



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Análisis Estructural de una Serie de Perhalofenilpiridinilmetaniminas y Algunos
Cristales Multicomponente con Ácidos Benzoicos *p*-Sustituidos

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. EVERARDO JAIME ADÁN

Dr. JESÚS VALDÉS MARTÍNEZ

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE DE 2020



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Análisis Estructural de una Serie de Perhalofenilpiridinilmetaniminas y
Algunos Cristales Multicomponente con Ácidos Benzoicos *p*-Sustituidos**

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. EVERARDO JAIME ADÁN

Dr. JESÚS VALDÉS MARTÍNEZ

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM



CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE DE 2020

Este trabajo de tesis doctoral se realizó en el laboratorio 1-1 del Departamento de Química Inorgánica, en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM. Bajo la dirección del Dr. Jesús Valdés Martínez.

Así mismo, los resultados más sobresalientes han sido presentados en los siguientes foros:

- E. Jaime-Adán, S. Hernández-Ortega, R. A. Toscano y J. Valdés, «C-H...F interactions, a reliable synthon?», Química y Materiales en el Siglo XXI Future of Science 2019 (cartel), Ciudad de México, México, 7 y 8 de Octubre de 2019.
- E. Jaime-Adán, S. Hernández-Ortega, R. A. Toscano y J. Valdés, «Designing Crystal Networks: Competition among Hydrogen Bonds, Halogen Bonds, and π Interactions», Gordon Research Seminar on Crystal Engineering (GRS) (oral), Newry, Maine, Estados Unidos, 23 de Junio - 24 de Junio de 2018.
- E. Jaime-Adán, S. Hernández-Ortega, R. A. Toscano y J. Valdés, «Designing Crystal Networks: Competition among Hydrogen Bonds, Halogen Bonds, and π Interactions», Gordon Research Conference on Crystal Engineering (GRC) (cartel), Newry, Maine, Estados Unidos, 24 de Junio - 29 de Junio de 2018.

Parte de los resultados de esta tesis doctoral, han sido publicados en el siguiente manuscrito:

- E. Jaime-Adán, J. M. Germán-Acacio, R. A. Toscano, S. Hernández-Ortega y J. Valdés-Martínez, «Imine-Benzoic Acid Cocrystals as a Tool to Study Intermolecular Interactions in Schiff Bases», *Crystal Growth and Design* **2020**, *20*, 2240–2250.

Jurado asignado

Presidente	Dr. Herbert Höpfl Bachner	CIQ, UAEMor
Vocal	Dr. David Morales Morales	IQ, UNAM
Vocal	Dr. Vojtech Jancik	IQ-CCIQS, UNAM
Vocal	Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina	IQ, UNAM
Secretario	Dr. Alejandro Dorazco González	IQ, UNAM

*El presente trabajo de tesis se lo dedico a mi abuelita Teofy y a mi pápa,
porque son los responsables de todo lo bueno que hasta el día de hoy me ha pasado.*

*También a las personas que juegan roles muy importantes en mi vida;
mi máma y mi hermana.*

A mi esposa Carmela, mis hijos Sofía y Ever.

A todos ustedes, con mucho cariño.



Quiero expresar mi gratitud a todos aquellos que fueron indispensables para la elaboración de este trabajo de tesis doctoral.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, en particular a la Q.F.B Josefina Tenopala García y al Lic. Jesús Gúmaro Viacobo Flores, por su compromiso al trabajo y comprensión hacia mi.

A CONACYT (No. de becario 245547) por la beca otorgada y a DGAPA-UNAM (IN214919) por los apoyos otorgados.

Al Instituto de Química, UNAM; por haber sido el lugar donde se hicieron todos los experimentos necesarios para este trabajo de tesis doctoral. El personal administrativo, académico y en particular los técnicos académicos.

A mi asesor, el Dr. Jesús Valdés Martínez, por todas sus enseñanzas, su paciencia, su comprensión, su apoyo total y por que me trato como más que un alumno. Los miembros de mi comite tutorial, el Dr. Anatoli Iatsimirski y el Dr. Herbert Höpfl, por toda su paciencia y consejos.

En particular el Dr. Herbert Höpfl, quién ha tenido además que participar en mi tutorial ampliado y también en el examen de grado. Sus consejos, paciencia, interés y apoyo incondicional siempre fueron aire fresco para continuar.

A los miembros del jurado: el Dr. Alejandro Dorazco Gonzalez, Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina, Dr. David Morales Morales, Dr. Herbert Höpfl y el Dr. Vojtech Jancik, por sus comentarios sobre la tesis y por hacerme ver mis errores. En particular al Dr. Vojtech Jancik quién me ha tenido mucha paciencia y me ha dedicado tiempo que considero preciado.

Por último quisiera agradecer al *Alma Mater*, la UNAM; porque a través de ella agradezco a México y los mexicanos quienes son en realidad quienes me apoyan aún sin saberlo.

GRACIAS



Resumen

En la ingeniería de cristales se diseñan sólidos cristalinos a partir de sus interacciones intermoleculares y hoy en día se ha llegado a diseñar incluso las propiedades físicas y químicas de los compuestos. Cristales que se doblan o cristales que saltan, son ejemplos de funciones que pueden ser diseñadas en base al entendimiento de las interacciones intermoleculares. El presente trabajo busca el diseño de la estructura cristalina de una serie de compuestos utilizando interacciones π - π , enlaces de hidrógeno con flúor y enlaces de halógeno.

En el presente trabajo de tesis doctoral se hizo la síntesis de la estructura cristalina de cuatro perhalofenilpiridinilmetaniminas (**1H**, **2F**, **3Br** y **4I**). Las iminas perhalogenadas se diseñaron con el propósito de tener interacciones intermoleculares a través de interacciones π - π del tipo donador-aceptor. **3Br** y **4I** cuentan con átomos de bromo y yodo, respectivamente; para formar cadenas unidimensionales a través de enlaces de halógeno. Se observaron enlaces de hidrógeno del tipo C-H_{im}...F provenientes del hidrógeno imínico en **1H** y **2F**; los cuales no fueron anticipados en el diseño de las moléculas.

La robustez de las interacciones π - π en **2F** fue puesta a prueba sintetizando las estructuras cristalinas de cocristales con ácidos benzoicos *p*-sustituidos; **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**. Todos los cocristales presentan enlaces de hidrógeno del tipo O-H...N_{pir} y mantienen interacciones π - π ; aunque no necesariamente del tipo donador-aceptor como fueron diseñadas. Los enlaces de hidrógeno del tipo C-H_{im}...F provenientes del hidrógeno imínico observados en **1H** y **2F**, se mantienen en las estructuras cristalinas de los cocristales.

Las interacciones intermoleculares de las iminas perhalogenadas y de los cocristales con **2F** fueron analizadas usando la superficie de Hirshfeld, el gradiente reducido de densidad electrónica (*s*) y la topología de densidad electrónica (*AIM*). Los resultados permiten hacer una jerarquización de las interacciones intermoleculares encontradas en las redes cristalinas de las iminas perhalogenadas y los cocristales con **2F**. Las interacciones π - π tienen la mayor jerarquía para las iminas perhalogenadas. En los cocristales con **2F** la mayor jerarquía la tiene el enlace de hidrógeno del tipo O-H...N_{pir}, y en segundo lugar se encuentran las interacciones π - π .

La estructura cristalina de la imina perhalogenada **1H** puede ser explicada en sus tres dimensiones del espacio a través de tres interacciones intermoleculares: interacciones π - π del tipo donador-aceptor, enlaces de hidrógeno del tipo C-H_{im}...F y enlaces de hidrógeno del tipo C-H...N_{pir}. Las interacciones π - π y el enlace de hidrógeno del tipo C-H...F, son suficientemente robustos para mantenerse en las estructuras cristalinas de los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**.

En un futuro sería interesante diseñar cocristales en los que se pudieran explicar las tres dimensiones del espacio en base al diseño de sus interacciones intermoleculares. Los cocristales con **2F**, no forman cadenas unidimensionales a través de enlaces de hidrógeno del tipo O-H...N_{pir}; mejores candidatos para la formación de cadenas unidimensionales son **1H**, imina4FCl, **3Br** y **4I**; puesto que sí forman cadenas unidimensionales a través de enlaces de hidrógeno y enlaces de halógeno.

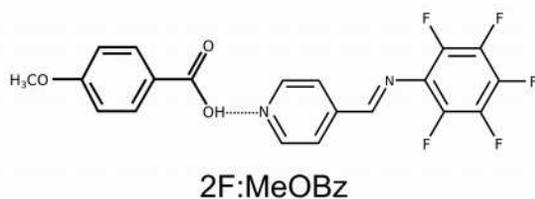
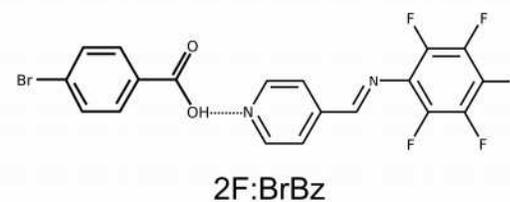
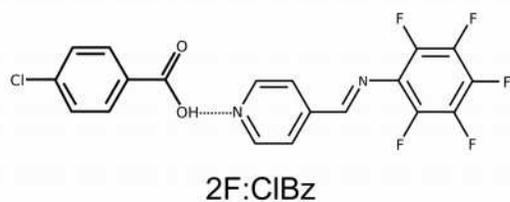
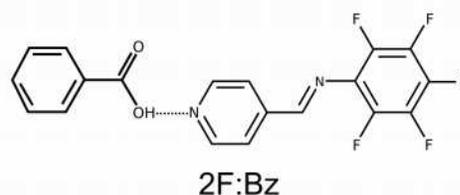
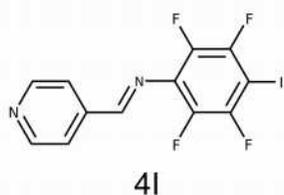
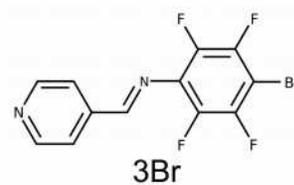
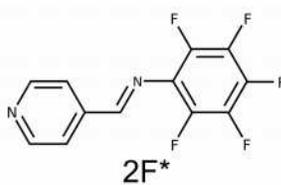
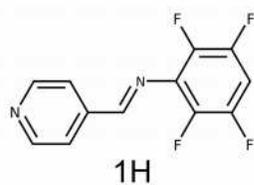
Nomenclatura

\angle_{aep}	ángulo entre planos de anillos aromáticos
$\angle_{D-X\cdots\pi}$	ángulo para la interacción intermolecular del tipo halógeno $\cdots\pi$
ω	rango en un punto crítico de enlace, <i>BCP</i>
ρ	densidad electrónica
σ	1. hueco sigma en el enlace de halógeno 2. parámetro sigma del sustituyente R en la ecuación de Hammett 3. firma en un punto crítico de enlace, <i>BCP</i>
d_{cc}	distancia entre los centroides de anillos aromáticos en las interacciones π - π
d_{norm}	distancia normalizada por los radios de van der Waals
$d_{X\cdots\pi}$	distancia entre un halógeno y el centroide de un anillo aromático
pK_a	medida de la acidez de una molécula en solución acuosa
(N)NA	(non)nuclear attractor, puntos críticos nuclear y no nuclear
AIM	<i>Atoms in molecules</i> , átomos en moléculas
ATR	<i>Attenuated Total Reflection</i> , reflexión total atenuada
BCP	<i>bond critical points</i> , puntos críticos de enlace
BP	<i>bond paths</i> , caminos de enlace
CCP	<i>cage critical point</i> , punto crítico de jaula
DART+	<i>Direct Analysis in Real Time with positive ion formation</i> , análisis directo en tiempo real con formación de iones positivos
dd	distancia de desplazamiento en interacciones π - π
DFT	<i>Density functional theory</i> , Teoría de funcionales de la densidad

<i>d</i>	orbital d
<i>HB1</i>	enlace de hidrógeno del tipo O1-H7...N1
<i>HB2</i>	enlace de hidrógeno del tipo C1-H1...O2
<i>HB3</i>	enlace de hidrógeno del tipo C5-H5...O2
<i>HBFi</i>	enlace de hidrógeno intramolecular del tipo C6-H6...F8
<i>HBF</i>	enlace de hidrógeno con flúor
<i>HB</i>	<i>hydrogen bond</i> , enlace de hidrógeno
<i>NCI</i>	<i>Non-covalent interactions</i> , interacciones no-covalentes
<i>p</i>	<i>para</i> , sustitución sobre el anillo aromático de fenilo
<i>RCP</i>	<i>ring critical point</i> , punto crítico de anillo
<i>sp</i>	hibridación
<i>S</i>	<i>shape index</i> , índice de forma
<i>s</i>	gradiente reducido de densidad electrónica
<i>XB</i>	<i>halogen bond</i> , enlace de halógeno
<i>át</i>	átomo
ADN	ácido desoxirribunucleico
BrBz	ácido <i>p</i> -bromobenzoico
Bz	ácido benzoico
calc.	calculado
ClBz	ácido <i>p</i> -clorobenzoico
crist	cristal
DMeNBz	ácido <i>p</i> -dimetilaminobenzoico
EIR	Espectroscopía de Infrarrojo
EM	Espectrometría de Masas
EMAR	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
exc.	exceso
exp.	experimental
FBz	ácido <i>p</i> -fluorobenzoico
fen	anillo aromático de fenilo
fen _x	anillo aromático de fenilo perfluorado

fen _{ác}	anillo aromático de fenilo proveniente del ácido benzoico
H _{im}	átomo de hidrógeno imínico en la posición 6
IBz	ácido <i>p</i> -yodobenzoico
MeBz	ácido <i>p</i> -metilbenzoico
MeNBz	ácido <i>p</i> -metilaminobenzoico
MeOBz	ácido <i>p</i> -metoxibenzoico
MH ⁺	ión molecular protonado
mol	molécula
N _{pir}	átomo de nitrógeno en el grupo piridilo en la posición 1
NBz	ácido <i>p</i> -aminobenzoico
NO ₂ Bz	ácido <i>p</i> -nitrobenzoico
nuc	nucleófilo
P. f.	Punto de fusión
pir	anillo aromático de piridina
procris	procrystal
promol	promolécula
Rendto.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
t. eb.	temperatura de ebullición
w _a (r)	Hirshfeld <i>weight function</i> , función de partición de Hirshfeld
ác.	ácido

Productos generados



* Everardo Jaime-Adán, Informe de Maestría, *DISEÑO Y SÍNTESIS DE LIGANTES TIPO BASE DE SCHIFF CON PIRIDINA Y UN ANILLO AROMÁTICO HALOGENADO, PARA EL ESTUDIO DE ENLACES DE HIDRÓGENO, HALÓGENO Y APILAMIENTO π - π EN REDES CRISTALINAS*, 2013, Instituto de Química, UNAM.

Índice de figuras

1.1.	Sales híbridas orgánico-inorgánicas con Pt(II)	3
1.2.	Sal híbrida del tetraclorocuprato y el 4-fenilpiridinio	4
1.3.	Doble hélice del ADN	5
1.4.	Interacciones intermoleculares del benceno sólido	7
1.5.	Parámetros geométricos usados para describir las interacciones π	7
1.6.	Polarización del anillo de hexafluorobenceno	9
1.7.	Reacción de fotodimerización	9
1.8.	Representación de la distribución anisotrópica de carga sobre el átomo X (X= Cl, Br, I) en el enlace de halógeno	11
1.9.	Parámetros geométricos que definen el enlace de hidrógeno y el enlace de halógeno	11
1.10.	Estructuras cristalinas a partir de enlaces de hidrógeno (HB) y halógeno (XB)	12
1.11.	Ejemplos de enlaces de halógeno.	12
1.12.	Diferentes ejemplos de donadores de enlace de halógeno, XB	13
1.13.	Diferentes ejemplos de la interacción C-H \cdots F	15
1.14.	Cocristales y sales formando cadenas a través de enlaces de hidrógeno (HB) y halógeno (XB)	17
1.15.	Fragmento de la estructura cristalina del compuesto formado entre adenina, ácido acetilsalicílico y agua	18
1.16.	Antecedentes directos de este trabajo de tesis doctora (1)l	19
1.17.	Antecedentes directos de este trabajo de tesis doctoral (2)	20
2.1.	Potenciales electrostáticos del benceno, la imina5H y 2F	22
2.2.	Potenciales electrostáticos en 1H, 2F, imina4FCl, 3Br y 4I	22
2.3.	Interacciones intermoleculares diseñadas en este trabajo	23
2.4.	Esquema con las hipótesis para 1H, 3Br y 4I	24
2.5.	Esquema con la hipótesis para el cocrystal 2F:Bz.	25
3.1.	Diagrama de la metodología utilizada en este trabajo de tesis doctoral	29
3.2.	Síntesis de las perhalofenilpiridinilmetaniminas	30

3.3.	Síntesis de la 2,3,5,6-tetrafluoro-4-yodoanilina, amina4FI	30
3.4.	Síntesis de los cocristales de 2F con algunos ácidos benzoicos <i>p</i> -sustituídos	31
4.1.	Numeración utilizada en las iminas perhalogenadas	39
4.2.	Interacciones intermoleculares del N1 en las iminas perhalogenadas	41
4.3.	<i>HBF</i> en las iminas perhalogenadas	42
4.4.	Interacciones π en las iminas perhalogenadas	43
4.5.	<i>NCI</i> de la celda unitaria en las iminas perhalogenadas	45
4.6.	<i>NCI</i> de las interacciones intermoleculares de los N1 en las iminas perhalogenadas	46
4.7.	<i>NCI</i> en los <i>HBF</i> de las iminas perhalogenadas	46
4.8.	<i>NCI</i> de las interacciones π en las iminas perhalogenadas	46
4.9.	<i>NCI</i> para 3Br donde falta una espiga por asignar	47
4.10.	Laplaciano de densidad electrónica ($\nabla^2\rho$) en 3Br	48
4.11.	Topología de las redes cristalinas para las iminas 1H y 2F	50
4.12.	Topología de las redes cristalinas para las iminas 3Br y 4I	51
4.13.	Numeración utilizada en los cocristales con 2F	52
4.14.	d_{norm} en los cocristales con 2F	52
4.15.	Enlaces <i>HB1</i> , <i>HB2</i> , <i>HB3</i> y <i>HBF</i> en los cocristales con 2F	54
4.16.	<i>S</i> en los cocristales con 2F	56
4.17.	<i>S</i> en 2F:Bz , 2F:BrBz y 2F:MeOBz	57
4.18.	<i>S</i> en 2F:ClBz y 2F:DMeNBz	58
4.19.	<i>NCI</i> de la celda unitaria en los cocristales con 2F	60
4.20.	<i>NCI</i> para los <i>HB1</i> y <i>HB2</i> en los cocristales de 2F	60
4.21.	<i>NCI</i> para los <i>HBF</i> en los cocristales de 2F	61
4.22.	<i>NCI</i> para las interacciones π en los cocristales de 2F	61
4.23.	<i>NCI</i> para los cocristales con 2F donde falta una espiga por asignar	62
4.24.	Topología de la red cristalina en los cocristales con 2F	65
4.25.	Simplificación de la topología de la red cristalina en 2F:Bz , 2F:BrBz y 2F:MeOBz	66
4.26.	Simplificación de la topología de 2F:ClBz y 2F:DMeNBz	66
5.1.	Espectros de infrarrojo para el cocrystal 2F:Bz y sus coformadores	69
5.2.	<i>NCI</i> de la celda unitaria para 3Br	71
5.3.	Asignación de las espigas en el análisis <i>NCI</i> para el <i>HBFi</i>	72
5.4.	Ángulo de torsión C6-N2-C7-C8 en las iminas perhalogenadas	72
5.5.	Ángulo de torsión C6-N2-C7-C8 en los cocristales con 2F	73
5.6.	Estudio conformacional del ángulo de torsión C6-N2-C7-C8 en la molécula 2F	74
5.7.	Máximos y mínimos de energía en el estudio conformacional variando el ángulo de torsión C6-N2-C7-C8 en 2F	75
5.8.	Superficies de contacto visualizadas en la superficie de Hirshfeld de 4I	79
5.9.	Sintones supramoleculares más importantes de este trabajo de tesis doctoral	83
5.10.	Moléculas comparadas con la serie de iminas perhalogenadas	84
5.11.	Diferentes interacciones intermoleculares en las series de moléculas iminaR, alqueno4FR y las iminas perhalogenadas sintetizadas en este trabajo de tesis doctoral	85
5.12.	Resultado del diseño en este trabajo de tesis doctoral	86

6.2.	Síntesis de las perhalofenilpiridinilmetaniminas	99
6.3.	Síntesis de la anilina4FI	101
6.1.	Representación con elipsoides térmicos al 50 % de la celda unitaria para las iminas perhalogenadas y los cocristales con 2F	102
6.4.	Síntesis de los cocristales con 2F	103
6.5.	Espectros de infrarrojo para el cocrystal 2F:Bz y sus coformadores	107
6.6.	Espectros de infrarrojo para el cocrystal 2F:ClBz y sus coformadores	107
6.7.	Espectros de infrarrojo para el cocrystal 2F:BrBz y sus coformadores	108
6.8.	Espectros de infrarrojo para el cocrystal 2F:MeOBz y sus coformadores	108
6.9.	Espectros de infrarrojo para el cocrystal 2F:DMeNBz y sus coformadores	109
6.10.	Espectro de masas por $DART^+$ para 1H	109
6.11.	Espectro de masas de alta resolución por $DART^+$ para 1H	110
6.12.	Espectro de masas por $DART^+$ para 2F	110
6.13.	Espectro de masas de alta resolución por $DART^+$ para 2F	111
6.14.	Espectro de masas por $DART^+$ para 3Br	111
6.15.	Espectro de masas de alta resolución por $DART^+$ para 3Br	112
6.16.	Espectro de masas por $DART^+$ para 4I	112
6.17.	Espectro de masas de alta resolución por $DART^+$ para 4I	113
6.18.	Espectro de masas por $DART^+$ para 2F:Bz	113
6.19.	Espectro de masas por $DART^+$ para 2F:ClBz	114
6.20.	Espectro de masas por $DART^+$ para 2F:BrBz	114
6.21.	Espectro de masas por $DART^+$ para 2F:MeOBz	115
6.22.	Espectro de masas por $DART^+$ para 2F:DMeNBz	115
6.23.	Espectro de RMN de 1H para 1H	116
6.24.	Espectro de RMN de ^{19}F para 1H	117
6.25.	Espectro de RMN de 1H para 2F	117
6.26.	Espectro de RMN de ^{19}F para 2F	118
6.27.	Espectro de RMN de 1H para 3Br	118
6.28.	Espectro de RMN de ^{19}F para 3Br	119

Índice de tablas

1.1. Comparativo de energías en diferentes interacciones no-covalentes	6
1.2. Parámetros geométricos típicos en diferentes interacciones no-covalentes	8
3.1. Métodos de caracterización para las iminas y los cocristales con 2F	32
3.2. Tipos de puntos críticos en la topología de densidad electrónica en base a su rango (ω) y firma (σ)	38
4.1. Distancias y ángulos de enlace en las interacciones intermoleculares que involucran el átomo de nitrógeno (N1) del grupo piridilo en las iminas perhalogenadas	40
4.2. Distancias y ángulos de enlace en los <i>HB<i>F</i></i>	42
4.3. Parámetros geométricos de las interacciones π en las iminas perhalogenadas	44
4.4. Energías de interacción en las iminas perhalogenadas	49
4.5. Distancias y ángulos de enlace en los <i>HB</i> de los cocristales con 2F	55
4.6. Distancias y ángulos de enlace en los <i>HB<i>F</i></i> de los cocristales con 2F	55
4.7. Parámetros geométricos de las interacciones π para los cocristales con 2F	59
4.8. Energías de interacción en los cocristales con 2F	63
4.9. Índice de similitud de la celda unitaria para 2F:Bz , 2F:BrBz y 2F:MeOBz	64
5.1. Valores de pK_a y σ para algunos ácidos benzoicos de interés en este trabajo de tesis doctoral	68
5.2. Distancias de enlace en el grupo COO y ángulos de enlace C1-N1-C5 de los cocristales de 2F 70	70
5.3. Ángulos de torsión C2-C3-C6-N2 y C6-N2-C7-C8 en las iminas perhalogenadas y los co- cristales con 2F	74
5.4. Parámetros geométricos de los <i>HB<i>F</i></i>	76
5.5. Resumen de los datos obtenidos de PLATON, CRITIC2 y AIMAll, para las iminas perhalo- genadas	77
5.6. Resumen de los datos obtenidos de PLATON, CRITIC2 y AIMAll, para los cocristales con 2F 80	80
5.7. Jerarquización de las interacciones intermoleculares encontradas en este trabajo de te- sis doctoral	81

6.1. Datos cristalográficos de las iminas perhalogenadas	100
6.2. Datos cristalográficos de los cocrisales con 2F	101
6.3. RMN de ^1H y ^{19}F de las iminas perhalogenadas	116

Índice general

Resumen	I
Nomenclatura	II
Productos generados	V
Índice de figuras	VI
Índice de tablas	IX
Índice general	XI
1. Introducción	1
1.1. Interacciones π	6
1.2. Enlace de Halógeno	10
1.3. Interacción C-H \cdots F	14
1.4. Cocristales	15
1.5. Antecedentes directos de este trabajo de tesis doctoral	19
2. Hipótesis y Objetivos	21
2.1. Hipótesis	24
2.2. Objetivo General	26
2.3. Objetivos Particulares	26
3. Metodología	28
3.1. Síntesis y caracterización	29
3.1.1. Síntesis de las perhalofenilpiridinilmetaniminas	29
3.1.2. Síntesis de los cocristales con 2F	31
3.1.3. Caracterización espectroscópica	31
3.2. <i>CrystalExplorer</i>	32
3.3. Parámetros geométricos	35
3.4. <i>Graph Sets</i> y topología de las redes cristalinas	35
3.5. <i>NCI</i> y <i>AIM</i>	36

4. Resultados	39
4.1. Perhalofenilpiridinilmetaniminas	39
4.1.1. Superficie de Hirshfeld en las iminas perhalogenadas	40
4.1.2. Análisis <i>NCI</i> en las iminas perhalogenadas	44
4.1.3. Energías de interacción en las iminas perhalogenadas	48
4.1.4. Topología de las redes cristalinas de las iminas perhalogenadas	49
4.2. Cocristales con 2F	52
4.2.1. Superficie de Hirshfeld en los cocristales de 2F	53
4.2.2. Análisis <i>NCI</i> en los cocristales con 2F	58
4.2.3. Energías de interacción en los cocristales de 2F	62
4.2.4. Topología de las redes cristalina de los cocristales de 2F	63
5. Discusión	67
5.1. ¿Sal o cocrystal?	67
5.2. Enlace C-H...F intramolecular, <i>HBFi</i>	70
5.3. Ángulo de torsión C6-N2-C7-C8	71
5.4. Jerarquización	76
5.5. Consecuencias del diseño en este trabajo de tesis	84
6. Conclusiones	87
6.1. Perspectivas	88
Referencias	89
6.2. Parte Experimental	99
6.2.1. Rutas sintéticas	99
6.2.2. Detalles experimentales de los productos de esta tesis doctoral	103
6.3. Espectros de IR	107
6.4. Espectros de EM y EMAR	109
6.4.1. Perhalofenilpiridinilmetaniminas	109
6.4.2. Cocristales	113
6.5. Espectros de RMN	116
Artículo científico publicado	120

Introducción

Las transformaciones químicas que proceden a través de la ruptura y formación de enlaces covalentes (química orgánica o síntesis orgánica) se han estudiado desde hace ya más de 150 años [1]. Durante este tiempo, la información que se ha adquirido es vasta y como resultado se tiene un buen entendimiento de los papeles que juegan entre sí la estructura molecular, la reactividad y los mecanismos de reacción. Pero existe otra rama de la química que realiza también una síntesis, la química supramolecular. La química supramolecular es la química más allá de la molécula; es decir, la química de las interacciones más allá del enlace covalente, las interacciones intermoleculares. La síntesis supramolecular tiene muchas similitudes con la síntesis orgánica y ha crecido alrededor de una analogía de Lehn; donde dice que las interacciones intermoleculares mantienen unidas a las moléculas para formar una supermolécula de la misma manera que los enlaces covalentes mantienen unidos a los átomos para formar una molécula [2].

Cuando es llevada al estado sólido cristalino, la química supramolecular se convierte en la ingeniería de cristales. Dado que proviene de la química supramolecular, la ingeniería de cristales depende del entendimiento y control de las interacciones intermoleculares para llevar a cabo el diseño de la estructura cristalina [3]. La estructura cristalina es en sí la supermolécula por excelencia. Sin embargo, el diseño de la estructura cristalina es una tarea complicada donde deben tomarse en cuenta las propiedades energéticas y geométricas de las distintas interacciones intermoleculares

para llevar a cabo la síntesis de la estructura cristalina. En términos prácticos la ingeniería de cristales hace uso del "*sintón supramolecular*" para planear una estrategia de síntesis. Los "*sintónes supramoleculares*" se definen como unidades estructurales dentro de las supermoléculas que pueden formarse y/o ensamblarse por interacciones intermoleculares conocidas [4]. El sintón supramolecular es análogo a la idea del receptor de Ehrlich, o al modelo llave-cerradura de Fischer, o a los conceptos de huésped-anfitrión de la química supramolecular; donde las moléculas deben ser capaces de tener una forma de reconocerse entre sí. Ya sea que los grupos que se reconocen entre sí provengan de la misma molécula (cristal de un componente), o ya sea que los grupos que se reconocen provengan de diferentes moléculas (cristal multicomponente que puede ser cocrystal, solvato, hidrato o sales).

La definición de ingeniería de cristales enunciada en 1989 por Gautam Desiraju, dice lo siguiente: la ingeniería de cristales es el entendimiento de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y la utilización de dicho entendimiento para el diseño de nuevos sólidos con las propiedades físicas y químicas deseadas [3]. La definición cuenta con tres etapas. La primera etapa, que es el empaquetamiento cristalino, consiste en conocer la naturaleza de las interacciones intermoleculares (fuerza, direccionalidad y cómo dependen las propiedades de la distancia). La segunda etapa es el diseño de estructuras cristalinas y en gran medida necesita de un elemento que permita predecir: el sintón supramolecular. Y la tercera etapa es el diseño de las propiedades. La ingeniería de cristales necesitó al menos tres décadas para desarrollarse sistemáticamente y llegar a lo que hoy en día es posible, diseñar las propiedades de los sólidos cristalinos. El presente trabajo se encuentra enmarcado dentro de la ingeniería de cristales.

Orpen y colaboradores sintetizaron sales híbridas orgánico-inorgánicas utilizando como catión derivados de piridinio y como anión tetracloro platinato (II) [5]. Las redes cristalinas están formadas por cadenas unidimensionales unidas a través de enlaces de hidrógeno (*HB*, *Hydrogen Bond*) bifurcados y asistidos por carga entre el protón ácido del 4,4'-bipiridinio y los átomos de cloro (figura 1.1). Valdés y su grupo buscaron un arreglo similar a través de enlaces de hidrógeno bifurcados, utilizando

4-fenilpiridinio en lugar de 4,4'-bipiridinio; con la idea de que un par de 4-fenilpiridinos formaran un patrón similar al obtenido por Orpen, esta vez también a través de interacciones π - π . El tectón formado por enlaces covalentes en el caso del 4,4'-bipiridinio, con el 4-fenilpiridinio se sustituye por una interacción intermolecular: interacciones π - π .

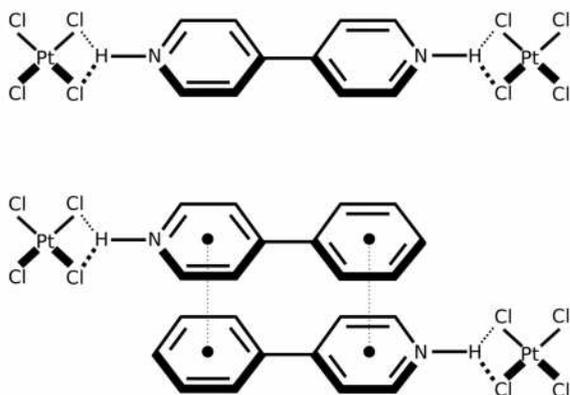


Figura 1.1: Arriba un fragmento de la estructura cristalina de la sal híbrida de Pt(II) con el 4,4'-bipiridinio sintetizada en el grupo de Orpen [5] y abajo un fragmento de la estructura cristalina de la sal híbrida de Pt(II) con el 4-fenilpiridinio donde se tienen las interacciones π - π [6].

En 2009 [6], se obtuvieron una serie de sales híbridas formadas entre el 4-fenilpiridinio y los metales Zn(II), Cu(II), Pd(II) y Pt(II) con la estructura deseada; pero el compuesto que tiene Cu(II) como metal presentó una estructura inesperada (figura 1.2). El compuesto presenta interacciones π - π . Las interacciones π - π de este compuesto no tienen los parámetros esperados para dicha interacción, que son una distancia entre centroides (d_{cc}) de 3.8 Å y un ángulo entre planos (\angle_{aep}) cercano a cero. La distancia entre centroides de las dos interacciones de apilamiento π en la sal de Cu(II) son $d_{cc}= 4.25$ Å y $d_{cc}= 3.86$ Å, con ángulos entre planos de $\angle_{aep}= 22^\circ$ y $\angle_{aep}= 0^\circ$. El presente trabajo busca obtener estructuras cristalinas con sistemas relacionados donde se refuercen las interacciones π - π de tal forma que no quede duda que éstas están presentes y juegan un papel importante en la organización de las moléculas en el cristal.

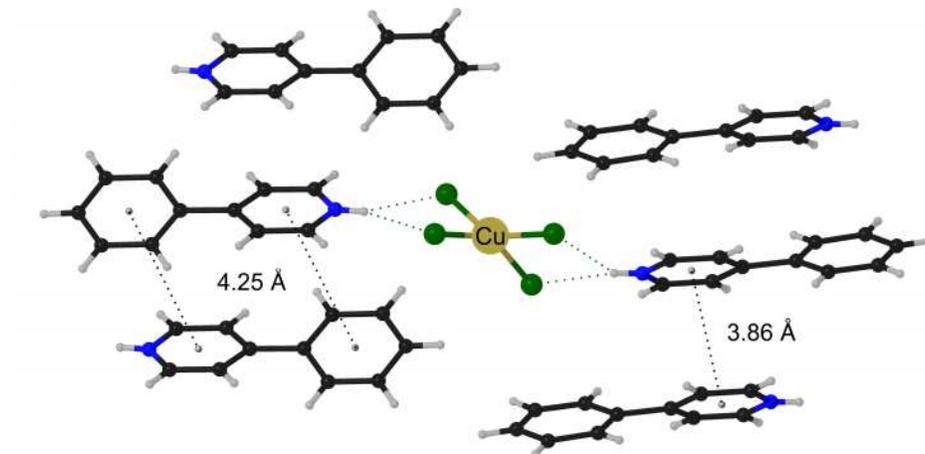


Figura 1.2: Fragmento de la estructura cristalina de la sal híbrida entre el 4-fenilpiridinio y el tetraclorocuprato, donde se muestran las interacciones π - π y las respectivas distancias centroide...centroide de los anillos aromáticos [6].

El control de las interacciones intermoleculares es una parte fundamental de la síntesis supramolecular, ¿pero cuáles son estas interacciones intermoleculares? Las interacciones intermoleculares en la ingeniería de cristales están relacionadas con las fuerzas no-covalentes de mediano y largo alcance. Las fuerzas de mediano alcance típicamente son de carácter isotrópico y se encuentran relacionadas con el empaquetamiento compacto. Estas fuerzas generalmente se limitan a contactos C...H, C...C y H...H. Las fuerzas isotrópicas más significativas son las fuerzas de dispersión y son proporcionales al tamaño de las moléculas; en estas se encuentran las interacciones π [7, 8]. Las fuerzas de largo alcance, en cambio, son de naturaleza electrostática y anisotrópica. Los átomos involucrados en las fuerzas de largo alcance pueden ser N, O, S, Cl, Br y I (en raras ocasiones F, P y Se) o cualquier combinación de estos con carbono e hidrógeno. Dentro de las interacciones anisotrópicas, sin duda la más importante es el enlace de hidrógeno; su fuerza y direccionalidad la han hecho la interacción más significativa en el reconocimiento molecular. Un ejemplo de lo importante que pueden ser las interacciones intermoleculares, y en particular las interacciones π - π junto con los enlaces de hidrógeno, es la estructura de doble hélice del ADN. En gran medida esta forma de organización se debe a las interacciones π - π y los enlaces de hidrógeno de las bases nitrogenadas (figura 1.3) [9].

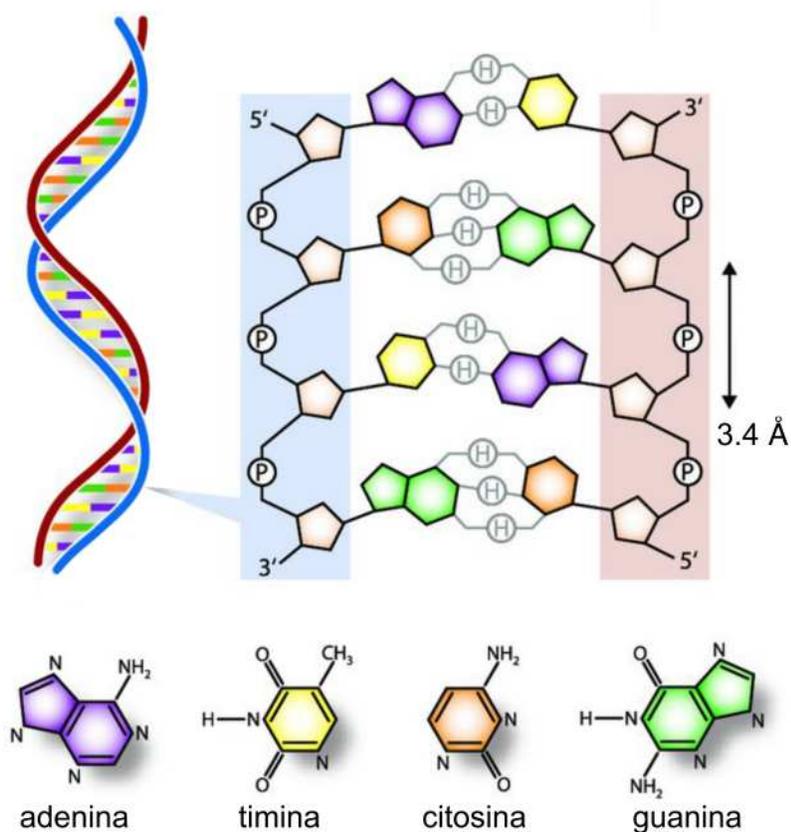


Figura 1.3: Apilamiento π y enlaces de hidrógeno (HB) en la doble hélice del ADN [9].

En el presente trabajo de tesis doctoral, se hizo el diseño de una serie de moléculas con el propósito de tener control sobre las interacciones intermoleculares para formar la red cristalina. El principal objetivo es tener interacciones π - π y se propone también estudiar el enlace de halógeno (XB, *Halogen Bond*). Derivado del trabajo se ha encontrado una interacción recurrente basada en enlaces de hidrógeno con flúor (HBF). A continuación explicaré los razonamientos del diseño, tomando en cuenta lo que hay en la literatura en cuanto a interacciones π , enlaces de halógeno (XB) y enlaces de hidrógeno con flúor (HBF). Las tres interacciones en las cuales se centra este trabajo, se comparan con otras interacciones no-covalentes en la tabla 1.1 [7, 8, 10-12].

Tabla 1.1: Comparativo de energías en diferentes interacciones no-covalentes [7, 8, 10-12].

	Energía (kJ/mol)	ejemplo
Enlace		
iónico	400–4000	Na ⁺ Cl ⁻
covalente	150–1100	H-H
metálico	75–1000	Fe
Interacción intermolecular		
ión-dipolo	40–600	Na ⁺ ··· OH ₂
enlace de hidrógeno, <i>HB</i>	10–40	H ₂ O ··· H-O-H
dipolo-dipolo	5–25	I-Cl ··· I-Cl
ión-dipolo inducido	3–15	Fe ²⁺ ··· O ₂
dipolo-dipolo inducido	2–10	H-Cl ··· Cl-Cl
dispersión	0.05–40	F-F ··· F-F
interacciones π-π	≈9	fen···fen
enlace de halógeno, <i>XB</i>	10–200	C-Br···N
enlace de hidrógeno con flúor, <i>HBF</i>	5	C-H···F

1.1. Interacciones π

Las interacciones π son comunes entre los compuestos aromáticos (entidad molecular cíclica conjugada) y en base a su geometría se pueden clasificar en tres categorías: borde a cara, cara a cara desplazada y cara a cara (figura 1.4) [13]; las dos últimas también llamadas interacciones π - π .

Los compuestos aromáticos pequeños y sin sustituir prefieren la interacción de borde a cara, mientras que los compuestos aromáticos con varios anillos prefieren la geometría cara a cara desplazada. La interacción cara a cara no está favorecida, a menos de que los anillos estén polarizados por la presencia de sustituyentes o heteroátomos. Sanders y Hunter [14], han explicado las interacciones π en términos del momento cuadrupolar con potenciales electrostáticos en los sistemas aromáticos. De esta manera las diferentes geometrías pueden ser explicadas por una interacción del tipo electrostática. Los parámetros geométricos que se utilizaron para describir las interacciones π se muestran en la figura 1.5.

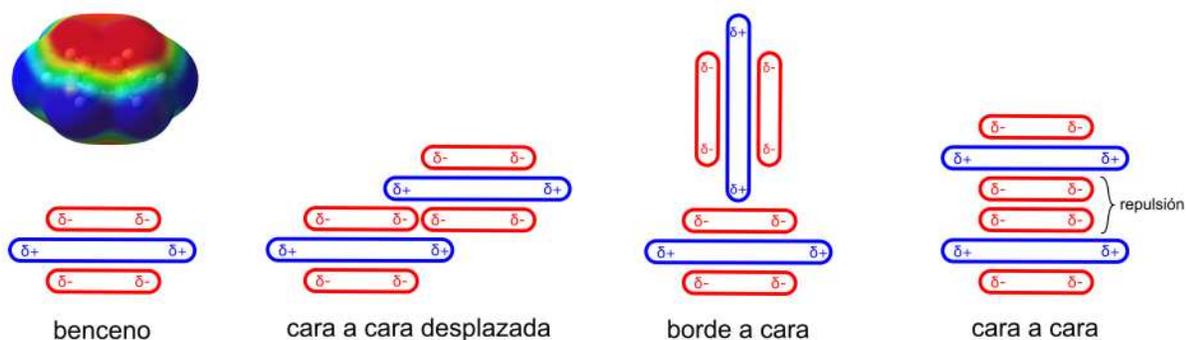


Figura 1.4: Tipos de interacciones π encontradas en el estado sólido del benceno en su representación a través de los momentos cuadrupolares del anillo aromático [13].

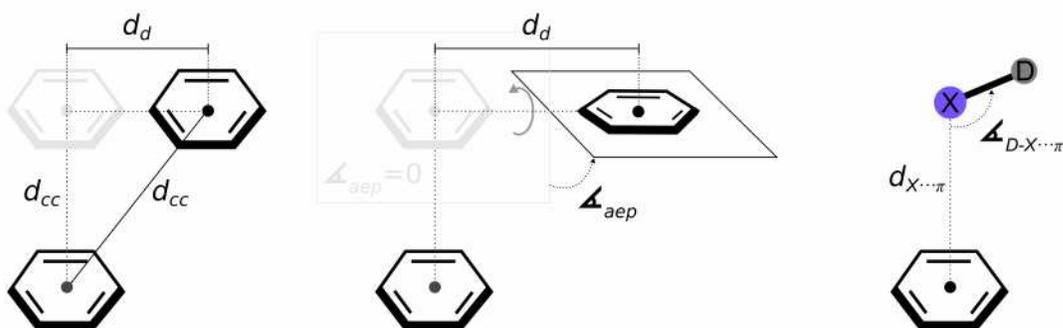


Figura 1.5: Parámetros geométricos para describir las interacciones π tomando como referencia primero una interacción cara a cara (color gris claro) y luego una interacción cara a cara desplazada (color negro); y a la derecha los parámetros usados para describir la interacción $X \cdots \pi$.

En la figura 1.5, d_{cc} es la distancia centroide...centroide entre dos anillos aromáticos, \angle_{aep} corresponde al ángulo que hay entre los dos anillos aromáticos que tienen la interacción (cero cuando son paralelos), d_d es la distancia de desplazamiento entre dos anillos aromáticos, $d_{X \cdots \pi}$ es la distancia entre un halógeno y el centroide del anillo aromático y $\angle_{X \cdots \pi}$ es el ángulo que forma la interacción del tipo $X \cdots \pi$. En la tabla 1.2, [7, 8, 15] se muestra una comparación de los parámetros geométricos típicos para diferentes interacciones intermoleculares. Las interacciones no-covalentes se representan por $D-H/X \cdots A$ donde D representa al átomo donador y A representa al átomo aceptor en la interacción. Los átomos de hidrógeno y halógeno se encuentran representados por las letras H y X , respectivamente.

Tabla 1.2: Parámetros geométricos típicos en diferentes interacciones no-covalentes [7, 8, 15].

		$H/X\cdots A$ (Å)	$D-H/X\cdots A$ (°)
<i>HB</i>	<i>D-H</i> ⋯ <i>A</i>	1.2–1.5 (<i>f</i>)	175–180
		1.5–2.2 (<i>m</i>)	90–180
		2.0–3.0 (<i>d</i>)	175–180
<i>XB</i>	<i>D-X</i> ⋯ <i>N</i>	3.02 (<i>F</i>)	≈ 180
		3.30 (<i>Cl</i>)	
		3.40 (<i>Br</i>)	
		3.53 (<i>I</i>)	
<i>HBF</i>	<i>C-H</i> ⋯ <i>F</i>	2.67	≈ 180
		d_{cc} (Å)	\angle_{aep} (°)
apilamiento π	$\pi \cdots \pi$	3.3–3.8	≈ 20

Los *HB* se clasifican como *f*, *m*, y *d*; fuerte, moderado y débil, respectivamente.

Los *XB* tienden a tener una interacción casi lineal como el *HB*. La distancia *X*⋯*A* corresponde a la suma de los radios de van der Waals del halógeno correspondiente y el átomo de nitrógeno como el átomo aceptor (*A*).

Algunos ejemplos de sólidos cristalinos donde las interacciones π juegan un papel fundamental son: las superficies curvas de los fullerenos, los sistemas aromáticos con número impar de electrones (radicales), las metaloporfirinas y ftalocianinas, los polímeros como el politiofeno, entre otros ejemplos. Existen compuestos heteroaromáticos donde los heteroátomos son polarizables, y en combinación con la adición de grupos electrodonadores y electroattractores incrementan la estabilización por dispersión; esto conduce a moléculas heteroaromáticas con propiedades como aceptores y donadores que han permitido sintetizar compuestos que incluso son llamados "metales orgánicos" [16]. Una de las aproximaciones para el diseño de sistemas supramoleculares a través de interacciones π - π es la de polarizar la densidad electrónica en anillos aromáticos utilizando átomos de flúor en vez de hidrógenos [17, 18], lo que conlleva a tener sistemas aromáticos polarizados que prefieren tener las interacciones π - π del tipo cara a cara. El caso más sencillo y prototipo es el agregado benceno⋯hexafluorobenceno [19, 20] (figura 1.6).

En 1971, Schmidt usó por primera vez el término ingeniería de cristales y lo hizo en el contexto de las reacciones de fotodimerización [21]. Derivado de sus estudios enunció dos reglas para dos alquenos fotoreactivos: la distancia entre los centroides de los dos alquenos

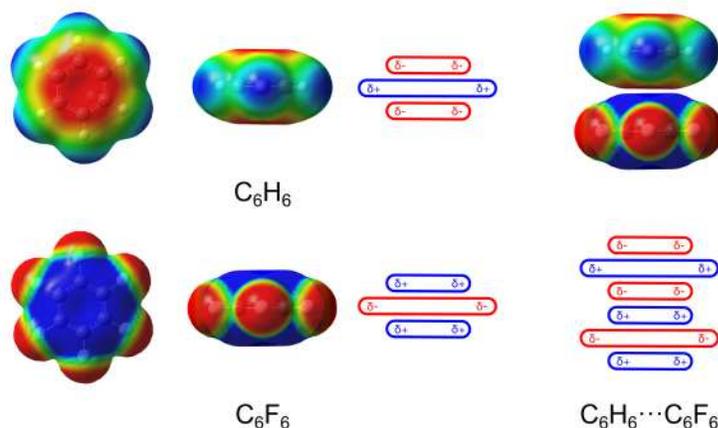


Figura 1.6: Comparación entre el benceno y hexafluorobenceno utilizando los cuadrupolos de sus potenciales electrostáticos. Interacción π - π para $C_6H_6 \cdots C_6F_6$.

debe estar entre 3.5–4.2 Å y los alquenos también deben estar alineados de forma paralela. Estas dos reglas han sido satisfechas a través del diseño de alquenos fotoreactivos utilizando interacciones π - π . Un extremo del alqueno debe contener un anillo aromático deficiente en densidad electrónica y el otro extremo debe tener el anillo rico en densidad electrónica (figura 1.7) [22].

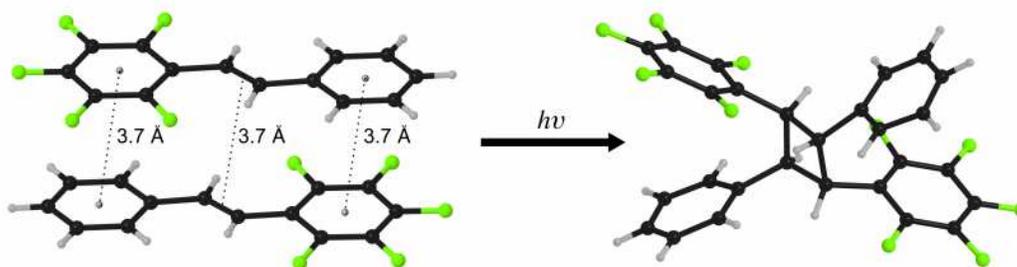


Figura 1.7: Reacción de fotodimerización favorecida por la polarización que genera la presencia de átomos de flúor en uno de los anillos aromáticos [22].

La polarización de la densidad electrónica en anillos aromáticos sustituyendo átomos de hidrógeno por átomos de flúor permite favorecer interacciones π - π del tipo donador-aceptor. Una segunda opción que permite tener control en la construcción de redes cristalinas constituye el uso de halógenos a través del enlace de halógeno (XB), que se describen a continuación.

1.2. Enlace de Halógeno

La posibilidad de una interacción por enlace de halógeno puede ser rastreada a 1814 con la interacción reportada para $\text{H}_3\text{N}\cdots\text{I}_2$ [23]; en 1878 se reportaron las interacciones de CCl_4 , CBr_4 , SiCl_4 y SiBr_4 con tetrahidrofurano y otros disolventes orgánicos; sin embargo, el término enlace de halógeno aún no existía [24]. El término enlace de halógeno comienza a utilizarse hasta 2001 [25]. Tradicionalmente los halógenos suelen ser asignados con una carga de -1 y debido a esto son reconocidos como bases de Lewis; el razonamiento lógico es pensar que los halógenos deben repeler a otros nucleófilos; interesantemente, existen arreglos geométricos entre un halógeno y un nucleófilo que son casi lineales. No fue sino hasta que los recursos computacionales permitieron establecer que hay una distribución anisotrópica de la densidad de carga sobre los átomos de halógeno, que se comenzó a entender esta interacción. Esta interacción se ha explicado como la interacción entre una región electrofílica asociada a un átomo de halógeno y una región nucleofílica [26]. Existe una región positiva en la superficie del halógeno que es opuesta al enlace covalente que forma (hueco σ). En cambio, las regiones laterales que son dominadas por los pares libres de electrones son negativas (figura 1.8). La interacción está descrita por $D-X\cdots A$, donde D corresponde al átomo donador, X es el átomo de halógeno y A es el átomo aceptor. Generalmente se describen la distancia $X\cdots A$ y el ángulo $D-X\cdots A$ ($\angle_{D-X\cdots A}$) como parámetros de la interacción [27]. Los enlaces de hidrógeno (HB) suelen ser caracterizados usando tres parámetros geométricos [26] y estos mismos pueden ser utilizados para describir otras interacciones del tipo donador-aceptor como el enlace de halógeno.

En la figura 1.9, d_{HA} corresponde a la distancia entre el átomo de hidrógeno y un átomo aceptor (A) (o d_{XA} en el enlace de halógeno), D_{DA} es la distancia entre el átomo donador de enlace de hidrógeno (D) o halógeno (X) y el átomo aceptor (A). $\angle_{D-H\cdots A}$ es el ángulo formado por los tres átomos de la interacción $D-H\cdots A$ (o en el $D-X\cdots A$ en el enlace halógeno). Regiones nucleofílicas pueden ser átomos como N, S, F, P, O, Se, Te, Cl, Br, I, etcétera; también anillos aromáticos, iones con carga negativa (X^- , X_3^- con $X = \text{F, Cl, Br, I}$), entre otros [24]. En el grupo de los halógenos, el átomo de yodo

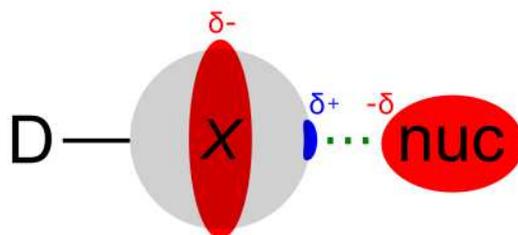


Figura 1.8: Representación de la distribución anisotrópica de carga sobre el átomo X (X= Cl, Br, I) en el enlace de halógeno [28].

debido a su alto grado de polarizabilidad es el que favorece más esta interacción. El átomo de flúor en contraste con el yodo tiene una polarizabilidad muy baja y no promueve este tipo de interacción.

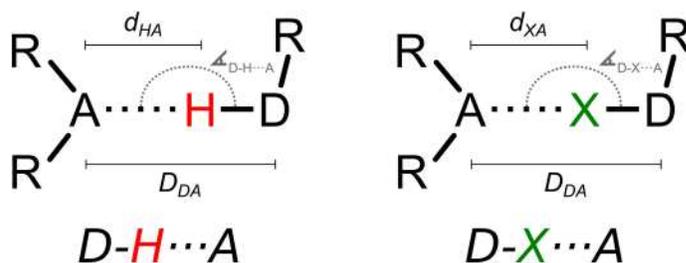


Figura 1.9: Parámetros geométricos que definen el enlace de hidrógeno y el enlace de halógeno [26, 27].

El entendimiento del enlace de halógeno ha permitido el diseño retrosintético de estructuras cristalinas como en el caso que se muestra en la figura 1.10. El mismo tipo de red hexagonal puede formarse entre el 1,3,5-bencentricarbonitrilo [29] y la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina [30], con enlaces de halógeno Cl \cdots N. Otros ejemplos se muestran en la figura 1.11, donde se observa lo robusto que puede ser el enlace de halógeno. En el aducto 2:1 bromoformo:urotropina, ver figura 1.11 (a), la red no tiene simetría diamantoide porque el bromoformo no tiene simetría S_4 como la urotropina. En cambio en el cocrystal 1:1 entre el bromuro de carbono y la urotropina, ver figura 1.11 (b), sí se logra tener la red diamantoide a través de enlaces de halógeno [31]. El 4-clorobenzonitrilo [32] y el 4,5-dicloroftalonitrilo [33]; ver figura 1.11 (c) y (d), respectivamente, forman cadenas a través de enlaces de halógeno.



Figura 1.10: Organización hexagonal de una red cristalina usando enlaces de hidrógeno (1,3,5-benzotriazina) [29] y enlaces de halógeno (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) [30].

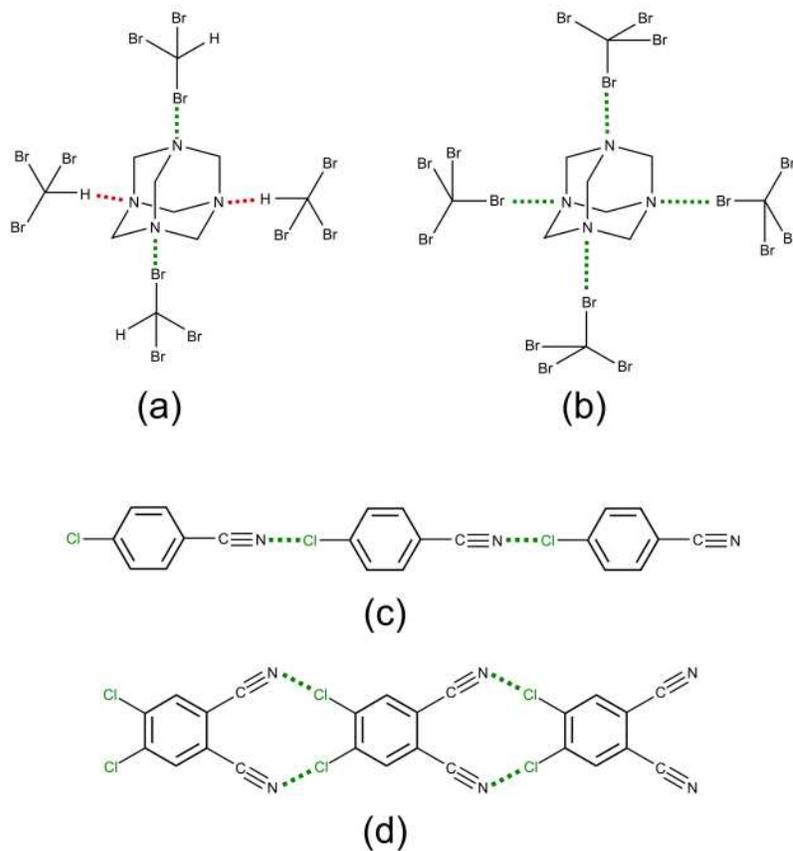


Figura 1.11: Cocrystalos de urotropina con (a) bromoformo y (b) bromuro de carbono que muestran agregados discretos a través de enlaces de hidrógeno y enlaces de halógeno, respectivamente [31]. El (c) 4-clorobenzonitrilo [32] y el (d) 4,5-diclorofthalonitrilo [33] formando cadenas unidimensionales a través de enlaces de halógeno.

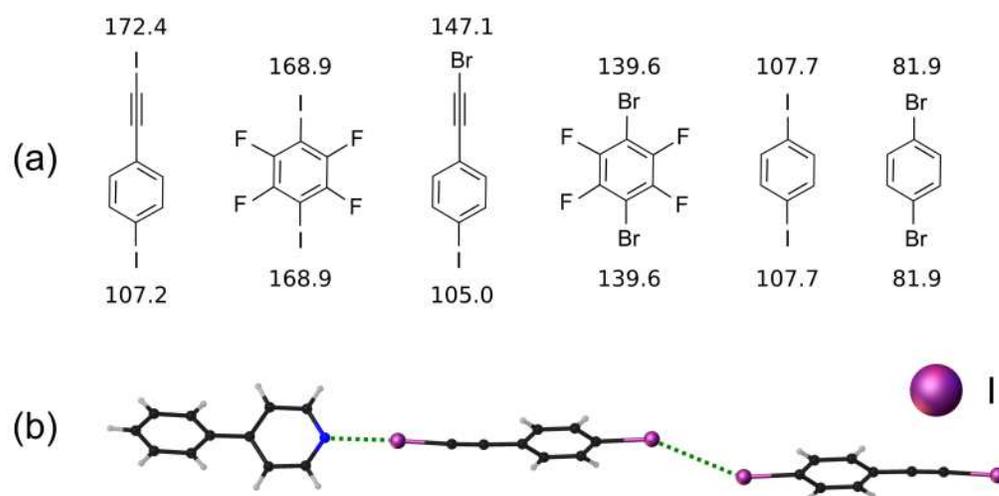


Figura 1.12: a) Efectos sobre el hueco σ en los átomos de Br y I debidos a la hibridación sobre el átomo de carbono unido al halógeno (los valores corresponden a potenciales electrostáticos en kJ/mol). b) Estructura del cocrystal 1-(yodoetil)-4-yodobenceno:4-fenilpiridina donde se muestran enlaces de halógeno [34].

La habilidad de una serie de moléculas para formar enlaces de halógeno, ha sido evaluada para la serie de compuestos que se muestran en la figura 1.12 [34]. La capacidad que tiene el átomo de halógeno para formar enlaces de halógeno se relaciona con los valores más positivos de potencial electrostático. En esta serie, como es de esperarse, el átomo de yodo es mejor que el átomo de bromo para la formación del enlace de halógeno. El carácter sp de un triple enlace y el efecto inductivo de los átomos de flúor promueven valores aún más positivos de potencial electrostático. La estructura cristalina del cocrystal de 1-(yodoetil)-4-yodobenceno y la 4-fenilpiridina corrobora estas tendencias donde se observa que el átomo de yodo unido al alquino es el que forma el enlace de halógeno con el átomo de nitrógeno de la 4-fenilpiridina, mientras que en el 1,4-diiodobenceno con un átomo de yodo unido a un carbono sp^2 no se obtiene la estructura del cocrystal con la 4-fenilpiridina.

En este trabajo de tesis doctoral se diseñó una serie de moléculas donde sistemáticamente se utiliza parte de la serie de halógenos para promover la interacción de enlace de halógeno.

1.3. Interacción C-H...F

El enlace de hidrógeno ha sido llamado "la llave maestra de la ingeniería de cristales", esto debido a que es la herramienta más confiable para el diseño de redes cristalinas. Las interacciones del tipo O-H...O=C, O-H...O-C, N-H...O=C, N-H...O-C y N-H...O-H han sido muy estudiadas y utilizadas en la síntesis supramolecular [7, 8, 35]; en contraste, poco se conoce de interacciones del tipo O-H...F-C y N-H...F-C [36]. En la definición de enlace de hidrógeno de Pauling, el átomo de flúor siendo el átomo más electronegativo se esperaría que fuera un fuerte aceptor de enlace de hidrógeno, más fuerte que nitrógeno y oxígeno. El ion F^- sí es uno de los mejores aceptores de enlace de hidrógeno e incluso la fuerza del enlace HF_2^- es comparable con un enlace covalente; pero el grupo C-F no forma enlaces de hidrógeno fuertes. Glusker [37], Howard [38], Dunitz [39], entre otros, han estudiado las capacidades del grupo C-F como aceptor de enlace de hidrógeno y han concluido que es un pobre aceptor de enlace de hidrógeno, que difícilmente y raras ocasiones llega a formar esta interacción. Se ha observado que enlaces de hidrógeno más débiles del tipo C-H...X-C estabilizan las estructuras cristalinas [36, 40]. El grupo C-H puede ser el donador en un enlace de hidrógeno, por ejemplo, en casos como C-H...O, C-H...N [41, 42] y C-H...Cl [43, 44]. Estos hallazgos han llevado a examinar la existencia y naturaleza del enlace de hidrógeno C-H...F-C, llegando a la conclusión que las interacciones C-H...F son débiles, pero contribuyen al empaquetamiento cristalino; y que son esencialmente interacciones del tipo van der Waals [36]. No obstante, Nangia y Desiraju hicieron un estudio para evaluar el rol de las interacciones C-H...F en las estructuras de los compuestos listados en la figura 1.13. Concluyen que las interacciones C-H...F pueden ser tan importantes como los enlaces de hidrógeno C-H...O y C-H...N debido a que los sintones supramoleculares encontrados son topológicamente similares. También, la naturaleza del átomo de flúor comparada con los demás halógenos (Cl, Br, I) es diferente puesto que el átomo de flúor sólo forma interacciones C-H...F, mientras que los demás halógenos forman también interacciones halógeno...halógeno [36].

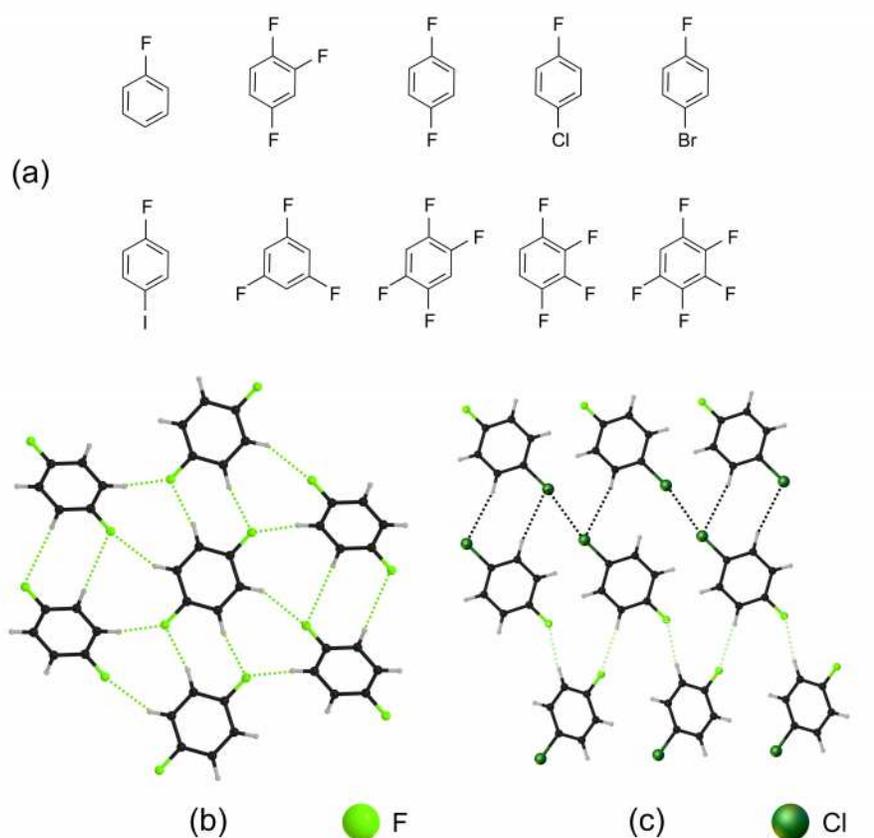


Figura 1.13: a) Moléculas modelo en el estudio de la interacción C-H...F. b) Estructura del 1,4-difluorobenceno con interacciones C-H...F y c) estructura del 1-cloro-4-fluorobenceno donde se observan las interacciones C-H...Cl pero también Cl...Cl [36].

La interacción C-H...F no es un sintón supramolecular robusto; no obstante, nuestros resultados muestran que en la serie de compuestos sintetizados en esta tesis doctoral es una interacción recurrente.

1.4. Cocristales

Las estructuras cristalinas hasta la fecha son difíciles de predecir [45]. Es más fácil estudiar un sistema de un componente, que un sistema complejo de varios componentes. La estructura cristalina de una sustancia pura es el sistema más sencillo, y el que le sigue sería un cristal multicomponente

(pueden ser cocristales, solvatos, hidratos o sales) de dos componentes. Cuando se quiere estudiar qué tan fuertes son las interacciones intermoleculares en una sustancia líquida, se le disuelve en distintos disolventes con diferentes polaridades y se observa cómo afectan los disolventes las interacciones de la sustancia pura. En el estado sólido esta analogía puede ser posible ahora cocrystalizando la sustancia pura con diferentes coformadores. Las características de los distintos coformadores permiten el estudio de las interacciones intermoleculares que se habían encontrado en las sustancias puras. Los cocristales son una herramienta para poner en competencia las interacciones intermoleculares.

Por otra parte, la síntesis de un cristal multicomponente no es trivial. Las interacciones entre diferentes componentes deben favorecerse por encima de las interacciones entre las sustancias puras, lo cual no es obvio, pues el proceso de cristalización es prácticamente sinónimo de purificación. Si el cristal multicomponente proviene de una recristalización, los componentes deben tener solubilidades similares en el disolvente de elección o de lo contrario el componente menos soluble precipitaría dejando al otro componente en solución (este es el proceso normal de cristalización-purificación). Una de las aplicaciones más llamativas que existe hoy en día para los cocristales es en la industria farmacéutica. Las características para que un fármaco sea útil dependen en gran medida de sus propiedades físicas y químicas. La solubilidad en agua sigue siendo un reto para muchos de los fármacos, y es aquí donde los cocristales ofrecen una solución simple y no costosa para alterar las propiedades físicas de los ingredientes activos farmacéuticos (*API, active pharmaceutical ingredient*) [46].

Un ejemplo del diseño de un cristal multicomponente usando una combinación de enlaces de hidrógeno y enlaces de halógeno fue reportada por Aakeröy y colaboradores (figura 1.14) [47]. En este trabajo se puede observar como pueden ponerse en competencia enlaces de hidrógeno y halógeno. Las dos interacciones sirven para formar cadenas corroborando así el uso de los enlaces de hidrógeno y halógeno como sintonos supramoleculares. También se evalúa la formación de una sal o de un cocrystal a través de la sustitución con átomos electroattractores (Br) sobre la 2-pirazinamina. Este tipo

de estudio es similar al que presento en este trabajo de tesis doctoral, donde se ponen en competencia enlaces de hidrógeno, interacciones π - π y enlaces de halógeno. Primero se sintetizó la imina (*E*)-*N*-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-1-(4-piridinil)metanimina, **2F** (figura 2.3); y se analizó su estructura cristalina. Las interacciones intermoleculares de **2F** fueron puestas en competencia al formar cocristales. La meta era lograr que prevalecieran las interacciones π - π aún en presencia de otros coformadores (lo cual se logró). También se eligieron como coformadores ácidos benzoicos *p*-sustituídos que pudieran potencialmente formar sales o cocristales, aunque únicamente se obtuvieron cocristales. Los ácidos benzoicos *p*-sustituídos y **2F** han sido elegidos en base a que los grupos funcionales ácidos y piridinas pueden formar sintones supramoleculares que han sido utilizados para la formación de cocristales o sales. El tipo de enlaces de hidrógeno que se pueden formar son $\text{COOH} \cdots \text{N}_{\text{pir}}$ y $\text{COOH}^- \cdots \text{N}_{\text{pir}}^+$.

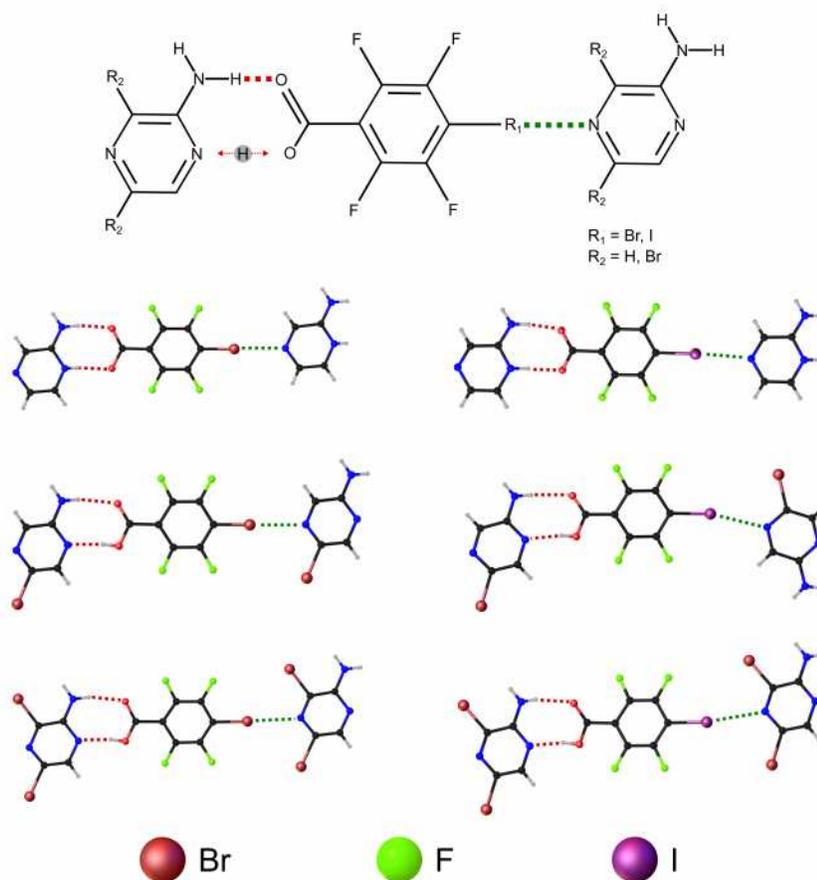


Figura 1.14: Cocristales y sales con cadenas formadas a través de enlaces de hidrógeno (HB) y halógeno (XB) [47].

En este trabajo de tesis doctoral se obtuvieron cocristales que son un tipo de cristal multicomponente. Los cocristales son materiales sólidos y cristalinos de una sola fase compuestos por dos o más compuestos moleculares y/o iónicos que se encuentran generalmente en una proporción estequiométrica; y que no son solvatos ni sales simples [48]. Sin embargo, la diferenciación entre un cristal multicomponente u otro, o la definición de un cocrystal siguen siendo temas de debate [49]. En este trabajo de tesis doctoral se consideran cocristales aquellos que cumplan la definición anterior y que no sean compuestos iónicos (estos serían considerados sales). En tal caso, y como en el ejemplo de la figura 1.14, los cocristales cuando hablamos de ácidos y bases dependen de la transferencia del átomo de hidrógeno. Un ejemplo de lo complicado que puede llegar a ser un cristal multicomponente es el cristal denominado $C_5H_6N_5^+ \cdot C_7H_5O_3^- \cdot 2 C_5H_5N_5 \cdot C_7H_6O_3 \cdot 2 H_2O$ [50]; el cristal se compone de moléculas de adenina y ácido salicílico ambos en sus formas neutras e iónicas (figura 1.15).

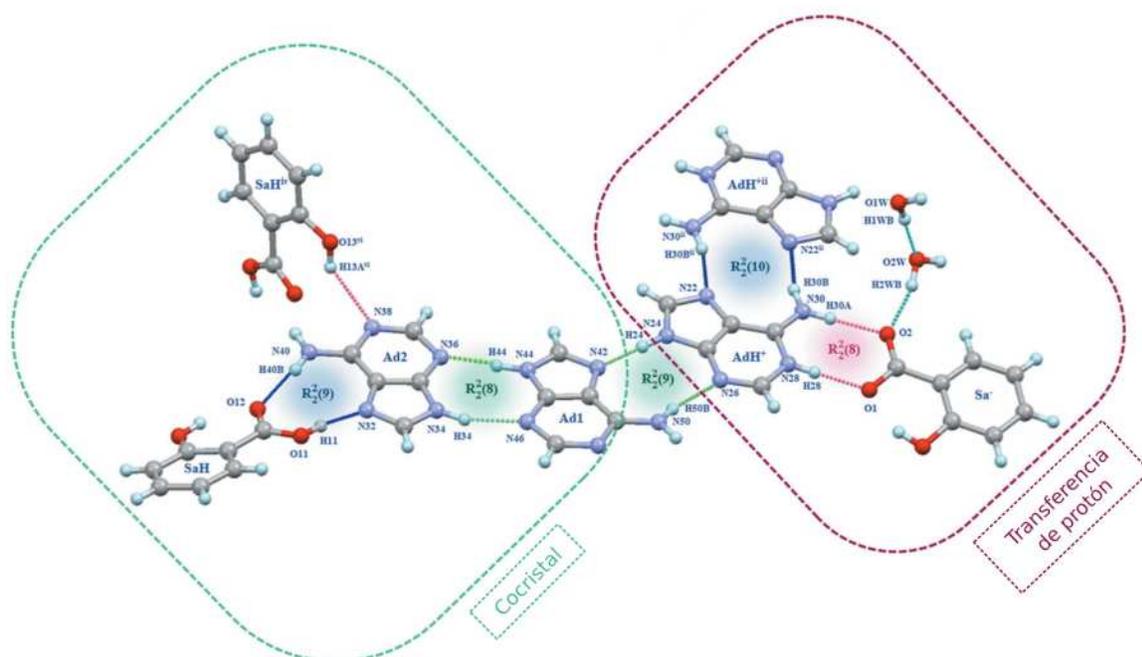


Figura 1.15: Fragmento de la estructura cristalina de un cristal multicomponente denominado $C_5H_6N_5^+ \cdot C_7H_5O_3^- \cdot 2 C_5H_5N_5 \cdot C_7H_6O_3 \cdot 2 H_2O$ que contiene adenina, citosina y agua [50].

1.5. Antecedentes directos de este trabajo de tesis doctoral

La serie de perhalofenilpiridinilmetaniminas diseñadas en este trabajo doctoral son derivadas del 4-piridincarboxaldehído y una amina tetrafluorada con diferentes sustituyentes (*H*, *F*, *Br* y *I*) en la posición cuatro (*para*). En la literatura se encuentran informes sobre moléculas muy similares a esta serie, pero en lugar del grupo imina, contienen un grupo alqueno (figuras 1.17 y ??). Los alquenos son alqueno4FH [51], alqueno5F [52], alqueno4FCl [53], alqueno4FBr [54, 55], alqueno4FI [55] y el alquenoH [56]. Todas las estructuras de los alquenos presentan interacciones π - π en estado sólido y los alquenos con bromo, cloro y yodo presentan además enlace de halógeno del tipo $N\cdots X$. Las iminas diseñadas en esta tesis deberían comportarse de una manera similar, si tomamos en cuenta que son tectones casi idénticos (un doble enlace $C=C$ une la piridina y el anillo aromático de fenilo; en lugar de un enlace $C=N$). En contraste, la iminaH [57] que no cuenta con átomos de flúor tiene interacciones intermoleculares del tipo $C-H\cdots\pi$ en lugar de interacciones π - π (no se han encontrado más iminas en la literatura que sirvan de comparación con la propuesta de este trabajo). Al comparar la estructura cristalina de la iminaH con la del alqueno4FH, es claro que la polarización sobre el anillo aromático de fenilo es necesaria para tener interacciones π - π .

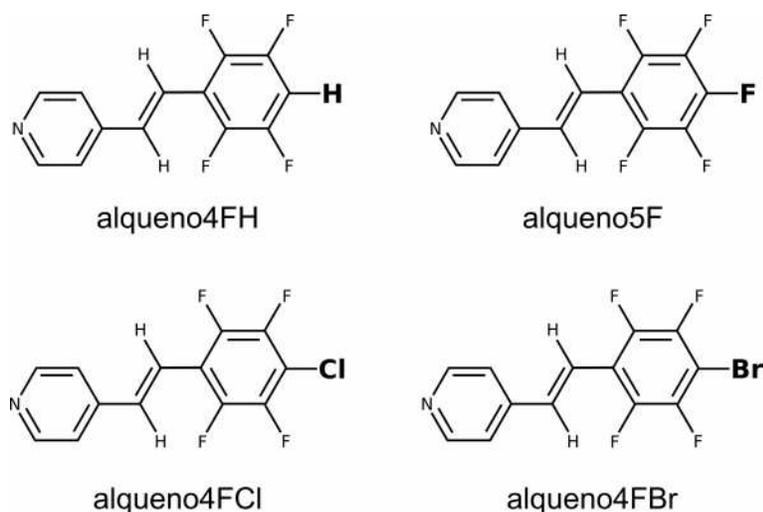


Figura 1.16: Moléculas similares a la serie de perhalofenilpiridinilmetaniminas diseñadas en este trabajo [51-55].

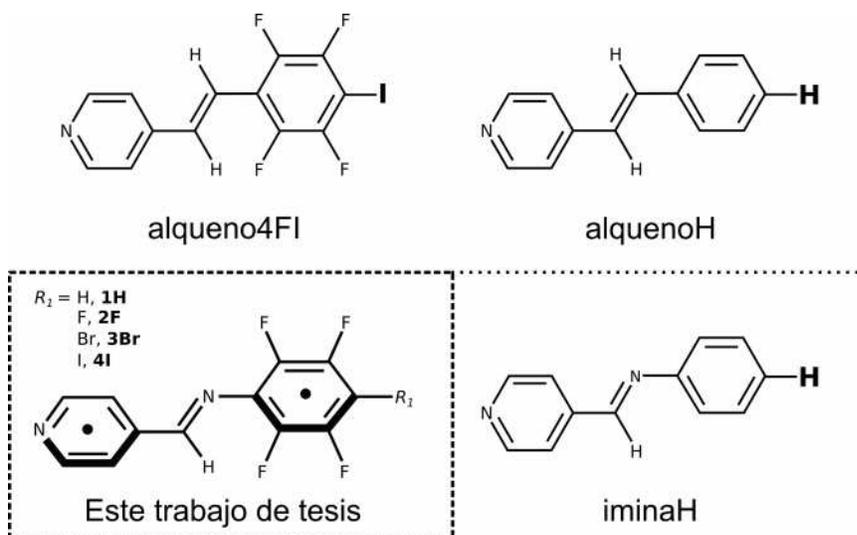


Figura 1.17: Moléculas similares a la serie de perhalofenilpiridinilmetaniminas diseñadas en este trabajo [55-57].

Hipótesis y Objetivos

Una de las metas de este trabajo de tesis doctoral es obtener redes cristalinas organizadas por interacciones π - π . Con el fin de promover interacciones del tipo donador-aceptor entre anillos aromáticos hemos elegido usar la polarización del grupo fenilo sustituyendo los átomos de hidrógeno por átomos de flúor. En otras palabras, la propuesta es tener un bloque de construcción que contiene un anillo que actúe como donador de densidad electrónica (anillo de piridina, pir) y un anillo deficiente en densidad electrónica (anillo de fenilo sustituido con átomos de flúor, fen_X). La polarización se puede mostrar calculando los potenciales electrostáticos (figura 2.1). Como referencia se puede usar la molécula de benceno. La imina 5H y el anillo aromático de benceno tienen una distribución similar de carga excepto en los sitios nucleofílicos cercanos a los átomos de nitrógeno. Al contrario, en la imina 2F los átomos de flúor inducen un cambio drástico en el potencial electrostático del fenilo, generando así dos anillos aromáticos con valores de potencial electrostático con signos opuestos para formar la interacción π - π del tipo donador-aceptor.

El segundo elemento incluido en el diseño para tener control sobre la estructura de la red cristalina es el enlace de halógeno. Para ello, se realizó la sustitución del átomo de flúor en la posición 4 o *para* ($R_1 = \text{H, Cl, Br, I}$) del grupo fenilo en la molécula 2F; con el fin de propiciar la formación de enlaces de halógeno con los átomos de Cl, Br y I (figura 2.2). La superficie de potencial electrostático de las moléculas imina4FCl, 3Br y 4I muestra la presencia del hueco σ

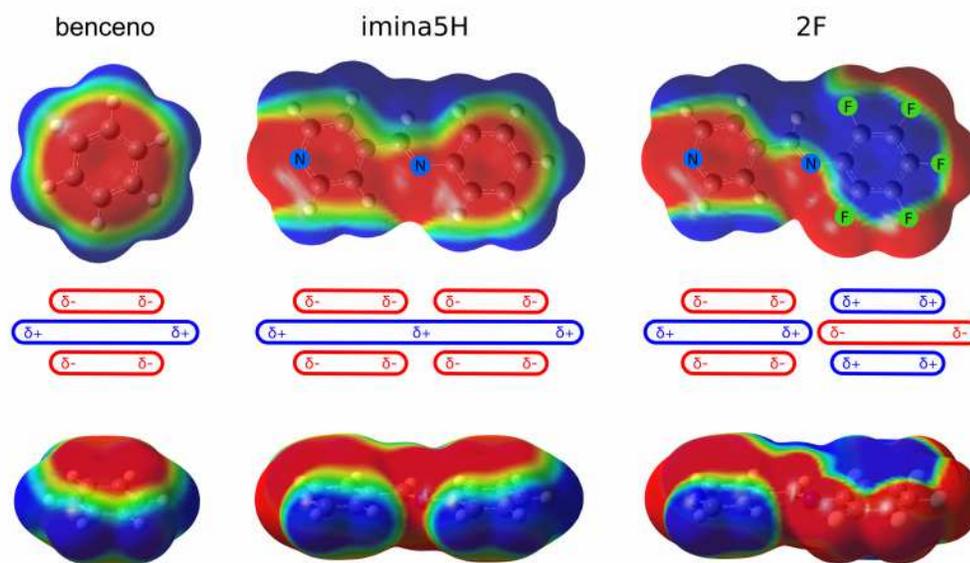


Figura 2.1: Arriba los potenciales electrostáticos del benceno, la imina5H que tiene únicamente hidrógenos y 2F con el fenilo sustituido con átomos de flúor. En medio la representación de los cuadrupolos en las entidades aromáticas de las moléculas. Abajo otra vista de las moléculas. El cálculo de los potenciales electrostáticos se hizo con el programa *Gaussian16* [58] con un nivel de teoría PBE1PBE/DEF2TZVP GD3.

para los átomos de Cl, Br y I en la posición *para*. En el caso de la molécula con hidrógeno en la posición *para* (**1H**), se observa una zona electrofílica cercana a este mismo átomo de hidrógeno. Estas zonas electrofílicas, son susceptibles a interactuar con la zona nucleofílica del nitrógeno de la piridina para formar cadenas a través de enlaces $N_{pir} \cdots X$ y $N_{pir} \cdots H$ en la red cristalina de **1H**, **3Br** y **4I**.

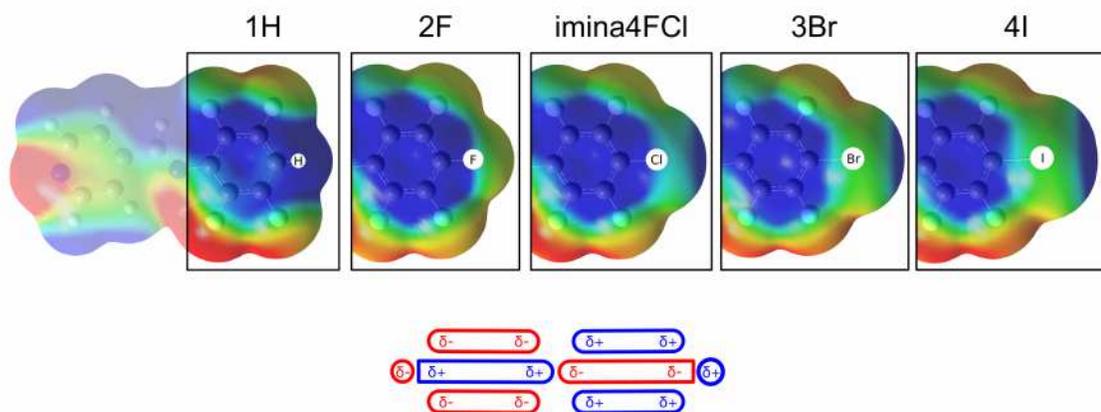


Figura 2.2: Arriba los potenciales electrostáticos de las iminas **1H**, **2F**, imina4FCl, **3Br** y **4I**. Abajo la representación de los cuadrupolos que se pueden generar en las iminas a través de la formación del hueco σ y la zona electrofílica en **1H**. El cálculo de los potenciales electrostáticos se hizo con el programa *Gaussian16* [58] con un nivel de teoría PBE1PBE/DEF2TZVP GD3.

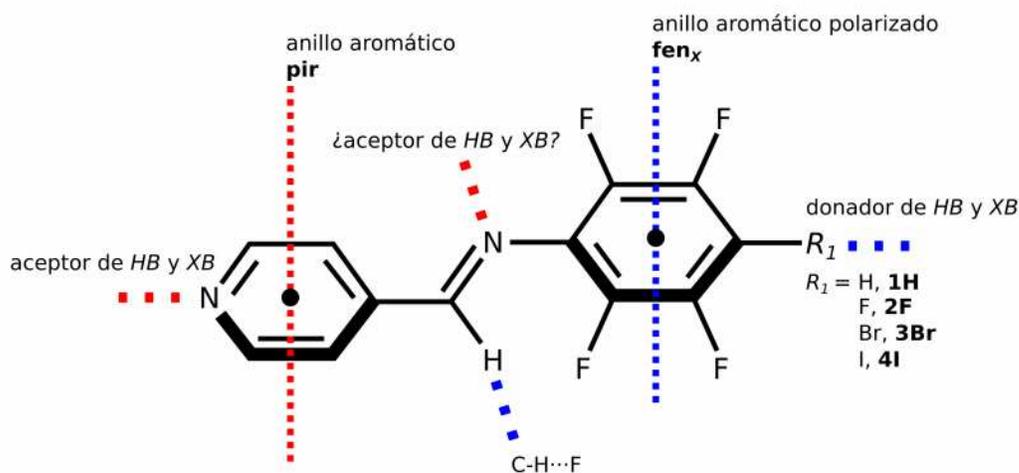


Figura 2.3: Moléculas diseñadas en este trabajo de tesis doctoral con las zonas de interacción intermolecular esperadas.

Se propone sintetizar una serie de moléculas con la capacidad de formar interacciones π - π . Para ello se polariza un anillo de fenilo (fen_X) sustituyendo cuatro hidrógenos por átomos de flúor. Adicionalmente, se introduce en la posición *para* sobre el anillo de fenilo (fen_X) un halógeno ($R_1 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), con el fin de favorecer la formación de enlaces $N_{\text{pir}} \cdots X$ y $N_{\text{pir}} \cdots \text{H}$. En la figura 2.3 se muestran las moléculas diseñadas y las zonas de interacción intermolecular. Las moléculas poseen dos anillos aromáticos unidos a través de un doble enlace imínico. El grupo fenilo (fen_X) se encuentra sustituido por al menos cuatro átomos de flúor que polarizan la densidad en el anillo aromático. En la figura 2.1 se mostró que los anillos de piridina (pir) y fenilo (fen_X) tienen potenciales electrostáticos con signos opuestos, lo que los hace susceptibles a tener interacciones π - π del tipo donador-aceptor. El átomo de nitrógeno sobre el fragmento piridina (pir) es un nucleófilo y puede ser el átomo aceptor en los enlaces de hidrógeno y/o halógeno. La posición 4 en fen_X cuando $R_1 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}$ y I ; presenta valores positivos de potencial electrostático para interactuar con nucleófilos. La interacción $\text{C-H} \cdots \text{F}$ fue recurrente en los sistemas cristalinos analizados en este trabajo de tesis doctoral y en particular a través del hidrógeno imínico. La figura 2.4 muestra el agregado supramolecular esperado en base a la propuesta de las interacciones diseñadas; las interacciones π - π del tipo donador-aceptor entre los anillos aromáticos ($\text{pir} \cdots \text{fen}_X$), los enlaces de hidrógeno y halógeno del tipo $N_{\text{pir}} \cdots \text{H}$ y $N_{\text{pir}} \cdots X$, respectivamente.

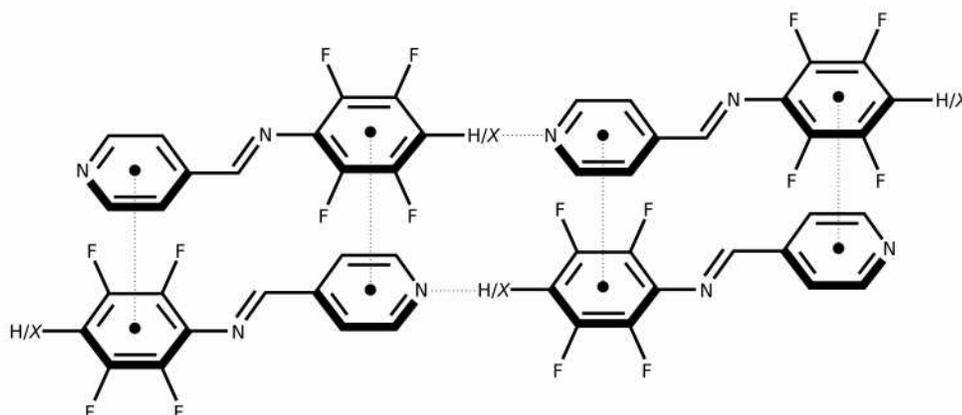


Figura 2.4: Esquema del agregado supramolecular esperado en las moléculas **1H**, **3Br** y **4I** en base a las interacciones intermoleculares diseñadas: interacciones π - π del tipo donador-aceptor, enlaces de hidrógeno y halógeno ($N\cdots H$ y $N\cdots X$ con $X=Br, I$).

En la segunda parte del trabajo, la imina pentafluorada (**2F**), servirá de modelo para la formación de cocristales con ácidos benzoicos *p*-sustituidos (figura 2.5). Los ácidos que se eligieron fueron los ácidos benzoico (H), 4-clorobenzoico (ClBz), 4-bromobenzoico (BrBz), 4-metoxibenzoico (MeOBz) y 4-dimetilaminobenzoico (DMeNBz). De esta forma, las interacciones intermoleculares encontradas en la sustancia pura se pueden contrastar con las que se obtengan en el cristal multicomponente. La elección de los ácidos benzoicos *p*-sustituidos no es al azar, pues al tener un anillo aromático tenemos un nuevo competidor en las interacciones π - π . También, teniendo en cuenta el trabajo de Aakeröy sobre cocristales [47] de la figura 1.14, se pensó que diferentes sustituyentes en la posición *para* del grupo fen_X podrían tener un efecto en la formación de una sal o un cocrystal (aunque obtuvimos únicamente cocristales).

2.1. Hipótesis

Las moléculas diseñadas tendrán redes cristalinas formadas por las siguientes interacciones intermoleculares:

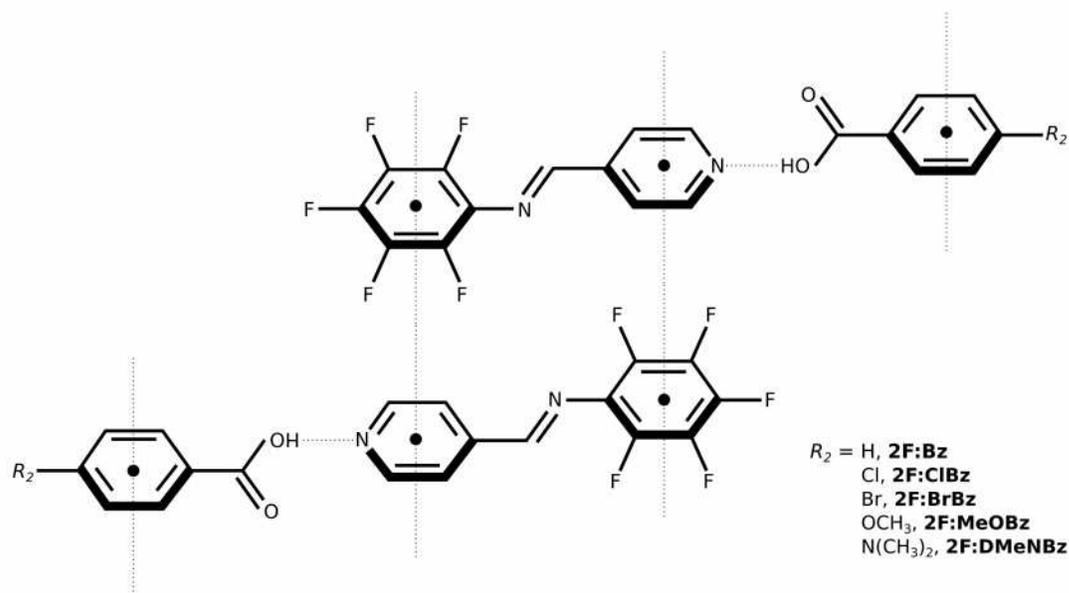


Figura 2.5: Esquema del agregado supramolecular esperado en los cocristales de 2F y ácidos benzoicos *p*-sustituídos en base a las interacciones intermoleculares diseñadas: interacciones π - π del tipo donador-aceptor y enlace de hidrógeno $\text{O-H}\cdots\text{N}_{pir}$.

- Interacciones π - π , debido a que en todas las iminas perhalogenadas el grupo fen_X se encuentra polarizado para favorecer este tipo de interacción donador-aceptor con el anillo aromático de piridina.
- Enlaces de halógeno en la imina 4FCl, 3Br y 4I; en donde los átomos de bromo, cloro y yodo pueden interactuar con el átomo de nitrógeno de la piridina a través del hueco σ y formar agregados unidimensionales.
- Enlace de hidrógeno del tipo $\text{C-H}\cdots\text{N}_{pir}$, dado que el potencial electrostático mostró que 1H tiene una zona electrofílica que puede interactuar con el átomo de nitrógeno de la piridina y formar agregados unidimensionales.
- En los cocristales con la molécula 2F y los ácidos benzoicos *p*-sustituídos ($R_2 = \text{H, Cl, Br, MeO}$ y DMeN), el grupo -OH del ácido benzoico correspondiente tendrá una interacción de enlace de hidrógeno con el nitrógeno de la piridina ($\text{O-H}\cdots\text{N}_{pir}$) de 2F y existirán interacciones π - π basadas en el diseño propuesto.

2.2. Objetivo General

Identificar, caracterizar, analizar y jerarquizar las interacciones intermoleculares encontradas en las redes cristalinas de los compuestos sintetizados por medio de parámetros geométricos y utilizando el análisis de superficie de Hirshfeld, del gradiente reducido de densidad electrónica (*NCI* [59]) y de topología de densidad electrónica (*AIM* [60]).

2.3. Objetivos Particulares

- Sintetizar las iminas:

(*E*)-*N*-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1-(4-piridinil)metanimina, **1H**

(*E*)-*N*-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-1-(4-piridinil)metanimina, **2F**

(*E*)-*N*-(4-cloro-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1-(4-piridinil)metanimina, imina4FCl

(*E*)-*N*-(4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1-(4-piridinil)metanimina, **3Br**

(*E*)-*N*-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-yodofenil)-1-(4-piridinil)metanimina, **4I**

- Sintetizar los cocristales entre la molécula **2F** y diferentes ácidos benzoicos *p*-sustituídos:

2F: Bz

2F: ClBz

2F: BrBz

2F: MeOBz

2F: DMeNBz

- Analizar las estructuras cristalinas de los productos por medio de difracción de rayos X de monocristal.
- **Identificar** las interacciones intermoleculares en la red cristalina respectiva por medio de análisis de superficie de Hirshfeld.
- **Caracterizar** las interacciones intermoleculares encontradas en la red cristalina respectiva a

través de los parámetros geométricos establecidos en la literatura.

- Establecer una **jerarquización** de las interacciones intermoleculares de las redes cristalinas respectivas a través del análisis del gradiente reducido de densidad electrónica (*NCI* [59]) y de topología de densidad electrónica (*AIM* [60]).

Metodología

Debido a que este trabajo de tesis doctoral se encuentra enmarcado dentro de la ingeniería de cristales, es necesaria la obtención de la estructura cristalina. En otras ramas de la química es posible hacer estudios en solución o en estado sólido amorfo; sin embargo, en la ingeniería de cristales se comienza a trabajar hasta que se logra analizar la estructura cristalina. En este sentido, el proceso de cristalización en la ingeniería de cristales, implica un paso necesario adicional en la obtención de un producto. Por lo tanto, primero se diseñan las moléculas objetivo, luego se elabora una estrategia de síntesis y si es posible se confirma la identidad de los productos; finalmente se inicia el proceso de cristalización. La metodología que se siguió en este trabajo de tesis fue con el principal objetivo de obtener y analizar la estructura cristalina. En la figura 3.1 aparecen las herramientas que se utilizaron para analizar la estructura cristalina; *CrystalExplorer* [61], *NCI* [59] y *AIM* [60], las cuales se describen más adelante en las secciones 3.2 y 3.5.

A continuación, se describe como se hizo la síntesis de las iminas perhalogenadas y los cocris-
tales con **2F**. Una vez obtenidos los compuestos se hizo la cristalización de los mismos. Las estructuras cristalinas se analizan para la identificación, caracterización y jerarquización de las interacciones intermoleculares. La identificación se hizo utilizando *CrystalExplorer* [61], sin embargo al hacer el análisis *NCI* [59] y *AIM* [60], se encontraron otras interacciones. Es por esto, que existe un ciclo de identificación, caracterización y análisis de las interacciones intermoleculares (figura 3.1). Cuando las interacciones

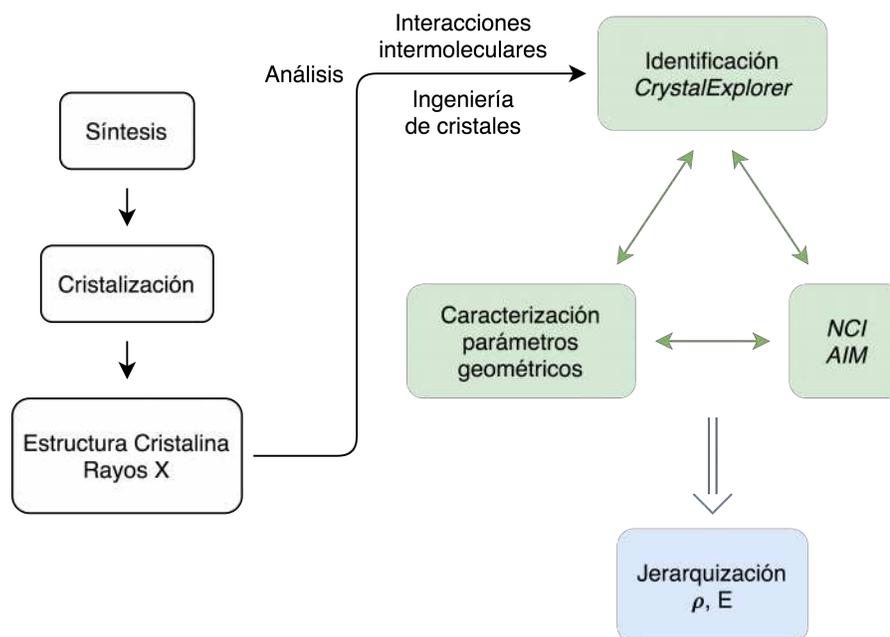


Figura 3.1: Diagrama de la metodología utilizada en este trabajo de tesis.

intermoleculares se tuvieron identificadas y analizadas, se jerarquizaron tomando en cuenta los valores de ρ y E . En esta sección de la metodología no se describen todavía los conceptos como pueden ser el gradiente de densidad electrónica (s) o los puntos críticos de enlace (BCP); esta información aparece en la sección 3.5.

3.1. Síntesis y caracterización

Detalles de la síntesis de los productos obtenidos en esta tesis doctoral aparecen en la parte experimental 6.2 de los apéndices.

3.1.1. Síntesis de las perhalofenilpiridinilmetaniminas

La síntesis de las iminas **1H**, **2F**, **3Br** y **4I** se hizo a través de una condensación entre el 4-piridincarboxaldehído y la anilina correspondiente. La literatura describe la reacción utilizando como disolvente metanol o etanol y como catalizador un ácido [62, 63]. En este trabajo se ha utilizado como disolvente tolueno y como catalizador ácido acético glacial (figura 3.2).

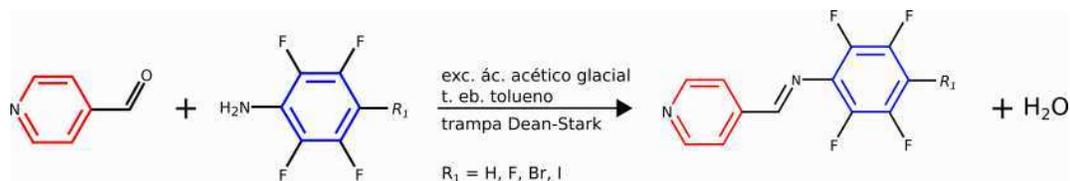


Figura 3.2: Síntesis de las perhalofenilpiridinilmetaniminas.

Para la síntesis de la imina **4I** se requirió un paso adicional en la ruta de síntesis debido a que la anilina con el átomo de yodo no está disponible comercialmente. La 2,3,5,6-tetrafluoro-4-yodoanilina fue sintetizada siguiendo la ruta de síntesis del grupo de Frišćić (figura 3.3) [64, 65]. Una vez obtenida la amina correspondiente, se hizo reaccionar con el 4-piridincarboxaldehído para lograr la síntesis de la imina **4I**.

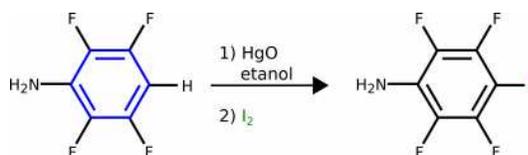


Figura 3.3: Síntesis de la 2,3,5,6-tetrafluoro-4-yodoanilina.

La imina sustituida con un átomo de cloro en la posición 4 del grupo fen_X es un compuesto obvio para completar la serie de las iminas; desafortunadamente, no fue posible su obtención debido a que la 4-cloro-2,3,5,6-tetrafluoroanilina no está disponible comercialmente. En la literatura, no fue posible encontrar una ruta de síntesis viable para esta anilina. Dicha síntesis sigue siendo un reto para el futuro porque esta imina con el átomo de cloro puede también brindar información valiosa en el entendimiento de las interacciones intermoleculares de esta serie de compuestos.

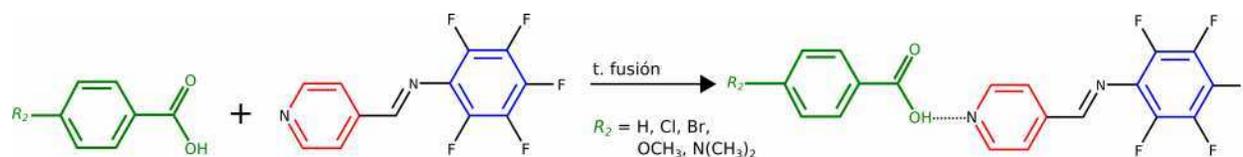


Figura 3.4: Síntesis de los cocrystalos de 2F y ácidos benzoicos *p*-sustituídos.

3.1.2. Síntesis de los cocrystalos con 2F y algunos ácidos benzoicos *p*-sustituídos

La síntesis de los cocrystalos con la imina pentafluorada 2F y diferentes ácidos benzoicos *p*-sustituídos se hizo utilizando como método la técnica de fusión. La técnica consiste en calentar dos sólidos con una pistola de aire caliente hasta hacerlos llegar a su temperatura de fusión (figura 3.4).

En todos los casos (iminas perhalogenadas y cocrystalos), se obtuvieron compuestos sólidos a temperatura ambiente. Cristales adecuados para difracción de rayos X en monocristal se obtuvieron por recristalización en tolueno. Los compuestos se caracterizaron hasta donde fue posible usando punto de fusión, espectroscopia infrarroja FT-IR (ATR) (EIR), espectrometría de masas (EM) de baja y alta resolución DART, resonancia magnética nuclear (RMN) (^1H , ^{19}F), análisis elemental y difracción de rayos X en monocristal (RX).

3.1.3. Caracterización espectroscópica

La caracterización espectroscópica se hizo cuando fue posible con las siguientes técnicas: espectroscopia infrarroja (EIR), espectrometría de masas de baja y alta resolución (EM y EMAR), resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{19}F , análisis elemental (AE) y difracción de rayos X en monocristal (RX). Los espectros de EIR, RMN, EM y EMAR se encuentran en los apéndices 6.3, 6.4 y 6.5. Los datos relevantes de los experimentos de rayos X en monocristal aparecen en las tablas 6.1 y 6.2 en los apéndices.

Tabla 3.1: Métodos de caracterización para las iminas y los cocrisales con 2F derivados de este trabajo de tesis doctoral.

compuesto	EIR	EM / EMAR	RMN	AE	RX
1H	×	✓/✓	✓	×	✓
2F	✓	✓/✓	✓	✓	✓
3Br	✓	✓/✓	✓	✓	✓
4I	×	×/×	×	×	✓
2F:Bz	✓	✓/×	×	×	✓
2F:ClBz	✓	✓/×	×	×	✓
2F:BrBz	✓	✓/×	×	×	✓
2F:MeOBz	✓	✓/×	×	×	✓
2F:DMeNBz	✓	✓/×	×	×	✓

3.2. Identificación de las interacciones intermoleculares.

CrystalExplorer

Una vez obtenido el resultado de difracción de rayos X en monocristal, es necesario identificar las interacciones intermoleculares presentes en la red cristalina. *CrystalExplorer* [61] es un programa que hace uso de los resultados obtenidos a través del experimento de RX para analizar las redes cristalinas. La superficie de Hirshfeld surgió de la necesidad de definir el espacio ocupado por una molécula en el cristal [66]. El esquema de partición utilizado por Hirshfeld [67, 68] para definir a los átomos en las moléculas, fue usado para extender la definición a las moléculas en los cristales. Hirshfeld definió una función w_a para cada átomo en la molécula (ecuación 3.1).

$$w_a(r) = \rho_a^{\text{át}}(r) / \sum_{i \in \text{mol}} \rho_i^{\text{át}}(r) = \rho_a(r) / \rho_{\text{mol}}(r) \quad (3.1)$$

$$w_A(r) = \sum_{i \in \text{mol } A} \rho_i^{\text{át}}(r) / \sum_{i \in \text{crist}} \rho_i^{\text{át}}(r) = \rho_{\text{promol}}(r) / \rho_{\text{procris}}(r) \quad (3.2)$$

$\rho_i^{\text{át}}(r)$ son las densidades electrónicas promedio y esféricas de los átomos. La función w_a para una molécula en un cristal aparece en la ecuación 3.2. Los valores que puede tomar la función de partición

de Hirshfeld ($0 < w_a < 1$) se han evaluado y se encontró que cuando $w_a \geq 0.5$, la isosuperficie que se genera envuelve por completo a la molécula A y define el espacio donde la densidad electrónica de la promolécula domina. A diferencia de otras superficies utilizadas en la literatura como CPK (esferas de van der Waals fusionadas), donde la superficie está definida por la molécula únicamente; la superficie de Hirshfeld, se define por la molécula y la proximidad de sus vecinos más cercanos.

El programa genera una superficie (superficie de Hirshfeld) alrededor de la molécula de interés y sobre ésta es posible visualizar diferentes propiedades que son de utilidad en la identificación de las interacciones intermoleculares. Las propiedades de superficie de Hirshfeld que se usaron en este trabajo de tesis fueron:

d_{norm} , distancia normalizada de contacto

Sobre la superficie de Hirshfeld, es posible visualizar una distancia en la que se observa claramente donde los átomos tienen contactos intermoleculares más cercanos que la suma de sus radios de van der Waals [69]. Las distancias más cortas se observan en color rojo, por lo que las interacciones donador-aceptor como son enlaces de hidrógeno y halógeno, se reconocen fácilmente.

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad (3.3)$$

En la ecuación 3.3, d_i corresponde a la distancia entre un punto en la superficie de Hirshfeld y el átomo más cercano hacia el interior de la superficie, d_e corresponde a la distancia entre un punto en la superficie de Hirshfeld y el átomo más cercano hacia el exterior de la superficie, r_i^{vdW} y r_e^{vdW} son los radios de van der Waals correspondientes a los átomos en cuestión, internos y externos a la superficie de Hirshfeld.

Shape index, índice de forma (S)

Otra propiedad que se visualiza sobre la superficie de Hirshfeld es el índice de forma (*shape index*, S) [66, 70]. El índice de forma es una medida cualitativa de la forma de superficie de Hirshfeld y es muy sensible a cambios sutiles; particularmente en zonas de baja curvatura. Es útil para identificar interacciones π - π . Cuando hay interacciones π - π , aparecen patrones geométricos (generalmente triángulos) que tienen colores. Bajo los estándares del índice de forma, un patrón geométrico en una superficie debe tener su complemento en la superficie vecina con que hace contacto, y el color rojo debe ser complementario con el azul. S , se define a partir de la ecuación 3.4. Donde, κ_1 y κ_2 corresponden a las curvaturas principales de la superficie [71]. Los valores negativos de S corresponden a regiones cóncavas (color rojo) y los valores positivos a regiones convexas (color azul) en la superficie de Hirshfeld.

$$S = -\frac{2}{\pi} \arctan \frac{\kappa_1 + \kappa_2}{\kappa_1 - \kappa_2} \quad (3.4)$$

Energías de interacción

CrystalExplorer [61] también permite calcular la energía de interacción (*interaction energy*) [72, 73]. Este acercamiento evita poner toda la atención en las interacciones intermoleculares como interacciones que se atribuyen a contactos entre átomos en específico. En esta aproximación, la energía de interacción es vista como la energía entre un par de moléculas y esto esquivar tener que hablar de interacciones átomo-átomo que pudieran ser controversiales. El uso de las energías de interacción permite tener una idea de que interacciones intermoleculares tienen una mayor contribución a la energía de la red cristalina. Los cálculos fueron hechos con el nivel de teoría HF/3-21G debido a que **4I** tiene un átomo de yodo que no permite utilizar el cálculo con B3LYP/6-31G(d,p), que de otra forma es más preciso. Es importante comentar que el artículo científico publicado de este trabajo de tesis doctoral (sección 6.5 de los apéndices), hace un análisis de las energías de interacción en los cocrisales con **2F** y ácidos benzoicos *p*-sustituídos; las energías de

interacción utilizadas en este artículo difieren de las que se usan en este trabajo de tesis doctoral porque se uso el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p). En los cocrisales no se cuenta con átomos pesados y como los autores lo indican, este nivel de teoría es más preciso en los cálculos de energía [61].

3.3. Determinación de los parámetros geométricos de las interacciones intermoleculares

Una vez identificadas las interacciones intermoleculares, éstas fueron caracterizadas en términos de los parámetros geométricos establecidos [15, 26, 27]. Los parámetros geométricos para las interacciones intermoleculares se pueden determinar a través del programa PLATON [74]. PLATON [74] es un programa cristalográfico que hace uso de la información proveniente del experimento de difracción de rayos X en monocristal.

3.4. *Graph Sets* y topología de las redes cristalinas

En 1990, Etter y colaboradores presentaron un método para categorizar los enlaces de hidrógeno (*HB*) [75, 76]. El método se basa en visualizar los patrones de *HB* como si fueran redes entrelazadas; donde los nodos son moléculas y los *HB* son las líneas que los unen. La clasificación de los *HB* se hace a partir de los *graph sets* (descriptores gráficos). Los *graph sets* contienen la información de cuantos donadores y aceptores están involucrados en los patrones de *HB* y la naturaleza del patrón. Un *graph set* se especifica usando un descriptor del patrón designado por (*G*), el grado del patrón designado por (*r*), el número de aceptores (*a*) y donadores (*b*); mediante la siguiente nomenclatura:

$$G_d^a(r).$$

El descriptor (G), puede ser designado por las letras S , C , R y D . S , para *self* que designa un enlace de hidrógeno intramolecular. Los enlaces intermoleculares se designan con las letras C (*chains*) para cadenas infinitas y R (*rings*) para anillos. D (*dimers*), para dímeros que no son cíclicos. El grado del patrón (r), es el número de átomos involucrados en el patrón de los HB . Las interacciones intermoleculares encontradas en este trabajo de tesis doctoral fueron descritas utilizando este método de Etter. Las designaciones se utilizaron para los HB , HBf y $HBfi$.

Las redes cristalinas pueden ser analizadas desde el punto de vista de su topología (no debe confundirse con la topología de densidad electrónica). En este trabajo de tesis se decidió utilizar el programa *ToposPro* [77, 78], que es un programa que permite simplificar las redes cristalinas de diferentes maneras y utiliza el archivo *.cif* proveniente del experimento de RX. Se eligió utilizar la representación donde los nodos corresponden a los centros de masa de las moléculas; y las líneas que los unen, corresponden a las interacciones intermoleculares que fueron identificadas en este trabajo de tesis.

3.5. Análisis de las interacciones intermoleculares por NCI y AIM

Una vez que las interacciones intermoleculares fueron identificadas y caracterizadas, se analizaron con *NCI* [59] y *AIM* [60]. Ambos análisis se basan en el mapa de densidad electrónica, ρ . Los análisis se hacen a partir de las posiciones de los átomos del experimento de difracción de rayos X en monocristal.

NCI

CRITIC2 [79] es un programa para analizar interacciones intermoleculares en sistemas periódicos (utiliza el archivo *.cif* proveniente del experimento de RX). Una vez que se tienen las posiciones de los átomos, se usa la densidad promolecular (ρ_{promol}) para hacer el cálculo. La densidad promolecular (ρ_{promol}) corresponde a la densidad esférica promedio centrada en el núcleo correspondiente. El programa usa el método o análisis *NCI* [59] (*non-covalent interactions*) [59]. El método *NCI* [59], está

basado exclusivamente en la densidad electrónica (ρ) y sus derivadas, consiste en hacer una gráfica de s vs $(\text{signo})(\lambda_2)\rho$ (el signo de λ_2 , el segundo *eigenvalor* de la matriz Hessiana, permite identificar si las interacciones son atractivas o repulsivas). Donde s corresponde al gradiente reducido de densidad electrónica.

$$s(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{\nabla\rho(r)}{\rho(r)^{4/3}} \quad (3.5)$$

En la ecuación 2.2, $\nabla\rho(r)$ corresponde al gradiente de densidad electrónica y $\rho(r)$ corresponde a la densidad electrónica. La gráfica es útil en los valores bajos de s y ρ ; que son las zonas donde aparecen las interacciones intermoleculares en forma de espigas. Primero se hace el análisis para la celda unitaria y luego para los pares de moléculas con la interacción intermolecular que se identificó anteriormente. El análisis NCI [59] confirma la identificación de las interacciones intermoleculares en la red cristalina y permite una jerarquización (los autores comentan que la información de este análisis es esencialmente cualitativa) en términos de ρ .

AIM

AIM [60] (*atoms in molecules*) o QTAIM (*quantum theory of atoms in molecules*), es una teoría que hace uso de química cuántica (también es conocido como análisis topológico de densidad electrónica). Al igual que NCI [59], AIM [60] utiliza la densidad electrónica ρ como punto de partida. En esta teoría existen diversas herramientas que permiten analizar las interacciones intermoleculares; se ha optado por utilizar los caminos de enlace (*BP, bond paths*), puntos críticos de enlace (*BCP, bond critical points*) y el laplaciano (∇^2). En el análisis topológico de densidad electrónica los BCP son puntos en los que el gradiente, $\nabla\rho(r)$, tiene un valor de cero (exceptuando el infinito). Estos puntos pueden ser máximos, mínimos o puntos de silla; para conocer la identidad de los puntos críticos es necesario evaluar la segunda derivada de ρ . La expresión de la segunda derivada de ρ es una matriz Hessiana y su solución es un problema de *eigenvalores*. Los puntos críticos pueden ser clasificados en base a

los *eigenvalores* de la matriz Hessiana. Se definen rango (ω) y firma (σ) en un punto crítico como: el número de *eigenvalores* distintos de cero y la suma de los *eigenvalores*, respectivamente. En la tabla 3.2 se resumen los valores de rango y firma para los puntos críticos. Existen puntos críticos del tipo *CCP* (*cage critical point*), *RCP* (*ring critical point*), *BCP* (*bond critical point*) y *(N)NA* (*(non)nuclear attractor*). Cuando se trata de interacciones intermoleculares los puntos críticos relevantes son los *BCP*. Debido a la naturaleza de ρ (es un campo escalar), $\nabla\rho(r)$ forma un campo vectorial gradiente y es representado a través de trayectorias trazadas por el vector $\nabla\rho$. Cuando las trayectorias se originan y terminan en un *BCP*, la trayectoria es un camino de enlace (*BP*). La segunda derivada de ρ o laplaciano (∇^2), como ya se mencionó, sirve para identificar si un punto es máximo o mínimo de ρ ; por lo tanto, es útil para saber si existen zonas de acumulación o reducción de densidad electrónica como en el caso del hueco σ [80, 81].

Tabla 3.2: Tipos de puntos críticos en la topología de densidad electrónica en base a su rango (ω) y firma (σ).

	(ω, σ)
<i>CCP</i>	(3, +3)
<i>RCP</i>	(3, +1)
<i>BCP</i>	(3, -1)
<i>(N)NA</i>	(3, -3)

Usando *AIM* [60] también se puede obtener el valor de ρ en los *BCP* y así tener una jerarquización de las interacciones intermoleculares. Para hacer el análisis de *AIM* [60] se utilizan las posiciones de los átomos del experimento de difracción de rayos X en monocristal, pero en esta ocasión se calcula la función de onda usando *DFT* con corrección por dispersión empírica (los *keywords* *PBE1PBE*, *DEF2TZVP* y *GD3*). Los cálculos se hicieron para la interacción intermolecular en cuestión. Es decir, únicamente se hace el cálculo de la función de onda por pares de moléculas. Dicha función de onda se calcula usando *Gaussian16* [58]. Una vez obtenida la función de onda, los cálculos de topología de densidad electrónica se hacen con el programa *AIMAll* [82].

Resultados

En la figura 3.1 se mencionó la metodología que se siguió en el análisis de las interacciones intermoleculares, los resultados se dividieron en perhalofenilpiridinilmetaniminas y cocristales. Esta manera de presentar los resultados es lógica debido a que las perhalofenilpiridinilmetaniminas es una serie donde las moléculas únicamente difieren en la posición 4 del anillo aromático fen_X ($R_1 = \text{H, F, Br y I}$), en cambio los cocristales con **2F** y algunos ácidos benzoicos *p*-sustituídos pueden compararse entre si debido a que todos tienen como coformador la imina **2F**.

4.1. Perhalofenilpiridinilmetaniminas

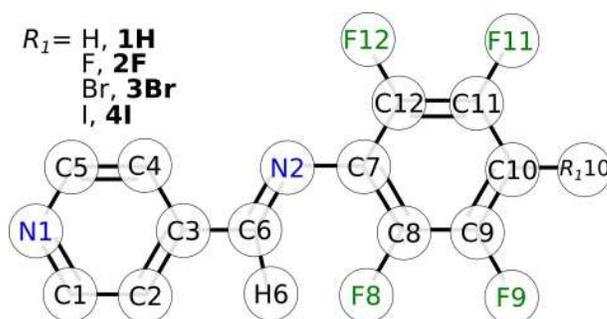


Figura 4.1: Numeración utilizada en las iminas **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**.

4.1.1. Superficie de Hirshfeld en las iminas perhalogenadas

Las interacciones intermoleculares en las iminas **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**, se identificaron con el programa *CrystalExplorer* [61]. La figura 4.2 muestra las interacciones intermoleculares de las iminas a través del nitrógeno N1 del grupo piridilo. **1H** tiene una interacción de enlace de hidrógeno del tipo C10-H10...N1 y forma cadenas en una dimensión. **2F** forma un sintón homodimérico a través de dos enlaces de hidrógeno del tipo C1-H1...N1. Debido a la naturaleza débil de esta interacción, que se deduce de la distancia larga de 2.74 (Å) (tabla 4.1 H...N, esta no se observa con d_{norm} ; sin embargo, la superficie de Hirshfeld visualizada con el índice de forma (S) sí muestra una complementariedad para la interacción homodimérica. **3Br** presenta cadenas en una dimensión formadas por el enlace de halógeno del tipo C10-Br10...N1. **4I** forma un enlace de halógeno del tipo C10-I10...N1. Ambas interacciones de halógeno generan cadenas unidimensionales, lo que ilustra que son análogas a la formación del enlace C10-H10...N1 en **1H**. En **1H**, **3Br** y **4I**, los enlaces del tipo C-H,X...N generan cadenas unidimensionales que tienen descriptores gráficos $C(11)$, mientras que **2F** forma un anillo $R_2^2(6)$, que no permite la construcción de la red cristalina. Los enlaces de hidrógeno en **1H** y **2F**, son débiles dentro de la clasificación de la tabla 1.2 en base a sus distancias y ángulos de enlace. En cambio, los enlaces de halógeno en **3Br** y **4I** se encuentran muy por debajo de la suma de los radios de van der Waals para N...Br y N...I, lo que hace suponer que su naturaleza es fuerte.

Tabla 4.1: Distancias y ángulos de enlace en las interacciones intermoleculares que involucran el átomo de nitrógeno (N1) del grupo piridilo en las estructuras cristalinas de **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**.

D-H,X...N1	D-H,X...A	Graph set	D-H,X (Å)	H,X...A (Å)	D...A (Å)	D-H,X...A (°)
1H	C10-H10...N1	$C(11)$	0.93	2.37	3.276(3)	163.6(1)
2F	C1-H1...N1	$R_2^2(6)$	0.93	2.74	3.505(3)	140.3(1)
3Br	C10-Br10...N1	$C(11)$	1.883(3)	2.849(3)	4.731(4)	177.6(1)
4I	C10-I10...N1	$C(11)$	2.086(3)	2.871(3)	4.955(6)	177.0(1)

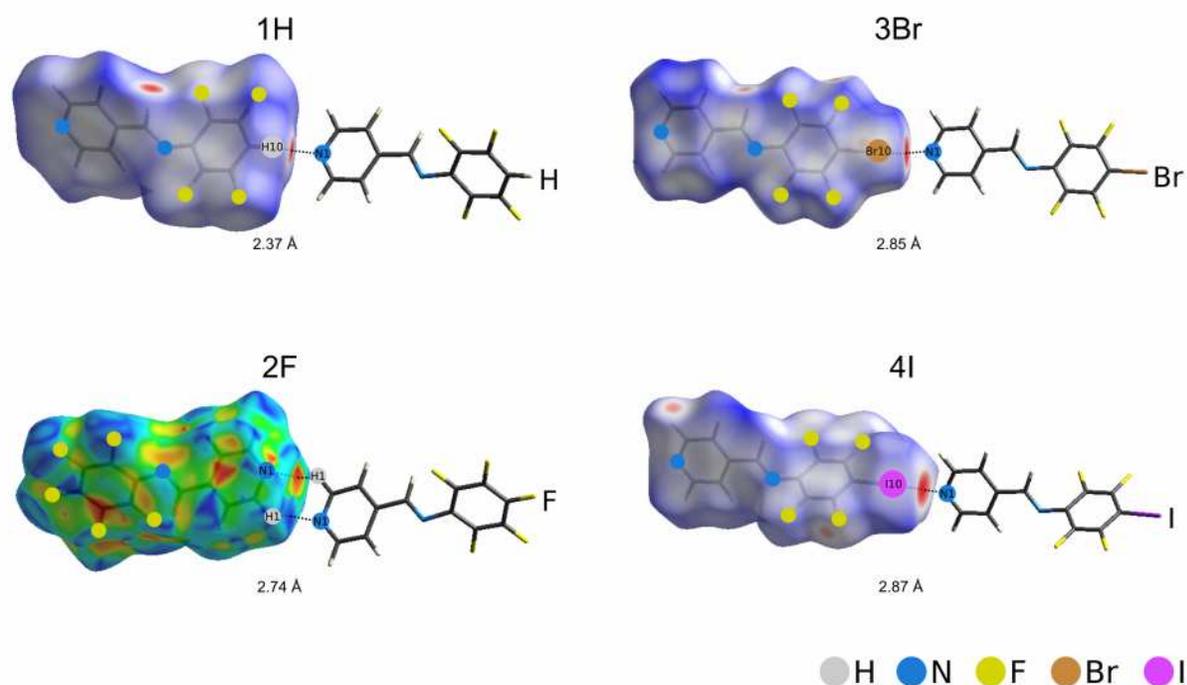


Figura 4.2: Las interacciones intermoleculares que involucran el grupo piridilo (N1) en las estructuras cristalinas de **1H**, **2F**, **3Br** y **4I** representadas con la superficie de Hirshfeld visualizada con d_{norm} . **2F** representada con S.

De forma adicional, en estado sólido las cuatro iminas forman enlaces de hidrógeno con flúor (*HBF*), figura 4.3. **1H**, **2F** y **3Br** presentan una interacción C6-H6...F con el átomo de hidrógeno de la imina (H6). **1H** y **2F** forman la interacción con el átomo de flúor en la posición doce (F12) de una molécula vecina; mientras que **3Br** la forma con el átomo de flúor de la posición nueve (F9). **4I** forma *HBF* del tipo C1-H1...F11. La imina **4I** también presenta dos *HBF* del tipo C6-H6...F9 (el hidrógeno imínico); sin embargo, esta interacción no se extiende en ninguna dimensión (descriptor gráfico $R_2^2(14)$). Aunque los *HBF* se presentan con átomos de flúor en diferentes posiciones, las cuatro iminas forman cadenas unidimensionales. **1H** y **2F** interactúan de manera paralela, **4I** se extiende de modo escalonado y **3Br** lo hace de manera perpendicular. En **1H**, **2F**, **3Br** y **4I** se forman cadenas unidimensionales con descriptores gráficos $C(6)$, $C(6)$, $C(7)$ y $C(10)$; respectivamente. Los descriptores gráficos evidencian que aunque en las iminas **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**, existen los *HBF*, son distintos. Las

distancias de enlace H...A en la tabla 4.2 son más cortas que la suma de los radios de van der Waals de hidrógeno y flúor (1.67 Å, tabla 1.2); incluso según la clasificación de Gavezzotti [83], **1H** y **4I** presentan *HBF* muy cortos.

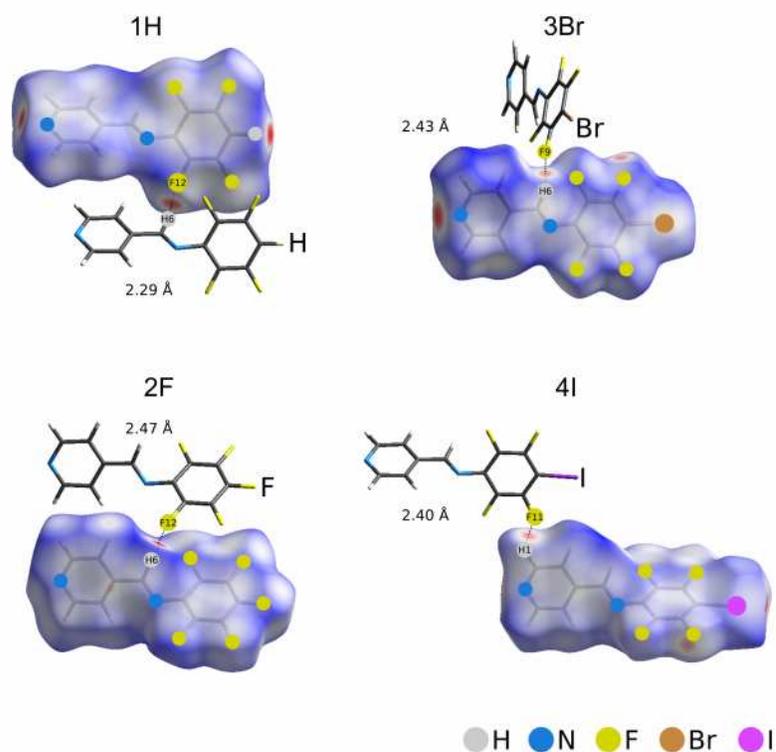


Figura 4.3: Enlaces de hidrógeno con flúor (*HBF*) representados con superficie de Hirshfeld visualizada con d_{norm} en **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**.

Tabla 4.2: Distancias y ángulos de enlace en los *HBF* de **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**.

<i>HBF</i>	D-H...A	Graph set	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
1H	C6-H6...F12	<i>C(6)</i>	1.00(2)	2.30(2)	3.255(3)	161(2)
2F	C6-H6...F12	<i>C(6)</i>	0.94(2)	2.47(2)	3.402(2)	168(2)
3Br	C6-H6...F9	<i>C(7)</i>	1.02(3)	2.43(3)	3.378(4)	155(3)
4I	C6-H6...F9	<i>R₂²(14)</i>	0.92(5)	2.65(4)	3.527(5)	160(4)
	C1-H1...F11	<i>C(10)</i>	0.93	2.40	3.149(5)	137(3)

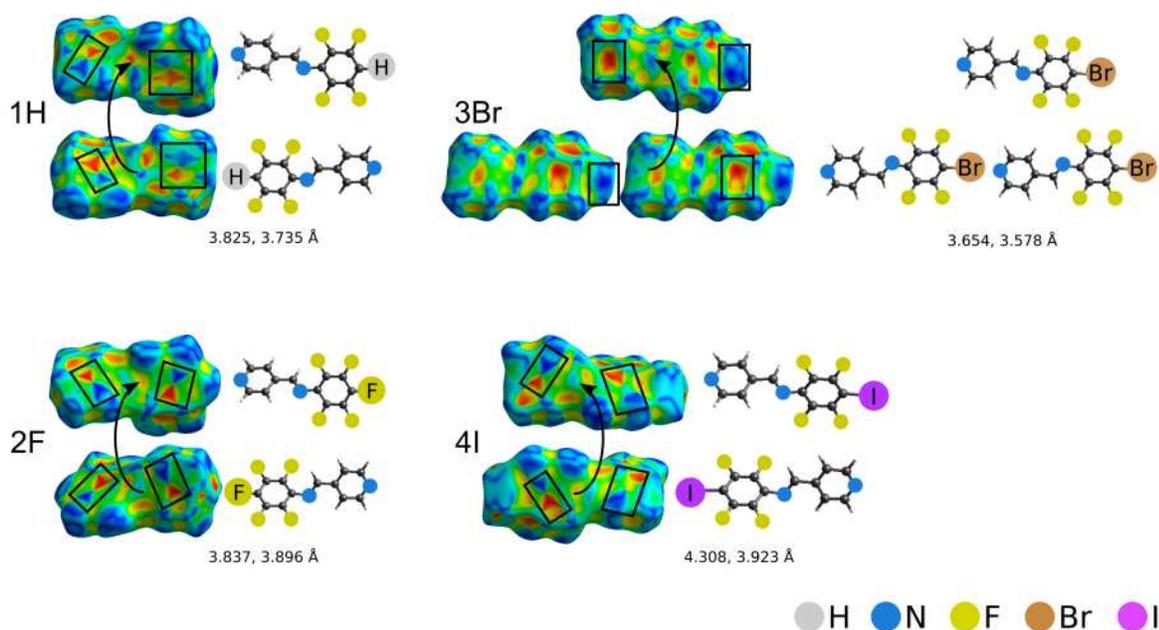


Figura 4.4: Interacciones π representadas con superficie de Hirshfeld visualizadas con S en **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**.

En la figura 4.4 se identifican las interacciones π por medio del índice de forma (S) visualizado sobre la superficie de Hirshfeld. **1H**, **2F** y **4I** presentan interacciones π - π complementarias entre los anillos de piridilo (pir) y el grupo fenilo (fen $_X$) (π - π del tipo donador-aceptor). **3Br** no parece tener interacciones π - π (patrones geométricos complementarios); sin embargo, existen interacciones halógeno... π . El bromo interactúa con los anillos aromáticos pir y fen $_X$ de moléculas vecinas; los átomos de halógeno (Cl, Br y I) tienen regiones nucleofílicas que se atribuyen a los pares libres de electrones y pueden interactuar con regiones electrofílicas (ver figura 1.8), lo cual explicaría este tipo de interacción halógeno... π . En cuanto al ángulo ($\angle_{D-X...}\pi$) que se espera para este tipo de interacción halógeno... π , debería de ser cercano a 90° ; los ángulos son de 104.2° y 90.6° para Br10...pir y Br10...fen $_X$, respectivamente. Los parámetros geométricos para las interacciones π - π (tabla 4.3) en **1H**, **2F** y **3Br**, tienen d_{cc} en el rango adecuado para esta interacción; en cambio **4I**, presenta d_{cc} por encima del valor esperado de ≈ 3.8 Å para una interacción π - π (3.9 y 4.0 Å).

Tabla 4.3: Parámetros geométricos de las interacciones π para **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**.

fen_X...pir	\angle_{aep} (°)	d_{cc} (Å)	dd (Å)
1H	5.26(9)	3.735(3)	1.458
	5.26(9)	3.825(3)	1.679
2F	4.6(1)	3.896(1)	1.980
	4.6(1)	3.837(2)	1.842
4I	1.8(2)	4.308(2)	2.649
	1.8(2)	3.923(2)	2.004
		$\angle_{D-X...pi}$ (Å)	$d_{X...pi}$ (°)
3Br	Br10...pir	104.2(1)	3.65(2)
	Br10...fen _X	90.6(1)	3.58(2)

4.1.2. Análisis NCI en las iminas perhalogenadas

La figura 4.5 muestra la gráfica del análisis NCI [59] para la celda unitaria de las iminas **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**. Las zonas de bajo gradiente reducido de densidad electrónica (s) y baja densidad electrónica (ρ) son de interés al analizar interacciones intermoleculares. En la gráfica de s vs $(\text{signo})(\lambda_2)\rho$, los valores negativos de ρ corresponden a interacciones atractivas y los valores positivos corresponden a interacciones repulsivas. Las espigas en estas gráficas se pueden correlacionar con las distintas interacciones intermoleculares que se han encontrado usando *CrystalExplorer* [61]. Es posible hacer la gráfica de las interacciones intermoleculares individuales y después superponerlas en la gráfica de la celda unitaria (la superposición de las interacciones intermoleculares de **1H**, **2F**, **3Br** y **4I** se observa en las gráficas de las figuras 4.6, 4.7 y 4.8; donde las interacciones de la celda unitaria se muestran en color negro y la interacción intermolecular en cuestión se resalta en color morado, azul y amarillo).

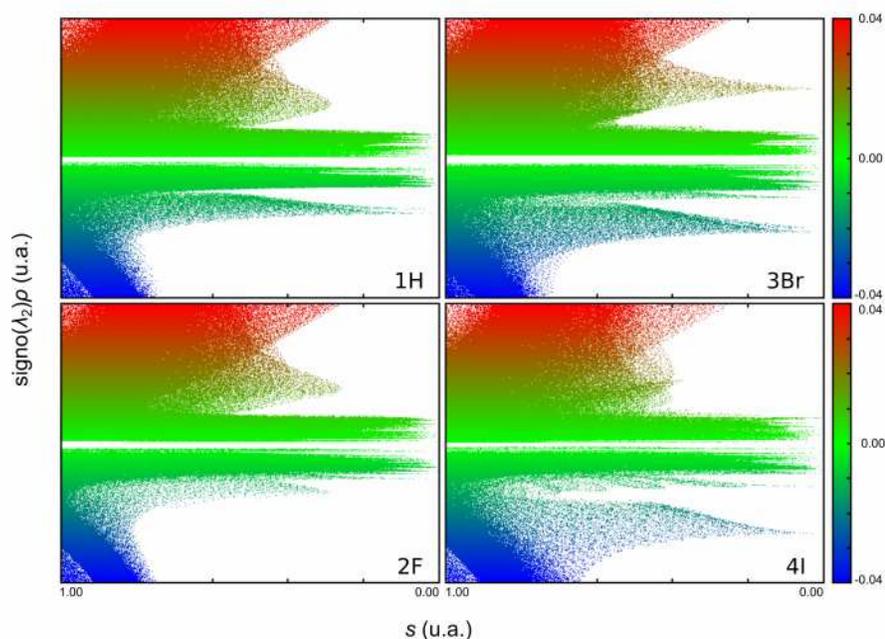


Figura 4.5: Gráficas del análisis NCI [59] (*non-covalent interactions*) para la celda unitaria de **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**.

La interacción que tiene el nitrógeno N1 del grupo piridilo en las diferentes iminas perhalogenadas se identifica usando NCI [59], figura 4.6. En las gráficas de la figura 4.6, las interacciones para la celda unitaria se encuentran en color negro y en color morado se identificó la interacción del nitrógeno N1. La interacción más atractiva corresponde al XB del tipo C10-I10...N1 en **4I** (puede observarse en la figura 4.6 con la línea horizontal morada que corresponde a ésta interacción y es la que se encuentra en el valor más negativo de $\rho = -0.026$ u.a.). La interacción menos atractiva corresponde al HB homodimérico en **2F** (descriptor gráfico $R_2^2(6)$). El compuesto **1H** tiene el HBF más atractivo entre las iminas, lo que se dedujo de la figura 4.7 donde el valor más negativo de ρ se muestra con la línea de color amarillo (congruente con la distancia más corta H...N observada en la tabla 4.2). Las interacciones π - π tienen valores similares de ρ (alrededor de -0.008 u.a.), figura 4.8. En las gráficas de las figuras 4.6, 4.7 y 4.8, también es posible observar la cantidad de cada tipo de interacción. Es decir, las interacciones del átomo N1 del grupo piridilo de la figura 4.2; en la gráfica de s vs $(\text{signo})(\lambda_2)\rho$, tienen menos número de puntos de color morado; comparadas con las interacciones π - π en la figura 4.8, que tienen un número mayor de puntos de color amarillo. Así, el HBF y las interacciones π - π son

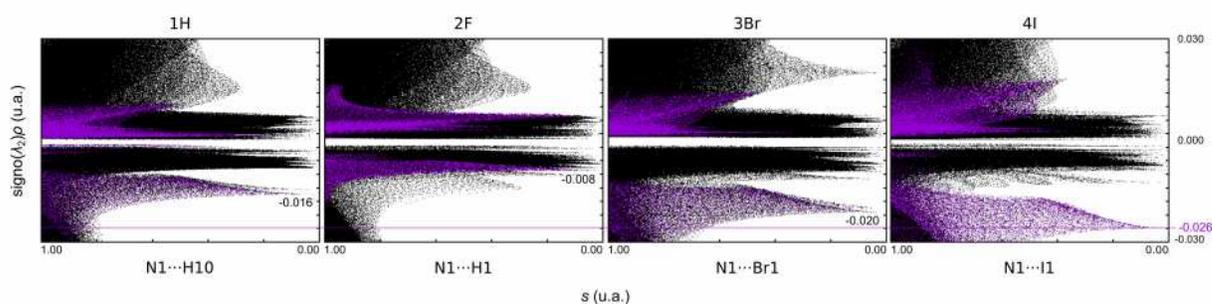


Figura 4.6: Identificación de la interacción intermolecular que forma el N1 en los **1H**, **2F**, **3Br** y **4I** usando el análisis *NCI* [59].

más numerosas que la interacción que tiene el N1 del grupo piridilo, aunque esto no implica que sean más fuertes en su totalidad.

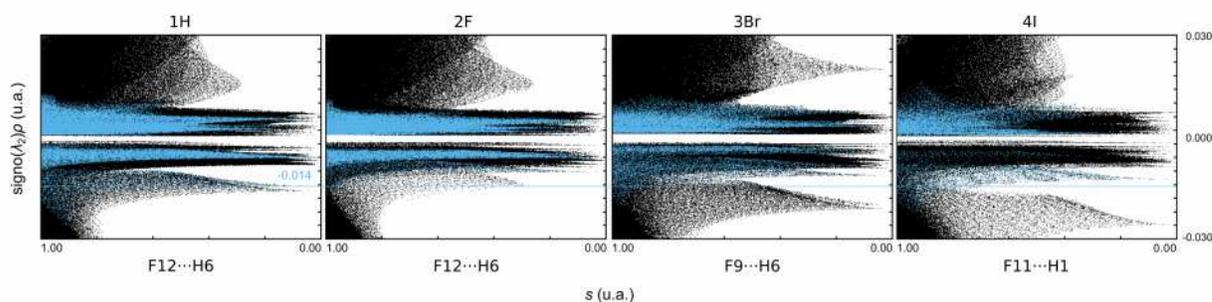


Figura 4.7: Identificación de los *HBF* en **1H**, **2F**, **3Br** y **4I** usando el análisis *NCI* [59].

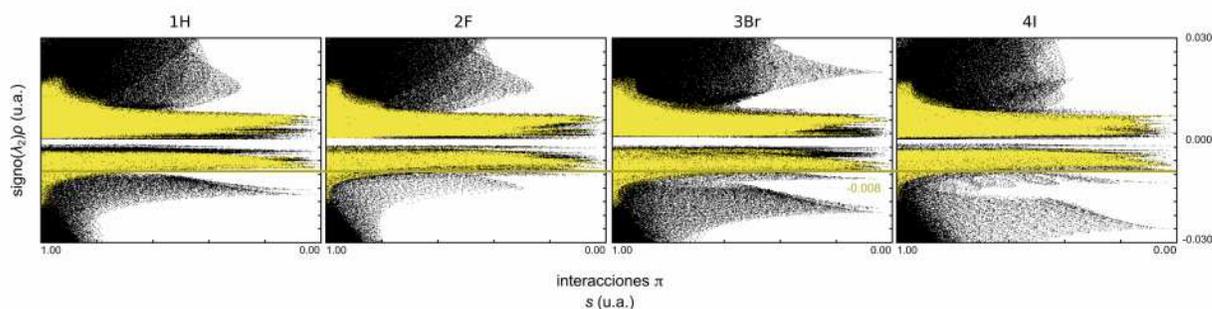


Figura 4.8: Identificación de las interacciones π en **1H**, **2F**, **3Br** y **4I** usando el análisis *NCI* [59].

Las interacciones se pueden asignar precisamente utilizando el método de superposición observado en las gráficas *NCI* [59] de las figuras 4.6, 4.7 y 4.8. **3Br** tiene una interacción que no se logró

asignar tomando en cuenta las interacciones que se encontraron con *CrystalExplorer* [61]. La gráfica de s vs $(\text{signo})(\lambda_2)\rho$ en la figura 4.9, tiene las interacciones de la celda unitaria (color negro), las interacciones intermoleculares de N1 del grupo piridilo (color morado), los *HBF* (color azul) y las interacciones π (color amarillo) en **3Br**; en la expansión se resalta la interacción no identificada en color verde. En este caso se ve la fortaleza del análisis *NCI* [59], puesto que permite identificar interacciones que pueden pasar desapercibidas en otros análisis. En la sección 5.2 se identifica a que interacción pertenece esta espiga.

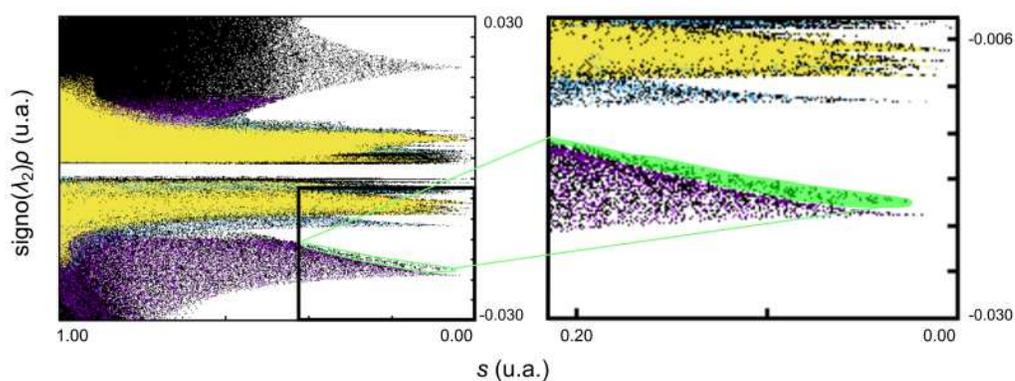


Figura 4.9: Análisis *NCI* [59] para **3Br** donde se muestra como no se ha identificado una interacción. A la derecha la expansión en el área de interés, la interacción se resalta en color verde.

El enlace de halógeno *XB* del tipo C10-Br10...N en **3Br**, puede ser representado a través del laplaciano de la densidad electrónica, $\nabla^2\rho$. El laplaciano permite visualizar zonas de acumulación y reducción de densidad electrónica y es útil para observar interacciones del tipo donador-aceptor como *HB* y *XB*. La figura 4.10 muestra la interacción C10-Br10...N1; donde el nitrógeno con su par libre de electrones apunta al hueco σ del átomo de bromo; también se observa el anillo de densidad electrónica debida a los pares libres de electrones alrededor del átomo de bromo. El laplaciano de densidad electrónica permite confirmar la distribución anisotrópica en el átomo de bromo; sin embargo, aunque **4I** también formó el *XB* del tipo I...N, en este caso no es posible observar la distribución anisotrópica sobre el átomo de yodo. La razón es que en los átomos más pesados (típicamente después del cuarto periodo en la tabla periódica), la acumulación de carga en las capas

de valencia se ve enmascarada por la capa anterior [84, 85] (los orbitales $4d$ en el caso del yodo). Dicho enmascaramiento no permite observar la distribución anisotrópica en el átomo de yodo en la manera que se ve en los átomos de cloro y bromo con $\nabla^2\rho$.

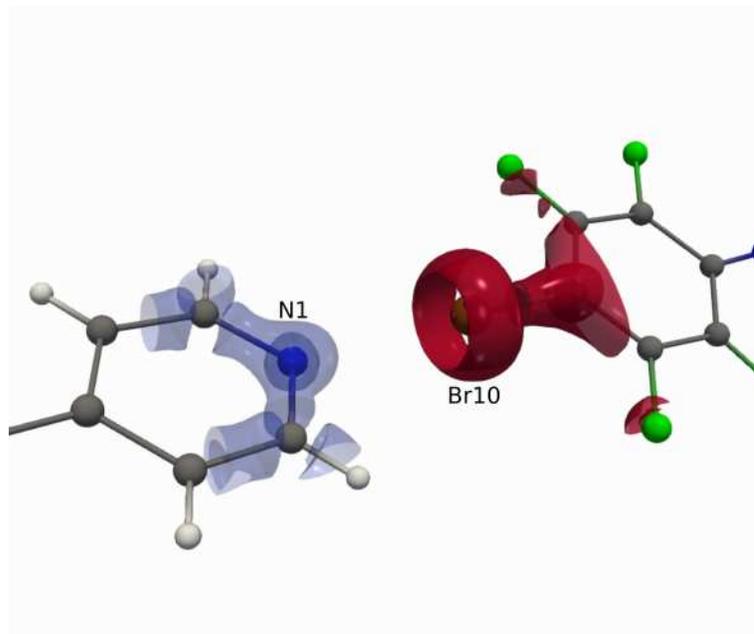


Figura 4.10: Laplaciano de densidad electrónica ($\nabla^2\rho$) en **3Br** para la XB del tipo Br...N, que muestra el hueco σ sobre el átomo de bromo.

4.1.3. Energías de interacción en las iminas perhalogenadas

Las interacciones intermoleculares pueden ser analizadas con *CrystalExplorer* [61] a través de energías de interacción (*interaction energies*). La tabla 4.4 tiene las energías de interacción para las iminas perhalogenadas. En general las interacciones π tienen la aportación más importante en la red cristalina. Incluso la interacción π del tipo Br10...fen_X que tiene **3Br**, tiene una energía de -39.7 kJ/mol. La interacción π del tipo Br10...pir tiene una energía de -11.9 kJ/mol, lo cual tiene sentido porque el anillo aromático polarizado fen_X, tiene potencial electrostático positivo arriba y abajo del anillo aromático y puede interactuar con una zona nucleofílica como son los pares libres de electrones sobre el átomo de bromo; en cambio el anillo aromático (pir), no tiene la polarización debida a los átomos de flúor y la interacción Br10...pir es más débil. En segundo lugar están los *HBF*, y

Tabla 4.4: Energías de interacción en **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**. Los valores de energías de interacción se encuentran en kJ/mol.

	1H	2F	3Br	4I
$N_{pir} \cdots H, X$	-21.6	-19.2	-14.3	-17.9
$HB F$	-31.5	-29.9	-18.8	-37.4 ^a
$fen_X \cdots pir$	-48.1	-46.8	/ ^b	-45.1

^a La **4I** forma un $HB F$ homodimérico con los átomos C6-H6...F9. En cambio el $HB F$ del tipo C1-H1...F11 tiene una energía de -8.4 kJ/mol

^b Las interacciones π que tiene **3Br** son del tipo Br10...fen_X, pir con valores de -39.7 y -11.9 kJ/mol respectivamente.

en particular **4I** tiene dos interacciones del tipo C6-H6...F9 (descriptor gráfico $R_2^2(14)$) que tienen una energía de interacción de -37.4 kJ/mol. El $HB F$ en **1H** tiene una energía de interacción de -31.5 kJ/mol y la distancia H...F más corta (2.3 Å). Las interacciones que tiene el N1 del grupo piridilo son las menos energéticas de las tres.

4.1.4. Topología de las redes cristalinas de las iminas perhalogenadas

En las tablas 4.1 y 4.2 se asignaron los *graph sets* (descriptores gráficos) de las interacciones intermoleculares que tiene N1 del grupo piridilo y los $HB F$; y después se identificaron las interacciones π en las iminas **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**. Sin embargo, se puede entender mejor la estructura cristalina con la obtención de las topologías de las redes cristalinas para estas interacciones intermoleculares. En las figuras 4.11 y 4.12, se observan las topologías de las redes cristalinas de las iminas **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**. Las topologías se obtuvieron usando el programa *ToposPro* [77, 78], donde las esferas de color rojo corresponden a los centros de masa de las moléculas de imina correspondiente para **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**; las interacciones intermoleculares que tiene el N1 del grupo piridilo se muestran con cilindros de color morado, los $HB F$ se muestran con cilindros de color azul y las interacciones π con cilindros de color amarillo. La imina **2F**, en la interacción del N1 del grupo piridilo con el H10, forma un patrón de HB con un descriptor gráfico $R_2^2(6)$; este patrón no permite la construcción de la red cristalina y es evidente en su topología (se observa que sólo tiene contacto la esfera roja de **2F** con un cilindro

de color morado). La imina **3Br**, esta constituida de hojas formadas por interacciones π del tipo $\text{Br}\cdots\text{fen}_X$ (cilindros de color amarillo) y los XB del tipo $\text{N}_{\text{pir}}\cdots\text{Br}$ (cilindros de color morado); cada una de estas hojas interactúa a través de los HBF (cilindros de color azul) con otra hoja en un ángulo de aproximadamente 90° , pero únicamente por un lado dejando el otro con interacciones muy débiles que no fueron analizadas. Las iminas **1H** y **4I** sí forman redes tridimensionales con las interacciones intermoleculares identificadas.

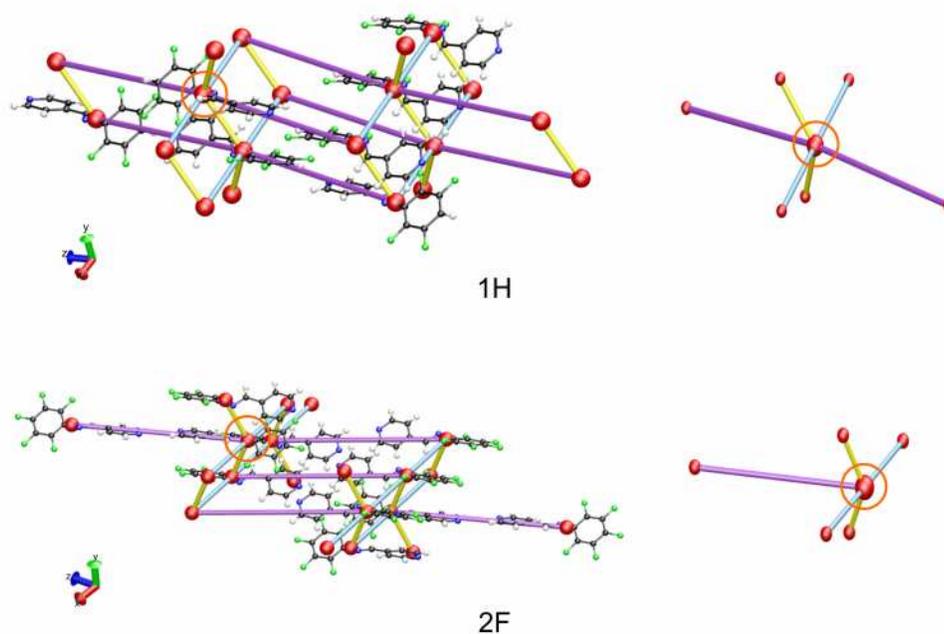


Figura 4.11: Topología de las redes cristalinas para las iminas **1H** y **2F**. Las iminas correspondientes se encuentran representadas por esferas de color rojo y las interacciones intermoleculares por cilindros de color morado (interacciones del N1 del grupo piridilo), azul (HBF) y amarillo (interacciones π). En el lado derecho se encuentra la representación de las interacciones intermoleculares que rodean a cada molécula de imina correspondiente.

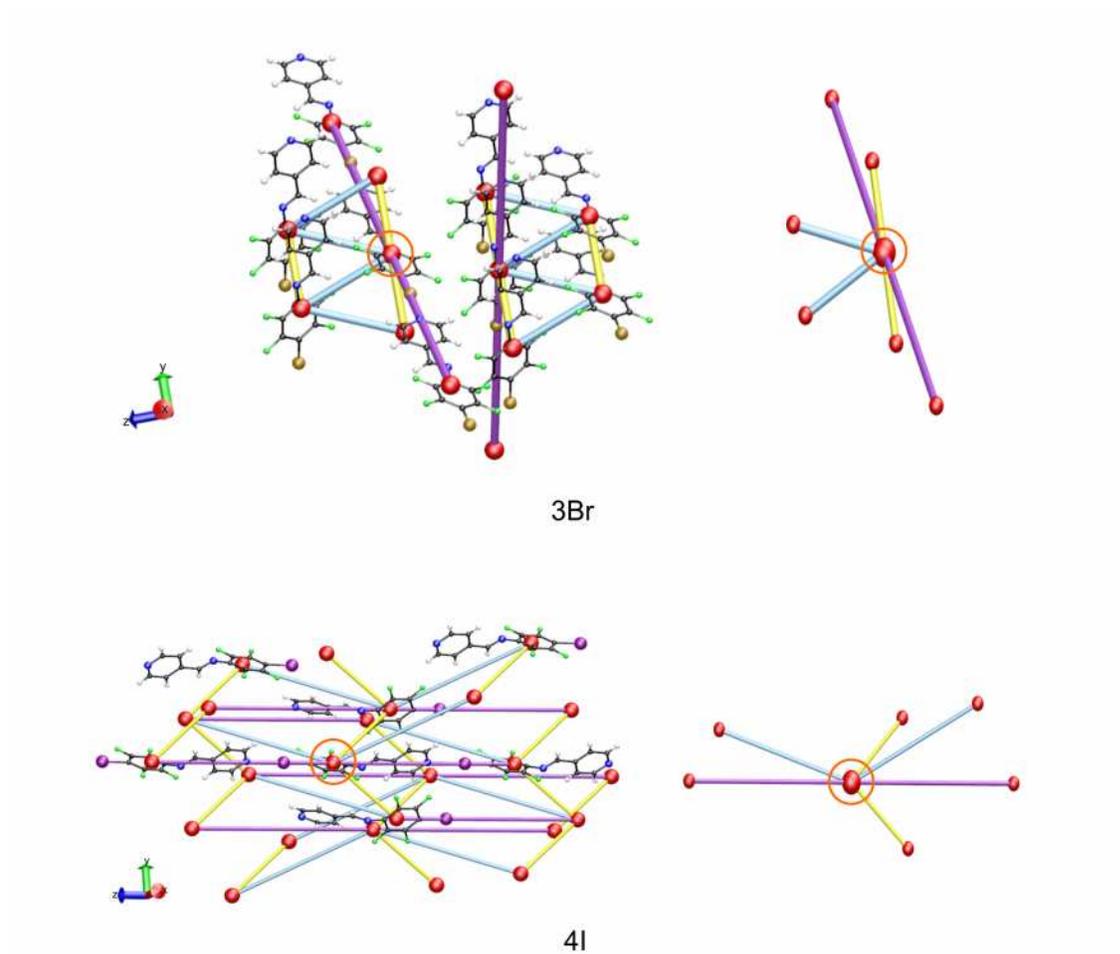


Figura 4.12: Topología de las redes cristalinas para las iminas **3Br** y **4I**. Las iminas correspondientes se encuentran representadas por esferas de color rojo y las interacciones intermoleculares por cilindros de color morado (interacciones del N1 del grupo piridilo), azul (*HBF*) y amarillo (interacciones π). En el lado derecho se encuentra la representación de las interacciones intermoleculares que rodean a cada molécula de imina correspondiente.

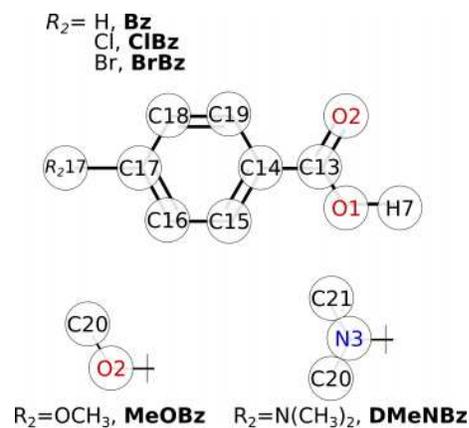


Figura 4.13: Numeración utilizada en los cocrystalos 2F:Bz, 2F:ClBz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz y 2F:DMeNBz.

4.2. Cocrystalos con 2F y algunos ácidos benzoicos *p*-sustituidos

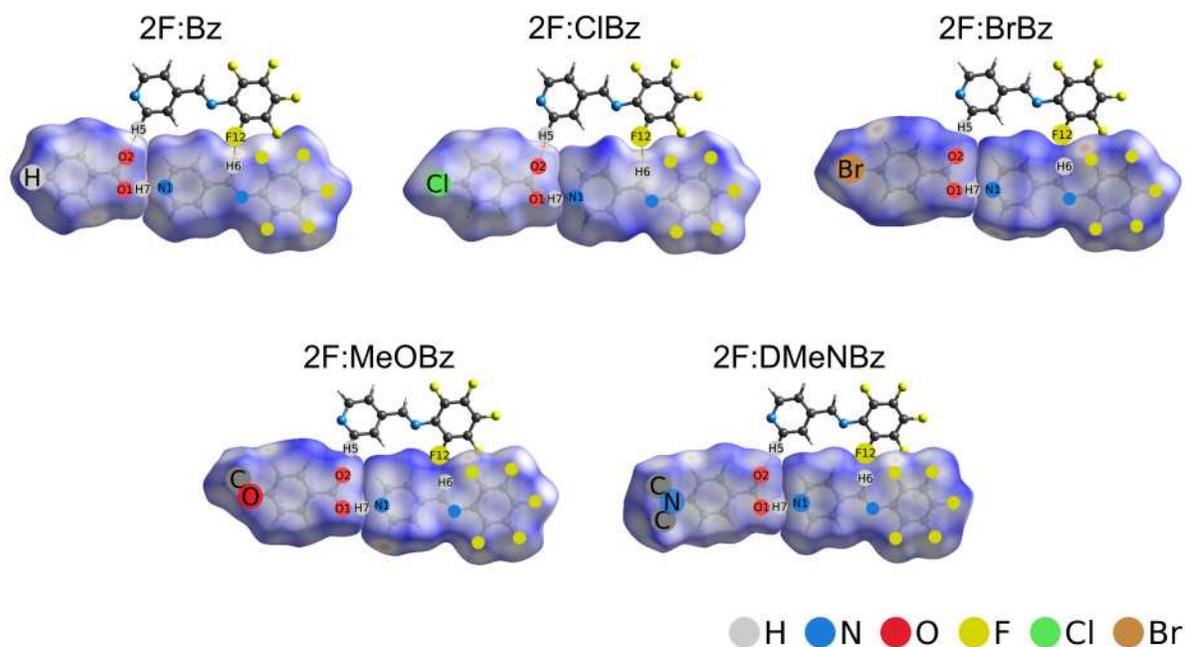


Figura 4.14: d_{norm} visualizada sobre la superficie de Hirshfeld en los cocrystalos 2F:Bz, 2F:ClBz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz y 2F:DMeNBz. Se muestran dos interacciones de enlace de hidrógeno y un enlace de hidrógeno con flúor.

4.2.1. Superficie de Hirshfeld en los cocristales de 2F

La identificación de las interacciones intermoleculares en los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**; se hizo del mismo modo que con las iminas perhalogenadas (para identificar las interacciones intermoleculares primero se usa *CrystalExplorer* [61]). Los cocristales con **2F** presentan *HB* entre el nitrógeno del grupo piridilo de la imina **2F** y el hidrógeno del grupo -OH del ácido correspondiente (*HB1*, O1-H7...N1), figura 4.14. Las distancias de enlace H...O (1.65–1.81 Å) y los ángulos de enlace C-H...O cercanos a 180° (169–178°), los clasifican como *HB* moderados en cuanto a su fuerza (tabla 1.2). El *HB1* se ve reforzado por un segundo *HB* del tipo C1-H1...O2 (*HB2*), el cual no está señalado en la figura 4.14. Este *HB2* no es visible en la superficie de Hirshfeld visualizada con d_{norm} , probablemente debido a que las distancias de enlace H...O son muy largas (2.57–2.80 Å) y los ángulos de enlace C-H...O están alejados del valor ideal de 180° (127–129°). En la figura 4.14, los cocristales adoptan el mismo tipo de enlace de hidrógeno con flúor, *HBF* del tipo C6-H6...F12 observado en las iminas **1H** y **2F**; el cual también se vería reforzado por un *HB* del tipo C5-H5...O2 (*HB3*). El *HB3* sí se pudo identificar con d_{norm} a diferencia de *HB2*. Los parámetros geométricos de distancias de enlace y ángulos de enlace en los *HB3* están en los rangos de 2.40–2.81 Å y 142–171°, respectivamente; lo que los hace una interacción más fuerte que los *HB2*. Es interesante como los *HBF* en las iminas perhalogenadas no son exclusivamente del tipo C6-H6...F12 (**3Br** y **4I**, tienen del tipo C6-H6...F9 y C6-H6...F11; respectivamente); en cambio, todos los cocristales con **2F** presentan esta interacción intermolecular (aunque en **2F:DMeNBz** ni siquiera puede ser identificada con d_{norm}). Las distancias y ángulos de enlace para los *HB1*, *HB2*, *HB3* y *HBF* se encuentran en las tablas 4.5 y 4.6. En la figura 4.15 se muestra una representación de los enlaces de hidrógeno (*HB1*, *HB2*, *HB3* y *HBF*) que se forman en **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**. Sin tomar en cuenta el *HB2*; *HB1*, *HB3* y *HBF* forman un anillo con descriptor gráfico $R_3^3(19)$. Los descriptores gráficos de *HB1*, *HB2*, *HB3* y *HBF* en los cocristales con **2F** y algunos ácidos benzoicos aparecen en las tablas 4.5 y 4.6; a partir de éstos y de la figura 4.14 se podría suponer que las estructuras cristalinas de los cocristales deberían de ser muy parecidas; sin embargo, algunas lo son.

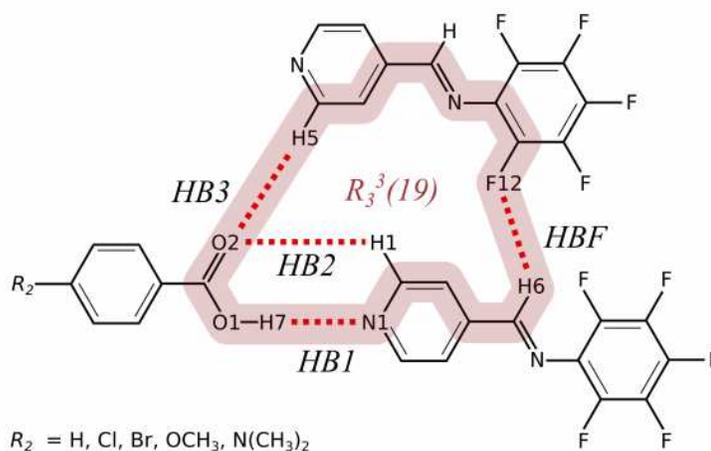


Figura 4.15: Representación de los enlaces de hidrógeno (HB1, HB2, HB3, y HBF) que se forman en 2F:Bz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz, 2F:ClBz y 2F:DMeNBz.

Las interacciones π en 2F:Bz, 2F:ClBz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz y 2F:DMeNBz se vuelven más complejas que en las iminas perhalogenadas. En la figura 4.16 se observan las interacciones que hay arriba y abajo de las unidades asimétricas (la unidad asimétrica en la celda unitaria de los cocristales contiene una molécula del ácido benzoico correspondiente y una molécula de 2F). En las figuras 4.17 y 4.18 se hicieron representaciones de la figura 4.16 para 2F:Bz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz, 2F:ClBz y 2F:DMeNBz; pero esta vez se muestran arriba y abajo también las superficies de Hirshfeld visualizadas con el índice de forma, S . La representación de las superficies que están en contacto se desdoblan artificialmente a través de un giro de 180° sobre el eje imaginario que aparece con una línea punteada.

Los cocristales 2F:Bz, 2F:BrBz y 2F:MeOBz tienen las mismas interacciones π - π , figura 4.17. Las interacciones π - π son del tipo $\text{fen}_X \cdots \text{fen}_{\acute{a}c}$ y $\text{pir} \cdots \text{pir}$. La figura 4.18 tiene las interacciones π de 2F:ClBz y 2F:DMeNBz. 2F:ClBz tiene interacciones π - π del tipo $\text{fen}_{\acute{a}c} \cdots \text{fen}_{\acute{a}c}$ y una interacción similar a la encontrada en 3Br (Br \cdots pir), ahora del tipo Cl \cdots pir. El átomo de cloro forma la interacción del tipo halógeno \cdots π con el anillo de piridina de 2F. Las interacciones π - π del tipo $\text{fen}_X \cdots \text{pir}$ no están presentes en 2F:ClBz (en la figura 4.18 parecería que dos moléculas de 2F forman esta interacción)

Tabla 4.5: Distancias y ángulos de enlace en los HB de 2F:Bz, 2F:ClBz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz y 2F:DMeNBz.

<i>HB1</i>	D-H...A	<i>Graph set</i>	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
1H	C10-H10...N1	C(11)	0.93	2.37	3.276(3)	163.6(1)
2F	C1-H1...N1	R ₂ ² (6)	0.93	2.74	3.505(3)	140.3(1)
2F:Bz	O1-H7...N1	D(2)	0.97(3)	1.69(3)	2.651(2)	169(3)
2F:ClBz	O1-H7...N1	D(2)	0.98(2)	1.68(2)	2.653(2)	178(2)
2F:BrBz	O1-H7...N1	D(2)	0.86(5)	1.81(5)	2.662(3)	171(5)
2F:MeOBz	O1-H7...N1	D(2)	1.03(4)	1.65(4)	2.670(3)	175(3)
2F:DMeNBz	O1-H7...N1	D(2)	0.98(4)	1.69(4)	2.677(3)	178(4)
<i>HB2</i>						
1H	C10-H10...N1	C(11)	0.93	2.37	3.276(3)	163.6(1)
2F	C1-H1...N1	R ₂ ² (6)	0.93	2.74	3.505(3)	140.3(1)
2F:Bz	C1-H1...O2	D(2)	0.93	2.707(2)	3.364(3)	128
2F:ClBz	C1-H1...O2	D(2)	0.93	2.611(1)	3.259(2)	127
2F:BrBz	C1-H1...O2	D(2)	0.93	2.571(3)	3.237(4)	129
2F:MeOBz	C1-H1...O2	D(2)	0.93	2.570(2)	3.242(4)	130
2F:DMeNBz	C1-H1...O2	D(2)	0.93	2.799(3)	3.417(5)	127
<i>HB3</i>						
1H	C10-H10...N1	C(11)	0.93	2.37	3.276(3)	163.6(1)
2F	C1-H1...N1	R ₂ ² (6)	0.93	2.74	3.505(3)	140.3(1)
2F:Bz	C5-H5...O2	D(2)	0.93	2.552(2)	3.447(3)	162
2F:ClBz	C5-H5...O2	D(2)	0.93	2.439(2)	3.360(2)	170
2F:BrBz	C5-H5...O2	D(2)	0.93	2.400(3)	3.305(4)	164
2F:MeOBz	C5-H5...O2	D(2)	0.93	2.398(2)	3.310(4)	167
2F:DMeNBz	C5-H5...O2	D(2)	0.93	2.809(3)	3.584(4)	141

Tabla 4.6: Distancias y ángulos de enlace en los HBF de 2F:Bz, 2F:ClBz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz y 2F:DMeNBz.

<i>HBF</i>	D-H...A	<i>Graph set</i>	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
1H	C6-H6...F12	C(6)	1.00(2)	2.30(2)	3.255(3)	161(2)
2F	C6-H6...F12	C(11)	0.94(2)	2.47(2)	3.402(2)	168(2)
2F:Bz	C6-H6...F12	C(6)	0.97(3)	2.49(3)	3.411(3)	160(2)
2F:ClBz	C6-H6...F12	C(6)	0.94(2)	2.52(2)	3.420(2)	159(2)
2F:BrBz	C6-H6...F12	C(6)	0.94(3)	2.55(4)	3.434(4)	156(3)
2F:MeOBz	C6-H6...F12	C(6)	0.94(3)	2.58(3)	3.468(4)	159(2)
2F:DMeNBz	C6-H6...F12	C(6)	0.88(4)	2.82(3)	3.408(4)	126(3)
	C18-H18...F8	D(2)	0.93	2.52	3.201(4)	130

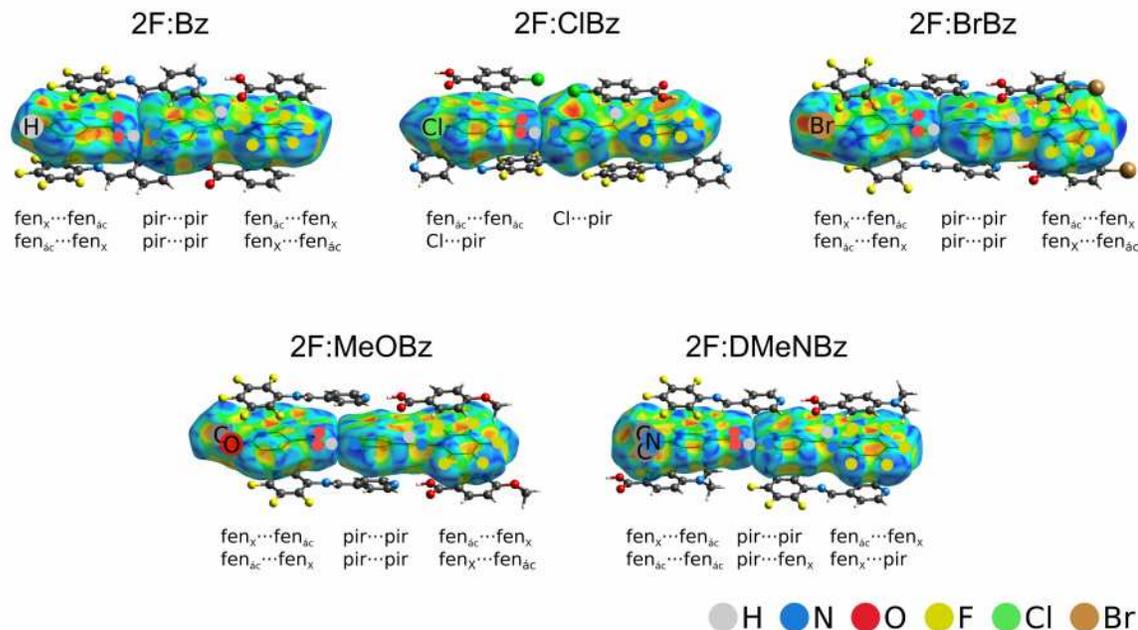


Figura 4.16: S (*shape index*) mapeado sobre la superficie de Hirshfeld de **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**. En todos los casos se muestran las interacciones que tienen arriba y abajo los anillos aromáticos.

y se confirma por la ausencia de patrones geométricos en la visualización de S sobre la superficie de Hirshfeld. **2F:DMeNBz** tiene interacciones π - π del tipo $\text{fen}_x \cdots \text{fen}_{ac}$, $\text{pir} \cdots \text{pir}$ y $\text{fen}_x \cdots \text{pir}$. Las interacciones π - π del tipo $\text{fen}_x \cdots \text{pir}$ únicamente aparecen en el cocrystal **2F:DMeNBz** (interacciones vistas en **1H**, **2F** y **4I**). Los descriptores gráficos en los enlaces de hidrógeno $HB1$, $HB2$, $HB3$ y HBf ; sugerían estructuras cristalinas muy similares entre la serie de cocristales con **2F**; sin embargo las figuras 4.17 y 4.18, sugieren que las redes cristalinas de **2F:Bz**, **2F:BrBz** y **2F:MeOBz** son muy similares.

La tabla 4.7 muestra los parámetros geométricos para las interacciones π en los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**. Los valores de d_{cc} se encuentran en el extremo superior del rango para ser considerados provenientes de interacciones π - π (3.66–4.07 Å vs el rango esperado de 3.2–3.8 Å); sin embargo, los valores de \angle_{aep} son muy cercanos a cero (0–9.4°). La excepción se encuentra en **2F:ClBz**, donde la disposición $\text{fen}_x \cdots \text{pir}$ podría aparentar una interacción π - π ; pero, las d_{cc} y los \angle_{aep} tienen valores alejados de los ideales (4.9 Å y 24.54° vs 3.8 Å y 0°, respectivamente); como

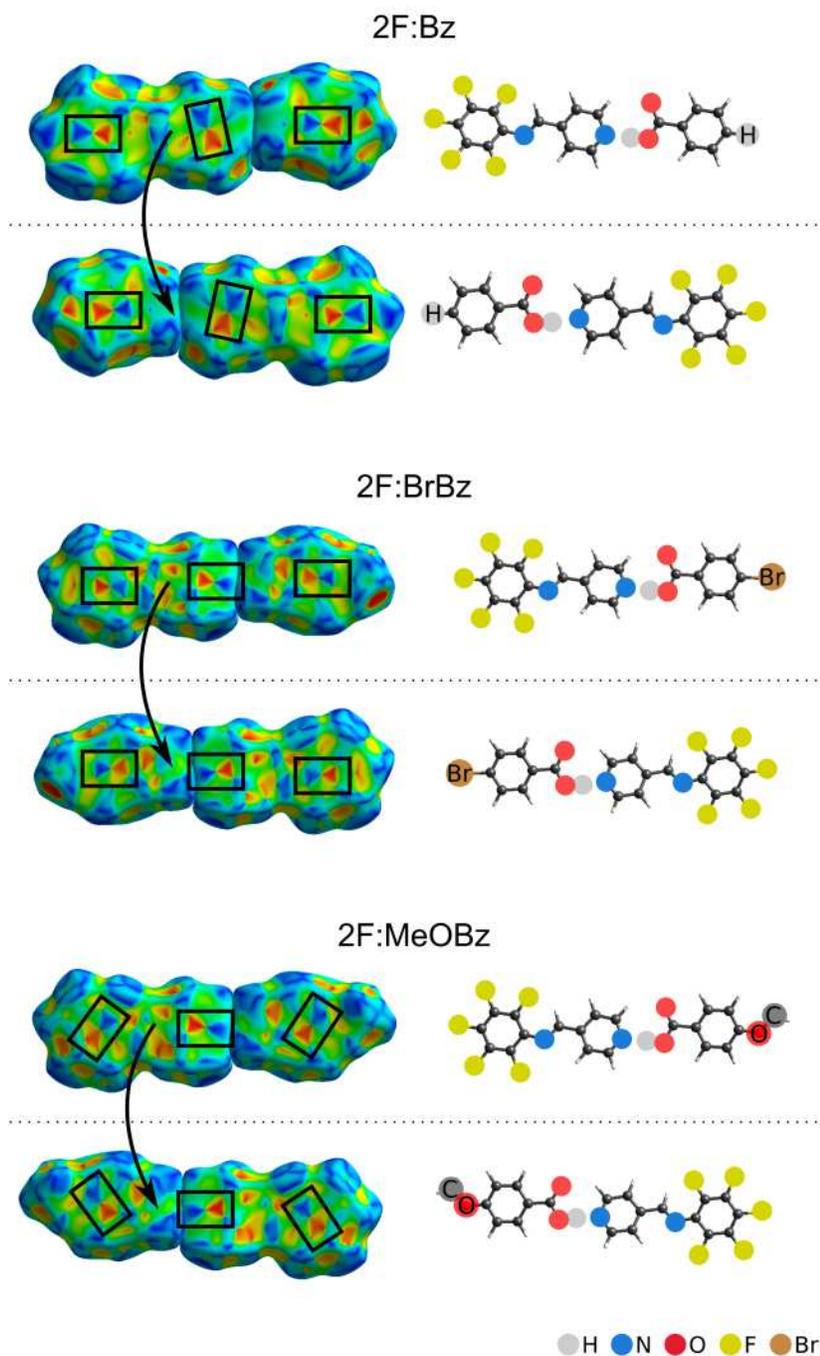


Figura 4.17: Superficies de Hirshfeld visualizadas con *shapeindex* S de **2F:Bz**, **2F:BrBz** y **2F:MeOBz**. A la izquierda se muestran los patrones geométricos asociados a las interacciones π - π . A la derecha la vista de las estructuras envueltas por las superficies de Hirshfeld.

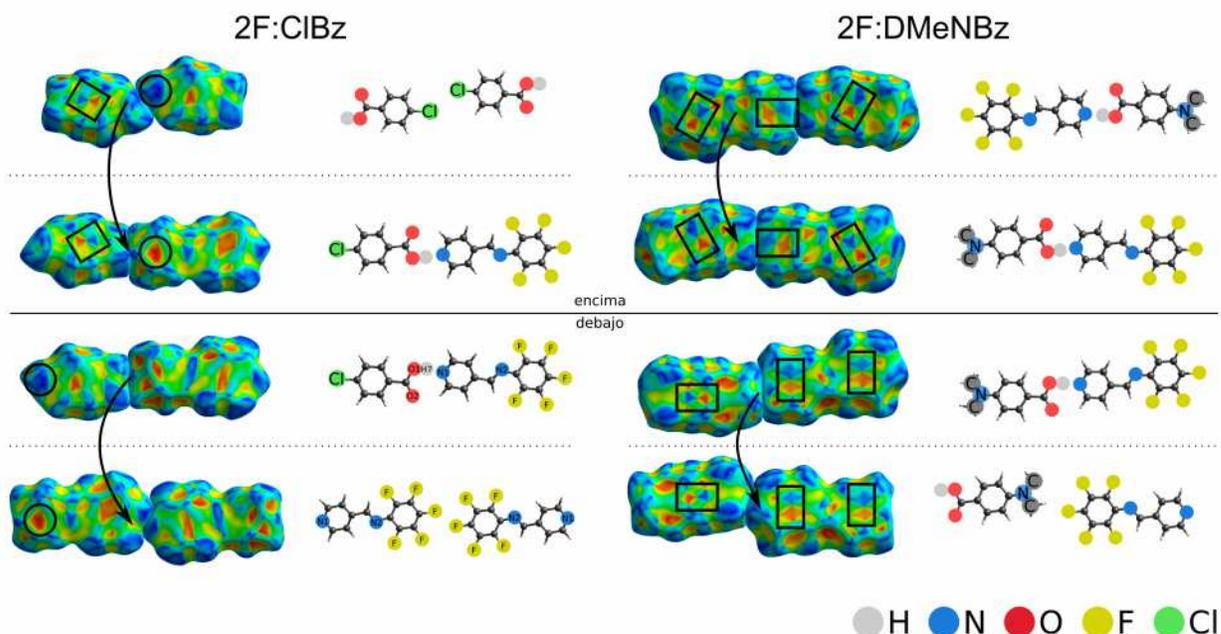


Figura 4.18: Superficies de Hirshfeld visualizadas con S de **2F:CIBz** y **2F:DMeNBz**. A la izquierda se muestran los patrones geométricos asociados a las interacciones π - π . A la derecha la vista de las estructuras envueltas por las superficies de Hirshfeld. La línea horizontal separa las interacciones que ocurren encima y debajo de las superficies de referencia de la figura 4.16.

también se hizo evidente en la ausencia de patrones geométricos de S en la superficie de Hirshfeld.

4.2.2. Análisis NCI en los cocristales con 2F

Las interacciones intermoleculares de los cocristales **2F:Bz**, **2F:CIBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** se analizaron con NCI [59] de la misma manera que las iminas perhalogenadas. La figura 4.19 muestra las gráficas NCI [59] de la celda unitaria para los cocristales **2F:Bz**, **2F:CIBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**. Las gráficas NCI [59] de las perhalofenilpiridinilmetaniminas se encuentran en un rango de ρ de -0.04 a 0.04 u.a.; en cambio, los cocristales están en el rango de -0.07 a 0.07 u.a.; esto se debe a que en las perhalofenilpiridinilmetaniminas la interacción más atractiva es el XB con el átomo de yodo en **4I** (-0.026 u.a.), en cambio, en los cocristales la interacción más atractiva es el HB del tipo O-H \cdots N_{pir} de **2F:MeOBz** (-0.059 u.a.).

Tabla 4.7: Parámetros geométricos de las interacciones π para los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**.

		\angle_{aep} (°)	d_{cc} (Å)	d_d (Å)
2F	fen _X ...pir	4.6(1)	3.896(2)	1.98
	fen _X ...pir	4.6(1)	3.837(2)	1.842
2F:Bz	pir...pir	0.0(1)	3.697(2)	1.159
	pir...pir	0.0(1)	3.886(2)	1.984
	fen _X ...fen _{ác}	7.9(1)	3.790(1)	1.607
	fen _X ...fen _{ác}	7.9(1)	3.684(1)	0.972
2F:ClBz	fen _{ác} ...fen _{ác}	0.00(9)	3.932(1)	1.799
	*fen _X ...pir	24.54(9)	4.922(1)	3.541
2F:BrBz	pir...pir	0.0(2)	3.710(2)	1.353
	pir...pir	0.0(2)	4.074(2)	2.301
	fen _X ...fen _{ác}	7.3(2)	3.741(2)	1.454
	fen _X ...fen _{ác}	7.3(2)	3.734(2)	1.312
2F:MeOBz	pir...pir	0.0(1)	3.706(2)	1.417
	pir...pir	0.0(1)	3.927(2)	2.014
	fen _X ...fen _{ác}	5.3(1)	3.712(2)	1.543
	fen _X ...fen _{ác}	5.3(1)	3.656(2)	1.210
2F:DMeNBz	pir...pir	0.0(2)	3.863(3)	1.923
	*fen _X ...pir	6.7(2)	3.660(3)	1.304
	fen _X ...fen _{ác}	9.4(2)	3.660(3)	1.307
	fen _{ác} ...fen _{ác}	0.0(2)	4.214(3)	2.058
			$\angle_{D-X...pi}$	$d_{X...pi}$
2F:ClBz	Cl17...pir		89.49(7)	3.669(1)

* La interacción se repite para formar el dímero con anillos aromáticos complementarios, aunque los parámetros geométricos y S la descartan interacciones π - π .

Los *HB1* en los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** son la interacción más atractiva (el O1-H7...N1), figura 4.20; lo cual se deduce de su valor más negativo de ρ . Como se observo en la figura 4.15, existe un enlace que refuerza esta interacción que es también un *HB*; la interacción C1-H1...O2 (*HB2*). El *HB3* tiene un valor más atractivo de ρ entre los cocristales de -0.011 u.a. para **2F:MeOBz**, y un valor de -0.059 u.a. para los *HB1* entre los mismos cocristales, lo cual indica que los *HB1* son seis veces más atractivos. Los enlaces *HB1* y *HB2* forman un descriptor gráfico $R_2^2(7)$ que está presente en todos los cocristales con **2F**.

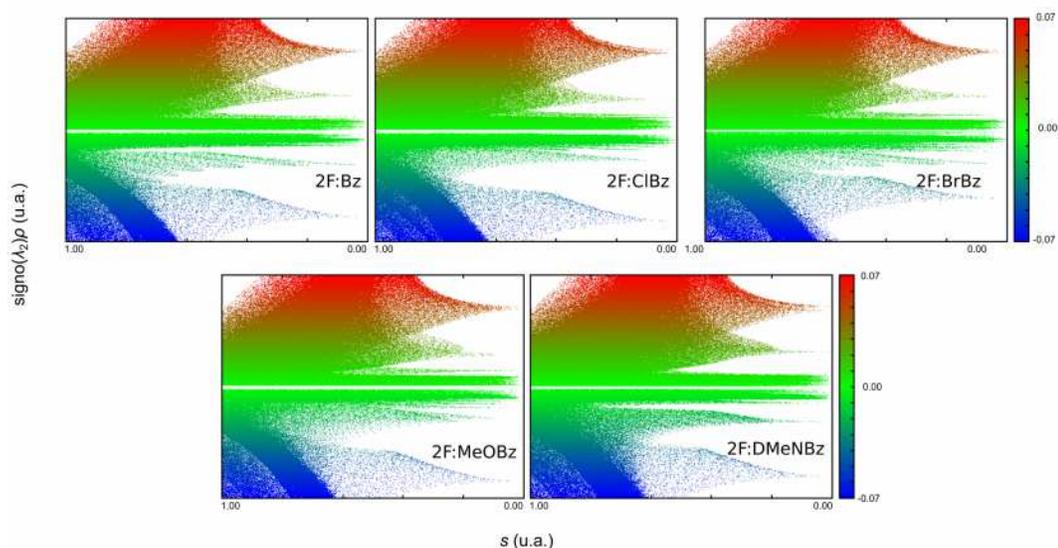


Figura 4.19: Gráficas del análisis *NCI* [59] para la celda unitaria de los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**.

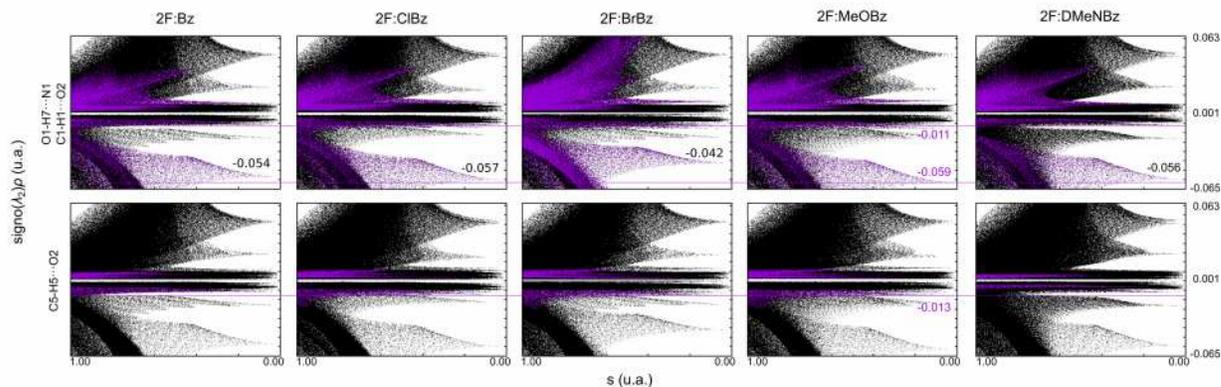


Figura 4.20: Identificación de los *HB* que forman los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** usando el análisis *NCI* [59].

Los *HB* aparecen en los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz** y **2F:MeOBz** (figura 4.21), y son del tipo C6-H6...F12. En **2F:DMeNBz**, aparece el *HB* del tipo C6-H6...F12; sin embargo, se observa otro *HB* del tipo C18-H18...F8 que tiene una distancia H...F más corta con valores de 2.82 y 2.52 Å, respectivamente; ver tabla 4.6. Las interacciones π - π identificadas en las figuras 4.17 y 4.18 con *S* en la superficie de Hirshfeld, se analizaron con *NCI* [59] y se muestran en la figura 4.22.

Todas las interacciones π se encuentran en un rango de ρ de aproximadamente -0.08 u.a. Las interacciones π en los cocristales con 2F, no son de un solo tipo como en el caso de las iminas perhalogenadas 1H, 2F y 4I, $\text{fen}_X \cdots \text{pir}$. Por lo tanto, en las gráficas de s vs $(\text{signo})(\lambda_2)\rho$ de la figura 4.22 se han superpuesto las interacciones π que se encontraron en la red cristalina de los cocristales 2F:Bz, 2F:ClBz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz y 2F:DMeNBz.

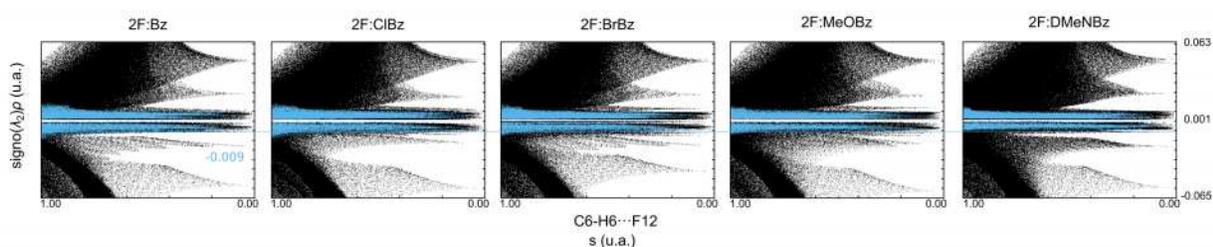


Figura 4.21: Identificación de los *HBF* que forman los cocristales 2F:Bz, 2F:ClBz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz y 2F:DMeNBz usando el análisis *NCI* [59].

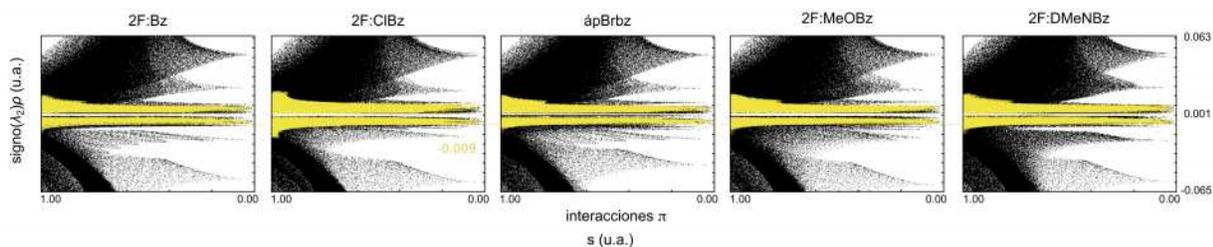


Figura 4.22: Identificación de las interacciones π que forman los cocristales 2F:Bz, 2F:ClBz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz y 2F:DMeNBz usando el análisis *NCI* [59].

La figura 4.23 muestra el mismo tipo de imagen que la figura 4.9, donde el análisis *NCI* [59] se hizo para la celda unitaria de las perhalofenilpiridinilmetaniminas (color negro) y se han identificado las interacciones intermoleculares específicas en colores morado (interacción del N1 del grupo piridilo), azul (*HBF*) y amarillo (interacciones π). Los cocristales 2F:Bz, 2F:ClBz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz y 2F:DMeNBz también presentan una espiga sin identificar. En la sección 5.2 se identifica a que interacción pertenece esta espiga.

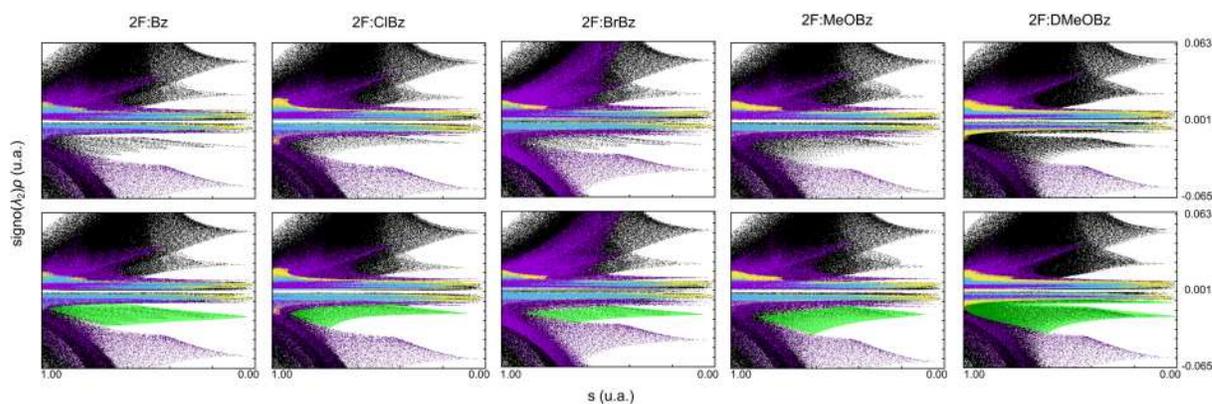


Figura 4.23: Análisis NCI [59] para los cocristales **2F:Bz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz**, **2F:ClBz** y **2F:DMeNBz** donde existe una zona en color negro que corresponde a una interacción que aún no se ha identificado. Abajo, las interacciones no identificadas se resaltan en color verde.

4.2.3. Energías de interacción en los cocristales de 2F

Las energías de interacción en los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** se muestran en la tabla 4.8. Los ácidos **2F:Bz**, **2F:BrBz** y **2F:MeOBz** tienen el mismo tipo de interacciones (*HB1*, *HB2*, *HB3* y *HBF*) y las energías de interacción son comparables. La interacción más fuerte corresponde siempre al *HB1* (-60.8 kJ/mol) que fue el síntón con que se diseñaron los cocristales. En segundo lugar, aparecen las interacciones π (-51.9 kJ/mol, correspondiente a las interacciones π - π del tipo donador-aceptor $\text{fen}_X \cdots \text{pir}$ de **2F:DMeNBz**). Interesantemente, la disposición $\text{fen}_X \cdots \text{pir}$ de **2F:ClBz** tiene un valor de energía de interacción igual a -44.7 kJ/mol aunque sobrepasa los parámetros geométricos para ser considerada una interacción π - π ($\angle_{aep} = 24.5^\circ$, $d_{cc} = 4.9 \text{ \AA}$ y $d_d = 3.5$ vs los parámetros preferidos de \angle_{aep} menores a 20° , $d_{cc} = 3.0$ - 3.6 \AA y $d_d \approx 1.5 \text{ \AA}$); el valor de energía de interacción es grande, aunque se debe considerar que la disposición $\text{fen}_X \cdots \text{pir}$ tiene la aportación de cuatro anillos aromáticos; es decir, las interacciones $\text{pir} \cdots \text{pir}$, $\text{fen}_X \cdots \text{fen}_{\acute{a}c}$, $\text{fen}_X \cdots \text{pir}$ y $\text{fen}_{\acute{a}c} \cdots \text{fen}_{\acute{a}c}$ tienen la aportación de dos anillos aromáticos. El *HB3* es la interacción más débil.

4.2.4. Topología de las redes cristalina de los cocrisales de 2F

En las figuras 4.11 y 4.12 se pudo observar la topología de las redes cristalinas de las iminas perhalogenadas. La figura 4.24 tiene las topologías de los cocrisales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**. En estas representaciones las esferas de color rojo corresponden a los centros de masa de las moléculas **2F** y las esferas de color verde agua corresponden a los ácidos benzoicos *p*-sustituídos. Los cilindros de color morado, azul y amarillo corresponden a los *HB1-2*, los *HBf* y a las interacciones π ; respectivamente.

Tabla 4.8: Energías de interacción en los cocrisales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**. Los valores de energías de interacción se encuentran en kJ/mol.

	2F:Bz	2F:ClBz*	2F:BrBz	2F:MeOBz	2F:DMeNBz
<i>HB1-2</i>	-56.5	-60.0	-60.8	-56.6	-55.1
<i>HBf</i>	-24.8	-23.8	-23.3	-23.0	-24.8
<i>HB3</i>	-9.9	-11.9	-11.9	-13.0	-6.2
pir...pir	-26.8	/	-26.5	-27.8	/
	-9.9	/	-8.8	-9.8	-11.7
fen _X ...fen _{ác}	-35.6	/	-39.0	-39.6	-47.7
	-27.6	/	-26.5	-29.7	/
fen _X ...pir	/	-44.7	/	/	-51.9
fen _{ác} ...fen _{ác}	/	-23.0	/	/	-34.0

*La interacción π del tipo Cl17...pir en **2F:ClBz** tiene una energía de -34.0 kJ/mol.

En las tablas 4.5 y 4.6 se pudo observar que los descriptores gráficos para los *HB1-3* y los *HBf* (*D(2)*) son iguales, lo cual evidencia la gran similitud entre las redes cristalinas. Las interacciones π son quienes marcan las diferencias más claras, donde los cocrisales **2F:Bz**, **2F:BrBz** y **2F:MeOBz** tienen las mismas interacciones intermoleculares; en cambio, **2F:ClBz** y **2F:DMeNBz** tienen interacciones π diferentes. La similitud que hay entre las redes cristalinas de **2F:Bz**, **2F:BrBz** y **2F:MeOBz** significa que son estructuras cristalinas isoestructurales. El término isoestructural se refiere a la similitud de los arreglos espaciales de las moléculas de diferentes compuestos en sus estructuras cristalinas [86]. Kálmán ha sugerido utilizar el índice de similitud de la celda unitaria (Π) [87, 88]. El índice se calcula según

Tabla 4.9: Índice de similitud de la celda unitaria para 2F:Bz, 2F:BrBz y 2F:MeOBz

	Π
2F:Bz - 2F:BrBz	0.023
2F:Bz - 2F:MeOBz	0.019
2F:BrBz - 2F:MeOBz	0.004
2F:Bz - 2F:ClBz	0.028
2F:Bz - 2F:DMeNBz	0.012
2F:ClBz - 2F:BrBz	0.053
2F:ClBz - 2F:MeOBz	0.048
2F:ClBz - 2F:DMeNBz	0.041
2F:DMeNBz - 2F:BrBz	0.011
2F:DMeNBz - 2F:MeOBz	0.007

la ecuación 4.1, donde a, a', b, b', c y c' son los parámetros de celda de los cristales en cuestión. Si existe gran similitud, el índice de similitud es prácticamente cero.

$$\Pi = (a + b + c)/(a' + b' + c') - 1 \approx 0 \quad (4.1)$$

La tabla 4.9 tiene los valores del índice de similitud Π para las combinaciones de los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**. En particular, en negritas se encuentran las combinaciones de los cocristales que son isoestructurales (**2F:Bz**, **2F:BrBz** y **2F:MeOBz**). El índice de similitud considera que todos los cocristales son isoestructurales y es por esto que el análisis de la topología de las redes cristalinas es también necesario.

En la figura 4.25 se observa una simplificación de la topología de las redes cristalinas de **2F:Bz**, **2F:BrBz** y **2F:MeOBz**, donde se observan las interacciones intermoleculares alrededor de la molécula **2F**. Los *HB1-2*, *HBf* y las interacciones π forman hojas que no interactúan (al menos no con las interacciones que se han identificado), por lo tanto no es posible construir la red tridimensional con las interacciones intermoleculares identificadas. La figura 4.26 tiene las topologías de las redes cristalinas y su simplificación para **2F:ClBz** y **2F:DMeNBz**. A diferencia de **2F:Bz**, **2F:BrBz** y **2F:MeOBz**; **2F:ClBz** y **2F:DMeNBz** forman redes que se extienden en las tres dimensiones del espacio

con las interacciones intermoleculares identificadas.

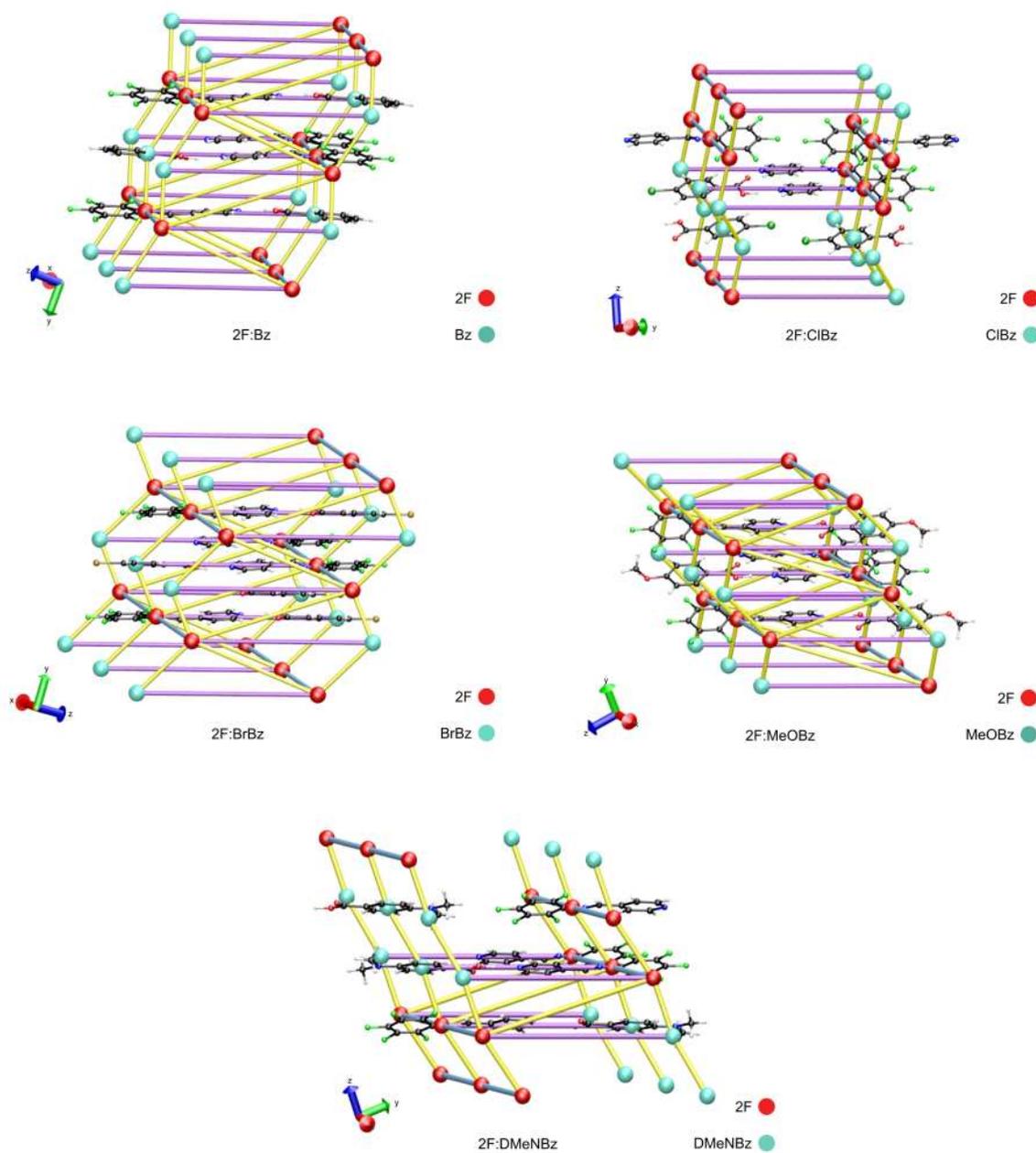


Figura 4.24: Topología de 2F:Bz, 2F:ClBz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz y 2F:DMeNBz. Las moléculas 2F se encuentran representadas por esferas de color rojo y los ácidos correspondientes por esferas de color verde agua; las interacciones intermoleculares se representan por cilindros de color morado (*HB1-2*), azul (*HBF*) y amarillo (interacciones π).

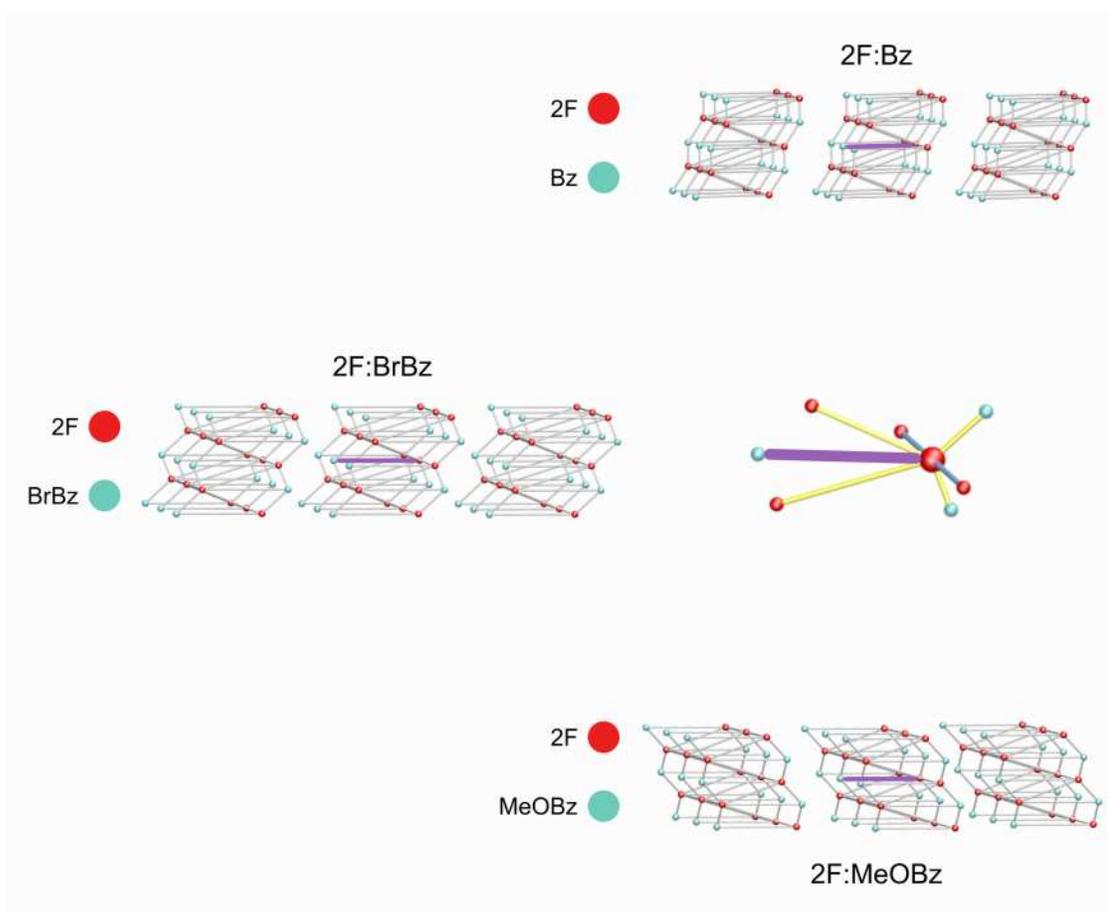


Figura 4.25: Simplificación de la topología en 2F:Bz, 2F:BrBz y 2F:MeOBz.

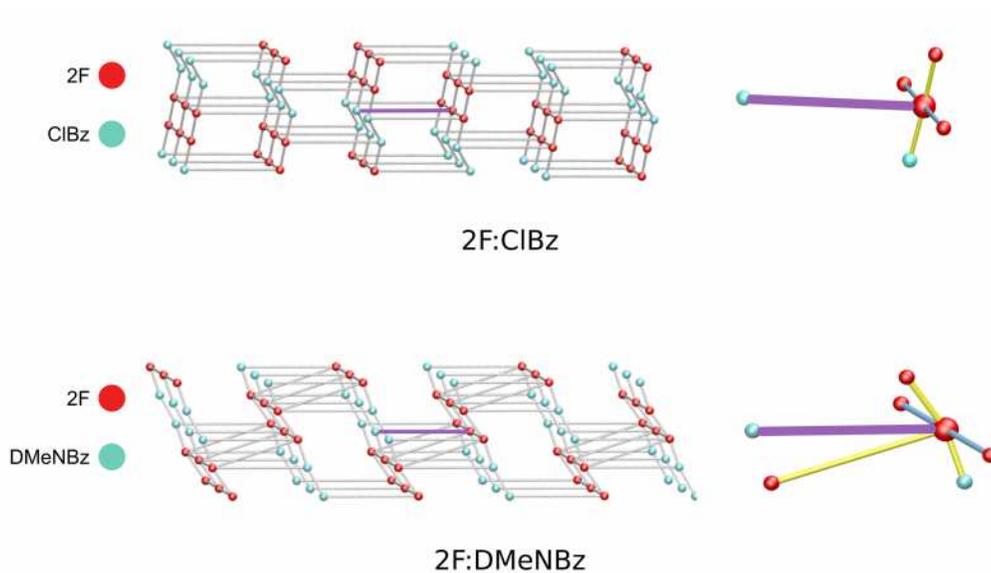


Figura 4.26: Simplificación de la topología en 2F:ClBz y 2F:DMeNBz.

Discusión

5.1. ¿Sal o cocrystal?

La formación de un cocrystal frente a la formación de una sal molecular cuando la interacción intermolecular que se encuentra de por medio es un *HB*, no resulta una diferenciación sencilla. En los cocrystalos **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** se observan los *HB1* del tipo $O-H \cdots N_{pir}$ entre el N1 del grupo piridilo de **2F** y el hidrógeno del grupo -OH del ácido benzoico correspondiente. A continuación explicaré los razonamientos que me llevaron a determinar que **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz**, y **2F:DMeNBz** son cocrystalos.

Estudios de cocrystalos donde se evalúa la formación de enlaces de hidrógeno utilizando ácidos carboxílicos han establecido reglas empíricas utilizando los valores de pK_a [89]. Si $\Delta pK_a > 3$, la transferencia del protón es sustancial y se propone la formación de una sal. Si $\Delta pK_a \leq 0$, habrá una menor transferencia del protón y se propone la formación del cocrystal. En el intervalo $0 < pK_a < 3$, no se tiene certeza de la formación de una sal o un cocrystal. Los pK_a de algunos ácidos benzoicos aparecen en la tabla 5.1 [90-97]; también se incluye el parámetro σ de la ecuación de Hammett como comparación. La serie sintetizada de cocrystalos **2F:Bz**, **2F:BrBz**, **2F:ClBz** y **2F:MeOBz**, cumplen el requisito de $\Delta pK_a \leq 0$ y **2F:DMeNBz** tiene $\Delta pK_a = 0.34$ que todavía es cercano a cero; por lo tanto, se espera que sean cocrystalos.

Tabla 5.1: Valores de pK_a (calculados y experimentales) y σ para algunos ácidos benzoicos de interés en este trabajo de tesis doctoral [90-97].

	$pK_a(\text{calc})$	$pK_a(\text{exp})$	ΔpK_a	σ
2F	4.42	-	-	-
Bz	4.08	4.20	-0.34	0.00
FBz	4.22	4.14	-0.20	0.06
ClBz	4.07	3.93	-0.35	0.23
BrBz	4.04	4.15	-0.38	0.23
IBz	4.05	3.87	-0.37	0.18
NO ₂ Bz	3.31	3.40	-1.11	0.78
MeBz	4.26	4.36	-0.16	-0.17
MeOBz	4.37	4.50	-0.05	-0.27
NBz	4.77	4.60	0.35	-0.66
MeNBz	4.8	5.04	0.38	-0.70
DMeNBz	4.76	5.03	0.34	-0.83

Una manera para determinar si existe un cocrystal o una sal, es a través de la espectroscopía infrarroja. El *HB1* ($\text{O-H}\cdots\text{N}_{pir}$) presenta dos bandas características en 2,500 y 1,950 cm^{-1} [98]. La superposición de los espectros de los coformadores y el cocrystal permiten la fácil identificación de estas bandas (no aparecen bandas en los coformadores en estas regiones). La figura 5.1 muestra la superposición de los espectros de infrarrojo de **2F**, el ácido benzoico (Bz) y su cocrystal (**2F:Bz**). El ácido benzoico presenta una banda característica del grupo -OH entre 3200-2500 cm^{-1} y luego no presenta bandas intensas hasta la del grupo carbonilo en $\approx 1,700 \text{ cm}^{-1}$. La imina **2F** no presenta bandas intensas hasta la del grupo imina en $\approx 1,600 \text{ cm}^{-1}$. La ausencia de bandas intensas en la región de 2,600-1,700 cm^{-1} en los coformadores permite la sencilla identificación de la formación de un cocrystal con las bandas de 2,416 y 1,836 cm^{-1} (las bandas se muestran en color rojo en la figura 5.1). Los espectros de infrarrojo de los cocrystalales **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz**, y **2F:DMeNBz** se encuentran en los apéndices 6.3.

Una segunda evidencia de la formación del cocrystal y no la sal, es la diferencia en las distancias de

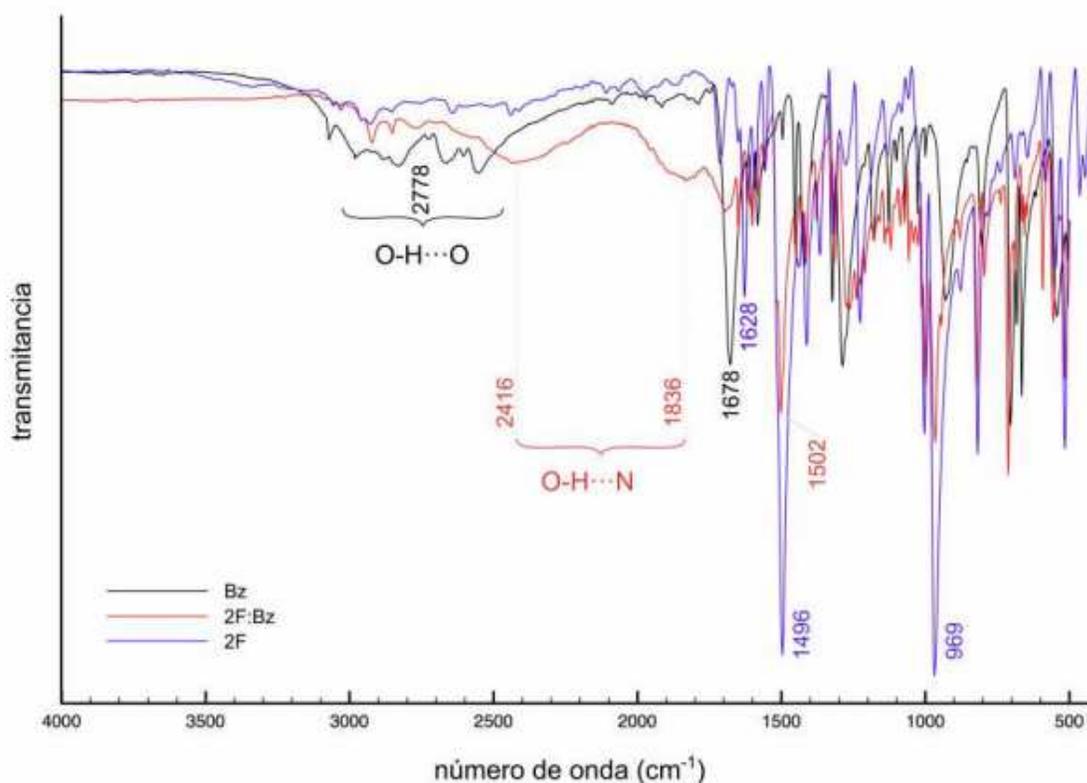


Figura 5.1: Espectros de infrarrojo para el cocrystal **2F:Bz** y sus coformadores.

enlace C-O del fragmento del ácido carboxílico. Una sal debe tener distancias de enlace C-O similares (C13-O1 y C13-O2). El cocrystal idealmente debe tener un enlace C-O sencillo y uno doble. La tabla 5.2 muestra las distancias de los enlaces C13-O1 y C13-O2 para **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**. En la serie sintetizada todos tienen una diferencia considerable en los enlaces C-O, lo que indica que son cocrystalos.

Otra manera de evaluar la formación de un cocrystal sobre una sal es el ángulo de enlace C-N_{pir}-C en el grupo piridilo. Se ha observado que cuando la transferencia del hidrógeno del grupo -OH es completa al grupo piridilo, el ángulo C-N_{pir}-C se relaja. Los rangos esperados para un ion piridinio están

Tabla 5.2: Distancias de enlace en el grupo COO y ángulos de enlace C1-N1-C5 de los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**.

	C13-O1 (Å)	C13-O2 (Å)	C1-N1-C5 (°)
2F:Bz	1.314 (3)	1.206 (3)	117.9(2)
2F:ClBz	1.317 (2)	1.208 (2)	117.6(2)
2F:BrBz	1.307 (4)	1.200 (4)	117.3(3)
2F:MeOBz	1.320 (3)	1.203 (3)	117.5(3)
2F:DMeNBz	1.323 (4)	1.208 (4)	117.7(3)

entre 120–122°. En cambio, cuando no se da la transferencia de hidrógeno, el rango del ángulo C-N_{pir}-C está entre 117–118° [99, 100]. Los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**, no tienen relajación del ángulo C1-N1-C5 y por lo tanto no existe transferencia de hidrógeno al grupo piridilo.

5.2. Enlace C-H...F intramolecular, *HBFi*

En las figuras 4.9 y 4.23 existen espigas correspondientes a interacciones que no se han asignado tanto para las iminas perhalogenadas como para los cocristales con **2F**. Una inspección más cuidadosa de los resultados indica una interacción que no había sido anticipada. En la figura 5.2 se observa la celda unitaria de **3Br** con su análisis *NCI* [59]. En un círculo blanco se indica la interacción vista a través de una superficie en color azul y rojo (zonas atractivas y repulsivas de la interacción, respectivamente) entre los átomos H6 y F8 de **3Br**. La interacción corresponde a un *HB* con flúor intramolecular (*HBFi*). De tal manera que las interacciones no identificadas en **3Br** y los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** corresponden a enlaces de hidrógeno del tipo C6-H6...F8 intramolecular (*HBFi*). En la figura 5.3 se muestra el *HBFi* sobrepuesto y resaltado en color verde en la gráfica de s vs $(\text{signo})(\lambda_2)\rho$ (en color negro las interacciones de la celda unitaria, en color morado los *HB1-3*, en color azul los *HBFi* y en color amarillo las interacciones π). Los *HBFi* para **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** se encuentran en un rango de ρ entre 0.019–0.022 u.a. Dichos valores de ρ fueron el motivo para estudiar con mayor atención el ángulo de torsión C6-N2-C7-C8.

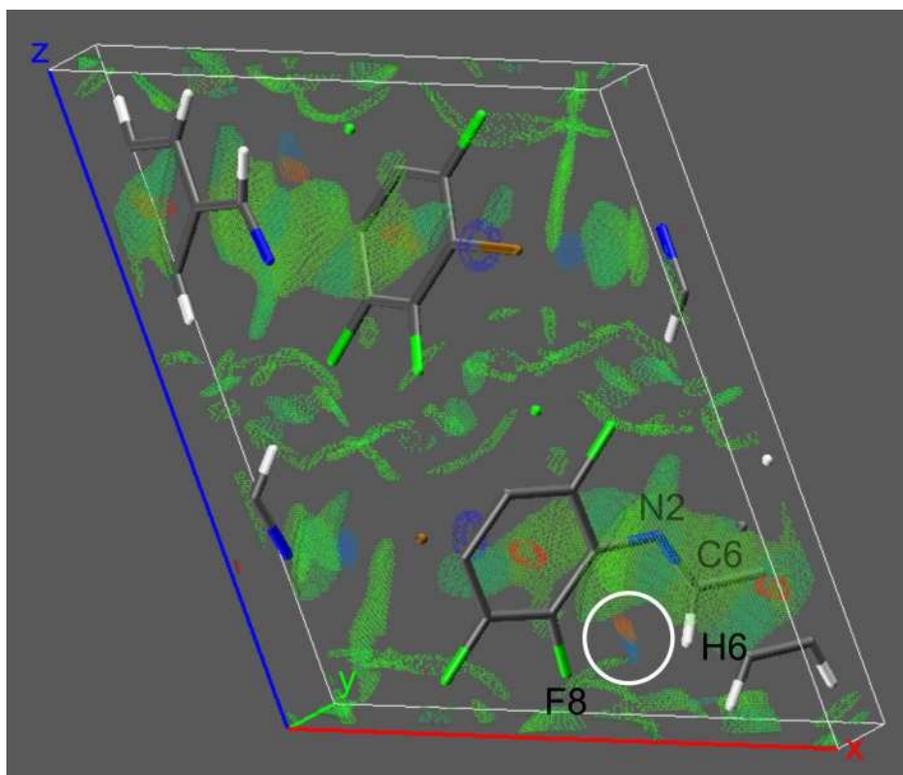


Figura 5.2: Análisis NCI [59] para la celda unitaria de **3Br**. En color blanco se encuentra delineado el *HBFi*.

5.3. Ángulo de torsión C6-N2-C7-C8 en las perhalofenilpiridinilmetaniminas

La interacción *HBFi* del tipo C6-H6...F8 me llevó a poner más atención en la geometría de las iminas perhalogenadas. Me surgió la duda de si el *HBFi* tiene influencia en el ángulo de torsión C6-N2-C7-C8; que refleja el ángulo dihedro entre el grupo fen_X y el resto de la molécula en cuestión, es decir el fragmento el fragmento piridilo y el doble enlace iminico C=N (figura 5.4). De las perhalofenilpiridinilmetaniminas, **3Br** es la única que presenta el *HBFi* y esta tiene un ángulo de torsión de -22°. Las demás iminas tienden a tener un ángulo de torsión mayor, en el rango de 51–64°.

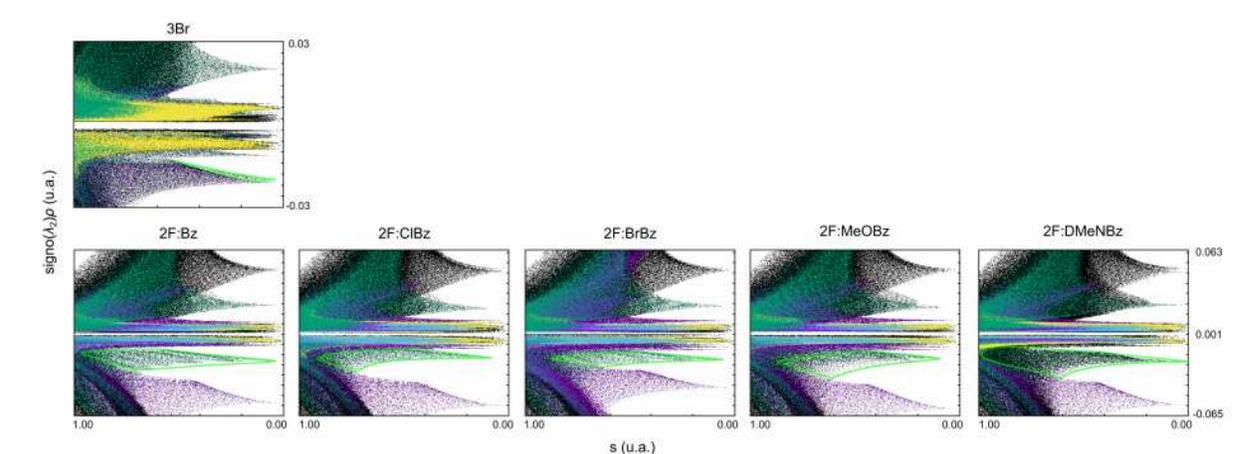


Figura 5.3: Análisis NCI [59] para **3Br** y los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**, donde se muestra en color verde los *HBi* que no se habían identificado en las figuras 4.9 y 4.23.

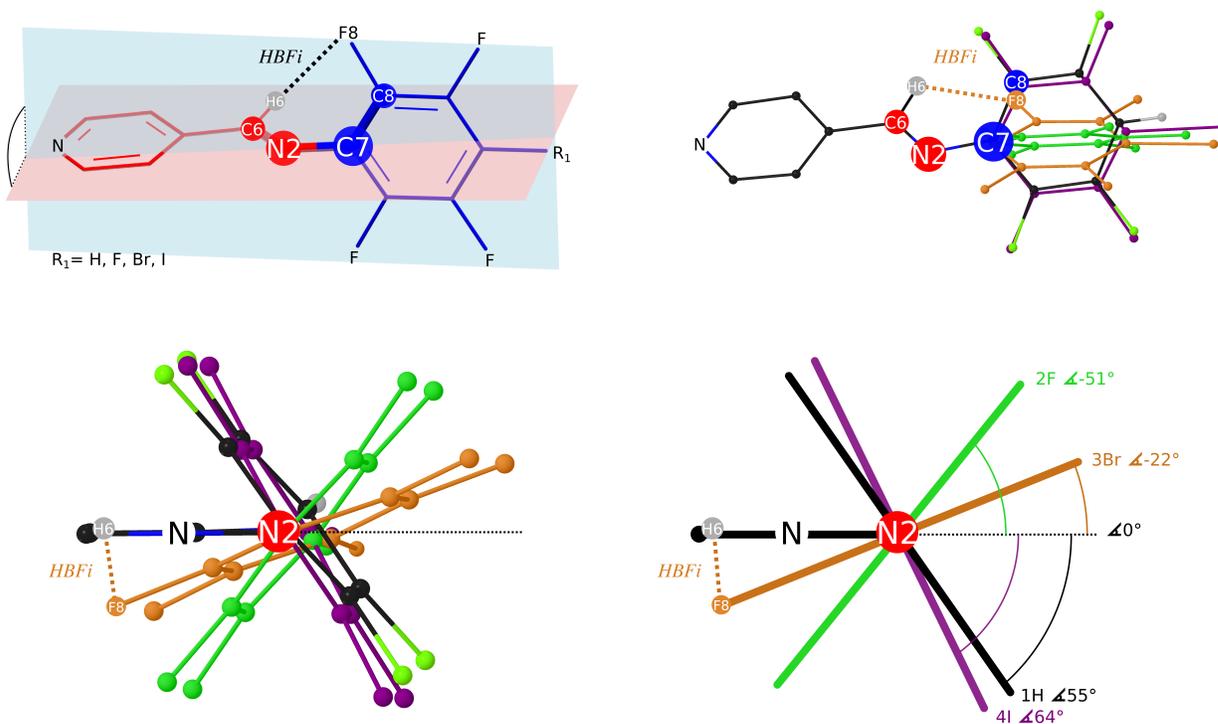


Figura 5.4: Arriba, la representación del ángulo de torsión entre los átomos C6-N2-C7-C8 de las iminas perhalogenadas (izquierda). Las estructuras de **1H**, **2F**, **3Br** y **4I** superpuestas de modo que coincidan todos los átomos excepto el anillo aromático fen_X (arriba y a la derecha). Abajo, proyección de las estructuras a lo largo del enlace N2-C7 y en el plano del fragmento piridilo para observar los distintos ángulos de torsión (izquierda) y una representación simple de esta misma vista (derecha). El *HBFi* únicamente aparece en **3Br**.

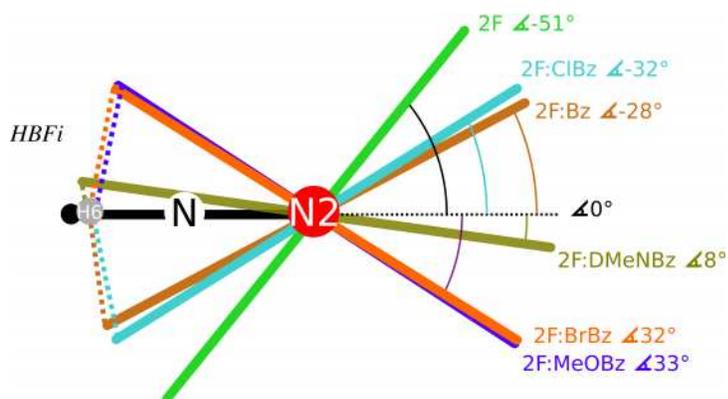


Figura 5.5: Proyección de la estructura de las moléculas coformadoras **2F** en **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** a través del enlace N2-C7 y en el plano del grupo piridilo y el doble enlace imínico C=N, para observar los distintos ángulos de torsión; como referencia se incluyó la estructura de la imina pura **2F**.

Los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** presentan el *HBFi* en la molécula coformadora **2F**. En la figura 5.5 se ha comparado el ángulo de torsión de la imina **2F** como coformador en los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**. Los ángulos de torsión C2-C3-C6-N2 y C6-N2-C7-C8 aparecen en la tabla 5.3, donde los valores del ángulo de torsión C2-C3-C6-N2 muestran que las iminas perhalogenadas son prácticamente planas desde el fragmento piridilo hasta el doble enlace imínico. También se observa, que los cocristales tienen un ángulo C6-N2-C7-C8 en la molécula coformadora **2F** menor que en el caso de la estructura cristalina de la imina **2F** pura (congruente con **3Br**, donde el ángulo también es menor).

Se decidió hacer un estudio conformacional sobre **2F** perteneciente a la estructura cristalina de la imina pura, en busca de conocer las conformaciones más estables. En la figura 5.6 se muestra el perfil de energía cuando se modifica únicamente el ángulo de torsión C6-N2-C7-C8 de **2F**, esto debido a que se observó en el ángulo de torsión C2-C3-C6-N2 del fragmento piridilo y el doble enlace imínico C=N son prácticamente planos. Para hacer este estudio conformacional, se tomaron las coordenadas del experimento de difracción de rayos X en monocristal de **2F** perteneciente a la estructura cristalina de la imina pura. El cálculo de la energía se hizo para cada conformero únicamente variando el ángulo de torsión C6-N2-C7-C8 (no se hizo optimización de las geometrías) con un nivel de teoría PBE1PBE/DEF2TZVP y corrección por dispersión GD3. El

Tabla 5.3: Ángulos de torsión C2-C3-C6-N2 y C6-N2-C7-C8 en **1H**, **2F**, **3Br**, **4I**, **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** de la imina perhalogenada correspondiente.

	C2-C3-C6-N2 (°)	C6-N2-C7-C8 (°)
1H	178.6(2)	55.1(2)
2F	177.9(2)	-51.2(3)
3Br	-173.6(4)	-21.6(6)
4I	-176.6(4)	64.2(6)
2F	177.9(2)	-51.2 (3)
2F:Bz	-169.4(2)	-28.8(3)
2F:ClBz	-175.2(2)	-32.2(3)
2F:BrBz	169.3(3)	31.7(5)
2F:MeOBz	171.0(3)	32.7(4)
2F:DMeNBz	179.5(4)	7.8(5)

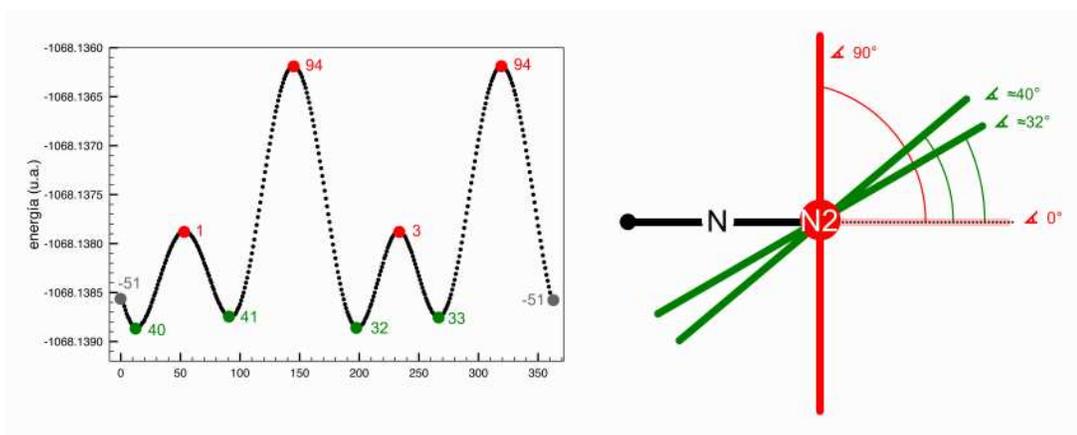


Figura 5.6: Estudio conformacional del ángulo de torsión C6-N2-C7-C8 en la molécula **2F**.

barrido del ángulo de torsión se hizo variando el ángulo en una unidad en cada paso hasta 360°. Debido a que el estudio conformacional se inició con la estructura de **2F**, el ángulo de torsión inicial fue de -51°. Se observa que los máximos de energía corresponden a aproximadamente 0 y 90°. Los mínimos de energía se encuentran en el rango de ≈ 32 -40°. De acuerdo a los análisis *NCI* [59], los *HBFi* aparecen en **3Br**, **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz** y **2F:MeOBz** (con excepción de **3Br** y **2F:DMeNBz** que tienen ángulos de torsión iguales a -22 y 8°, respectivamente), y los valores de ángulos de torsión C6-N2-C7-C8 se encuentran cerca del mínimo de 32° (en el rango de 28–33°).

Los mínimos de energía se atribuyen al *HBFi* C6-H6...F8. Los máximos de energía cerca de 0°, corresponden a una repulsión entre el H6 y el F8. Los máximos de energía en $\approx 90^\circ$, es donde la conjugación en sistemas π no se encuentra favorecida porque los sistemas conjugados requieren planaridad. El *HBFi* tiene un plano de espejo si se toma en cuenta el plano del grupo piridilo y el doble enlace imínico C=N para los ángulos de torsión C6-N2-C7-C8 de -36° y 36° . En la figura 5.7 se observa que arriba y abajo de este plano se puede dar la interacción *HBFi*. Dichos valores positivos y negativos de ángulos de torsión C6-N2-C7-C8 en las iminas perhalogenadas y los cocrystalales con **2F** se deben a esta sinergia. En la tabla 5.4 se muestran los parámetros geométricos de la interacción *HBFi* para **3Br**, **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**.

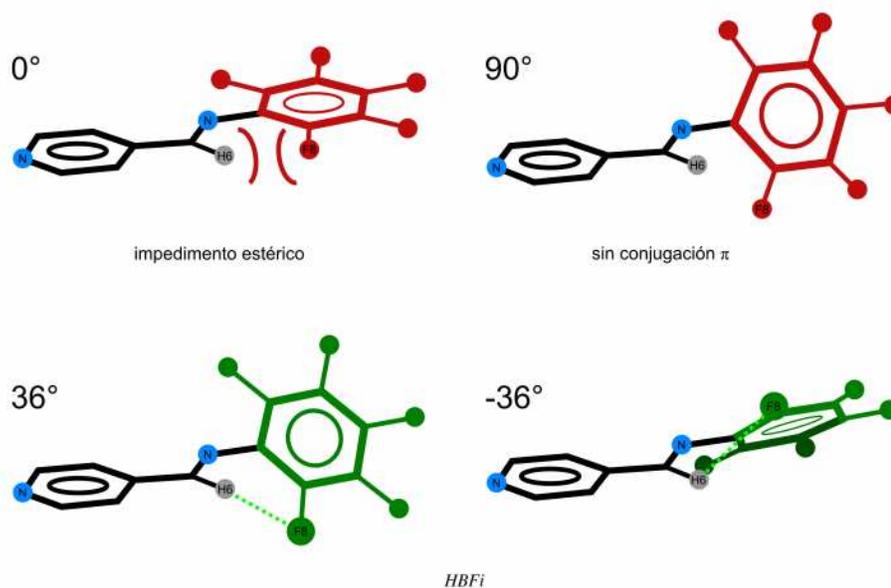


Figura 5.7: Máximos y mínimos de energía en el estudio conformacional variando el ángulo de torsión C6-N2-C7-C8 en **2F**.

Tabla 5.4: Parámetros geométricos de los *HBFi* en **3Br**, **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**.

<i>HBFi</i>	D-H...A	Graph set	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
3Br	C6-H6...F8	S(6)	1.02(3)	2.26(4)	2.826(4)	114(2)
2F:Bz	C6-H6...F8	S(6)	0.97(3)	2.23(2)	2.777(3)	115(2)
2F:ClBz	C6-H6...F8	S(6)	0.94(2)	2.35(2)	2.829(2)	111(2)
2F:BrBz	C6-H6...F8	S(6)	0.94(3)	2.27(3)	2.793(4)	114(3)
2F:MeOBz	C6-H6...F8	S(6)	0.94(3)	2.33(3)	2.795(3)	110(2)
2F:DMeNBz	C6-H6...F8	S(6)	0.88(3)	2.20(3)	2.788(4)	124(3)

5.4. Jerarquización

En colaboración con el grupo de trabajo de Barquera-Lozada, **2F** y **3Br** fueron analizadas usando AIM [60, 101]. En dicho trabajo se probaron diferentes niveles de teoría y se llegó a la conclusión que era adecuado PBE1PBE/DEF2TZVP GD3. Los cálculos se hicieron en *CRYSTAL17* [102]. En este trabajo de tesis doctoral se han repetido los cálculos para **2F** y **3Br**; también, se han hecho los cálculos para **1H**, **4I**, **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** utilizando *Gaussian16* [58]. Los valores que hemos comparado son los de ρ en los *BCP* de las interacciones intermoleculares y se encuentran en el mismo orden que los encontrados en el grupo Barquera-Lozada. Las tablas 5.5 y 5.6 contienen un resumen de los resultados encontrados en el presente trabajo de tesis doctoral. Las tablas permiten tener diferentes jerarquizaciones de las interacciones intermoleculares con base en sus energías de interacción y ρ . Las energías de interacción corresponden a los valores encontrados usando *CrystalExplorer* [61] con un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) y los valores de ρ son los que se obtuvieron de los análisis *NCI* [59] (utilizando ρ_{promol}) y AIM [60] (utilizando el nivel de teoría PBE1PBE/DEF2TZVP y GD3).

Las energías de interacción calculadas con *CrystalExplorer* [61] para la iminas **1H**, **2F**, **3Br** y **4I** (tabla 5.5), son más grandes (su valor absoluto) para las interacciones π , luego los *HBFi* y por último las interacciones que involucran el N1 del grupo piridilo. Si observamos los valores de ρ en la tabla 5.5, éstos no coinciden con el orden de las energías de interacción. La interacción que tiene la mayor

Tabla 5.5: Resumen de los datos obtenidos de PLATON [74], CRITIC2 [79] y AIMall [82], para las iminas **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**.

		distancia (Å)	EI (kJ/mol)	NCI (u.a.)	AIM (u.a.)
1H	π pir...fen _X , fen _X ...pir	3.735(3), 3.825(3)	-48.1	0.00802	0.006068
	<i>HBF</i> C6-H6...F12	2.30(2)	-31.5	0.01441	0.009440
	<i>HB</i> C10-H10...N1	2.37	-21.6	0.01578	0.012907
2F	π pir...fen _X , fen _X ...pir	3.896(1), 3.837(2)	-46.8	0.00794	0.005706
	<i>HBF</i> C6-H6...F12	2.47(2)	-29.9	0.01011	0.006123
	<i>HB</i> C1-H1...N1	2.74	-19.2	0.00869	0.006247
3Br	π Br10...fen _X	3.58(2)	-39.7	0.00894	0.008249
	<i>HBF</i> C6-H6...F9	2.43(3)	-18.8	0.01117	0.007235
	<i>XB</i> C10-Br10...N1	2.849(3)	-14.3	0.02105	0.020412
	π Br10...pir	3.65(2)	-11.9	0.00660	0.005543
	<i>HBFi</i> C6-H6...F8	2.26(4)	/	0.01986	0.014100
4I	π pir...fen _X , fen _X ...pir	4.308(2), 3.923(2)	-45.1	0.00744	0.005612
	<i>HBF</i> C6-H6...F9	2.65(4)	-37.4	0.00732	0.004286
	<i>XB</i> C10-I10...N1	2.871(3)	-17.9	0.02577	0.024281
	<i>HBF</i> C1-H1...F11	2.40	-8.4	0.01228	0.007570

cantidad de ρ en el BCP es la del N1 en el grupo piridilo (exceptuando la interacción en **2F**). También, hay más ρ en el *HBF* que en las interacciones π . Parecería que los resultados fueran contradictorios, pero no es así. Como ya se ha mencionado antes, AIM [60] analiza las interacciones intermoleculares átomo a átomo, mientras que las energías de interacción son entre moléculas. Los valores que se tomaron de ρ para las interacciones π , son el valor máximo que se ha visto en los BCP (los cuales son demasiados). Por lo tanto, es necesario que estos valores de ρ debieran de ser sumados y así tener la aportación de las interacciones π . Las interacciones C10-H10...N1, C10-Br10...N1 y C10-I10...N1, aunque pudieran ser de mayor fuerza átomo a átomo; son los *HBF* los que permiten un mayor contacto entre moléculas (la interacción se da lado a lado). En la figura 5.8, se tomó de referencia **4I** para poder visualizar lo que implican las menores energías de interacción en cuanto a la superficie de contacto entre las moléculas interactuando. Utilizando *CrystalExplorer* [61], es posible visualizar otra propiedad en la superficie de Hirshfeld que esta relacionada con las áreas de contacto entre moléculas vecinas. La superficie de Hirshfeld se divide en secciones llamadas *fragment patches*. Dichos fragmentos se pintan en diferentes colores, donde cada color representa el contacto con una molécula vecina. El área de la superficie coloreada permite conocer qué tanto se encuentran en contacto las moléculas.

Los XB que aparecen en **3Br** y **4I**, cuentan con los valores de ρ más grandes para las interacciones intermoleculares encontradas (sin tomar en cuenta los HB del tipo O-H...N_{pir}); sin embargo, sus energías de interacción no los coloca entre las más fuertes. Las áreas de la superficie en contacto siguen el orden decreciente de $56.8 > 37.4 > 14.1 > 11.9 \text{ \AA}^2$, que es el mismo orden de las energías de interacción ($-45.1 < -37.4 < -17.9 < -8.4 \text{ kJ/mol}$). Este resultado indica que a mayor superficie de contacto, menor energía de interacción. Esta tendencia se puede relacionar con el análisis AIM, si se toma en cuenta el número de caminos de enlace (BP) que hay entre las moléculas que tienen la interacción. Las interacciones π - π , con la mayor superficie de contacto, tienen el mayor número de BP. Los HBF cuando se dan lado a lado, tienen superficies de contacto grandes y múltiples BP (la excepción se muestra abajo en la figura 5.8). Los enlaces del tipo C-H,X...N_{pir} en **1H**, **3Br** y **4I**; tienen superficies de contacto pequeñas y prácticamente sólo un BP para aportar a la energía de interacción.

En los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** (tabla 5.6); como ya hemos visto, las interacciones intermoleculares son más complicadas. Es claro que el sintón ácido-piridina es la interacción intermolecular más importante. Las energías de interacción y los valores de ρ coinciden al describir al HB1 como la interacción más fuerte. El HBF se ve debilitado tanto en los valores de energías de interacción como en los de ρ ; y se confirma en distancias de enlace C-H...F más largas. El efecto provocado por los anillos aromáticos de los ácidos benzoicos mantiene interacciones π - π en todos los cocristales con **2F**.

En la tabla 5.7 propongo una jerarquización de las interacciones intermoleculares encontradas en las iminas **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**; y los cocristales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** en base a las energías de interacción encontradas con *CrystalExplorer* [61]. La tabla 5.7 contiene los rangos en los que se encuentran las interacciones intermoleculares. Se han omitido el HBF del tipo C1-H1...F11 en **4I** y la interacción Br10...pir en **3Br** debido a que son particularmente débiles; -8.4 kJ/mol y -11.9 kJ/mol . La interacción intermolecular más fuerte es el HB del tipo O1-H7...N1 proveniente de los grupos -OH del ácido correspondiente y el grupo piridilo en **2F**. En segundo lugar se encuentran

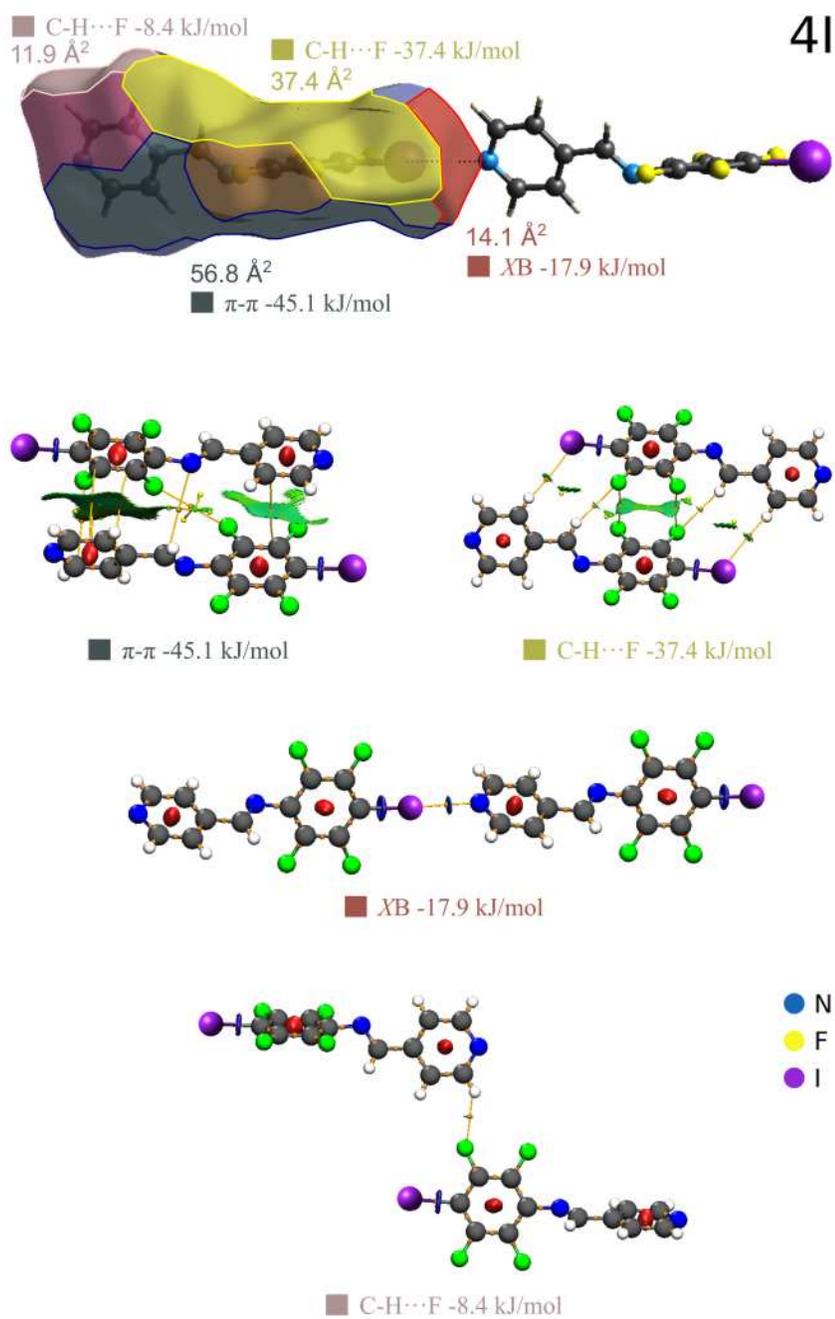


Figura 5.8: Superficies de contacto (*fragment patches*) visualizadas en la superficie de Hirshfeld de **41**. Análisis AIM de algunas interacciones intermoleculares en **41**.

Tabla 5.6: Resumen de los datos obtenidos de PLATON [74], CRITIC2 [79] y AIMall [82], para los cocrisales 2F:Bz, 2F:ClBz, 2F:BrBz, 2F:MeOBz y 2F:DMeNBz.

		distancia (Å)	EI (kJ/mol)	NCI (u.a.)	AIM (u.a.)
2F:Bz	HB1 O1-H7...N1	1.69 (3)	-56.5	0.05429	0.052362
	HB2 C1-H1...O2	2.707(2)		0.00858	0.005917
	HB3 C5-H5...O2	2.552(2)	-9.9	0.00978	0.006009
	HBFi C6-H6...F8	2.23(2)	/	0.02169	0.015022
	HBF C6-H6...F12	2.49(3)	-24.8	0.00985	0.006133
	π fen _X ...fen _{ác}	3.790(1)	-27.6	0.00629	0.004333
	π pir...pir	3.684(1)	-35.6	0.00757	0.005444
			3.697(2)	-26.8	0.00650
2F:ClBz	HB1 O1-H7...N1	1.68(2)	-60.0	0.05687	0.055685
	HB2 C1-H1...O2	2.611(1)		0.01015	0.007236
	HB3 C5-H5...O2	2.439(2)	-11.9	0.01213	0.007716
	HBFi C6-H6...F8	2.35(2)	/	0.01899	0.012188
	HBF C6-H6...F12	2.52(2)	-23.8	0.00728	0.005734
	XX C17-Cl17...Cl17-C17	3.547(1)	-0.4	0.00642	0.005562
	π pir...fen _X , fen _X ...pir	4.922(1)	-44.7	0.00849	0.006834
	π Cl17...pir	3.669(1)	-34.0	0.0083	0.003706
	π fen _{ác} ...fen _{ác}	3.932(1)	-23.0	0.00647	0.004660
2F:BrBz	HB1 O1-H7...N1	1.81(5)	-60.8	0.04022	0.036760
	HB2 C1-H1...O2	2.571(3)		0.01064	0.007675
	HB3 C5-H5...O2	2.400(3)	-11.9	0.01290	0.008497
	HBFi C6-H6...F8	2.27(3)	/	0.02082	0.013786
	HBF C6-H6...F12	2.55(4)	-23.3	0.00598	0.013794
	π fen _X ...fen _{ác}	3.741(2)	-26.5	0.00685	0.004775
	π pir...pir	3.734(2)	-39.0	0.00735	0.005263
			3.710(2)	-26.5	0.00693
2F:MeOBz	HB1 O1-H7...N1	1.65(4)	-56.6	0.05918	0.059141
	HB2 C1-H1...O2	2.570(2)		0.01082	0.007827
	HB3 C5-H5...O2	2.398(2)	-13.0	0.01314	0.008565
	HBFi C6-H6...F8	2.33(3)	/	0.01978	0.012932
	HBF C6-H6...F12	2.58(3)	-23.0	0.00661	0.004995
	π fen _X ...fen _{ác}	3.656(2)	-39.6	0.00725	0.005089
	π pir...pir	3.712(2)	-29.7	0.00665	0.004623
			3.706(2)	-27.8	0.00744
2F:DMeNBz	HB1 O1-H7...N1	1.69(4)	-55.1	0.05626	0.055233
	HB2 C1-H1...O2	2.799(3)		0.00764	0.005182
	HB3 C5-H5...O2	2.809(3)	-6.2	0.00618	0.003722
	HBFi C6-H6...F8	2.20(3)	/	0.02180	0.015010
	HBF C6-H6...F12	2.82(3)	-24.8	0.00554	0.003536
	π pir...fen _X , fen _X ...pir	3.660(3)	-51.9	0.00672	0.004335
	π fen _X ...fen _{ác}	3.660(3)	-47.7	0.00747	0.005527
	π fen _{ác} ...fen _{ác}	4.214(3)	-34.0	0.00746	0.003428
	HBF C18-H18...F8	2.52	-20.4	0.01012	0.006274

las interacciones π - π que fueron diseñadas en este trabajo de tesis doctoral; estas interacciones π - π son fuertes porque provienen de la interacción donador-aceptor de cuatro anillos aromáticos. La disposición donador-aceptor puede incluso llegar a tener una contribución importante (-45.1 kJ/mol en **4I**), aún cuando no tiene los parámetros geométricos óptimos para una interacción π - π . La interacción π del tipo Br10...fen_X fue una interacción no anticipada y sin embargo tiene una energía de interacción considerable de -39.7 kJ/mol. En tercer lugar aparecen los *HBF*. Los *HBF* en las iminas perhalogenadas no fueron exclusivamente del tipo C6-H6...F12; pero interesantemente, en los cocrisales con **2F** fueron una constante. Existe una disminución en las energías de interacción de los *HBF* en los cocrisales de **2F** con respecto a las iminas perhalogenadas; yo lo atribuyo a los *HBF_i* que son una constante en los cocrisales de **2F**. El átomo de hidrógeno H6 interactúa al mismo tiempo con el átomo de flúor F8 (en la misma molécula **2F**) y con el átomo de flúor F12 (de una molécula vecina). La interacción intermolecular más débil es la que tiene el átomo de nitrógeno N1 del grupo piridilo en las iminas perhalogenadas. Cabe aclarar que las interacciones del nitrógeno N1 con los átomos H10, Br10 y I10 en **1H**, **3Br** y **4I**; tienen una superficie de contacto mucho menor que las interacciones π y los *HBF*.

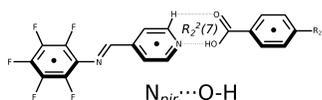
Tabla 5.7: Jerarquización de las interacciones intermoleculares en las iminas **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**; y los cocrisales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**.

		energías de interacción (kJ/mol)		
			-55.1 a -60.8	<i>HB1 O1-H7...N1</i>
	π	-39.7 a -48.1	-23.0 a -51.9	π
iminas	<i>HBF</i>	-18.8 a -37.4	-20.4 a -24.8	<i>HBF</i>
	<i>N1...H,X</i>	-14.3 a -21.6		cocrisales

Además de la tabla 5.7, la figura 5.9, tiene los sintones supramoleculares más importantes de esta tesis de doctorado y su jerarquización en base a las energías de interacción. Cabe hacer la aclaración que las líneas punteadas únicamente son una indicación del modo en que se han venido identificando y explicando las interacciones intermoleculares. Es decir, las energías de interacción provienen de la totalidad de las dos moléculas en cuestión, y no de interacciones átomo a átomo. El

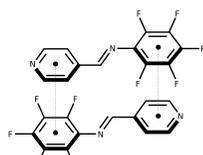
sintón supramolecular $N_{pir} \cdots O-H$ tiene la jerarquía más alta. Las interacciones π siguen el siguiente orden creciente de energía de interacción; $pir \cdots fen_X < fen_X \cdots fen_{ác} < fen_{ác} \cdots fen_{ác} < pir \cdots pir$. La tendencia evidencia el efecto de tener un anillo aromático polarizado, fen_X . La interacción más fuerte corresponde a dos interacciones $\pi-\pi$ del tipo donador-aceptor ($pir \cdots fen_X$); le sigue una $\pi-\pi$ también del tipo donador-aceptor ($fen_X \cdots fen_{ác}$); y las interacciones $\pi-\pi$ más débiles $fen_{ác} \cdots fen_{ác}$ y $pir \cdots pir$. El anillo aromático $fen_{ác}$ es mejor donador que el anillo aromático pir ; sin embargo, la interacción de $\pi-\pi$ del tipo $pir \cdots fen_X$ se presenta en dos ocasiones mientras que la interacción $\pi-\pi$ del tipo $fen_X \cdots fen_{ác}$ sólo una ocasión. Las interacciones $Br10 \cdots fen_X$ y $Cl17 \cdots pir$, tienen también energías de interacción considerables y las he incluido dentro de las interacciones π . Las energías de interacción de -39.7 y -34.0 kJ/mol para $Br10 \cdots fen_X$ y $Cl17 \cdots pir$, son congruentes con la anisotropía sobre los átomos de halógeno y también con la polarización del anillo aromático fen_X . De los *HBF*, el del tipo $C6-H6 \cdots F9$ tiene la menor energía de interacción (-37.4 kJ/mol, debido a que la interacción se presenta en dos ocasiones), mientras que la del tipo $C1-H1 \cdots F11$ tiene la energía más alta (-8.4 kJ/mol). Los *HBF* del tipo $C6-H6 \cdots F12$ que aparecieron en los cocristales con **2F**, tienen energías de aproximadamente -24.0 kJ/mol; que aunque no son las más fuertes dentro de los *HBF*, se repitieron en todos los cocristales. Las interacciones del nitrógeno N1 del grupo piridilo son las que ocupan el último lugar en la jerarquización de las interacciones intermoleculares con valores de energía de interacción entre -21.6 y -14.3 kJ/mol. De las interacciones intermoleculares analizadas en este trabajo de tesis, las interacciones del nitrógeno N1 del grupo piridilo son las que permiten el menor contacto entre las dos moléculas que tienen la interacción; debido a esto, la aportación del enlace $N_{pir} \cdots H,X$ es prácticamente la única aportación a la energía de interacción.

HB1

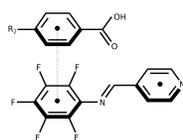


-60.8 kJ/mol
2F:BrBz

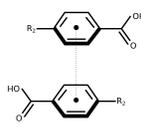
π



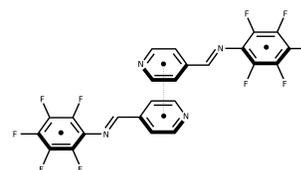
pir...fen_x fen_x...pir
-51.9 kJ/mol
2F:DMeNBz



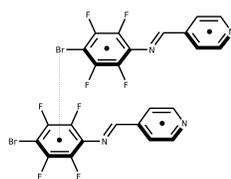
fen_{ac}...fen_x
-47.7 kJ/mol
2F:DMeNBz



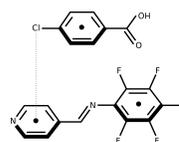
fen_{ac}...fen_{ac}
-34.0 kJ/mol
2F:DMeNBz



pir...pir
-27.8 kJ/mol
2F:MeOBz

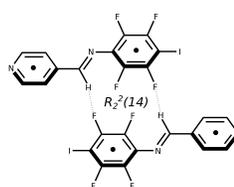


Br...fen_x
-39.7 kJ/mol
3Br

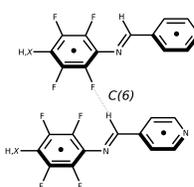


Cl...pir
-34.0 kJ/mol
2F:ClBz

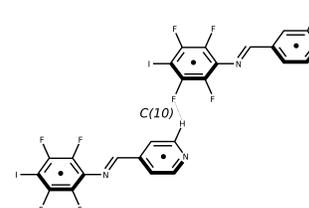
HBF



-37.4 kJ/mol
4I

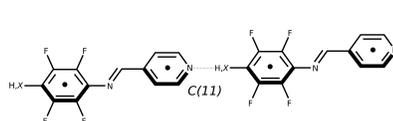


-31.5 kJ/mol
1H

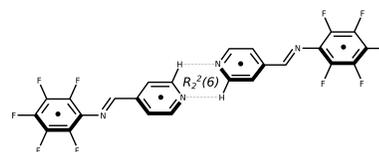


-8.4 kJ/mol
4I

N_{pir}...H,X



-21.6 kJ/mol
1H



-19.2 kJ/mol
2F

Figura 5.9: Sintones supramoleculares más importantes de este trabajo de tesis. Para cada sintón supramolecular se muestra el valor de energía de interacción más negativo para dicha interacción y también a que compuesto corresponde. Cabe hacer la aclaración que las líneas punteadas únicamente son una indicación del modo en que se han venido identificando y explicando las interacciones intermoleculares. Es decir, las energías de interacción provienen de la totalidad de las dos moléculas en cuestión, y no de interacciones átomo a átomo.

5.5. Consecuencias del diseño en las iminas perhalogenadas y en los cocrystalales con 2F

En la sección 1.5 se mostraron compuestos similares a los que se diseñaron en este trabajo (serie alqueno4FR con R= H, F, Br). De esta serie, es útil comparar las estructuras cristalinas del alqueno4FH [51], alqueno5F [52] y alqueno4FBr [54, 55] con las estructuras de las iminas perhalogenadas de este trabajo **1H**, **2F** y **3Br**. El alqueno4FI [55] tiene una estructura cristalina con desorden que complica determinar las interacciones intermoleculares que hay en su red cristalina y por ello se omite de la comparación. Una segunda serie que se puede comparar con **1H**, **2F** y **3Br** es la serie iminaR (R= H, F, Br). La serie iminaR no cuenta con el anillo aromático de fenilo perhalogenado. La serie se compone de la iminaH [57], la iminaF [103] y la iminaBr [103] (estructuras cristalinas sintetizadas en nuestro grupo de investigación). El alquenoH [56] tiene interacciones intermoleculares muy similares a la iminaH y nos permitirá racionalizar el diseño de las moléculas. Las moléculas que se compararon se muestran en la figura 5.10.

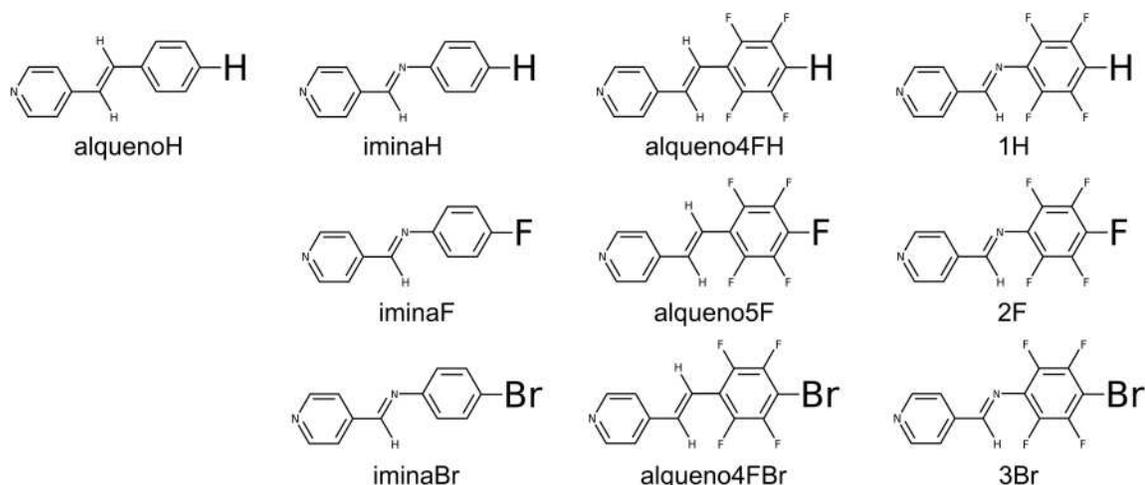


Figura 5.10: Moléculas comparadas con la serie de iminas perhalogenadas.

En la figura 5.11, se observan las interacciones intermoleculares de las series iminaR, alqueno4FR e imina4FR usando la superficie de Hirshfeld visualizada con d_{norm} . Las interacciones intermoleculares en la serie iminaR son principalmente del tipo C-H \cdots π . La serie alqueno4FR, al tener el anillo aromático de fenilo perhalogenado tiene interacciones π - π y la interacción C-H,X \cdots N_{pir} juega ya un papel importante en la red cristalina. La serie diseñada en este trabajo de tesis doctoral, reafirma las tendencias en la formación de las interacciones π - π y C-H,X \cdots N_{pir}. Además, aparece el HBF como tercer herramienta en la formación de la red cristalina. El HBF aunque es una interacción muy débil y en las iminas perhalogenadas no es una constante, se puede identificar específicamente la del tipo C6-H6 \cdots F12 en **1H** y **2F**; además, en los cocrystalos **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**. Esta observación hace pensar en la polarización que tiene el hidrógeno de la imina debida al átomo de nitrógeno.

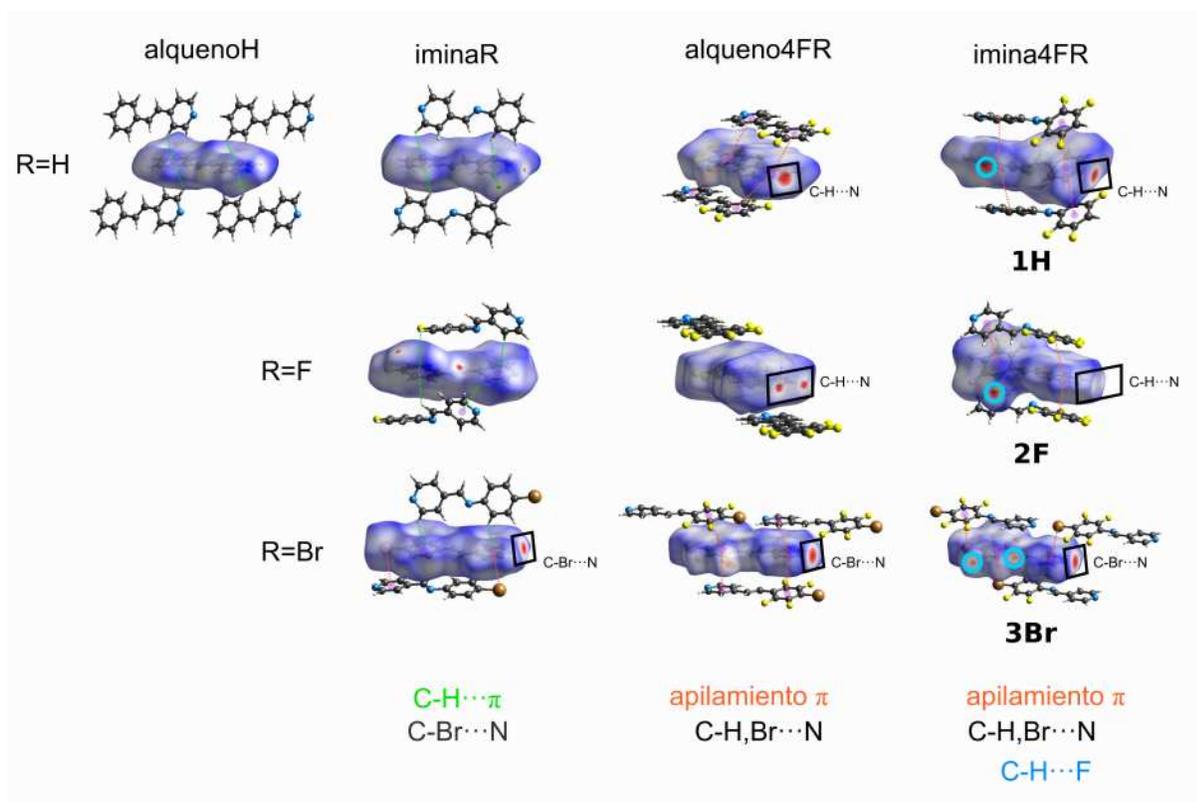


Figura 5.11: Diferentes interacciones intermoleculares en las series de moléculas iminaR, alqueno4FR y las iminas perhalogenadas sintetizadas en este trabajo de tesis doctoral.

El diseño de las iminas perhalogenadas se puede explicar de la siguiente forma: comenzamos con la molécula 4-[(*E*)-2-fenilvinil]piridina (alqueno5H), polarizamos el anillo de fenilo con átomos de flúor y terminamos con 4-[(*E*)-2-pentafluorofenilvinil]piridina (alqueno5F). El siguiente paso es sustituir el alqueno por la imina llegando a la (*E*)-*N*-pentafluorofenil-1-(4-piridinil)metanimina, **2F**. En estos dos pasos pasamos de una red cristalina formada por interacciones intermoleculares del tipo C-H... π (alqueno5H) que son poco direccionales, a una red formada por interacciones de apilamiento π (+F) (alqueno5F); y a una red formada por interacciones de apilamiento π más el *HB*F (+N) en la **2F**, donde se cuenta con un mayor control sobre las interacciones intermoleculares de la red cristalina (figura 5.12). Por último, la síntesis de los cocrystalos **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**; permitió confirmar la importancia de los *HB*F del tipo C6-H6...F12.

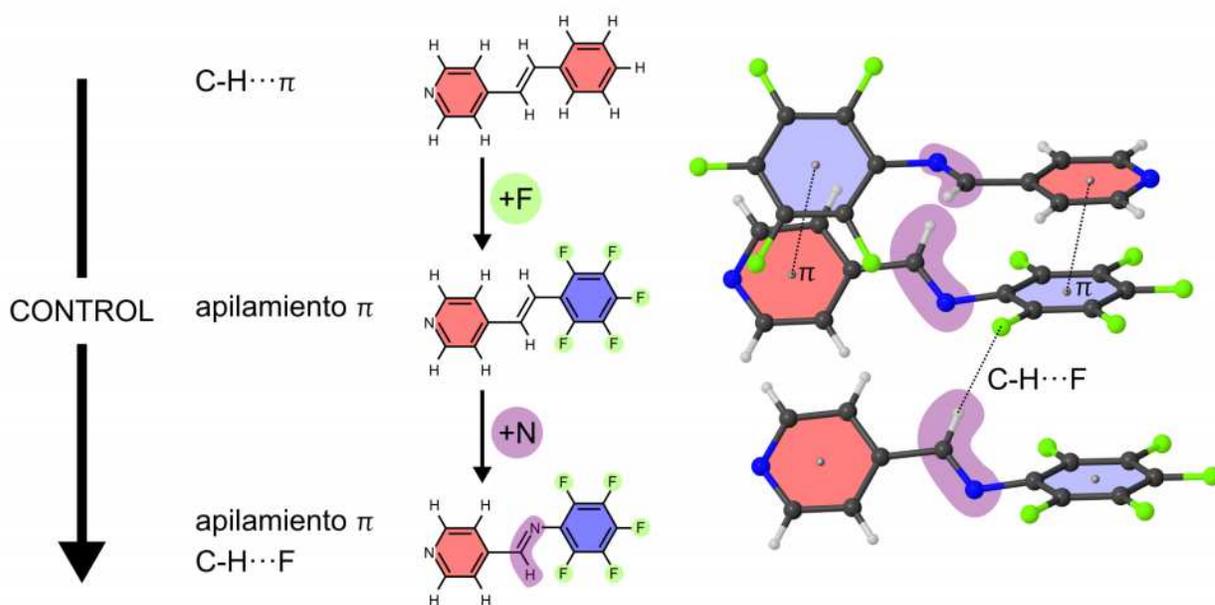


Figura 5.12: Resultado del diseño en este trabajo de tesis doctoral.

Conclusiones

- Las iminas perhalogenadas presentan interacciones π - π . Incluso **3Br** tiene una interacción halógeno... π entre el átomo de bromo y el anillo aromático de fenilo perhalogenado que permite tener dos moléculas de **3Br** a distancias de alrededor de ≈ 3.5 Å.
- En los cocristales con **2F**, se mantienen las interacciones π - π y se corrobora lo robusto que puede llegar a ser el sintón ácido-piridina. Los espectros de infrarrojo, la diferencia en ΔpK_a , las distancias de enlace del grupo -COO y los ángulos de enlace C-N_{pir}-C confirman el hecho de que **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** son cocristales y no sales moleculares.
- En el caso de **3Br** y **4I** se obtuvieron cadenas unidimensionales a través de enlace de halógeno como se había predicho. La zona electrofílica encontrada en **1H** a partir de sus potenciales electrostáticos, interactuó con el nitrógeno N1 del grupo piridilo para formar cadenas unidimensionales similares a las encontradas en **3Br** y **4I**.
- Los *HBF* aparecen en las estructuras cristalinas de las iminas perhalogenadas y los cocristales con **2F**, ya que al menos en los compuestos que se reportan aquí, es una interacción intermolecular recurrente. En particular, **1H** y **2F**, presentan los *HBF* del tipo C6-H6...F12 (H6 el hidrógeno imínico); dicha interacción es constante en todos los cocristales sintetizados en este trabajo (**2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**).
- La interacción *HBFi* es una perspectiva interesante de estudiar, pues parece que la geometría en

el ángulo de torsión C6-N2-C7-C8 y los *HB*F del tipo C6-H6...F12, pudieran estar relacionados con esta interacción.

- Los cocrisales **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz** presentan *HB* del tipo O-H...N_{pir}, como fueron diseñados. No obstante que las interacciones π - π diseñadas en este trabajo de tesis eran las del tipo donador-aceptor, todos los cocrisales sintetizados presentan interacciones π - π responsables de la construcción de la red cristalina en una de sus dimensiones.
- **1H** tiene interacciones intermoleculares que permiten la construcción en tres dimensiones de la red cristalina. Primero a través de cadenas unidimensionales con los *HB* del tipo C10-H10...N1 con el átomo de nitrógeno del grupo piridilo, segundo con las interacciones π - π del tipo donador-aceptor fen_X...pir y tercero con el *HB*F del hidrógeno de la imina C6-H6...F12. En estos dos casos la red cristalina se explica con tres simples interacciones intermoleculares que fueron diseñadas de manera sistemática.

6.1. Perspectivas

- La imina **4FCl** no se pudo sintetizar en este trabajo de tesis y pienso que puede ser interesante, porque las iminas **3Br** y **4I** no tuvieron interacciones de apilamiento π del tipo donador-aceptor. Este apilamiento π del tipo donador-aceptor podría estar presente en la estructura cristalina de la imina **4FCl**; y tendría también *XB* del tipo C-Cl...N_{pir}.
- Los ácidos benzoicos *p*-sustituídos y **2F** formaron cocrisales a través de *HB* del tipo O-H...N_{pir}; sin embargo, no existen interacciones intermoleculares recurrentes para la formación de cadenas unidimensionales. La elección de los dos coformadores puede hacerse de manera que se puedan explicar las tres dimensiones del espacio. En principio, se deberían de poder sintetizar cocrisales con los ácidos benzoicos *p*-sustituídos y como coformadores las iminas perhalogenadas **1H**, **3Br** y **4I**.

Referencias

- [1] E. J. Corey, «Retrosynthetic thinking - Essentials and examples», *Chemical Society Reviews* **1988**, *17*, 111-133.
- [2] J.-M. Lehn, «Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture)», *Angewandte Chemie International Edition in English* **1988**, *27*, 89-112.
- [3] G. R. Desiraju y G. W. Parshall, *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*, vol. 54, Elsevier, Amsterdam y New York, **1989**.
- [4] A. Nangia y G. R. Desiraju, «Supramolecular Structures - Reason and Imagination», *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography* **1998**, *54*, 934-944.
- [5] G. R. Lewis y A. G. Orpen, «A metal-containing synthon for crystal engineering : synthesis of the hydrogen bond ribbon polymer [4,4'-H₂bipy][MCl₄] (M = Pd, Pt)», *Chem. Commun.* **1998**, 1873-1874.
- [6] J. M. Germán Acacio, «CONSTRUCCIÓN DE MATERIALES CRISTALINOS HÍBRIDOS ORGÁNICO-INORGÁNICO POR MEDIO DE ENLACES DE HIDRÓGENO», Tesis de Doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad de México, **2009**.
- [7] J. L. Atwood, G. W. Gokel y L. Barbour, *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*, 2.^a ed., Elsevier, Amsterdam, Netherlands, **2017**.
- [8] J. L. Atwood y J. M. Lehn, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Oxford: Pergamon, New York, **1996**.
- [9] M. G. Gauthier, «Simulation of polymer translocation through small channels: A molecular dynamics study and a new Monte Carlo approach», Tesis de Doctorado, University of Ottawa, **2007**.

- [10] J. L. Atwood y J. W. Steed, *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, vol. 1 and 2, CRC Press, New York y Boca Raton, **2004**.
- [11] Y. Zhao, J. Li, H. Gu, D. Wei, Y. chang Xu, W. Fu y Z. Yu, «Conformational Preferences of π - π Stacking Between Ligand and Protein, Analysis Derived from Crystal Structure Data Geometric Preference of π - π Interaction», *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences* **2015**, 7, 211-220.
- [12] D. S. Coombes, G. K. Nagi y S. L. Price, «On the lack of hydrogen bonds in the crystal structure of alloxan», *Chemical Physics Letters* **1997**, 265, 532-537.
- [13] C. R. Martinez y B. L. Iverson, «Rethinking the term “pi-stacking”», *Chemical Science* **2012**, 3, 2191-2201.
- [14] C. A. Hunter y J. K. Sanders, «The Nature of π - π Interactions», *Journal of the American Chemical Society* **1990**, 112, 5525-5534.
- [15] C. Janiak, «A critical account on π - π stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands», *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions* **2000**, 3885-3896.
- [16] Y. Yamashita y M. Tomura, «Highly polarized electron donors, acceptors and donor-acceptor compounds for organic conductors», *Journal of Materials Chemistry* **1998**, 8, 1933-1944.
- [17] S. Bhandary y D. Chopra, «Assessing the Significance of Hexafluorobenzene as a Unique Guest Agent through Stacking Interactions in Substituted Ethynylphenyl Benzamides», *Crystal Growth and Design* **2018**, 18, 3027-3036.
- [18] B. Landeros-Rivera, R. Moreno-Esparza y J. Hernández-Trujillo, «Theoretical study of intermolecular interactions in crystalline arene-perhaloarene adducts in terms of the electron density», *RSC Advances* **2016**, 6, 77301-77309.
- [19] C. R. Patrick y G. S. Prosser, «A molecular complex of benzene and hexafluorobenzene», *Nature* **1960**, 187, 1021.
- [20] J. H. Williams, «The Molecular Electric Quadrupole Moment and Solid-State Architecture», *Accounts of Chemical Research* **1993**, 26, 593-598.
- [21] G. M. Schmidt, «Photodimerization in the solid state», *Pure and Applied Chemistry* **1971**, 27, 647-678.

- [22] G. W. Coates, A. R. Dunn, L. M. Henling, J. W. Ziller, E. B. Lobkovsky y R. H. Grubbs, «Phenyl-perfluorophenyl stacking interactions: Topochemical [2+2] photodimerization and photopolymerization of olefinic compounds», *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, 3641-3649.
- [23] J. J. Colin y H. de Claubry, «Sur Le Combinaisons de L'iode Avec Les Substances Végétales et Animales», *Ann. Chim.* **1814**, 90, 87-100.
- [24] P. R. Varadwaj, A. Varadwaj y H. M. Marques, «Halogen Bonding: A Halogen-Centered Noncovalent Interaction Yet to Be Understood», *Inorganics* **2019**, 7, 1-63.
- [25] P. Metrangolo y G. Resnati, «Halogen bonding: A paradigm in supramolecular chemistry», *Chemistry - A European Journal* **2001**, 7, 2511-2519.
- [26] G. R. Desiraju, S. P. Ho, L. Kloo, A. C. Legon, R. Marquardt, P. Metrangolo, P. Politzer, G. Resnati y K. Rissanen, «Definition of the halogen bond (IUPAC recommendations 2013)», *Pure and Applied Chemistry* **2013**, 85, 1711-1713.
- [27] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenber, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci y D. J. Nesbitt, «Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011)», *Pure and Applied Chemistry* **2011**, 83, 1637-1641.
- [28] P. J. Costa, «The halogen bond: Nature and applications», *Physical Sciences Reviews* **2017**, 2, 1-16.
- [29] D. S. Reddy, B. S. Goud, K. Panneerselvam y G. R. Desiraju, «C-H...N mediated hexagonal network in the crystal structure of the 1:1 molecular complex 1,3,5-tricyanobenzene-hexamethylbenzene», *Journal of the Chemical Society Chemical Communications* **1993**, 663-664.
- [30] D. Celik y M. Kose, «Triazine based Mn (II) and Mn (II)/Ln (III) complexes: Synthesis, characterization and catecholase activities», *Applied Organometallic Chemistry* **2019**, 33, 1-12.
- [31] D. S. Reddy, D. C. Craig, A. D. Rae y G. R. Desiraju, «N...Br mediated diamondoid network in the crystalline complex carbon tetrabromide: Hexamethylenetetramine», *Journal of the Chemical Society Chemical Communications* **1993**, 1737-1739.
- [32] D. S. Reddy, K. Panneerselvam, T. Pilati y G. R. Desiraju, «Molecular Tapes based on C=N...CI Interactions», *Journal of the Chemical Society Chemical Communications* **1993**, 661-662.

- [33] G. R. Desiraju y R. L. Harlow, «Cyano—Halogen Interactions and Their Role in the Crystal Structures of the 4-Halobenzonitriles», *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111*, 6757-6764.
- [34] C. B. Aakeröy, M. Baldrighi, J. Desper, P. Metrangolo y G. Resnati, «Supramolecular hierarchy among halogen-bond donors», *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19*, 16240-16247.
- [35] D. Philp y J. Fraser Stoddart, «Self-Assembly in natural and unnatural systems», *Angewandte Chemie International Edition in English* **1996**, *35*, 1154-1196.
- [36] V. R. Thalladi, H.-C. Weiss, D. Bläser, R. Boese, A. Nangia y G. R. Desiraju, «C-H...F interactions in the crystal structures of some fluorobenzenes», *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 8702-8710.
- [37] L. Shimon y J. P. Glusker, «The geometry of intermolecular interactions in some crystalline fluorine-containing organic compounds», *Structural Chemistry* **2015**, *5*, 383-397.
- [38] J. A. Howard, V. J. Hoy, D. O'Hagan y G. T. Smith, «How good is fluorine as a hydrogen bond acceptor?», *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12613-12622.
- [39] J. D. Dunitz y R. Taylor, «Organic Fluorine Hardly Ever Accepts Hydrogen Bonds», *Chemistry - A European Journal* **1997**, *3*, 89-98.
- [40] G. Campillo-Alvarado, E. C. Vargas-Olvera, H. Höpfl, A. D. Herrera-España, O. Sánchez-Guadarrama, H. Morales-Rojas, L. R. Macgillivray, B. Rodríguez-Molina y N. Farfán, «Self-Assembly of Fluorinated Boronic Esters and 4,4'-Bipyridine into 2:1 N→B Adducts and Inclusion of Aromatic Guest Molecules in the Solid State: Application for the Separation of o, m, p -Xylene», *Crystal Growth and Design* **2018**, *18*, 2726-2743.
- [41] G. R. Desiraju, «The C-H...O Hydrogen Bond: Structural Implications and Supramolecular Design», *Accounts of Chemical Research* **1996**, *29*, 441-449.
- [42] G. R. Desiraju, «Designer Crystals: Intermolecular Interactions, Network Structures and Supramolecular Synthons», *Chemical Communications* **1997**, 1475-1482.
- [43] R. Taylor y O. Kennard, «Crystallographic Evidence for the Existence of C-H...O, C-H...N, and C-H...Cl Hydrogen Bonds», *Journal of the American Chemical Society* **1982**, *104*, 5063-5070.

- [44] V. R. Hathwar, S. M. Roopan, R. Subashini, F. N. Khan y T. N. G. Row, «Analysis of Cl...Cl and C-H...Cl intermolecular interactions involving chlorine in substituted 2-chloroquinoline derivatives», *Journal of Chemical Sciences* **2010**, 122, 677-685.
- [45] A. J. Cruz-Cabeza, «Crystal structure prediction: are we there yet?», *Acta Crystallographica Section B: Structural Science Crystal Engineering and Materials* **2016**, B72, 437-438.
- [46] C. B. Aakeröy y A. S. Sinha, *Co-crystals*, The Royal Society of Chemistry, United Kingdom, **2018**.
- [47] C. B. Aakeröy, P. D. Chopade, C. Ganser y J. Desper, «Facile synthesis and supramolecular chemistry of hydrogen bond/halogen bond-driven multi-tasking tectons.», *Chemical communications* **2011**, 47, 4688-4690.
- [48] S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, M. L. Cheney, A. R. Choudhury, G. R. Desiraju, A. G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P. P. Ghogale, S. Ghosh, P. K. Goswami, N. R. Goud, R. R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A. S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C. M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R. D. Rogers, T. N. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C. C. Sun, J. A. Swift, R. Thaimattam, T. S. Thakur, R. K. Thaper, S. P. Thomas, S. Tothadi, V. R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D. R. Weyna y M. J. Zaworotko, «Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name?», *Crystal Growth and Design* **2012**, 12, 2147-2152.
- [49] M. Gryl, M. Koziel y K. M. Stadnicka, «A proposal for coherent nomenclature of multicomponent crystals», *Acta Crystallographica Section B: Structural Science Crystal Engineering and Materials* **2019**, B75, 53-58.
- [50] S. Sedghiniya, J. Soleimannejad y J. Janczak, «The salt-cocrystal spectrum in salicylic acid-adenine: the influence of crystal structure on proton-transfer balance», *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry* **2019**, C75, 412-421.
- [51] M. Orbach, J. Choudhury, M. Lahav, O. V. Zenkina, Y. Diskin-Posner, G. Leitius, M. A. Iron y M. E. van der Boom, «Palladium-catalyzed cross-coupling reactions with fluorinated substrates: Mechanistic insights into the undesired hydrodehalogenation of aryl halides», *Organometallics* **2012**, 31, 1271-1274.
- [52] B. Mondal, B. Captain y V. Ramamurthy, «Photodimerization of HCl salts of azastilbenes in the solid state», *Photochemical and Photobiological Sciences* **2011**, 10, 891-894.
- [53] T. Shirman, M. Boterashvili, M. Orbach, D. Freeman, L. J. Shimon, M. Lahav y M. E. van der Boom, «Finding the perfect match: Halogen vs hydrogen bonding», *Crystal Growth and Design* **2015**, 15, 4756-4759.

- [54] A. C. B. Lucassen, M. Vartanian, G. Leitens y M. E. van der Boom, «4-Bromo-2,3,5,6-tetrafluorostilbazole: Donor and acceptor site for halogen bonding and π -stacking in one rigid-rod-type molecule», *Crystal Growth and Design* **2005**, *5*, 1671-1673.
- [55] C. B. Aakeröy, N. Schultheiss, J. Desper y C. Moore, «Attempted assembly of discrete coordination complexes into 1-D chains using halogen bonding or halogen...halogen interactions», *CrystEngComm* **2007**, *9*, 421-426.
- [56] E. Cariati, D. Roberto, R. Ugo, V. I. Srdanov, S. Galli, P. Macchi y A. Sironi, «The acentric nature of trans-stilbazole crystals and the origin of its NLO response», *New Journal of Chemistry* **2002**, *26*, 13-15.
- [57] M. Wiebcke y D. Mootz, «Structures of Three Schiff-Base Diazastilbenes: (I) trans-N-(2-Pyridylmethylene)aniline, (II) trans-N-(4-Pyridylmethylene)aniline and (III) trans-N-Benzylidene-3-pyridinamine», *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* **1982**, *B38*, 2008-2013.
- [58] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson y H. Nakatsuji, *Gaussian16*, Revision A, Gaussian Inc. Wallingford CT, **2016**.
- [59] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen y W. Yang, «Revealing noncovalent interactions», *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 6498-6506.
- [60] R. F. Bader y T. T. Nguyen-Dang, «Quantum Theory of Atoms in Molecules–Dalton Revisited», *Advances in Quantum Chemistry* **1981**, *14*, 63-124.
- [61] M. J. Turner, J. J. McKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, P. R. Spackman, D. Jayatilaka y M. A. Spackman, *CrystalExplorer17*, The University of Western Australia Perth, WA, Australia, **2017**.
- [62] K. M. Raj, B. Vivekanand, G. Y. Nagesh y B. H. Mruthyunjayaswamy, «Synthesis, spectroscopic characterization, electrochemistry and biological evaluation of some binuclear transition metal complexes of bicompartamental ONO donor ligands containing benzo[b]thiophene moiety», *Journal of Molecular Structure* **2014**, *1059*, 280-293.
- [63] G. Y. Nagesh y B. H. Mruthyunjayaswamy, «Synthesis, characterization and biological relevance of some metal (II) complexes with oxygen, nitrogen and oxygen (ONO) donor Schiff base ligand derived from thiazole and 2-hydroxy-1-naphthaldehyde», *Journal of Molecular Structure* **2015**, *1085*, 198-206.

- [64] Y. Wang, H. Shang, B. Li, H. Zhang y S. Jiang, «Modulating the assembly of N-benzylideneaniline by halogen bonding: crystal, cocrystal and liquid crystals», *CrystEngComm* **2017**, *19*, 3801-3807.
- [65] O. S. Bushuyev, A. Tomberg, T. Friščić y C. J. Barrett, «Shaping crystals with light: Crystal-to-crystal isomerization and photomechanical effect in fluorinated azobenzenes», *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 12556-12559.
- [66] M. A. Spackman y D. Jayatilaka, «Hirshfeld surface analysis», *CrystEngComm* **2009**, *11*, 19-32.
- [67] F. L. Hirshfeld, «Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities», *Theoretica Chimica Acta* **1977**, *44*, 129-138.
- [68] F. L. Hirshfeld, «Accurate Electron Densities in Molecules», *Journal of Molecular Structure* **1985**, *130*, 125-141.
- [69] J. J. McKinnon, D. Jayatilaka y M. A. Spackman, «Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces», *Chemical Communications* **2007**, 3814-3816.
- [70] J. J. McKinnon, M. A. Spackman y A. S. Mitchell, «Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals», *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **2004**, *B60*, 627-668.
- [71] J. J. Koenderink y A. J. van Doorn, «Surface shape and curvature scales», *Image and Vision Computing* **1992**, *10*, 557-564.
- [72] M. J. Turner, S. Grabowsky, D. Jayatilaka y M. A. Spackman, «Accurate and efficient model energies for exploring intermolecular interactions in molecular crystals», *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2014**, *5*, 4249-4255.
- [73] C. F. Mackenzie, P. R. Spackman, D. Jayatilaka y M. A. Spackman, «CrystalExplorer model energies and energy frameworks: Extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems», *IUCrJ* **2017**, *4*, 575-587.
- [74] A. L. Spek, «Single-crystal structure validation with the program PLATON», *Journal of Applied Crystallography* **2003**, *36*, 7-13.
- [75] M. C. Etter, J. C. MacDonald y J. Bernstein, «Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals», *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **1990**, *B46*, 256-262.

- [76] M. C. Etter, «Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds», *Accounts of Chemical Research* **1990**, *23*, 120-126.
- [77] V. A. Blatov, A. P. Shevchenko y D. M. Proserpio, «Applied Topological Analysis of Crystal Structures with the Program Package ToposPro», *Crystal Growth and Design* **2014**, *14*, 3576-3586.
- [78] D. S. Hughes, A. Delori, A. Rehman y W. Jones, «Using crystallography, topology and graph set analysis for the description of the hydrogen bond network of triamterene: A rational approach to solid form selection», *Chemistry Central Journal* **2017**, *11*, 1-19.
- [79] A. Otero-De-La-Roza, E. R. Johnson y V. Luaña, «Critic2: A program for real-space analysis of quantum chemical interactions in solids», *Computer Physics Communications* **2014**, *185*, 1007-1018.
- [80] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford, England, **1994**.
- [81] P. Popelier, *Atoms in molecules An Introduction*, Pearson Education Limited, England, **2000**.
- [82] T. A. Keith, *AIMAll*, Version 17, TK Gristmill Software, USA, **2017**.
- [83] A. Gavezzotti y L. L. Presti, «Building blocks of crystal engineering: A large-database study of the intermolecular approach between C-H donor groups and O, N, Cl, or F acceptors in organic crystals», *Crystal Growth and Design* **2016**, *16*, 2952-2962.
- [84] F. Bertolotti, A. V. Shishkina, A. Forni, G. Gervasio, A. I. Stash y V. G. Tsirelson, «Intermolecular bonding features in solid iodine», *Crystal Growth and Design* **2014**, *14*, 3587-3595.
- [85] E. Bartashevich, I. Yushina, K. Kropotina, S. Muhitdinova y V. Tsirelson, «Testing the tools for revealing and characterizing the iodine-iodine halogen bond in crystals», *Acta Crystallographica Section B: Structural Science Crystal Engineering and Materials* **2017**, *B73*, 217-226.
- [86] L. Fábán y A. Kálmán, «Isostructurality in one and two dimensions: Isostructurality of polymorphs», *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **2004**, *B60*, 547-558.
- [87] A. Kálmán, L. Párkányi y G. Argay, «Classification of the isostructurality of organic molecules in the crystalline state», *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **1993**, *B49*, 1039-1049.
- [88] L. Fábán y A. Kálmán, «Volumetric measure of isostructurality», *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **1999**, *B55*, 1099-1108.

- [89] A. J. Cruz-Cabeza, «Acid-base crystalline complexes and the pKa rule», *CrystEngComm* **2012**, *14*, 6362-6365.
- [90] G. Bouchard, P. A. Carrupt, B. Testa, V. Gobry y H. H. Girault, «Lipophilicity and solvation of anionic drugs», *Chemistry - A European Journal* **2002**, *8*, 3478-3484.
- [91] G. Zhang, N. Ma, B. Jiang, F. Shi y S.-J. Tu, «Thiosalicylic Acid Catalyzed Multicomponent Reactions: Microwave-Assisted Synthesis of New Extended Angular Fused Azaheterocycles», *Synthesis* **2010**, *2010*, 3993-3998.
- [92] T. Xiang y B. D. Anderson, «Substituent contributions to the transport of substituted p-toluic acids across lipid bilayer membranes», *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1994**, *83*, 1511-1518.
- [93] F. Cardellini, M. Tiecco, R. Germani, G. Cardinali, L. Corte, L. Roscini y N. Spreti, «Novel zwitterionic deep eutectic solvents from trimethylglycine and carboxylic acids: Characterization of their properties and their toxicity», *RSC Advances* **2014**, *4*, 55990-56002.
- [94] A. Erkkilä y P. M. Pihko, «Rapid organocatalytic aldehyde-aldehyde condensation reactions», *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 4205-4216.
- [95] E. A. Braude y F. C. Nachod, *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, ACADEMIC PRESS INC., New York, **1955**.
- [96] M. Swain, «Chemicalize.Org», *Journal of Chemical Information and Modeling* **2012**, *52*, 613-615.
- [97] C. Hansch, A. Leo y R. W. Taft, «A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters», *Chemical Reviews* **1991**, *91*, 165-195.
- [98] C. B. Aakeröy, J. Desper y M. E. Fasulo, «Improving success rate of hydrogen-bond driven synthesis of co-crystals», *CrystEngComm* **2006**, *8*, 586-588.
- [99] P. Vishweshwar, N. J. Babu, A. Nangia, S. A. Mason, H. Puschmann, R. Mondal y J. A. K. Howard, «Variable Temperature Neutron Diffraction Analysis of a Very Short O-H...O Hydrogen Bond in 2,3,5,6-Pyrazinetetracarboxylic Acid Dihydrate: Synthron-Assisted Short $O_{acid}\cdots H\cdots O_{water}$ Hydrogen bonds in a Multicenter Array», *Journal of Physical Chemistry A* **2004**, *108*, 9406-9416.

- [100] M. V. Sosa-Rivadeneira, M. G. Vasquez-Ríos, E. C. Vargas-Olvera, M. E. Mendoza, J. L. Varela-Caselis, R. L. Meza-León, M. O. Sánchez-Guadarrama y H. Höpfl, «Crystal structures of organic salts of chloranilic acid and 2,20-bi(3-hydroxy-1,4-naphthoquinone) acting as proton donors to 4,40-Bipyridine and 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane: 3D networks with bifurcated $N^+ - H \cdots O^- / O$ or $N^+ - H \cdots O / Cl$ synthons», *Journal of Molecular Structure* **2020**, 1205, 1-14.
- [101] D. Pumarino Morales, «INTERACCIONES INTERMOLECULARES EN ESTADO SÓLIDO EN COMPUESTOS DE TIPO N-(4PIRIDINILMETILENO)ANILINA HALOGENADOS», Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad de México, **2018**.
- [102] R. Dovesi, V. R. Saunders, C. Roetti, R. Orlando, C. M. Zicovich-Wilson, F. Pascale, B. Civalleri, K. Doll, N. M. Harrison e I. J. Bush, *CRYSTAL17*, Gruppo di Chimica Teorica, Dipartimento di Chimica, **2017**.
- [103] M. d. J. Hernández Vergara, «SÍNTESIS DE COCRISTALES A PARTIR DE LIGANTES MULTIFUNCIONALES DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LA N-(4-PIRIDILMETILEN)-ANILINA», Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad de México, **2019**.

Apéndices

6.2. Parte Experimental

Los reactivos utilizados en este trabajo se usaron como fueron recibidos de los proveedores (Sigma-Aldrich y Tecsiquim). Los disolventes hexano, acetato de etilo, etanol y diclorometano fueron purificados con una destilación usando cloruro de calcio. Al tolueno se le removió el agua utilizando malla molecular 3 Å.

6.2.1. Rutas sintéticas

Síntesis de las perhalofenilpiridinilmetaniminas (1H, 2F, 3Br y 4I)

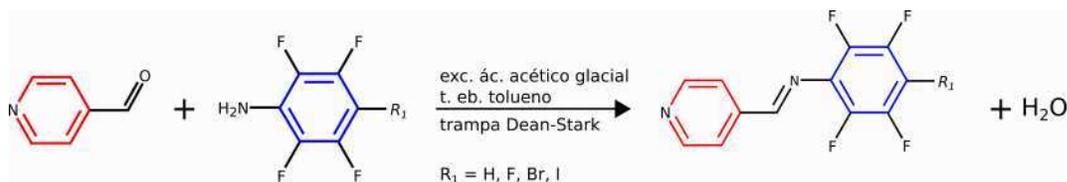


Figura 6.2: Síntesis de las perhalofenilpiridinilmetaniminas.

En un matraz redondo de 100 ml se colocó un agitador magnético y se agregó 1 equivalente de 4-piridincarboxaldehído. La solución se puso a agitar, se le adicionaron 30 ml de tolueno

Tabla 6.1: Datos cristalográficos de las iminas perhalogenadas.

	1H	2F	3Br	4I
Fórmula química	C ₁₂ H ₆ F ₄ N ₂	C ₁₂ H ₅ F ₅ N ₂	C ₁₂ H ₅ BrF ₄ N ₂	C ₁₂ H ₅ F ₄ IN ₂
Peso molecular	254.19	272.18	333.09	380.08
Sistema cristalino	Monoclínico, P2 ₁ /n	Monoclínico, P2 ₁ /c	Monoclínico, P2 ₁	Monoclínico, P2 ₁ /n
Temperatura (K)	298	298	298	298
a,b,c (Å)	5.990(4)	6.010(1)	9.965 (1)	11.3003(4)
	7.535(5)	7.544(2)	4.9157(5)	8.0300(3)
	23.65(2)	23.815(5)	12.502(1)	14.1795(5)
α, β, γ (°)	90	90	90	90
	93.07(2)	94.282(3)	111.386(2)	109.982(1)
	90	90	90	90
V (Å ³)	1066 (1)	1076.8(4)	570.3(1)	1209.21(8)
Z	4	4	2	4
F(000)	512	544	324	720
Densidad (mg/m ⁻³)	1.584	1.679 [Dm = 0]	1.94	2.088
μ (mm ⁻¹)	0.14	0.16	3.64	2.69
Tamaño del cristal (mm)	0.36×0.27×0.18	0.32×0.24×0.06	0.47×0.14×0.07	0.20×0.17×0.15
T _{min} , T _{máx}	–	0.948, 0.991	0.483, 0.875	0.665, 0.746
Reflexiones medidas, independientes y observadas [I > 2 σ (I)]	6481, 1955, 1555	8445, 1984, 1376	7819, 2611, 2440	30921, 3387, 1951
R _{int}	0.104	0.034	0.026	0.158
R [F ² > 2 σ (F ²)], wR(F ²), S	0.053, 0.135, 1.07	0.040, 0.108, 1.02	0.023, 0.048, 1.02	0.040, 0.095, 1.06
$\theta_{máx}$, θ_{min} (°)	25.5, 2.8	25.4, 1.7	27.5, 1.8	29.6, 2.8
Parámetros	167	175	175	175
Restricciones	0	0	1	0
$\Delta\rho_{máx}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³)	0.28, -0.30	0.14, -0.24	0.28, -0.26	0.63, -0.58

y 4 ml de ácido acético glacial. La mezcla se calentó a 50 °C y se le agregaron 300 mg (1 equivalente) de la amina correspondiente. Se utilizó una trampa Dean-Stark para remover el agua del medio de reacción. La reacción se elevó a la temperatura de ebullición del tolueno (~111 °C) y permaneció así por 24 hrs., después de que la reacción llegó a temperatura ambiente, se le removieron los disolventes usando un rotavapor. El sólido fue purificado por columna cromatográfica utilizando una mezcla de eluyente hexano/acetato de etilo 80:20. Los productos obtenidos fueron sólidos amarillos tenues que fueron recristalizados usando tolueno como disolvente; se obtuvieron cristales adecuados para el experimento de difracción de rayos X.

Tabla 6.2: Datos cristalográficos de los cocristales con 2F.

	2F:Bz	2F:ClBz	2F:BrBz	2F:MeOBz	2F:DMeNBz
Fórmula química	C ₁₉ H ₁₁ F ₅ N ₂ O ₂	C ₁₉ H ₁₀ ClF ₅ N ₂ O ₂	C ₁₉ H ₁₀ BrF ₅ N ₂ O ₂	C ₂₀ H ₁₃ F ₅ N ₂ O ₃	C ₂₁ H ₁₆ F ₅ N ₃ O ₂
Peso molecular	394.3	428.74	473.2	424.32	437.37
Sistema cristalino	Triclínico, P1	Triclínico, P1	Triclínico, P1	Triclínico, P1	Triclínico, P1
Temperatura (K)	304	304	304	298	298
a,b,c (Å)	6.4880(6)	6.5813(2)	6.608(2)	6.675(3)	6.294(3)
	7.4292(6)	10.6727(4)	7.4731(2)	7.350(2)	10.975(3)
	18.1645(2)	13.9402(5)	18.751(5)	18.675(6)	15.207(6)
α, β, γ (°)	90.621(3)	104.232(1)	87.160(9)	89.26(3)	69.77(2)
	99.384(3)	102.392(1)	84.623(9)	86.56(3)	85.07(3)
	97.494(3)	102.519(1)	83.380(9)	85.46(3)	78.73(3)
V (Å ³)	856.0(1)	888.64(5)	915.0(4)	911.5(5)	966.4 (6)
Z	2	2	2	2	2
F(000)	400	432	468	432	448
densidad (mg/m ⁻³)	1.53	1.602	1.717	1.546	1.503
μ (mm ⁻¹)	0.14	0.28	2.31	0.14	0.13
Tamaño del cristal (Å ³)	0.43×0.35×0.08	0.40×0.25×0.20	0.30×0.12×0.06	0.37×0.19×0.04	0.36×0.16×0.08
T _{min} , T _{máx}	0.699, 0.745	0.712, 0.745	0.600, 0.745	0.702, 0.745	0.694, 0.745
Reflexiones medidas, independientes y observadas [I > 2 σ (I)]	12335, 3105, 2351	14371, 3228, 2515	13435, 3340, 2520	14307, 3378, 1954	15767, 3560, 1707
R[F ² > 2 σ (F ²)], wR(F ²), S	0.055, 0.129, 1.17	0.045, 0.117, 1.05	0.040, 0.095, 1.10	0.066, 0.123, 1.14	0.072, 0.156, 1.05
R _{int}	0.021	0.026	0.023	0.044	0.056
$\theta_{máx}$, $\theta_{mín}$ (°)	25.4, 2.3	25.4, 2.2	25.3, 2.2	25.5, 2.8	25.4, 2.8
Parámetros	259	268	268	278	288
Restricciones	0	0	0	0	0
$\Delta\rho_{máx}$, $\Delta\rho_{mín}$ (e Å ⁻³)	0.14, -0.16	0.19, -0.19	0.63, -0.72	0.15, -0.19	0.19, -0.18

Síntesis de 4I

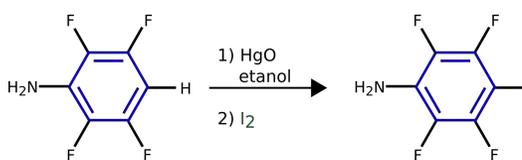


Figura 6.3: Síntesis de la anilina4I.

La imina4FI necesitó un paso adicional en la ruta de síntesis. En un matraz redondo de 100 ml se colocó un agitador magnético con 20 ml de etanol y se agregaron 0.45 g (2.45 mmol) de 2,3,5,6-tetrafluoroanilina, se adicionaron 0.40 g (1.84 mmol) de HgO amarillo. La solución se mantuvo a temperatura ambiente por 30 min. y luego se adicionaron 0.62 g (2.44 mmol) de I₂. La reacción permaneció a temperatura ambiente por 12 hrs. y luego se filtró con celita. El disolvente fue evaporado y el sólido resultante se redisolvió en 10 ml de diclorometano. La solución con diclorometano se lavó

tres veces con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se removió y se obtuvo un sólido rojo oscuro.

Síntesis de los cristales multicomponentes con 2F

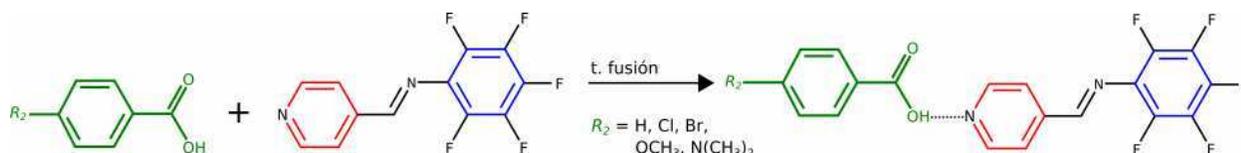
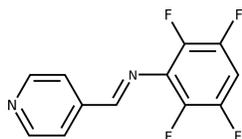


Figura 6.4: Síntesis de los cocristales con 2F y algunos ácidos benzoicos p-sustituídos.

Los cristales multicomponentes se sintetizaron utilizando **2F** y ácidos benzoicos p-sustituídos. Los ácidos benzoicos p-sustituídos usados fueron los que tuvieron $R = \text{H, Cl, Br, OCH}_3$ y $\text{N(CH}_3)_2$. En todos los casos se utilizó una relación estequiométrica 1:1 de la imina y el ácido. En un vial de 4 ml se pesaron 50 mg de la imina **5F** y 1 equivalente del ácido correspondiente. Se cerró el vial y se utilizó una pistola con aire caliente para fundir los dos sólidos. El sólido obtenido de la fusión se recrystalizó usando tolueno caliente.

6.2.2. Detalles experimentales de **1H**, **2F**, **3Br**, amina**4FI**, **4I**, **2F:Bz**, **2F:ClBz**, **2F:BrBz**, **2F:MeOBz** y **2F:DMeNBz**

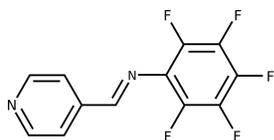
1H, (E)-N-2,3,5,6-(tetrafluorofenil)-1-(4-piridinil)-metanimina



Reaccionaron 300 mg (1.82 mmoles) de 2,3,5,6-tetrafluoroanilina con 171 μl (1.82 mmoles) de 4-piridincarboxaldehído y 4 ml de ácido acético glacial. **Rendto.** 115 mg, 25%. **EMAR** (DART, ppm): exp.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_4\text{N}_2$ 255.05971, calc. 255.05454. **RMN** (300 MHz, CD_3Cl_3 , ppm): ^1H , δ 8.82 (d), 8.63 (s), 7.79 (d), 6.94 (s); ^{19}F , ppm, δ -152.92 (dd), -139.23 (dd). **EIR** (ATR, cm^{-1}). **P. f.** 123-126 °C.

2F, (E)-N-2,3,4,5,6-(pentafluorofenil)-1-(4-piridinil)-metanimina

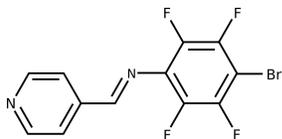


Reaccionaron 300 mg (1.64 mmoles) de 2,3,4,5,6-pentafluoroanilina con 176 μl (1.64 mmoles) de 4-piridincarboxaldehido y 4 ml de ácido acético glacial.

Rendto. 227 mg, 51 %. **EMAR** (DART, ppm): exp. $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{F}_5\text{N}_2$ 273.04532, calc. 273.04511. **RMN** (300 MHz, CD_3Cl_3 , ppm): ^1H , δ 8.82 (dd), 8.65 (s,1H), 7.78 (dd);

^{19}F , δ -158.29 (dd), -152.26 (t), -162.45 (td). **EIR** (ATR, cm^{-1}) 2958, 2927 (C-H); 1628 (N=C); 1497. **P. f.** 96-99 °C. **AE** exp. %C 52.54, %H 2.05, %N 9.21, %R 36.19; calc. %C 52.95, %H 1.85, %N 10.29, %R 34.90.

3Br, (E)-N-(4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1-(4-piridinil)-metanimina

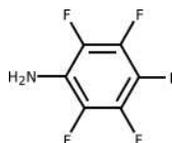


Reaccionaron 300 mg (1.23 mmoles) de 4-bromo-2,3,5,6-tetrafluoro-anilina con 132 μl (1.23 mmoles) de 4-piridincarboxaldehido y 4 ml de ácido acético glacial. **Rendto.** 184 mg, 45 %. **EMAR** (DART, ppm): exp. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{BrF}_4\text{N}_2$

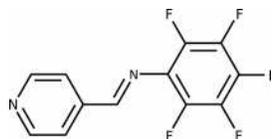
332.96369, calc. 332.96369. **RMN** (300 MHz, CD_3Cl_3 , ppm): ^1H , δ 8.83 (d), 8.65

(s), 7.79 (d); ^{19}F , δ -151.10 (dt), -133.58 (dt). **EIR** (ATR, cm^{-1}) 2962, 2924 (C-H); 1626 (N=C); 1477. **P. f.** 154-156 °C. **AE** exp. %C 43.48, %H 1.88, %N 7.69, %R 46.95; calc. %C 43.27, %H 1.51, %N 8.41, %R 46.81.

amina4FI, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-yodofenil)-anilina

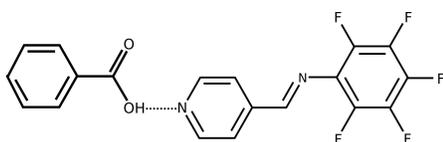


Reaccionaron 40 mg (1.85 mmoles) de óxido de mercurio (II) con 45 mg (2.72 mmoles) de 2,3,5,6-tetrafluoroanilina y 62 mg (2.44 mmoles) de yodo. Se obtuvo un sólido cristalino de color café oscuro. **Rendto.** 737 mg, 83 %. **EM** (DART): $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{F}_4\text{IN}_2$ 380.08 g/mol, MH+ 381 m/z.

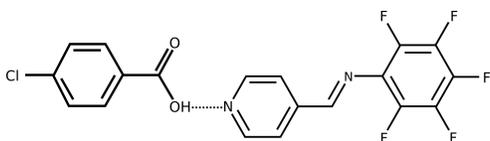
4I, (E)-N-2,3,5,6-(tetrafluorofenil)-(4-yodo)-1-(4-piridinil)-metanimina

Reaccionaron 300 mg (1.03 mmoles) de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-yodoanilina con 97 μ l (1.03 mmoles) de 4-piridincarboxaldehido y 4 ml de ácido acético glacial.

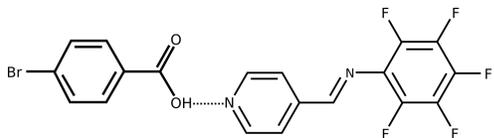
Rendto. - %. **EMAR (DART):** exp. $C_{12}H_6BrF_4N_2$ 332.96369 m/z, calc. 332.96369 m/z.

2F:Bz

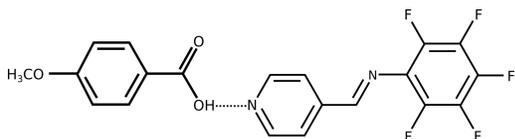
Reaccionaron 50 mg (0.18 mmoles) de **2F** con 22 mg (0.18 mmoles) del ácido benzoico.

2F:ClBz

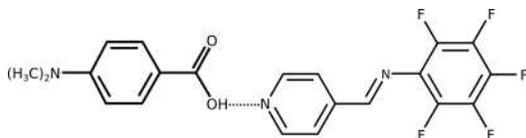
Reaccionaron 50 mg (0.18 mmoles) de **2F** con 29 mg (0.18 mmoles) del ácido *p*-clorobenzoico.

2F:BrBz

Reaccionaron 50 mg (0.18 mmoles) de **2F** con 37 mg (0.18 mmoles) del ácido *p*-bromobenzoico.

2F:MeOBz

Reaccionaron 50 mg (0.18 mmoles) de **2F** con 28 mg (0.18 mmoles) del ácido *p*-metoxibenzoico.

2F:DMeNBz

Reaccionaron 50 mg (0.18 mmoles) de **2F** con 30 mg (0.18 mmoles) del ácido *p*-dimetilaminobenzoico.

6.3. Espectros de IR

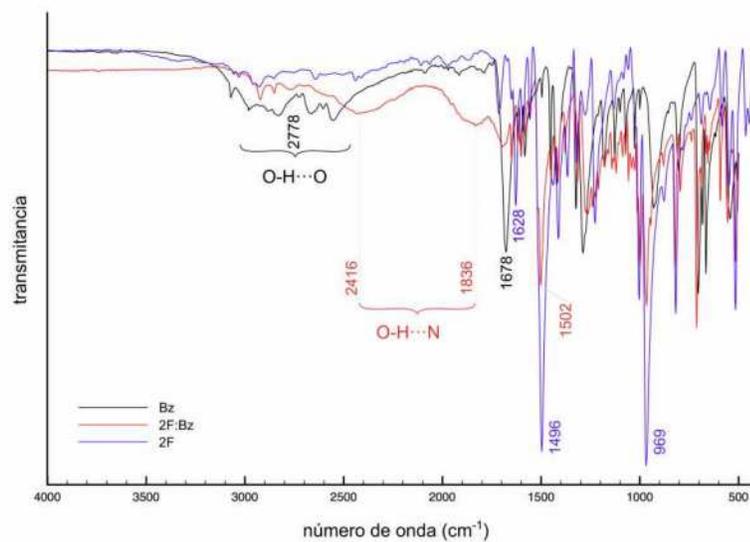


Figura 6.5: Espectros de infrarrojo para el cocrystal 2F:Bz y sus coformadores.

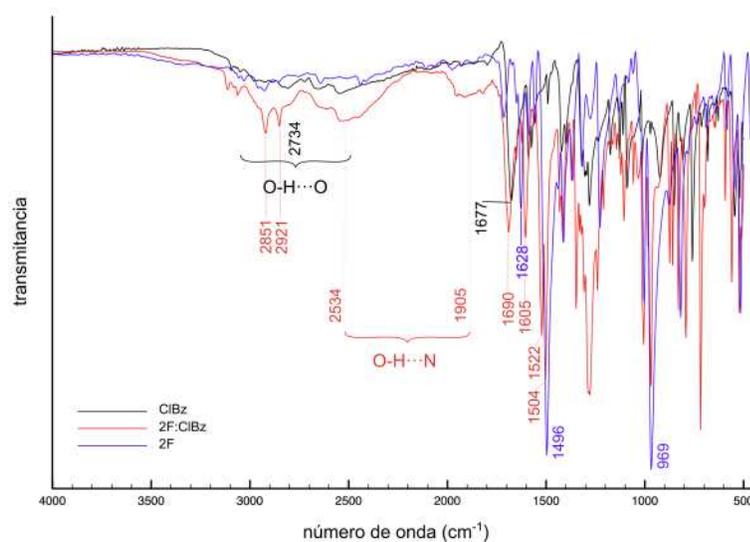


Figura 6.6: Espectros de infrarrojo para el cocrystal 2F:ClBz y sus coformadores.

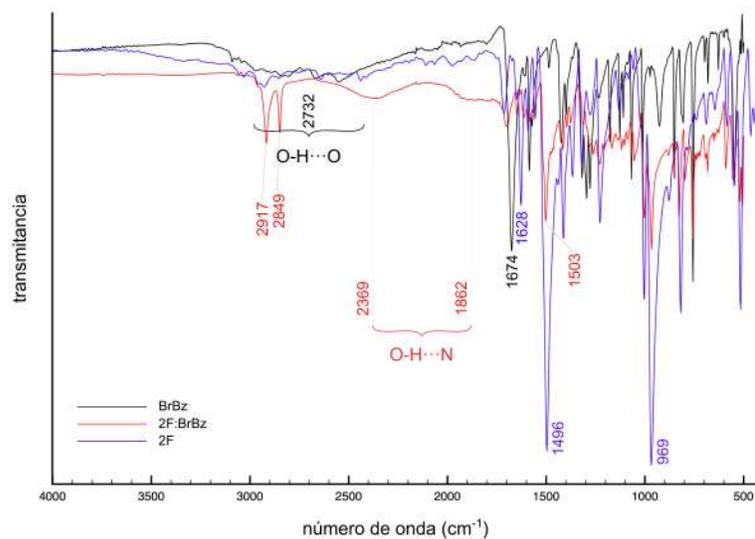


Figura 6.7: Espectros de infrarrojo para el cocrystal **2F:BrBz** y sus coformadores.

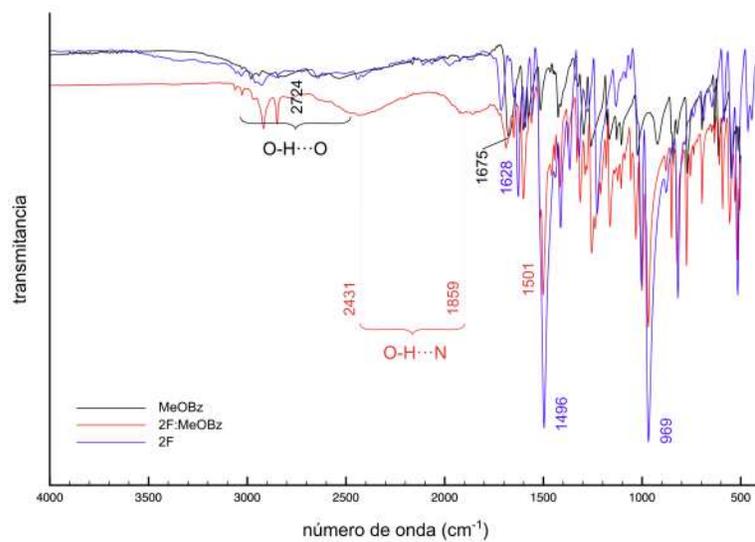


Figura 6.8: Espectros de infrarrojo para el cocrystal **2F:MeOBz** y sus coformadores.

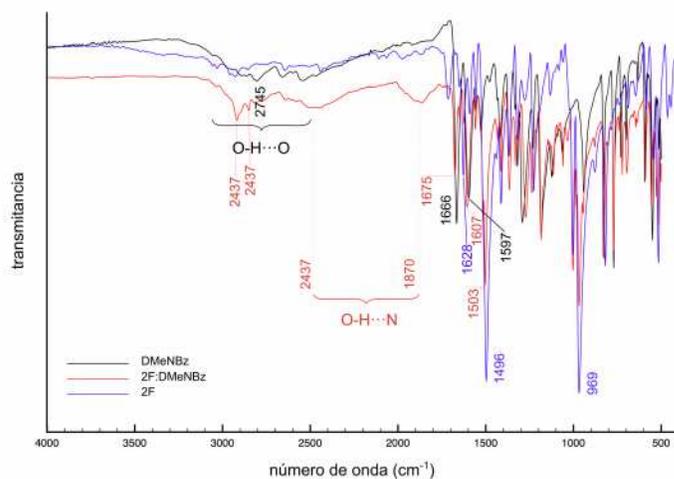


Figura 6.9: Espectros de infrarrojo para el cocrystal **2F:DMeNBz** y sus coformadores.

6.4. Espectros de EM y EMAR

6.4.1. Perhalofenilpiridinilmetaniminas

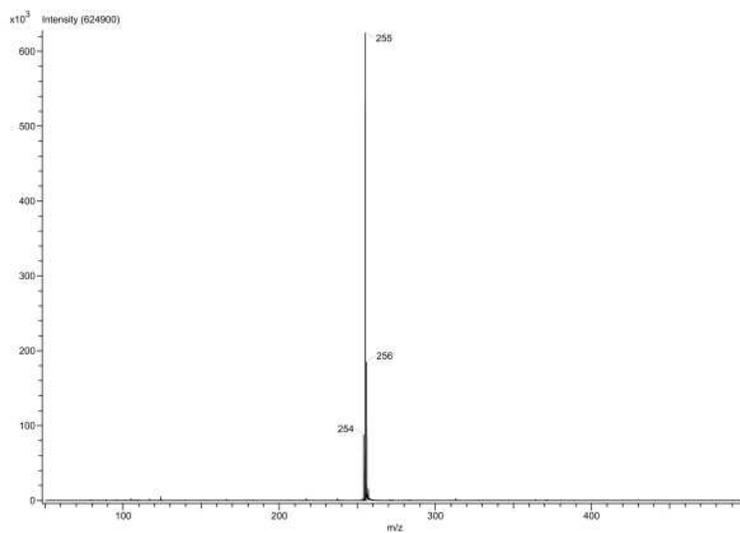


Figura 6.10: Espectro de masas por $DART^+$ para **1H** con $MH^+ = 255$ m/z.

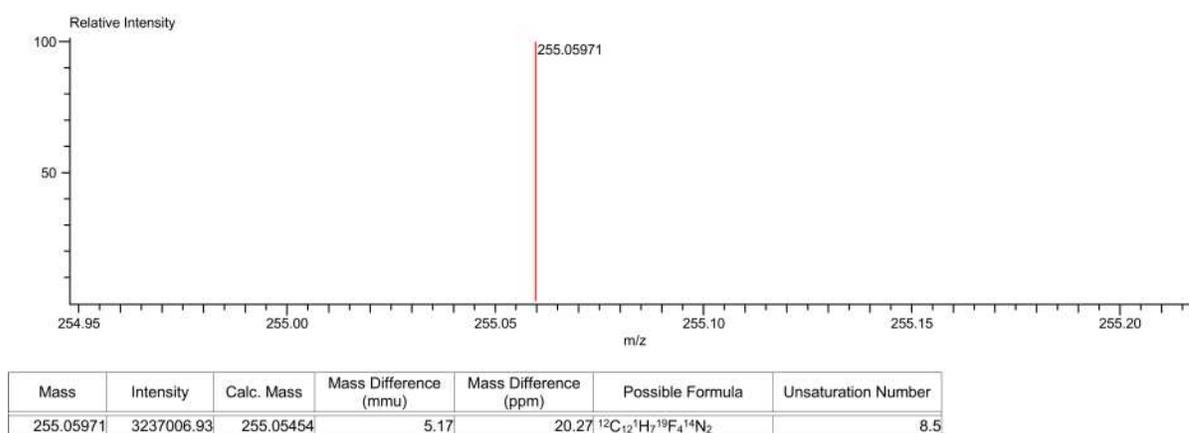


Figura 6.11: Espectro de masas de alta resolución por DART^+ para **1H**.

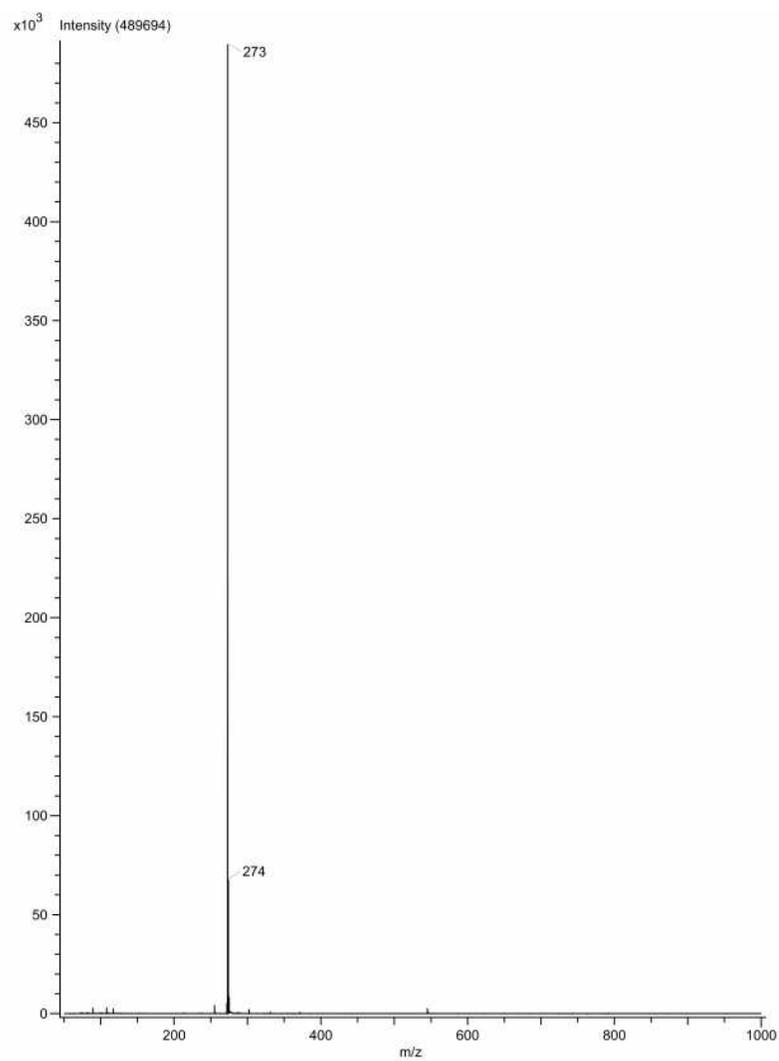
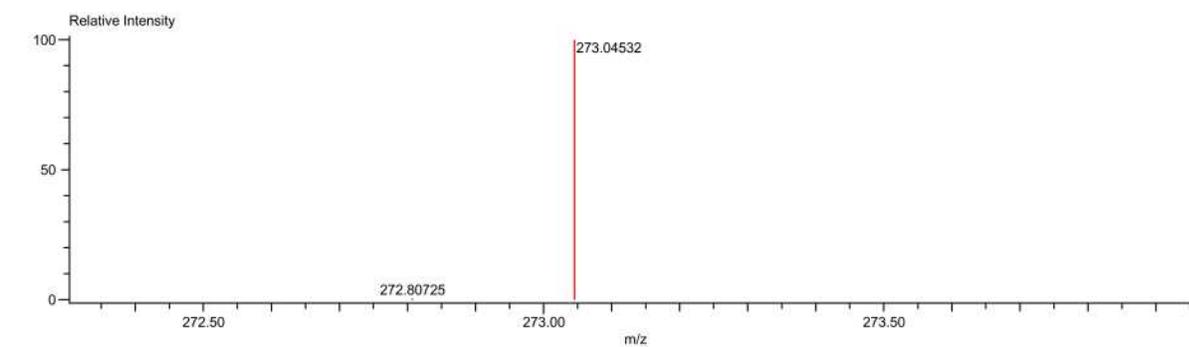
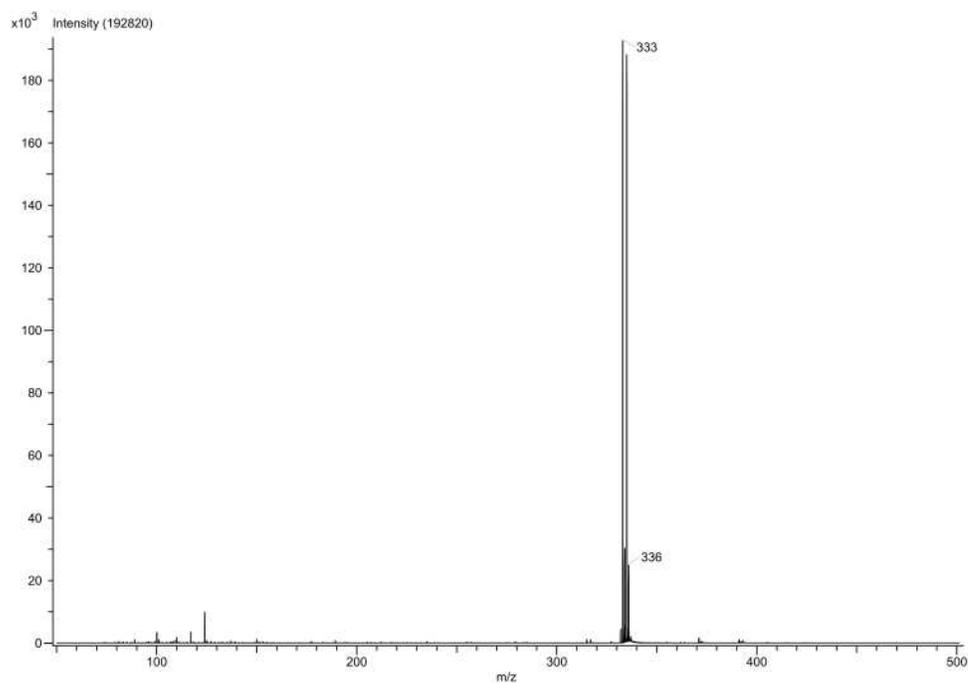


Figura 6.12: Espectro de masas por DART^+ para **2F** con $\text{MH}^+ = 273 \text{ m/z}$.



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
273.04532	115938.00	273.04511	0.21	0.75	$^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_6^{19}\text{F}_5^{14}\text{N}_2$	8.5

Figura 6.13: Espectro de masas de alta resolución por DART^+ para **2F**.Figura 6.14: Espectro de masas por DART^+ para **3Br** con $\text{MH}^+ = 333 \text{ m/z}$.

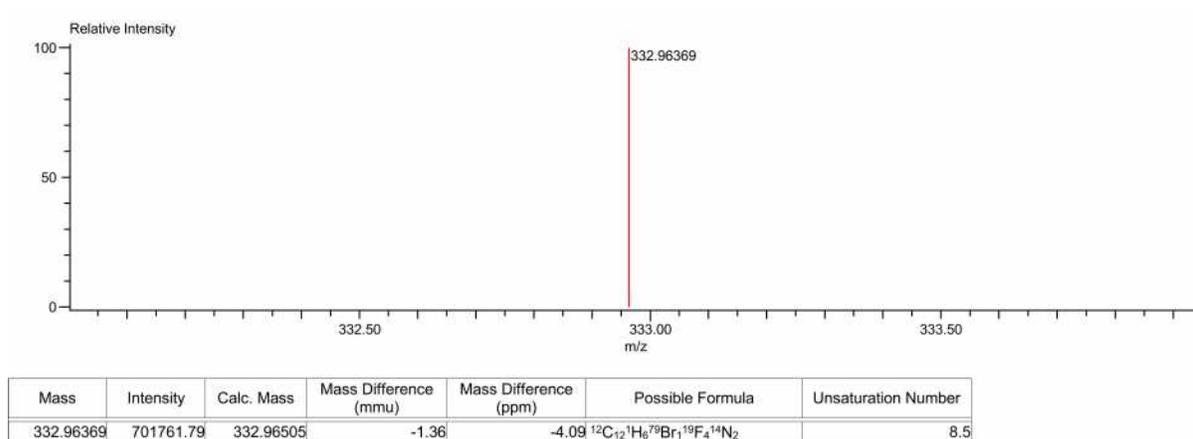


Figura 6.15: Espectro de masas de alta resolución por DART^+ para **3Br**.

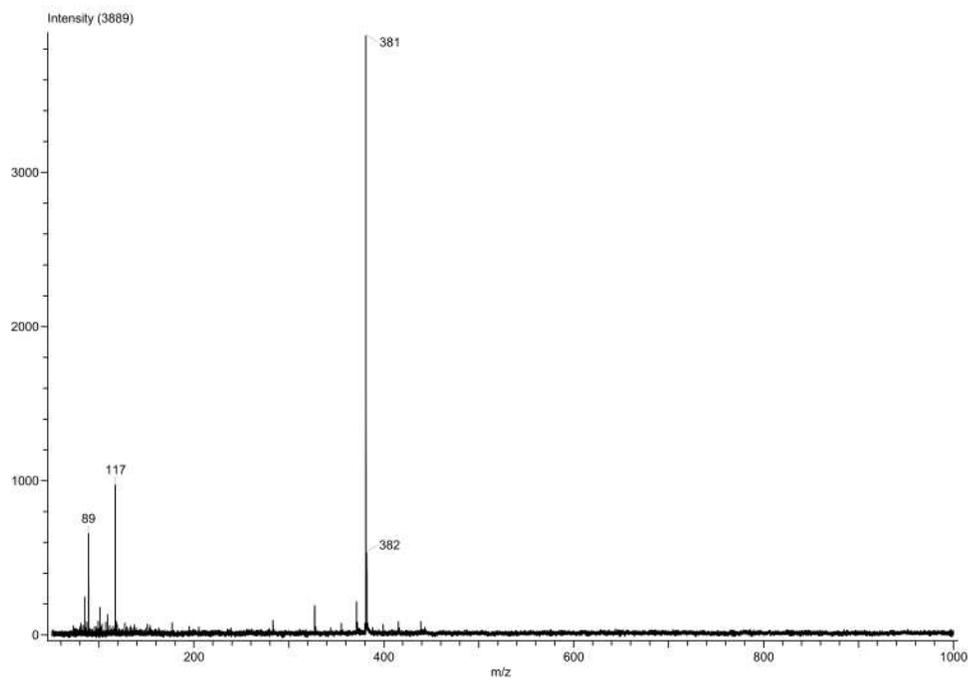


Figura 6.16: Espectro de masas por DART^+ para **4I** con $\text{MH}^+ = 381$ m/z.

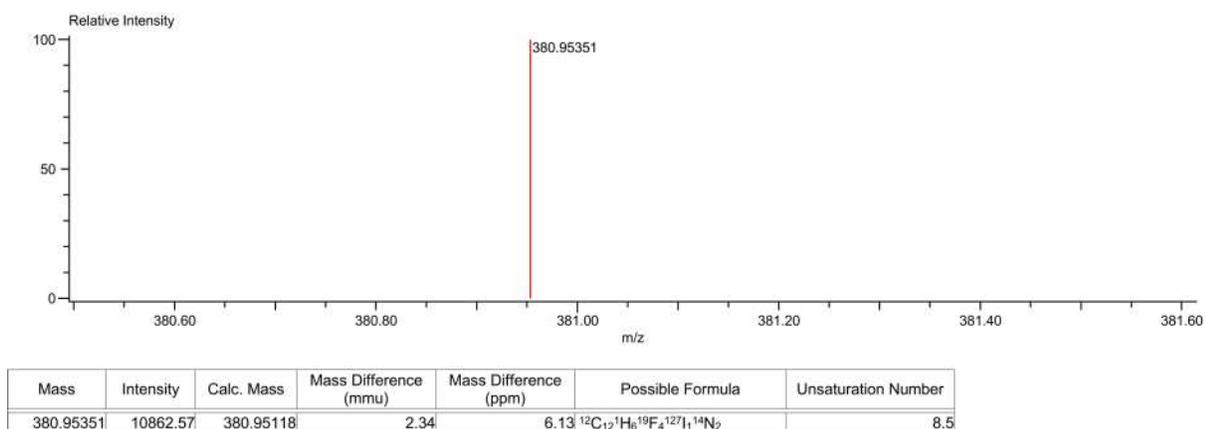


Figura 6.17: Espectro de masas de alta resolución por DART^+ para **4I**.

6.4.2. Cocristales

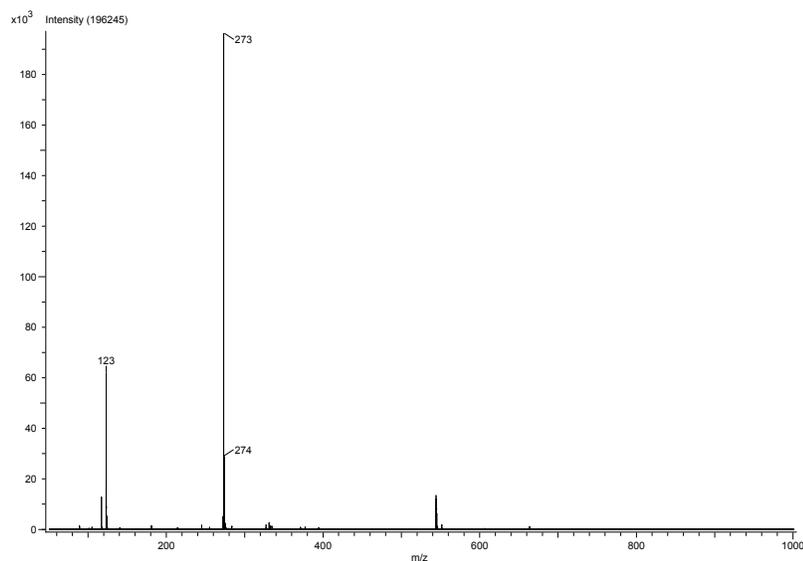


Figura 6.18: Espectro de masas por DART^+ para el cocrystal con **2F** y el ácido benzoico, con $\text{MH}^+=273$ para **2F** m/z y $\text{MH}^+=123$ m/z para el ácido benzoico.

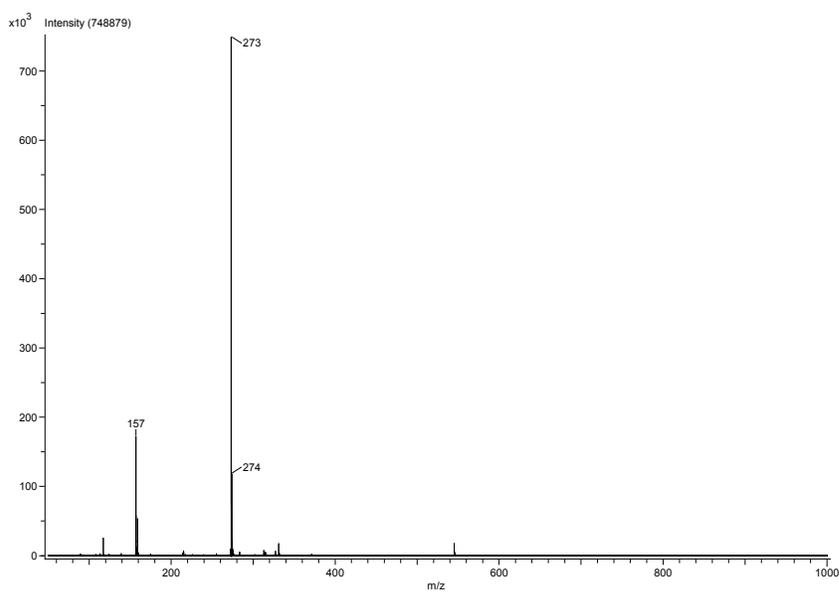


Figura 6.19: Espectro de masas por $DART^+$ para el cocrystal con 2F y el ácido *p*-clorobenzoico, con $MH^+=273$ para 2F y $MH^+=157$ m/z para el ácido *p*-clorobenzoico.

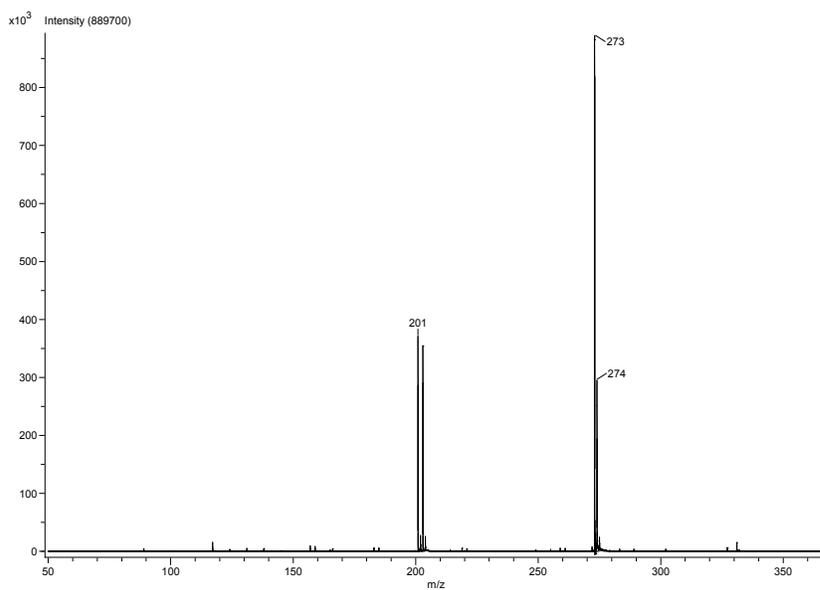


Figura 6.20: Espectro de masas por $DART^+$ para el cocrystal con 2F y el ácido *p*-bromobenzoico, con $MH^+=273$ para 2F y $MH^+=201$ m/z para el ácido *p*-bromobenzoico.

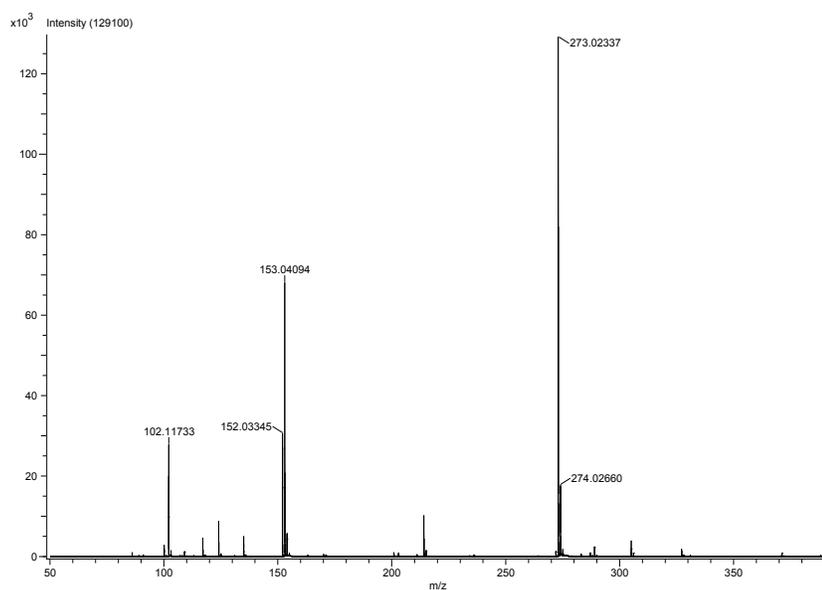


Figura 6.21: Espectro de masas por $DART^+$ para el cocrystal con **2F** y el ácido *p*-metoxibenzoico, con $MH^+=273$ para **2F** y $MH^+=153$ m/z para el ácido *p*-metoxibenzoico.

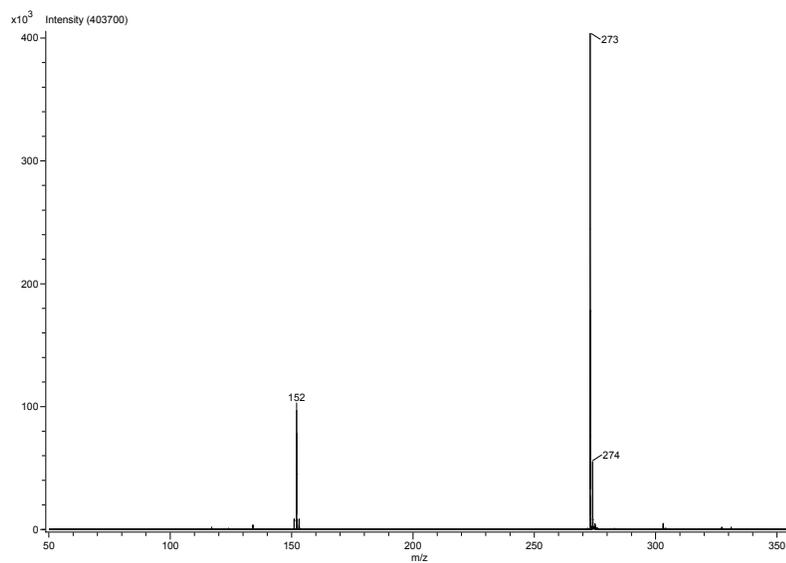


Figura 6.22: Espectro de masas por $DART^+$ para el cocrystal con **2F** y el ácido *p*-dimetilaminobenzoico, con $MH^+=273$ para **2F** y $MH^+=152$ m/z para el ácido *p*-dimetilaminobenzoico.

6.5. Espectros de RMN

Tabla 6.3: RMN de ^1H y ^{19}F (ppm) para **1H**, **2F**, **3Br** y **4I**.

	H1,H5	H6	H2,H4	H10	F8,12	F9,11	F10
1H	8.82	8.63	7.79	6.94	-152.92	-139.23	
2F	8.82	8.65	7.78		-158.29	-152.255	-162.445
3Br	8.83	8.65	7.79		-151.095	-133.575	

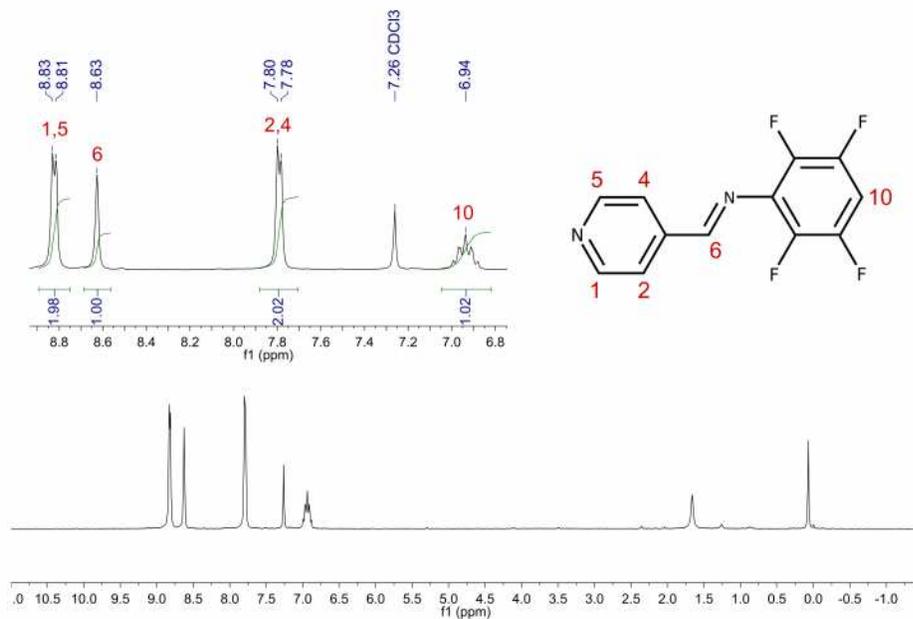
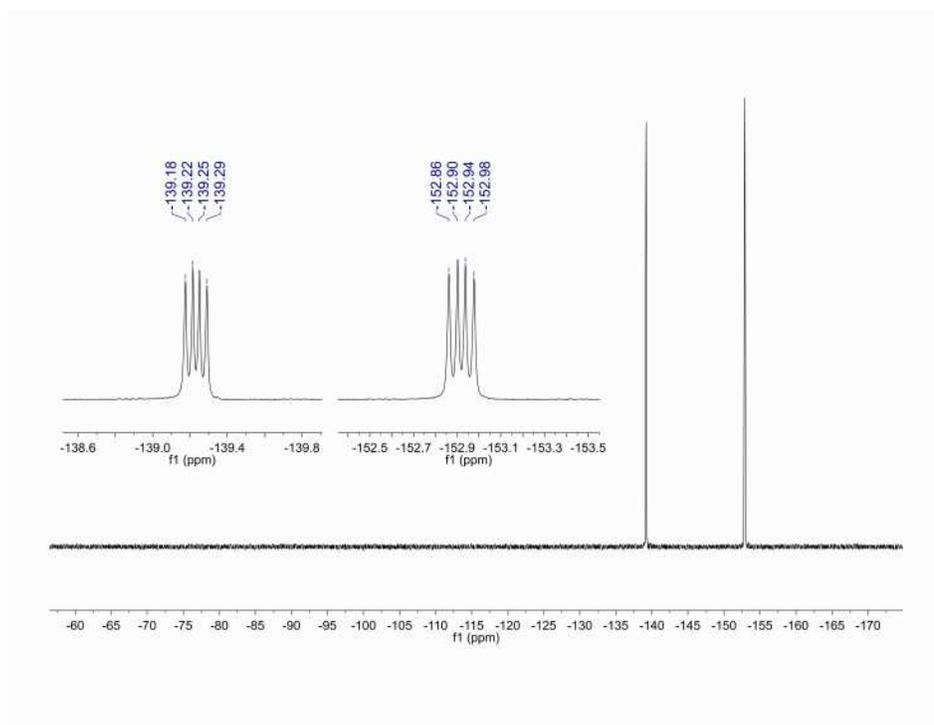
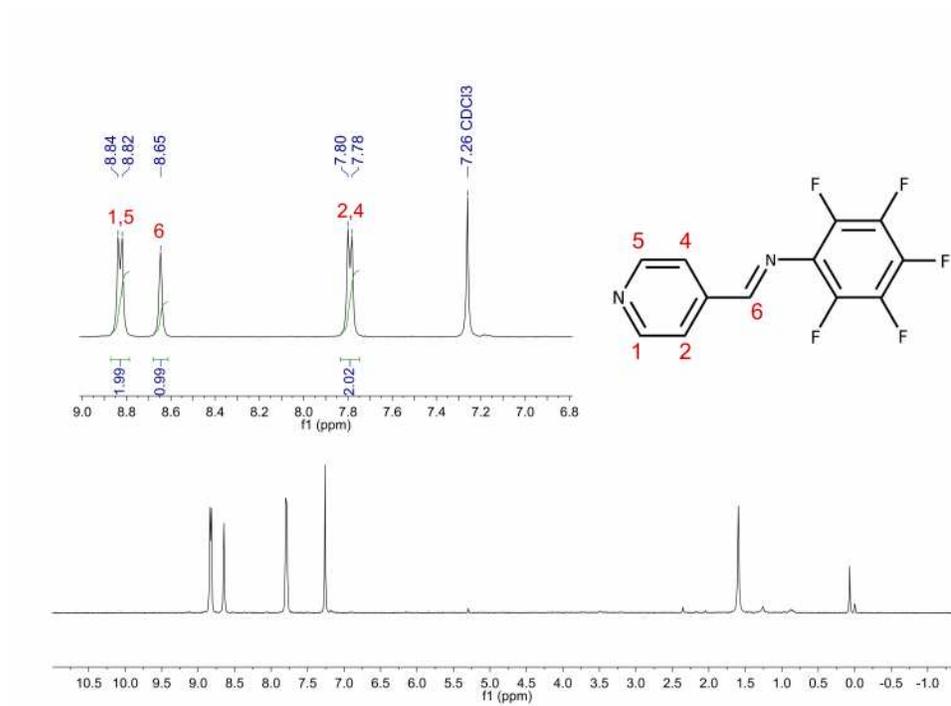


Figura 6.23: Espectro de RMN de ^1H para **1H**.

Figura 6.24: Espectro de RMN de ^{19}F para 1H.Figura 6.25: Espectro de RMN de ^1H para 2F.

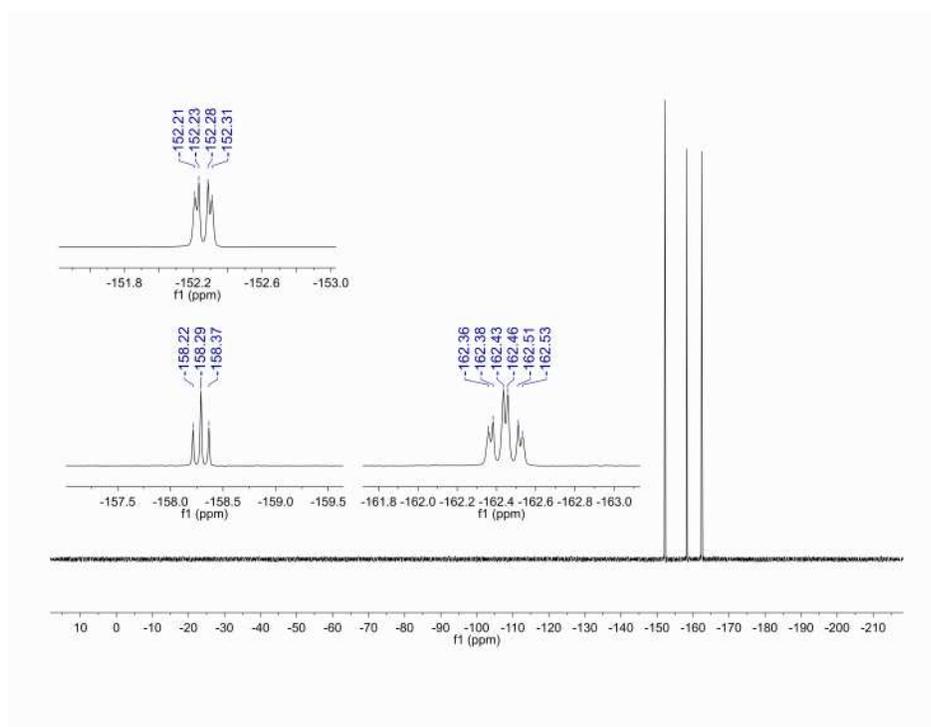


Figura 6.26: Espectro de RMN de ^{19}F para 2F.

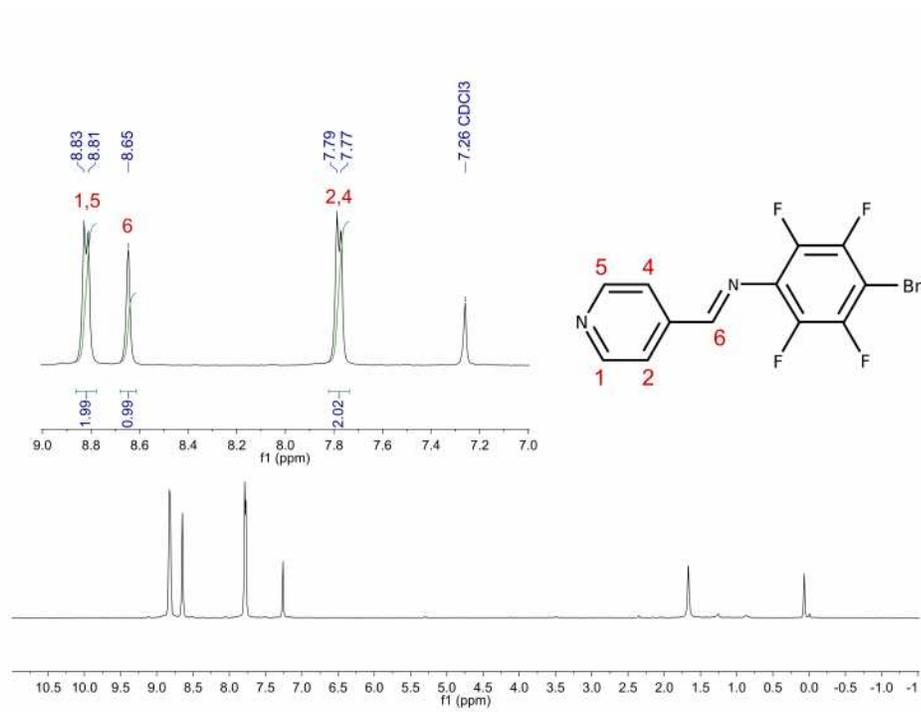
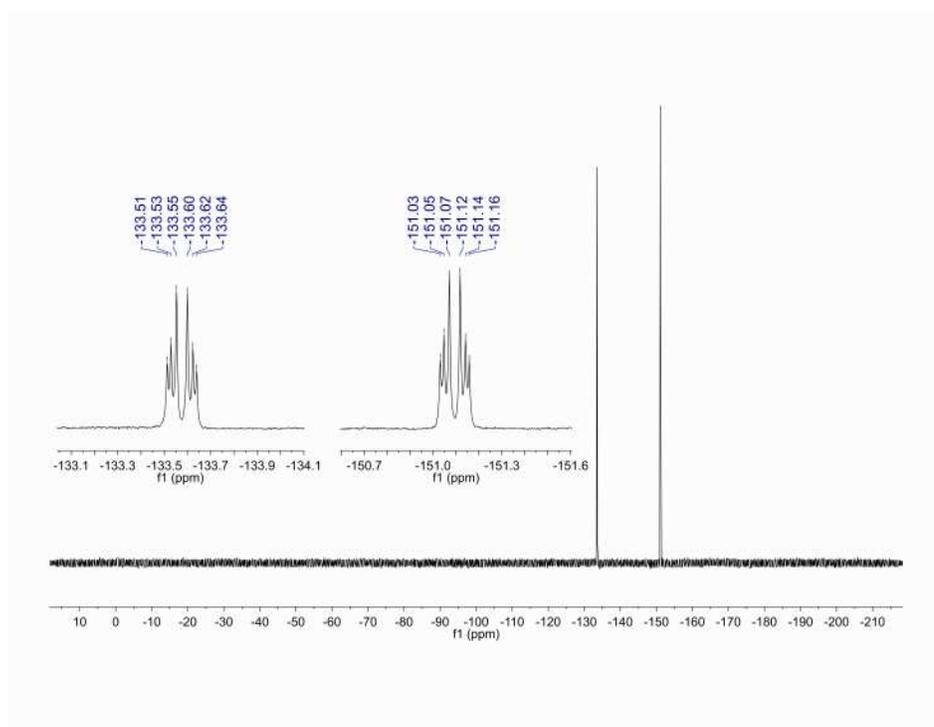


Figura 6.27: Espectro de RMN de ^1H para 3Br.

Figura 6.28: Espectro de RMN de ^{19}F para **3Br**.

Imine-Benzoic Acid Cocrystals as a Tool to Study Intermolecular Interactions in Schiff Bases

Everardo Jaime-Adán, Juan Manuel Germán-Acacio, Rubén A. Toscano, Simón Hernández-Ortega, and Jesús Valdés-Martínez*

Cite This: *Cryst. Growth Des.* 2020, 20, 2240–2250

Read Online

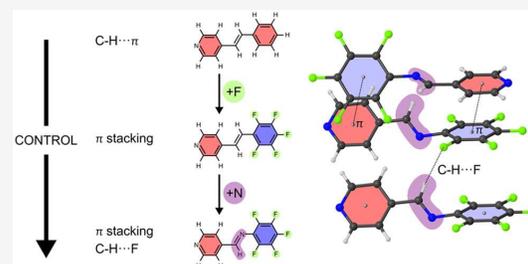
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: Through experimental and computational studies we were able to prove that the hydrogen atom of the imine group forms structurally relevant C–H...F hydrogen bonds and that the fluorine atoms in the benzene ring of the molecule promote the $\pi\cdots\pi$ stacking interactions of the molecules, making this late interaction the primary tool to organize the molecules in the crystal. To extend the boundaries of single-crystal structural studies, we synthesized crystals of perfluorophenyl-4-pyridinylmethanimine (**1**) and cocrystals with diverse benzoic acids. We selected **1** because it is a small molecule that can form π interactions and hydrogen and halogen bonds without any steric interference among them.



INTRODUCTION

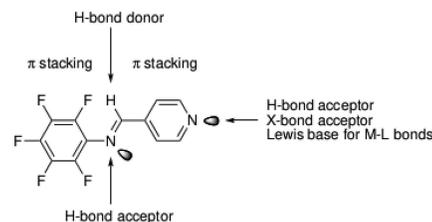
The design and synthesis of functional solid-state materials depend on understanding how intermolecular interactions and geometric factors control the organization of molecules in the crystal. Although there have been significant advances, we still do not have the required understanding of these weak interactions.^{1–3} One of the limitations in the study of these interactions in the solid state is that, for a specific solid, we count only with one crystal structure (except in those cases where polymorphs are present). One way to overcome this problem is by using cocrystals. In this case, other molecules and intermolecular interactions will be competing to stabilize the crystal structure, allowing a better insight into their relative importance.^{4,5}

While studying the intermolecular interactions of small molecules that have the possibility of presenting different intermolecular interactions—hydrogen bonds (HBs), halogen bonds (XBs), and interactions between aromatic rings ($\pi\cdots\pi$ and C–H... π)—we found that the structure of perfluorophenyl-4-pyridinylmethanimine (**1**) presents an unanticipated N=C–H...F interaction. It was unexpected and exciting because, although there have been many studies of organic, coordination, and supramolecular chemistry of Schiff bases and their applications, there have been no systematic studies, as far as the authors know, of Schiff bases as HB donors–acceptors.^{6–11} Also attracting our attention was the fact that, although C–H...F interactions are not frequent,¹² whether structurally relevant or not, they are present in this molecule; thereby, we can use **1** to study their structural relevance.

We decided to investigate the intermolecular interactions of **1** through the study of the structure of cocrystals formed by **1** with

benzoic acids. As a working hypothesis, we considered that the presence of F atoms would increase the acidity of the imine H atom, favoring its participation in HBs and that the F atoms will favor the formation of $\pi\cdots\pi$ stacking interactions instead of the C–H... π interactions observed in its nonhalogenated analogue.^{13–15} To evaluate the importance of the F atoms and the imine group, we compare the structures obtained with structurally similar compounds, either without fluorine (*N*-benzylidene-pyridin-4-amine) or without an imine group (4-styrylpyridine). The selected molecule, **1**, is an excellent candidate for the proposed studies; it is small (favoring structurally relevant HBs with F atoms according to Gavezzotti's study), and it has the capacity of forming $\pi\cdots\pi$ stacking interactions (Scheme 1).¹²

Scheme 1. Possible Sites for Intermolecular Interactions in **1**



Received: October 14, 2019

Revised: February 14, 2020

Published: February 18, 2020

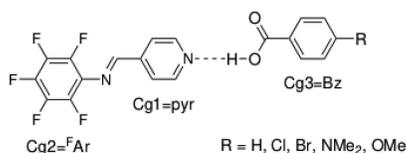
Crystal Growth & Design

pubs.acs.org/crystal

Article

In this paper we present the crystal and molecular structures of (*E*)-perfluorophenyl-4-pyridinylmethanimine (**1**), (*E*)-perfluorophenyl-4-pyridinylmethanimine:benzoic acid (**1-Bz**), (*E*)-perfluorophenyl-4-pyridinylmethanimine:4-chlorobenzoic acid (**1-ClBz**), (*E*)-perfluorophenyl-4-pyridinylmethanimine:4-bromobenzoic acid (**1-BrBz**), (*E*)-perfluorophenyl-4-pyridinylmethanimine:4-(dimethylamino)benzoic acid (**1-DMeNBz**), and (*E*)-perfluorophenyl-4-pyridinylmethanimine:4-methoxybenzoic acid (**1-MeOBz**) (Scheme 2). We use computational

Scheme 2. General Structure of Cocrystals



studies to confirm the presence of intermolecular interactions determined by geometric parameters (bond lengths and angles) and evaluate the relative strengths of these interactions in the crystal structures studied.

EXPERIMENTAL SECTION

All solvents, starting materials, and carboxylic acids were purchased from commercial sources and used without further purification. Infrared data were collected using a Nicolet 380 FT-IR instrument. Melting points (uncorrected) were determined using a Fischer-Johns Mel-Temp melting point apparatus.

Synthesis. (*E*)-*N*-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl)-1-(4-pyridinyl)-methanimine (**1**). 4-Pyridinecarboxaldehyde (176 μ L/1.64 mmol) was placed in a 100 mL round-bottomed flask and dissolved in the necessary amount of toluene, and then 4.0 mL of glacial acetic acid was added; 300 mg (1.64 mmol) of pentafluoroaniline dissolved in toluene was added dropwise to the resulting solution. The mixture was stirred and refluxed for 24 h; the water that formed during the reaction was eliminated with a Dean–Stark trap. The solvent was taken off under vacuum, and the solid was purified with a chromatography column (hexane/ethyl acetate, 80/20) to afford **1** as a white powder (227 mg, yield 51%). Crystals suitable for X-ray crystallography were grown by slow evaporation of a toluene solution. Mp: 96–99 °C. Mass spectrum (DART, *m/z*): calc. (C₁₂H₆F₅N₂) 273.04511, found 273.04532. NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): ¹H, δ 8.82 (dd, 2H, *J* = 5.5 Hz), 8.65 (s, 1H), 7.78 (dd, 2H, *J* = 5.5 Hz); ¹⁹F, δ -152.26 (dd, *J* = 22.0 Hz, *J* = 7.2 Hz), -158.29 (dd, *J* = 21.5 Hz), -162.45 (td, *J* = 21.5 Hz, *J* = 7.2 Hz). IR (ATR, cm⁻¹): 2958, 2927 (C–H); 1628 (N=C); 1497.

General Synthesis of Cocrystals. Equimolecular amounts of **1** and the corresponding benzoic acid were heated in a 4 mL vial with a heating gun until the solids melted and then left to cool to room temperature. Compounds were recrystallized in toluene to obtain crystals for single-crystal X-ray studies.

(*E*)-*N*-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl)-1-(4-pyridinyl)methanimine:benzoic acid (**1-Bz**): 50 mg (0.18 mmol) of **1** with 22 mg (0.18 mmol) of benzoic acid (Bz). Mp: 124–128 °C.

(*E*)-*N*-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl)-1-(4-pyridinyl)methanimine:4-chlorobenzoic acid (**1-ClBz**): 50 mg (0.18 mmol) of **1** with 29 mg (0.18 mmol) of 4-chlorobenzoic acid (ClBz). No reliable melting point.

(*E*)-*N*-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl)-1-(4-pyridinyl)methanimine:4-bromobenzoic acid (**1-BrBz**): 50 mg (0.18 mmol) of **1** with 37 mg (0.18 mmol) of 4-bromobenzoic acid (BrBz). No reliable melting point.

(*E*)-*N*-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl)-1-(4-pyridinyl)methanimine:4-(dimethylamino)benzoic acid (**1-DMeNBz**): 50 mg (0.18 mmol) of **1** with 30 mg (0.18 mmol) of 4-(dimethylamino)benzoic acid (DMeNBz). Mp: 140–144 °C.

(*E*)-*N*-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-1-(4-pyridinyl)methanimine:4-methoxybenzoic acid. **1-MeOBz**. 50 mg (0.18 mmol) of **1** with 28 mg (0.18 mmol) of 4-methoxybenzoic acid (MeOBz). No reliable melting point.

Table 1. Crystal Data and Collection and Refinement Data for **1 and Its Cocrystals**

	1	1-Bz	1-ClBz
chem formula	C ₁₂ H ₆ F ₅ N ₂	C ₁₂ H ₆ F ₅ N ₂ ·C ₇ H ₅ O ₂	C ₁₂ H ₆ F ₅ N ₂ ·C ₇ H ₄ ClO ₂
<i>M_r</i>	272.18	394.30	428.74
cryst syst, space group	monoclinic, P2 ₁ /c	triclinic, P $\bar{1}$	triclinic, P $\bar{1}$
temp (K)	298	304	304
<i>a</i> (Å)	6.011(1)	6.4880(6)	6.5813 (2)
<i>b</i> (Å)	7.544(2)	7.4292(6)	10.6727(4)
<i>c</i> (Å)	23.815(5)	18.165(2)	13.9402(5)
α (deg)	90	90.621(3)	104.232(1)
β (deg)	94.282(3)	99.384(3)	102.392(1)
γ (deg)	90	97.494(3)	102.519(1)
<i>V</i> (Å ³)	1076.8(4)	856.0(1)	888.64(5)
<i>Z</i>	4	2	2
<i>D</i> _{calc} (g cm ⁻³)	1.679	1.530	1.602
μ (mm ⁻¹)	0.16	0.14	0.28
no. of measd rflns	8445	12335	14371
no. of obsd (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)) rflns	1376	2351	2515
<i>R</i> _{int}	0.034	0.021	0.026
<i>R</i> [<i>F</i> ² 2 σ (<i>F</i> ²)]	0.040	0.055	0.040
<i>R</i> _w (<i>F</i> ²)	0.108	0.129	0.095
<i>S</i>	1.02	1.17	1.10
no. of rflns/params	1984/175	3105/259	3228/268
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.14, -0.24	0.14, -0.16	0.19, -0.19
	1-BrBz	1-MeOBz	1-DMeNBz
chem formula	C ₁₂ H ₆ F ₅ N ₂ ·C ₇ H ₄ BrO ₂	C ₁₂ H ₆ F ₅ N ₂ ·C ₈ H ₈ O ₃	C ₁₂ H ₆ F ₅ N ₂ ·C ₉ H ₁₁ NO ₂
<i>M_r</i>	473.20	424.32	437.37
cryst syst, space group	triclinic, P $\bar{1}$	triclinic, P $\bar{1}$	triclinic, P $\bar{1}$
temp (K)	304	298	298
<i>a</i> (Å)	6.608(2)	6.675(3)	6.294(3)
<i>b</i> (Å)	7.473(2)	7.350(2)	10.975(3)
<i>c</i> (Å)	18.751(5)	18.675(6)	15.207(6)
α (deg)	87.160 (9)	89.26(3)	69.77(2)
β (deg)	84.623(9)	86.56(3)	85.07(3)
γ (deg)	83.380(9)	85.46(3)	78.73(3)
<i>V</i> (Å ³)	915.0(4)	911.5(5)	966.4(6)
<i>Z</i>	2	2	2
<i>D</i> _{calc} (g cm ⁻³)	1.717	1.546	1.503
μ (mm ⁻¹)	2.31	0.14	0.13
no. of measd rflns	13435	14307	15767
no. of obsd (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)) rflns	2520	1954	1707
<i>R</i> _{int}	0.023	0.044	0.056
<i>R</i> [<i>F</i> ² 2 σ (<i>F</i> ²)]	0.045	0.066	0.072
<i>R</i> _w (<i>F</i> ²)	0.117	0.123	0.156
<i>S</i>	1.05	1.14	1.05
no. of rflns/params	3340/268	3378/278	3560/288
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.63, -0.72	0.15, -0.19	0.19, -0.18

X-ray Crystallography. Single crystals, obtained upon recrystallization, were mounted on the top of a glass fiber using epoxy resin. Crystallographic data were collected using monochromatic Mo *K* α (λ = 0.71073 Å) radiation at 293(2) K: for **1** on a Bruker Smart Apex CCD 01–670 diffractometer and for **1-ClBz**, **1-BrBz**, **1-DMeNBz** and **1-MeOBz** on a Bruker D8 Venture 208039-01 κ -geometry diffractometer. Data were collected and refined using SMART V 5.625¹⁶ and reduced with SAINT V 7.34A.¹⁷ Structures were solved by direct methods using SHELXT 2018/2¹⁸ and refined against *F*² by full-matrix least squares with SHELXL-2018/3.¹⁹ All atoms, except hydrogen, were located in a difference electron density map and refined anisotropically.

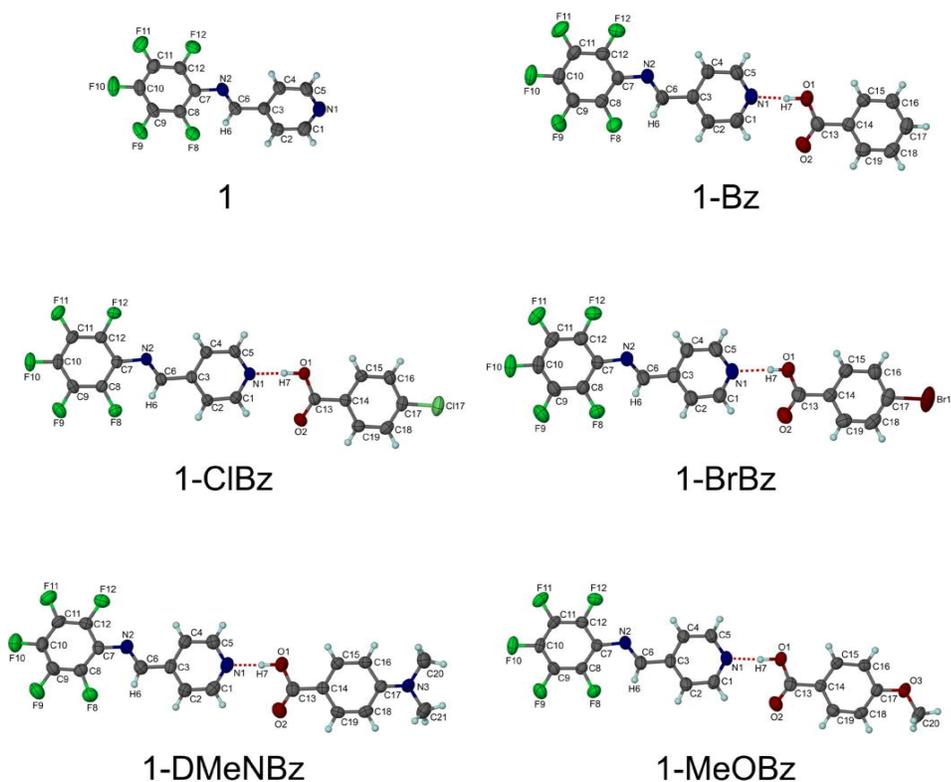


Figure 1. Asymmetric units of **1** and **1-Bz**, **1-ClBz**, **1-BrBz**, **1-DMeNBz**, and **1-MeOBz** with scheme numbering. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and hydrogen atoms at an arbitrary size.

Table 2. Angle (deg) between Planes in **1** and Its Cocrystals

compound	F_{Ar} py (deg)	Py Bz (deg)	F_{Ar} Bz (deg)
1	49.7(1)		
1-Bz	20.0(2)	7.3(2)	14.1(2)
1-ClBz	24.5(1)	10.2(1)	16.0(1)
1-BrBz	19.9(2)	14.1(2)	7.3(2)
1-DMeNBz	6.7(2)	2.8(2)	9.4(2)
1-MeOBz	22.1(2)	19.0(1)	5.3(1)

Hydrogen atoms were included at geometrically idealized positions and refined with the riding model. Hydrogen atoms associated with the imine nitrogen were found from the Fourier difference map and were given an isotropic displacement of $1.2U_{eq}$ of the parent atom. The OH hydrogens were given an isotropic displacement of $1.5U_{eq}$ of the parent atom. Table 1 provides crystallographic details. Selected bond lengths and bond angles are given in Table 3. Geometric calculations were done with Platon²⁰ and figures with X-seed.²¹

Computational Studies. The characterization of the intermolecular interactions found in the crystal networks was carried out with

Table 3. Bond Distances (Å) and Angles (deg) in **1** and Its Cocrystals

	1	1-Bz	1-ClBz	1-BrBz	1-DMeNBz	1-MeOBz
C6–N2	1.260(3)	1.249(3)	1.261(2)	1.253(4)	1.236(6)	1.258(4)
C7–N2	1.407(2)	1.409(2)	1.407(2)	1.410(4)	1.403(4)	1.408(3)
C13–O1		1.315(3)	1.317(3)	1.307(4)	1.323(5)	1.320(4)
C13–O2		1.205(3)	1.208(2)	1.200(4)	1.208(4)	1.203(4)
C6–N2–C7	119.2(2)	120.9(2)	120.4(2)	121.0(3)	123.9(3)	120.7(2)
N2–C6–C3	121.6(2)	122.4(2)	121.9(2)	122.3(3)	123.8(4)	122.0(3)
C4–C3–C6	122.3(2)	122.2(2)	122.5(2)	122.4(3)	121.1(3)	122.3(3)
O1–C13–O2		123.3(2)	123.2(2)	123.5(3)	122.6(3)	122.7(3)
C14–C13–O2		123.6(2)	122.9(2)	122.6(3)	124.3(3)	123.5(3)
C6–N2–C7–C8	−51.2(3)	28.8(3)	−32.2(3)	31.6(5)	7.8(6)	32.8(4)
C4–C3–C6–N2	−0.6(3)	11.4(4)	5.7(3)	−10.6(5)	−1.0(6)	−9.0(5)
N2–C7–C8–F8		1.9(3)	−1.3(3)	−1.4(5)	0.0(5)	−2.6(4)
O1–C13–C14–C15		−4.7(4)	−1.3(3)	8.1(4)	−1.7(4)	10.3(4)
O2–C13–C14–C19		−6.2(3)	−2.8(3)	−172.3(3)	−1.8(5)	9.8(4)

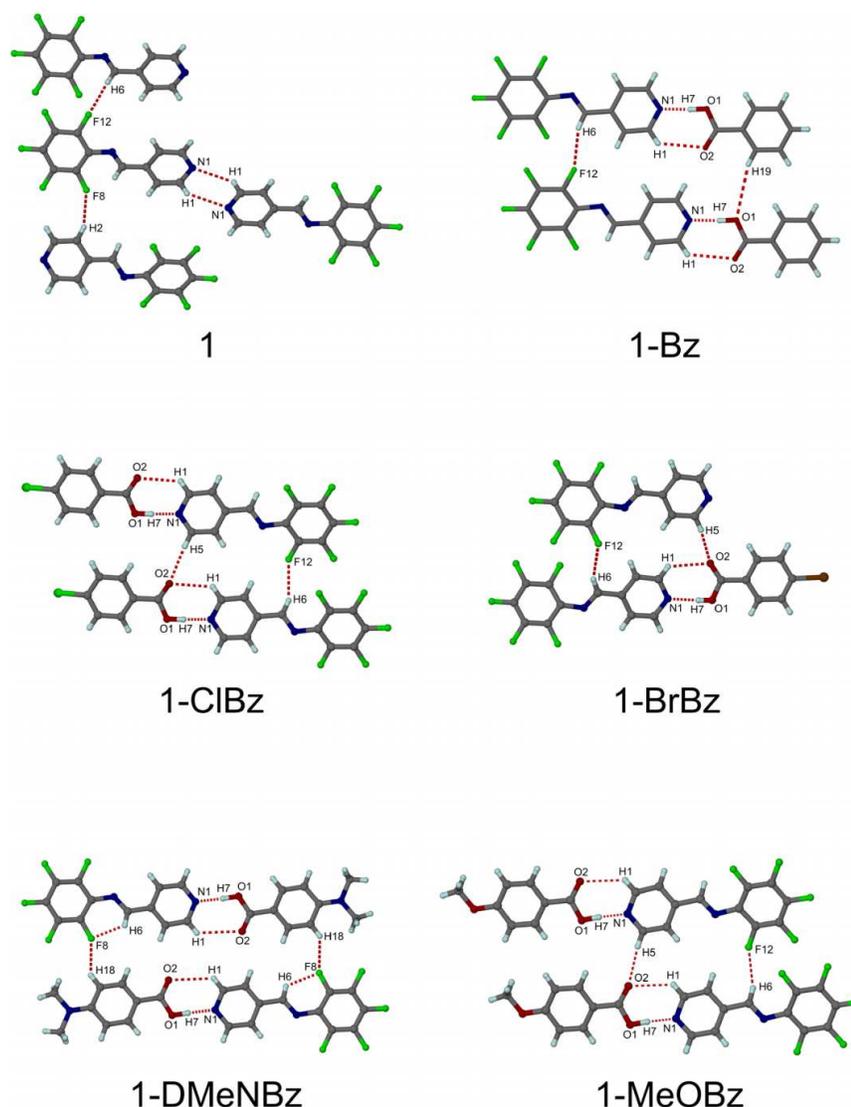


Figure 2. Hydrogen bonding observed in 1 and its cocrystals.

CrystalExplorer;²² Hirshfield surfaces were mapped with d_{norm} (normalized contact distance) as well as fingerprints, shape index, and energy frameworks (using Tonto).^{23–25} Force field intermolecular energy calculations were done using the UNI intermolecular potential parameters included in the CSD-Materials module of the Mercury program.²⁶

To confirm our findings, we did calculations with the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) implemented in the AIMAll program.²⁷ Results are submitted in the Supporting Information.

RESULTS

The IR spectra for the cocrystals show broad bands around 1950 and 2450 cm^{-1} . These bands indicate intermolecular O–H...N(py) interactions. The IR spectra also present a band near 1700 cm^{-1} and a weak stretch near 1275 cm^{-1} as expected for

the carboxylic acid. These results are in agreement with the formation of cocrystals instead of molecular salts.²⁸ Comparative spectra of the molecules and their cocrystals are submitted as Supporting Information.

In all of the crystal structures molecule 1 is present as the *E* isomer. All cocrystals contain one molecule of 1 and one carboxylic acid in the asymmetric unit (Figure 1). In all of them there is an angle in 1 between the perfluorinated ring (^FAr) and the pyridine ring (py) (Table 2). Crystals 1-Bz, 1-BrBz and 1-DMeNBz are isostructural²⁹ with a unit-cell similarity index ≈ 0 .³⁰

The presence in all the cocrystals of one single and one double CO bond in the benzoic acids (see Table 3) indicates that the molecules are carboxylic acids and not carboxylates, in agreement with the IR results.

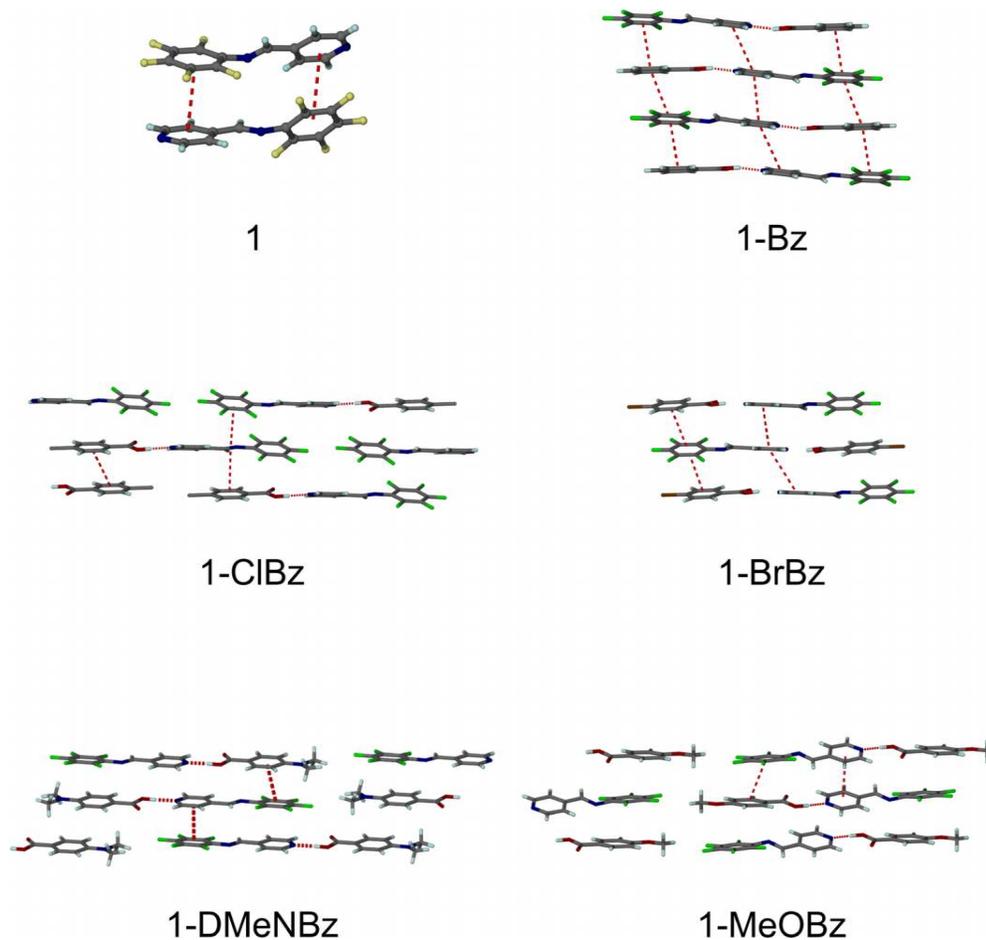


Figure 3. Aromatic ring interactions in 1 and its cocrystals.

Table 4. Hydrogen Bonds in 1 and Its Cocrystals

D–H...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D–H...A (deg)	symm code
1					
C6–H6...F12	0.94(2)	2.47(2)	3.402(2)	168(2)	$x + 1, y, z$
C2–H2...F8	0.93	2.64	3.482(2)	150.9	$-x + 1, y - 1/2, -z + 1/2$
1-Bz					
O1–H7...N1	0.95(3)	1.71(3)	2.652(2)	169(3)	$-x + 2, -y + 2, -z + 1$
C5–H5...O2	0.93	2.55	3.446(3)	161.7	$-x + 1, -y + 2, -z + 1$
C6–H6...F8	0.97(3)	2.23(2)	2.777(3)	115(2)	
C6–H6...F12	0.97(3)	2.49(3)	3.410(3)	160(2)	$x + 1, y, z$
1-ClBz					
O1–H7...N1	0.97(2)	1.69(2)	2.654(2)	178(2)	$x - 1, y - 1, z$
C1–H1...O2	0.93	2.61	3.259(2)	127.3	$x + 1, y + 1, z$
C5–H5...O2	0.93	2.44	3.360(2)	170.4	$x, y + 1, z$
C6–H6...F8	0.94(2)	2.35(2)	2.829(2)	111 (1)	
C6–H6...F12	0.94(2)	2.52(2)	3.420(2)	159(2)	$x + 1, y, z$
1-BrBz					
O1–H7...N1	0.83(4)	1.84(4)	2.663(3)	172(4)	$-x, -y + 1, -z + 1$
C1–H1...O2	0.93	2.57	3.237(4)	128.9	$-x, -y + 1, -z + 1$
C5–H5...O2	0.93	2.40	3.305(4)	164.1	$-x + 1, -y + 1, -z + 1$
C6–H6...F8	0.94(3)	2.27(3)	2.793(4)	114(3)	
C6–H6...F12	0.94(3)	2.56(4)	3.434(4)	156(3)	$x - 1, y, z$

Table 4. continued

D–H...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D–H...A (deg)	symm code
1-BrBz					
C18–H18...F8	0.93	2.43	3.222(4)	142.7	$x, y - 1, z$
1-DMeNBz					
O1–H7...N1	0.98(4)	1.69(4)	2.677(3)	178(4)	$x, y - 1, z$
C6–H6...F8	0.88(3)	2.20(3)	2.788(4)	124(3)	
C18–H18...F8	0.93	2.52	3.201(4)	130.1	$-x + 2, -y, -z + 1$
C21–H21A...F10	0.96	2.50	3.252(4)	135.7	$x + 1, y + 1, z - 1$
C21–H21C...F9	0.96	2.64	3.421(4)	138.8	$-x + 2, -y, -z + 1$
1-MeOBz					
O1–H7...N1	1.01(3)	1.67(3)	2.671(3)	175(3)	$-x, -y + 1, -z + 1$
C1–H1...O2	0.93	2.57	3.241(4)	129.5	$-x, -y + 1, -z + 1$
C5–H5...O2	0.93	2.40	3.310(4)	166.8	$-x + 1, -y + 1, -z + 1$
C6–H6...F8	0.94(3)	2.33(3)	2.795(3)	110(2)	
C6–H6...F12	0.94(3)	2.58(3)	3.469(4)	159(2)	$x - 1, y, z$
C18–H18...F8	0.93	2.53	3.361(3)	148.6	$x + 1, y, z$
C20–H20A...F10	0.96	2.59	3.216(4)	123.4	$-x + 2, -y, -z$

In all the crystal structures the pyridine nitrogen atom acts as a hydrogen bond acceptor. In **1** the pyridine nitrogen atom acts as a weak C–H...N acceptor and in all the cocrystals it acts as an acceptor in the expected O–H...N interactions. A weak C1–H1...O2 interaction strengthens the latter, forming a $R_2^2(7)$ motif. The O2 atom of the carboxylic acid also participates in an intermolecular C5–H5...O interaction.

The imine H atom forms an intermolecular C–H...F interaction in **1** and all its cocrystals. Additionally, in the cocrystals there is an intramolecular C–H...F interaction with the fluorine F8 atom of the ^FAr ring (Figure 2).

The C–H...F and C–H...O HBs together form a $R_3^3(19)$ ring on both sides of the molecules; this ring extends the structures into a 1D tape (Figure 2 and Figure 1S in the Supporting Information).

Interactions between the aromatic rings are present in all the compounds (Figure 3 and Table 5). Molecule **1** presents a ^FAr...py interaction, and this is also observed in **1-DMeNBz**, **1-Bz**, **1-BrBz**, **1-DMeNBz**, and **1-MeOBz** exhibit π – π interactions between ^FAr and the corresponding benzoic acid. There is a different pattern in **1-ClBz**, where a π – π stacking between ^FAr and the imine C=N double bond is observed instead of the interactions between rings of **1**.

Computational Studies. We used CrystalExplorer to generate Hirshfeld surfaces and map parameters over them to analyze the intermolecular interactions.³¹ We used normalized contact distances and fingerprints to identify the intermolecular interactions and compared them with those suggested by the geometric analysis. The normalized contact distance (d_{norm}) is a sum of the distance from the Hirshfeld surface to the nearest atom interior to the surface (d_i) and the distance from the surface to the nearest atom exterior to the surface (d_e), both normalized by the van der Waals (vdW) radii of the atom involved. Contacts shorter than the vdW radii appear as red spots on the surface. 2D fingerprints summarize the complex information contained in a molecular crystal structure into a single, unique full-color plot, and they provide a visual summary of the frequency of each combination of d_e and d_i across the surface of a molecule. In **1** the d_{norm} surface shows the proposed C–H...F interaction but not the C–H...N HBs. Nevertheless, the fingerprint shows peaks for each one of the proposed HBs (Figure 4). Images for the rest of the molecules are given in the Supporting Information.

Table 5. Interactions between Aromatic Rings^a

Cg(I) → Cg(J)	Cg–Cg (Å)	α (deg)	symm code
1			
Cg(1) → Cg(2)	3.896(1)	4.6(1)	$-x, -1/2 + y, 1/2 - z$
Cg(1) → Cg(2)	3.837(1)	4.6(1)	$-x, 1/2 + y, 1/2 - z$
1-Bz			
Cg1 → Cg1	3.697(1)	0	$1 - x, 1 - y, 1 - z$
Cg2 → Cg3	3.684(1)	7.9(1)	$1 + x, y, z$
Cg2 → Cg3	3.790(1)	7.9(1)	$1 + x, 1 + y, z$
1-ClBz			
Cg3 → Cg3	3.9323(12)	0	$2 - x, -y, 1 - z$
C6–N2...Cg2	3.52		
C6–N2...Cg3	3.57		
1-BrBz			
Cg1 → Cg1	3.707(2)	0	$1 - x, 1 - y, 1 - z$
Cg2 → Cg3	3.742(2)	7.3(2)	$1 - x, 1 - y, 1 - z$
Cg2 → Cg3	3.733(2)	7.3(2)	$1 - x, 2 - y, 1 - z$
1-DMeNBz			
Cg1 → Cg1	3.863(3)	0	$1 - x, 1 - y, 1 - z$
Cg1 → Cg2	3.660(3)	6.66(16)	$1 - x, -y, 1 - z$
Cg2 → Cg3	3.660(3)	9.37(15)	$1 - x, -y, 1 - z$
1-MeOBz			
Cg1 → Cg1	3.706(2)	0	$-x, -y, 1 - z$
Cg2 → Cg3	3.712(2)	5.32(13)	$x, -1 + y, z$
Cg2 → Cg3	3.656(2)	5.32(13)	

^aCg1 = py, Cg2 = ^FAr, and Cg3 = Bz.

The shape index is a qualitative measure of the shape of the surface. It allows the visualization of complementary surfaces; red zones complement blue zones of a nearby surface.³² The shape index in **1** and its cocrystals present the expected equal triangles for the interaction between the aromatic rings. Figure 5 illustrates their complementarity for **1** and **1-Bz**. Similar figures for all of the compounds are given in the Supporting Information.

To quantify and rationalize the difference in energy terms, energy frameworks were computed. The energy frameworks indicate the energy of interactions between molecules in the crystal. Table S1 in the Supporting Information presents the values of the main interactions and their breakdown into components: electronic (E_{ele}), polarization (E_{pol}), dispersion (E_{dis}), repulsion (E_{rep}), and the total energy (E_{tot}). These calculations show that the interactions between **1** and the carboxylic acids are the more stabilizing, followed by the interactions between the

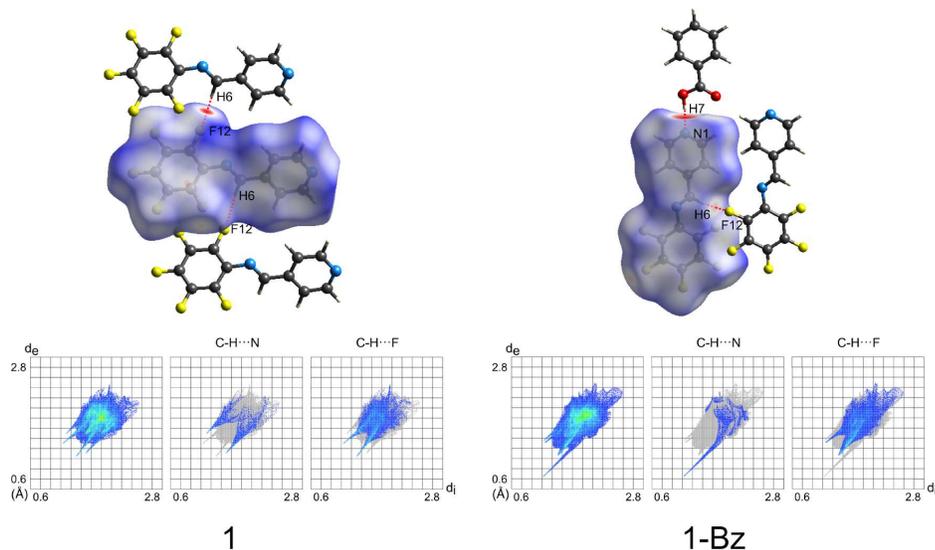


Figure 4. Hirshfeld surfaces and fingerprints of **1** and **1-Bz**.

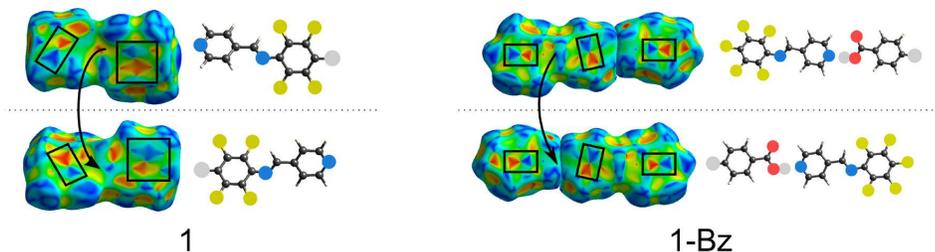


Figure 5. Shape indexes for **1** and **1-Bz**. When the upper molecules are rotated as indicated by the arrows, the red triangle of one molecule coincides with the blue triangles of the molecules below.

rings. Figure 6 shows the energy frameworks separated into electrostatic (red) and dispersion (green) components and the total interaction energy (blue) for **1** and **1-Bz**; the scale for the tube cylinder size is 50 kJ mol^{-1} , and we omit energies of magnitude smaller than 5 kJ mol^{-1} .

Force field intermolecular energy calculations have the general purpose of displaying the most significant interactions between molecules in energetic terms. According to the authors, the calculation should be used in a qualitative rather than a quantitative sense, for the recognition of packing patterns and relative importance of interactions.³³ The values obtained are in Table 7.

DISCUSSION

The C–H...F interactions from the imine H atom are present in all of the cocrystals, except in **1-DMeNBz**, due to a more localized intramolecular C–H...F six-membered-ring HB. According to Gavezzotti and Lo Presti,¹² C–H... π interactions in small organic molecules are structurally determinant when they are “very short.” They consider as “very short” a distance smaller than 95% of the sum of the atomic radii of the atoms. The vdW radii for the atoms in this study are 1.20 (H), 1.50 (O), 1.66 (N), and 1.47 (F) Å.³⁴ Thus, a H...F distance of around 2.54 Å may be significant for the crystal structure as observed in all the structures studied (Table 4).

The fluorination of the benzene ring in **1** modifies the way molecules interact between them and organize in the crystal. The main interactions in the nonfluorinated analogue of **1**, *N*-benzylidenepyridin-4-amine,¹³ are C–H... π interactions, but in **1**, the interaction between the aromatic rings is π – π stacking. These interactions are also present in the cocrystals, indicating their importance and reliability.

The energy frameworks show that although the electrostatic interactions have higher binding energy than the dispersion interactions, the interactions are localized mainly between **1** and the carboxylic acid (Figure 6). On the other hand, the interactions between aromatic rings, although with lower energy, are more numerous and extend in 3D to stabilize the crystal structure.

The values obtained by the force field intermolecular energy calculations differ from those obtained with the energy frameworks from CrystalExplorer; they have the same magnitude and order but give lower values to the O–H...N_{py} interactions in comparison to some of those present between the aromatic rings. The results agree with the importance of the aromatic ring interactions and show the relevance of C–H...F HBs.

We can evaluate the importance of the imine group to the crystal structure by comparing this structure to that of an analogous molecule having a C=C bond instead of a C=N bond, the 4-styrylpyridine **2**.³⁵ The presence of the imine group

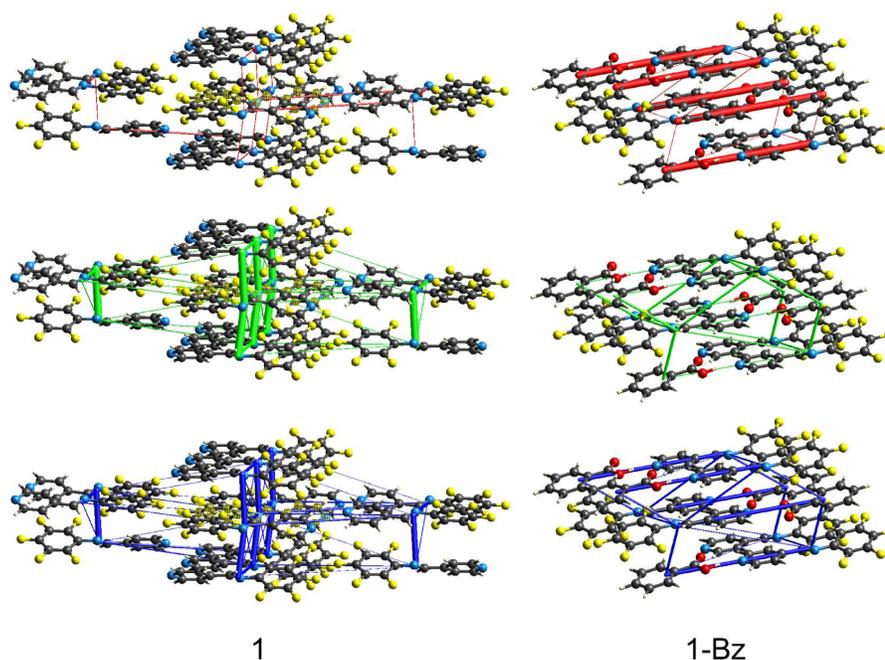


Figure 6. Breakdown of selected energy frameworks into electrostatic (red) and dispersion (green) components and total interaction energy (blue) and distances between molecules in kJ mol^{-1} for **1** and **1-Bz**. The cylinder radius is proportional to the magnitude of the interaction energy.

Table 6. Breakdown of Selected Energy Frameworks into Component and Total Energy Terms in kJ mol^{-1} and Distances between Molecules for **1** and Its Cocrystals

interaction	R (Å)	E_{ele}	E_{pol}	E_{dis}	E_{rep}	E_{tot}
1						
C–H...F	6.01	–7.2	–1.3	–26.3	13.7	–23.1
I...I	4.11	–5.3	–1.8	–65.8	31.9	–44.5
py...py	14.57	–11.9	–2.6	–8.7	11.6	–15.0
1-Bz						
O–H...N _{py}	10.79	–84.0	–19.2	–12.0	105.9	–48.0
C–H...F	4.11	–5.5	–1.3	–24.0	12.4	–19.9
I...Bz	3.53	–5.9	–1.4	–39.4	17.2	–30.9
I...Bz	4.23	–2.6	–1.4	–35.0	15.3	–24.8
1-ClBz						
O–H...N _{py}	11.71	–87.0	–20.5	–12.7	109.7	–50.4
C–H...F	6.58	–5.5	–1.3	–22.6	11.8	–19.2
I...I	3.67	–7.6	–1.3	–59.0	28.4	–42.9
I...ClBz	3.67	–6.2	–1.8	–48.6	26.1	–34.0
1-BrBz						
O–H...N _{py}	12.52	–85.9	–20.4	–12.7	106.0	–51.5
C–H...F	6.61	–5.2	–1.2	–22.0	11.0	–18.8
I...I	3.82	–7.1	–1.4	–47.0	23.0	–35.3
I...BrBz	5.18	–0.6	–1.3	–37.8	16.0	–24.6
1-DMeNBz						
OH...N _{py}	12.02	–79.2	–17.8	–11.6	98.9	–45.9
I...I	4.40	–8.9	–2.0	–63.3	29.1	–48.1
I...DMeBz	3.74	–8.9	–2.5	–52.4	24.3	–41.9
DMeBz...DMeBz	4.25	–10.5	–2.9	–45.1	22.4	–38.6
1-MeOBz						
O–H...N _{py}	11.64	–83.5	–18.7	–12.6	105.3	–48.1
C–H...F	6.68	–5.2	–1.2	–21.1	10.5	–18.3
I...MeOBz	4.60	–3.5	–1.6	–39.6	18.6	–27.9
I...I	9.38	–8.4	–1.2	–30.2	17.1	–25.5

Table 7. Force Field Intermolecular Energy Calculations for 1 and Its Cocrystals

interaction	symm code	distance (Å)	energy (kJ/mol)	total packing energy (kJ/mol)
1				
1...1	$-x, -1/2 + y, 1/2 - z$	3.79	-53.0	-113.0
1...1	$-x, 1 - y, 1 - z$	11.63	-8.2	
py...py	$1 - x, 1 - y, 1 - z$	12.58	-6.4	
C-H...F	$1 + x, y, z$	6.01	-17.2	
1-Bz				
1...Bz	$-1 + x, y, z$	3.85	-38.3	-192.5
1...Bz	$1 + x, 1 + y, z$	5.12	-31.0	
1...1	$1 - x, 1 - y, 1 - z$	7.39	-28.6	
O-H...Py	$-x, 1 - y, 1 - z$	10.20	-18.6	
C-H...F	$-1 + x, y, z$	6.49	-13.6	
1-CIBz				
1...1	$1 - x, -y, -z$	4.63	-49.5	-201.4
1...CIBz	x, y, z	3.55	-41.8	
ClBz-Cl-Bz	$2 - x, -y, 1 - z$	3.62	-33.9	
O-H...py	$-1 + x, -1 + y, z$	10.22	-16.4	
C-H...F	$x, -1 + y, z$	6.24	-12.6	
1-BrBz				
1...BrBz	$-1 + x, -1 + y, z$	3.72	-43.0	-201.3
1...BrBz	$-1 + x, y, z$	4.98	-33.5	
1...1 (py...py)	$1 - x, 1 - y, 1 - z$	7.63	-26.9	
O-H...py	$-x, 1 - y, 1 - z$	10.24	-19.7	
C-H...F	$-1 + x, y, z$	6.61	-13.2	
1-DMeNBz				
1...1	$1 - x, -y, 1 - z$	3.73	-55.0	-225.5
1...DMeNBz	$1 - x, -y, 1 - z$	4.63524	-46.2	
DMeNBz-DMeNBz	$1 - x, -y, 1 - z$	3.72981	-41.7	
O-H...py	$x, -1 + y, z$	11.8	-21.7	
1-MeOBz				
1...MeOBz	x, y, z	4.21	-44.7	-210.7
1...MeOBz	$x, 1 + y, z$	5.70	-34.1	
1-1	$-x, -y, 1 - z$	7.55	-27.3	
O-H...py	$1 - x, 1 - y, -z$	11.16	-19.9	
C-H...F	$1 + x, y, z$	6.68	-12.9	

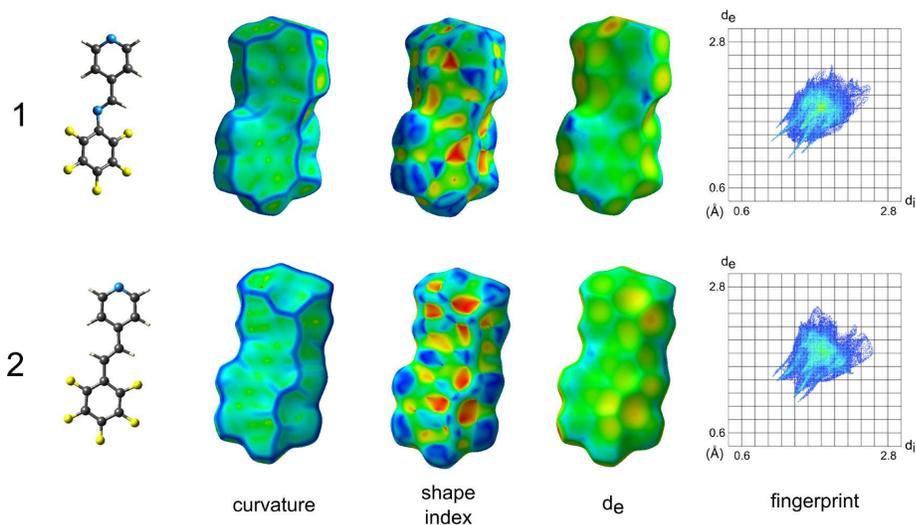


Figure 7. Fingerprints of 1 and 2.

generates significant differences, as reflected in the crystal structure. Figure 7 shows that the fingerprints of both molecules are very different; while in 1 C-H...F with the imine H atom is

the main HB, in 2 it is C-H...N. Hydrogen atoms from the ethyl group do not participate in HB interactions; as a consequence, the geometry and organization of molecules are very different

(Figure S6 in the Supporting Information). While molecule **2** is planar, due to an intramolecular C–H...F HB, **1** presents an angle of 49.7(1)° between the py and the ^FAr rings. This angle modifies the lateral interactions between the molecules, and as a consequence in **1** there is an inversion center between the molecules, but in **2** they point in the same direction. These results indicate the importance of the imine as an HB group and in particular the structural relevance of C–H...F HBs.

CONCLUSIONS

Through experimental and computational studies, we were able to prove that imines form C–H...F hydrogen bonds and that these interactions are structurally relevant in the crystal structure of the investigated molecules. The results obtained also indicate that the presence of F atoms in the benzene ring is fundamental to promote $\pi\cdots\pi$ stacking interactions, instead of C–H... π . Furthermore, aromatic $\pi\cdots\pi$ interactions are the main interactions controlling the organization of molecules in the crystals.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.cgd.9b01371>.

IR spectra, figures of Hirshfeld surfaces mapped with d_{norm} shape index obtained with CrystalExplorer, and results of QTAIM calculations (PDF)

Accession Codes

CCDC 1958176–1958181 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Jesús Valdés-Martínez – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, México; orcid.org/0000-0002-8511-9662; Phone: +52 55 54127360; Email: jvaldes@iquimica.unam.mx; Fax: +52 55 56162217

Authors

Everardo Jaime-Adán – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, México

Juan Manuel Germán-Acacio – Red de Apoyo a la Investigación, Universidad Nacional Autónoma de México-CIC, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SZ, C. P. 14000 Ciudad de México, México

Rubén A. Toscano – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, México

Simón Hernández-Ortega – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, México

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.cgd.9b01371>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful for financial support from UNAM-DGAPA (IN207416). E.J.-A. acknowledges CONACYT for the scholarship received. We thank Maria del Rocío Patiño Maya for technical support.

REFERENCES

- (1) Brammer, L. Halogen bonding, chalcogen bonding, pnictogen bonding, tetrel bonding: origins, current status and discussion. *Faraday Discuss.* **2017**, *203*, 485–507.
- (2) Galek, P. T. A.; Chisholm, J. A.; Pidcock, E.; Wood, P. A. Hydrogen-bond coordination in organic crystal structures: statistics, predictions and applications. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2014**, *70*, 91–105.
- (3) Gunawardana, C. A.; Aakeröy, C. B. Co-crystal synthesis: fact, fancy, and great expectations. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 14047–14060.
- (4) Wijethunga, T. K.; Daković, M.; Desper, J.; Aakeröy, C. B. A new tecton with parallel halogen-bond donors: a path to supramolecular rectangles. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2017**, *73*, 163–167.
- (5) Aakeröy, C. B. Is there any point in making co-crystals? *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2015**, *71*, 387–391.
- (6) Jia, Y.; Li, J. Molecular Assembly of Schiff Base Interactions: Construction and Application. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1597–1621.
- (7) Cozzi, P. G. Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410–421.
- (8) Hossain, M.; Kanti Roy, P.; Zakaria, C.; Zahan, M.-E. Selected Schiff base coordination complexes and their microbial application: A review. *Int. J. Chem. Stud.* **2018**, *6*, 19–31.
- (9) Kumar, S.; Dhar, D. N.; Saxena, P. Applications of metal complexes of Schiff bases-A review. *J. Sci. Ind. Res.* **2009**, *68*, 181–187.
- (10) Wang, C.; Yang, X.; Wang, S.; Schipper, D.; Jones, R. A. Construction of a Large High-Nuclearity Cd-Sm Schiff Base Cluster with Nanoscale Inner Cavity as Luminescent Probe for Metal Cations. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 2149–2154.
- (11) New, S. Y.; Thio, Y.; Koh, L. L.; Andy Hor, T. S.; Xue, F. Supramolecular assembly of a new series of copper-l-arginine Schiff bases. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 2114–2122.
- (12) Gavezzotti, A.; Presti, L. L. Building Blocks of Crystal Engineering: A Large-Database Study of the Intermolecular Approach between C-H Donor Groups and O, N, Cl, or F Acceptors in Organic Crystals. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 2952–2962.
- (13) Wiebcke, M.; Mootz, D. Structures of three Schiff-base diazastilbenes: (I) trans-N-(2-pyridylmethylene)aniline, (II) trans-N-(4-pyridylmethylene)aniline and (III) trans-N-benzylidene-3-pyridinamine. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1982**, *38*, 2008–2013.
- (14) Serrano-Becerra, J. M.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D.; Valdés-Martínez, J. Bottom-up design and construction of a non-centrosymmetric network through $\pi\cdots\pi$ stacking interactions. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 226–228.
- (15) Hernández-Trujillo, J.; Colmenares, F.; Guevas, G.; Costas, M. MP2 ab initio calculations of the hexafluorobenzene–benzene and –monofluorobenzene complexes. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *265*, 503–507.
- (16) SMART ver. 5.625; Bruker AXS Inc.: Madison, WI, USA, 1999.
- (17) SAINT ver. 7.34A; Bruker AXS Inc.: Madison, WI, USA, 2006.
- (18) Sheldrick, G. M. SHELXT—Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *71*, 3–8.
- (19) Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8.
- (20) Spek, A. L. Single-crystal structure validation with the program. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7–13.
- (21) Barbour, L. J. X-Seed – A Software Tool for Supramolecular Crystallography. *J. Supramol. Chem.* **2001**, *1*, 189–191.
- (22) Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 19–32.

- (23) Turner, M. J.; Thomas, S. P.; Shi, M. W.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. Energy frameworks: insights into interaction anisotropy and the mechanical properties of molecular crystals. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3735–3738.
- (24) Spackman, M. A.; McKinnon, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm* **2002**, *4*, 378–392.
- (25) Jayatilaka, D.; Grimwood, D. J. *Tonto: A Fortran Based Object-Oriented System for Quantum Chemistry and Crystallography*. Computational Science-ICCS 2003: Berlin, Heidelberg, 2003; pp 142–151.
- (26) Gavezzotti, A. Are Crystal Structures Predictable? *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 309–314.
- (27) Keith, T. A. *AIMAll, ver. 19.02.13*; TK Gristmill Software: Overland Park, KS, USA, 2019.
- (28) Aakeröy, C. B.; Rajbanshi, A.; Li, Z. J.; Desper, J. Mapping out the synthetic landscape for re-crystallization, co-crystallization and salt formation. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 4231–4239.
- (29) http://reference.iucr.org/dictionary/Isostructural_crystals.
- (30) Kálmán, A.; Párkányi, L.; Argay, G. Classification of the isostructurality of organic molecules in the crystalline state. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1993**, *49*, 1039–1049.
- (31) McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chem. Commun.* **2007**, 3814–3816.
- (32) McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2004**, *60*, 627–668.
- (33) Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. *Mercury CSD 2.0 – new features for the visualization and investigation of crystal structures*. *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466–470.
- (34) Alvarez, S. A cartography of the van der Waals territories. *Dalton Trans* **2013**, *42*, 8617–8636.
- (35) Shirman, T.; Boterashvili, M.; Orbach, M.; Freeman, D.; Shimon, L. J. W.; Lahav, M.; van der Boom, M. E. Finding the Perfect Match: Halogen vs Hydrogen Bonding. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 4756–4759.