



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAestrÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

SÍNTESIS DE COCRISTALES A PARTIR DE LIGANTES MULTIFUNCIONALES DE DERIVADOS  
HALOGENADOS DE LA N-(4-PIRIDILMETILEN)-ANILINA

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. MÓNICA DE JESÚS HERNÁNDEZ VERGARA

DR. JESÚS VALDÉS MARTÍNEZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CDMX, NOVIEMBRE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

PRESIDENTE	Dra. María del Jesús Rosales Hoz	CINVESTAV, IPN
VOCAL	Dr. Víctor Barba López	UAEM
VOCAL	Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina	Instituto de Química, UNAM
VOCAL	Dr. Alejandro Dorazco González	Instituto de Química, UNAM
VOCAL	Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla	Facultad de Química, UNAM

## **SITIO DONDE SE REALIZÓ EL TEMA:**



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

### **ASESOR DEL TEMA:**

---

Dr. Jesús Valdés Martínez

### **SUSTENTANTE:**

---

Mónica de Jesús Hernández Vergara

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Autónoma de México, el Instituto de Química y al Posgrado en Ciencias Químicas por su contribución en mi formación académica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría con número de becaria 633709.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), por el apoyo otorgado a través del proyecto IN214919.

Al Doctor Jesús Valdés Martínez por permitirme seguir formando parte de su equipo de trabajo, por el tiempo dedicado en la realización de este proyecto, por compartir sus conocimientos, habilidades y experiencia.

A los miembros del jurado Dra. María del Jesús Rosales Hoz, Dr. Víctor Barba López, Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina, Dr. Alejandro Dorazco González, Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla, por el tiempo dedicado en la lectura del presente manuscrito y por sus valiosas aportaciones que ayudaron a mejorar el proyecto.

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

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

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

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

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

Dra. Marisol Reyes Lezama, LANCIC-IQ-UNAM, (Espectroscopia de Infrarrojo).

A la M. en C. Alejandra Núñez Pineda por la realización de los análisis térmicos en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentables CCIQS UAEM-UNAM.

Al Dr. Diego Martínez Otero y Dr. Uvaldo Hernández Balderas por la realización de los análisis de difracción de rayos X de polvos en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentables CCIQS UAEM-UNAM.

Al M. en C. Simón Hernández Ortega por la capacitación en el taller de solución y refinamiento de estructuras por difracción de rayos X de cristales ideales, por su asesoría y paciencia otorgada en la resolución de las estructuras cristalinas presentadas en el presente proyecto.

Parte de los resultados obtenidos en este trabajo fueron presentados en el simposio interno del Instituto de Química 2019, en la modalidad de cartel, donde se obtuvo el tercer lugar a nivel maestría con el trabajo titulado "Synthesis of co-crystals from multifunctional ligands of halogenated derivatives of N-(4-pyridylmethylene)-aniline".

## ÍNDICE DE CONTENIDO

1.	RESUMEN .....	16
2.	MARCO TEÓRICO.....	18
2.1.	QUÍMICA SUPRAMOLECULAR .....	18
2.2.	INGENIERÍA DE CRISTALES.....	19
2.3.	ENLACE DE HIDRÓGENO.....	20
2.4.	ENLACE DE HALÓGENO .....	23
2.5.	INTERACCIONES AROMÁTICAS.....	26
2.6.	COCRISTALES .....	28
2.7.	SUPERFICIES DE HIRSHFELD .....	33
3.	ANTECEDENTES .....	35
4.	HIPÓTESIS .....	40
5.	OBJETIVO GENERAL.....	41
5.1.	OBJETIVOS PARTICULARES .....	41
6.	METODOLOGÍA.....	42
7.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	47
7.1.	SÍNTESIS DE LIGANTES DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N- (4- PIRIDILMETILEN)- ANILINA .....	47
7.2.	CARACTERIZACION DE LIGANTES DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N- (4- PIRIDILMETILEN)- ANILINA .....	48
7.2.1.	ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO. ....	48
7.2.2.	ESPECTROMETRÍA DE MASAS .....	51
7.2.3.	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	53
7.2.4.	ANÁLISIS ELEMENTAL.....	58
7.2.5.	DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL.....	59

7.3.	SÍNTESIS DE COCRISTALES A PARTIR DE LIGANTES DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N- (4-PIRIDILMETILEN)- ANILINA.....	71
7.4.	CARACTERIZACIÓN DE COCRISTALES A PARTIR DE LIGANTES DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N- (4-PIRIDILMETILEN)- ANILINA .....	73
7.4.1.	PUNTO DE FUSIÓN .....	73
7.4.2.	ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO .....	75
7.4.3.	DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS .....	87
7.4.4.	CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO Y ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO .....	90
7.4.5.	DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL.....	93
8.	CONCLUSIONES .....	129
9.	PARTE EXPERIMENTAL .....	130
9.1.	REACTIVOS Y DISOLVENTES.....	130
9.2.	EQUIPOS .....	130
9.3.	SÍNTESIS DE LIGANTES DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N-(4-PIRIDILMETILEN)-ANILINA .....	132
9.4.	SÍNTESIS DE COCRISTALES A PARTIR DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N-(4-PIRIDILMETILEN)-ANILINA.....	134
10.	ANEXOS .....	147
10.1.	ANEXO I. CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS HALOGENADOS .....	147
10.1.1.	ESPECTROS DE INFRARROJO .....	147
10.1.2.	ESPECTROMETRÍA DE MASAS. BAJA RESOLUCIÓN .....	149
10.1.3.	ESPECTROMETRÍA DE MASAS. ALTA RESOLUCIÓN. MASA EXACTA.....	151
10.1.4.	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN ( <sup>1</sup> H) .....	153
10.1.5.	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO ( <sup>13</sup> C).....	155
10.1.6.	ANÁLISIS ELEMENTAL POR COMBUSTIÓN .....	157
10.1.7.	DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL .....	160

10.1.8.	SUPERFICIES DE HIRSHFELD .....	161
10.2.	ANEXO II. CARACTERIZACIÓN DE COCRISTALES DE DERIVADOS HALOGENADOS .....	163
10.2.1.	ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO .....	163
10.2.2.	CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO Y ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO .....	181
10.2.3.	DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL.....	184
10.2.4.	SUPERFICIES DE HIRSHFELD .....	190

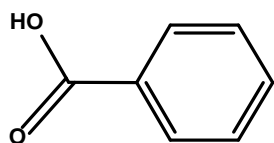


## LISTA DE ABREVIATURAS

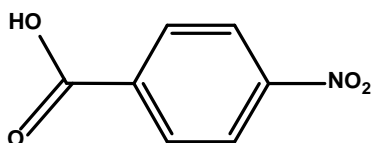
API	Ingrediente farmacéutico activo
CSD	Base de datos cristalográficos de Cambridge
GRAS	Generalmente reconocido como seguro
FTIR	Espectroscopia de infrarrojo
ATR	Reflectancia total atenuada
EM	Espectrometría de Masas
AE	Análisis Elemental
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
PXRD	Difracción de rayos X de polvos
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
TGA	Análisis termogravimétrico
Å	Ángstrom
g	Gramos
mg	Miligramos
mmol	Milimol
p.f.	Punto de fusión
cm	Centímetros
cm <sup>-1</sup>	Centímetros a la -1 (unidad de frecuencia)
v	Vibración
st	Estiramiento
oop	Fuera del plano
def	Deformación
skel	Esqueletica
°	Grados
°C	Grados Celsius
m	Masa
m <sup>3</sup>	Metro cúbico
J	Joule
z	Carga
I.E	Impacto Electrónico

MHz	Mega Hertz
$\delta$	Desplazamiento químico
ppm	Partes por millón
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
s	Señal simple
d	Señal doble
t	Señal triple
m	Señal múltiple
Z	Celda unidad
HS	Superficie de Hirshfeld
$d_{\text{norm}}$	Distancia normalizada
R.A	Reactivo analítico
DMSO- $d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
L1	4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina
L2	4-cloro-N-(4-piridilmetilen)-anilina
L3	4-bromo-N-(4-piridilmetilen)-anilina
L4	4-yodo-N-(4-piridilmetilen)-anilina

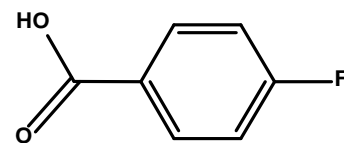
ESTRUCTURAS QUÍMICAS, NOMBRES Y ACRÓNIMOS DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS Y DICARBOXÍLICOS UTILIZADOS COMO COFORMADORES EN LA SÍNTESIS DE COCRISTALES



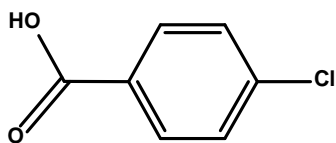
Ácido benzoico  
*Ac-Benz*



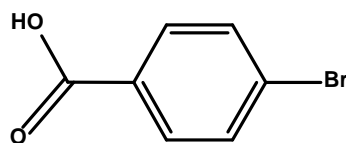
Ácido 4-nitrobenzoico  
*NO<sub>2</sub>-Benz*



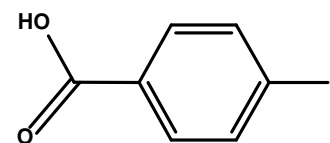
Ácido 4-fluorobenzoico  
*F-Benz*



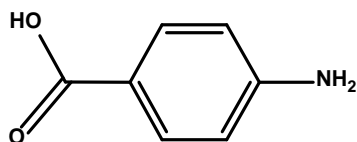
Ácido 4-clorobenzoico  
*Cl-Benz*



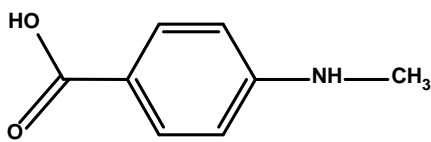
Ácido 4-bromobenzoico  
*Br-Benz*



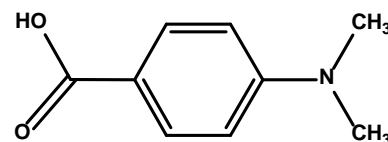
Ácido 4-yodobenzoico  
*I-Benz*



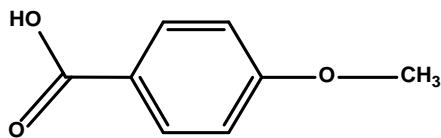
Ácido 4-aminobenzoico  
*NH<sub>2</sub>-Benz*



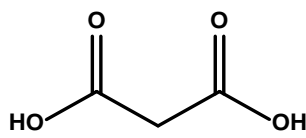
Ácido 4-metilaminobenzoico  
*NH-CH<sub>3</sub>-Benz*



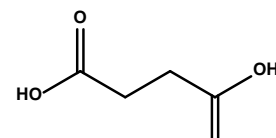
Ácido 4-dimetilaminobenzoico  
*N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Benz*



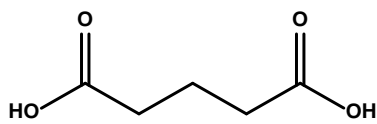
Ácido 4-metoxibenzoico  
*MeO-Benz*



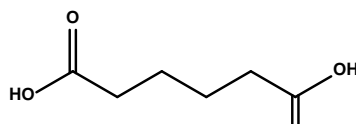
Ácido malónico  
*C3*



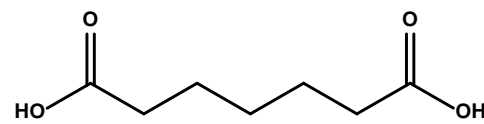
Ácido succínico  
*C4*



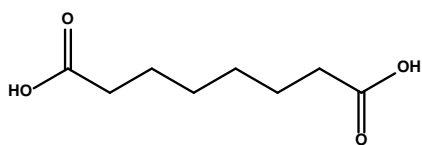
Ácido glutárico  
*C5*



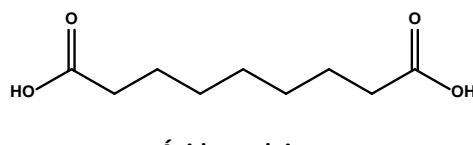
Ácido adípico  
*C6*



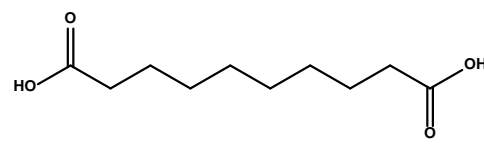
Ácido pimélico  
*C7*



Ácido subérico  
*C8*

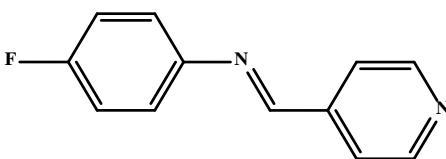


Ácido azelaico  
*C9*



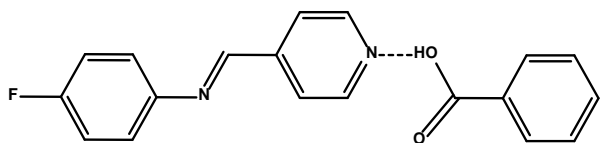
Ácido sebáico  
*C10*

# ESTRUCTURAS QUÍMICAS Y ACRÓNIMOS DE LAS MOLÉCULAS Y COCRISTALES SINTETIZADOS

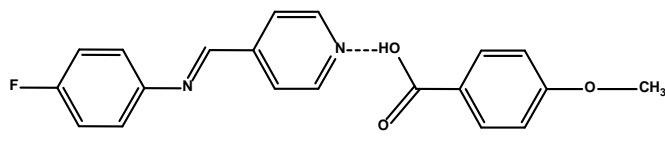


**4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina**

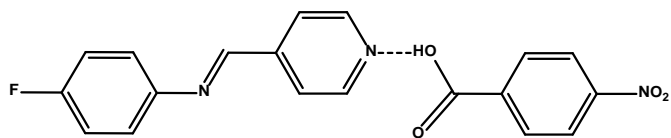
Ligante **L1**



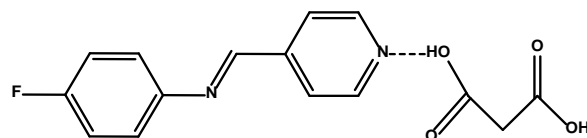
**L1-Ac-Benz**



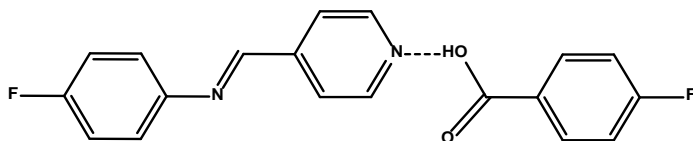
**L1-Meo-Benz**



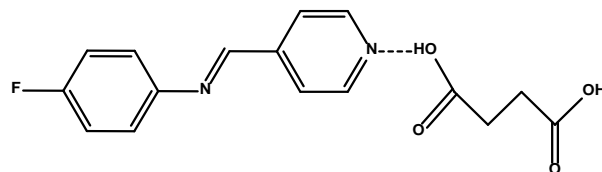
**L1-NO<sub>2</sub>-Benz**



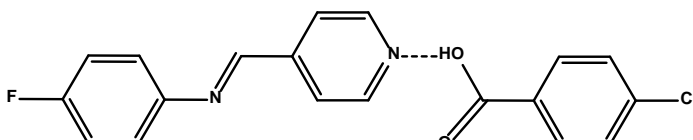
**L1-C3**



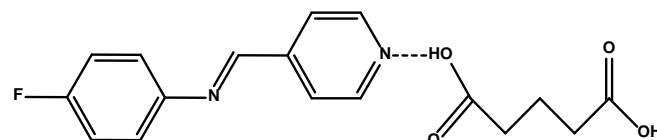
**L1-F-Benz**



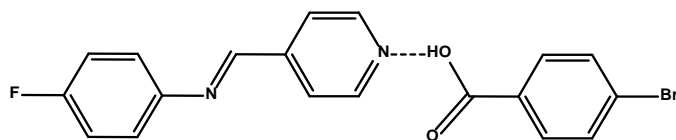
**L1-C4**



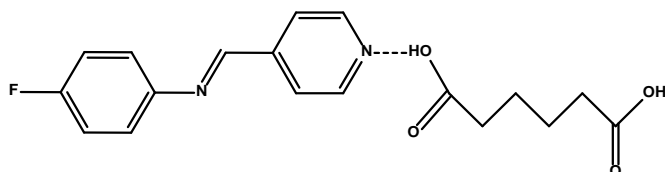
**L1-Cl-Benz**



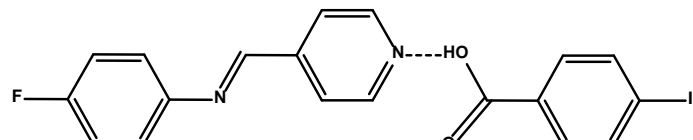
**L1-C5**



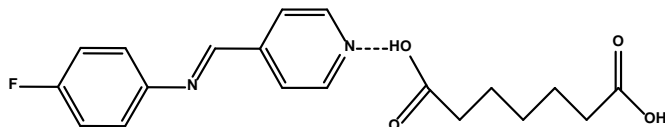
**L1-Br-Benz**



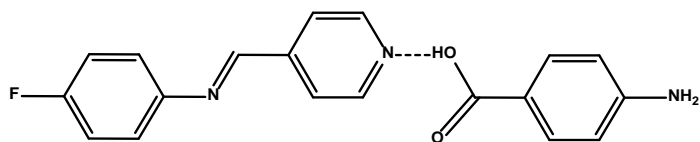
**L1-C6**



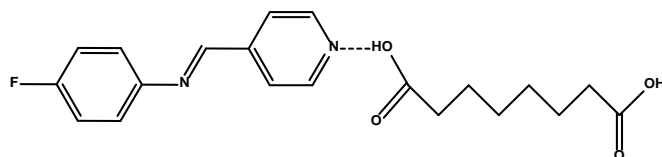
**L1-I-Benz**



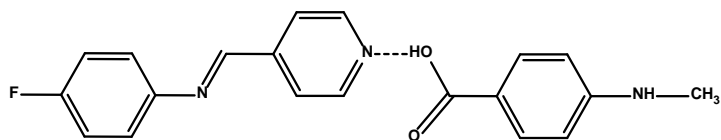
**L1-C7**



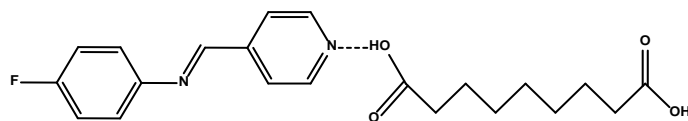
**L1-NH<sub>2</sub>-Benz**



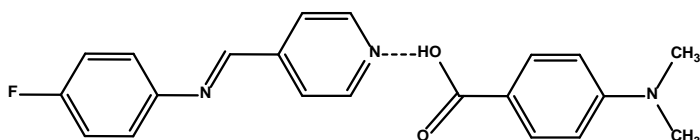
**L1-C8**



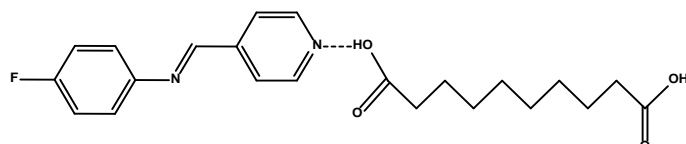
**L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**



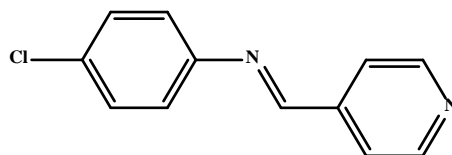
**L1-C9**



**L1-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Benz**

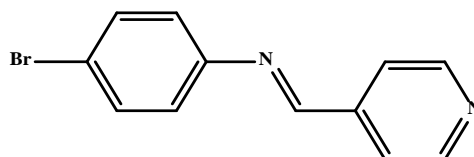


**L1-C10**



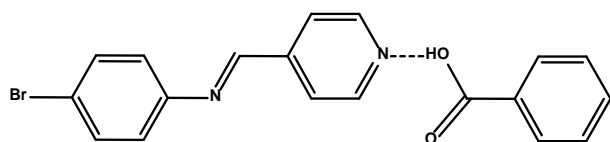
**4-cloro-N-(4-piridilmetilen)-anilina**

Ligante **L2**

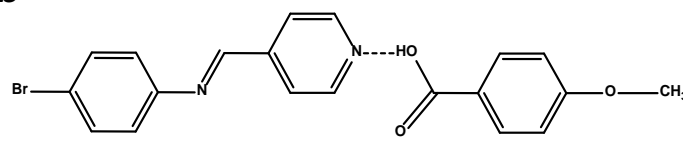


**4-bromo-N-(4-piridilmetilen)-anilina**

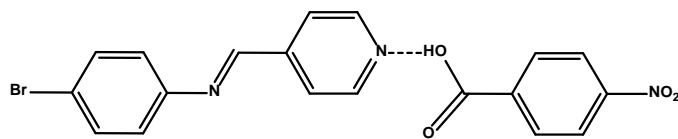
Ligante **L3**



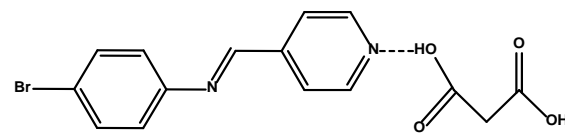
**L3-Ac-Benz**



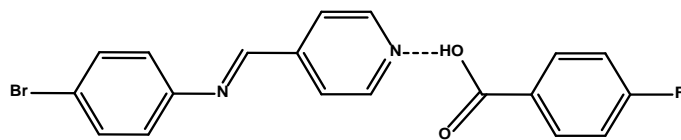
**L3-Meo-Benz**



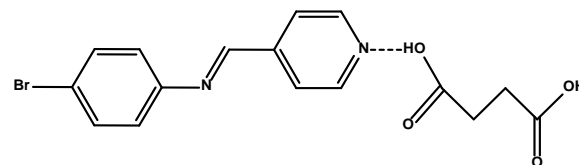
**L3-NO<sub>2</sub>-Benz**



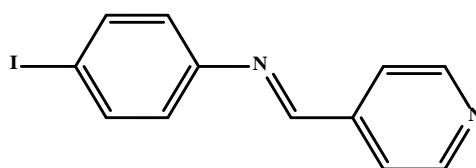
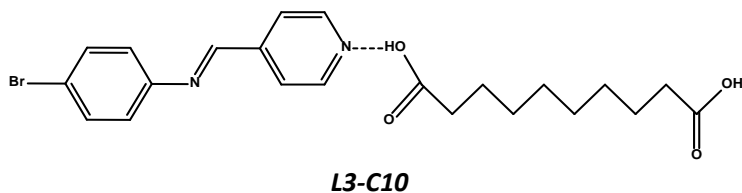
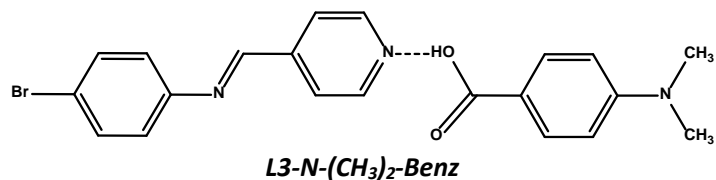
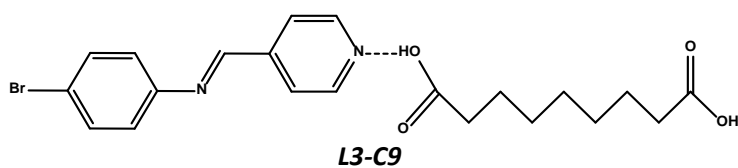
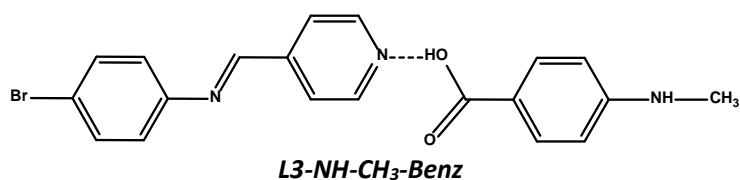
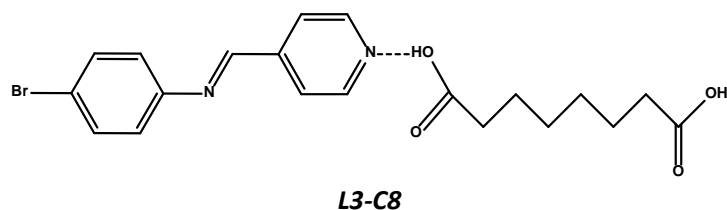
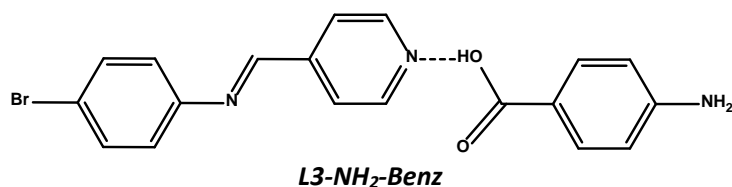
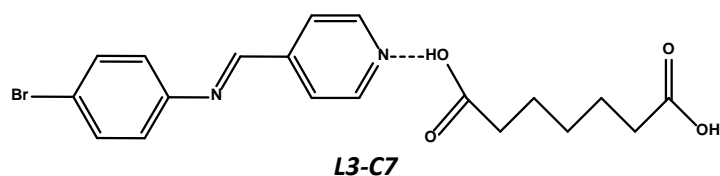
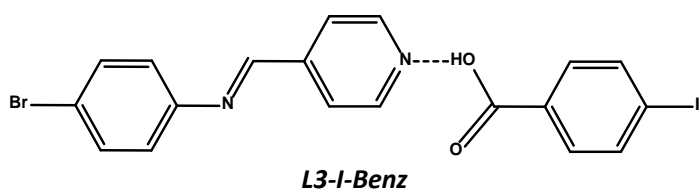
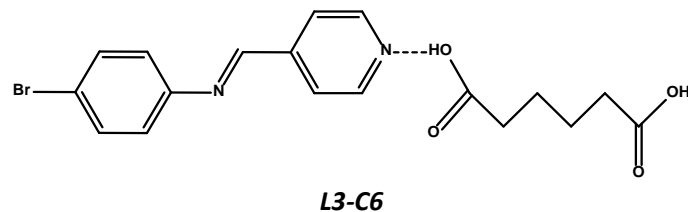
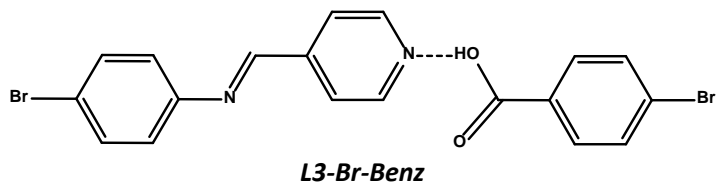
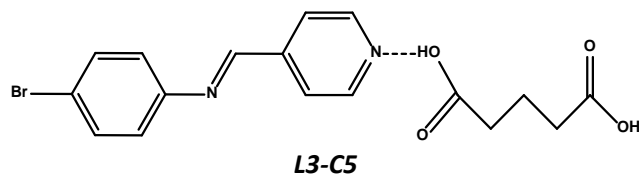
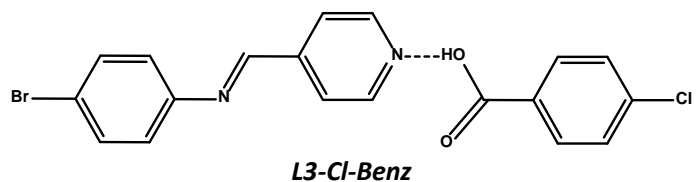
**L3-C3**



**L3-F-Benz**



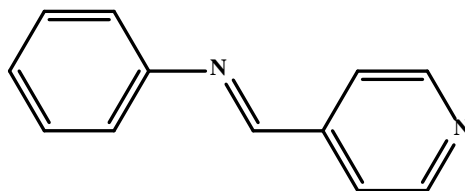
**L3-C4**



**4-yodo-N-(4-piridilmetilen)-anilina**  
Ligante **L4**

En las estructuras químicas de los cocristales sintetizados con ácidos dicarboxílicos alifáticos, se omite una segunda molécula de ligante que puede estar interactuando con el segundo grupo COOH.

Las moléculas sintetizadas en este trabajo se derivan de la N-(4-piridilmetilén)-anilina, **Figura 1**, cuya estructura cristalina fue presentada por Wiebcke y Mootz [1]. Este tipo de compuestos son conocidos como iminas, azometinas o bases de Schiff. La nomenclatura para este tipo de compuestos es a menudo variable, por lo que en este trabajo se utilizó la nomenclatura seguida por Chemical Abstracts y por la IUPAC, nomenclatura que es utilizada en los artículos donde las moléculas se usan como ligantes [2]. Compuestos con estructura general  $R-CH=NH$  o  $RR'C=NH$  se nombran con el sufijo “imina”, por ejemplo,  $CH_3CH=NH$  se llama etilidenimina. Los compuestos con estructura general  $R-CH=N-R'$  o  $RR''C=NR'$  pueden nombrarse como iminas N-sustituidas o como derivados “ilideno” de una amina  $R'-NH_2$ , por ejemplo,  $C_6H_5CH=NC_6H_5$  se llama N-benciliden anilina [3].



**Figura 1.** Estructura química de la N-(4-piridilmetilén)-anilina.

[1] Wiebcke, M.; Mootz, D.; *Acta Cryst.*; **1982**, B38, 2008-2013.

[2] a) Hajjashrafi, T.; Morsali, A.; Kubicki, M.; *Polyhedron*; **2015**, 100, 257-263. b) Tehrani, A. A.; Morsali, A.; Kubicki, M.; *J. Name.*; **2015**, 00, 1-3.

[3] Layer, R. W.; *The chemistry of imines; Chemical Reviews*; **1962**, 489-510.

## 1. RESUMEN

El presente trabajo se realizó con el objetivo de contribuir al conocimiento de la química supramolecular a través del estudio en el estado sólido de cocristales. Para obtener los cocristales se sintetizaron cuatro moléculas derivadas de la N-(4-piridilmetileno)-anilina de fórmula química  $C_{12}H_9XN_2$ , siendo X los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. Las moléculas tienen la posibilidad de formar diferentes tipos de interacciones intermoleculares como son los enlaces de hidrógeno, enlaces de halógeno e interacciones aromáticas de apilamiento  $\pi$ . En este trabajo, se presenta la caracterización de los ligantes y su uso para la síntesis de cocristales. Se obtuvo la estructura cristalina de la molécula 4-bromo-N-(4-piridilmetileno)-anilina, cuyo análisis sugiere que la formación de interacciones aromáticas tipo  $\pi$  se encuentra relacionada con la polarización de los anillos aromáticos.

Los cocristales se obtuvieron mediante el método de fusión, por interacción del anillo de piridina de las moléculas sintetizadas y el grupo COOH de ácidos carboxílicos aromáticos y dicarboxílicos alifáticos. La finalidad de este trabajo fue estudiar qué coformadores favorecen la formación de cocristales, y qué interacciones controlan el empaquetamiento cristalino de los mismos, por lo que se sintetizaron 36 cocristales, 18 cocristales de la molécula 4-fluoro-N-(4-piridilmetileno)-anilina y 18 cocristales de la molécula 4-bromo-N-(4-piridilmetileno)-anilina. Los sólidos obtenidos se caracterizaron por espectroscopia de infrarrojo, análisis termogravimétrico, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X de polvos y de monocristal. Para la molécula 4-fluoro-N-(4-piridilmetileno)-anilina se obtuvieron cuatro cocristales usando como coformadores: ácido 4-metilaminobenzoico, la fórmula química del cocrystal es  $C_{20}H_{18}FN_3O_2$ , ácido 4-metoxibenzoico  $C_{20}H_{17}FN_2O_3$ , ácido succínico  $C_{16}H_{15}FN_2O_4$  y ácido pimélico  $C_{19}H_{21}FN_2O_4$ . Para la molécula 4-bromo-N-(4-piridilmetileno)-anilina se obtuvieron dos cocristales usando como coformadores: ácido 4-metilaminobenzoico  $C_{20}H_{18}BrN_3O_2$  y ácido 4-metoxibenzoico  $C_{20}H_{17}BrN_2O_3$ .

Los resultados de la espectroscopia de infrarrojo indican la formación de enlaces de hidrógeno  $N-H \cdots O$  para todos los compuestos. En el análisis de las estructuras cristalinas se encontró que los cocristales sintetizados usando ácidos carboxílicos aromáticos, forman un enlace  $C-H \cdots O$  siempre que no haya un grupo donador de enlaces de hidrógeno más efectivo que el grupo  $C-H$  del anillo





de piridina. Los cocrisales obtenidos con ácidos dicarboxílicos alifáticos forman interacciones por medio de los dos grupos COOH disponibles. La diferencia de geometría entre los ácidos dicarboxílicos con número par y número impar de átomos de carbono en la cadena alifática generan empaquetamientos cristalinos diferentes, los cocrisales sintetizados con ácidos dicarboxílicos de cadena par forman un segundo sintón supramolecular,  $R^4_4(16)$ . Los cocrisales sintetizados con ácidos de cadenas impares forman preferentemente el sintón supramolecular ácido – piridina con descriptor de enlace de hidrógeno  $R^2_2(7)$ .

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

El término química supramolecular fue aplicado por primera vez por Jean-Marie Lehn en 1978, quien le definió como “la química de los ensamblajes moleculares y del enlace intermolecular”. La química supramolecular ha sido también llamada como la “química más allá de la molécula”. Se dice que del mismo modo que existe el campo de la química molecular basada en el enlace covalente, existe el campo de la química supramolecular basada en las interacciones intermoleculares, estas interacciones incluyen al enlace de hidrógeno, el enlace de halógeno, las interacciones aromáticas, las fuerzas de van der Waals, entre otras. A medida que las moléculas se construyen uniendo átomos mediante enlaces covalentes, los compuestos supramoleculares se construyen vinculando moléculas mediante interacciones intermoleculares. Por lo tanto, la supermolécula representa el siguiente nivel de complejidad de la materia después de la partícula elemental, el núcleo, el átomo y la molécula [4].

La química supramolecular se puede dividir en diferentes categorías: la química de reconocimiento molecular, la química huésped – anfitrión y la química de autoensamble. El reconocimiento molecular es el proceso en el cual las moléculas se reconocen y se unen entre sí a través de interacciones intermoleculares. La química huésped - anfitrión es el estudio de cómo moléculas grandes “anfitriones” u “hospederas” son capaces de recibir a moléculas más pequeñas “huéspedes” a través de interacciones intermoleculares. El autoensamble es la asociación espontánea y reversible de dos o más componentes para formar un agregado más grande, por medio de interacciones intermoleculares.

La química supramolecular es un campo multidisciplinario que involucra varios campos de estudio, áreas como la química orgánica e inorgánica son necesarias para sintetizar los precursores de una supermolécula, la química y física para comprender las propiedades de los sistemas

---

[4] Varshey, D. B.; Sander, J. R. G.; Friscic, T.; MacGillivray, L. R.; *Supramolecular Interactions*; John Wiley & Sons, **2012**.



supramoleculares y el modelado computacional para comprender el comportamiento de los complejos supramoleculares [5, 6].

## 2.2. INGENIERÍA DE CRISTALES

Una división de la química supramolecular es la ingeniería de cristales. El término ingeniería de cristales surgió por primera vez en 1955, la investigación activa en esta área ha estado en curso durante los últimos años. Este tema se encuentra en la encrucijada de la química y la cristalografía. La ingeniería de cristales es la síntesis de estructuras funcionales en el estado sólido, utilizando interacciones intermoleculares en la estrategia de diseño.

La ingeniería de cristales se ha definido como la comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y el uso de estos conceptos en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas. Se ocupa principalmente de los cristales moleculares, los cuales tienen propiedades físicas y químicas de interés que no están asociadas con otras categorías de sustancias cristalinas. Por lo tanto, hay una necesidad de ser capaz de diseñar estructuras cristalinas particulares, en el que las moléculas se ensamblen en formas específicas. Una estructura cristalina particular a su vez, tiene una propiedad determinada que se desee. La ingeniería de cristales se ocupa principalmente de tres actividades: i) la comprensión de las interacciones intermoleculares, ii) el estudio del empaquetamiento cristalino, en el contexto de estas interacciones y con el objetivo de definir una estrategia de diseño, iii) el ajuste de las propiedades del cristal para lograr una función determinada. Estas tres etapas representan el "qué", el "cómo" y el "por qué" de la ingeniería de cristales [7,8].

---

[5] Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J.; *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; John Wiley & Sons, **2007**.

[6] Steed, J. W.; Atwood, J. L.; Gale, P. A.; *Definition and Emergence of Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, **2012**.

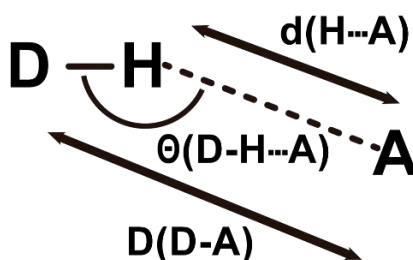
[7] Desiraju, G. R.; Vittal, J. J.; Ramanan A.; *Crystal Engineering: a textbook*; World Scientific, **2011**.

[8] a) Braga, D.; *Chem. Commun.*; **2003**, 2751-2754. b) Desiraju, G. R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8342-8356. c) Lehn, J. M.; *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*; VCH Weinheim, **1995**.

### 2.3. ENLACE DE HIDRÓGENO

El enlace de hidrógeno es quizá la interacción más fiable en la ingeniería de cristales, es fuerte y direccional, y puede contribuir en gran medida a la formación de estructuras cristalinas estables. Los enlaces de hidrógeno son responsables de la forma general de muchas proteínas, el reconocimiento de sustratos de numerosas enzimas y junto con las interacciones de apilamiento  $\pi - \pi$ , de la estructura de la doble hélice del ADN [7,9].

El enlace de hidrógeno ha sido definido por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés) como una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular D – H en el que D es más electronegativo que el átomo de hidrógeno, y un átomo o un grupo de átomos en la misma molécula o diferente, en la que hay evidencia de la formación del enlace. Un enlace de hidrógeno típico puede ser representado como una interacción entre un donador de enlaces de hidrógeno D – H y un aceptor A – Z, donde A es una especie con pares electrónicos libres o electrones  $\pi$  polarizables. Un enlace de hidrógeno se representa comúnmente como D – H ... A, donde los tres puntos denotan el enlace de hidrógeno (**Figura 2**). Existen parámetros geométricos que caracterizan al enlace de hidrógeno: la distancia D a A que se representa con la letra D, la distancia de H a A que se representa con la letra d, y el ángulo formado entre los átomos D – H ... A, llamado ángulo  $\theta$  [4, 10].



**Figura 2.** Representación de un enlace de hidrógeno y los parámetros geométricos que lo caracterizan.

[9] Steed, J. W.; Atwood, J. L.; *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, **2009**.

[10] Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J.; *Appl. Chem.*, **2011**, 83 (8), 1637-1641.

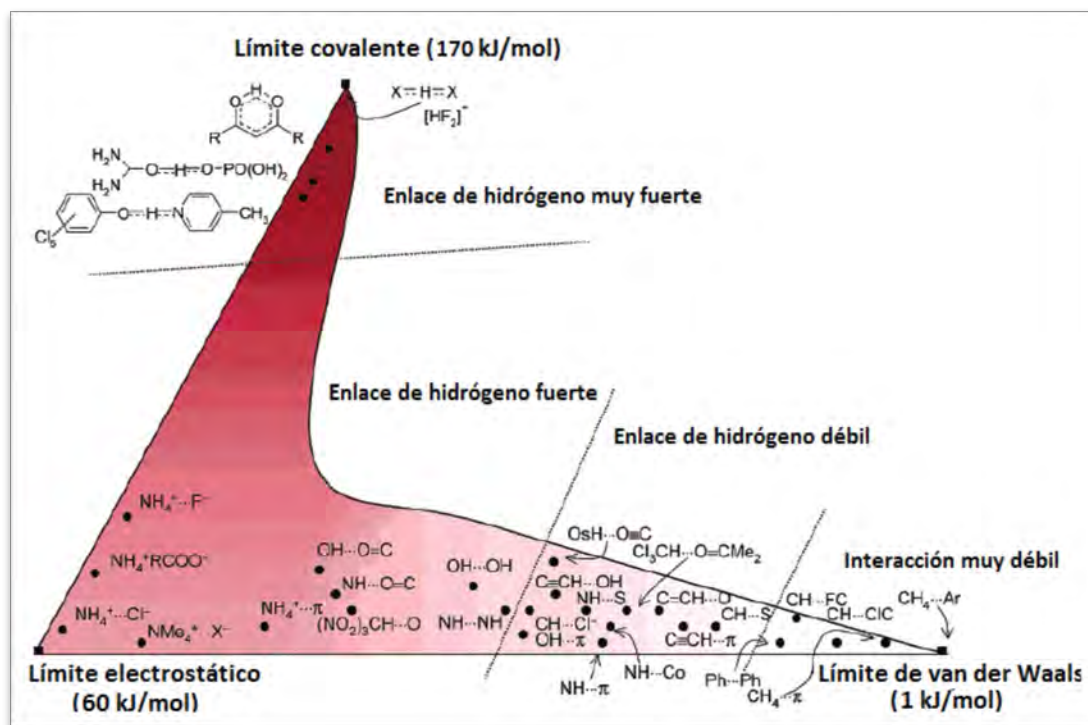
Son estos parámetros geométricos los que clasifican al enlace de hidrógeno como fuerte, moderado o débil. Desiraju ha descrito tres extremos de enlaces de hidrógeno en estado sólido, la **Tabla 1** muestra esta clasificación y los parámetros que los definen. Un enlace de hidrógeno fuerte puede parecerse a un enlace covalente con respecto a la energía requerida para romper la interacción, mientras que la energía de un enlace de hidrógeno débil está más cerca de una fuerza de van der Waals [4].

**Tabla 1.** Características y clasificación de los enlaces de hidrógeno  $D - H \cdots A$  ( $A$  = aceptor de enlaces de hidrógeno,  $D$ = donador) [4, 5, 7].

Parámetros	Fuerte	Moderado	Débil
$D - H \cdots A$	Principalmente Covalente	Principalmente electrostático	Electrostático
Longitud del enlace	$D - H \approx H \cdots A$	$D - H < H \cdots A$	$D - H \ll H \cdots A$
Energía ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )	60 – 120	16 – 60	< 12
$D - A$ ( $D$ , Å)	2.2 – 2.5	2.5 – 3.2	3.2 – 4.0
$H \cdots A$ ( $d$ , Å)	1.2 – 1.5	1.5 – 2.2	2.2 – 3.0
$D - H \cdots A$ $\theta$ ( $^\circ$ )	175 – 180	135 – 180	90 – 150

Cuando los átomos donador y aceptor de enlaces de hidrógeno son bastante electronegativos como en la interacción  $N - H \cdots O$ , el enlace de hidrógeno se considera “fuerte” o “convencional”. Por el contrario, si son de una electronegatividad de moderada a débil, como en la interacción  $C - H \cdots O$ , el enlace de hidrógeno se considera como “débil” o “no convencional”. El enlace  $F - H \cdots F$  puede incluso considerarse como covalente, en esta interacción el átomo de hidrógeno se encuentra en el centro de los átomos donador y aceptor, su energía es de  $170 \text{ kJ mol}^{-1}$ . En la **Figura 3** se destacan las tres situaciones extremas de energía presentes en el enlace de hidrógeno, de componente

electrostática (ácido / base), van der Waals (dispersión / repulsión) y covalencia (transferencia de carga) [11].



**Figura 3.** Esquema de los diferentes tipos de enlaces de hidrógeno, en la que se destaca las tres situaciones extremas de energía. Los colores representan una escala visual de la fuerza de las energías [11].

Un solo enlace de hidrógeno fuerte puede ser suficiente para inducir la estructura cristalina de una molécula. Por otro lado, en ausencia de enlaces de hidrógeno fuertes, los enlaces de hidrógeno débiles desempeñan un papel importante en la estabilización de las estructuras cristalinas y pueden ser de gran importancia en el empaquetamiento global del cristal cuando grandes números de ellos actúan en conjunto. La estabilidad global del cristal depende no solo de la fuerza de las interacciones intermoleculares individuales, sino también de su número. Las interacciones más fuertes dominan sobre las más débiles en términos de estabilidad, pero las interacciones más débiles dominan en términos de número total. Esto se vuelve especialmente crítico en las estructuras cristalinas de grandes macromoléculas biológicas [9, 12].

[11] Desiraju, G. R.; *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 565-573.  
 [12] Thakur, T. S.; Dubey, R.; Desiraju, G. R.; *IUCrJ.*, **2015**, 2, 159-160.

Se han proporcionado criterios que se pueden usar como evidencia de la formación de un enlace de hidrógeno, cuando mayor sea el número de criterios satisfechos, más confiable será la caracterización como un enlace de hidrógeno. Entre estos criterios se puede mencionar que: los átomos D y H deben estar unidos covalentemente entre sí, por lo que el enlace D – H está polarizado, la fuerza del enlace H  $\cdots$  A aumenta con el aumento de la electronegatividad de D y A. El ángulo D – H  $\cdots$  A generalmente es lineal ( $180^\circ$ ) y cuando más cercano este el ángulo a  $180^\circ$ , más fuerte es el enlace de hidrógeno y más corta es la distancia H  $\cdots$  A. La longitud del enlace D – H generalmente aumenta en la formación de un enlace de hidrógeno, lo que conduce a un desplazamiento a un número de onda más bajo en los modos vibracionales del infrarrojo. Históricamente, se encontró que la distancia H  $\cdots$  A era menor que la suma de los radios de van der Waals de los átomos H y A, estos valores se tomaron como indicadores de la formación de enlaces de hidrógeno. Sin embargo, esta observación empírica es cierta solo para enlaces de hidrógeno fuertes [10].

## 2.4. ENLACE DE HALÓGENO

Renasti y Metrangolo fueron pioneros en el desarrollo del concepto de enlace de halógeno en los años de 1990 y 2000. La definición más simple de un enlace de halógeno es una interacción atractiva entre un átomo de halógeno deficiente en electrones y un átomo rico en electrones. Según la definición de la IUPAC, un enlace de halógeno, R – X  $\cdots$  Y – Z, se produce cuando hay evidencia de una interacción atractiva neta entre una región electrofílica asociada con un átomo de halógeno X que pertenece a una molécula o un fragmento molecular R – X (donde R puede ser otro átomo, incluido X, o un grupo de átomos unido covalentemente a X) y una región nucleofílica de una molécula o fragmento molecular, Y – Z (**Figura 4**) [4, 13, 14].



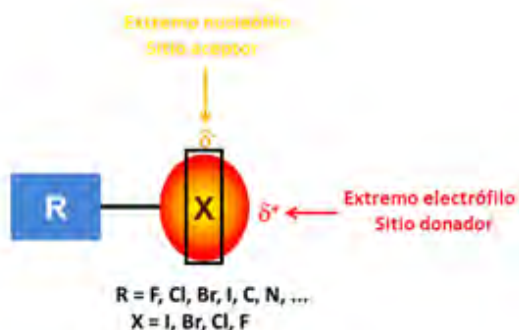
**Figura 4.** Representación esquemática del enlace de halógeno [15].

[13] Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Desiraju, G. R.; *Acc. Chem. Res.*; **2014**, 47(8), 2514-2524.

[14] Desiraju, G. R.; Ho, P. S.; Kloo, L.; Legon, A. C.; Marquardt, R.; Metrangolo, P.; Politzer, P.; Resnati, G.; Rissanen, K.; *Pure Appl. Chem.*; **2013**, 85(8), 1711-1713.

[15] Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G.; *Chem. Rev.*; **2016**, 116, 2478-2601.

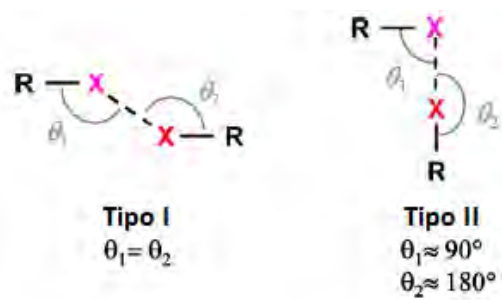
Cuando los halógenos participan en enlaces covalentes, se produce una redistribución de la densidad electrónica y el potencial electrostático se vuelve anisotrópico. Existe una región de mayor densidad electrónica, donde el potencial electrostático es negativo, formando un cinturón ortogonal al enlace covalente y una región de menor densidad electrónica llamada “agujero  $\sigma$ ” (déficit local de electrones frente a un enlace  $\sigma$ ), donde el potencial es positivo, principalmente en los halógenos más pesados, **Figura 5**. La magnitud del agujero  $\sigma$  puede variar significativamente de un halógeno a otro y, para un halógeno dado, de un compuesto a otro ya que se ven afectados por la polarizabilidad y la electronegatividad del halógeno y la capacidad de extracción de electrones del átomo unido al halógeno. Como tendencia general, cuanto más polarizable sea el halógeno y entre mayor sea la atracción electrónica hacia el átomo unido covalentemente, más positivo y grande será el agujero  $\sigma$ : el orden en el tamaño del agujero  $\sigma$  en los halógenos es  $F < Cl < Br < I$ . Los halógenos adoptan un carácter anfótero, pueden interactuar de forma atractiva con nucleófilos y electrófilos. Los electrófilos tienden a interactuar ortogonalmente con el enlace  $R - X$  formando un ángulo de  $90-120^\circ$ . Los nucleófilos tienen una preferencia por la linealidad formando ángulos de  $160-180^\circ$ . Los enlaces de halógeno son moderadamente fuertes y bastantes direccionales, ocupan una posición intermedia entre los enlaces de hidrógeno fuertes y débiles [15].



**Figura 5.** Representación esquemática de la distribución anisotrópica de la densidad electrónica alrededor de los átomos de halógeno unidos covalentemente [15].

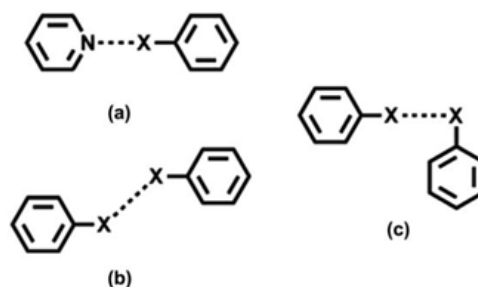
Existen diferentes interacciones que se pueden clasificar como enlaces de halógeno: interacción  $X \cdots X$  (halógeno  $\cdots$  halógeno) e interacción  $X \cdots Y$ , donde  $Y$  puede ser un par solitario, un sistema  $\pi$ , o un anión. Así mismo, existen dos tipos de geometrías para un enlace  $X \cdots X$  (**Figura 6**).





**Figura 6.** Parámetros geométricos del enlace de halógeno, interacción  $X \cdots X$  ( $X =$  halógeno) [15].

En el enlace tipo I, los enlaces  $R - X$  en la interacción  $R - X \cdots X - R$  son simétricos o casi paralelos. Estos contactos no pueden llamarse estrictamente enlaces de halógeno debido a que la simetría dicta que las regiones electrostáticamente idénticas de los halógenos son las que más se acercan, la interacción entre estas regiones es mínima y surge por la cercanía del empaquetamiento cristalino. El enlace tipo II se puede considerar un enlace de halógeno genuino. En esta geometría, la región electropositiva del halógeno (agujero  $\sigma$ ) interactúa completamente con la región electronegativa de otra molécula [4]. La **Figura 7** muestra un ejemplo de los tres tipos de enlaces de halógeno; a) un enlace de halógeno convencional entre átomos electronegativos, como nitrógeno, oxígeno o azufre y el agujero  $\sigma$  de un átomo de halógeno, b) un enlace halógeno – halógeno tipo I, debido a interacciones de van der Waals entre dos átomos de halógeno y c) un enlace halógeno – halógeno tipo II entre regiones ricas en electrones y deficientes en electrones de átomos de halógeno [16].



**Figura 7.** a) Enlace de halógeno convencional; b) contacto halógeno – halógeno tipo I; c) contacto halógeno - halógeno tipo II [12].

[16] Aakeröy, C. B.; Sinha, A. S.; *Co-crystals: Preparation, Characterization and Applications*; The Royal Society of Chemistry, **2018**.

Algunas características que son útiles para indicar la formación de un enlace de halógeno se mencionan a continuación, cuanto mayor sea el número de características satisfechas, más confiable será la caracterización de una interacción como un enlace de halógeno [14].

Para un enlace  $R - X \cdots Y - Z$ :

- La distancia interatómica entre X y el átomo nucleófilo Y debe ser menor a la suma de sus radios de van der Waals.
- La distancia del enlace covalente  $R - X$  generalmente aumenta cuando existe la presencia de un enlace de halógeno.
- El ángulo  $R - X \cdots Y$  debe tender a  $180^\circ$ .
- A medida que X es más electronegativo disminuye la fuerza del enlace de halógeno y la capacidad de R para retirar electrones.

## 2.5. INTERACCIONES AROMÁTICAS

Las fuertes interacciones atractivas entre los sistemas aromáticos se conocen desde hace más de medio siglo, y se encuentran comúnmente en la naturaleza. Las interacciones aromáticas varían desde grandes sistemas biológicos hasta moléculas relativamente pequeñas. Muchos sistemas biológicos parecen estar gobernados por el reconocimiento molecular de restos aromáticos, siendo la estructura del ADN un ejemplo destacado [17, 18].

Existen dos tipos generales de interacciones aromáticas: las interacciones catión  $-\pi$  y las interacciones  $\pi-\pi$ . Las interacciones  $\pi-\pi$  surgen de la atracción de la nube  $\pi$  negativa de uno de los sistemas, con la carga positiva del esqueleto  $\sigma$  de una molécula vecina, por lo tanto, estas interacciones tienen una componente electrostática muy importante resultado del momento cuadrupolar de los anillos aromáticos. Las interacciones  $\pi-\pi$  favorables son en realidad el resultado de las atracciones  $\pi-\sigma$  que superan las repulsiones  $\pi-\pi$ . La interacción catión  $-\pi$  está definida

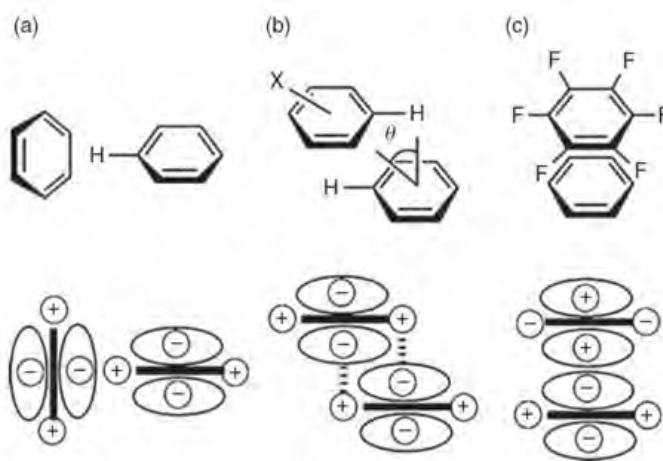
---

[17] Tiekink, E R. T.; *The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering*; John Wiley & Sons, Ltd; First Edition, **2012**.

[18] Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*; **2001**, 2, 651–669.

como la fuerza de atracción de un catión orgánico o metálico y la cara de un sistema de electrones deslocalizados [5, 19, 20].

Las interacciones  $\pi - \pi$  se asocian con sus vecinos más cercanos de tres diferentes maneras: a) apilamiento borde a cara, en la que un átomo de hidrógeno de un anillo interactúa en una orientación perpendicular con respecto al centro de otro anillo, b) apilamiento cara a cara desplazada, en la que interactúan anillos paralelos que están desplazados y la interacción es entre el centro de un anillo con la esquina de otro y c) apilamiento cara a cara, en las que interactúan anillos aromáticos con momentos cuadrupolares de signo opuesto, generando que la interacción electrostática entre las caras de los anillos se vuelve atractiva (**Figura 8**) [17, 20].



**Figura 8.** Geometrías de interacciones aromáticas, a) interacción borde a cara entre moléculas de benceno, b) interacción cara a cara desplazada entre moléculas de benceno, c) interacción cara a cara entre una molécula de benceno y una molécula de hexafluorobenceno [17].

Un análisis más detallado de la geometría borde a cara sugiere que este tipo de interacciones se describe de una manera más adecuada como una interacción  $C - H \cdots \pi$  (un tipo de enlace de hidrógeno débil), en la que los sistemas  $\pi$  pertenecen a un anillo aromático. Existen diferentes geometrías para una interacción  $C - H \cdots \pi$ , se muestran en la **Figura 9**. La distancia centroide a centroide aceptada para las interacciones cara a cara y cara a cara desplazada es de 3.3 a 3.8 Å, mientras que para una interacción borde a cara se acepta una distancia de hasta 5.0 Å [17, 19, 21].

[19] Janiak, C.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*; **2000**, 3885–3896.

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

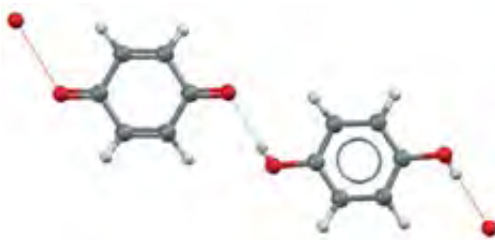
[21] Ionkin, A. S.; Marshall, W. J.; Wang, Y.; *Organometallics*, **2005**, 24, 619-627.



**Figura 9.** Diferentes geometrías de interacciones C – H  $\cdots$   $\pi$ : Forma de T, cara inclinada - T y borde inclinado - T [17].

## 2.6. COCRISTALES

La química supramolecular ha proporcionado información invaluable sobre la direccionalidad y selectividad de diversas interacciones intermoleculares, y mediante la síntesis de cocristales es posible aprovechar el conocimiento adquirido en la preparación de materiales con propiedades físicas adaptadas (por ejemplo, la cocrystalización se ha empleado para reducir la higroscopicidad y aumentar la estabilidad de nuevas formas sólidas de fármacos) [22, 23]. El primer cocrystal fue informado por Wöhler en 1844, quien obtuvo un compuesto con una estequiometría 1:1 de quinona y quinol (**Figura 10**), su estructura cristalina fue publicada en 1958 por Marsuda y colaboradores [24].



**Figura 10.** Estructura de quinhidrona (cocrystal 1:1 de quinona y quinol) [23].

[22] Cysewski, P.; *J Mol Model*; **2017**, 23:136.

[23] Wood, P. A.; Feeder, N.; Furlow, M.; Galek, P. T. A.; Groom, C. R.; Pidcock, E.; *CrystEngComm.*; **2014**, 16, 5839-5848.

[24] Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Zaworotko, M. J.; *Journal of Pharmaceutical Sciences.*; **2006**, 95 (3), 499 - 516.

Un cocrystal puede definirse como un complejo cristalino sólido a temperatura ambiente, formado por dos o más especies neutras en relaciones estequiométricas y que se mantienen unidas mediante interacciones intermoleculares. En general, las definiciones utilizadas en el campo de la Ingeniería de cristales mencionan las siguientes características [23]:

- Todos los componentes son especies orgánicas (descartando especies inorgánicas u organometálicas).
- Ninguno de los componentes tiene carga (de lo contrario se clasifican como sales).
- Ninguno de los componentes es agua (de lo contrario se clasifican como hidratos).
- Ninguno de los componentes es disolvente (de lo contrario se clasifican como solvatos).
- Existe una interacción intermolecular entre los diferentes componentes.

El término cocrystal se popularizó en la década de 1990, debido en gran parte a Etter [25, 26] quien estudió los enlaces de hidrógeno como elementos de diseño para la síntesis de cocrystal. Etter basándose en evidencia de estructuras cristalinas conocidas, desarrolló una serie de reglas empíricas para predecir la formación de enlaces de hidrógeno. Las reglas incluyen lo siguiente:

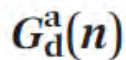
- Todos los buenos donadores y aceptores de protones formarán enlaces de hidrógeno.
- Los mejores donadores y aceptores de protones que quedan después de la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares formarán enlaces de hidrógeno intermoleculares.
- Los enlaces de hidrógeno intramoleculares de anillos de seis miembros se forman preferentemente antes que los enlaces de hidrógeno intermoleculares.

Las reglas de Etter son particularmente útiles cuando hay múltiples grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno. Etter también introdujo la notación de conjuntos de gráficos para describir motivos de enlaces de hidrógeno (llamados también descriptores de enlaces de hidrógeno), así como para diferenciar entre diferentes motivos en función del número de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina. Esta notación se describe como **(Figura 11)**:

---

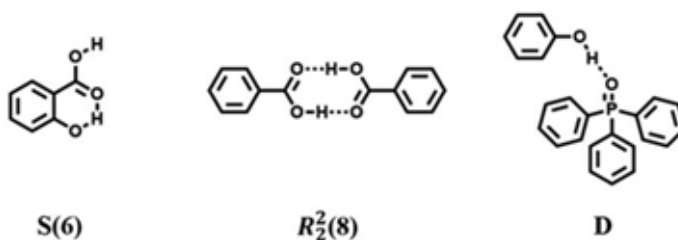
[25] a) Etter, M. C.; Macdonald, J. C.; *Acta Cryst.*; **1990**, B46, 256 – 262. b) Etter, M. C.; *J. Phys. Chem.*; **1991**, 95, 4601-4610.

[26] Duggirala, N. K.; Perry, M. L.; Almarsson, O.; Zaworotko, M. J.; *Chem. Commun.*; **2016**, 52, 640-655.



**Figura 11.** Descriptor del enlace de hidrógeno.

Donde G puede denotar uno de los cuatro patrones posibles: S (self) para enlaces de hidrógeno intramoleculares, C (chains) para cadenas, R (rings) para anillos intermoleculares y D (discrete) para dímeros. El superíndice “a” indica en número de aceptores de enlaces de hidrógeno. El subíndice “d” indica el número de donadores de enlaces de hidrógeno, n, indica el número total de átomos que participa en el motivo. Los términos a y d se omiten cuando son igual a 1, n se omite cuando solo hay un enlace de hidrógeno (cuando se usa el descriptor D). La **Figura 12** muestra ejemplos de diferentes notaciones de descriptores de enlaces de hidrógeno [16, 23, 26].



**Figura 12.** Ejemplos descriptores de enlaces de hidrógeno [16].

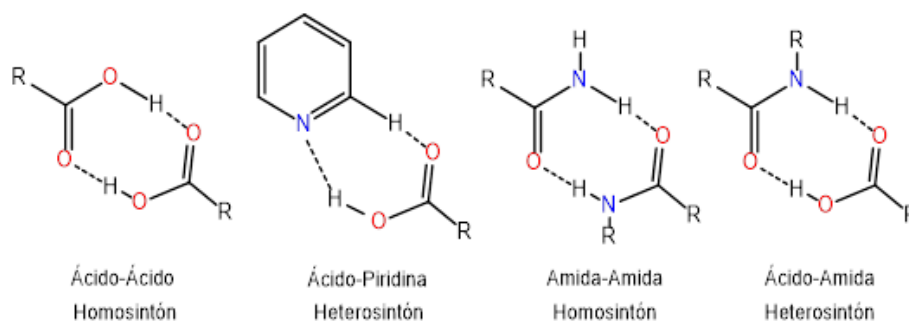
Sobre la base de estas reglas empíricas, en 1955 Desiraju introdujo un nuevo concepto que es fundamental para el diseño de cocristales: el sintón supramolecular. Los sintones supramoleculares representan el bloque de construcción fundamental para la síntesis de cocristales, estos sintones son unidades estructurales dentro de supermoléculas que contienen grupos funcionales que se complementan, mediante interacciones intermoleculares (principalmente enlaces de hidrógeno), con los grupos funcionales del compuesto que se quiere cocrystalizar, facilitando el reconocimiento molecular [23, 27].

Es posible determinar la frecuencia en que se presentan sintones supramoleculares y otras interacciones utilizando herramientas desarrolladas por el Centro de datos cristalográficos de Cambridge, CSD (Cambridge Crystallographic Data Centre). La CSD brinda información empírica de

[27] Brittain, H. G.; *Cryst. Growth Des.*; **2012**, 12, 1046–1054.

un gran número de estructuras cristalinas y proporciona información de los grupos funcionales comunes que participan en la formación de los sintones supramoleculares [16, 24, 28].

Los grupos funcionales más comunes que forman cocristales son: ácidos, amidas, carbohidratos, alcoholes, piridinas y aminoácidos. La **Figura 13** muestra algunos de los principales sintones supramoleculares empleados para formación de cocristales. Existen dos tipos principales de sintones supramoleculares: homosintones, entre grupos funcionales iguales complementarios, y heterosintones entre grupos funcionales diferentes pero complementarios. Para que un sintón sea útil, debe ser lo suficientemente robusto para resistir la competencia de otras posibles interacciones intermoleculares [26, 29]. Un ejemplo de enlaces de hidrógeno en la química supramolecular es la formación del dímero de ácido carboxílico,  $O - H \cdots O$ , la formación de este enlace de hidrógeno da como resultado un desplazamiento de la frecuencia de estiramiento de infrarrojo del grupo  $O - H$ , desplazándose la señal de aproximadamente  $3400\text{ cm}^{-1}$  a aproximadamente  $2500\text{ cm}^{-1}$ , acompañado de una amplificación e intensificación de la banda de absorción [4, 12].



**Figura 13.** Ejemplos de sintones supramoleculares empleados en la formación de cocristales [26].

En la síntesis de cocristales, se debe tomar en cuenta que cualquier protón de un sintón supramolecular que participe en la formación de un enlace de hidrógeno, puede no solo ser compartido, existe la posibilidad de que ese protón sea transferido, el grado de transferencia del protón determina si un sólido en particular debe clasificarse como un cocrystal o como una sal. La formación de una sal implica la transferencia de protones de un ácido a una base, mientras que en la formación de un cocrystal no existe dicha transferencia de protones. Se dice que la transferencia del protón depende principalmente de los valores de  $pK_a$  (el logaritmo negativo de la constante de

[28] Gadade, D. D.; Pekamwar, S. S.; *Adv. Pharm. Bull.*; **2016**, 6(4), 479-494.

[29] Saucedo, M. M.; Zuñiga, O.; Ortegón, D.; Gonzáles, J. S.; *Real Acad. Fram.*; **2014**, 265-273.



disociación) de los dos componentes, la formación de una sal requiere una diferencia [ $\Delta pK_a = pK_a(\text{base}) - pK_a(\text{ácido})$ ] de al menos 3.0 unidades de  $pK_a$ , mientras que un valor de  $\Delta pK_a$  menor a cero dará como resultado la formación del cocrystal. Por lo tanto, para complejos ácido – base con valores de  $\Delta pK_a$  entre cero y tres el grado de transferencia de protones en el estado sólido no es predecible. Debe recordarse que los valores de  $pK_a$  describen fenómenos de equilibrio en solución acuosa y no siempre deben aplicarse a fenómenos en el estado sólido, además los valores de  $pK_a$  variarán dependiendo de la técnica de medición, el disolvente, la temperatura, entre otros factores. Por lo tanto, un enfoque efectivo para detectar nuevas formas cristalinas multicomponente es eliminar la restricción de que los coformadores deban tener ciertos valores de  $\Delta pK_a$ . Al analizar una amplia variedad de coformadores es probable que se produzca una gama amplia de formas sólidas con propiedades físicas potencialmente útiles, es más recomendable la selección de coformadores que aplique en un enfoque de ingeniería de cristales basado en interacciones complementarias en lugar solo del valor de  $pK_a$ . Estudios muestran que, para complejos de teofilina, donde los valores de  $\Delta pK_a$  varía de  $0 < \Delta pK_a < 2.5$ , se observaron 16 sales, dos cocrystal y dos estados de ionización mixta [27, 28, 30].

Los cocrystal se pueden sintetizar de diferentes formas: método de molienda en el estado sólido y molienda asistida con gotas de disolvente (asistidas por fuerza mecanoquímica), método de fusión, método de sublimación, evaporación lenta de una solución que contenga cantidades estequiométricas de los componentes, entre otros métodos. La ventaja de la mayoría de ellos son el proceso libre de disolventes, siendo consideradas como técnicas verdes, estos métodos combinan procesos ecológicos, amigables con el medio ambiente, con la investigación de nuevos materiales multicomponentes. La mayoría de las veces, la fase que se obtiene es independiente de la metodología sintética utilizada [23, 31].

Los cocrystal generalmente se caracterizan por espectroscopia de infrarrojo y Raman, análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), resonancia magnética nuclear en el estado sólido (ssNMR), difracción de rayos X de polvos (PXRD) y difracción de rayos de monocristal [23, 24]

---

[30] Childs, S. L.; Stahly, P.; Park, A.; *Molecular Pharmaceutics*; **2007**, 4(3), 323-338.

[31] a) Kulla, H.; Greiser, S.; Benemann, S.; Rademman, K.; Emmerling, F.; *Molecules*.; **2016**, 21, 917. b) Sun, L.; Zhu, W.; Yang, F.; Li, B.; Ren, X.; Zhang, X.; Hu, W.; *Phys. Chem. Phys.*; **2018**, 20, 6009-6023.



Los cocristales son actualmente un tema de estudio de gran interés debido a que ofrecen la posibilidad de adaptar las propiedades fisicoquímicas de una gama de materiales sólidos como productos farmacéuticos, productos agroquímicos y explosivos. Además, la cocrystalización ofrece la oportunidad de explorar la competencia entre las interacciones intermoleculares, lo que a su vez puede ayudar a mejorar la comprensión de cómo se manifiestan las leyes fundamentales de la física en los materiales cristalinos. En la síntesis de cocristales, cuando al menos un componente es un ingrediente farmacéutico activo (API) se les llama cocristales farmacéuticos. Los cocristales farmacéuticos han ganado considerable interés en la investigación debido a su capacidad para mejorar las propiedades fisicoquímicas de un API, como la solubilidad, higroscopicidad, biodisponibilidad y estabilidad manteniendo su actividad terapéutica. La mayoría de los compuestos orgánicos, incluidos los de interés farmacológico, son poco solubles en agua, lo que complica los intentos de administrar medicamentos directamente y hacerlos biodisponibles. Una forma de superar esta dificultad es cocrystalizar el API con un excipiente más soluble [16, 26, 32, 33,34].

## 2.7. SUPERFICIES DE HIRSHFELD

El análisis de superficies de Hirshfeld (HS), se considera una herramienta eficiente para estudiar el ensamble molecular y las interacciones intermoleculares entre las diferentes moléculas que forman el cristal. Se utilizan para identificar el área donde tiene lugar la interacción entre diferentes fragmentos y proporcionan una imagen tridimensional de los contactos cercanos en un cristal [35].

Para poder extraer las propiedades moleculares a partir de los datos de difracción de rayos X se requiere la partición del espacio cristalino en fragmentos que puedan ser asociados con moléculas individuales. Cada molécula en la unidad asimétrica de una estructura cristalina tendrá una HS única, por lo que es posible hacer una comparación directa entre las moléculas en diferentes entornos [36].

---

[32] Krueger, E. L.; Sinha, A. S.; Desper, J.; Aakeröy, C. B.; *Cryst. Eng. Comm.*; **2017**, 19, 4605-4614.

[33] Adalder, T. K.; Sankolli, R.; Dastidar, P.; *Cryst. Growth. Des.*; **2012**, 12, 2533-2542.

[34] Sudharsana, N.; Krishnakumar, V.; Nagalakshmi, R.; *Eur. Phys. J. Plus.*; **2016**, 131: 348.

[35] Ben Issa, T.; Ghalla, H.; Marzougui, S.; Benhamada, L.; *Journal of Molecular Structure*; **2017**, 1150, 127-134.

[36] Clausen, H. F.; Chevallier, M. S.; Spackman, M. A.; Iversen, B. B.; *New J. Chem.*; **2010**, 34, 193-199.

Hirshfeld definió una función de peso,  $w_a(\mathbf{r})$ , para cada átomo en una molécula:

$$w_a(\mathbf{r}) = \rho_a^{\text{at}}(\mathbf{r}) / \sum_{i \in \text{molécula}} \rho_i^{\text{at}}(\mathbf{r}) \quad (1)$$

donde  $\rho_a^{\text{at}}(\mathbf{r})$  son densidades electrónicas esféricas promedio de los diversos átomos. De esta manera, la densidad electrónica de un átomo se puede definir como:

$$\rho_a(\mathbf{r}) = w_a(\mathbf{r})\rho^{\text{mol}}(\mathbf{r}) \quad (2)$$

donde  $\rho^{\text{mol}}(\mathbf{r})$  es la densidad electrónica de la molécula. Debido a que las densidades electrónicas de los átomos alcanzan su punto máximo cerca del núcleo y se descomponen exponencialmente, la función de peso para el átomo  $a$ ,  $w_a(\mathbf{r})$  en la ecuación (1), es una función escalar en tres dimensiones limitado por los valores uno en el núcleo  $a$  y cero a distancias lejanas del núcleo. El denominador en la ecuación (1) es la suma de densidades de electrónicas promediadas esféricamente para la molécula.

La promolécula es una aproximación excelente, así como computacionalmente trivial de la densidad electrónica real y sus propiedades y las del cristal. En analogía con la idea de Hirshfeld, se utilizó la definición de una función de peso para una molécula

$$\begin{aligned} w_A(\mathbf{r}) &= \sum_{i \in \text{molécula } A} \rho_i^{\text{at}}(\mathbf{r}) / \sum_{i \in \text{cristal}} \rho_i^{\text{at}}(\mathbf{r}) \\ &= \rho_{\text{promolécula}}(\mathbf{r}) / \rho_{\text{procrystal}}(\mathbf{r}) \end{aligned} \quad (3)$$

donde el numerador es una suma sobre los átomos en la molécula de interés (la promolécula) y el denominador es una suma análoga sobre el cristal (el procrystal).

Las HS definen un volumen alrededor de una molécula de manera similar a una superficie de van der Waals, sin embargo, estas son muy diferentes. Las HS están definidas por la molécula y la proximidad de sus vecinos más cercanos, por lo tanto, codifica información sobre interacciones intermoleculares, siendo una herramienta útil para analizar las interacciones intermoleculares manteniendo en enfoque en toda la molécula [37].

---

[37] Spackman, M. A.; Jayatilaka, D.; CrystEngComm, **2009**, 11, 19-32

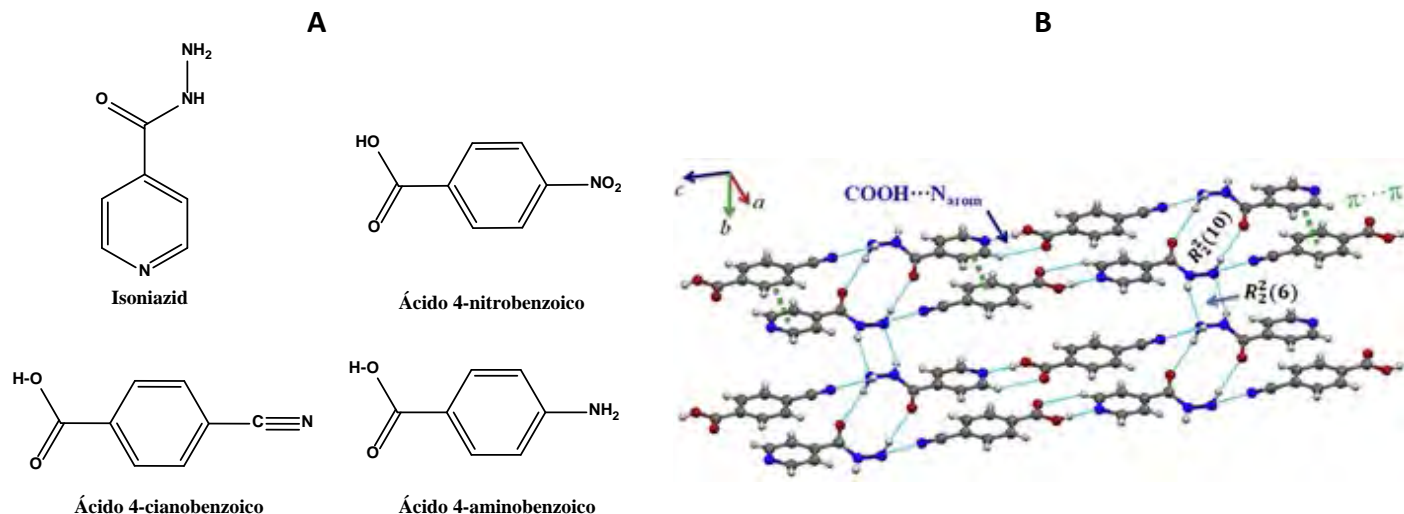
### 3. ANTECEDENTES

El objetivo de este trabajo fue sintetizar cocristales por medio de la formación del sintón supramolecular ácido – piridina, por interacción del átomo de nitrógeno del anillo de piridina de moléculas derivadas de la N-(4-piridilmetileno)-anilina y grupos -OH de ácidos carboxílicos aromáticos y ácidos dicarboxílicos alifáticos. En la literatura es posible encontrar ejemplos resientes de cocristales que contienen dicho sintón supramolecular, así como ejemplos en los que ácidos carboxílicos aromáticos y ácidos dicarboxílicos alifáticos han sido usados como coformadores. A continuación, se mencionan algunos de ellos.

Se ha empleado una gran variedad de sintones supramoleculares como vectores sintéticos para la síntesis de cocristales, pero la interacción intermolecular más conocida es el enlace de hidrógeno O – H ... N entre un ácido carboxílico y un compuesto N-heterocíclico, típicamente un derivado de piridina. Se han realizado trabajos que tienen como objetivo explorar cómo el enlace de hidrógeno O – H ... N se mantiene en presencia de otras interacciones que compitan con dicho enlace. Diniz y colaboradores [38], han sintetizado cocristales del fármaco antituberculoso isoniazid (piridina-4-carbohidrazida) con ácidos carboxílicos aromáticos como los ácidos 4-nitrobenzoico, 4-cianobenzoico y 4-aminobenzoico, **Figura 14**, con el objetivo de explorar los posibles sintones supramoleculares y ampliar la gama de nuevas formas sólidas disponibles de esta API. Encontraron que la formación de los cocristales está impulsada principalmente por los sintones supramoleculares ácido – piridina y ácido – hidrazida, siendo el sintón ácido – piridina el más recurrente. En la **Figura 14B** se muestra el ejemplo de la red cristalina del cocrystal obtenido con isoniazid y ácido 4-nitrobenzoico, en la que se observa que el cocrystal se extiende por la formación del sintón ácido – piridina (COOH...N<sub>arom</sub>), y mediante enlaces de hidrógeno que forman los motivos R<sup>2</sup><sub>2</sub>(10) y R<sup>2</sup><sub>2</sub>(6).

---

[38] Diniz, L. F.; Souza, M. S.; Carvalho, P. S.; da Silva, C. P; D'Vries, R. F.; Ellena, J.; *Journal of Molecular Structure*; **2018**, 1153, 58-68.



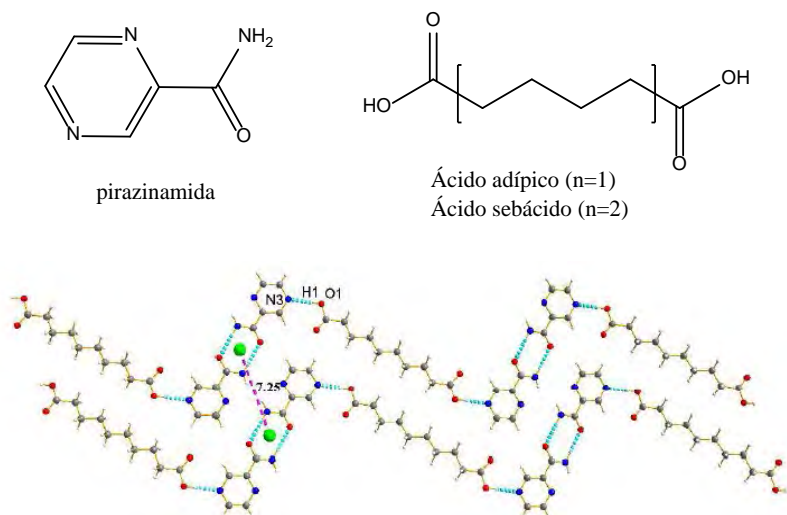
**Figura 14.** A: Estructura molecular del fármaco isoniazid y coformadores utilizados para la síntesis de cocrystal. B: Red cristalina del cocrystal isoniazid - ácido 4-nitrobenzoico [38].

La utilización de ácidos dicarboxílicos como potenciadores de la solubilidad puede justificarse por la diversidad de sus solubilidades en agua. Es posible dividir los ácidos dicarboxílicos en tres categorías. La primera comprende los compuestos más solubles, incluidos el ácido oxálico, malónico y glutárico, para los cuales el logS es positivo a 25 °C. Se espera una solubilidad moderada para los ácidos succínico, adípico y pimélico, para los cuales el logS es negativo pero superior a -1. Se puede considerar que los ácidos dicarboxílicos que presenten logS menor que -1 presentan una baja solubilidad. Esta diversidad de solubilidades en agua es bastante afortunada, ya que ofrece la posibilidad de ajustar las solubilidades de los sólidos resultantes dentro de un amplio intervalo. Se han sintetizado cocrystal de derivados de fenilpiperazina usando como coformadores ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico y ácido sebáico. Concluyéndose que los ácidos dicarboxílicos son excelentes coformadores y muy buenos potenciadores de la solubilidad, lo que permite ajustar el grado de disolución para muchos fármacos [22].

Wang y colaboradores [39] han sintetizado cocrystal del fármaco antituberculoso pirazinamida con ácido adípico y ácido sebáico, **Figura 15**. En la base de datos se encuentran 16 cocrystal de pirazinamida con ácido 4-nitrobenzamida, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido

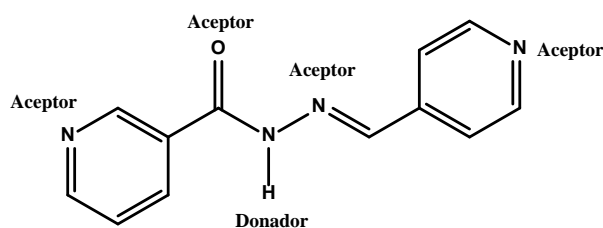
[39] Wang, J-H.; Ye, C.; Zhu, B.; Mei, X.; *CrystEngComm.*; **2014**, 00, 1-6.

2-aminobenzoico, succínico ácido, ácido fumárico, ácido vanílico, ácido gálico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido m-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, 3,4-dihidroxibencólico. De estos, se encontró que los cocrystalos con ácidos dicarboxílicos pueden aumentar notablemente la velocidad de disolución. Las estructuras cristalinas demostraron que las interacciones entre la pirazinamida y sus cofomadores se llevan a cabo a través del sintón supramolecular ácido – piridina.



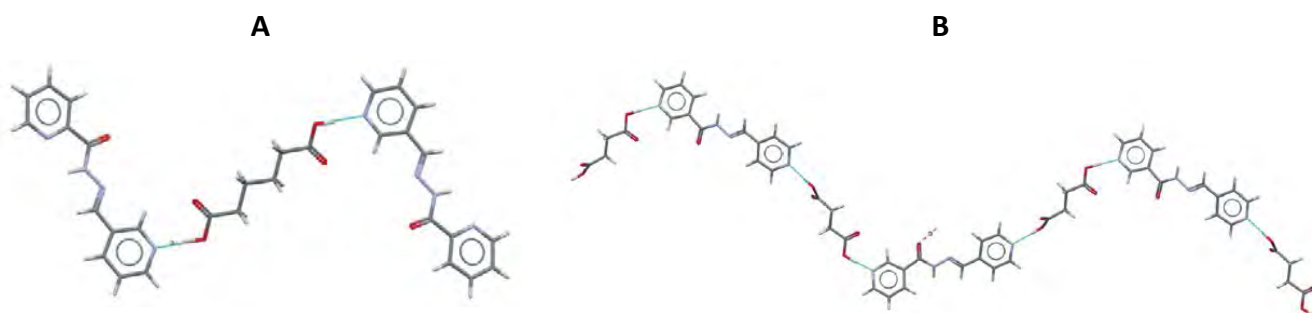
**Figura 15.** Estructura molecular de pirazinamida, ácido adípico y sebácico. Red cristalina del cocrystal pirazinamida y ácido sebácico [39].

Krueger y colaboradores [32] sintetizaron cocrystalos por interacción de ácidos dicarboxílicos alifáticos y una serie de moléculas que contienen fragmentos de piridina y amida. Las moléculas les permitieron estudiar la competencia entre varias interacciones posibles. En la **Figura 16** se muestra un ejemplo de las moléculas y se denotan los sitios donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno. Las moléculas tienen la posibilidad de formar diferentes interacciones como lo son: amida – amida, amida – ácido, ácido – ácido, amida – piridina.



**Figura 16.** Estructura de la 4-piridincarboxaldehído nicotinoilhidrazona [32].

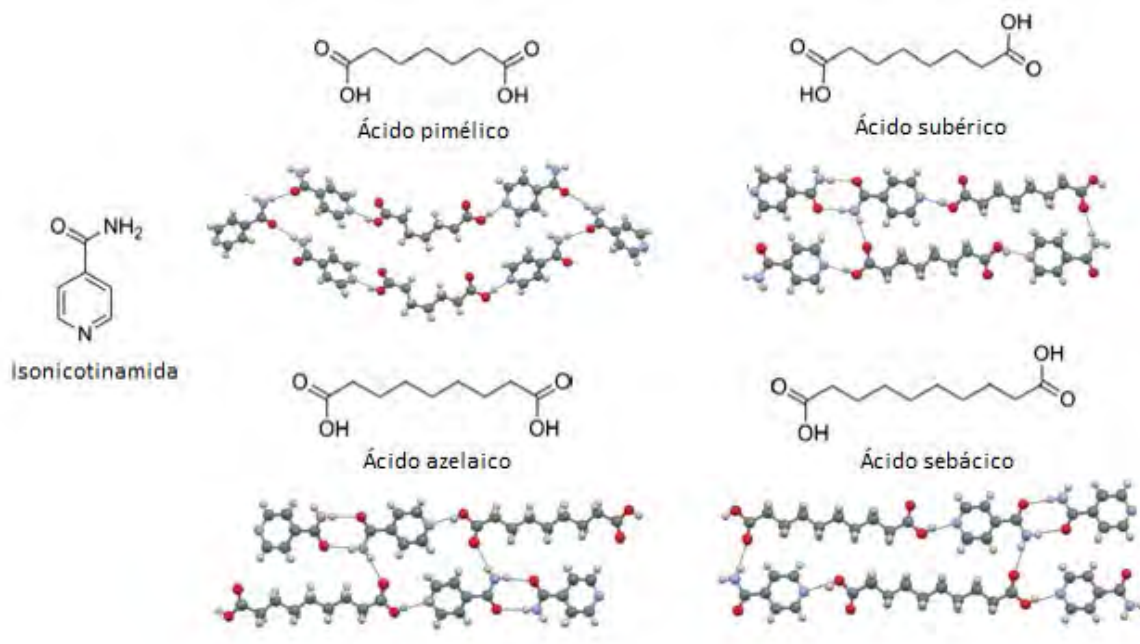
Obtuvieron cocrystalos por interacción de la 3-piridincarboxaldehido nicotinoilhidrazona con ácido adípico. En la **Figura 17A** se observa la formación del cocrystal a través de interacciones  $\text{COOH} \cdots \text{N}_{\text{py}}$  (sintón ácido – piridina) dando como resultado una estequiometría 2:1 ligante - ácido. Se puede observar que el ácido adípico forma enlaces de hidrógeno por medio de los dos grupos  $\text{COOH}$  disponibles. Dicho patrón también fue encontrado usando como coformadores los ácidos succínico, glutárico y sebáico.



**Figura 17.** A: Cocrystal del 3-piridincarboxaldehido nicotinoilhidrazona y ácido adípico. B: Cocrystal entre 4-piridincarboxaldehido nicotinoilhidrazona y ácido succínico [32].

Tothadi y Phakule [40] sintetizaron cocrystalos de isonicotinamida con ácidos dicarboxílicos alifáticos. La **Figura 18** muestra las estructuras químicas de la isonicotinamida y de los ácidos dicarboxílicos que usaron para sintetizar cocrystalos, en la que también es posible observar la red cristalina obtenida para cada cocrystal. Se puede observar que todas las moléculas se extienden a través de los sintones ácido – piridina y amida – amida, ambos grupos  $\text{COOH}$  de los ácidos participan en las interacciones. En este trabajo los cocrystalos que contienen ácidos dicarboxílicos con número de átomos de carbono pares presentan puntos de fusión más altos que los ácidos dicarboxílicos que contienen átomos de carbono impares. Se sugiere que esto se debe a los diferentes arreglos cristalinos. En los cocrystalos de ácidos dicarboxílicos impares, los grupos ácidos  $-\text{OH}$  están orientados de manera cis, desviando la linealidad, los cocrystalos con ácidos pares son más simétricos y lineales, los grupos  $-\text{OH}$  se encuentran en posición trans, lo que conduce a un arreglo cristalino más compacto dando como resultado una temperatura de fusión más alta.

[40] Tothadi, S.; Phadkule, A.; *CystEngComm*; **2019**, 21, 2481-2484.



**Figura 18.** Estructuras químicas de isonicotinamida y ácidos dicarboxílicos usados para la síntesis de cocristales, así como las redes cristalinas obtenidas [40].

Aunque el estudio de cocristales ha ido en aumento en los últimos años, el entendimiento de las diferentes interacciones intermoleculares que son responsables de la formación del empaquetamiento cristalino de los mismos sigue siendo un área de estudio interesante que brinda la oportunidad de sintetizar nuevas formas cristalinas de una gran cantidad de moléculas tanto de interés farmacéutico, agroquímico, en la síntesis de explosivos, entre otras aplicaciones.



## 4. HIPÓTESIS

Se podrán obtener cocrisales a partir de ligantes multifuncionales de derivados halogenados de la N-(4-piridilmetileno)-anilina y ácidos carboxílicos. El átomo de nitrógeno del anillo de piridina de los ligantes y el grupo – OH de los ácidos carboxílicos formarán enlaces de hidrógeno O – H ... N. Los ácidos dicarboxílicos alifáticos tendrán la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno por medio de los dos grupos COOH disponibles.





## 5. OBJETIVO GENERAL

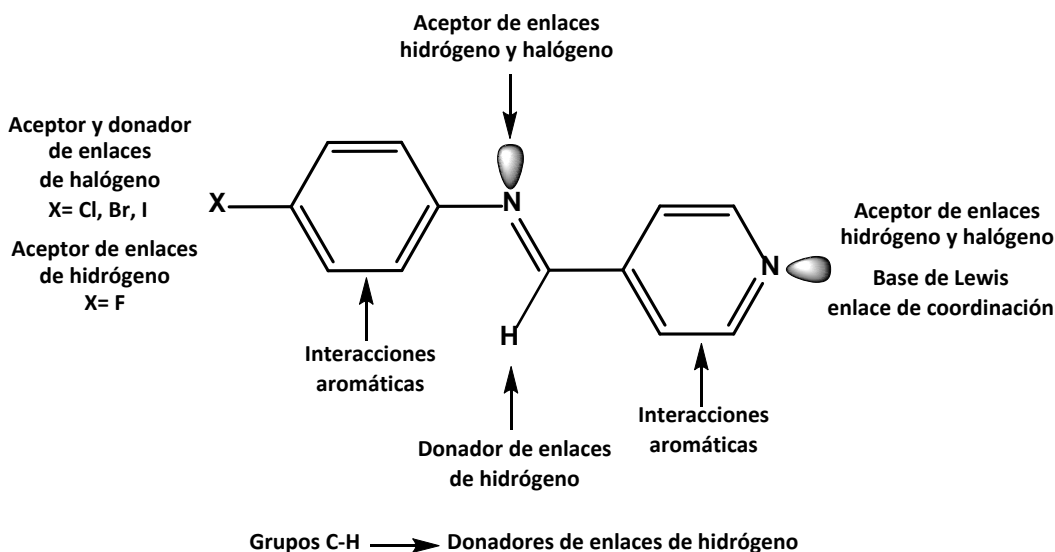
Contribuir al conocimiento de la Química Supramolecular a partir de la síntesis de cocristales, por medio de los cuales se evaluará la importancia relativa en la formación de las redes cristalinas de tres tipos de interacciones intermoleculares, enlaces de hidrógeno, enlaces de halógeno e interacciones aromáticas.

### 5.1. OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar moléculas que puedan presentar tres tipos interacciones intermoleculares, enlaces de hidrógeno y halógeno e interacciones aromáticas, a las cuales llamaremos ligantes multifuncionales, derivadas de la N-(4-piridilmetileno)-anilina sustituidas en la posición cuatro del anillo de benceno con átomos de halógeno (F, Cl, Br, I).
- Caracterizar los derivados halogenados de la N-(4-piridilmetileno)-anilina mediante las técnicas de espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear de protón y carbono en disolución, análisis elemental y difracción de rayos X de monocristal.
- Sintetizar cocristales a partir de los ligantes multifuncionales usando como coformadores ácidos carboxílicos aromáticos sustituidos en la posición cuatro del anillo con grupos funcionales electrodonadores y electroattractores.
- Sintetizar cocristales de los ligantes multifuncionales usando como coformadores ácidos dicarboxílicos alifáticos, con cadenas de tres hasta diez átomos de carbono.
- Caracterizar los cocristales mediante las técnicas de espectroscopia de infrarrojo, análisis termogravimétrico, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X de polvos y difracción de rayos X de monocristal.
- Determinar qué tipo de ácido carboxílico y dicarboxílico favorece la formación de los cocristales.
- Realizar el estudio de difracción de rayos X de monocristal de todos los compuestos que formen cristales adecuados para el estudio.
- Estudiar las estructuras cristalinas y encontrar en cada caso que interacción controla el empaquetamiento cristalino y determinar si existe algún patrón común.

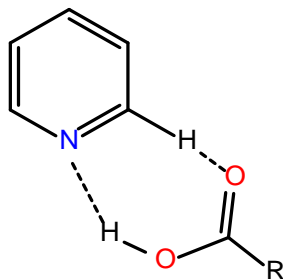
## 6. METODOLOGÍA

Para la obtención de los cocrisales se sintetizaron cuatro moléculas multifuncionales. Las moléculas tienen la posibilidad de formar de manera independiente diferentes tipos de interacciones intermoleculares: enlaces de hidrógeno, enlaces de halógeno e interacciones aromáticas (**Figura 19**). Las moléculas cuentan con un anillo aromático sustituido en la posición cuatro con un halógeno (F, Cl, Br, I), este anillo se encuentra unido a un anillo de piridina por medio de un grupo imina. Los halógenos en la molécula permiten evaluar la formación de enlaces de halógeno, el modificar el tipo de halógeno permite evaluar su influencia en las interacciones tipo  $\pi$  y el efecto que estos tienen en la direccionalidad. Los anillos en las moléculas pueden interactuar entre ellos por medio de interacciones aromáticas. El átomo de nitrógeno del anillo de piridina también tiene la posibilidad de actuar como base de Lewis para la formación de enlaces de coordinación, por lo cual y por facilidad en la nomenclatura, en este trabajo las moléculas han sido llamadas “ligantes”. El átomo de nitrógeno del anillo de piridina puede ser un aceptor de enlaces de hidrógeno por lo que es posible la formación de cocrisales, siendo este punto el de mayor interés en el presente trabajo.



**Figura 19.** Esquema general de las moléculas sintetizadas.

Para la formación de cocrisales se estudiaron los diferentes sintones supramoleculares que se pueden formar con el anillo de piridina de las moléculas sintetizadas. Uno de los sintones supramoleculares más empleados es el formado entre el anillo de piridina y fragmentos de ácidos carboxílicos, es este sintón supramolecular es el que se utilizó en el presente trabajo para la síntesis de los cocrisales (**Figura 20**) [41].



**Figura 20.** Sintón supramolecular formado entre un anillo de piridina y un ácido carboxílico.

En este estudio, se utilizó a los enlaces de hidrógeno como la fuerza motriz para la síntesis de los cocrisales y mediante el estudio sistemático de una serie de coformadores es posible determinar cuáles son los coformadores que favorecen la formación de cocrisales, y qué interacciones controlan el empaquetamiento cristalino. Un estudio sistemático brinda información sobre la competencia y complementariedad entre los diferentes sintones supramoleculares que se pueden formar. Los coformadores utilizados comprenden una serie de ácidos carboxílicos aromáticos y ácidos dicarboxílicos alifáticos. Los fragmentos de ácido carboxílico representan uno de los grupos funcionales más estudiados por la ingeniería de cristales y existen en un gran número de medicamentos, por lo tanto, representan un excelente punto de partida para el estudio de cocrisales farmacéuticos. Sus sitios complementarios donador aceptor de enlaces de hidrógeno hacen que sean capaces de formar sintones supramoleculares favorables. Estudios de la CSD indicaron que las interacciones ácido carboxílico – piridina son más favorecidas que los homosintones de ácido carboxílico. Siendo el heterosintón supramolecular ácido carboxílico – piridina altamente confiable [24, 32].

---

[41] Saucedo-Balderas, M. M.; Zúñiga-Lemus, O.; Ortega-Reyna, D.; González-González, J. S.; *An. Real Acad. Farm.*; **2014**, 265-273.

Los ácidos carboxílicos aromáticos seleccionados se encuentran sustituidos en la posición cuatro del anillo con grupos electrodonadores y grupos electroattractores. Estudios realizados por el grupo de trabajo sugieren que la formación de cocrisales está favorecida cuando se utilizan ácidos carboxílicos sustituidos con grupos electrodonadores. Mientras que, los ácidos carboxílicos con sustituyentes electroattractores favorecen la formación de sales. Los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que los grupos electroattractores aumentan la acidez de los ácidos, lo que conlleva a un aumento en el carácter positivo del protón del grupo COOH, dando como resultado que ese protón se transfiera con mayor facilidad obteniendo así la formación de sales. El uso de grupos electroattractores y electrodonadores en este trabajo pondrá a prueba estos resultados [42].

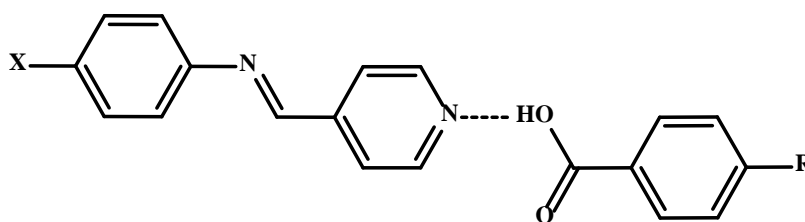
Se seleccionaron ocho ácidos dicarboxílicos alifáticos con longitudes de cadena de carbono variables (desde tres hasta diez átomos de carbono) para cocrystalizarlos con los ligantes sintetizados. Aunque todos estos diácidos pueden ensamblarse en cadenas infinitas a través del dímero ácido – ácido, también son capaces de formar interacciones ácido – piridina con los ligantes a través de uno o ambos posibles enlaces de hidrógeno O – H  $\cdots$  N (py) y C – H  $\cdots$  O. Tomando en cuenta la regla de Etter en la que postula que los mejores aceptores y donadores de enlaces de hidrógeno tienen más probabilidades de formar la interacción se espera que los fragmentos de N (py) presente en los ligantes sean aceptores de enlaces de hidrógeno más efectivos que la formación del dímero ácido – ácido [24].

Todos los ácidos carboxílicos y dicarboxílicos utilizados son adecuados para su uso farmacéutico y se encuentran dentro de las listas que se consideran seguras, GRAS (Generally Recognized As Safe), por lo tanto, el resultado de este trabajo puede generar conocimientos y procedimientos sintéticos que se pueden extrapolar a la cocrystalización de una variedad de compuestos farmacéuticamente relevantes, usando como coformadores moléculas que tienen la capacidad de mejorar la solubilidad y velocidad de disolución como lo son ácidos carboxílicos y ácidos dicarboxílicos, teniendo la posibilidad así de modificar las propiedades fisicoquímicas de compuestos de interés [24, 31, 37]. En la **Figura 21** se muestra la estructura general propuesta de los cocrisales sintetizados.

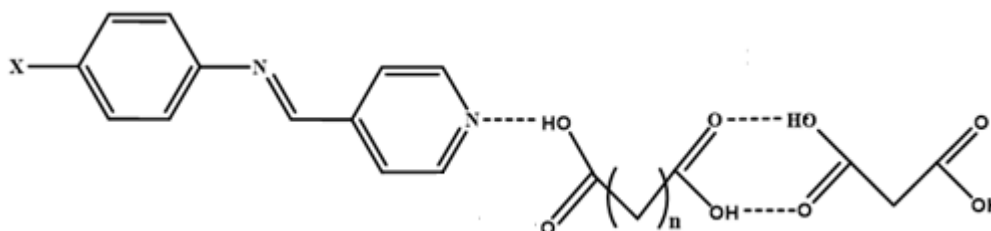
---

[42] Hernández-Vergara, M.; Competencia entre los enlaces de hidrógeno e interacciones  $\pi$ - $\pi$  en la organización de cristales y cocrisales de derivados fluorados de la N-(4-piridilmetileno)-anilina, UNAM, **2017**.

## Estequiometría ligante – ácido 1:1



## Estequiometría ligante – ácido 1:1



## Estequiometría ligante – ácido 2:1

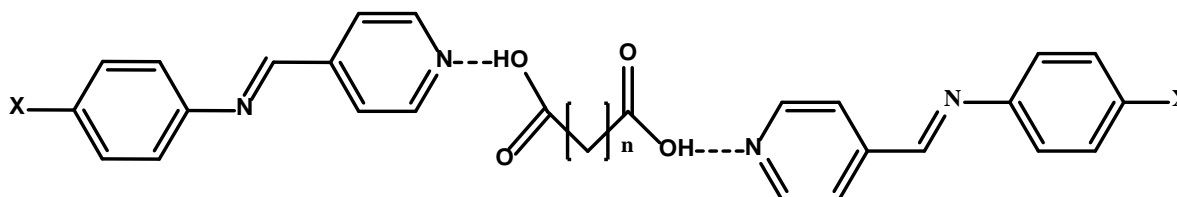


Figura 21. Estructura general propuesta para los cocrystalos.

- Síntesis de ligantes halogenados derivados de la N-(4-piridilmetileno)-anilina

Se disolvió un equivalente de 4-piridincarboxaldehído en tolueno seco por calentamiento y agitación, y se acidificó con 8 gotas de ácido acético glacial. En tolueno seco se disolvió un equivalente de la anilina respectiva (4-fluoroanilina, 4-cloroanilina, 4-bromoanilina y 4-yodoanilina) y se añadió a la solución anterior por goteo y agitación constante. La solución final se agregó a un matraz redondo, se le colocó una trampa Dean-Stark y un refrigerante, y se puso a ebullición durante ocho horas. El sólido obtenido fue purificado por cromatografía en columna. Una vez puro el compuesto se recristalizó de metanol / tolueno con el fin de obtener cristales adecuados para el estudio de difracción de rayos X de monocristal. La **Figura 22** muestra el esquema general de la síntesis de los ligantes.

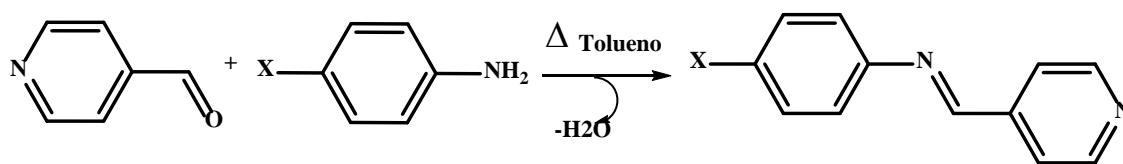


Figura 22. Síntesis de ligantes. X= F, Cl, Br, I.

- **Síntesis de cocristales de derivados halogenados de la N-(4-piridilmetilen)-anilina**

En un vial se colocó un equivalente del ligante y un equivalente del ácido (aromático o alifático), se suministró calor con la ayuda de una pistola de aire hasta fundir ambos compuestos. Al sólido obtenido se le determinó el punto de fusión y se caracterizó por FTIR, finalmente se recristalizó de metanol / tolueno y se dejó a evaporación lenta para la obtención de cristales adecuados para el estudio de difracción de rayos X de monocristal. La **Figura 23** muestra el esquema general de la síntesis de los cocristales.

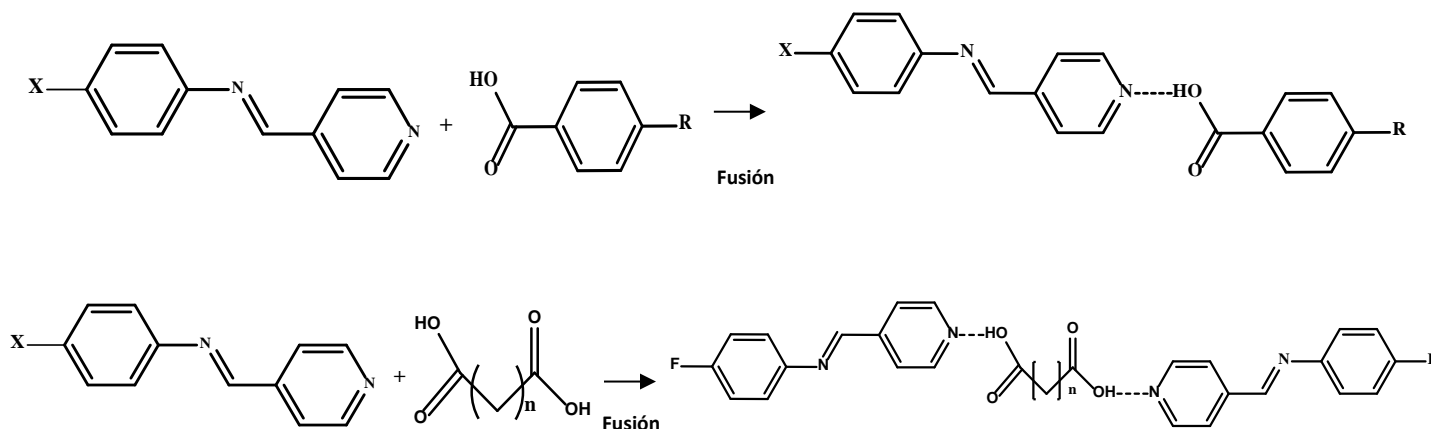


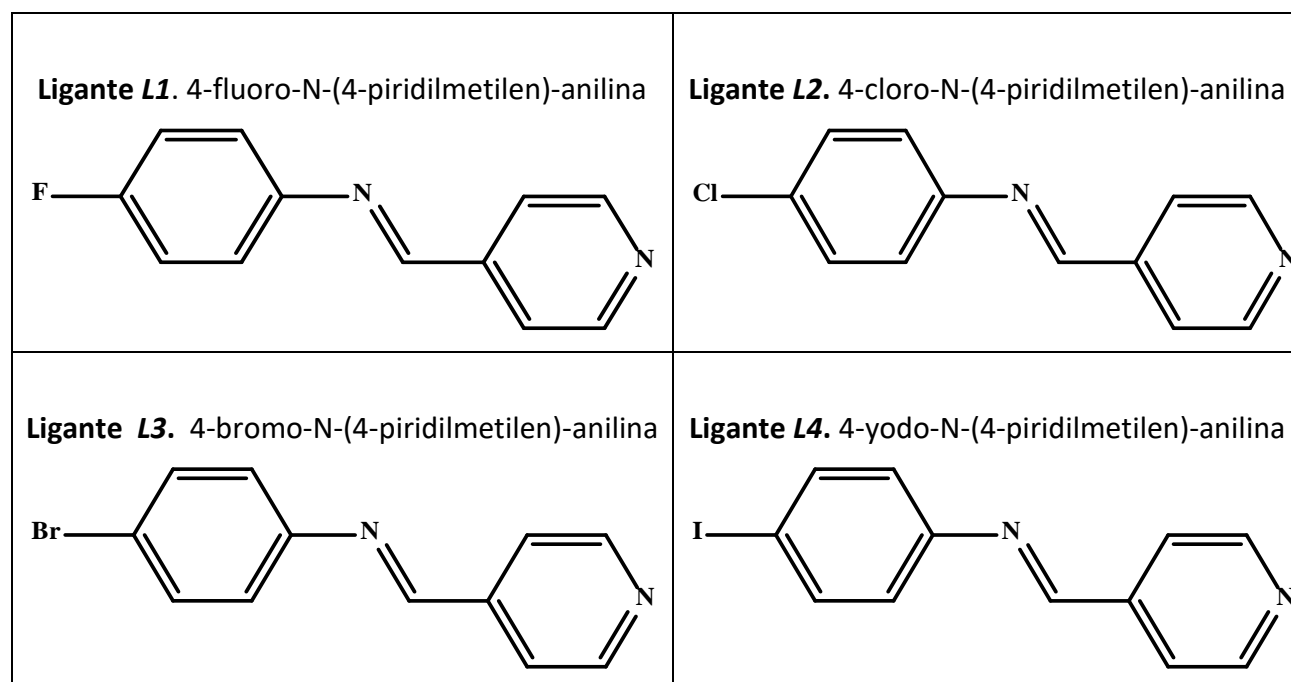
Figura 23. Síntesis de cocristales. (X= F, Br; n=1 a 8, R= grupo electrodonador o electroattractor).

Toda la información sobre la síntesis de cada ligante y cada cocrystal obtenido se encuentra en la parte experimental del trabajo.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 7.1. SÍNTESIS DE LIGANTES DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N-(4-PIRIDILMETILEN)-ANILINA

Se sintetizaron cuatro ligantes de derivados halogenados de la N-(4-piridilmetilen)-anilina (**Figura 24**) mediante las reacciones descritas en el desarrollo experimental. Los ligantes se caracterizaron por FTIR, EM, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (todos los ligantes), AE (ligantes **L2**, **L3**, **L4**) y Difracción de rayos X de monocristal (ligante **L3**). Reportamos con anterioridad el ligante **L1** [42] y el ligante **L2** fue reportado por Wong y colaboradores [43], las espectroscopias de los compuestos obtenidos concuerdan con los reportados. Los ligantes **L3** y **L4** no han sido reportados en la literatura.



**Figura 24.** Ligantes de derivados fluorados de la N-(4-piridilmetilen)-anilina.

[43] Wong, W.-Y.; Wong, W.-T.; Journal of Organometallic Chemistry; 584, 1999, 48-57.



## 7.2. CARACTERIZACION DE LIGANTES DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N-(4-PIRIDILMETILEN)-ANILINA

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de la caracterización de los ligantes. Todos los espectros de FTIR, EM, RMN, AE y los datos cristalográficos se muestran en el **Anexo I**. Se presentan los resultados obtenidos del estudio de Difracción de Rayos X de monocristal del ligante **L3** y se compara con los resultados reportados del ligante **L1**.

### 7.2.1. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

Los ligantes derivados de la N-(4-piridilmetilen)-anilina se obtuvieron por medio de la formación de bases de Schiff. Las bases de Schiff se forman cuando una amina primaria reacciona con un aldehído o una cetona, esta reacción conduce a la formación de un enlace doble carbono-nitrógeno, conocido como imina (C=N). Estructuralmente son compuestos en los que el grupo carbonilo (C=O) es reemplazado por un grupo imina (C=N). La espectroscopia de infrarrojo proporciona información sobre los grupos funcionales en la estructura molecular por lo que es útil para determinar la formación de las bases de Schiff. En los espectros de infrarrojo de los ligantes sintetizados no se observan bandas en  $1765 - 1645 \text{ cm}^{-1}$  y  $3500 - 3300 \text{ cm}^{-1}$  debido a las vibraciones de estiramiento del grupo carbonilo (C=O) y del grupo amino ( $\text{NH}_2$ ), la desaparición de estas bandas muestran que los grupos aldehído y amino de los reactivos de partida ya no están presentes, apareciendo una nueva señal en  $1620 - 1628 \text{ cm}^{-1}$  asignada al enlace (C=N) lo que se asocia a la formación de la imina [44].

La **Figura 25** muestra el espectro de infrarrojo del ligante **L3**, en el que se muestran las principales bandas de vibración observadas y la asignación otorgada. Los modos de vibración de estiramiento carbono – hidrógeno ( $\nu\text{C} - \text{H}$ ) de los grupos aromáticos se observan en  $3028 \text{ cm}^{-1}$  y  $2896 \text{ cm}^{-1}$ , los

---

[44] a) Kodjo, C. G.; Kangah, N. J.; Kablan, L. C.; Bosson, A. K.; Kablan, J. F.; Nahosse, Z.; Retailleau, P.; *Chem. Sci. Trans.*; **2017**, 6(2), 243-250. b) da Silva, C. M.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Rosemiere, B. A.; de Resende, M. A.; Martins, V. B.; de Fátima, A.; *Journal of Advanced Research*; **2011**, 2, 1-8. c) Tash, P. T.; Bayrakdar, A.; Karakus, O. O.; Kart, H. H.; Koc, Y.; *Optics and Spectroscopy*, **2015**, 119, 467-484.





cuales concuerdan con lo reportado en la literatura ( $3100 - 2850 \text{ cm}^{-1}$ ) [45, 46]. En  $1622 \text{ cm}^{-1}$  se encuentra la banda correspondiente a la vibración carbono – nitrógeno ( $\nu_{\text{C=N}}$ ) del grupo imina. El mayor número de datos que se encuentran en la literatura relacionados con esta vibración señala una banda fuerte y ancha, ubicada en frecuencias más bajas que las bandas de los grupos carbonilo ( $1690 - 1640 \text{ cm}^{-1}$ ) y cerca de las frecuencias de estiramiento C=C, sin embargo, estos datos se relacionan con grupos en un ambiente puramente alifático en ausencia de tensión e impedimento estérico, si hay uno o más grupos conjugados con el grupo C=N, la frecuencia es en general más baja. Por lo que para bases de Schiff de tipo Ar – CH – N – Ar la señal del grupo imina se encuentra en la región de  $1645 - 1605 \text{ cm}^{-1}$  con una señal de intensidad variable. La intensidad de la señal C=N es máxima cuando el átomo que se encuentra unido al carbono es oxígeno o nitrógeno, cuando se tiene un grupo que contiene azufre, un alquilo o un hidrógeno la intensidad disminuye, por lo que es de esperarse que la señal observada en el espectro de IR del ligante **L3** se encuentre a una frecuencia baja y que la banda sea de poca intensidad [3, 45, 47, 48]. Para anillos aromáticos de seis miembros como bencenos y piridinas se esperan dos o tres bandas en la región de  $1595 - 1430 \text{ cm}^{-1}$  debido a vibraciones esqueléticas ( $\nu_{\text{C=C}}$ ). En el espectro se observan señales en este intervalo ( $1595 - 1551 \text{ cm}^{-1}$ ) las cuales se asignan a vibraciones de estiramiento carbono – carbono del anillo ( $\nu_{\text{C=C}}$ ). En  $1069 \text{ cm}^{-1}$  se observa una señal debida a la vibración de estiramiento carbono-bromo ( $\nu_{\text{para C-Br}}$ ) cuando el átomo de bromo se encuentra en posición *para* en el anillo, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura ( $1075 - 1065 \text{ cm}^{-1}$ ) [49]. Finalmente, la señal en  $835 \text{ cm}^{-1}$  se asigna a las vibraciones de deformación fuera del plano carbono – hidrógeno ( $\nu_{\text{C-H}}$ ) del anillo de benceno sustituido en posición *para* [49]. Los espectros de IR de los cuatro ligantes fueron analizados de la misma manera, se encuentran en el **Anexo I**.

---

[45] Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M.; *Structure Determination of Organic Compounds*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2009**.

[46] Savalia, RV.; Patel A .P.; Trivedi P. T.; Gohel HR.; Khetani D .B.; *Res. J. Chem. Sci*, **2013**, 3(10), 97-99.

[47] Patai, S.; *The Chemistry of the carbon-nitrogen double bond*; John Wiley & Sons, LTD; **1970**.

[48] Socrates, G.; *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies. Tables and Charts*; John Wiley & Sons, LTD; Third Edition, **2001**.

[49] Balic, T.; Markovic, B.; Medvidovic-Kosanovic, M.; *Journal of Molecular Structure*, 1084, **2015**, 82-88.

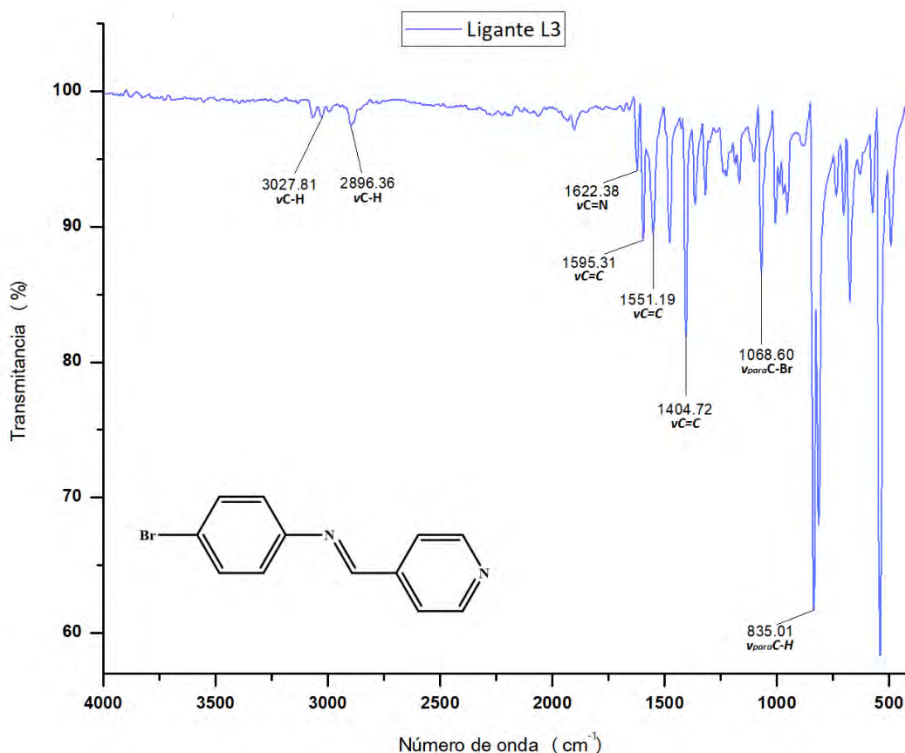


Figura 25. Espectro de IR del ligante L3.

La **Tabla 2** muestra las principales bandas observadas en los espectros de IR para los cuatro ligantes sintetizados. En ella se observan valores muy similares para la mayoría de las frecuencias de vibración, sin embargo, para la vibración carbono – halógeno ( $\nu_{\text{C}_{\text{Ar}} - \text{X}}$ ) se puede observar una tendencia en los valores, esta tendencia refleja la diferencia más significativa en los ligantes sintetizados, la cual es, el halógeno con el que se encuentran sustituidos (F, Cl, Br, I), todos los valores se encuentran en los valores esperados para cada halógeno. La señal esperada para la vibración ( $\nu_{\text{C}} - \text{F}$ ) de un anillo aromático se encuentra en el intervalo de 1270 - 1100 cm<sup>-1</sup>, para la vibración ( $\nu_{\text{C}} - \text{Cl}$ ) se encuentra en 1100 - 1090 cm<sup>-1</sup>, para la vibración ( $\nu_{\text{C}} - \text{Br}$ ) se encuentra en 1075 - 1065 cm<sup>-1</sup> y para la vibración ( $\nu_{\text{C}} - \text{I}$ ) se encuentra en 1060 - 1055 cm<sup>-1</sup>, valores reportados para halobencenos sustituidos en posición *para* en un anillo [45, 48], con estos valores es posible diferenciar el halógeno con el que se encuentra sustituido el anillo. El resto de las señales concuerdan con lo ya discutido.

**Tabla 2.** Principales frecuencias vibracionales de IR de los ligantes sintetizados.

Compuesto	$\nu(\text{C-H})_{\text{Aromático}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		$\nu(\text{N=C})_{\text{Imina}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu(\text{C=C})_{\text{Aromático}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		$\nu(\text{C}_{\text{Ar-X}})$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu_{\text{para}}(\text{C-H})$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
Ligante <b>L1</b>	3044	2897	1628	1593	1553	1216	831
Ligante <b>L2</b>	3055	3026	1622	1595	1553	1090	827
Ligante <b>L3</b>	3028	2896	1622	1595	1551	1069	835
Ligante <b>L4</b>	3041	2882	1621	1594	1552	1057	824

### 7.2.2. ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Realizamos el análisis por espectrometría de masas de baja y alta resolución por la técnica de impacto electrónico ( $M + H^+$ ) a los ligantes sintetizados. En la mayoría de los espectros aparecen picos de menor intensidad que corresponden a relaciones masas – cargas mayores que la del ion molecular, estos picos se pueden atribuir a las contribuciones isotópicas de los átomos presentes en las moléculas [50], todos los espectros se muestran en el **Anexo 1**. La **Figura 26** muestra el espectro de alta resolución obtenido para el ligante **L3**, se puede observar que se obtuvo una posible fórmula molecular de  $^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}_1^{14}\text{N}_2$ , con una masa experimental de 261.00278 m/z, la cual comparada con la masa calculada de 261.00274 m/z presenta una diferencia en masa de 0.00005 m/z. Estos resultados corresponden con los valores calculados, corroborando la formación del ligante.

[50] Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Crouch, S. R.; *Principios de Análisis Instrumental*; Cengage learning; 6a edición, **2008**.

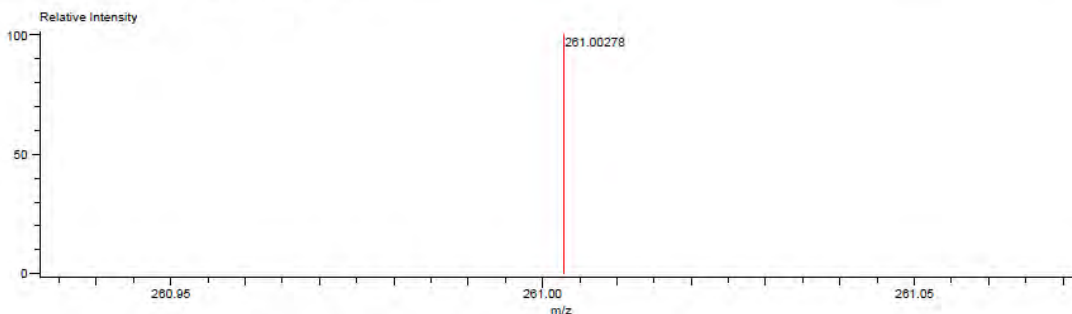
INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Data: 214 L2  
Sample Name: Dr Valdes Jesus / Operador: Carmen Garcia-Javier Perez  
Description:  
Ionization Mode: ESI+  
History: Determine m/z [Peak Detect [Centroid, 30, Area]; Correct Base [5.0%]; Correct Base [5.0%]; Average (MS [1] 0.9...

Acquired: 2/7/2018 3:15:33 PM  
Operator: AccuTOF  
Mass Calibration data: Cal Peg 600  
Created: 2/12/2018 8:34:23 AM  
Created by: AccuTOF

Charge number: 1 Tolerance: 3.00 (mmu)  
Element: <sup>12</sup>C: 0 .. 12, <sup>1</sup>H: 0 .. 61, <sup>79</sup>Br: 0 .. 1, <sup>81</sup>Br: 0 .. 1, <sup>14</sup>N: 0 .. 2

Unsaturation Number: 0.0 .. 17.0 (Fraction: Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
261.00278	6029.38	261.00274	0.05	0.18	<sup>12</sup> C <sub>12</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>79</sup> Br <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub>	8.5

**Figura 26.** Espectro de masas de alta resolución del ligante **L3**.

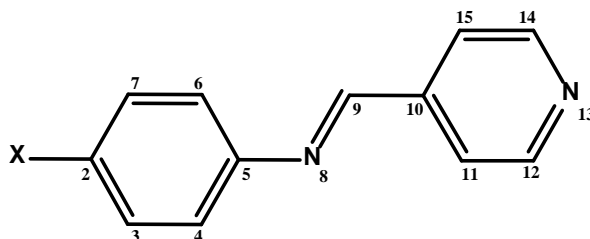
La **Tabla 3** muestra los resultados de la EM de baja y alta resolución realizada a los ligantes por la técnica de I.E y se comparan con las masas teóricas calculadas. Dado que ya habíamos caracterizado y reportado el ligante **L1** con anterioridad, no se determinó la EM de alta resolución. Se puede observar que la masa obtenida para todos los ligantes coincide con la masa calculada, la posible fórmula también es la esperada teóricamente.

**Tabla 3.** Espectrometría de Masas baja y alta resolución de los ligantes sintetizados

Compuesto	Baja resolución (m/z)	Alta resolución (m/z)	Masa teórica (m/z)	Posible Fórmula
Ligante <b>L1</b>	200	-----	201.08280	<sup>12</sup> C <sub>12</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>19</sup> F <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub>
Ligante <b>L2</b>	216	217.05350	217.05325	<sup>12</sup> C <sub>12</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub>
Ligante <b>L3</b>	260	261.00278	261.00274	<sup>12</sup> C <sub>12</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>79</sup> Br <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub>
Ligante <b>L4</b>	308	308.98792	308.98887	<sup>12</sup> C <sub>12</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>127</sup> I <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub>

### 7.2.3. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Se realizó el estudio de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  a los cuatro ligandos sintetizados. La **Figura 27** muestra la estructura general de los ligandos sintetizados, la numeración que se utiliza es únicamente con fines de la asignación de las señales en los espectros de RMN. Para todos los ligandos los protones y átomos de carbono 3 con 7 y 4 con 6 del anillo halogenado son magnéticamente equivalentes. En el anillo de piridina los protones y átomos de carbono 11 con 15 y 12 con 14 son magnéticamente equivalentes. Dado estas equivalencias magnéticas para todos los ligandos se esperan cinco señales en los espectros de  $^1\text{H}$  correspondientes a los nueve protones presentes en la molécula, mientras que para los espectros de  $^{13}\text{C}$  se esperan ocho señales correspondientes a los doce átomos de carbono presentes en la molécula.



**Figura 27.** Estructura general de los ligandos sintetizados.

La **Figura 28** muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante **L3** a 300 MHz en el que además de las señales correspondientes al disolvente, agua y hexano se observan cinco señales correspondientes a los nueve protones presentes en la molécula, dadas las equivalencias magnéticas ya mencionadas el número de señales son las esperadas. En ambos anillos aromáticos se puede observar un sistema  $AA'BB'$ , este sistema consta de dos señales dobles, con la misma constante de acoplamiento ( $J$ ) e inclinadas una hacia la otra, para el caso del anillo halogenado se espera un acoplamiento grande,  $J_{AB} \sim 7.5 - 8.5$  Hz, debido al acoplamiento *orto*, mientras que para el anillo de piridina se espera una constante de acoplamiento de  $J_{AB} \sim 6$  Hz también por acoplamiento *orto*, como se puede observar en el espectro las constantes de acoplamiento concuerdan con lo esperado. Todas las señales se encuentran en el desplazamiento químico esperado para anillos aromáticos. El átomo de bromo atrae densidad electrónica del anillo de piridina desprotegiendo a los protones correspondientes, por lo que estos se encuentran a una frecuencia más alta (campo bajo) de lo esperado teóricamente

para un anillo de piridina libre [45, 51]. En 8.76 ppm se observa una señal doble que integra para dos protones y corresponde a los protones H-12 y H-14 del anillo de piridina, la multiplicidad es la esperada dado que cada protón está acoplado a un protón vecino. En 7.85 ppm se observa una señal doble que integra para dos protones correspondientes a los protones H-11 y H-15 del anillo de piridina, la multiplicidad es la esperada. En 7.64 ppm se observa una señal doble que integra para dos protones correspondientes a H-3 y H-7 del anillo halogenado, estos al tener al átomo de bromo (grupo electroattractor) a tres enlaces de distancia (posición orto) se encuentran más desprotegidos que los protones H-4 y H-6 (posición meta) del mismo anillo halogenado debido a efectos de resonancia. Finalmente, en 8.70 ppm se observa una señal simple que integra para un protón y que corresponde al protón H-9 del grupo imina, la multiplicidad es la esperada dado que no tiene protones a dos o tres enlaces de distancia. Todos los espectros fueron analizados de la misma manera, se encuentran en el **Anexo I**.

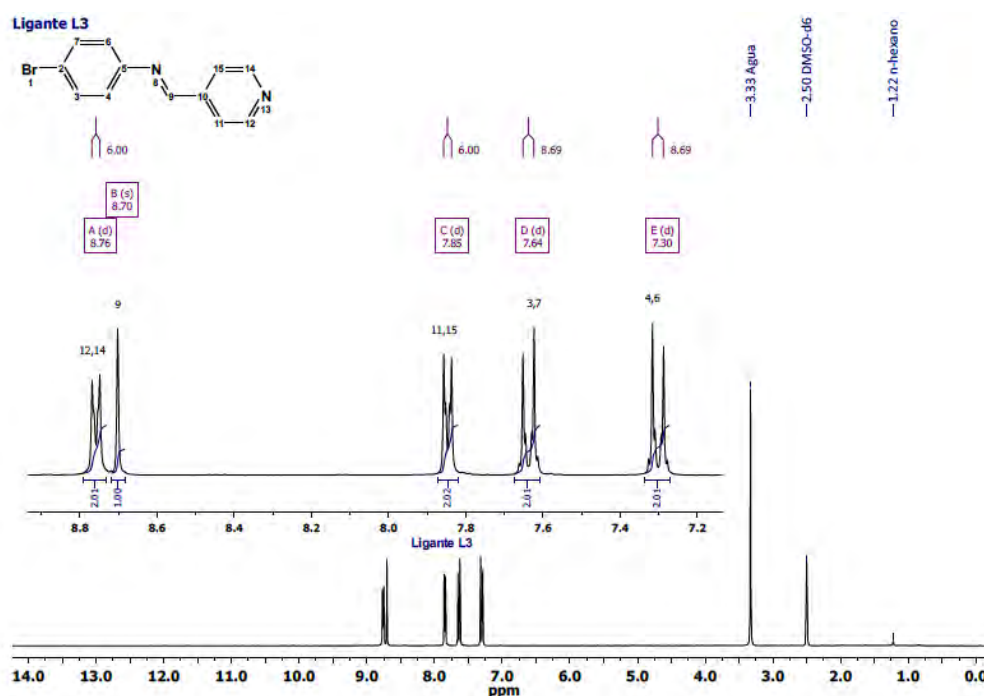


Figura 28. Espectro de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) del ligante **L3**.

La **Tabla 4** muestra los resultados obtenidos de la RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) de los cuatro ligantes sintetizados. En ella se presentan las señales correspondientes a los protones presentes en las

[51] Jacobsen, N. E.; *NMR data interpretation explained. Understanding 1D and 2D spectra of organic compounds and natural products*; John Wiley & Sons, Inc; 2017.

moléculas, los resultados han sido divididos en tres categorías: el protón del grupo imina, los protones del anillo halogenado y los protones del anillo de piridina; dada la equivalencia magnética el número de señales en los espectros son las esperadas. Se puede observar que las diferencias más significativas en los desplazamientos químicos se encuentran en las señales correspondientes a los protones del anillo halogenado, el resto de las señales tienen desplazamientos muy similares para todos los ligantes. La señal correspondiente al protón del grupo imina, es una señal simple para todos los ligantes encontrándose en un desplazamiento químico de 8.69 – 8.70 ppm. Las señales correspondientes a los protones del anillo halogenado corresponden a señales dobles en todos los casos excepto para el anillo fluorado, esto debido a que estos protones además del acoplamiento con el protón vecino, se encuentran acoplados al átomo de flúor. Las señales correspondientes a los protones que se encuentran en posición *orto* al halógeno (H-3, H-7) son las que presentan un mayor desplazamiento químico, siendo el ligante sustituido con el átomo de yodo el que presenta la señal más desplazada (campo bajo), para el caso del anillo halogenado se esperaría que el ligante sustituido por el átomo de flúor presentara la señal más desplazada sin embargo, se observa una tendencia contraria, por lo que el valor de dicho desplazamiento no tiene relación con la electronegatividad, pues el yodo a pesar de ser el halógeno menos electronegativo del grupo produce una señal muy apantallada, atribuyendo dicho efecto anómalo a su elevado volumen atómico. Para el anillo de piridina las señales presentan multiplicidades y desplazamientos que concuerdan con lo esperado.

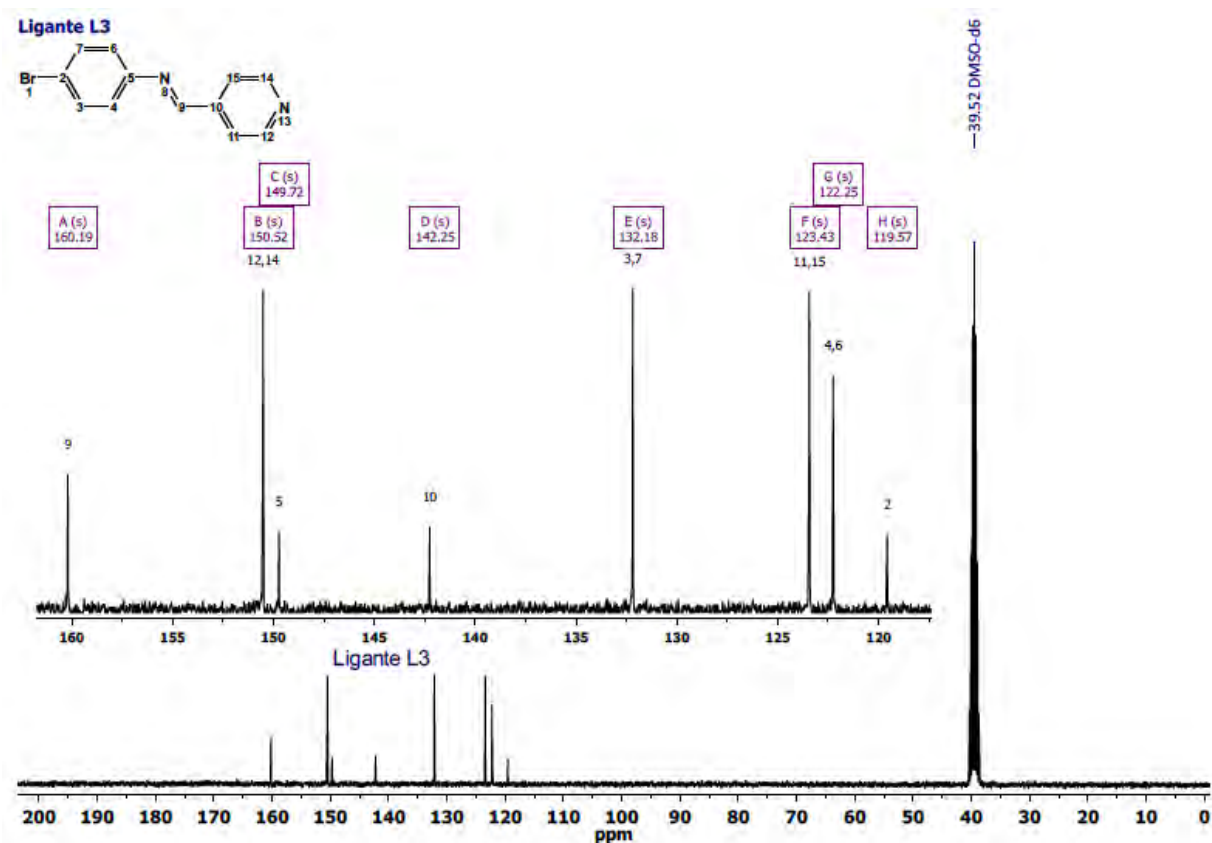
**Tabla 4.** Desplazamientos químicos y multiplicidad para los espectros de RMN de Protón (300 MHz) en DMSO-  $d_6$  de los ligantes sintetizados.

Compuesto	Protón imina (H-9)		Protones anillo halogenado <i>orto</i> (H-3, H-7) <i>meta</i> (H-4, H-6)			Protones anillo piridina <i>orto</i> (H-12, H-14) <i>meta</i> (H-11, H-15)		
	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
Ligante <b>L1</b>	8.70	singulete	7.41 7.28	multiplete triplete	8.65	8.75 7.84	doblete doblete	4.57 4.57
Ligante <b>L2</b>	8.69	singulete	7.49 7.36	doblete doblete	8.60 8.60	8.75 7.84	doblete doblete	5.51 5.51
Ligante <b>L3</b>	8.70	singulete	7.64 7.30	doblete doblete	8.69 8.69	8.76 7.85	doblete doblete	6.00 6.00
Ligante <b>L4</b>	8.70	singulete	7.80 7.16	doblete doblete	8.36 8.36	8.76 7.85	doblete doblete	5.40 5.40



La **Figura 29** muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del ligante **L3** a 75 MHz. En el que además de la señal correspondiente al disolvente se observan ocho señales correspondientes a los doce átomos de carbono presentes en la molécula; dadas las equivalencias magnéticas ya mencionadas, el número de señales son las esperadas. En el espectro se pueden observar tres señales de menor intensidad correspondientes a los tres átomos de carbono cuaternarios (C-2, C-5 y C-10), estos al no tener átomos de hidrógeno que ayuden a relajar el núcleo de  $^{13}\text{C}$ , dan señales de poca intensidad. En 150.52 ppm se encuentra la señal correspondiente a los átomos C-12 y C-14 del anillo de piridina, los cuales al tener al átomo de nitrógeno en posición *orto* se encuentran más desprotegidos que los átomos de carbono en posición *meta* en el mismo anillo (C-11 y C-15). De igual manera para el anillo de halogenado, los átomos de carbono que se encuentran en posición *orto* con respecto al átomo de bromo (C-3 y C-7) se encuentra a una mayor frecuencia en comparación con los átomos de carbono en posición *meta* de mismo anillo (C-4 y C-6) debido a efectos de resonancia. En 160.19 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono C-9 siendo esta la señal más desplazada (a campo bajo) en el espectro, debido a que se ve afectado por el átomo de nitrógeno del grupo imina. Todas las señales se encuentran en el desplazamiento químico esperado para anillos aromáticos [51]. El resto de los espectros fueron analizados de la misma manera, se encuentran en el **Anexo I**.





La **Tabla 5** muestra los resultados obtenidos de la RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) de los cuatro ligantes sintetizados. En ella se presentan las señales correspondientes a los átomos de carbono presentes en las moléculas, los resultados se dividen en tres categorías: el átomo de carbono del grupo imina, los átomos de carbono del anillo halogenado y los átomos de carbono del anillo de piridina; dada las equivalencias magnéticas, el número de señales en los espectros son las esperadas. Se puede observar que las diferencias más significativas en los desplazamientos químicos se encuentran en las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo halogenado, las señales para los átomos de carbono del anillo de piridina y el átomo de carbono del grupo imina son muy similares para todos los ligantes. Las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo fluorado presentan multiplicidad, debido a que estos se encuentran acoplados al átomo de flúor, para el resto de los ligantes se observan señales simples. La diferencia más significativa en los espectros es la posición de la señal correspondiente al átomo de carbono cuaternario C-2, esto debido a que es el átomo que se encuentra directamente unido al halógeno. El efecto en el desplazamiento sigue el orden de la electronegatividad de los halógenos:  $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ ; La sustitución con el átomo de flúor tiene el efecto

más dramático, por lo que el átomo de carbono C-2 se observa en un desplazamiento de 159.26 ppm. Mientras que la sustitución con el átomo de yodo lleva a al átomo de carbono C-2 a un desplazamiento de 94.54 ppm.

**Tabla 5.** Desplazamientos químicos y multiplicidad para los espectros de RMN de carbono (75 MHz) en DMSO-  $d_6$  de los ligantes sintetizados.

Compuesto	Carbono imína (C-9)		Carbonos anillo halogenado cuaternario (C-2) cuaternario (C-5) orto (C-3, C-7) meta (C-4, C-6)		Carbonos anillo halogenado cuaternario (C-10) orto (C-12, C-14) meta (C-11, C-15)	
	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	Desplazamiento (ppm)	multiplicidad
Ligante <b>L1</b>	162.70	singulete	159.26 146.82 123.22 116.03	doblete doblete doblete doblete	142.40 150.47 122.17	singulete singulete singulete
Ligante <b>L2</b>	160.12	singulete	131.25 149.31 129.27 122.26	singulete singulete singulete singulete	142.27 150.51 123.09	singulete singulete singulete
Ligante <b>L3</b>	160.19	singulete	119.57 149.72 132.18 122.25	singulete singulete singulete singulete	142.25 150.52 123.43	singulete singulete singulete
Ligante <b>L4</b>	160.30	singulete	94.54 150.42 138.33 122.52	singulete singulete singulete singulete	142.54 150.79 123.88	singulete singulete singulete

#### 7.2.4. ANÁLISIS ELEMENTAL

La **Tabla 6** muestra los resultados obtenidos del estudio de AE por combustión realizado a los ligantes y se comparan con los resultados teóricos. Los resultados concuerdan con los porcentajes teóricos esperados. Dado que el ligante **L1** ya había sido caracterizado y reportado con anterioridad no se realizó el estudio de AE. Los informes de los análisis de los ligantes se muestran en el **Anexo I**.

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

Compuesto	Porcentaje experimental			Porcentaje teórico		
	N (%)	C (%)	H (%)	N (%)	C (%)	H (%)
Ligante <b>L2</b>	12.79	66.25	4.20	12.93	66.52	4.19
Ligante <b>L3</b>	10.23	55.08	3.24	10.73	55.20	3.47
Ligante <b>L4</b>	8.61	46.63	2.95	9.09	46.78	2.94

### 7.2.5. DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

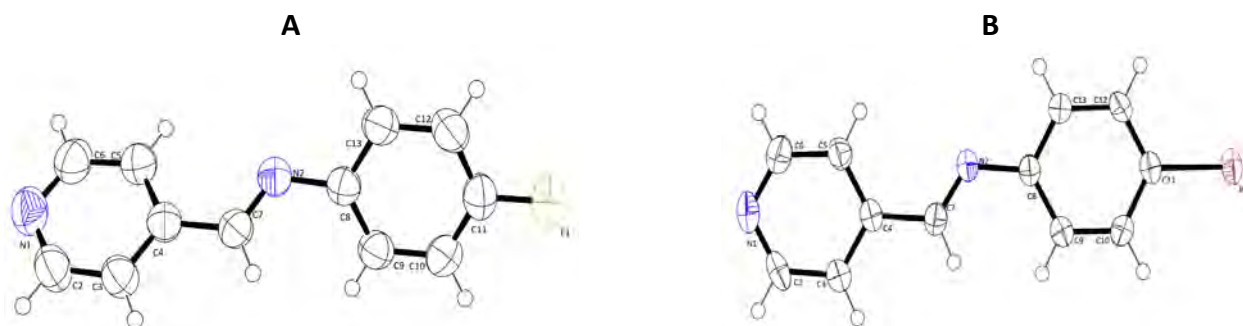
A continuación, se presenta la discusión de la estructura cristalina obtenida por Difracción de Rayos X de monocristal del ligante **L3** y se compara con la estructura cristalina reportada del ligante **L1**. Los datos cristalográficos se muestran en el **Anexo I**.

La **Tabla 7** muestra los datos del cristal para el ligante **L3** y se comparan con los del ligante **L1**. La fórmula empírica y el peso fórmula son los esperados teóricamente. La unidad asimétrica ( $Z'$ ) contiene una molécula de fórmula  $C_{12}H_9FN_2$  para el ligante **L1** y  $C_{12}H_9BrN_2$  para el ligante **L3** como se muestran en la **Figura 30**. Ambos ligantes cristalizan en un sistema monoclinico, el grupo espacial es  $P 2_1/c$ . La celda unitaria contiene cuatro moléculas ( $Z=4$ ). Los parámetros  $a$ ,  $b$  y  $c$  son distintos para ambos ligantes debido al diferente acomodo de las moléculas en la celda unitaria, **Figura 31**, se puede observar que para el Ligante **L1**, las cuatro moléculas se superponen, mientras que para el ligante **L3** las moléculas se alinean en parejas a lo largo del eje  $a$ . El volumen y la densidad es mayor para el ligante **L3**, debido al mayor tamaño atómico del átomo de bromo. Los valores de  $R_1$  y  $wR_2$  evalúan la calidad del estudio de difracción, los valores  $R_1$  de 4% para el ligante **L1** y 3% para el ligante **L3** indican una buena resolución y refinamiento.

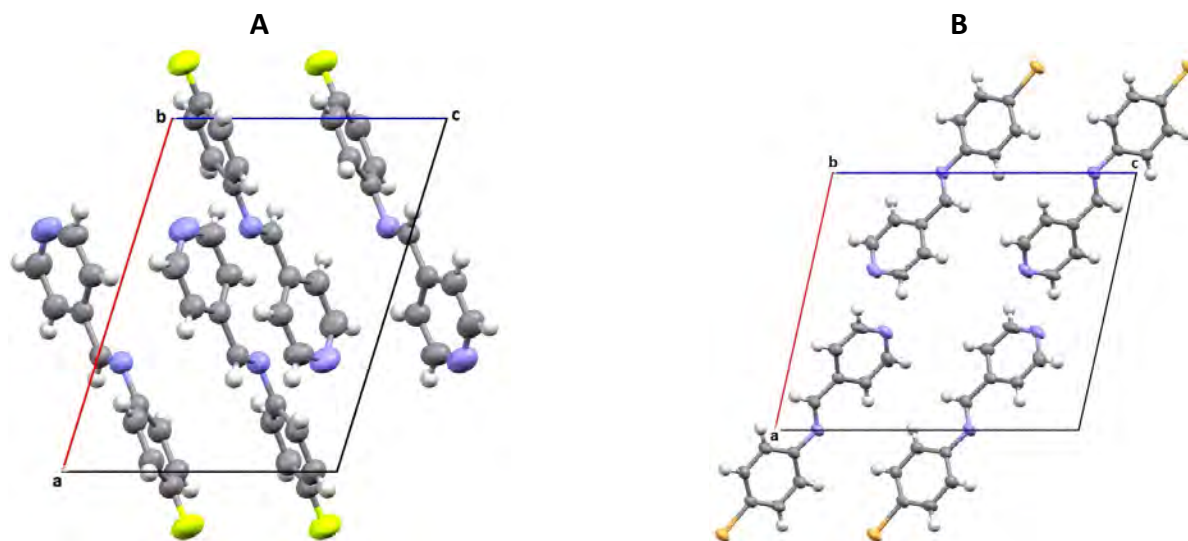
**Tabla 7.** Resultados cristalográficos para los ligantes **L1** y **L3**.

Ligante	Ligante <b>L1</b>	Ligante <b>L3</b>
Fórmula Empírica	$C_{12}H_9FN_2$	$C_{12}H_9BrN_2$
Peso Fórmula (g/mol)	200.21	261.12
Sistema cristalino	Monoclinico	Monoclinico

Grupo espacial	$P 2_1/c$			$P 2_1/c$		
<b>a ,b ,c [Å]</b>	11.242 (2)	11.222 (2)	8.3283 (1)	11.204 (1)	7.4187 (9)	12.991 (2)
<b><math>\alpha, \beta, \gamma</math> [°]</b>	90	107.24 (7)	90	90	102.72 (3)	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	1003.5 (3)			1053.3 (2)		
<b>Z'</b>	1			1		
<b>Z</b>	4			4		
<b>Densidad (calculada) [mg/m<sup>3</sup>]</b>	1.325			1.647		
<b>R1</b>	0.0387			0.0311		
<b>wR2 (reflexiones)</b>	0.113			0.0837		



**Figura 30.** Unidad asimétrica con elipsoides térmicas al 50% de probabilidad. A: Ligante **L1**, B: Ligante **L3**.



**Figura 31.** Celda unitaria a lo largo del eje b. A: Ligante **L1**, B: Ligante **L3**.

La **Tabla 8** muestra las distancias atómicas promedio halógeno – carbono, nitrógeno – carbono (piridina) y nitrógeno – carbono (imina) presentes en los ligantes, en ella se puede observar que la única diferencia significativa se encuentra para el enlace halógeno – carbono, F(1) – C(11) y Br(1) – C(11), dado que es el único parámetro que cambia en las moléculas, las distancias concuerdan con los valores observados en la base de datos: distancia  $C_{ar}-F=1.363 \text{ \AA}$ , distancia  $C_{ar}-Br=1.899 \text{ \AA}$  [52].

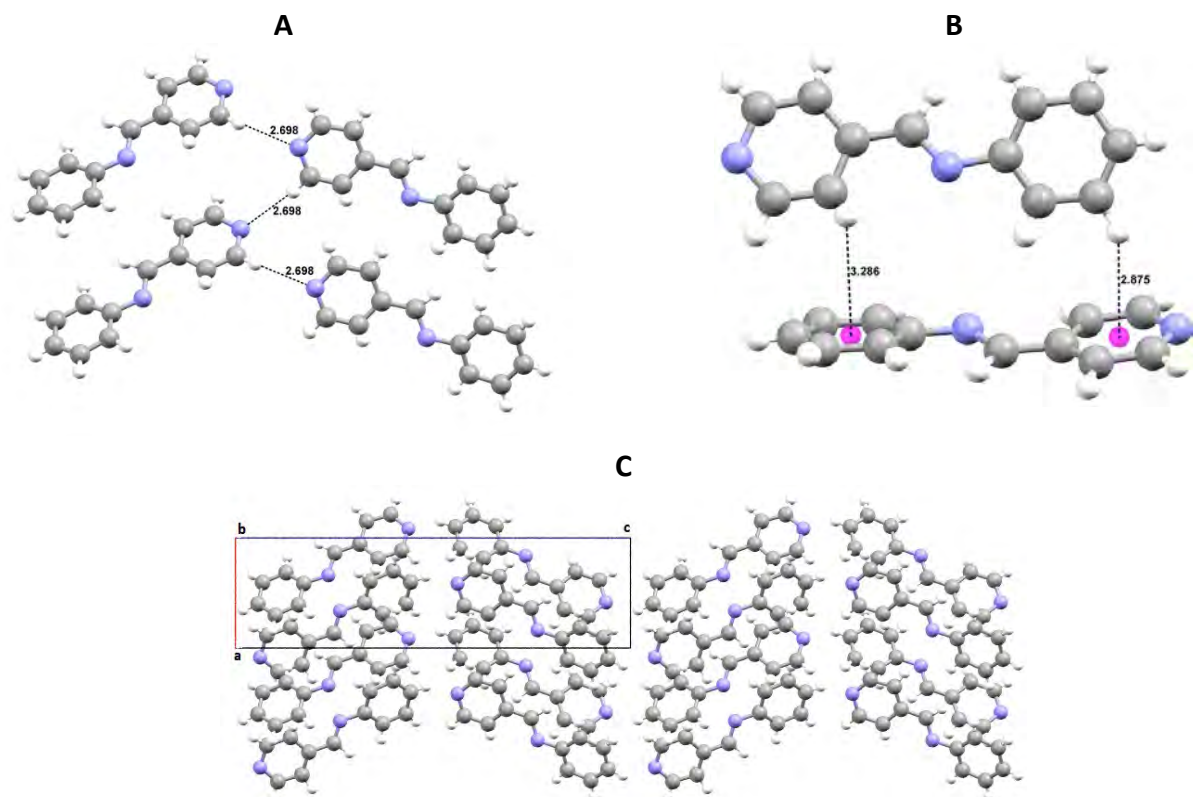
**Tabla 8.** Distancias atómicas promedio de mayor relevancia en los ligantes **L1** y **L3**.

Ligante <b>L1</b>		Ligante <b>L3</b>	
Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
F(1) – C(11)	1.365(2)	Br(1) – C(11)	1.900(2)
N(1) – C(2)	1.331(2)	N(1) – C(2)	1.327(4)
N(1) – C(6)	1.335(2)	N(1) – C(6)	1.339(3)
N(2) – C(7)	1.263(2)	N(2) – C(7)	1.260(3)
N(2) – C(8)	1.420(2)	N(2) – C(8)	1.418(3)

A continuación, se presentan las interacciones que son responsables de la construcción de la red cristalina de los ligantes **L1** y **L3**. Para evaluar la influencia que tienen los átomos de halógeno en las moléculas se mencionan las interacciones presentes en la estructura cristalina de la N-(4-piridilmetilen)-anilina, reportada en la base de datos [1].

La red cristalina del ligante N-(4-piridilmetilen)-anilina se extiende por medio de un enlace de hidrógeno  $C-H \cdots N$ , por interacción del átomo de nitrógeno del anillo de piridina con un grupo  $C-H$  del anillo de piridina de una molécula de ligante vecina, los parámetros geométricos indican una interacción débil para el enlace ( $d=2.698$ ,  $D=3.596$ ,  $\theta=157.7^\circ$ ). También se observan dos interacciones  $C-H \cdots \pi$  tipo borde inclinado: una por interacción entre un grupo  $C-H$  del anillo de piridina y el centroide del anillo de benceno con una distancia de  $3.286 \text{ \AA}$ , y otra por interacción entre un grupo  $C-H$  de anillo de benceno con el centroide el anillo de piridina con una distancia de  $2.875 \text{ \AA}$ , ambas distancias se encuentran dentro del intervalo aceptado para la interacción. Las interacciones se muestran en la **Figura 32**.

[52] Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*; II, **1987**.



**Figura 32.** Interacciones intermoleculares en la red cristalina de la N-(4-piridilmetil)-anilina. A: enlaces de hidrógeno, B: Interacciones aromáticas C – H  $\cdots$   $\pi$ , C: red cristalina a lo largo del eje b.

La **Tabla 9** muestra la geometría de los enlaces de hidrógeno presentes en el ligante **L1**. Se observan dos tipos de enlaces de hidrógeno: uno cuando el átomo aceptor es nitrógeno y otro cuando es flúor. Los parámetros geométricos D y d y el ángulo  $\theta$  indican interacciones débiles para ambos enlaces. Existe una aproximación en la que se dice que, para corroborar la existencia de un enlace de hidrógeno, la distancia H  $\cdots$  A (parámetro d) debe ser menor a la suma de los radios de van der Waals de los átomos que conforman la interacción, para el enlace C6 – H6  $\cdots$  F1 esta distancia es mayor a dicho parámetro, la distancia del enlace C2 - H2  $\cdots$  N2 concuerda con la aproximación (Radios de van der Waals de los átomos responsables del enlace de hidrógeno en las estructuras: 1.20 (H), 1.55 (N), 1.47 (F) Å). Cabe recordar que esta aproximación obedece más cuando se trata de enlaces de hidrógeno fuertes debido a que estos, se clasifican como principalmente electrostáticos, en todas las interacciones altamente electrostáticas la distancia H  $\cdots$  A es considerablemente más corta que las sumas correspondientes a los radios de van der Waals de los elementos respectivos, sin embargo, para un contacto débil la mayor estabilización surge de la dispersión, por lo que los radios de van der Waals no son los mejores indicadores para determinar

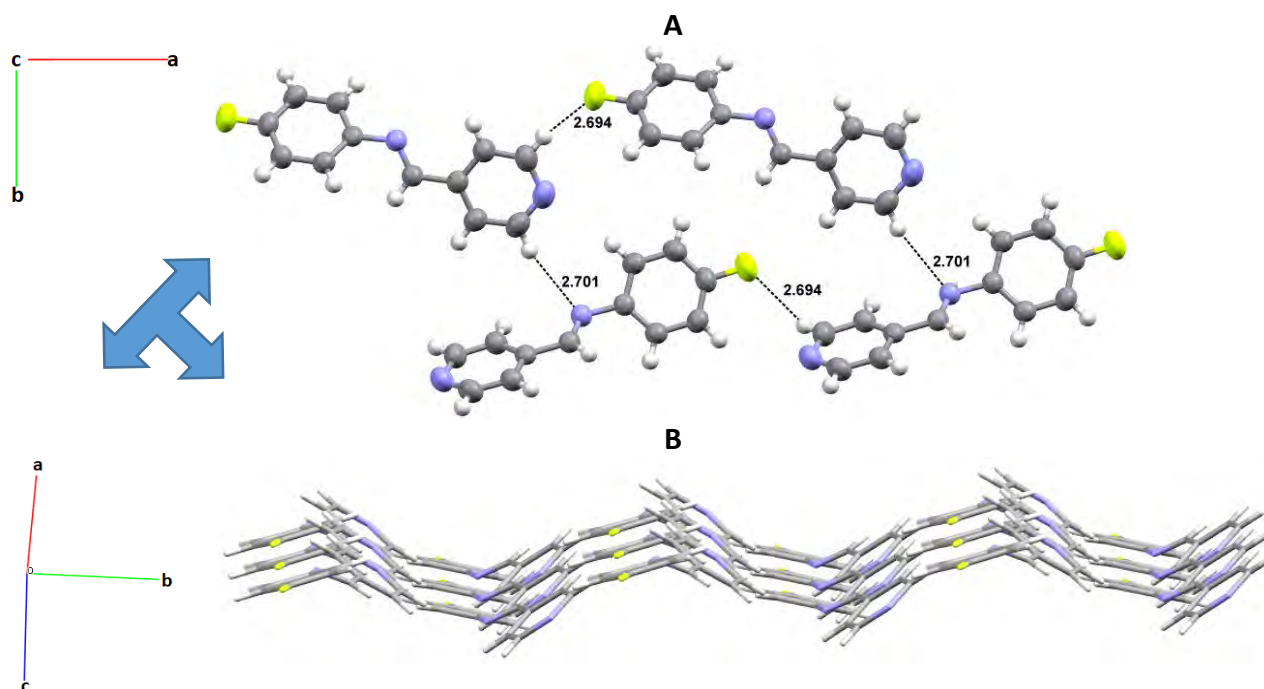
la formación del enlace. Se ha demostrado que los enlaces  $C-H \cdots N$  suelen ser débiles, pero pueden contribuir de manera relevante en el empaquetamiento cristalino. Para el caso de las interacciones  $C-H \cdots F$ , el enlace  $C-F$  está altamente polarizado ( $C^{\delta+}-F^{\delta-}$ ), esta polarización y la presencia de tres pares de electrones libres, podría sugerir que el átomo de flúor fuera un buen aceptor de enlaces de hidrógeno, sin embargo, los enlaces  $C-H \cdots F$  son débiles. Según Desiraju una distancia del parámetro  $d$  de hasta  $3.0 \text{ \AA}$  aún es aceptable para considerar un enlace de hidrógeno como débil, y los valores típicos para un enlace  $C-F \cdots H-X$  en estructuras de rayos X se encuentran en un intervalo de  $2.5 - 3.0 \text{ \AA}$ , justo en, o más allá de la distancia de contacto de van der Waals entre flúor e hidrógeno ( $2.67 \text{ \AA}$ ). Cabe destacar que la estabilidad global del cristal depende no solo de la fuerza de las interacciones intermoleculares individuales sino también de su número. Es por ello que no se puede descartar que la interacción  $C-H \cdots F$ , pueda contribuir en la construcción de la red cristalina [12, 53].

**Tabla 9.** Geometría de los enlaces de hidrógeno en el ligante **L1**. Donde A=Aceptor y D=Donador de enlaces de hidrógeno.

Enlace $D-H \cdots A$	$d(D-H)$ ( $\text{\AA}$ )	$d(D-A)$ ( $D, \text{\AA}$ )	$d(H \cdots A)$ ( $d, \text{\AA}$ )	$\angle(DHA)$ ( $\theta, ^\circ$ )	Operador de simetría
$C2-H2 \cdots N2$	0.930	3.594(2)	2.701	161.4	$1-x, 1/2+y, 3/2-z$
$C6-H6 \cdots F1$	0.930	3.306(2)	2.694	124.1	$1+x, y, 1+z$

Por lo tanto, el ligante **L1** se extiende a través de dos tipos de enlace de hidrógeno: un enlace  $C-H \cdots N$  y un enlace  $C-H \cdots F$ . El átomo de nitrógeno del grupo imina actúa como aceptor de enlaces de hidrógeno. El átomo de flúor también actúa como un aceptor de enlaces de hidrógeno. Los átomos donadores de enlaces de hidrógeno son grupos  $C-H$  del anillo de piridina, como se observa en la **Figura 33**. La unión de estas interacciones genera la formación de planos. La **Figura 33A** muestra un plano visto a lo largo del eje  $c$ , la **Figura 33B** muestra una vista lateral del plano.

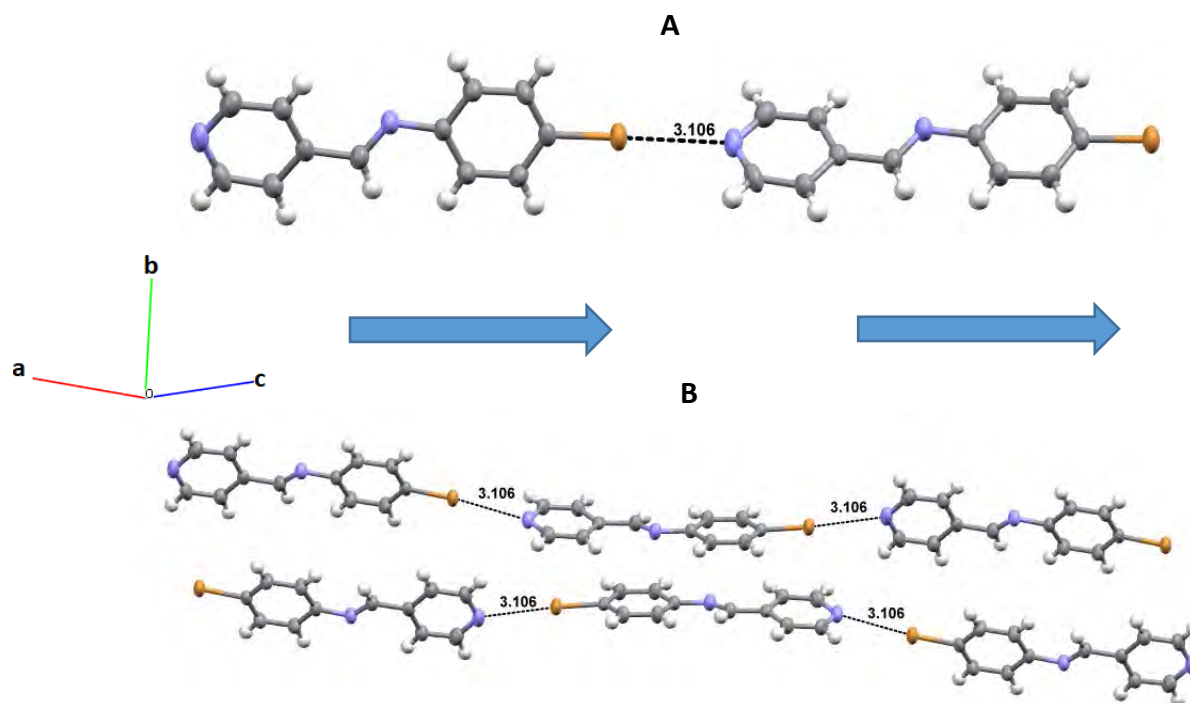
[53] Gavezzotti, A.; Lo Presti, L.; *Cryst. Growth Des.*; **2016**, 16, 2952-2962. b) O'Hagan, D.; *Chem. Soc. Rev.*; **2008**, 37, 308-319.



**Figura 33.** Enlaces de hidrógeno entre ligantes **L1** para la formación de planos. A: plano a lo largo del eje c. B: vista frontal del plano.

El ligante **L3** se extiende por medio de un enlace de halógeno de tipo  $R - X \cdots Y - R$ , donde el átomo de bromo de una molécula interactúa con el par solitario del átomo de nitrógeno del anillo de piridina de una molécula vecina, con una distancia  $Br \cdots N$  de 3.106(3) Å y un ángulo  $C - Br \cdots N$  de 175.5(8)°. Dichos parámetros corroboran la interacción como un enlace de halógeno pues la distancia interatómica entre los átomos de bromo y nitrógeno es menor a la suma de sus radios de van der Waals (Radios de van der Waals de los átomos involucrados en el enlace de halógeno: 1.55 N, 1.85 Br, suma= 3.40 Å), y el ángulo  $R - X \cdots Y$  tiende a 180°, como se observa en la **Figura 34A**. La unión de varias moléculas por medio de este enlace provoca la formación de cadenas como se observa en la **Figura 34B**.



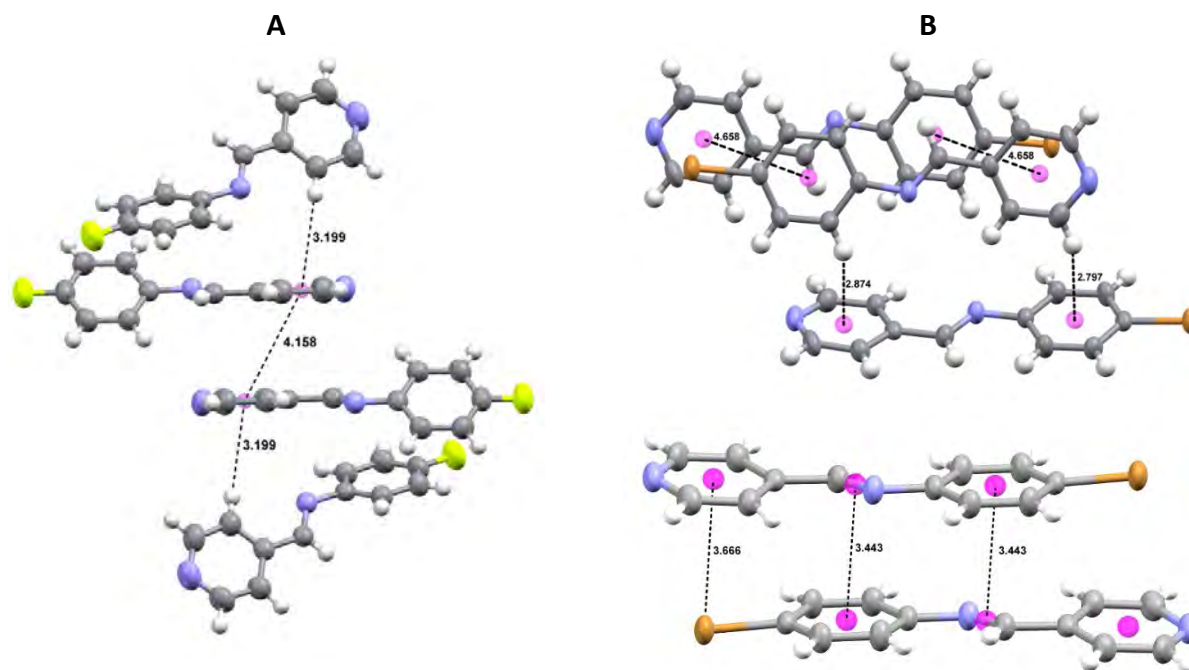


**Figura 34.** Enlace de halógeno entre ligantes **L3** para la formación de líneas.

Para el Ligante **L1** la construcción de la red cristalina se lleva a cabo por medio de la formación de planos a través de enlaces de hidrógeno. Para el ligante **L3** se forman cadenas por medio de la formación de enlaces de halógeno. Los planos y cadenas formadas por estas interacciones se unen a través de interacciones aromáticas.

La **Figura 35** muestra las interacciones aromáticas presentes en las moléculas. El ligante **L1** presenta una interacción C – H ...  $\pi$  de tipo borde inclinado, en la que interactúa un átomo de hidrógeno del anillo de piridina con la nube  $\pi$  negativa de un anillo de piridina de una molécula vecina con una distancia de 3.199 Å. Para el ligante **L3** también existe una interacción C – H ...  $\pi$  tipo borde inclinado, en la que interactúan un átomo de hidrógeno del anillo de piridina con la nube  $\pi$  del anillo bromado con una distancia de 2.792 Å, ambas distancias se encuentran dentro del intervalo esperado para este tipo de interacción. Para el ligante **L1** se observa una posible interacción tipo  $\pi$  –  $\pi$  cara a cara desplazada, en la que el anillo de piridina de una molécula interactúa con el anillo de piridina de una molécula vecina relacionada por un centro de inversión, la distancia centroide – centroide es 4.158(7) Å. Para el ligante **L3** se observan posibles interacciones cara a cara desplazada entre anillos halogenados con anillos de piridina, la distancia entre los centroides es de 4.658(2) Å. Para que se

pueda corroborar la existencia de este tipo de interacción la distancia centroide – centroide debe ser menor a 3.8 Å [19, 54], por lo tanto, las distancias en ambos ligantes se encuentran fuera del intervalo esperado para este tipo de interacción. Para el ligante **L3** se observa que la distancia entre el centroide del anillo halogenado y el centroide del doble enlace del grupo imina es menor (3.443 Å), dado que una menor distancia se puede asociar una interacción de mayor fuerza, esta interacción podría ser la que está controlando el apilamiento entre moléculas de ligante.



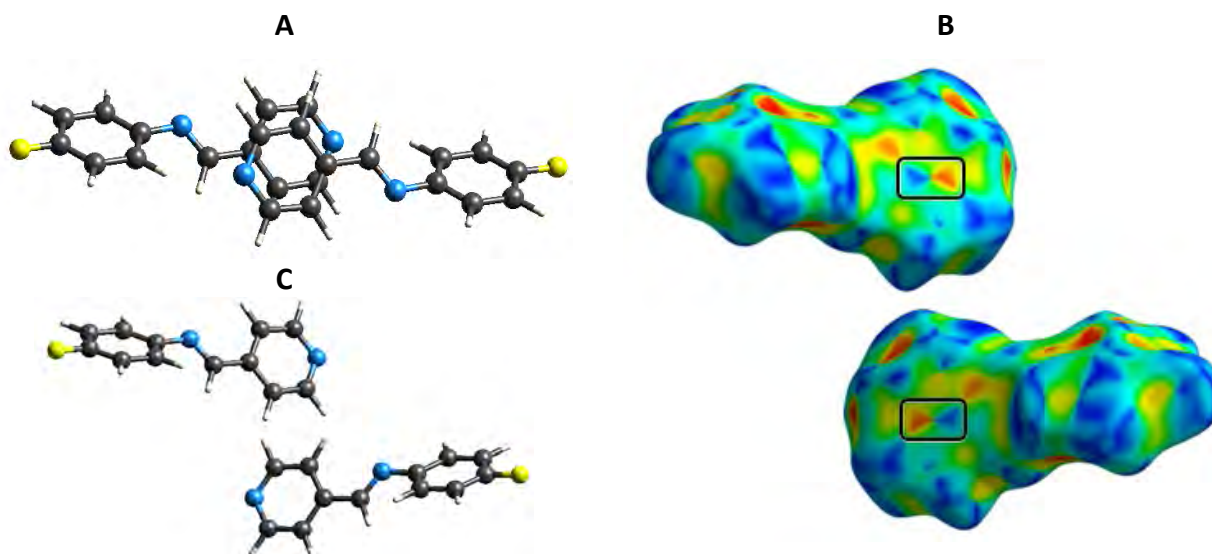
**Figura 35.** Distancias de enlace entre los centroides de los anillos aromáticos involucrados en las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y C-H- $\pi$ . A: Ligante **L1**, B: Ligante **L3**.

Para determinar si las interacciones aromáticas (que exceden una distancia entre centroides de 3.8 Å) contribuyen al apilamiento de las moléculas se realizó un análisis de HS. Se utilizó la herramienta de índice forma, la cual brinda información sobre regiones autocomplementarias entre dos superficies que interactúan entre sí, estas regiones se caracterizan por patrones en formas de triángulos y son característicos de contactos cercanos, las moléculas complementarias se observan por triángulos de color rojo y azul, al superponer las moléculas el color rojo queda sobrepuesto con

[54] Loots, L.; Barbour, L. J.; *The Importance of Pi-interactions in Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering*. First Edition; John Wiley & Sons, Ltd; **2012**.

el color azul (el color rojo indica cavidades, el color azul protuberancias). La presencia o ausencia de estos patrones permite determinar la existencia de interacciones aromáticas [37].

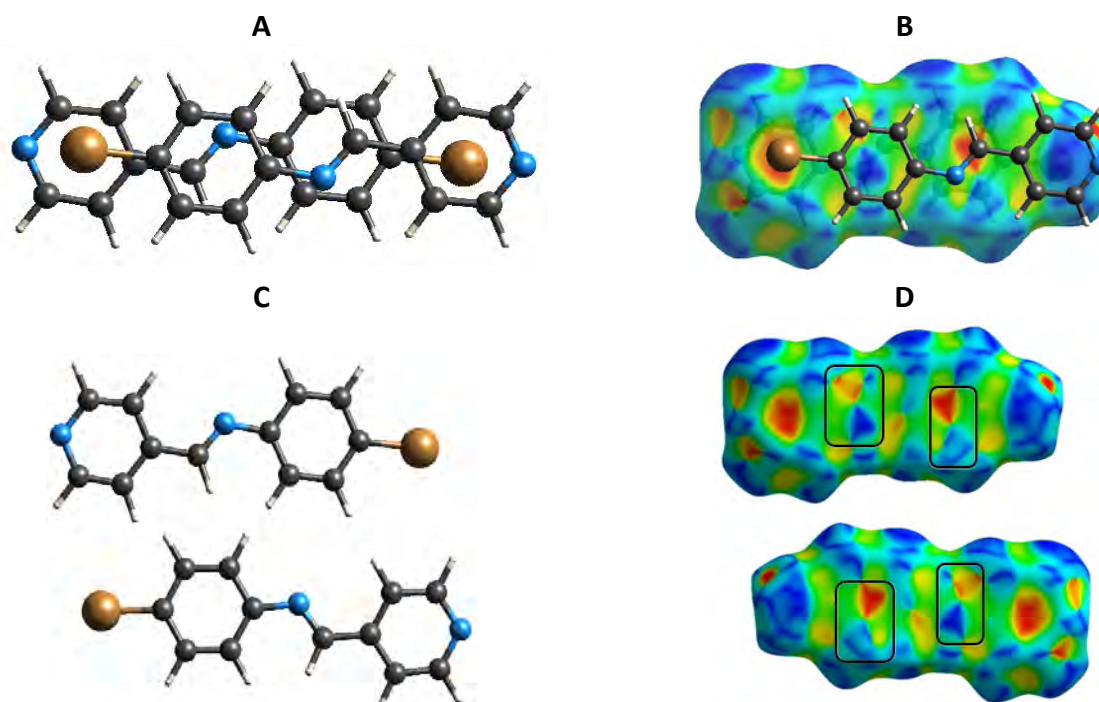
La **Figura 36** muestra el análisis de HS realizado al ligante **L1**, en la que se visualiza la interacción cara a cara desplazada observada entre anillos de piridina, cuya distancia entre los centroides de 4.158(7) Å. La **Figura 36A** muestra cómo están posicionadas las moléculas en la interacción, la **Figura 36B** muestra las moléculas sin sobreponerse, en ambas imágenes se omiten las HS para una mejor visualización. En la **Figura 36C** se marcan en un recuadro los patrones característicos de un contacto corto entre anillos aromáticos, en ella es posible observar que los patrones en los anillos de piridina de las moléculas son complementarios, por lo tanto, esta interacción contribuye al apilamiento de las moléculas en la estructura cristalina.



**Figura 36.** Superficies de Hirshfeld mapeada con índices de forma para la interacción cara a cara desplazada en el ligante **L1**.

En la **Figura 37** se muestra el análisis de HS realizado al ligante **L3**, en ella se visualiza las interacciones aromáticas entre moléculas de ligantes. La **Figura 37A** muestra cómo están posicionadas las moléculas en la interacción, la **Figura 37C** muestra las moléculas sin sobreposición, en ambas imágenes se omiten las HS para una mejor visualización. En el análisis de la estructura cristalina del ligante se encontró una posible interacción cara a cara desplazada entre anillos de piridina y anillos halogenados con una distancia entre centroides de 4.658(2) Å pero, como se puede observar en la **Figura 37B** esta interacción no es complementaria, para que la interacción fuera complementaria se tendrían que observar los patrones característicos de contactos cortos en ambos anillos aromáticos,

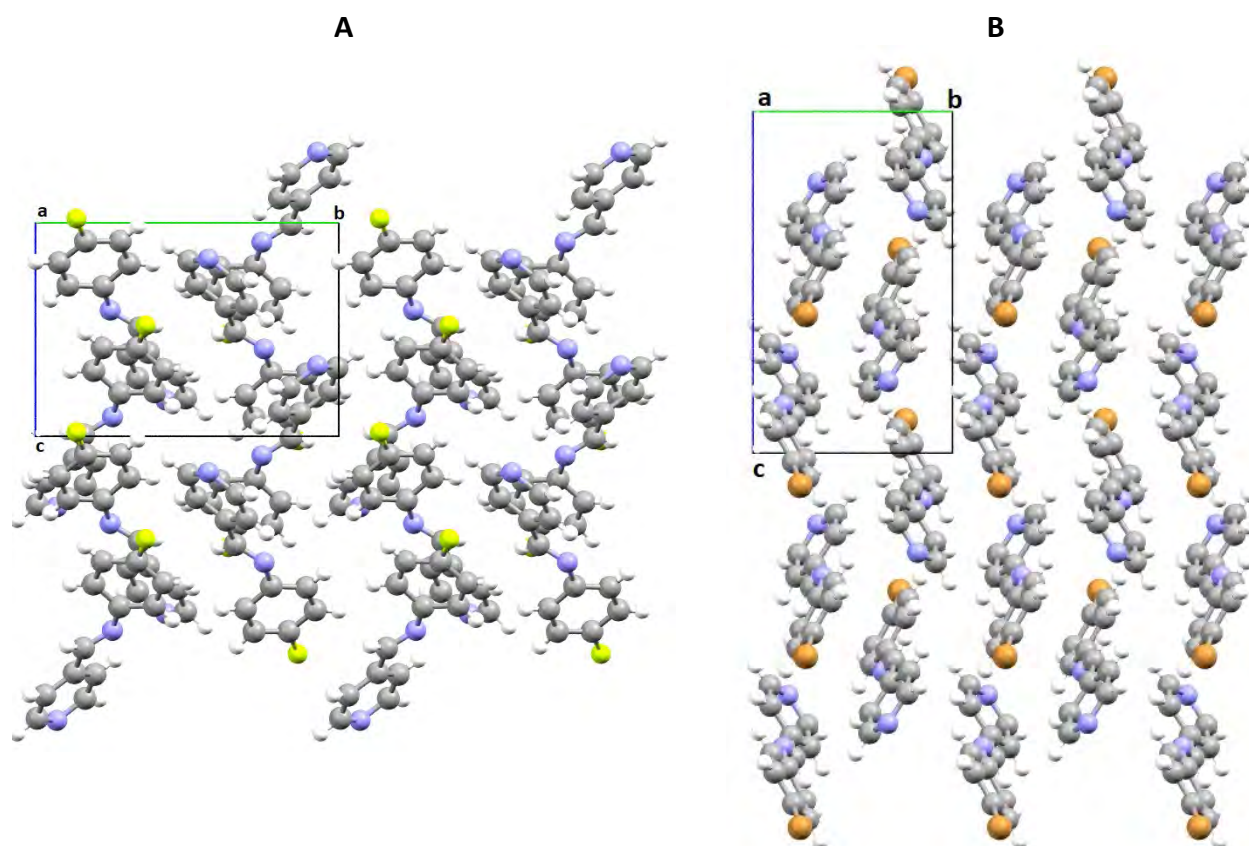
sin embargo, solo se observan en el anillo halogenado, en el anillo de piridina se observa una sola coloración roja intensa que corresponde a la interacción entre el átomo de bromo de una molécula y el anillo aromático de otra, con una distancia bromo – centroide de 3.666(1) Å, por lo que estos resultados muestran que esta interacción no está contribuyendo al apilamiento de las moléculas. En esta misma figura es posible observar que existe un patrón característico de un contacto cercano sobre el doble enlace del grupo imina. En la **Figura 37D** se enmarcan los patrones característicos de un contacto corto en las moléculas, en ella es posible observar la complementariedad entre los patrones de los anillos halogenados con los patrones de los dobles enlaces del grupo imina, siendo entonces esta interacción la responsable del apilamiento de las moléculas. La interacción entre dobles enlaces y anillos aromáticos se ha observado en quinoidonas, en la que sus anillos aromáticos se desplazan lateralmente, de modo que un grupo C=O de la quinona se encuentra sobre el centro del anillo aromático del fenol. En este tipo de interacciones se sugiere que existe una interacción específica entre los grupos C=O y los anillos aromáticos y parece ser que involucra fuerzas dipolo – dipolo inducidas, las separaciones entre estas interacciones se han observado que son de aproximadamente 3.15 Å [55].



**Figura 37.** Superficies de Hirshfeld mapeada con índices de forma para interacciones aromáticas en el ligante **L3**.

[55] Prout, C.K.; Acta Cryst.; 1966, 21, 449.

Dado lo anterior, la formación de la red cristalina para el ligante **L1**, se lleva a cabo por medio de la formación de planos mediante enlaces de hidrógeno, estos planos se asocian entre sí por medio de interacciones aromáticas cara a cara desplazada e interacciones  $C - H \cdots \pi$ . La formación de la red cristalina del ligante **L3** es por medio de la formación de líneas mediante enlaces de halógeno, estas líneas se asocian entre sí mediante interacciones aromáticas tipo  $C - H \cdots \pi$  e interacciones entre anillos halogenados con el doble enlace del grupo imina, la **Figura 38** muestra la red cristalina de cada ligante.



**Figura 38.** Red cristalina de los ligantes a lo largo del eje a. A: Ligante **L1**, B: Ligante **L2**.

A continuación, se discuten las similitudes y diferencias de las interacciones encontradas en las estructuras cristalinas.

Las moléculas cuentan con dos grupos aceptores de enlaces de hidrógeno y enlaces de halógeno: el nitrógeno del anillo de piridina y el nitrógeno del grupo imina. Se sabe que los halógenos más pesados son mejores donadores de enlace de halógeno y que el átomo de flúor en general no forma



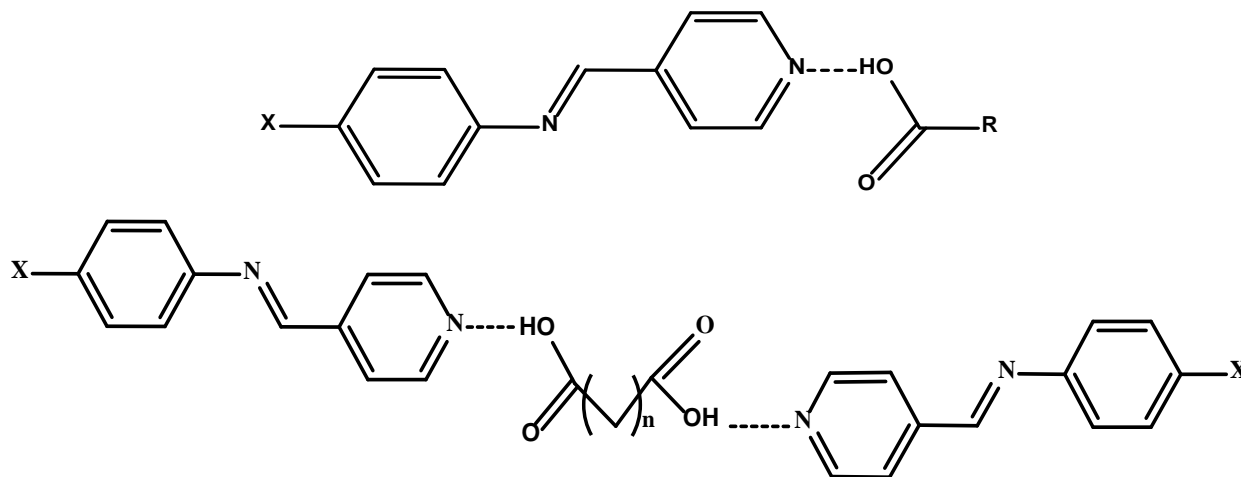
enlaces de halógeno debido a que es el átomo menos polarizable del grupo, por lo que el resultado obtenido concuerda con lo que se esperaría teóricamente: el ligante **L3** formará enlaces de halógeno mientras que el ligante **L1** no lo hará. La estructura del ligante sin moléculas de halógeno se construye por la formación de un enlace de hidrógeno débil, la estructura del ligante **L1** se construye por dos enlaces de hidrógeno débiles, la estructura del ligante **L3** únicamente cuenta con un enlace de halógeno, formando la interacción con el mejor aceptor de enlaces de halógeno disponible en la molécula, el nitrógeno del anillo de piridina. Esta interacción al tener un contacto corto (menor a la suma de los radios de van der Waals, como se observó en las HS) y tener una linealidad elevada se puede considerar una interacción fuerte. Los planos y cadenas se asocian entre sí por medio de interacciones aromáticas. Para la molécula sin átomos de halógeno se observan interacciones  $C-H \cdots \pi$  entre anillos de piridina y anillos de benceno. Para el ligante **L1** se observan interacciones aromáticas  $C-H \cdots \pi$  entre los anillos de piridina, e interacciones cara a cara desplazada también entre anillos de piridina en la que a pesar de tener una distancia mayor a  $3.8 \text{ \AA}$  ( $4.158 \text{ \AA}$ ) se comprobó que contribuye al apilamiento de las moléculas. En el ligante **L3** se observan interacciones  $C-H \cdots \pi$  entre anillos halogenados con anillos de piridina, así como interacciones aromáticas entre anillos halogenados con el doble enlace del grupo imina. Estos resultados sugieren que todas las moléculas tienen la posibilidad de formar interacciones aromáticas tipo  $C-H \cdots \pi$ , sin embargo, se puede sugerir que la polarización del anillo halogenado influye en la formación de interacciones aromáticas cara a cara desplazada e interacciones entre anillos aromáticos y dobles enlaces de los grupos imina. En esta estructura cristalina se comprobó que una distancia centroide – centroide de  $4.658(2) \text{ \AA}$  ya no se considera un contacto corto, por lo que no contribuye en gran medida al apilamiento de las moléculas.

### 7.3. SÍNTESIS DE COCRISTALES A PARTIR DE LIGANTES DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N- (4-PIRIDILMETILEN)- ANILINA

Una vez que los ligantes fueron sintetizados, purificados y caracterizados se procedió a la síntesis de cocristales. Se eligieron los ligantes **L1** y **L3** para la síntesis de los cocristales. Las moléculas fueron elegidas debido a que permitirán evaluar cómo interactúa una molécula que contiene un átomo que es un buen donador de enlaces de halógeno (átomo de bromo) y otra que no lo es (átomo de flúor). Además, el hecho de tener las estructuras cristalinas de ambos ligantes nos permitirá compararlas con las estructuras de los cocristales y así realizar un estudio más profundo de las diferentes interacciones intermoleculares. Se sintetizaron 36 cocristales con los ligantes **L1**, **L3** y ácidos carboxílicos aromáticos y dicarboxílicos alifáticos, los cocristales fueron sintetizados por el método de fusión como fue descrito en la metodología. Se utilizaron dos tipos de ácidos carboxílicos aromáticos: unos en donde el grupo funcional en la posición cuatro del anillo es un grupo electroattractor y otros en los que el grupo funcional en el anillo es un grupo electrodonador. Los ácidos dicarboxílicos alifáticos contienen cadenas desde tres hasta diez átomos de carbono. Aunque la estequiometría ideal para sintetizar los ligantes era relación 2:1 ligante – ácido, se partió de una estequiometría 1:1 para estudiar los posibles enlaces de hidrógeno que se pudieran formar, por un lado la formación del enlace O – H ... N, y por otro la formación del dímero ácido – ácido, sin embargo, las estructuras cristalinas obtenidas demostraron que a una estequiometría 1:1 se favorece la formación del enlace O – H ... N en ambos grupos carboxílicos, por lo que ya no se realizaron experimentos con estequiometría 2:1 ligante – ácido.

A continuación, se mencionan los coformadores utilizados para la síntesis de los cocristales, entre paréntesis se indica la abreviación utilizada y para el caso de los ácidos dicarboxílicos el número entre paréntesis indica el número de átomos de carbono presente en la fórmula química: ácido benzoico (**Ac-Benz**), ácido 4-nitrobenzoico (**NO<sub>2</sub>-Benz**), ácido 4-fluorobenzoico (**F-Benz**), ácido 4-clorobenzoico (**Cl-Benz**), ácido 4-bromobenzoico (**Br-Benz**), ácido 4-yodobenzoico (**I-Benz**), ácido 4-aminobenzoico (**NH<sub>2</sub>-Benz**), ácido 4-metilaminobenzoico (**NH-CH<sub>3</sub>-Benz**), ácido 4-dimetilaminobenzoico (**N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Benz**), ácido 4-metoxibenzoico (**Meo-Benz**), ácido malónico (**C3**), ácido succínico (**C4**), ácido glutárico (**C5**), ácido adípico (**C6**), ácido pimélico (**C7**), ácido subérico (**C8**), ácido azelaico (**C9**) y ácido sebácico (**C10**).

Los cocrisiales fueron caracterizados mediante su punto de fusión, FTIR, PXRD (*L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz* y *L1-MeO-Benz*), DSC, TGA (*L1-MeO-Benz*, *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz* y *L1-C7*) y difracción de rayos X de monocristal (*L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*, *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*, *L1-MeO-Benz*, *L3-MeO-Benz*, *L1-C4* y *L1-C7*). La **Figura 39** muestra las estructuras moleculares generales propuestas de los cocrisiales sintetizados, donde X corresponde al átomo de flúor o bromo, R al ácido carboxílico aromático y n al número de átomos de carbono en la cadena alifática de los ácidos dicarboxílicos.



**Figura 39.** Estructuras propuestas para los cocrisiales de derivados halogenados de la N-(4-piridilmetilen)-anilina. X= F y Br, R= ácido carboxílico aromático, n= 1 a 8.



#### 7.4. CARACTERIZACIÓN DE COCRISTALES A PARTIR DE LIGANTES DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N- (4-PIRIDILMETILEN)- ANILINA

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de la síntesis de cocristales, los puntos de fusión de los sólidos obtenidos, los cuales son comparados con los puntos de fusión de los reactivos utilizados para su síntesis, los espectros de infrarrojo de los compuestos **L1-MeO-Benz**, **L3-NO<sub>2</sub>-Benz** y **L1-C7**, los resultados obtenidos del estudio de difracción de rayos X de polvos de los compuestos **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** y **L1-MeO-Benz**, los resultados obtenidos de los análisis térmicos de los cocristales **L1-MeO-Benz**, **L2-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** y **L1-C7** y los resultados del estudio de difracción de rayos X de monocristal de los compuestos, **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**, **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**, **L1-MeO-Benz**, **L3-MeO-Benz**, **L1-C4** y **L1-C7**.

##### 7.4.1. PUNTO DE FUSIÓN

En la **Tabla 10** se muestran los puntos de fusión del ligante y del ácido carboxílico utilizado para la síntesis de los cocristales y estos se comparan con el punto de fusión del compuesto obtenido. El punto de fusión de una sustancia es una propiedad física fundamental de la materia siendo la temperatura a la cual una sustancia en estado sólido cambia al estado líquido. Esta propiedad se puede utilizar para determinar si el sólido obtenido es diferente de los sólidos de partida. Además, en la síntesis de cocristales se ha observado que el punto de fusión del cocrystal generalmente se encuentra dentro del intervalo de temperaturas de fusión de las especies que lo conforman [28, 29]. Se puede observar que cuando interactúa el ligante sustituido con un átomo flúor (ligante **L1**) y el ligante sustituido con el átomo de bromo (ligante **L3**) con ácido amino benzoico (**R-NH<sub>2</sub>-Benz**) y con ácido malónico (**R-C3**) los puntos de fusión son superiores a 200 °C, punto de fusión que es más elevado que los puntos de fusión de los sólidos que conforman el compuesto. Para los compuestos en los que los puntos de fusión de los reactivos son similares (**R-C5**, **R-C7**, **R-C9**), el punto de fusión del compuesto obtenido resulta menor que el punto de fusión de los sólidos que lo conforman. Para el resto de los productos formados, los puntos de fusión obtenidos se encuentran dentro del intervalo de los sólidos que conforman el compuesto, por lo que puede considerarse que estos últimos forman cocristales. Además, es posible observar que los cocristales sintetizados con ácidos dicarboxílicos con número par de átomos de carbono en su cadena alifática presentan un punto de



fusión más elevado, que los cocrisiales sintetizados con ácidos dicarboxílicos con número impar de átomos de carbono.

**Tabla 10.** Síntesis de cocrisiales. Puntos de fusión reactivos y productos.

Compuesto	Punto de fusión Ácidos carboxílicos (°C)	Punto de fusión Ligante L1 91-94 °C	Punto de fusión Ligante L3 105-108 °C
		Punto de fusión sólido obtenido (°C)	
		R= L1	R= L3
<i>R-Ac-Benz</i>	122 – 123	100 – 104	115 – 120
<i>R-NO<sub>2</sub>-Benz</i>	237 – 240	165 – 167	180 – 186
<i>R-F-Benz</i>	182 – 184	124 – 127	135 – 142
<i>R-Cl-Benz</i>	238 - 241	142 – 145	138 – 146
<i>R-Br-Benz</i>	252 – 254	128 – 130	136 – 145
<i>R-I-Benz</i>	270 – 273	> 200	145 – 155
<i>R-NH<sub>2</sub>-Benz</i>	187 - 189	71 – 76	> 200
<i>R-NH-CH<sub>3</sub>-Benz</i>	160 - 162	134 – 137	136 – 144
<i>R-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Benz</i>	241 - 243	193 – 196	136 – 141
<i>R-Meo-Benz</i>	185 – 187	114 – 120	121 – 129
<i>R-C3</i>	135 – 137	> 200	> 200
<i>R-C4</i>	185 – 188	113 – 117	151 – 160
<i>R-C5</i>	95 – 98	62 – 65	112 – 120
<i>R-C6</i>	151 - 154	125 – 127	126 – 130
<i>R-C7</i>	103 – 105	85 – 89	100 – 110
<i>R-C8</i>	140 – 144	115 – 116	111 – 115
<i>R-C9</i>	109 – 111	73 – 75	92 – 98
<i>R-C10</i>	133 – 137	113 – 116	115 – 123



#### 7.4.2. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO

El objetivo del estudio de la espectroscopia de infrarrojo fue determinar qué modos vibraciones fueron los más afectados por la formación y ensamblaje de los sintones supramoleculares y la magnitud de los desplazamientos de las señales. Para ello, se requiere la asignación de la mayor cantidad de bandas de vibración de los reactivos (ligante y coformador) y el producto obtenido (el posible cocrystal). Se ha demostrado que la espectroscopia de infrarrojo es de gran utilidad para diferenciar entre la formación de cocrystal y sales. Se esperaría que cualquier transferencia de protones influya en las energías de los modos vibratorios asociados con los grupos funcionales que participan en la formación del sintón supramolecular. Brittain ha desarrollado reglas espectroscópicas vibratorias para el reconocimiento de sales y cocrystal, y dedujo que para los sistemas de sal y cocrystal que involucran ácidos carboxílicos, el modo de vibración del grupo carbonilo puede usarse para identificar la naturaleza de la especie formada. Cuando la señal correspondiente al grupo carbonilo del ácido carboxílico libre (que generalmente se encuentra en una frecuencia de vibración de  $1680\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$ ) se desplaza a una frecuencia menor, de  $1550\text{ - }1650\text{ cm}^{-1}$  se obtiene la formación de una sal. Por otro lado, cuando la señal experimenta un pequeño cambio hacia una frecuencia mayor,  $1730\text{ - }1650\text{ cm}^{-1}$  se obtiene la formación de un cocrystal. Además, se espera un cambio en la señal característica del grupo  $\text{-OH}$  que generalmente se encuentra en  $3400\text{ - }2400\text{ cm}^{-1}$ , y la aparición de sobretonos amplios (señales anchas y definidas) en la región de  $2400\text{ y }1900\text{ cm}^{-1}$ , que son características de los enlaces de hidrógeno  $\text{O - H} \cdots \text{N}$  [32, 33, 45, 56].

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de la espectroscopia de infrarrojo, los resultados se dividen en dos grupos: ácidos carboxílicos aromáticos, que a su vez se dividen en ácidos carboxílicos con un grupo funcional electrodonador y grupo funcional electroatractor y, ácidos dicarboxílicos.

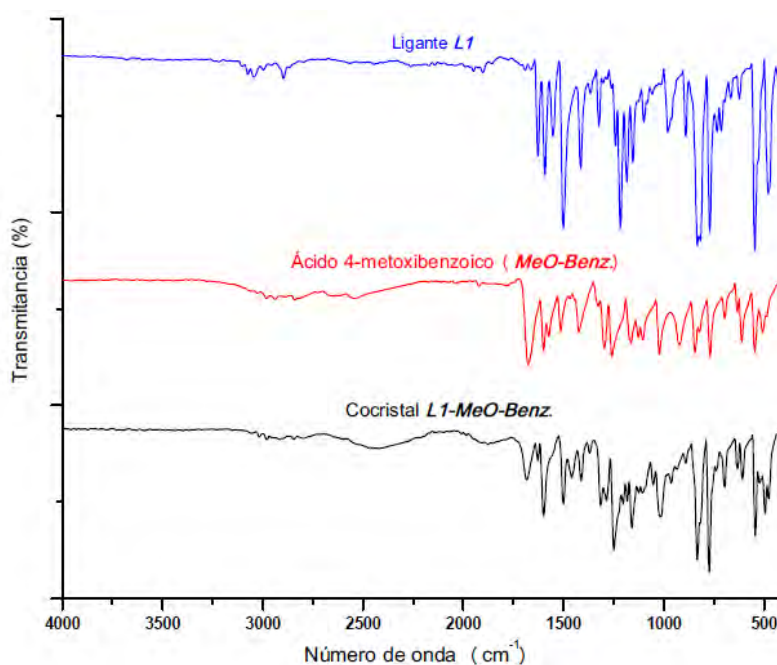
---

[56] a) Brittain, H. G.; *Cryst. Growth Des.*; **2009**, 9 (5), 2492-2499. b) Amombo, F. M.; Mehlena, G.; *Cryst. Eng. Comm.*; **2018**, 20, 896-905.

### 7.4.2.1 ÁCIDOS CARBOXÍLICOS AROMÁTICOS

#### 7.4.2.1.1 GRUPO ELECTRODONADOR

La **Figura 40** muestra el espectro de infrarrojo del compuesto **L1-Meo-Benz** y se compara con los reactivos utilizados para su síntesis (*ligante L1* y ácido 4-metoxibenzoico, **MeO-Benz**), en ellos se puede observar que los tres espectros muestran bandas vibracionales diferentes y de distinta intensidad, lo que evidencia la formación de una nueva especie.



**Figura 40.** Comparación entre los espectros de infrarrojo por la técnica de ATR del ligante **L1** (azul), coformador **MeO-Benz** (rojo) y cocrystal **L1-MeO-Benz** (negro).

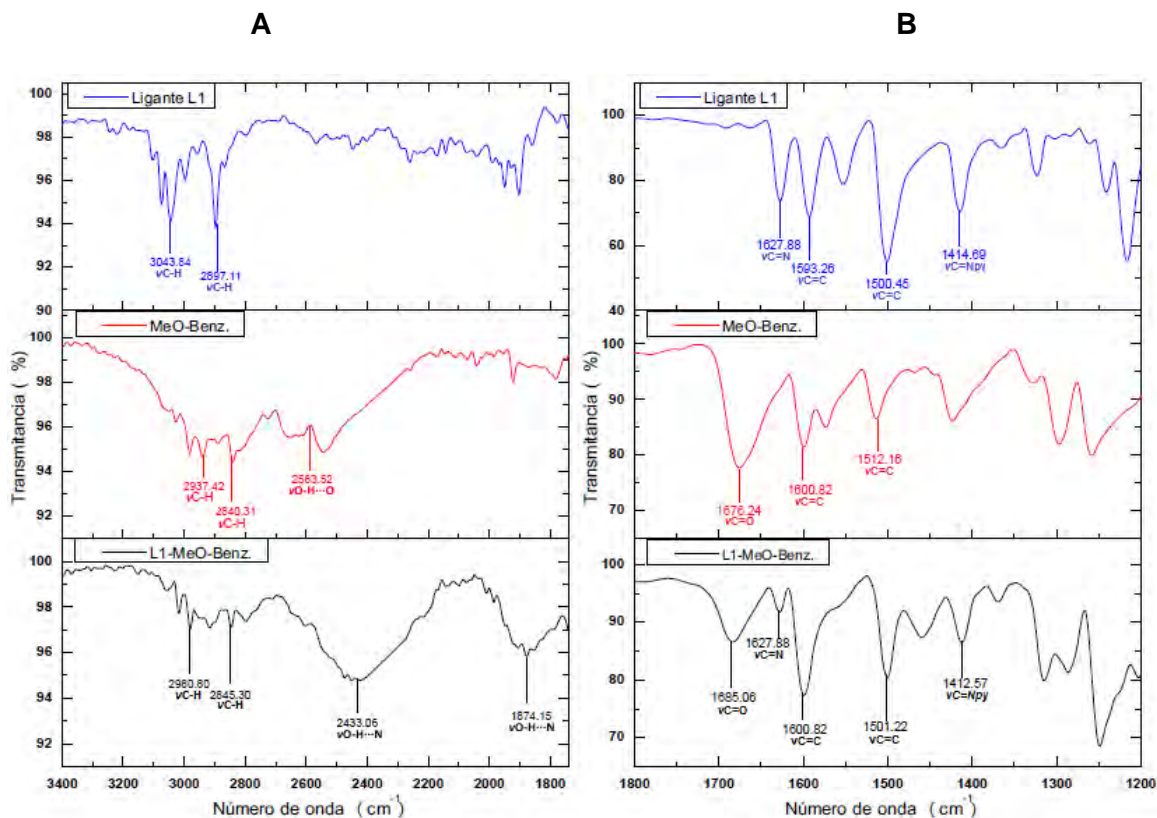
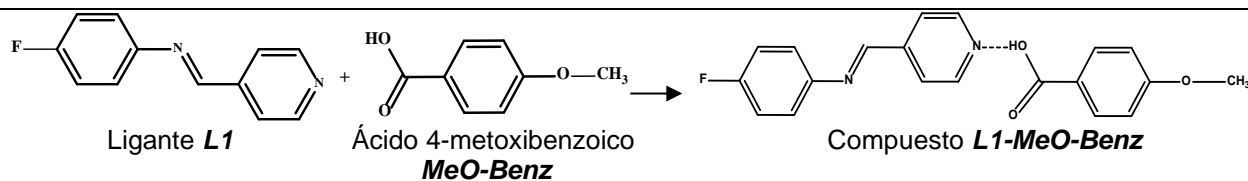
La **Figura 41** muestra una ampliación de los espectros de infrarrojo del compuesto **L1-MeO-Benz** y los coformadores, así como la asignación otorgada. En la **Figura 41A** se muestran las principales bandas de vibración observadas en la región de 3400 a 1800  $\text{cm}^{-1}$ . En los tres espectros se pueden observar modos de vibración de estiramiento carbono – hidrógeno ( $\nu\text{C-H}$ ) de los grupos aromáticos presentes en las moléculas, los cuales concuerdan con lo reportado en la literatura (3100-2850  $\text{cm}^{-1}$ ). En los espectros de **MeO-Benz** y **L1-MeO-Benz** se observa un cambio en la región de estiramiento O – H, en el espectro del ácido **MeO-Benz**, la banda debida a la vibración O – H se encuentra en aproximadamente en 2583  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que el espectro de **L1-MeO-Benz** observa una señal ancha



y definida a una menor frecuencia en  $2433\text{ cm}^{-1}$ , esta señal concuerda con la vibración debida a la formación de un enlace  $\text{O} - \text{H} \cdots \text{N}$ , el cual es diferente al enlace  $\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$  presente en el ácido libre. En el espectro **L1-MeO-Benz**, se observa el sobretono característico debido a la formación de un enlace de hidrógeno  $\text{O} - \text{H} \cdots \text{N}$  en  $1874\text{ cm}^{-1}$ , el cual concuerda con lo reportado en la literatura. En el espectro del ligante **L1** no se observan sobretonos en estas regiones. Estos resultados confirman la formación de un cocrystal. La **Figura 41B** muestra las principales bandas de vibración observadas en la región de  $1800$  a  $1200\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de IR del ácido **MeO-Benz** muestra la banda del grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) en  $1676\text{ cm}^{-1}$ , mientras que en el espectro de **L1-MeO-Benz** esta señal presenta un pequeño desplazamiento hacia una frecuencia mayor, observándose en  $1685\text{ cm}^{-1}$ , según la literatura un pequeño desplazamiento de la banda de vibración del grupo carbonilo (alrededor de  $10\text{ cm}^{-1}$ ) a una frecuencia mayor implica la formación de un cocrystal, mientras que la formación de la sal implica un mayor desplazamiento a una frecuencia menor (cambios de  $50$  a  $100\text{ cm}^{-1}$ ) por lo tanto el pequeño desplazamiento observado en el espectro **L1-MeO-Benz** confirma la formación de un cocrystal. Por otra parte, la señal que se observa en  $1501\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de **L1-MeO-Benz** se podría atribuir al grupo  $\text{NH}^+$  de una sal, sin embargo, según la literatura la banda debida a la vibración  $\text{NH}^+$  es una señal de intensidad media a débil, y en el espectro **L1-MeO-Benz** esta señal es intensa, por lo tanto, se trata de una señal debida a la vibración  $\text{C}=\text{C}$  presente en los anillos aromáticos. En el espectro del ligante **L1** se observa la señal debida al modo de vibración  $\text{N} = \text{C}$  del anillo de piridina en  $1414\text{ cm}^{-1}$ , en el espectro de **L1-MeO-Benz** esta señal básicamente no se desplaza, encontrándose en  $1413\text{ cm}^{-1}$ , si se formara la sal esta señal se vería más afectada. Finalmente, no es posible observar el pico característico atribuido al estiramiento asimétrico  $\text{COO}^{-1}$  en sales (banda intensa en  $1370\text{ cm}^{-1}$ ). Todos estos resultados concuerdan con la presencia de un grupo  $\text{COOH}$  involucrado en la formación de un enlace de hidrógeno, y puede usarse como evidencia preliminar de la formación de un cocrystal y no de una sal [45, 46, 57].

---

[57] a) Bordignon, S.; Vioglio, P. C.; Priola, E.; Voinovich, D.; Gobetto, R.; Nishiyama, Y.; Chierotti, M. R.; *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 5744-5752.



**Figura 41.** Estructuras y espectros de infrarrojo (ATR) ampliados del ligante **L1**, ácido 4-metoxibenzoico (**MeO-Benz**) y cocrystal **L1-MeO-Benz**.

La **Tabla 11** muestra los resultados obtenidos del estudio de espectroscopia de infrarrojo de los compuestos obtenidos, usando como coformadores ácidos carboxílicos aromáticos sustituidos en la posición cuatro del anillo con un grupo funcional donador de electrones. En ella se destacan las bandas de vibración del grupo O – H, el sobretono debido a la formación de un enlace O – H ... N y el desplazamiento del grupo carbonilo, estas tres bandas son las que ayudan a diferenciar entre la formación de un cocrystal o la formación de una sal. En todos los espectros se puede observar que existe un cambio en la región de desplazamiento del grupo O – H en los compuestos en comparación con la banda observada en el espectro del ácido libre, ubicándose la señal en todos los casos a una menor frecuencia, comportamiento que según la literatura coincide con la aparición de un enlace de hidrógeno O – H ... N, en lugar del enlace de hidrógeno O – H ... O presente en los ácidos. En todos

los espectros se observa un sobretono, en la región de 1926 – 1864  $\text{cm}^{-1}$  el cual concuerda con el sobretono característico para un enlace de hidrógeno O – H  $\cdots$  N. En cuanto al desplazamiento de la banda del grupo carbonilo (C=O), para los espectros de los compuestos **L1-Ac.Benz**, **L3-Ac.Benz** la señal no se ve afectada desplazándose solamente dos unidades, sin embargo, se observan los sobretonos debidos a la formación del enlace O – H  $\cdots$  N por lo que se puede considerar la formación de cocristales. Para los compuestos **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** y **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** se puede observar que la banda se desplaza hacia una menor frecuencia, según la literatura un desplazamiento hacia una menor frecuencia refleja la formación de una sal sin embargo, para la formación de una sal se espera un desplazamiento pronunciado de 50 a 100  $\text{cm}^{-1}$ , en los espectros de estos compuestos los desplazamientos son de un orden de 16  $\text{cm}^{-1}$ , y a pesar del desplazamiento hacia una menor frecuencia las bandas aún se encuentran en los parámetros esperados para el desplazamiento del grupo carbonilo en presencia de un enlace de hidrógeno (1730-1650  $\text{cm}^{-1}$ ) por lo tanto, dado que en los espectros de estos compuestos existe el desplazamiento y sobretono del grupo O – H se considera la formación de cocristales. Para el resto de los compuestos la banda de vibración del grupo carbonilo se desplaza hacia una frecuencia mayor y se encuentran dentro de los parámetros esperados para la formación de un enlace de hidrógeno. Por lo que, con el desplazamiento de la banda de vibración O – H, la aparición del sobretono debido a un enlace de hidrógeno y el desplazamiento del grupo carbonilo se corrobora la formación de un cocrystal para todos los compuestos.

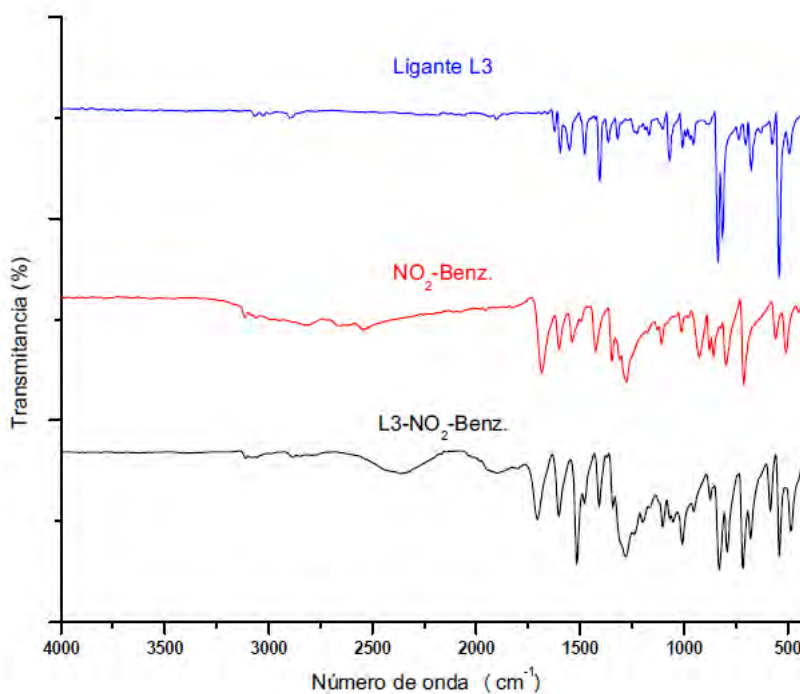
**Tabla 11.** Desplazamientos de las principales frecuencias vibracionales del grupo OH y grupo C=O en los espectros de IR de los compuestos sintetizados.

Compuesto	$\nu\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$ Ácido libre ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu\text{O} - \text{H} \cdots \text{N}$ Compuesto ( $\text{cm}^{-1}$ )	Sobretono $\nu\text{O} - \text{H} \cdots \text{N}$ Compuesto ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu\text{C}=\text{O}$ Ácido libre ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu\text{C}=\text{O}$ Compuesto ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>L1-Ac.Benz</b>	2553	2434	1875	1680	1678
<b>L3-Ac.Benz</b>	2553	2390	1881	1680	1676
<b>L1-NH<sub>2</sub>-Benz</b>	2565	2452	1865	1661	1679
<b>L3-NH<sub>2</sub>-Benz</b>	2565	2417	1893	1661	1678
<b>L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz</b>	2603	2464	1927	1678	1663

<b><i>L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz</i></b>	2603	2444	1908	1678	1663
<b><i>L1-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Benz</i></b>	2542	2480	1890	1665	1676
<b><i>L3-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Benz</i></b>	2542	2447	1881	1665	1672
<b><i>L1-MeO-Benz</i></b>	2583	2433	1874	1676	1685
<b><i>L3-MeO-Benz</i></b>	2583	2437	1902	1676	1681

#### 7.4.2.1.2 GRUPO ELECTROATRACTOR

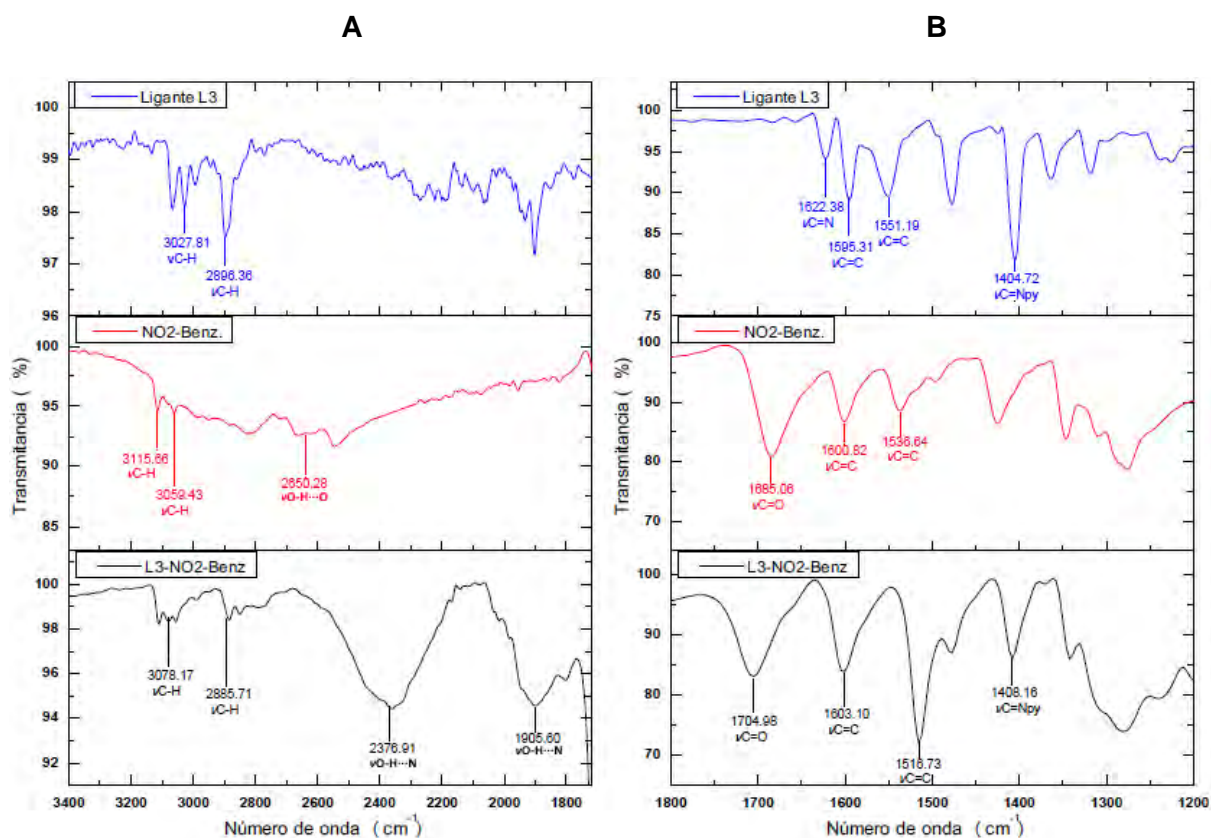
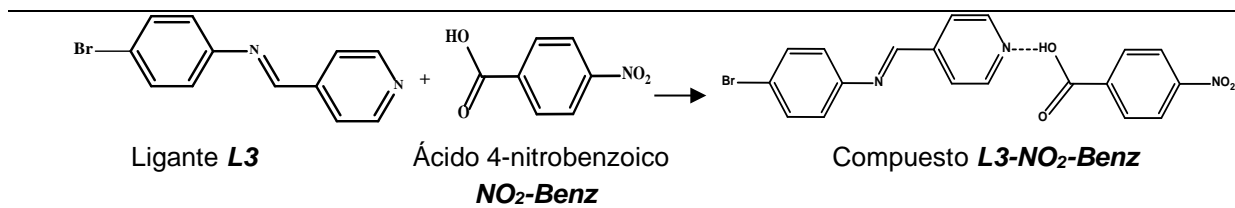
La **Figura 42** muestra el espectro de infrarrojo del compuesto ***L3-NO<sub>2</sub>-Benz*** y se compara con los reactivos utilizados para su síntesis (*ligante L3* y ácido 4-nitrobenzoico, ***NO<sub>2</sub>-Benz***), en ellos se puede observar que los tres espectros muestran bandas vibracionales diferentes y de distinta intensidad, lo que evidencia la formación de una nueva especie.



**Figura 42.** Comparación entre los espectros de infrarrojo (ATR) del ligante ***L3*** (azul), coformador ***NO<sub>2</sub>-Benz*** (rojo) y cocrystal ***L3-NO<sub>2</sub>-Benz*** (negro).



La **Figura 43** muestra una ampliación de los espectros de infrarrojo del compuesto **L3-NO<sub>2</sub>-Benz** y los coformadores, así como la asignación otorgada. En la **Figura 43A** se muestran las principales bandas de vibración observadas en la región de 3400 a 1800 cm<sup>-1</sup>. En los tres espectros se pueden observar modos de vibración de estiramiento carbono – hidrógeno (νC – H) de los grupos aromáticos presentes en las moléculas, los cuales concuerdan con lo reportado en la literatura (3100-2850 cm<sup>-1</sup>). En los espectros de **NO<sub>2</sub>-Benz** y **L3-NO<sub>2</sub>-Benz** se puede observar un cambio en la región de estiramiento O – H, en el espectro del ácido **NO<sub>2</sub>-Benz**, la banda debida a la vibración O – H se encuentra en aproximadamente en 2650 cm<sup>-1</sup>, mientras que en el espectro de **L3-NO<sub>2</sub>-Benz** se puede observar una señal ancha y definida a una menor frecuencia en 2377 cm<sup>-1</sup>, esta señal concuerda con lo reportado para la vibración debida a la formación de un enlace O – H ... N. En el espectro del compuesto **L3-NO<sub>2</sub>-Benz**, se encuentra el sobretono característico debido a la formación de un enlace de hidrógeno O – H ... N en 1906 cm<sup>-1</sup>, el cual concuerda con lo reportado en la literatura. La **Figura 43B** muestra las principales bandas de vibración observadas en la región de 1800 a 1200 cm<sup>-1</sup>. El espectro de IR del ácido **NO<sub>2</sub>-Benz** muestra la banda del grupo carbonilo (C=O) en 1685 cm<sup>-1</sup>, mientras que en el espectro de **L3-NO<sub>2</sub>-Benz** esta señal presenta un pequeño desplazamiento hacia una frecuencia mayor, observándose en 1705 cm<sup>-1</sup>, desplazamiento que indica la presencia de un cocrystal. En el espectro del ligante **L3** se observa la señal debida al modo de vibración N=C del anillo de piridina, en el espectro de **L3-NO<sub>2</sub>-Benz** se observa que esta señal básicamente no se ve afectada, encontrándose en 1408 cm<sup>-1</sup>. Todos estos resultados concuerdan con la presencia de un grupo COOH involucrado en la formación de un enlace de hidrógeno, y puede usarse como evidencia preliminar de la formación de un cocrystal. Estos resultados son similares a los obtenidos cuando se usa como coformadores ácidos carboxílicos aromáticos sustituidos en la posición cuatro con grupos electrodonadores [45, 46, 57].



**Figura 43.** Estructuras y espectros de infrarrojo (ATR) ampliados del ligante **L3**, ácido 4-nitrobenzoico (**NO<sub>2</sub>-Benz**) y cocrystal **L3-NO<sub>2</sub>-Benz**.

La **Tabla 12** muestra los resultados obtenidos del estudio de espectroscopia de infrarrojo de los compuestos obtenidos, usando como coformadores ácidos carboxílicos aromáticos sustituidos en la posición cuatro del anillo con un grupo funcional electroatractor. En ella se destacan las bandas de vibración del grupo O – H, el sobretono debido a la formación de un enlace O – H ... N y el desplazamiento del grupo carbonilo. En todos los espectros se puede observar un cambio a una menor región en el desplazamiento del grupo O – H de los compuestos en comparación con la señal que se observa en el espectro del ácido libre, comportamiento que como ya ha sido mencionado coincide con la aparición de un enlace de hidrógeno O – H ... N. En todos los espectros se observa un sobretono en la región de 1837 – 1906 cm<sup>-1</sup> el cual concuerda con lo esperado para un enlace O – H

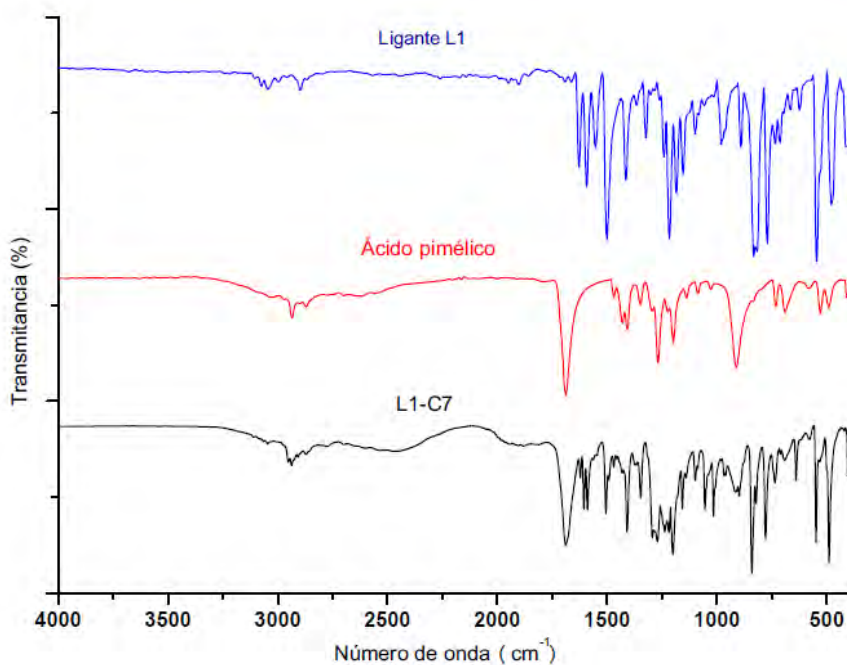
... N. En cuanto al desplazamiento de la banda del grupo carbonilo ( $C=O$ ), para los espectros de los compuestos **L1-F-Benz** y **L3-F-Benz**, se puede observar que la banda se desplaza hacia una menor frecuencia, sin embargo, las bandas aún se encuentran en los parámetros esperados para el desplazamiento del grupo carbonilo en presencia de un enlace de hidrógeno ( $1730-1650\text{ cm}^{-1}$ ) por lo tanto, considerando que en los espectros de estos compuestos existe el desplazamiento y sobretono del grupo  $O-H$  se considera la formación de un cocrystal, para el resto de los compuestos la banda de vibración del grupo carbonilo se desplaza hacia una frecuencia mayor y se encuentran dentro de los parámetros esperados para la formación de un enlace de hidrógeno. Por lo tanto, el desplazamiento de la banda de vibración  $O-H$ , la aparición del sobretono debido a un enlace de hidrógeno y el desplazamiento del grupo carbonilo corrobora la formación de un cocrystal para todos los compuestos.

**Tabla 12.** Desplazamientos de las principales frecuencias vibracionales del grupo  $OH$  y grupo  $C=O$  es los espectros de IR de los compuestos sintetizados.

Compuesto	$\nu O-H \cdots O$ Ácido libre ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu O-H \cdots N$ Compuesto ( $\text{cm}^{-1}$ )	Sobretono $\nu O-H \cdots N$ Compuesto ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu C=O$ Ácido libre ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu C=O$ Compuesto ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>L1-NO<sub>2</sub>-Benz</b>	2650	2371	1899	1685	1712
<b>L3-NO<sub>2</sub>-Benz</b>	2650	2377	1906	1685	1705
<b>L1-F-Benz</b>	2484	2428	1869	1689	1683
<b>L3-F-Benz</b>	2484	2428	1888	1689	1685
<b>L1-Cl-Benz</b>	2540	2403	1881	1676	1689
<b>L3-Cl-Benz</b>	2540	2409	1894	1676	1694
<b>L1-Br-Benz</b>	2546	2434	1900	1674	1694
<b>L3-Br-Benz</b>	2547	2453	1894	1674	1683
<b>L1-I-Benz</b>	2540	2383	1837	1672	1689
<b>L3-I-Benz</b>	2540	2409	1906	1672	1691

#### 7.4.2.2 ÁCIDOS DICARBOXÍLICOS

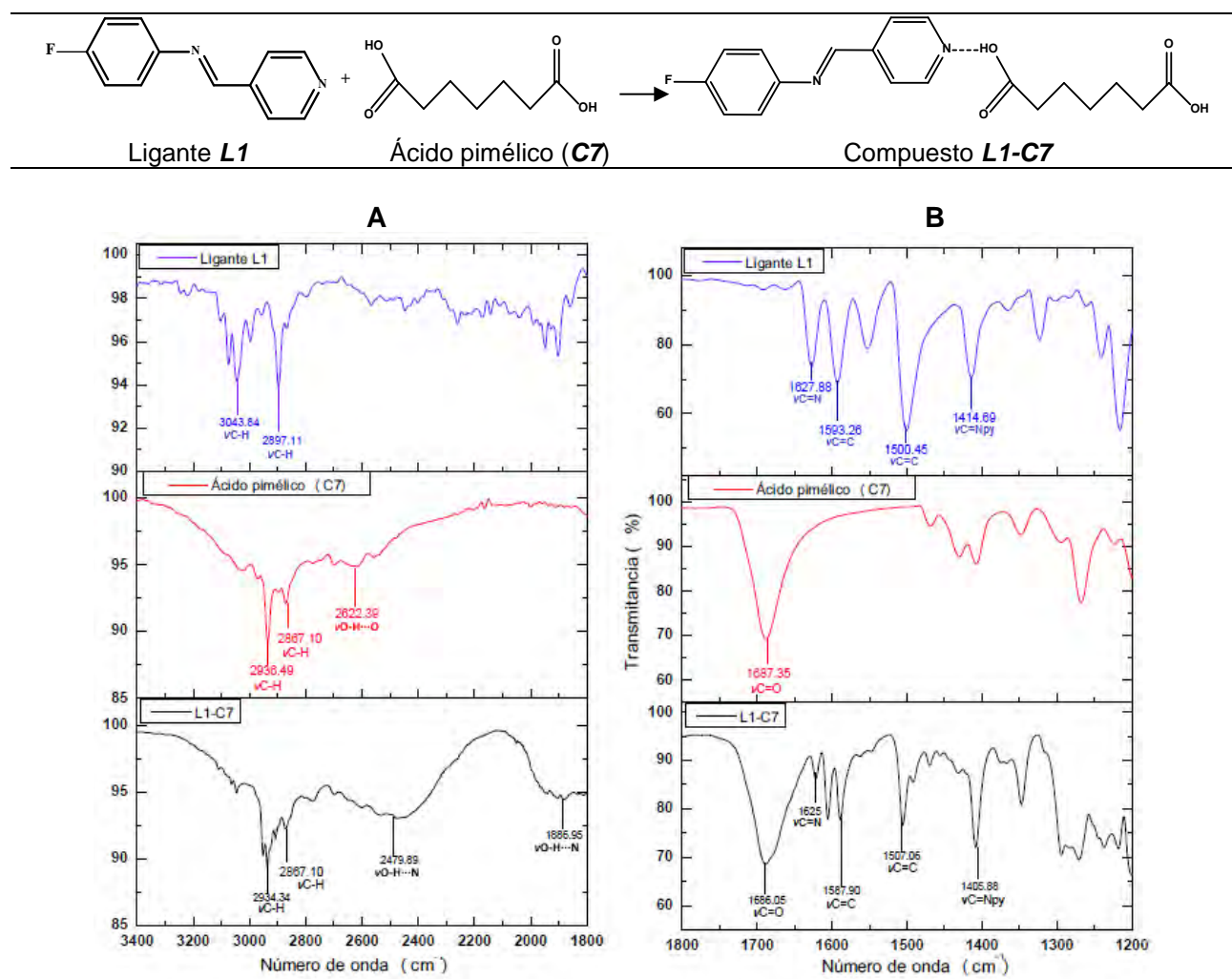
La **Figura 44** muestra el espectro de infrarrojo del compuesto **L1-C7** y se compara con los reactivos utilizados para su síntesis (*ligante L1* y ácido pimélico, **C7**), en la que se puede observar que los tres espectros muestran bandas vibracionales diferentes y de distinta intensidad, lo que evidencia la formación de una nueva especie.



**Figura 44.** Comparación entre los espectros de infrarrojo (ATR) del ligante **L1** (azul), coformador ácido pimélico **C7** (rojo) y cocrystal **L1-C7** (negro).

La **Figura 45** muestra una ampliación de los espectros de infrarrojo del compuesto **L1-C7** y sus coformadores, así como la asignación otorgada. En la **Figura 45A** se muestran las principales bandas de vibración observadas en la región de 3400 a 1800  $\text{cm}^{-1}$ . En los tres espectros se pueden observar modos de vibración de estiramiento carbono – hidrógeno ( $\nu_{\text{C-H}}$ ) de los grupos aromáticos presentes en las moléculas, los cuales concuerdan con lo reportado en la literatura. En los espectros de **C7** y **L1-C7** se puede observar un cambio en la región de estiramiento O – H, en el espectro del ácido **C7**, la banda debida a la vibración O – H se encuentra en aproximadamente en 2622  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que el espectro de **L1-C7** esta banda se puede observar en 2480  $\text{cm}^{-1}$ , este desplazamiento se puede atribuir a la vibración debida a la formación de un enlace O – H  $\cdots$  N. En 1887  $\text{cm}^{-1}$  se

observa el sobretono característico debido a la formación de un enlace de hidrógeno O – H ... N. La **Figura 45B** muestra las principales bandas de vibración observadas en la región de 1800 a 1200  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de IR del ácido **C7** muestra la banda del grupo carbonilo (C=O) en 1687  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que en el espectro de **L1-C7** esta señal no se ve muy afectada, observándose en 1686  $\text{cm}^{-1}$ . A pesar de no observar un gran desplazamiento de la banda del grupo carbonilo es posible observar los sobretonos debidos a la formación de un enlace O – H ... N, por lo que se puede corroborar la formación de un cocristal.



**Figura 45.** Estructuras y espectros de infrarrojo (ATR) ampliados del ligante **L1**, ácido pimélico (**C7**) y cocristal **L1-C7**.

La **Tabla 13** muestra los resultados obtenidos del estudio de espectroscopia de infrarrojo de los compuestos, usando como coformadores ácidos dicarboxílicos. En ella se destacan las bandas de vibración del grupo O – H, el sobretono debido a la formación del enlace C – H ... N y el

desplazamiento del grupo carbonilo. Para el compuesto **L1-C3** no se observa el desplazamiento de la banda de vibración del grupo O – H, para el resto de los compuestos este desplazamiento es claro, ubicándose la señal en todos los casos a una menor frecuencia, asignándose el desplazamiento a la aparición de un enlace de hidrógeno O – H ... N. En todos los espectros se observa un sobretono, en la región de 1934 – 1868  $\text{cm}^{-1}$  el cual concuerda con el sobretono característico esperado para un enlace de hidrógeno O – H ... N. En los espectros de los compuestos **L3-C5**, **L1-C-7**, **L1-C10** y **L3-C10**, la banda del grupo carbonilo no se ve afectada, sin embargo, en todos ellos se observan los sobretonos debido a la formación del enlace O – H ... N por lo que se puede considerar la formación de cocristales. Para el resto de los compuestos se puede observar un desplazamiento hacia una mayor frecuencia de la banda debida al grupo carbonilo (C=O), en comparación con la banda presente en los ácidos libres. En todos los casos los desplazamientos se encuentran en los intervalos esperados para la formación de un enlace de hidrógeno. Aunque que el compuesto **L1-C3** no presenta el desplazamiento del grupo O – H, este presenta el sobretono característico de la formación de un enlace O – H ... N y la banda del grupo carbonilo se encuentra en el intervalo esperado para la formación de un enlace de hidrógeno, por ello se considera la formación de un cocrystal. Para el resto de los compuestos, el desplazamiento de la banda de vibración O – H, la aparición del sobretono debido a un enlace de hidrógeno y el desplazamiento del grupo carbonilo corrobora la formación de un cocrystal en todos los casos.

**Tabla 13.** Desplazamientos de las principales frecuencias vibracionales del grupo OH y grupo C=O es los espectros de IR de los compuestos sintetizados.

Compuesto	$\nu\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$ Ácido libre ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu\text{O} - \text{H} \cdots \text{N}$ Compuesto ( $\text{cm}^{-1}$ )	Sobretono $\nu\text{O} - \text{H} \cdots \text{N}$ Compuesto ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu\text{C}=\text{O}$ Ácido libre ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu\text{C}=\text{O}$ Compuesto ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>L1-C3</b>	2590	-----	1896	1696	1714
<b>L3-C3</b>	2590	2362	1921	1696	1707
<b>L1-C4</b>	2538	2526	1868	1683	1689
<b>L3-C4</b>	2538	2384	1894	1683	1700
<b>L1-C5</b>	2631	2563	1881	1687	1698
<b>L3-C5</b>	2631	2532	1874	1687	1687

<b>L1-C6</b>	2608	2465	1934	1685	1689
<b>L3-C6</b>	2608	2478	1907	1685	1692
<b>L1-C7</b>	2622	2480	1887	1687	1686
<b>L3-C7</b>	2622	2484	1900	1687	1694
<b>L1-C8</b>	2616	2497	1894	1685	1692
<b>L3-C8</b>	2616	2472	1900	1685	1689
<b>L1-C9</b>	2639	2564	1910	1689	1692
<b>L3-C9</b>	2639	2465	1916	1689	1696
<b>L1-C10</b>	2613	2489	1899	1687	1689
<b>L3-C10</b>	2613	2452	1872	1687	1689

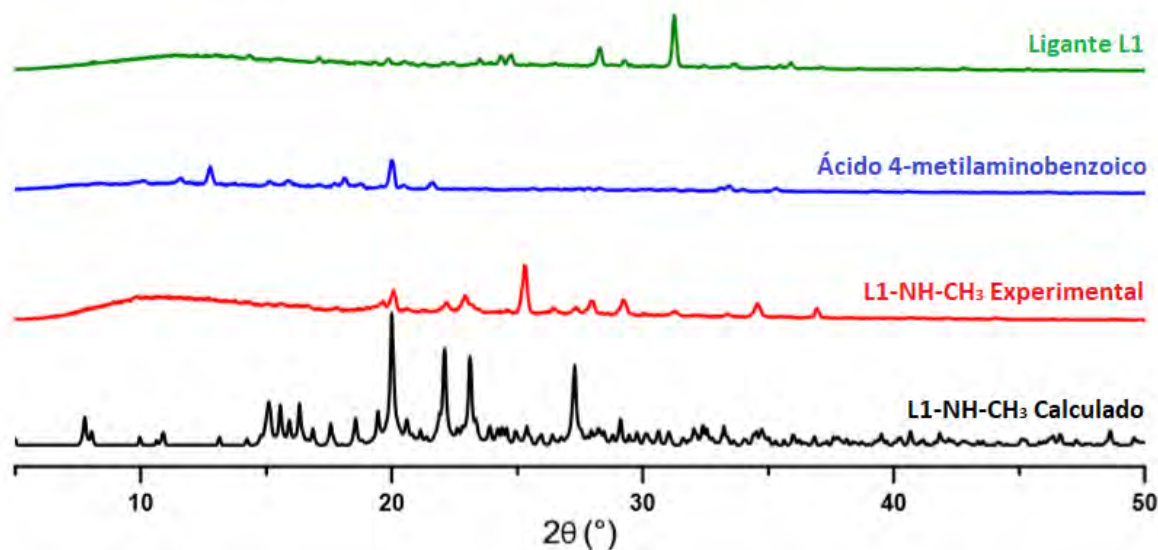
### 7.4.3. DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS

Los patrones de difracción obtenidos por medio de la técnica de PDXR se pueden utilizar como huellas digitales que permiten identificar compuestos, además, permiten evaluar la naturaleza cristalina o amorfa de una mayor cantidad de sólido en estudio [58], por lo tanto, para poder identificar si el sólido obtenido es diferente de los sólidos de partida y para evaluar la cristalinidad de los compuestos obtenidos, se realizó el estudio de PDXR a los cocrisales **L1-MeO-Benz** y **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**. Los resultados obtenidos fueron comparados con los resultados calculados por medio del programa *Mercury* para la estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X de monocristal.

La **Figura 46** muestra una serie de patrones de difracción de polvos que corresponden a los reactivos utilizados para la síntesis del cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**, así como el patrón calculado por el programa *Mercury* para este cocrystal, en color verde se observa el patrón correspondiente al ligante **L1**, en color azul para el ácido 4-metilaminobenzoico (**NH-CH<sub>3</sub>-Benz**), en color rojo para el cocrystal **L1-NH-**

[58] Aguilar-Granda, A.; Síntesis y caracterización de la dinámica molecular en el estado sólido de compuestos conjugados con arquitectura carbazol-pi-carbazol, UNAM, 2018.

**CH<sub>3</sub>-Benz** obtenido experimentalmente, y en color negro el patrón de difracción calculado. En el patrón de difracción del cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** es posible observar la aparición de una nueva fase cristalina, debido a que los picos observados en el cocrystal son diferentes a los picos observados en el ligante **L1** y el coformador **NH-CH<sub>3</sub>-Benz**, destacando el pico de mayor intensidad que se observa en el patrón de difracción del cocrystal en  $25.4^\circ 2\theta$ , el cual no se observa en los patrones de difracción del ligante y del coformador, descartando así la mezcla física de ambos compuestos. Al comparar el patrón de difracción del cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** con el patrón calculado se puede observar que estos no coinciden totalmente, esto podría decir que no todo el sólido obtenido es el mismo que el monocristal difractado, sin embargo, existe la coincidencia parcial de algunas señales, para ambos patrones se observan señales en  $20^\circ$ ,  $22.2^\circ$  y  $23^\circ 2\theta$ , para el patrón calculado estas señales son más intensas y más definidas, el ensanchamiento de los picos en el patrón de difracción del cocrystal en estudio refleja una baja cristalinidad del compuesto.

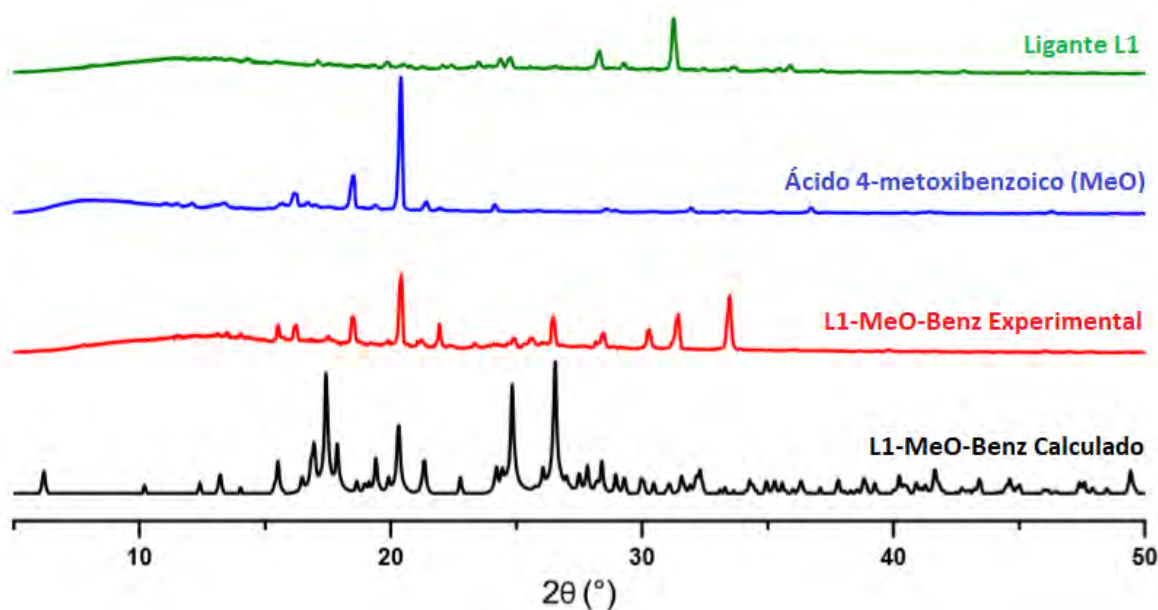


**Figura 46.** Patrón de difracción de polvos. Color verde: ligante **L1**, color azul: ácido 4-metilaminobenzoico (**NH-CH<sub>3</sub>-Benz**), color rojo: cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**, color negro: patrón calculado para cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**.

La **Figura 47** muestra los patrones de difracción de polvos que corresponden a los reactivos utilizados para la síntesis del cocrystal **L1-MeO-Benz**, así como el patrón calculado por el programa *Mercury*, en color verde se observa el patrón correspondiente al ligante **L1**, en color azul para el ácido 4-metoxibenzoico (**MeO-Benz**), en color rojo para el cocrystal **L1-MeO-Benz** obtenido



experimentalmente, y en color negro el patrón de difracción calculado. El patrón de difracción del cocrystal **L1-MeO-Benz** evidencia la formación de una nueva fase cristalina, al no coincidir con los patrones de difracción de los compuestos usados para su síntesis, descartando que solo exista la mezcla física de ambos compuestos. Los picos observados en el patrón de difracción del cocrystal **L1-MeO-Benz** son más definidos que los picos observados anteriormente en el cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** lo que indica una mayor cristalinidad para este compuesto. Al comparar el patrón de difracción obtenido con el patrón calculado nuevamente se puede observar que no coinciden totalmente, las coincidencias que se pueden destacar son el pico que se encuentran  $20^\circ 2\theta$ , el cual coincide en desplazamiento e intensidad en ambos patrones, así como el pico en  $26^\circ 2\theta$ , el cual en el espectro obtenido es de menor intensidad que en el espectro calculado, se puede observar que esta señal no se encuentra presente en los patrones de los coformadores, confirmando nuevamente la existencia de una nueva forma cristalina.



**Figura 47.** Patrón de difracción de polvos. Color verde: ligante **L1**, color azul: ácido 4-metoxibenzoico (**MeO-Benz**), color rojo: cocrystal **L1-MeO-Benz**, color negro: patrón calculado para cocrystal **L1-MeO-Benz**.

Para ambos cocristales es posible observar un ensanchamiento de la señal alrededor de  $12^\circ 2\theta$ , tanto en el patrón del ligante **L1**, como en el del cocrystal obtenido lo que sugiere la presencia de sólidos amorfos.

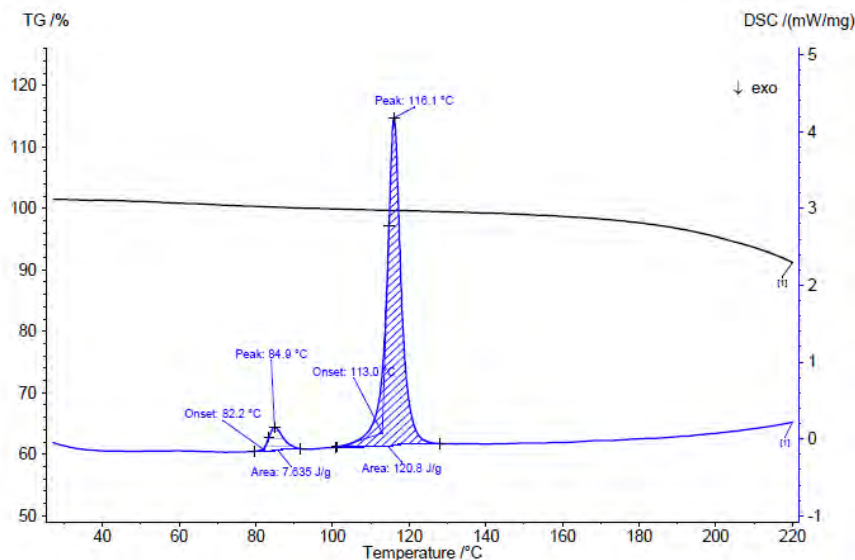
#### 7.4.4. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO Y ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO

Se realizó un estudio de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) a los cocrystalos **L1-MeO-Benz**, **L2-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** y **L1-C7**. El estudio DSC es un método de análisis térmico que se usa para estudiar transiciones de fase como los puntos de fusión y ebullición, así como la temperatura de transición vítrea y la temperatura de cristalización. Las transiciones de fase en un diagrama DSC se observan como picos endotérmicos o exotérmicos (en función de la energía absorbida) respecto a la temperatura. A menudo, se utiliza el análisis TGA para complementar un estudio de DSC, el análisis TGA mide los cambios de masa de una muestra en función de la temperatura. Si se observa un endoterma o exoterma usando el estudio de DSC, las mediciones de TGA ayudan a determinar si el cambio es de naturaleza física o química. La reacción es de naturaleza química si se asocia un cambio de masa y física si no se produce un cambio de masa. Los resultados de un análisis de TGA generalmente se muestran como una curva en la que la masa o el porcentaje de masa se representa frente a la temperatura [59].

La **Figura 48** muestra los resultados de los análisis térmicos realizados al cocrystal **L1-MeO-Benz**. La curva en color azul corresponde al análisis DSC mientras que la curva en color negro corresponde al análisis TGA. En el análisis DSC se observa una endoterma en 84.9 °C (entalpía de fusión, 7.635 J/g) el cual no se asocia a ninguno de los reactivos de partida (p.f. ligante **L1**: 91-94 °C, p.f. ácido 4-metilaminobenzoico: 185-187 °C), es posible observar que a esta temperatura no existe pérdida de masa, por lo que la endoterma se asocia a un cambio de fase sólido-sólido, este resultado sugiere la existencia de otro arreglo cristalino (polimorfo), en los resultados de PXRD obtenidos para este cocrystal se observa que no todas las señales coinciden con el patrón de difracción calculado para el monocristal, lo que también puede estar indicando la presencia de un polimorfo. En 116.1 °C (entalpía de fusión, 120.8 J/g) se tiene el endoterma debido a la fusión del cocrystal. Finalmente, se observa un cambio en las curvas de ambos análisis debido a la descomposición del sólido.

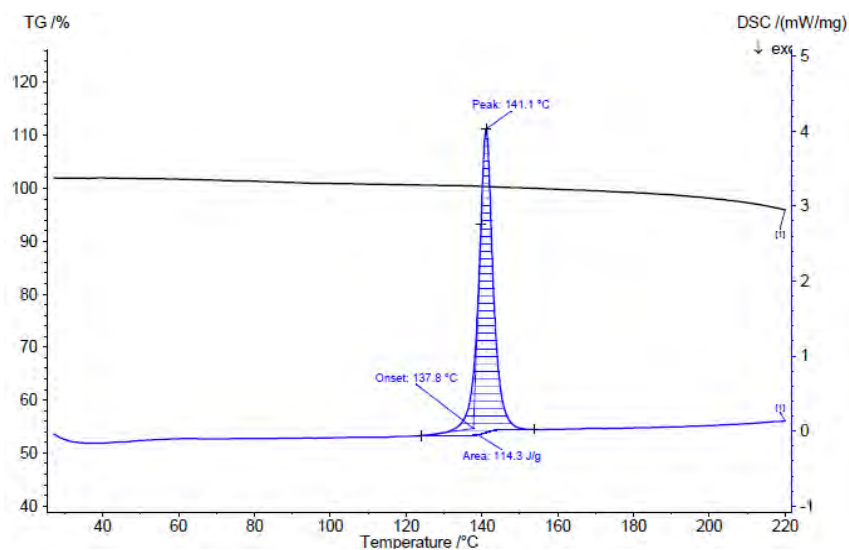
---

[59] Gabbott, P.; Principles and Applications of Thermal Analysis; Blackwell Publishing Ltd, 2008.



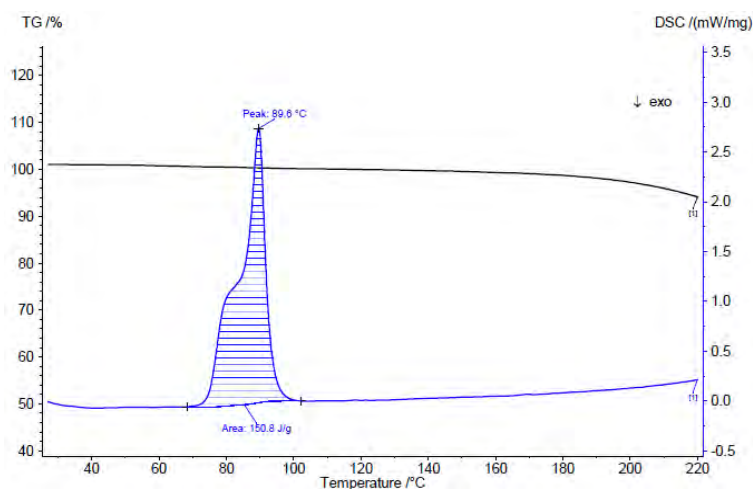
**Figura 48.** Análisis térmicos del cocrystal **L1-MeO-Benz**. Curva en color azul: análisis DSC, curva en color negro: análisis TGA.

Para el cocrystal **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** únicamente se observa una endoterma debido a la fusión del sólido en 141.1 °C (entalpía de fusión, 114.3 J/g), como se observa en la **Figura 49**, finalizando con un cambio correspondiente a la descomposición del sólido arriba de 220 °C. Para este cocrystal se descarta la presencia de polimorfos en este experimento.



**Figura 49.** Análisis térmicos del cocrystal **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**. Curva en color azul: análisis DSC, curva en color negro: análisis TGA.

Para el cocrystal **L1-C7** se observa que la endoterma en 89.6 °C (entalpía de fusión, 150.8 J/g), presenta un hombro **Figura 50**, dicha hombro sugiere la presencia de una segunda endoterma muy cercana al punto de fusión del compuesto, la cual no se asocia a los reactivos de partida (p.f. ligante **L1**: 91-94 °C, p.f. ácido pimérico: 103-105 °C), dado que a esta temperatura no se observa pérdida de masa, la endoterma se asocia a un cambio de fase sólido-sólido, indicando entonces la presencia de un polimorfo. Seguido del punto de fusión del compuesto se observa un cambio en las curvas de ambos análisis debido a la descomposición del sólido.



**Figura 50.** Análisis térmicos del cocrystal **L1-C7**, curva en color azul DSC, curva en color negro TGA.

Con el propósito de promover el cuidado del termopar del equipo, las muestras halogenadas se analizan hasta un máximo del 10 % de su descomposición, por ello los experimentos se realizaron hasta una temperatura de 220 °C, debido a esto, en los espectros no es posible apreciar por completo el cambio en las curvas de descomposición de los cocrystal, solo es posible observar que los tres cocrystal se descomponen por completo a una temperatura mayor a 220 °C. En las curvas DSC no se observan cambios debidos a transiciones vítreas ni exotermas debidas a cristalización lo que sugiere que no hay presencia de sólidos amorfos, sin embargo, en el análisis PXRD del cocrystal **L1-MeO-Benz** se observa un ensanchamiento de la señal que se asocia a la presencia de un sólido amorfo, este resultado podría deberse a que cuando el sólido amorfo se encuentra en un bajo porcentaje no siempre se observan los cambios debidos a transiciones vítreas o cristalizaciones. En las curvas TGA no hubo pérdida de masa antes de la temperatura de fusión, por lo tanto, los cristales obtenidos están libres de inclusión de agua o disolventes, los puntos de fusión obtenidos en los



análisis térmicos coinciden con los puntos de fusión observados con el aparato Fisher Johns. Los espectros DSC y TGA (por separado) de cada cocrystal se muestra en el **Anexo II** [59, 60].

#### 7.4.5. DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

A continuación, se describen las estructuras cristalinas obtenidas por medio del estudio de difracción de rayos X de monocristal de aquellos compuestos que formaron cristales adecuados para su estudio. Para una mejor apreciación, los resultados serán presentados por separado. Primero se presentarán los cocrystal obtenidos usando como coformadores ácidos carboxílicos aromáticos después, serán presentados los cocrystal obtenidos usando como coformadores ácidos dicarboxílicos alifáticos. Finalmente se hará un análisis de todas las estructuras cristalinas obtenidas. Los datos cristalográficos se muestran en el **Anexo II**.

La **Tabla 14** muestra los resultados cristalográficos de los cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**, **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**, **L1-MeO-Benz** y **L3-MeO-Benz**, en la que es posible observar que los cuatro cocrystal cristalizan en un sistema triclinico con un grupo espacial P-1. El cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** presenta el volumen más elevado respecto al resto de los cocrystal, lo que se atribuye a un mayor número de moléculas en la celda unitaria. Los valores de R1 y wR2 evalúan la calidad del estudio de difracción, los valores de R1 de 4% para el cocrystal **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**, 5% para el cocrystal **L1-MeO-Benz** y 3% para el cocrystal **L3-MeO-Benz** indican una buena resolución y refinamiento. Para la resolución del cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** se obtuvo un valor de R1 de 8%, resultado debido a un desorden en el grupo imina (C=N) de una de las moléculas de ligante, sin embargo, el desorden en esta parte de la molécula no limita el estudio de las interacciones intermoleculares de interés entre el átomo de nitrógeno del anillo de piridina del ligante y el grupo COOH del ácido 4-metilaminobenzoico.

---

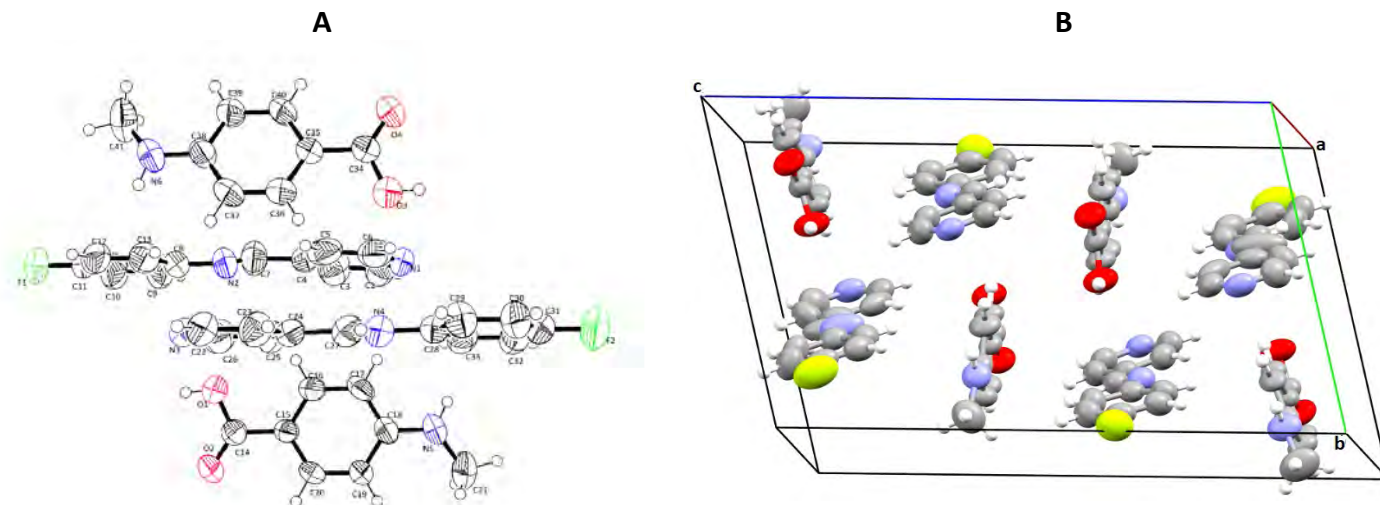
[60] Aitipamula, S.; Wong, A. B.; Chow, P. S.; Tan R. B.; Cryst. Eng. Comm.; 2012, 14, 8193-8198.

**Tabla 14.** Resultados cristalográficos de cocrystal.

Cocrystal	<i>L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz</i>	<i>L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz</i>	<i>L1-MeO-Benz</i>	<i>L3-MeO-Benz</i>
Fórmula Empírica	C <sub>40</sub> H <sub>36</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> Br N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> Br N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Peso Fórmula (g/mol)	702.70	412.28	352.35	413.26
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1	P-1	P-1
a b [Å] c	8.7072 (5) 12.129 (6) 18.544 (1)	8.3739 (8) 10.471 (1) 11.465 (1)	6.8041 (8) 8.9893 (1) 14.796 (2)	4.0063 (1) 10.701 (4) 20.930 (7)
α β [°] γ	103.01 (4) 97.331 (4) 103.37 (4)	103.83 (3) 96.274 (3) 102.96 (3)	103.17 (3) 96.295 (3) 96.597 (3)	97.430 (8) 94.991 (9) 94.312 (9)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1822.7 (2)	937.03 (2)	866.70 (2)	883.00 (5)
Z'	4	2	2	2
Z	8	4	4	4
Densidad (calculada) [mg/m <sup>3</sup> ]	1.280	1.461	1.350	1.554
R1 wR2 (reflexiones)	0.0824 0.1978	0.0421 0.1144	0.0466 0.0876	0.0251 0.0977

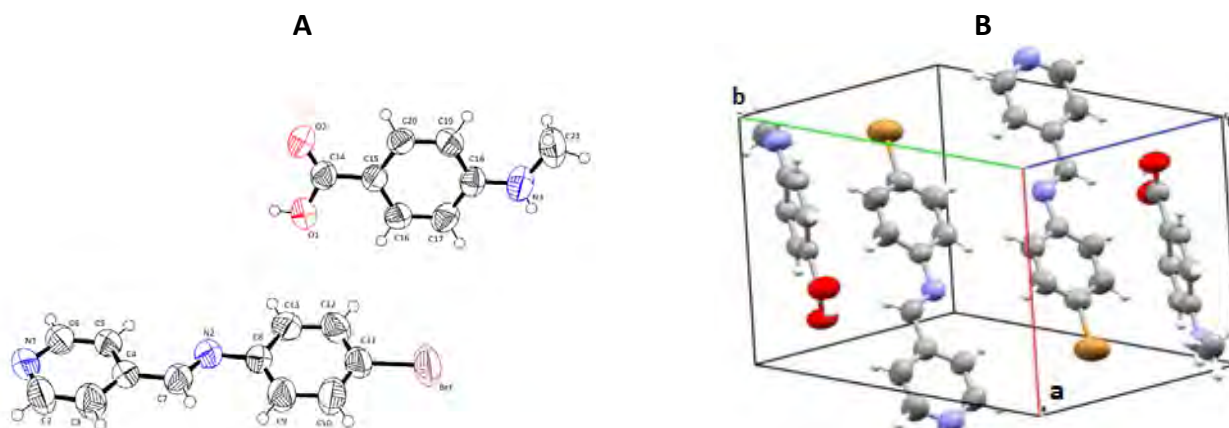
La unidad asimétrica del cocrystal *L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz* tiene una fórmula empírica de C<sub>40</sub> H<sub>36</sub> F<sub>2</sub> N<sub>6</sub> O<sub>4</sub>, lo cual es equivalente a dos moléculas de ligante *L1* y dos moléculas de ácido 4-metilaminobenzoico, se muestra en la **Figura 51A**. El peso fórmula de 702.70 g/mol es consistente con el número de moléculas en la unidad asimétrica. La celda unitaria contiene cuatro moléculas de ligante *L1* y cuatro

moléculas ácido 4-metilaminobenzoico, se muestra en la **Figura 51B**, en ella es posible observar que las moléculas se extienden a lo largo del eje c, por ello, es el parámetro de celda con el valor más grande.



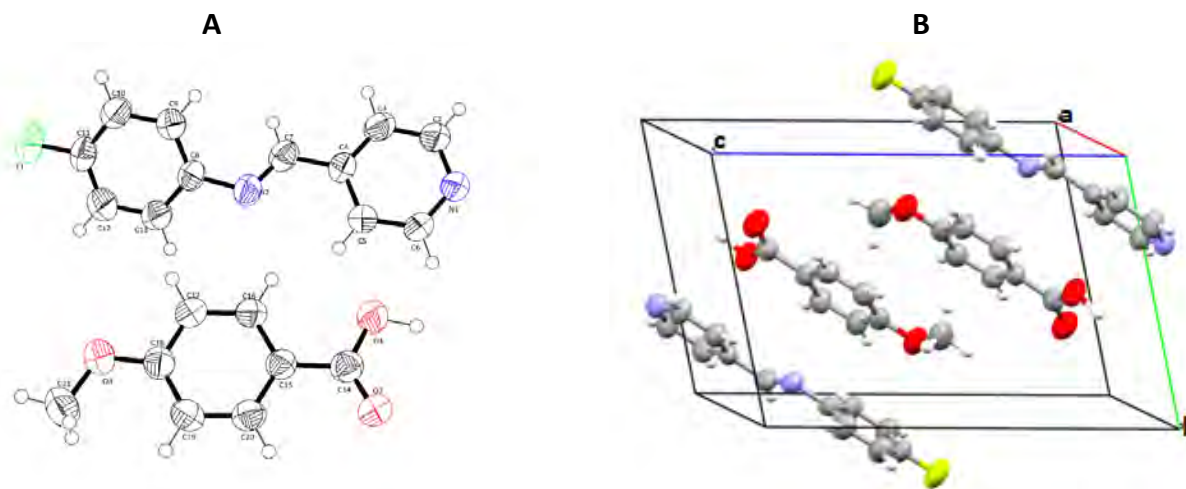
**Figura 51.** Cocrystal *L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*. A: Unidad asimétrica con elipsoides térmicas al 50% de probabilidad B: Celda unitaria.

Para el cocrystal *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz* la unidad asimétrica tiene una fórmula empírica de  $C_{20}H_{18}BrN_3O_2$  lo cual, es equivalente a una molécula de ligante *L3* y una molécula de ácido 4-metilaminobenzoico, se muestra en la **Figura 52A**. El peso fórmula de 412.28 g/mol es consistente con el número de moléculas en la unidad asimétrica. La celda unitaria contiene dos moléculas de ligante *L3* y dos moléculas de ácido 4-metilaminobenzoico, se muestra en la **Figura 52B**, no hay una diferencia significativa entre los valores de los ejes a, b y c para este cocrystal.



**Figura 52.** Cocrystal *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*. A: Unidad asimétrica con elipsoides térmicas al 50% de probabilidad B: Celda unitaria.

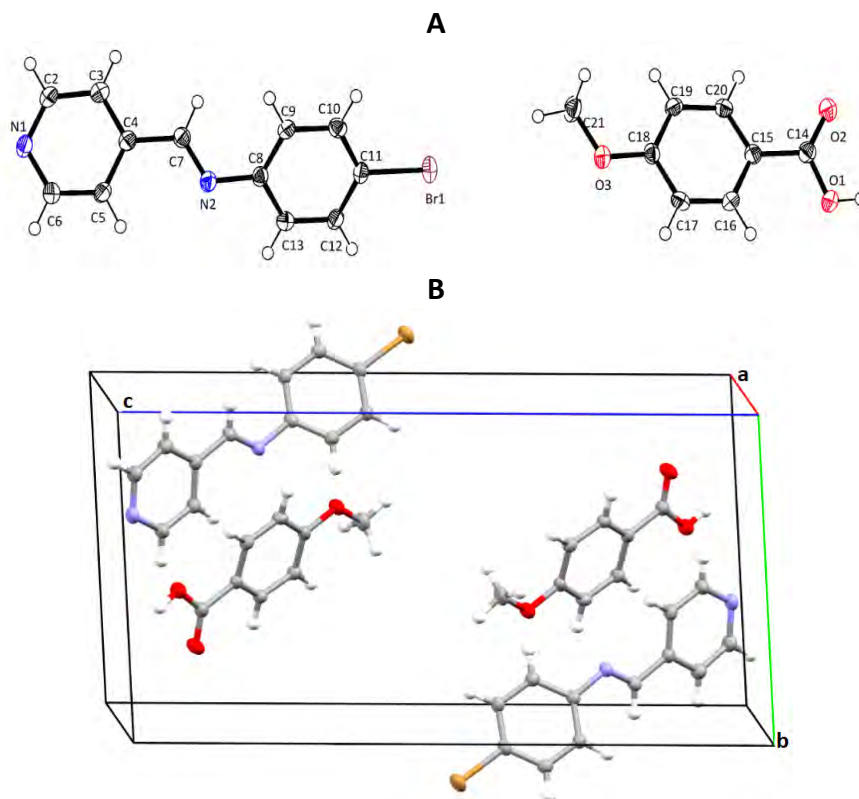
La unidad asimétrica del cocrystal **L1-MeO-Benz** contiene una molécula de ligante **L1** y una molécula de ácido 4-metoxibenzoico, se muestra en la **Figura 53A** y tiene una fórmula empírica de  $C_{20}H_{17}FN_2O_3$ , el peso fórmula de 352.35 g/mol es consistente con el número de moléculas en la unidad asimétrica. La celda unitaria contiene dos moléculas de ligante **L1** y dos moléculas de ácido 4-metoxibenzoico, se muestra en la **Figura 53B**, es posible observar que las moléculas se extienden en diagonal a lo largo del eje c, por lo que el valor de este parámetro es el más alto con respecto a los otros dos ejes.



**Figura 53.** Cocrystal **L1-MeO-Benz**. A: Unidad asimétrica con elipsoides térmicas al 50% de probabilidad B: Celda unitaria.

La unidad asimétrica del cocrystal **L3-MeO-Benz** contiene una molécula de ligante **L3** y una molécula de ácido 4-metoxibenzoico, se muestra en la **Figura 54A** y tiene una fórmula empírica de  $C_{20}H_{17}BrN_2O_3$ , el peso fórmula de 413.26 g/mol es consistente con el número de moléculas en la unidad asimétrica. La celda unitaria contiene dos moléculas de ligante **L3** y dos moléculas de ácido 4-metoxibenzoico, se muestra en la **Figura 54B**, en esta estructura las moléculas se acomodan de dos en dos a lo largo del eje c, incrementando considerablemente en valor de este parámetro en comparación con los otros dos ejes.





**Figura 54.** Cocrystal *L3-MeO-Benz*. A: Unidad asimétrica con elipsoides térmicos al 50% de probabilidad B: Celda unitaria

Para lograr confirmar la naturaleza del compuesto obtenido, es decir, para identificar si se obtuvo una sal o un cocrystal se determinaron las distancias de enlace C – O del grupo COOH de los ácidos carboxílicos presentes en las estructuras cristalinas. La distancia de enlace observada para una interacción carbono – oxígeno de un grupo C – O – H, de un ácido carboxílico aromático (donde no hay transferencia de protón) es de 1.308 Å, mientras que para el enlace C = O es de 1.226 Å. Por otro lado, la distancia de enlace C – O<sub>2</sub><sup>-</sup> de un anión carboxilato (donde el protón se ha transferido a la base) se espera sea de 1.255 Å [33, 52, 57]. La **Tabla 15** muestra las distancias de enlace promedio C – O observadas en las estructuras cristalinas obtenidas, en ella es claro notar que todas las distancias de enlace corresponden a un grupo COOH en la que no ha existido la transferencia de protones, dado que las distancias de enlace son comparables a las generalmente observadas para un fragmento carboxílico, en lugar de un grupo carboxilato, corroborando así la formación de un cocrystal.

**Tabla 15.** Distancias de enlace promedio C – O del resto COOH de los compuestos obtenidos.

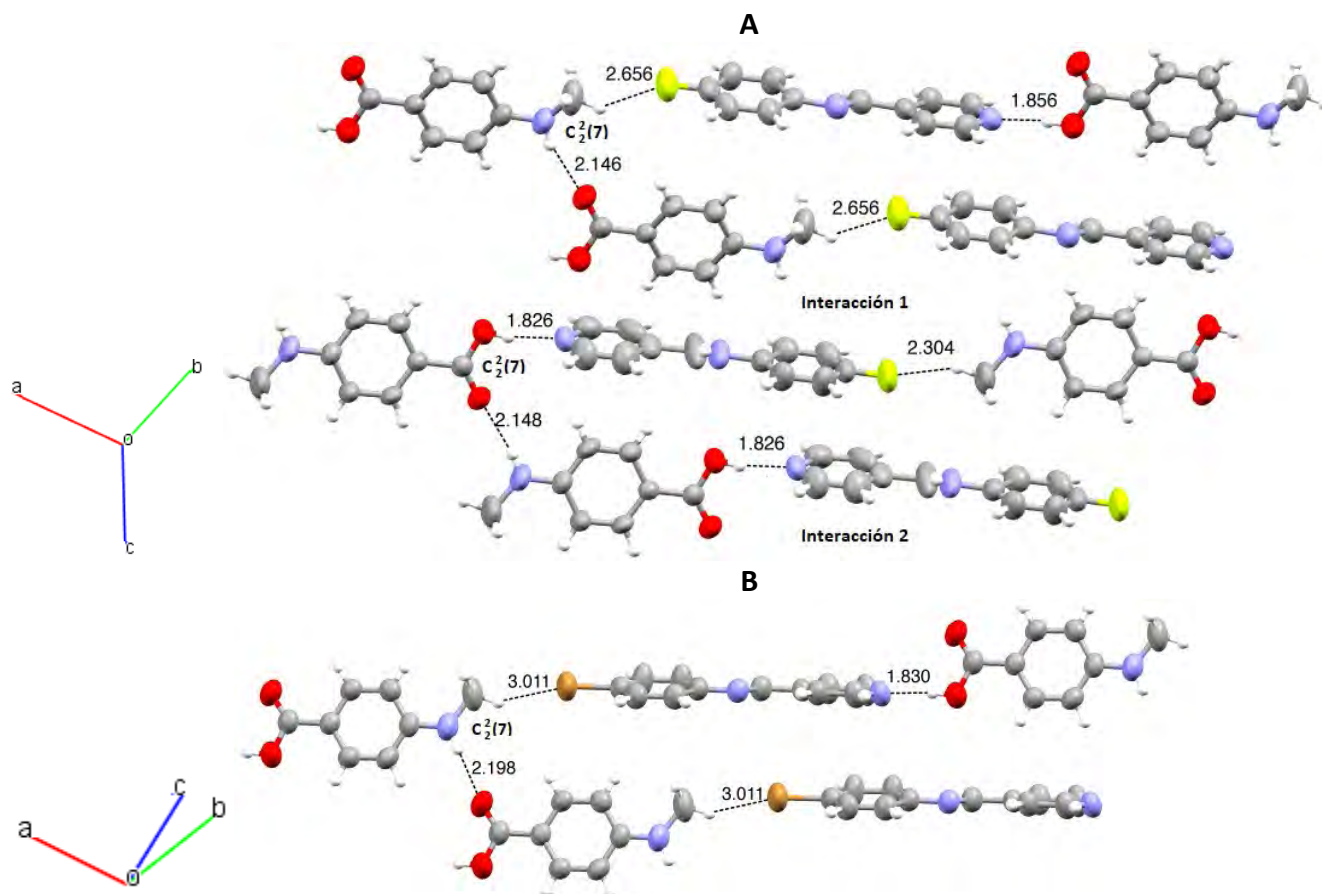
<i>Cocrystal</i>	Distancia C14 – O1 – H1 (Å)	Distancia C14 = O2 (Å)
<b>L1-NH-CH<sub>3</sub></b>	1.316 (5) Interacción 1	1.208 (5) Interacción 1
	1.313 (4) Interacción 2	1.212 (5) Interacción 2
<b>L3-NH-CH<sub>3</sub></b>	1.314 (4)	1.214 (4)
<b>L1-MeO-Benz</b>	1.327 (2)	1.212 (3)
<b>L3-MeO-Benz</b>	1.320 (2)	1.220 (2)

A continuación, se presentan las interacciones que son responsables de la construcción de la red cristalina de los cocristales. Dada la semejanza de las estructuras cristalinas de los cocristales **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** con **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** y **L1-MeO-Benz** con **L3-MeO-Benz** se presentan los resultados obtenidos por pares de estructuras cristalinas.

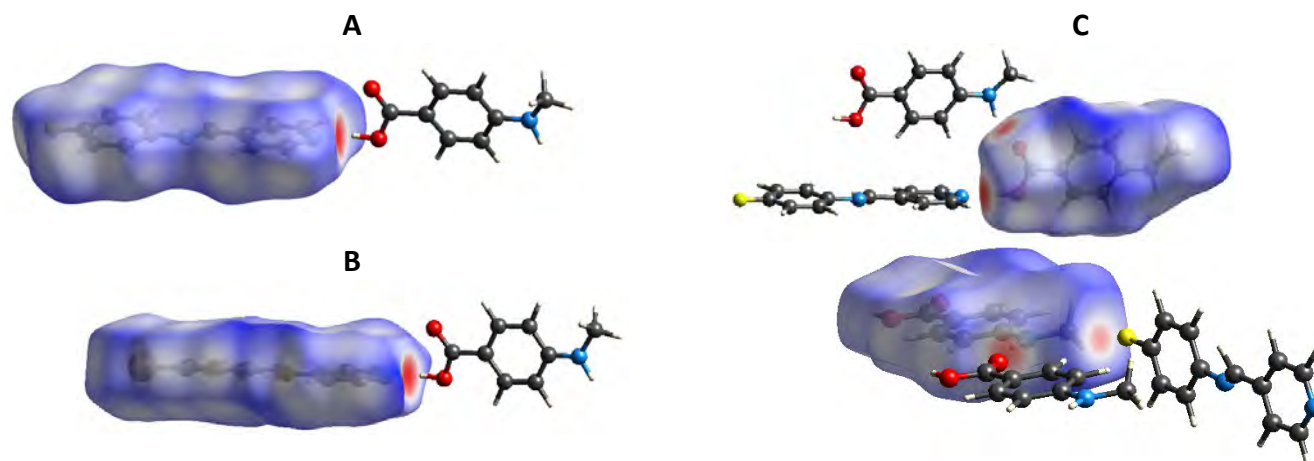
La **Tabla 16** muestra la geometría de los enlaces de hidrógeno presentes en los cocristales **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** y **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**. En ella se observa que ambos cocristales presentan interacciones similares. Para el cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** (**Figura 55A**) existen dos interacciones de cada tipo: cuando en la interacción está involucrado un ligante con una elongación en los átomos carbono y nitrógeno del grupo imina debido a desorden en esa parte de la molécula, y cuando en la interacción está involucrado un ligante sin desorden en el grupo imina. Dado que el desorden no fue modelado para determinar el porcentaje de ocupación de los átomos, las interacciones de la molécula con desorden se nombraron como interacción 2, y para el ligante sin desorden interacción 1. Para los enlaces de hidrógeno O – H ... N y N – H ... O los parámetros geométricos D, d y el ángulo  $\theta$  indican interacciones moderadas en ambos cocristales. Para los enlaces de hidrógeno C – H ... F y C – H ... Br, los parámetros geométricos indican interacciones débiles. Para todos los enlaces los parámetros d son menores a la suma de los radios de van der Waals de los átomos involucrados en la interacción. Radios de van der Waals: 1.20 (H), 1.55 (N), 1.52 (O), 1.47 (F), 1.85 (Br) [12, 53].

**Tabla 16.** Geometría de los enlaces de hidrógeno presentes en los cocrystalos *L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz* y *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*.

Cocrystal	Enlace D-H...A	d(D-H) (Å)	d(D-A) (D, Å)	d(H...A) (d, Å)	<(DHA) (θ, °)	Operadores de simetría		
<i>L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz</i>	O3 – H4A ... N3	0.820	2.669	1.856	171.0	-1+x, y, z	Interacción 1	
	N6 – H6A ... O4	0.859	2.978	2.146	163.12	1+x, y, z		
	C41 – H41C ... F2	0.960	3.432	2.656	138.2	1+x, -1+y, z		
		O1 – H1 ... N1	0.820	2.639	1.826	171.1	1+x, y, z	Interacción 2
		N5 – H5A ... O2	0.855	2.991	2.148	168.5	-1+x, y, z	
		C21 – H21C ... F1	0.960	3.183	2.304	152.0	-1+x, 1+y, z	
<i>L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz</i>	O1 – H1 ... N1	0.851	2.675	1.830	172.5	2-x, 1-y, 1-z		
	N3 – H24 ... O2	0.860	2.993	2.198	153.53	-1+x, y, z		
	C21 – H23 ... Br1	0.960	3.661	3.011	126.22	-x, 2-y, 2-z		

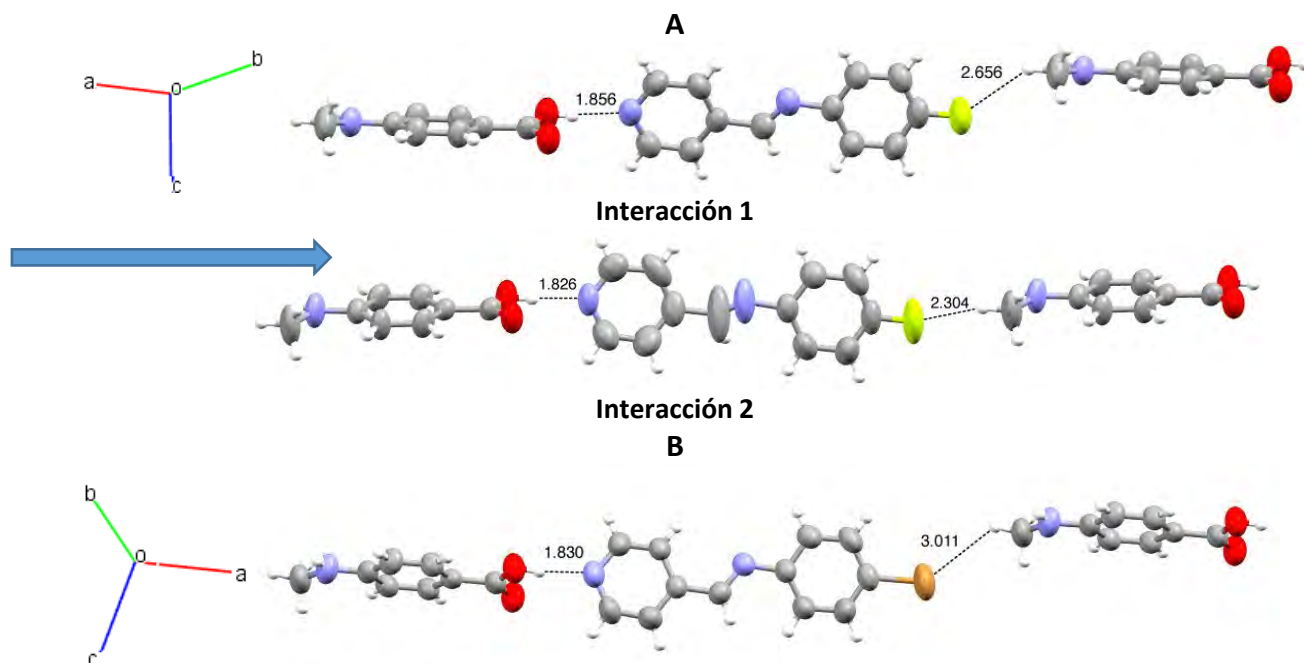

**Figura 55.** Enlaces de hidrógeno presentes en los cocrystalos. A: *L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*, B: *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*.

La **Figura 56** muestra las HS de los cocristales **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** y **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** mapeada con distancia normalizada,  $d_{norm}$ , por los radios de van der Waals. El color rojo indica contactos cortos (menores a la suma de los radios de van der Waals de los átomos que conforman la interacción), en color azul contactos largos y en blanco contactos similares. Se puede observar que las moléculas de ligante **L1** y **L3** (presentes en sus respectivos cocristales) presentan un contacto corto de gran intensidad, el cual se debe a la formación del enlace de hidrógeno O – H ... N (**Figura 56A y B**). La molécula de ácido 4-metilaminobenzoico presenta cuatro contactos cortos (equivalentes a tres diferentes interacciones): un contacto de gran intensidad debido a la formación del enlace O – H ... N, dos contactos cortos debido a la formación de un enlace N – H ... O, y finalmente un contacto corto de menor intensidad debido a la formación de los enlaces C – H ... F y C – H ... Br respectivos en cada cocrystal, como se observa en la **Figura 56C**. Todos los enlaces de hidrógeno encontrados geoméricamente se observan como contactos cortos en las HS.



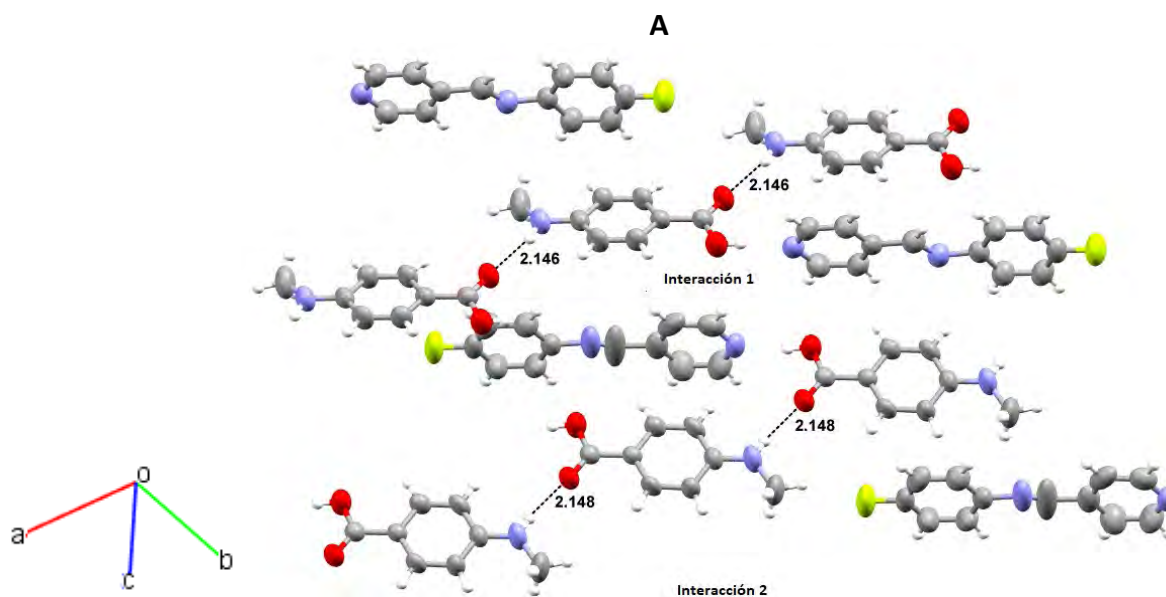
**Figura 56.** Superficies de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$  de los cocristales. A y C: **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**, B: **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**.

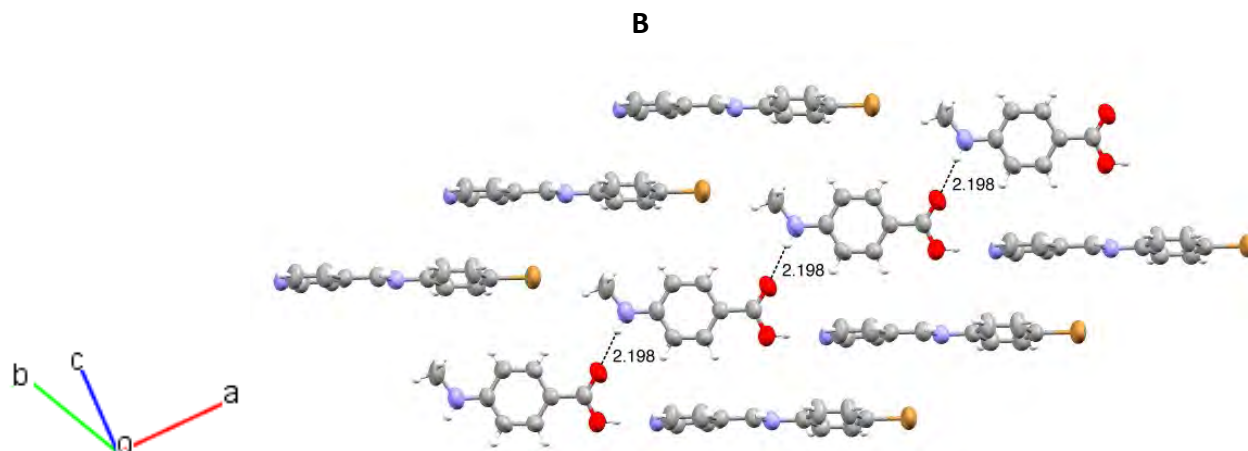
Por lo tanto, la red cristalina para los cocristales **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** y **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** se construye a través de la formación de cadenas, estas cadenas son formadas por medio de dos tipos de enlaces de hidrógeno: un enlace de hidrógeno de fuerza moderada en el que el grupo O – H de los ácidos actúa como donador de enlaces de hidrógeno siendo el átomo de nitrógeno del anillo de piridina el átomo aceptor (interacción O – H ... N), y enlaces de hidrógeno débiles en el que el átomo donador es el grupo CH<sub>3</sub> de los ácidos y el átomo aceptor es el halógeno de los ligantes (C – H ... F y C – H ... Br), se observa en la **Figura 57**.



**Figura 57.** Enlaces de hidrógeno en los cocristales para la formación de cadenas en la red cristalina. A: *L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*, B: *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*.

Las cadenas formadas interactúan entre sí por medio de un enlace de hidrógeno de fuerza moderada, en el que el átomo donador es el grupo N – H de la molécula de ácido y el átomo aceptor es el oxígeno del grupo COOH de una molécula de ácido vecina (interacción N – H ... O), **Figura 58**, formándose los planos en la red cristalina.

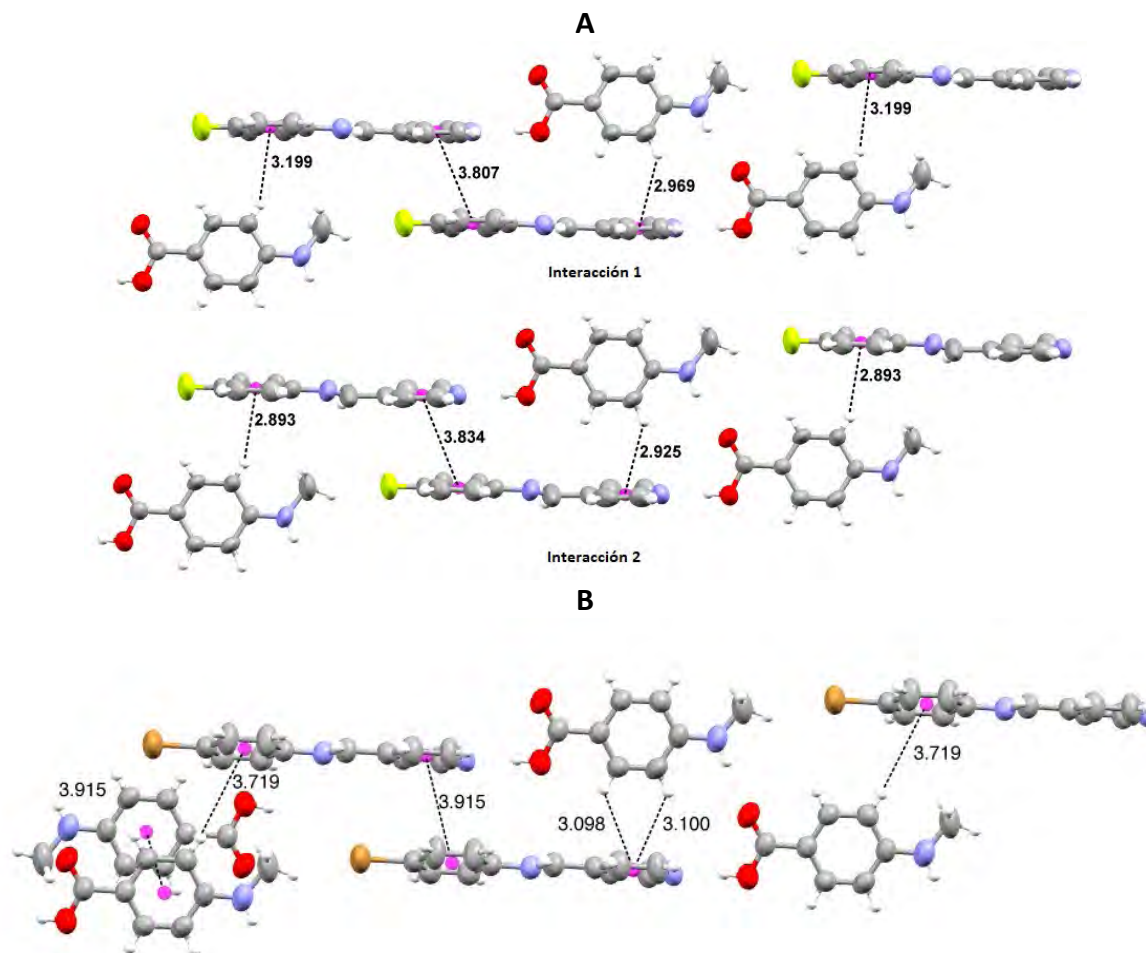




**Figura 58.** Enlace de hidrógeno N – H ... O para la formación de planos en los cocristales. A: **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**  
B: **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**.

Las cadenas formadas además de interactuar por medio del enlace de hidrógeno N – H ... O también interactúan mediante interacciones aromáticas. Existen tres tipos de interacciones aromáticas en común para ambos cocristales como se observa en la **Figura 59** y a su vez para el cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** existen dos interacciones aromáticas de cada tipo, dependiendo si el ligante que interactúa es la molécula con o sin desorden en el grupo imina (**Figura 59A**). Las interacciones aromáticas que se observan en ambos cocristales son: una interacción C – H ...  $\pi$  tipo borde inclinado, por interacción de un átomo de hidrógeno del anillo aromático del ácido con la nube  $\pi$  negativa del anillo halogenado del ligante, para el cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** con una distancia de 3.199 Å para la interacción 1, y 2.893 Å para la interacción 2, para el cocrystal **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** con una distancia de 3.719 Å, todas las distancias se encuentran dentro de los parámetros esperados para la interacción. Existe otra interacción C – H ...  $\pi$  en la que interactúa los átomos de hidrógeno de una molécula de ácido con la nube  $\pi$  negativa del anillo de piridina del ligante, para el cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** la molécula de ácido se encuentra desplazada, mientras que para el cocrystal **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** la molécula de ácido se encuentra en el centro del anillo de piridina, las distancias para esta interacción en el cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** son 2.969 Å para la interacción 1, y 2.925 Å para la interacción 2, para el cocrystal **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** la distancia es de 3.100 Å, valores que se encuentran dentro de los parámetros esperados para la interacción. También, se observa una interacción cara a cara desplazada entre el anillo de piridina y el anillo halogenado de moléculas de ligantes con una distancia centroide – centroide para el cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** de 3.807(3) Å para la interacción 1 y 3.834(3) Å para la interacción 2, para el cocrystal **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** con una distancia centroide –

centroide de 3.915(2) Å. Adicional a estas interacciones en la estructura cristalina del cocrystal **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** se observa una interacción cara a cara desplazada entre anillos aromáticos de moléculas de ácido con una distancia centroide – centroide de 3.915(2) Å. Las interacciones que sobrepasan una distancia centroide – centroide de 3.8 Å al ser analizadas por HS mapeadas con índices de forma corroboran ser interacciones complementarias por lo que contribuyen al apilamiento de las moléculas, las HS se muestran en el **Anexo II** [54].



**Figura 59.** Distancias de enlace entre los centroides de los anillos aromáticos involucrados en las interacciones  $\pi - \pi$  y  $C - H \cdots \pi$  para los cocrystal. A: **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**, B: **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz**.

Por lo tanto, la formación de la red cristalina para los cocrystal **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** y **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** se lleva a cabo mediante la formación de cadenas a través de enlaces de hidrógeno, estas cadenas se asocian entre sí por medio de un enlace de hidrógeno de fuerza media y mediante interacciones aromáticas tipo  $\pi - \pi$  y tipo  $C - H \cdots \pi$ , la **Figura 60** muestra la red cristalina de los cocrystal.

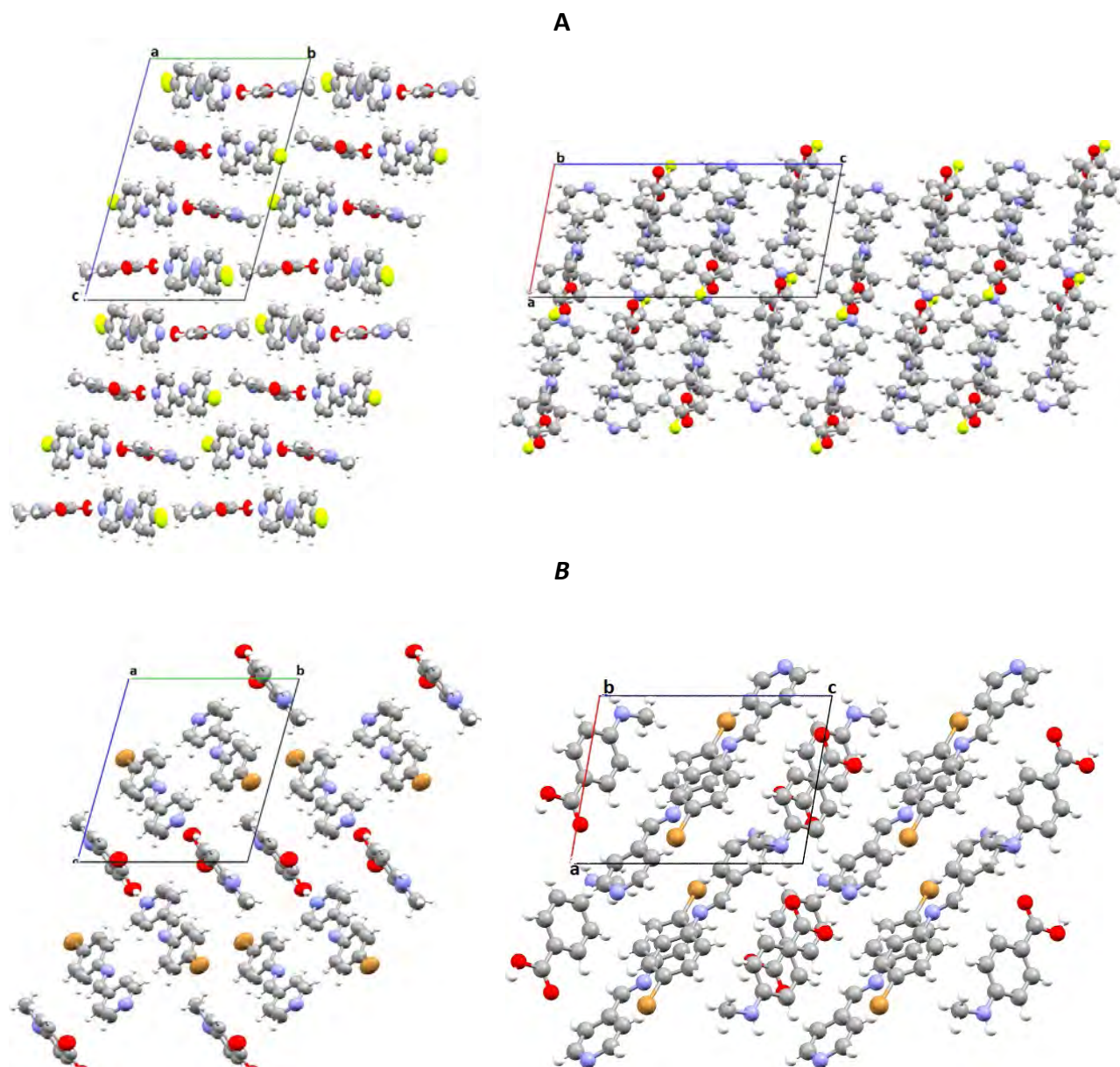


Figura 60. Red cristalina de los cocrystalos a lo largo de los ejes a y b. A: *L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*, B: *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*.

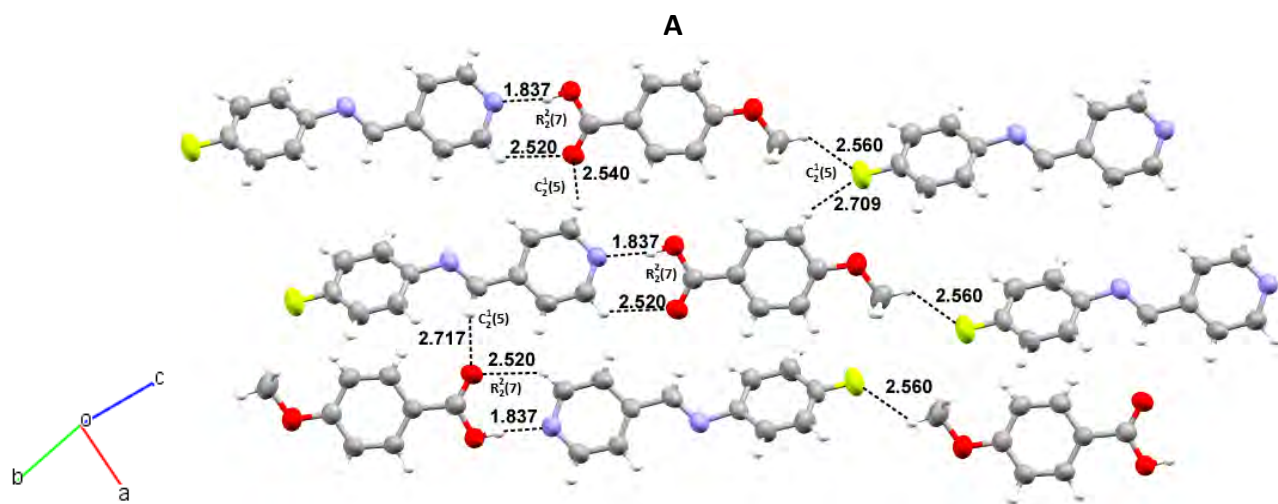
La **Tabla 17** muestra la geometría de los enlaces de hidrógeno presentes en los cocrystalos *L1-MeO-Benz* y *L3-MeO-Benz*, se muestran en la **Figura 61**. Para el enlace  $O-H \cdots N$  los parámetros geométricos  $d$ ,  $D$  y el ángulo  $\theta$  indican interacciones moderadas en ambos cocrystalos. Los parámetros geométricos de los enlaces  $C6-H6 \cdots O2$  (cocrystal *L1-MeO-Benz*),  $C3-H3 \cdots O2$  y  $C13-H13 \cdots O3$  (cocrystal *L3-MeO-Benz*) indican interacciones moderadas. Para los enlaces  $C21-H23 \cdots F1$ ,  $C7-H7 \cdots O2$ ,  $C17-H17 \cdots F1$  (cocrystal *L1-MeO-Benz*),  $C21-H21 \cdots Br1$  (*L3-MeO-Benz*) y  $C2-H2 \cdots O2$  (ambos cocrystalos) los parámetros geométricos indican interacciones



débiles. Para el cocrystal **L3-MeO-Benz** el parámetro  $d$ , del enlace  $C2 - H2 \cdots O2$  excede el valor de la suma de los radios de van der Waals de los átomos que conforman la interacción, sin embargo, este parámetro aún se encuentra en el intervalo aceptado para un enlace de hidrógeno débil. Radios de van der Waals: 1.20 (H), 1.55 (N), 1.52 (O), 1.47 (F), 1.85 (Br) [57].

**Tabla 17.** Geometría de los enlaces de hidrógeno presentes en los cocrystal **L1-MeO-Benz** y **L3-MeO-Benz**.

Cocrystal	Enlace D-H...A	d(D-H) (Å)	d(D-A) (D, Å)	d(H...A) (d, Å)	<(DHA) ( $\theta$ , °)	Operadores de simetría
<b>L1-MeO-Benz</b>	O1 – H1 ... N1	0.851	2.680	1.837	170.7	-x, 1-y, -z
	C2 – H2 ... O2	0.930	3.198	2.520	130.0	-x, 1-y, -z
	C6 – H6 ... O2	0.930	3.281	2.540	136.9	1-x, 1-y, z
	C7 – H7 ... O2	0.930	3.477	2.717	139.5	1+x, 1+y, z
	C21 – H23 ... F1	0.960	3.188	2.560	123.1	2-x, -y, 1-z
	C17 – H17 ... F1	0.930	3.456	2.708	137.9	1-x, -y, 1-z
<b>L3-MeO-Benz</b>	O1 – H1 ... N1	0.850	2.641	1.792	176.6	-2+x, 1+y, 1+z
	C2 – H2 ... O2	0.950	3.390	2.732	127.0	-2+x, 1+y, 1+z
	C3 – H3 ... O2	0.950	3.365	2.519	148.4	1-x, 1-y, 1-z
	C13 – H13 ... O3	0.950	3.561	2.652	160.4	1-x, -y, 1-z
	C21 – H21 ... Br1	0.980	3.751	3.069	127.9	-1+x, y, z



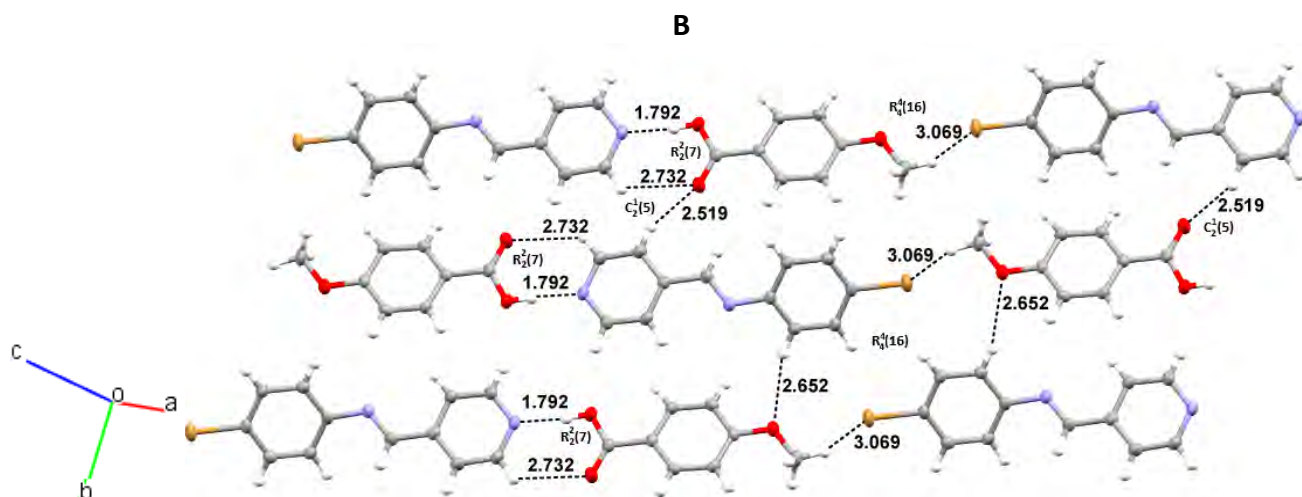


Figura 61. Enlaces de hidrógeno presentes en los cocrystalos. A: *L1-MeO-Benz*, B: *L3-MeO-Benz*.

La **Figura 62** muestra las HS de los cocrystalos *L1-MeO-Benz* y *L3-MeO-Benz* mapeada con distancia normalizada,  $d_{norm}$ . En el cocrystal *L1-MeO-Benz* se observan tres contactos cortos tanto en la molécula de ácido como en la molécula de ligante (**Figura 62A**): se observa un contacto corto debido a la formación de un enlace  $O-H \cdots N$  y dos contactos cortos debido a la formación de dos diferentes enlaces  $C-H \cdots O$ . En el cocrystal *L3-MeO-Benz* se presentan cuatro contactos cortos: un contacto corto debido a la formación del enlace  $O-H \cdots N$  y tres contactos cortos debido a enlaces  $C-H \cdots O$ . La formación de estos enlaces se observó en el análisis geométrico de las estructuras cristalinas.

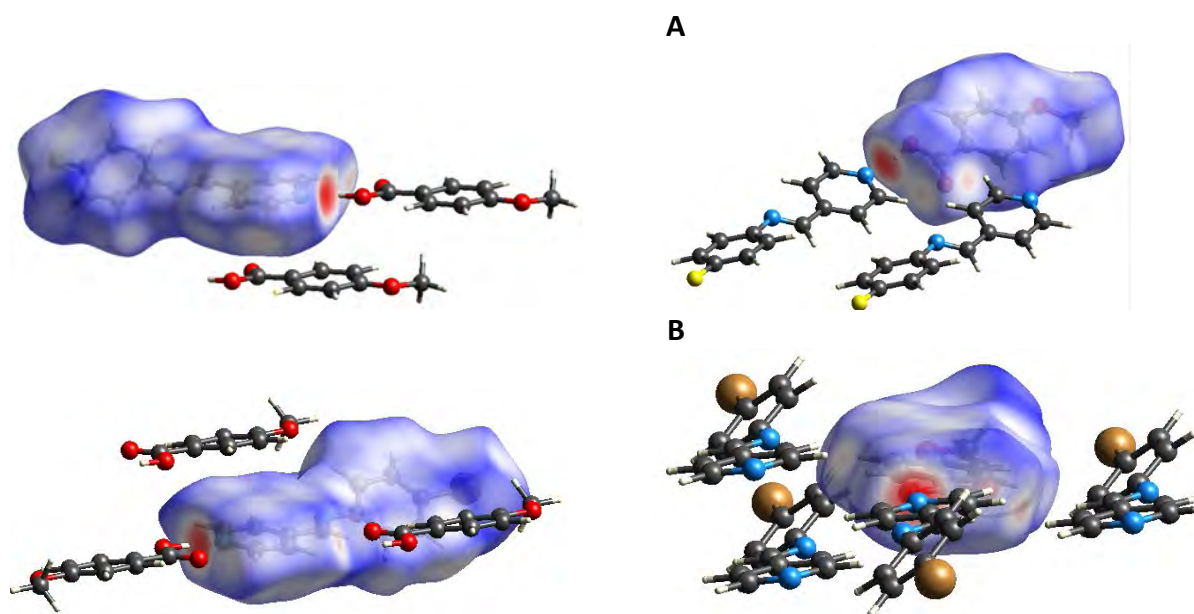
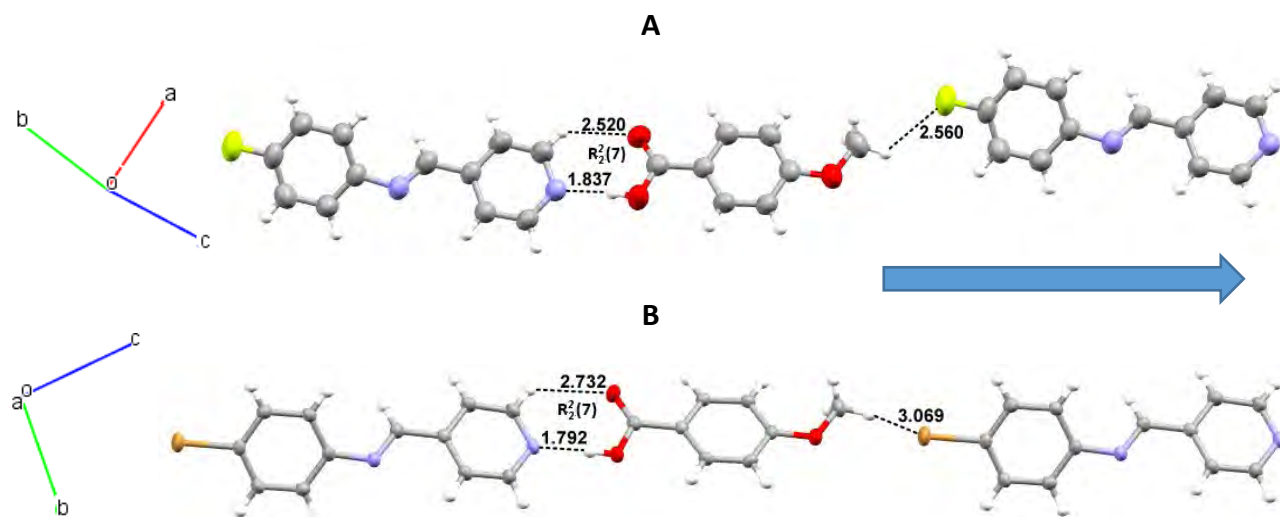


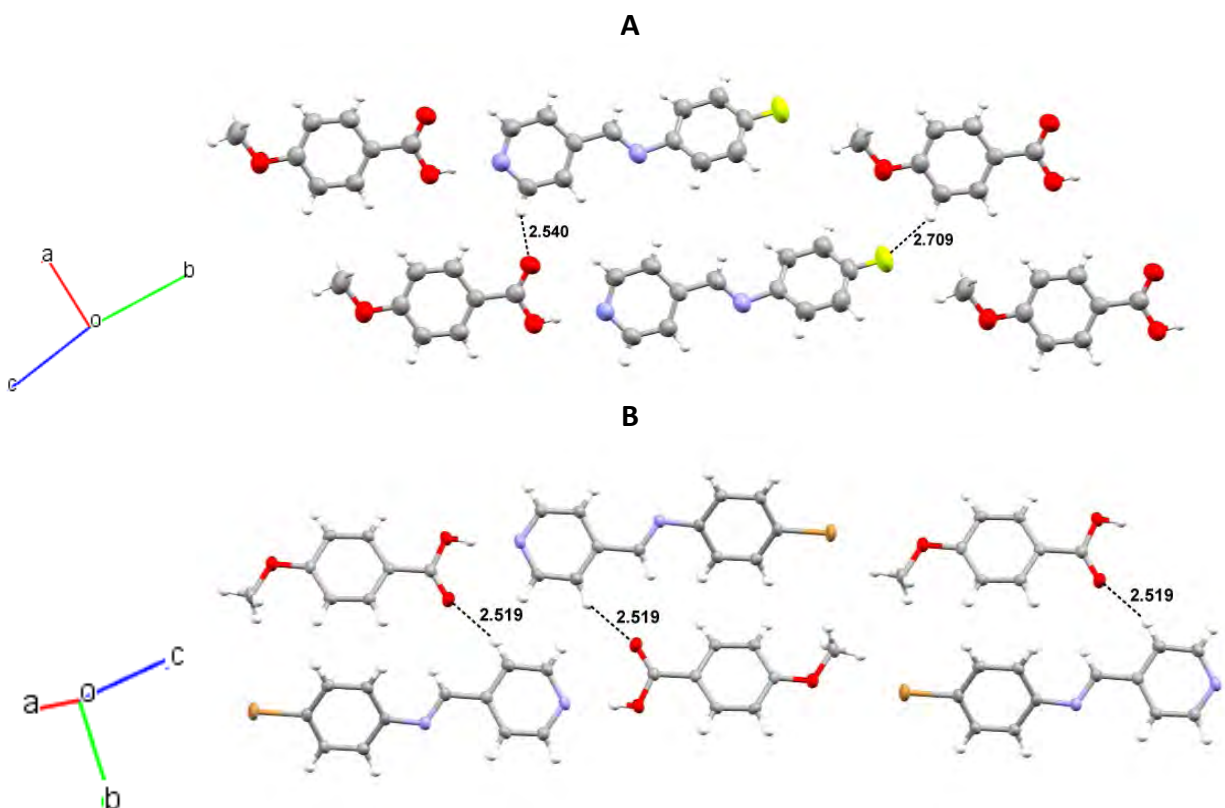
Figura 62. Superficies de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$  de los cocrystalos. A: *L1-MeO-Benz*, B: *L3-MeO-Benz*.

Por lo que la red cristalina de los cocrystalos **L1-MeO-Benz** y **L3-MeO-Benz** se construye por medio de la formación de cadenas a través de tres enlaces de hidrógeno: dos enlaces de hidrógeno que conforman el descriptor  $R^2_2(7)$ , por interacción entre el anillo de piridina y el grupo COOH de la molécula de ácido y un enlace de hidrógeno por interacción grupos CH<sub>3</sub> de los ácidos y los átomos de halógeno de los ligantes (C – H ... F y C – H ... Br) como se observa en la **Figura 63**.



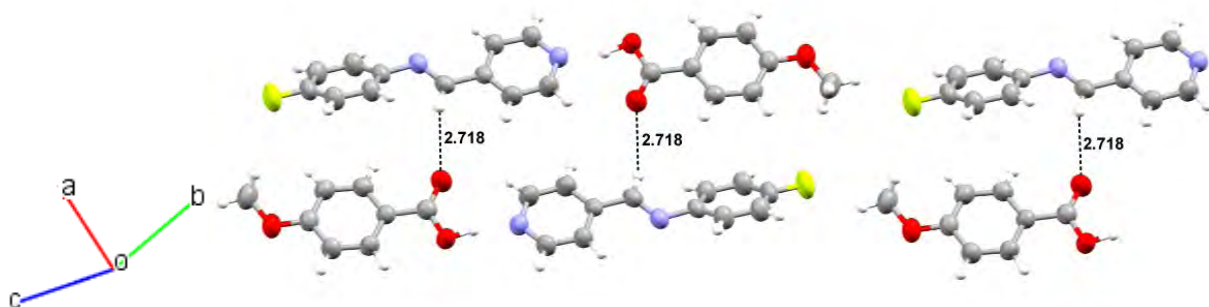
**Figura 63.** Enlaces de hidrógeno en los cocrystalos para la formación de líneas en la red cristalina. A: **L1-MeO-Benz**, B: **L3-MeO-Benz**.

Para el cocrystal **L1-MeO-Benz** las cadenas formadas interactúan entre sí mediante dos enlaces de hidrógeno débiles (**Figura 64A**): uno por interacción de un átomo de hidrógeno del anillo de piridina de una molécula de ligante con el oxígeno del grupo COOH de una molécula de ácido vecina, y otro enlace por interacción de un átomo de hidrógeno de una molécula de ácido con el átomo de flúor de una molécula de ligante vecina. Para el cocrystal **L3-MeO-Benz** las cadenas formadas interactúan entre sí mediante un enlace de hidrógeno débil por interacción de un átomo de hidrógeno del anillo de piridina de una molécula de ligante con el átomo de oxígeno del grupo COOH de una molécula de ácido vecina (**Figura 64B**). Formándose en ambos casos los planos de la red cristalina.



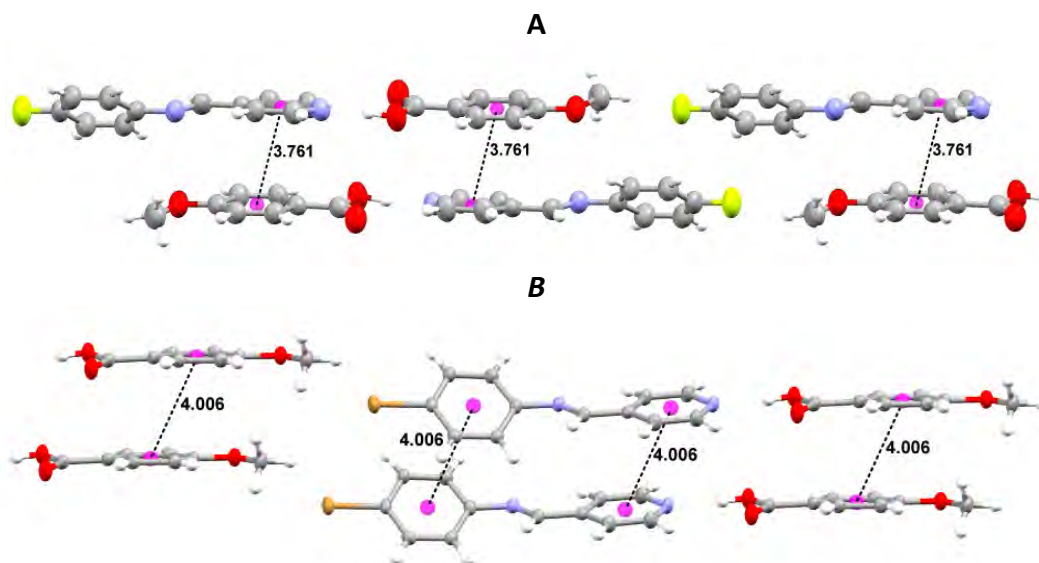
**Figura 64.** Enlaces de hidrógeno para la asociación de líneas en los cocristales. A: *L1-MeO-Benz*, B: *L3-MeO-Benz*.

Para el cocrystal *L1-MeO-Benz* los planos formados se asocian entre sí mediante un enlace de hidrógeno débil por interacción entre el átomo de hidrógeno del grupo imina y el átomo de oxígeno del grupo COOH de una molécula de ácido de un plano vecino, (enlace C – H ... O) como se observa en la **Figura 65**.



**Figura 65.** Enlace de hidrógeno para la asociación de planos en la red cristalina del cocrystal *L1-MeO-Benz*.

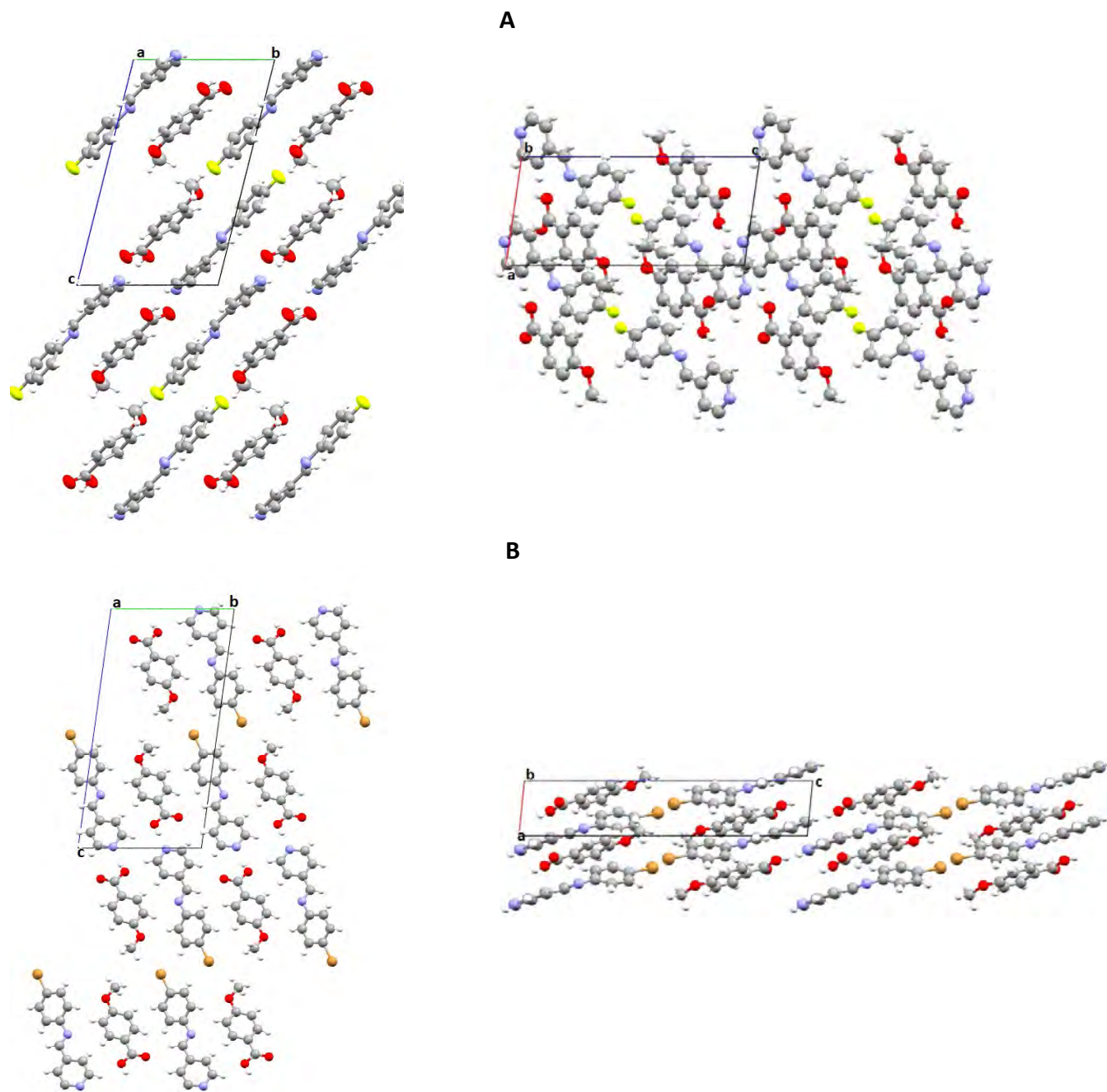
Para el cocrystal **L1-MeO-Benz** además del enlace mencionado la asociación de planos ocurre mediante la formación de interacciones aromáticas. Para el cocrystal **L3-MeO-Benz** los planos únicamente se asocian mediante la formación de interacciones aromáticas. La **Figura 66** muestra las interacciones aromáticas presentes en ambos cocrystal. En el cocrystal **L1-MeO-Benz** se observa una interacción aromática de tipo cara a cara desplazada (**Figura 66A**) entre el anillo de piridina de un ligante y el anillo aromático de una molécula de ácido de un plano vecino con una distancia centroide – centroide de 3.761(1) Å, este valor se encuentra dentro de los parámetros esperados para la interacción. El cocrystal **L3-MeO-Benz** presenta tres interacciones aromáticas (**Figura 66B**): una interacción tipo cara a cara desplazada entre los anillos aromáticos de moléculas de ácido con una distancia centroide – centroide de 4.006 (1) Å, y dos interacciones tipo cara a cara desplazada entre moléculas de ligantes, por interacción entre anillos halogenados e interacciones entre anillos de piridina, con una distancia centroide – centroide de 4.006(9) Å. Las HS indican que ambas interacciones son complementarias, se muestran en el **Anexo II**.



**Figura 66.** Distancias de enlace entre los centroides de los anillos aromáticos involucrados en las interacciones  $\pi - \pi$  y  $C - H \cdots \pi$  para los cocrystal. A: **L1-MeO-Benz**, B: **L3-MeO-Benz**.

Por lo tanto, la formación de la red cristalina para los cocrystal **L1-MeO-Benz** y **L3-MeO-Benz** se lleva a cabo mediante la formación de cadenas a través de enlaces de hidrógeno, estas cadenas se asocian entre sí para formar los planos de la red cristalina por medio de enlaces de hidrógeno, finalmente estos planos se asocian entre sí mediante interacciones aromáticas tipo  $\pi - \pi$  (y un enlace

de hidrógeno para el cocrystal *L1-MeO-Benz*). La red cristalina de los cocrystal se muestra en la **Figura 67**.



**Figura 67.** Red cristalina de los cocrystal a lo largo de los ejes a y b. A: *L1-MeO-Benz*, B: *L3-MeO-Benz*.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos del estudio de difracción de rayos X de monocristal de los cocrisales **L1-C4** y **L1-C7**.

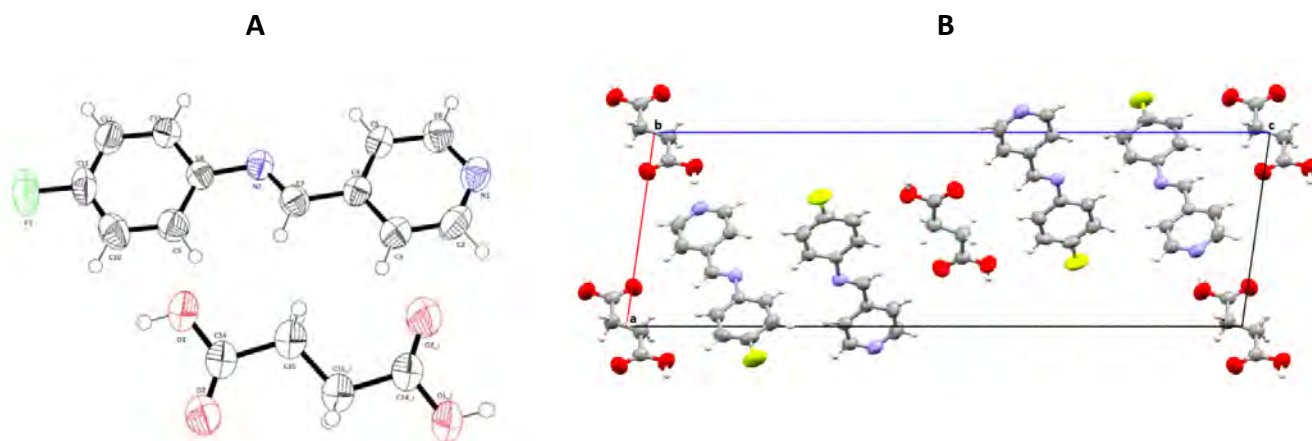
La **Tabla 18** muestra los resultados cristalográficos de los cocrisales **L1-C4** y **L1-C7**. Se puede observar que ambos cocrisales cristalizan en un sistema monoclinico, el cocrystal **L1-C4** con un grupo espacial  $P2_1/n$ , y el cocrystal **L1-C7** con un grupo espacial  $C2/c$ . El cocrystal **L1-C7** presenta un volumen más elevado, lo que se atribuye a que contiene un mayor número de moléculas en su arreglo cristalino. El valor de R1 de 5% para el cocrystal **L1-C7** indica una buena resolución y refinamiento. El refinamiento del cocrystal **L1-C4** obtuvo un valor de R1 de 7%, debido a que en la colección de datos se obtuvo un valor bajo de reflexiones en relación con el parámetro, el compuesto se está recristalizando para una mejor resolución, sin embargo, esto no limita el estudio de las interacciones intermoleculares de interés entre el átomo de nitrógeno del anillo de piridina del ligante y el grupo COOH del ácido.

**Tabla 18.** Resultados cristalográficos para los ligantes **L1-C4** y **L1-C7**.

<b>Cocrystal</b>	<b>L1-C4</b>	<b>L1-C7</b>
<b>Fórmula Empírica</b>	$C_{14} H_{12} F N_2 O_2$	$C_{15.50} H_{15} F N_2 O_2$
<b>Peso Fórmula (g/mol)</b>	259.26	280.29
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclinico	Monoclinico
<b>Grupo espacial</b>	$P2_1/n$	$C2/c$
<b>a</b>	9.2687 (1)	28.262 (2)
<b>b [Å]</b>	4.7278 (5)	4.7610 (4)
<b>c</b>	28.823 (3)	22.842 (1)
<b><math>\alpha</math></b>	90	90
<b><math>\beta</math> [°]</b>	98.113 (4)	116.78 (4)
<b><math>\gamma</math></b>	90	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	1250.4 (2)	2744.0 (4)

Z'	2	2
Densidad (calculada) [mg/m <sup>3</sup> ]	1.377	1.357
R1 wR2 (reflexiones)	0.0710 0.1390	0.0478 0.1094

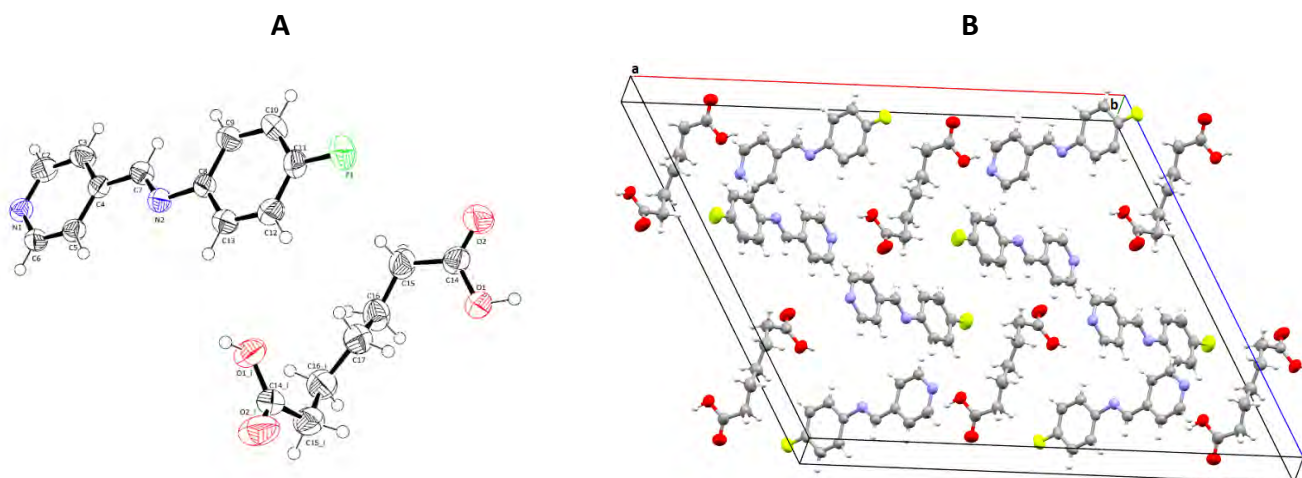
La unidad asimétrica del cocrystal **L1-C4** tiene una fórmula empírica de  $C_{14} H_{12} F N_2 O_2$ , lo cual equivale a una molécula de ligante **L1** y una molécula de ácido succínico, se muestra en la **Figura 68A**, el peso fórmula de 259.26 g/mol es consistente con el número de moléculas en la unidad asimétrica. La celda unitaria contiene cuatro moléculas ligante y cuatro moléculas de ácido se muestra en la **Figura 68B**, en esta estructura se puede observar que el valor del parámetro de celda c es considerablemente más grande que los parámetros a y b, esto debido a que las moléculas se extienden a lo largo del eje c.



**Figura 68.** Cocrystal **L1-C4**. A: Unidad asimétrica con elipsoides térmicas al 50% de probabilidad B: Celda unidad.

Para el cocrystal **L1-C7** la unidad asimétrica tiene una fórmula empírica de  $C_{15.50} H_{15} F N_2 O_2$ , lo que es equivalente a una molécula de ligante **L1** y la mitad de una molécula de ácido pimérico (debido a que la molécula es construida en su totalidad por simetría) se muestra en la **Figura 69A**, el peso fórmula de 280.29 g/mol es consistente con el número de moléculas en la unidad asimétrica. La celda unitaria se muestra en la **Figura 69B**, para este cocrystal el valor del parámetro b es pequeño, debido a que las moléculas se extienden en mayor medida a lo largo de los ejes a y c.





**Figura 69.** Cocrystal **L1-C7**. A: Unidad asimétrica con elipsoides térmicos al 50% de probabilidad B: Celda unidad.

La **Tabla 19** muestra las distancias de enlace C – O observadas en las estructuras cristalinas, en ella se puede observar que las distancias de enlace corresponden a un fragmento COOH en la que no ha existido transferencia de protones, pues las distancias de enlace son comparables a las generalmente observadas para un fragmento carboxílico en lugar de un anión carboxilato. La distancia de enlace esperada para una interacción carbono – oxígeno de un grupo C – O – H de un ácido carboxílico alifático es de 1.308 Å, para el enlace C = O es de 1.214 Å, mientras que la distancia de enlace CO<sub>2</sub><sup>-</sup> de un anión carboxilato se espera sea de 1.254 Å. Por lo tanto, se confirma la formación de cocristales en ambos compuestos [33, 52, 57].

**Tabla 19.** Distancias de enlace C – O del resto COOH de los compuestos obtenidos.

<b>Cocrystal</b>	<b>Distancia C14 – O1 – H1 (Å)</b>	<b>Distancia C14 = O2 (Å)</b>
<b>L1 – C4</b>	1.305 (3)	1.203 (4)
<b>L1 – C7</b>	1.314 (4)	1.209 (3)

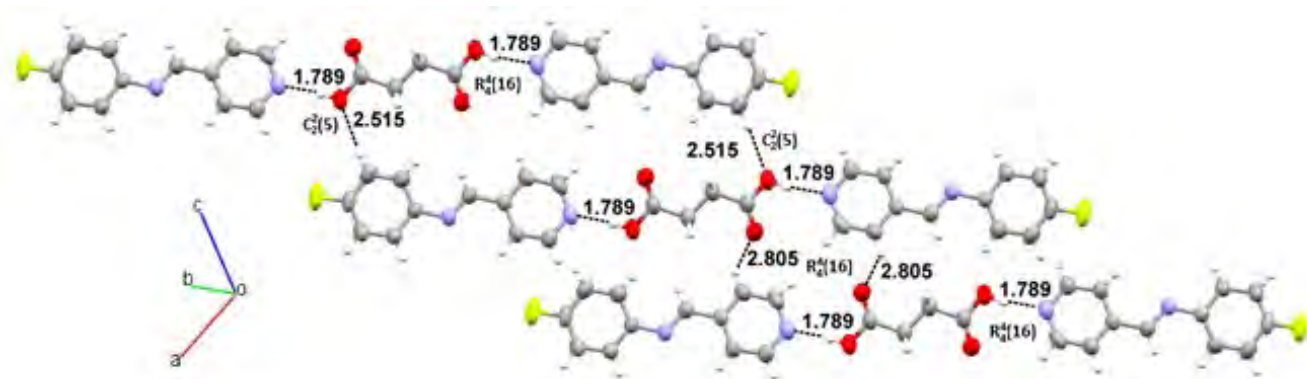
A continuación, se presentan las interacciones que son responsables de la construcción de la red cristalina del cocrystal **L1-C4**.

La **Tabla 20** muestra la geometría de los enlaces de hidrógeno presentes en el cocrystal **L1-C4**, se muestran en la **Figura 70**. Se observan tres enlaces de hidrógeno: un enlace O – H ... N para el cual los parámetros geométricos indican una interacción moderada y dos enlaces C – H ... O. Para el

enlace C3 – H3 ... O2, los parámetros geométricos indican una interacción débil, el valor del parámetro d es mayor a la suma de los radios de van der Waals de los átomos que conforman la interacción, sin embargo, el valor se encuentra dentro del intervalo esperado para un enlace de hidrógeno débil, para el enlace C10 – H10 ... O1 los parámetros geométricos indican una interacción débil. Radios de van der Waals: 1.20 (H), 1.55 (N), 1.52 (O) [12, 53].

**Tabla 20.** Geometría de los enlaces de hidrógeno presentes en el cocrystal **L1-C4**.

Enlace D-H...A	d(D-H) (Å)	d(D-A) (D, Å)	d(H...A) (d, Å)	<(DHA) (θ, °)	Operadores de simetría
O1 – H1 ... N1	0.850	2.632	1.789	171.5	-1+x, -1+y, z
C3 – H3 ... O2	0.930	3.401	2.805	122.8	1-x, 2-y, 1-z
C10 – H10 ... O1	0.930	3.399	2.515	159.0	x, -1+y, z



**Figura 70.** Enlaces de hidrógeno presentes en el cocrystal **L1-C4**.

La **Figura 71** muestra la HS del cocrystal **L1-C4** mapeada con distancia normalizada,  $d_{norm}$ . En ella se observa que tanto el ligante **L1** como la molécula de ácido presentan dos contactos cortos debido a dos diferentes interacciones: un contacto corto de gran intensidad debida a la formación del enlace de C – H ... N y un contacto corto de menor intensidad debido a la formación de un enlace C – H ... O entre un grupo C – H del anillo halogenado del ligante y el átomo de oxígeno del resto O – H de la molécula de ácido. Ambos grupos COOH del ácido dicarboxílico presentan dichos contactos. Los enlaces de hidrógeno observados en las HS se observan en el análisis geométrico de la estructura cristalina.

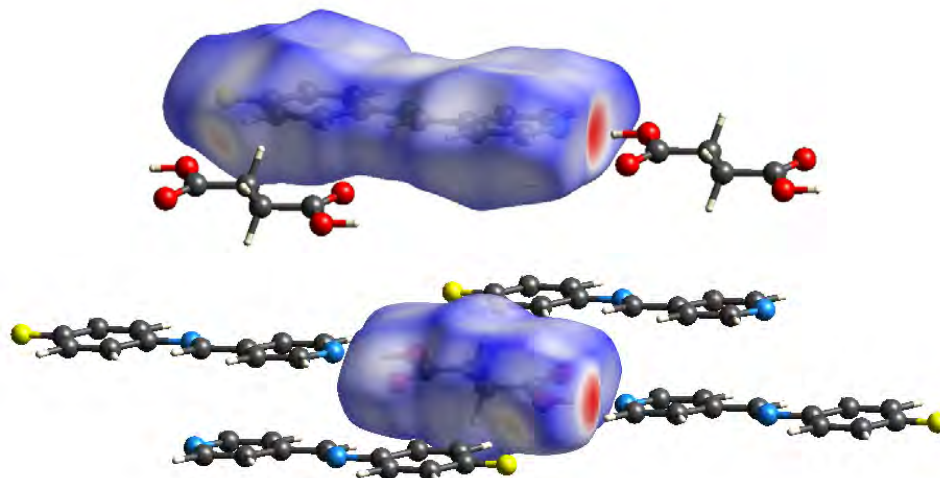


Figura 71. Superficies de Hirshfeld mapeada con  $d_{\text{norm}}$  del cocrystal **L1-C4**.

Por lo que la red cristalina del cocrystal **L1-C4** se construye a través de la formación de cadenas mediante un enlace de hidrógeno de fuerza moderada  $\text{O} - \text{H} \cdots \text{N}$ , por interacción entre el anillo de piridina de la molécula de ligante y el resto  $\text{O} - \text{H}$  de la molécula de ácido, como se observa en la **Figura 72**, en ella es posible observar que ambos restos  $\text{O} - \text{H}$  del ácido dicarboxílico, forma dicha interacción.

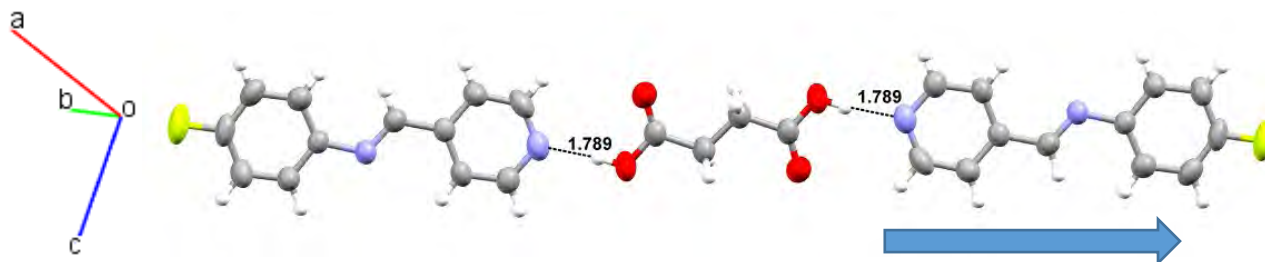
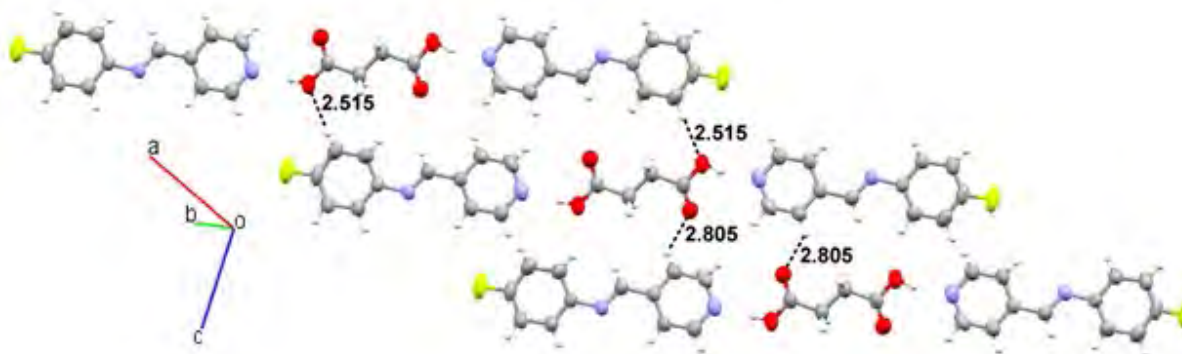


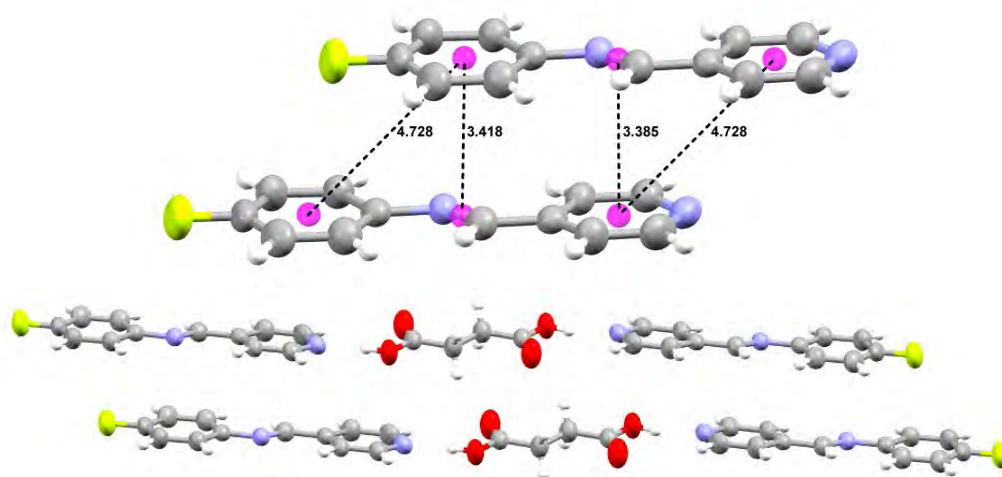
Figura 72. Enlace de hidrógeno para la formación de líneas en la red cristalina del cocrystal **L1-C4**.

Las cadenas formadas interactúan entre sí mediante dos enlaces de hidrógeno débiles  $\text{C} - \text{H} \cdots \text{O}$ , entre grupos  $\text{C} - \text{H}$  de moléculas de ligante y los átomos de oxígeno de moléculas de ácido, como se observa en la **Figura 73**, dando paso a la formación de planos.



**Figura 73** . Enlace de hidrógeno para la asociación de líneas en el cocrystal **L1-C4**.

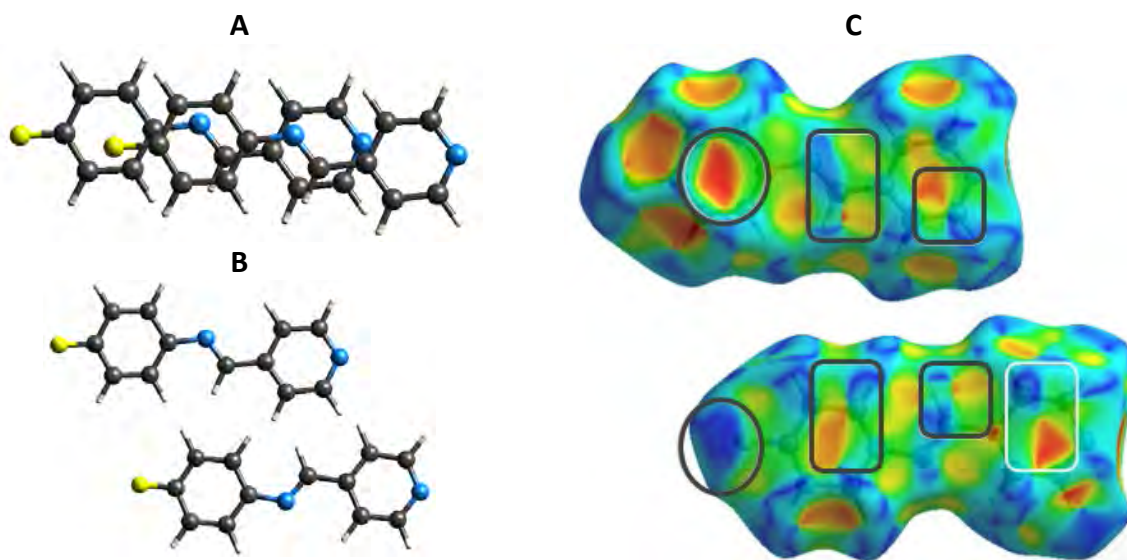
Los planos formados se asocian entre sí mediante interacciones aromáticas entre moléculas de ligante como se observa en la **Figura 74**, se observan tres tipos de posibles interacciones: una interacción cara a cara desplazada entre anillos halogenados y anillos de piridina con una distancia centroide – centroide de 4.728(1) Å, una interacción entre el anillo halogenado con el enlace doble del grupo imina con una distancia de 3.418 Å, y una interacción entre el enlace doble del grupo imina con el anillo de piridina de una molécula de ligante, con una distancia entre centroides de 3.385 Å.



**Figura 74**. Interacciones entre anillos halogenados para la asociación de planos en el cocrystal **L1-C4**.

Para determinar qué interacción es la que controla el apilamiento de las moléculas se realizó el análisis de HS utilizando la herramienta de índice forma. La **Figura 75** muestra el análisis de HS realizado a las moléculas de ligante **L1**. La **Figura 75A** muestra cómo están posicionadas las moléculas en la interacción, la **Figura 75B** muestra las moléculas sin superponerse, en ambas imágenes se omiten las HS para una mejor visualización. La **Figura 75C** muestra en recuadros los patrones

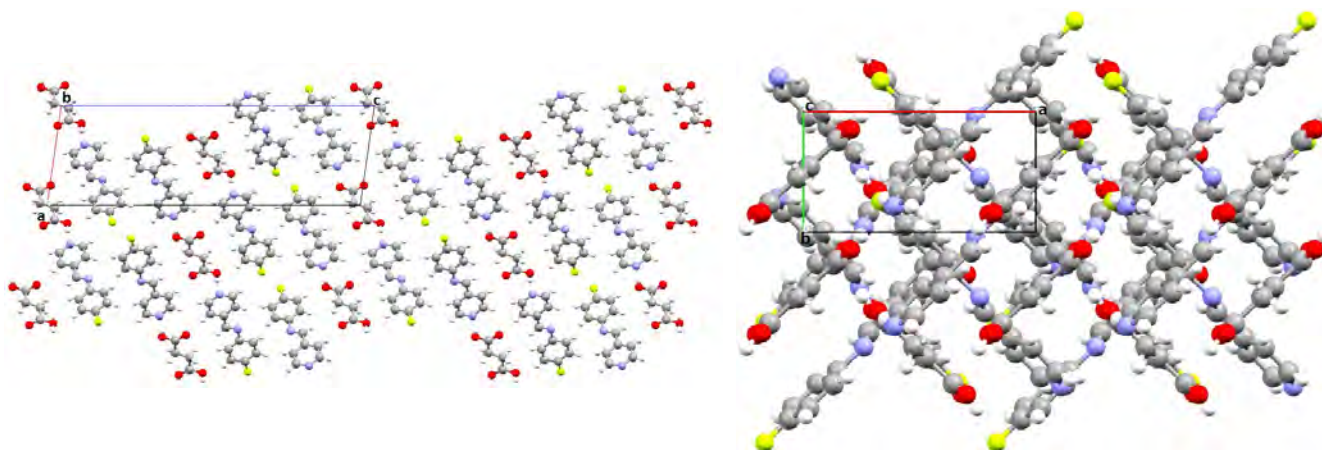
característicos de un contacto cercano entre anillos aromáticos, en ella se puede observar que las moléculas de ligante presentan dos patrones complementarios en común: uno por interacción entre el doble enlace del grupo imina de una molécula de ligante con el anillo halogenado de una molécula de ligante de un plano vecino y otro por interacción entre el anillo de piridina y el doble enlace del grupo imina (también entre moléculas de ligante de planos vecinos), estas interacciones fueron observadas en el análisis de las estructuras cristalinas con distancias entre centroides de 3.418 y 3.385 Å respectivamente. Para la interacción cara a cara desplazada entre anillos aromáticos, en las HS no se observó la complementariedad de estas interacciones, dado que el anillo halogenado de una de las moléculas no presenta el patrón característico de una interacción aromática, si no como se observa marcado en un círculo, una coloración intensa roja debida a la interacción con el átomo de flúor de una molécula de ligante de un plano vecino (en el átomo de flúor de la molécula se observa la complementariedad de la interacción debido a la coloración intensa azul), descartando así que las interacciones cara a cara desplazada entre anillos halogenados y anillos de piridina con distancia entre centroides de 4.728(1) Å contribuyan al apilamiento de las moléculas de ligante.



**Figura 75.** Superficies de Hirshfeld mapeada con índices de forma para interacciones aromáticas en el cocrystal **L1-C4**.

Por lo tanto, la red cristalina del cocrystal **L1-C4** se construye mediante la formación de cadenas por medio de enlaces de hidrógeno de fuerza moderada, las cadenas se asocian entre sí mediante enlaces de hidrógeno débiles formando los de planos de la red cristalina, estos planos a su vez se asocian entre sí mediante interacciones entre anillos aromáticos de moléculas de ligante con enlaces

dobles del grupo imina (de una molécula de ligante de un plano vecino). En la **Figura 76** se muestra la red cristalina del cocrystal.



**Figura 76.** Red cristalina del cocrystal **L1-C4** a lo largo de los ejes b y c.

A continuación, se presentan las interacciones que son responsables de la construcción de la red cristalina del cocrystal **L1-C7**.

La **Tabla 21** muestra la geometría de los enlaces de hidrógeno presentes en el cocrystal **L1-C7**, en ella se observan cuatro diferentes enlaces, se muestran en la **Figura 77**. Se observa un enlace O – H ... N en donde el átomo donador es el grupo O – H de la molécula de ácido y el átomo aceptor es el nitrógeno del anillo de piridina de la molécula de ligante, para esta interacción los parámetros geométricos d, D y el ángulo  $\theta$  indican una interacción moderada. Para los enlaces C2 – H2 ... O2, C9 – H9 ... O2 y C10 – H10 ... F1 los parámetros geométricos indican enlaces débiles, para todos los enlaces el valor del parámetro d es menos a suma de los radios de van der Waals de los átomos que conforman la interacción. Radios de van der Waals: 1.20 (H), 1.55 (N), 1.52 (O), 1.47 (F).

**Tabla 21.** Geometría de los enlaces de hidrógeno presentes del cocrystal **L1-C7**.

Enlace D-H...A	d(D-H) (Å)	d(D-A) (D, Å)	d(H...A) (d, Å)	<(DHA) ( $\theta$ , °)	Operadores de simetría
O1 – H1 ... N1	0.851	2.680	1.829	177.3	$1/2+x, -3/2+y, z$
C2 – H2 ... O2	0.930	3.270	2.662	123.6	$1/2+x, -3/2+y, z$
C9 – H9 ... O2	0.930	3.518	2.618	162.9	$1-x, 1-y, 1-z$
C10 – H10 ... F1	0.930	3.362	2.483	157.6	$1-x, -y, 1-z$

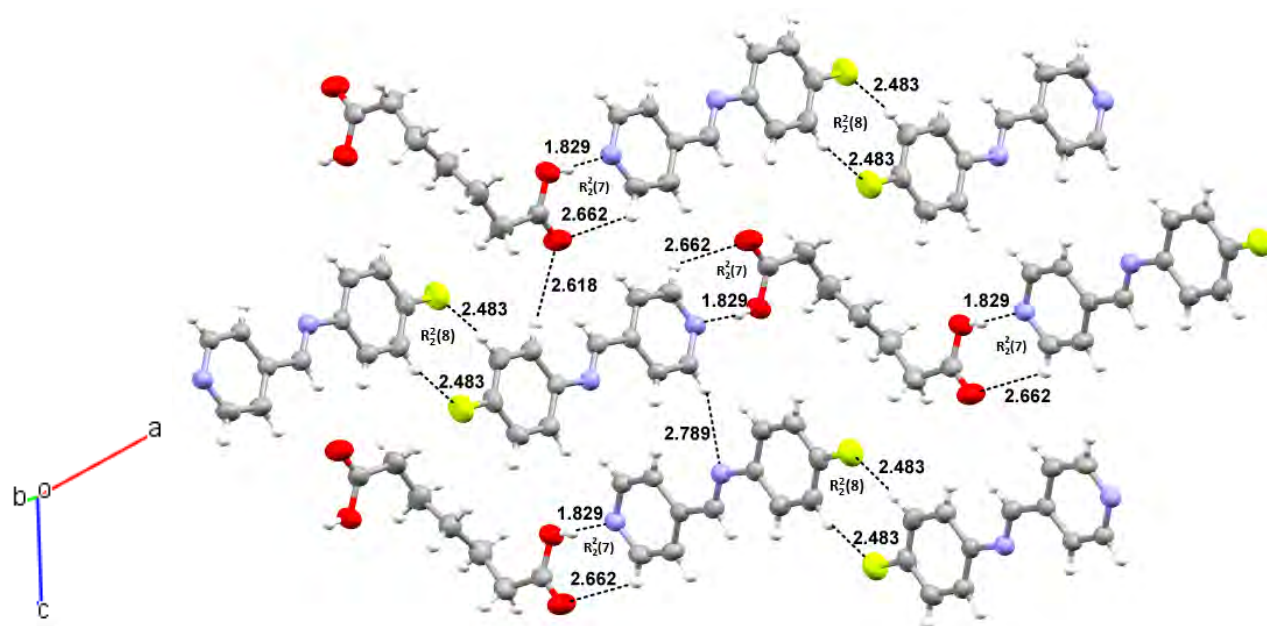


Figura 77. Enlaces de hidrógeno presentes en los cocrystal. A: **L1-C7**.

La **Figura 78** muestra las HS del cocrystal **L1-C7** mapeada con distancia normalizada,  $d_{norm}$ . En ella se observan contactos cortos debido a interacciones entre moléculas de ácido y moléculas de ligante: un contacto de mayor intensidad debido a la formación del enlace O – H ... N (observada en los dos extremos de la molécula de ácido), y un contacto de menor intensidad por interacción entre un grupo C – H del anillo halogenado con el átomo de oxígeno del grupo COOH de la molécula de ácido. Entre moléculas de ligante se observan dos contactos cortos debido a interacciones entre anillos halogenados formándose enlaces C – H ... F, todos estos enlaces fueron observados en el análisis geométrico de las interacciones, corroborándose la formación de los enlaces de hidrógeno.

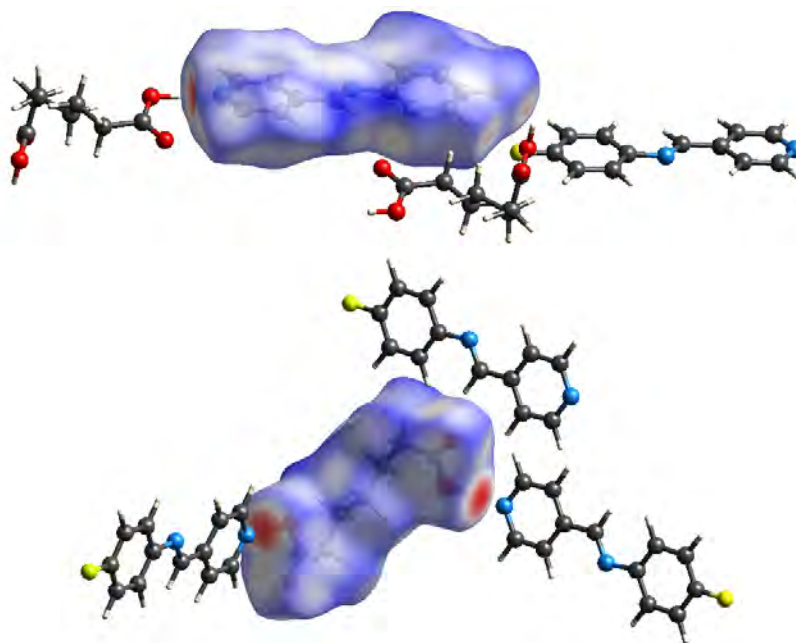


Figura 78. Superficies de Hirshfeld mapeada con  $d_{\text{norm}}$  del cocrystal **L1-C4**.

La molécula de ácido pimérico presenta un ángulo de torsión de  $72.62(3)^\circ$ , con respecto a los átomos C17, C16, C15 y C14, se muestra en la **Figura 79**, esta torsión en la molécula define la forma de la estructura cristalina del cocrystal.

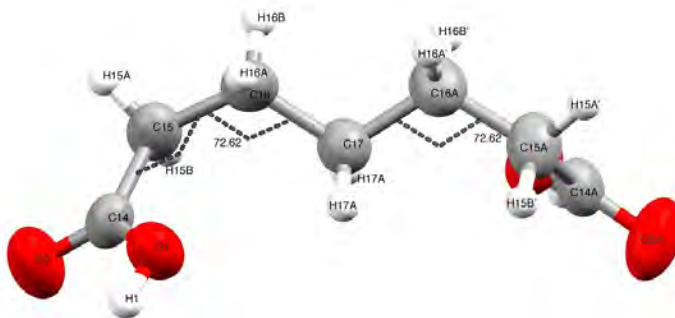
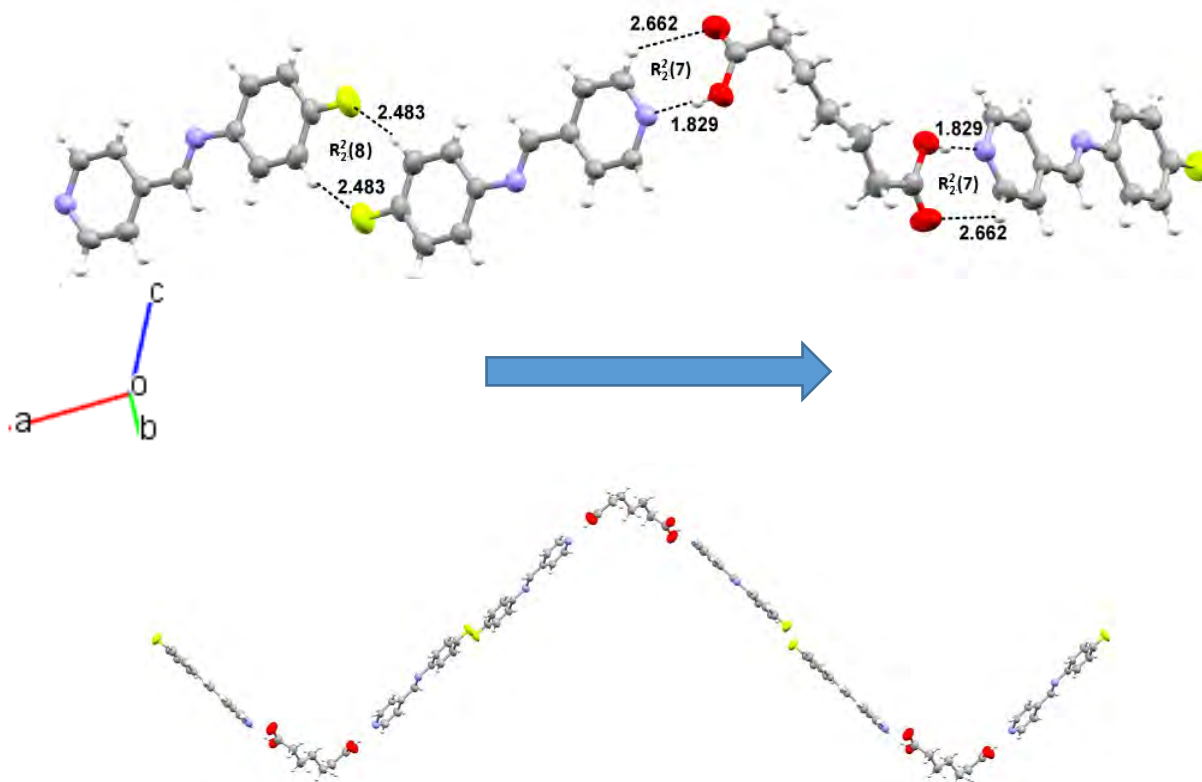


Figura 79. Ángulos de torsión en molécula de ácido pimérico en el cocrystal **L1-C7**.

Por lo tanto, la red cristalina del cocrystal **L1-C7** se construye por medio de la formación de líneas en “zigzag” a través de enlaces de hidrógeno  $\text{O} - \text{H} \cdots \text{N}$  y  $\text{C} - \text{H} \cdots \text{O}$  por interacción entre el anillo de piridina de la molécula de ligante y el grupo  $\text{COOH}$  de la molécula de ácido, formando ambas interacciones el descriptor de enlaces de hidrógeno  $\text{R}^2_2(7)$ , así como enlaces de hidrógeno débiles  $\text{C} - \text{H} \cdots \text{F}$  por interacción entre los átomos de flúor de la molécula de ligante y átomos de hidrógeno

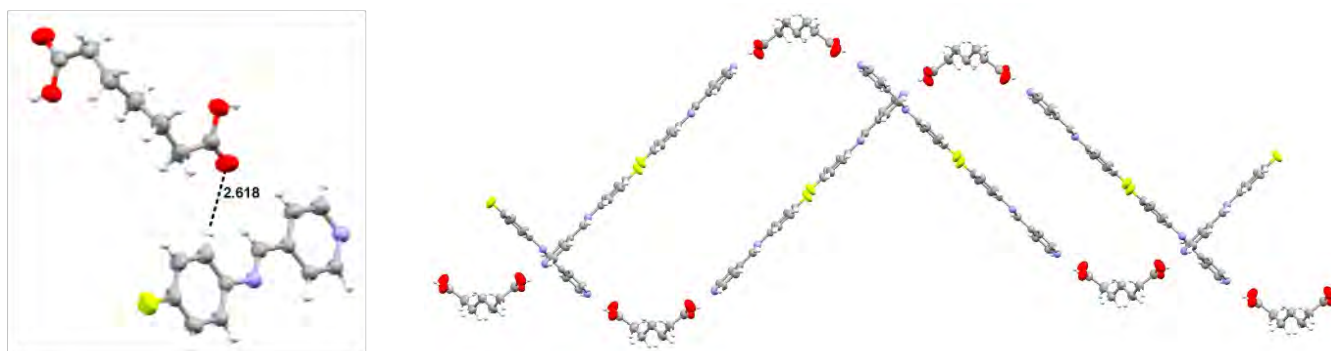


del anillo halogenado, formándose el descriptor de enlace de hidrógeno  $R_2^2(8)$ , como se observa en la **Figura 80**, en la que además de los enlaces de hidrógeno presentes se visualiza el patrón observado en la estructura cristalina.



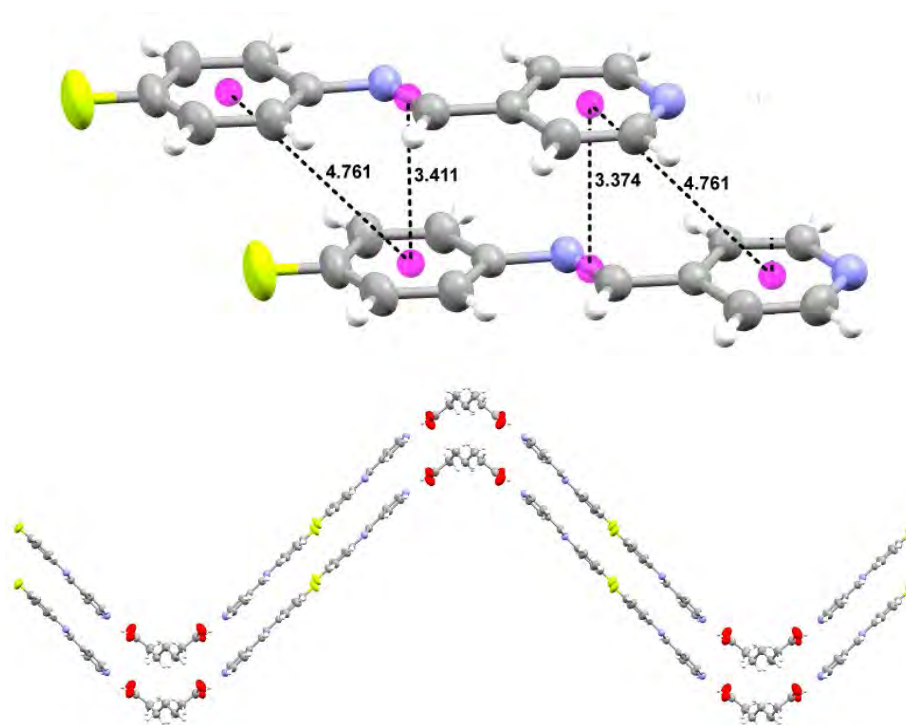
**Figura 80** . Enlaces de hidrógeno en el cocrystal **L1-C7** para la formación de líneas en la estructura cristalina.

Las líneas en forma de zigzag interactúan entre sí por medio de un enlace de hidrógeno débil por interacción de un grupo C – H del anillo halogenado con el átomo de oxígeno del grupo COOH de una molécula de ácido en una línea vecina (enlace C – H  $\cdots$  O) se muestra en la **Figura 81**.



**Figura 81**. Enlaces de hidrógeno para la asociación de líneas en zigzag para el ligante **L1-C7**.

Las líneas en zigzag además interactúan entre sí por medio de interacciones aromáticas entre moléculas de ligantes (anillos aromáticos con el doble enlace del grupo imina) como se observa en la **Figura 82** con una distancia entre centroides de 3.411 Å para la interacción entre el anillo de halogenado con el enlace doble del grupo imina y 3.374 Å para la interacción entre el anillo de piridina con el enlace doble del grupo imina, en el que el análisis de HS con índice de forma confirma la complementariedad de las interacciones. La distancia entre centroides para posibles interacciones cara a cara desplazada es de 4.761(1) Å, sin embargo, el análisis de HS descarta que esta interacción contribuya al apilamiento de las moléculas.



**Figura 82.** Interacciones aromáticas entre moléculas de ligante para la asociación de líneas en el cocrystal **L1-C7**.

Por lo tanto, la formación de la red cristalina del cocrystal **L1-C7** se construye por medio de la formación de cadenas en zigzag, a través de enlaces de hidrógeno C – H ... O y C – H ... N, así como enlaces de hidrógeno C – H ... F, estas líneas a su vez se asocian entre sí por medio de la formación de un enlace de hidrógeno débil C – H ... O formándose los planos de la red cristalina, estos planos se asocian entre sí mediante interacciones entre anillos aromáticos con dobles enlaces de grupos imina de moléculas de ligante en planos vecinos, construyéndose así la red cristalina, como se muestra en la **Figura 83**.

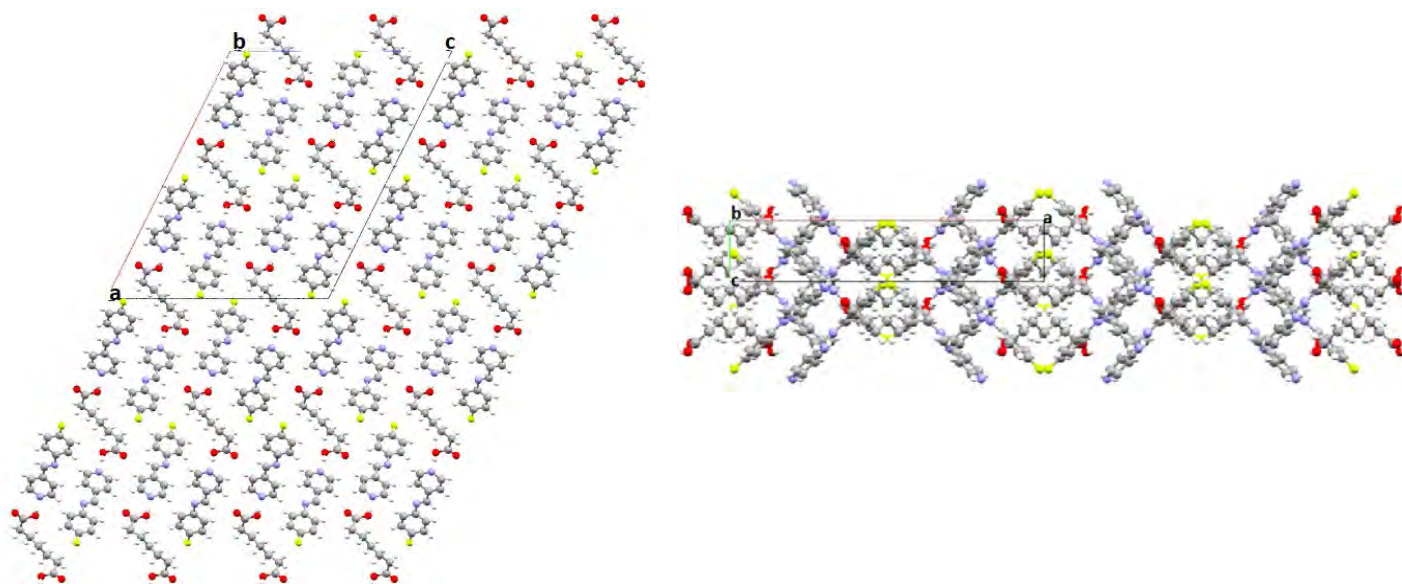
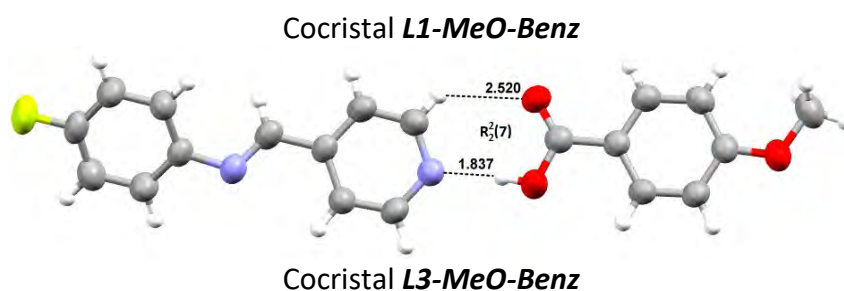


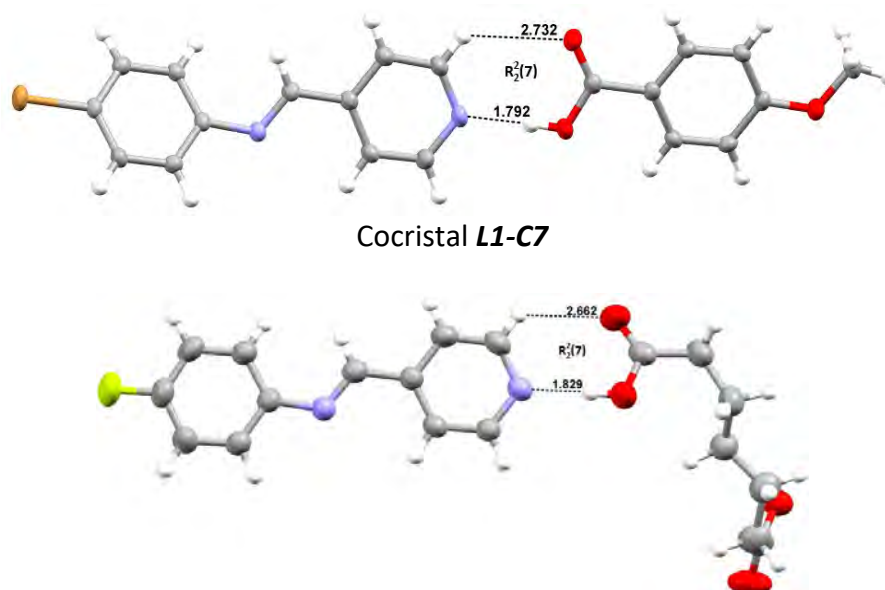
Figura 83. Red cristalina del cocrystal **L1-C7** a lo largo de los ejes b y c.

A continuación, se discuten las diferencias y similitudes de las estructuras cristalinas de los seis cocrisales obtenidos.

Para la síntesis de los cocrisales se consideró la formación del sintón supramolecular ácido – piridina, por interacción entre el anillo de piridina de los ligantes y los grupos COOH de los ácidos. Para esta interacción se puede formar un enlace de hidrógeno O – H ... N de fuerza media, y además puede formarse un enlace C – H ... O débil, dando como resultado el descriptor de enlace de hidrógeno  $R^2_2(7)$ .

Para los cocrisales **L1-MeO-Benz**, **L3-MeO-Benz** y **L1-C7**, se observó la formación del sintón supramolecular ácido – piridina con descriptor de enlace de hidrógeno  $R^2_2(7)$ , como se muestra en la **Figura 84**.

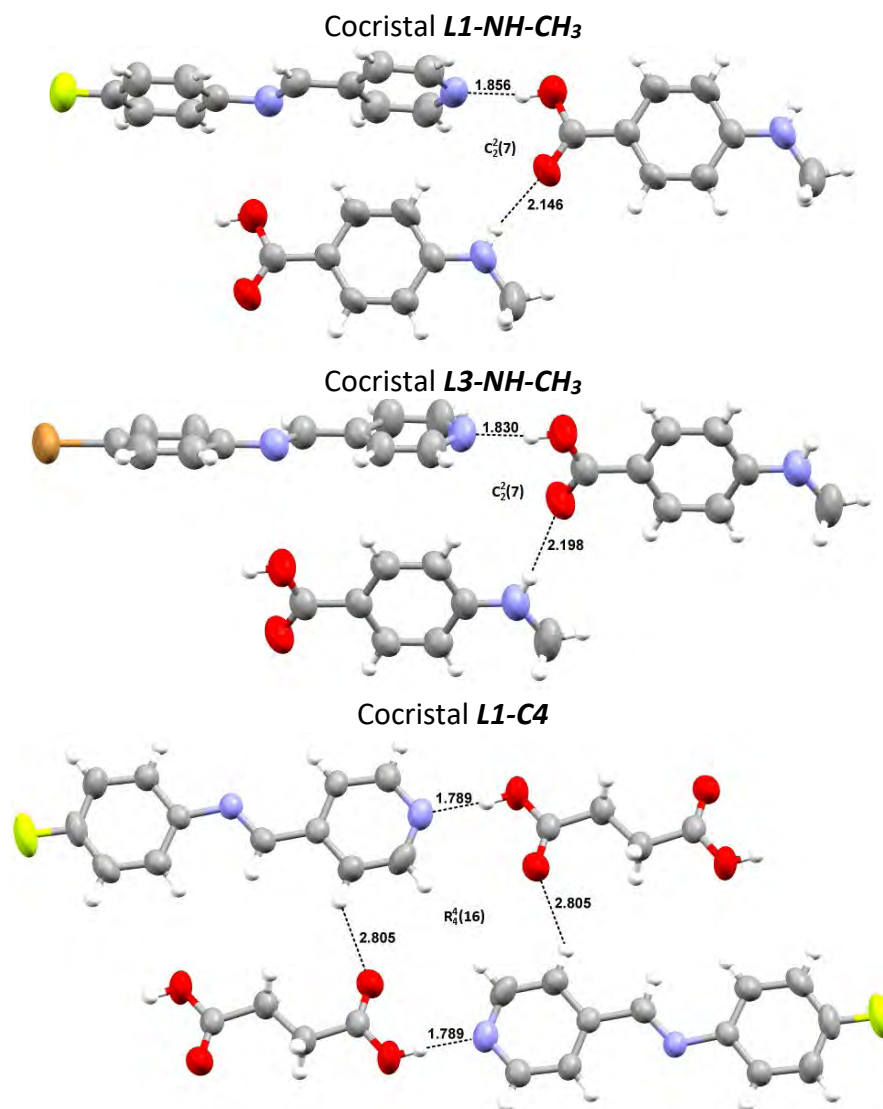




**Figura 84.** Formación del sintón supramolecular ácido – piridina con descriptor  $R^2_2(7)$  en los cocristales.

En los cocristales *L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*, *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz* y *L1-C4* únicamente se observa el enlace de hidrógeno O-H ... N, **Figura 85**. El análisis de las estructuras cristalinas de estos cocristales brindó explicación a estos resultados. En los cocristales *L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz* y *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz* existe la presencia de un grupo N – H en las moléculas de ácido, tomando en cuenta la regla de Etter en la que postula que el mejor aceptor y donador de enlaces de hidrógeno tienen más posibilidades de formar la interacción es de esperarse que el grupo N – H de los ácidos sea un donador de enlaces de hidrógeno más efectivo que el resto C – H del anillo de piridina, por lo tanto, se formará preferentemente el enlace de hidrógeno de mayor fuerza, el enlace N – H ... O, obteniéndose una interacción entre moléculas de ácido, formando el descriptor de enlaces de hidrógeno  $C^2_2(7)$ . En los cocristales *L1-MeO-Benz*, *L3-MeO-Benz* y *L1-C7* no existe un grupo donador de enlaces de hidrógeno que pueda competir con el grupo C – H del anillo de piridina por lo que se forma la interacción más estable que es el sintón supramolecular ácido – piridina  $R^2_2(7)$ . Para el cocrystal *L1-C4* no existe un grupo que compita de mejor manera con el grupo C – H del anillo de piridina, sin embargo, la geometría del ácido abre paso a un acomodo en las moléculas en el cual es posible la formación de un sintón supramolecular de mayor tamaño, con descriptor de enlaces de hidrógeno  $R^4_4(16)$ , formando además un enlace C – H ... O de mayor fuerza, para el cocrystal *L1-C7* la geometría de la molécula de ácido impide la formación de un acomodo como el observado en el del cocrystal *L1-C4*, formándose entonces el sintón supramolecular ácido – piridina  $R^2_2(7)$ . La disposición de las moléculas en el cocrystal *L1-C4* podría sugerir la formación del enlace de hidrógeno C – H ... O entre

la molécula de ácido y la molécula de ligante, sin embargo, los parámetros geométricos para este enlace se encuentran fuera del intervalo esperado para la interacción ( $d=3.019 \text{ \AA}$ ,  $D=3.594 \text{ \AA}$ ,  $\theta=121.5$ ). La **Figura 86** muestra la diferente disposición geométrica de las moléculas de ácido en los cocristales.



**Figura 85.** Formación del sintón supramolecular ácido – piridina. **L1-NH-CH<sub>3</sub>**, **L3-NH-CH<sub>3</sub>** con descriptor de enlace de hidrógeno  $C^2_2(7)$  y **L1-C4** con descriptor  $R^4_4(16)$ .

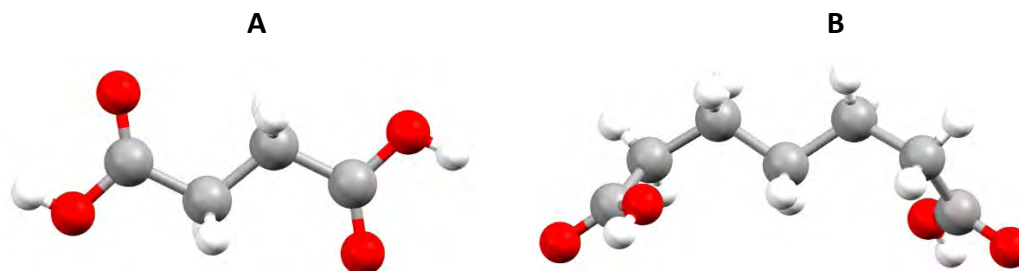


Figura 86. Moléculas de ácido en cocristales. A: **L1-C4**, B: **L1-C7**.

En cuanto a las interacciones aromáticas se observó que los cocristales sintetizados con ácidos carboxílicos aromáticos forman diferentes interacciones cara a cara desplazada, en las que participan tanto anillos aromáticos de los ligantes como anillos aromáticos de las moléculas de ácido, mientras que en los cocristales realizados con ácidos dicarboxílicos en ausencia de anillos aromáticos en los ácidos, se forman interacciones entre moléculas de ligante (anillos aromáticos y dobles enlaces del grupo imina, dado que el ligante fluorado también tiene la posibilidad de formar interacciones entre anillos aromáticos y dobles enlaces del grupo imina, observada en la estructura cristalina del ligante bromado, se puede sugerir que las cuatro moléculas halogenadas tienen la posibilidad de formar la interacción.

Para las interacciones aromáticas tipo  $\pi - \pi$  cara a cara desplazada se encontró que una distancia de hasta 4.158 Å aún se contribuye al apilamiento de las moléculas, mientras que a partir de una distancia de 4.658 Å ya no se encuentra evidencia de que esta interacción contribuya al apilamiento de las moléculas.

Para los cocristales **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** y **L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** las interacciones que construyen la red cristalina en ambos cocristales son muy similares. Para los cocristales **L1-MeO-Benz** y **L3-MeO-Benz** se forman cadenas por medio de los mismos enlaces de hidrógeno, pero, las cadenas se asocian entre sí mediante diferentes enlaces de hidrógeno para la formación de planos, dado que estos planos se asocian entre sí mediante interacciones aromáticas, se obtienen diferentes interacciones aromáticas en cada cocrystal. Para los cocristales **L1-C4** y **L1-C7** los planos en la red cristalina se construyen mediante diferentes enlaces de hidrógeno, dada la geometría de la cadena de los ácidos dicarboxílicos el patrón observado en cada cocrystal es diferente, sin embargo, ambas moléculas muestran las mismas interacciones aromáticas.



En todas las estructuras cristalinas se confirmó que la formación de heterosintones supramoleculares son más favorecidos que la formación de homosintones supramoleculares entre moléculas de ácido. Para los cocrisales obtenidos con ácidos dicarboxílicos se observó que estos pueden formar interacciones ácido – piridina través de sus dos grupos COOH disponibles. La formación del heterosintón supramolecular ácido – piridina está más favorecido que la formación del homosintón supramolecular ácido – ácido, aún a una relación estequiométrica ligante – ácido 1:1.

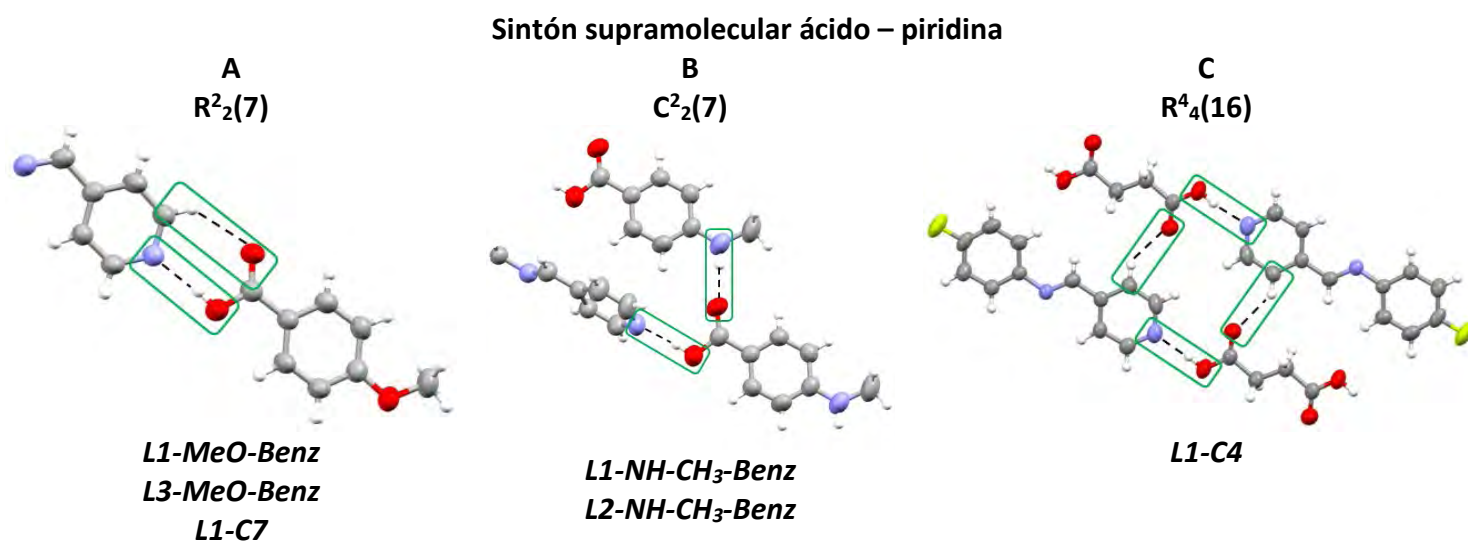
Para los cocrisales realizados con el ligante bromado no se observa la formación del enlace de halógeno C – Br  $\cdots$  N observado en la estructura cristalina de ligante individual, este resultado se debe a la formación del enlace N – H  $\cdots$  O del sintón supramolecular ácido – piridina, tampoco fue posible observar enlaces halógeno  $\cdots$  halógeno, los halógenos en las estructuras cristalinas de los cocrisales formaron enlaces de hidrógeno C – H  $\cdots$  Br, por lo que se favorece entonces la formación de la interacción de mayor fuerza.

Se observó que el cambio del átomo de halógeno de los ligantes, no altera en gran medida a las interacciones observadas en las estructuras cristalinas de los cocrisales, el usar el mismo coformador con ligantes ya sea sustituidos con flúor o bromo dan como resultados estructuras cristalinas muy similares.

Se observó que los puntos de fusión de los cocrisales sintetizados con ácidos dicarboxílicos alifáticos con número de átomos de carbono pares mostraron puntos de fusión más altos que los cocrisales obtenidos con ácidos dicarboxílicos con cadenas impares, esto debido a la diferencia en geometría entre los ácidos, los cocrisales con ácidos pares son más simétricos y lineales lo que conduce a un arreglo cristalino compacto dando como resultado un temperatura de fusión más alta este resultado también puede estar relacionado con los diferentes sintones supramoleculares obtenidos, lo cual brinda un elemento extra de control en el empaquetamiento cristalino.

Resultados obtenidos anteriormente por el grupo de trabajo sugerían que al usar como coformadores ácidos carboxílicos aromáticos sustituidos con grupos electrodonadores generaban cocrisales mientras que los grupos electroattractores generaban sales, sin embargo, en este trabajo no se encontró evidencia de la transferencia del protón del ácido a la base en ninguno de los cocrisales sintetizados.

Una vez que se analizaron las estructuras cristalinas de los cocrystalos obtenidos es posible sugerir el tipo de interacciones que podrían presentar el resto de los cocrystalos sintetizados. Es claro que, como se observó en la espectroscopia de infrarrojo todos los cocrystalos forman el enlace de hidrógeno N – H  $\cdots$  O. La **Figura 87** muestra los diferentes arreglos cristalinos obtenidos en los cocrystalos, en ella se observa que los cocrystalos **L1-MeO-Benz**, **L3-MeO-Benz** y **L1-C7** (**Figura 87A**) forman el sintón supramolecular ácido – piridina con descriptor de enlaces de hidrógeno  $R^2_2(7)$ , debido a que como se ha mencionado, no existe ningún donador de enlaces de hidrógeno de mayor fuerza que pueda competir con el C – H del anillo de piridina, por lo tanto, tomando en cuenta este criterio, de los cocrystalos sintetizados con ácidos carboxílicos aromáticos, solo el grupo  $NH_2$  del ácido 4-aminobezoico podría ser un donador de enlaces de hidrógeno que compitiera con el grupo C – H del anillo de piridina, lo que daría como resultado un arreglo cristalino como los observados en los cocrystalos, **L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** y **L2-NH-CH<sub>3</sub>-Benz** (**Figura 87B**), para el resto de los cocrystalos se estaría formando un arreglo cristalino con la formación del sintón supramolecular ácido – piridina  $R^2_2(7)$ . Para los cocrystalos sintetizados con ácidos dicarboxílicos alifáticos se puede sugerir que ácidos dicarboxílicos con cadenas pares preferirán formar un sintón supramolecular de mayor tamaño como el observado en el ligante **L1-C4**,  $R^4_4(16)$  (**Figura 87C**), para cocrystalos sintetizados con ácidos de cadenas impares se pueden esperar una geometría como la observada en el ligante **L1-C7**, y al no existir un grupo donador de enlaces de hidrógeno que compita con el grupo C – H de la molécula de piridina se formará preferentemente el sintón supramolecular ácido – piridina  $R^2_2(7)$ .



**Figura 87.** Diferentes sintones supramoleculares formados en los cocrystalos.





## 8. CONCLUSIONES

La combinación de ácidos carboxílicos aromáticos y ácidos dicarboxílicos alifáticos con derivados halogenados de la N-(4-piridilmetileno)-anilina por el método de fusión pueden ser usados para generar cocristales.

La espectroscopia de infrarrojo y los resultados cristalográficos muestran la formación de cocristales a través de enlaces de hidrógeno de tipo O – H ... N, por interacción entre el anillo de piridina de los ligantes y los grupos COOH de los ácidos.

Los cocristales sintetizados con ácidos carboxílicos aromáticos formarán el sintón supramolecular ácido – piridina con descriptor de enlace de hidrógeno  $R_2^2(7)$  siempre que no haya un grupo donador de enlaces de hidrógeno más eficiente que el grupo C – H del anillo de piridina.

Los ácidos dicarboxílicos alifáticos forman interacciones ácido – piridina a través de los dos grupos COOH disponibles. Los puntos de fusión obtenidos y los resultados cristalográficos muestran que la diferencia de geometría entre los ácidos dicarboxílicos con número par y número impar de átomos de carbono en la cadena alifática generan empaquetamientos cristalinos diferentes.

## 9. PARTE EXPERIMENTAL

### 9.1. REACTIVOS Y DISOLVENTES

Los reactivos utilizados fueron productos comerciales de Sigma-Aldrich., y se emplearon sin previa purificación. Para la síntesis de derivados halogenados de la N-(4-piridilmetileno)-anilina se usaron: 4-piridincarboxaldehído, ácido acético glacial, 4-fluoroanilina, 4-cloroanilina, 4-bromoanilina y 4-yodoanilina. Para la síntesis de cocristales se utilizaron: ácido benzoico, ácido 4-nitrobenzoico, ácido 4-fluorobenzoico, ácido 4-clorobenzoico, ácido 4-bromobenzoico, ácido 4-yodobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, ácido 4-metilaminobenzoico, ácido 4-dimetilaminobenzoico, ácido 4-metoxibenzoico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico y ácido sebácico. Para la purificación de los derivados halogenados se utilizó sulfato de sodio y silica gel. Para el secado de tolueno se utilizó malla molecular.

Los disolventes utilizados fueron previamente destilados. Para la síntesis de derivados halogenados se utilizó tolueno R.A de Tecsiquim el cual se secó antes de utilizarse. Para los procesos de purificación de derivados halogenados se utilizaron hexano y acetato de etilo. Para los procesos de recristalización se utilizaron metanol, acetato de etilo y tolueno. Para los estudios de RMN se utilizó dimetilsulfóxido- $d_6$ .

### 9.2. EQUIPOS

Para determinar el punto de fusión se utilizó un aparato Fisher-Johns marca Prendo, modelo PF-300, provisto con un termómetro de mercurio sin calibrar.

Para la fusión de los compuestos se utilizó una pistola de aire Varitemp Heat Gun, modelo UT-750C.

Los espectros de FTIR se obtuvieron en un espectrómetro FT-IR Brucker Tensor 27 y un espectrómetro FT-IR Agilent Technologies Cary 600, ambos equipos con accesorio de ATR en la región de  $4000-400\text{ cm}^{-1}$ .



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

Los espectros de RMN se realizaron en un equipo Oxford NMR 300.

Los experimentos de análisis elemental por combustión se realizaron en un Analizador Elemental, marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000 con una temperatura del horno de 950°C.

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

Los experimentos de rayos X de polvos se realizaron en un difractómetro de polvos Bruker D8 Advance con geometría Bragg-Bretano, radiación de CuK $\alpha$  y detector Linxeye.

Los análisis térmicos se realizaron en un equipo de análisis simultáneo TGA-DSC, Netzsch STA 449 F3 Jupiter, a una velocidad de calentamiento de 10°/min, con atmósfera de nitrógeno 99.999% y un crisol de aluminio.

Para la realización de los espectros de FTIR y de difracción de rayos X de polvos se utilizó el software OriginPro versión 8.

Para el análisis de los espectros de RMN se utilizó el software MestReNova versión 12.01.

El refinamiento del ligante **L3** se llevó a cabo utilizando los programas integrados en el software WinGX versión 2014.1. El resto de los cristales se refinaron utilizando los programas integrados en el software Shelxle64.

Para el análisis de las estructuras cristalinas se utilizó el software Mercury versión 3.9.

Las superficies de Hirshfeld se realizaron en el programa CrystalExplorer.

### 9.3. SÍNTESIS DE LIGANTES DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N-(4-PIRIDILMETILEN)-ANILINA

**Ligante L1. Ligante 4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Figura 88).** Se mezclaron disoluciones de 4-piridincarboxaldehído (5.4 g / 50 mmol) y 4-fluoroanilina (5.6 g / 50 mmol) de acuerdo a las condiciones mencionadas en la metodología. Se obtuvieron cristales color amarillo; Rendimiento 6.0 g (60 %); p.f.: 91-94 °C; IR (ATR): 3043.84, 2897.11  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 1627.88  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stN=C}}$ )<sub>imina</sub>, 1593.26, 1552.78  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1216.39  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-F}}$ )<sub>aromático</sub>, 831.20  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{def-oopC-H}}$ )<sub>aromático</sub>; Espectrometría de masas (I.E): Baja resolución 200 m/z; RMN  $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 5 señales correspondientes a los 9 protones presentes en la molécula,  $\delta$ (ppm): 8.75 (d,  $J=4.57$  Hz, 2H; H-12, H-14), 8.70 (s, 1H; H-9), 7.84 (d,  $J=4.57$  Hz, 2H; H-11, H-15); 7.41 (m, 2H; H-3, H-7), 7.28 (t,  $J=8.65$  Hz, 2H; H-4, H-6); RMN  $^{13}\text{C}$ (75 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): señales correspondientes a los 12 átomos de carbono presentes a la molécula,  $\delta$ (ppm): 162.70 (s, 1C; C-9), 159.26 (d, 1C; C-2), 150.47 (s, 2C; C-12, C-14), 146.82 (d, 1C; C-5), 142.40 (s, 1C; C-10), 123.22 (d, 2C; C-3, C-7), 122.17 (s, 2C, C-11, C-15), 116.03 (d, 2C, C-4, C-6). ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>ar.</sub>

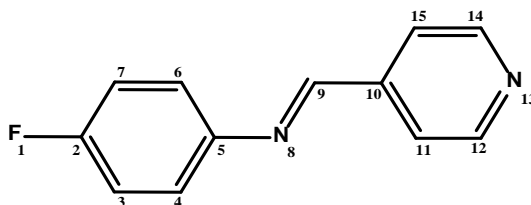


Figura 88. Ligante L1.

**Ligante L2. Ligante 4-cloro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Figura 89).** Se mezclaron disoluciones de 4-piridincarboxaldehído (4.0 g / 37 mmol) y 4-cloroanilina (4.7 g / 37 mmol) de acuerdo a las condiciones mencionadas. Se obtuvo un sólido cristalino color amarillo. Rendimiento: 5.0 g (63 %); p.f.: 86-88 °C; IR (ATR): 3055.04, 3026.35  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 1622.18  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stN=C}}$ )<sub>imina</sub>, 1595.18, 1552.59  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1089.63  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-Cl}}$ )<sub>aromático</sub>, 827.46  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{def-oopC-H}}$ ); Espectrometría de masas (I.E): Baja resolución 216 m/z; Alta resolución 217.05350 m/z (masa calculada= 217.05325 m/z); Posible fórmula:  $^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_{10}^{35}\text{Cl}_1^{14}\text{N}_2$ ; Análisis Elemental por Combustión: N (%) 12.79, C (%) 66.25, H (%) 4.20 (teórico: N (%) 12.93, C (%) 66.50, H (%) 4.19); RMN  $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 5 señales correspondientes a los 9 protones presentes en la molécula,  $\delta$ (ppm): 8.75 (d,  $J=5.51$  Hz, 2H;

H-12, H-14), 8.69 (s, 1H; H-9), 7.84 (d,  $J=5.51$  Hz, 2H; H-11, H-15); 7.49 (d,  $J=8.60$  Hz, 2H; H-3, H-7), 7.36 (d,  $J=8.60$  Hz, 2H; H-4, H-6); RMN  $^{13}\text{C}$ (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): señales correspondientes a los 12 átomos de carbono presentes a la molécula,  $\delta$ (ppm): 160.12 (s, 1C; C-9), 150.51 (s, 2C; C-12, C-14), 149.31 (s, 1C; C-5), 142.27 (s, 1C; C-10), 131.25 (s, 1C; C-2), 129.27 (s, 2C; C-3, C-7), 123.09 (s, 2C; C-11, C-15), 122.26 (s, 2C; C-4, C-6).

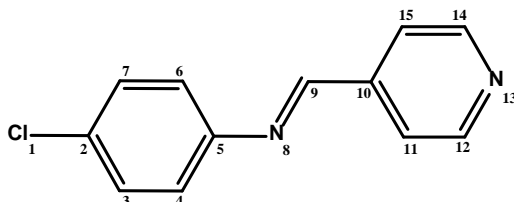


Figura 89. Ligante L2.

**Ligante L3. Ligante 4-bromo-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Figura 90).** Se mezclaron disoluciones de 4-piridincarboxaldehído (0.82 g / 7.6 mmol) y 4-bromoanilina (1.3 g / 7.6 mmol) de acuerdo a las condiciones mencionadas. Se obtuvieron cristales color amarillo; Rendimiento 1.3 g (66 %); p.f.: 105-108 °C; IR (ATR): 3027.81, 2896.36  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 1622.38  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stN=C}}$ )<sub>imina</sub>, 1595.31, 1551.19  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skeiC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1068.60  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-Br}}$ )<sub>aromático</sub>, 835.01  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{def-oopC-H}}$ ); Espectrometría de masas (I.E): Baja resolución 260 m/z; Alta resolución 261.00278 m/z (masa calculada= 261.00274 m/z); Posible fórmula:  $^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}_1^{14}\text{N}_2$ ; Análisis Elemental por Combustión: N (%) 10.23, C (%) 55.08, H (%) 3.24 (teórico: N (%) 10.73, C (%) 55.20, H (%) 3.47); RMN  $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 5 señales correspondientes a los 9 protones presentes en la molécula,  $\delta$ (ppm): 8.76 (d,  $J=6.00$  Hz, 2H; H-12, H-14), 8.70 (s, 1H; H-9), 7.85 (d,  $J=6.00$  Hz, 2H; H-11, H-15); 7.64 (d,  $J=8.69$  Hz, 2H; H-3, H-7), 7.30 (d,  $J=8.69$  Hz, 2H; H-4, H-6); RMN  $^{13}\text{C}$ (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): señales correspondientes a los 12 átomos de carbono presentes en la molécula,  $\delta$ (ppm): 160.19 (s, 1C; C-9), 150.52 (s, 2C; C-12, C-14), 149.72 (s, 1C; C-5), 142.25 (s, 1C; C-10), 132.18 (s, 2C; C-3, C-7), 123.43 (s, 2C; C-11, C-15), 122.25 (s, 2C; C-4, C-6), 119.57 (s, 1C; C-2).

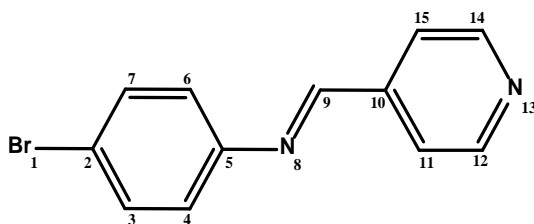


Figura 90. Ligante L3.

**Ligante L4. Ligante 4-yodo-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Figura 91).** Se mezclaron disoluciones de 4-piridincarboxaldehído (3.5 g / 32 mmol) y 4-bromoanilina (7.1 g / 32 mmol) de acuerdo a las condiciones mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo-café; Rendimiento 6.2 g (62 %); p.f.: 161-164 °C; IR (ATR): 3041.47, 2881.85  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 1620.71  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stN=C}}$ )<sub>imina</sub>, 1594.06, 1552.53  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skeiC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1056.71  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-I}}$ )<sub>aromático</sub>, 823.92  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{def-ooP C-H}}$ ); Espectrometría de masas (I.E): Baja resolución 308 m/z; Alta resolución 308.98792 m/z (masa calculada= 308.98887 m/z); Posible fórmula:  $^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_{10}^{127}\text{I}_1^{14}\text{N}_2$ ; Análisis Elemental por Combustión: N (%) 8.61, C (%) 46.63, H (%) 2.95 (teórico: N (%) 9.09, C (%) 46.78, H (%) 2.94); RMN  $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 4 señales correspondientes a los 9 protones presentes en la molécula,  $\delta$ (ppm): 8.76 (d, J=5.40 Hz, 2H; H-12, H-14), 8.70 (s, 1H; H-9), 7.83 (m, 4H; H-11, H-15, H-3, H-7); 7.16 (d, J=8.36 Hz, 2H; H-4, H-6); RMN  $^{13}\text{C}$ (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): señales correspondientes a los 12 átomos de carbono presentes en la molécula,  $\delta$ (ppm): 160.30 (s, 1C; C-9), 150.79 (s, 2C; C-12, C-14), 150.42 (s, 1C; C-5), 142.54 (s, 1C; C-10), 138.33 (s, 2C; C-3, C-7), 123.88 (s, 2C; C-11, C-15), 122.52 (s, 2C; C-4, C-6), 92.54 (s, 1C, C-2).

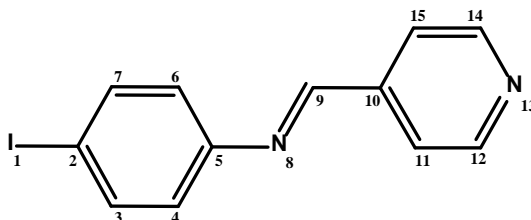
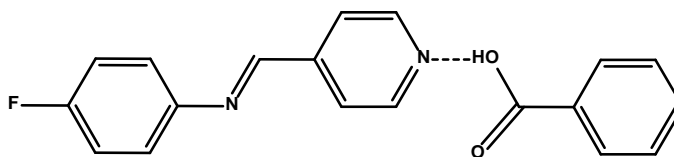


Figura 91. Ligante L4.

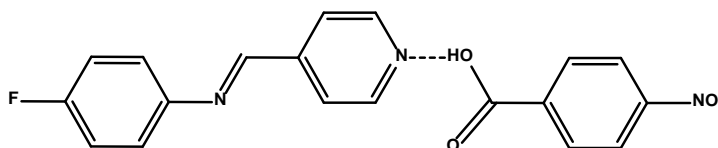
#### 9.4. SÍNTESIS DE COCRISTALES A PARTIR DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N-(4-PIRIDILMETILEN)-ANILINA

##### - Cocristales derivados del ligante 4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante L1)

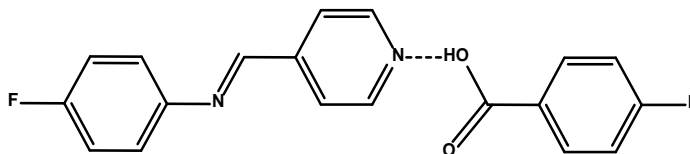
**Compuesto L1-Ac.Benz (Figura 92).** Se mezclaron 500 mg (2.50 mmol) del ligante L1 con 305 mg (2.50 mmol) de ácido benzoico, de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 100 – 104 °C; IR (ATR): 3055.37, 2905.03  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2434.12, 1875.32  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1691.29  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1627.88  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1602.72, 1499.32  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skeiC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.71  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 92. *L1-Ac-Benz*.

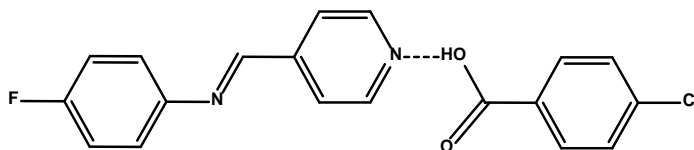
**Compuesto *L1-NO<sub>2</sub>-Benz* (Figura 93).** Se mezclaron 400 mg (2.00 mmol) del ligante **L1** con 334 mg (2.00 mmol) de ácido 4-nitrobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 165-167 °C; IR (ATR): 3109.26, 3065.83  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2370.97, 1899.20  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1711.67  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1627.88  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1607.51, 1623.26  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1410.28  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 93. *L1-NO<sub>2</sub>-Benz*.

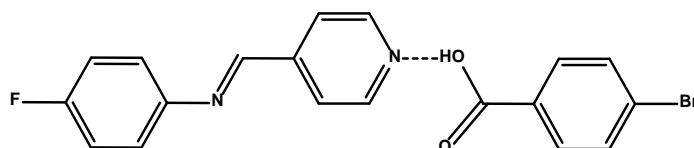
**Compuesto *L1-F-Benz* (Figura 94).** Se mezclaron 400 mg (2.00 mmol) del ligante **L1** con 280 mg (2.00 mmol) de ácido 4-fluorobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 124-127 °C; IR (ATR): 3049.36  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2427.65, 1868.84  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1682.94  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1627.88  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1587.59, 1503.35  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 94. *L1-F-Benz*.

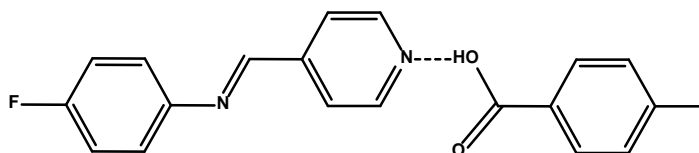
**Compuesto *L1-Cl-Benz* (Figura 95).** Se mezclaron 106 mg (0.530 mmol) del ligante **L1** con 83.0 mg (0.530 mmol) de ácido 4-clorobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 142-145 °C; IR (ATR): 3049.36  $\text{cm}^{-1}$ , 2886.07 ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2402.67, 1881.33  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1689.47  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1585.31, 1498.94  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1410.28  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 95. *L1-Cl-Benz*.

**Compuesto *L1-Br-Benz* (Figura 96).** Se mezclaron 102 mg (0.512 mmol) del ligante **L1** con 103 mg (0.512 mmol) de ácido 4-bromobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 128-130 °C; IR (ATR): 3049.36  $\text{cm}^{-1}$ , 2892.54 ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2434.12, 1900.30  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1694.04  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1627.88  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1589.88, 1503.35  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1412.57  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

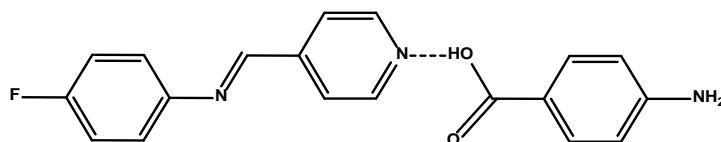
Figura 96. *L1-Br-Benz*.

**Compuesto *L1-I-Benz* (Figura 97).** Se mezclaron 121 mg (0.605 mmol) del ligante **L1** con 150 mg (0.605 mmol) de ácido 4-yodobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color café; p.f.: >200 °C; IR (ATR): 2879.77  $\text{cm}^{-1}$ , 2774.17 ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2383.31, 1837.48 ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1689.47  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1567.67  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

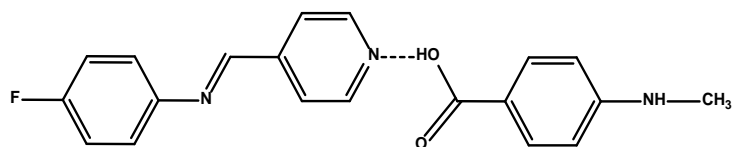
Figura 97. *L1-I-Benz*.

**Compuesto *L1-NH<sub>2</sub>-Benz* (Figura 98).** Se mezclaron 326 mg (1.63 mmol) del ligante **L1** con 223 mg (1.63 mmol) de ácido 4-aminobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido pastoso color amarillo; p.f.: 71-76 °C; IR (ATR): 3342.52  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stN-H}}$ )<sub>amina</sub>, 2893.97, 2773.92  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2451.93, 1864.71  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1679.21  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1627.88  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1600.52  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1411.02  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

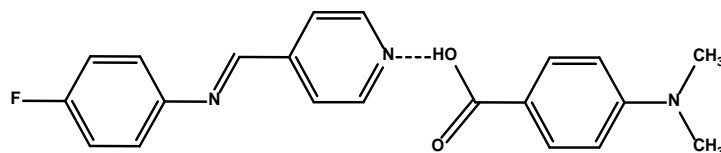


Figura 98. *L1-NH<sub>2</sub>-Benz.*

**Compuesto *L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz* (Figura 99).** Se mezclaron 500 mg (2.50 mmol) del ligante *L1* con 500 mg (2.50 mmol) de ácido 4-metilaminobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 126-131 °C; se recristalizó de metanol/tolueno y se obtuvieron cristales color amarillo adecuados para el estudio de difracción de rayos X; p.f.: 134-137 °C; IR (ATR): 3073.88, 2896.33 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2464.08, 1926.94 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1662.86 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1596.41 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1414.69 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 99. *L1-NH-CH<sub>3</sub>-Benz.*

**Compuesto *L1-NH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Benz* (Figura 100).** Se mezclaron 500 mg (2.50 mmol) del ligante *L1* con 413 mg (2.50 mmol) de ácido 4-dimetilaminobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo/verde; p.f.: 193-196 °C; IR (ATR): 2901.18, 2803.75 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2480.49, 1889.63 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1676.24 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1603.10, 1501.22 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1412.57 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 100. *L1-NH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Benz.*

**Compuesto *L1-MeO-Benz* (Figura 101).** Se mezclaron 400 mg (2.00 mmol) del ligante *L1* con 304 mg (2.00 mmol) de ácido 4-metoxibenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 115-121 °C; se recristalizó de metanol/tolueno y se obtuvieron cristales color amarillo adecuados para el estudio de rayos X; p.f.: 114-120 °C; IR (ATR): 2980.80, 2845.30 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2433.06, 1874.15 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1685.06 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1627.88 ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1600.82, 1501.22 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1412.57 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

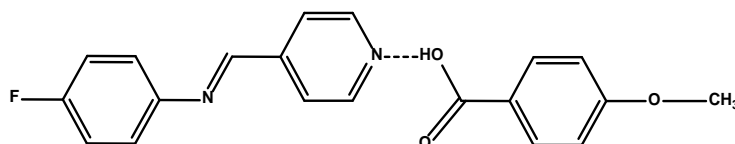


Figura 101. L1-MeOBenz.

**Compuesto L1-C3 (Figura 102).** Se mezclaron 253 mg (1.27 mmol) del ligante **L1** con (132 mg / 1.27 mmol) de ácido malónico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: >200 °C; Sólido insoluble; IR (ATR): 3052.24, 2951.35  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 1896.20  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1713.96  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1607.51, 1505.63  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1416.98  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

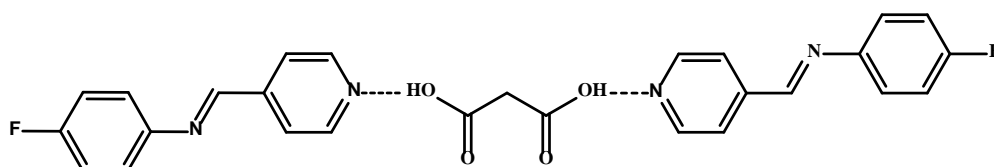


Figura 102. L1-C3.

**Compuesto L1-C4 (Figura 103).** Se mezclaron 253 mg (1.27 mmol) del ligante **L1** con 150 mg (1.27 mmol) de ácido succínico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color beige; p.f.: 113-117 °C; se recristalizó de metanol/tolueno y se obtuvieron cristales color amarillo adecuados para el estudio de rayos X; p.f.: 134 - 138 °C; IR (ATR): 3047.08, 2935.54  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2525.94, 1868.11  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1689.47  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1596.41, 1507.75  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1410.28  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

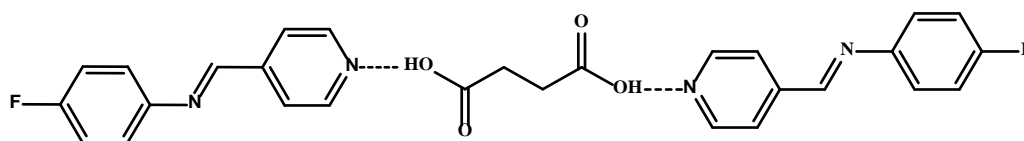


Figura 103. L1-C4.

**Compuesto L1-C5 (Figura 104).** Se mezclaron 300 mg (1.50 mmol) del ligante **L1** con 198 mg (1.50 mmol) de ácido glutárico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 62-65 °C; IR (ATR): 3078.17, 2966.63  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2563.43, 1880.91  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1698.45  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1583.18, 1501.22  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1410.28  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

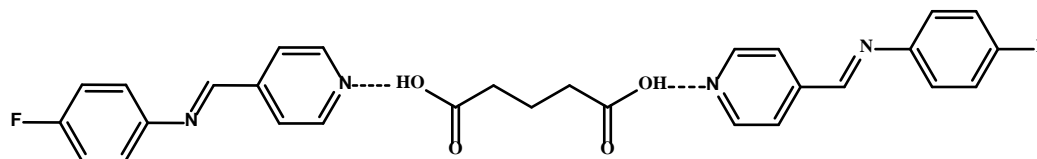


Figura 104. L1-C5.

**Compuesto L1-C6 (Figura 105).** Se mezclaron 300 mg (1.50 mmol) del ligante **L1** con 219 mg (1.50 mmol) de ácido adípico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo/verde; p.f.: 125-127 °C; IR (ATR): 3051.42, 2945.19  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2464.64, 1933.95  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1689.47  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1627.88  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1605.39, 1501.22  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1410.28  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

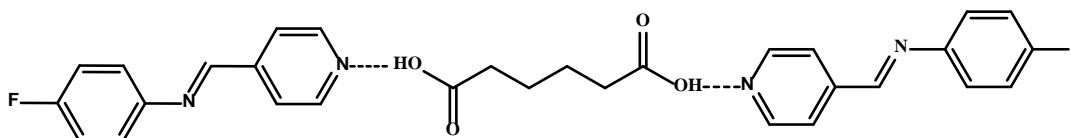


Figura 105. L1-C6.

**Compuesto L1-C7 (Figura 106).** Se mezclaron 400 mg (2.00 mmol) del ligante **L1** con 320 mg (2.00 mmol) de ácido pimélico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color hueso; p.f.: 80-85 °C; se recristalizó de tolueno y se obtuvieron cristales color amarillo adecuados para el estudio de rayos X de monocristal; p.f.: 85-89 °C; IR (ATR): 2936.49, 2867.10  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2615.92  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1689.47  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1505.63  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

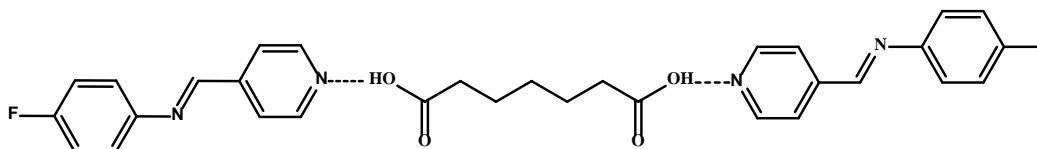


Figura 106. L1-C7.

**Compuesto L1-C8 (Figura 107).** Se mezclaron 400 mg (2.00 mmol) del ligante **L1** con 348 mg (2.00 mmol) de ácido subérico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color hueso; p.f.: 115-116 °C; IR (ATR): 2942.50, 2861.09  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2496.57, 1893.82  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1691.75  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1607.51, 1587.59, 1503.35  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1410.28  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

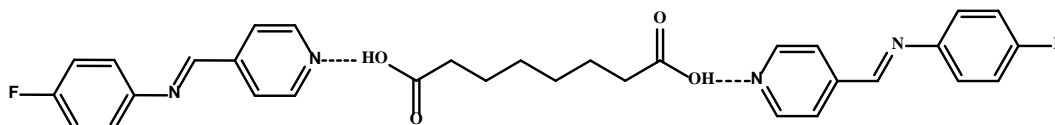


Figura 107. L1-C8.

**Compuesto L1-C9 (Figura 108).** Se mezclaron 400 mg (2.00 mmol) del ligante **L1** con 376 mg (2.00 mmol) de ácido azelaico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color hueso; p.f.: 73-75 °C; IR (ATR): 2926.34, 2851.84  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2564.43, 1909.58  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1641.75  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1607.51, 1589.88, 1503.35  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

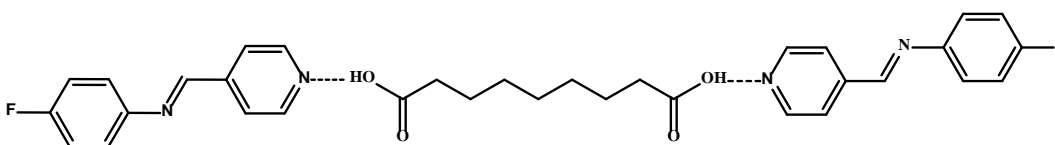


Figura 108. L1-C9.

**Compuesto L1-C10 (Figura 109).** Se mezclaron 109 mg (0.545 mmol) del ligante **L1** con 103 mg (0.545 mmol) de ácido sebáico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo-verde; p.f.: 113-116 °C; IR (ATR): 2929.14, 2848.68  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2488.91, 1899.20  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1689.47  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1587.59, 1501.22  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1412.57  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

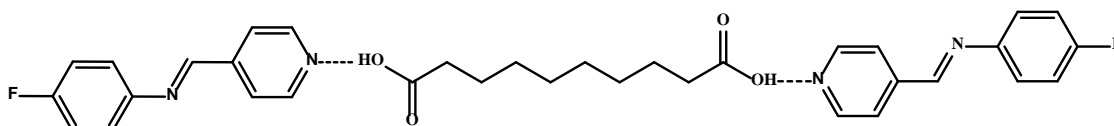
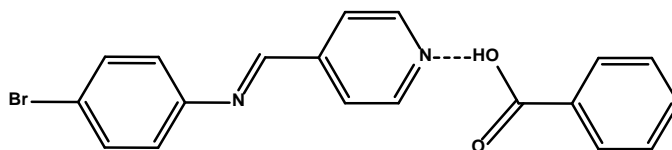


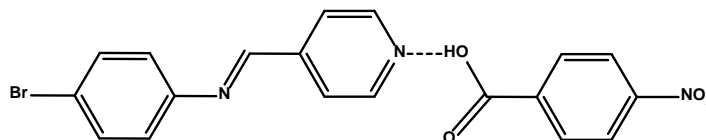
Figura 109. L1-C10.

#### - Cocristales derivados del ligante 4-bromo-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante L3)

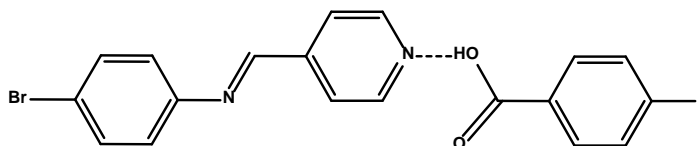
**Compuesto L3-Ac.Benz (Figura 110).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 23 mg (0.19 mmol) de ácido benzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 115 -120 °C. IR (ATR): 3030.39, 2898.56  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2390.18, 1881.33  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1676.24  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1600.82, 1476.73  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 110. *L3-Ac-Benz*.

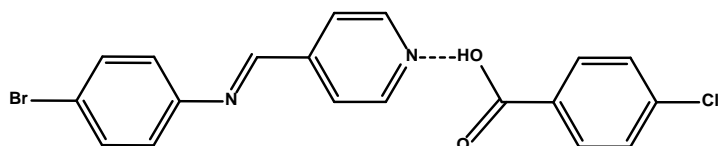
**Compuesto *L3-NO<sub>2</sub>-Benz* (Figura 111).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante *L3* con 32 mg (0.19 mmol) de ácido 4-nitrobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 180-186 °C; IR (ATR): 3078.17, 2885.71  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2376.91, 1905.60  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1704.98  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1603.10, 1516.73  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 111. *L3-NO<sub>2</sub>-Benz*.

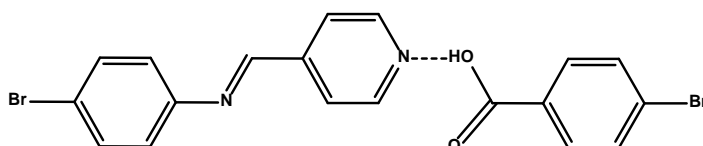
**Compuesto *L3-F-Benz* (Figura 112).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante *L3* con 27 mg (0.19 mmol) de ácido 4-fluorobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 135-142 °C; IR (ATR): 3036.87, 2898.56  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2427.65, 1887.81  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1685.06  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1596.41, 1503.35  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 112. *L3-F-Benz*.

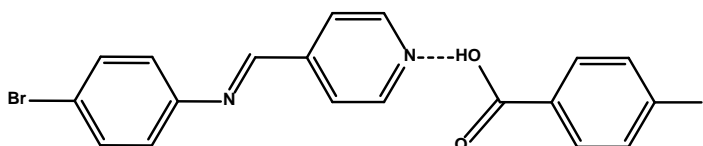
**Compuesto *L3-Cl-Benz* (Figura 113).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante *L3* con 30 mg (0.19 mmol) de ácido 4-clorobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color café claro; p.f.: 138-146 °C; IR (ATR): 3061.85, 2892.54  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2408.68, 1893.82  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1694.04  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1589.88, 1479.02  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 113. *L3-Cl-Benz*.

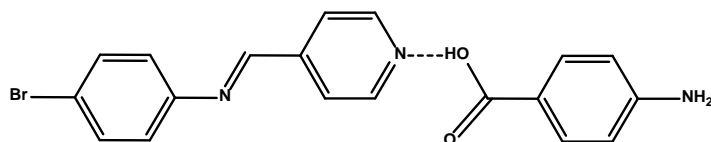
**Compuesto *L3-Br-Benz* (Figura 114).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 50 mg (0.19 mmol) de ácido 4-bromobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 136-145 °C; IR (ATR): 3042.88, 2886.07  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2452.62, 1893.82  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1682.94  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1578.77, 1476.73  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1403.59  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 114. *L3-Br-Benz*.

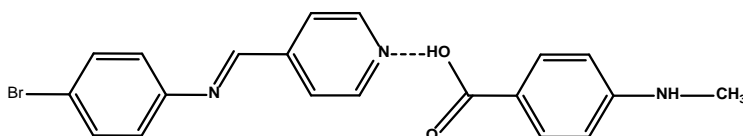
**Compuesto *L3-I-Benz* (Figura 115).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 48 mg (0.19 mmol) de ácido 4-yodobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color café; p.f.: 145-155 °C; IR (ATR): 2886.07, 2791.70  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2408.68, 1906.31  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1691.75  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1607.51, 1578.77  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1405.88  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 115. *L3-I-Benz*.

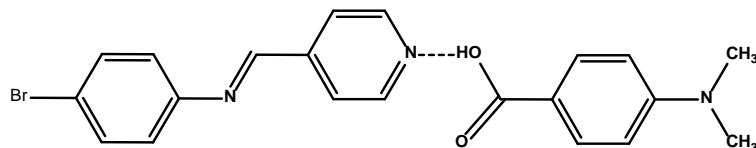
**Compuesto *L3-NH<sub>2</sub>-Benz* (Figura 116).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 26 mg (0.19 mmol) de ácido 4-aminobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido pastoso color amarillo-café; p.f.: >200 °C. IR (ATR): 3334.76  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stN-H}}$ )<sub>amina</sub>, 3037.14, 2895.24  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2416.67, 1893.33  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1678.37  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1627, 1596.41  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1410.28  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 116. *L3-NH<sub>2</sub>-Benz*.

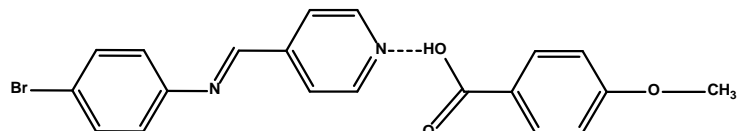
**Compuesto *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz* (Figura 117).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 29 mg (0.19 mmol) de ácido 4-metilaminobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 136-144 °C. IR (ATR): 2882.88, 2813.44  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2443.74, 1908.33  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1662.86  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1596.41  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1412.57  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 117. *L3-NH-CH<sub>3</sub>-Benz*.

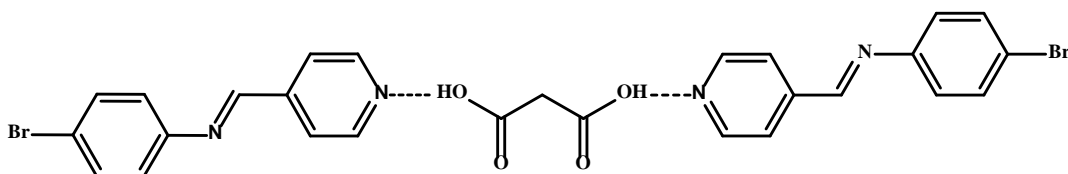
**Compuesto *L3-NH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Benz* (Figura 118).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 32 mg (0.19 mmol) de ácido 4-dimetilaminobenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 136-141 °C. IR (ATR): 2892.54, 2798.18  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2446.61, 1881.33  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1672.51  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1600.59, 1522.99  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.43  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 118. *L3-NH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Benz*.

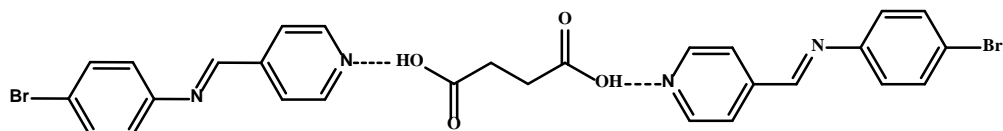
**Compuesto *L3-MeO-Benz* (Figura 119).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 29 mg (0.19 mmol) de ácido 4-metoxibenzoico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 121-129 °C; IR (ATR): 2897.08, 2833.99  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2437.31, 1902.38  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1680.65  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1622.38  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1600.82, 1512.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1412.57  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 119. *L3-MeO-Benz*.

**Compuesto *L3-C3* (Figura 120).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante *L3* con 20 mg (0.19 mmol) de ácido malónico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: >200 °C; IR (ATR): 3039.54, 2884.84  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2361.81, 1921.52  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1707.26  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1592.00, 1487.84  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 120. *L3-C3*.

**Compuesto *L3-C4* (Figura 121).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante *L3* con 23 mg (0.19 mmol) de ácido succínico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color beige; p.f.: 151-160 °C; IR (ATR): 3049.36, 2936.49  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2383.70, 1893.82  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1700.57  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1622.38  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1605.39, 1485.71  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1401.47  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

Figura 121. *L3-C4*.

**Compuesto *L3-C5* (Figura 122).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante *L3* con 25 mg (0.19 mmol) de ácido glutárico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo-café; p.f.: 112-120 °C. IR (ATR): 3053.48, 2954.28  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2532.34, 1874.51  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}\cdots\text{N}}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1687.35  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1622.38  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1607.51, 1476.73  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.



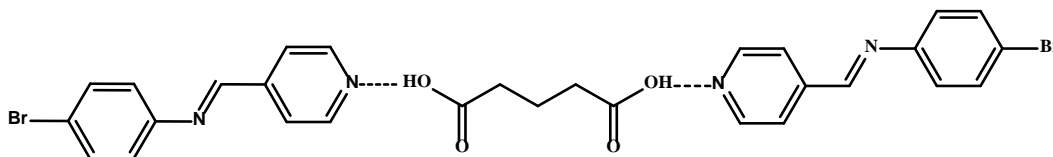


Figura 122. L3-C5.

**Compuesto L3-C6 (Figura 123).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 28 mg (0.19 mmol) de ácido adípico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color beige; p.f.: 126-130 °C; IR (ATR): 2948.48, 2873.58  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2478.07, 1906.77  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}} \cdots \text{N}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1691.75  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1622.38  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1607.51, 1476.73  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1405.88  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

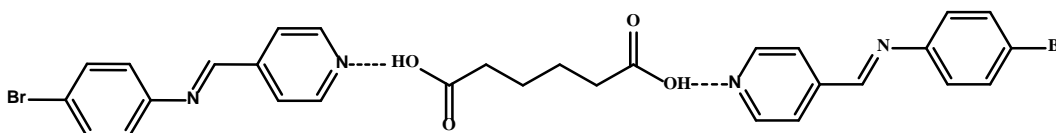


Figura 123. L3-C6.

**Compuesto L3-C7 (Figura 124).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 31 mg (0.19 mmol) de ácido pimélico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color beige; p.f.: 100-110 °C; IR (ATR): 2936.49, 2867.10  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2484.08, 1900.30  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}} \cdots \text{N}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1694.04  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1622.38  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1605.39, 1474.61  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1405.88  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

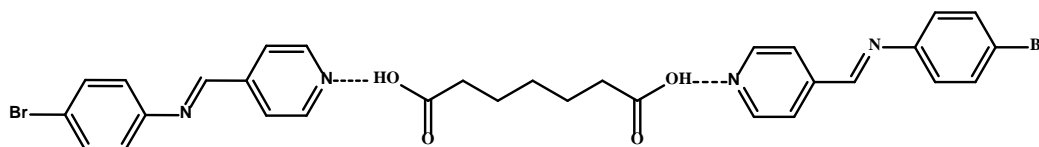


Figura 124. L3-C7.

**Compuesto L3-C8 (Figura 125).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 33 mg (0.19 mmol) de ácido subérico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 111-115 °C. IR (ATR): 2936.49, 2861.09  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2471.59, 1900.30  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}} \cdots \text{N}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1689.47  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1622.38  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>imina</sub>, 1607.51, 1474.61  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

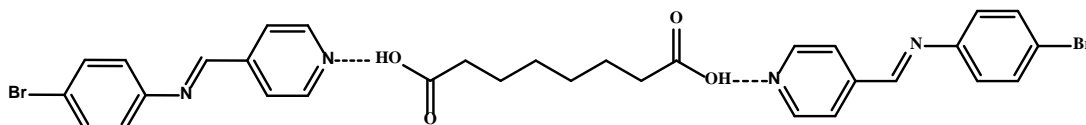


Figura 125. L3-C8.

**Compuesto L3-C9 (Figura 126).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 36 mg (0.19 mmol) de ácido azelaico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 92-98 °C; IR (ATR): 2932.78, 2851.84  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2464.64, 1915.56  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}} \cdots \text{N}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1696.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1605.39, 1472.33  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1408.16  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

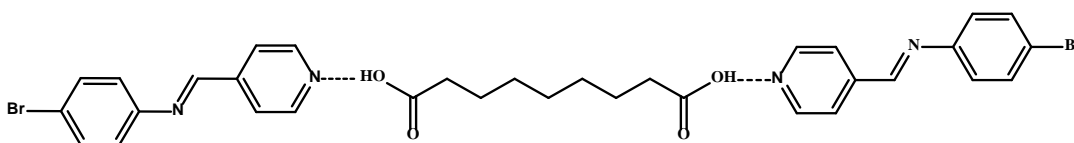


Figura 126. L3-C9.

**Compuesto L3-C10 (Figura 127).** Se mezclaron 50 mg (0.19 mmol) del ligante **L3** con 39 mg (0.19 mmol) de ácido sebáico de acuerdo a las condiciones antes mencionadas. Se obtuvo un sólido color amarillo; p.f.: 115-123 °C; IR (ATR): 2926.34, 2845.40  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC-H}}$ )<sub>aromático</sub>, 2452.22, 1871.87  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O-H}} \cdots \text{N}$ )<sub>enlace de hidrógeno</sub>, 1689.47  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=O}}$ )<sub>carbonilo</sub>, 1605.39, 1467.92  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{skelC=C}}$ )<sub>aromático</sub>, 1405.88  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{stC=N}}$ )<sub>piridina</sub>.

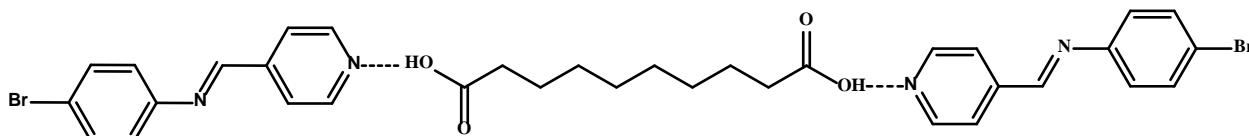


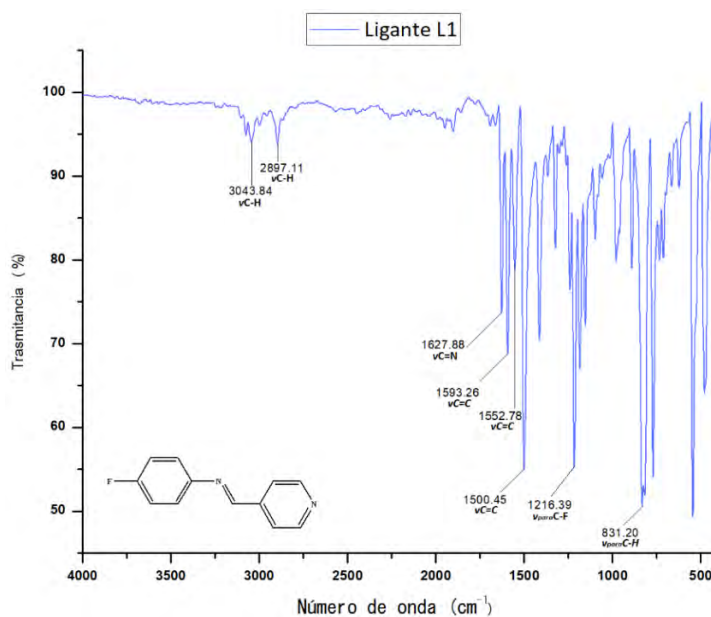
Figura 127. L3-C10.

## 10. ANEXOS

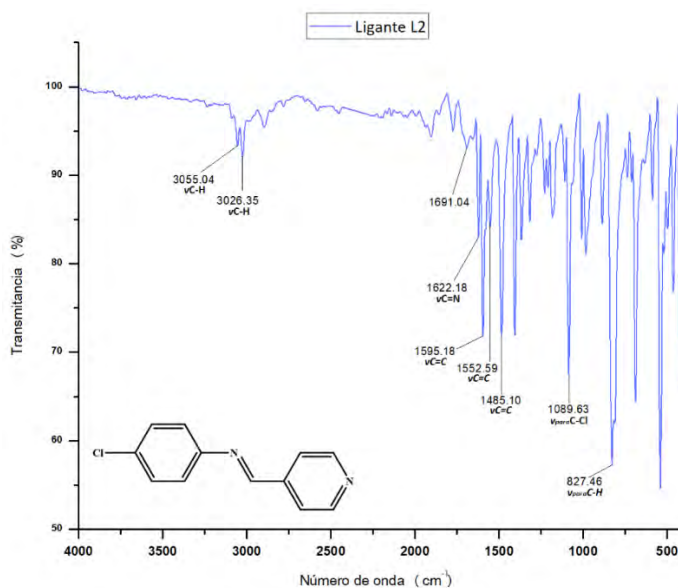
### 10.1. ANEXO I. CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS HALOGENADOS

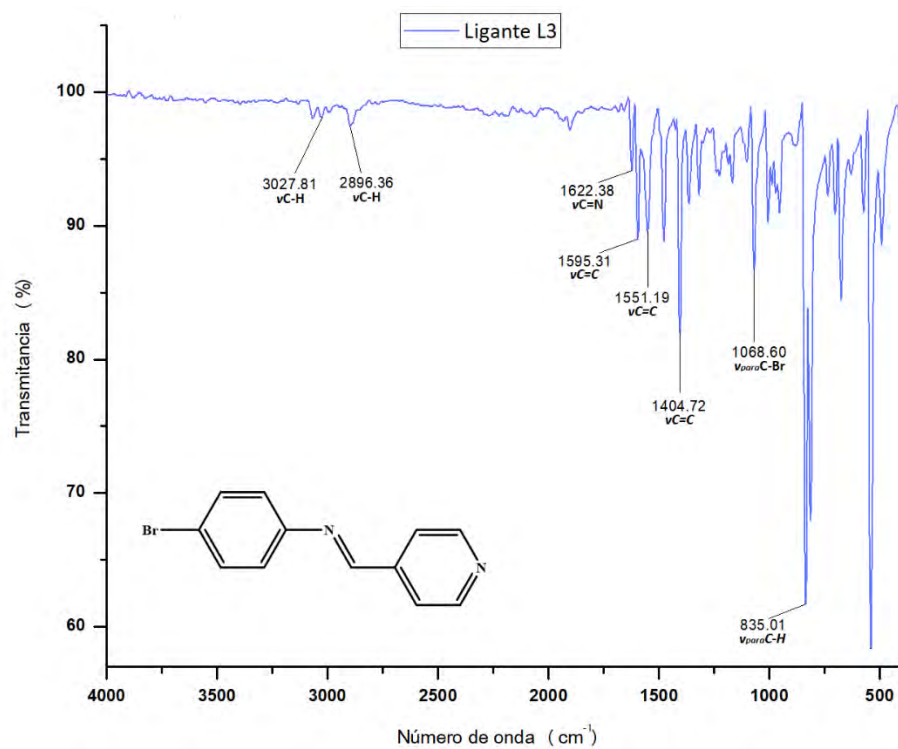
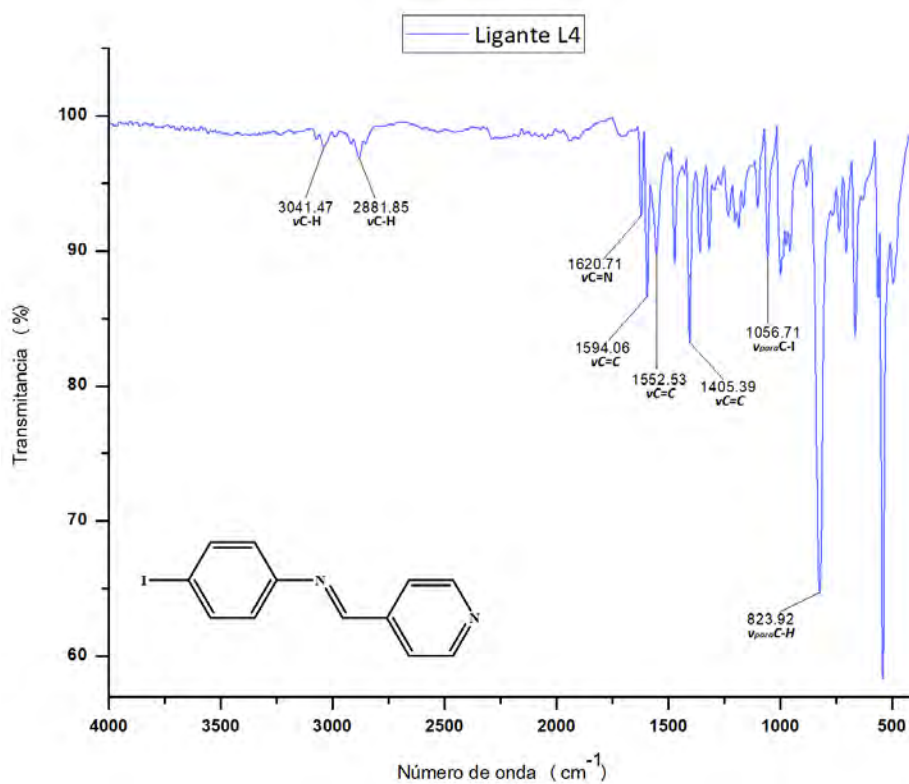
#### 10.1.1. ESPECTROS DE INFRARROJO

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

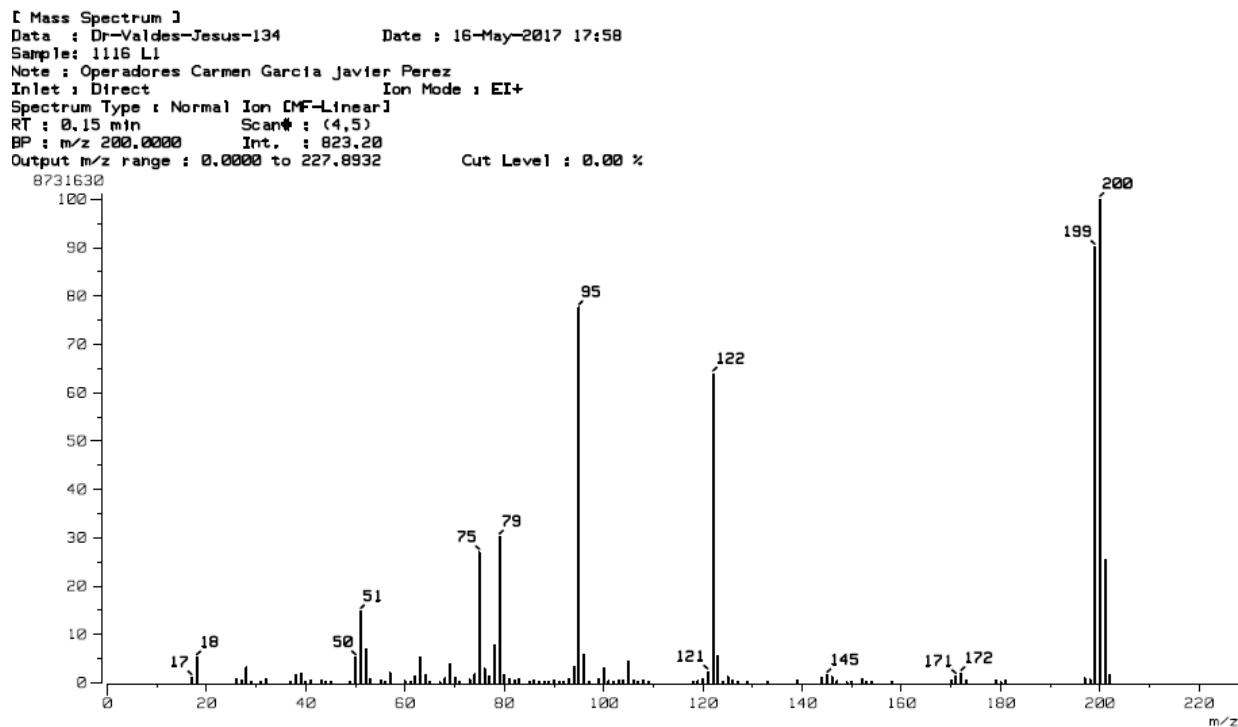
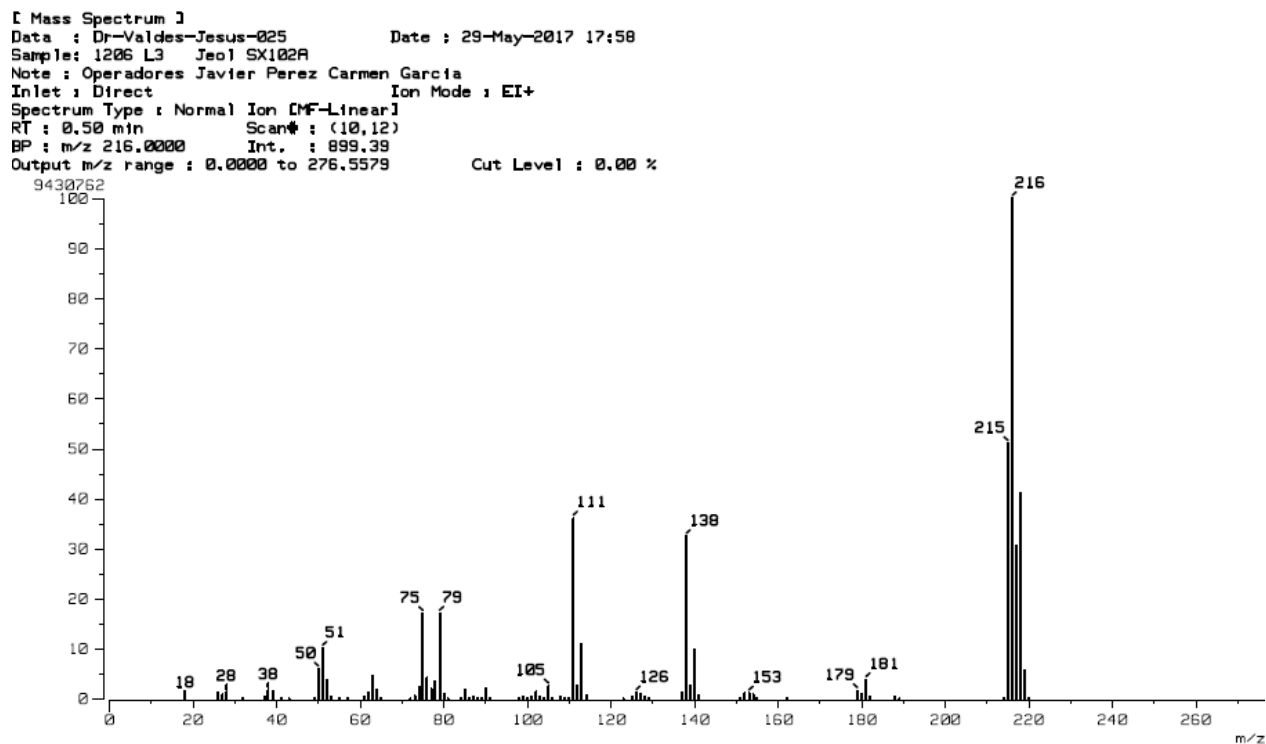


**Espectro de Infrarrojo 2.** Ligante 4-cloro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante **L2**).



**Espectro de Infrarrojo 3. Ligante 4-bromo-N-(4-piridilmetilén)-anilina (Ligante L3).****Espectro de Infrarrojo 4. Ligante 4-yodo-N-(4-piridilmetilén)-anilina (Ligante L4).**

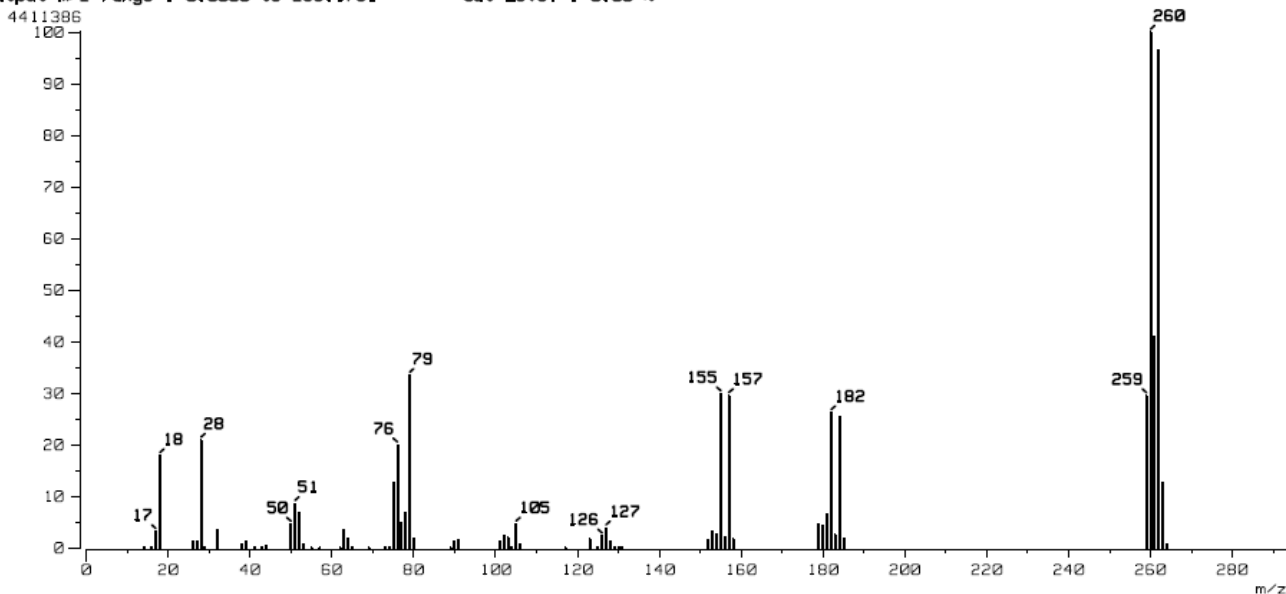
## 10.1.2. ESPECTROMETRÍA DE MASAS. BAJA RESOLUCIÓN

Espectrograma de masas 1. Ligante 4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante **L1**).Espectrograma de masas 2. Ligante 4-cloro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante **L2**).



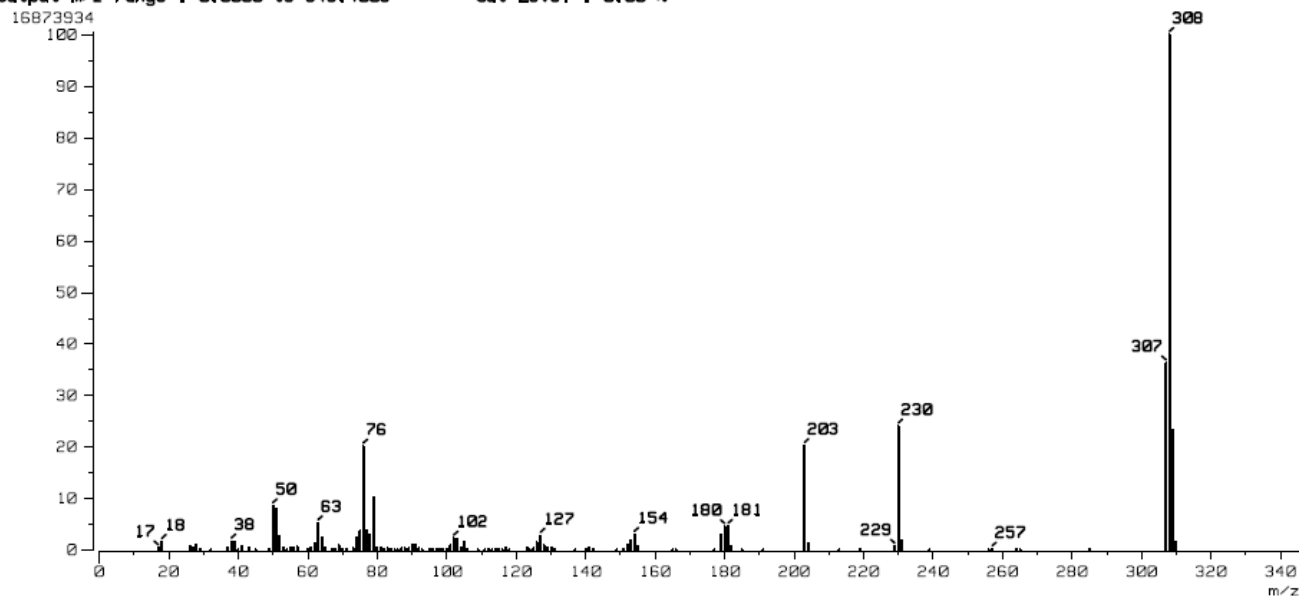
### Espectrograma de masas 3. Ligante 4-bromo-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante L3).

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Valdes-Jesus-123 Date : 04-Aug-2017 12:56  
Sample: 1687 L2 Jeol SX102A  
Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.40 min Scan# : (8,11)  
BP : m/z 260.0000 Int. : 419.49  
Output m/z range : 0.0000 to 293.1751 Cut Level : 0.00 %



### Espectrograma de masas 4. Ligante 4-yodo-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante L4).

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Valdes-Jesus-018 Date : 01-Jun-2017 12:37  
Sample: 1267 L4 Jeol SX102A  
Note : Operadores Javier Perez Carmen Garcia  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.30 min Scan# : (6,8)  
BP : m/z 308.0000 Int. : 1599.98  
Output m/z range : 0.0000 to 345.4006 Cut Level : 0.00 %





## 10.1.3. ESPECTROMETRÍA DE MASAS. ALTA RESOLUCIÓN. MASA EXACTA

## Espectrograma de masas 5. Ligante 4-cloro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante L2).

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Data:2021 L3

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

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[1.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.0)

Acquired:9/24/2018 12:31:23 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal Peg 600

Created:9/25/2018 12:38:30 PM

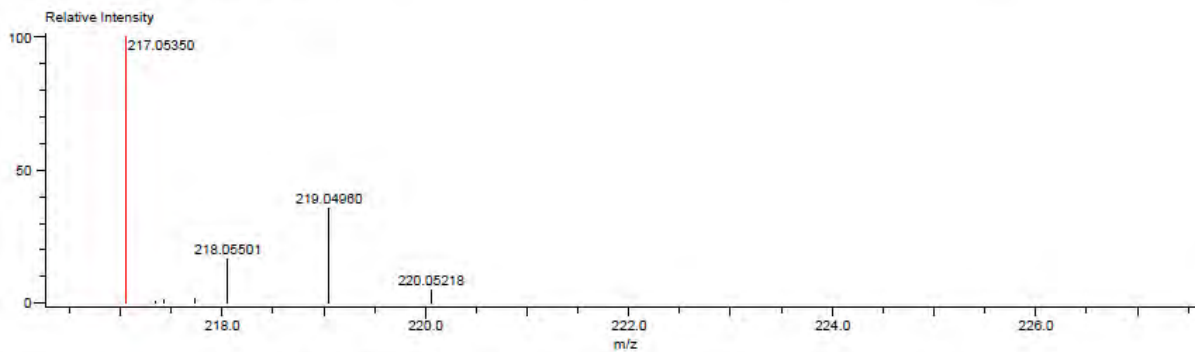
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:1.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

Element:<sup>12</sup>C:1 .. 25, <sup>1</sup>H:1 .. 29, <sup>35</sup>Cl:0 .. 1, <sup>14</sup>N:0 .. 3



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
217.05350	2122734.13	217.05325	0.25	1.16	<sup>12</sup> C <sub>12</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub>	8.5

## Espectrograma de masas 6. Ligante 4-bromo-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante L3).

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Data:214 L2

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

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.9...

Acquired:2/7/2018 3:15:33 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal Peg 600

Created:2/12/2018 8:34:23 AM

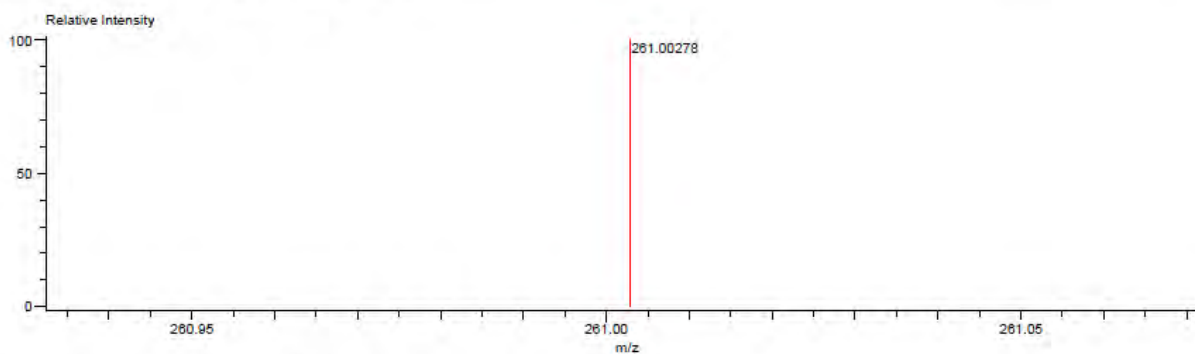
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 17.0 (Fraction:Both)

Element:<sup>12</sup>C:0 .. 12, <sup>1</sup>H:0 .. 61, <sup>79</sup>Br:0 .. 1, <sup>81</sup>Br:0 .. 1, <sup>14</sup>N:0 .. 2



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
261.00278	6029.38	261.00274	0.05	0.18	<sup>12</sup> C <sub>12</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>79</sup> Br <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub>	8.5



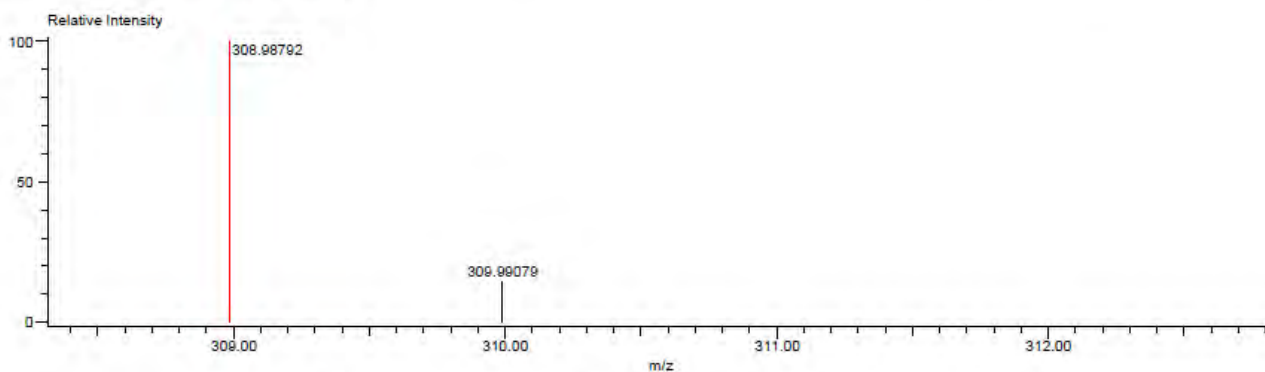
## Espectrograma de masas 7. Ligante 4-yodo-N-(4-piridilmetilen)-anilina (Ligante **L4**).

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Data:2439 L4-  
Sample Name:Dr. Valdes Jesus /operador: Carne Garcia-Javier Perez  
Description:  
Ionization Mode:ESI+  
History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[1.0%];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average...

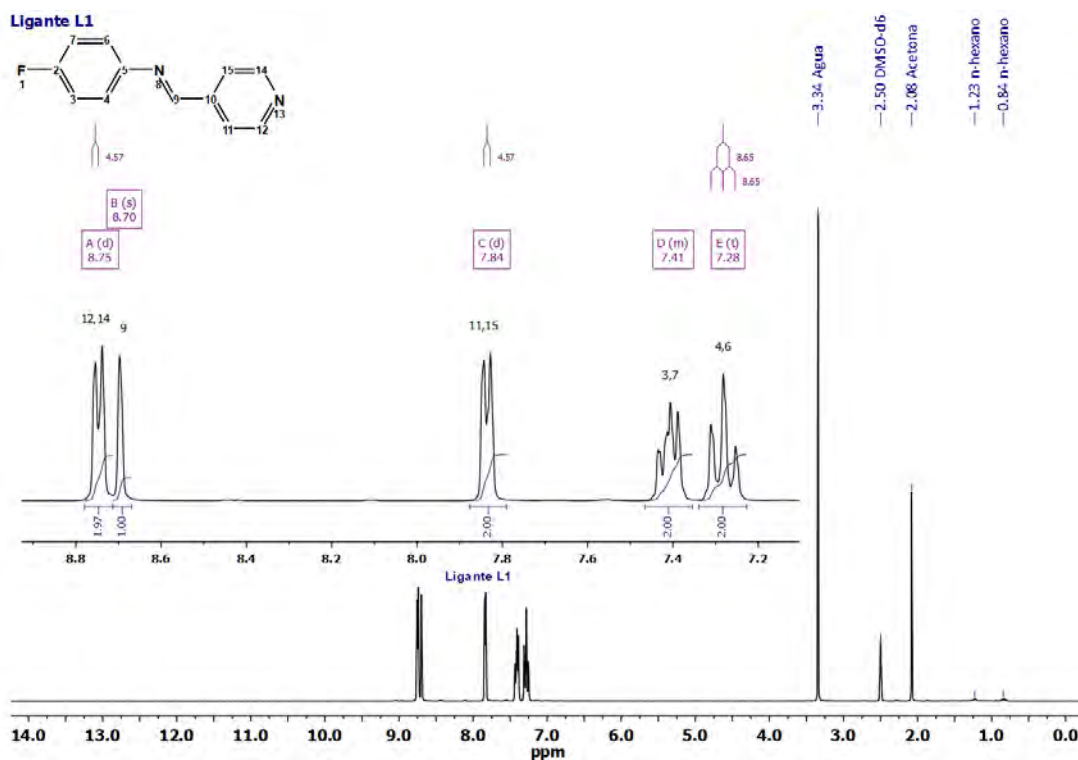
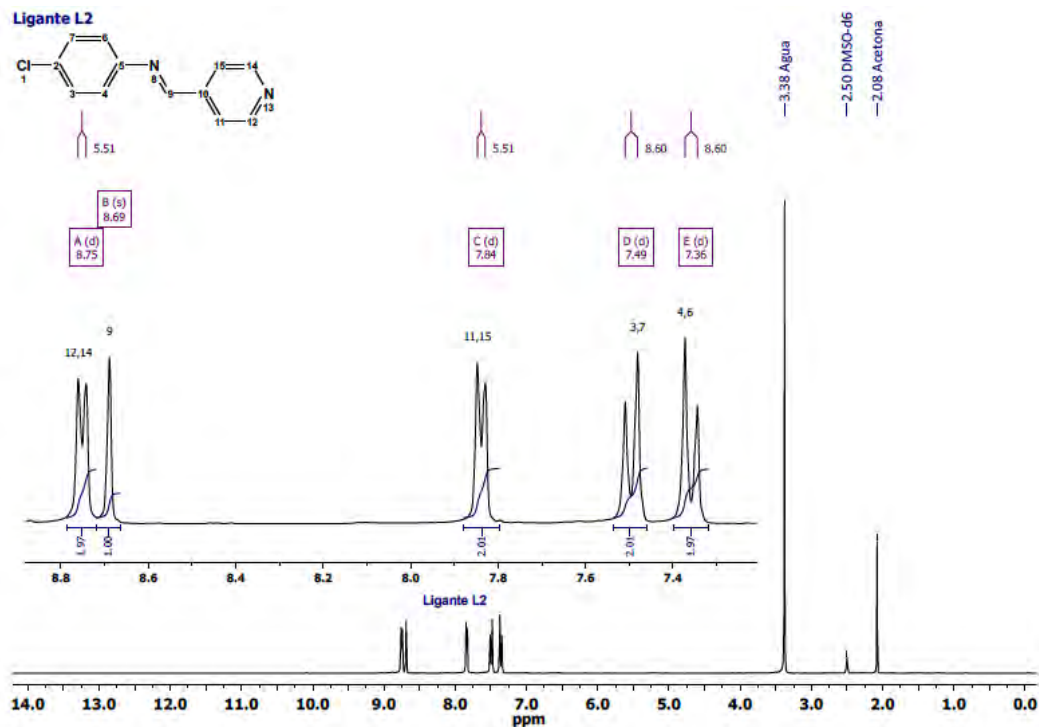
Acquired:11/16/2018 7:39:37 AM  
Operator:AccuTOF  
Mass Calibration data:Cal Peg 600  
Created:11/20/2018 4:31:00 PM  
Created by:AccuTOF

Charge number:1  
Element:<sup>12</sup>C:1 .. 17, <sup>1</sup>H:1 .. 17, <sup>17</sup>O:0 .. 3, <sup>14</sup>N:0 .. 2  
Tolerance:5.00(mmu)  
Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

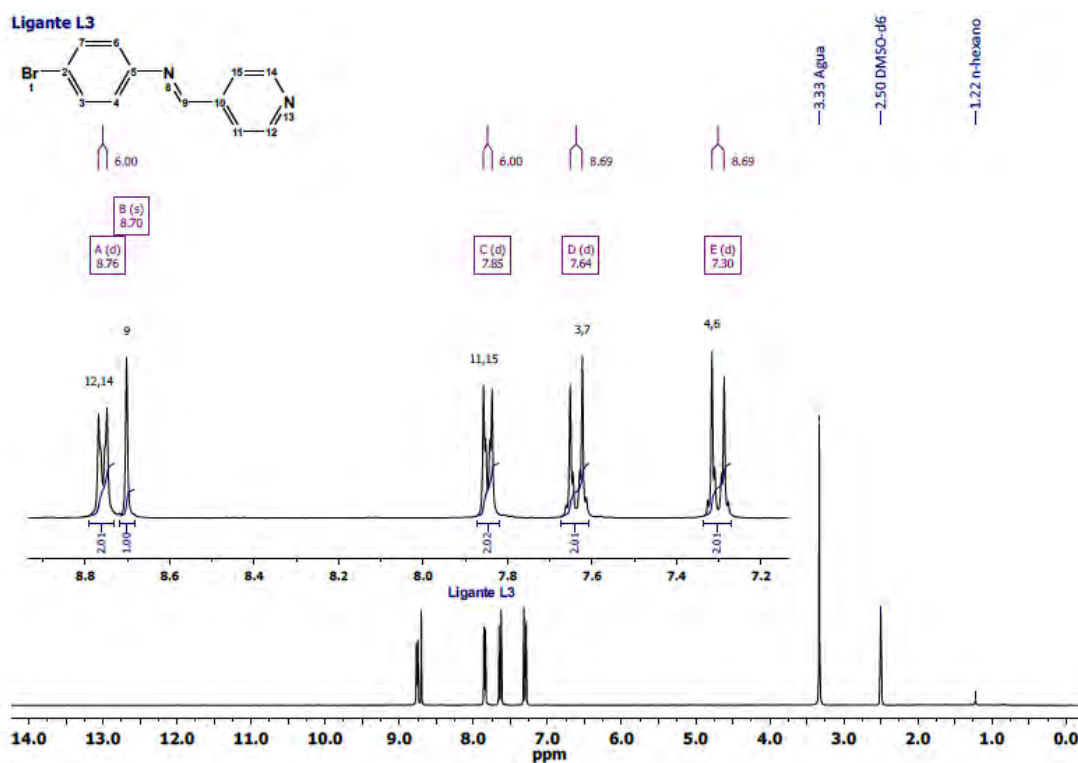


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
308.98792	237682.29	308.98887	-0.94	-3.05	<sup>12</sup> C <sub>12</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>127</sup> I, <sup>14</sup> N <sub>2</sub>	8.5

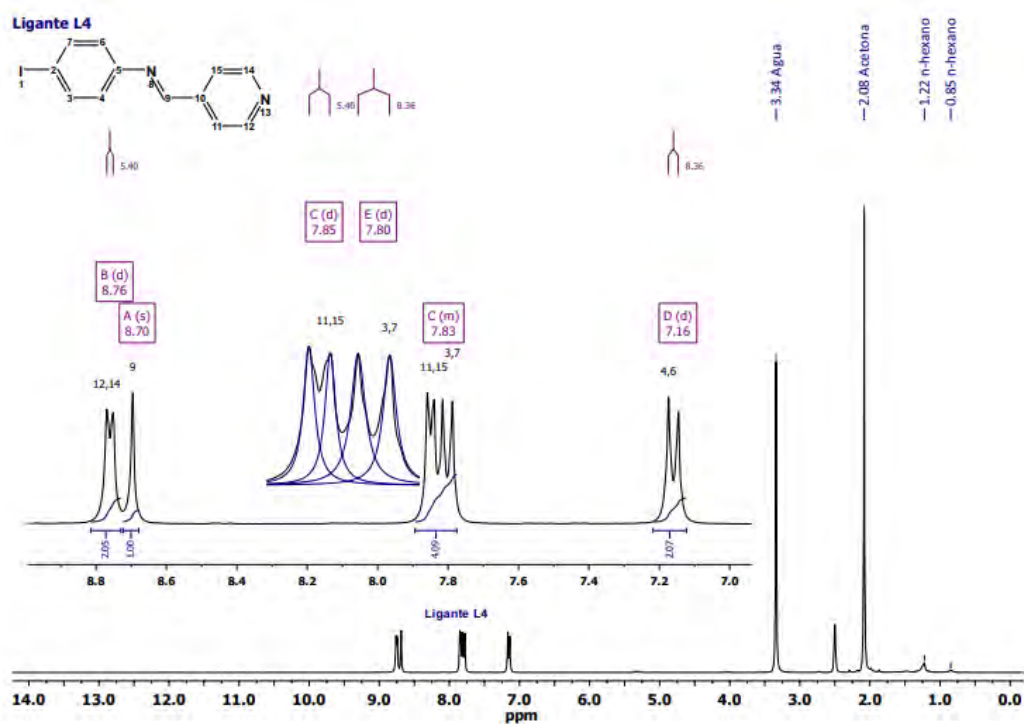


10.1.4. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN ( $^1\text{H}$ )**Espectro 1.** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ). Ligante 4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L1**).**Espectro 2.** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ). Ligante 4-cloro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L2**).

**Espectro 3.** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ). Ligante 4-bromo-N-(4-piridilmetileno)-anilina (ligante **L3**).

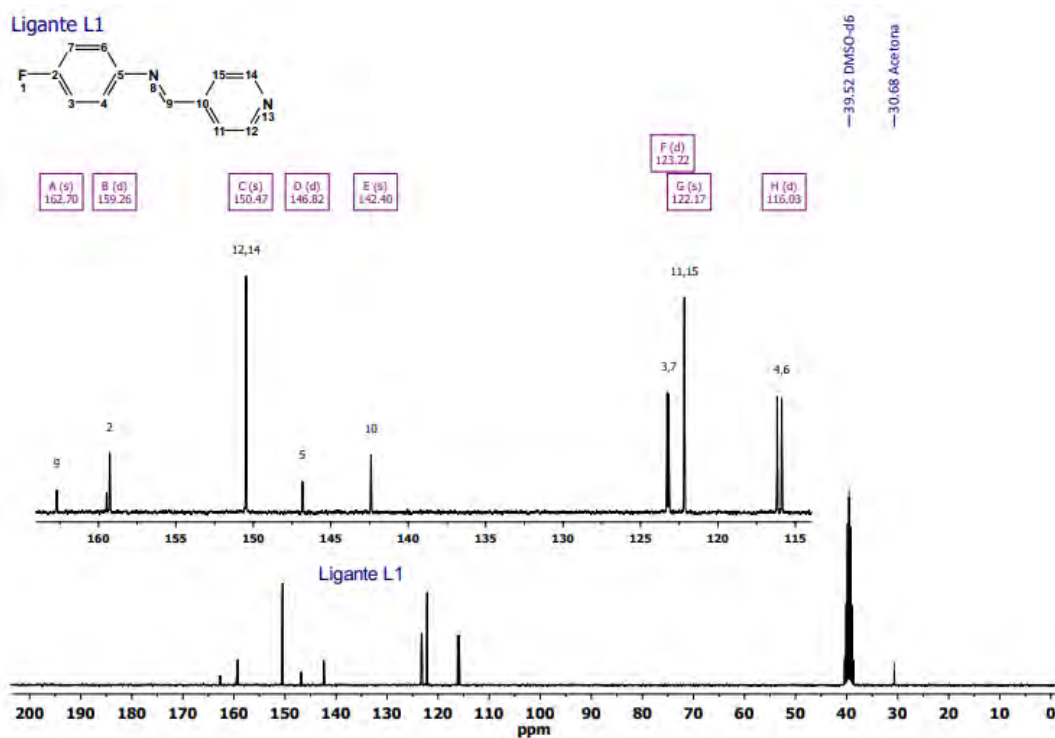


**Espectro 4.** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ). Ligante 4-yodo-N-(4-piridilmetileno)-anilina (ligante **L4**).

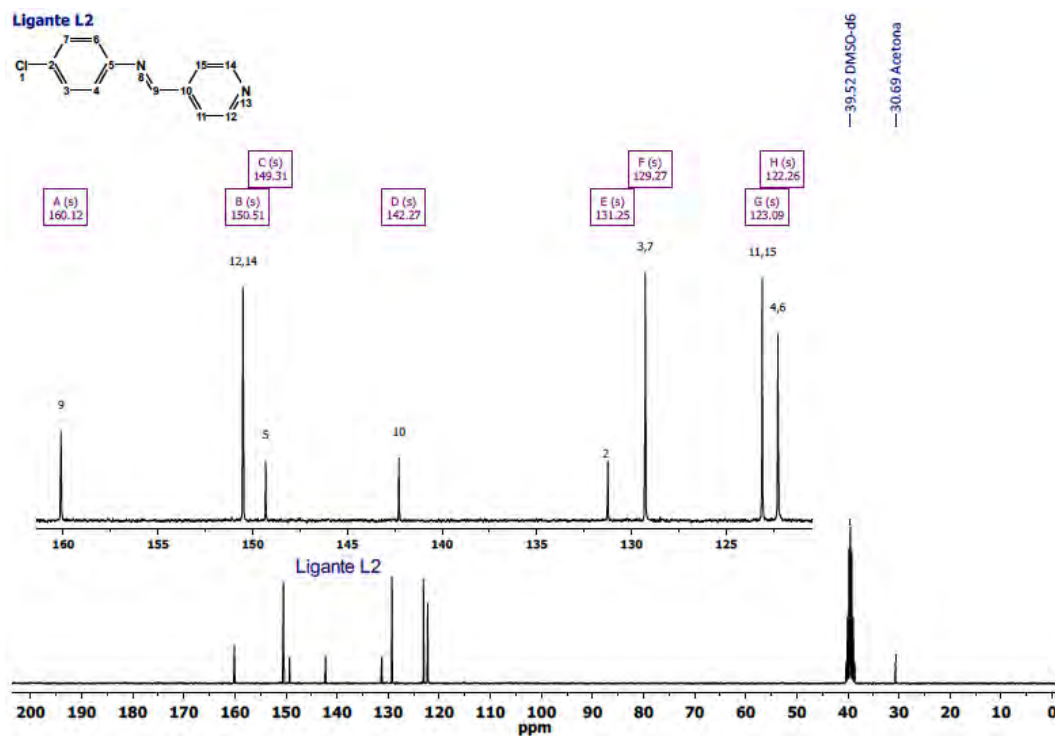


10.1.5. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO ( $^{13}\text{C}$ )

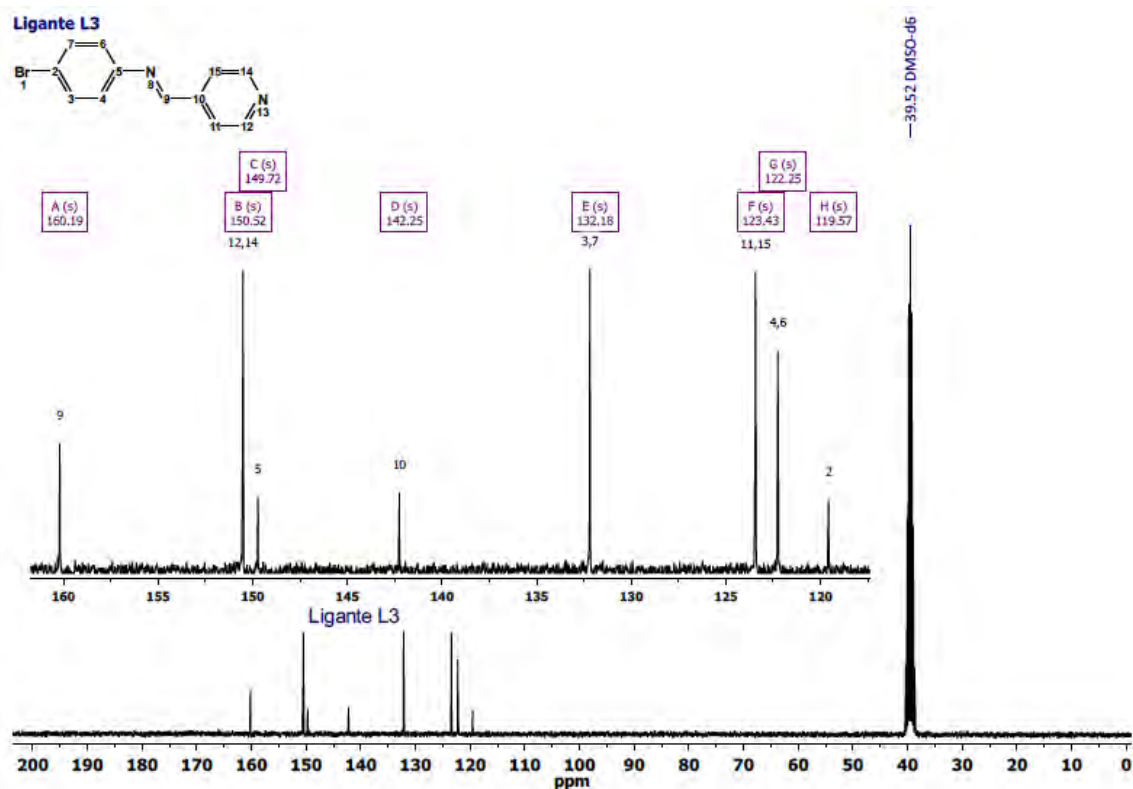
**Espectro 5.** RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ). Ligante 4-fluoro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L1**).



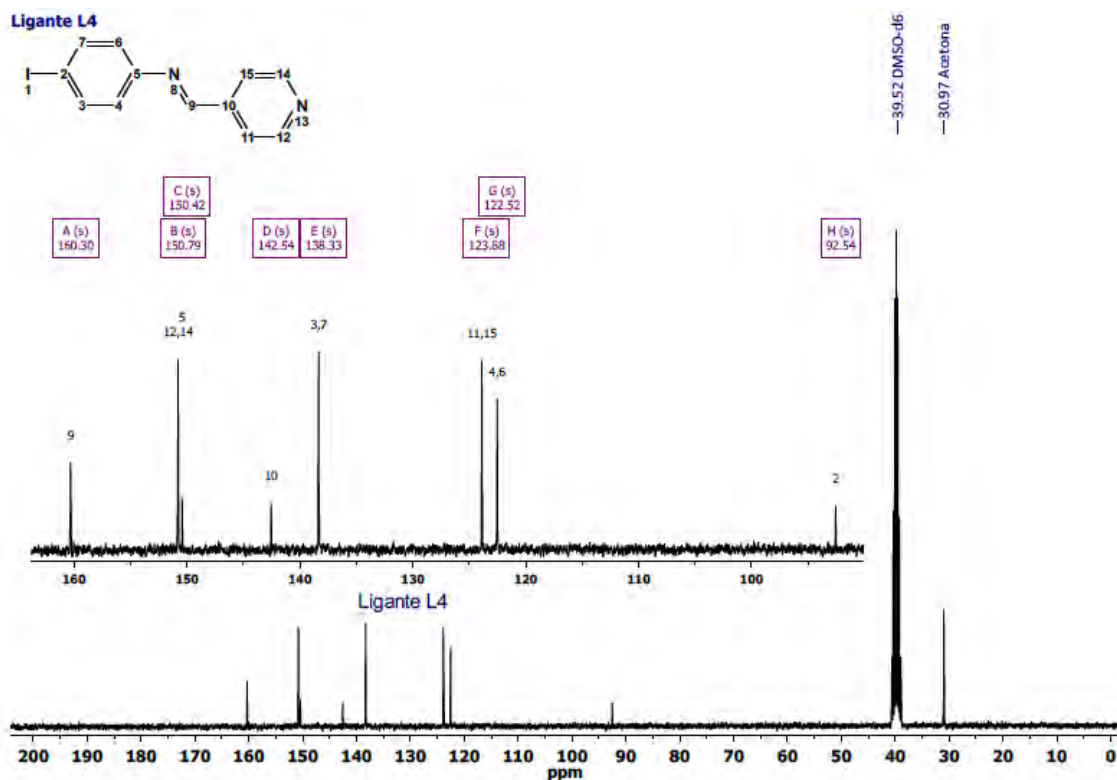
**Espectro 6.** RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ). Ligante 4-cloro-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L2**).



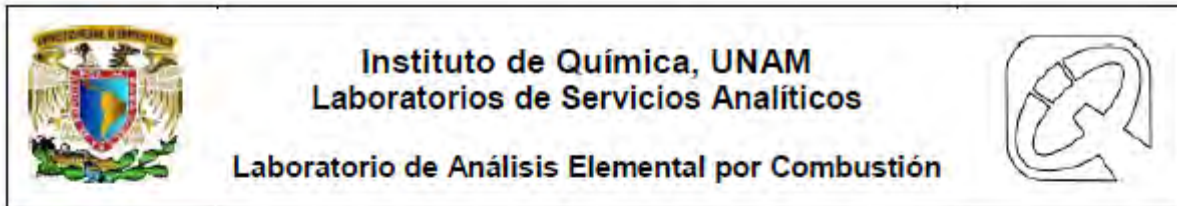
**Espectro 7.** RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ). Ligante 4-bromo-N-(4-piridilmetileno)-anilina (ligante **L3**).



**Espectro 8.** RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ). Ligante 4-yodo-N-(4-piridilmetileno)-anilina (ligante **L4**).



## 10.1.6. ANÁLISIS ELEMENTAL POR COMBUSTIÓN

**Análisis Elemental 1.** Ligante 4-cloro-N-(4-piridilmetileno)-anilina (ligante **L2**).

## INFORME DE ANÁLISIS

Investigador solicitante: Dr. Jesús Valdés M.

Estudiante: Mónica Hernández V.

No. de registro	Clave de la muestra	Valor	N [%]	C [%]	H [%]	S [%]	Fecha de análisis
444	L3	Teórico	12.93	66.52	4.19	—	16-10-2018
		Exp	12.79	66.25	4.20	—	

**Equipos:**

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

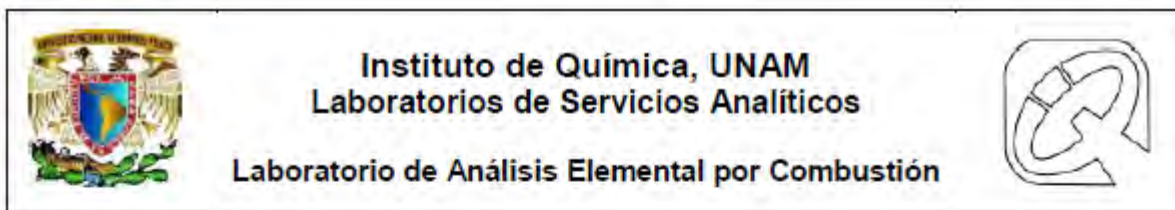
Microbalanza, marca Mettler Toledo, modelo XP6.

**Control de calidad:**

Se utilizó el material de referencia metionina como estándar de verificación, marca Thermo Scientific con número de certificado 237031. El promedio de los valores obtenidos es: N = 9.15 %, C = 40.24 %, H = 7.39 % y S = 21.68 %. Los valores certificados son: N = 9.35 %, C = 40.25 %, H = 7.43 % y S = 21.49 %.

**Responsable de los análisis y el informe de resultados:** Q. *María de la Paz Orta Pérez*

**Fecha de informe:** 17 de octubre de 2018.

**Análisis Elemental 2.** Ligante 4-bromo-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L3**).

Instituto de Química, UNAM  
Laboratorios de Servicios Analíticos

Laboratorio de Análisis Elemental por Combustión

**INFORME DE ANÁLISIS**

Investigador solicitante: Dr. Jesús Valdés M.

Estudiante: Mónica Hernández V.

No. de registro	Clave de la muestra	Valor	N [%]	C [%]	H [%]	S [%]	Fecha de análisis
344	L2	Teórico	10.73	55.20	3.47	—	14-09-2018
		Exp	10.23	55.08	3.24	—	

**Equipos:**

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

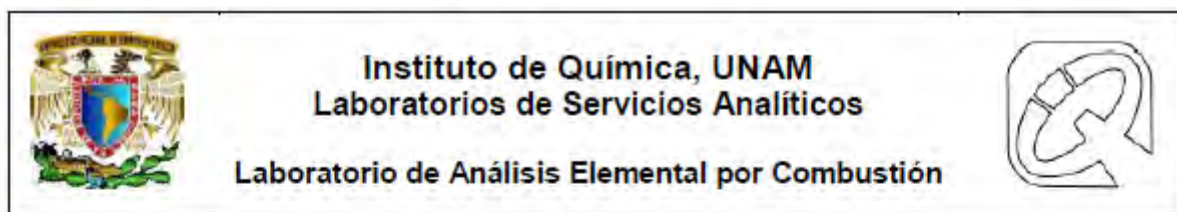
Microbalanza, marca Mettler Toledo, modelo XP6.

**Control de calidad:**

Se utilizó el material de referencia metionina como estándar de verificación, marca Thermo Scientific con número de certificado 237031. El promedio de los valores obtenidos es: N = 9.35 %, C = 40.41 %, H = 7.49 % y S = 21.56 %. Los valores certificados son: N = 9.35 %, C = 40.25 %, H = 7.43 % y S = 21.49 %.

**Responsable de los análisis y el informe de resultados:** Q. *María de la Paz Orta Pérez*

**Fecha de informe:** 24 de septiembre de 2018.

**Análisis Elemental 3.** Ligante 4-yodo-N-(4-piridilmetileno)-anilina (ligante **L4**).**INFORME DE ANÁLISIS**

Investigador solicitante: Dr. Jesús Valdés M.

Estudiante: Mónica Hernández V.

No. de registro	Clave de la muestra	Valor	N [%]	C [%]	H [%]	S [%]	Fecha de análisis
569	L4	Teórico	9.09	46.78	2.94	—	29-11-2018
		Exp	8.61	46.63	2.95	—	

**Equipos:**

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

Microbalanza, marca Mettler Toledo, modelo XP6.

**Equipos:**

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

Microbalanza, marca Mettler Toledo, modelo XP6.

**Control de calidad:**

Se utilizó el material de referencia metionina como estándar de verificación, marca Thermo Scientific con número de certificado 237031. El promedio de los valores obtenidos es: N = 9.26 %, C = 40.28 %, H = 7.40 % y S = 21.40 %. Los valores certificados son: N = 9.35 %, C = 40.25 %, H = 7.43 % y S = 21.49 %.

**Responsable de los análisis y el informe de resultados:** Q. María de la Paz Orta Pérez

**Fecha de informe:** 30 de noviembre de 2018.



## 10.1.7. DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

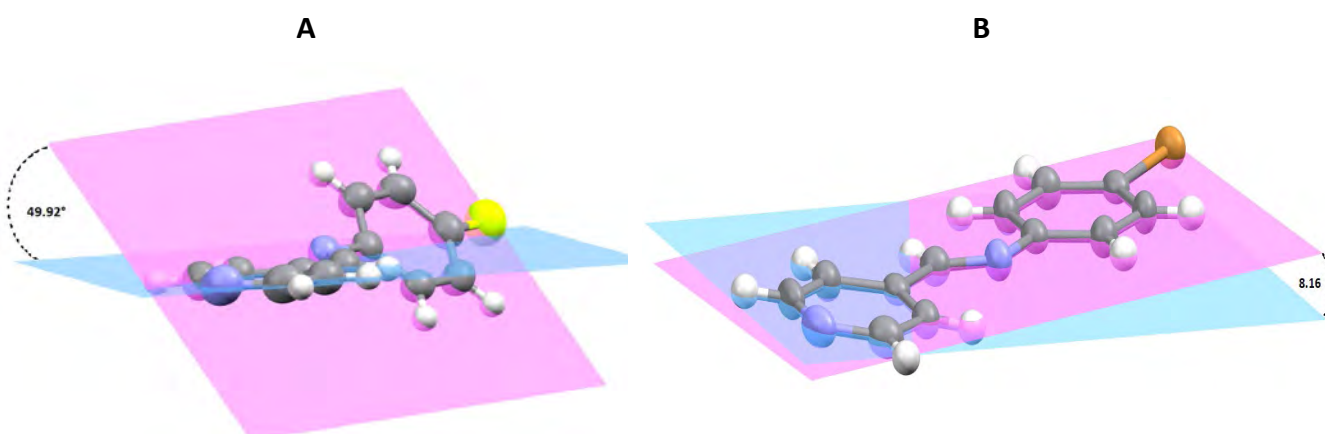
**Tabla 22.** Datos cristalográficos del Ligante 4-bromo-N-(4-piridilmetilen)-anilina (ligante **L3**).

Código de identificación	289VMJ17	
Fórmula empírica	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> Br N <sub>2</sub>	
Peso fórmula	261.12	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21/c	
Dimensiones celda unitaria	a = 11.2042(13) Å b = 7.4187(9) Å c = 12.9906(15) Å	α = 90° β = 102.724(3)° γ = 90°
Volumen	1053.3(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.647 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	3.867 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	520	
Tamaño del cristal	0.347 x 0.332 x 0.294 mm <sup>3</sup>	
Rango teta para la colección de datos	3.182 a 25.287°	
Rangos de índice	-13 ≤ h ≤ 13, -8 ≤ k ≤ 8, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflecciones colectadas	7914	
Corrección de absorción	Semi-empírica from equivalents	
Transmisión max. y min.	0.7452 and 0.6441	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	
Datos / restricciones / parámetros	1888 / 0 / 137	
Buen ajuste en F <sup>2</sup>	1.032	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0311, wR <sub>2</sub> = 0.0837	
Índices R (todos los datos)	R <sub>1</sub> = 0.0368, wR <sub>2</sub> = 0.0873	
Coefficiente de extinción	0.0167(18)	
Mayor diferencia pico y agujero	0.359 and -0.377 e.Å <sup>-3</sup>	



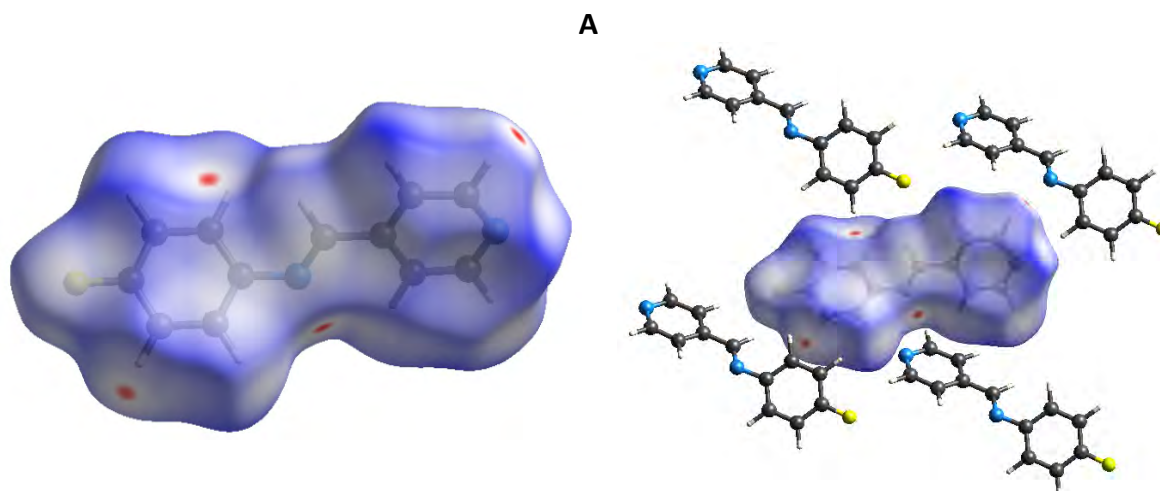
### - Planaridad ligantes *L1* y *L3*

En la **Figura 128** se puede observar que las moléculas de ligante *L1* y ligante *L3* no son totalmente planas. El anillo halogenado se encuentra fuera del plano del anillo de piridina. La planaridad de la piridina se extiende hasta la imina y después se rompe, esto podría deberse a que en el grupo imina el par de electrones libre presente en el átomo de nitrógeno puede encontrarse fuera del plano definido por los átomos C(4)-C(7)=N(2), por lo que es común que el sustituyente del nitrógeno se encuentre formando un ángulo distinto de cero respecto a este plano [3].

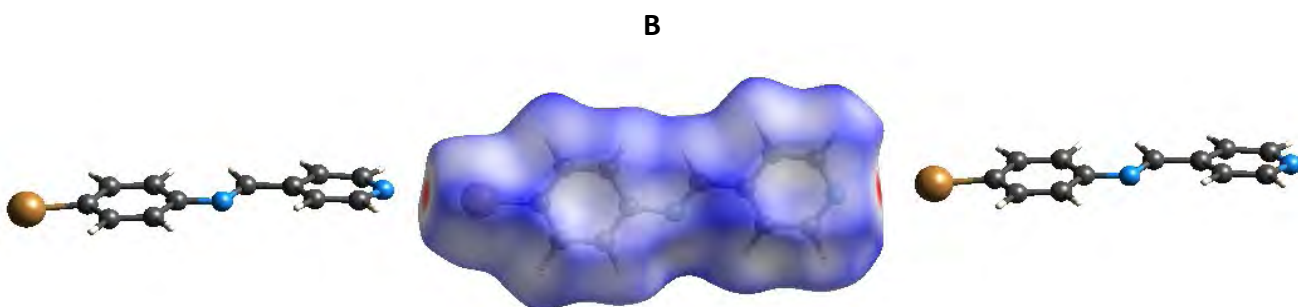


**Figura 128.** Ángulos entre anillos aromáticos. A: Ligante *L1*, B: Ligante *L3*.

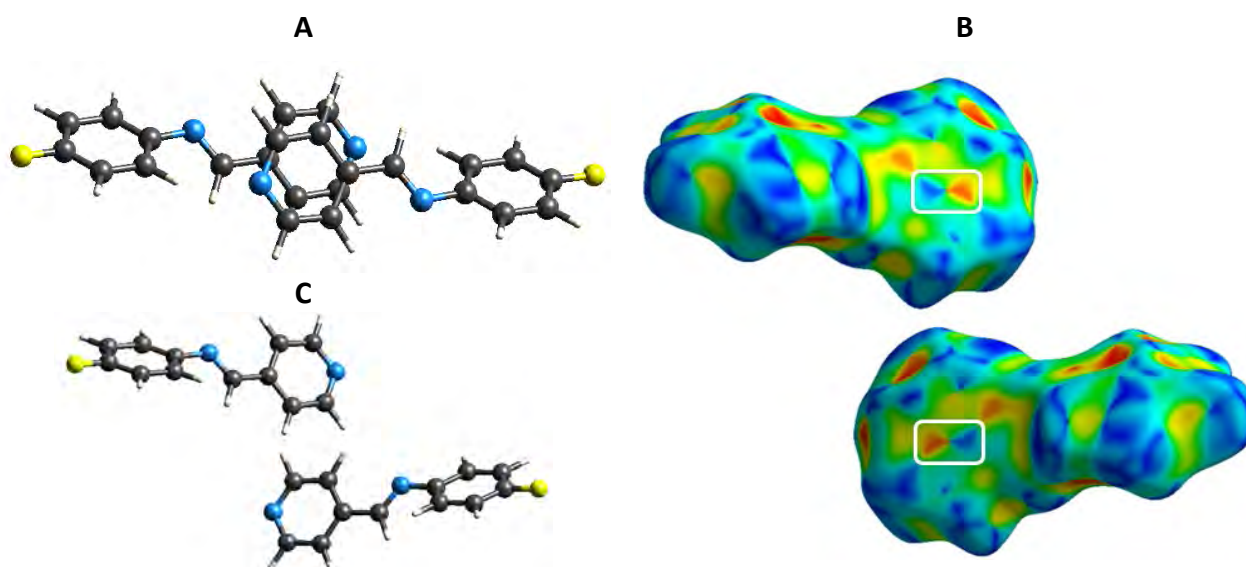
### 10.1.8. SUPERFICIES DE HIRSHFELD



**Figura 129.** Superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{\text{norm}}$  del ligante *L1*.



**Figura 130.** Superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{\text{norm}}$  del ligante **L3**.

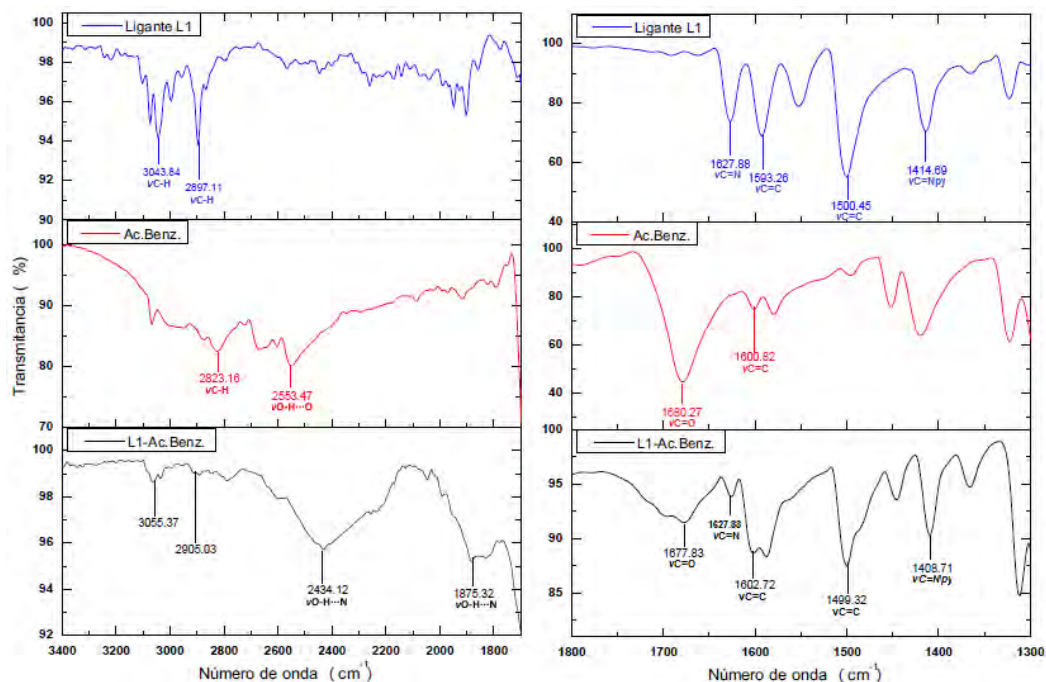


**Figura 131.** Superficies de Hirshfeld mapeada con índices de forma para la interacción cara a cara desplazada en el ligante **L1**.

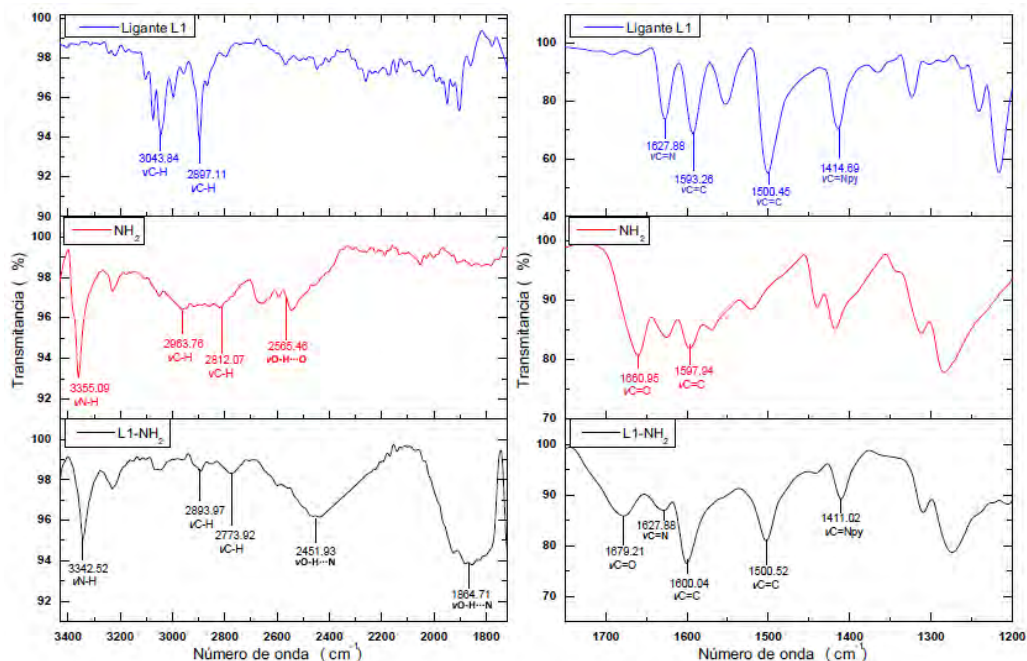
## 10.2. ANEXO II. CARACTERIZACIÓN DE COCRISTALES DE DERIVADOS HALOGENADOS

### 10.2.1. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO

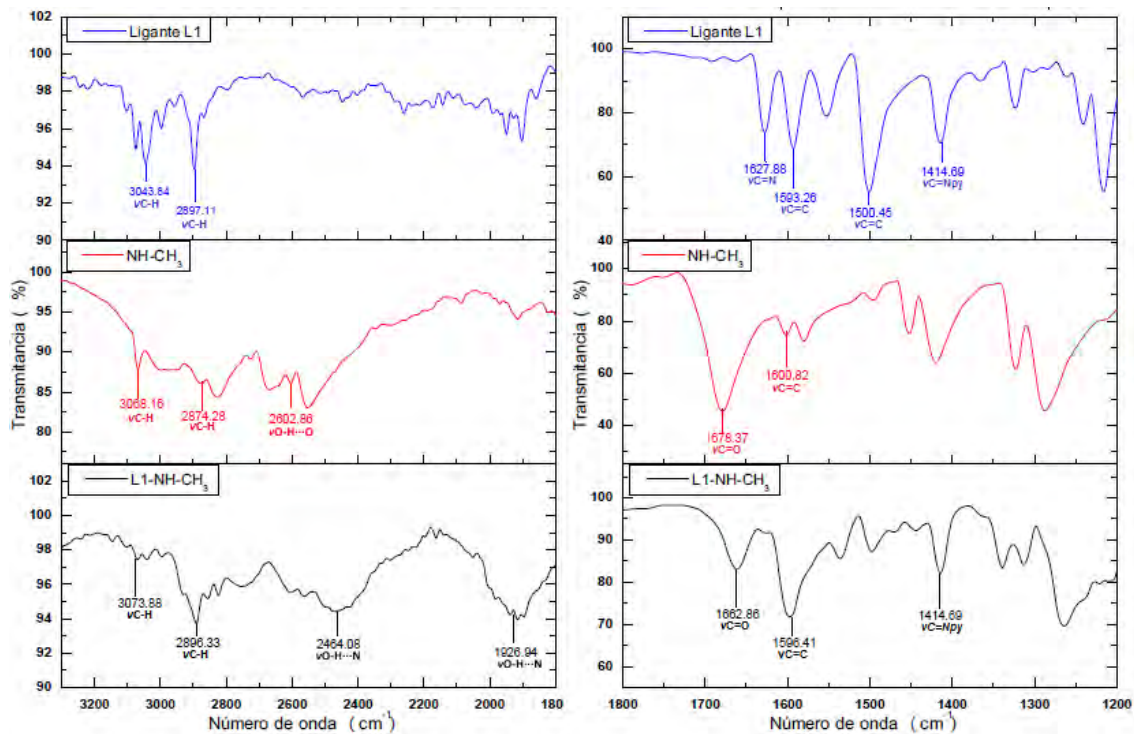
**Espectro de Infrarrojo 5.** Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido benzoico (**Ac.Benz**) y compuesto **L1-Ac.Benz**.



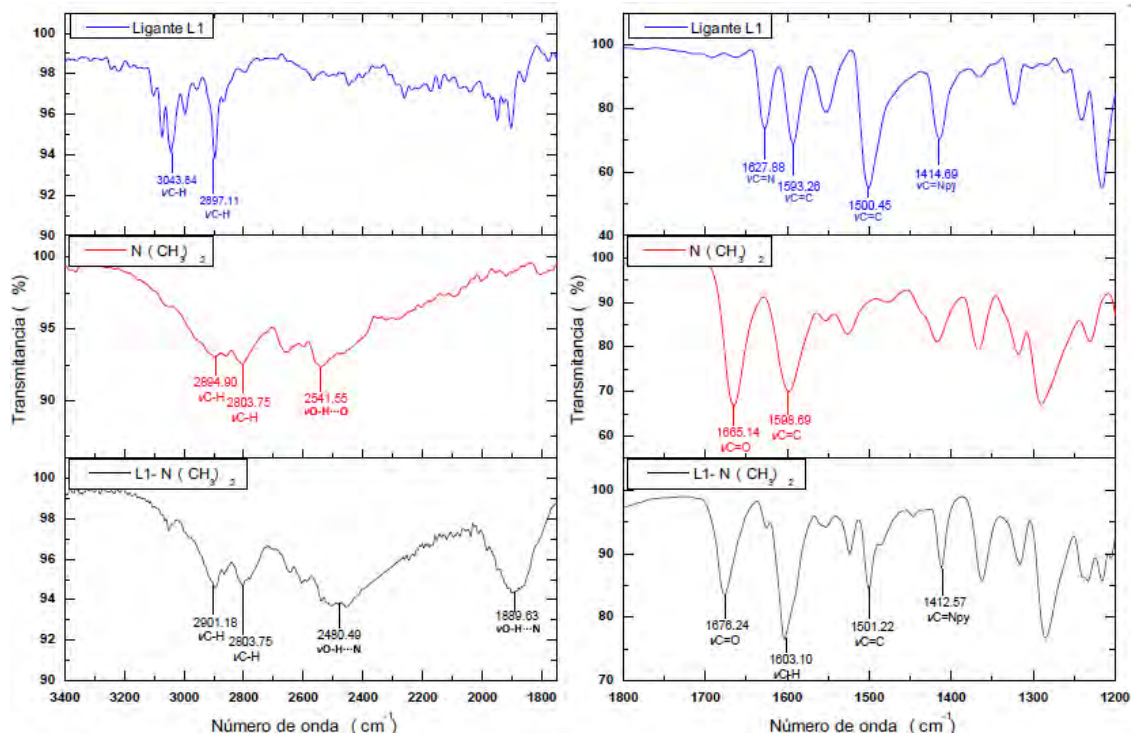
**Espectro de Infrarrojo 6.** Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido 4-aminobenzoico (**NH<sub>2</sub>**) y compuesto **L1-NH<sub>2</sub>**.



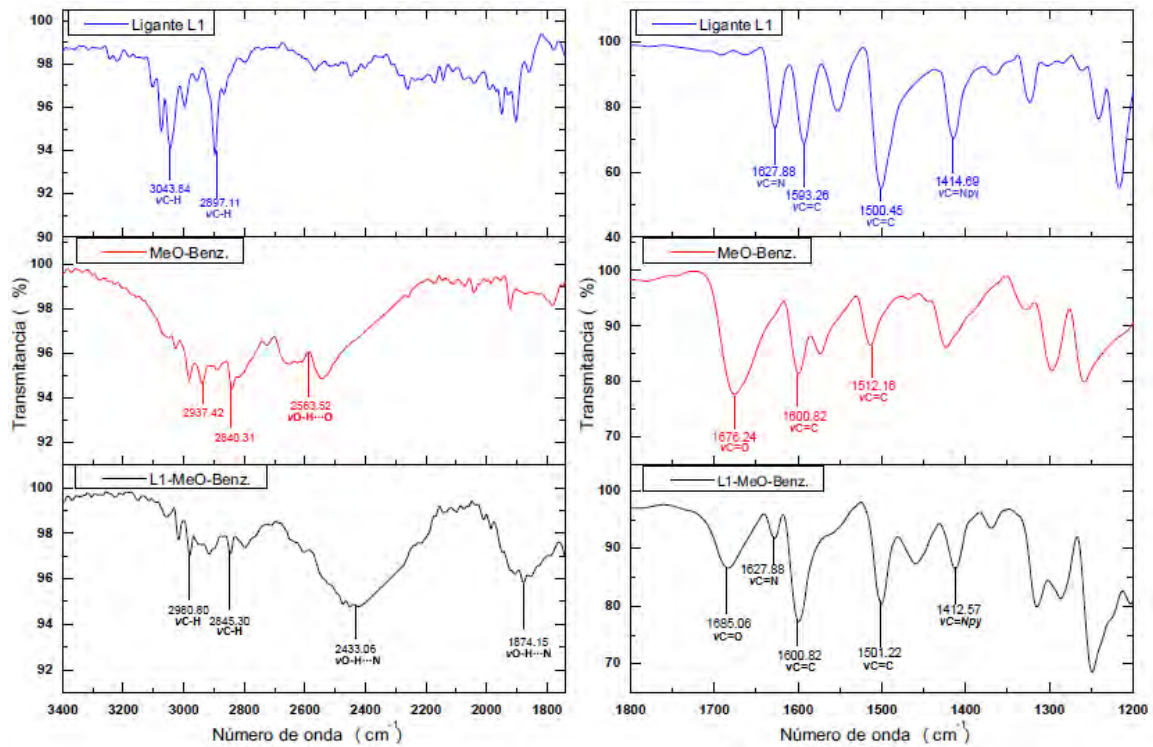
**Espectro de Infrarrojo 7.** Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido 4-metilaminobenzoico (**NH-CH<sub>3</sub>**) y compuesto **L1-NH-CH<sub>3</sub>**.



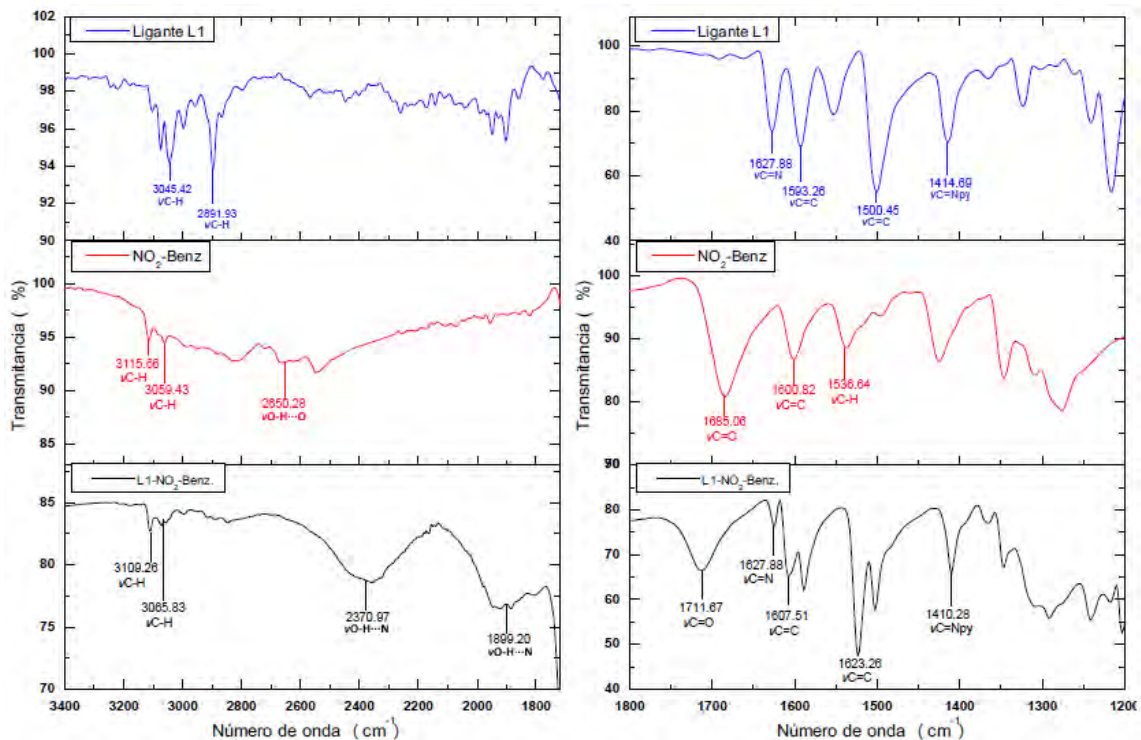
**Espectro de Infrarrojo 8.** Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido 4-dimetilaminobenzoico (**N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**) y compuesto **L1-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**.



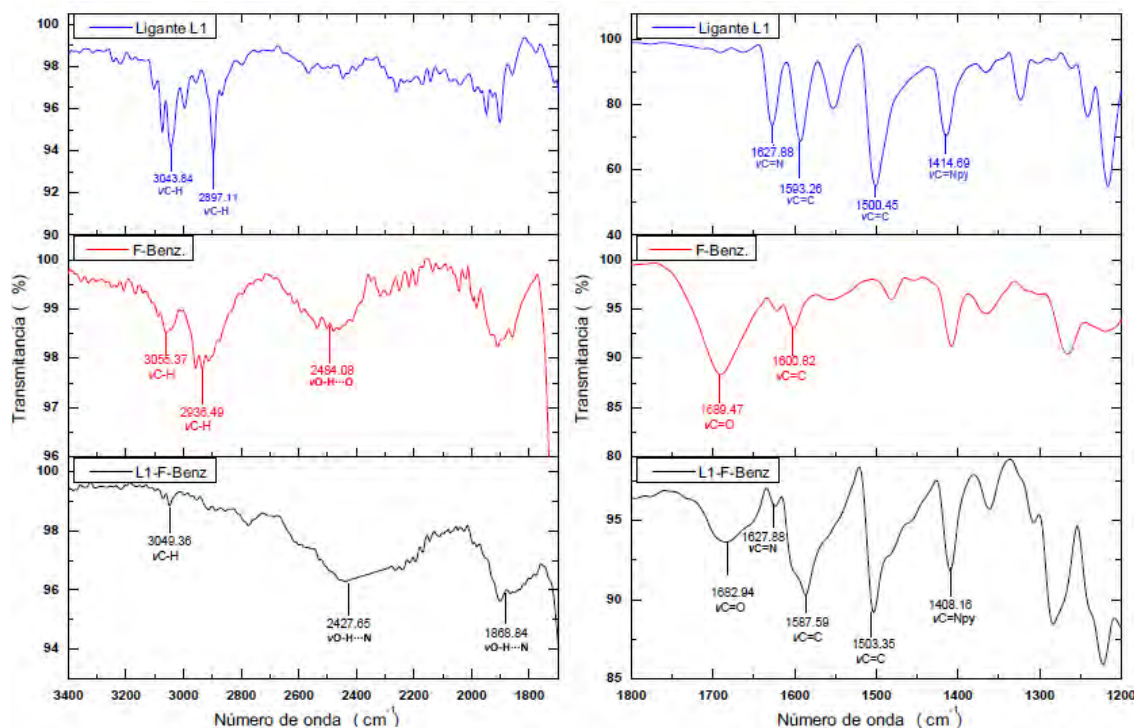
**Espectro de Infrarrojo 9.** Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido 4-metoxibenzoico **MeO-Benz** y compuesto **L1-MeO-Benz**.



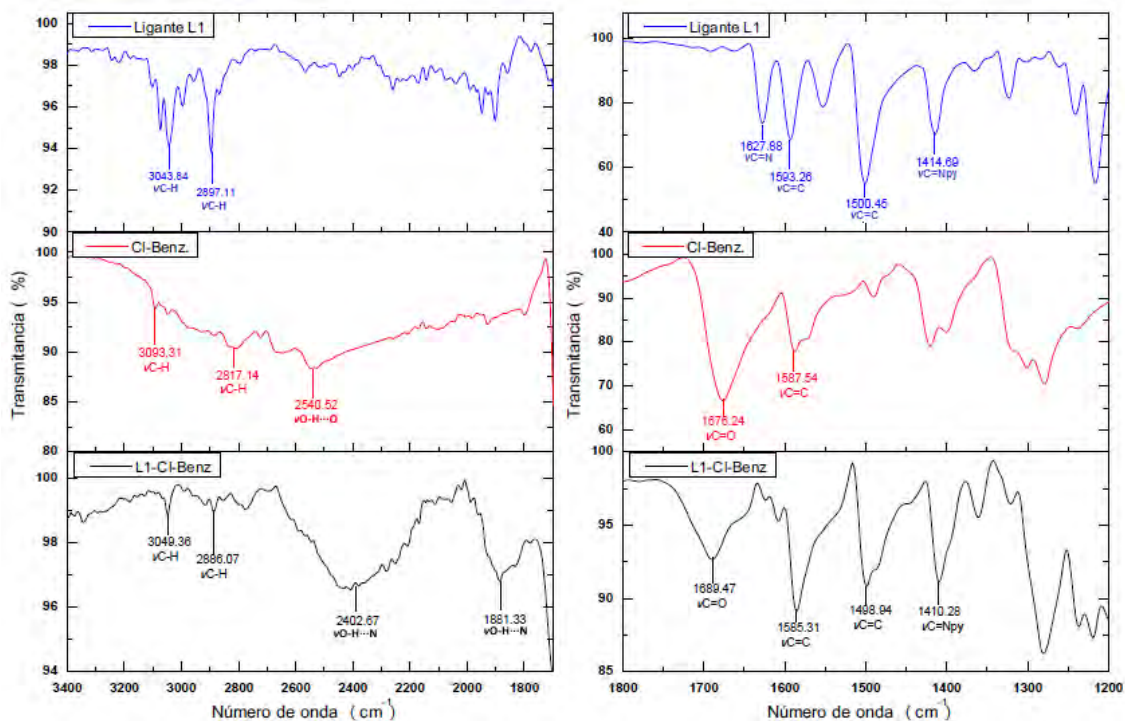
**Espectro de Infrarrojo 10.** Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido 4-nitrobenzoico **NO<sub>2</sub>-Benz** y compuesto **L1-NO<sub>2</sub>-Benz**.



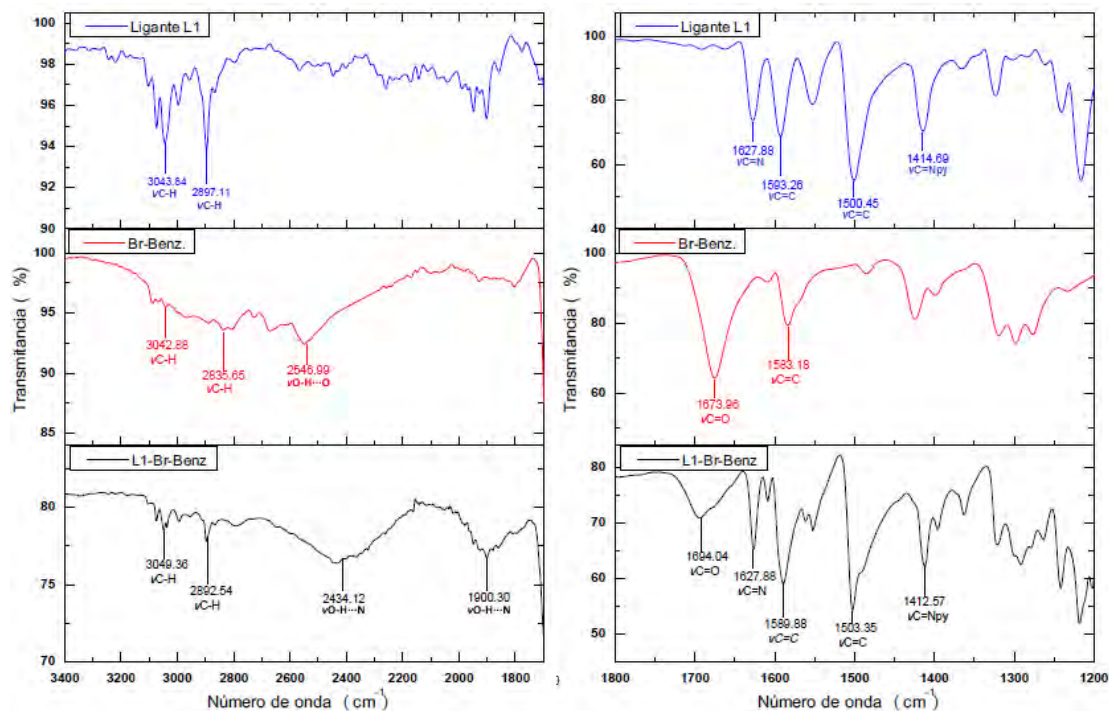
**Espectro de Infrarrojo 11.** Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido 4-fluorobenzoico **F-Benz** y compuesto **L1-F-Benz**.



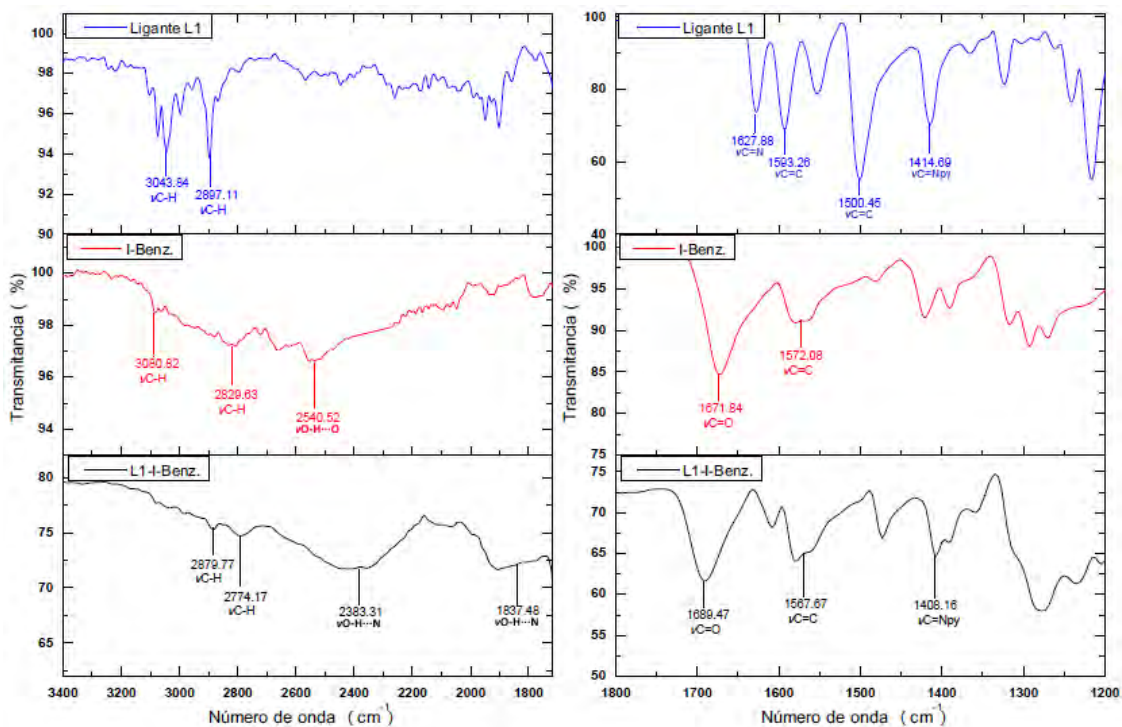
**Espectro de Infrarrojo 12.** Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido 4-clorobenzoico **Cl-Benz** y compuesto **L1-Cl-Benz**.



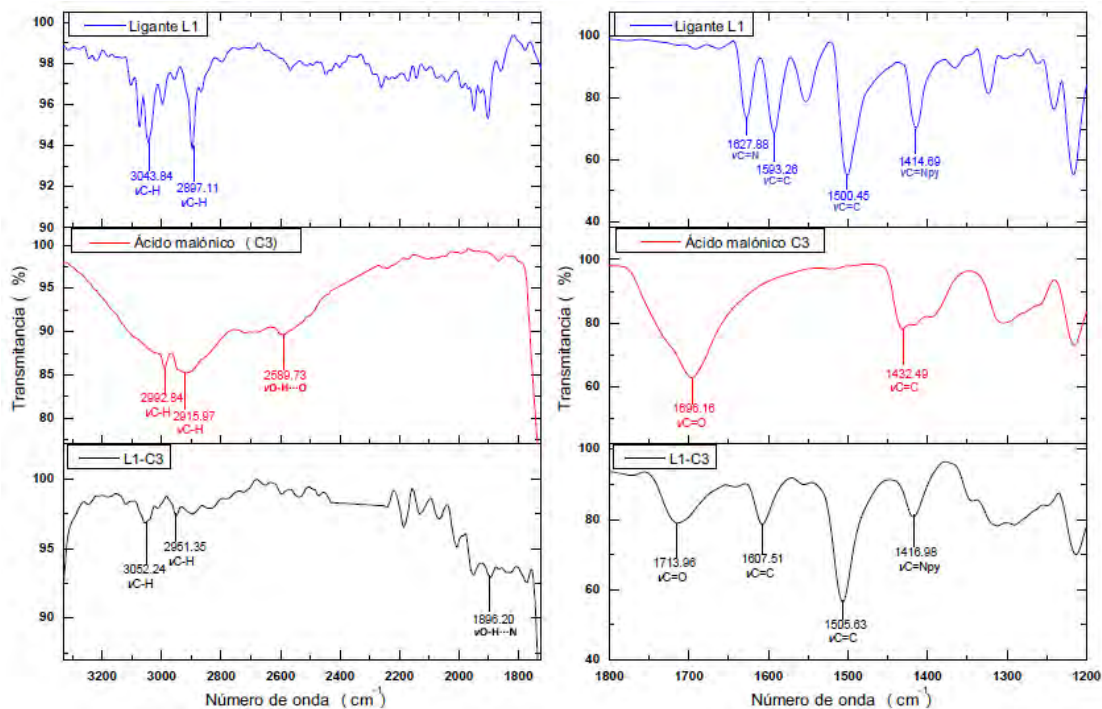
### Espectro de Infrarrojo 13. Comparación espectros de Ligante L1, ácido 4-bromobenzoico *Br-Benz* y compuesto *L1-Br-Benz*.



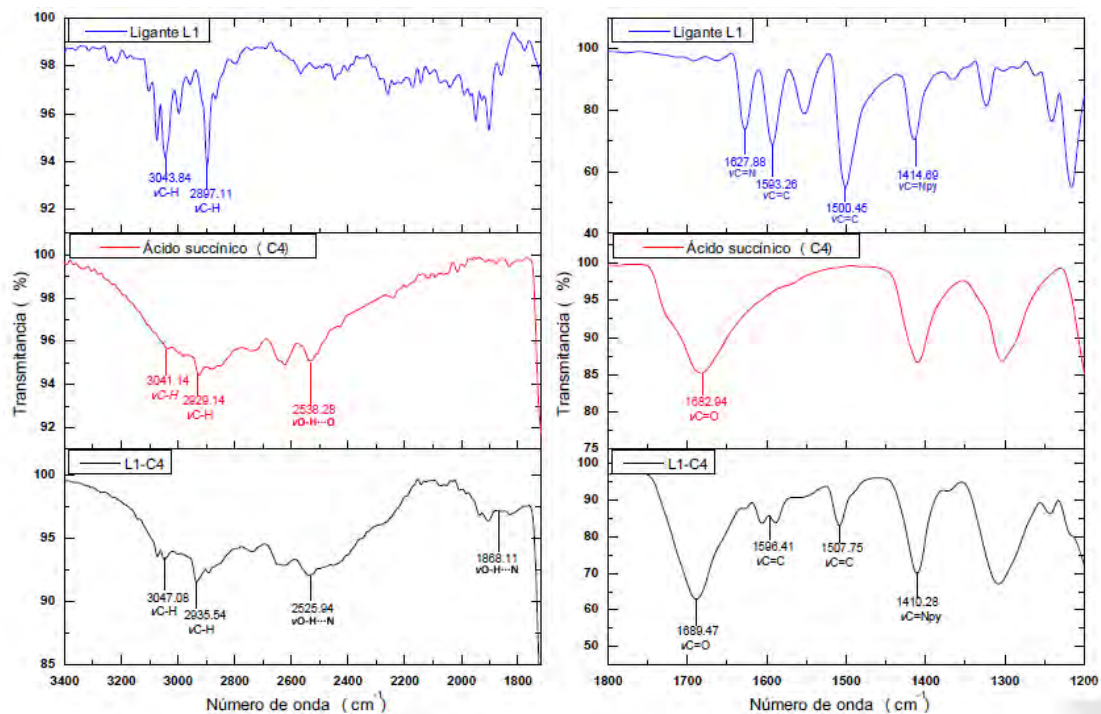
### Espectro de Infrarrojo 14. Comparación espectros de Ligante L1, ácido 4-yodobenzoico *I-Benz* y compuesto *L1-I-Benz*.



### Espectro de Infrarrojo 15. Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido malónico **C3** y compuesto **L1-C3**.

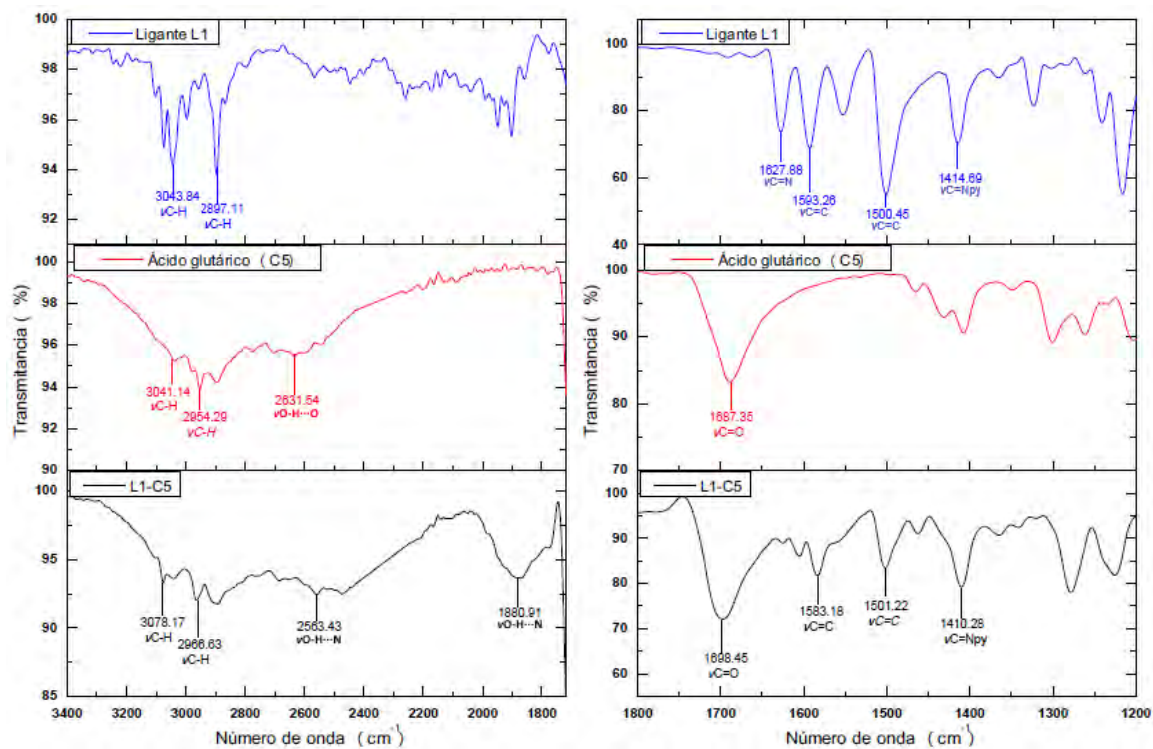


### Espectro de Infrarrojo 16. Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido succínico **C4** y compuesto **L1-C4**.

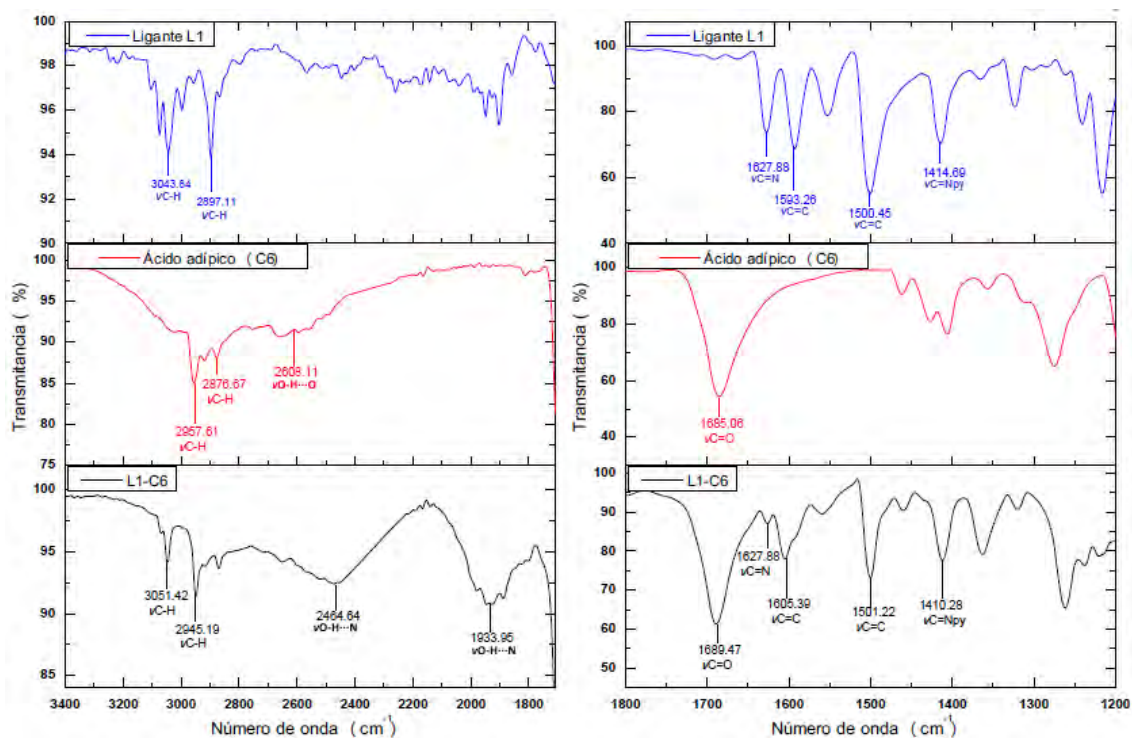


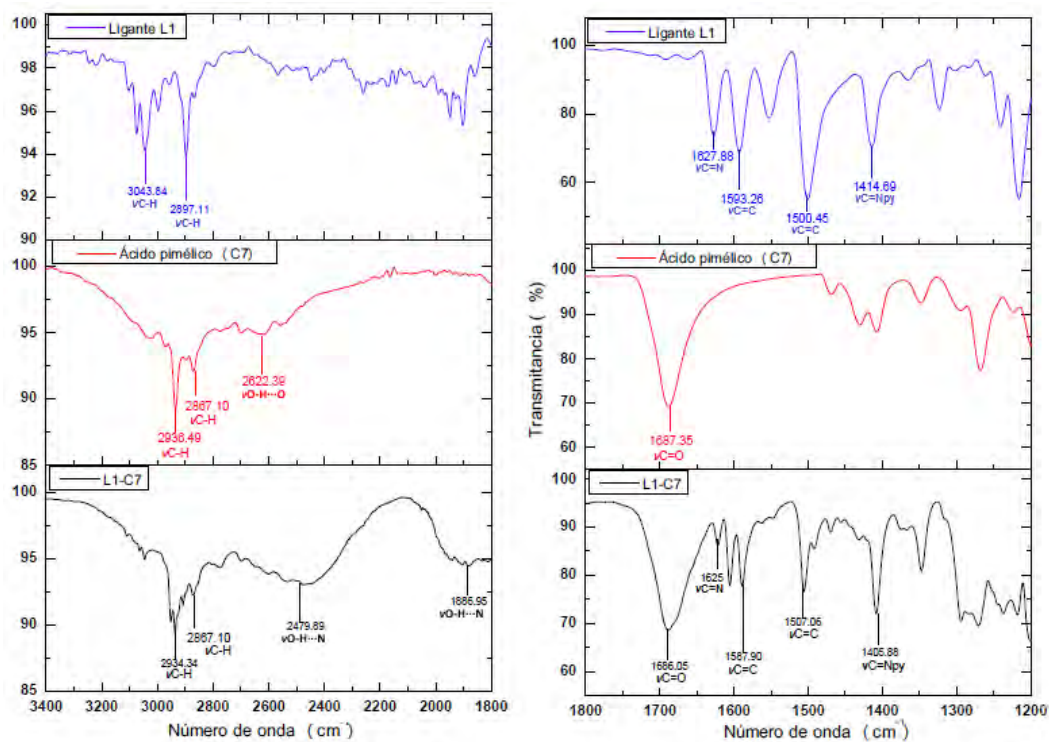
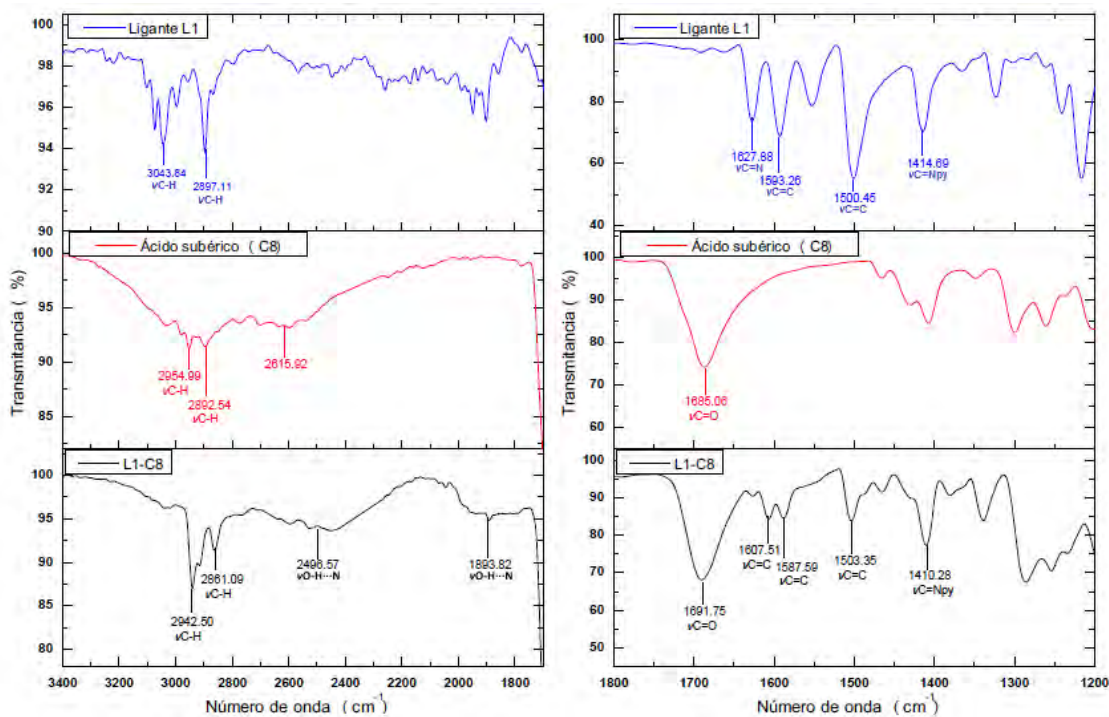


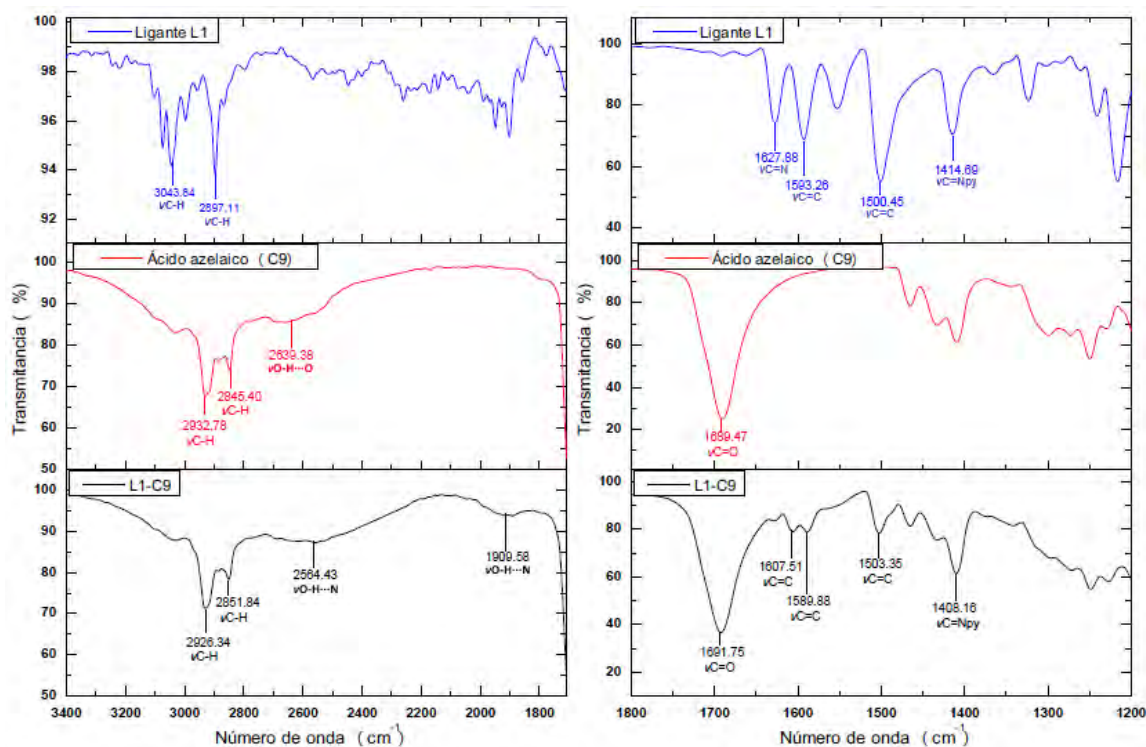
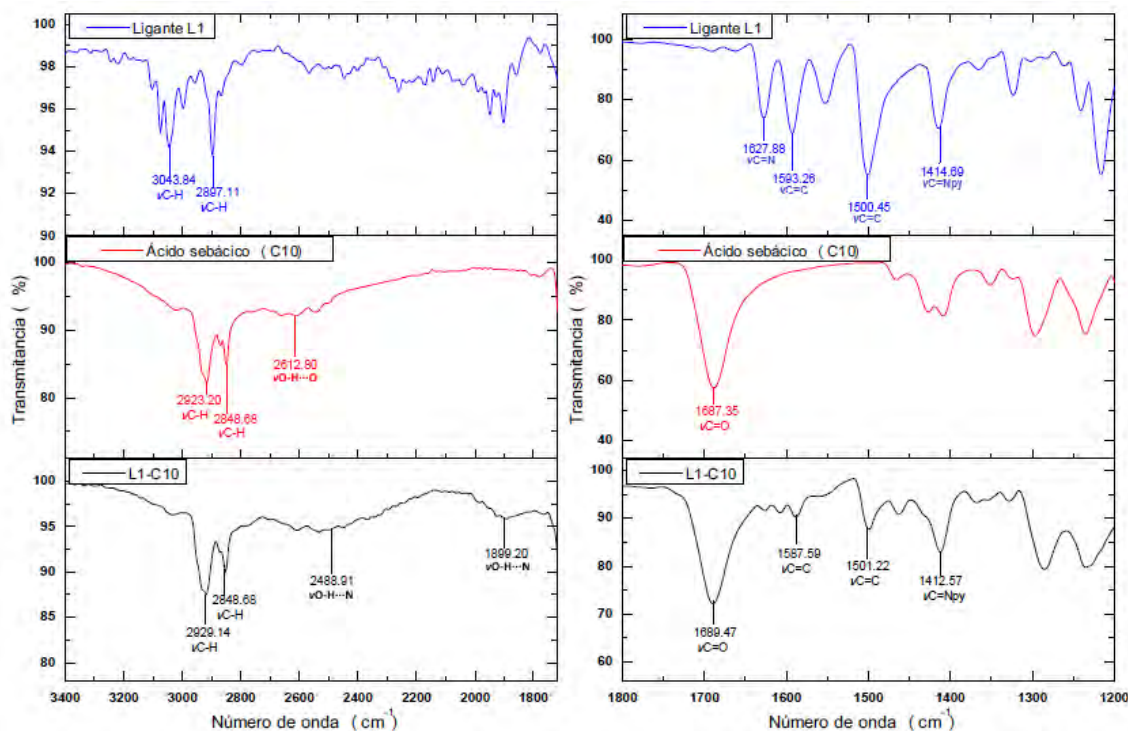
### Espectro de Infrarrojo 17. Comparación espectros de Ligante L1, ácido glutámico C5 y compuesto L1-C5.



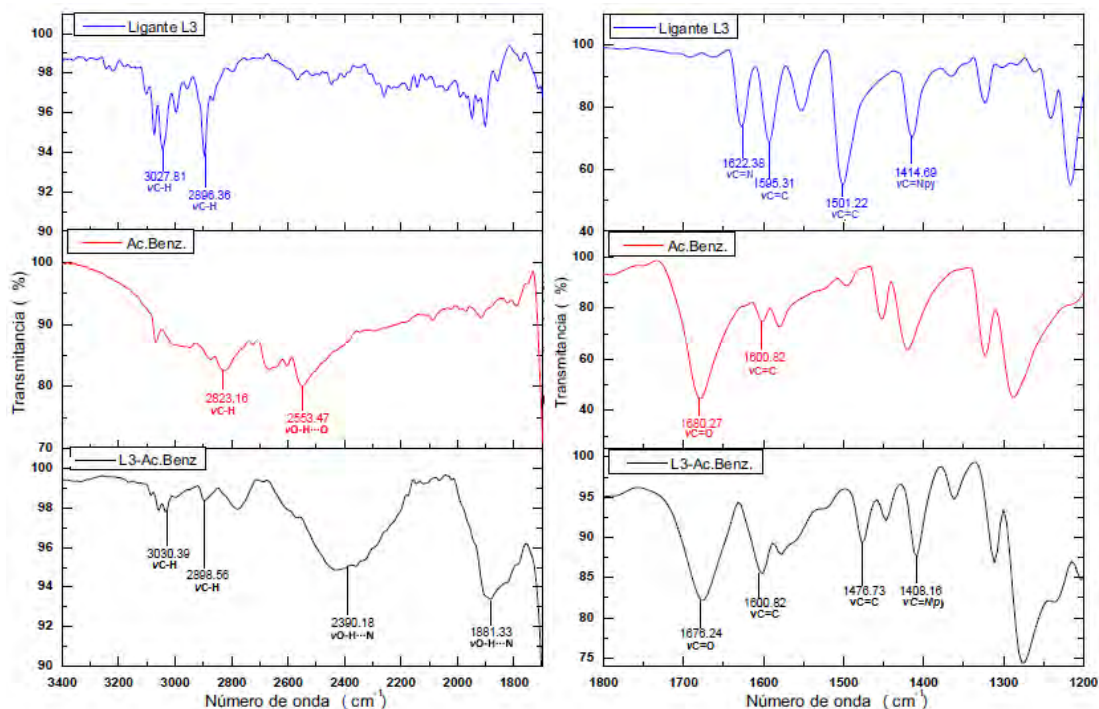
### Espectro de Infrarrojo 18. Comparación espectros de Ligante L1, ácido adípico C6 y compuesto L1-C6.



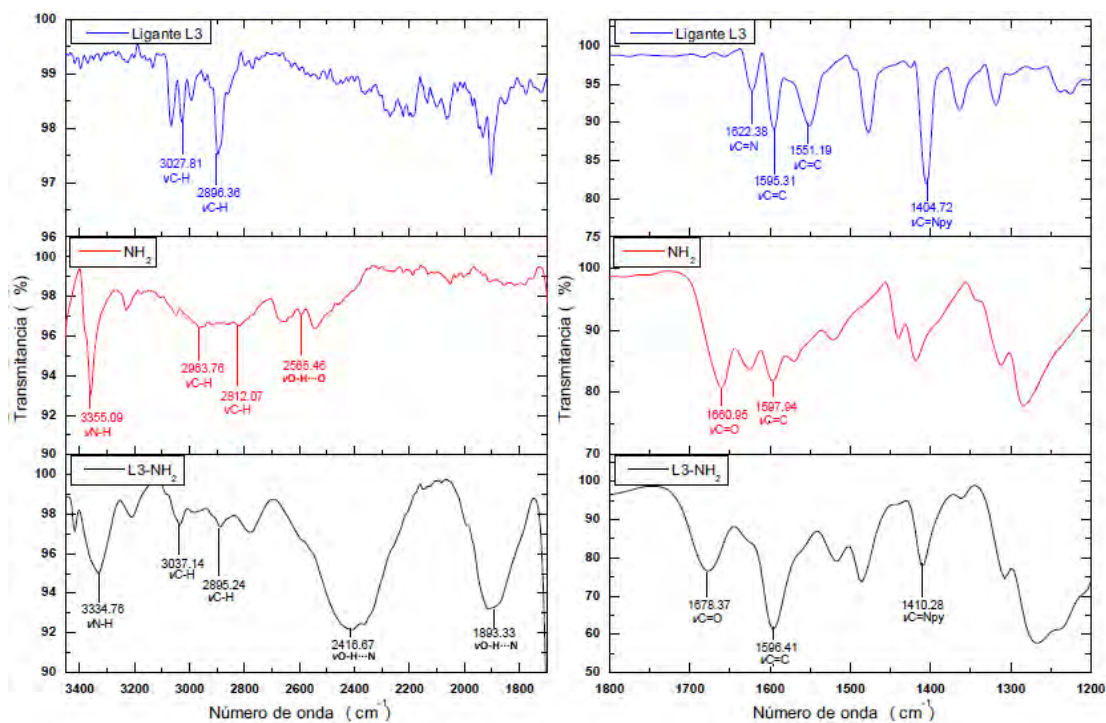
Espectro de Infrarrojo 19. Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido pimélico **C7** y compuesto **L1-C7**.Espectro de Infrarrojo 20. Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido subérico **C8** y compuesto **L1-C8**.

Espectro de Infrarrojo 21. Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido azelaico **C9** y compuesto **L1-C9**.Espectro de Infrarrojo 22. Comparación espectros de Ligante **L1**, ácido sebáico **C10** y compuesto **L1-C10**.

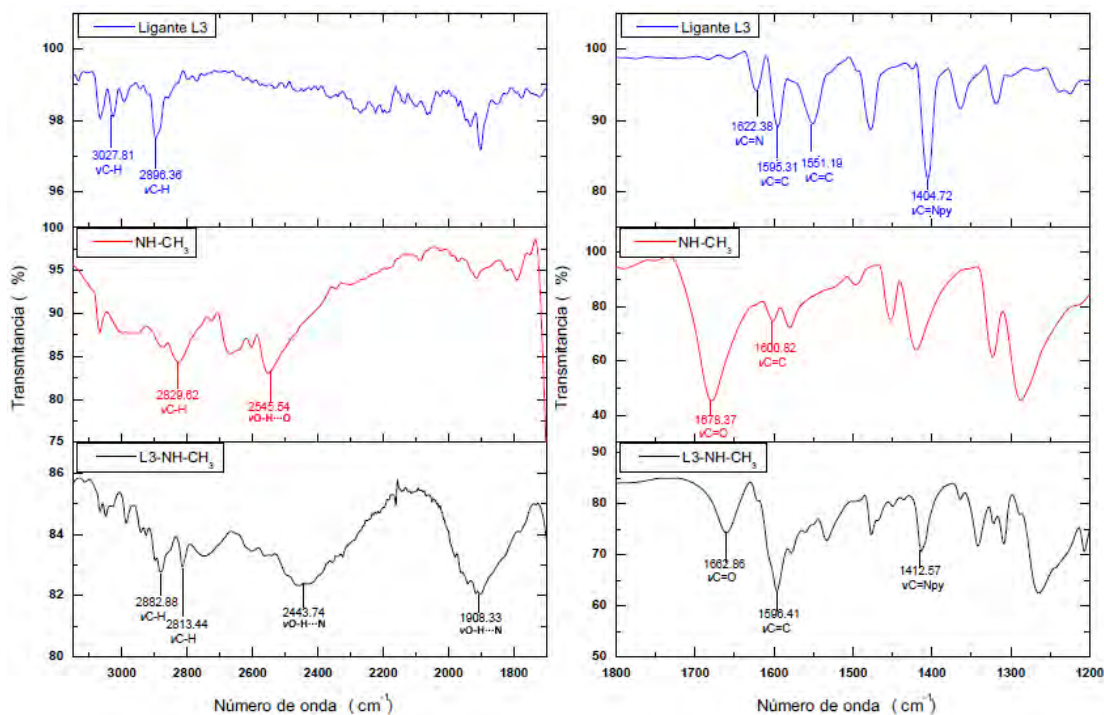
**Espectro de Infrarrojo 23.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido benzoico (**Ac.Benz.**) y compuesto **L3-Ac.Benz.**



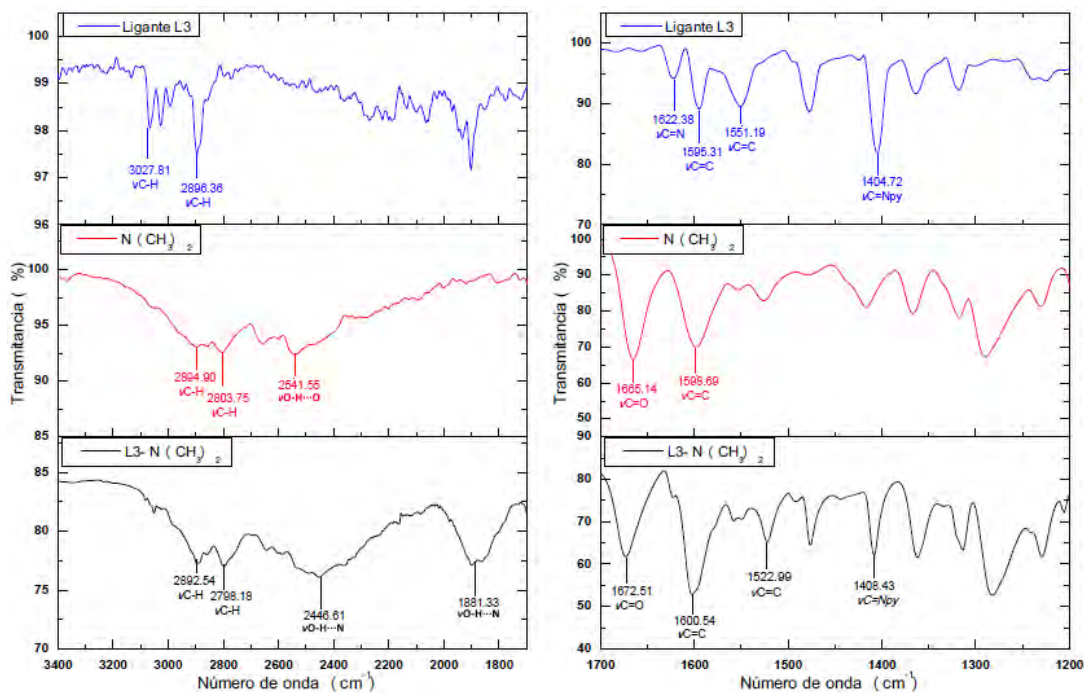
**Espectro de Infrarrojo 24.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido 4-aminobenzoico (**NH<sub>2</sub>**) y compuesto **L3-NH<sub>2</sub>**.



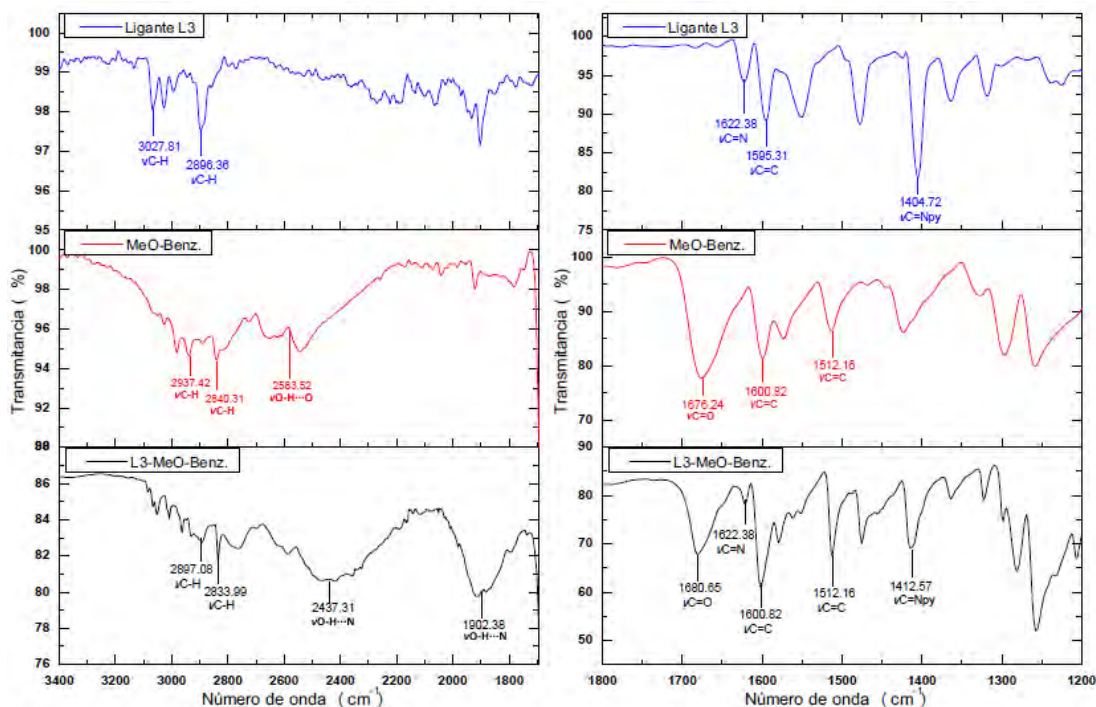
**Espectro de Infrarrojo 25.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido 4-metilaminobenzoico (**NH-CH<sub>3</sub>**) y compuesto **L3-NH-CH<sub>3</sub>**.



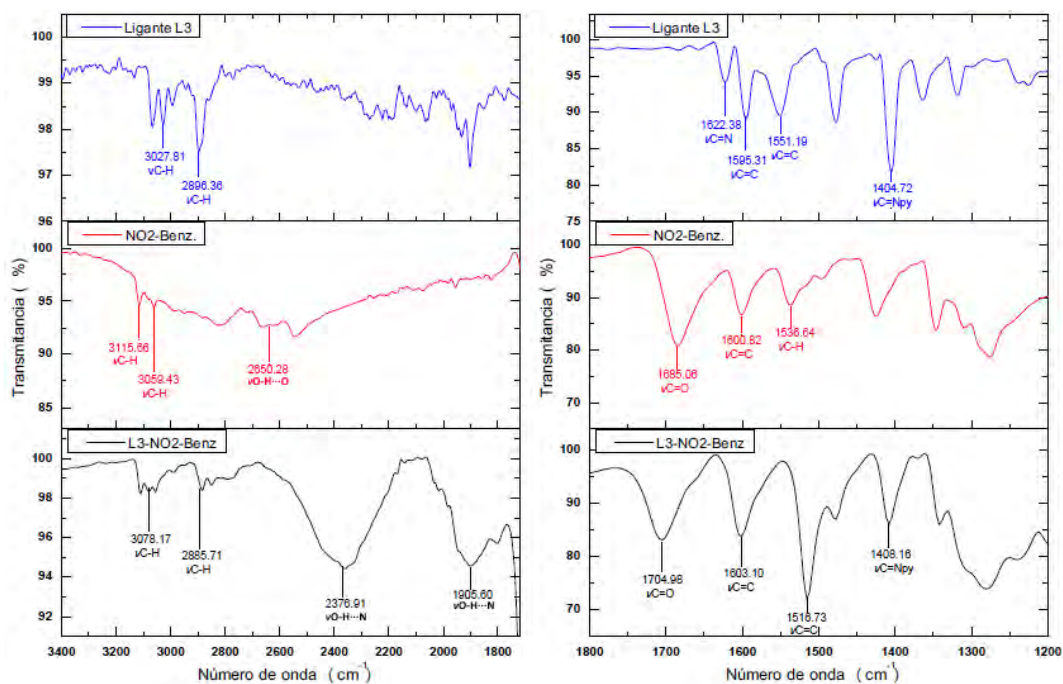
**Espectro de Infrarrojo 26.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido 4-dimetilaminobenzoico (**N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**) y compuesto **L3-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**.



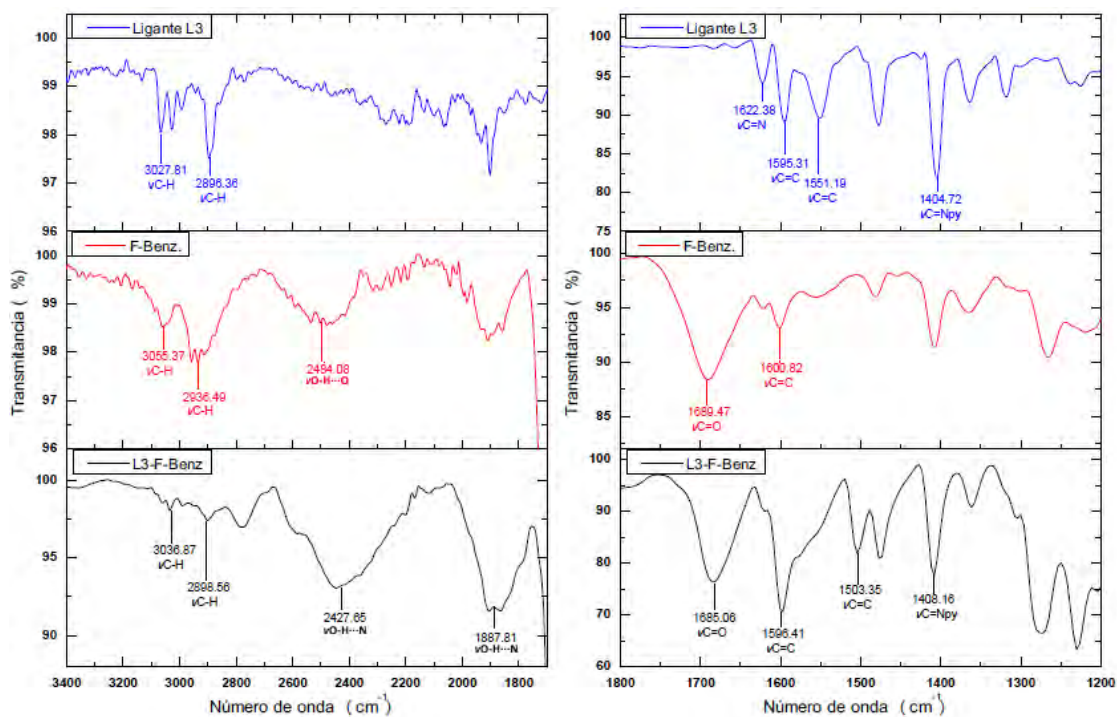
**Espectro de Infrarrojo 27.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido 4-metoxibenzoico **MeO-Benz.** y compuesto **L3-MeO-Benz.**



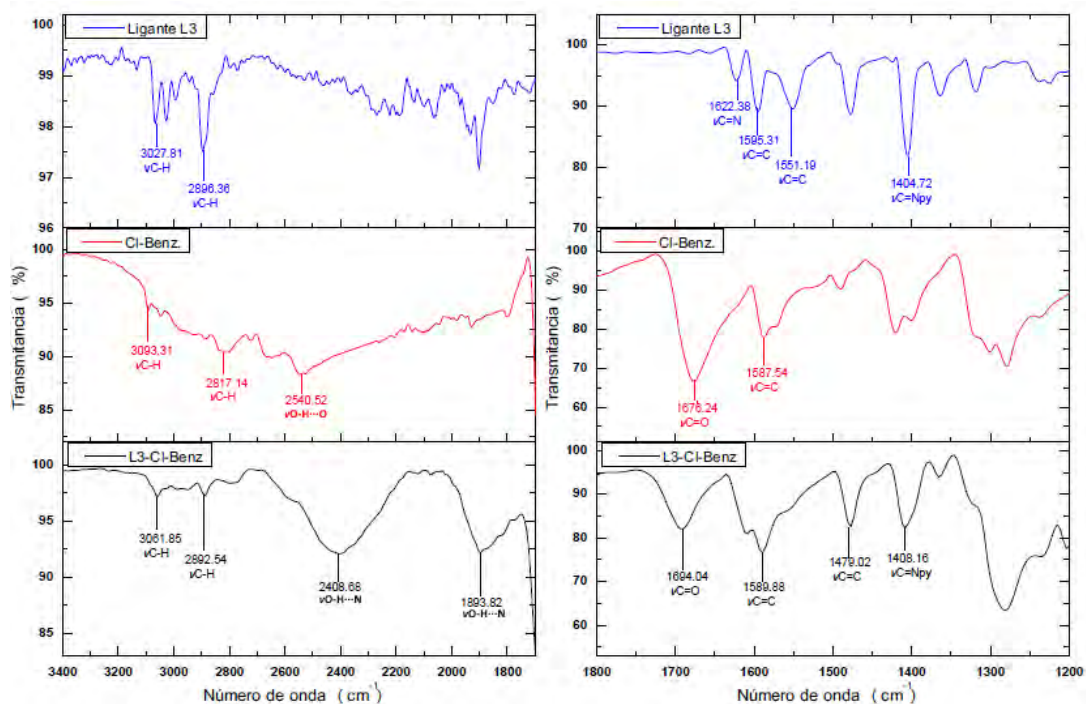
**Espectro de Infrarrojo 28.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido 4-nitrobenzoico **NO<sub>2</sub>-Benz.** y compuesto **L3-NO<sub>2</sub>-Benz.**



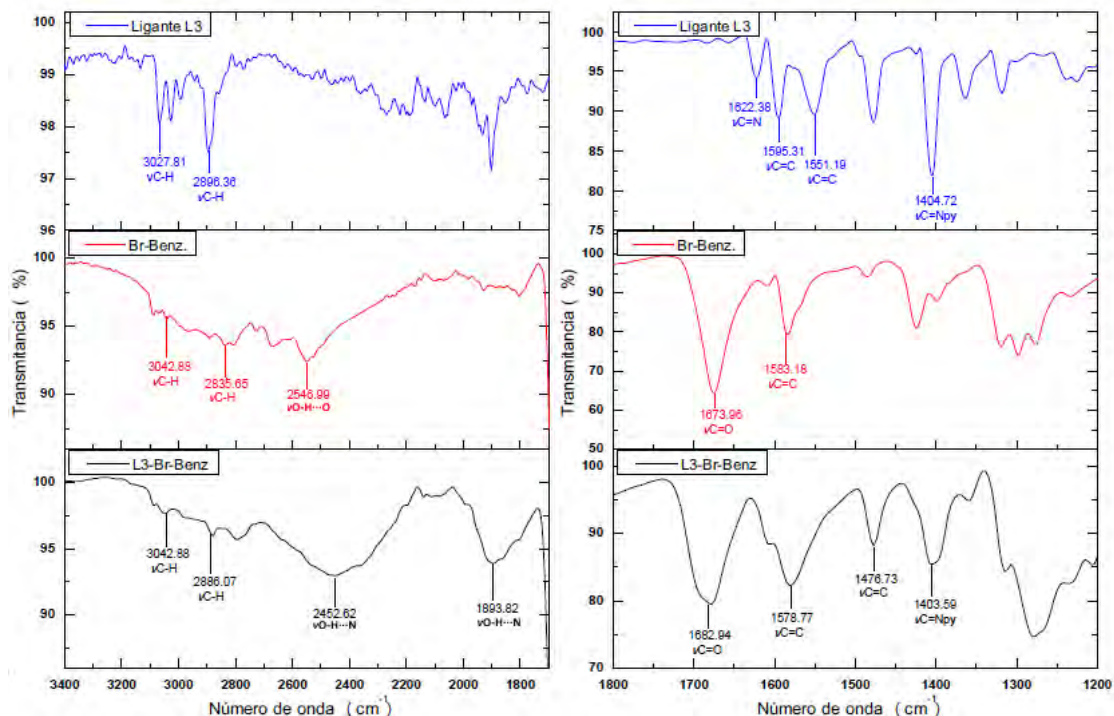
**Espectro de Infrarrojo 29.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido 4-fluorobenzoico **F-Benz** y compuesto **L3-F-Benz**.



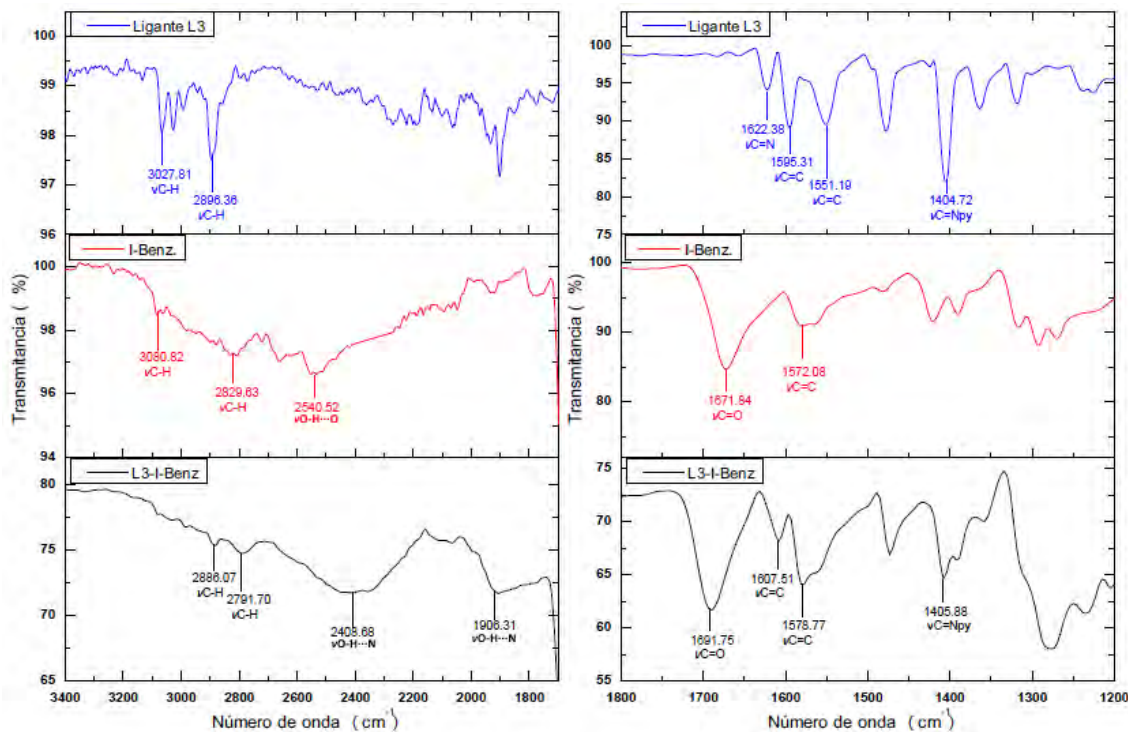
**Espectro de Infrarrojo 30.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido 4-clorobenzoico **Cl-Benz** y compuesto **L3-Cl-Benz**.



**Espectro de Infrarrojo 31.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido 4-bromobenzoico **Br-Benz** y compuesto **L3-Br-Benz**.

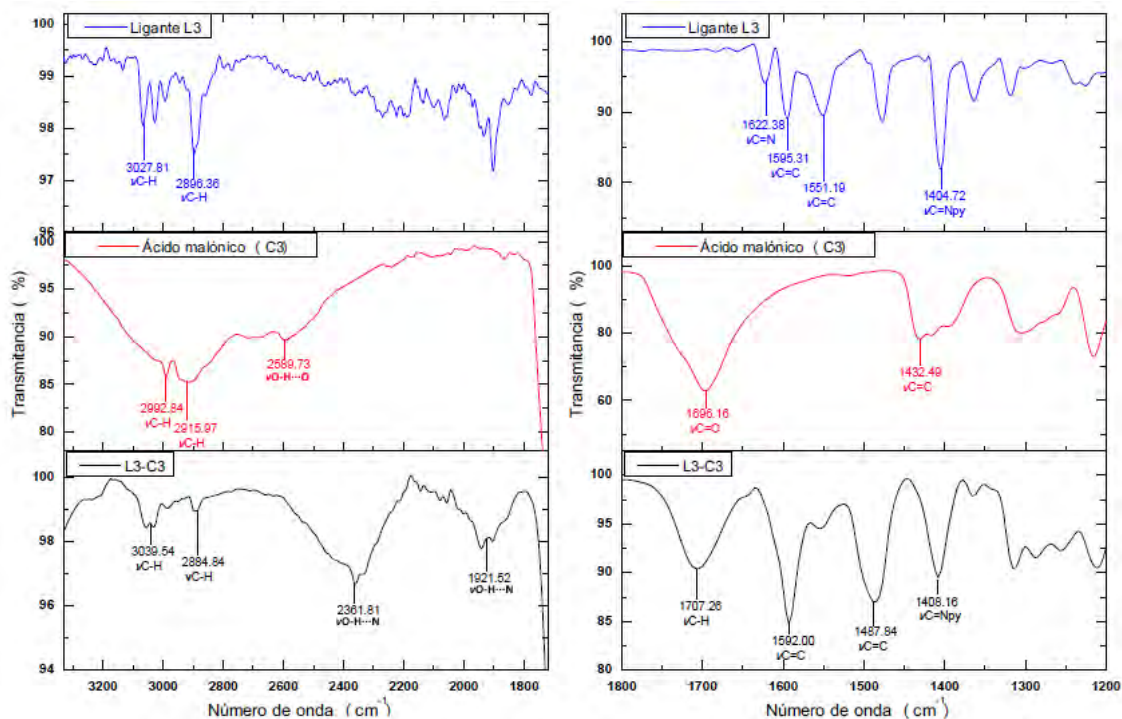


**Espectro de Infrarrojo 32.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido 4-yodobenzoico **I-Benz** y compuesto **L3-I-Benz**.

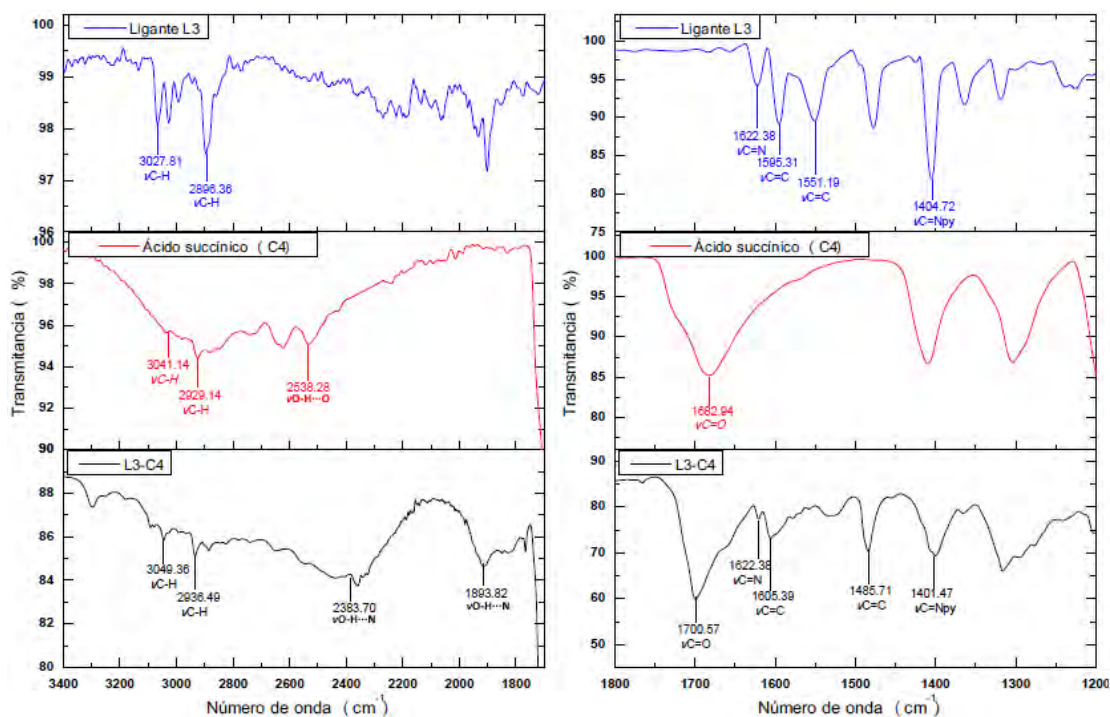




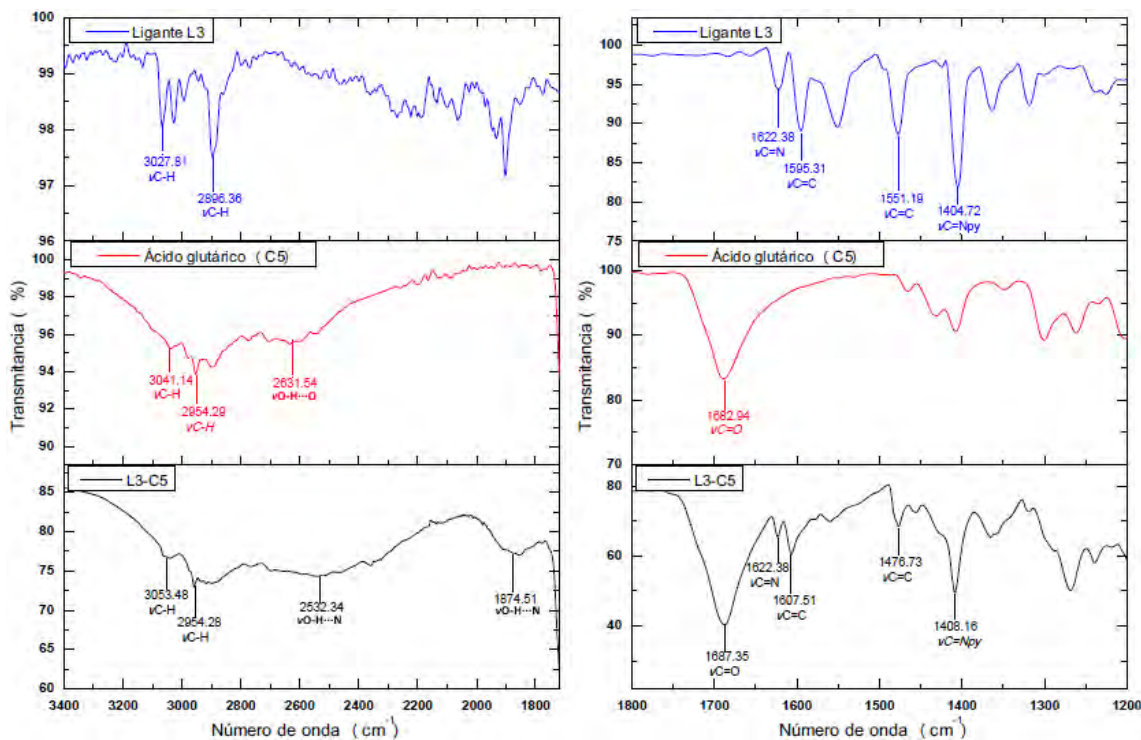
**Espectro de Infrarrojo 33.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido malónico **C3** y compuesto **L3-C3**.



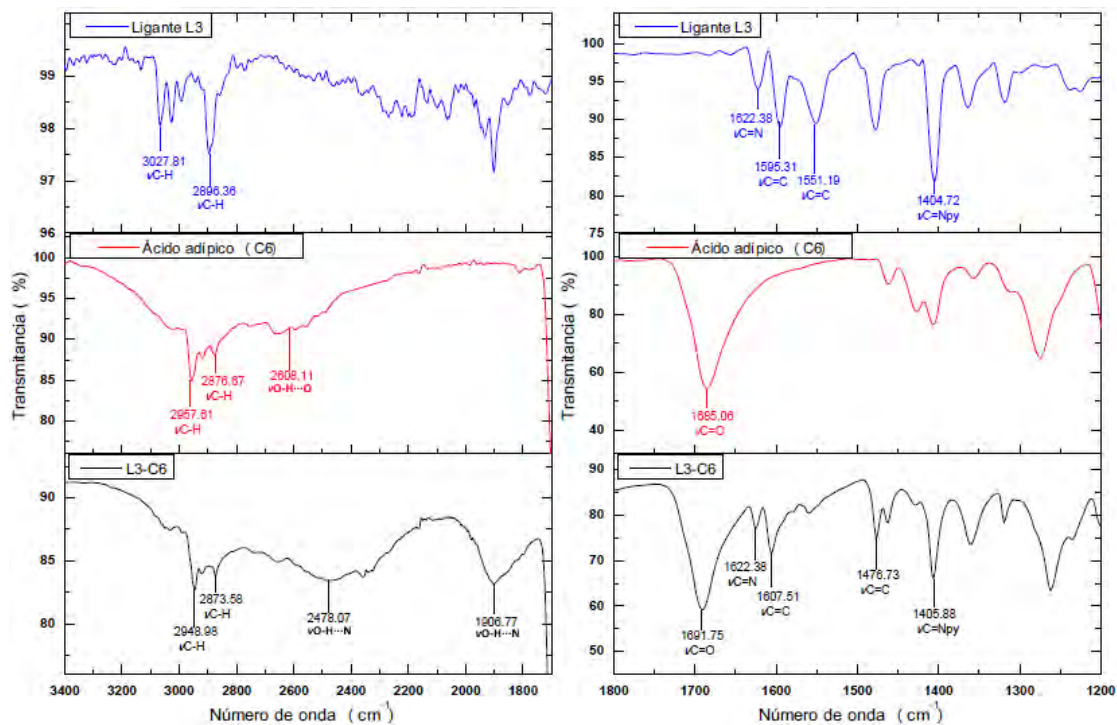
**Espectro de Infrarrojo 34.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido succínico **C4** y compuesto **L3-C4**.



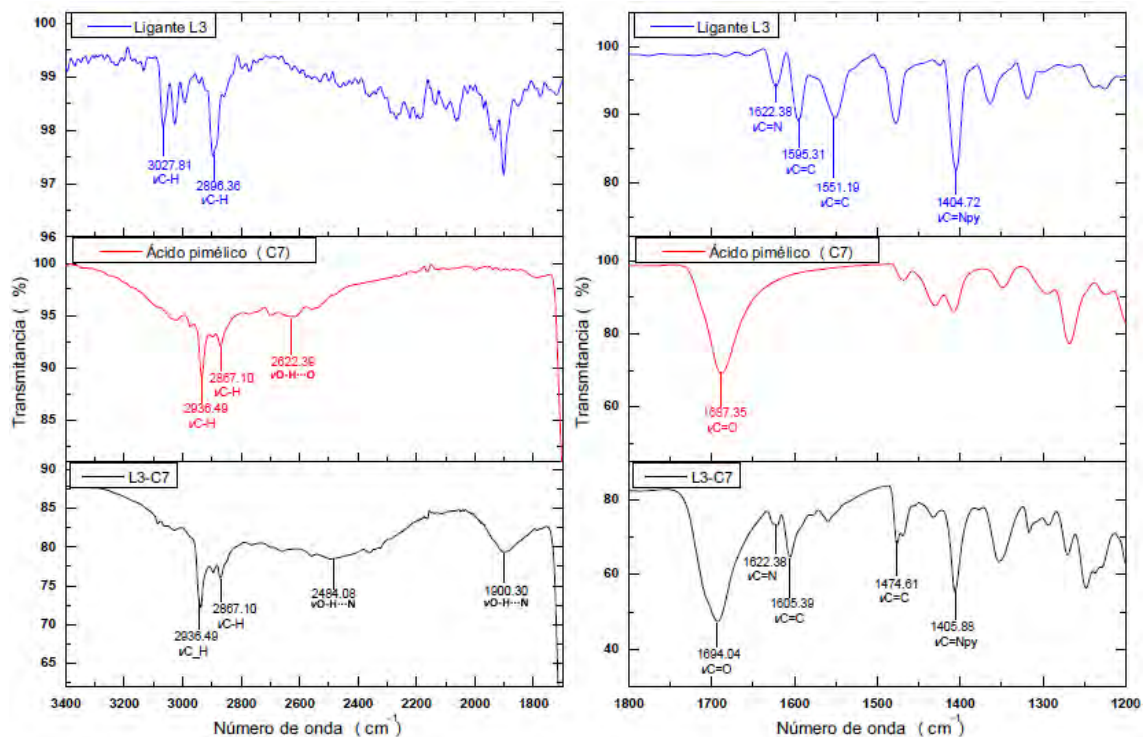
**Espectro de Infrarrojo 35.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido glutámico **C5** y compuesto **L3-C5**.



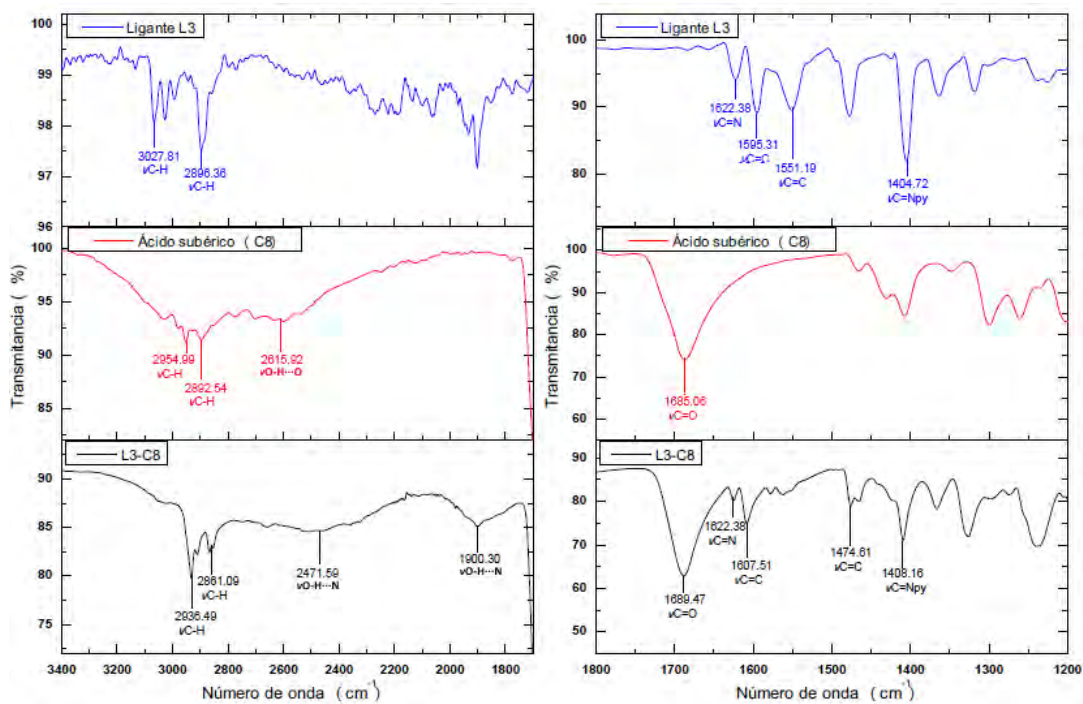
**Espectro de Infrarrojo 36.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido adípico **C6** y compuesto **L3-C6**.



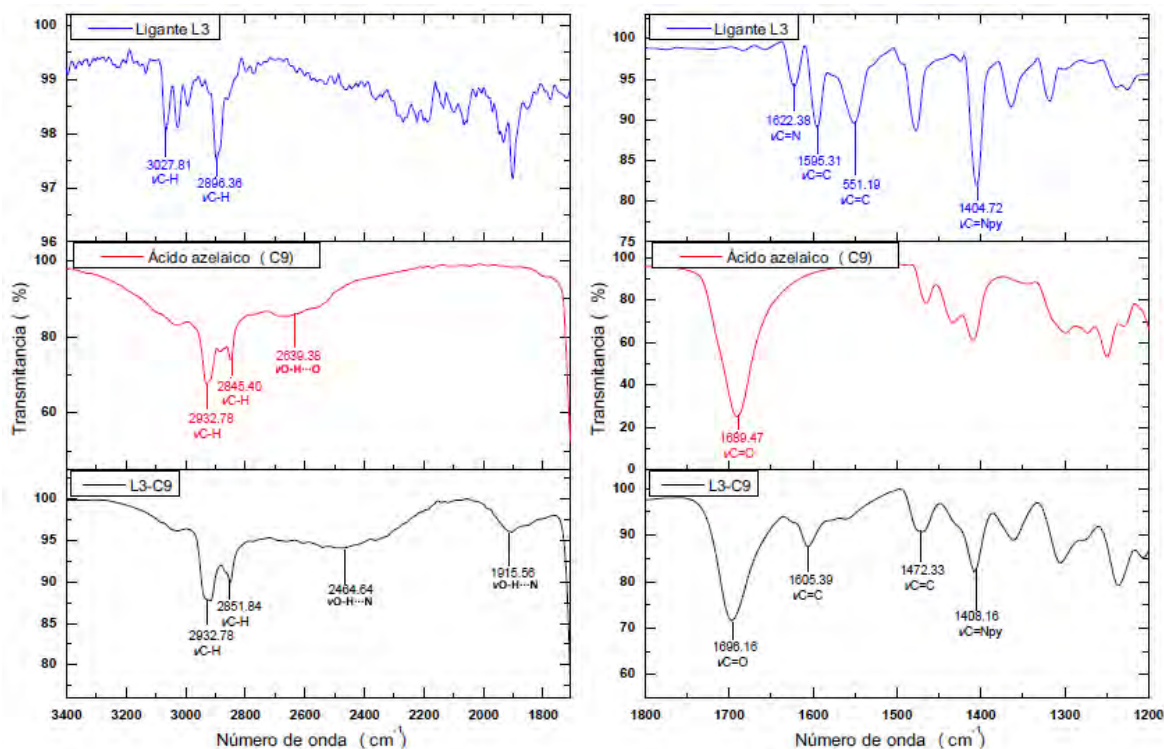
**Espectro de Infrarrojo 37.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido pimélico **C7** y compuesto **L3-C7**.



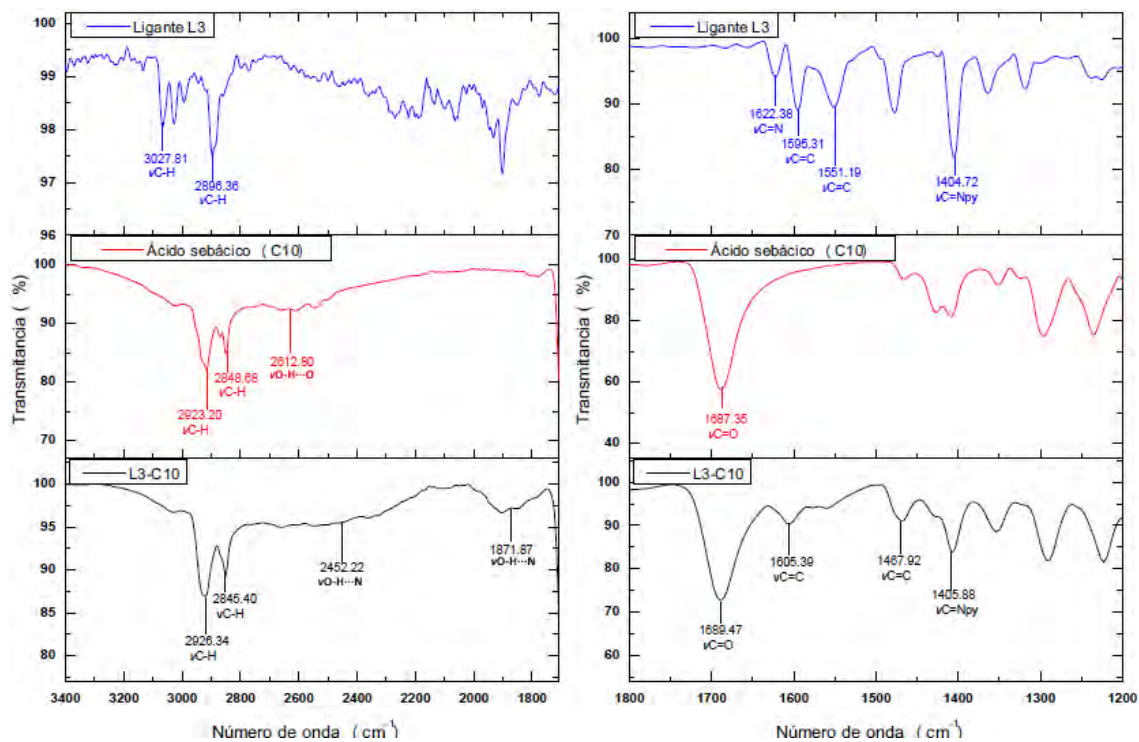
**Espectro de Infrarrojo 38.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido subérico **C8** y compuesto **L3-C8**.



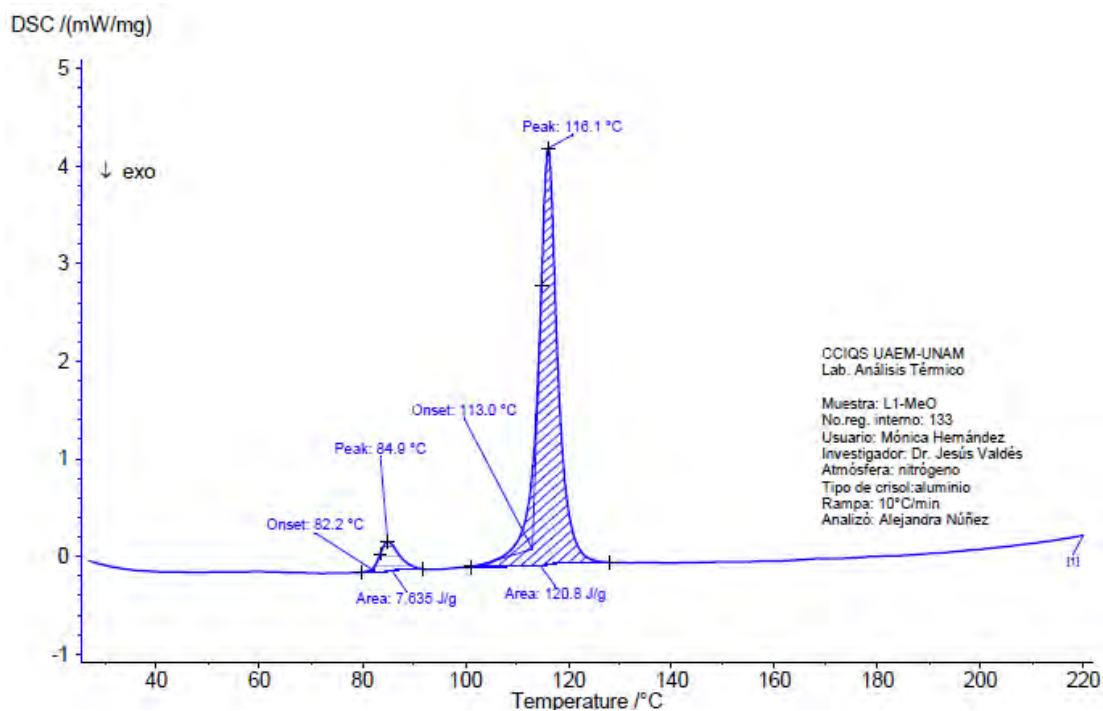
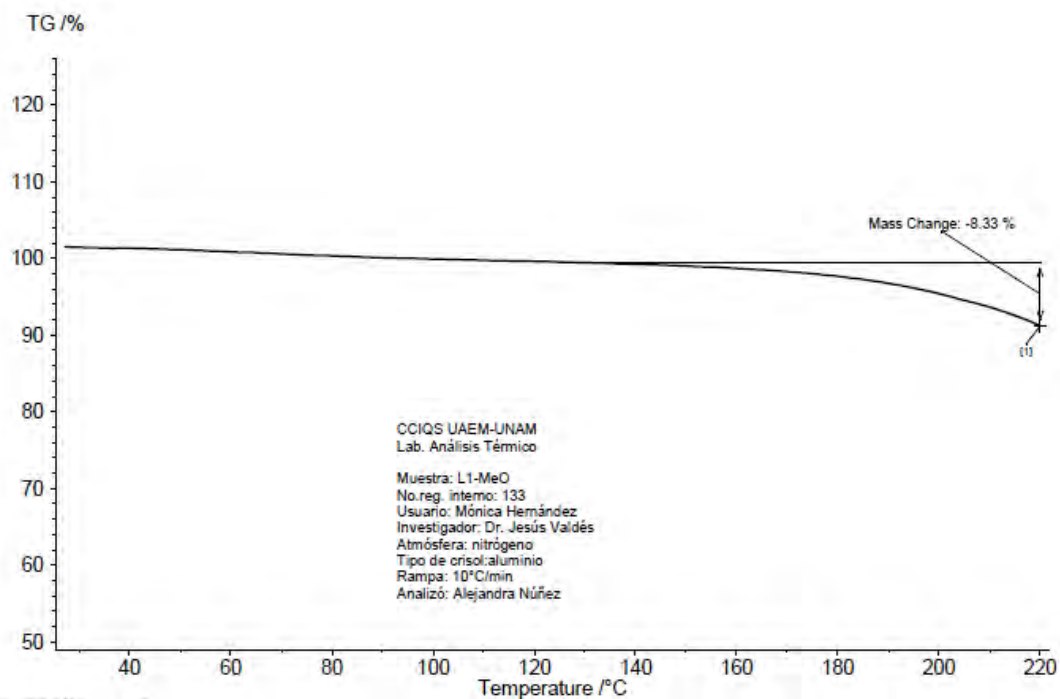
**Espectro de Infrarrojo 39.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido azelaico **C9** y compuesto **L3-C9**.



**Espectro de Infrarrojo 40.** Comparación espectros de Ligante **L3**, ácido sebáico **C10** y compuesto **L3-C10**.



## 10.2.2. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO Y ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO

Figura 132. Curva análisis DSC del cocrystal **L1-MeO-Benz.**Figura 133. Curva análisis TGA del cocrystal **L1-MeO-Benz.**

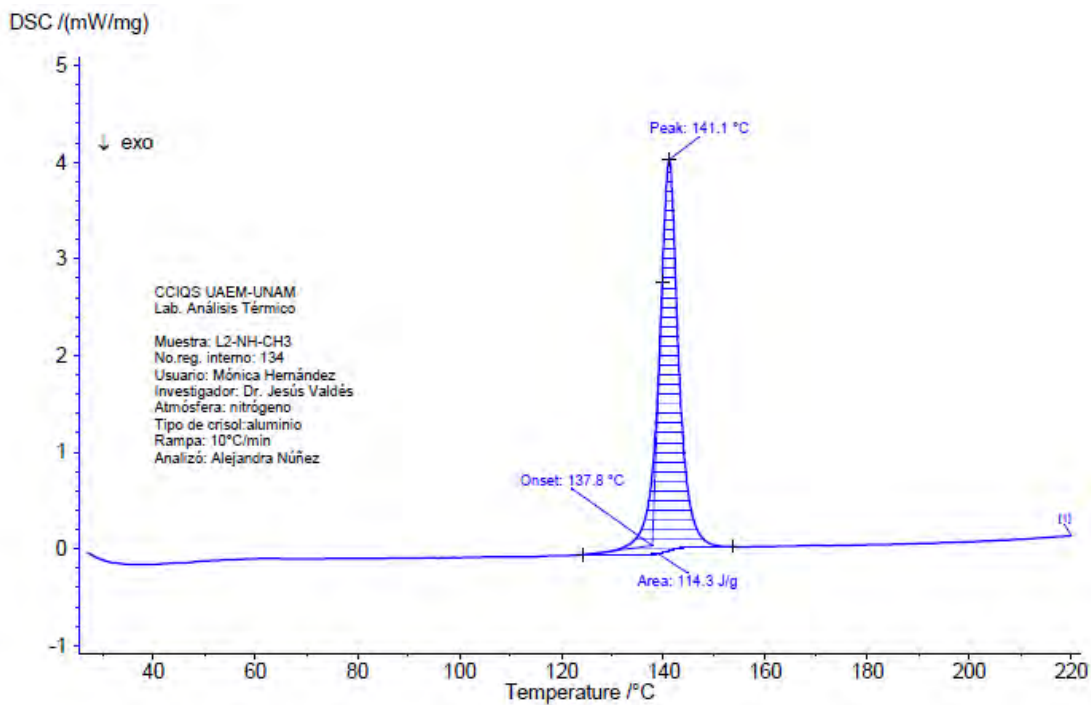


Figura 134. Curva análisis DSC del cocrystal **L3-NH-CH<sub>3</sub>**.

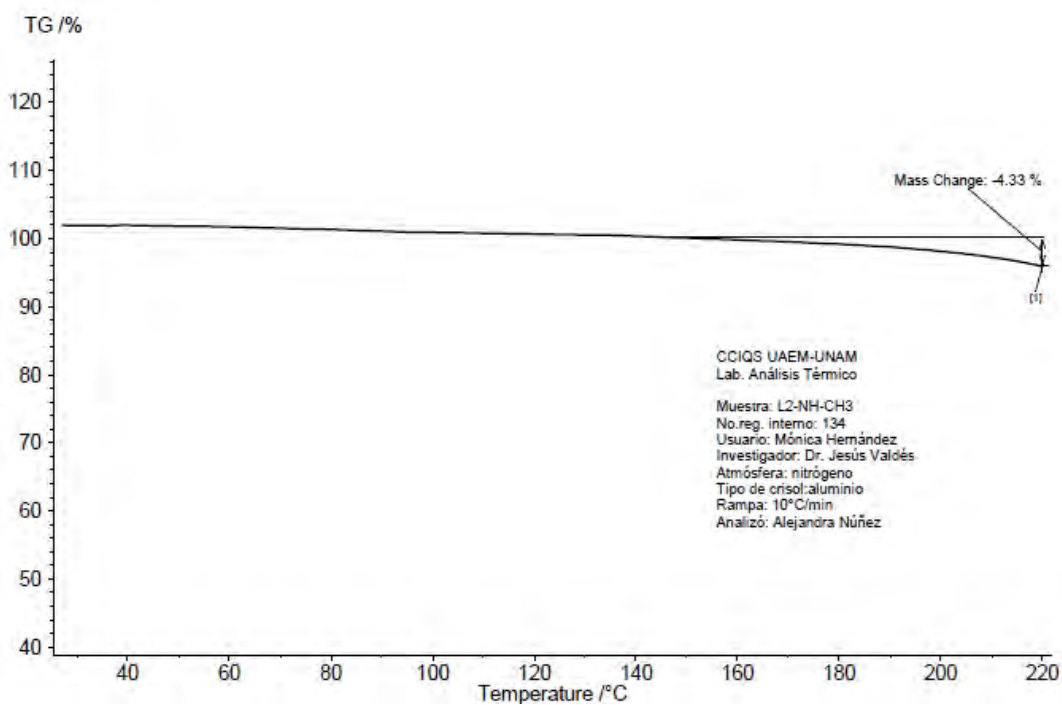


Figura 135. Curva análisis TGA del cocrystal **L3-NH-CH<sub>3</sub>**.

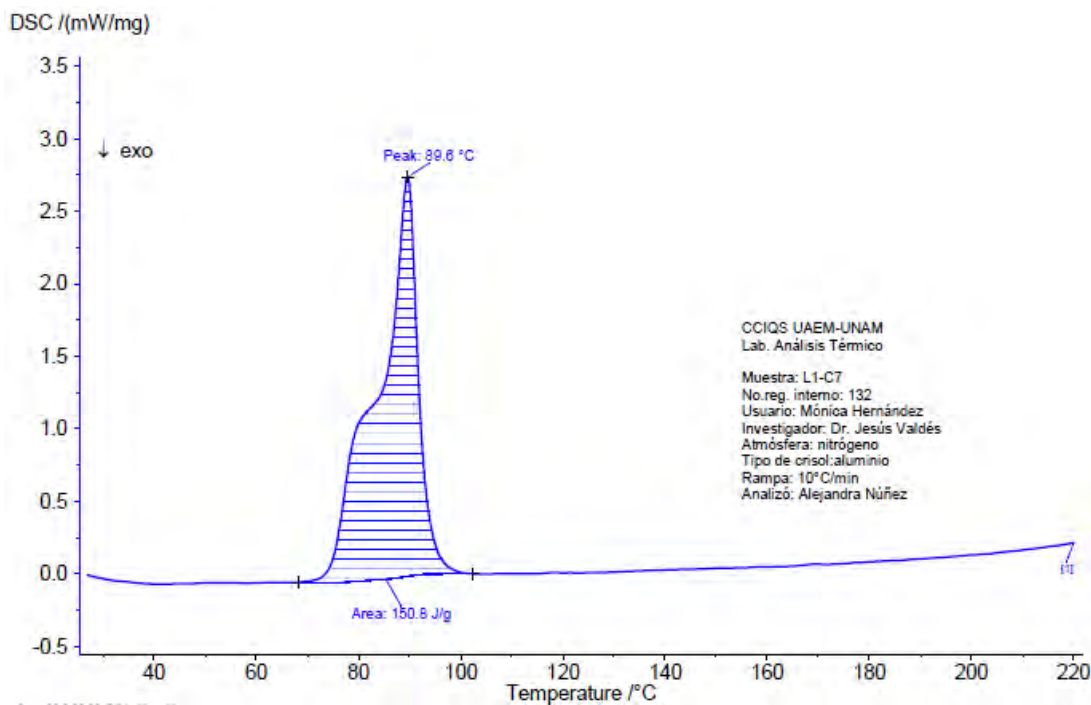


Figura 136. Curva análisis DSC del cocrystal **L1-C7**.

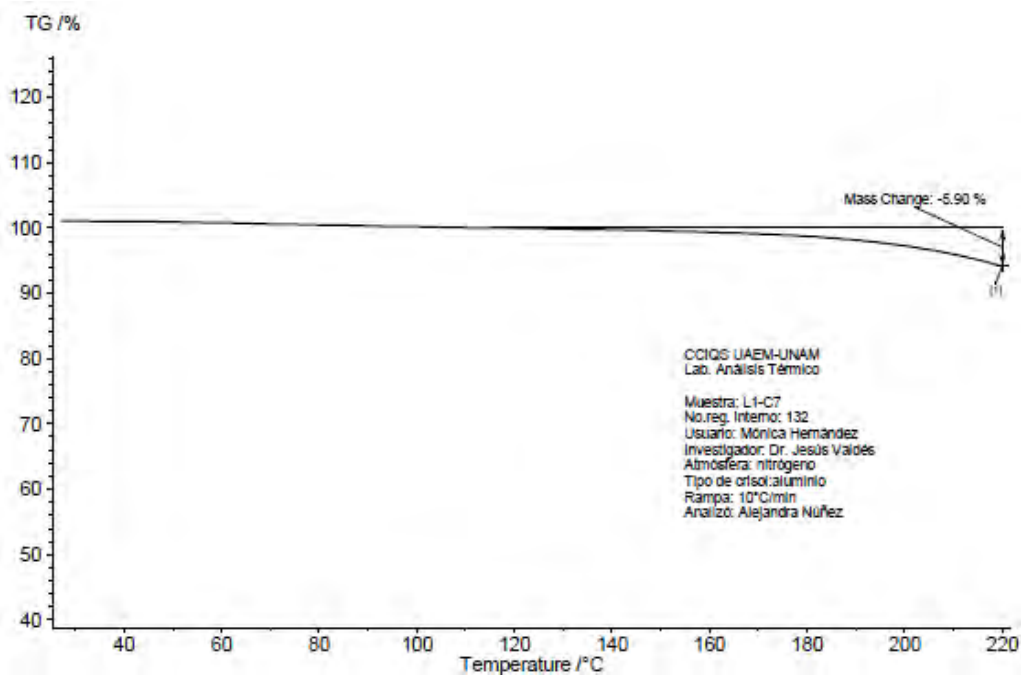


Figura 137. Curva análisis TGA del cocrystal **L1-C7**.



## 10.2.3. DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

**Tabla 23.** Datos cristalográficos del cocrystal **L1-NH-CH3**.

Código de identificación	243VMJ17	
Fórmula empírica	C40 H36 F2 N6 O4	
Peso fórmula	702.75	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P -1	
Dimensiones celda unitaria	a = 8.7072(5) Å b = 12.1288(6) Å c = 18.5436(12) Å	$\alpha$ = 103.012(4)° $\beta$ = 97.331(4)° $\gamma$ = 103.371(4)°
Volumen	1822.69(19) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.280 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0.091 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	736	
Tamaño del cristal	0.332 x 0.253 x 0.190 mm <sup>3</sup>	
Rango teta para la colección de datos	1.789 to 25.367°.	
Rangos de índice	-10<=h<=10, -11<=k<=14, -21<=l<=22	
Reflexiones independientes	6606 [R(int) = 0.1474]	
Reflecciones colectadas	14064	
Corrección de absorción	Semi-empírico de equivalentes	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz complete en F <sup>2</sup>	
Datos / restricciones / parámetros	6606 / 5 / 478	
Buen ajuste en F2	1.043	
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0824, wR2 = 0.1978	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1638, wR2 = 0.2461	
Coefficiente de extinción	0.0105(18)	
Mayor diferencia pico y agujero	0.348 and -0.411 e.Å <sup>-3</sup>	



Tabla 24. Datos cristalográficos del cocrystal **L3-NH-CH3**.

Código de identificación	093VMJ19	
Fórmula empírica	C20 H18 Br N3 O2	
Peso fórmula	412.28	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P -1	
Dimensiones celda unitaria	a = 8.3739(8) Å b = 10.4710(11) Å c = 11.4649(12) Å	$\alpha = 103.835(3)^\circ$ $\beta = 96.274(3)^\circ$ $\gamma = 102.964(3)^\circ$
Volumen	937.03(17) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.461 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	2.212 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	420	
Tamaño del cristal	0.409 x 0.251 x 0.149 mm <sup>3</sup>	
Rango teta para la colección de datos	2.378 to 28.353°	
Rangos de índice	-11<=h<=11, -13<=k<=13, -15<=l<=15	
Reflexiones independientes	4668 [R(int) = 0.0714]	
Reflexiones colectadas	25188	
Corrección de absorción	Semi-empírico de equivalentes	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	
Datos / restricciones / parámetros	4668 / 1 / 238	
Buen ajuste en F2	0.859	
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0421, wR2 = 0.1144	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1492, wR2 = 0.1711	
Coefficiente de extinción	n/a	
Mayor diferencia pico y agujero	0.155 and -0.159 e.Å <sup>-3</sup>	

Tabla 25. Datos cristalográficos del cocrystal **L1-MeO-Benz**.

Código de identificación	273VMJ17	
Fórmula empírica	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	
Peso fórmula	352.35	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P -1	
Dimensiones celda unitaria	a = 6.8041(8) Å b = 8.9893(10) Å c = 14.7965(17) Å	α = 103.172(3)° β = 96.295(3)° γ = 96.597(3)°
Volumen	866.70(17) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.350 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0.099 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	368	
Tamaño del cristal	0.419 x 0.411 x 0.094 mm <sup>3</sup>	
Rango teta para la colección de datos	2.352 to 25.345°	
Rangos de índice	-8<=h<=8, -10<=k<=10, -17<=l<=17	
Reflexiones independientes	3158 [R(int) = 0.1037]	
Reflexiones colectadas	6407	
Corrección de absorción	None	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz complete en F <sup>2</sup>	
Datos / restricciones / parámetros	3158 / 1 / 241	
Buen ajuste en F <sup>2</sup>	0.840	
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0465, wR2 = 0.0876	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1085, wR2 = 0.1124	
Coefficiente de extinción	0.030(3)	
Mayor diferencia pico y agujero	0.195 and -0.219 e.Å <sup>-3</sup>	

Tabla 26. Datos cristalográficos del cocrystal **L3-MeO-Benz**.

Código de identificación	283VMJ19	
Fórmula empírica	C20 H17 Br N2 O3	
Peso fórmula	413.26	
Temperatura	150(2) K	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P -1	
Dimensiones celda unitaria	a = 4.00630(10) Å b = 10.7013(4) Å c = 20.9297(7) Å	$\alpha = 97.4298(8)^\circ$ $\beta = 94.9909(9)^\circ$ $\gamma = 94.3123(9)^\circ$
Volumen	883.00(5) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.554 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	3.367 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	420	
Tamaño del cristal	0.451 x 0.247 x 0.214 mm <sup>3</sup>	
Rango teta para la colección de datos	2.139 to 68.317°	
Rangos de índice	-4<=h<=4, -12<=k<=12, -25<=l<=25	
Reflexiones independientes	3202 [R(int) = 0.0175]	
Reflexiones colectadas	9365	
Corrección de absorción	Semi-empírico de equivalentes	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz complete en F <sup>2</sup>	
Datos / restricciones / parámetros	3202 / 1 / 240	
Buen ajuste en F2	0.943	
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0251, wR2 = 0.0977	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0257, wR2 = 0.0991	
Coefficiente de extinción	n/a	
Mayor diferencia pico y agujero	0.398 and -0.297 e.Å <sup>-3</sup>	

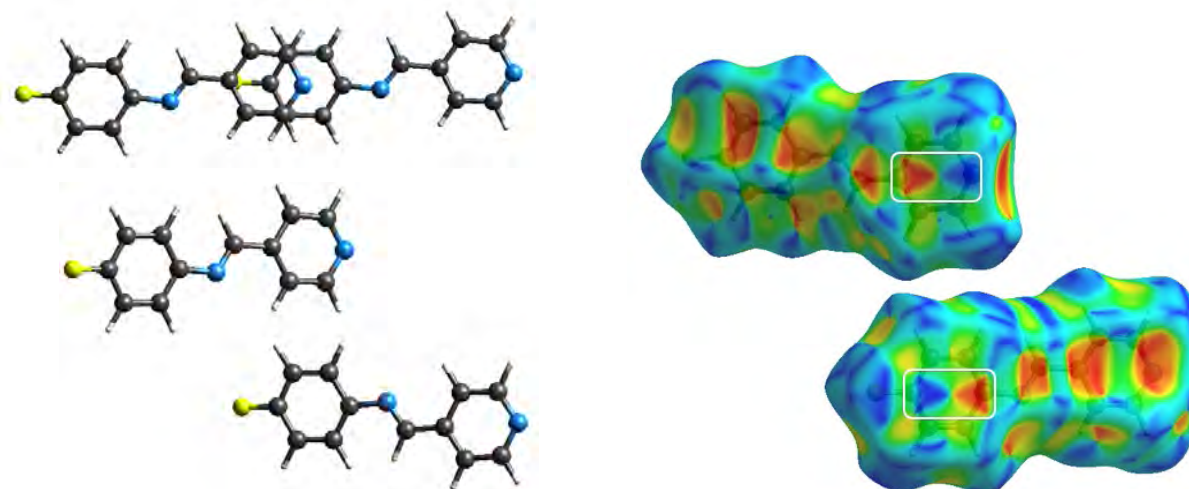
Tabla 27. Datos cristalográficos del cocrystal **L1-C4**.

Código de identificación	235VMJ18	
Fórmula empírica	C14 H12 F N2 O2	
Peso fórmula	259.26	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21/n	
Dimensiones celda unitaria	a = 9.2687(11) Å b = 4.7278(5) Å c = 28.823(3) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 98.113(4)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	1250.4(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.377 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0.104 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	540	
Tamaño del cristal	0.414 x 0.192 x 0.106 mm <sup>3</sup>	
Rango teta para la colección de datos	2.233 to 28.698°.	
Rangos de índice	-12<=h<=10, -6<=k<=5, -32<=l<=38	
Reflexiones independientes	3231 [R(int) = 0.0781]	
Reflecciones colectadas	10284	
Corrección de absorción	Semi-empírico de equivalentes	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	
Datos / restricciones / parámetros	3231 / 1 / 175	
Buen ajuste en F2	1.003	
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0710, wR2 = 0.1390	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.2059, wR2 = 0.1830	
Coefficiente de extinción	n/a	
Mayor diferencia pico y agujero	0.197 and -0.171 e.Å <sup>-3</sup>	

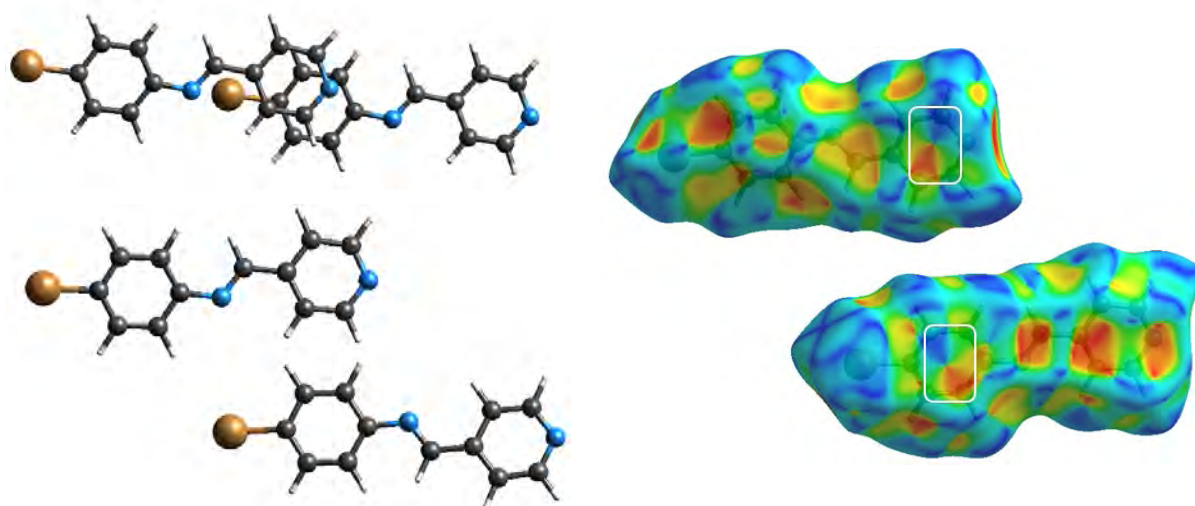
**Tabla 28.** Datos cristalográficos del cocrystal **L1-C7**.

Código de identificación	245VMJ17	
Fórmula empírica	C15.50 H15 F N2 O2	
Peso fórmula	280.29	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C 2/c	
Dimensiones celda unitaria	a = 28.262(2) Å b = 4.7610(4) Å c = 22.8419(14) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 116.776(4)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	2744.0(4) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densidad (calculada)	1.357 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0.100 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1176	
Tamaño del cristal	0.320 x 0.287 x 0.072 mm <sup>3</sup>	
Rango teta para la colección de datos	1.997 to 25.285°	
Rangos de índice	-31<=h<=33, -5<=k<=4, -27<=l<=26	
Reflexiones independientes	2476 [R(int) = 0.0953]	
Reflecciones colectadas	6937	
Corrección de absorción	None	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz complete en F <sup>2</sup>	
Datos / restricciones / parámetros	2476 / 0 / 190	
Buen ajuste en F2	0.961	
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0478, wR2 = 0.1094	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0853, wR2 = 0.1339	

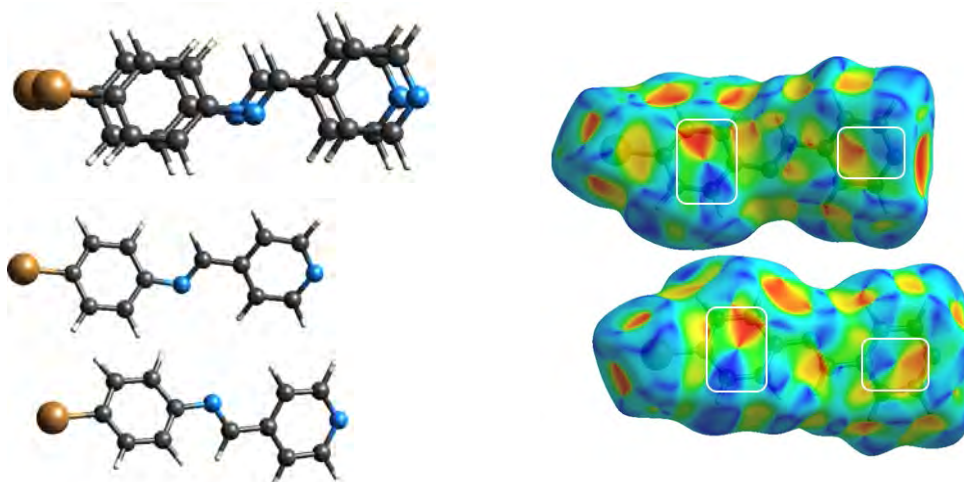
## 10.2.4. SUPERFICIES DE HIRSHFELD



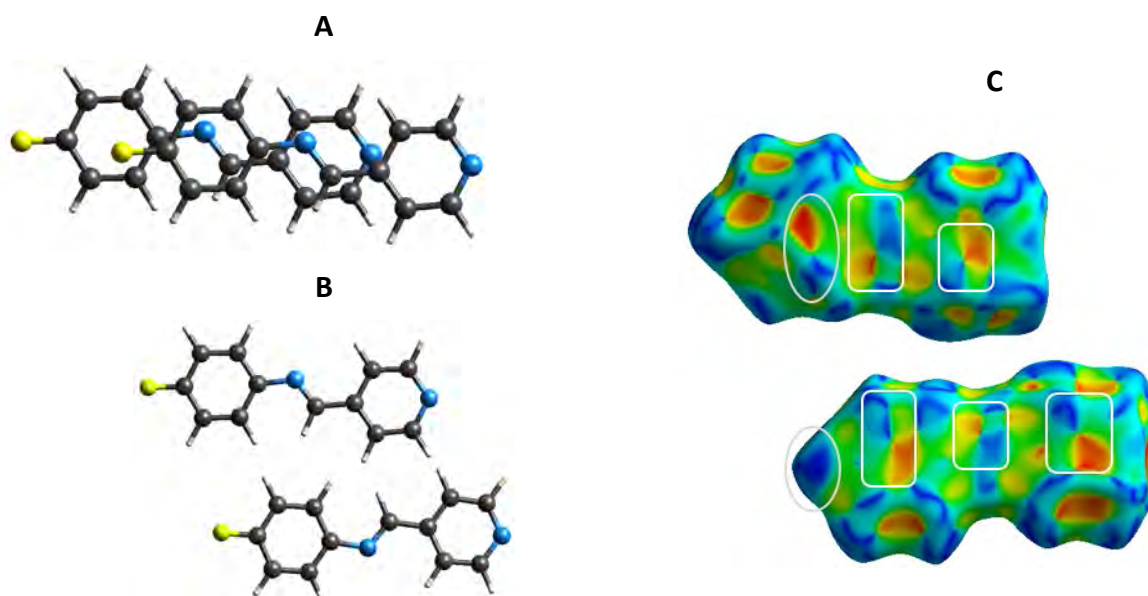
**Figura 138.** Superficies de Hirshfeld mapeada con índices de forma para la interacción cara a cara desplazada entre anillos de piridina y anillos halogenados en el cocrystal *L1-NH-CH<sub>3</sub>*.



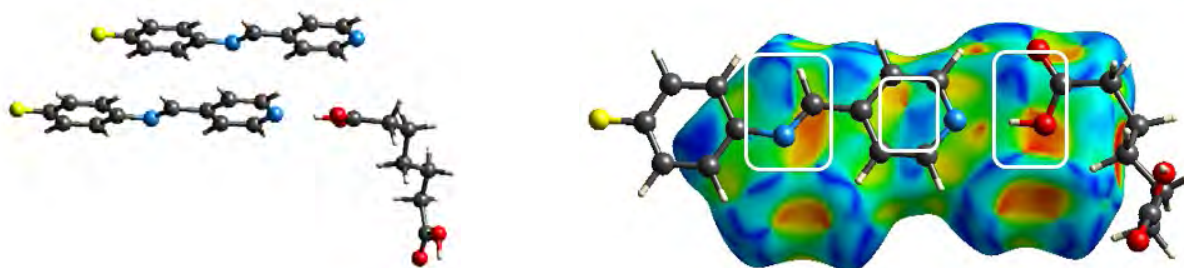
**Figura 139.** Superficies de Hirshfeld mapeada con índices de forma para la interacción cara a cara desplazada entre anillos de piridina y anillos halogenados en el cocrystal *L3-NH-CH<sub>3</sub>*.



**Figura 140.** Superficies de Hirshfeld mapeada con índices de forma para la interacción entre moléculas de ligante en el cocrystal *L3-MeO-Benz*.



**Figura 141.** Superficies de Hirshfeld mapeada con índices de forma para interacciones aromáticas en el cocrystal *L1-C7*.



**Figura 142.** Superficies de Hirshfeld mapeada con índices de forma para interacciones aromáticas en el cocrystal *L1-C7*