del coformador de $131-133^\circ\text{C}$. No se apreciaron cambios significativos entre 25°C y 260°C (cambio de color, tamaño, fusión de algún componente), hasta 132°C se observó la disminución

aparente de tamaño del sólido, correspondiente al punto de fusión del coformador. El sólido restante no sufrió cambios aparentes, el compuesto **3** tiene un punto de fusión de 330°C y la temperatura máxima del análisis fue de 260°C. Este resultado cualitativo sugirió que el sólido obtenido de la molienda no era un cocrystal sin embargo, para determinar la presencia de una nueva fase asociada a la formación de cocrystal en los compuestos obtenidos de la molienda, se procedió a la cristalización por evaporación lenta de disolvente de las nuevas fases sólidas. Para esto se pesaron las proporciones indicadas en la Tabla 6 y posteriormente se disolvieron en 4 mL de disolvente, donde se añadió una pequeña cantidad del sólido molido para favorecer la nucleación.

Tabla 6. Proporciones utilizadas para la cocrystalización en disolución del compuesto **3** y 1,4-DIB, resultado de la cristalización.

PROPORCIÓN	DISOLVENTE	RESULTADO
1:1	Acetona	Segregación de TFE/coformador
1:1	THF	Segregación de TFE/coformador
1:1	DCM	Cristales de mala calidad
1:1	AcOEt	Segregación de TFE/coformador
1:2	Acetona	Segregación de TFE/coformador
1:2	THF	Segregación de TFE/coformador
1:2	DCM	Cristalización de TFE
1:2	AcOEt	Segregación de TFE/coformador
1:4	THF	Segregación de TFE/coformador
1:4	AcOEt	Segregación de TFE/coformador
1:4	Acetona	Segregación de TFE/coformador
1:4	DCM	×

La cristalización por evaporación lenta de disolvente dio como resultado el crecimiento de cristales segregados de cada una de las especies involucradas. Es decir, el proceso de purificación se vio favorecido con respecto al de cocrystalización. Como se aprecia en las fotografías a-f de la Figura 29, se obtuvieron cristales prismáticos de **3** (cristales amarillos) y del diiodobenceno en forma laminar (cristales

incolores). Con esto podemos asegurar que a pesar de que los difractogramas de polvos en un principio sugirieron la formación de una especie cristalina nueva, la interacción principal a formar C-I...O-N, no es lo suficientemente fuerte como para mantenerse en disolución. Por lo que el crecimiento del cocrystal en disolución no se vio favorecido.

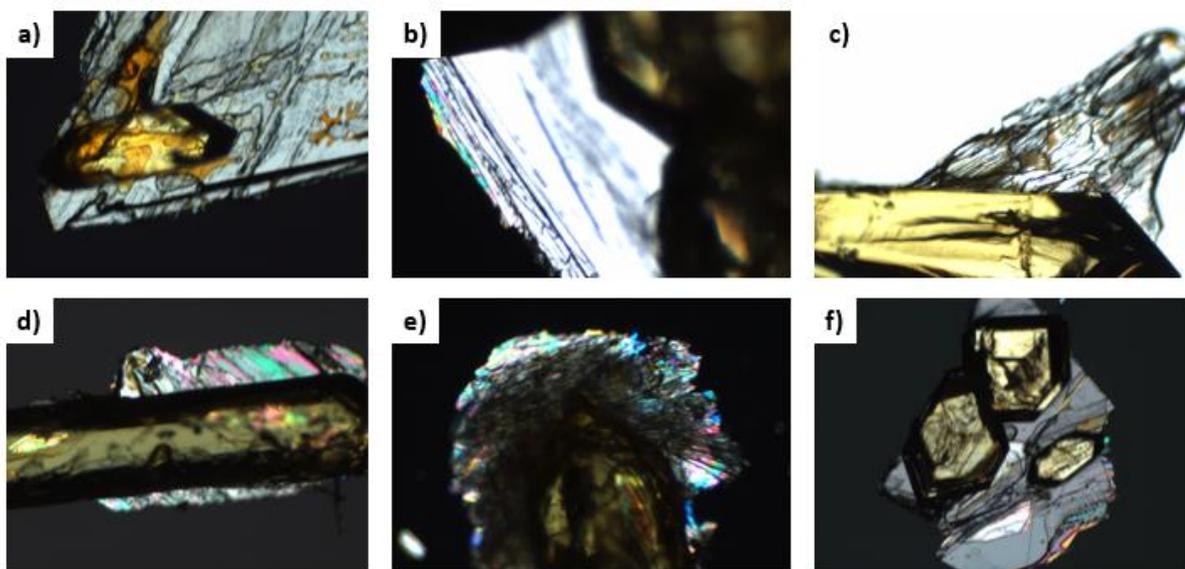


Figura 29. Cristales obtenidos de las mezclas de **3** y 1,4-DIB: Proporción 1:1 a) de Acetona, b) de THF, c) de AcOEt; Proporción 1:2 d) de Acetona, e) de THF, f) de AcOEt.

Debido a los resultados obtenidos con el coformador 1,4-diiodobenceno, la mecanosíntesis con en 1,4-dibromobenceno no se llevó a cabo, ya que era probable la formación de fases segregadas como en este caso. De acuerdo a la fuerza de formación de enlaces de halógeno, el yodo es mejor grupo que el bromo por lo que se exploró a continuación, y para mejorar el carácter donador de los coformadores se utilizaron los análogos fluorados, comenzando con el 1,4-dibromotetrafluorobenceno.

Los sólidos obtenidos por molienda se analizaron por difracción de rayos X de polvos y los difractogramas correspondientes se presentan en la Figura 30. Como

se puede apreciar, no se observaron cambios entre el compuesto **3** y las mezclas con proporciones variables de 1,4-dibromotetrafluorobenceno, sugiriendo que los compuestos se encuentran mezclados físicamente y no presentan interacciones no covalentes favorables para la formación de un cocrystal. El patrón de difracción para la proporción 1:4 muestra un ensanchamiento de la línea base, lo que se asocia a la pérdida de cristalinidad del material.

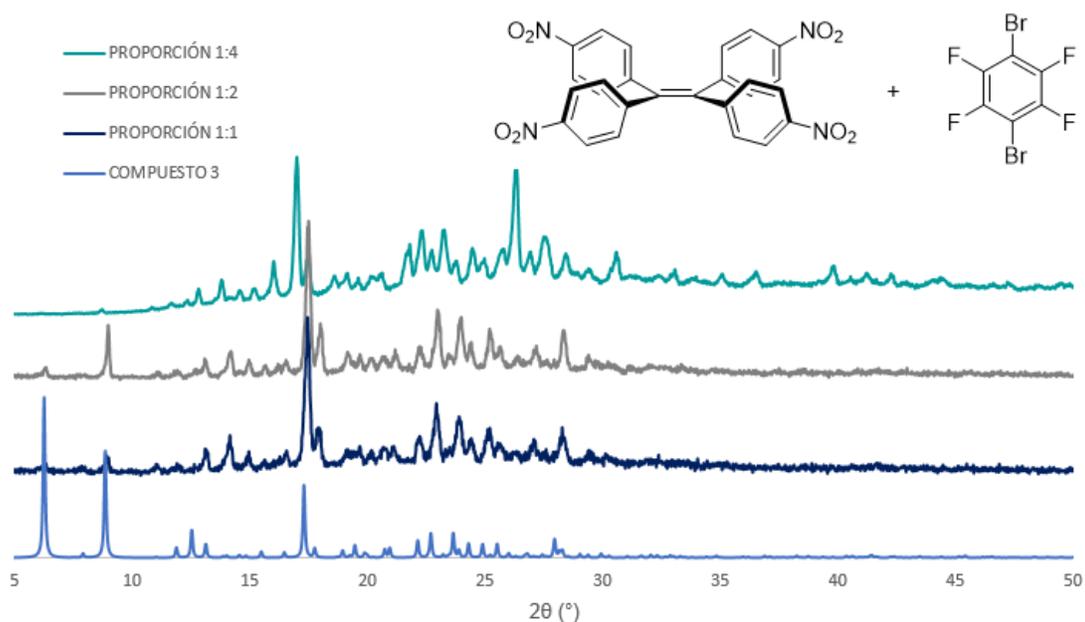


Figura 30. Difractogramas de polvos para la reacción en estado sólido del compuesto **3** y 1,4-dibromotetrafluorobenceno en proporciones 1:1, 1:2 y 1:4.

Después de realizar la mecosíntesis, se procedió a explorar la cristalización por evaporación lenta de disolvente de las fases sólidas, para lo cual se pesaron las proporciones indicadas en la Tabla S 4. Las mezclas se disolvieron en 4 mL de disolvente y se añadió una pequeña cantidad del sólido molido en las proporciones correspondientes. Las mezclas que lograron cristalizar lo hicieron de manera segregada al igual que en los experimentos con 1,4-diiodobenceno indicando que la fuerza del enlace supramolecular, necesaria para favorecer la formación del cocrystal, es menor que las interacciones entre cada especie.

El siguiente coformador empleado 1,4-diidodotetrafluorobenceno (1,4-DITFB) presenta una mayor polarizabilidad en los átomos de iodo por la presencia de los cuatro átomos de flúor, por lo que la formación del enlace de halógeno se verá más favorecida que en los casos anteriores. La comparación de las moliendas realizadas se muestra en los difractogramas de la Figura 31. Se puede apreciar la formación de una nueva fase cristalina ya que los picos de mayor intensidad para el compuesto **3** puro (de arriba abajo última línea azul), no se observan en los demás difractogramas y los sólidos molidos no presentan amorfización como en los casos anteriores. El patrón de difracción coincide para las tres estequiometrías realizadas lo que nos llevó a pensar que se dio la formación de un solo cocrystal entre las especies involucradas y para corroborarlo, se dio paso a la cocrystalización en disolución.

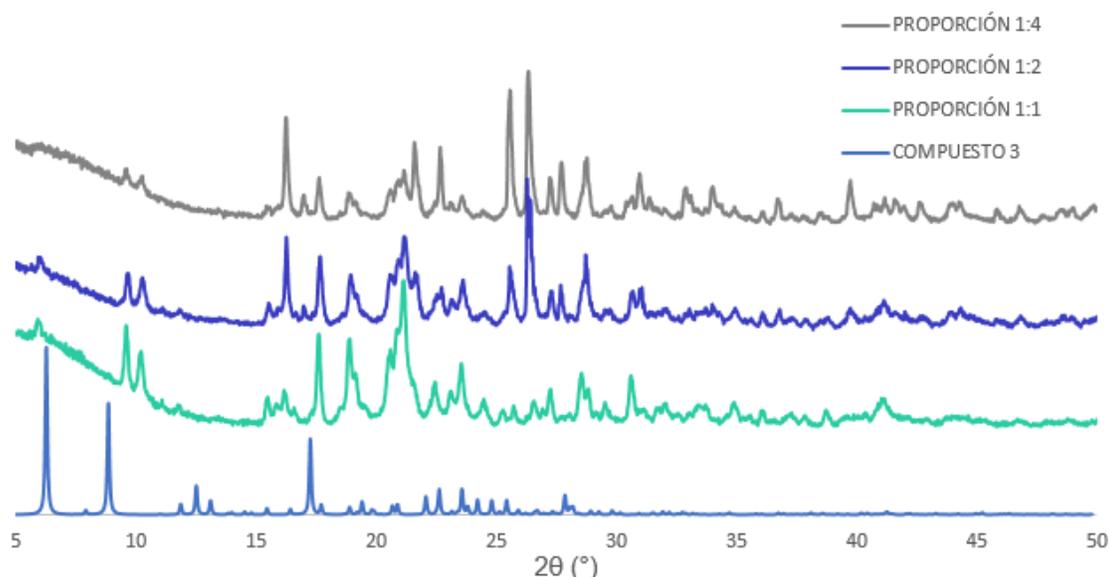


Figura 31. Difractogramas de polvos para la reacción en estado sólido de **3** y 1,4-diidodotetrafluorobenceno en proporciones 1:1, 1:2 y 1:4.

Se procedió a realizar la cocrystalización en disolución, para esto se pesaron y disolvieron en 5 ml de disolvente las proporciones descritas en la Tabla 7, y se añadió una pequeña cantidad del sólido molido para inducir la cocrystalización por nucleación.

Tabla 7. Proporciones utilizadas para la cocrystalización en disolución del compuesto **3** y 1,4-DITFB.

PROPORCIÓN	DISOLVENTE	RESULTADO
1:1	THF	Cristales extremadamente pequeños
1:1	EtOH	×
1:1	AcOEt	×
1:1	DCM	×
1:2	THF	×
1:2	CHCl ₃	×
1:2	Acetona	Cristales extremadamente pequeños
1:2	DCM	Cristales extremadamente pequeños
1:2	CH ₃ CN	×
1:4	THF	✓
1:4	EtOH	✓
1:4	AcOEt	✓
1:4	DCM	✓
1:4	Acetona	✓

De las mezclas anteriormente descritas, únicamente se obtuvieron cocrystalos de las disoluciones con un exceso de coformador (1:4). La siguiente sección está dedicada al estudio estructural y espectroscópico del cocrystal obtenido, así como su comparación con el compuesto **3** puro.

5.4. CARACTERIZACIÓN DEL COCRISTAL

5.4.1. DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

A continuación, se describe la estructura cristalina del compuesto tetranitrado **3** puro, reportado anteriormente por Zhenguo Chi y colaboradores,⁵⁴ esto con el fin de comparar los cambios más relevantes en la estructura de partida con los obtenidos por el cocrystal. El compuesto **3** puro cristalizó mediante evaporación lenta de una mezcla Hexano/DCM 1:1, se obtuvieron cristales color amarillo pálido con un hábito cristalino prismático como se muestra en la Figura 32a, el compuesto cristalizó en

⁵⁴ Yu, T.; Ou, D.; Yang, Z.; Huang, Q.; Mao, Z.; Chen, J.; Zhang, Y.; Liu S.; Xu, J.; Bryce, M. R.; Chi Z., *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 1163.

un sistema tetragonal con grupo espacial $P4_2/n$ y una molécula por unidad asimétrica ($Z'=1$). Es importante aclarar que los cuatro anillos aromáticos en la molécula presentan interacciones diferentes por lo que se consideró útil distinguir cada uno de ellos. El anillo 1 está formado por los carbonos C3-C8; el anillo 2 por C9-C14; el anillo 3 por C15-C20; y el cuarto anillo por los carbonos C21-C26. En la Figura 33 se muestra la estructura y el empaquetamiento de dicho compuesto. La cercanía de los anillos aromáticos provoca una torsión en cada uno de ellos con respecto al etileno, la Tabla 8 muestra los ángulos de torsión para cada anillo aromático.

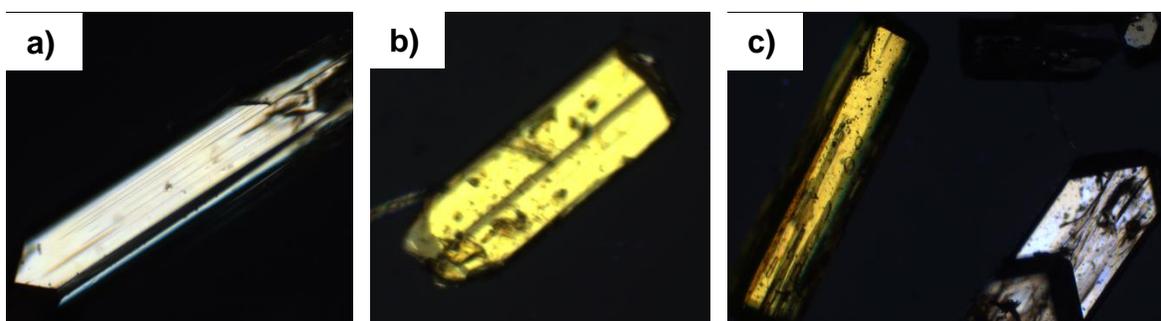


Figura 32. a) Hábito cristalino del compuesto **3** puro, b) Hábito cristalino del cocrystal, c) Comparación del hábito cristalino del compuesto **3** y del cocrystal.

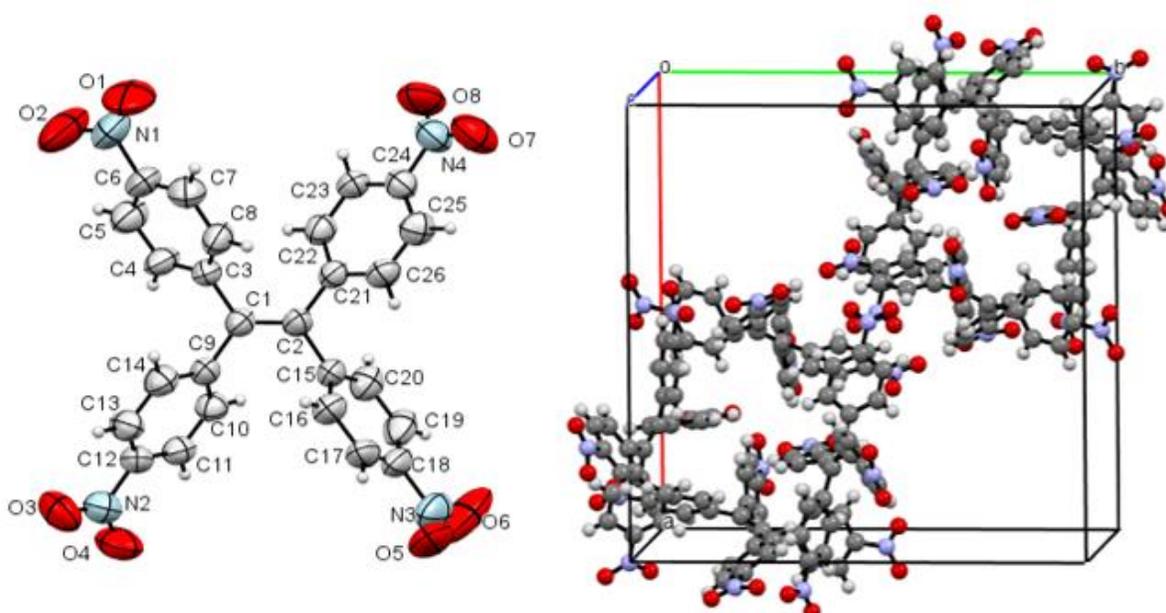


Figura 33. Diagrama ORTEP y empaquetamiento cristalino para el compuesto **3** (se omitieron algunas moléculas para mejorar la visualización).

Tabla 8. Ángulos de torsión de los fenilos con respecto al etileno y del grupo nitro con respecto a los anillos aromáticos.

	Ángulo de torsión (°) C ₁ C ₂ C ₂₁ C ₂₂	Ángulo de torsión (°) nitro-anillo
Anillo 1	52.17	16.67
Anillo 2	50.64	14.24
Anillo 3	62.74	0.61
Anillo 4	42.61	5.79

La estructura cristalina presenta tres tipos de interacciones supramoleculares: apilamiento π - π , enlace de hidrógeno débiles tipo $\text{CH}\cdots\pi$ y $\text{CH}\cdots\text{O}$. A continuación se describen detalladamente cada una de ellos. El apilamiento π - π se presenta en el anillo aromático 4 (C21-C26) con una distancia centroide-centroide de 4.732 Å, siendo el límite 5.0 Å para esta interacción. En la Figura 34b se muestra parte del empaquetamiento cristalino a lo largo del plano *a-b*, donde se puede apreciar el apilamiento π - π .

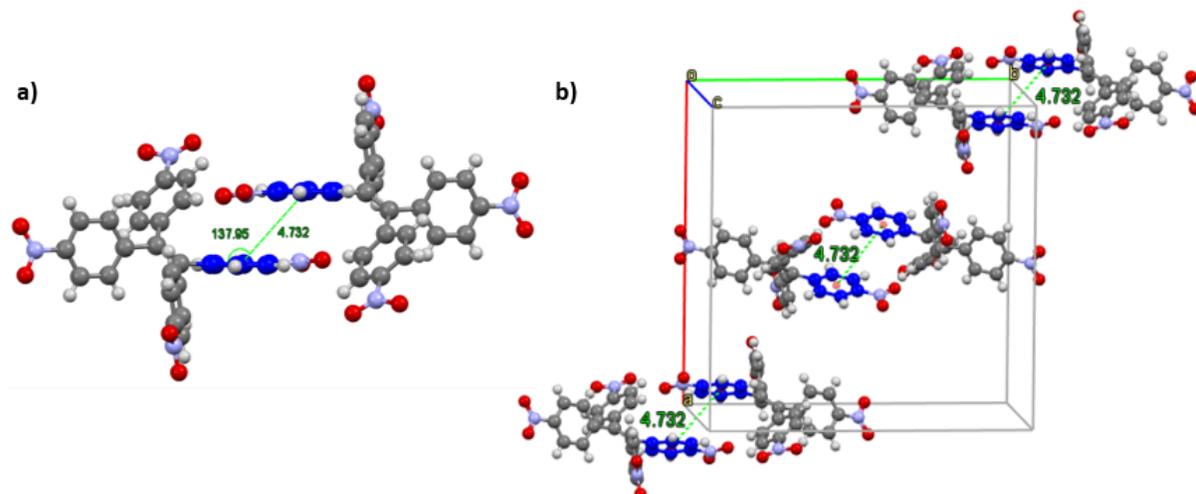


Figura 34. a) Apilamiento π - π del anillo aromático 4, b) empaquetamiento cristalino a lo largo el plano *a-b* donde se aprecia el apilamiento.

La molécula presenta un enlace $\text{CH}\cdots\pi$ entre el centroide del anillo 3 (C15-C20) y el hidrógeno anclado al C23 del anillo 4 (parámetros geométricos en la Tabla 9). De

acuerdo con los parámetros geométricos de la clasificación de Malone,⁵⁵ este enlace es de tipo V. En la Figura 35b se aprecia el enlace en el plano a-b y a lo largo del eje c en la Figura 35c se puede observar que la interacción se propaga en esta dirección de manera helicoidal.

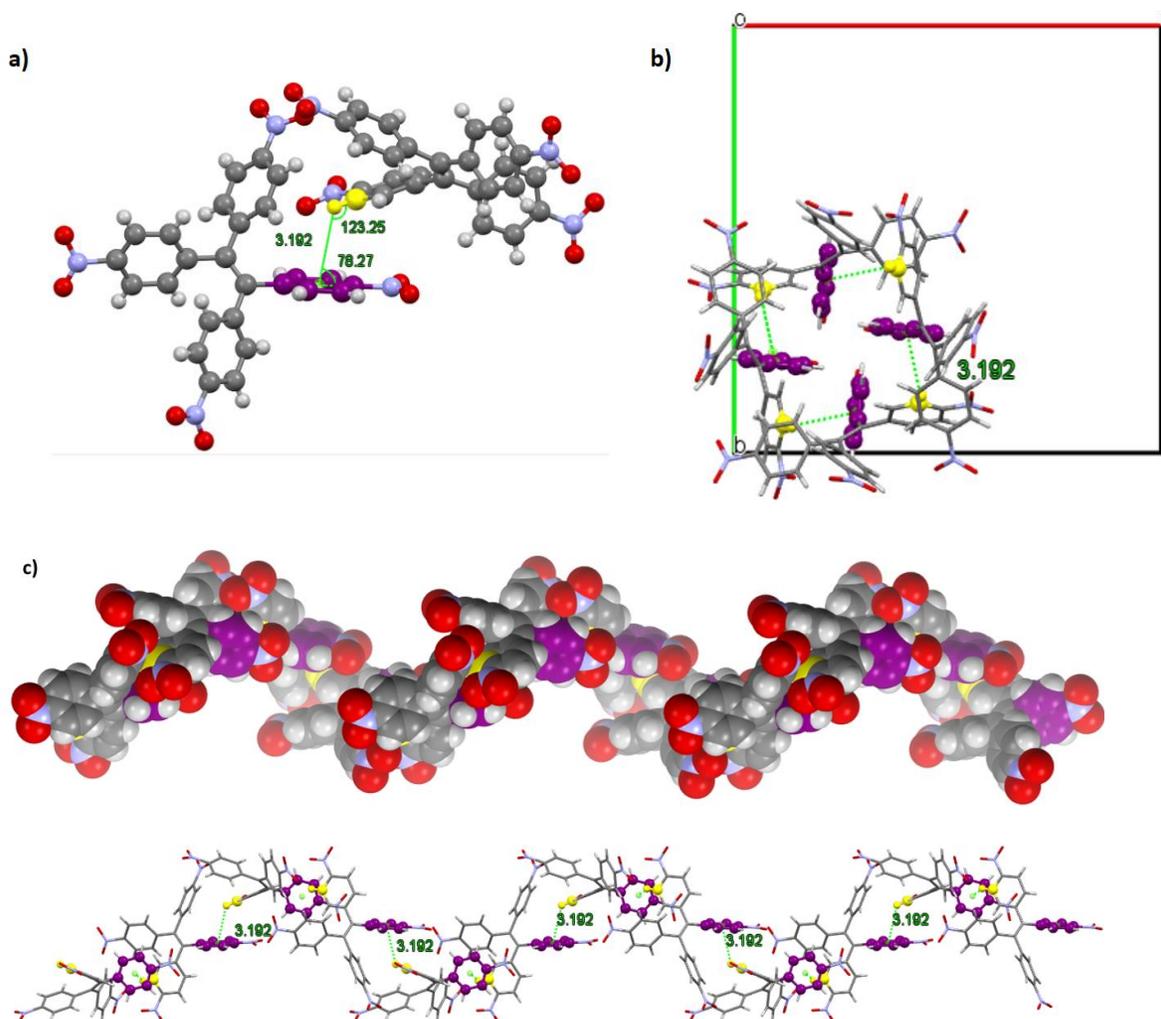


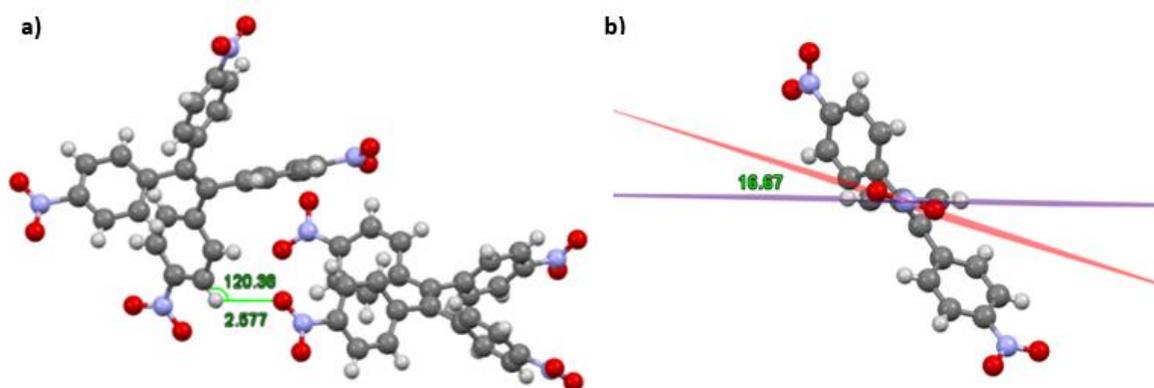
Figura 35. a) Enlace CH- π entre el anillo 3 (morado) y C23H del anillo 4 (amarillo), b) Visualización de la interacción sobre el plano a-b, c) Visualización de la interacción a lo largo del eje C.

⁵⁵ a) Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond. In Structural Chemistry and Biology.* Oxford University Press. NY. **1999**. b) Nishio, M., *CrystEngComm.*, **2004**, 6, 130.

Tabla 9. Parámetros geométricos del enlace CH- π en el cristal de compuesto **3**.

	$d(M)$ (Å)	θ (°)	α (°)
Valores límite	4.0	90	90-180
CH- π	3.192	78.27	123.25

Otra interacción presente en la estructura cristalina es el enlace de hidrógeno no convencional o débil, tipo C-H \cdots O entre uno de los oxígenos del grupo nitro y un hidrógeno aromático de otra molécula, como se muestra en la Figura 36a. El grupo nitro se encuentra ligeramente fuera del plano del anillo aromático, siendo visible en la Figura 36b (se omitieron átomos para una mejor visualización). Los parámetros para estas interacciones, así como los ángulos de torsión para el grupo nitro se encuentran incluidos en la Tabla 10.

**Figura 36.** a) Enlace de hidrógeno débil presente en la molécula, b) visualización del ángulo formado entre el grupo nitro y el anillo aromático.**Tabla 10.** Distancias y ángulos para los enlaces de hidrógeno débil presentes en la estructura cristalina del compuesto **3**.

FRAGMENTO	D(C \cdots O) (Å)	d(H \cdots O) (Å)	θ (C-H \cdots O) (°)
Anillo 1 C13-H-O1	3.152	2.577	120.38
Anillo 2 C4-H-O3	3.440	2.617	147.70
Anillo 3 C10-H-O6	3.277	2.513	139.59
Anillo 4 C8-H-O7	3.365	2.448	168.88

Estructura cristalina del cocrystal

Posteriormente a las reacciones en estado sólido que dieron paso a la formación del cocrystal (descritas en la página 50), se compararon los difractogramas de polvos obtenidos de las moliendas (1:1, 1:2 y 1:4) con el calculado en *Mercury* de la nueva especie cristalina, se corroboró la formación del cocrystal en estado sólido para todas las estequiometrías ya que el patrón de difracción mostrado en la Figura 37 es muy semejante en todos los casos.

El cocrystal se obtuvo mediante evaporación lenta de disolvente (THF/Hexano). El cocrystal formado en disolución tiene una estequiometría 1:1 y fórmula mínima de $C_{32}H_{16}F_4I_2N_4O_8$, con hábito cristalino prismático y color amarillo intenso, el compuesto cristalizó en un sistema triclinico con grupo espacial P-1. Se tienen dos moléculas por unidad asimétrica (compuesto **3** y coformador). En la Figura 38 se puede apreciar la estructura y empaquetamiento cristalino del cocrystal formado.

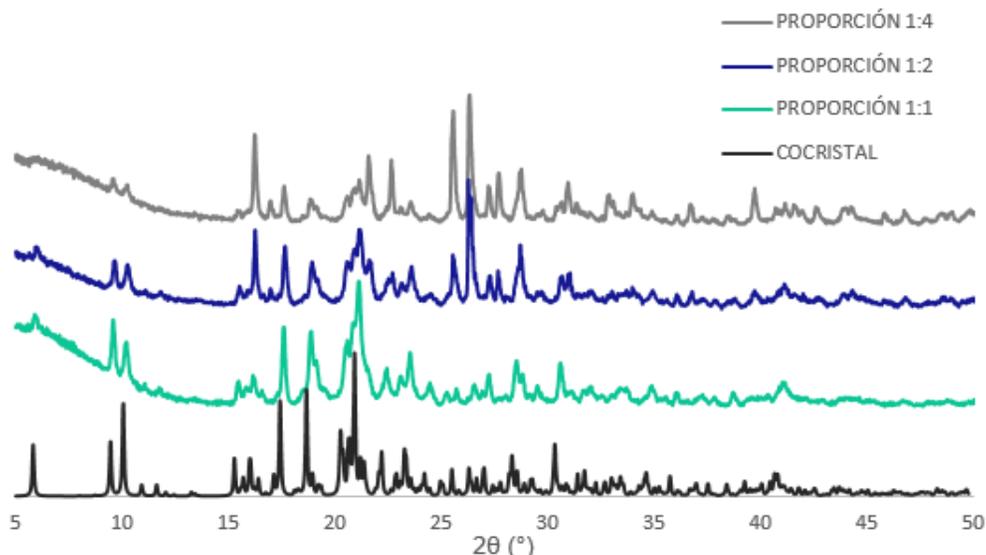


Figura 37. Difractogramas de polvos para la reacción en estado sólido de **3** y 1,4-DITFB en proporciones 1:1, 1:2, 1:4 y el cocrystal obtenido en disolución.

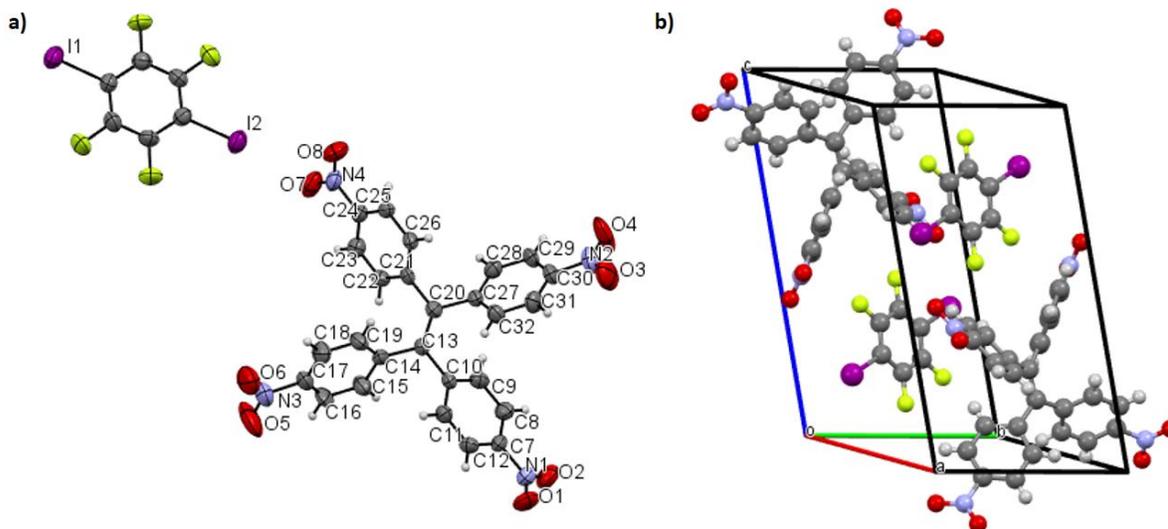


Figura 38. a) Estructura cristalina del cocrystal, b) Empaquetamiento cristalino.

Los ángulos de torsión para los anillos aromáticos con respecto al etileno son similares a los descritos en la Tabla 8 para el cristal del compuesto **3** pero, el anillo 1 y 3 están ligeramente menos torsionados, como se describe más adelante. El oxígeno del grupo nitro de estos anillos tienen interacciones supramoleculares con el coformador. La relación que guarda la torsión del grupo nitro con respecto al anillo aromático también es similar para el cocrystal y el compuesto **3** puro. El cocrystal presenta diferentes interacciones supramoleculares como enlace de halógeno, enlaces de hidrógeno débiles y apilamientos π - π (Figura 39).

Tabla 11. Ángulos de torsión de los fenilos con respecto al etileno y del grupo nitro con respecto a los anillos aromáticos.

	Ángulo de torsión (°) C ₁₃ C ₂₀ C ₂₇ C ₂₈	Ángulo de torsión (°) nitro-anillo
Anillo 1	38.9	14.2
Anillo 2	45	2.8
Anillo 3	40.4	4.2
Anillo 4	41.2	2.6

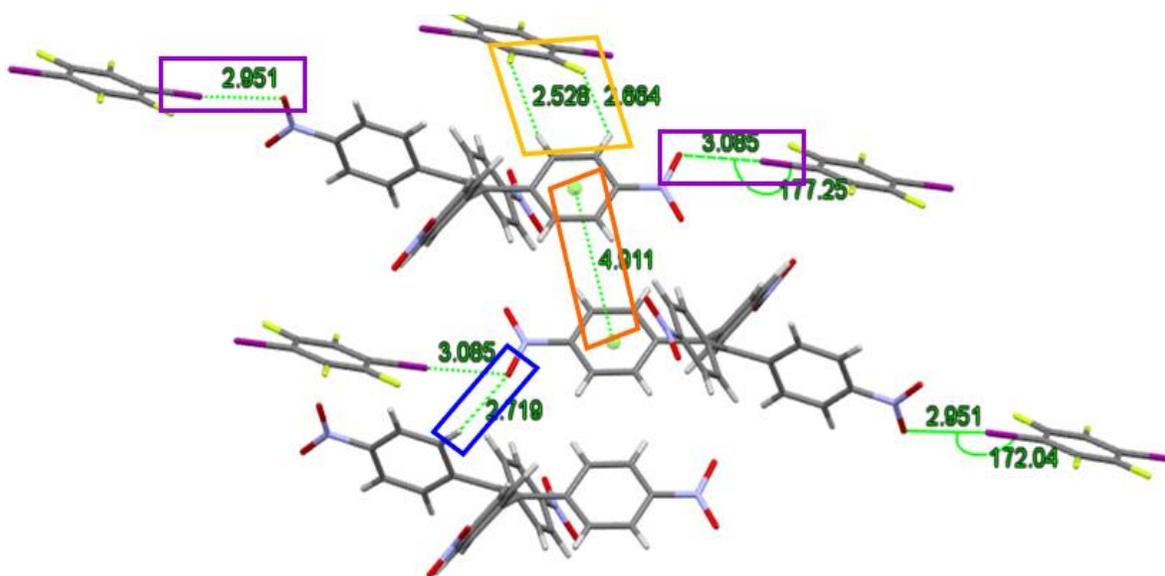


Figura 39. Visualización de las interacciones presentes en el cocrystal: enlaces de halógeno (morado), enlaces de hidrógeno CH-O (azul), enlaces de hidrógeno CH-F (amarillo) y apilamiento π - π (naranja).

La principal interacción entre las dos especies moleculares es el enlace de halógeno, se presenta entre los átomos de yodo del coformador y un átomo de oxígeno del grupo nitro del primer y tercer anillo de la molécula de TPE (Figura 40). De acuerdo con los parámetros geométricos ésta interacción es de tipo II, las distancias $I\cdots O$ en ambos casos son menores a la suma de los radios de Van der Waals (3.8 Å), el ángulo $\theta_2 C-I\cdots O$ es cercano a 180° en ambos casos mientras que los ángulos $\theta_1 N-O\cdots I$ son más cercanos a 120° lo que se aleja un poco del valor reportado en la literatura (90°). Las distancias y ángulos de enlace se enlistan en la Tabla 12.

Tabla 12. Parámetros geométricos de los enlaces de halógeno presentes en la estructura cristalina del cocrystal.

INTERACCIÓN	DISTANCIA (Å)	$\theta_2 (C-I\cdots O)$ (°)	$\theta_1 (I\cdots ON)$ (°)
C-I1 \cdots O2	3.085	177.25	120.78
C-I2 \cdots O7	2.951	172.04	119

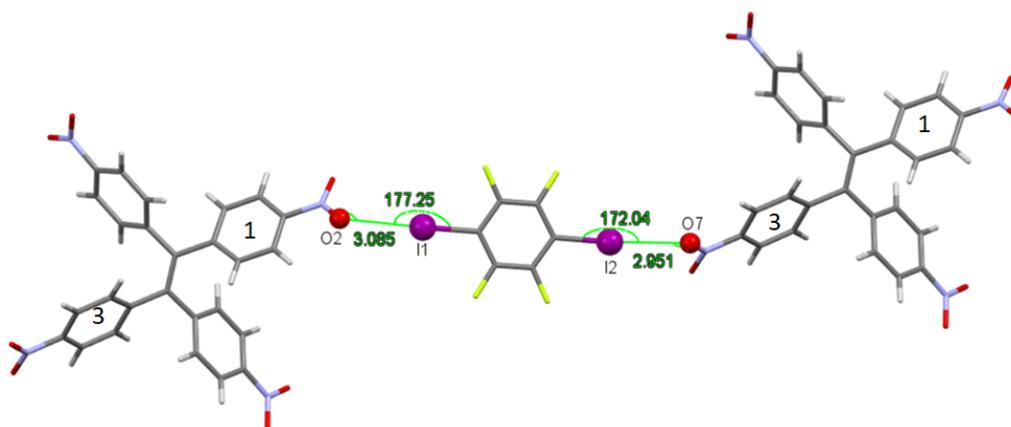


Figura 40. Enlaces de halógeno presentes en la estructura cristalina del cocrystal.

La siguiente interacción presente en la estructura cristalina es el enlace de hidrógeno que, de acuerdo con las distancias y ángulos de enlace encontrados (Tabla 13), son clasificados como interacciones débiles $D(X\cdots A)$ 3.0-4.0 Å, $d(H\cdots A)$ 2.0-3.0 Å, $\theta(X-H\cdots A)$ 90-180°.

Tabla 13. Parámetros geométricos de los enlaces débiles de hidrogeno presentes en la estructura cristalina del cocrystal.

INTERACCIÓN		$D(C\cdots O)$ (Å)	$d(H\cdots O)$ (Å)	$\theta(C-H\cdots O)$ (°)
Anillo 2	C19-H-O8	3.575	2.656	169.59
Anillo 3	C22-H-O2	3.620	2.719	163.38
Anillo 4	C31-H-O6	3.383	2.712	129.76
		$D(C\cdots F)$ (Å)	$d(H\cdots F)$ (Å)	$\theta(C-H\cdots F)$ (°)
Anillo 1	C8-H-F2	3.353	2.664	131.50
Anillo 1	C9-H-F1	3.387	2.528	153.56

Las interacciones π - π son de tipo cara-cara desplazada y se presentan en el anillo aromático 3 que interviene en los enlaces de halógeno, como se muestra en la Figura 41a la distancia medida entre los centroides del anillo 3 (amarillo) es de 4.911 Å y 4.927 Å siendo 5 Å la distancia límite para este tipo de interacción. Las diferencias que tiene la estructura de **3** al estar en el cocrystal son el ligero aumento en la planaridad del grupo nitro respecto al anillo 1 y 3; y de los cuatro anillos con

respecto al etileno, esto debido a las nuevas interacciones formadas por la presencia de los iodios altamente polarizados en el coformador.

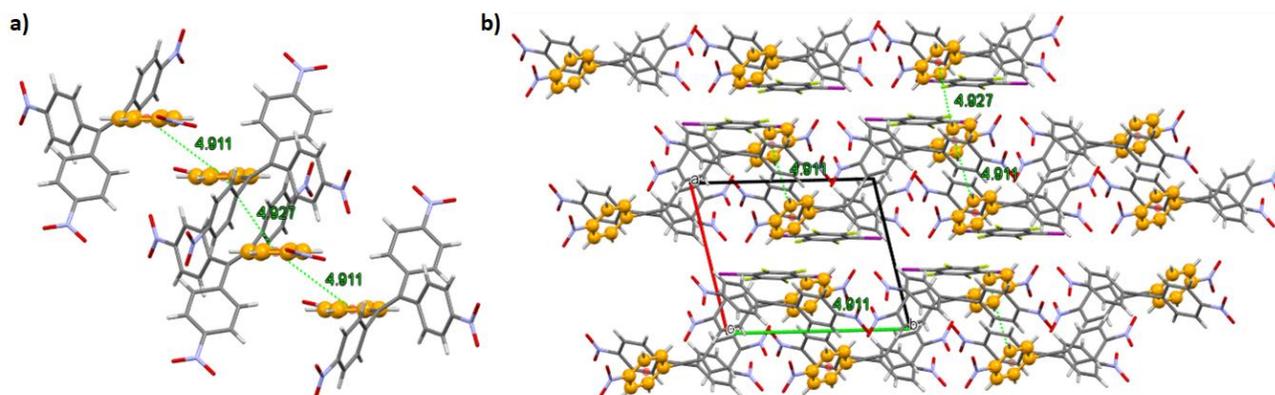


Figura 41. a) Apilamiento π - π presente en el empaquetamiento cristalino, b) Visualización de la propagación del apilamiento a lo largo del eje a.

5.4.2. ANÁLISIS TÉRMICOS / MICROSCOPIA EN PLATINA DE CALENTAMIENTO

Para determinar la estabilidad térmica del cocrystal formado en disolución y por mecanosíntesis, se realizaron los análisis térmicos de DSC y TGA los cuales brindan información acerca de procesos de emisión o absorción de calor asociados directamente a cambios en el cristal (de solvatación, fusión, cristalización o descomposición) y de cambios de masa en función de la temperatura.

Los análisis térmicos realizados al cocrystal dieron como resultado las curvas de DSC y TGA mostradas en la Figura 42. De manera general, en la curva de DSC (línea azul) se aprecian cinco endotermas, las primeras cuatro tienen el máximo en 136.1°C, 188.9°C, 219.7°C y 235°C. Por otra parte, en la curva de TGA (línea negra) se observa en 176°C aproximadamente, la pérdida del 10% del peso de la muestra (T_{10}). Mientras que el intervalo de degradación drástica comienza aproximadamente en 150°C y finaliza en 300°C que corresponde a la pérdida del 42.67% de la masa

analizada. Como se mencionó anteriormente, el cocrystal tiene una fórmula mínima de $C_{32}H_{16}F_{4}I_2N_4O_8$ (914.29 g/mol), tanto la pérdida del 42.67% en masa y las primeras cuatro endotermas se pueden asociar a la degradación térmica del coformador, el aumento tan drástico en el punto de fusión del coformador (de 108-110°C puro, a 188.9°C en el cocrystal), se debe a las interacciones formadas en la estructura cristalina, las cuales permiten que se mantenga estable en la red cristalina por arriba de su temperatura de fusión, hasta este punto (205°C) el coformador se degradó completamente, quedando el compuesto **3**. El proceso siguiente corresponde a la fusión del compuesto **3**, la endoterma en 305.9°C, ya que una vez que el coformador sale de la estructura cristalina el compuesto tetranitrado se mantiene sólido hasta que funde en 305.9°C y se descompone por arriba de 400°C (segundo intervalo de degradación térmica 400°C-470°C).

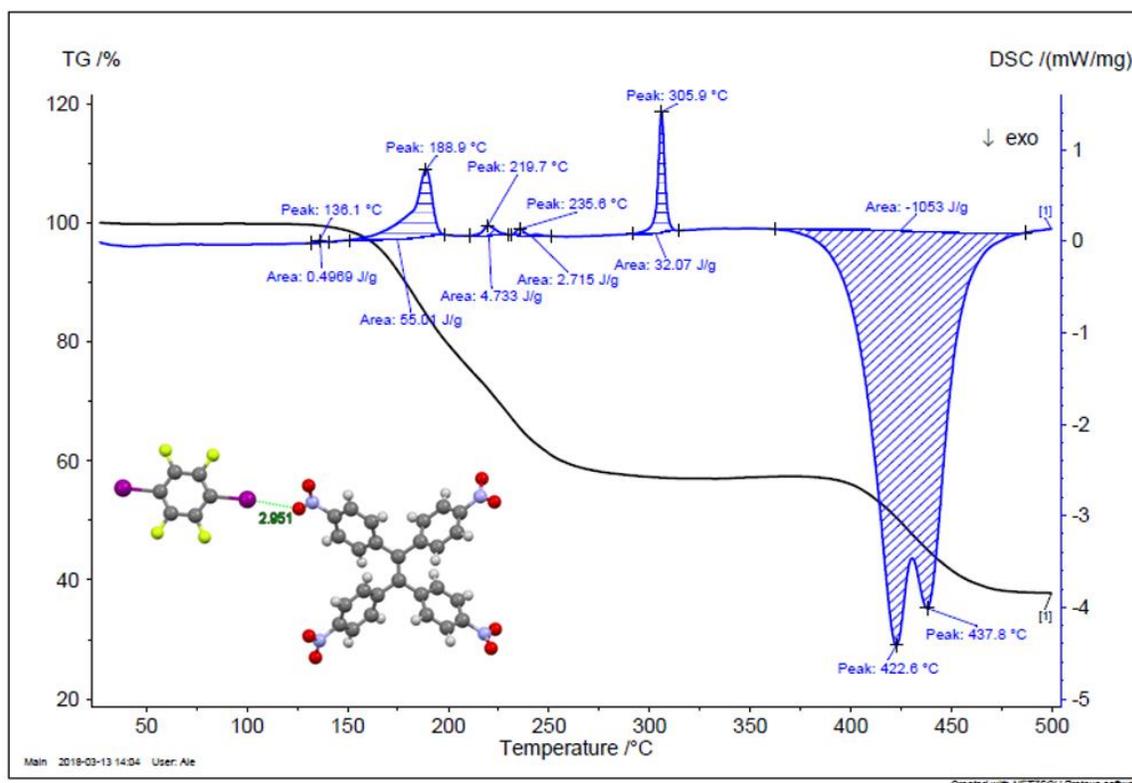


Figura 42. Análisis de DSC (curva azul) y TGA (curva negra) para el cocrystal de estequiometría 1:1 obtenido en disolución.

El cocrystal obtenido por medio de la molienda mecánica en estequiometría 1:1 también fue analizado por DSC y TGA, los resultados se muestran en la Figura 43 donde se observa un comportamiento muy similar al obtenido del cristal: $T_{10}=175^{\circ}\text{C}$, el intervalo de degradación drástica que comienza en 150°C y finaliza en 200°C con una pérdida de peso asociada de 42.53% y un endoterma en 183°C , ambos provenientes de la degradación del coformador 1,4-diiodotetrafeniletileno; y el punto de fusión del compuesto **3** en 301.5°C así como su degradación térmica que comienza en 350°C aproximadamente. Las pequeñas variaciones de temperatura entre el cocrystal obtenido por mecano-síntesis y el obtenido por recristalización se pueden asociar a la diferencia en los sólidos (cristal-polvo).

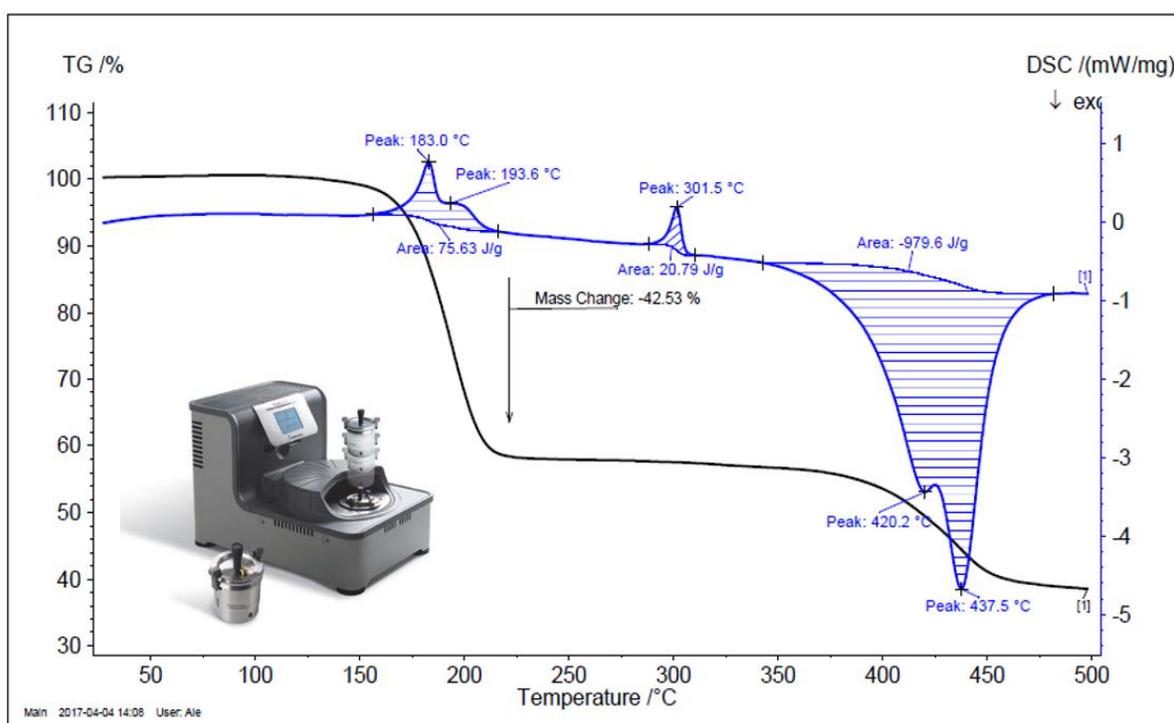


Figura 43. Análisis de DSC (curva azul) y TGA (curva negra) para el cocrystal de estequiometría 1:1 obtenido por molienda mecánica.

Para estudiar visualmente el comportamiento térmico del cocrystal observado anteriormente y asociarlo a cambios en la estructura cristalina del cocrystal se

realizaron experimentos de microscopía en platina de calentamiento HSM (Hot Stage Microscopy, por sus siglas en inglés), la cual combina la microscopía y el análisis térmico para estudiar al material en función de su temperatura y poder observar algún cambio en la morfología del cristal.

Se colocó un cocrystal en la platina de calentamiento y se realizaron tres rampas de calentamiento, la primera de temperatura ambiente a -100°C para observar cambios a baja temperatura; la segunda de -100 a 320°C pues dentro de este intervalo se tienen los cambios antes vistos por DSC; y la tercera rampa de 320°C a temperatura ambiente, la velocidad de enfriamiento-calentamiento fue de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

En las micrografías de la Figura 44 se aprecian los cambios más destacados del cocrystal: al bajar la temperatura hasta -100°C se puede observar que la morfología del cristal se mantiene, el hábito cristalino no cambia de manera significativa, la imagen se opaca por la condensación de humedad en el ambiente.

Una vez alcanzada la mínima temperatura (-100°C), la platina se calentó gradualmente hasta llegar a 321°C . En esta segunda rampa el cocrystal se opacó paulatinamente, los cambios más notorios se observaron en la toma de 111°C hasta opacarse completamente en 161°C , el compuesto restante se mantuvo en estado sólido sin variaciones notables en su morfología, sólo se apreció una pequeña disminución en tamaño. Estos cambios corresponden a los primeros endotermas en la curva de DSC, asociados con la pérdida del 1,4-diodotetrafluorobenceno en la estructura cristalina. El sólido restante (compuesto **3**) fundió completamente en 318°C (entre las micrografías de 310.8°C y 320.8°C) lo que representa un aumento de 14.9°C con referencia al DSC (305.9°C). Esta variación se atribuye a la diferencia en las condiciones experimentales entre el DSC y la platina de calentamiento HSM, mientras que los análisis de DSC se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno, las rampas de calentamiento-enfriamiento se realizaron sin purga previa.

Una vez alcanzada la temperatura máxima comenzó la segunda rampa de enfriamiento hasta alcanzar temperatura ambiente. En este rango se dio el proceso de cristalización de **3** (200°C) apreciable en las tres últimas imágenes.



Figura 44. Imágenes de microscopio tomadas en la platina de calentamiento a temperatura variable para el cocristal.

El cocrystal obtenido por ambos métodos (mecanosíntesis y evaporación lenta de disolvente) muestra un comportamiento similar en los análisis térmicos, el cocrystal sintetizado es estable por debajo de 120°C ya que después de esta última temperatura el coformador comienza a fundir y salir de la red cristalina quedando solamente el compuesto **3**, estos cambios fueron visibles gracias a los experimentos realizados en la platina de calentamiento.

5.4.3. MICROSCOPIA DE IR

La espectroscopia de IR es una técnica analítica complementaria, ampliamente utilizada en la caracterización cualitativa y cuantitativa de diversos compuestos orgánicos. Esta técnica está basada en las frecuencias vibracionales que tiene los enlaces las cuales, absorben en determinada longitud de onda y así es posible asociar las frecuencias a grupos funcionales característicos.

La relevancia que tiene esta técnica en el estudio de cocrystal es que las bandas de absorción de los grupos involucrados en enlaces intermoleculares se ven afectadas, se han observado en enlaces C-I desplazamientos batocrómicos y aumento en intensidad de las bandas de absorción (25%) para cocrystal formados a partir de enlaces de halógeno C-I...N.⁵⁶ Además también se ha reportado la disminución de energía de la banda de estiramiento para enlaces C-H cuando se da la formación de enlaces de hidrógeno C-H...X.⁵⁷

El cocrystal formado presenta la interacción N-O...I-C, siendo el enlace nitrógeno-oxígeno uno de los que se ve modificado, además la banda del grupo nitro se localiza en el IR medio, lo que facilitó su estudio por esta técnica. A continuación, se indican las bandas de absorción características para el grupo nitro. Los compuestos nitroaromáticos tienen diferentes bandas de absorción que se asocian

⁵⁶ Vasylyeva, V.; Catalano, L.; Nervi, C.; Gobetto, R.; Metrangolo, P.; Resnati, G., *CrystEngComm*. **2016**. *18*, 2247.

⁵⁷ a) Socrates, G., *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*. 3rd Edition. **2001**. JOHN WILEY & SONS, LTD. West Sussex U.K. b) Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds*. 4th Edition. **2009**. Springer. Heidelberg, Germany.

a los modos de vibración ejemplificados en la Figura 45. El estiramiento asimétrico ν_{as} del grupo nitro en compuestos *p*-nitro aromáticos aparece entre 1560-1490 cm^{-1} como una absorción fuerte y el estiramiento simétrico ν_s se localiza entre 1355-1335 cm^{-1} , con donadores de electrones en la posición *para* al nitro esta absorción aparece entre 1375-1285 cm^{-1} , lo que también puede incrementar su intensidad. Aunado a esto, se tiene reportado que con un enlace de hidrógeno fuerte $\text{X-H}\cdots\text{O-N}$ esta banda se localiza en frecuencias menores (aproximadamente 1320 cm^{-1}). El estiramiento C-N tiene una banda de absorción con intensidad media entre 1180-865 cm^{-1} y por último las flexiones simétricas y asimétricas en el plano del grupo nitro con intensidad variable se localizan en 865-830 cm^{-1} y 590-500 cm^{-1} respectivamente. En cuanto al esqueleto del anillo aromático las deformaciones fuera del plano para el enlace $-\text{C}=\text{C}-$ se caracterizan por bandas de intensidad variable entre 1625-1590 cm^{-1} .

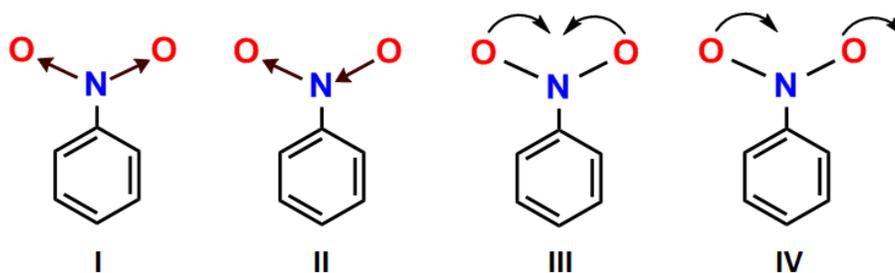


Figura 45. Modos de vibración para el grupo nitro: I) Estiramiento simétrico (ν_s); II) Estiramiento asimétrico (ν_{as}); III) Flexión simétrica en el plano o tijereteo (δ) y IV) Flexión asimétrica en el plano o balanceo (ρ).

El espectro de IR para el compuesto **3** se muestra en la Figura 46, se destacaron las bandas más intensas que corresponden principalmente a las vibraciones del grupo nitro detalladas anteriormente: el estiramiento asimétrico ν_{as} en 1514 cm^{-1} , el estiramiento simétrico ν_s en 1341 cm^{-1} y el estiramiento C-N en 1107 cm^{-1} . La banda en 1595 cm^{-1} se asocia al estiramiento $-\text{C}=\text{C}-$ que en anillos aromáticos sustituidos en posición *para* se localiza entre 1625-1590 cm^{-1} con intensidad variable.

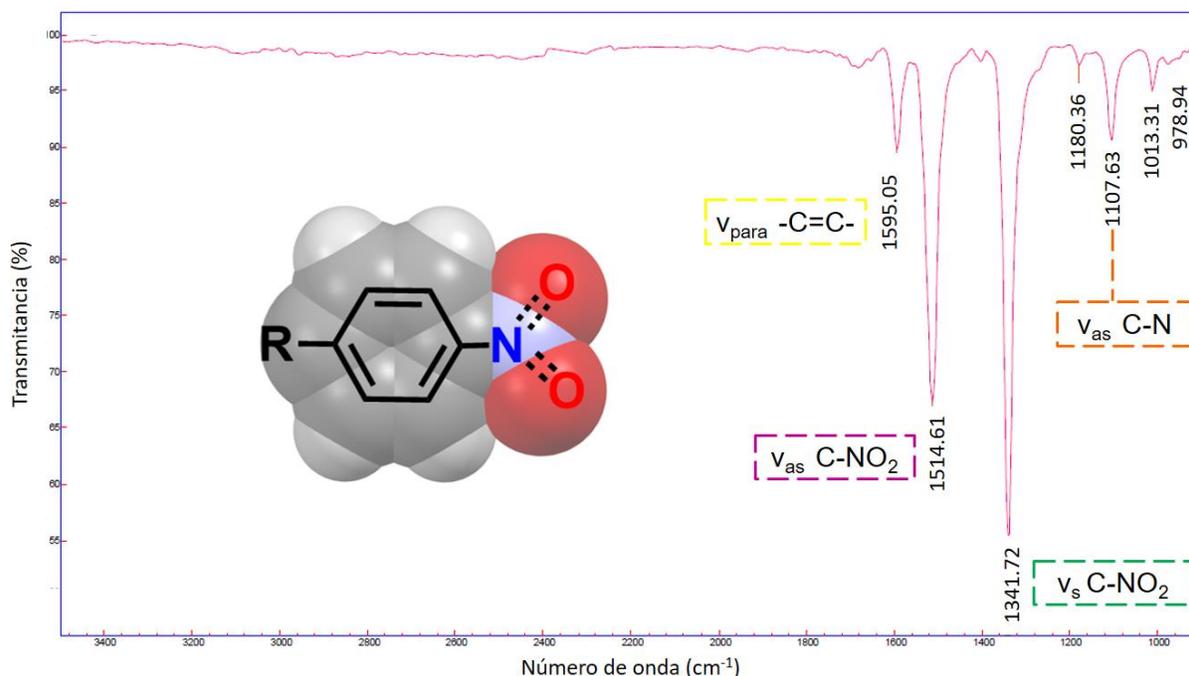


Figura 46. Espectro de IR para el compuesto **3**, se resaltan las bandas pertenecientes a las vibraciones del grupo nitro.

Con base en lo anterior se obtuvo el espectro de IR del cocrystal con el fin de estudiar posibles cambios en las bandas de absorción del grupo nitro cuando participa en el enlace de halógeno del cocrystal. De los cuatro grupos nitro presentes en la molécula del cocrystal sólo dos participan en el enlace de halógeno. Los espectros de IR de la Figura 47 muestran la comparación del compuesto **3** (color rojo) y el cocrystal (color negro), se pueden apreciar cambios considerables en la intensidad de las bandas de absorción, así como la presencia de nuevas bandas.

En el cocrystal el estiramiento asimétrico del enlace N-O se localiza en 1508 cm^{-1} , se desplazó 6 cm^{-1} , con respecto al estiramiento simétrico esta banda se desplazó 2 cm^{-1} quedando en 1339 cm^{-1} , ambas bandas se desplazaron a menor energía en comparación con el compuesto **3** después de formarse el enlace de halógeno, esta interacción modifica los modos de vibración N-O. También, se observa una nueva señal en 1317 cm^{-1} que podría corresponder al enlace N-O cuando está presente la interacción $\text{N-O}\cdots\text{I-C}$. Las señales en 1463 cm^{-1} , 1444 cm^{-1} , 981 cm^{-1} y 944 cm^{-1} corresponden a vibraciones de los enlaces del coformador. La banda en 1275 cm^{-1}

se asocia al estiramiento C(ar)-F que aparecen en la región de 1280-1100 cm^{-1} con intensidad media-débil (ver espectro de la Figura 77 en el anexo III). Como parte del estudio complementario del cocrystal, se realizaron mediciones de microscopía de IR, una poderosa técnica utilizada principalmente para analizar superficies de diversos materiales y obtener información de la homogeneidad y composición molecular del área analizada.

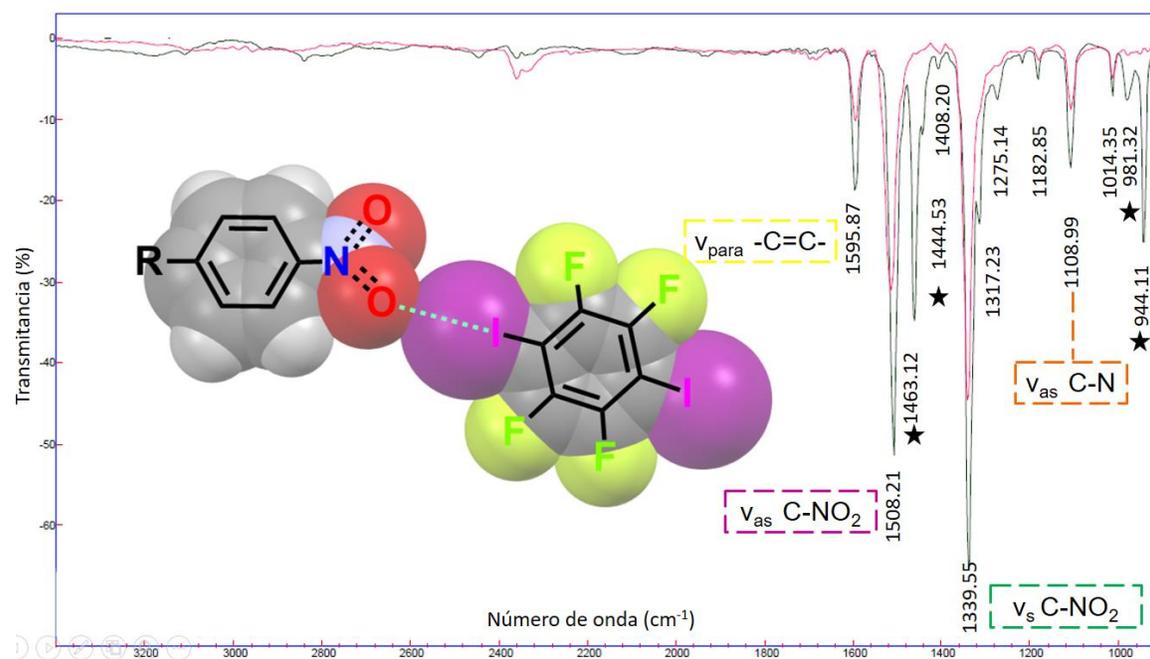


Figura 47. Comparación de los espectros de IR del compuesto **3** (línea roja) y del cocrystal (línea negra), se resaltan las bandas pertenecientes a los modos de vibración del cocrystal. Modos de vibración correspondientes al cocrystal (estrella negra).

Del espécimen analizado se obtuvieron las imágenes y el espectro de IR de la Figura 48. La imagen espectroscópica muestra la superficie analizada por IR, que corresponde con el espectro de IR mostrado anteriormente, la imagen de la Figura 48c es el mapa tridimensional de la absorbancia en la zona de estudio en el que se aprecian diferentes zonas de intensidad pero, es preciso señalar que en todas las zonas analizadas se obtuvo el mismo espectro de IR indicándonos que la interacción es uniforme en todo el dominio de la superficie del cocrystal.

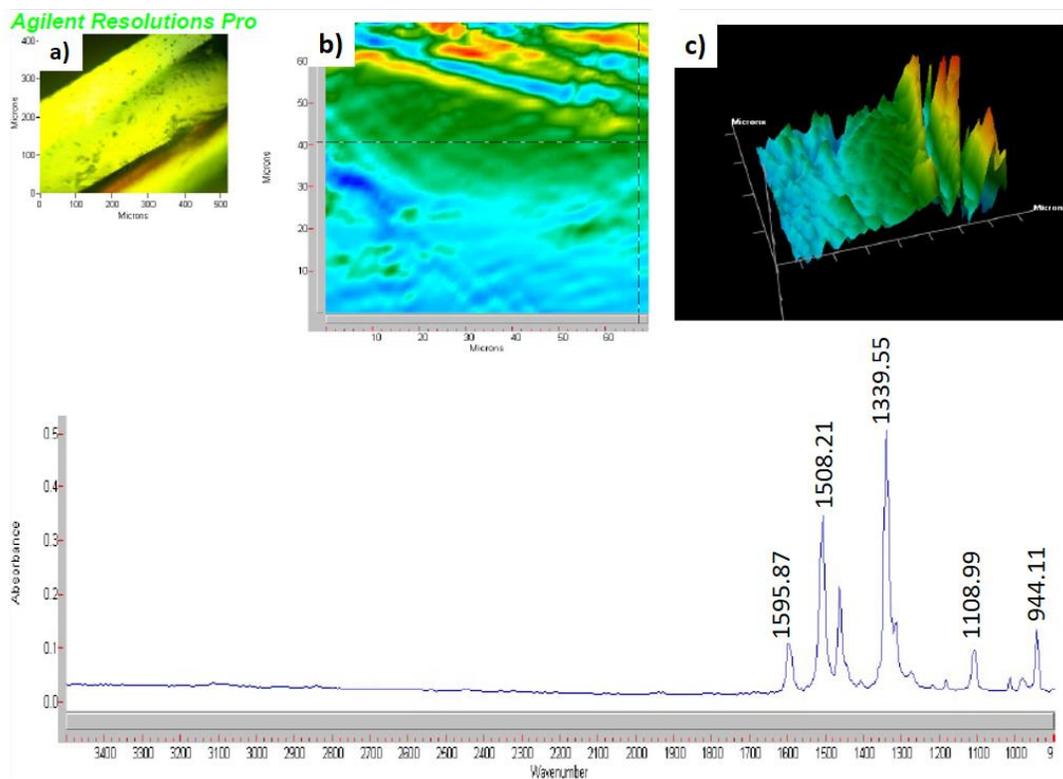


Figura 48. Imágenes obtenidas de la microscopía de IR para el cocrystal a) Micrografía del cocrystal analizado (500x500 μm), b) Imagen espectroscópica analizada por IR-ATR (60x60 μm), c) Mapa tridimensional de absorbancia (60x60 μm).

El cocrystal se pudo identificar con base en sus vibraciones características provenientes principalmente de la interacción de enlace de halógeno, las imágenes de FT-IR brindaron información útil sobre la composición molecular del área de muestra analizada.

5.4.4. FLUORESCENCIA EN ESTADO SÓLIDO

Como se mencionó en la sección de antecedentes, se eligió como molécula base el tetrafeniletileno debido a sus propiedades emisivias en estado sólido, teniendo un rendimiento cuántico reportado del (Φ_F) de 77% y mayores a 80% para algunos derivados tetrasustituídos. Un cambio notable de las propiedades emisivias se aprecia al realizar las moliendas mecánicas del compuesto **3** y el cocrystal (Figura

49). Ambos sólidos molidos tienen un color amarillo pálido, pero al exponerlos a la luz UV, fue evidente el aumento en la emisión del cocrystal. Para establecer una correcta relación estructura-propiedad en el cocrystal se realizaron estudios de fluorescencia en estado sólido. Las mediciones tanto para el compuesto **3** cristalino y molido (a 500 rpm), como para el cocrystal obtenido de la molienda mecánica se encuentran en la Tabla 14.

Tabla 14. Datos de las propiedades emisivas del compuesto **3** y cocrystal.

COMPUESTO	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Φ_F [%]
Compuesto 3 cristalino	456	548	6.6
Compuesto 3 molido	454	546	16.4
Cocrystal obtenido por molienda	440	510	30.9

λ_{abs} = máximo de absorción, λ_{em} = máximo de emisión, Φ_F = rendimiento cuántico de fluorescencia.

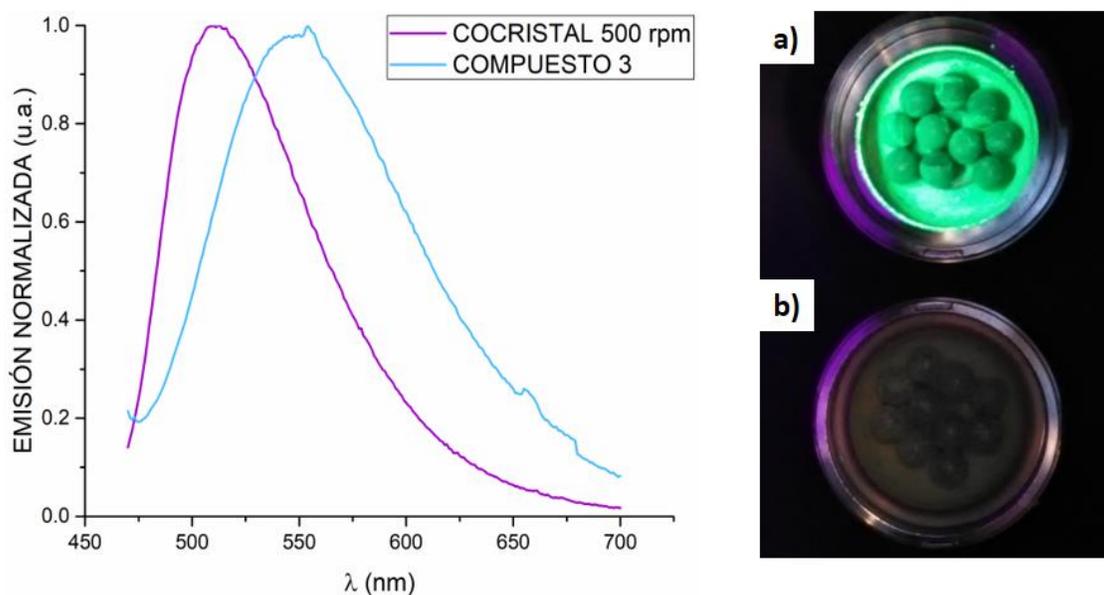


Figura 49. Espectros de emisión del cocrystal y el compuesto **3**. Imágenes bajo la lampara de UV (365 nm) de las moliendas realizadas a 500 rpm durante 30 minutos. a) Cocrystal proporción 1:1, b) **3**.

El compuesto **3** tiene su máximo de absorción en 456 nm, el máximo de emisión en 548 nm, un rendimiento cuántico (Φ_F) de 6.6% en fase cristalina y 16.4% cuando se encuentra en fase amorfa. El cocrystal presentó variaciones en la emisión con

respecto al compuesto puro, teniendo un máximo de absorción en 440 nm y un máximo de emisión en 510 nm con rendimiento cuántico (Φ_F) de 30.9%, lo que representa un aumento del 24.3% respecto al compuesto cristalino y 14.5% al compuesto molido bajo las mismas condiciones.

Teniendo en cuenta que el compuesto **3** molido presenta una baja emisión, es evidente que el cambio tan drástico en la emisión del cocrystal se debe principalmente a la interacción del grupo nitro con el coformador, lo que se confirma con la emisión del cocrystal obtenido por evaporación lenta de disolvente (Figura 50a,b).

Como se discutió anteriormente en la sección de difracción de RX de monocristal, las principales interacciones que gobiernan la estructura cristalina del compuesto **3** son el apilamiento π - π y enlaces de hidrógeno débiles C-H \cdots O, mientras que en el cocrystal se tienen, además de los anteriores, el enlace de halógeno N-O \cdots I-C y los enlaces de hidrógeno débiles C-H \cdots F. La presencia de estas interacciones puede modificar la estructura del tetrafeniletileno, esto es importante ya que las modificaciones estructurales también afectan las propiedades fotofísicas en los sólidos. Uno de los cambios estructurales más notables en la estructura de tetrafeniletileno son sus ángulos de torsión, indicados en la Figura 50c.

De acuerdo con los valores de la Tabla 8 y Tabla 11, el compuesto **3** tiene en promedio un ángulo de torsión del anillo aromático con respecto al etileno de 49.58° y para el cocrystal 41.375° (8.2° de diferencia). En cuanto al grupo nitro y el anillo aromático ocurre lo mismo: en el cocrystal hay una mayor planaridad (5.94°) mientras que en el compuesto **3** el promedio es de 9.33°, 3.38° más plano en el cocrystal. Esto quiere decir que cuando está presente el enlace de halógeno en el cocrystal existe una mejor planaridad y mayor conjugación que en el compuesto **3**, lo que podría explicar en parte el aumento en el rendimiento cuántico.

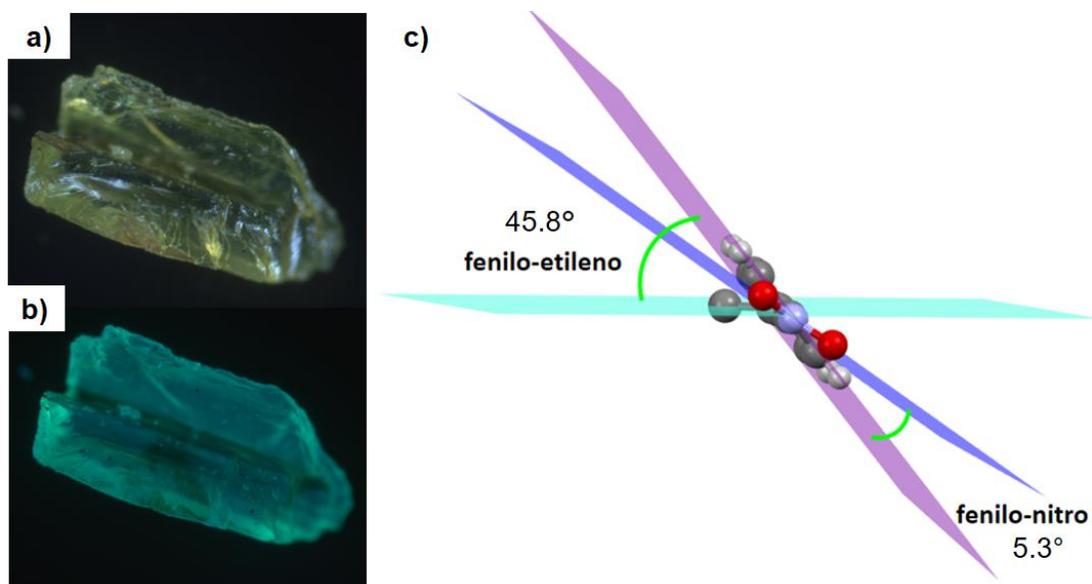


Figura 50. Micrografías del cocrystal bajo campo obscuro con objetivo 5x a) luz visible, b) luz UV. c) Visualización del ángulo formado entre el plano del etileno (azul) y el plano del anillo aromático (morado), y del ángulo formado entre el plano del anillo aromático (morado) y el plano del grupo nitro (azul).

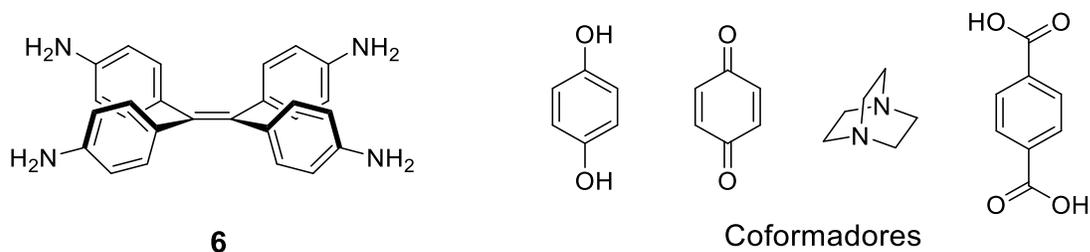
A pesar de que en el cocrystal se tiene una mayor planaridad, la formación de agregados π - π sigue estando impedida por la forma de propela en la que se encuentran los anillos, razón por la cual solamente se tiene un enlace π - π extremadamente débil 4.91 Å, mientras que en **3** la distancia centroide-centroide es de 4.73 Å, un enlace un poco más fuerte que podría favorecer la emisión batocrómica (36 nm de diferencia).

5.5. ESTUDIOS DE COCRISTALIZACIÓN EMPLEANDO ENLACES DE HIDRÓGENO

5.5.1. TETRAKIS(4-AMINOFENIL)ETILENO

El grupo amino puede formar interacciones intermoleculares de enlace de hidrógeno actuando como donador $-N-H \cdots X$ o aceptor $N \cdots H-X$ del enlace, se tienen reportados cocristales formados a partir de enlaces de hidrógeno entre unidades anilina-fenol.⁵⁸ Por esta razón, se seleccionó el compuesto **6** con los coformadores indicados en el Esquema 6. El compuesto tetraaminado **6** se obtuvo mediante la reducción de **3** con $SnCl_2 \cdot H_2O$ y etanol, el procedimiento se encuentra descrito en la sección experimental.

Esquema 6. Tetrakis(4-aminofenil)etileno **6**; Coformadores: hidroquinona, quinona, DABCO y ácido tereftálico respectivamente.



Los difractogramas de polvos adquiridos experimentalmente para las proporciones 1:1 y 1:2 se compararon con el patrón de difracción simulado de **6** el cual fue reportado en 2005 por Wuest y colaboradores como un hidrato⁵⁹. La comparación se muestra en la Figura 51 en la que se puede observar la similitud en el patrón de difracción con respecto al compuesto puro para ángulos $2(\theta)$ de 10 a 35, claramente la molienda mecánica amorfizó en ambos casos los sólidos y solamente en la proporción 1:1 se tiene una nueva reflexión en $4 \ 2\theta$.

⁵⁸ Sood, A.; Desiaju, G. R. *Struct. Chem.* **2017**, *28*, 173.

⁵⁹ Laliberté, D.; Maris, T.; Demers, E.; Helzy, F.; Arseneault, M.; Wuest, J. D., *Cryst. Growth Des.*, **2005**, *5*, 1451.

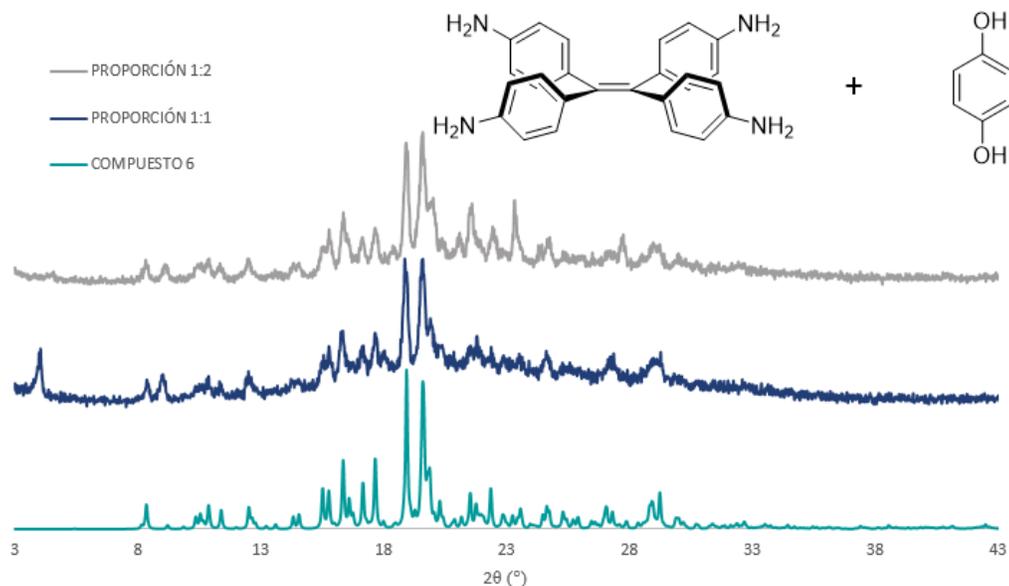


Figura 51. Difractogramas de polvos para la reacción en estado sólido del compuesto **6** con HQ en proporciones 1:1 y 1:2.

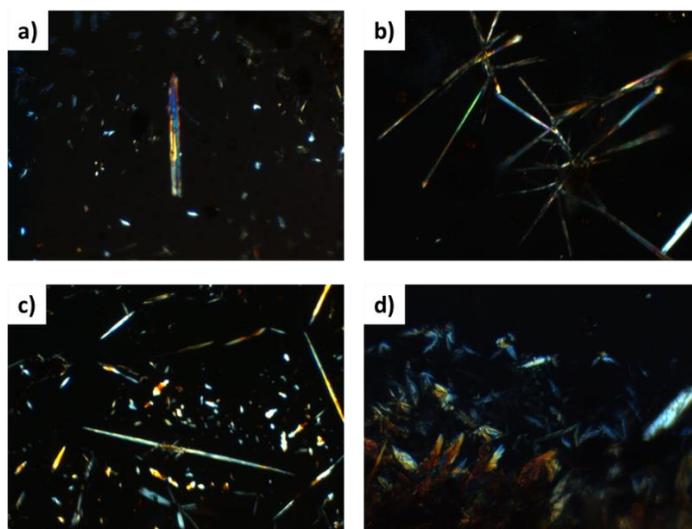


Figura 52. Cristales obtenidos de las mezclas de **6** con HQ: Proporción 1:1 a) de acetonitrilo, b) de AcOEt; Proporción 1:2 c) de AcOEt, d) de THF.

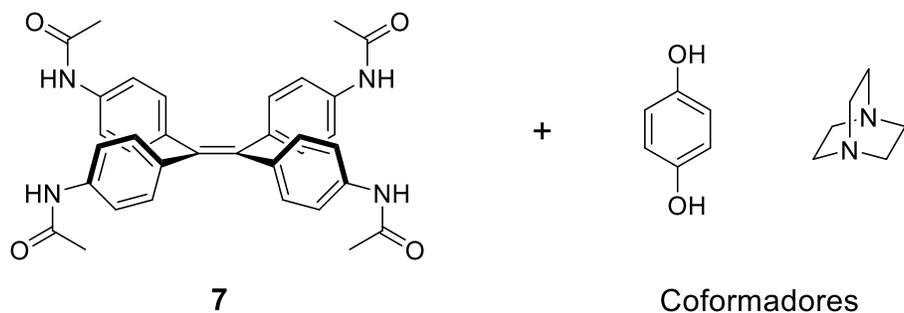
Se realizaron los experimentos correspondientes de cristalización en disolución como en los casos anteriores pero la mayor parte de las pruebas de cocrystalización resultaron negativas y únicamente en cuatro casos se formaron pequeños cristales en las paredes de los viales como se muestra en la Figura 52, debido su mala calidad, no se obtuvo la difracción de monocristal. Las pruebas de cocrystalización

en estado sólido y en disolución para los coformadores quinona, DABCO y ácido tereftálico tuvieron un resultado similar al que se describió anteriormente para hidroquinona por lo que se omitieron en el manuscrito.

5.5.2. TETRAKIS(4-ACETILAMINOFENIL)ETILENO

Teniendo como precursor el compuesto **6**, se decidió funcionalizar con el grupo acetanilida debido a la gran variedad de cocrisales en los que interviene este grupo funcional principalmente en la industria farmacéutica con el fármaco acetaminofén (paracetamol).⁶⁰ La acetanilida puede actuar como donador del enlace de hidrógeno mediante el N-H o como aceptor por medio del oxígeno del carbonilo. Por ello se seleccionaron los coformadores hidroquinona (HQ) y DABCO.

Esquema 7. Tetrakis(4-acetilaminofenil)etileno **7**; Coformadores: hidroquinona y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) respectivamente.



La comparación de los polvos obtenidos por molienda se realizó mediante RX de polvos, los difractogramas se muestran en la Figura 53. El compuesto **7** después de ser molido bajo las mismas condiciones no presenta amorfización, se pueden observar picos de difracción bien definidos de 5 a 55° 2θ. Por otro lado, las mezclas

⁶⁰ a) Elbagerma, M. A.; Edwards, H. G. M.; Munshi, T.; Scowen, I. J. *CristEngComm*, **2011**, *13*, 1877. b) Srirambhatla, V. K.; Kraft, A.; Watt, S.; Powell, A. V. *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12*, 4870. c) Maeno, Y.; Fukami, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Tagami, T.; Ozeki, T.; Suzuki, T.; Tomono, K. *Int. J. Pharm.* **2014**, *473*, 179.

con hidroquinona en proporción 1:1 y 1:2 tienen una mayor amorfización, algunos picos de difracción coinciden con la materia prima, aunque se pierden picos para la proporción 1:1 ($\sim 9^\circ 2\theta$) y por arriba de $30^\circ 2\theta$ se pierden totalmente, todo esto sugiere que la formación de cocrystalos por molienda mecánica no se llevó a cabo de manera homogénea o las interacciones buscadas para las dos especies no se tienen en los polvos y solo se aprecia la mezcla medianamente cristalina de los dos componentes.

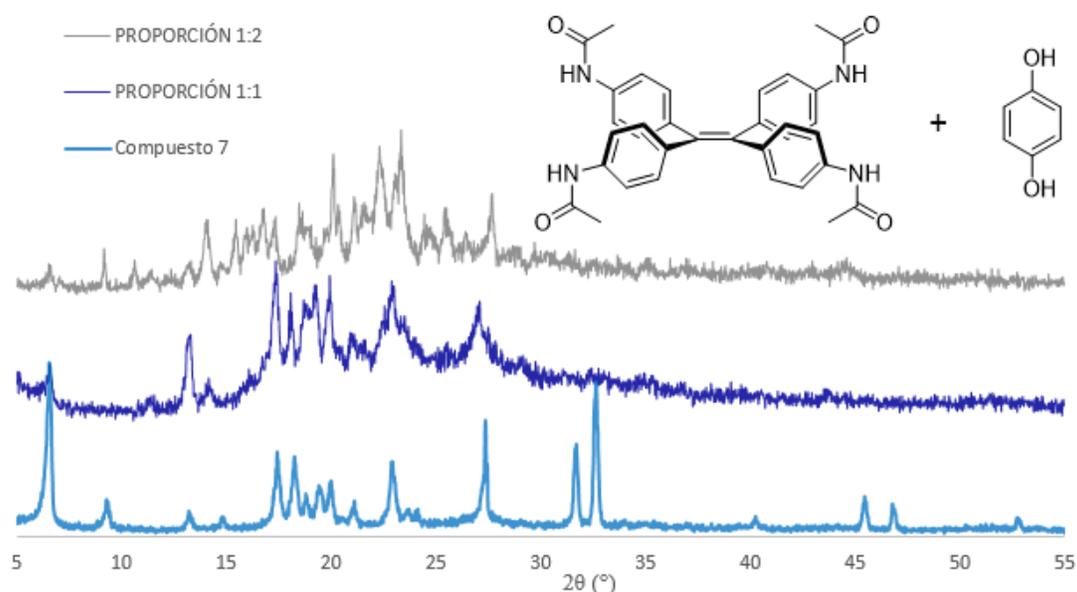


Figura 53. Difractogramas de polvos para la reacción en estado sólido del compuesto **7** con HQ en proporciones 1:1 y 1:2.

Para poder corroborar lo anterior, se realizaron pruebas de cocrystalización en disolución con sembrado de los polvos previamente molidos. Es preciso señalar que debido a la baja solubilidad del compuesto **7** se utilizaron disolventes muy polares y con alto punto de ebullición lo que limitó el experimento con más disolventes (la Tabla S 8). En todos los casos de cocrystalización en disolución, se observó la formación de aglomerados a pesar de haber realizado variaciones en la cantidad de disolvente ocupado.

Al igual que la reacción anterior del compuesto **7**, con hidroxiquinona, los patrones de difracción son similares entre ellos sugiriendo que los cambios estructurales se deben principalmente a la molienda mecánica y no a la posible formación de cocrystalos (Figura 54). Para la cocrystalización también se presentaron problemas de solubilidad y por ende en todos los casos los compuestos precipitaron.

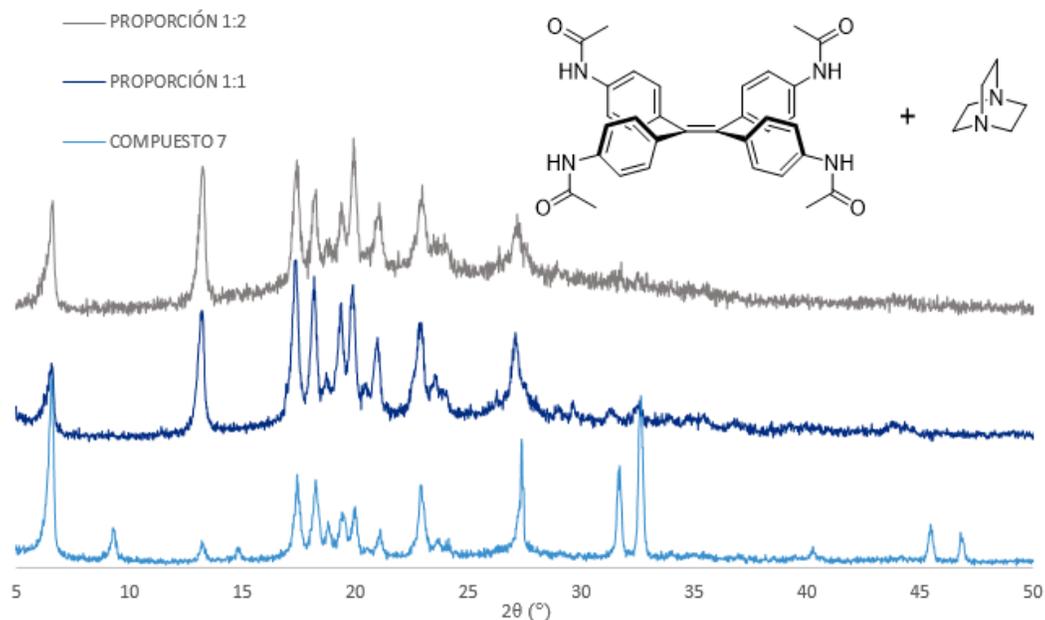


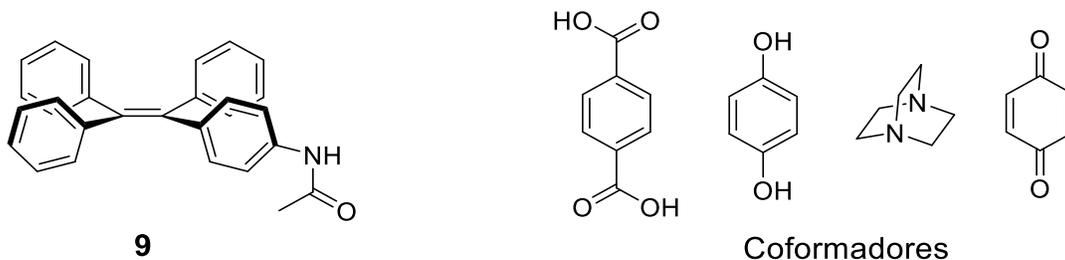
Figura 54. Difractogramas de polvos para la reacción en estado sólido del compuesto **7** y DABCO en proporciones 1:1 y 1:2.

Debido a los problemas de solubilidad del compuesto **7**, se decidió aumentar la cadena alifática en la anilida ya que es sabido que este método mejora la solubilidad de los compuestos. El compuesto **6** (tetraaminado) se hizo reaccionar con anhídrido propiónico para formar el derivado de propionanilida como se indica en la sección experimental. El compuesto **8** se obtuvo con rendimiento moderado, pero presentó los mismos problemas de solubilidad. Por esta razón se determinó reducir el número de sustituciones de acetilánilida en el tetrafeniletileno e intentar formar los cocrystalos con los mismos coformadores.

5.5.3. 4-(1,2,3-TRIFENILVINIL)ACETANILIDA

El compuesto **9** se obtuvo partiendo del compuesto mononitrado mediante las reacciones descritas en la sección experimental. A diferencia de sus análogos tetrasustituidos este compuesto tiene mejor solubilidad en disolventes polares lo que facilitó el estudio de cocrystalización en disolución, a excepción de las mezclas con el ácido tereftálico el cual es insoluble en disolventes polares como DCM, etanol, acetona, acetonitrilo y acetato de etilo, excepto DMSO. Debido a las grandes cantidades de materia necesarias para la síntesis en el molino planetario (>150 mg por experimento) se decidió realizar solamente los estudios en disolución. La Tabla S 10 contiene las proporciones que se utilizaron en cada par de reactivos.

Esquema 8. 4-(1,2,3-trifenilvinil)acetanilida **9**; Coformadores: ácido tereftálico, hidroquinona y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) respectivamente.



De algunas de las mezclas en disolución se obtuvieron pequeños cristales con hábito cristalino acicular como se aprecia en las micrografías de la Figura 55, los resultados obtenidos de la difracción de rayos X de monocristal mostraron la existencia de una sola especie molecular dentro de la estructura cristalina, el compuesto **9** el cual no había sido reportado anteriormente.

El compuesto cristalizó en un sistema monoclinico con grupo espacial $P 2_1$ con dos moléculas por unidad asimétrica ($Z'=2$). En la Figura 56 se presenta la estructura y el empaquetamiento cristalino de dicho compuesto.

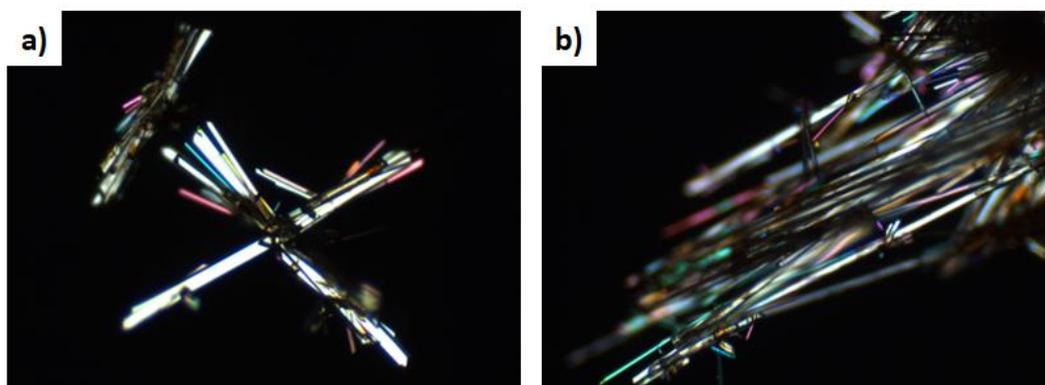


Figura 55. Cristales del compuesto **9** obtenidos de DCM/AcOEt.

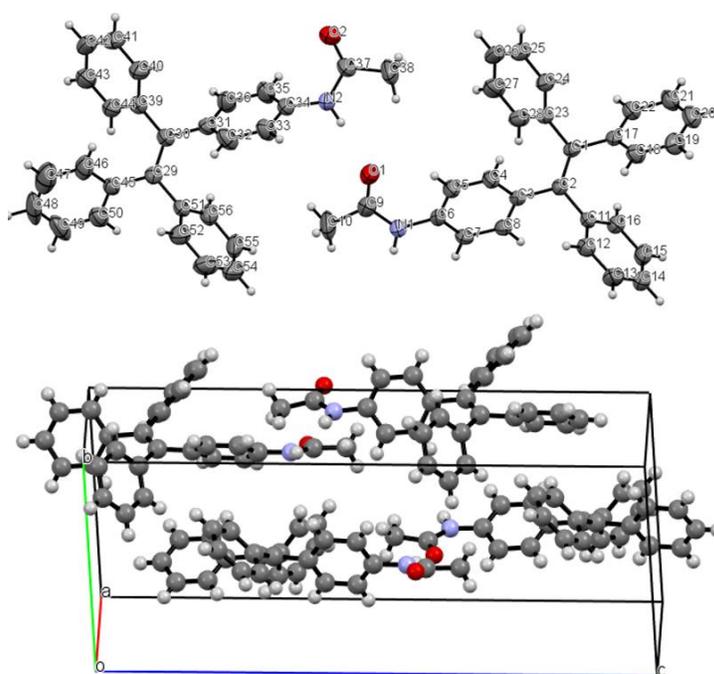


Figura 56. Diagrama ORTEP y empaquetamiento cristalino para el compuesto **9**.

La estructura presenta dos tipos de enlace de hidrógeno, el primero tiene como donador el hidrógeno del NH y como aceptor del enlace el oxígeno del carbonilo, los parámetros geométricos se muestran en la Tabla 15. Los valores límite mostrados corresponden a enlaces de hidrógeno fuertes. Este enlace se propaga en toda la estructura a lo largo del eje *a* formando cadenas que se extienden sobre el eje *b* como se muestra en la Figura 57.

Tabla 15. Distancias y ángulos para los enlaces de hidrógeno fuertes y débiles presentes en la estructura cristalina del compuesto **9**.

INTERACCIÓN	D(N...O) (Å)	d(H...O) (Å)	θ (N-H...O) (°)
Valores límite	4.0	90	90-180
N1H...O2	2.187	3.034	168.24
N2H...O1	2.036	2.893	173.82
INTERACCIÓN	D(C...O) (Å)	d(H...O) (Å)	θ (C-H...O) (°)
Valores límite	3.0-4.0	2.0-3.0	90-180
C10H...O2	3.426	2.571	148.48
C38H...O1	3.575	2.750	144.53

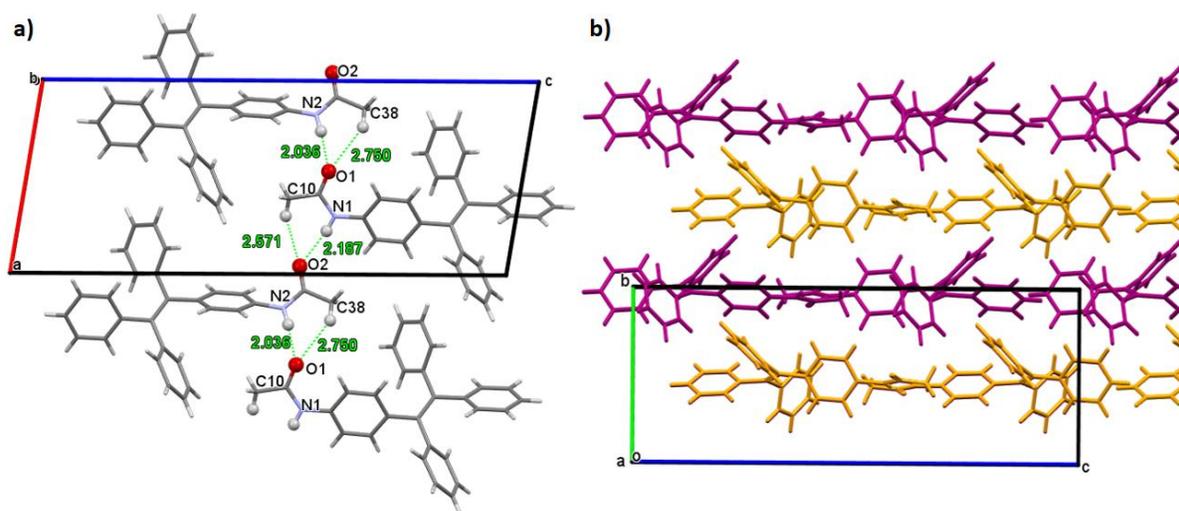


Figura 57. a) Enlaces de hidrógeno NH...O=C formados a lo largo del eje a, b) apilamiento de las cadenas a lo largo del eje b.

También existe una interacción CH- π entre un hidrógeno del metilo de la acetanilida y el anillo aromático de otra molécula, esta interacción se da en una de las dos moléculas que hay por unidad asimétrica. Los parámetros geométricos caen en el rango de los valores teóricos para la interacción (Tabla 16). En la Figura 58 se muestra la interacción C38H... π , la cual se propaga a lo largo del eje b, se omitieron las moléculas que participan en el enlace de hidrógeno para mejorar la visualización.

Con lo anterior, se puede decir que la formación de cocrisales en disolución no se vio favorecida debido a que las interacciones intermoleculares entre moléculas de **9** son más fuertes que los enlaces supramoleculares entre esta molécula y los cofomadores seleccionados.

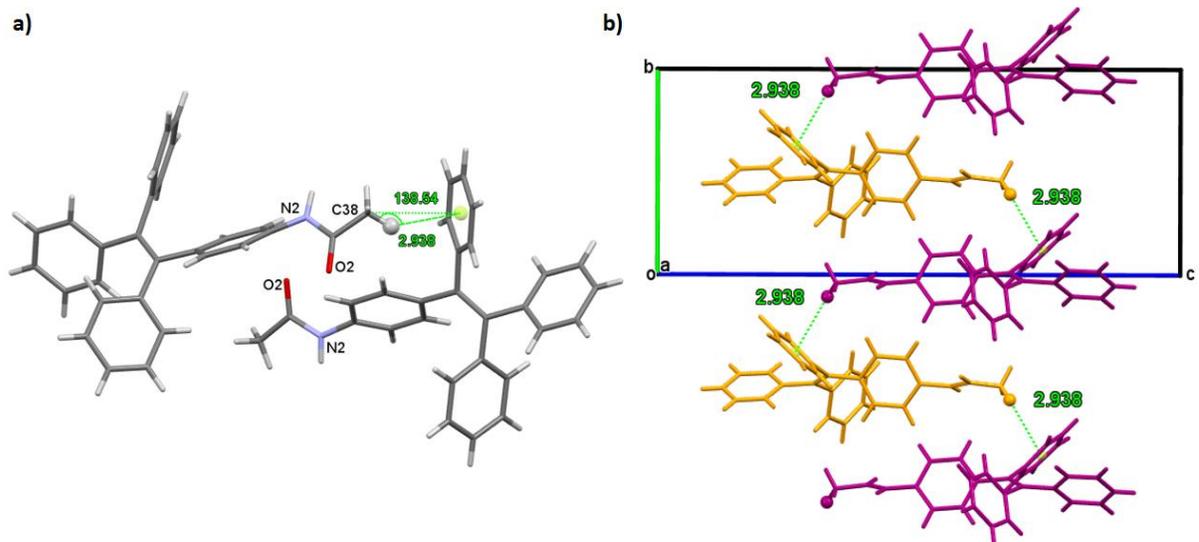


Figura 58. a) Enlace CH... π b) Propagación del enlace CH... π a lo largo del eje b.

Tabla 16. Distancias y ángulo de enlace para la interacción CH... π presente en la estructura cristalina del compuesto **9**.

INTERACCIÓN	D(C... π) (Å)	d(H... π) (Å)	θ (C-H... π) (°)
Valores límite	≤ 4.5	2.6-3.0	≥ 120
C38H... π	3.713	2.938	138.54

CONCLUSIONES

6. RESUMEN

- Se llevó a cabo la síntesis de un cocrystal del derivado nitrado de TFE **3**, tanto en estado sólido vía mecano-síntesis, como en disolución.
- La formación del cocrystal con enlaces de halógeno tipo N-O...I-C se dio solamente con el coformador más polarizado 1,4-diiodotetrafluorobenceno.
- No se lograron formar cocristales con otros derivados halogenados para un estudio isoestructural.
- El cocrystal obtenido presentó notables cambios de fluorescencia en estado sólido en comparación con el compuesto de TFE puro. Se encontró que el cocrystal formado presenta una emisión de 510 nm con rendimiento cuántico de 30.9%, comparado con el derivado de tetrafeniletieno puro representa un aumento de 24.3% en rendimiento y un desplazamiento hipsocrómico de 38 nm.

7. CONCLUSIONES

Con fundamento en los resultados obtenidos y discutidos con anterioridad se llegaron a las siguientes conclusiones:

- Lo anterior se asoció a cambios estructurales dentro del sólido, promovidos principalmente por los enlaces de halógeno tipo II. El aumento en la planaridad de los fenilos cuando se forma el cocrystal causa los cambios notables en las propiedades fluorescentes.
- La formación de cocristales con derivados de TFE capaces de formar enlaces de hidrógeno fuertes no se vio favorecida debido a la preferencia de los compuestos por formar agregados entre sí. Si bien algunas mezclas de reacción en estado sólido muestran cambios significativos, sugiriendo la presencia de una fase cristalina nueva, no se logró el óptimo crecimiento de cristales en disolución.

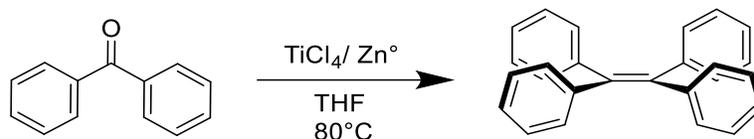
SECCIÓN EXPERIMENTAL

8. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los reactivos utilizados fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y utilizados sin purificación previa. Los espectros de RMN fueron adquiridos en un equipo *BrukerAdvance 300* y *Jeol Eclipse 300*, para los espectros tomados con CDCl_3 se usó como referencia el TMS, para los espectros adquiridos con DMSO-d_6 y acetona-d_6 la referencia fue la señal característica de cada disolvente. La mecano-síntesis se realizó en el equipo *Planetary Micro Mill PULVERISETTE 7 premium line*. Los espectros de masas fueron adquiridos en un espectrómetro *Jeol, TheAccuTOF JMS-T100LC* mediante DART en baja y alta resolución. Los espectros de IR fueron adquiridos en un *Espectrofotómetro IR Bruker Tensor 27* mediante la técnica de ATR. Para determinar el punto de fusión se utilizó un equipo Fisher-Johns, mientras que los análisis térmicos se realizaron en un analizador termogravimétrico –TGA Q5000 de TA Instruments y en un calorímetro diferencial de barrido –DSC Q2000 de TA Instruments. Condiciones experimentales: rango de temperatura $25^\circ\text{-}500^\circ\text{C}$, velocidad de calentamiento $10^\circ\text{C}/\text{min}$, atmósfera de nitrógeno 99.999%. Los análisis de difracción de RX de polvos fueron adquiridos en un Difractómetro de polvos *Bruker D8 Advance* con geometría Bragg-Bretano radiación de $\text{CuK}\alpha$, y detector Linxeye. Los análisis microscópicos en la platina de calentamiento (HSM) se realizaron utilizando una platina de calentamiento Linkam LTS420E equipada con un microscopio Olympus BX43 y una cámara QImaging MicroPublisher (5.0 MP RTV). Para medir la fluorescencia en estado sólido se utilizó el equipo *Edinburgh Instruments Spectrofluorometer FS5*.

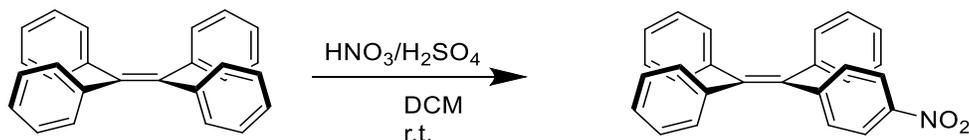
7.1 SÍNTESIS DE DERIVADOS

Síntesis de tetrafeniletileno (1)



En un matraz redondo con una barra de agitación magnética y con un refrigerante en posición de reflujo, se añadió 1.6194 g (24.77 mmol) de zinc en polvo, bajo atmosfera de nitrógeno se inyectó THF seco (5 mL) y se colocó en un baño de hielo/sal. Se añadió lentamente una solución 1 M de TiCl_4 en CH_2Cl_2 13.3 mL (13.24 mmol). Se retiró el baño de hielo y se añadió benzofenona previamente disuelta en THF seco 3.00 g (12.38 mmol). Se mantuvo la reacción en reflujo a 80°C durante 1 hora. El producto de la reacción se lavó con una disolución acuosa al 10% m/v de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se evaporó y el compuesto se recristalizó de etanol, se obtuvo un sólido blanco con una masa de 2.52 g y punto de fusión $203\text{-}205^\circ\text{C}$, rendimiento de 92%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.09 (m, 20H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 143.9 (C_2), 141.1 (C_1), 131.5 (C_4), 127.8 (C_3), 126.5 (C_5). IR-ATR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3074, 3049, 3021, 1594, 1488, 1441, 912.57, 744.37, 695.33, 621.53; EM (DART) $\text{C}_{26}\text{H}_{20}$ Masa calculada (m/z): 333.1643, masa exacta (m/z): 333.1639, error: 0.04 ppm.

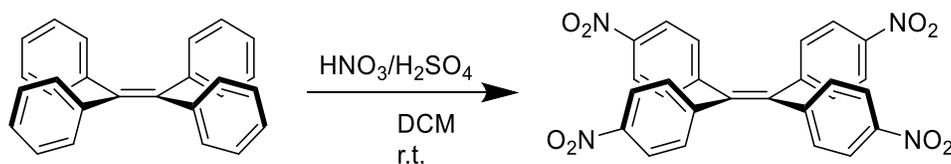
Síntesis de (2-(4-nitrofenil)etileno-1,1,2-triil)tribenceno (2)



En un matraz redondo se disolvieron 1.5 g del compuesto 1 en 12 mL de DCM. Bajo un baño de hielo y en agitación se agregó gota a gota una mezcla de 0.36 mL de HNO_3 conc. y 0.5 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 30 minutos. Se retiró el baño de hielo y la reacción se mantuvo

agitando por 6 horas, posteriormente se agregaron 15 mL de agua y el producto se extrajo con DCM (3 x15 mL). El compuesto se purificó por columna cromatográfica utilizando como fase móvil hexano:acetato de etilo 9:1. Se obtuvo un sólido amarillo con una masa de 1.2944 g correspondiente a 76% de rendimiento. Punto de fusión: 140-145°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.13 (m, 10H), 7.02 (ddd, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 151.4, 146.1, 144, 142.8, 142.8, 142.6, 138.9, 132.2, 131.3, 128.2, 127.9, 127.5, 127.2, 123.1. IR-ATR ν (cm^{-1}): 3053, 3021, 1591, 1513, 1490, 1441, 1339, 1105, 108, 844, 748, 695; EM (DART) $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ Masa calculada (m/z): 378.1494, masa exacta (m/z): 378.1486, error: 2.05 ppm.

Síntesis de tetrakis(4-nitrofenil)etileno (3)



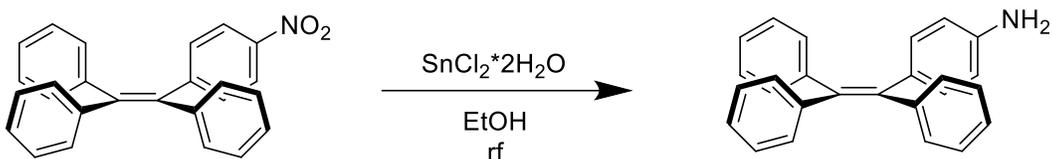
En un matraz redondo se colocó HNO_3 concentrado (8 mL), en baño de hielo y con agitación vigorosa se añadió gota a gota H_2SO_4 (4 mL). Posteriormente se agregó 1 g del compuesto 1 (3.01 mmol) disuelto en 10 ml de DCM, se retiró el baño de hielo y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregó hielo hasta formar un precipitado amarillo, el sólido se filtró y lavó con una solución de NaOH 10%, el compuesto se recrystalizó de DCM/Hexano , se obtuvo un sólido amarillo con una masa de 1.3555 g y punto de fusión 330°C , rendimiento del 88%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.62 (AA'XX', 16H, $J_{\text{AX}}=8.8$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 147.4 (C_2), 147.3 (C_1), 141.7 (C_4), 131.9 (C_3), 124 (C_5). IR-ATR ν (cm^{-1}): 3104, 2927, 2851, 1594, 1512, 1340, 834, 703; EM (DART) $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_8$ Masa calculada (m/z): 513.1046, masa exacta (m/z): 513.1032, error: 2.87 ppm.

Síntesis de tetrakis(4-bromofenil)etileno (4)



Se realizó una reacción vapor/sólido dentro de un desecador, se colocaron 3 mL de Br_2 en un matraz erlenmeyer de 250 mL, y éste se selló permitiendo que los vapores de Br_2 pasaran a través de un papel filtro con el compuesto **1** 1.5 g (4.52 mmol). El desecador se tapó y se mantuvo así por 7 días. El sólido verde obtenido se recrystalizó en DCM/Etanol. Se obtuvo un sólido blanco con una masa de 2.6013 g y un punto de fusión de 244-246°C y rendimiento de 89%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.05 (AA'XX', 16H, $J_{AX}=7.75$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 141.6, 139.7, 132.8, 131.4, 121.4; IR-ATR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3048, 1581, 1481, 1902, 1782, 1265, 1177, 819, 790, 733, 1069.58, 1007.04; EM (DART) $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{Br}_4$: Masa calculada (m/z): 648.8023, masa exacta (m/z): 648.80, error: 3.46 ppm.

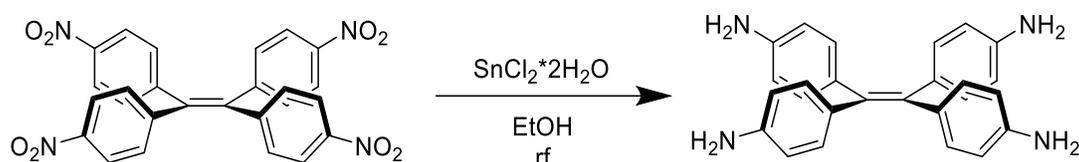
Síntesis de 4-(1,2,2-trifenilvinil)anilina (5)



En un matraz redondo de dos bocas se colocaron 0.5 g del compuesto **2** (1.05 mmol) y 1.5 g de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.3 mmol), los sólidos se disolvieron en 12 mL de etanol, se colocó un refrigerante en posición de reflujo y la reacción se calentó a 80°C por 1.5 horas. Bajo agitación se agregó una disolución de NaOH 50% (m/v) hasta alcanzar un pH de 10. El sólido blanco formado se filtró con vacío y se lavó exhaustivamente con AcOEt. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL) y las fases orgánicas se colectaron y concentraron, se obtuvo un sólido color crema con una masa de 0.3958 g y rendimiento final de 86%. Punto de fusión 166°C-170°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.0 (m, 16H), 3.6 (s, 2H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 145, 144.6, 144.3, 139.4, 134.1, 132.6, 131.6, 131.5, 127.8, 127.7, 126.4, 126.2, 114.4. IR-ATR

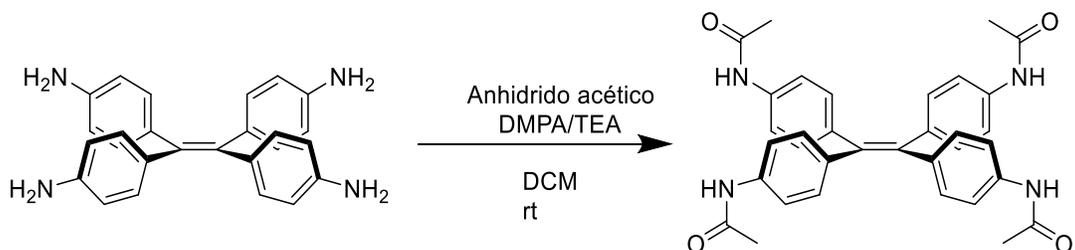
$\nu(\text{cm}^{-1})$: 3458, 3378, 2370, 2333, 1593, 1509. 1340, 1286, 1106, 855, 809, 703; EM (DART) $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}$ Masa calculada (m/z): 348.1752, masa exacta (m/z): 348.1756, error: 0.94 ppm.

Síntesis de tetrakis(4-aminofenil)etileno (6)



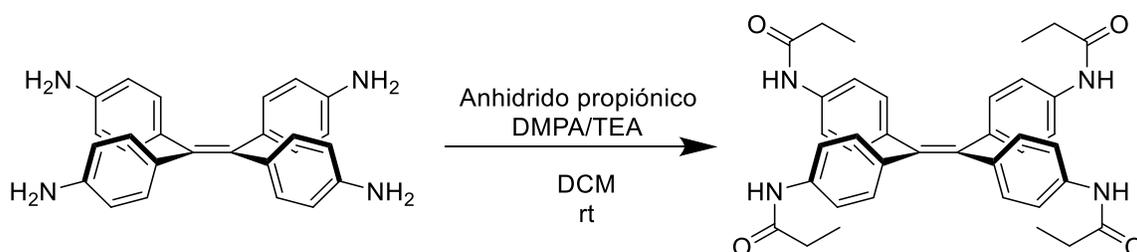
En un matraz redondo se disolvió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 8.8 g (39.03 mmol) en 20 mL de etanol, bajo agitación se añadió 1 g del compuesto **2** (1.95 mmol), se agito durante 15 minutos y después se llevó a reflujo durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se añadió hielo, se adicionó gota a gota una disolución de NaOH 50% hasta tener un pH de 8-9, el sólido formado se lavó exhaustivamente con AcOEt, la fase acuosa se extrajo con AcOEt, posteriormente las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na_2SO_4 , se destiló el disolvente y el sólido se recristalizó de AcOEt/Acetona se obtuvo un sólido café con una masa de 0.6280 g y un rendimiento del 82%. ^1H RMN (Acetona- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 6.55 (AA'XX', 16H, $J_{AX}=8.6$ Hz), 4.4 (s, 8H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 146.9 (C_2), 138.4 (C_1), 135.1 (C_4), 133.1 (C_3), 114.3 (C_5). IR-ATR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3411, 3350, 2922, 1615, 1510, 1271, 1175, 831.26, 496; EM (DART) $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_4$ Masa calculada (m/z): 393.2076, masa exacta (m/z): 393.2079, error: 0.28 ppm.

Síntesis de tetrakis(4-acetilaminofenil)etileno (7)



En un matraz redondo se disolvieron 0.5 g del compuesto **3** en 15 mL de DCM, bajo agitación se añadió lentamente una disolución de 0.0487 g de DMPA (0.4 mmol), 0.53 mL de TEA (3.8 mmol) y 1 mL de anhídrido acético (10.2 mmol) en 5 mL de DCM. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente se agregó una disolución de NaOH 1N (25 mL). La fase acuosa se lavó con DCM (15 mL x 3) y las fases orgánicas se juntaron. El sólido formado se filtró y secó, se obtuvo un sólido color naranja pálido con una masa de 0.6642 g y rendimiento del 93%. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ(ppm): 9.8 (s, 4H), 7.08 (AA'XX', 16H, J_{AX}=8.5 Hz), 1.9 (s, 12H); ¹³C RMN (DMSO-d₆, 75 MHz) δ(ppm): 168.8 (C₂), 139.5 (C₁), 138.8 (C₄), 138.1 (C₃), 131.8 (C₅), 118.8 (C₅), 24.5 (C₅). IR-ATR ν(cm⁻¹): 3251, 3174, 1662, 1593, 1512, 1313, 793, 504; EM (DART) C₃₄H₃₃N₄O₄ Masa calculada (m/z): 561.2502, masa exacta (m/z): 561.2495, error: 1.25 ppm.

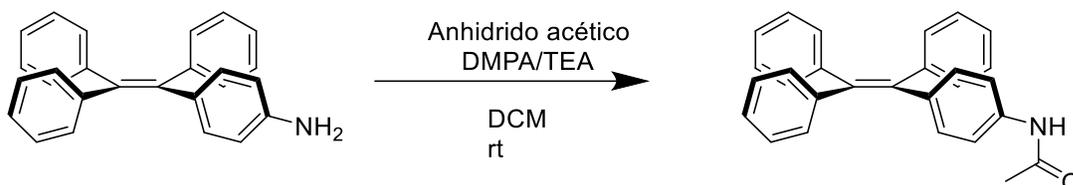
Síntesis de tetrakis(4-propanamidofenil)etileno (**8**)



En un matraz redondo se disolvieron 0.25 g del compuesto **3** (1.2748 mmol) en 8 mL de DCM, bajo agitación se añadió lentamente una disolución de 0.0241 g de DMPA (0.4 mmol), 0.25 mL de TEA (3.8 mmol) y 0.25 mL de anhídrido propiónico (10.2 mmol) en 5 mL de DCM. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente se agregó una disolución de NaOH 1N (25 mL). La fase acuosa se lavó con DCM (10 mL x 3) y las fases orgánicas se juntaron. El sólido formado se filtró y secó, se obtuvo un sólido color naranja pálido con una masa de 0.3224 g rendimiento del 82%. Punto de fusión 328.5°C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ(ppm): 9.8 (s, 4H), 7.09 (AA'XX', 16H, J_{AX}=8.5 Hz), 2.3 (t, 8H), 1.9 (s, 12H); ¹³C RMN (DMSO-d₆, 75 MHz) δ(ppm): 171.9 (C₂), 138.9 (C₁), 138.2 (C₄), 137.6 (C₃), 131.2 (C₅), 118.3 (C₅), 29.5 (C₅), 9.7 (C). IR-ATR ν(cm⁻¹):

3304, 2975, 2937, 2875, 1663, 1589, 1510, 1402, 1303, 1289, 824, 788, 500; EM (DART) C₃₈H₄₀N₄O₄ Masa calculada (m/z): 616.30, masa exacta (m/z): 561.2495, error: 1.25 ppm. Pico base 561, M⁺: 616, M⁺¹: 617.

Síntesis de N-(4-(1,2,2-trifenilvinil)fenil)acetamida (9)



En un matraz redondo se disolvieron 205 mg del compuesto mononitrado (0.59 mmol) en 5 mL de DCM, bajo agitación se añadió lentamente una disolución de 22.6 mg de DMPA (0.18 mmol), 0.3 mL de TEA (1.77 mmol) y 0.5 mL de anhídrido acético (4.7 mmol) en 5 mL de DCM. La reacción se mantuvo en agitación durante una hora, posteriormente se agregó NaOH 1N (25 mL). La fase acuosa se lavó con DCM y las fases orgánicas se recolectaron, se evaporó el disolvente el sólido obtenido se recristalizó de DCM/hexano. Se obtuvo un sólido blanco con una masa de 0.2524 g y rendimiento de 90%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm): 7.1 (m, 19H), 2.73 (s, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ(ppm): 168.8 (C₂), 139.5 (C₁), 138.8 (C₄), 138.1 (C₃), 131.8 (C₅), 118.8 (C₅), 24.5 (C₅). IR-ATR ν(cm⁻¹): 3251, 3174, 1662, 1593, 1512, 1313, 793, 504; EM (DART) C₂₈H₁₉N₁O₁ Masa calculada (m/z): 561.2502, masa exacta (m/z): 561.2495, error: 1.25 ppm.

Tabla S 1. Puntos de fusión determinados por DSC y con un equipo Fisher-Johns* para los compuestos sintetizados.

COMPUESTO	PUNTO DE FUSIÓN [°C]
Compuesto 3 tetrakis(4-nitrofenil)etileno	300.6
Compuesto 6 tetrakis(4-aminofenil)etileno	336.4
Compuesto 10 tetrakis(4-hidroxifenil)etileno	332.4
Compuesto 7 tetrakis(4-acetilaminofenil)etileno	318.3
Compuesto 8 tetrakis(4-propanamidofenil)etileno	328.5
Compuesto 4 tetrakis(4-bromofenil)etileno	244-246*
Compuesto 9 N-(4-(1,2,2-trifenilvinil)fenil)acetamida	235.4*

7.2 REACCIONES EN ESTADO SÓLIDO

Para cada reacción en estado sólido se pesaron los sólidos correspondientes a cada estequiometría, se colocaron en el molino mecánico con 10 bolas de acero inoxidable de 10 mm (debido a las especificaciones del equipo) añadiendo 50 μ L de acetona ya que los coformadores son solubles en este disolvente. La reacción se mantuvo a 500 rpm por 30 minutos. Las cantidades pesadas para cada par de moléculas indicadas en la sección de resultados respectivamente se muestran a continuación:

Tabla S 2 Proporciones utilizadas para la reacción en estado sólido del compuesto 3 y 1,4-DIB.

PROPORCIÓN	3	COFORMADOR
1:1	0.3455 g	0.2224 g
1:2	0.2449 g	0.3153 g
1:4	0.065 g	0.2038 g

Tabla S 3. Proporciones utilizadas para la reacción en estado sólido del compuesto 3 y 1,4-DBTFB.

PROPORCIÓN	3	COFORMADOR
1:1	0.1490 g	0.0895 g
1:2	0.1109 g	0.1333 g
1:4	0.065 g	0.2038 g

Tabla S 4. Proporciones utilizadas para la cocrystalización en disolución del compuesto 3 y 1,4-DBTFB.

PROPORCIÓN	DISOLVENTE	RESULTADO
1:1	Acetona	×
1:1	THF	Segregación de TFE/coformador
1:1	DCM	Cristales de mala calidad
1:1	AcOEt	Segregación de TFE/coformador
1:1	EtOH	Segregación de TFE/coformador
1:1	Acetonitrilo	×
1:1	MetOH	Cristales de mala calidad

1:2	Acetona	×
1:2	THF	×
		Segregación de TFE/coformador
PROPORCIÓN	DISOLVENTE	RESULTADO
1:2	DCM	Segregación de TFE/coformador
1:2	AcOEt	Segregación de TFE/coformador
1:2	EtOH	×
1:2	CH ₃ CN	×
1:2	MetOH	Segregación de TFE/coformador
1:4	THF	Segregación de TFE/coformador
1:4	AcOEt	Segregación de TFE/coformador
1:4	DCM	×

Tabla S 5. Proporciones utilizadas para la reacción en estado sólido del compuesto 3 y 1,4-DITFB.

PROPORCIÓN	3	COFORMADOR
1:1	0.1727 g	0.1354 g
1:2	0.2782 g	0.4362 g
1:4	0.1432 g	0.4490 g

Tabla S 6. Proporciones utilizadas para la reacción en estado sólido del compuesto 6 con HQ.

PROPORCIÓN	6	COFORMADOR
1:1	0.1338g	0.0376 g
1:2	0.1101g	0.0618g
1:4	0.1432 g	0.4490 g

Tabla S 7. Proporciones utilizadas para la reacción en estado sólido del compuesto 7 con HQ.

PROPORCIÓN	7	COFORMADOR
1:1	0.1454 g	0.0572 g
1:2	0.1119 g	0.0439 g

Tabla S 8. Proporciones utilizadas para la cocrystalización en disolución del compuesto **7** e hidroquinona.

PROPORCIÓN	DISOLVENTE	7	COFORMADOR	RESULTADO
1:1	DMF	6.5 mg	1.2 mg	×
1:1	DMSO	7.1 mg	1.4 mg	×
1:1	EtOH/DMSO	7.8 mg	1.5 mg	×
1:1	EtOH	6.3 mg	1.2 mg	×
1:2	DMF	6.1 mg	2.4 mg	×
1:2	DMSO	5.9 mg	2.3 mg	×
1:2	EtOH/DMSO	4.6 mg	1.8 mg	×
1:2	EtOH	3.3 mg	1.3 mg	×

Tabla S 9. Proporciones utilizadas para la reacción en estado sólido del compuesto **7** y DABCO.

PROPORCIÓN	7	COFORMADOR
1:1	0.1406 g	0.0282 g
1:2	0.1073 g	0.0429 g

Tabla S 10. Proporciones utilizadas para la cocrystalización en disolución del compuesto **9** y ácido tereftálico (TPA), HQ, DABCO, y BZQ respectivamente.

PROPORCIÓN	DISOLVENTE	9	TPA	RESULTADO
1:1	Acetona/DMSO	5.8 mg	2.5 mg	×
1:1	DMSO	6.5 mg	2.8 mg	×
1:2	AcOEt/DMSO	5 mg	4.3. mg	×
1:2	DMSO	5.6 mg	4.8 mg	×
1:4	DMSO	4.0 mg	6.8 mg	×
1:4	DMSO	4.4 mg	7.5 mg	×
PROPORCIÓN	DISOLVENTE	9	HQ	RESULTADO
1:1	DCM/EtOH	6.7 mg	1.9 mg	×
1:1	Acetona	5.9 mg	1.7 mg	×
1:2	DCM/EtOH	8.5 mg	4.8 mg	×
1:2	Acetona	6.7 mg	3.8 mg	×
1:4	EtOH	4.5 mg	5.1 mg	×
1:4	AcOEt	3.3 mg	3.7 mg	×

PROPORCIÓN	DISOLVENTE	9	DABCO	RESULTADO
1:1	DCM/EtOH	6.4 mg	1.8 mg	×
1:1	Acetona	7.0 mg	2.0 mg	×
1:2	EtOH	6.0 mg	3.5 mg	×
1:2	Acetona	5.7 mg	3.3 mg	×
1:4	EtOH	4.8 mg	5.5 mg	×
1:4	AcOEt	3.2 mg	3.7 mg	×

ANEXOS

ANEXO I
ESPECTROS DE RMN DE ^1H Y ^{13}C

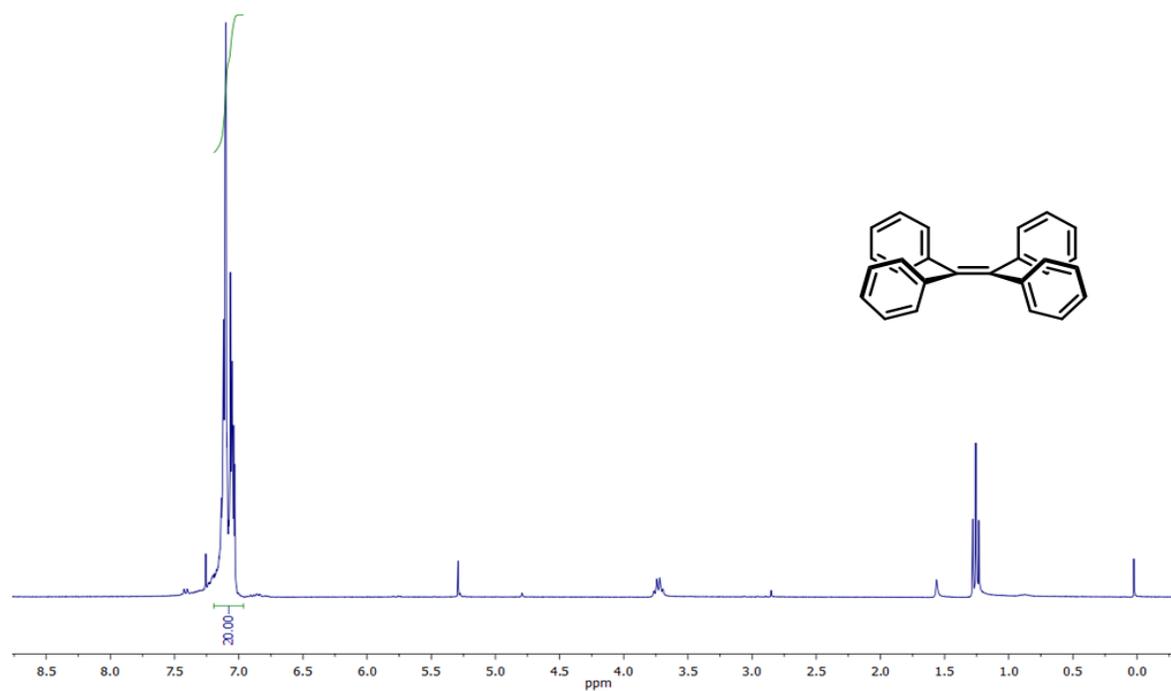


Figura 59. Espectro de RMN ^1H del compuesto 1 (300 MHz, CDCl_3).

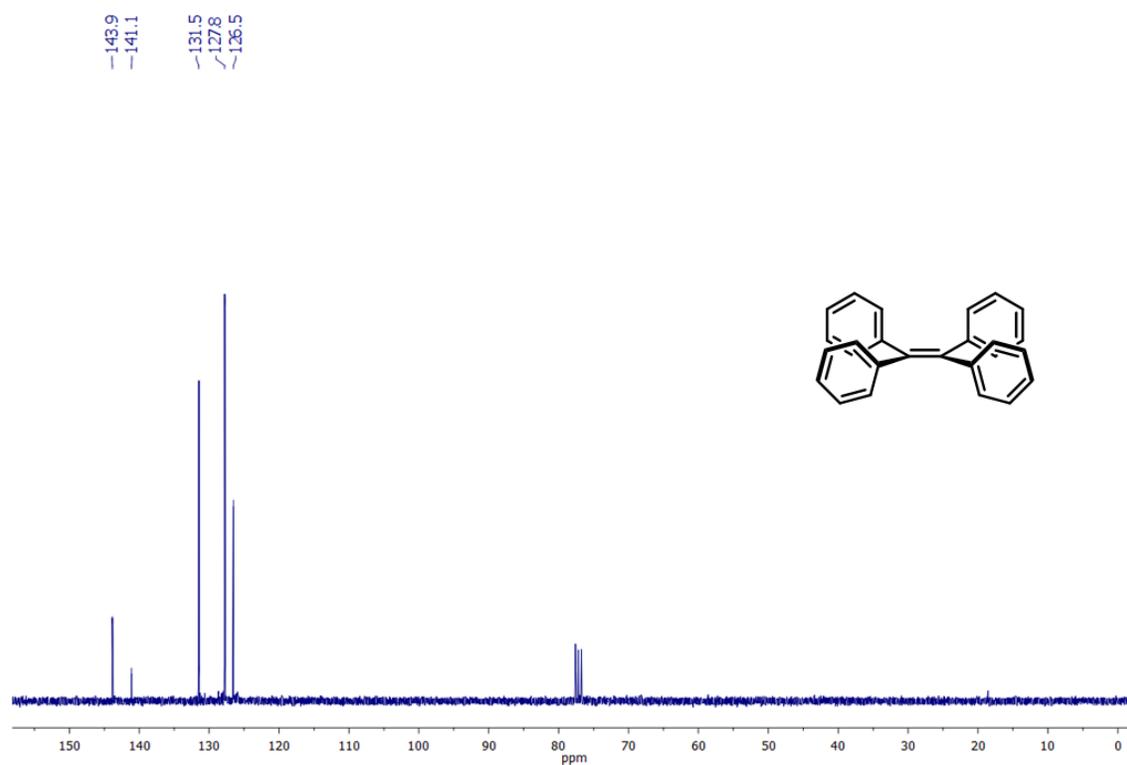


Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 1 (75 MHz, CDCl_3).

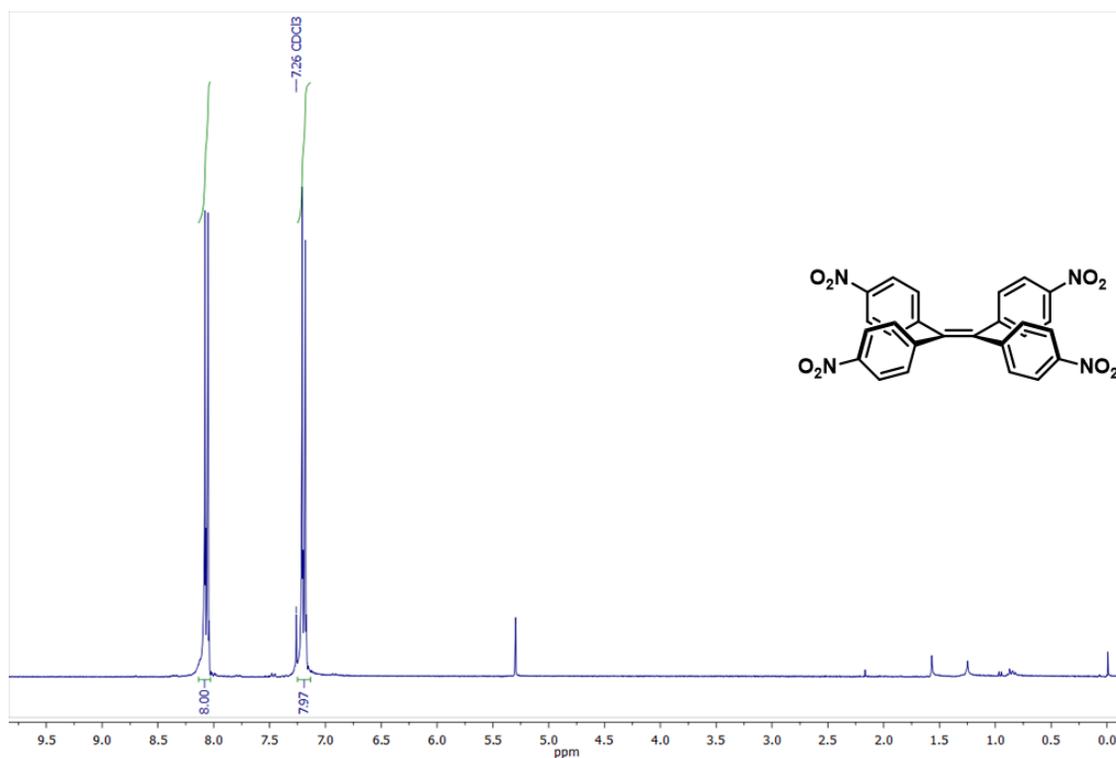


Figura 61. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3 (300 MHz, CDCl_3).

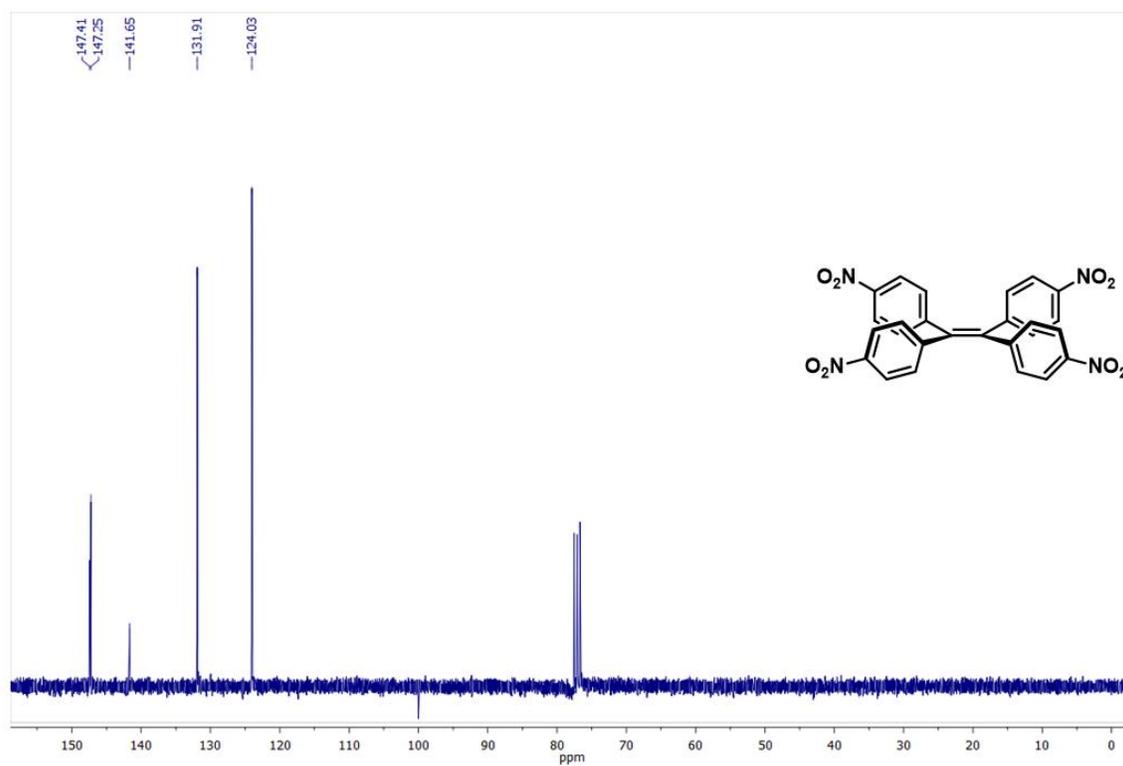


Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3 (75 MHz, CDCl_3).

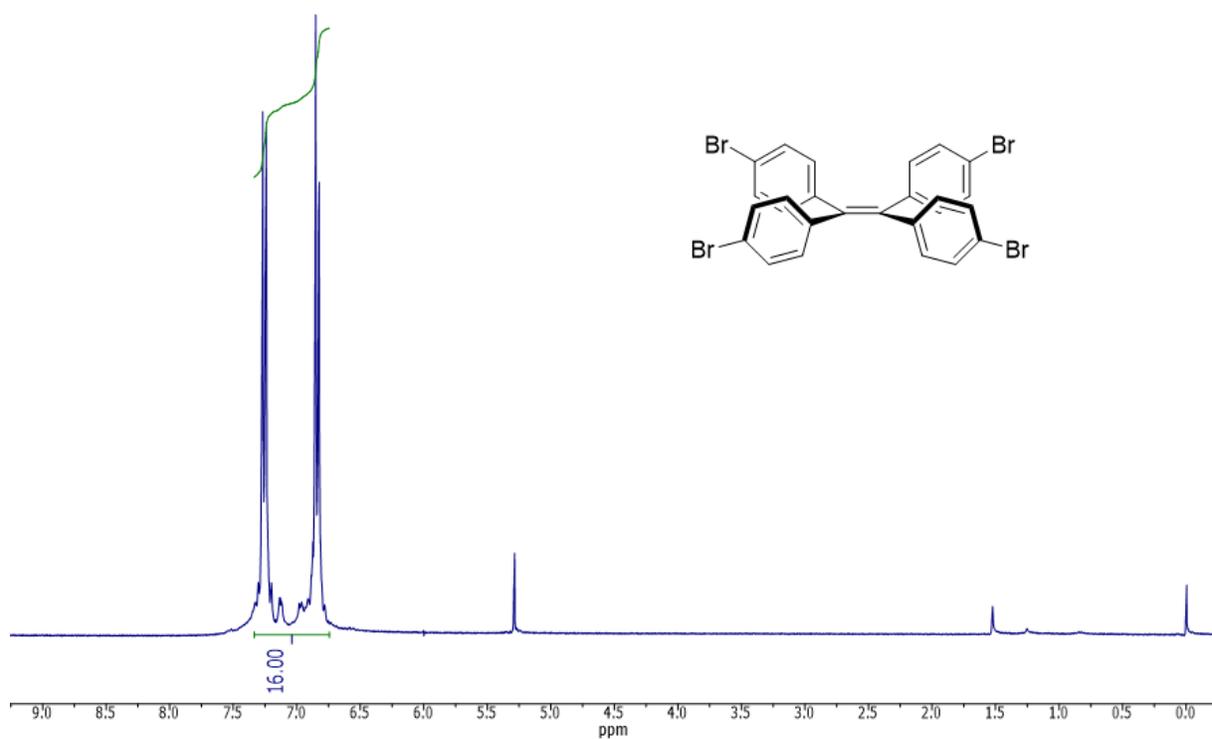


Figura 63. Espectro de RMN ^1H del compuesto 4 (300 MHz, CDCl_3).

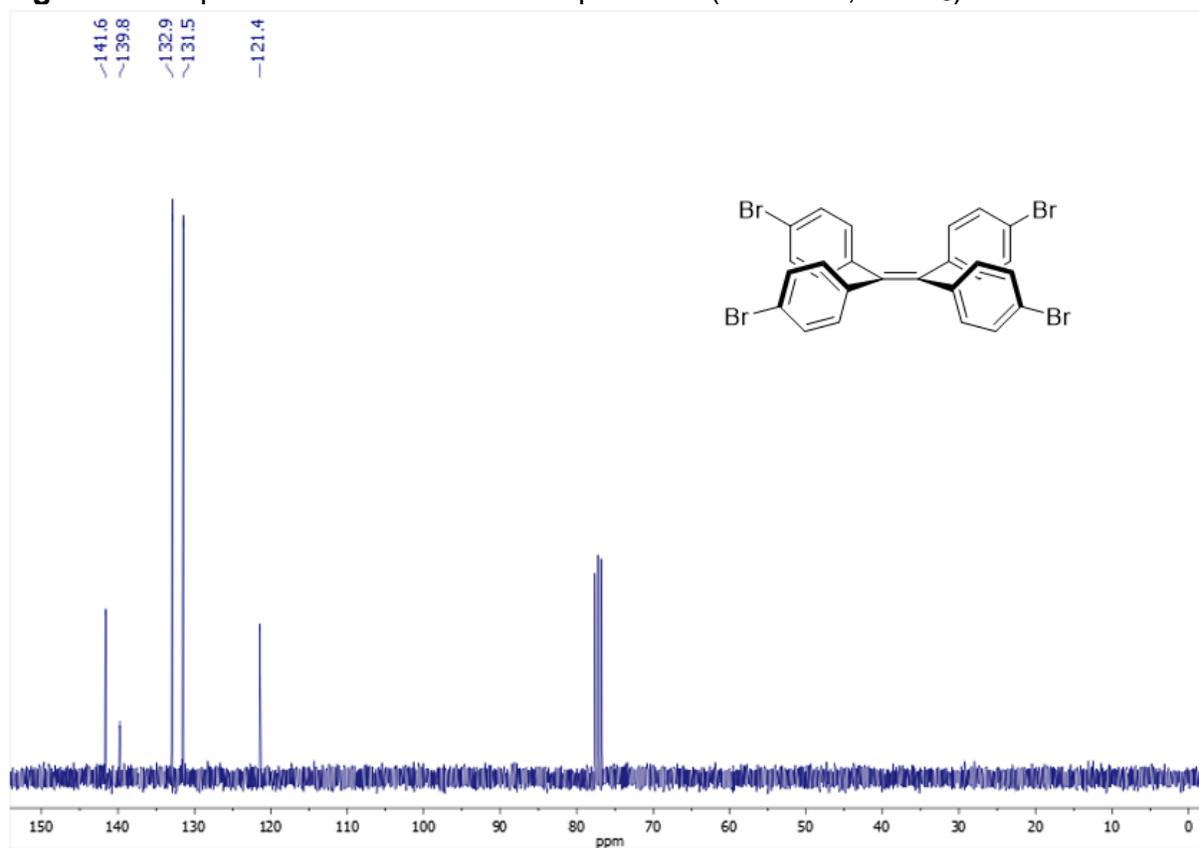


Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 4 (75 MHz, CDCl_3).

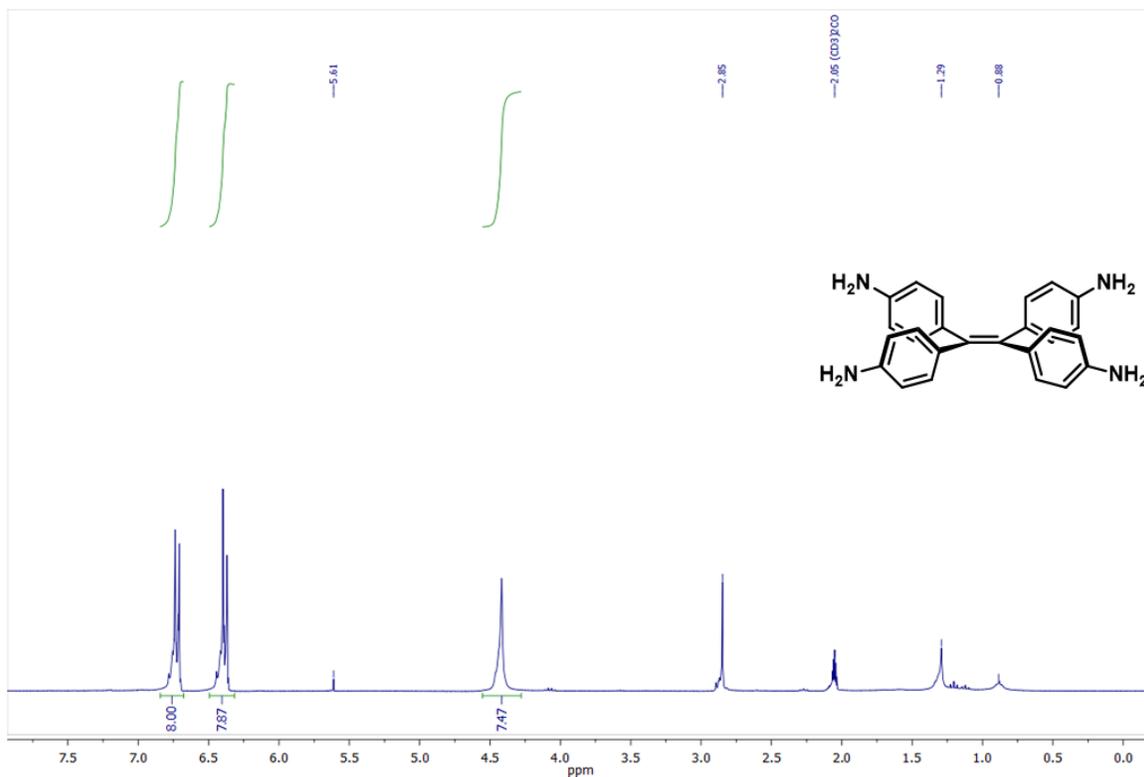


Figura 65. Espectro de RMN ¹H del compuesto 6 (300 MHz, Acetona-d₆).

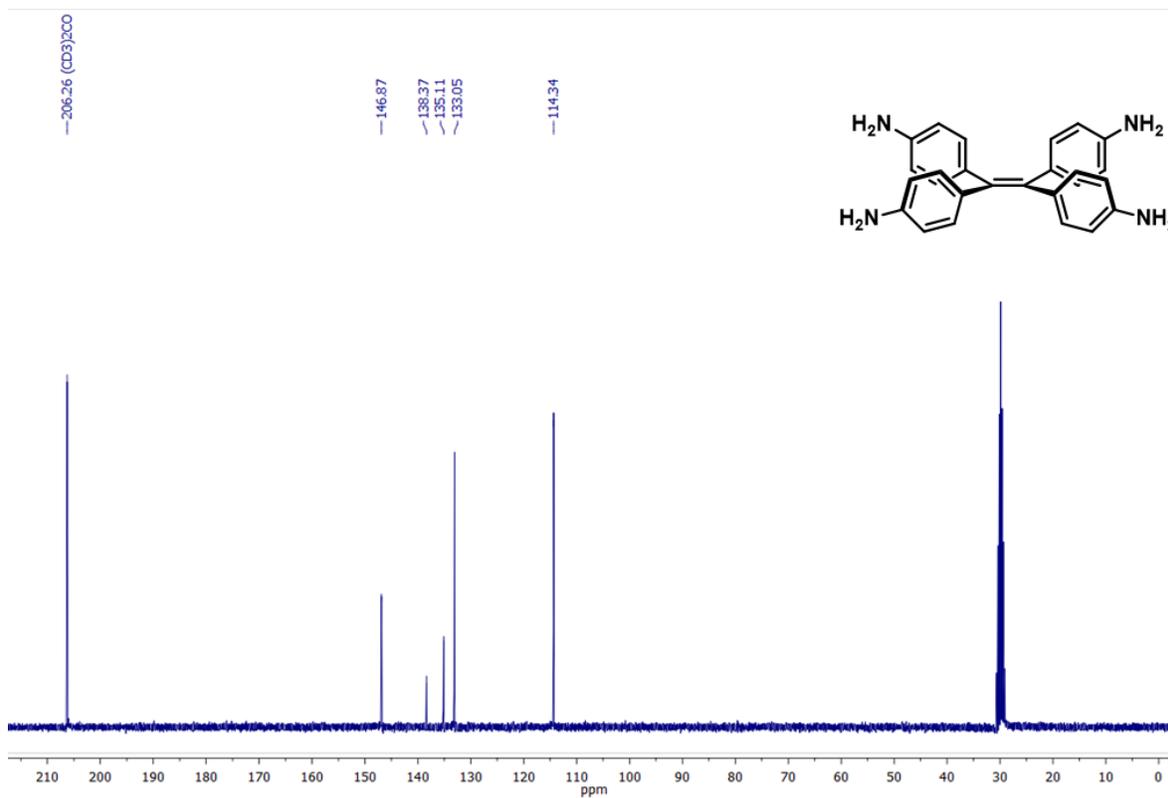


Figura 66. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 6 (75 MHz, Acetona-d₆).

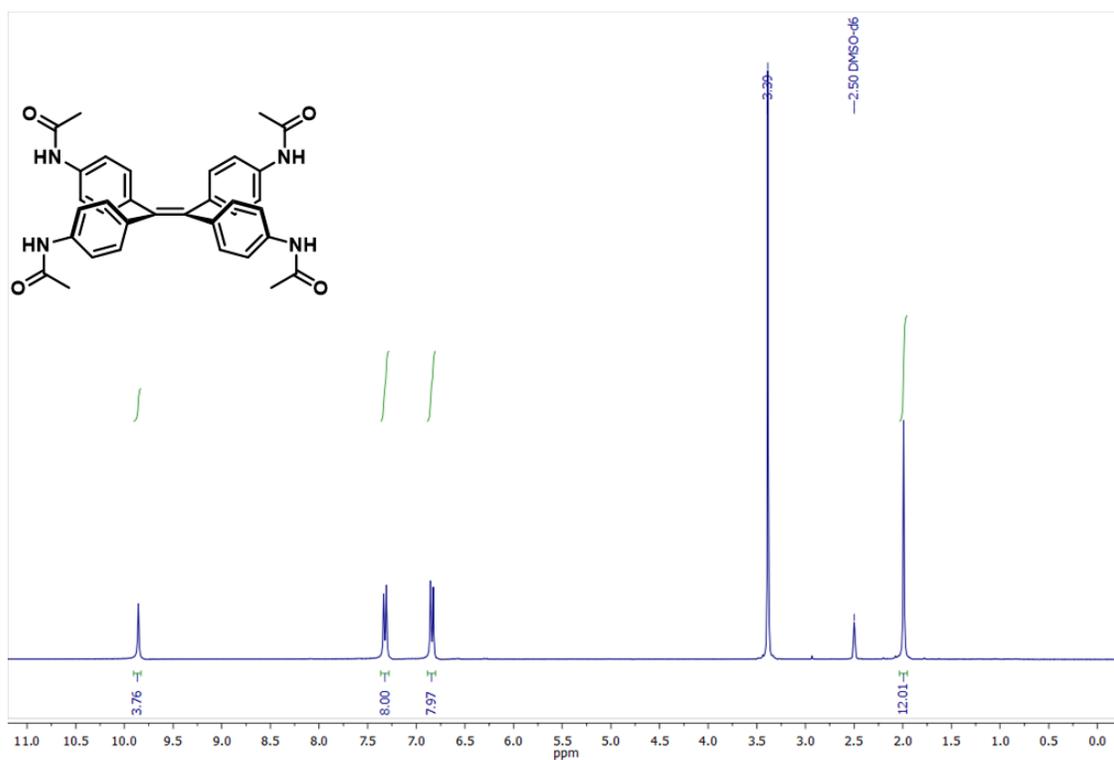


Figura 67. Espectro de RMN ^1H del compuesto 7 (300 MHz, DMSO-d_6).

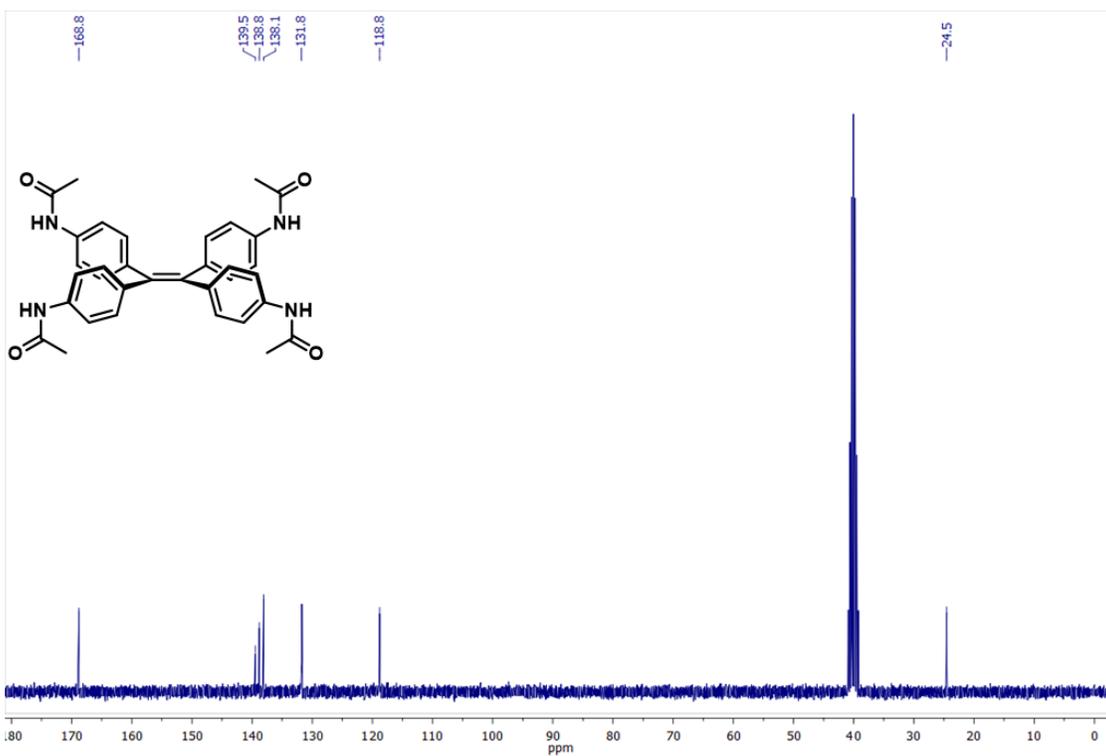


Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 7 (75 MHz, DMSO-d_6).

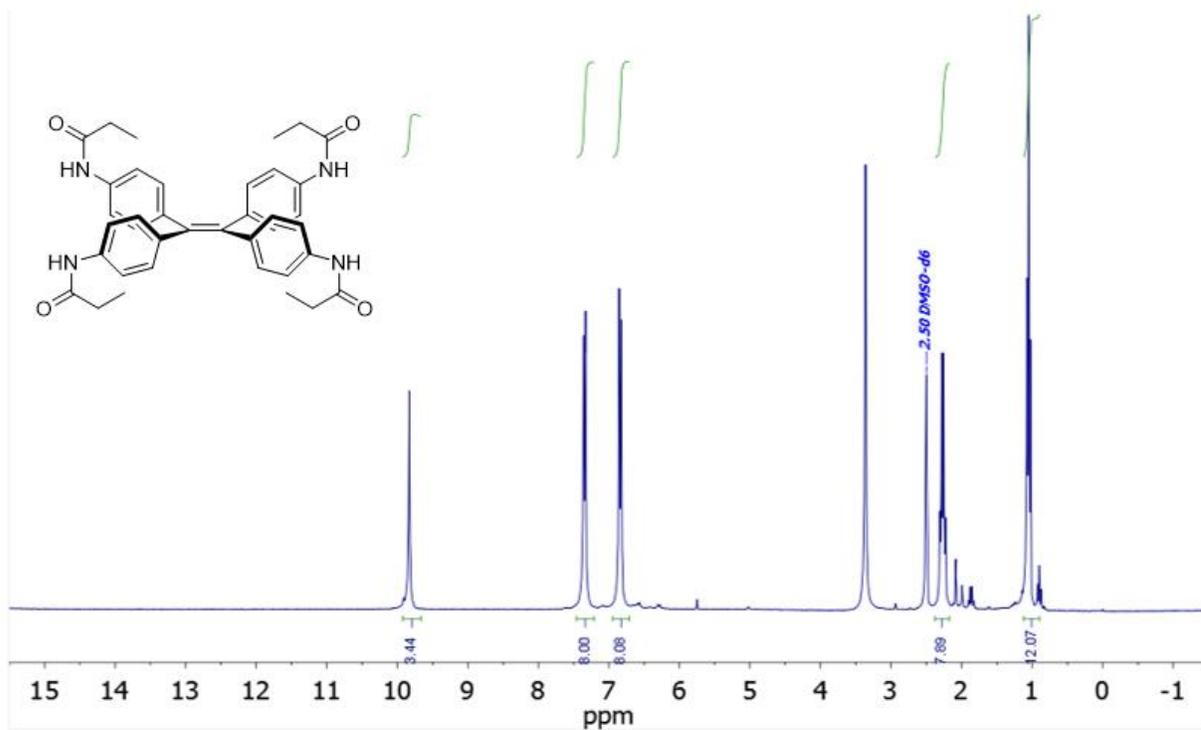


Figura 69. Espectro de RMN ^1H del compuesto **8** (300 MHz, DMSO- d_6).

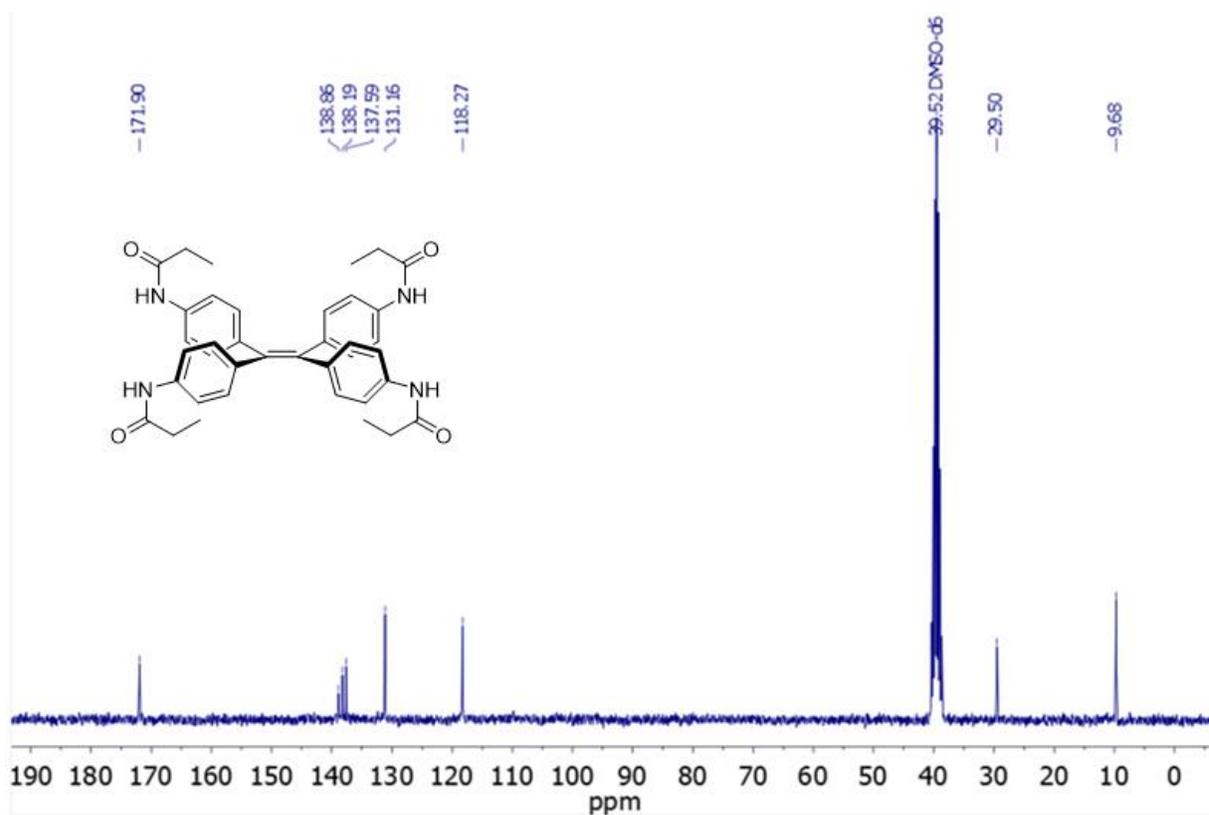


Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **8** (75 MHz, DMSO- d_6).

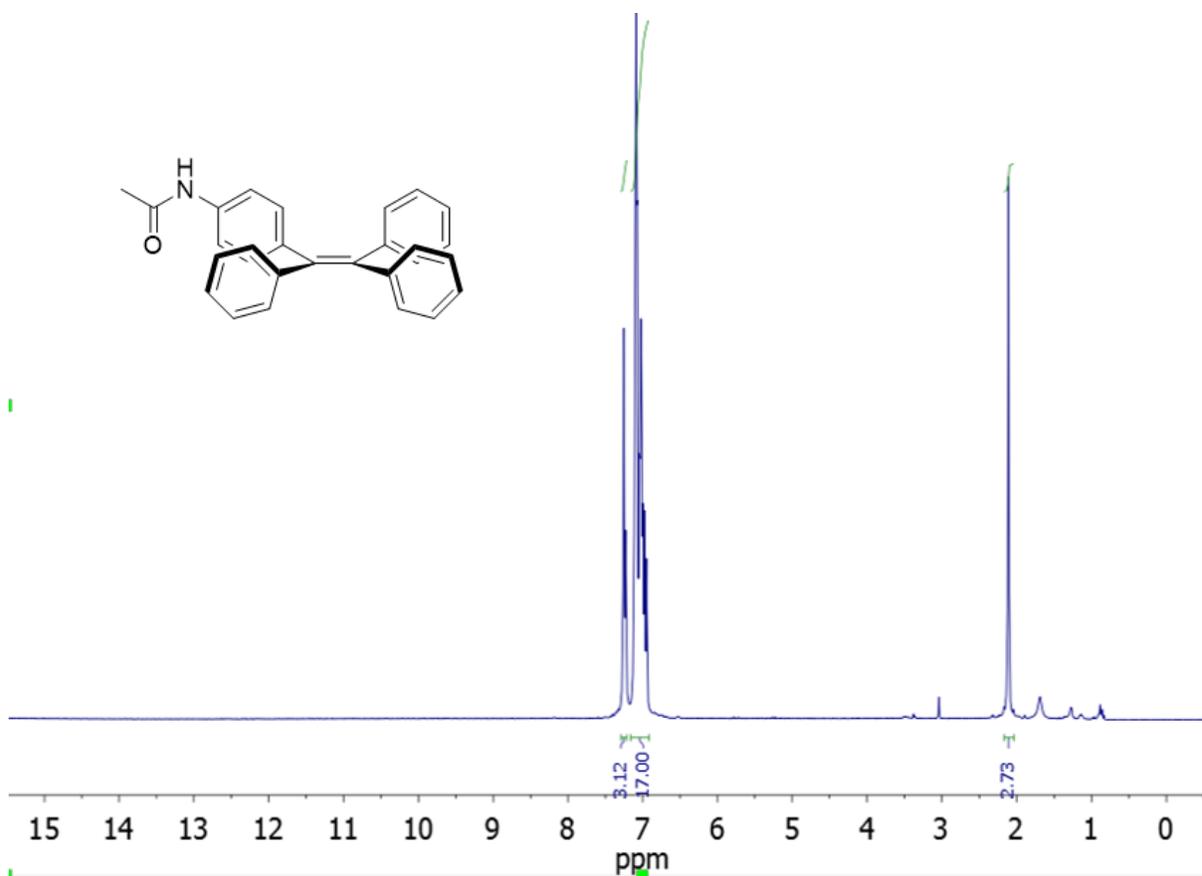


Figura 71. Espectro de RMN ^1H del compuesto 9 (300 MHz, CDCl_3).

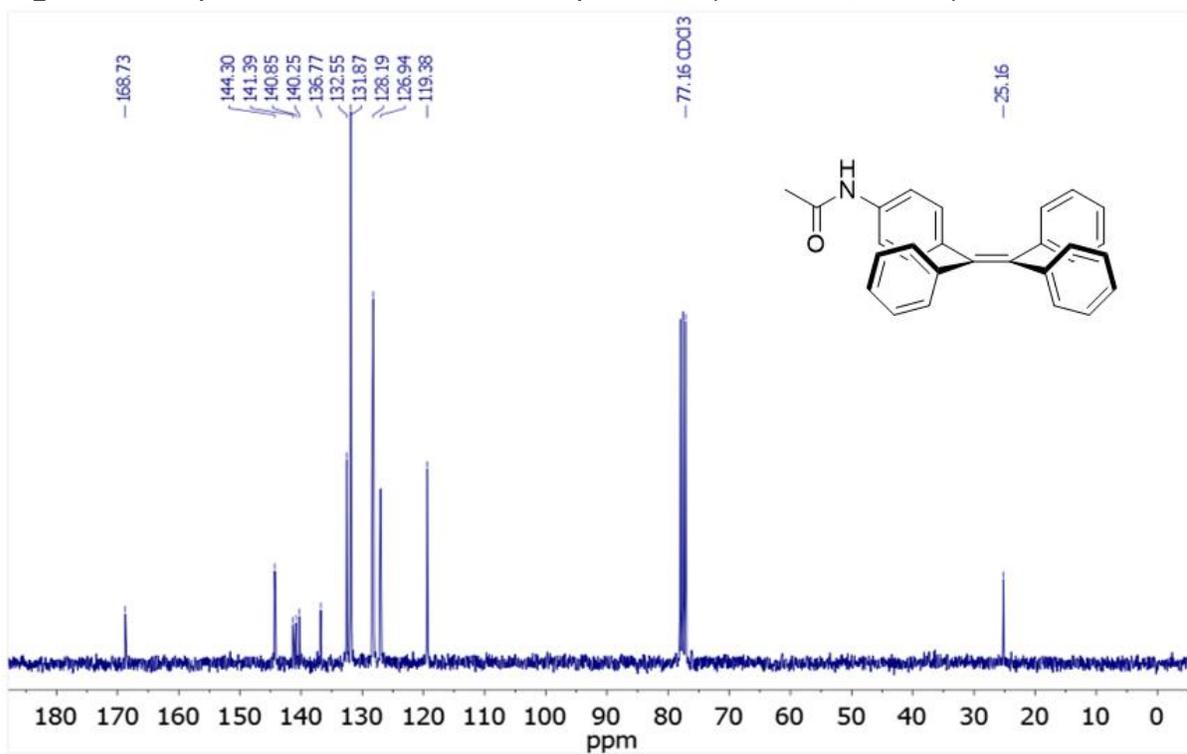


Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 9 (75 MHz, CDCl_3).

ANEXO II

ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICOS

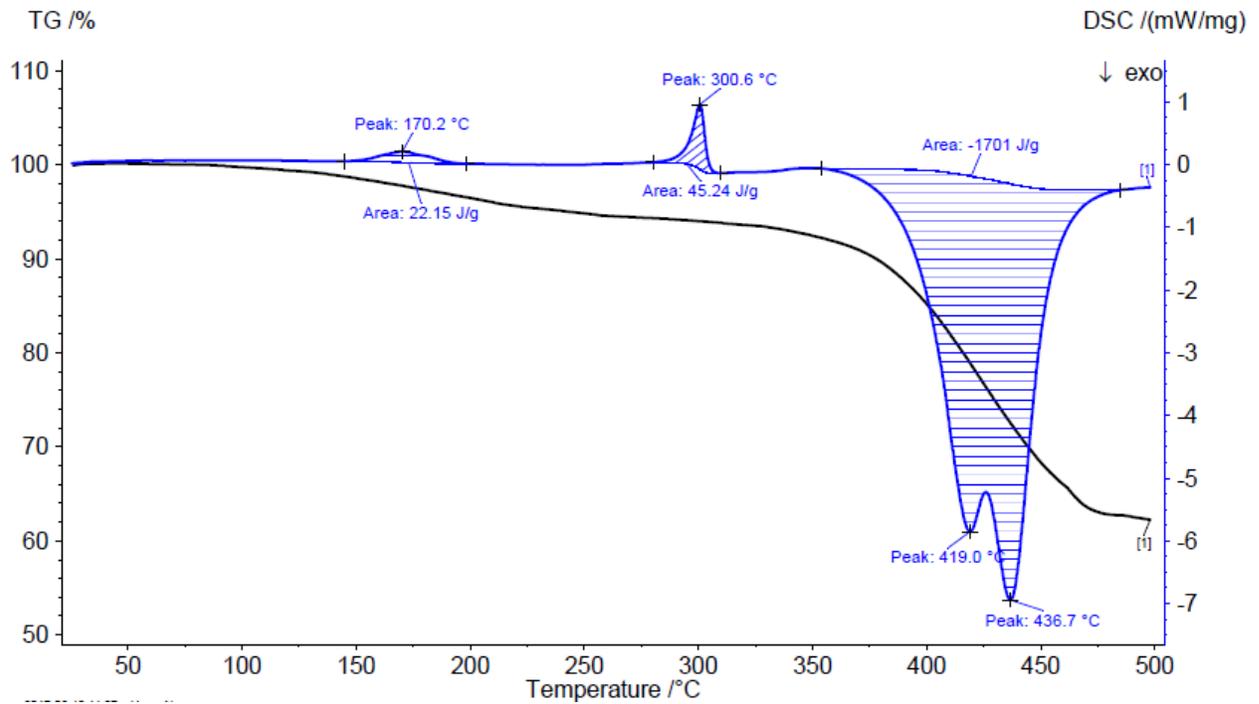


Figura 73. Curva de DSC (azul) y TGA (negro) del compuesto 3.

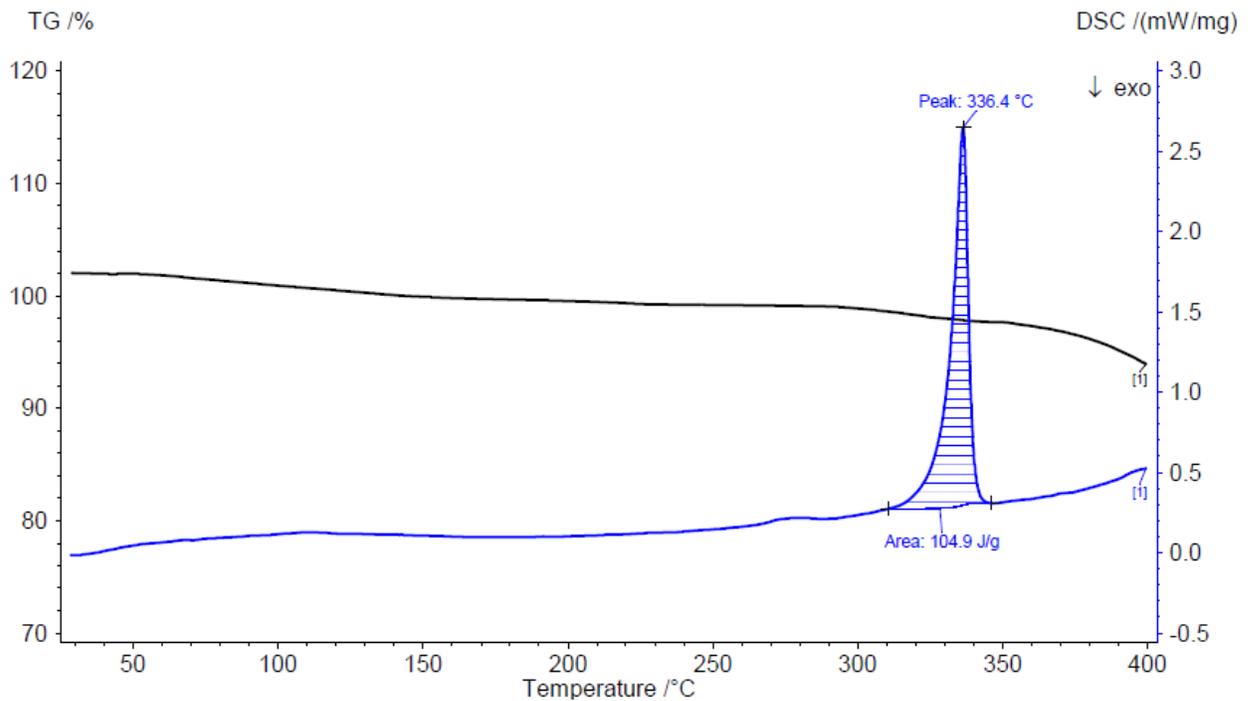


Figura 74. Curva de DSC (azul) y TGA (negro) del compuesto 6.

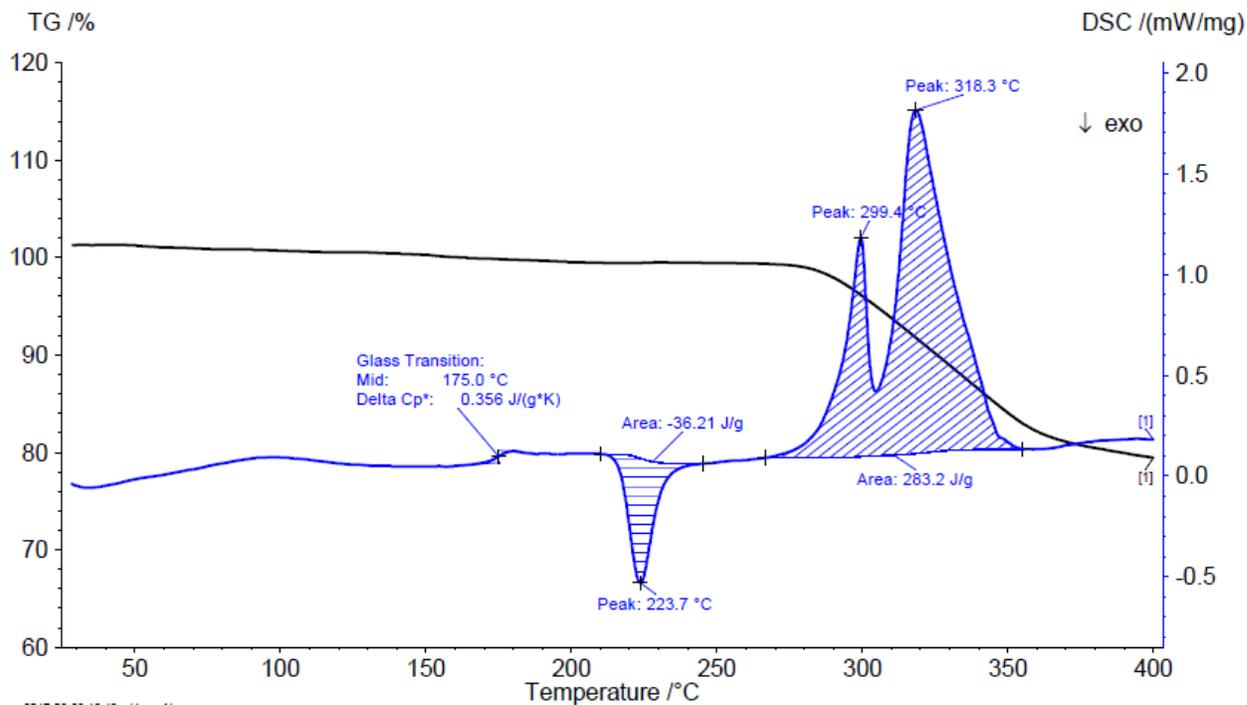


Figura 75. Curva de DSC (azul) y TGA (negro) del compuesto **7**.

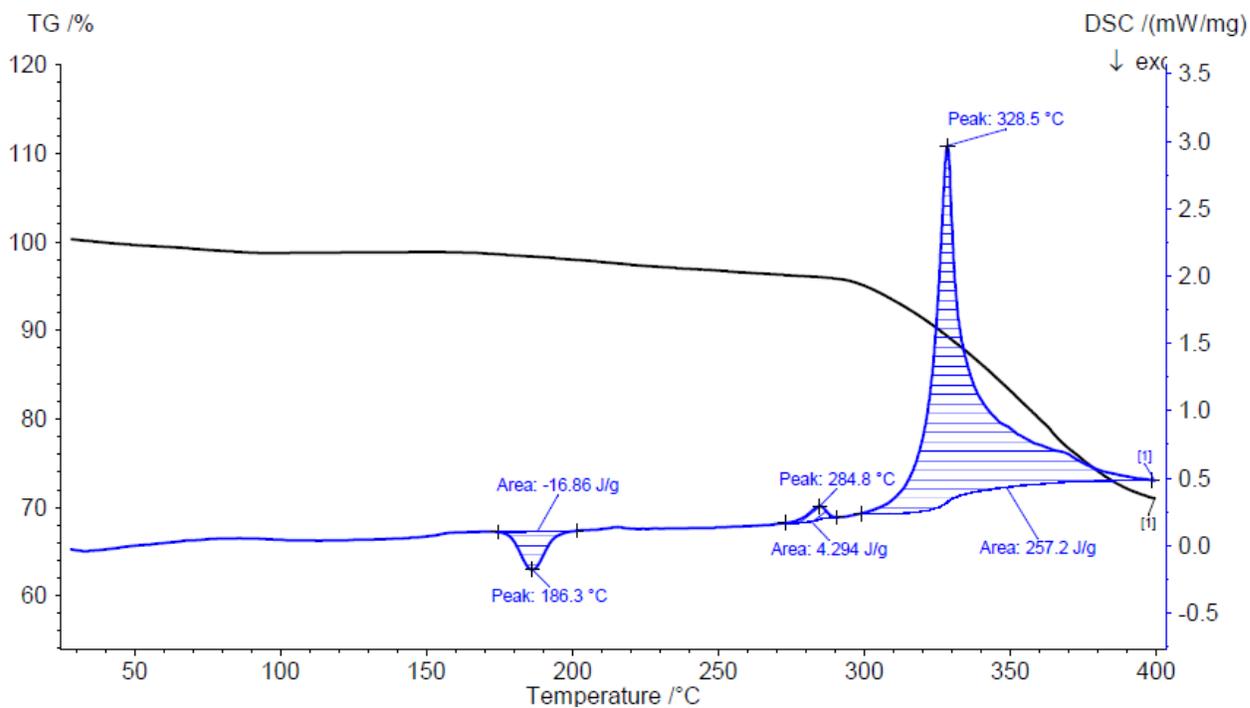


Figura 76. Curva de DSC (azul) y TGA (negro) del compuesto **8**.

ANEXO III

ANÁLISIS DE IR COMPLEMENTARIOS

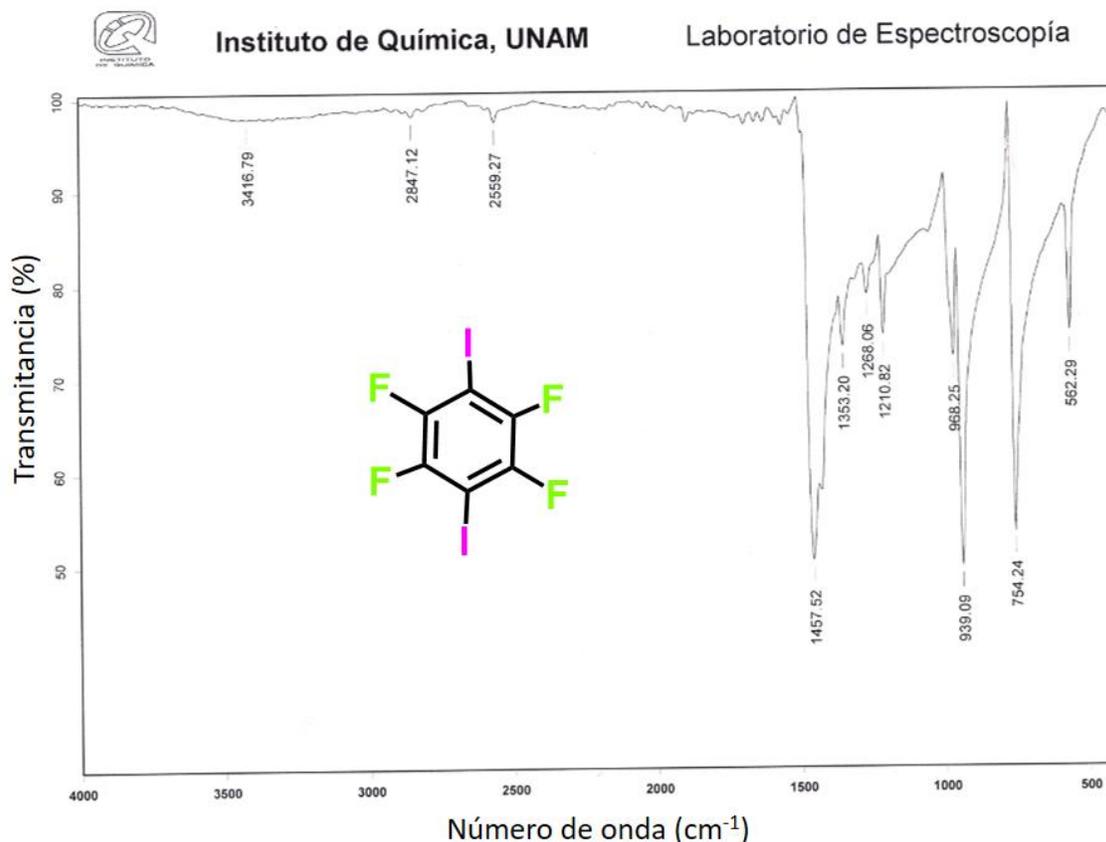


Figura 77. Espectro de IR del cofactor 1,4-diodotetrafluorobenceno.

ANEXO IV

FLUORESCENCIA

Cuando una molécula es excitada mediante la absorción de fotones, el regreso al estado electrónico basal se puede dar por varios procesos, algunos no radiativos (conversión interna, cambios conformacionales, rotación y vibración intramolecular, etc.)⁶¹ o radiativos como la fluorescencia y fosforescencia en donde la desactivación del estado excitado es a través de la emisión de fotones.

⁶¹ Valeur, B.; Berberan-Santos, M. N. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. 2nd Edition. 2012. WILEY-VCH. Weinheim Germany.

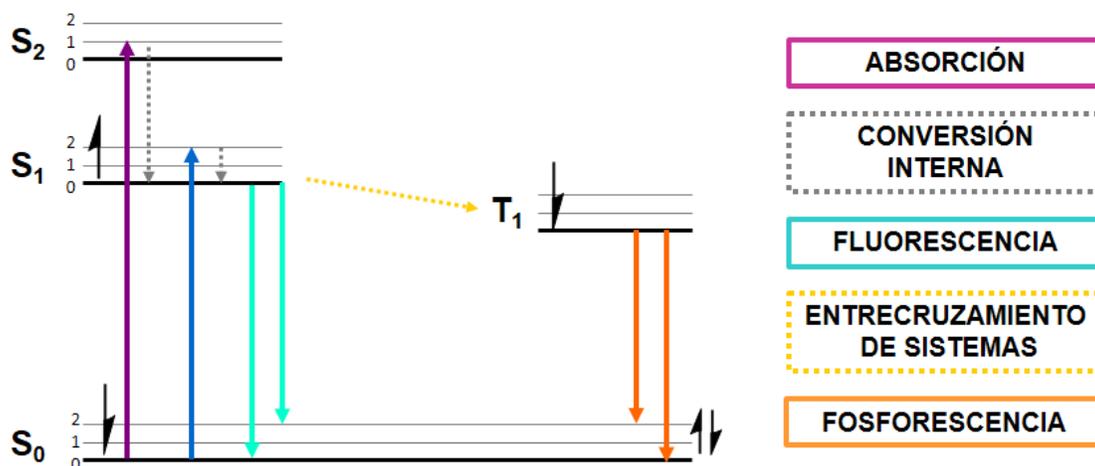


Figura 78. Diagrama de Jablonski para los procesos de fluorescencia y fosforescencia.⁶²

El proceso completo es representado mediante el diagrama de Jablonski (Figura 78) en el cual se muestran los estados electrónicos de las moléculas en estado singlete (electrones con espines opuestos), S₀ el estado basal, S₁ el primer y S₂ el segundo estado excitado respectivamente, así como sus niveles vibracionales 0,1, 2, etc. Cuando una entidad molecular absorbe un fotón de un campo electromagnético λ_{abs} un electrón es promovido de S₀ a estados electrónicos excitados de mayor energía S₁, S₂, S₃ etc., esto ocurre con la retención de espín.⁶³ Parte de la energía absorbida es liberada al llegar al menor estado electrónico excitado S₂→S₁, a este proceso se le conoce como conversión interna. La fluorescencia es la emisión de un fotón del menor estado excitado S₁ hacia S₀ con retención de multiplicidad de espín, el tiempo de vida de la fluorescencia es cercano a los 10 ns (10⁻⁹ s). Si ocurre un cambio en la multiplicad de espín mediante entrecruzamiento entre sistemas (estado triplete T₁), el retorno a S₀ es una transición prohibida y más lenta que la fluorescencia, por lo que la emisión se produce en tiempos de vida más largos, a este proceso se le denomina fosforescencia.

⁶² Lakowicz, Joseph R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3rd Edition. 2006. Springer Verlag.U.S.

⁶³ Braslavsky, S. E. *Pure Appl. Chem.*, 2007, 79, 293.



*No encontré la fotografía que teníamos en el laboratorio,
pero aquí está la mayor parte de ustedes.*

Gracias a todos por las risas