



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

*SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CRISTALES
ANFIDINÁMICOS BASADOS EN CARBAZOL
ENSAMBLADOS POR ENLACE DE HIDRÓGENO*

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

ARMANDO NAVARRO HUERTA



CIUDAD DE MÉXICO

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.



Jurado Asignado

PRESIDENTE	M. en C. Blas Flores Pérez
VOCAL	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
SECRETARIO	Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina
1er. SUPLENTE	Dr. Daniel Méndez Iturbide
2do. SUPLENTE	M. en C. Margarita Romero Ávila

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio 1 – 6, Edificio A, Instituto de Química, Ciudad Universitaria

ASESOR DEL TEMA

Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina

SUPERVISOR TÉCNICO

M. en C. José Abraham Colin Molina

SUSTENTANTE

Armando Navarro Huerta



Agradecimientos

Agradezco el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) en el otorgamiento de la beca de licenciatura (No. de becario **27452**), y el financiamiento del proyecto CONACyT de Ciencia Básica No. **238913**.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, al Instituto de Química, y especialmente, a la Facultad de Química, instituciones que me han brindado todo el apoyo posible y las facilidades para concluir mis estudios de licenciatura.

Al Dr. Braulio Rodríguez Molina, por su tiempo, su calidad como persona y como líder, por impulsar a cada uno de los miembros del equipo de trabajo en muchas y en muy diversas formas y, sobre todo, por darme la oportunidad de pertenecer a este grupo de investigación.

A mi amigo y supervisor técnico, el M. en C. Abraham Colin Molina, por sus invaluable aportaciones, por su tiempo y por su paciencia durante el desarrollo de este trabajo.

Al equipo de trabajo del laboratorio 1 – 6, por ser el increíble grupo de investigación que son y por su amistad (Dr. Andrés Aguilar, M. en C. Lizbeth Rodríguez, Dazaet Galicia, Jorge Rocha, y demás miembros).

A los técnicos, académicos y personal de apoyo del Instituto de Química de la UNAM. A la Q. María de los Ángeles Peña Ortiz, por la capacitación en el equipo de RMN; a la Dra. María del Carmen García González, por la capacitación en el equipo de espectrometría de masas; al Dr. Rubén Alfredo Toscano, por los estudios de difracción de rayos X de monocristal y a la Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya, por los experimentos de espectroscopía infrarroja. Además, agradezco a la M. en C. Alejandra Núñez Pineda del laboratorio de análisis térmico y análisis elemental del CCIQS UAEM-UNAM por los análisis térmicos presentados en este trabajo.

Agradezco también a la M. en C. Rosa Isela del Villar Morales de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y a la Industria (*USAII*) por el apoyo en los experimentos de RMN en estado sólido, y al laboratorio del Dr. David Díaz (Facultad de Química), especialmente al M. en C. Fabián Ruiz Ruiz, por su apoyo en las caracterizaciones mediante difracción de rayos X de polvos.

A los miembros del jurado, por sus comentarios y aportaciones destinados al perfeccionamiento de esta tesis.

A mis amigos, ustedes que han estado en las buenas, las malas y las peores. A quienes han estado, y aún más, a quienes se han quedado.



A mis padres, a mi hermano y a Fernanda.

“Sin ustedes no sería ni la mitad de lo que soy. Soy un reflejo de sus enseñanzas y su cariño.

Gracias infinitas. Los amo”



Índice

Portada	I
Índice	V
Lista de figuras.....	VII
Lista de esquemas.....	XI
Lista de tablas.....	XI
Abreviaturas y acrónimos	XII
Resumen	XIII
Compuestos sintetizados	XV
1 Introducción	1
1.1 Máquinas moleculares	2
1.2 Rotores moleculares	4
1.3 Desarrollo de máquinas en el estado sólido: el cristal anfidinámico.....	5
1.4 Ingeniería de cristales	7
1.5 Química supramolecular	8
1.6 Cocristales.....	11
2 Hipótesis	14
3 Objetivos	16
4 Discusión de resultados.....	18
Parte I. Síntesis de compuestos conjugados derivados de carbazol	19
Parte II. Caracterización y similitudes espectroscópicas de los compuestos sintetizados ...	24



Parte III. De la estructura de los compuestos sintetizados y la disponibilidad del protón en el grupo N-H	31
Parte IV. Análisis estructural y conformacional de los estatores por difracción de rayos X..	36
Parte V. Estudios de reconocimiento en disolución mediante RMN de ^1H	41
Parte VI. Estudios de cocrystalización	47
Parte VII. Estudios de dinámica intramolecular mediante Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido.....	54
5 Conclusiones	58
Perspectivas	60
6 Sección experimental	61
6.1 Materiales y métodos	62
6.2 Procedimientos generales de síntesis de compuestos.	64
6.3 Síntesis de compuestos derivados de carbazol	67
6.4 Exploración de cocrystalizaciones mediante mecanosíntesis.....	76
7 Anexos	77
ANEXO I. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C en disolución.....	78
ANEXO II. Información cristalográfica.....	87
ANEXO III. Pruebas de reconocimiento en disolución.....	88
ANEXO IV. Difracción de rayos X de polvos de las mezclas sólidas obtenidas (PXRD).....	91
ANEXO V. Análisis térmicos del compuesto (4)	93



Lista de figuras

Figura 1. Compuestos sintetizados y analizados en la presente tesis (productos finales e intermediarios).....	XV
Figura 2. Construcción de un dispositivo a partir de sus componentes y similitud con un dispositivo molecular.....	2
Figura 3. Nanolitografía hecha en resina mediante fotopolimerización (10 x 7 μm), ejemplo del “Top – Down”	3
Figura 4. a) Catenano desarrollado por el grupo de Sauvage, b) Rotaxano desarrollado por el grupo de Stoddart, c) Rotor con movimiento unidireccional desarrollado por el grupo de Feringa	4
Figura 5. Ilustración de un rotor molecular, con las piezas constituyentes mencionadas anteriormente.....	5
Figura 6. Ejemplo de cristal anfidinámico, desarrollado y sintetizado por el grupo de García-Garibay (UCLA)	7
Figura 7. a) Estructura de un compuesto capaz de ensamblar un SOF, b) Estructura 3D del SOF, ensamblada por interacciones supramoleculares, c) Estructura de un compuesto capaz de ensamblar un HOF, d) Estructura 3D del HOF, ensamblada por enlace de hidrógeno, se pueden apreciar los canales formados al centro de los poros (en amarillo).	9
Figura 8. Proceso de cocrystalización, se muestran las estructuras cristalinas de a) carbamazepina y b) sacarina, para formar el cocrystal c) carbamazepina-sacarina. Todas las estructuras presentan diferentes difractogramas.....	11
Figura 9. Evolución de la síntesis de un cocrystal a través de mecano-síntesis: antes, durante y después de la molienda	12
Figura 10. Comparativa de la zona aromática en los espectros de RMN – ^1H para los compuestos (1) , (2) , (3) y (5) en CDCl_3 (300 MHz)	24
Figura 11. Comparativa de la zona aromática en los espectros de RMN – ^1H para los compuestos (4) y (6) en $\text{DMSO} - d_6$ (300 MHz)	25
Figura 12. Comparativa de los desplazamientos químicos referentes al grupo NH (CDCl_3 , 300 MHz)	26



Figura 13. Comparativa de los desplazamientos químicos referentes al grupo NH (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	26
Figura 14. Comparativa de los espectros de RMN de ^{13}C para los compuestos (1) , (2) , (3) y (5) en $CDCl_3$, 75 MHz.....	28
Figura 15. Comparativa de los espectros de RMN de ^{13}C para los compuestos (4) y (6) en DMSO – d_6 , 75 MHz	29
Figura 16. Perfil de las señales mostradas en el compuesto (3) respecto de los carbonos aromáticos base de flúor.....	30
Figura 17. Comparativa de los perfiles mostrados en la señal N-H para los compuestos sintetizados.....	31
Figura 18. Mapas de potencial electrostático calculados de los compuestos sintetizados y del carbazol. Gaussian09®, HF (3 – 21)	35
Figura 19. a) Estructura molecular de (1) con una molécula de acetona, b) Distribución de las moléculas de (1) y acetona en la celda unidad, c) Morfología del hábito cristalino.	36
Figura 20. a) Ángulo de torsión entre los sistemas del carbazol y los fenilos sustituyentes; b) interacciones supramoleculares entre dos moléculas de (1) ; c) interacciones supramoleculares entre (1) y la acetona	37
Figura 21. Motivo descrito por la traslación de la unidad asimétrica del cristal del compuesto (1)	38
Figura 22. a) Forma de (2) dentro de la estructura cristalina; b) Representación de las moléculas de (2) dentro de la celda unidad; c) Manera en que las moléculas de (2) se apilan y empaquetan en el arreglo cristalino.	38
Figura 23. a) Ángulo de torsión entre los dos fenilos de la molécula, b) Interacciones que involucran al grupo N-H de (2) , c) Interacciones de tipo $CH\cdots\pi$ entre los anillos de las moléculas.	39
Figura 24. Motivo descrito en el cristal del compuesto (2)	40
Figura 25. Estructuras del DABCO y BIPY, cada una con su respectivo mapa de potencial electrostático.	41
Figura 26. Espectros apilados de RMN – 1H del compuesto (1) , (1-DABCO) y (1-BIPY) [$CDCl_3$, 300 MHz].....	43



Figura 27. Cambio en el desplazamiento de la señal del protón en posición 9 debida a la presencia de los coformadores	44
Figura 28. Difractogramas de polvos obtenidos de los compuestos sintetizados	47
Figura 29. Difractogramas de polvos simulado de las moléculas coformadoras.....	48
Figura 30. Difractogramas comparativos de la cocrystalización del compuesto (2)	50
Figura 31. Difractogramas comparativos de la cocrystalización del compuesto (3)	51
Figura 32. Curvas de TGA (línea negra) y DSC (línea azul) de la mezcla (3-DABCO)	52
Figura 33. Difractogramas comparativos de la cocrystalización del compuesto (5)	53
Figura 34. ARRIBA: Espectro de RMN – ^{13}C del cocrystal (3-DABCO) (CDCl_3 , 75 MHz), ABAJO: Espectro de RMN – ^{13}C CP-MAS	55
Figura 35. Espectro de RMN – ^{13}C “Dipolar Dephasing” del cocrystal (3-DABCO)	56
Figura 36. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (1) (CDCl_3 , 300 MHz).....	78
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (1) (CDCl_3 , 75 MHz).....	78
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (2) (CDCl_3 , 300 MHz).....	79
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (2) (CDCl_3 , 75 MHz).....	79
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (3) (CDCl_3 , 300 MHz).....	80
Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (3) (CDCl_3 , 75 MHz).....	80
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (4) ($\text{DMSO} - \text{d}_6$, 300 MHz).....	81
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (4) ($\text{DMSO} - \text{d}_6$, 75 MHz).....	81
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (5) (CDCl_3 , 300 MHz).....	82
Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (5) (CDCl_3 , 75 MHz).....	82
Figura 46. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (6) ($\text{DMSO} - \text{d}_6$, 300 MHz).....	83
Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (6) ($\text{DMSO} - \text{d}_6$, 75 MHz).....	83
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (7) ($\text{DMSO} - \text{d}_6$, 300 MHz).....	84
Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (7) ($\text{DMSO} - \text{d}_6$, 75 MHz).....	84
Figura 50. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (8) (CDCl_3 , 300 MHz).....	85
Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (8) (CDCl_3 , 75 MHz).....	85



Figura 52. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (9) (DMSO – d_6 , 300 MHz).....	86
Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (9) (DMSO – d_6 , 75 MHz).....	86
Figura 54. Prueba de reconocimiento mediante RMN – ^1H en disolución del compuesto (1) (CDCl ₃ , 300 MHz)	88
Figura 55. Prueba de reconocimiento mediante RMN – ^1H en disolución del compuesto (2) (CDCl ₃ , 300 MHz)	88
Figura 56. Prueba de reconocimiento mediante RMN – ^1H en disolución del compuesto (3) (CDCl ₃ , 300 MHz)	89
Figura 57. Prueba de reconocimiento mediante RMN – ^1H en disolución del compuesto (4) (DMSO - d_6 , 300 MHz)	89
Figura 58. Prueba de reconocimiento mediante RMN – ^1H en disolución del compuesto (5) (CDCl ₃ , 300 MHz)	90
Figura 59. Difractograma de polvos comparativo de la cocrystalización con DABCO o BIPY con el compuesto (1)	91
Figura 60. Difractograma de polvos comparativo de la cocrystalización con DABCO o BIPY con el compuesto (2)	91
Figura 61. Difractograma de polvos comparativo de la cocrystalización con DABCO o BIPY con el compuesto (3)	92
Figura 62. Difractograma de polvos comparativo de la cocrystalización con DABCO o BIPY con el compuesto (4)	92
Figura 63. Difractograma de polvos comparativo de la cocrystalización con DABCO o BIPY con el compuesto (5)	93
Figura 64. Curvas de DSC (línea azul) y TGA (línea negra) del compuesto (4)	93



Lista de esquemas

Esquema 1. Condiciones de síntesis del compuesto (7)	19
Esquema 2. Rutas sintéticas generales de los compuestos (1) a (6) a partir de (7)	20
Esquema 3. Obtención de los compuestos (1) , (2) , (3) y (5) a partir de (7) mediante un acoplamiento tipo Suzuki	21
Esquema 4. Obtención del compuesto (4) a través de un acoplamiento tipo Heck	21
Esquema 5. Obtención de producto (6) mediante reacciones subsecuentes a partir del compuesto (7)	22
Esquema 6. Representación general del efecto inductivo sobre el anillo de carbazol y sobre el enlace N-H, tanto por un grupo electroattractor como por un electrodonador.....	32
Esquema 7. Representación de las estructuras formadas por la interacción del enlace de hidrógeno.....	42

Lista de tablas

Tabla 1. Resultados de puntos de fusión y pruebas de solubilidad de los compuestos sintetizados.....	23
Tabla 2. Comparativa de las características físicas de los compuestos sintetizados.	27
Tabla 3. Desplazamiento químico correspondiente al protón alojado en la posición 9.....	33
Tabla 4. Datos recopilados de las pruebas de reconocimiento para los compuestos (1) a (5) 45	
Tabla 5. Procedimientos mecanosintéticos ejecutados para la obtención de cocrisales	76
Tabla 6. Concentrado de información cristalográfica y datos de refinamiento	87



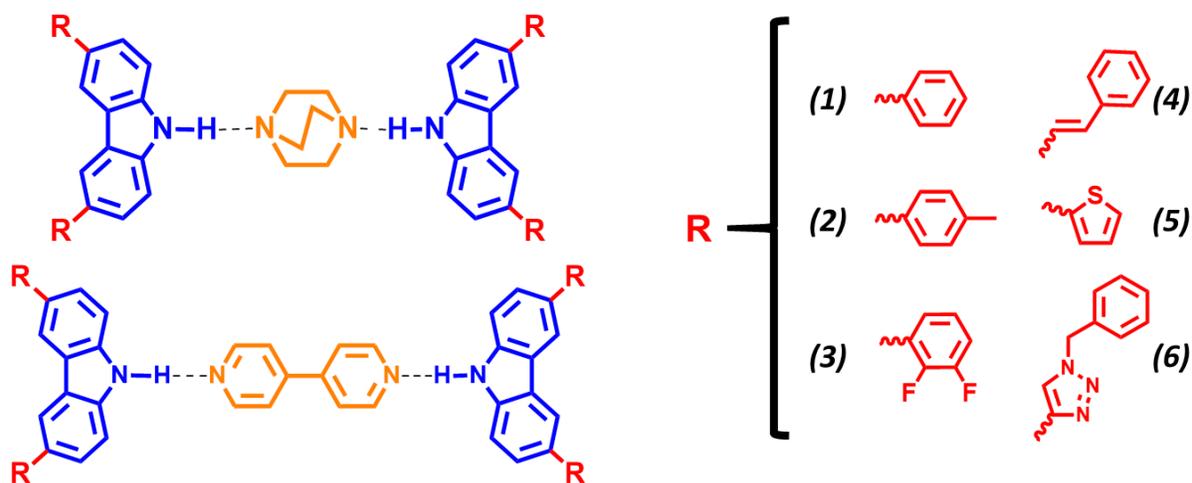
Abreviaturas y acrónimos

°	Grados
Å	Angstrom
°C	Grados Celsius
¹ H	Hidrógeno
¹³ C	Carbono – 13
ATR	Reflectancia Total Atenuada
BIPY	4,4'-bipiridina
cm	Centímetros
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CP – MAS	Cross-Polarization Magic-Angle Spinning
d	Señal doble
δ	Desplazamiento químico
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DART	Análisis Directo en Tiempo Real
dd	Señal doble de doble
DMSO – d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
dt	Señal doble de triples
EMAR	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
eV	Electrón-Volt (1 eV = 8065.5 cm ⁻¹)
FTIR	Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier
g	Gramos
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
kHz	Kilohertz
m	Señal múltiple
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
m/z	Relación masa/carga
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Señal simple



Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de moléculas derivadas de carbazol, con sustituyentes en las posiciones C-3 y C-6 para explorar su capacidad para formar cocristales mediante la formación de enlace de hidrógeno con moléculas como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o 4,4'-bipiridina.



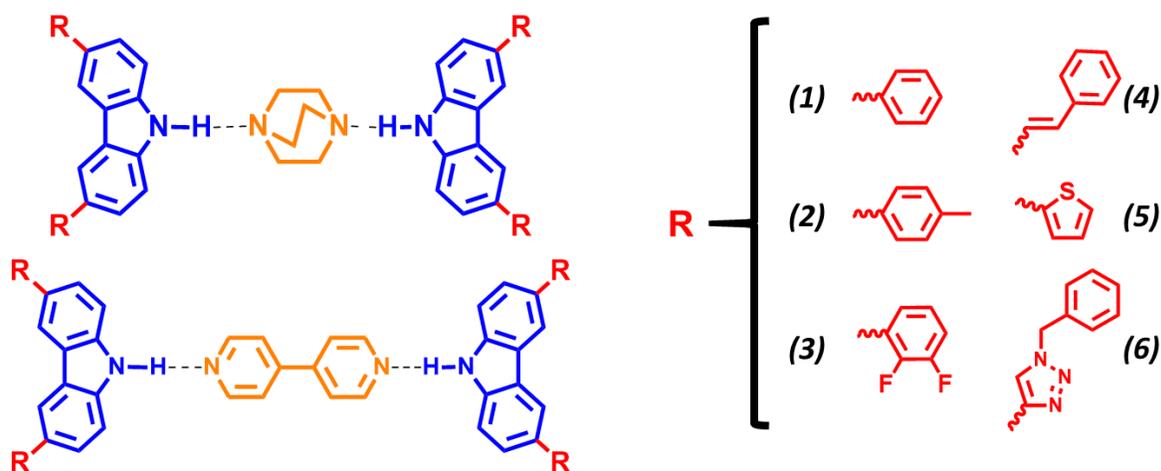
Se realizó la síntesis de seis moléculas derivadas de carbazol, con sustituyentes en posiciones 3 y 6, así como la caracterización de estos derivados mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas de alta resolución y espectroscopía de infrarrojo. Además, se analizaron las estructuras cristalinas obtenidas mediante difracción de rayos X de monocristal de los compuestos **(1)** y **(2)**. Posteriormente, se realizaron experimentos de reconocimiento molecular en disolución entre las moléculas sintetizadas y moléculas coformadoras (DABCO o BIPY) mediante RMN – ^1H .

Se realizó la síntesis en fase sólida de cocristales mediante mecano-síntesis asistida por gota de disolvente. Los cocristales fueron caracterizados mediante difracción de rayos X de polvos. Se realizó una discriminación de cocristales y se seleccionó el que tuvo una mejor conversión de fase. De esta selección, el cocrystal **(3-DABCO)** se estudió por resonancia magnética nuclear en estado sólido, para determinar su posible dinámica intramolecular.



Abstract

This work describes the synthesis and characterization of carbazole – derived molecules, with substitutions in positions C-3 and C-6 to explore their capacity to form co-crystals through hydrogen bond with molecules such as 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane or 4,4'-bipyridine.

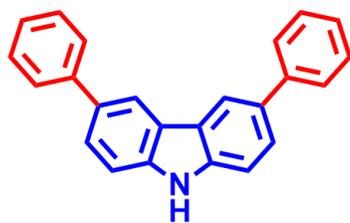


Six carbazole derivatives were synthesized, and characterized by means of ^1H and ^{13}C NMR, High-Resolution mass spectrometry and infrared spectroscopy. Furthermore, the crystalline structures of compounds **(1)** and **(2)** obtained were analyzed by means of single-crystal X-Ray diffraction. Molecular recognition experiments in solution between synthesized molecules and coformer compounds (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane or 4,4'-bipyridine) were performed using NMR – ^1H .

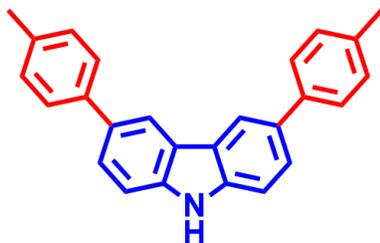
Finally, solid – state synthesis of co-crystals was carried out using the Liquid-Assisted Grinding method. The co-crystals were characterized by Powder X-Ray Diffraction. From the synthesized co-crystals it was selected the one with best phase formation, as it turns out, the co-crystal **(3-DABCO)** was chosen for Solid-State Nuclear Magnetic Resonance experiments to explore its possible intramolecular dynamics.



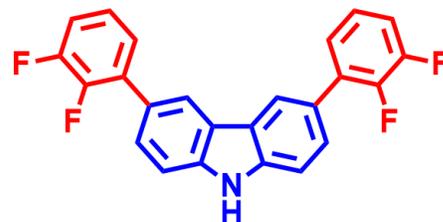
Compuestos sintetizados



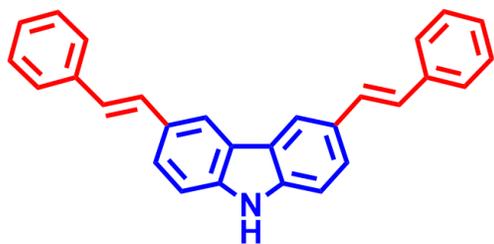
(1)



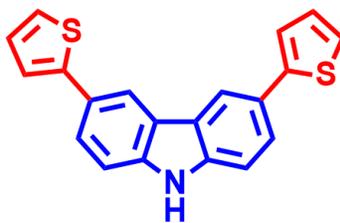
(2)



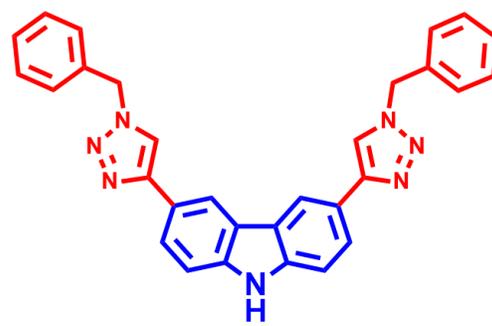
(3)



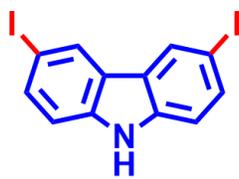
(4)



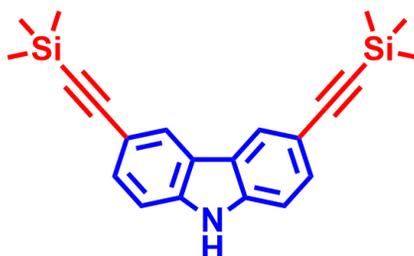
(5)



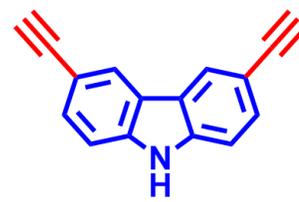
(6)



(7)



(8)



(9)

Figura 1. Compuestos sintetizados y analizados en la presente tesis (productos finales e intermedios)



1 Introducción

"The good thing about science is that it's true whether or not you believe in it"

Neil deGrasse Tyson



1.1 Máquinas moleculares

En la vida cotidiana se utilizan dispositivos tecnológicos diseñados específicamente para cumplir con tareas definidas. Estos dispositivos son fabricados a partir de componentes individuales, cada uno de ellos desarrolla una acción pequeña y la suma de acciones es lo que da la función al dispositivo completo. Un reloj, por ejemplo, es un perfecto ejemplo de un dispositivo, construido a partir de partes más pequeñas, cada una sincronizada con sus entidades vecinas para cumplir un solo propósito: la medición del tiempo.

Entre los dispositivos, existe un tipo especial de ellos, la *máquina*. La característica principal de este dispositivo es que sus componentes muestran un cambio en sus posiciones relativas. Es decir, exhiben un movimiento cuando se le suministra un estímulo externo.¹ A lo largo de la historia, parte del ingenio humano se ha destinado a la creación y modificación de nuevas máquinas, las cuales puedan llevar a cabo nuevas tareas, de manera más rápida y con un menor gasto energético.

Esto no solamente ha contribuido al desarrollo de nuevas máquinas, sino a la modificación en tamaño de dichos dispositivos. Uno de los caminos tomados en esta revolución ha sido la miniaturización de las máquinas hasta niveles moleculares. Esta idea se crea a partir de la concepción que posee el humano de la constitución de la materia, pues las funciones más básicas son llevadas a cabo por máquinas biomoleculares. La máxima miniaturización se logra cuando la función a cumplir se realiza con la cantidad más pequeña de materia.²

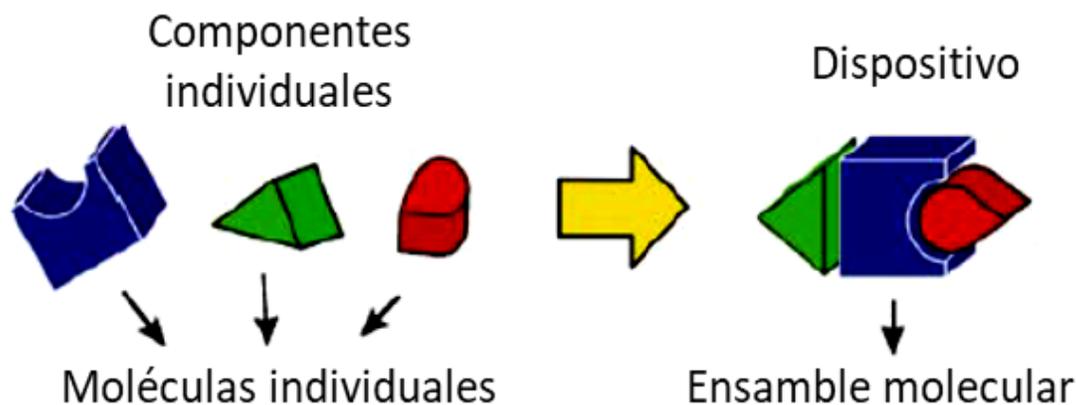


Figura 2. Construcción de un dispositivo a partir de sus componentes y similitud con un dispositivo molecular.

¹ Balzani, V., Credi, A., Ferrer B., Silvi, S., Venturi, M., *Top Curr Chem* **2005**, 262, 1

² Balzani, V., Credi, A., Raymo, F., Stoddart, F., *Angew Chem Int Ed* **2000**, 39, 3348



La miniaturización de sistemas puede ser realizada desde dos perspectivas en cuanto a construcción de dispositivos se refiere. Una de esas estrategias es la llamada “de arriba hacia abajo” (*Top – Down*). En esta estrategia se busca la miniaturización de objetos desde la escala macroscópica. Esto implica la manipulación de objetos cada vez más pequeños para emplearlos en tareas hechas en escala macroscópica hacia escalas cada vez más pequeñas. Un ejemplo es la nanolitografía, la cual se muestra en la **Figura 3**, en ella se muestra la forma de un toro grabada en una resina mediante una fotopolimerización.³

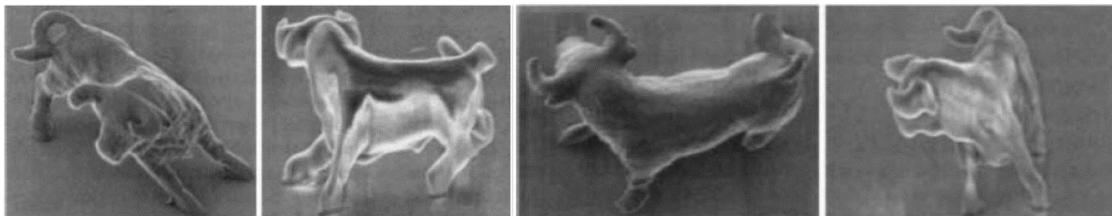


Figura 3. Nanolitografía hecha en resina mediante fotopolimerización ($10 \times 7 \mu\text{m}$), ejemplo del “Top – Down”

La otra estrategia se conoce como “de abajo hacia arriba” (*Bottom – Up*), en esta estrategia el desarrollo de dispositivos se realiza con bloques pequeños para construir nanoestructuras. Richard Feynman (Premio Nobel de Física, 1965) fue un visionario que cimentó los conceptos teóricos destinados a la construcción de dispositivos en miniatura, especialmente en la estrategia *Bottom – Up*. Imaginó que habría una manera de construir dispositivos pequeños que alojaran partes móviles, capaces de realizar trabajo útil.⁴

Desde la concepción de Feynman, se han realizado esfuerzos para lograr la máxima miniaturización. De los más notables y recientes fueron los realizados por Jean-Pierre Sauvage, Fraser Stoddart y Ben Feringa “en el diseño y síntesis de máquinas moleculares”, por lo cual se les otorgó el Premio Nobel de Química en 2016.

Mediante coordinación de moléculas basadas en 1,10-fenantrolina a centros de Cu(I), Sauvage y su equipo construyeron estructuras en forma de cadenas al añadir cadenas de polietilenglicol (**Figura 4a**)⁵, de ahí el nombre de **catenanos**. Stoddart, por su parte, fue pionero en la construcción de **rotaxanos**, dichas estructuras están constituidas de un fragmento rígido en forma de anillo, el cual tiene un movimiento alrededor y a lo largo de un eje. Dicho movimiento es acotado por grupos voluminosos que impiden la salida del anillo (**Figura 4b**).⁶ Feringa, por otro lado, desarrolló el primer ejemplo de una estructura

³ Kawata, S., Sun, H-B., Tanaka, T., Takada, K., *Nature* **2001**, 412, 697

⁴ Feynman, R., *Eng Sci* **1960**, 23, 26

⁵ Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J. P.; Kintzinger, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24 (46), 5095

⁶ Anelli, P. L.; Spencer, N.; Stoddart, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (13), 5131



con movimiento rotacional unidireccional controlado, el cual consistió de una estructura con dobles enlaces isomerizables, los cuales mediante ciclos de luz ultravioleta y relajación térmica logran cumplir con la dinámica de rotación (**Figura 4c**).¹³

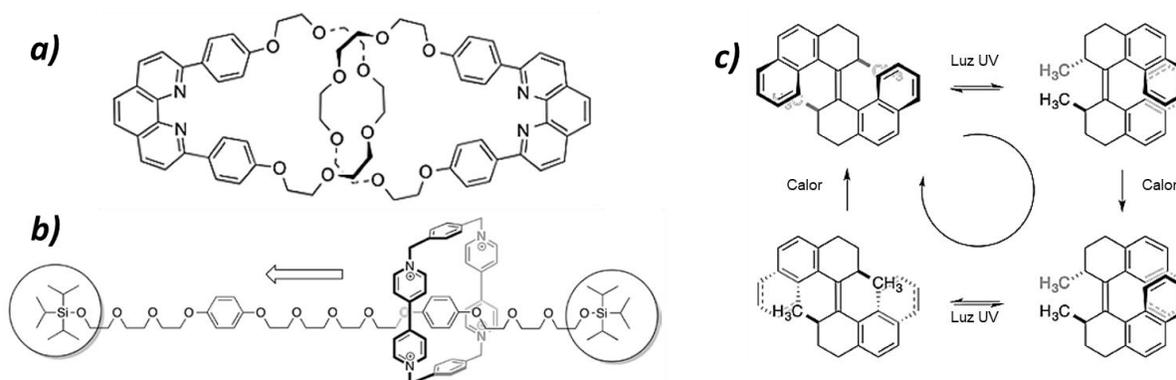


Figura 4. a) Catenano desarrollado por el grupo de Sauvage, b) Rotaxano desarrollado por el grupo de Stoddart, c) Rotor con movimiento unidireccional desarrollado por el grupo de Feringa

1.2 Rotores moleculares

Una de las clasificaciones de las máquinas moleculares se da por **el tipo de movimiento que desempeñan sus constituyentes**. En años recientes, se han diseñado, sintetizado y caracterizado estructuras moleculares capaces de fungir como elevadores,⁷ brújulas,⁸ giroscopios,⁹ e incluso vehículos moleculares¹⁰ (con competencias reales de estos vehículos).¹¹ Todos ellos comparten una característica estructural: poseen un fragmento dentro de su estructura que describe un movimiento de rotación sobre un eje. La definición formal de un rotor molecular es “*un sistema molecular de dos partes, las cuales pueden rotar fácilmente, una con relación de la otra*”.¹² Este movimiento puede ser unidireccional, o completamente aleatorio.¹³

⁷ Badjic, J. D., Ronconi, C. M., Stoddart, J. F., Balzani, V., Silvi, S., & Credi, A., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1489

⁸ Godínez, C., Zepeda, G., García-Garibay, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4701

⁹ Li, W., He, C.-T., Zeng, Y., Ji, C.-M., Du, Z.-Y., Zhang, W.-X., & Chen, X.-M., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8086

¹⁰ Shirai, Y., Osgood, A., Zhao, Y., Yao, y., Saudan, L., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 14, 4854

¹¹ Castelvechi, D., *Nature* **2017**, *544*, 278

¹² Kottas, G., Clarke, L., Horinek, D., Michl, J., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4, 1281

¹³ Koumura, N.; Zijlstra, R. W. J.; Delden, R. A. van; Harada, N.; Feringa, B. L., *Nature* **1999**, *401* (6749), 152

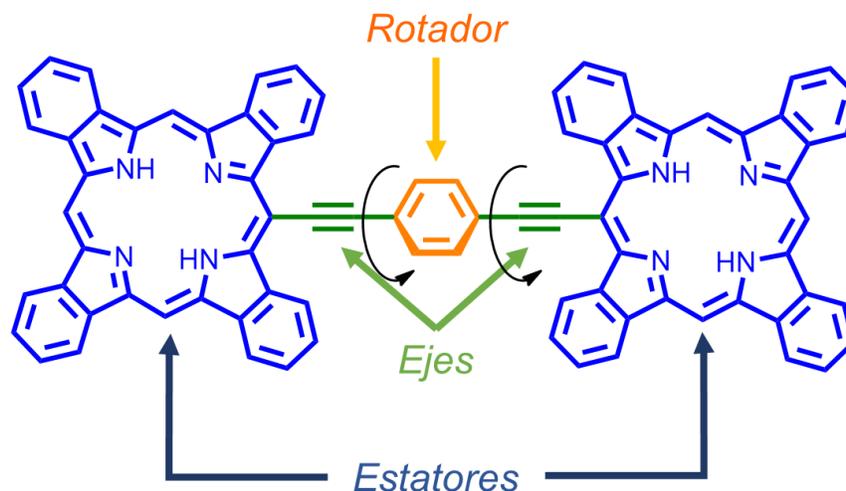


Figura 5. Ilustración de un rotor molecular, con las piezas constituyentes mencionadas anteriormente.¹⁴

Cuando se hace referencia a dos partes constituyentes de los rotores moleculares, se estipula que una parte de la molécula desarrolla un mayor movimiento (**rotador**) con respecto de la otra, la cual puede considerarse como estacionaria (**estator**). Estos elementos deben ser unidos por un fragmento, el cual fungirá como pivote para que el fragmento *rotador* desempeñe el momento angular, este elemento es denominado **eje**.

Cada uno de los componentes desempeña un papel fundamental en el diseño de un rotor. Los estatores, que son la parte con el menor movimiento relativo, tienen la función de aislar el fragmento móvil del rotor, de tal manera que éste pueda tener un espacio suficiente para desarrollar el movimiento alrededor del eje de rotación, sin impedimentos por interacciones con otras moléculas ajenas a este sistema.¹⁵

1.3 Desarrollo de máquinas en el estado sólido: el cristal anfidinámico

El desarrollo de las máquinas moleculares, y en especial de los rotores moleculares es formidable.¹⁶ Numerosas síntesis de estos dispositivos se han hecho en los últimos 20 años, dada la similitud encontrada entre las máquinas biológicas y las artificiales en cuanto a su funcionamiento. Muchas de las investigaciones en rotores moleculares se enfocan hacia el desarrollo, síntesis y caracterización de éstos en disolución (sistemas aislados).¹⁷ En

¹⁴ Kilsa K.; Kajanus, J.; Macpherson, A. N.; Martensson, J.; Albinsson, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3069

¹⁵ Karlen, S.; García-Garibay, M., *Top Curr Chem*, **2005**, 262, 179

¹⁶ Credi, A., Silvi, S., Venturi, M., *Top Curr Chem*, **2014**, 354

¹⁷ Itoh, H.; Takahashi, A.; Adachi, K.; Noji, H.; Yasuda, R.; Yoshida, M.; Kinosita, K., Jr. *Nature* **2004**, 427, 465



disolución, se tienen grados de libertad rotacionales, traslacionales, vibracionales y electrónicos. Esta combinación de grados crea un número dantesco de posibles combinaciones en las cuales se estudia a detalle la dinámica de la máquina molecular.

Se ha comprobado que cuando este desarrollo es trasladado al campo de la química y física del estado sólido, las características de dinámica intramolecular de los constructos se ven definidos con mucha más precisión que en sistemas aislados.¹⁸ En el estado sólido, inevitablemente se reducen los grados de libertad que influyen en la dinámica de una máquina molecular. Inherentemente, los sólidos tienen limitada capacidad de movilidad, debido a la interacción en fases condensadas con otras moléculas en el bulto. Los grados traslacionales son eliminados, los grados rotacionales disminuidos y los grados vibracionales y electrónicos tienen dependencia en la interacción de las moléculas en la fase condensada.

Por otro lado, aunque se hayan aniquilado los grados de libertad traslacionales, disminuido los rotacionales y condicionado los vibracionales y electrónicos en el estado sólido, no basta con esta reducción para dar información certera acerca de la dinámica de una máquina; se requiere información de periodicidad, en la cual las moléculas, además de estar en fases condensadas, se vean ordenadas con una disposición espacial definida, de manera que la descripción de la dinámica pueda ser sistematizada, al igual que su estudio.

Es aquí donde la conceptualización de las máquinas moleculares en el estado sólido, con un ordenamiento periódico en el espacio, toma su importancia dado que en esos arreglos periódicos se puede modelar de manera eficiente la dinámica de las máquinas diseñadas, así como las interacciones que afectan en su correcto funcionamiento.

Un término que ha cobrado gran importancia en años recientes es atribuido al grupo de Miguel García-Garibay, y se trata de la terminología ***crystal anfidinámico***, usada para describir fragmentos en estado sólido, que poseen una dinámica de rotación muy rápida. Esta dinámica es una consecuencia de barreras energéticas más pequeñas que las fluctuaciones de energía térmica que el ambiente provee.¹⁹

¹⁸ García-Garibay, M.A., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2005**, 102, 10771

¹⁹ Rodríguez-Molina B., Pérez-Estrada, S, García-Garibay, M.A., *J Am Chem Soc* **2013**, 135, 10388

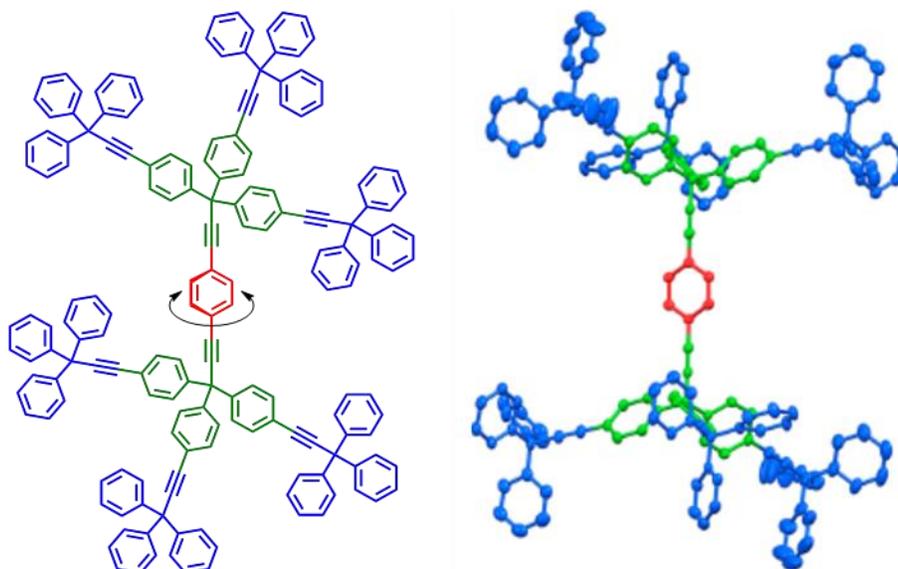


Figura 6. Ejemplo de cristal anfidinámico, desarrollado y sintetizado por el grupo de García-Garibay (UCLA)²⁰

Distintos grupos de investigación se han enfocado en la obtención de cristales anfidinámicos, tanto covalentes como supramoleculares. Algunos ejemplos de cristales anfidinámicos covalentes fueron reportados por el grupo de García-Garibay²¹ o el grupo de Batail²². Por otro lado, hay grupos de investigación que se han enfocado en el ensamble de cristales anfidinámicos de tipo supramolecular, algunos ejemplos son los grupos de García-Garibay²³, Sato²⁴ e Inabe.²⁵

1.4 Ingeniería de cristales

Los cristales son vistos, desde sus cimientos, como redes de interacciones. Estas interacciones son producto de la naturaleza física y química de los componentes en la red, si son iones, moléculas rígidas, moléculas con formas globulares, planas, bases, ácidos, etc.

Como se abordó en el apartado 1.1, la estrategia de construcción “*de abajo hacia arriba*” (*Bottom - Up*) es central en la construcción de sólidos con características definidas, particularmente, si se desean construir cristales anfidinámicos. Si bien es cierto, no es posible predecir la manera en que un compuesto o mezcla cristalizará, hay muchas

²⁰ Jiang, X., García-Garibay, M.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 13, 4650

²¹ Jin, M., Chung, T., Seki, T., Ito, H., García-Garibay, M.A., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 18115

²² Simonov, S., Zorina, L., Wzietek, P., Batail, P., *Nano Lett.* **2018**, 18, 3780

²³ Catalano, L., García-Garibay, M.A., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 49, 15386

²⁴ Yao, Z.S., Yamamoto, K., Cai, H-L., Takahashi, K., Sato, O., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12005

²⁵ Harada, J., Ohtani, M., Takahashi, Y., Inabe, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4477



variables a considerar, desde las más controlables, como la temperatura o el disolvente, hasta las menos esperadas, como los arreglos conformacionales y la totalidad de las interacciones intermoleculares involucradas. Sin embargo, se pueden seleccionar bloques de construcción apropiados para el diseño de estructuras en el estado sólido y las características deseadas. Esto es lo que se conoce como la **ingeniería de cristales**²⁶.

Para ser capaces de diseñar una red cristalina con propósitos específicos se debe establecer una metodología para tratar de proyectar, hacia niveles macroscópicos, la serie de modificaciones estructurales que se le hacen a un conjunto de moléculas. Este conjunto de interacciones (apilamientos $\pi - \pi$, enlaces de hidrógeno, enlaces de halógeno, etc.) se basa en la complementariedad con moléculas o iones vecinos, de tal manera que el efecto se agrande, eventualmente, debido a la cantidad de átomos o moléculas en la red cristalina.

1.5 Química supramolecular

Como se ha mencionado, la ingeniería de cristales cimienta sus bases en la capacidad de predicción de causas – efecto con relación a las interacciones dentro de una red cristalina. Las interacciones que se dan entre las moléculas que forman la red son modificadas por las interacciones de tipo no covalente entre grupos funcionales, átomos, o incluso zonas de mayor concentración o deficientes de densidad electrónica.

Estas interacciones de tipo no covalente son el campo de estudio de la **química supramolecular**, un término acuñado en 1987, por Jean-Marie Lehn (Premio Nobel de Química), en sus propias palabras: “*es la química más allá de la molécula*”.²⁷ Este campo de la química estudia interacciones intermoleculares de tipo no covalente, como lo son el enlace de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, apilamientos π , coordinaciones hacia centros metálicos, enlaces de hidrógeno, entre otras.

Una de las mayores y más poderosas herramientas de la química supramolecular se basa en el estudio del reconocimiento molecular: zonas específicas en las cuales una molécula tiene interacciones más favorables con otra molécula, ya sea por interacción electrostática, por impedimento estérico, por geometría, cambios conformacionales, u otros

²⁶ Braga, D., Making Crystals from Crystals: A Solid-State Route to the Engineering of Crystalline Materials, Polymorphs, Solvates and Co-Crystals; Considerations on the Future of Crystal Engineering, **2008**, NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics. Springer, Dordrecht

²⁷ Lehn, J.M., Supramolecular chemistry: Concepts and perspectives; a personal account, **1995**, Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim



factores. Ejemplos de estos fragmentos son los SOFs (Supramolecular Organic Frameworks) y HOFs (Hydrogen-bonded Organic Frameworks), los cuales son estructuras poliméricas que poseen porosidad en dos o tres dimensiones y que son producto de interacciones donador – aceptor. Se exponen ejemplos de cada una de estas estructuras en la **Figura 7**.

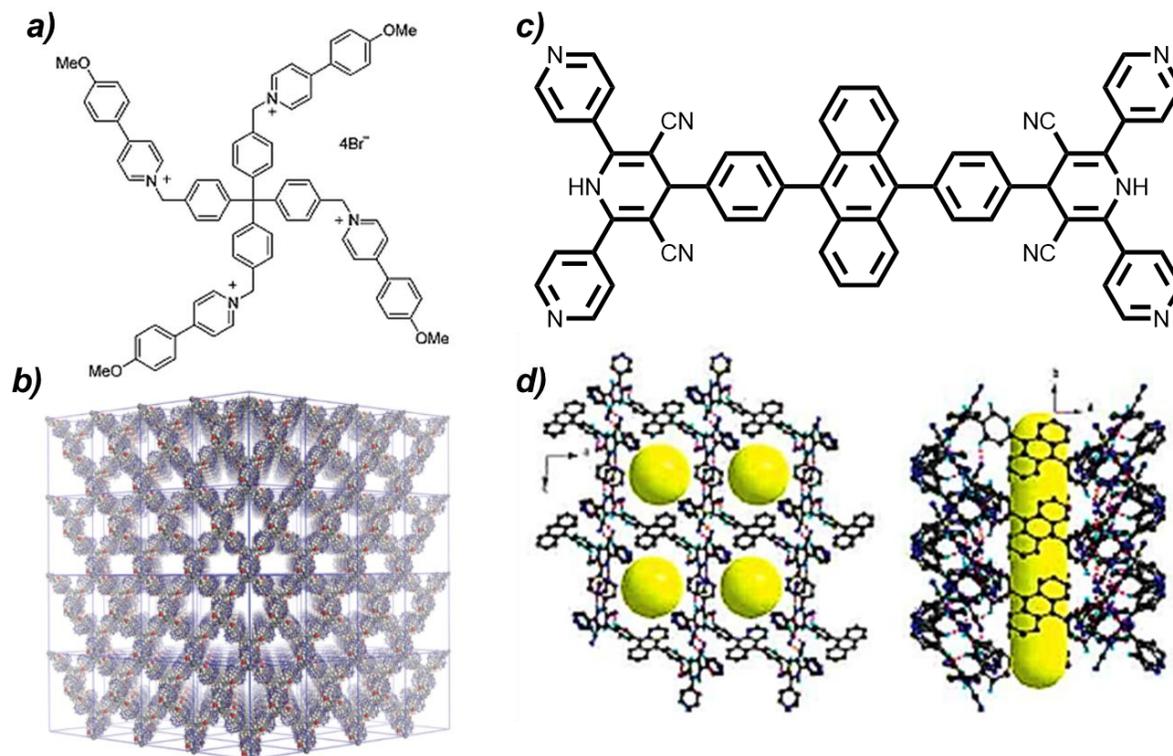


Figura 7. a) Estructura de un compuesto capaz de ensamblar un SOF, b) Estructura 3D del SOF, ensamblada por interacciones supramoleculares,²⁸ c) Estructura de un compuesto capaz de ensamblar un HOF, d) Estructura 3D del HOF, ensamblada por enlace de hidrógeno, se pueden apreciar los canales formados al centro de los poros (en amarillo).²⁹

La química supramolecular es una disciplina auxiliar, tanto en la ingeniería de cristales como en el desarrollo de rotores moleculares. Por un lado, la interacción no covalente puede servir como medio de auto ensamblaje de sistemas estator – rotator – estator. Por otro lado, esta interacción puede servir como director hacia nuevos sistemas cristalinos, diferentes de los arreglos cristalinos de sus constituyentes por separado.

Una de las interacciones más poderosas y de mayor influencia dentro de las interacciones supramoleculares es la interacción por enlace de hidrógeno. Es una interacción de las más comunes en la naturaleza, es una de las encargadas de darle

²⁸ Tian, J., Chen, L., Zhang, D., Liu, Y., Li, Z-T., *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6351

²⁹ Luo, J., Wang, J.W., Zhang, J-H., Lai, S., Zhong, D-C., *Cryst. Eng. Comm* **2018**, 20, 5884



estructura a las proteínas, por lo que es fundamental para la vida. Dentro del campo de la ingeniería de cristales es una de las interacciones supramoleculares más utilizadas debido a la combinación de fuerza con direccionalidad. Estos dos parámetros dan atributos únicos a los ensambles constituidos por enlaces de hidrógeno: si es fuerte, entonces posee cohesión y estabilidad; si posee direccionalidad, entonces habrá selectividad de interacción con ciertos grupos y la estructura deseada es reproducible.³⁰

Margaret Cairns Etter (1943-1992) fue una pionera en el campo de la interacción supramolecular por puente de hidrógeno. Ayudó a establecer (con ayuda de las observaciones de Donohue)³¹ las reglas para que la interacción por enlace de hidrógeno pueda darse:

- a) Todos los hidrógenos ácidos disponibles en una molécula serán usados en enlaces de hidrógeno en la estructura cristalina de dicho compuesto.
- b) Todas las entidades químicas que sean buenas aceptoras de enlace de hidrógeno serán usadas cuando haya donadores de enlace de hidrógeno disponibles.
- c) La interacción por enlace de hidrógeno favorecida será la que exista entre el mejor donador de enlace de hidrógeno y el mejor aceptor de éste.³²

Dichas estas condiciones, no es extraño pensar que la interacción de enlace de hidrógeno es de los tipos más fuertes dentro del estudio de la química supramolecular, calculadas hasta en 40 kcal/mol.³³ Debido a la naturaleza, fuerza y direccionalidad de esta interacción, muchas estructuras cristalinas se han diseñado con base en estos criterios.

A pesar de la utilidad y versatilidad que el puente de hidrógeno puede proporcionar en la construcción de máquinas moleculares, los ejemplos que se obtienen en la literatura son escasos, algunos de ellos se enfocan en la regulación de movimiento mediante interacciones supramoleculares de enlace de hidrógeno,^{34,35} pero mayoritariamente con un enfoque más marcado hacia la construcción de rotores moleculares covalentes.^{36, 37}

³⁰ Prins, L.J., Reinhoudt, D.N., Timmennan, P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2382

³¹ Donohue, J., *J. Phys. Chem.* **1952**, *56*, 4, 502

³² Etter, M.C., *J. Phys. Chem.*, **1991**, *95*, 12, 4601

³³ Desiraju, G., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 7, 565

³⁴ Ignacio, M., Burguete, M.I., Luis, S.V., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71* (6), 2242

³⁵ Rushton, G., Vik, E., Burns, W., Rasberry, R., Shimizu, K., *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12469

³⁶ Setaka, W.; Ohmizu, S.; Kabuto, C.; Kira, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1076

³⁷ Gould, S. L.; Tranchemontagne, D.; Yaghi, O. M.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3246



1.6 Cocristales

La ingeniería de cristales, junto con la química supramolecular, constituyen una herramienta formidable en la construcción de nuevas formas cristalinas, como los **cocristales**, los cuales son formas constituidas por dos o más moléculas neutras, con una fase sólida estable a temperatura y presión estándar, las cuales, gracias a sus interacciones no covalentes (supramoleculares), son capaces de formar una red cristalina.³⁸

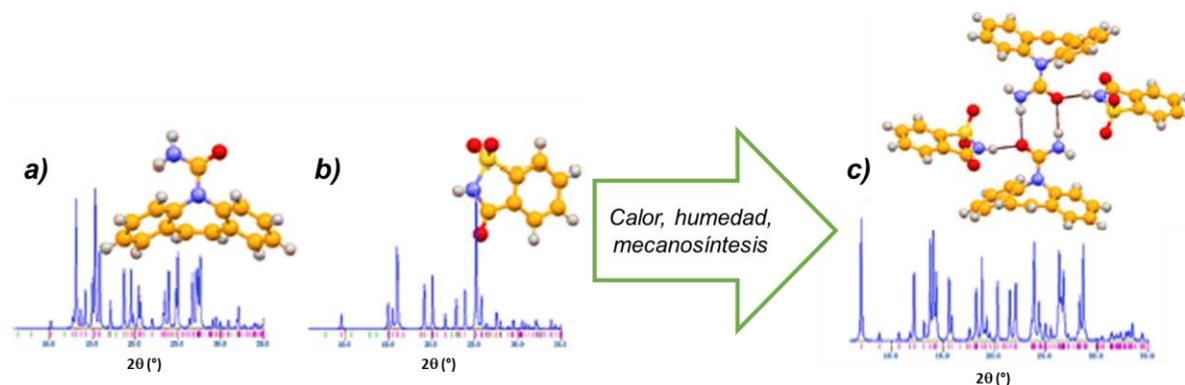


Figura 8. Proceso de cocrystalización, se muestran las estructuras cristalinas de a) carbamazepina y b) sacarina, para formar el cocrystal c) carbamazepina-sacarina. Todas las estructuras presentan diferentes difractogramas.³⁹

El proceso de cocrystalización se ha estudiado desde diversas vertientes, debido a su amplia aplicación en ámbitos farmacológicos,⁴⁰ industria alimentaria,⁴¹ y recientemente, en la construcción de cristales anfidinámicos. Los cocristales poseen características nuevas a las de los componentes originales, como cambios en el punto de fusión del cocrystal, solubilidad, entre otras características.

La síntesis de cocristales es una tarea que puede ser realizada mediante diversas metodologías, una de las más utilizadas es la evaporación lenta de disolvente. En esta estrategia, los componentes de la estructura cristalina objetivo se solubilizan completamente. Sin embargo, esta técnica tiene varios inconvenientes, uno de ellos es la solubilidad de los compuestos, pues uno de ellos puede ser muy soluble en cierto disolvente seleccionado, pero el otro compuesto no.

³⁸ Braga, D., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7638

³⁹ Maheshwari, C., Jayasankar, A., Khan, N.A., Amidon, G.E., Rodríguez-Hornedo, N., *CrystEngComm* **2009**, *11*, 493

⁴⁰ Childs, S., Stahly, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 41, 13335

⁴¹ Jones, W., Motherwell, S., Trask, A., *MRS Bulletin* **2006**, *31* (11), 875



Además, otro inconveniente se presenta cuando el cocrystal tiene alguna aplicación biológica, pues generalmente los disolventes utilizados para cocrystalizaciones suelen ser tóxicos, además, es aún más riesgoso puesto que algunas estructuras cristalinas crecen en forma de solvatos, que son cristales con moléculas de disolvente incrustadas en la red. Un proceso que debe ser previsto en la síntesis de cocrystal es la segregación de fases, este proceso consiste en la separación espontánea de los componentes en una mezcla binaria. Es un proceso termodinámico que eventualmente puede llevar a la descomposición del cocrystal.⁴²



Figura 9. Evolución de la síntesis de un cocrystal a través de mecano-síntesis: antes, durante y después de la molienda

La otra metodología de síntesis implica la mezcla sólida de los componentes y el tratamiento a través de una molienda mecánica (mecano-síntesis). Esta técnica de molienda en estado sólido no sólo permite el acceso hacia cocrystal obtenidos mediante evaporación de disolvente, sino también a la reproducción efectiva de un cocrystal.⁴³ La molienda asistida por gota de disolvente (LAG, por sus siglas en inglés) es una variante de la técnica de molienda en estado sólido, en esta, se adiciona intencionalmente una gota de disolvente, de manera que las posibles redes cristalinas de los compuestos se rompen, además de que se induce una mezcla más eficiente de los componentes involucrados.

⁴² Tang, X., van der Berg, M., Gu, E., Horneber, A., *Nano Lett.* **2018**, *18*, 2172

⁴³ Etter, M.C, S. M. Reutzel and C. G. Choo, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4411



Nuestro grupo de trabajo ha centrado sus esfuerzos en la construcción de rotores moleculares con estatores basados en la molécula de carbazol con diversos grupos funcionales; como la construcción de rotores elongados con anillos de fenileno como estatores,^{44 45} la halogenación de carbazol en posiciones 3 y 6 en rotores covalentes para el estudio de las interacciones de puentes de halógeno,⁴⁶ el estudio de la cristalización de derivados de carbazol halogenados con cloro y bromo,⁴⁷ así como el desarrollo de metodologías sintéticas viables en la construcción de brújulas moleculares basadas en estatores de carbazol, con un anillo de fenileno como fragmento móvil.⁴⁸

Esta investigación se centra, principalmente, en dos aspectos: la funcionalización del carbazol con fragmentos que sean capaces de proveer un mayor espacio de aislamiento al fragmento rotador, así como la exploración de condiciones y métodos que pueden propiciar la formación de cocristales como rotores moleculares, cuyo eje de rotación del fragmento central se basa en interacciones de enlace de hidrógeno.

⁴⁴ Aguilar-Granda, A., Pérez-Estrada, S., Rodríguez-Molina, B., *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 6, 3435

⁴⁵ Aguilar-Granda, A., Pérez-Estrada, S., Rodríguez-Molina, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 22, 7549

⁴⁶ Colín-Molina, A., Pérez-Estrada, S., Rodríguez-Molina, B., *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12833

⁴⁷ García-Quezada, E., Rodríguez-Molina, B., **2017**, Síntesis de derivados halogenados de N-fenil carbazol y análisis de las interacciones supramoleculares en sus arreglos cristalinos, UNAM

⁴⁸ García-Rodríguez, T.A., Rodríguez-Molina, B., **2017**, Síntesis y caracterización de compuestos lineales de carbazol y fenilos fluorados con arquitectura molecular donador-aceptor-donador, UNAM



2 Hipótesis

"The nitrogen in our DNA, the calcium in our teeth, the iron in our blood, the carbon in our apple pies was made in the interiors of collapsing stars. We are made of star stuff"

Carl Sagan



El incremento en el tamaño del estator mediante la inclusión de grupos funcionales en las posiciones C-3 y C-6 del *9H*-carbazol generarán un ambiente químico propicio para la formación de cocristales ensamblados por enlace de hidrógeno, cuya arquitectura será adecuada para fungir como rotores moleculares. La formación de estos, así como la dinámica intramolecular podrá ser evidenciada mediante distintas técnicas espectroscópicas tanto en disolución como en el estado sólido.



3 Objetivos

“As scientists, we step on the shoulders of science, building on the work that has come before us, aiming to inspire a new generation of young scientists to continue once we are gone”

Stephen Hawking



Objetivo general

Sintetizar y caracterizar nuevos estatores conjugados, sustituidos en las posiciones 3 y 6 del *9H*-carbazol, para explorar la formación de cocristales con moléculas donadoras de pares electrónicos, como el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o 4,4'-bipiridina y estudiar su posible dinámica intramolecular.

Objetivos específicos

- Sintetizar moléculas disustituidas con grupos en las posiciones 3 y 6 del *9H*-carbazol que incrementen su tamaño.
- Caracterizar las moléculas obtenidas mediante técnicas como RMN de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas de alta resolución y espectroscopía infrarroja.
- Estudiar la naturaleza de la interacción intermolecular de los compuestos sintetizados mediante el enlace $\text{N} - \text{H} \cdots \text{N}$ con 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 4,4'-bipiridina.
- Realizar pruebas de reconocimiento intermolecular mediante RMN ^1H para estudiar la interacción entre las moléculas sintetizadas y los coformadores DABCO y BIPY.
- Sintetizar cristales a partir de las moléculas obtenidas y las moléculas coformadoras (DABCO o BIPY) y realizar su caracterización mediante difracción de rayos X de polvos.
- Realizar estudios de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C en estado sólido de las estructuras cristalinas formadas para determinar su posible dinámica.



4 Discusión de resultados

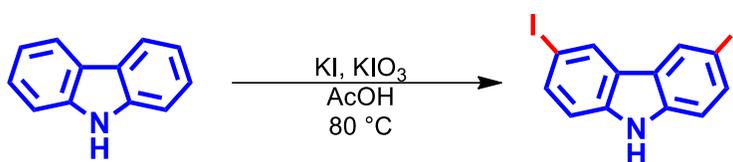
"If you can't explain it simple, you don't understand it well enough"

Albert Einstein



Parte I. Síntesis de compuestos conjugados derivados de carbazol

La estabilidad térmica del 9H-carbazol es útil para la versatilidad de reacciones que se pueden realizar para obtener moléculas derivadas con sustituciones en distintos sitios. Dado que las posiciones 3 y 6 son las de mayor disponibilidad hacia sustituciones electrofílicas,⁴⁹ se ideó un sustrato adecuado y común para reacciones de acoplamiento carbono – carbono. Por lo tanto, se sintetizó el 3,6-diiodo-9H-carbazol (**7**) a través de una yodación oxidativa del 9H-carbazol con sales inorgánicas de yodo y ácido acético como materias primas (Véase **Esquema 1** y *Sección experimental, Procedimiento IV*).



Esquema 1. Condiciones de síntesis del compuesto (7)

Se sabe que estas reacciones de yodación de carbazol son dependientes de la temperatura y de la cantidad agregada de fuentes de yodo. Por este motivo, se mantuvieron cantidades por debajo de dos equivalentes de sales de yodo con respecto al carbazol, además de una temperatura muy por debajo de la de ebullición del ácido acético glacial, pues la adición de más equivalentes o una temperatura elevada promueve reacciones (indeseables) de multiyodación adicionales en las posiciones C-1 y C-8. Este trabajo de investigación se centró en la yodación porque son mejores en las reacciones de acoplamiento C-C con Pd como catalizador. Esto con respecto a sus análogos de bromo y cloro.⁵⁰

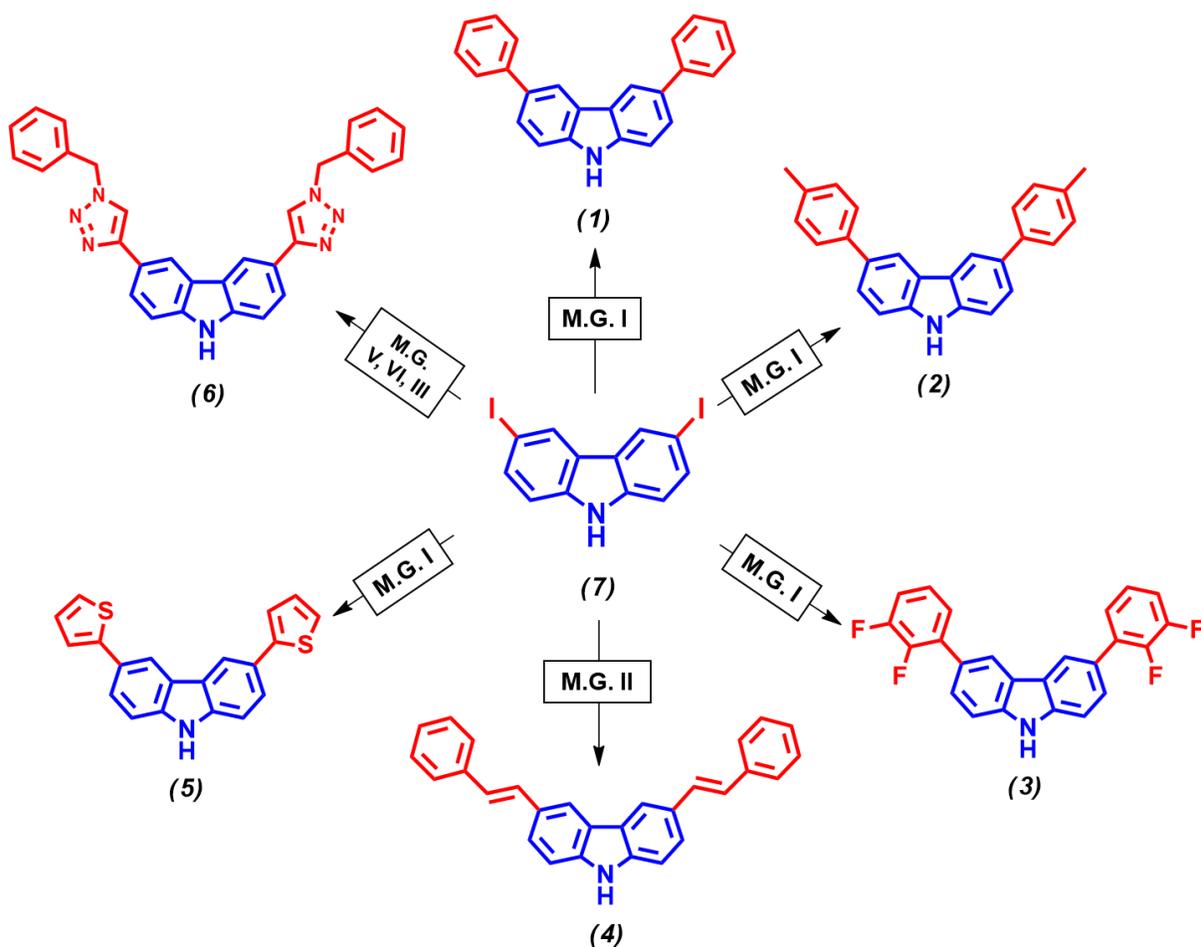
El compuesto (**7**) fue obtenido en un 70% y purificado mediante una recristalización de etanol. Además, se realizó la caracterización pertinente por RMN de ¹H, ¹³C, espectrometría de masas de alta resolución y espectroscopía de infrarrojo (Véase *Sección experimental*).

⁴⁹ Altarawneh M., Dlugogorski, B., *Environ. Sci. Technol.* **2015**, 49, 4, 2215

⁵⁰ Shaikh, T.M., Hong, F., *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1578

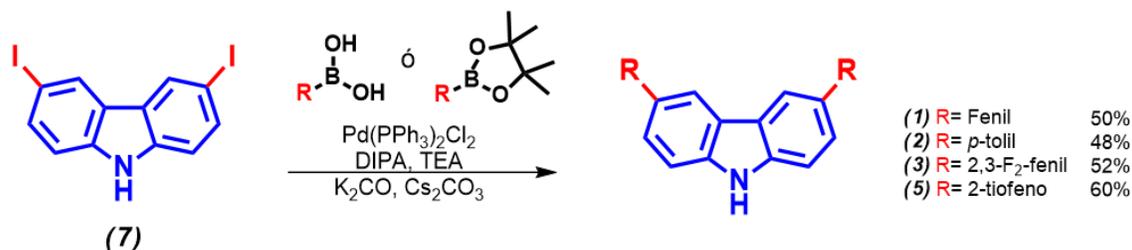


La síntesis de los estatores alargados se realizó de tal manera que el compuesto yodado **(7)** fuera un reactivo común para este propósito. Los grupos funcionales insertados en las posiciones de yodación del carbazol fueron elegidos con una tendencia de tamaño en orden creciente, que va desde la inserción del grupo aromático más pequeño, como el fenilo o fenilos mono- y disustituidos, grupos con extensión de la conjugación a través de alquenos, como el estireno, y sustituyentes aromáticos heterocíclicos como el 2-tiofenilo y el 1,2,3-triazol, como se muestra en el **Esquema 2**.



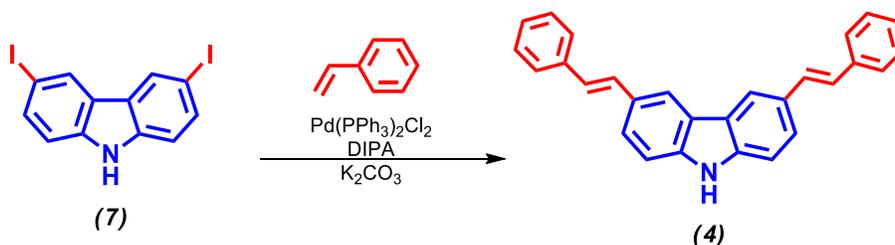
Esquema 2. Rutas sintéticas generales de los compuestos **(1)** a **(6)** a partir de **(7)**. “M.G.” hace referencia a “Método General”, los cuales se especifican en la Sección Experimental.

La obtención de los compuestos **(1)**, **(2)**, **(3)** y **(5)** se llevó a cabo mediante un acoplamiento cruzado de tipo Suzuki, con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ como catalizador organometálico, como se muestra en el **Esquema 3**.



Esquema 3. Obtención de los compuestos (1), (2), (3) y (5) a partir de (7) mediante un acoplamiento tipo Suzuki

Una estrategia empleada en estos acoplamientos fue la adición de un equivalente adicional del ácido borónico (éster borónico para (5)) para sustituir las dos posiciones en el carbazol, sin embargo, el rendimiento de estas reacciones fue moderado. De esta manera, los rendimientos obtenidos para la síntesis de los compuestos son 50% para (1), 48% para (2), 52% para (3) y 60% para (5). Estos compuestos fueron purificados mediante cromatografía en columna con hexanos como fase móvil, además de que presentaron una buena solubilidad en disolventes orgánicos.

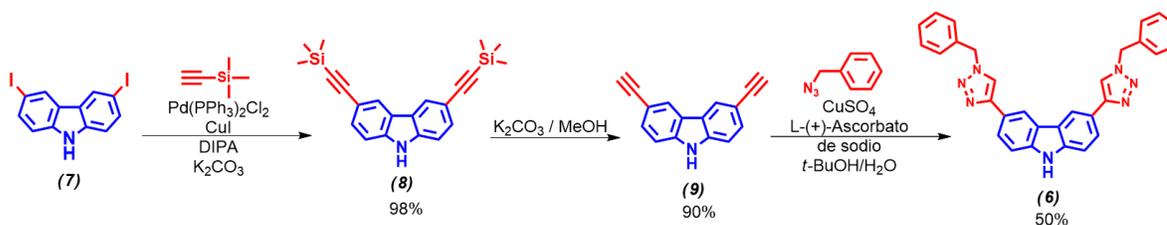


Esquema 4. Obtención del compuesto (4) a través de un acoplamiento tipo Heck

El compuesto (4) fue obtenido a través de una reacción de tipo Heck (**Esquema 4**), con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ como catalizador. Esta reacción es ideal para la obtención de acoplamientos C-C entre un haluro de arilo y un alqueno activado, con la característica principal de que la reacción es estereoselectiva hacia el producto *trans*.⁵¹

La reacción fue llevada a cabo con las condiciones mencionadas en la *Sección Experimental*, con un rendimiento del 70%. El producto se obtuvo como un precipitado en el medio de reacción, contrario a lo observado en las reacciones de acoplamientos tipo Suzuki antes mencionadas, en las cuales el producto deseado presentó una buena solubilidad. Debido a la baja solubilidad del compuesto obtenido, se realizó una filtración de éste y se hicieron lavados con diclorometano y agua para purificar el producto.

⁵¹ Cabri, W., Candian, I., *Acc. Chem., Res.* **1995**, 28, 2



Esquema 5. Obtención de producto **(6)** mediante reacciones subsecuentes a partir del compuesto **(7)**

La estrategia de síntesis para la obtención del producto **(6)** fue mediante 3 pasos sucesivos desde el producto yodado **(7)** hasta el producto final. Primero, se realizó un acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira con etiniltrimetilsilano, catalizada con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ para formar un enlace $\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-C}_{\text{sp}}$, con lo que se obtuvo el compuesto **(8)**. La desprotección del alquino terminal fue realizada con una mezcla básica metanólica a temperatura ambiente (Compuesto **(9)**).

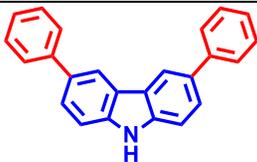
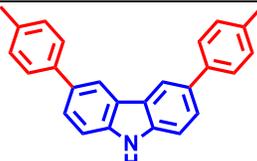
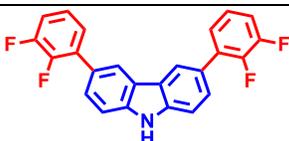
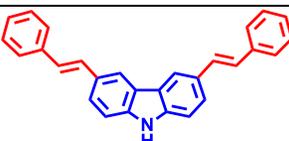
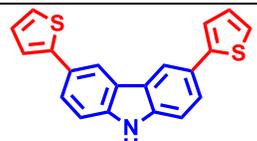
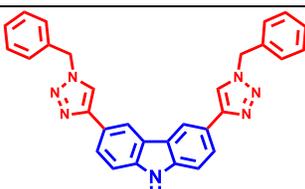
Posteriormente, fue realizada una reacción de química clic, catalizada con Cu para obtener el sustituyente 1,2,3-triazolo, disustituido en posiciones 1,4, por lo que el alquino terminal **(9)**, producto de la desprotección, fue puesto a reaccionar con bencilazida para obtener el producto final **(6)**. El producto obtenido presentó una coloración anaranjada/café y se purificó únicamente mediante lavados con etanol y agua.

El rendimiento de este último paso fue de 50% con respecto al compuesto **(8)**. Este compuesto presentó una solubilidad increíblemente baja, como se muestra en los resultados de las pruebas de solubilidad, además de que presentó dificultades para el tratamiento de este compuesto para los fines que se persiguen en esta tesis, como se explicará en los siguientes apartados.

Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados. Primeramente, se les determinó el punto de fusión y se les realizaron pruebas de solubilidad. Este análisis preliminar sencillo permite determinar tanto el mejor disolvente para la caracterización mediante RMN de ^1H y ^{13}C , así como la temperatura óptima de obtención del espectro de masas de alta resolución mediante DART. Se eligieron disolventes de presión de vapor alta para recuperar la masa colocada para cada prueba de solubilidad, además de explorar el crecimiento de cristales para difracción de rayos X, como se abordará más adelante. Los resultados obtenidos se presentan en la **Tabla 1**.



Tabla 1. Resultados de puntos de fusión y pruebas de solubilidad realizadas a los compuestos sintetizados

Compuesto (X)	Punto de fusión (°C)	Pruebas de solubilidad (5 mg (X) / 3 mL (disolvente))		
		THF	Cloroformo	Acetona
 (1)	178 – 180	Soluble	Soluble	Soluble
 (2)	203 – 205	Soluble	Soluble	Soluble
 (3)	143 – 145	Soluble	Soluble	Soluble
 (4)	277 – 281 ⁵²	Parcialmente soluble	Insoluble	Parcialmente soluble
 (5)	151 – 153	Soluble	Soluble	Soluble
 (6)	>250	Insoluble	Insoluble	Insoluble

⁵² Punto de fusión determinado mediante Calorimetría Diferencial de Barrido. El análisis correspondiente se muestra en la zona de Anexos de la presente tesis.



Parte II. Caracterización y similitudes espectroscópicas de los compuestos sintetizados

Primeramente, la caracterización mediante RMN de ^1H (tanto en CDCl_3 como en $\text{DMSO} - d_6$) reveló señales pertenecientes a protones de tipo aromático en la región comprendida entre 7 y 7.8 ppm para los compuestos **(1)** a **(5)**. El compuesto **(6)** presentó estas señales con un desplazamiento de 7.7 a 8.0 ppm y no de una manera suficientemente definida, fenómeno atribuido principalmente a la pobre solubilidad presentada en el disolvente deuterado. Estos protones presentan señales multiplete, debido a que los protones de tipo aromático se acoplan entre ellos, aún a 3 y 4 enlaces de distancia (acoplamiento *orto* y *meta*, respectivamente).

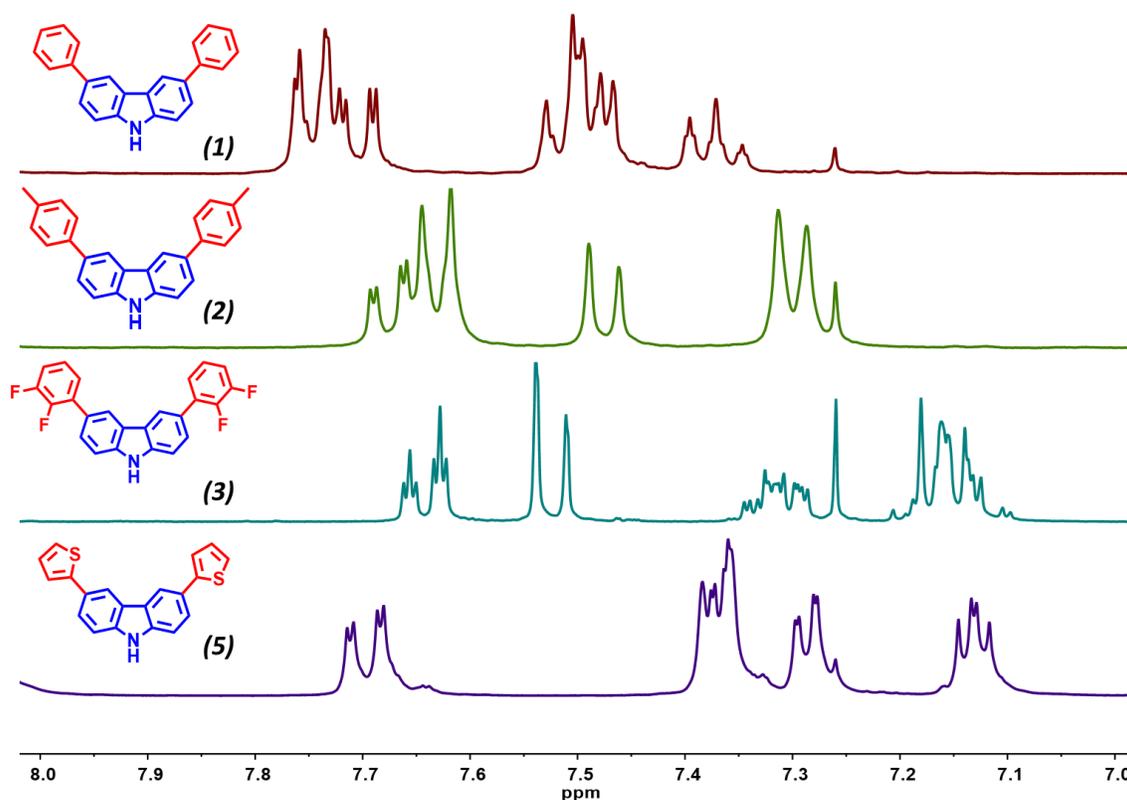


Figura 10. Comparativa de la zona aromática en los espectros de RMN – ^1H para los compuestos **(1)**, **(2)**, **(3)** y **(5)** en CDCl_3 (300 MHz)

De manera ilustrativa, en la **Figura 10** se presentan los espectros apilados de RMN de ^1H para los compuestos **(1)**, **(2)**, **(3)** y **(5)** en CDCl_3 , los cuales ilustran las señales multipletes mencionadas para dichas especies.

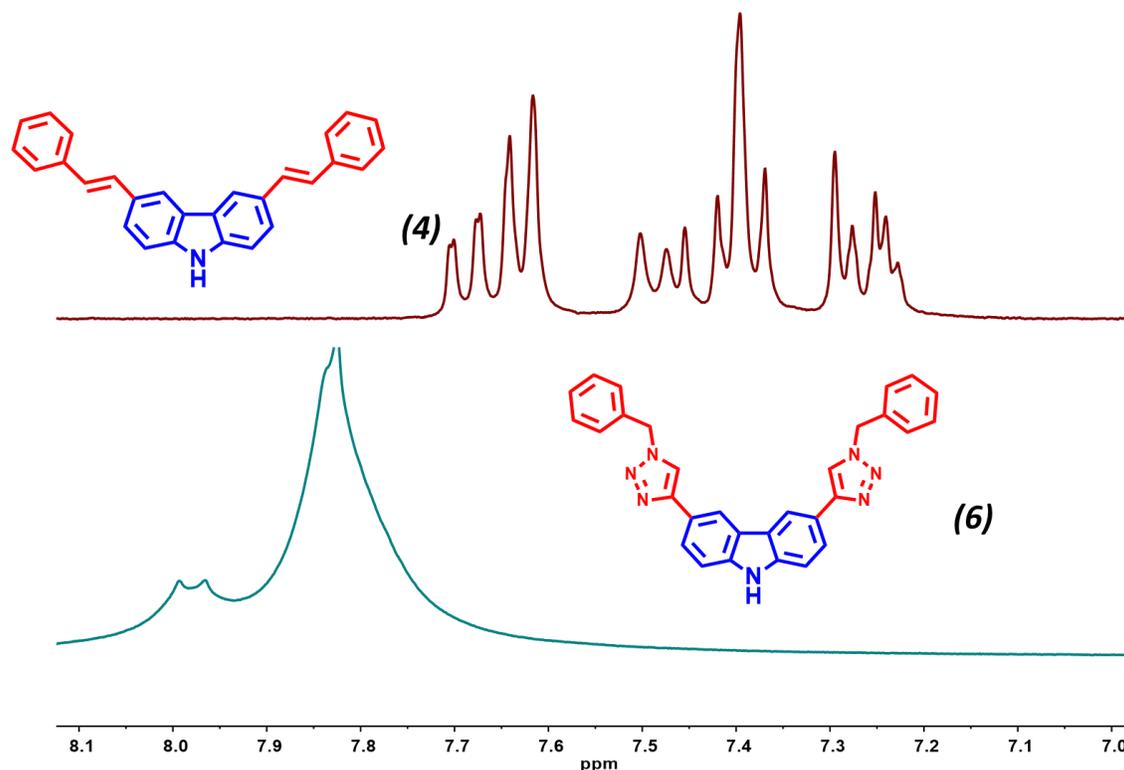


Figura 11. Comparativa de la zona aromática en los espectros de RMN – ¹H para los compuestos (4) y (6) en DMSO – d₆ (300 MHz)

La **Figura 11** muestra una comparativa de las zonas aromáticas correspondientes a los compuestos (4) y (6). Éstos fueron obtenidos en DMSO – d₆, con lo que la comparativa con los compuestos de la figura anterior no es válida. Se puede observar que la baja solubilidad del compuesto (6) es un impedimento para la obtención de un espectro con una buena resolución, pues la señal que se muestra entre 7.7 y 8.0 ppm no se encuentra completamente resuelta, contrario a lo que se observa en el espectro del compuesto (4).

En contraste, en la región comprendida entre 8.0 y 8.25 ppm hay una señal simple de pequeña intensidad, la cual integra para 1 protón. Esta señal corresponde al protón en la posición 9 del carbazol, su desplazamiento a campo bajo, aún mayor que los protones del resto de la molécula, se ve influenciado por la presencia de los anillos aromáticos adyacentes a la estructura del carbazol.

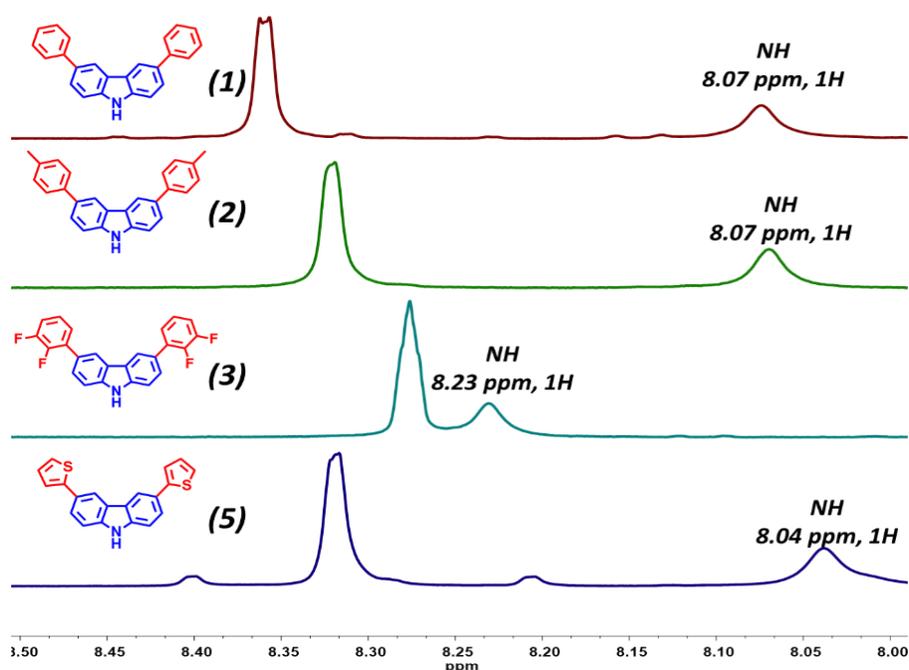


Figura 12. Comparativa de los desplazamientos químicos referentes al grupo NH (CDCl₃, 300 MHz)

Al observar la **Figura 12**, se aprecia que la señal de dicho protón para el compuesto **(3)** presenta un desplazamiento ligeramente mayor y más marcado hacia campo bajo que los compuestos análogos **(1)**, **(2)** y **(5)**, en los cuales este desplazamiento es similar entre ellos.

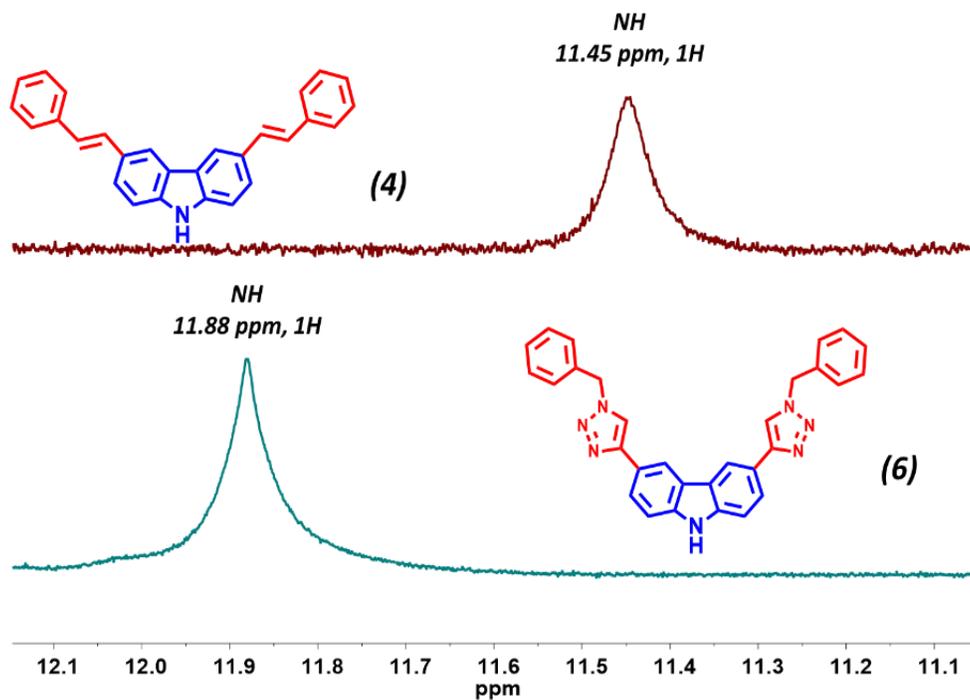


Figura 13. Comparativa de los desplazamientos químicos referentes al grupo NH (DMSO-d₆, 300 MHz)



En otra comparativa (**Figura 13**), la señal NH de los compuestos **(4)** y **(6)** presentan un desplazamiento químico mucho mayor. Esto se debe a que fueron obtenidos en dimetilsulfóxido deuterado, este disolvente tiene la capacidad de formar interacciones de puente de hidrógeno con el protón mencionado, debido a la disponibilidad de los pares electrónicos en el grupo sulfóxido del disolvente, lo que desprotege en mucha mayor medida dicho protón y lo desplaza de manera importante.

En general, esta característica del protón en la posición 9 puede ser aprovechada en la inducción de interacciones de tipo supramolecular (como el enlace de hidrógeno) con átomos de tipo base de Lewis en moléculas como el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o 4,4'-bipiridina, como se abundará en el siguiente apartado.

A manera de ilustración, se realiza una comparativa mediante la **Tabla 2** en la cual se muestran las características sobresalientes de los compuestos sintetizados: solubilidad, punto de fusión y masa determinada mediante espectrometría de masas de alta resolución.

Tabla 2. Comparativa de las características físicas de cada uno de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Disolvente para RMN – ¹H (solubilidad)	p.f. (°C)	Masa determinada (EMAR, [M+H]⁺)
(1)	CDCl ₃	178 – 180	320.14463
(2)	CDCl ₃	203 – 205	348.17455
(3)	CDCl ₃	143 – 145	392.10818
(4)	DMSO – d ₆	277 – 281	372.17556
(5)	CDCl ₃	151 – 153	332.05831
(6)	DMSO – d ₆	>250	482.20712



En complementariedad con la RMN de ^1H , la caracterización mediante RMN de ^{13}C reveló que la similitud en los espectros de cada uno de los compuestos sintetizados es remarcable. Además, como un símil del análisis realizado para espectroscopía por RMN de ^1H y debido a la estructura de los compuestos sintetizados, los desplazamientos químicos de los carbonos presentan señales que pueden ser agrupadas en tres tipos principalmente, a) carbonos alifáticos ($\delta = 10 - 30$ ppm), b) carbonos aromáticos ($\delta = 125 - 150$ ppm) y c) carbonos aromáticos base de flúor ($\delta > 150$ ppm).

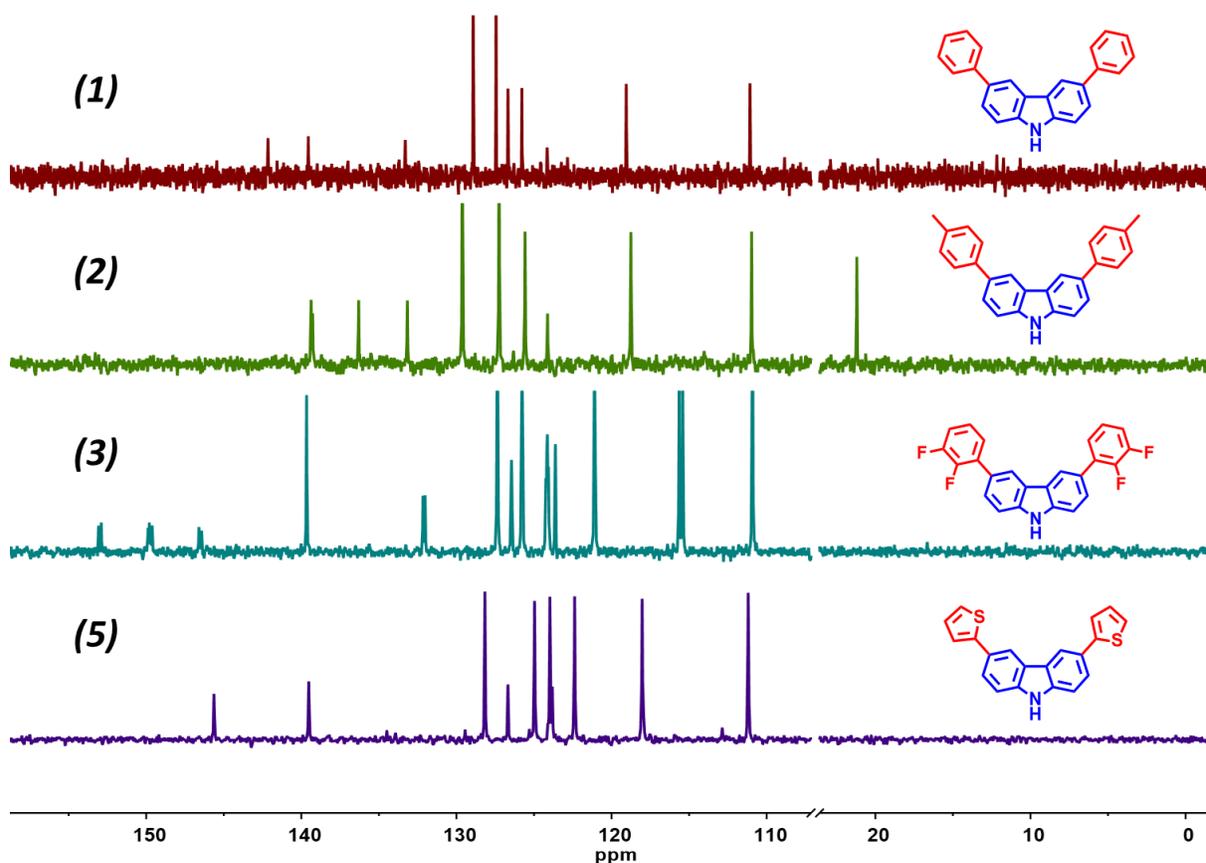


Figura 14. Comparativa de los espectros de RMN de ^{13}C para los compuestos (1), (2), (3) y (5) en CDCl_3 , 75 MHz

La **Figura 14** muestra una comparación de las señales de ^{13}C registradas en los espectros para los compuestos (1), (2), (3) y (5). De acuerdo con la clasificación arbitraria que se ha propuesto, se puede observar que en el compuesto (2) se presenta una señal por debajo de 55 ppm, ésta es atribuida al carbono de metilo unido al anillo aromático en los grupos *p* – toliilo.

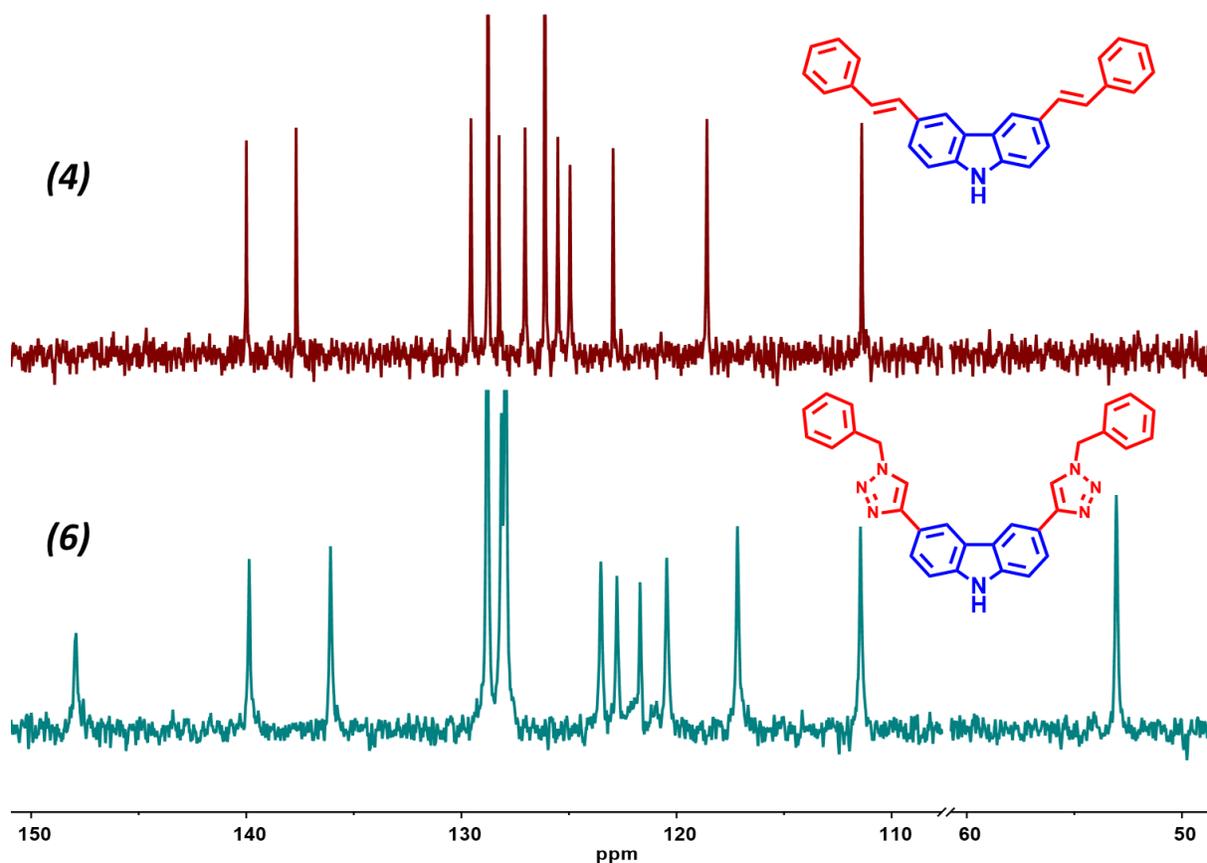


Figura 15. Comparativa de los espectros de RMN de ^{13}C para los compuestos (4) y (6) en $\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz

En la **Figura 15** se observa una señal en 53.0 ppm para el compuesto (6), debida al carbono bencílico en posición α al N1 del 1,2,3 triazol. Es similar el fenómeno al observado en la **Figura 14**, sin embargo, la comparativa no se puede hacer directamente debido a que los compuestos fueron caracterizados en diferentes disolventes.

Las señales referentes a los carbonos aromáticos se presentan a partir de 110 ppm, y en especial para estos compuestos con estructura de tipo carbazol, se puede apreciar una señal a 111 ppm que es constante en todos los espectros, la cual se trata de la señal correspondiente a la posición 1 (posición 8, por equivalencia química y magnética) del carbazol. La razón de esto es que esta posición no fue sustituida de ninguna manera, y que corresponde a los carbonos más alejados de los carbonos *ipso* C-3 y C-6, los cuales alojan las sustituciones realizadas. Otra señal característica de estos compuestos es la referente al carbono en la posición 8a del carbazol; este carbono es de tipo aromático, cuaternario; su desplazamiento químico oscila entre 139 y 140 ppm, este desplazamiento



particularmente alto se debe a la presencia del nitrógeno aromático del carbazol enlazado directamente a estos carbonos.

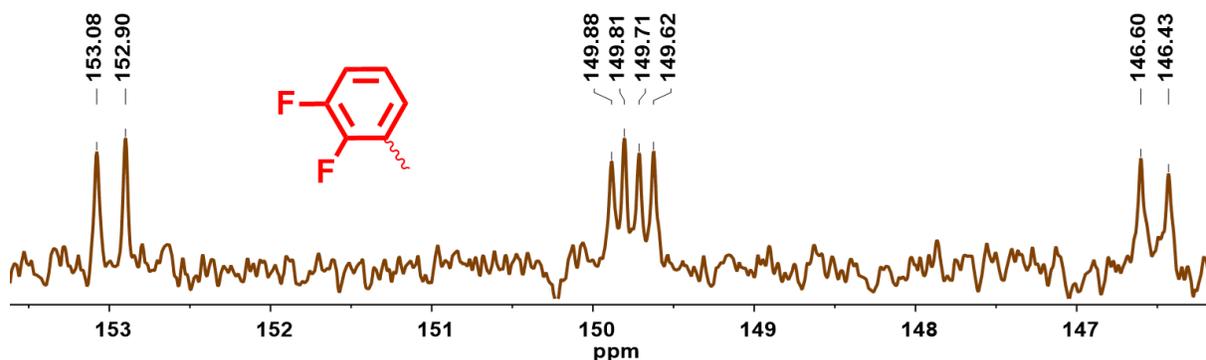


Figura 16. Perfil de las señales mostradas en el compuesto (3) respecto de los carbonos aromáticos base de flúor

En el tercer grupo de señales se encuentran las referentes a carbonos aromáticos bases de flúor. Este tipo de señales es exclusivo para el compuesto (3). La particularidad de estas señales es que se presentan con multiplicidades con similitud a las que se encontrarían en un espectro de ^1H , con la diferencia de que en estas últimas se sigue el triángulo de Pascal para las intensidades en las señales referentes al multiplete. Estas señales son debidas al acoplamiento $^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}$, pues la abundancia de ^{19}F es de 100%, además de que el experimento realizado fue con desacoplamiento de ^1H , pero no de otros núcleos con multiplicidad de espín $\frac{1}{2}$.



Parte III. De la estructura de los compuestos sintetizados y la disponibilidad del protón en el grupo N-H

Los compuestos sintetizados presentan anillos aromáticos con densidades electrónicas distintas, los cuales crean efectos distintos en el comportamiento espectroscópico de los compuestos. El espectro de IR del *9H*-carbazol presenta una banda de intensidad media y delgada en 3420 cm^{-1} ⁵³, la cual se atribuye al estiramiento del grupo N-H, sin embargo, debe hacerse notar que este número de onda se ve influenciado por la presencia de distintos sustituyentes en las moléculas sintetizadas, a través de efectos inductivos electroattractores o electrodonadores, lo que cambia la disponibilidad del protón alojado en la posición 9 para la formación de enlaces de hidrógeno. De manera general, los compuestos **(1)** a **(6)** presentan la señal de estiramiento en una región comprendida entre 3478 y 3263 cm^{-1} . Esta comparativa se muestra en la **Figura 17**.

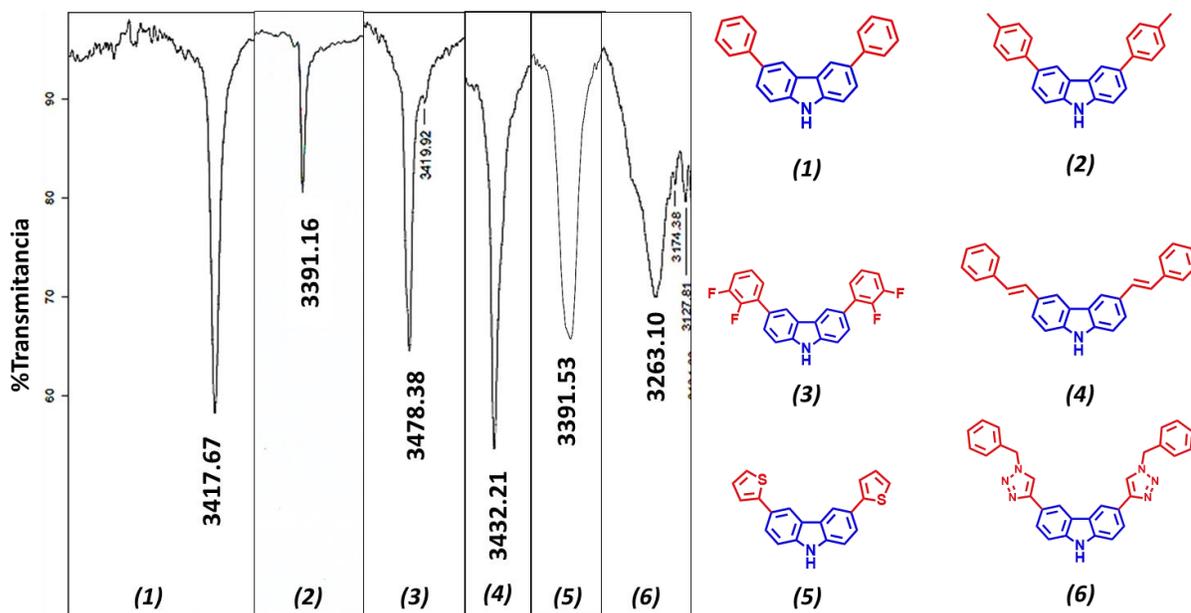


Figura 17. Comparativa de los perfiles mostrados en la señal N-H para los compuestos sintetizados.

Algunos de estos sustituyentes no presentan un efecto marcado sobre el estiramiento de este enlace, tal es el caso de los compuestos **(1)** y **(4)**, en el cual, la señal característica mencionada aparece a 3417 cm^{-1} y 3432 cm^{-1} , respectivamente, que implica un cambio en el número de onda de -3 cm^{-1} o -0.37 meV para **(1)**, y 12 cm^{-1} o 1.48 meV

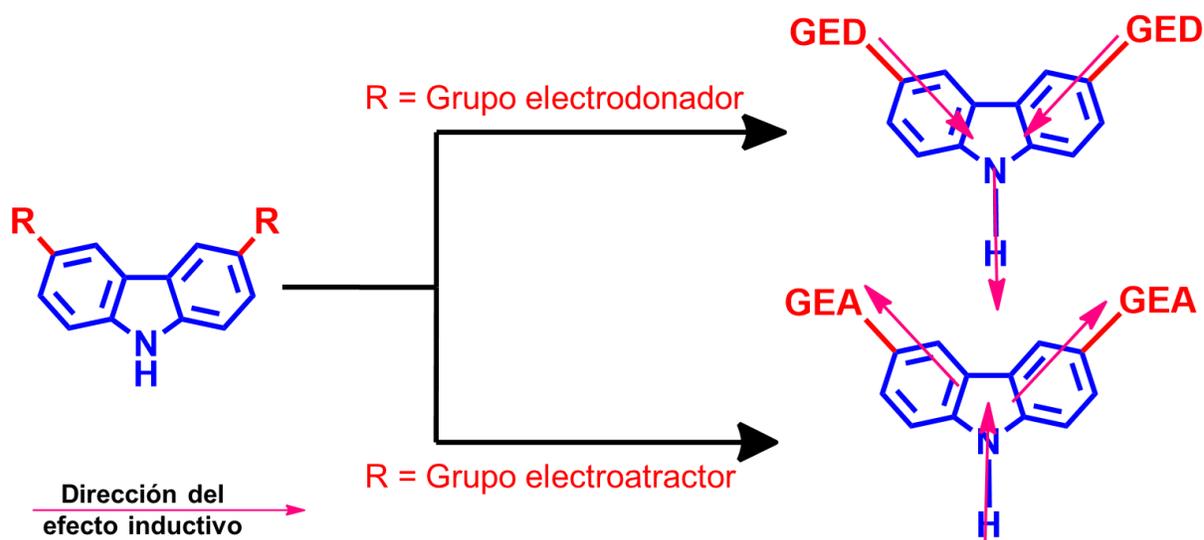
⁵³ Bree, A., Zwarich, R., *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 3344



para **(4)** ($1 \text{ eV} = 8065.5 \text{ cm}^{-1}$) con respecto del carbazol sin sustituyentes, debido a que los grupos fenilo y estiril actúan como una extensión del sistema π de los anillos del carbazol.

Si se adiciona un grupo de carácter electrodonador, se puede apreciar que el número de onda disminuye, este es el caso de los compuestos **(2)** y **(5)**, en los cuales el grupo metilo para **(2)** y el átomo de azufre para **(5)** son capaces de donar densidad electrónica al sistema conjugado de la molécula, con lo que la densidad electrónica en los anillos es mayor, la disponibilidad del protón hacia el enlace de hidrógeno disminuye y la energía de vibración del enlace se abate (-3.59 meV para ambos casos con respecto al carbazol).

En contraparte, para el caso del compuesto **(3)** se puede notar que la energía de vibración del enlace se ve incrementada, al observarse un incremento en el número de onda de 58 cm^{-1} (7.19 meV), debido a que los átomos de flúor en los fenilos son altamente electroattractores, lo que crea una deficiencia de densidad electrónica en el sistema aromático, y con esto, una disposición del protón en la posición 9 más favorecida hacia el enlace de hidrógeno.



Esquema 6. Representación general del efecto inductivo sobre el anillo de carbazol y sobre el enlace N-H, tanto por un grupo electroattractor como por un electrodonador

La tendencia que presentan los compuestos respecto a la energía de vibración del enlace N-H es consistente con la presencia de los distintos sustituyentes y capacidades de donación o atracción electrónica, sin embargo también se debe considerar que éste análisis se realiza en el estado sólido, por lo que pueden existir interacciones intermoleculares en las cuales el protón del grupo N-H se ve comprometido, tanto en interacciones atractivas,



que sean capaces de incrementar la energía de vibración del enlace, como de repulsión, en las cuales la señal de N-H en los espectros de infrarrojo se vea desplazada a menor número de onda.

Ante el estudio de la energía de vibración del enlace N-H mediante métodos en estado sólido, no debería parecer extraño que haya una correlación entre las observaciones realizadas anteriormente mediante los espectros de infrarrojo, con lo observado en las estructuras cristalinas obtenidas y los espectros de resonancia en disolución.

Primeramente, para hacer notar esta comparativa se recurrirá a la presentación de los desplazamientos químicos del protón de la posición 9 para cada uno de los compuestos sintetizados, como se muestra en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Desplazamiento químico correspondiente al protón alojado en la posición 9

Compuesto	$\delta [H_{(N-H)}]$ (ppm)	Disolvente
(1)	8.07	CDCl ₃
(2)	8.07	CDCl ₃
(3)	8.23	CDCl ₃
(4)	11.45	DMSO – d ₆
(5)	8.04	CDCl ₃
(6)	11.88	DMSO – d ₆

Debido a razones de solubilidad, los espectros de resonancia no pudieron ser obtenidos en el mismo disolvente para todos los compuestos, por lo que se procede a analizar esta tabla por disolvente utilizado.

Los compuestos **(1)**, **(2)**, **(3)** y **(5)**, caracterizados en CDCl₃, presentan similitud en la señal de protón de la posición 9. Sin embargo, es notorio que el desplazamiento químico para el compuesto **(3)** es de una magnitud mayor que sus análogos sintetizados.

Dado que el disolvente de análisis es el mismo y que en disolución se eliminan potencialmente las interacciones intermoleculares del compuesto consigo mismo, el cambio tan marcado en el desplazamiento químico se le atribuye a la presencia de los átomos de flúor, electroattractores en los fenilos sustituyentes. Con este resultado se puede decir que,



en moléculas aisladas, el protón está más desprotegido en este compuesto que en el caso de sus análogos.

Complementariamente, el análisis se hace extensivo para las estructuras **(4)** y **(6)**, cuyos espectros fueron obtenidos en DMSO – d_6 . Este disolvente tiene capacidad de formar interacciones entre los pares electrónicos en el oxígeno del disolvente con el protón de la posición 9, por lo que la desprotección se ve incrementada, y el desplazamiento de este protón aumenta sustancialmente.

Aún en estas condiciones, es notorio que la desprotección en el compuesto **(6)** es mayor que en el compuesto **(4)**, el cual, mediante las mediciones hechas en espectroscopía infrarroja, no presentó un cambio en el número de onda sustancial debido a la presencia de los sustituyentes con respecto del carbazol sin sustituir.

Explicación adicional de estas observaciones se desarrolla mediante la presentación de las superficies de potencial electrostático, en fase gas, calculadas para los compuestos sintetizados. Estos modelos fueron obtenidos con el programa Gaussian09®, a través de una optimización de la geometría de cada estructura a un mínimo energético. Debido a los limitados recursos de cómputo disponibles, se utilizó un método Hartree – Fock en conjunto con una base 3 – 21 sin uso de funciones difusas.

De acuerdo con la **Figura 18**, los 6 compuestos muestran una deficiencia de densidad electrónica en la posición 9, que aloja al grupo N-H. Los compuestos con grupos fuertemente electroattractores muestran zonas con acumulaciones de densidad electrónica desplazada, principalmente hacia las periferias de los anillos aromáticos. Esta tendencia puede apreciarse en los mapas de los compuestos **(3)** y **(6)**. En ellos, se muestra dicha acumulación de densidad hacia la posición de los átomos de flúor del grupo 2,3-difluorofenil para el compuesto **(3)** y en los átomos de nitrógeno en el grupo 1,2,3-triazóilo para el compuesto **(6)**. Además, es notorio el efecto electroattractor sobre los anillos aromáticos del resto de la molécula, que se traduce en un empobrecimiento electrónico de los fragmentos adyacentes.

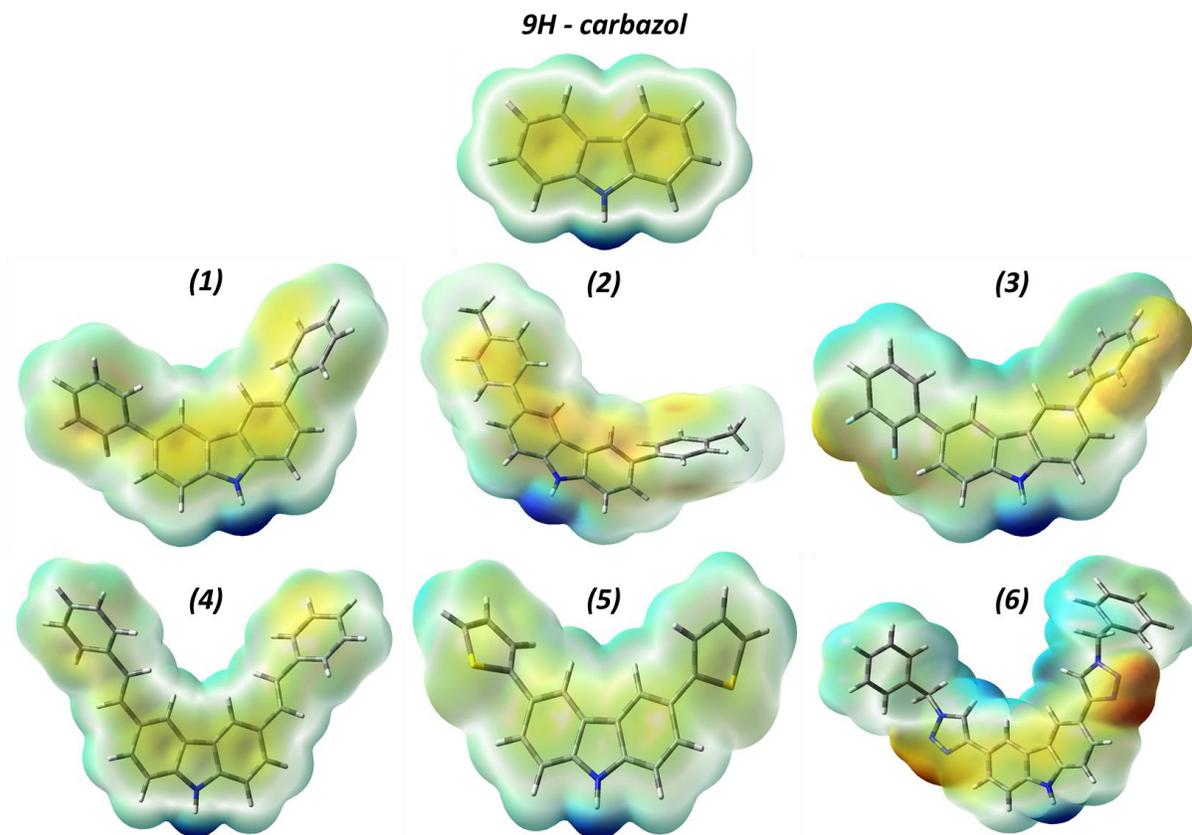


Figura 18. Mapas de potencial electrostático calculados de los compuestos sintetizados y del carbazol. Gaussian09®, HF (3 – 21)

En contraparte, la presencia de grupos electrodonadores, como el *p*-tolilo **(2)** o el 2-tiofenilo **(5)** enriquecen electrónicamente los anillos. En estas estructuras se puede apreciar que la distribución de densidad está acumulada, principalmente en los anillos aromáticos. En un tercer caso, es apreciable que tanto los compuestos **(1)** y **(4)**, los cuales poseen sustituyentes fenilo y (*E*)-estiril, poseen sistemas que, debido a las características neutras de los sustituyentes distribuyen la densidad electrónica sobre los sistemas conjugados, es decir, para el caso del compuesto **(1)**, la distribución electrónica no pareciera diferir en gran medida de lo que se observa en el mapa de potencial electrostático calculado para el carbazol sin sustituyentes, bajo las mismas condiciones de cálculo que todos sus derivados sintetizados. En el compuesto **(4)**, de una manera similar, se puede observar que la distribución de densidad se ve repartida en la totalidad de la estructura, incluso a través del sistema de carbonos sp^2 .



Parte IV. Análisis estructural y conformacional de los estatores por difracción de rayos X

El análisis de las estructuras cristalinas obtenidas mediante difracción de rayos X de monocristal de algunos de los compuestos sintetizados puede ofrecer explicaciones acerca de las interacciones que se presentan cuando las moléculas, gracias a condiciones de cristalización apropiadas (disolvente, temperatura, método), tienen tendencia hacia la cristalización con interacciones inter e intramoleculares favorables.

La obtención de estructuras cristalinas es una extensión de las condiciones de solubilidad estudiadas en la *Parte I* de la presentación de estos resultados. Solamente se obtuvieron cristales de los compuestos **(1)** y **(2)** con un tamaño adecuado para ser caracterizados por difracción de monocristal (Véase ANEXO II. *Información cristalográfica* para más información).

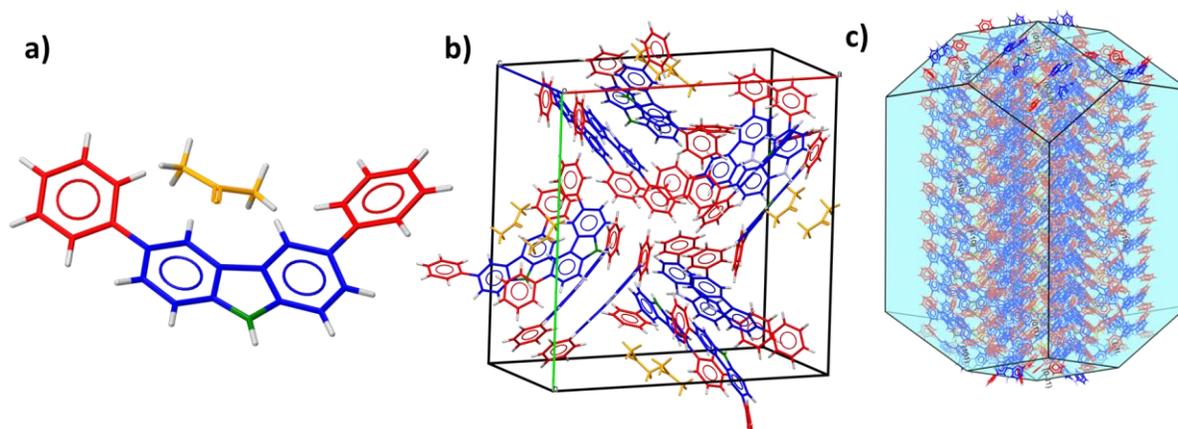


Figura 19. a) Estructura molecular de **(1)** con una molécula de acetona, b) Distribución de las moléculas de **(1)** y acetona en la celda unidad, c) Morfología del hábito cristalino.

El compuesto **(1)** se obtuvo como un solvato de acetona, un cristal con hábito prismático, grupo puntual $P\bar{4}2_1c$ y con sistema cristalino tetragonal. La **Figura 19** muestra la forma en la que las moléculas de **(1)** se encuentran en la celda unidad junto con moléculas de acetona. Puede notarse en la parte a) de la figura que los anillos de fenilos en 3 y 6 presentan torsión con respecto del plano del carbazol. Esta torsión minimiza la interacción entre los protones de las posiciones 2 del carbazol y 2 en el sustituyente fenilo, lo que ayuda a estabilizar la estructura del compuesto. Se realizó la medición del ángulo de torsión entre los dos sistemas, el cual se muestra en la **Figura 20**.

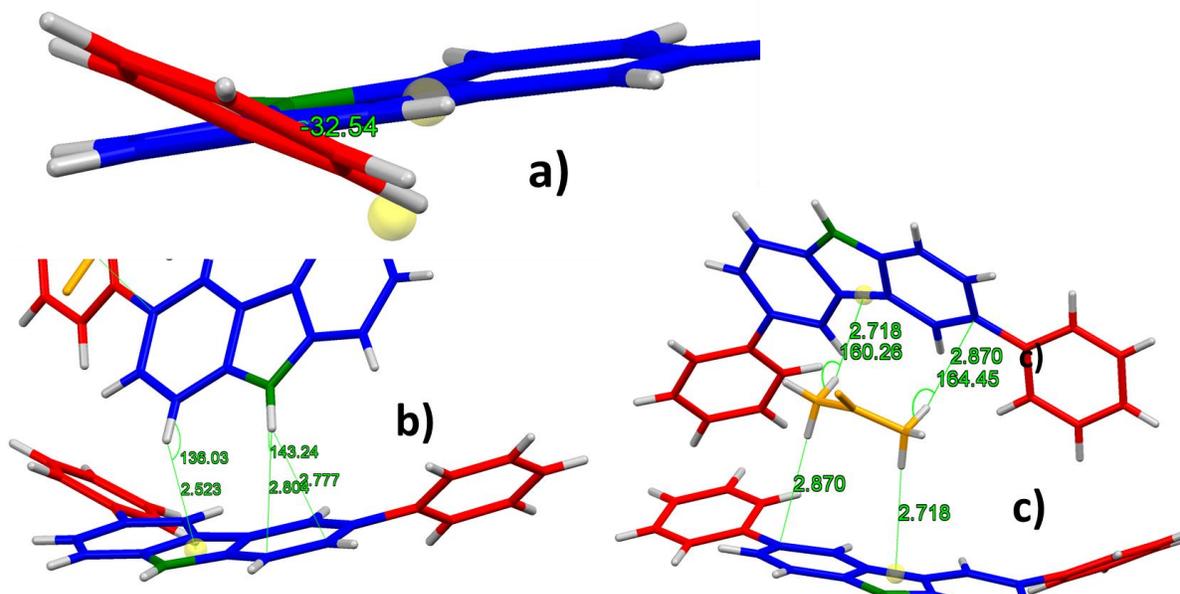


Figura 20. a) Ángulo de torsión entre los sistemas del carbazol y los fenilos sustituyentes; b) interacciones supramoleculares entre dos moléculas de (1); c) interacciones supramoleculares entre (1) y la acetona

La minimización en energía dentro de la estructura se da mediante el ángulo de torsión, antes mencionado, de 32.54° (**Figura 20a**). Por otro lado, se realizaron observaciones y análisis de las distintas interacciones supramoleculares posibles tanto entre moléculas de (1) como con el disolvente atrapado en la red. Se ha encontrado que existen interacciones de tipo CH... π entre el protón en la posición 1 y el anillo central del carbazol (**Figura 20b**), con una distancia promedio de 2.82 Å y un ángulo de 138° , que se puede considerar una interacción de fuerza media; también se encontró una interacción de tipo NH... π , con una distancia de 2.8 Å y un ángulo de 143.2° , que también es considerada como de fuerza media. Además, se encontraron interacciones supramoleculares con el disolvente atrapado en la red cristalina (**Figura 20c**). Estas interacciones son de dos tipos, una de tipo CH... π entre un metilo de la acetona y el anillo pirrólico del carbazol y otra interacción de tipo CH... π (η^2) entre el otro metilo de la acetona y el centroide de los carbonos 4a y 4b del carbazol en una molécula de (1) diferente a la primera interacción.

Estas dos interacciones supramoleculares, aportan a la estabilidad estructural del cristal, pues las moléculas de acetona se establecen en canales a través de la estructura. En la **Figura 21** se muestra el motivo descrito por el arreglo cristalino cuando se extiende a través del espacio.

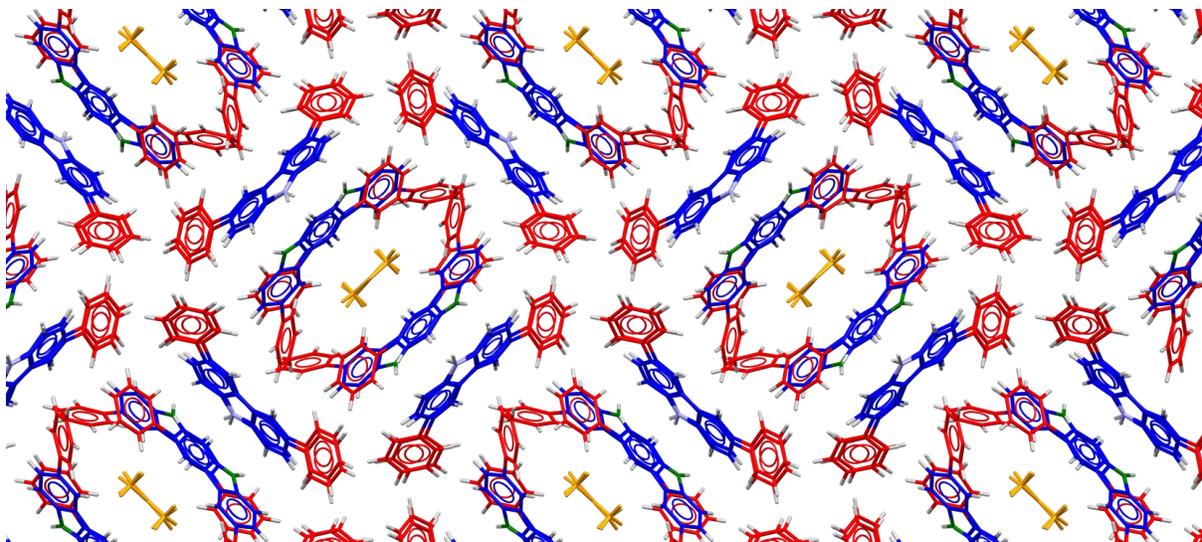


Figura 21. Motivo descrito por la traslación de la unidad asimétrica del cristal del compuesto (1)

Por su parte, los cristales del compuesto (2) fueron crecidos de cloroformo, mediante evaporación lenta de disolvente, lo que dio lugar a formas cristalinas con hábito prismático, grupo espacial $P2_1/n$ y sistema cristalino monoclinico. Este compuesto no atrapó disolvente, con lo que la estabilidad de la estructura es únicamente dependiente de las interacciones entre las moléculas del compuesto.

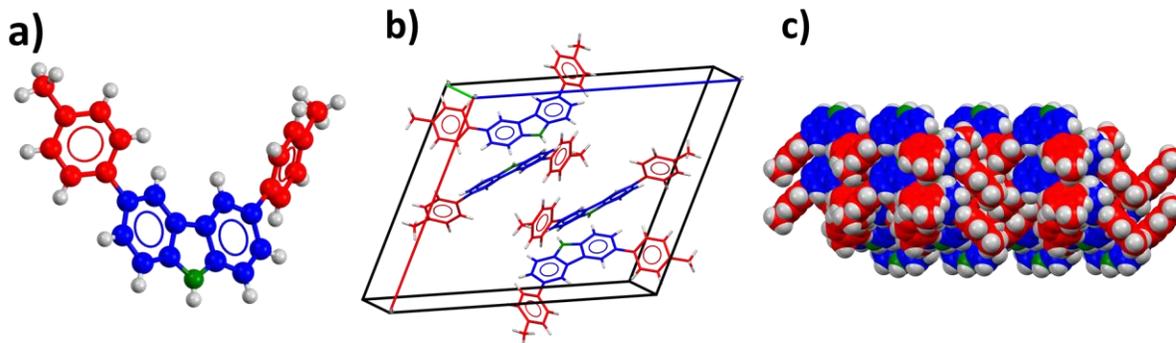


Figura 22. a) Forma de (2) dentro de la estructura cristalina; b) Representación de las moléculas de (2) dentro de la celda unidad; c) Manera en que las moléculas de (2) se apilan y empaquetan en el arreglo cristalino.

La **Figura 22a** muestra la manera en la cual las moléculas cambian su conformación debido al efecto similar al que se observó en el compuesto (1), en el que hay un ángulo de torsión para minimizar la repulsión entre los protones de las posiciones 2 del carbazol y *orto* del *p*-tolilo, de manera similar al efecto que se presenta en el compuesto (1); en la **Figura 22b** se ilustra que, a comparación de (1), la estructura cristalina de (2) posee únicamente 4 moléculas dentro de su celda unidad, cuando en la primera se encuentran 16 moléculas (Véase *Sección VII, Anexo II*), lo que explica la diferencia notable en el tamaño de la celda;



además, las moléculas de **(2)** parecen tener apilamientos, si se extiende la estructura cristalina en el espacio, se obtienen motivos como los que se muestran en la **Figura 22c**.

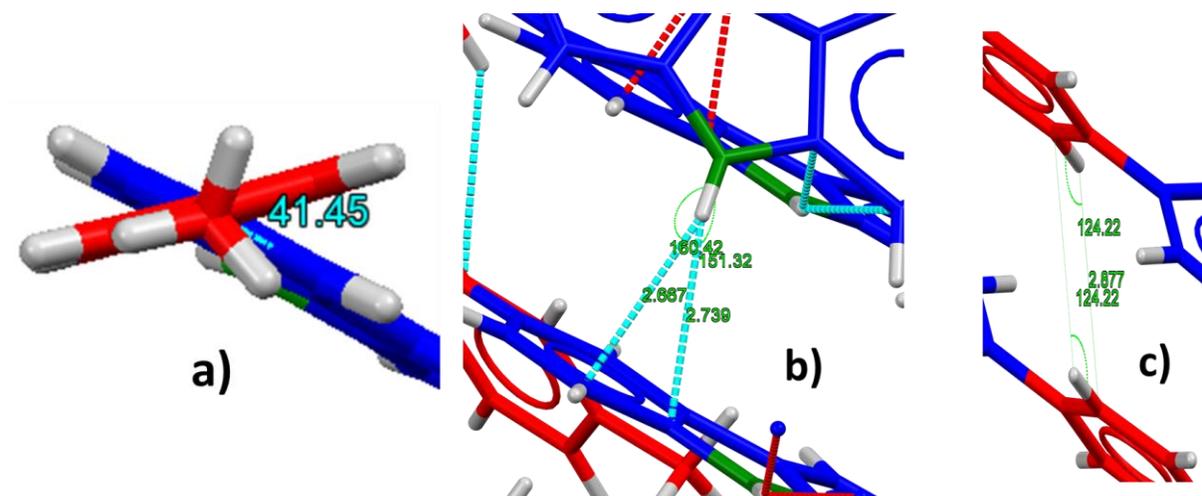


Figura 23. a) Ángulo de torsión entre los dos fenilos de la molécula, b) Interacciones que involucran al grupo N-H de **(2)**, c) Interacciones de tipo CH... π entre los anillos de las moléculas.

Como se mencionaba, en las moléculas del compuesto **(2)**, pertenecientes a la red cristalina, existe un ángulo de torsión entre los fenilos sustituyentes y el plano del carbazol, como puede observarse en la **Figura 23a**. El ángulo es de 41.45° y es mayor al del compuesto **(1)**.

Las interacciones supramoleculares en esta estructura cristalina tienen cierta semejanza con las analizadas en el compuesto anterior. En ambos casos se presentan interacciones de tipo CH... π , con excepción de que dicha interacción ocurre entre el metilo alojado en posición *para* del fenilo sustituyente con otro grupo *p*-tolil. Esta interacción tiene una distancia de 2.88 Å, y un ángulo de 124°, estos parámetros de distancia y ángulo la convierten en una interacción débil con respecto a otras interacciones de protón. Sin embargo, el compuesto presenta el tipo de interacción NH... π (η^2), con distancia de 2.9 Å y ángulo de 180°.

El análisis de ambas estructuras cristalinas permite concluir que hay interacciones intermoleculares en el estado sólido que pueden afectar de manera importante la disposición del protón del N-H hacia la formación de enlaces de hidrógeno en los compuestos sintetizados. Hasta ahora no ha sido posible obtener otras estructuras cristalinas, sin embargo, es claro que la sustitución del carbazol con distintos grupos funcionales producirá arreglos cristalinos diferentes debido a la cantidad y variedad de



interacciones supramoleculares entre las unidades constituyentes. Las interacciones en el cristal del compuesto **(2)** dan como resultado un motivo que se ilustra en la **Figura 24**.

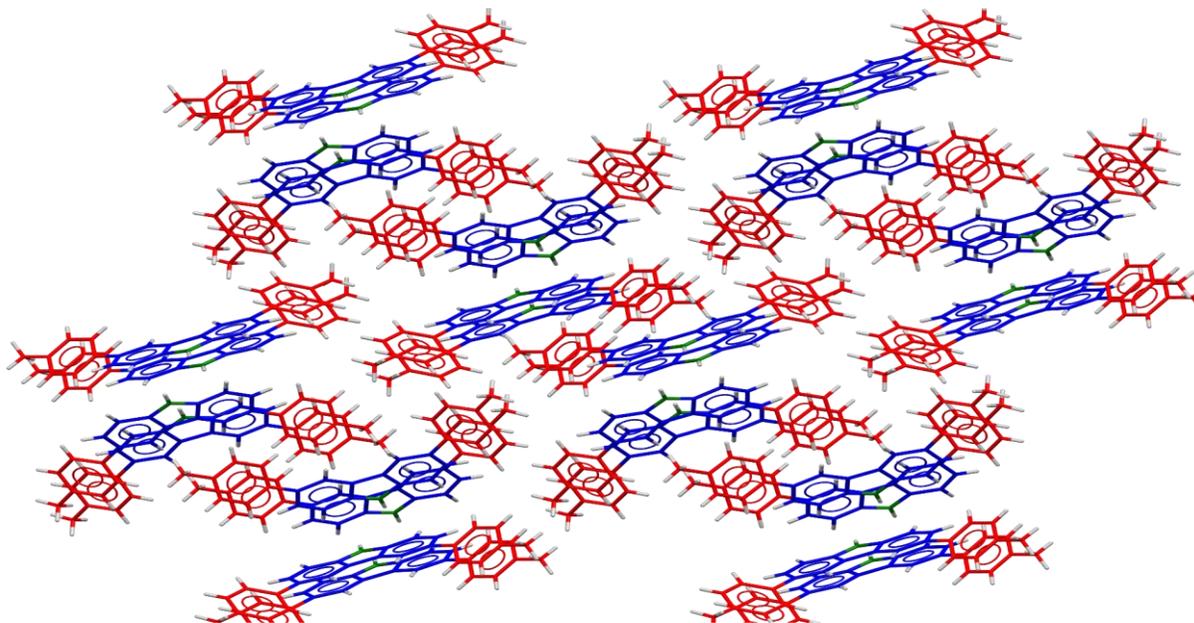


Figura 24. Motivo descrito en el cristal del compuesto (2)

Previamente, se comentaron los espectros de RMN-¹H de las moléculas sintetizadas, en ellos se muestra que los compuestos poseen una señal de intensidad baja, a campo bajo que integra para un protón y que, precisamente, se trata de la señal correspondiente al de la posición 9 en el armazón de carbazol. En el siguiente apartado se realizan observaciones acerca de la afinidad del protón del grupo N-H para interaccionar con moléculas capaces de alojar enlaces de hidrógeno, mediante técnicas basadas en Resonancia Magnética Nuclear.



Parte V. Estudios de reconocimiento en disolución mediante RMN de ^1H

La disponibilidad del protón en la posición 9 de las moléculas sintetizadas fue utilizada para explorar interacciones intermoleculares de tipo supramolecular, a través de átomos con capacidad de donación de pares electrónicos (bases de Lewis). Las moléculas que fueron seleccionadas que cumplen con esta característica de basicidad, son el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, conocido también como DABCO, y la 4,4'-bipiridina (BIPY, de manera abreviada).

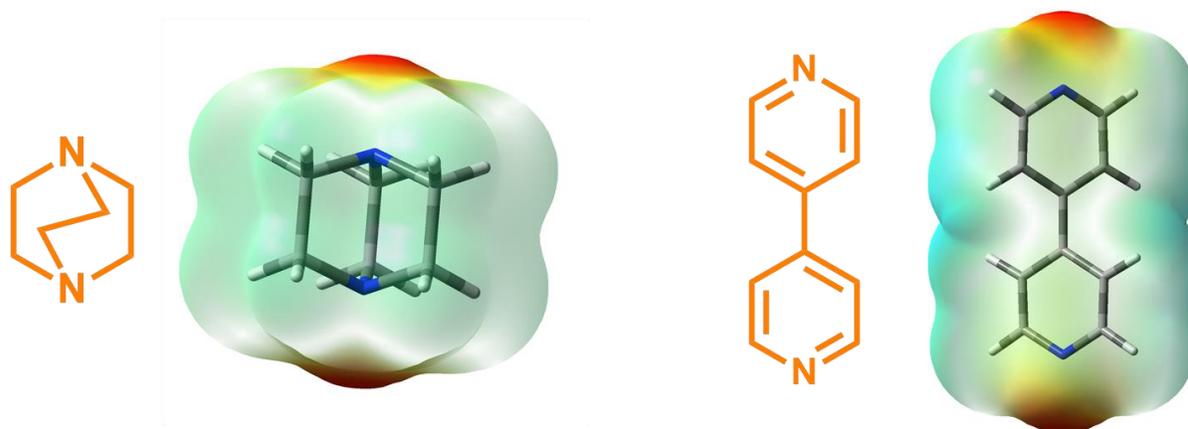
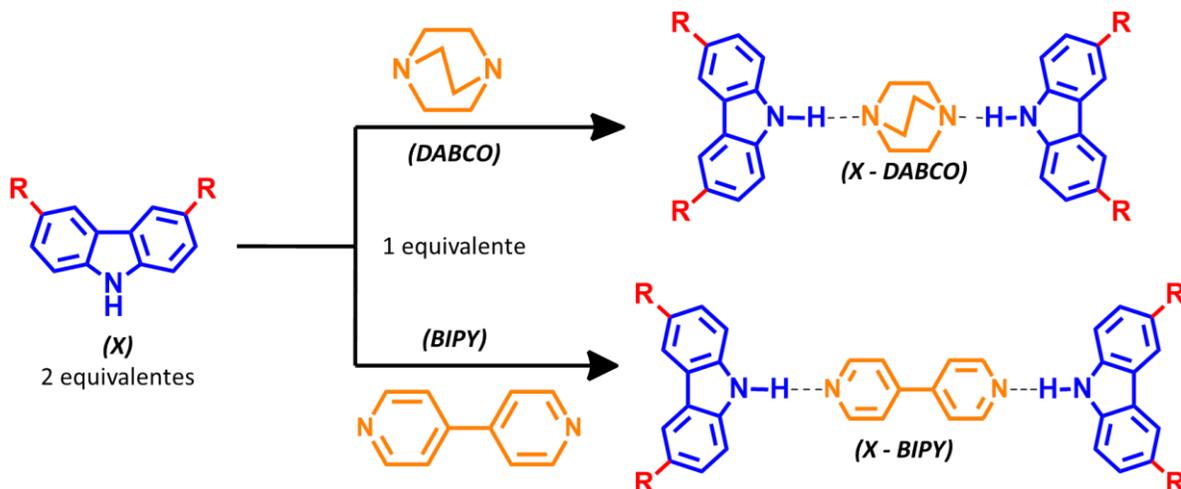


Figura 25. Estructuras del DABCO y BIPY, cada una con su respectivo mapa de potencial electrostático.

Estos compuestos poseen dos átomos de nitrógeno que son capaces de formar enlaces de hidrógeno con los compuestos sintetizados en dos posiciones, los mapas de potencial electrostático (**Figura 25**) de los compuestos revelan dos zonas de densidad electrónica concentrada en los polos de las moléculas, debidas al par electrónico de antienlace en los átomos de nitrógeno.

La interacción que se buscó establecer entre el coformador (DABCO o BIPY) y las moléculas sintetizadas se basa en la atracción del par electrónico de cada nitrógeno con un protón, establecido en el grupo N-H del derivado de carbazol. De esta manera, la unión entre estas entidades se buscó empleando cantidades estequiométricas de las especies involucradas: dos equivalentes químicos del derivado de carbazol correspondiente con un equivalente de la molécula huésped del enlace de hidrógeno (DABCO o BIPY). Esta interacción se representa gráficamente en el **Esquema 7**.



Esquema 7. Representación de las estructuras formadas por la interacción del enlace de hidrógeno

Para establecer un primer parámetro de interacción, y antes de estudiarla en el estado sólido, se procedió a realizar pruebas de reconocimiento en disolución, mediante RMN-¹H. La premisa hecha para este estudio es que, si existe una interacción de enlace de hidrógeno entre la molécula coformadora y la molécula derivada de carbazol, entonces esta interacción será preferente sobre la interacción de las moléculas con el disolvente o con otros tipos de interacción supramolecular entre ellas. Esta interacción deberá cambiar el desplazamiento químico mostrado en la posición 9, en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón.

Es importante precisar que, para realizar un estudio consistente, el disolvente de estudio debe ser el mismo que el que se utilizó para la caracterización por resonancia del compuesto sintetizado. A manera de ejemplo, en la **Figura 26**, se muestra la comparativa del espectro de RMN-¹H del compuesto (**1**), en CDCl₃, con los espectros obtenidos de las pruebas de reconocimiento en disolución con DABCO o BIPY.

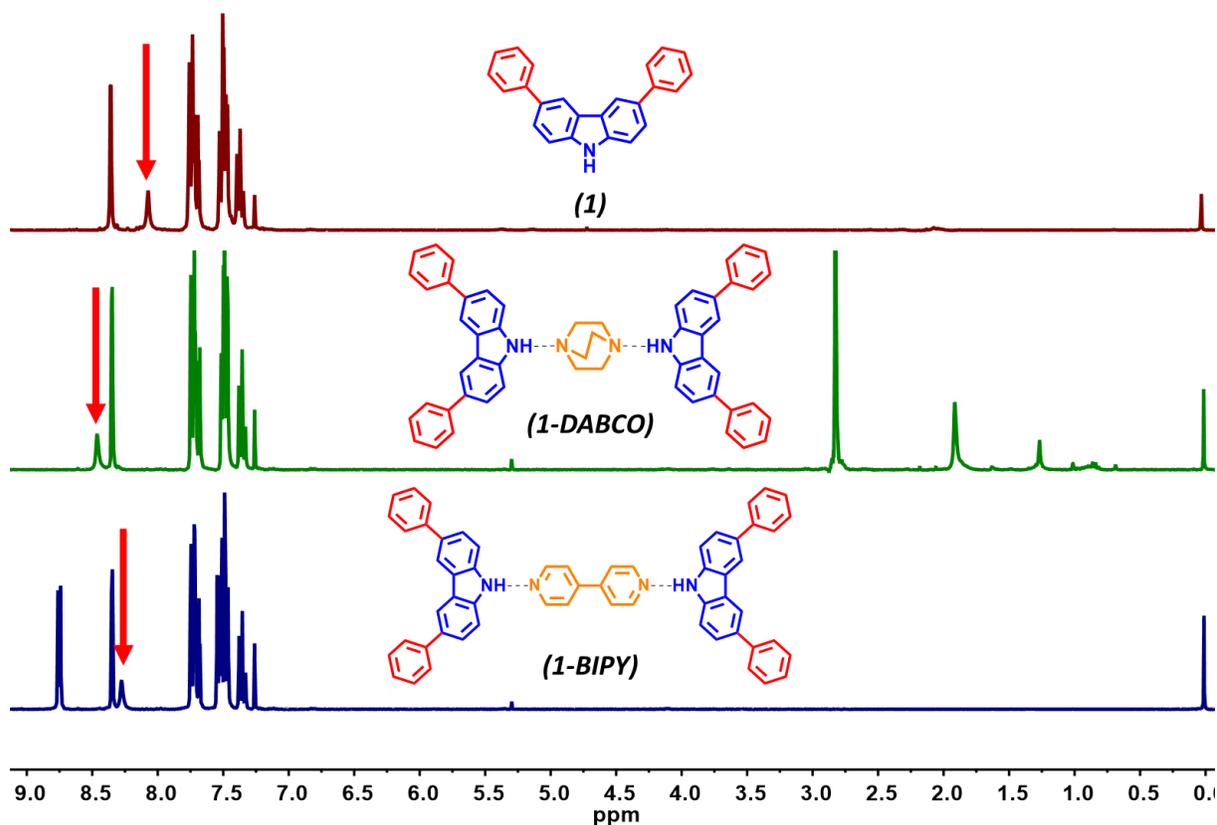


Figura 26. Espectros apilados de RMN – ^1H del compuesto **(1)**, **(1-DABCO)** y **(1-BIPY)** [CDCl_3 , 300 MHz]. Se indican con flechas rojas las señales debidas al protón en la posición 9.

Los espectros de las mezclas **(1-DABCO)**, como **(1-BIPY)**, presentan las señales de los cofomadores en relación con el espectro del compuesto **(1)**. Para el caso de la adición de DABCO, es notoria la presencia de una señal en 2.84 ppm, que representa a los protones de la molécula cofomadora, dada la equivalencia química y magnética de ellos esta señal se presenta como simple. De manera similar, la adición de BIPY produce la aparición de dos nuevas señales, una en 8.76 y otra en 7.46 ppm, debidas a los protones aromáticos en el cofomador. Sólo aparecen dos señales debido a que cada una de estas representa a cuatro protones que son equivalentes (química y magnéticamente) por simetría.

Para los fines perseguidos en esta investigación, se analiza de manera más detenida la señal del protón en la posición 9 del armazón de carbazol, apreciable en la **Figura 27**. Es interesante el cambio sustancial en el desplazamiento químico de la señal de dicho protón. Puede apreciarse que el desplazamiento es aún mayor para la interacción del compuesto **(1)** con DABCO que con BIPY, debido a que el DABCO es una molécula en



la cual tanto los carbonos como el nitrógeno poseen una hibridación sp^3 , por lo que los pares electrónicos de nitrógenos se alojan en este tipo de orbitales, en contraste con la molécula de BIPY, la cual es aromática, todos los carbonos y nitrógenos dentro de la molécula poseen una hibridación sp^2 . De esta manera, los pares electrónicos en los nitrógenos se alojan en orbitales híbridos sp^2 . El aumento en el carácter “s” de un orbital disminuye la disponibilidad del par electrónico que se aloja en un orbital híbrido, de manera que el par electrónico de los nitrógenos en el DABCO tiene una mayor disponibilidad (25% de carácter “s” en el orbital híbrido sp^3 , contra 33% de carácter “s” en el orbital híbrido sp^2).

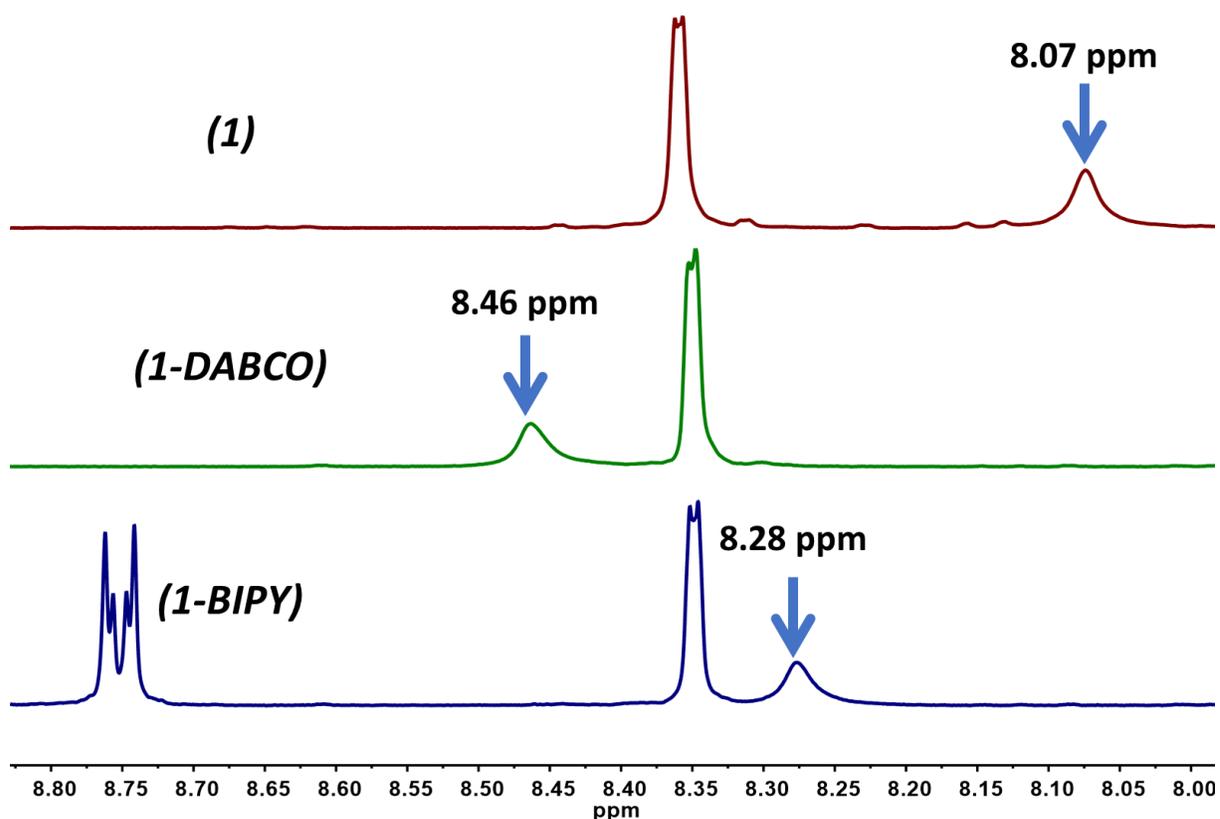


Figura 27. Cambio en el desplazamiento de la señal del protón en posición 9 debida a la presencia de los coformadores

Una vez descrita la interacción entre el compuesto (1) y las moléculas coformadoras, se procedió a realizar el mismo experimento para los compuestos (2) a (5). Los resultados de las pruebas de reconocimiento se exponen en la **Tabla 4** (Los espectros de RMN- ^1H completos se muestran en el *Anexo III* de la *Sección 7* de esta tesis).



Tabla 4. Datos recopilados de las pruebas de reconocimiento para los compuestos (1) a (5)

Compuesto	Disolvente	δ (N-H) (ppm)	DABCO		BIPY	
			δ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
(1)	CDCl ₃	8.07	8.46	+0.39	8.28	+0.21
(2)	CDCl ₃	8.07	8.40	+0.33	8.14	+0.07
(3)	CDCl ₃	8.23	8.56	+0.33	8.37	+0.14
(4)	DMSO – d ₆	11.45	11.46	+0.01	11.45	0
(5)	CDCl ₃	8.04	8.50	+0.46	8.36	+0.32

Se mencionó anteriormente que la interacción entre las especies y el disolvente afecta en gran medida el desplazamiento químico de los protones. Este fenómeno es apreciable en los resultados obtenidos con el compuesto **(4)**, en el cual, el desplazamiento del protón del N-H se vio aumentado en gran medida, además de que la adición de DABCO o BIPY no parece tener efecto en este desplazamiento. Esto es atribuido a que la interacción entre las moléculas de disolvente con el protón se ven favorecidas, en lugar de la interacción de enlace de hidrógeno con la molécula coformadora. Si bien es cierto que la interacción N-H...O es de una menor energía (con relación a N-H...N) debido a la disponibilidad de los pares electrónicos del oxígeno, se debe tomar en cuenta que el disolvente está presente en una concentración varios órdenes de magnitud mayor, lo que disminuye potencialmente la capacidad de asociación de **(4)** con el coformador.

Esta es una de las razones por las cuales el compuesto **(6)** ya no fue sometido a este experimento, además de que, como ya se había mencionado en las características de los compuestos sintetizados, éste compuesto presentó una solubilidad ínfima, con lo que, incluso en DMSO – d₆, fue difícil obtener su espectro de ¹H.

En contraparte, de los compuestos analizados en cloroformo, los estatores **(1)**, **(3)** y **(5)** fueron los que presentaron un mayor cambio en desplazamiento químico. El compuesto **(3)**, que presenta sustituyentes fenilos con átomos de flúor fue el compuesto que, en promedio, presentó una capacidad de interacción mayor. La asociación **(5-DABCO)** fue



mayor pero ningún otro compuesto presentó una capacidad de asociación tan elevada para ambos coformadores como lo fue el compuesto **(3)**.

La capacidad de interacción con moléculas coformadoras en disolución es un primer paso hacia la formación de cocrisales. A pesar de que los compuestos muestren una afinidad marcada en disolución, la extrapolación de estos datos no es trivial, pues interacciones que se ven minimizadas en disolución pueden cobrar fuerza a medida que la concentración de los solutos se ve aumentada, cambia la solubilidad y las interacciones entre moléculas de soluto empiezan a cobrar importancia.



Parte VI. Estudios de cocrystalización

Una vez que se estableció la existencia de una interacción entre los compuestos sintetizados y las moléculas coformadoras (DABCO y BIPY), se desarrollaron metodologías mediante las cuales fuese plausible la obtención de fases cristalinas. Para este propósito, se recurrió a la mecanosíntesis asistida por gota de disolvente como herramienta.

El primer paso para la obtención de nuevas formas cristalinas consistió en la determinación de la fase cristalina de cada uno de los compuestos sintetizados. Esto mediante difracción de rayos X de polvos. Esta técnica, similar a la difracción de rayos X de monocristal, permite la caracterización de sustancias en el estado sólido, con la diferencia de que en difracción de polvos es posible identificar sólidos que no poseen una estructura cristalina (amorfos). Los compuestos sólidos se pueden identificar debido a que cada uno de ellos posee un patrón de señales (registradas en un difractograma) que es característico de cada compuesto, lo que funge como una huella dactilar. Además, permite dar una idea de qué tan cristalino es un compuesto, dado que los compuestos amorfos generan pocos o ningún pico de difracción durante el análisis.

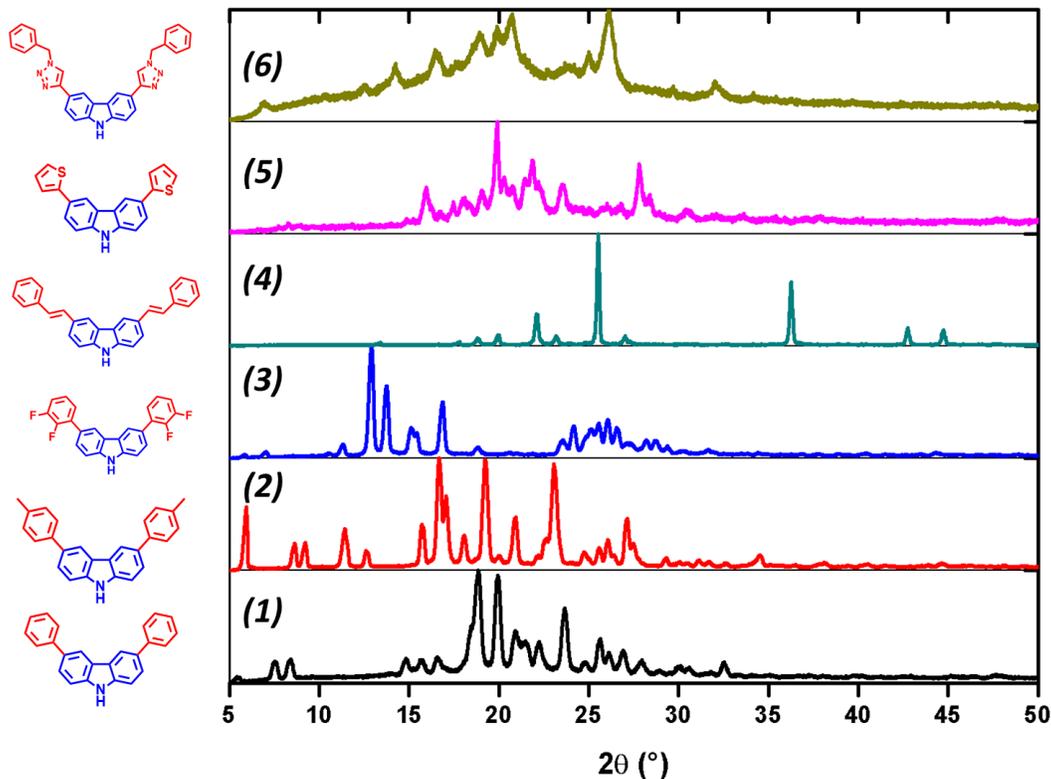


Figura 28. Difractogramas de polvos obtenidos de los compuestos sintetizados



La **Figura 28** muestra los difractogramas apilados de los compuestos, los cuales son necesarios para determinar el efecto que estos tendrán ante la presencia de DABCO o BIPY, ya que los compuestos podrían permanecer en su forma inicial sin ninguna alteración. En ellos es posible observar que cada uno tiene un grado de cristalinidad diferente. La difracción está regida por la Ley de Bragg, con lo que habrá un pico de difracción con cada una de las distancias interplanares. Idealmente, mayor cantidad de picos implica mayor cantidad de distancias interplanares, con lo que el compuesto es más cristalino. El compuesto con mayor cantidad de picos resulta ser **(2)**, seguido de **(1)**, **(5)**, **(3)** y **(4)**. El compuesto **(6)** tiene un gran componente amorfo. Es posible ver que, aunque presenta algunos picos de difracción, la mayor parte del sólido no presenta distancias interplanares.

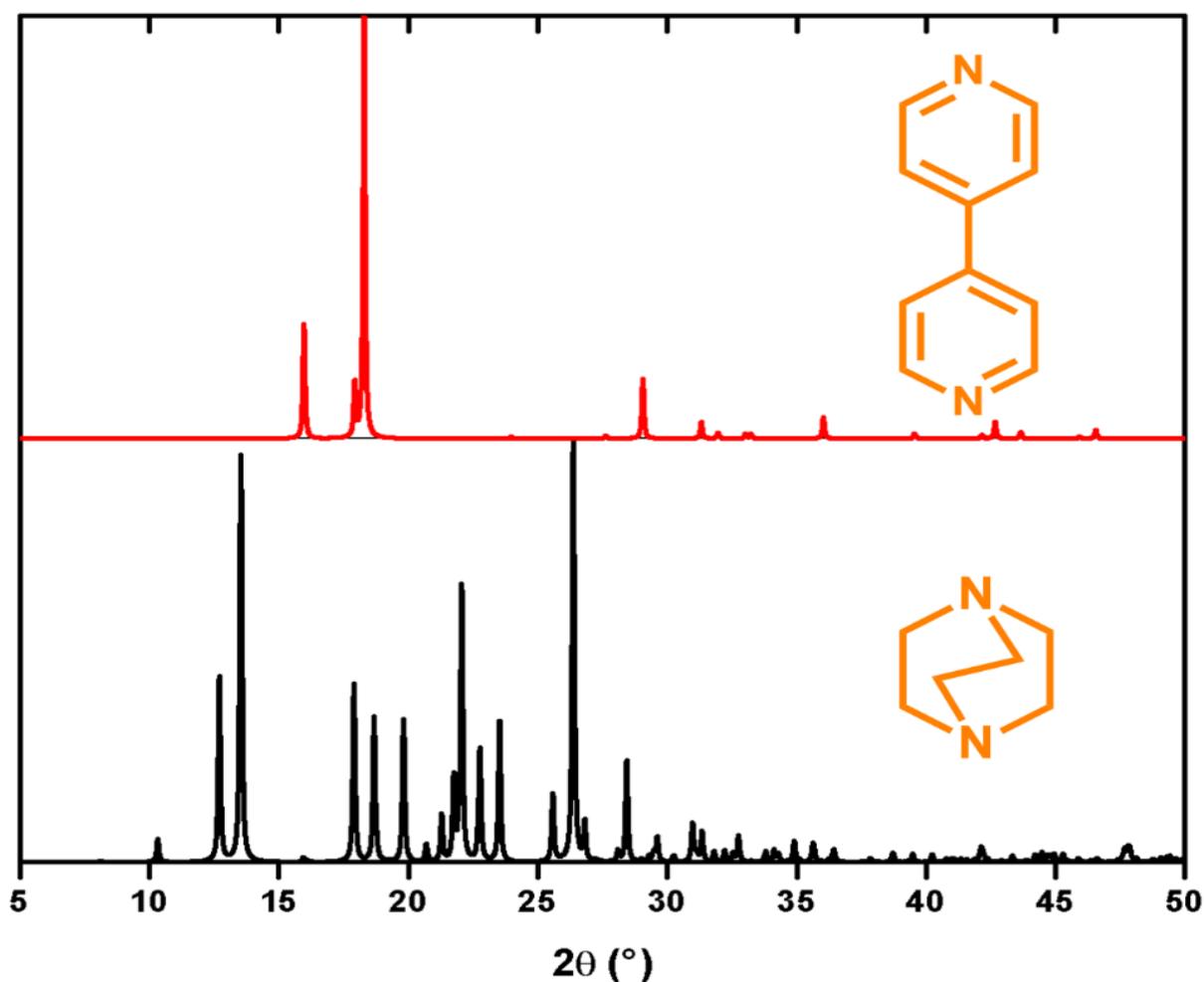


Figura 29. Difractogramas de polvos simulado de las moléculas coformadoras



Las moléculas coformadoras (DABCO y BIPY) poseen carácter cristalino, como puede apreciarse en la **Figura 29**. El difractograma de BIPY presenta una cantidad sustancialmente menor de picos de difracción en comparación al DABCO.

La obtención de los patrones de difracción de polvos de estos compuestos requirió un tratamiento previo de la muestra, similar a lo que se marca en la *Sección experimental, Procedimiento general para la obtención de cocristales mediante mecano-síntesis*. Para cada compuesto fue necesario añadir 30 mg en un mortero de ágata, adicionar una gota de THF y realizar una molienda por 30 minutos. Con este procedimiento se asegura la consistencia de los subsecuentes experimentos y síntesis (igualdad de condiciones). Además, con esto se evita un fenómeno conocido como **orientación preferida**, en el cual, un cristal dentro de la mezcla no posee un tamaño promedio con relación al bulto, es más grande, con lo que los picos de difracción que de él se generen tendrán una intensidad tal que atenuarán los picos de difracción de otros tamaños de partícula.

La síntesis de cocristales se realizó mediante la implementación del *Procedimiento VIII*, de la *Sección experimental*. Se mezclaron cantidades estequiométricas de los componentes y se adicionaron al mortero de ágata. Se adicionó una gota de THF y se realizó una molienda por media hora. En este contexto, la gota adicionada de THF tiene dos propósitos principales, uno de ellos es como auxiliar en la solubilidad parcial de los componentes, y otro, la ruptura de las estructuras cristalinas de ambos componentes, de tal manera que ante la evaporación del disolvente, estas entidades cristalicen en una sola red nueva, con un nuevo arreglo cristalino y con interacciones entre los componentes que faciliten esta interacción, y que, como se ha observado experimentalmente, la interacción preferencial entre ellas se basa en enlaces de hidrógeno. Esta es la razón principal por la cual no se realizó síntesis de cocristales con el empleo del compuesto **(6)** como estator, pues su extrema baja solubilidad impide la mezcla efectiva de ambos componentes.

Para los otros cinco compuestos se realizaron los experimentos de cocrystalización, los difractogramas completos pueden ser visualizados en la "*Sección 7. Anexos*". Para ejemplificar, se describen los difractogramas de polvos de los cocristales con una mayor transformación.

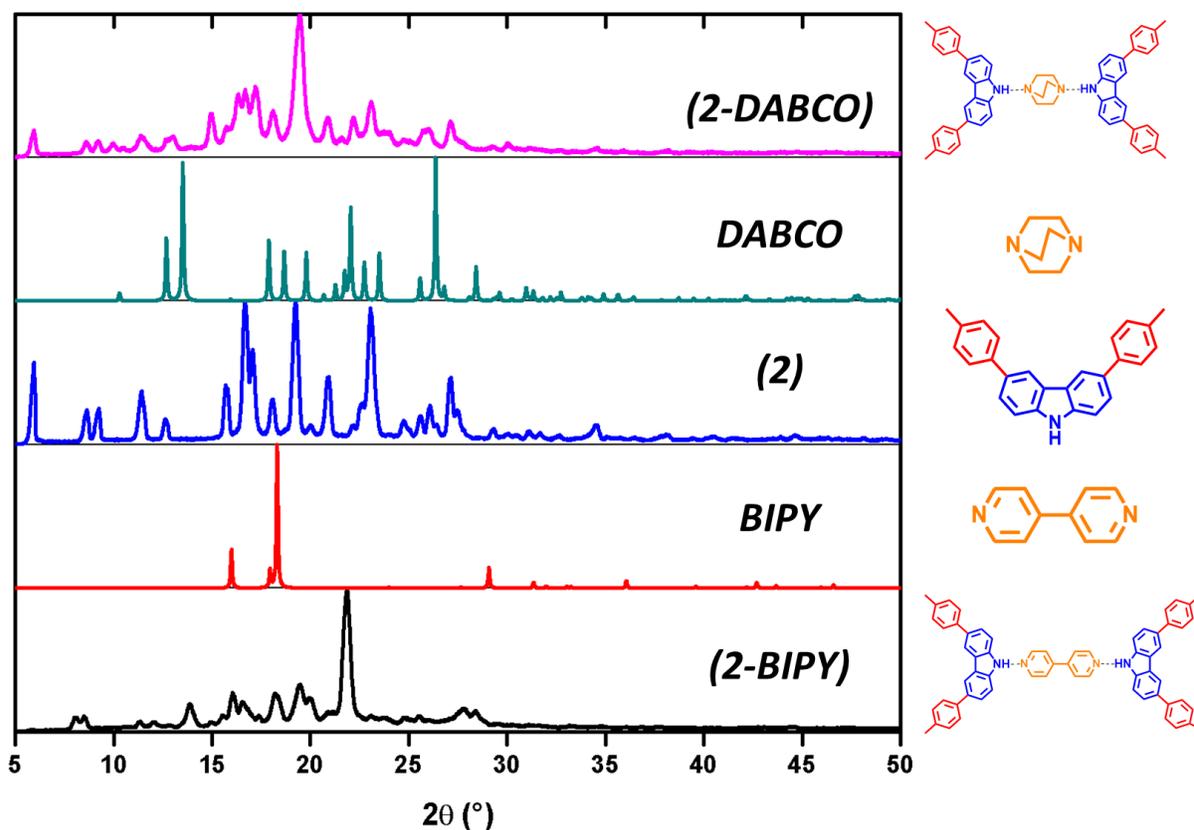


Figura 30. Difractogramas comparativos de la cocrystalización del compuesto (2)

En la **Figura 30** se exponen los difractogramas comparativos del compuesto **(2)**. Se exponen también los difractogramas del DABCO y BIPY para una mejor visualización de la formación de fases con respecto de las fases cristalinas de los cofomadores. Se puede apreciar que hay algunos cambios con respecto de los componentes iniciales, tanto para la mezcla **(2-DABCO)** como para **(2-BIPY)**.

Con respecto del cocrystal **(2-DABCO)** se aprecian algunos picos nuevos en un ángulo 2θ entre 20 y 30°. Sin embargo, se pueden percibir reflexiones presentes en el compuesto **(2)**, con esto se puede decir que existe una mezcla de fases residuales de los estatores.

La mezcla **(2-BIPY)** presentó una mejor conversión hacia una nueva fase cristalina. Esta transición es más apreciable en ángulos 2θ entre 15 y 30°, entre los cuales hay nuevas reflexiones, además de que las reflexiones relacionadas con el cofomador son casi nulas.

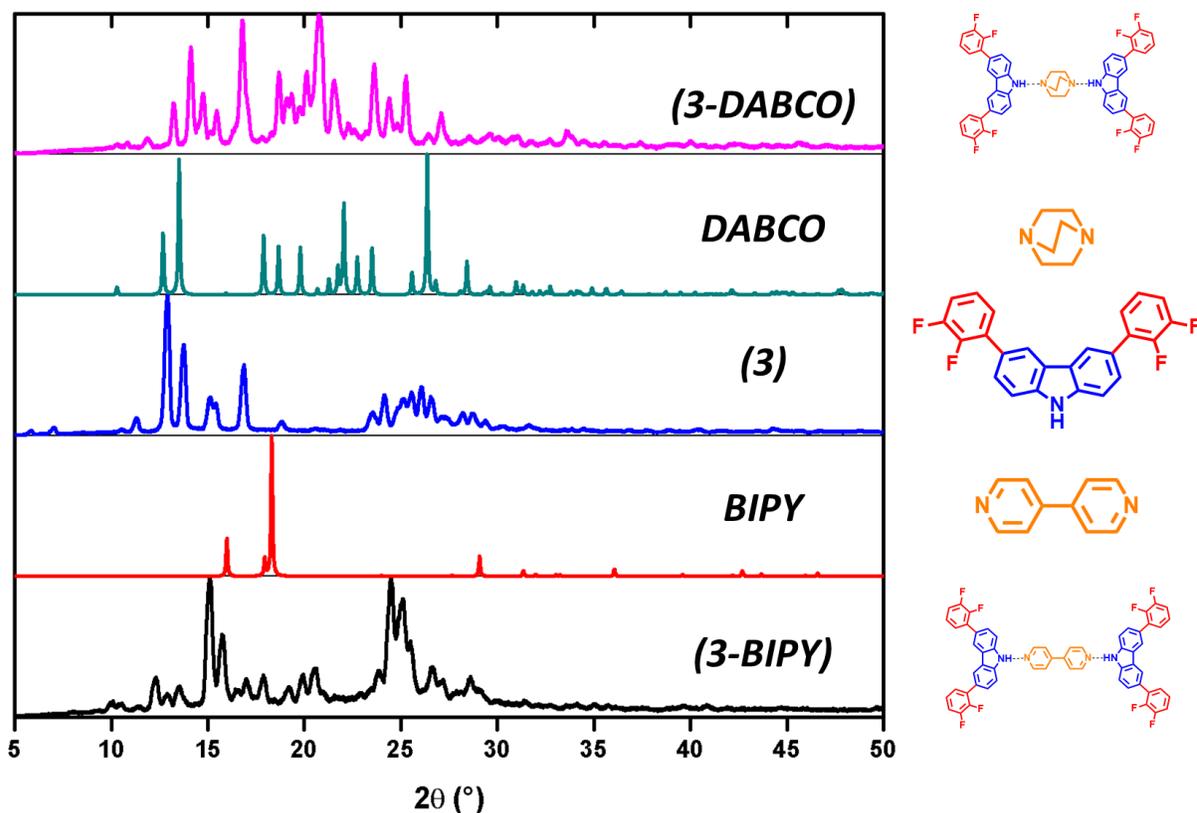


Figura 31. Difractogramas comparativos de la cocrystalización del compuesto (3)

El particular caso del compuesto (3) se expone en la **Figura 31**, el cual tuvo una buena conversión hacia una nueva fase debida a la formación de los cocrystal con DABCO y BIPY. En el caso del cocrystal (3-BIPY), la conversión también se presenta como buena, pero a diferencia de su interacción con DABCO. En éste, el componente amorfo es mucho más marcado, sobre todo en ángulos entre 23 y 27°, en los cuales puede observarse el ensanchamiento de los picos de difracción. Para ambos casos, la presencia de la fase cristalina del compuesto (3) es casi nula, lo que es un buen indicio de la disposición del protón en la posición 9 hacia la formación del enlace de hidrógeno.

Debido a que la mezcla (3-DABCO) mostró una buena conversión hacia una nueva fase, se realizaron dos análisis térmicos simultáneos para estudiar su estabilidad térmica. Una de ellas, la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC, por sus siglas en inglés), es una técnica que proporciona información sobre absorción y liberación de energía en forma de calor debido a cambios de fase. Por otro lado, el Análisis Termogravimétrico es una técnica que permite obtener información acerca de la pérdida de masa en una muestra. Ambas técnicas recopilan información en función de la temperatura (Véase *Sección experimental* para más información de los experimentos).

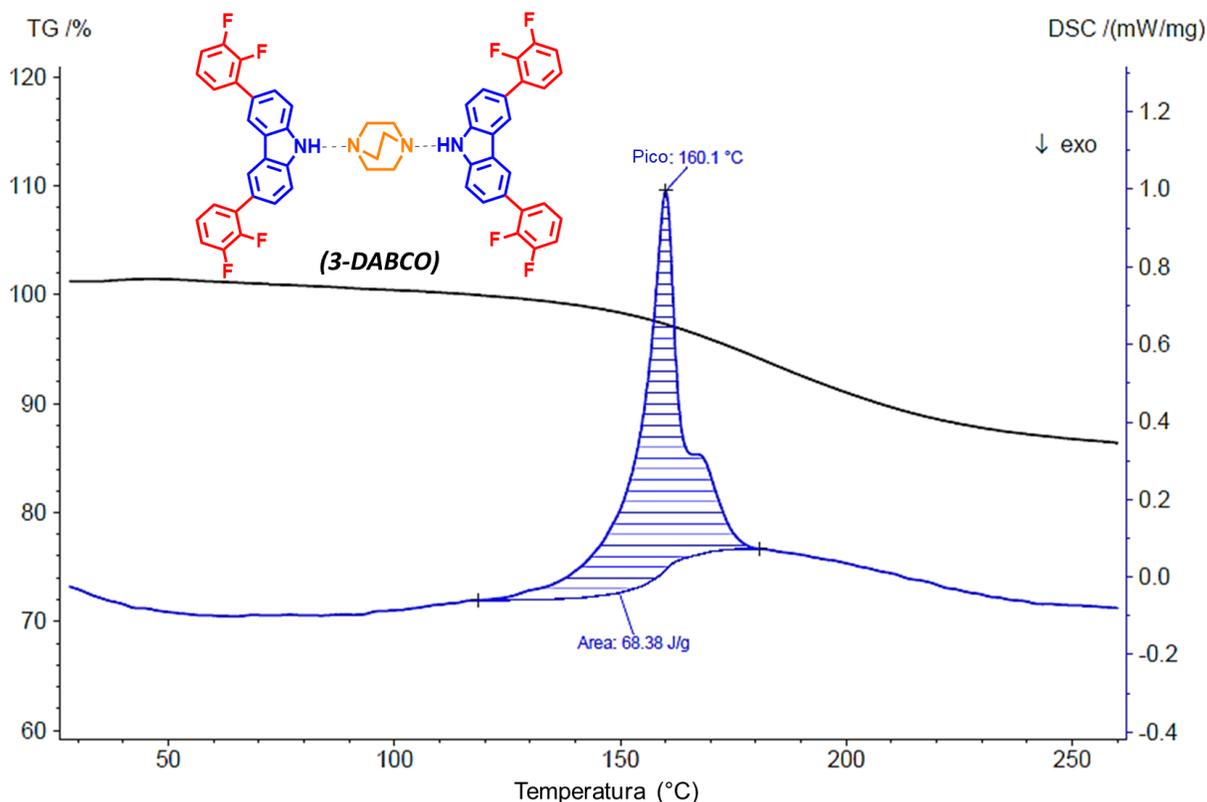


Figura 32. Curvas de TGA (línea negra) y DSC (línea azul) de la mezcla (3-DABCO)

La **Figura 32** muestra los resultados de los análisis térmicos realizados a la mezcla sólida (3-DABCO) (DSC, línea azul y TGA, línea negra). En ésta se puede observar la presencia de una endoterma cuyo máximo yace en 160 °C. Esta temperatura es cercana a la de fusión del DABCO (156 – 159 °C), la razón de la diferencia de temperaturas es debido a las interacciones que éste tiene con el coformador (3) en la mezcla sólida. Si se aumenta la temperatura, se puede apreciar que la endoterma termina en 180 °C aproximadamente.

La estructura postulada del cocrystal formado, que consiste en dos moléculas de coformador (3) con una molécula de DABCO, tiene una fórmula molecular $(C_{24}H_{13}NF_4)_2 \cdot C_6H_{12}N_2$, con una masa molar de 894 g/mol. En la curva de TGA se puede apreciar que a partir de 160 °C y hasta 195 °C hay una pérdida de masa de 12%, la cual se puede atribuir a la pérdida de una molécula de DABCO, cuya contribución en masa a la estructura postulada es de 112 g/mol, valor que corresponde a un 12.52% de la masa total de la estructura. Dicho coformador posee una temperatura de ebullición de 174 °C. La notable diferencia de temperaturas entre la ebullición de DABCO y la pérdida total del mismo es una evidencia del cambio en las propiedades fisicoquímicas de los componentes individuales cuando son involucrados en un proceso de cocrystalización.

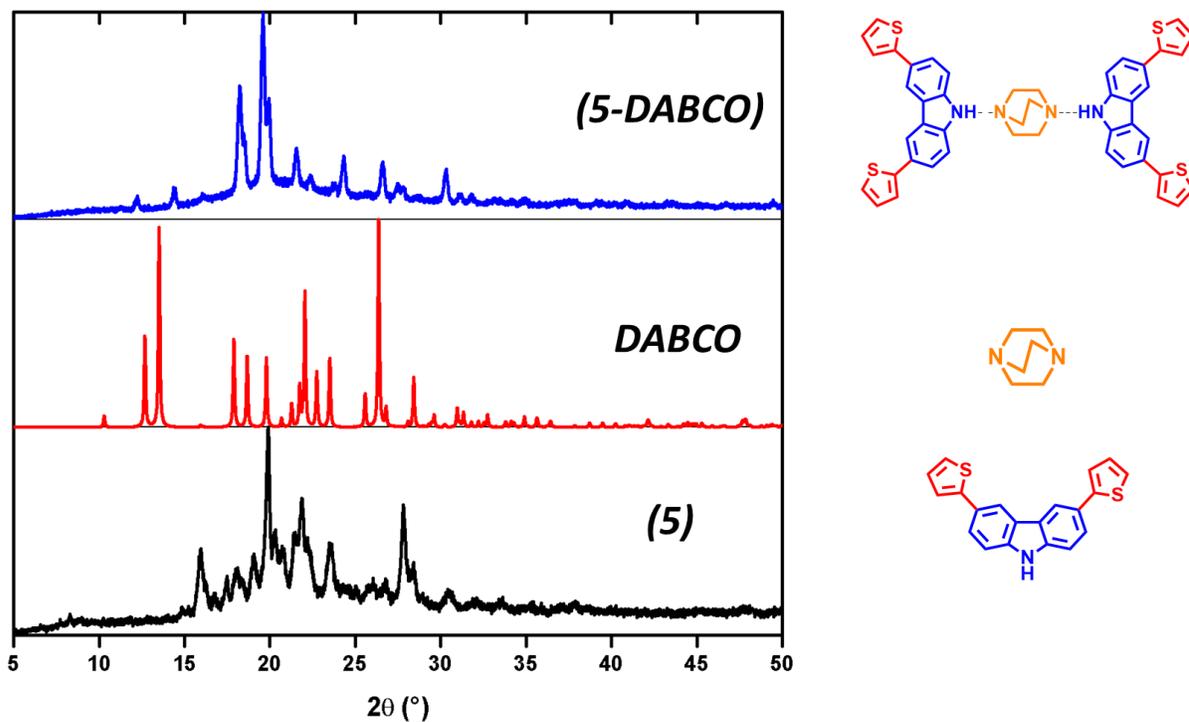


Figura 33. Difractogramas comparativos de la cocrystalización del compuesto (5)

El compuesto **(5)** presentó particularidades antes y después de la mecosíntesis. Inicialmente es notable la presencia de una estructura cristalina bien definida, con picos de difracción marcados entre 15 y 30°. Sin embargo, es notable el componente amorfo del sólido, observación derivada del ensanchamiento de los picos de difracción en esa misma área.

A través de la mecosíntesis con DABCO es muy notoria la conversión de fase, la desaparición de picos correspondientes al compuesto **(5)** es clara, a pesar de la persistencia de algunos picos de difracción que presenta la estructura del DABCO a 27°. Este es un ejemplo de la utilidad de los cocrystalos en distintos ámbitos, en los cuales se emplean estructuras que presentan baja cristalinidad y la conversión de éstas hacia sólidos con una cristalinidad mayor.



Parte VII. Estudios de dinámica intramolecular mediante Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido

La caracterización de máquinas moleculares emplea distintas técnicas analíticas, como la espectroscopía infrarroja, la espectroscopía de fluorescencia, espectroscopía UV-vis, entre otras. Una técnica analítica, conocida por ser de las más poderosas en la elucidación de la dinámica de las máquinas moleculares artificiales, es la Resonancia Magnética Nuclear. Para la construcción de máquinas moleculares en estado sólido, hay técnicas especializadas y basadas en la RMN, que nos permiten evaluar la dinámica dentro de estructuras en fases condensadas, como los sólidos. Una de esas técnicas analíticas son los experimentos de RMN de carbono-13 en estado sólido.

La resonancia magnética nuclear en disolución es una técnica que permite elucidar no sólo la conectividad de las entidades químicas en análisis (mediante su desplazamiento químico), sino también la simetría de la molécula dadas ciertas equivalencias químicas y magnéticas de los compuestos. En estado sólido, esta similitud de análisis se mantiene. Además, la resonancia magnética de sólidos no sólo es sensible a las interacciones intramoleculares, sino también a arreglos cristalinos diferentes, pues un cambio en el arreglo periódico espacial puede dar lugar a distintas señales (anisotropía del desplazamiento químico).

Como se abordó en la *Parte VI* de este trabajo, se construyeron nuevas estructuras cristalinas, constituidas de agregados moleculares ensamblados mediante enlace de hidrógeno entre las moléculas sintetizadas y estudiadas en las partes *I* y *II*, y moléculas con capacidad de recepción de enlace de hidrógeno, como lo son el DABCO y BIPY. La discriminación entre los compuestos que serían estudiados en el estado sólido fue sistemática: se evaluaron características de solubilidad de componentes en varios disolventes, el carácter energético del enlace NH en la estructura del carbazol, y con esto, la disposición del protón en ese grupo funcional para formar enlaces de hidrógeno con otras moléculas. Fue entonces, que la caracterización en el estado sólido de los cocrystal formados (mediante difracción de rayos X de polvos) reveló que el cocrystal (**3-DABCO**) presentó las características más sobresalientes respecto a formación de una nueva fase cristalina. Asimismo, en los experimentos previos la interacción entre las dos entidades fue



evidente, tanto por la disposición del protón, como por la afinidad de interacción con moléculas receptoras, especialmente el DABCO.

Bajo estas condiciones, se emplearon dos experimentos con los cuales se pudiera demostrar que, además de la construcción de cocristales, estos presentan dinámica dentro de la estructura cristalina. Uno de los experimentos realizados fue el ^{13}C (CP – MAS) (*Cross – Polarization Magic-Angle Spinning*).

Para tener una comparativa entre el estado sólido y la disolución, se realizó un experimento de RMN de ^{13}C en disolución de CDCl_3 del sólido obtenido por molienda y también el obtenido por CP-MAS. La comparativa de la **Figura 34** muestra que la señal de DABCO coincide casi perfectamente con el desplazamiento químico exhibido en disolución. La zona aromática no cambia de manera sustancial su desplazamiento químico, aunque sí la forma de las señales. Con este argumento, se propone que la forma de interacción presente en el sólido es la exhibida por una estructura con arquitectura propia de un rotor de tipo supramolecular.

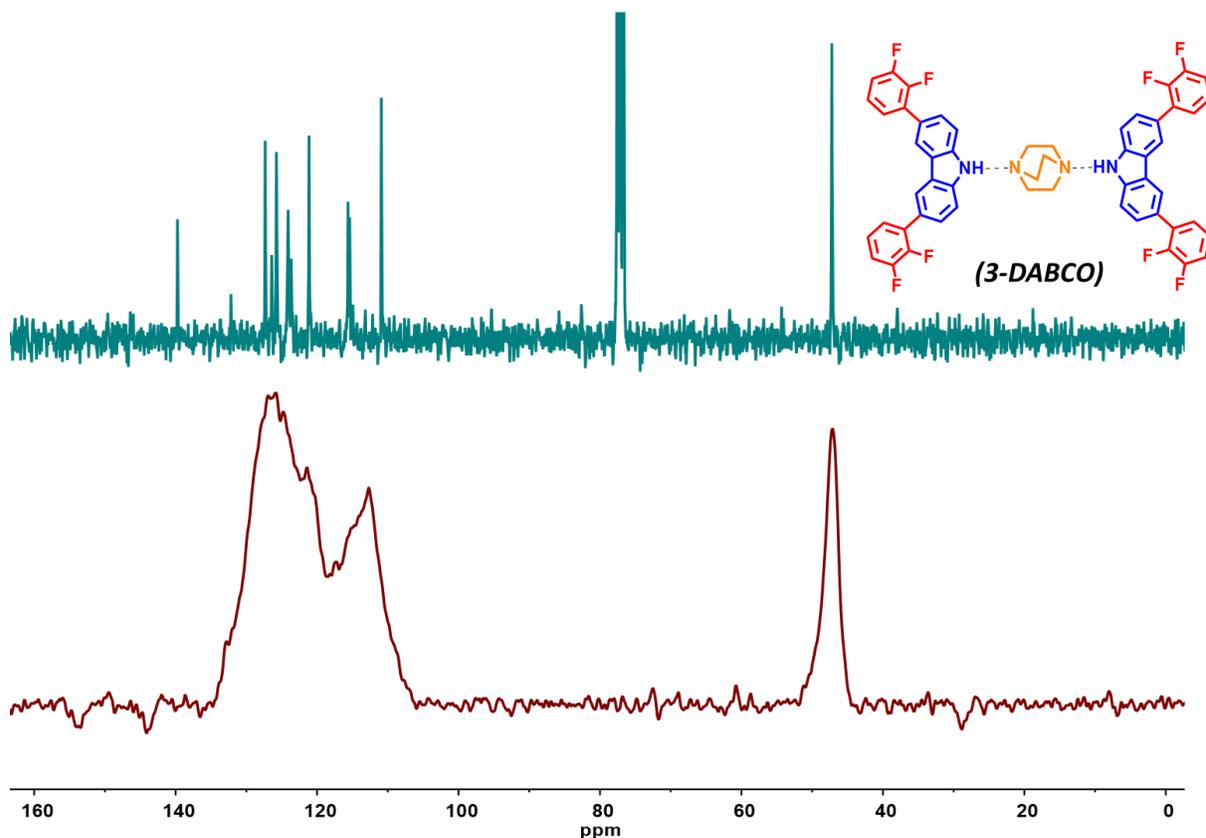


Figura 34. ARRIBA: Espectro de RMN – ^{13}C del cocrystal (3-DABCO) (CDCl_3 , 75 MHz), ABAJO: Espectro de RMN – ^{13}C CP-MAS



En los espectros se observan dos zonas en las cuales se presentan señales intensas. Estas dos zonas corresponden a los carbonos de los anillos aromáticos de la estructura del compuesto **(3)**, a un desplazamiento químico entre 135 y 110 ppm, y a los carbonos en el fragmento de DABCO, en un desplazamiento químico de 46.7 ppm. Por otro lado, se observa del mismo espectro de CP-MAS, que la zona hacia la cual yacen los carbonos aromáticos de las moléculas de **(3)** se ve ensanchada de una forma muy importante. Este fenómeno se debe a que, en estado sólido, las moléculas muestran el promedio de todas las orientaciones.

El experimento en el estado sólido no presentó diferencias representativas con respecto de la señal de DABCO, lo que indica que hay una equivalencia de los carbonos en dicha molécula. Se puede argumentar que la isotropía de la señal de DABCO es debida a una equivalencia de interacción de enlace de hidrógeno, por ambos átomos de nitrógeno.

Dada la observación de las características estructurales del cocrystal, mediante CP-MAS, se empleó un experimento adicional llamado Desfase Dipolar (*Dipolar Dephasing*, por sus siglas en inglés). Este experimento de RMN – ^{13}C en estado sólido se utiliza para registrar las señales debidas únicamente a carbonos cuaternarios, con lo que las señales debidas a metilos, metilenos y metinos no son registradas en el FID. El espectro obtenido de este experimento se muestra en la **Figura 35**.

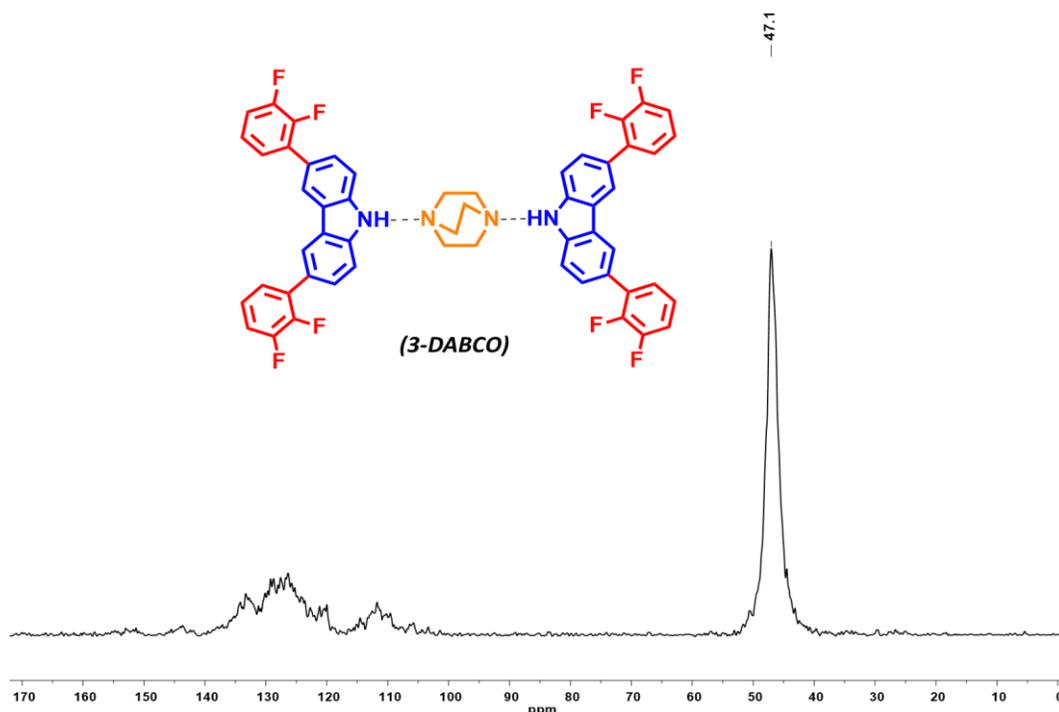


Figura 35. Espectro de RMN – ^{13}C “Dipolar Dephasing” del cocrystal **(3-DABCO)**



Como se ha mencionado, el experimento Dipolar Dephasing anula las señales debidas a carbonos no cuaternarios, sin embargo, después de realizado el experimento puede notarse que la señal de DABCO persiste con una intensidad prácticamente inalterada, con respecto del obtenido mediante CP – MAS y del obtenido en disolución de CDCl_3 . Este efecto tiene lugar debido a que una reorientación rápida del fragmento central (DABCO) tiene lugar, con lo que el desfase dipolar no tiene ningún efecto sobre los carbonos de este fragmento, lo que permite concluir que se obtuvo un cocristal anfidinámico.



5 Conclusiones

"In life, unlike chess, the game continues after checkmate"

Isaac Asimov



El desarrollo de este trabajo ha permitido establecer una conexión con los conceptos de máquinas moleculares, estado sólido, química supramolecular y cocristales. Los resultados obtenidos en este trabajo han permitido arribar a las siguientes conclusiones:

- A) La síntesis de compuestos con sustituyentes en las posiciones 3 y 6 del carbazol se llevó a cabo mediante metodologías comunes en laboratorios de química orgánica, con reactivos de relativo bajo costo y con equipamiento clásico. Estas condiciones fueron clave para la síntesis de seis compuestos derivados de carbazol con estas características.
- B) La disposición del protón en la posición 9 del carbazol se ve influenciada por las características de los sustituyentes como electrodonador o electroatractor, en las posiciones 3 y 6. Esta conclusión se deriva de los análisis mediante espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear y soportada con modelos computacionales a través de mapas de potencial electrostático.
- C) La interacción supramolecular de enlace de hidrógeno es posible en disolución con moléculas con buena capacidad de aceptación de enlace, como el DABCO y BIPY, además puede ser estudiada mediante RMN de ^1H en CDCl_3 .
- D) El enlace de hidrógeno constituye una interacción directora durante el proceso de cocrystalización entre las moléculas sintetizadas y los coformadores DABCO y BIPY, además de que permite construir cristales anfidinámicos.
- E) Se ha realizado la síntesis y demostración de la dinámica de un nuevo rotor supramolecular en estado sólido (**3-DABCO**). Este hecho sugiere que bajo condiciones específicas y planeadas se puede realizar la construcción de estructuras cristalinas con características deseadas, como lo marcan los preceptos de la ingeniería de cristales.



Perspectivas

A partir de los conocimientos obtenidos y de los cimientos construidos gracias a este trabajo de investigación, se esperan realizar más estudios para obtener información detallada acerca de la frecuencia de rotación, además de demostrar y caracterizar la dinámica de otros posibles cocrisales con estas características.

Además, con las bases sentadas se pueden estudiar otros tipos de máquinas moleculares, tanto supramoleculares como covalentes, con enlaces de hidrógeno como constituyentes de las partes esenciales móviles de una máquina molecular, así como un medio de control del movimiento que pueden presentar.



6 Sección experimental

“If you want to find the secrets of the universe, think in terms of energy, frequency and vibration”

Nikola Tesla



6.1 Materiales y métodos

Todos los reactivos se obtuvieron de la compañía Sigma – Aldrich™ y fueron utilizados sin purificación previa. En las reacciones en las cuales fue necesario el uso de THF anhidro se realizó una destilación usando Na metálico como agente desecante y benzofenona como indicador.

6.1.1 Aislamiento y purificación de productos

En los procedimientos que implican cromatografía en columna como método de purificación, sílica gel (malla 230 – 400, poro promedio de 60 Å) fue utilizada como fase estacionaria, además de mezclas de hexano/acetato de etilo y hexano/diclorometano como fase móvil; previo a su uso, el hexano utilizado fue filtrado a través de una columna con sílica gel (malla 70 – 230).

El avance de las reacciones efectuadas se realizó mediante cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés), se emplearon placas de aluminio de 2x3.5 cm, recubiertas con una capa de sílica gel de 0.20 mm de espesor, la cual contenía un indicador fluorescente (60 GF₂₅₄ – Merck). Además, se utilizó solución de Seebach como revelador auxiliar.

6.1.2 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C se obtuvieron a través de los espectrofotómetros Jeol Eclipse y Bruker Fourier, ambos con una radiofrecuencia de 300 MHz. Los disolventes utilizados fueron CDCl₃ o DMSO-*d*₆, según se indica en los espectros obtenidos. Los desplazamientos químicos (δ) son expresados en partes por millón (ppm) respecto a las señales residuales de los disolventes mencionados. Las constantes de acoplamiento (*J*) son expresadas en Hertz (Hz). Las asignaciones de señales se interpretan bajo la notación mostrada en el apartado de “Abreviaturas y acrónimos”.

6.1.3 Espectrometría de masas de alta resolución.

Los espectros de masas de alta resolución fueron adquiridos en un espectrómetro Jeol The AccuTOF JMS–T100LC, a través de la técnica de Análisis Directo en Tiempo Real (DART, por sus siglas en inglés), se empleó polietilenglicol 600 (PEG-600) como estándar interno.



6.1.4 Espectroscopía de infrarrojo.

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrómetro FT-IR Bruker Tensor – 27, equipado con un dispositivo ATR con punta de diamante a una temperatura de 25 °C y con una región de infrarrojo comprendida entre 4000 y 300 cm^{-1} .

6.1.5 Difracción de rayos X de monocristal.

Los patrones de difracción de monocristal fueron obtenidos en un difractómetro Bruker APEX – II CCD, con radiación $\text{MoK}\alpha$ de 0.71073 Å. Las estructuras fueron resueltas mediante métodos directos y los datos fueron refinados mediante el uso del software SHELXL 4.8.6. Todos los átomos distintos a hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente.

6.1.6 Difracción de rayos X de polvos.

Los análisis de difracción de rayos X de polvos se llevaron a cabo en un difractómetro Bruker D2 PHASER con radiación $\text{CuK}\alpha$ de 1.5418 Å, con filtro de Níquel, características de operación: 30 kV y 10 mA, con una configuración θ - θ . El intervalo de barrido (2θ) fue de 5 a 50°, con un tamaño y tiempo de paso de 0.01° y 0.25 s., respectivamente.

6.1.7 Resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C CPMAS en estado sólido fueron adquiridos en un espectrofotómetro Jeol modelo ECZ600R de 600 MHz, campo magnético de 14.09 T, a la frecuencia de operación de 150.91 MHz con desacoplamiento de ^1H , sonda de 3.2 mm, tiempo de contacto para polarización cruzada de 2 ms y frecuencia de giro (MAS) de 15 kHz.

6.1.8 Análisis térmicos

Los análisis térmicos fueron realizados en un equipo de análisis simultáneo TGA-DSC Netzsch modelo STA 449 F3 Jupiter, velocidad de calentamiento de 10 °C/min bajo atmósfera de nitrógeno en crisol de Aluminio, en un intervalo de temperaturas de 25 a 400 °C para compuestos no fluorados, y de 25 a 300 °C para compuestos fluorados.



6.2 Procedimientos generales de síntesis de compuestos.

6.2.1 **Procedimiento I:** Método general para acoplamientos cruzados C-C mediante una reacción de tipo Suzuki

En un matraz fondo redondo de dos bocas de 50 mL equipado con un refrigerante y agitación, se adicionaron las cantidades mencionadas de 3,6-diyodo-9H-carbazol (**7**), Pd(PPh₃)₂Cl₂ y la cantidad mencionada del ácido borónico o del éster pinacol del ácido borónico correspondiente. Posteriormente, el sistema fue sellado, se agregaron tolueno, etanol y diisopropilamina o trietilamina; la mezcla se burbujeó por 10 minutos con nitrógeno y se calentó hasta una temperatura de 85 °C. Una vez que se alcanzó la temperatura, se adicionó 1 mL de una disolución acuosa de K₂CO₃ o de Cs₂CO₃ y se continuó la agitación por 6 horas. Pasado el tiempo, se evaporó la mezcla de disolventes utilizada, el sólido remanente se soportó en sílica gel y el compuesto deseado se purificó por cromatografía en columna.

6.2.2 **Procedimiento II:** Método general para acoplamientos C-C mediante una reacción de tipo Heck

En un matraz fondo redondo de dos bocas de 50 mL equipado con un refrigerante y agitación, se adicionaron las cantidades mencionadas de 3,6-diyodo-9H-carbazol (**7**), Pd(PPh₃)₂Cl₂ y de K₂CO₃. Posteriormente, el sistema se selló y fueron agregados tolueno, etanol y diisopropilamina. El disolvente fue burbujeado y el sistema degasificado con nitrógeno por 15 minutos. El matraz fue calentado a una temperatura de 85 °C. Se adicionó la cantidad marcada del alqueno apropiado y se continuó la agitación a temperatura constante por 8 horas. Al término del tiempo, se adicionó una solución saturada de NH₄Cl, la mezcla fue filtrada y lavada con diclorometano frío y posteriormente con agua fría.



6.2.3 Procedimiento III: Método general para la formación de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos a través de una reacción de cicloadición [3+2] tipo Huesgen

En un frasco vial de 25 mL, equipado con agitador, se colocaron las cantidades mencionadas del alquino terminal desprotegido (obtenido mediante el **Procedimiento VI**), CuSO_4 y (+)-Ascorbato de sodio. Se adicionó una mezcla (4:1) de *t*-BuOH/ H_2O como disolvente. Posteriormente, el frasco vial fue sellado, degasificado con nitrógeno por 10 minutos y cubierto de la luz. Después de la degasificación, se adicionó la cantidad adecuada de azida orgánica y se dejó reaccionar por 26 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, el sólido obtenido es filtrado y lavado con agua y etanol frío.

6.2.4 Procedimiento IV: Método general para la yodación de carbazol en posiciones 3 y 6.

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 mL equipado con un refrigerante y agitación, se adicionaron las cantidades marcadas de 9*H*-carbazol, KIO_3 y KI. Posteriormente, se adicionó ácido acético glacial, el sistema fue sellado, purgado con nitrógeno y sometido a calentamiento (con agitación) hasta alcanzar 80 °C. Se continuó la agitación a temperatura constante por 40 minutos. Pasado este tiempo a la mezcla se le agregó una disolución saturada de Na_2SO_3 , se obtuvo un precipitado que fue filtrado al vacío y lavado con agua, hecho esto, el sólido fue recristalizado de etanol.

6.2.5 Procedimiento V: Método general para el acoplamiento cruzado C-C a través de una reacción de Sonogashira

En un matraz fondo redondo de una boca de 50 mL equipado con agitador magnético, se colocaron las cantidades señaladas de 3,6-diyodo-9*H*-carbazol (**7**), CuI y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. El sistema fue sellado, degasificado con nitrógeno, adicionados THF anhidro y diisopropilamina. Se dejó reaccionar por 3 minutos y después fue agregada la cantidad marcada de etiniltrimetilsilano, se continuó la agitación por una hora a temperatura ambiente. Al concluir el tiempo de reacción, el disolvente fue evaporado, el sólido remanente fue soportado en sílica gel y el compuesto deseado se purificó mediante cromatografía en columna.



6.2.6 **Procedimiento VI:** Método general para la desprotección de alquinos terminales a través de una desililación mediada por base

En un matraz fondo redondo de una boca de 50 mL equipado con agitador magnético, se colocó la cantidad marcada del alquino protegido por grupos trimetilsilano (obtenido a través del **Procedimiento V**). Se selló el matraz y se degasificó con nitrógeno. Se adicionaron 10 mL de una disolución saturada de K_2CO_3 en metanol y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 2 horas. El sólido obtenido se filtró al vacío y se lavó con agua fría.

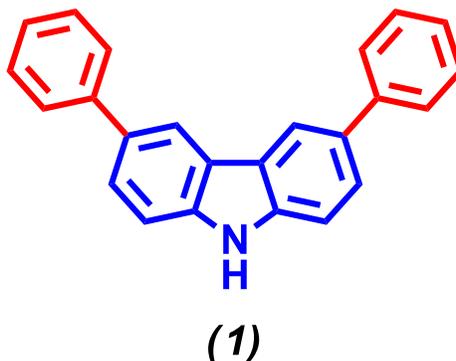
6.2.7 **Procedimiento VII:** Método general para la síntesis de cocrisales a través de una síntesis mecánica asistida por disolvente

En un mortero de ágata, se colocaron las cantidades mencionadas de los compuestos propuestos como estatores **(1)** - **(6)**, y la cantidad apropiada del compuesto coformador (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o 4,4'-bipiridina). Se adicionó una gota de THF anhidro y se realizó una molienda de la mezcla sólida con ayuda del pistilo de ágata. La molienda se continuó por un tiempo de 30 minutos y se colocó el sólido formado en un vial de vidrio. La caracterización de los cocrisales formados se realizó mediante difracción de rayos X de polvos y análisis térmicos para estudiar la estabilidad térmica, como se indica en la *Discusión de resultados* y en la sección *Materiales y métodos*.



6.3 Síntesis de compuestos derivados de carbazol

3,6-difenil-9H-carbazol (1)

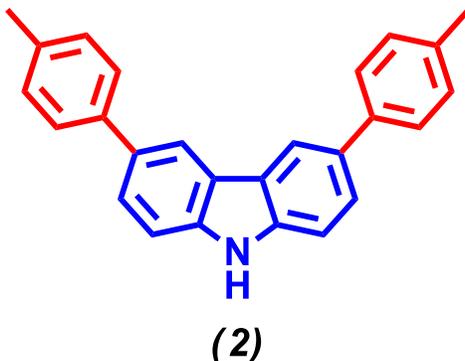


La síntesis del compuesto **(1)** se llevó a cabo mediante el **Procedimiento I**, que describe la metodología para un acoplamiento C-C a través de una reacción de tipo Suzuki. Se utilizaron las siguientes cantidades de reactivos: 0.500 g de 3,6-diiodo-9H-carbazol **(7)** (1.19 mmol, 1 eq.), 0.436 g de ácido fenilborónico (3.58 mmol, 3 eq.), 0.042 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.06 mmol, 0.05 eq.), 1 mL de una disolución 2 mol/L de K₂CO₃, 1 mL de diisopropilamina, 8 mL de tolueno y 0.8 mL de etanol. La mezcla de reacción se trató de acuerdo con el procedimiento antes mencionado, el producto deseado fue purificado mediante cromatografía en columna, se usaron mezclas de hexanos como fase móvil para dicho propósito. El producto puro se obtuvo como un sólido de color blanco (0.190 g, 50%, p.f. 178 – 180 °C).

- **IR** (KBr/pastilla, cm⁻¹): 3418, 3032, 2924, 2853, 1601, 1475, 1283, 1238, 822, 761, 697.
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.53 – 7.35 (m, 6H), 7.55 – 7.33 (m, 8H).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 142.2, 139.6, 133.3, 128.9, 127.5, 126.7, 125.8, 124.2, 119.1, 111.1.
- **EMAR** (DART): *m/z* [C₂₄H₁₈N]⁺, calculado 320.14392, encontrado 320.14463, |Δ(*m/z*)| (ppm): 2.20.



3,6-di(*p*-tolil)-9*H*-carbazol (2)

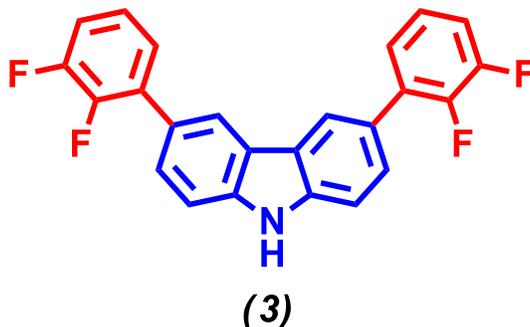


El compuesto **(2)** se sintetizó mediante el uso del **Procedimiento I**, se usaron las siguientes cantidades de reactivos: 0.400 g de 3,6-diyodo-9*H*-carbazol (**7**) (0.95 mmol, 1 eq.), 0.389 g de ácido *p*-tolilborónico (2.86 mmol, 3 eq.), 0.034 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.05 mmol, 0.05 eq.), 1 mL de una disolución 2 mol/L de K₂CO₃, 1 mL de diisopropilamina, 8 mL de tolueno y 0.8 mL de etanol. La mezcla de reacción se trató de acuerdo con el procedimiento antes mencionado, el producto deseado fue purificado mediante cromatografía en columna, se usaron mezclas de hexanos como fase móvil para dicho propósito. El producto puro fue obtenido como un sólido de color blanco (0.148 g, 48%, p.f. 203 – 205 °C).

- **IR** (ATR, cm⁻¹): 3391, 2917, 2854, 1605, 1480, 1462, 1234, 803, 603, 519.
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.69 – 7.46 (m, 8H), 7.30 (d, 4H, *J* = 7.8 Hz), 2.43 (s, 6H).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 139.4, 139.3, 136.3, 133.2, 129.6, 127.3, 125.6, 124.1, 118.8, 111.0, 21.2.
- **EMAR** (DART): *m/z* [C₂₆H₂₂N]⁺, calculado 348.17522, encontrado 348.17455, |Δ(*m/z*)| (ppm): 1.94.



3,6-bis(2,3-difluorofenil)-9H-carbazol (3)

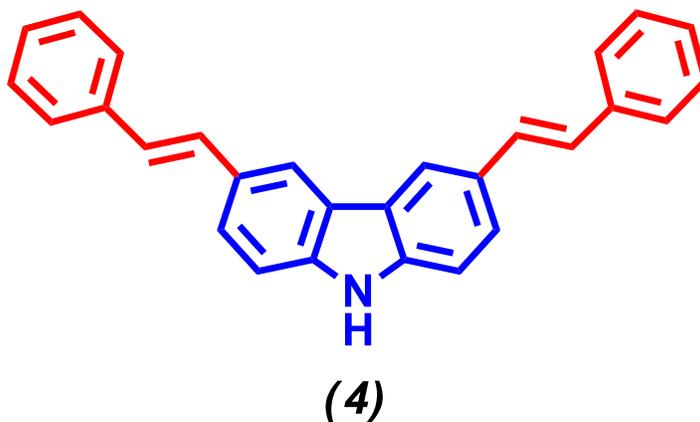


El compuesto **(3)** se sintetizó mediante el uso del **Procedimiento I**, se usaron las siguientes cantidades de reactivos: 0.500 g de 3,6-diyodo-9H-carbazol **(7)** (1.19 mmol, 1 eq.), 0.564 g de ácido 2,3-fluorofenilborónico (3.57 mmol, 3 eq.), 0.042 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.06 mmol, 0.05 eq.), 1 mL de una disolución 2 mol/L de K₂CO₃, 1 mL de diisopropilamina, 8 mL de tolueno y 0.8 mL de etanol. La mezcla de reacción se trató de acuerdo con el procedimiento antes mencionado, el producto deseado fue purificado mediante cromatografía en columna, se usaron mezclas de hexanos como fase móvil para dicho propósito. El producto puro se obtuvo como un sólido de color hueso (0.126 g, 52%, p.f. 143 – 145 °C).

- **IR** (KBr/pastilla, cm⁻¹): 3478, 2923, 1609, 1477, 1260, 897, 770.
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.28 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.64 (dt, 2H, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 4H).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 151.9 (dd, *J* = 238, 13.6 Hz), 148.1 (dd, *J* = 237.3, 12.9), 139.7, 132.2 (d, *J* = 10.2 Hz), 127.3, 126.5, 125.8, 124.1, 123.6, 121.1, 115.5 (d, *J* = 17.4 Hz), 110.9.
- **EMAR** (DART): *m/z* [C₂₄H₁₄F₄N]⁺, calculado 392.10624, encontrado 392.10818, |Δ(*m/z*)| (ppm): 4.95.



3,6-di((E)-estiril)-9H-carbazol (4)

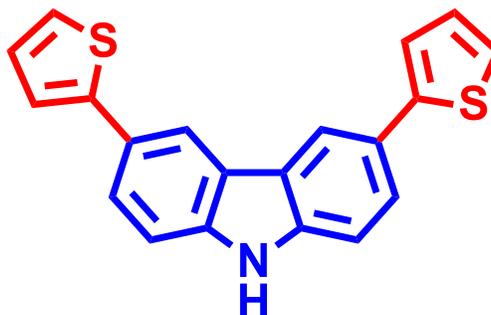


Este compuesto **(4)** fue sintetizado a partir del **Procedimiento II** para acoplamientos C-C a través de una reacción de tipo Heck. Se utilizaron las siguientes cantidades de reactivos en esta síntesis: 0.500 g de 3,6-diyodo-9H-carbazol **(7)** (1.19 g mmol, 1 eq.), 0.273 g de estireno (2.62 mmol, 2.2 eq.), 0.042 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0.660 g de K₂CO₃ (4.77 mmol, 4 eq.), 8 mL de tolueno, 0.8 mL de etanol y 1 mL de diisopropilamina. El compuesto fue filtrado y lavado con diclorometano y agua; el producto final se obtuvo como un sólido de coloración grisácea y de apariencia fina (0.310 g, 70%, p.f. 277 – 281 °C (determinado por DSC)).

- **IR** (KBr/pastilla, cm⁻¹): 3432, 3036, 1596, 1470, 1249, 965, 818, 696, 595.
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.45 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.69 (dd, 2H, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 7.62 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz), 7.50 – 7.37 (m, 8H), 7.29 – 7.23 (m, 4H).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 140.0, 137.7, 129.6, 128.8, 128.2, 127.0, 126.1, 125.5, 125.0, 122.9, 118.6, 111.4.
- **EMAR** (DART): *m/z* [C₂₈H₂₂N]⁺, calculado 372.17522, encontrado 372.17556, |Δ(*m/z*)| (ppm): 0.90.



3,6-bis(2-tiofenil)-9H-carbazol (5)



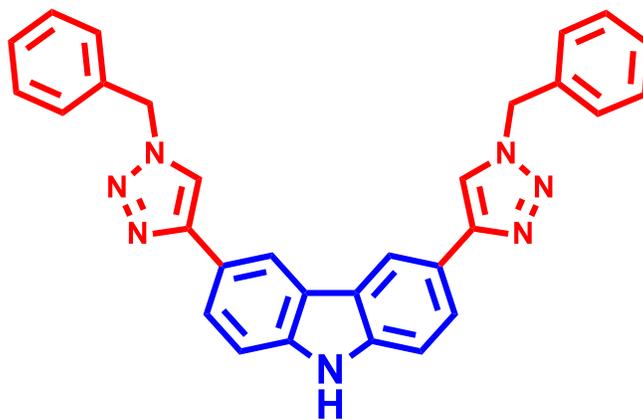
(5)

La síntesis de este compuesto (5) fue realizada mediante el Procedimiento I, para acoplamiento C-C mediante una reacción de tipo Suzuki. Fueron utilizadas las siguientes cantidades de reactivos: 0.500 g de 3,6-diiodo-9H-carbazol (7) (1.19 mmol, 1 eq.), 0.752 g de 4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3.57 mmol, 3 eq.), 0.042 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.06 mmol, 0.05 eq.), 1 mL de una disolución 2 mol/L de K₂CO₃, 1 mL de diisopropilamina, 8 mL de tolueno y 0.8 mL de etanol. La mezcla de reacción fue tratada como se marca en la metodología, el compuesto deseado fue purificado por cromatografía en columna, se utilizaron mezclas de hexanos como fase móvil para dicho propósito. El compuesto se obtuvo como un sólido de coloración amarillo pálido (0.237 g, 60%, p.f. 151 -153 °C).

- **IR** (KBr/pastilla, cm⁻¹): 3391, 3099, 3067, 2924, 1606, 1484, 1424, 1288, 1238, 803, 688, 603.
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.41 – 7.27 (m, 6H), 7.13 (dd, 2H, *J* = 5.1, 3.5 Hz).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 145.6, 139.5, 128.2, 126.7, 125.0, 124.0, 123.8, 122.4, 118.0, 111.2.
- **EMAR** (DART): *m/z* [C₂₀H₁₄NS₂]⁺, calculado 332.05677, encontrado 332.05831, |Δ(*m/z*)| (ppm): 4.64.



3,6-bis(bencil-1*H*-1,2,3-triazo-4-il)-9*H*-carbazol (6) ⁵⁴



(6)

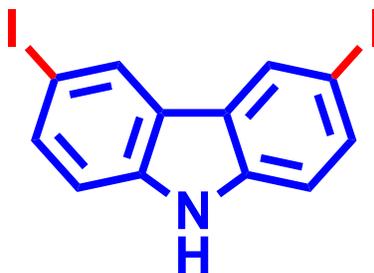
El compuesto (6) fue sintetizado mediante el uso del Procedimiento III, en el cual se describe la metodología para la formación de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos, catalizada por Cu(I). Se utilizaron las siguientes cantidades de reactivos: 0.500 g de 3,6-dietinil-9*H*-carbazol (9) (2.32 mmol, 1 eq.), 0.681 g de bencilazida (5.11 mmol, 2.2 eq.), 0.148 g de CuSO₄ (0.93 mmol, 0.4 eq.), 0.092 g de (+)-L-ascorbato de sodio (0.46 mmol, 0.2 eq.) y 7 mL de una mezcla (4:1) *t*-BuOH/H₂O. El sólido obtenido fue lavado con agua y etanol. Al final del procedimiento se recuperó un sólido de coloración anaranjada/café (0.559 g, 50%, p.f. >250 °C).

- **IR** (KBr/pastilla, cm⁻¹): 3263, 3101, 1612, 1455, 1444, 1428, 1315, 1265, 1055, 809, 719, 691.
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO – *d*₆) δ: 11.88 (s, 1H), 9.07 (d, 4H, *J* = 21.9 Hz), 8.36 (d, 2H, 8.7 Hz), 7.99 – 7.82 (m, 12H), 6.10 (s, 4H), 3.80 (s, 2H).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO – *d*₆) δ: 147.9, 139.9, 136.1, 128.8, 128.1, 127.9, 123.5, 122.8, 121.7, 120.4, 117.2, 111.4, 53.0.
- **EMAR** (DART): *m/z* [C₃₀H₂₄N₇]⁺, calculado 482.20932, encontrado 482.20712, |Δ(*m/z*)| (ppm): 4.55.

⁵⁴ Bennington, M., Feltham, H., Brooker, S., *Dalton Trans.* **2017**, 46, 4696



3,6-diyodo-9H-carbazol (7)



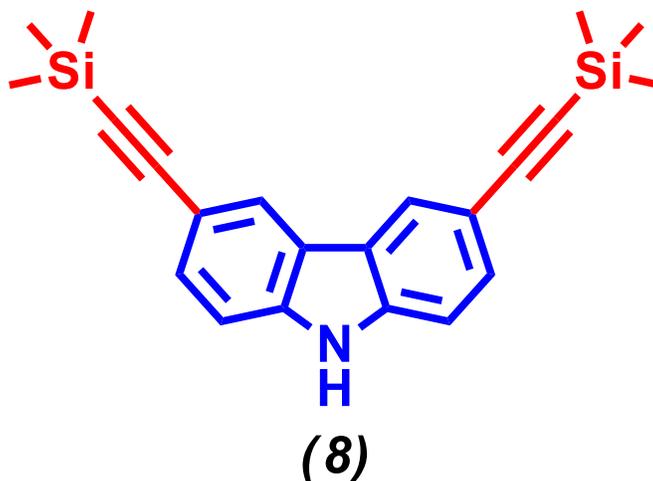
(7)

El compuesto **(7)** fue sintetizado mediante la aplicación del Procedimiento IV. Se utilizaron las siguientes cantidades de reactivos: 0.500 g de 9H-carbazol (2.99 mmol, 1 eq.), 0.650 g de KI (3.9 mmol, 1.3 eq.), 0.650 g de KIO₃ (3.03 mmol, 1 eq.) y 10 mL de ácido acético glacial. El sólido obtenido se recupera en forma de cristales pequeños de coloración grisácea (0.878 g, 70%, p.f. 209 – 211 °C).

- **IR** (ATR, cm⁻¹): 3410, 1867, 1736, 1560, 818, 418.
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.56 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.66 (dd, 2H, *J* = 8.5, 1.7 Hz), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.5).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 138.8, 134.1, 129.2, 123.9, 113.6, 81.9.
- **EMAR** (DART): *m/z* [C₁₂H₆I₂N]⁺, calculado 419.87461, encontrado 419.87560, |Δ(*m/z*)| (ppm): 2.36.



3,6-bis(trimetilsililetilinil)-9H-carbazol (8)

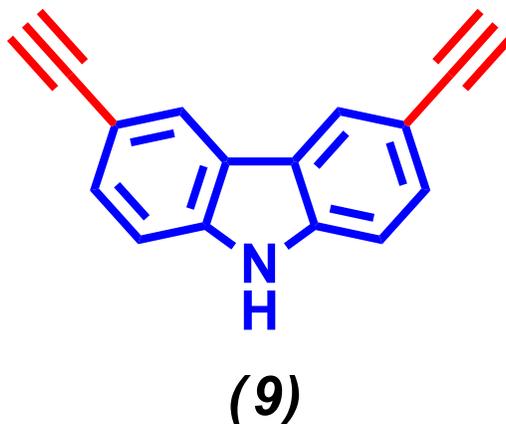


El compuesto **(8)** fue sintetizado mediante la aplicación del Procedimiento V, se utilizaron las siguientes cantidades de reactivos: 0.500 g de 3,6-diyodo-9H-carbazol **(7)** (1.19 mmol, 1 eq.), 0.042 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.06 mmol, 0.05 eq.), 0.012 g de CuI (0.06 mmol, 0.05 eq.), 0.5 mL de diisopropilamina, 8 mL de tetrahidrofurano y 0.258 g de etiniltrimetilsilano (2.62 mmol, 2.2 eq.). El compuesto fue purificado mediante cromatografía en columna, se recuperó un sólido de coloración amarillo claro (0.420 g, 98%, p.f. 219 – 221 °C).

- **IR** (ATR, cm⁻¹): 3360, 2956, 2142, 1603, 1480, 1245, 835, 757, 601.
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.53 (dd, 2H, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 0.29 (s, 18H).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 139.6, 130.3, 124.8, 122.9, 114.6, 110.7, 106.3, 92.3, 0.2.
- **EMAR** (DART): *m/z* [C₂₂H₂₆NSi₂]⁺, calculado 360.16038, encontrado 360.15876, |Δ(*m/z*)| (ppm): 4.50.



3,6-dietinil-9H-carbazol (9)



El compuesto **(9)** fue obtenido mediante el Procedimiento VI, descrito anteriormente. Se utilizaron las siguientes cantidades de reactivos: 0.500 g de 3,6-bis(trimetilsililetinil)-9H-carbazol (**8**) (1.39 mmol, 1 eq.) y 1.151 g de K_2CO_3 (8.34 mmol, 6 eq.). El sólido obtenido fue fino y de una coloración café clara (0.269 g, 90%, p.f. >250 °C).

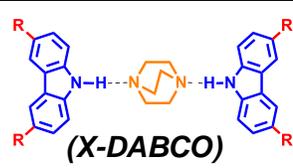
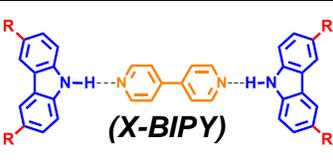
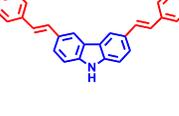
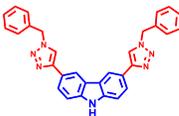
- **IR** (ATR, cm^{-1}): 3405, 3271, 2921, 1603, 1481, 1284, 1238, 814, 634, 592.
- **RMN 1H** (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.36 (s, 2H), 7.51 (s, 5H), 4.05 (s, 2H).
- **RMN ^{13}C** (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 140.1, 129.7, 124.5, 122.0, 112.1, 111.8, 84.9, 78.6.
- **EMAR** (DART): m/z $[C_{16}H_{10}N]^+$, calculado 216.08132, encontrado 216.08138, $|\Delta(m/z)|$ (ppm): 0.26.



6.4 Exploración de cocrystalizaciones mediante mecanosíntesis

Las cocrystalizaciones fueron realizadas mediante el uso de la metodología explicada en el **Procedimiento VII**. En la **Tabla 5** se muestran las cantidades del compuesto derivado de carbazol (2 equivalentes en todos los casos) y de coformador (DABCO o BIPY, 1 equivalente en todos los casos) que fueron mezcladas en el mortero de ágata.

Tabla 5. Procedimientos mecanosintéticos ejecutados para la obtención de cocrystalales

(X)	Cantidad (X)	Cantidad DABCO	Cantidad BIPY
 (1)	0.0300 g 0.094 mmol 2 equivalentes	 0.0052 g 0.047 mmol 1 equivalente	 0.0073 g 0.047 mmol 1 equivalente
 (2)	0.0300 g 0.086 mmol 2 equivalentes	0.0048 g 0.043 mmol 1 equivalente	0.0067 g 0.043 mmol 1 equivalente
 (3)	0.0300 g 0.077 mmol 2 equivalentes	0.0042 g 0.037 mmol 1 equivalente	0.0058 g 0.037 mmol 1 equivalente
 (4)	0.0300 g 0.081 mmol 2 equivalentes	0.0045 g 0.040 mmol 1 equivalente	0.0062 g 0.040 mmol 1 equivalente
 (5)	0.0300 g 0.091 mmol 2 equivalentes	0.0050 g 0.045 mmol 1 equivalente	0.0070 g 0.045 mmol 1 equivalente
 (6)	0.0300 g 0.062 mmol 2 equivalentes	0.0035 g 0.031 mmol 1 equivalente	0.0048 g 0.031 mmol 1 equivalente



7 Anexos

“Finally, we shall place the Sun himself at the center of the Universe”

Nicolaus Copernicus



ANEXO I. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C en disolución

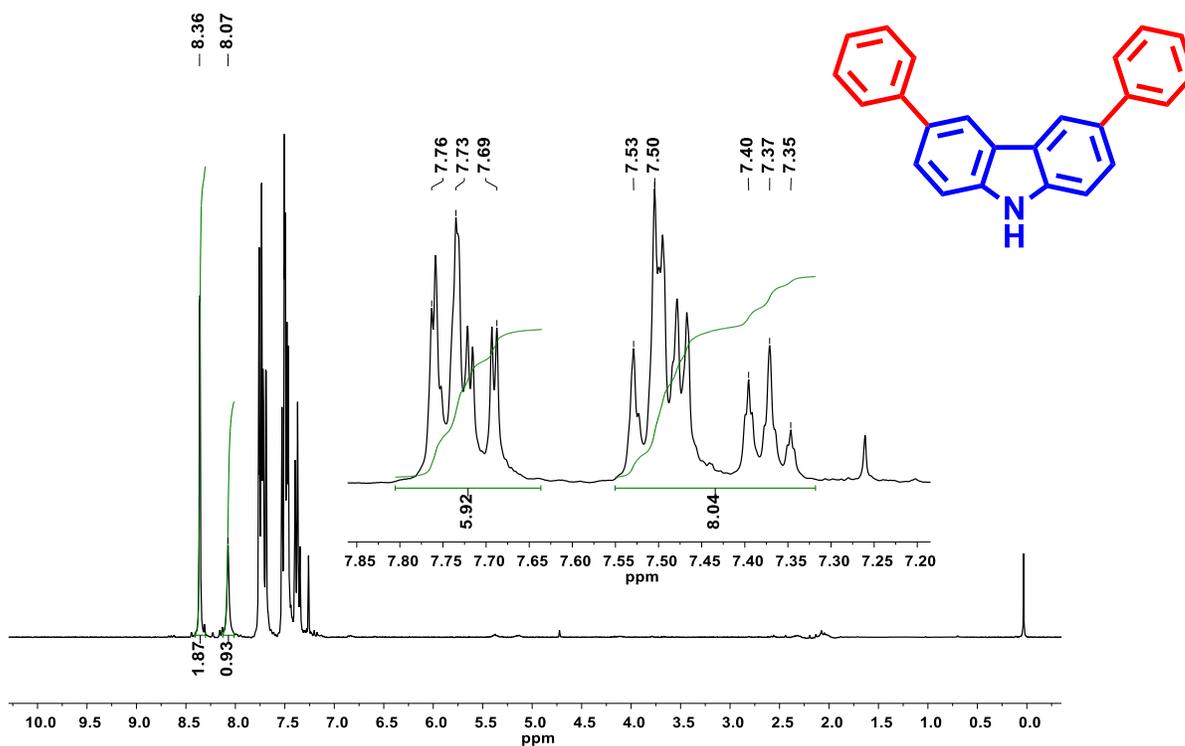


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (1) (CDCl_3 , 300 MHz)

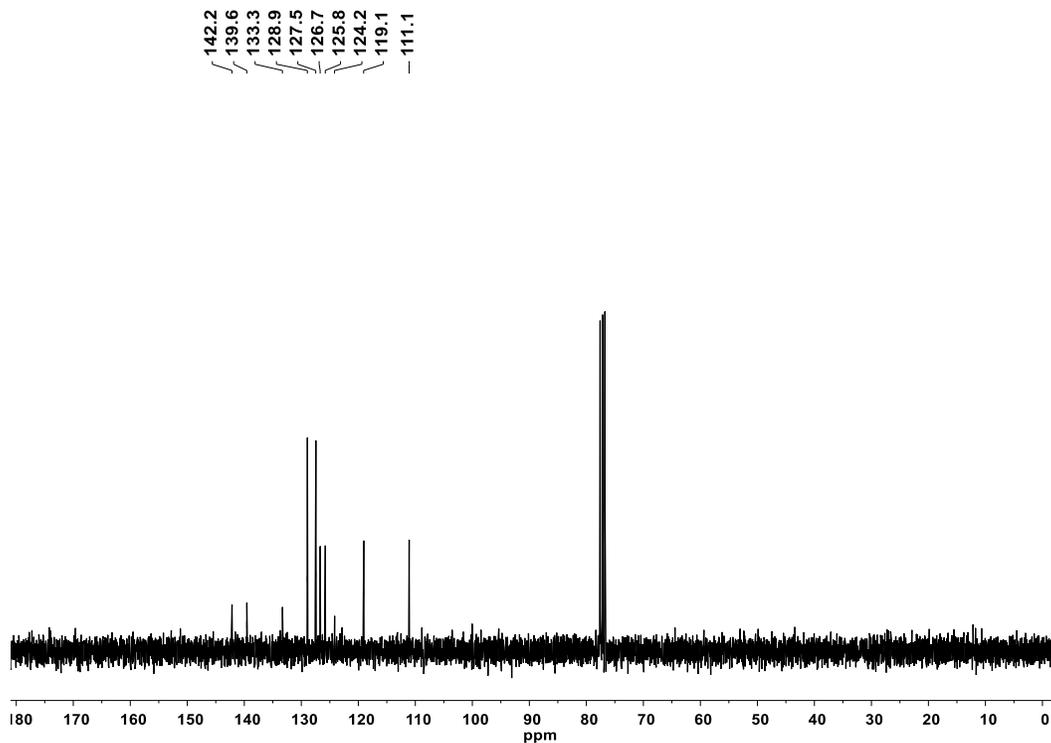


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (1) (CDCl_3 , 75 MHz)

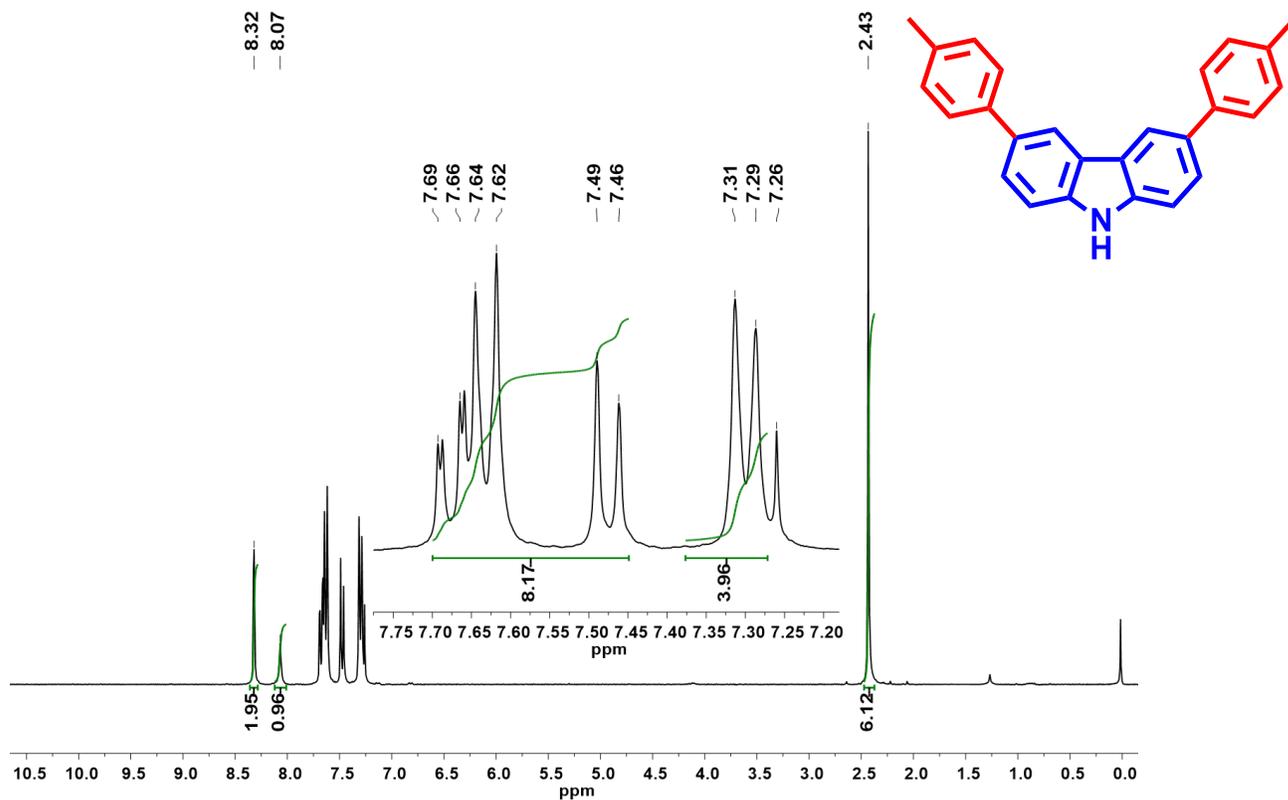


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (2) (CDCl₃, 300 MHz)

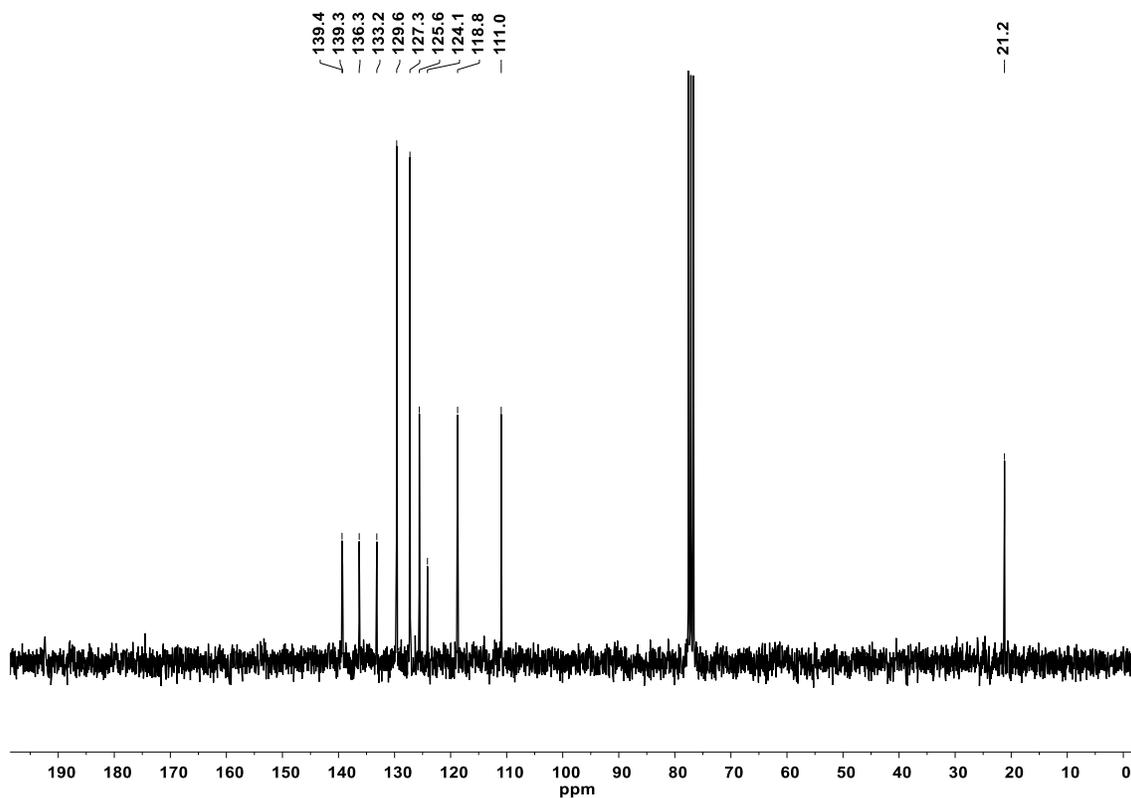


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (2) (CDCl₃, 75 MHz)

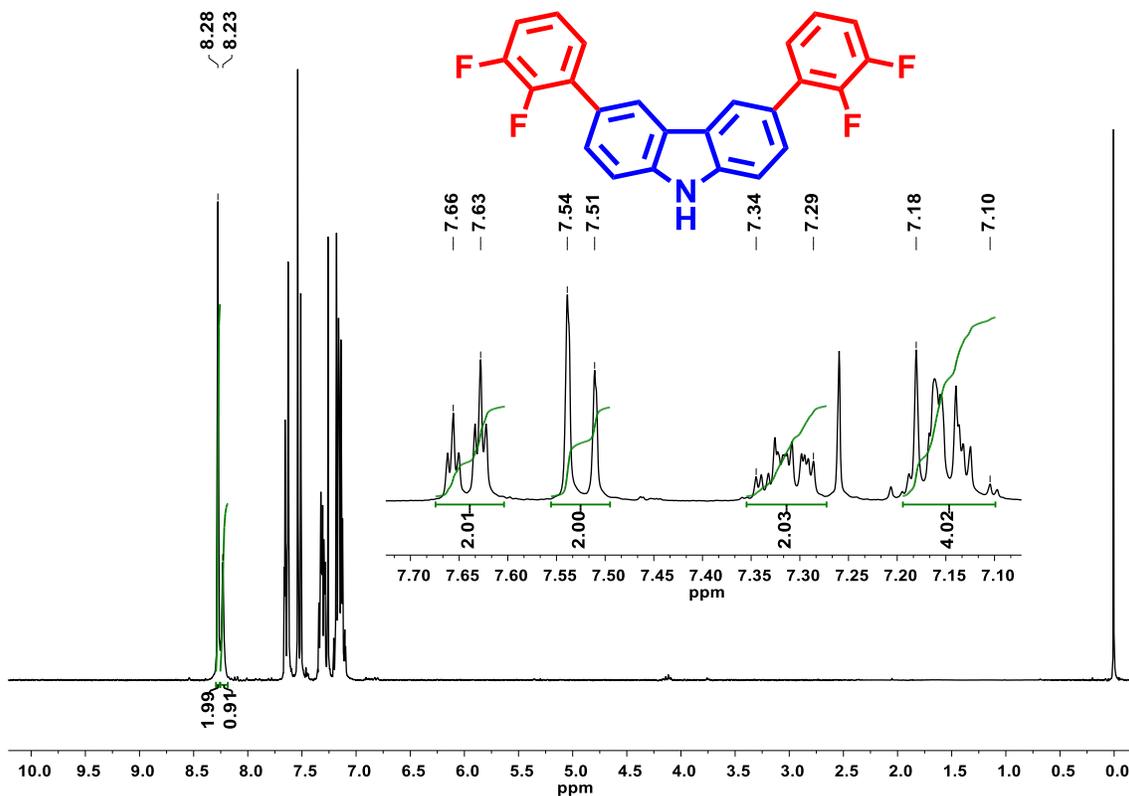


Figura 40. Espectro de RMN de ¹H del compuesto (3) (CDCl₃, 300 MHz)

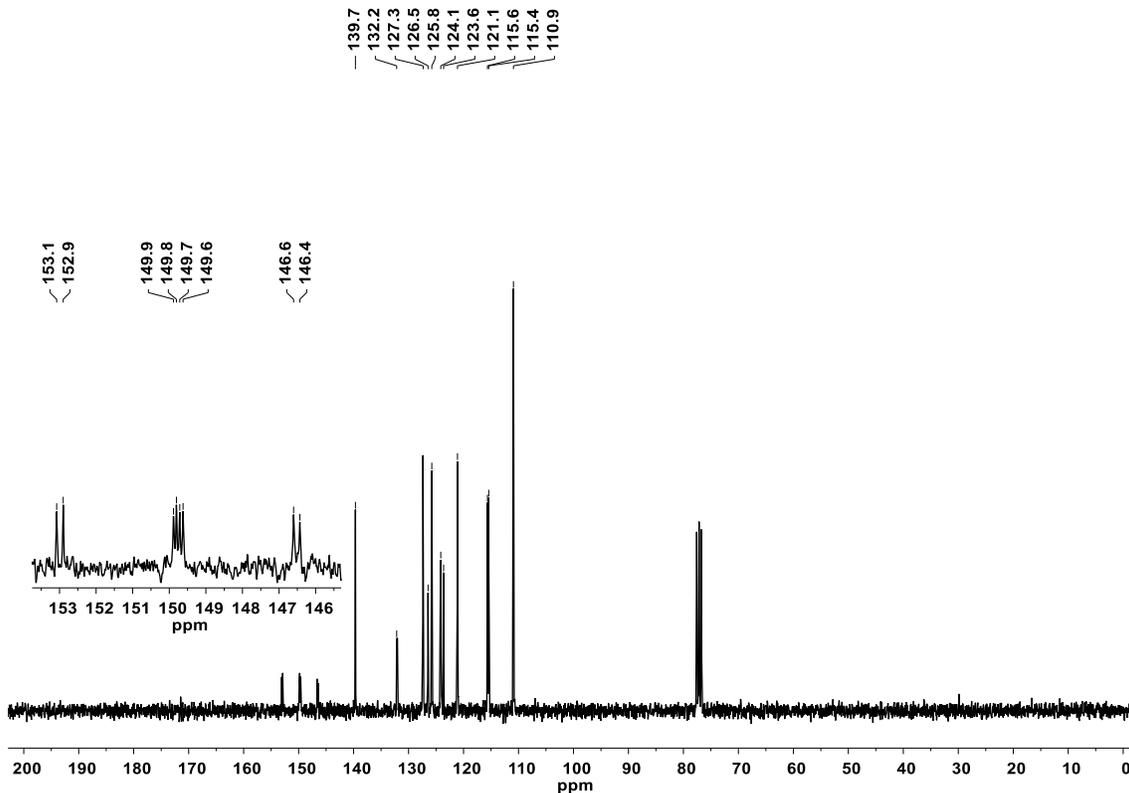


Figura 41. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto (3) (CDCl₃, 75 MHz)

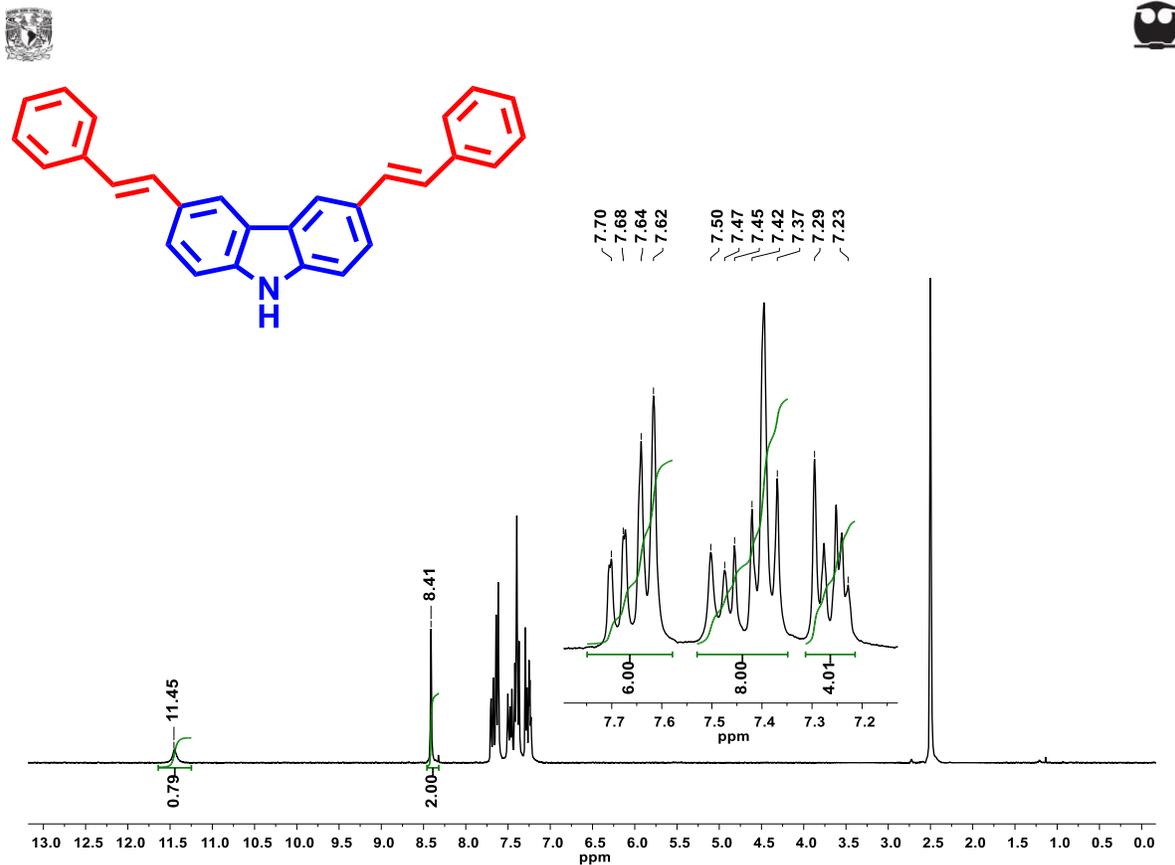


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (**4**) (DMSO – d_6 , 300 MHz)

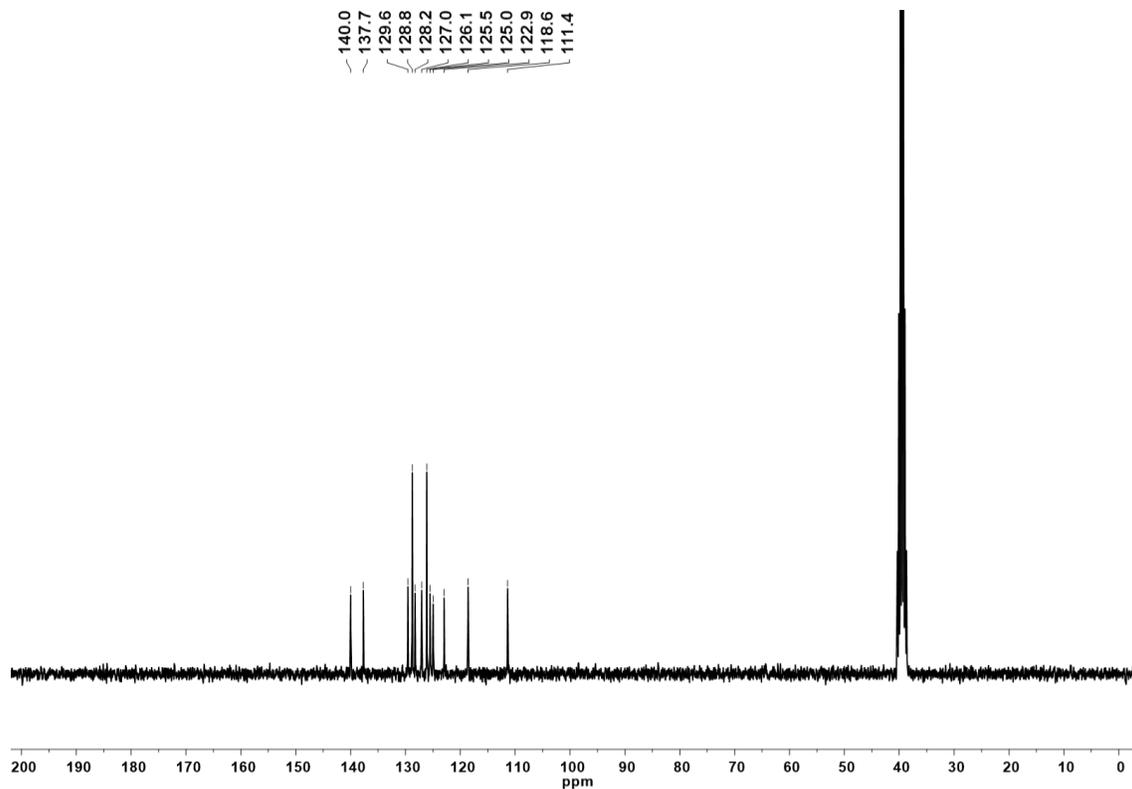


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (**4**) (DMSO – d_6 , 75 MHz)

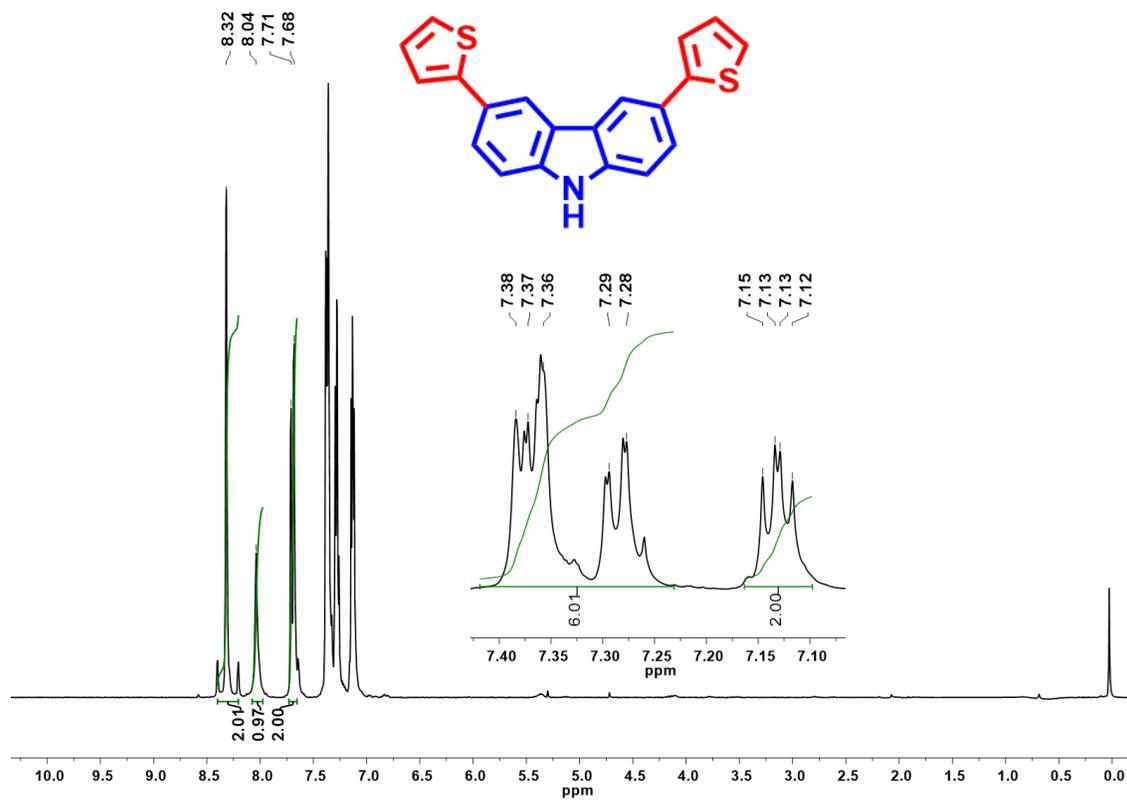


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (5) (CDCl_3 , 300 MHz)

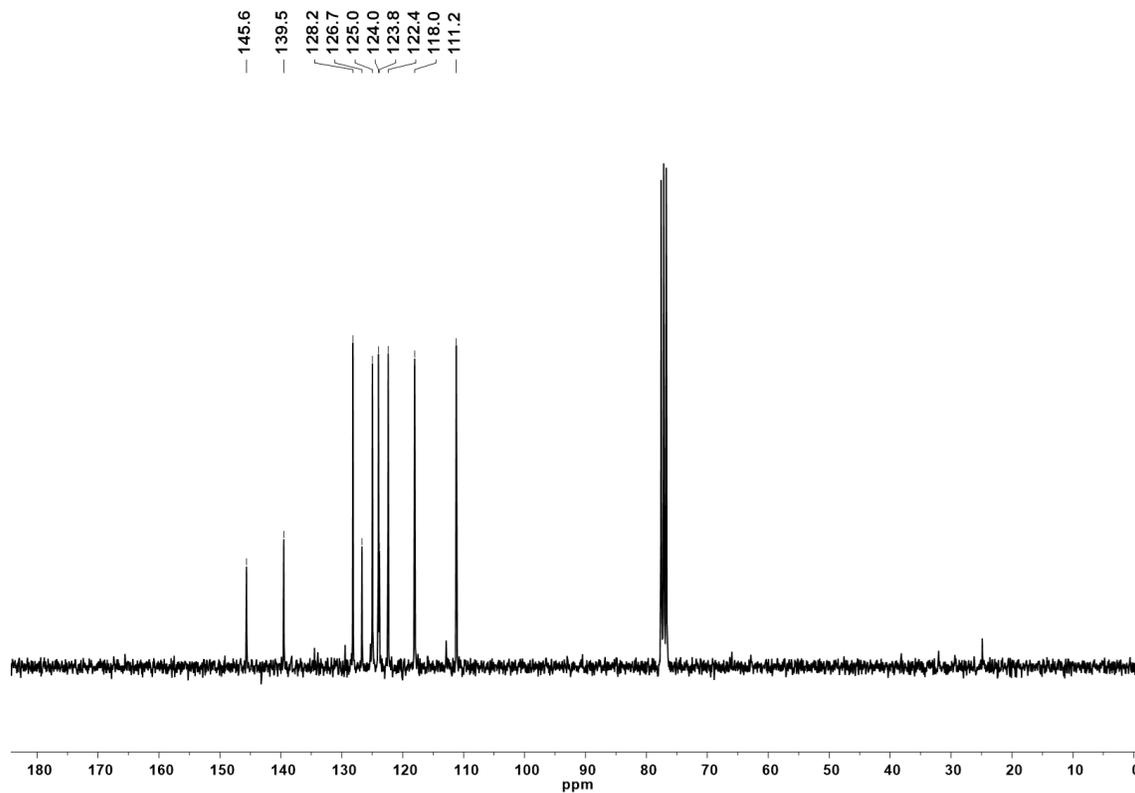


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (5) (CDCl_3 , 75 MHz)

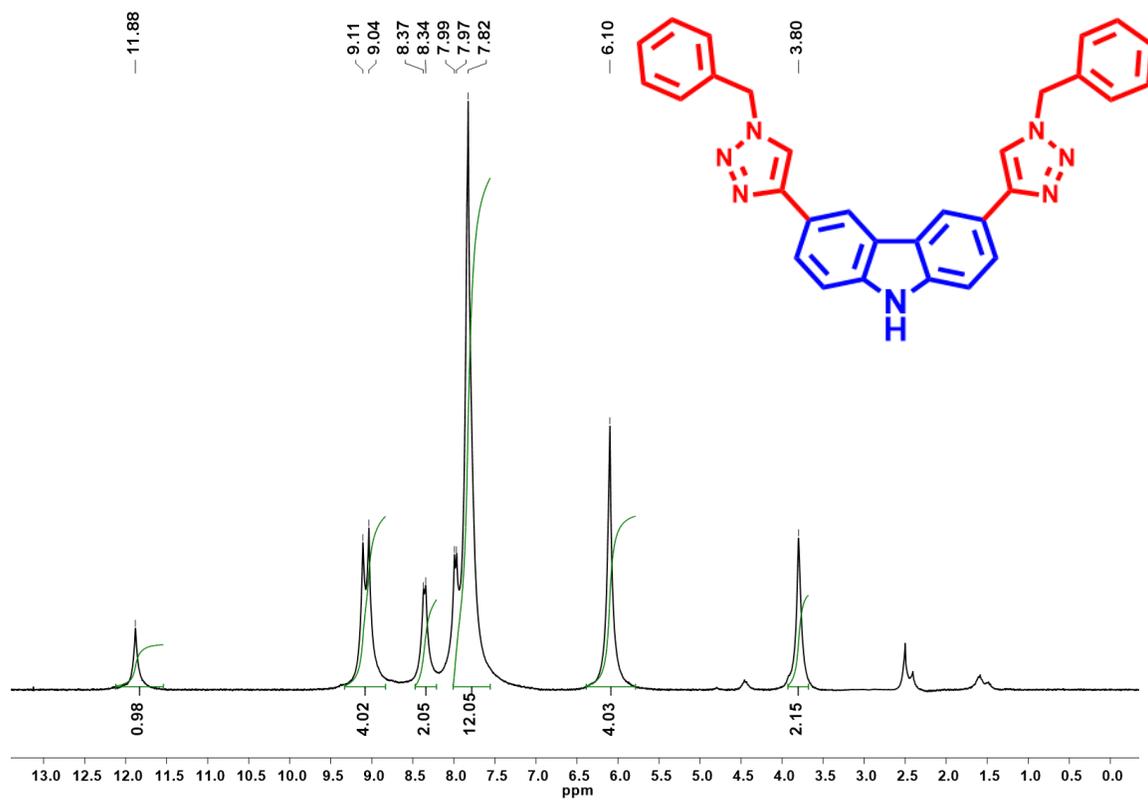


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (6) (DMSO – d_6 , 300 MHz)

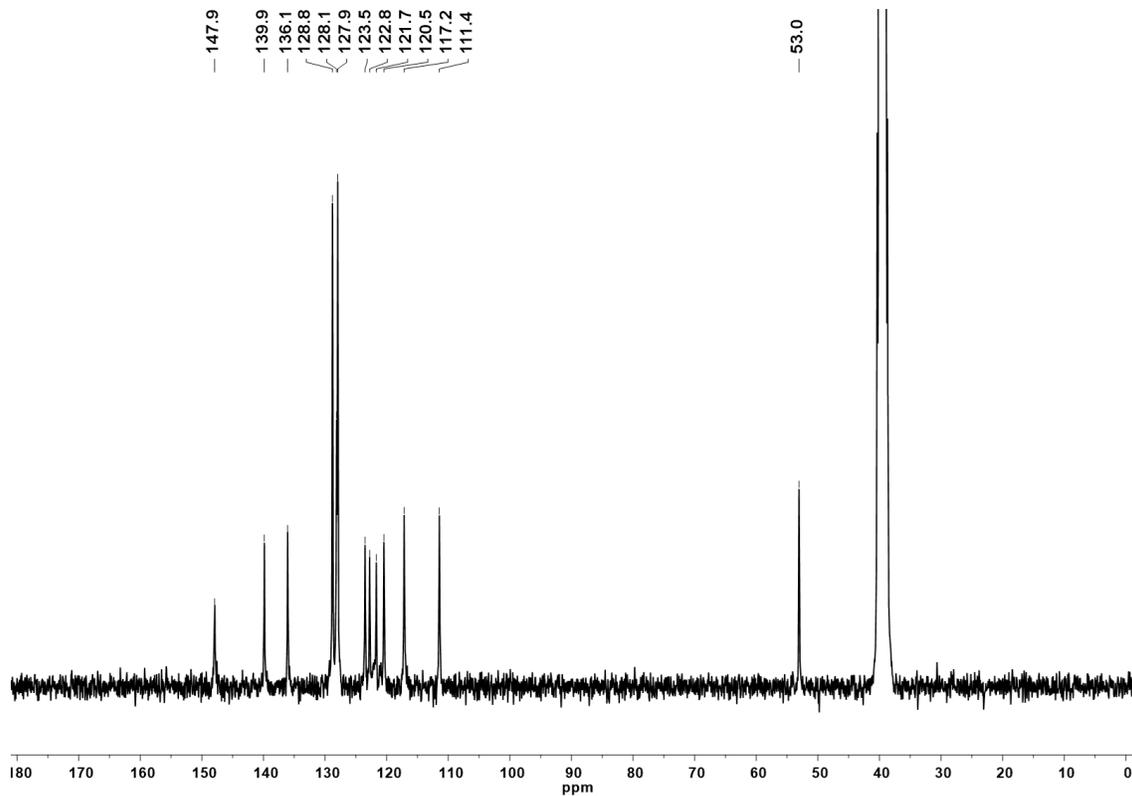


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (6) (DMSO – d_6 , 75 MHz)

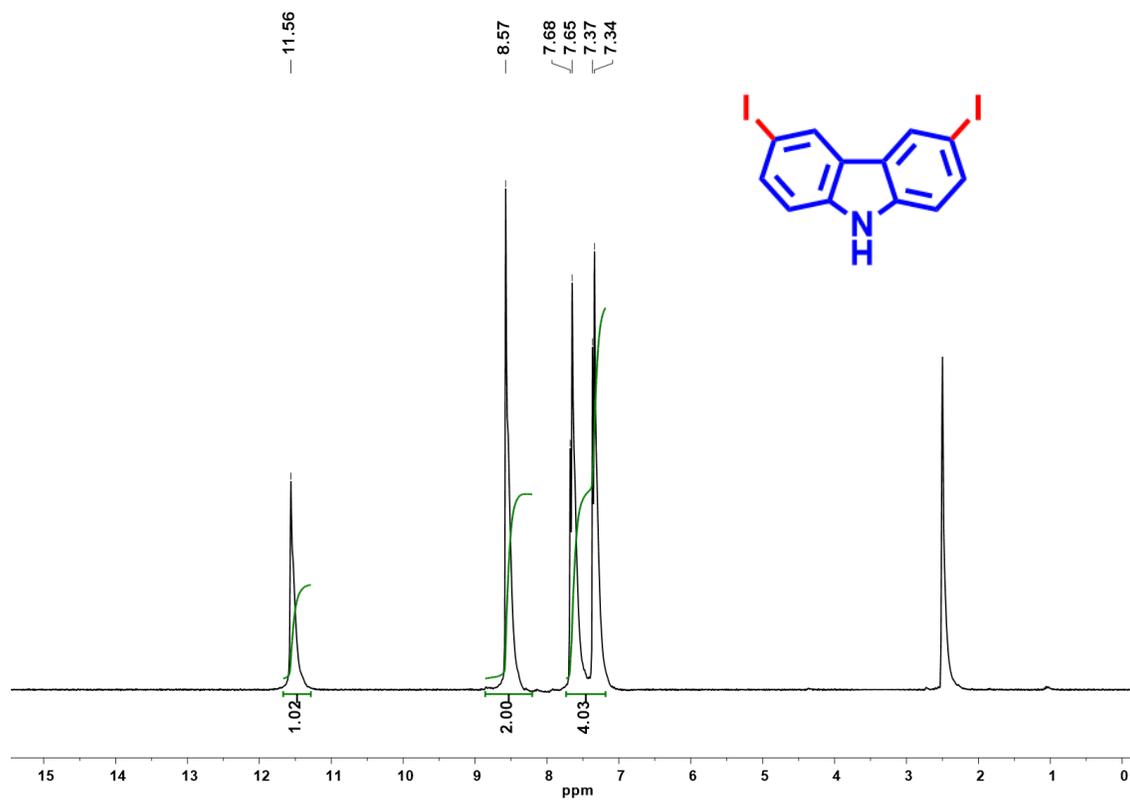


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (7) (DMSO – d_6 , 300 MHz)

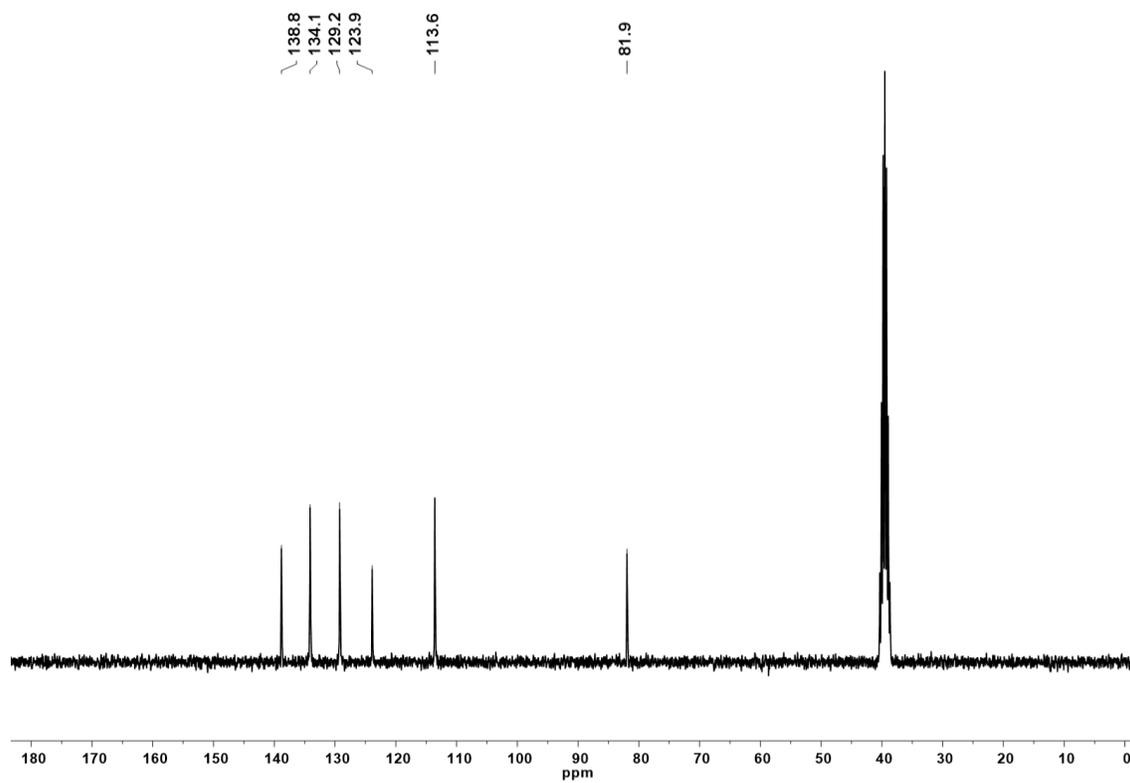


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (7) (DMSO – d_6 , 75 MHz)

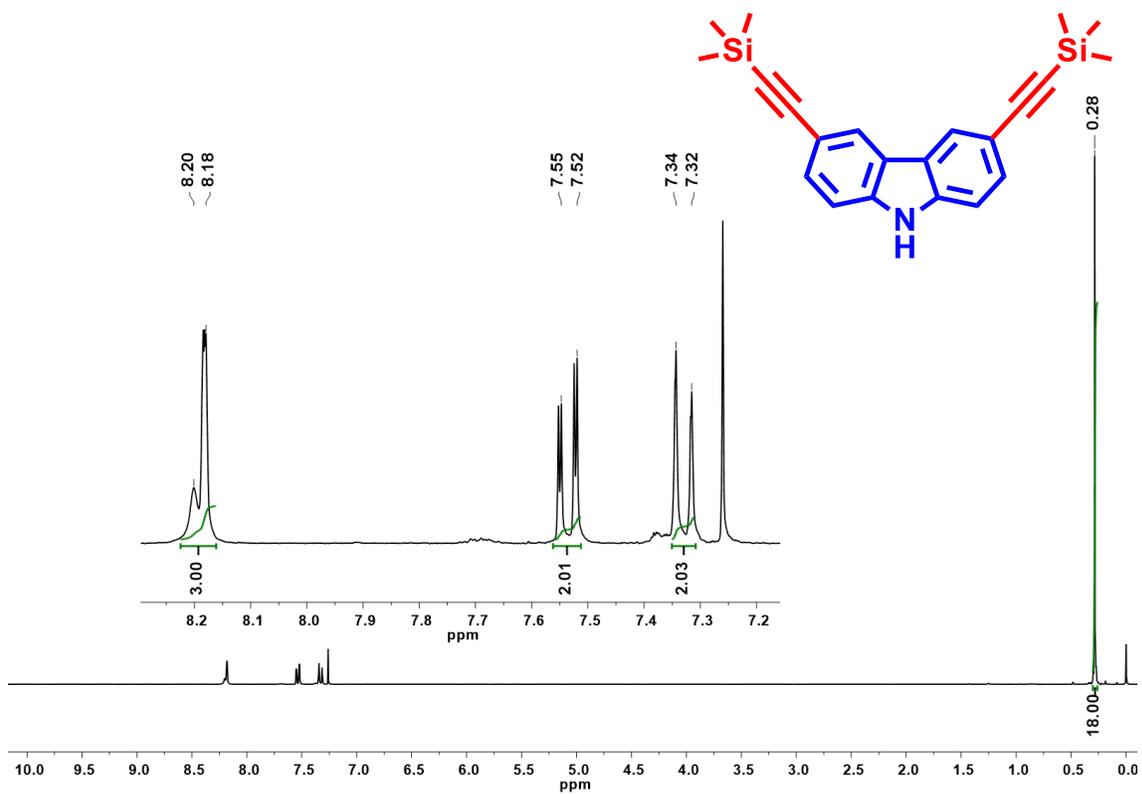


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (**8**) (CDCl_3 , 300 MHz)

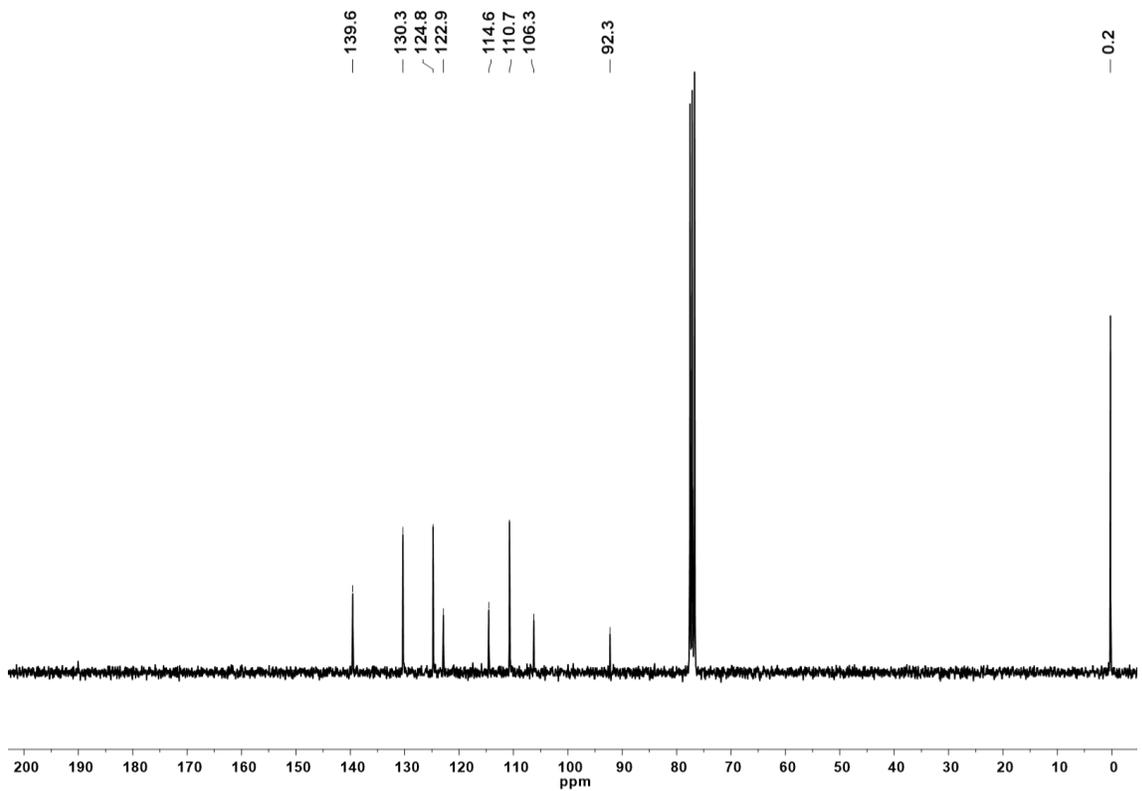


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (**8**) (CDCl_3 , 75 MHz)

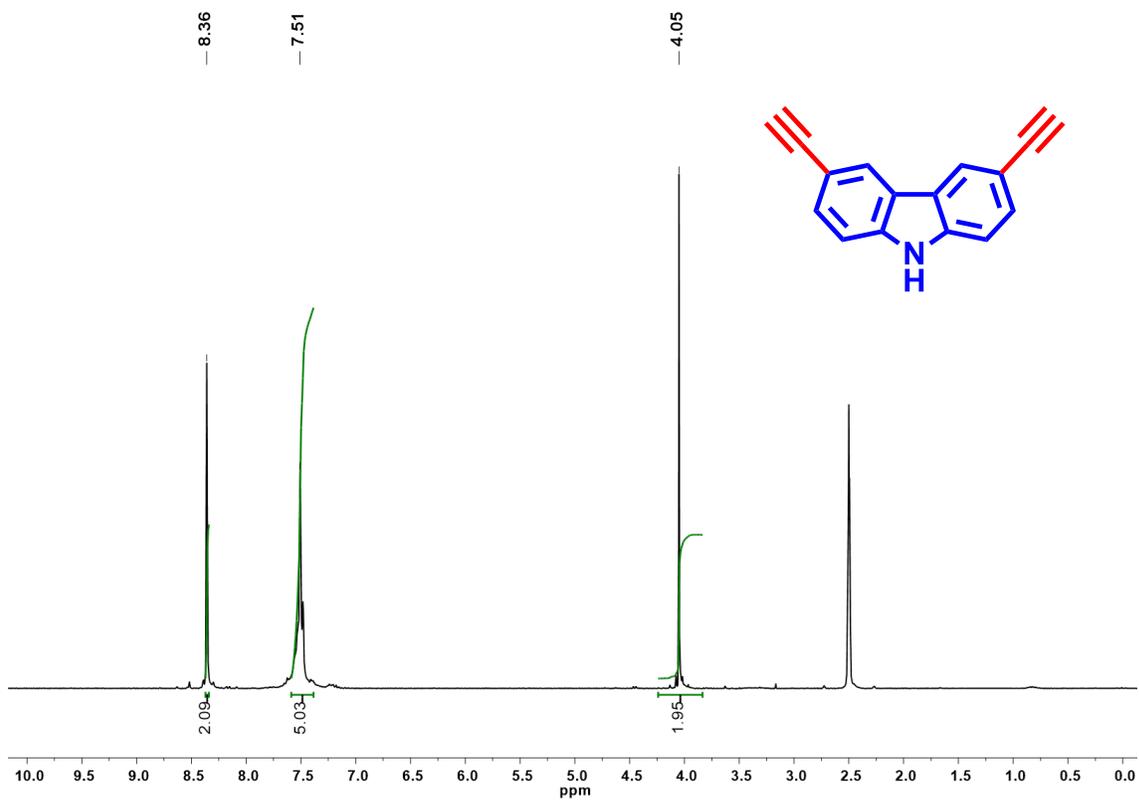


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (9) (DMSO – d_6 , 300 MHz)

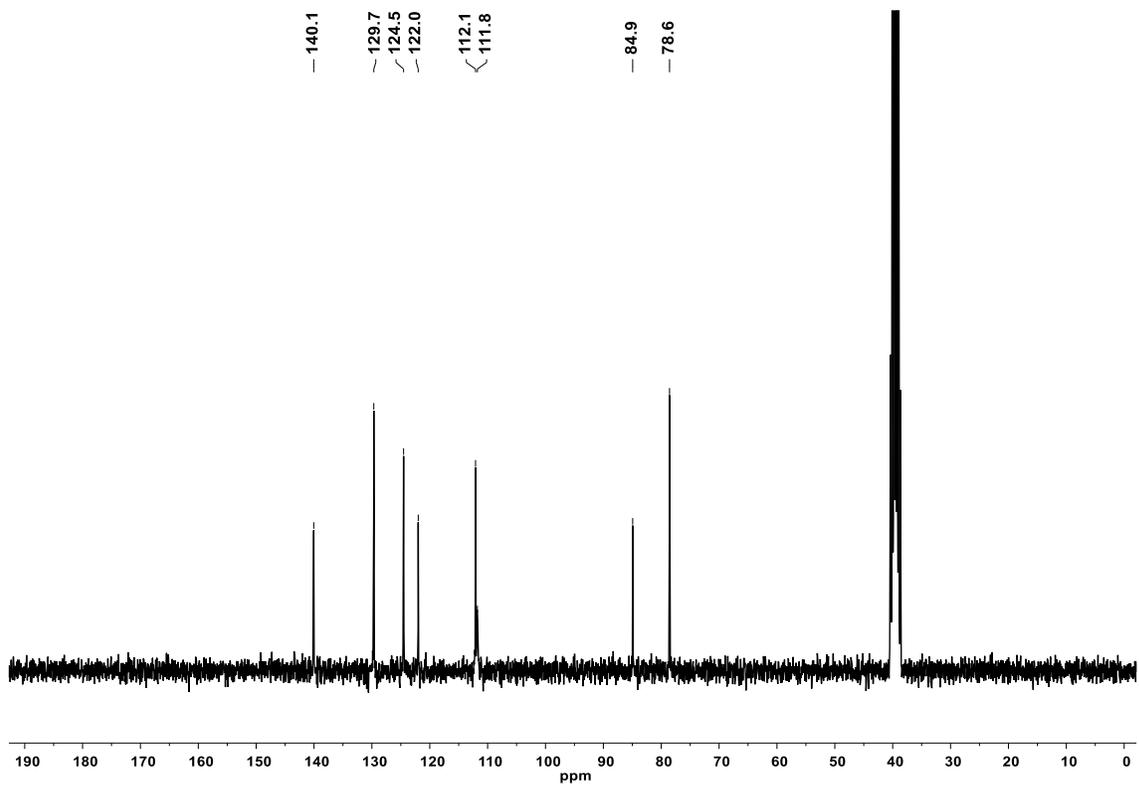


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (9) (DMSO – d_6 , 75 MHz)



ANEXO II. Información cristalográfica

Tabla 6. Concentrado de información cristalográfica y datos de refinamiento

	Compuesto (1)	Compuesto (2)
	Solvato de acetona	
Fórmula	C ₂₄ H ₁₇ N	C ₂₆ H ₂₁ N
Masa molar	319.39	347.45
Sistema cristalino	Tetragonal	Monoclínico
Grupo espacial	$P\bar{4}2_1c$	$P2_1/n$
Temperatura (K)	298	298
a (Å)	24.229(5)	17.213(2)
b (Å)	24.229(5)	5.7364(7)
c (Å)	12.156(3)	21.276(3)
α (°)	90	90
β (°)	90	112.863(4)
γ (°)	90	90
V (Å ³)	7136.11	1935.76
Z	16	4
Z'	2	1
ρ_{calc} (g cm ⁻³)	1.189	1.192



ANEXO III. Pruebas de reconocimiento en disolución

*Se señala con una flecha roja la señal correspondiente al NH, además se marca el desplazamiento original con una línea punteada

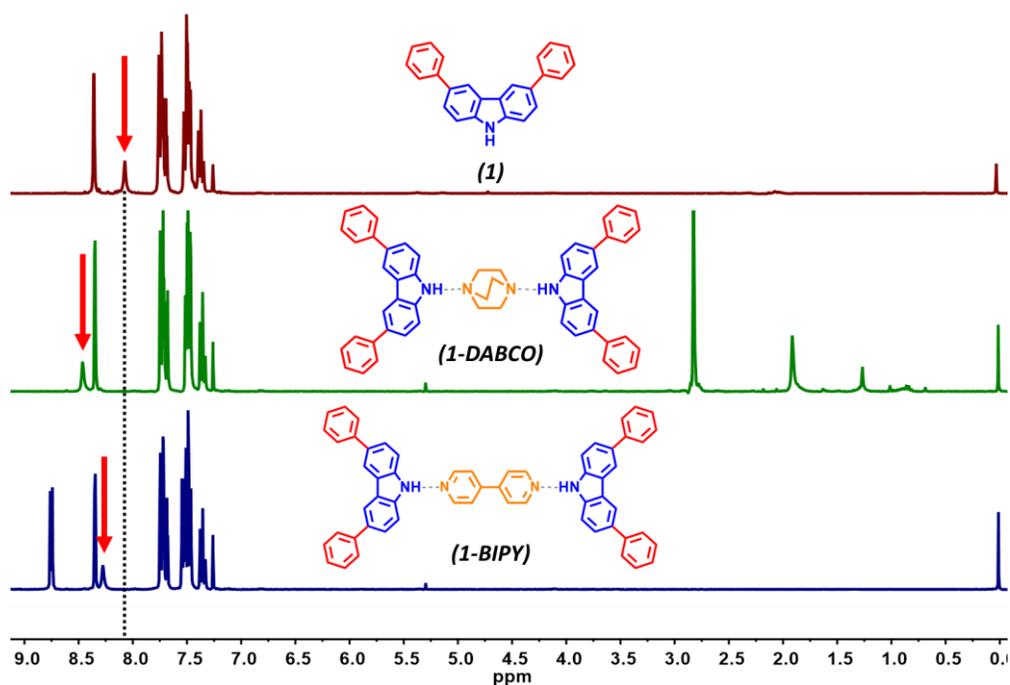


Figura 54. Prueba de reconocimiento mediante RMN – ^1H en disolución del compuesto (1) (CDCl_3 , 300 MHz)

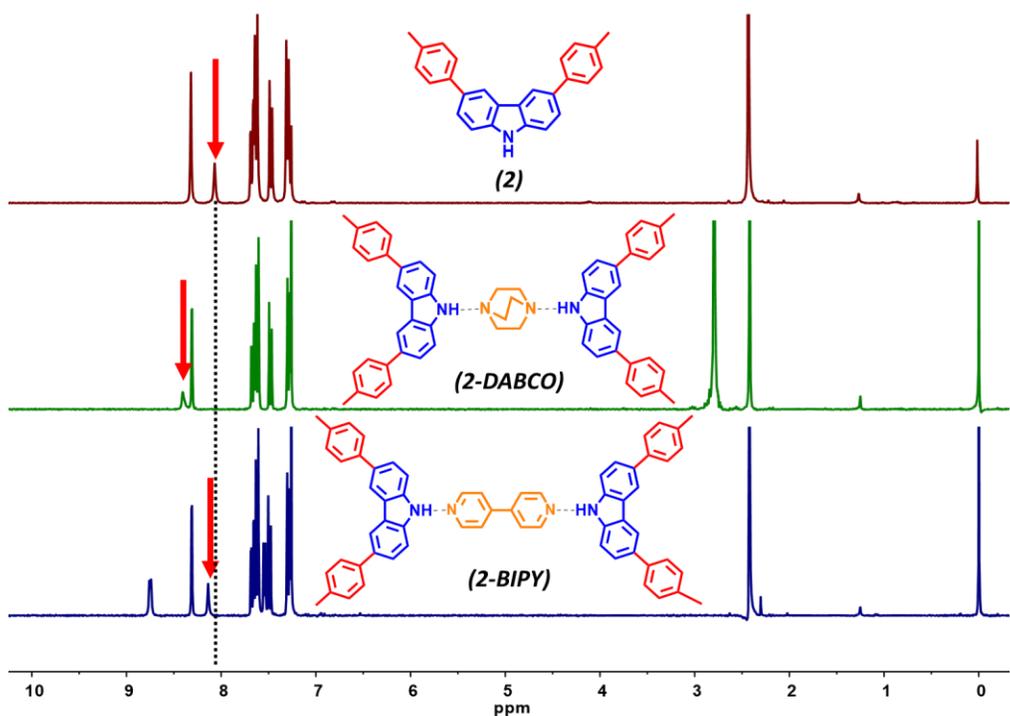


Figura 55. Prueba de reconocimiento mediante RMN – ^1H en disolución del compuesto (2) (CDCl_3 , 300 MHz)

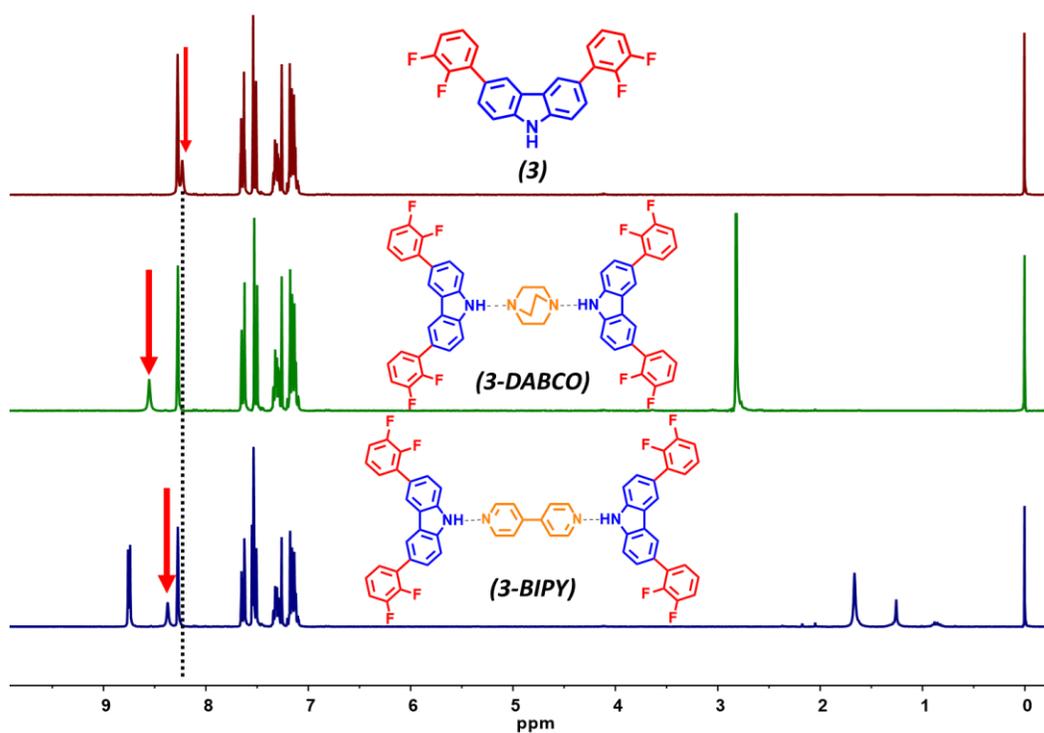


Figura 56. Prueba de reconocimiento mediante RMN – ^1H en disolución del compuesto (3) (CDCl_3 , 300 MHz)

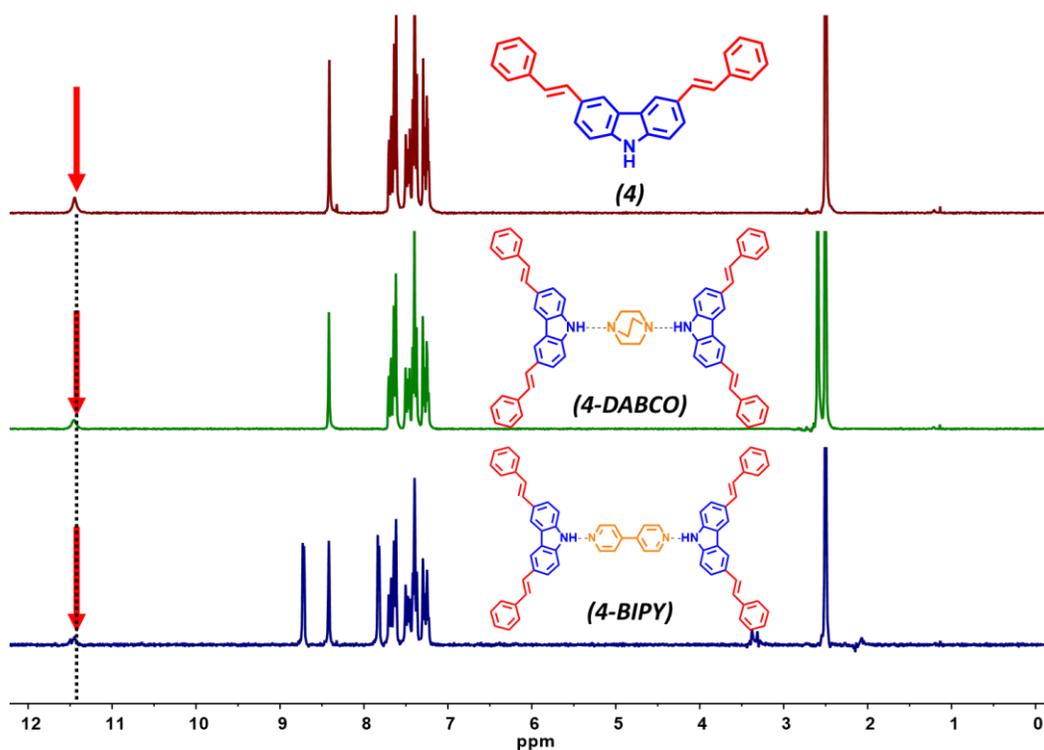


Figura 57. Prueba de reconocimiento mediante RMN – ^1H en disolución del compuesto (4) ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz)

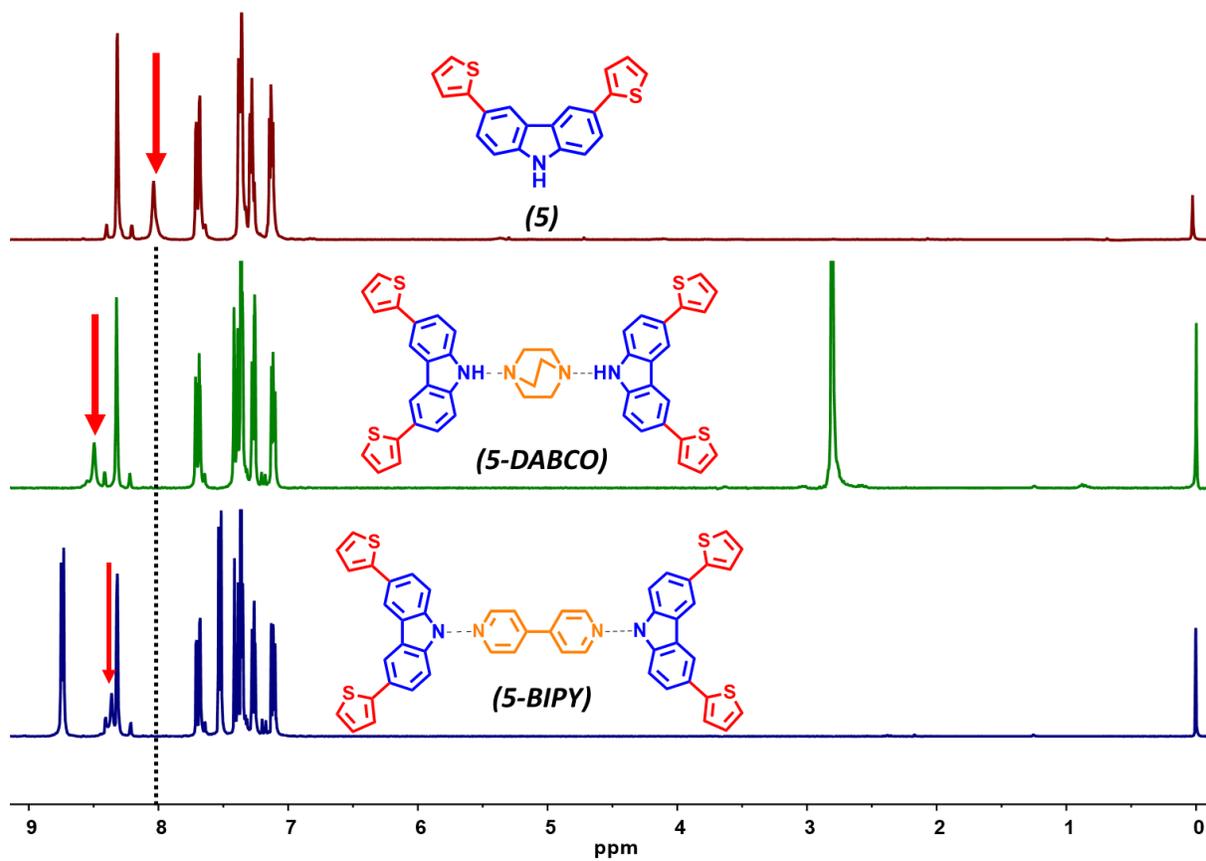


Figura 58. Prueba de reconocimiento mediante RMN – ^1H en disolución del compuesto (5) (CDCl_3 , 300 MHz)



ANEXO IV. Difracción de rayos X de polvos de las mezclas sólidas obtenidas (PXRD)

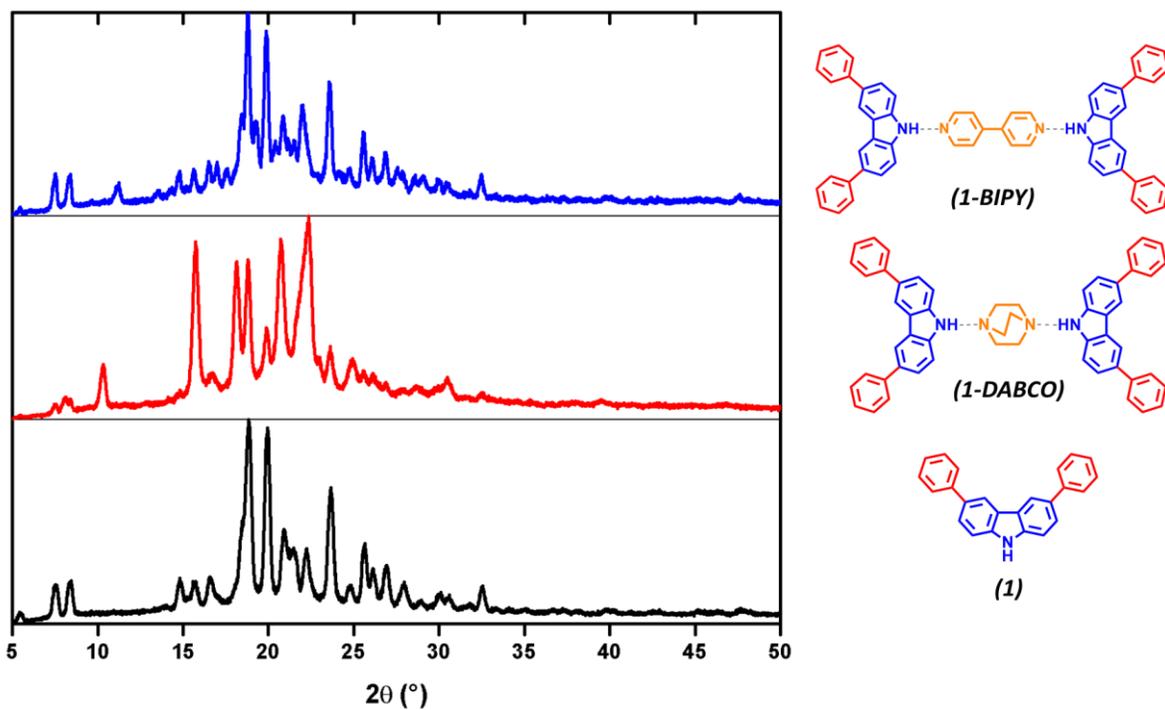


Figura 59. Difractograma de polvos comparativo de la cocrystalización con DABCO o BIPY con el compuesto (1)

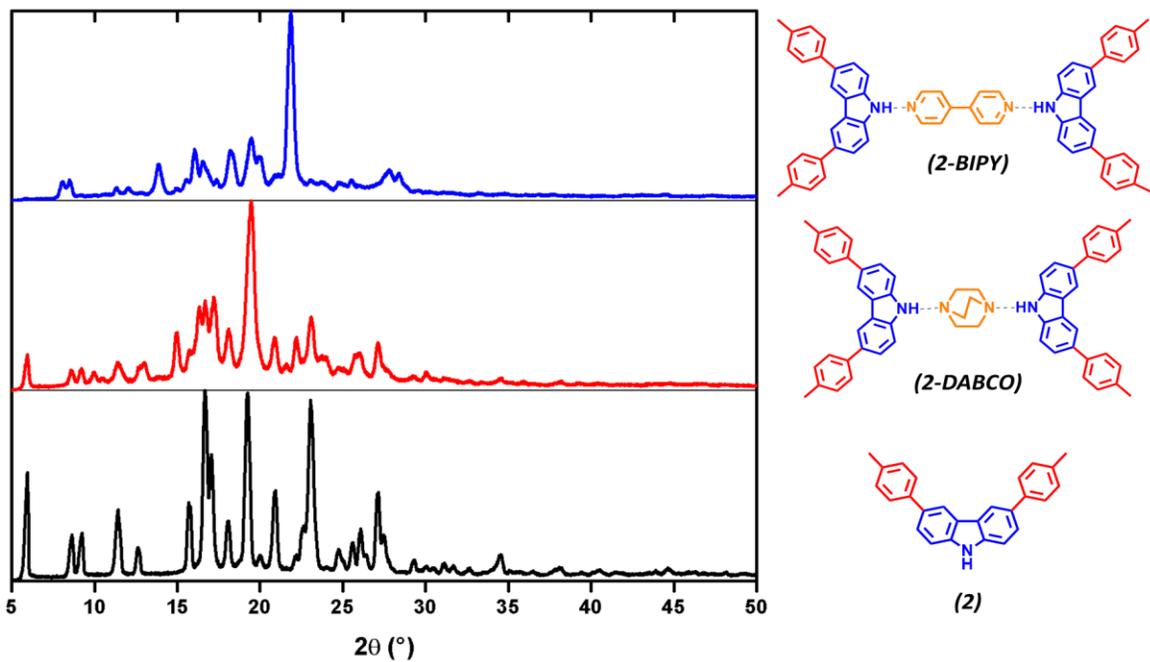


Figura 60. Difractograma de polvos comparativo de la cocrystalización con DABCO o BIPY con el compuesto (2)

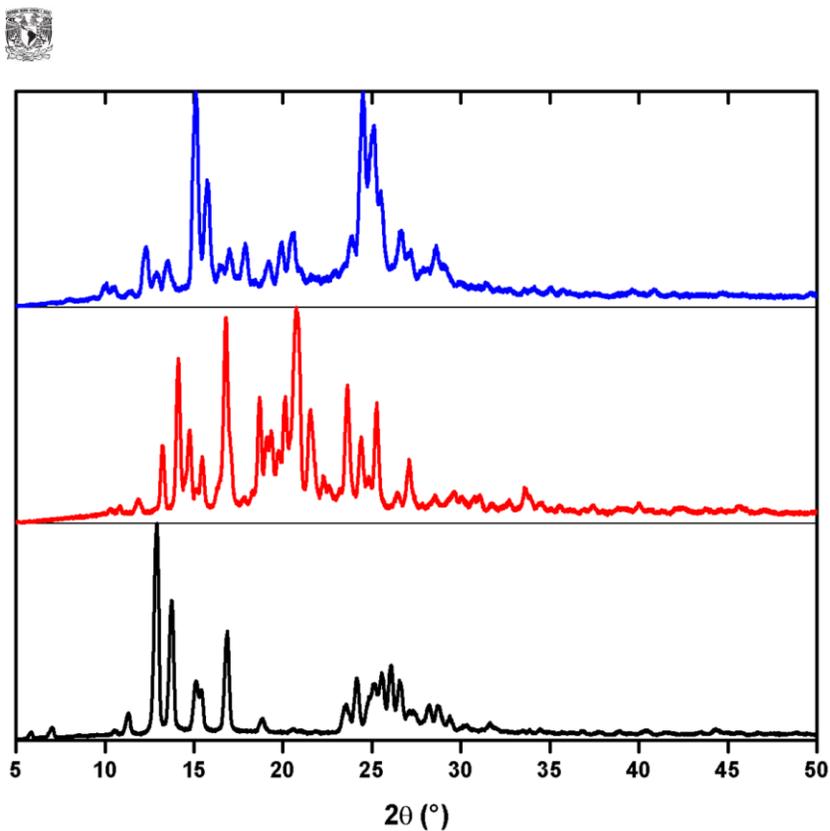


Figura 61. Difractograma de polvos comparativo de la cocrystalización con DABCO o BIPY con el compuesto (3)

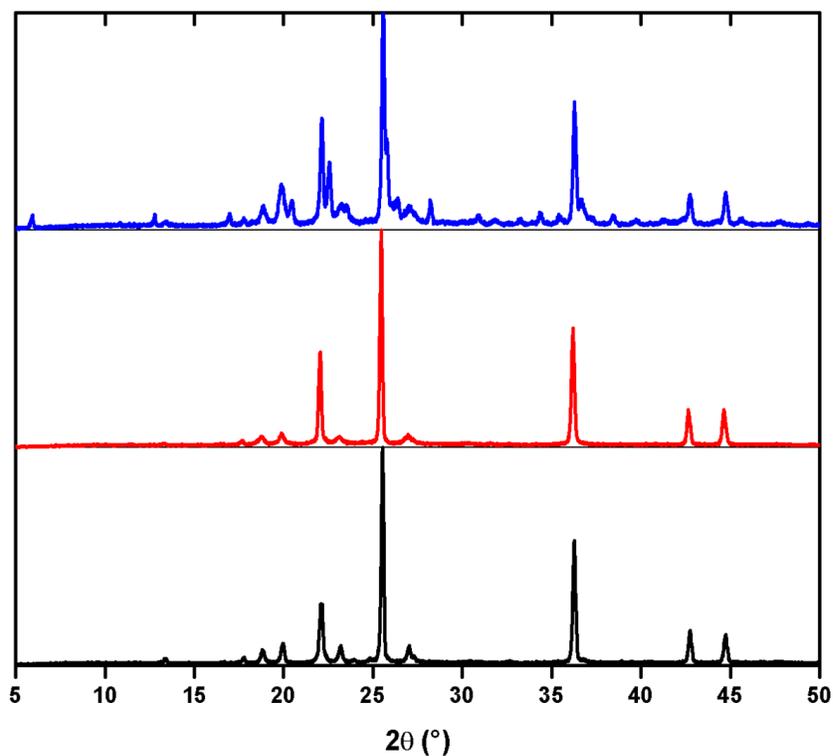


Figura 62. Difractograma de polvos comparativo de la cocrystalización con DABCO o BIPY con el compuesto (4)

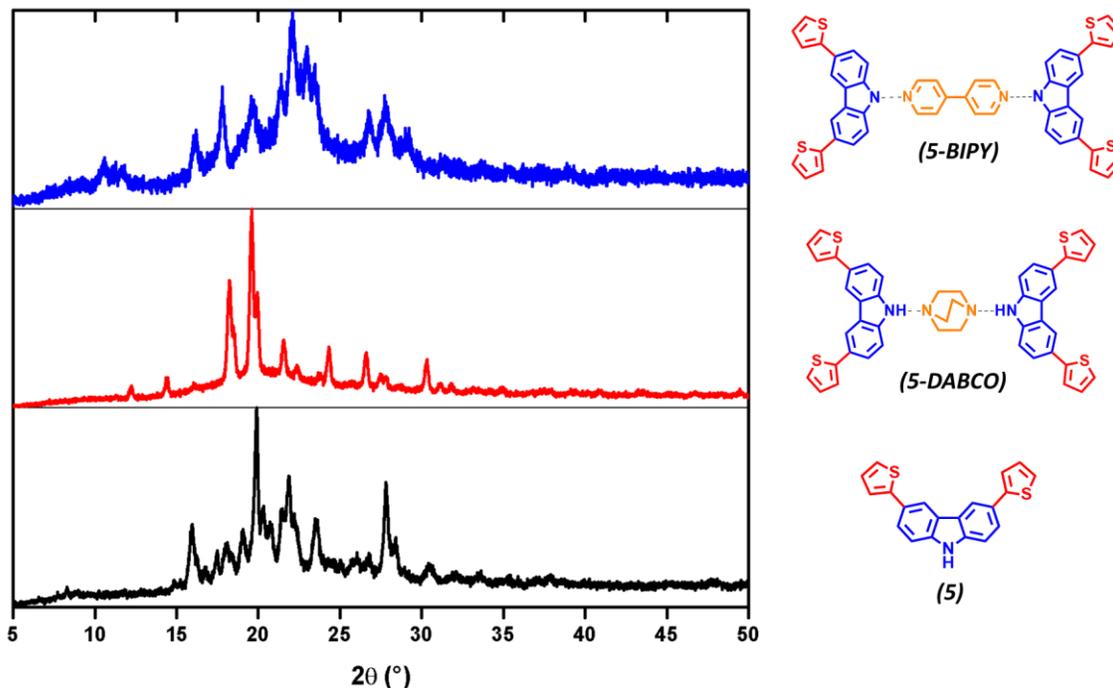


Figura 63. Difractograma de polvos comparativo de la cocrystalización con DABCO o BIPY con el compuesto (5)

ANEXO V. Análisis térmicos del compuesto (4)

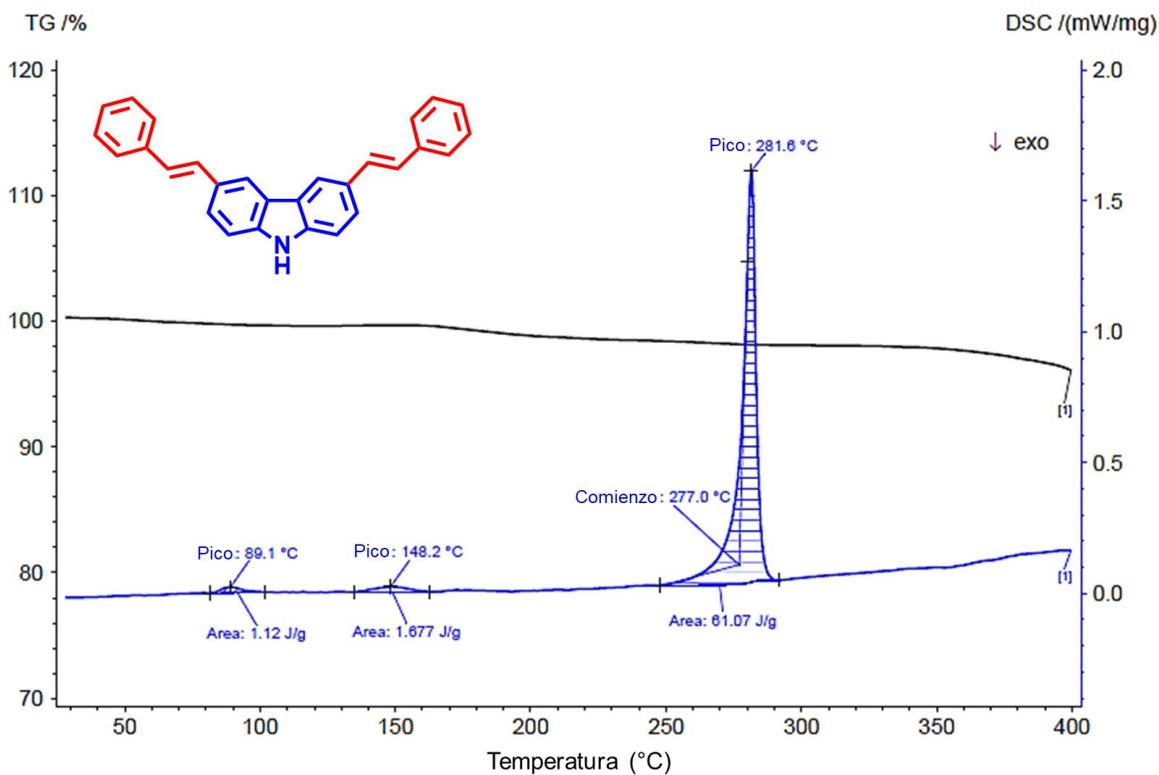


Figura 64. Curvas de DSC (línea azul) y TGA (línea negra) del compuesto (4)