



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

*EVALUACIÓN DE LA FORMACIÓN DE COCRISTALES
POR ENLACE DE HIDRÓGENO ENTRE LA MOLÉCULA
DE ACRIDINA-CARBAZOL (AcCz) Y ÁCIDOS
CARBOXÍLICOS AROMÁTICOS PERFLUORADOS*

T E S I S

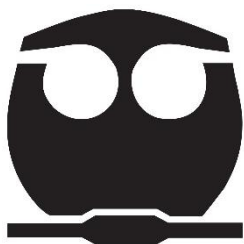
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA:

ANTONIO JUÁREZ CALIXTO

DR. BRAULIO VÍCTOR RODRÍGUEZ MOLINA



Ciudad Universitaria, CD. MX.

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez
VOCAL: Dr. Vicente Esquivel Peña
SECRETARIO: Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina
1er. SUPLENTE: Dr. Alejandro Gutiérrez Sánchez
2do. SUPLENTE: Dr. Luis Ángel Polindara García

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 1-6, Edificio A, Instituto de Química, UNAM, Ciudad Universitaria

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. Armando Navarro Huerta

SUSTENTANTE:

Antonio Juárez Calixto

Agradecimientos

Agradezco al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) por el otorgamiento de la beca de licenciatura (No. de becario B231058) y por el financiamiento del proyecto No. IN207222.

A la Universidad Nacional Autónoma De México y a la Facultad de Química por todo el conocimiento y las experiencias adquiridas durante mi estadía en esta casa de estudios.

Al Instituto de Química por permitirme el uso de sus instalaciones y sus servicios analíticos para poder llevar a cabo este trabajo de investigación.

En particular, agradezco al Dr. Braulio Rodríguez-Molina por haberme abierto las puertas de su laboratorio y por haberme dado la confianza de realizar este proyecto. También agradezco al M. en C. Armando Navarro Huerta por su amistad, sus enseñanzas, su paciencia y por todas las horas de trabajo invertidas apoyándome en el desarrollo de esta tesis.

A mis amigas y amigos del laboratorio 1-6 por todas las experiencias vividas dentro y fuera del ámbito académico. Sin duda, su amistad es una de las tantas cosas valiosas que obtuve al realizar este trabajo.

Quiero agradecer a mi familia que ha sido, es y será lo más importante en mi vida. Quiero reconocer todo el esfuerzo y el empeño que han demostrado apoyándome para culminar esta etapa de mi vida.

Agradezco a la Dra. María del Carmen González y al Dr. Francisco Javier Pérez Flores; por los análisis de espectrometría de masas realizados. A la Dra. Martha Elena García Aguilera, a la Q. María de los Ángeles Peña González, a la Dra. Beatriz Quiroz y a la M. en C. Elizabeth Huerta Salar; por los espectros de RMN realizados. A la M. en C. Alejandra Nuñez Pineda por los análisis de DSC y de TGA. Al Dr. Uvaldo Hernández, a la M. en C. Melina Tapia y al Dr. Rubén Alfredo Toscano por los análisis de difracción de rayos X. También agradezco a la Dra. Adriana Romo por los espectros IR-ATR que realizó.

Finalmente, agradezco al jurado asignado por su tiempo, sus consejos y por sus correcciones para mejorar la calidad de este trabajo.

Índice

Lista de figuras.....	6
Lista de tablas.....	7
Lista de esquemas.....	7
Abreviaturas y acrónimos.....	8
Resumen.....	9
1. Introducción.....	10
Ingeniería de cristales.....	11
Cocristales.....	14
Enlace de hidrógeno.....	16
Interacciones π - π	18
Mecanocromismo en cocristales.....	19
Efecto termosensible en cristales.....	21
2. Hipótesis.....	24
3. Objetivos.....	26
Objetivo general.....	27
Objetivos específicos.....	27
4. Resultados y Discusión.....	28
4.1. Síntesis del compuesto 9-(9H-carbazol-9-il)acridina.....	29
4.2 Caracterización del compuesto 9-(9H-carbazol-9-il)acridina.....	30
4.3 Pruebas de cocrystalización.....	33
4.4. Análisis de los espectros FTIR-ATR de ANC-1 y ANC-2.....	36
4.5 Análisis elemental.....	38
4.6 Análisis de difractogramas PXRD.....	40
4.6 Obtención de los monocristales.....	41
4.8 Análisis de las estructuras cristalinas obtenidas por SCXRD.....	42
4.8.1 Estructura cristalina de AcCz.....	42
4.8.1 Estructura cristalina de ANC-1.....	43
4.8.2 Propuesta del motivo estructural de ANC-2.....	50
4.9 Análisis de las propiedades mecanocrómicas.....	51
4.9.1 Propiedades mecanocrómicas de ANC-1.....	51
4.9.2 Propiedades mecanocrómicas de ANC-2.....	54
4.10 Comportamiento tipo termosensible del cocrystal ANC-1.....	57

5. Conclusiones	59
6. Sección experimental	61
6.1. Materiales y métodos	62
6.1.1 Aislamiento y purificación.....	62
6.1.2 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).....	62
6.1.3 Espectroscopía de infrarrojo.....	62
6.1.4 Análisis térmicos.....	62
6.1.5 Espectrometría de masas	63
6.1.6 Difracción de rayos X de monocristal (SCXRD)	63
6.1.7. Difracción de rayos X de polvos (PXRD).....	63
6.2 Método para la síntesis de 9-(9 <i>H</i> -carbazol-9-il)acridina.....	63
6.3. Método general para la síntesis de los cocristales ANC-1 y ANC-2	64
6.4 Síntesis del compuesto acridina-carbazol y los cocristales	64
Anexos	66
Anexo I. Espectros de resonancia magnética nuclear de ¹ H y ¹³ C.....	66
Anexo II. Información cristalográfica	67

Lista de figuras

Figura 1. Formación de un complejo supramolecular a partir de precursores moleculares.	12
Figura 2. Sintones supramoleculares como bloques de construcción de un cristal de ácido benzoico.	13
Figura 3. Ejemplos de homosintones y heterosintones por enlace de hidrógeno.	14
Figura 4. Ejemplos de tipos de cocristales. A. Cocrystal: isónicotinamida (INA) y carbamazepina (CCDC: LOFKIB); B. Sal cocrystalina: INA ⁺ con un contraión ftalato y ácido monometilftálico como coformador (CCDC: LORWOF); C. Solvato de cocrystal: INA, narfloxacina y cloroformo (CCDC: VETVUM); D. Solvato de sal de cocrystal: complejo de Zn, un contraión de 1,5-naftalenodisulfonato, INA y agua (CCDC: FUZGOX).....	15
Figura 5. Representación general de un enlace de hidrógeno.	17
Figura 6. Tipos de enlaces de hidrógeno. a) Enlaces OH---H y NH---O; b) Enlace CH---O; y c) Enlaces CH--- π	18
Figura 7. Tipos de interacciones π - π	18
Figura 8. Cocristales MLC con fenantroimidazolilbenzotiadiazol (1) y derivados de ácido benzoico (2a-d) (Imágenes tomadas del trabajo de Suguro Ito et al.). ³²	20
Figura 9. Cocristales mecanoluminiscentes de ácido pentafluorobenzoico y antraceno-9-carbaldehído. a) Coformadores; b) Cocristales polimorfos I _G y II _O ; c) Conversión de I _G a II _O por medio de molienda; y d) Conversión de I _G en II _O por medio de contacto entre microcristales (Imágenes tomadas del trabajo de Sun Ying y colaboradores). ³³	21
Figura 10. Ejemplo de cocrystal termosaliente: a) Cambio de la cavidad de DABCO en las formas cristalinas I y II; b) Análisis de DSC que presenta un perfil característico de un efecto termosaliente (Imágenes tomadas del trabajo de Colin-Molina y colaboradores). ³⁶ 22	
Figura 11. Difractogramas PXRD experimental y calculado del compuesto AcCz; e imágenes del monocristal (a) Campo claro, (b) Campo oscuro y (c) Bajo luz UV 254 nm. 31	
Figura 12. Unidad asimétrica de la estructura cristalina y ángulo diedro de la molécula AcCz en la estructura cristalina.....	32
Figura 13. Acomodo cristalino de AcCz.....	32
Figura 14. Enlaces de hidrógeno que pueden establecer el ácido tetrafluorotereftálico (izquierda) y el ácido pentafluorobenzoico (derecha).	33
Figura 15. Propuesta de cómo se puede ensamblar el cocrystal AcCz/TFTA bajo estequiometrías 1:1 y 2:1.....	36
Figura 16. Espectros FTIR-ATR de ANC-1 y de los coformadores AcCz y TFTA.....	37
Figura 17. Espectros FTIR-ATR de ANC-2 y de los coformadores AcCz y PFBA.	38
Figura 18. Monocristal ANC-1, bajo el microscopio óptico con aumento 4X; (a) Campo claro; (b) Campo oscuro; y (c) Luz UV 254 nm.	42
Figura 19. Monocristal ANC-2, bajo el microscopio óptico con aumento 4X; (a) Campo claro; (b) Campo oscuro; y (c) Luz UV 254 nm.	42
Figura 20. Difractogramas PXRD de ANC-1, TFTA y AcCz.....	40
Figura 21. Difractogramas PXRD de ANC-2, PFBA y AcCz.	41
Figura 22. Interacciones π - π en el cristal AcCz.....	43
Figura 23. Unidad asimétrica de la estructura cristalina de ANC-1.....	44
Figura 24. Ángulo diedro y ángulo de torsión de AcCz-G y de AcCz-R en ANC-1.....	45

Figura 25. Ángulo diedro y distancias de enlace C-O/C=O de TFTA-Y y de TFTA-B en ANC-1.....	46
Figura 26. Distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno dentro de la estructura de ANC-1.....	46
Figura 27. Distancias de las interacciones C-H---O dentro de la estructura de ANC-1.	47
Figura 28. Distancias de las interacciones C-H---F que se establecen en ANC-1.	48
Figura 29. Disposición de cadenas entrecruzadas y en capas de la estructura ANC-1. ...	49
Figura 30. Propuesta de empaquetamiento del cocrystal ANC-2.	50
Figura 31. Comportamiento mecanocrómico de ANC-1.	51
Figura 32. Pruebas mecanocrómicas de 30 mg de ANC-1. Se observa un cambio batocrómico en el color del sólido al someterlo a diferentes tiempos de molienda manual.	52
Figura 33. Difractogramas PXRD realizados a los sólidos de ANC-1 sometidos a diferentes tiempos de molienda durante las pruebas mecanocrómicas.	53
Figura 34. Comportamiento mecanocrómico de ANC-2.	54
Figura 35. Pruebas mecanocrómicas de 30 mg de ANC-2. Se observa un cambio batocrómico en el color del sólido inicial al someterlo a 5 minutos de molienda.....	54
Figura 36. Difractogramas PXRD realizados a los sólidos de ANC-2 sometidos a diferentes tiempos de molienda durante las pruebas mecanocrómicas.	55
Figura 37. Interacciones π - π presentes en el cocrystal ANC-1.	56
Figura 38. Efecto termosolvente del cocrystal ANC-1.	57
Figura 39. Análisis DSC/TGA de ANC-1 en la cual se observa la temperatura de fusión y la descomposición del sólido.	58
Figura 40. Espectro de RMN ^1H del compuesto 9-(9H-carbazol-9-il)acridina (CDCl_3 , 300 MHz).....	66
Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 9-(9H-carbazol-9-il)acridina (CDCl_3 , 75 MHz).....	66

Lista de tablas

Tabla 1. Interacciones no covalentes más comúnmente observadas en disolución, así como sus energías de disociación y ejemplos.	16
Tabla 2. Pruebas de cocrystalización de AcCz con TFTA.	34
Tabla 3. Análisis elemental por combustión de ANC-1.	39
Tabla 4. Análisis elemental por combustión de ANC-2.	39
Tabla 5. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura ANC-1	67

Lista de esquemas

Esquema 1. Condiciones sintéticas del compuesto 9-(9H-carbazol-9-il)acridina (AcCz).....	29
--	----

Abreviaturas y acrónimos

°	Grados sexagesimales	J	Constante de acoplamiento
° C	Grados Celsius	KBr	Bromuro de potasio
¹³ C	Carbono 13	kV	Kilovoltio
¹ H	Hidrógeno	Kα	Radiación alfa
Å	Angstrom	mA	Miliamperio
AcCz	9-(9H-carbazol-9-il)acridina	MCL	Luminiscencia mecanocrómica
AcOEt	Acetato de etilo	MeOH	Metanol
ANC-1	Cocristal de AcCz/TFTA con estequiometría 2:1	mg	Miligramo
ANC-2	Cocristal de AcCz/PFBA con estequiometría 1:1	MHz	Megahertz
ATR	Reflectancia total atenuada	min	Minuto
CH₃CN	Acetonitrilo	mm	Milímetro
CHCl₃	Cloroformo	NH₄Cl	Cloruro de amonio
cm	Centímetro	nm	Nanometro
CsCO₃	Carbonato de cesio	OLED's	Diodos orgánicos de emisión de luz
Cu	Cobre	PEG	Propilenglicol
CuI	Yoduro de cobre	PFBA	Ácido pentafluorobenzoico
DART	Análisis directo de tiempo real	ppm	Partes por millón
DCM	Diclorometano	PXRD	Difracción de rayos X de polvos
DMSO	Dimetilsulfóxido	RMN	Resonancia magnética nuclear
DSC	Calorimetría diferencial de barrido	SCXRD	Difracción de rayos X de monocristal
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución	TCL	Cromatografía en capa fina
ESI	Ionización por electrospray	TFTA	Ácido tetrafluorotereftálico
FTIR	Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier	TGA	Termogravimetría
g	Gramo	THF	Tetrahidrofurano
Hx	Hexano	UV	Ultravioleta
Hz	Hertz	δ	Desplazamiento químico

Resumen

En este trabajo se explora la síntesis y la caracterización de dos cocristales binarios ensamblados por enlaces de hidrógeno convencionales entre la molécula 9-(9*H*-carbazol-9-il)acridina (AcCz) y dos ácidos carboxílicos aromáticos perfluorados: ácido tetrafluorotereftálico (TFTA) y ácido pentafluorobenzoico (PFBA).

En primer lugar, se sintetizó la molécula AcCz mediante una reacción de desprotometalación del carbazol seguida de una adición sobre la molécula de acridina. La caracterización de la molécula AcCz se realizó por medio de RMN ¹H, RMN ¹³C y espectrometría de masas, los resultados confirmaron su obtención y su pureza.

Posteriormente, la molécula AcCz se empleó para preparar sólidos cristalinos mediante evaporación lenta de disolvente, lo que permitió obtener dos nuevos cocristales etiquetados como ANC-1 y ANC-2 que fueron caracterizados por diferentes técnicas de estado sólido. El cristal ANC-1 se obtuvo empleando AcCz y el ácido tetrafluorotereftálico (TFTA) resultando en una estequiometría **2:1**. Por otra parte, se utilizó una mezcla de AcCz y del ácido pentafluorobenzoico (PFBA) bajo estequiometría 1:1 para obtener el cristal ANC-2.

Ambos cocristales presentaron cambios de color causados por la molienda mecánica (mecanocromismo), los cuales fueron reversibles con la exposición a vapores de diclorometano (DCM) o por calentamiento. Mediante difracción de rayos X de polvos (PXRD) se dedujo que los cambios de color pueden deberse a la amorfización de la fase cristalina inicial.

Finalmente, el sólido ANC-1 exhibió movimientos macroscópicos ante el incremento de la temperatura. Este fenómeno fue estudiado mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) para proponer una explicación del fenómeno observado.

1. Introducción

“Science is a celebration of human curiosity, ingenuity, and creativity, and its achievements are a testament to the limitless potential of the human mind”

Mae Jemison

Ingeniería de cristales

En las últimas décadas ha surgido un gran interés en el diseño, la síntesis y la optimización de estructuras cristalinas funcionales a partir de la comprensión y del estudio de las interacciones no covalentes que dirigen el empaquetamiento cristalino. Esta disciplina, denominada ingeniería de cristales, ha permitido desarrollar nuevos materiales cristalinos útiles en productos farmacéuticos, materiales fotoelectrónicos, sensores, semiconductores, colorantes, catalizadores, materiales con óptica no lineal, materiales con propiedades mecánicas, etc.¹

La primera vez que se utilizó el término “ingeniería de cristales” fue en 1955 por R. Peniski quien estaba interesado en la modificación de ciertos cristales para la determinación de la estructura absoluta de moléculas orgánicas.² Sin embargo, el concepto fundamental de describir una estructura cristalina a partir de la estructura molecular y evaluar sus propiedades fue plasmado en los estudios hechos por G. M. J. Schmidt³ en 1970 dentro del campo de la fotodimerización y por A. I. Kitaigorodskii⁴ quien afirmó que el empaquetamiento de sólidos moleculares se rige en gran medida por consideraciones de tamaño y forma (empaquetamiento denso).

Más tarde, en 1989, G. R. Desiraju definió la ingeniería de cristales *como “la comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento de cristales y en la utilización de dicha comprensión para el diseño de nuevos sólidos con las propiedades físicas y químicas deseadas”*.⁵

Al mismo tiempo, se desarrollaban las bases de la química supramolecular. En 1988, J. M. Lehn la definió como *la química del enlace intermolecular, que abarca las estructuras y funciones de las entidades formadas por la asociación de dos o*

¹ a) Tienkink, E. (2012). *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, Wiley; b) Li, F., Zheng, Z., Xia, S., Yu, L., *J. Mol. Struct.*, **2020**, 1219, 128480; c) Catalano, L., Karothu, D. P., Schramm, S., Ahmed, E., Rezgui, R., Barber, T. J., Famulari, A., Naumov, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 17254-17258; d) Jin, S., Sanii, R., Song, B., Zaworotko, J., *Cryst. Growth Des.*, **2022**, 22, 7, 4582-4591.

² Pepinsky, R. *Phys. Rev.*, **1955**, 100, 971.

³ Schmidt, G. M., *J. Pure Appl. Chem.*, **1971**, 27, 647– 678.

⁴ Kitaigorodskii, A. I. (1973)., *Molecular Crystals and Molecules*; Academic Press: New York.

⁵ Desiraju, G. R. *Crystal Engineering*. (1989). *The Design of Organic Solids*; Elsevier: Amsterdam.

más especies químicas.⁶ La idea principal de este campo es que dos o más especies químicas pueden formar entidades organizadas de mayor complejidad a través de interacciones no covalentes por complementariedad química como se muestra en la **Figura 1**.

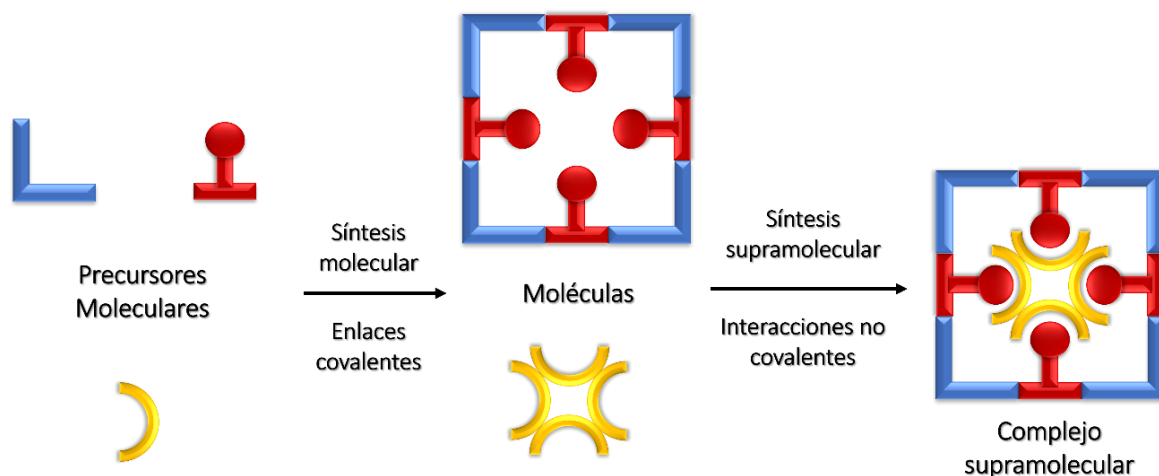


Figura 1. Formación de un complejo supramolecular a partir de precursores moleculares.

Desde un punto de vista fisicoquímico se considera que la cristalización es un proceso cinético más que termodinámico. En este sentido, el empaquetamiento cristalino resulta de combinar tanto los factores geométricos como los factores químicos para poder entender la cristalización a partir de la estructura molecular.

Dado que un cristal molecular es considerado una supermolécula por excelencia⁷ es posible aplicar los conceptos de la química supramolecular en el desarrollo de la ingeniería de cristales permitiendo generar un conocimiento más amplio y más fuerte para la construcción de materiales con aplicación tecnológica.⁸

A partir de las consideraciones anteriores, en el área de ingeniería de cristales es común emplear un modelo basado en sintones supramoleculares para proponer los motivos estructurales de las estructuras cristalinas.⁹ *Los sintones*

⁶ Lehn, J. M., *Supramolecular Chemistry, scope and perspectives: molecules, supramolecules and molecular devices.*, 1987, Nobel Lecture.

⁷ Dunitz, J. D., *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63, 177.

⁸ Nangia, A., Desiraju, G. R., *Angew Chem.*, **2018**, 58, 13, 4100-4107.

⁹ a) Desiraju, G. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 27, 9952-9967; b) Mukherjee, A., *Cryst. Growth Des.*, **2015**, 15, 6, 3076-3085.

supramoleculares son unidades estructurales definidas cinéticamente derivadas de arreglos espaciales de interacciones intermoleculares que transmiten las características esenciales de una estructuras cristalina molecular.¹⁰ Por ejemplo, en la **Figura 2**, se muestra como el conjunto de dos interacciones no covalentes forman sintones supramoleculares que funcionan como bloque de construcción del cristal de ácido benzoico.

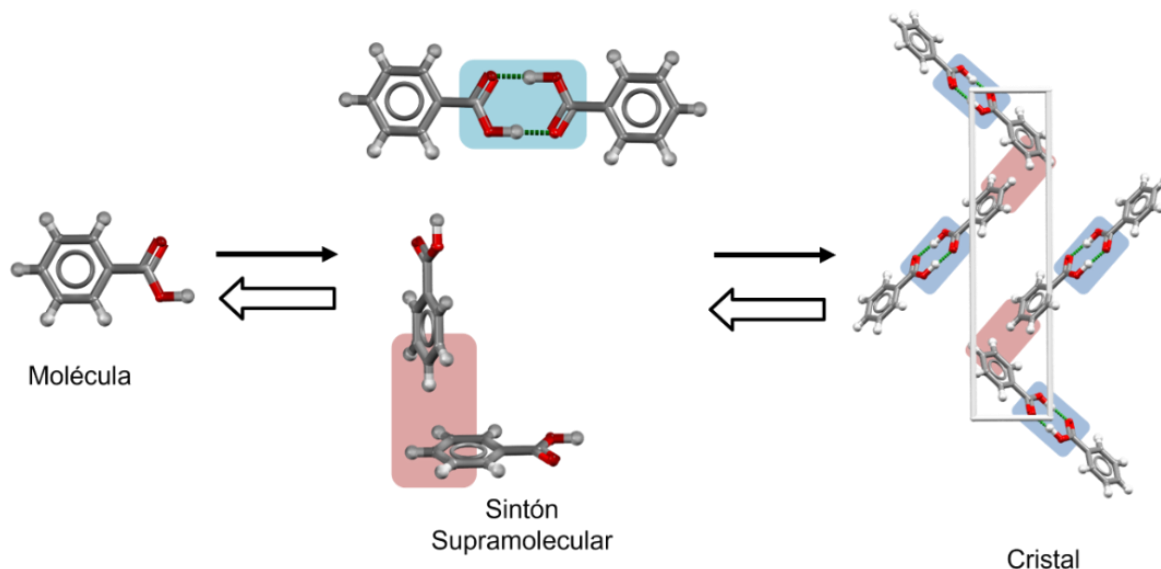


Figura 2. Sintones supramoleculares como bloques de construcción de un cristal de ácido benzoico.

Los sintones supramoleculares pueden ser clasificados como homosintones y como heterosintones. Los homosintones se forman cuando las interacciones no covalentes se establecen entre grupos funcionales iguales, ejemplos de estos son los dímeros de ácidos carboxílicos o las catenas. Por otro lado, los heterosintones se forman cuando los grupos funcionales son diferentes entre sí, pero complementarios.¹¹ Ejemplos de heterosintones son las interacciones entre un ácido carboxílico y el nitrógeno de la piridina, o entre un ácido carboxílico con el carbonilo de un grupo amida (**Figura 3**).

¹⁰ Desiraju, G. R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 2311-2327.

¹¹ Walsh, R., Bradner, M., Fleischman, S., Morales, L., Moulton, B., Rodríguez-Hornedo, N., Zaworotko, M., *Chem. Commun.*, **2003**, 186-187.

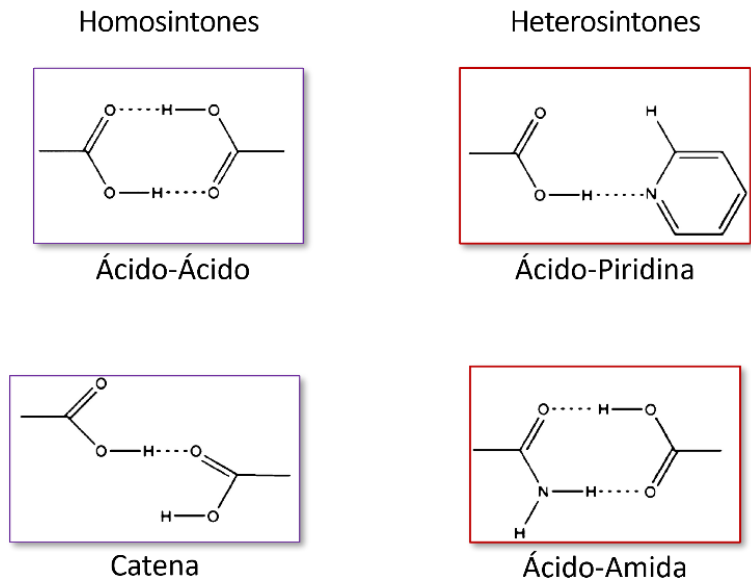


Figura 3. Ejemplos de homosintones y heterosintones por enlace de hidrógeno.

Para la investigación en ingeniería de cristales es recomendable seguir una serie de principios que permiten entender la relación molécula-estructura-propiedad. El primero de ellos es iniciar el estudio de la naturaleza de las interacciones no covalentes. En segundo lugar, se debe proponer el motivo estructural del cristal aplicando el conocimiento de las interacciones antes mencionadas. Finalmente, el estudio de las propiedades de los cristales y las modificaciones en la estructura molecular permiten optimizar la relación molécula-estructura-propiedad.¹²

Cocristales

Los principios de la ingeniería de cristales permiten la modificación del empaquetamiento molecular para obtener varios tipos de sólidos cristalinos, entre ellos: polimorfos, solvatos, hidratos, sales, materiales metal-orgánicos y cocristales. La técnica de la cocrystalización es una estrategia con interés académico e industrial ya que ofrece una alternativa para modificar las propiedades fisicoquímicas¹³ de los

¹² a) Desiraju, G., *Angew Chem.*, **2007**, 46, 44, 8342-8356; b) Braga, D., Grepioni, F., Orpen, G. (1999). *Crystal Engineering: From Molecules and Crystals to Materials*, Springer Science, Erice, Italy, 421-441.

¹³ a) Devogalaer, J., Brugman, S., Meekes, H., Tinnemans, P., Vlieg, Gelder, R., *CrystEngComm*, **2019**, 21, 6875-6885; b) Grepioni, F., Casali, L., Fiore, C., Mazzaei, L., Sun, R., Shemchuk, O., Braga, D., *Dalton Trans.*, **2022**, 51, 7390-7400.

sólidos cristalinos sin alterar la estructura molecular pero si, por medio de la adición de otros compuestos que modifiquen la estructura cristalina original.¹⁴

De manera clásica un cocrystal se define como *un tipo de material cristalino monofásico constituido por dos o más moléculas neutras que son sólidas en condiciones ambiente (coformadores) y que están dispuestas en una proporción estequiométrica bien definida.*¹⁵ Sin embargo, es posible que algunos disolventes y/o especies iónicas formen parte del empaquetamiento molecular, lo que da lugar a cuatro subcategorías de cocrystal: cocrystal moleculares, sales cocrystalinas, solvatos de cocrystal y solvatos de sales cocrystalinas (**Figura 4**). Los cocrystal moleculares ofrecen ventajas como una preparación en fase sólida, mayor estabilidad térmica en comparación de los solvatos y un diseño más sencillo.¹⁶

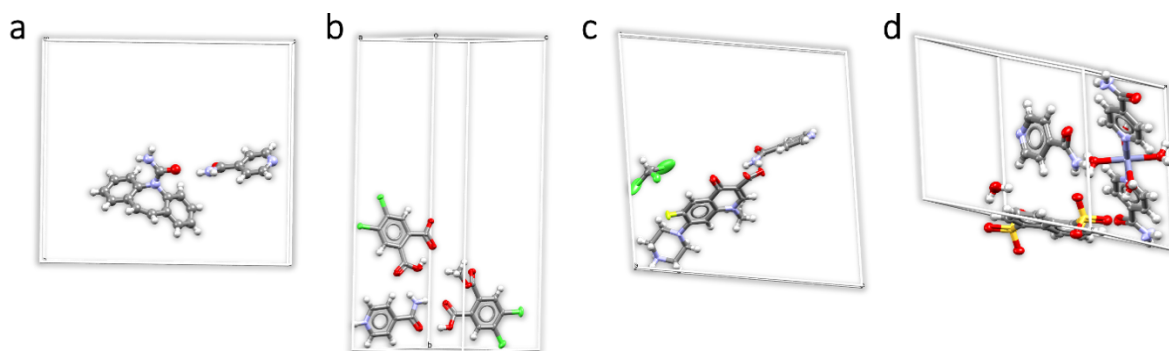


Figura 4. Ejemplos de tipos de cocrystal. **A.** Cocrystal: isonicotinamida (INA) y carbamazepina (CCDC: LOFKIB); **B.** Sal cocrystalina: INA⁺ con un contraión ftalato y ácido monometilftáico como coformador (CCDC: LORWOF); **C.** Solvato de cocrystal: INA, narfloxacina y cloroformo (CCDC: VETVUM); **D.** Solvato de sal de cocrystal: complejo de Zn, un contraión de 1,5-naftalenodisulfonato, INA y agua (CCDC: FUZGOX).

Las interacciones no covalentes al interior de los cocrystal se basan en la formación de heterosintones energéticamente favorables.¹⁷ En general, las interacciones no covalentes que pueden formar dichos sintones son los enlaces de hidrógeno, enlaces de halógeno, interacciones π e interacciones de Van der

¹⁴ Bučar, D., Day, G., Halasz, I., Zhang, G., Sander, G., Reid, D., MacGillivray, L., Duer, M., Jones, W., *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 4417.

¹⁵ Bond, A., *CrystEngComm*, **2007**, 9, 833-834.

¹⁶ A) Grothe, E., Meeke, H., Vlieg, E., Horts, J. H., Gelder, R., *Cryst. Growth Des.*, **2016**, 16, 6, 3237-3243; b) Stahly, G. P., *Cryst. Growth Des.*, **2009**, 9, 10, 4212-1229.

¹⁷ Almarsson, O.; Zaworotko, M., *J. Chem. Commun.*, **2004**, 17, 1889– 1896.

Waals.¹⁸ En la **Tabla 1** se muestra un resumen de estas interacciones junto con la energía típica de disociación en disolución.

Tabla 1. Interacciones no covalentes más comúnmente observadas en disolución, así como sus energías de disociación y ejemplos.

Tipo de interacción no covalente	Energía de disociación (kcal mol⁻¹)	Ejemplos
Enlaces de hidrógeno muy fuertes	15-40	O-H---O ⁻ ; F-H---F ⁻
Enlaces de hidrógeno fuertes	5-15	O-H---O, N-H---O
Enlace de hidrógeno débil	1-4	C-H---O, CH---F
Interacciones π	2-10	Ph---Ph
Enlaces de halógeno	1-2	N---Cl, I---I, Br---Br
Interacciones de Van der Waals	0.5-2	CH ₃ ---CH ₃ , CH ₃ ---Ph

Enlace de hidrógeno

El enlace de hidrógeno es una interacción no covalente utilizada continuamente en la síntesis de cocristales dado que su alta direccionalidad y estabilidad permite la formación de heterosintones robustos.¹⁹ Ejemplos de ellos son los observados entre ácido carboxílico-piridina, ácido carboxílico-amida, ácido carboxílico-amina y fenol-piridina.²⁰ La exploración de los enlaces de hidrógeno entre distintos compuestos ha permitido desarrollar materiales fotoluminiscentes,²¹ productos farmacéuticos,²² sensores, etc.²³

Un enlace de hidrógeno es definido como *una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular X-H en el que X es más electronegativo que H, y un átomo o un grupo de átomos en la misma molécula o en una diferente, en la que existe una evidencia de formación de enlaces.*²⁵

El enlace de hidrógeno puede simbolizarse como **X-H---Y**, en donde, **X** representa un átomo o un grupo funcional con una región electronegativa que

¹⁸ Nangia, A., *J. Chem. Sci.*, **2010**, 122, 3, 295-310.

¹⁹ Ward, M., Hollingsworth, M., *Chem. Mater.*, **1994**, 6, 1093.

²⁰ Shattock, T., Arora, K., Vishweshwar, P., Zaworotko, M., *Cryst. Growth Des.*, **2008**, 8, 12, 4533-4545.

²¹ Singh, M., Liu, K., Qu, S., Ma, H., Shi, H., An, Zhongfu., Huang, W., *Adv. Opt. Mater.*, **2021**, 9, 2002197.

²² a) Shan, N., Zaworotko, M., 2008, *Drug Discov. Today.*, **13**, 440-446; b) Gadade, D., Pekamwar, S., *Adv. Pharm. Bull.*, **2016**, 6, 4, 479-494; c) Guo, M., Sun, X., Chen, J., Cai, T., *Acta Pharm. Sin. B.*, **2021**, 11, 8, 2537-2564.

²³ Lu, B., Fang, X., Yan, D., *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, **2020**, 12, 28, 31940-31951.

establece un enlace covalente polarizado con el hidrógeno. Así mismo, **Y** representa un átomo o un grupo funcional rico en densidad electrónica. La fuerza de un enlace de hidrógeno aumenta cuando la electronegatividad del fragmento **X** aumenta y la interacción presenta un ángulo lineal (180°). De la misma manera, conforme la fuerza del enlace disminuye, el ángulo es menor, y la distancia del enlace aumenta (**Figura 5**).

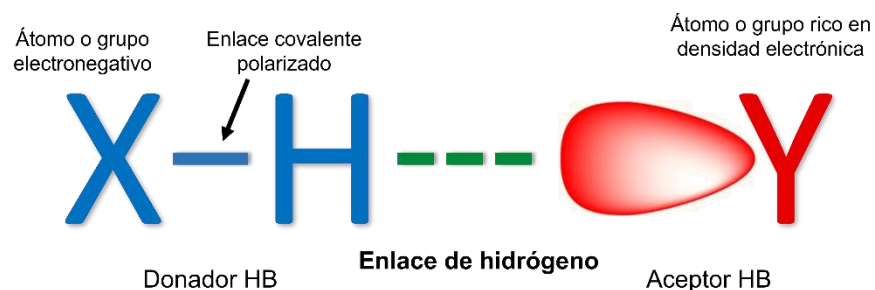


Figura 5. Representación general de un enlace de hidrógeno.

La definición anterior contempla enlaces de hidrógeno convencionales como O-H---O, O-H---N, y N-H---O; además de interacciones más débiles como C-H---O, C-H---N, X-H---F-C, O-H--- π , N-H--- π y C-H--- π (**Figura 6**).²⁴

Para los enlaces de hidrógeno fuertes ($5\text{-}40\text{ kcal mol}^{-1}$) se considera que la distancia de **X** a **Y** debe ser menor a la suma de los radios de van der Waals y el ángulo debe ser mayor a 110° . Para enlaces más débiles se considerara una distancia mayor a 3.2 \AA y ángulo mayor a 90° . En general, los enlaces de hidrógeno influyen de forma considerable en el modo de empaquetamiento de los cristales.²⁵

A pesar de que los enlaces de hidrógeno CH--- π son de menor energía y de menor direccionalidad que los enlaces de hidrógeno convencionales, estos suelen tener un efecto estabilizador en los cristales cuando su número es alto al interior de las estructuras cristalinas.²⁶

²⁴ Wang, LC., Zheng, QY. (2015). *Hydrogen Bonding in Supramolecular Crystal Engineering*. In: Li, ZT., Wu, LZ. (eds) *Hydrogen Bonded Supramolecular Structures*. Lecture Notes in Chemistry, vol 87. Springer, Berlin, Heidelberg.

²⁵ Arunan, E., Desiraju, G. R., Klein, R., Sadlej, J., Scheiner, S., Alkorta, I., Clary, D., Crabtree, R., Dannenberg, J., Hobza, P., Kjaergaard, H., Legon, A., Mennucci, B., Nesbitt, D., *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 8, 1637-1641.

²⁶ Nishio, N., Umezawa, Y., Honda, K., Tsuboyama, S. (2012). *The CH/ π hydrogen bond: implication in crystal engineering*. In: *The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering* (Eds. Tiekink, E., Zukerman-Schpector, J.), Wiley.

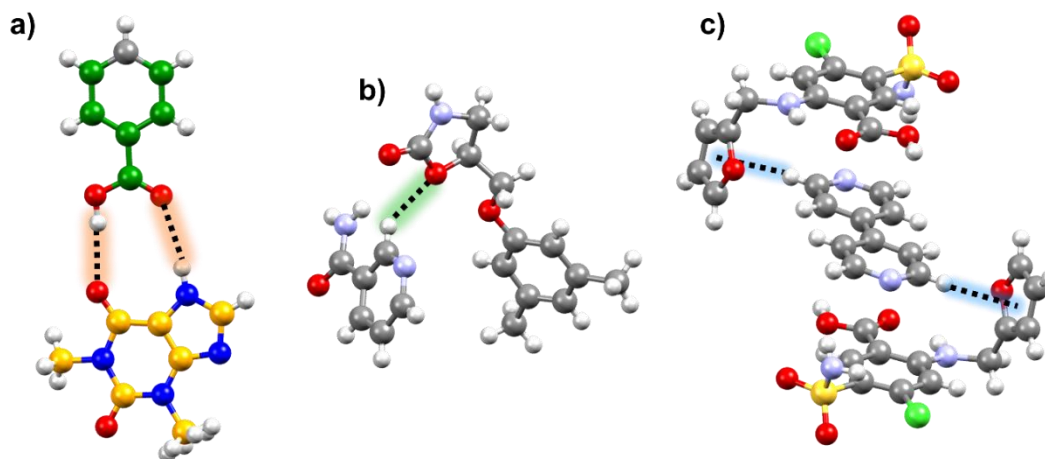


Figura 6. Tipos de enlaces de hidrógeno. **a)** Enlaces $\text{OH}\cdots\text{H}$ y $\text{NH}\cdots\text{O}$; **b)** Enlace $\text{CH}\cdots\text{O}$; y **c)** Enlaces $\text{CH}\cdots\pi$.

Interacciones π - π

Otro tipo de interacciones no covalentes importantes para la ingeniería de cristales son los apilamientos entre sistemas aromáticos. Las interacciones π - π juegan un papel importante en el ensamblaje de sólidos cocrystalinos con aplicaciones en materiales luminiscentes, semiconductores, materiales de expansión térmica, sensores, entre otros.²⁷

Las interacciones π - π entre dos especies aromáticas, se pueden dividir en tres tipos: 1) forma “T” de borde a cara, 2) desplazamiento paralelo y 3) apilamiento paralelo cofacial.

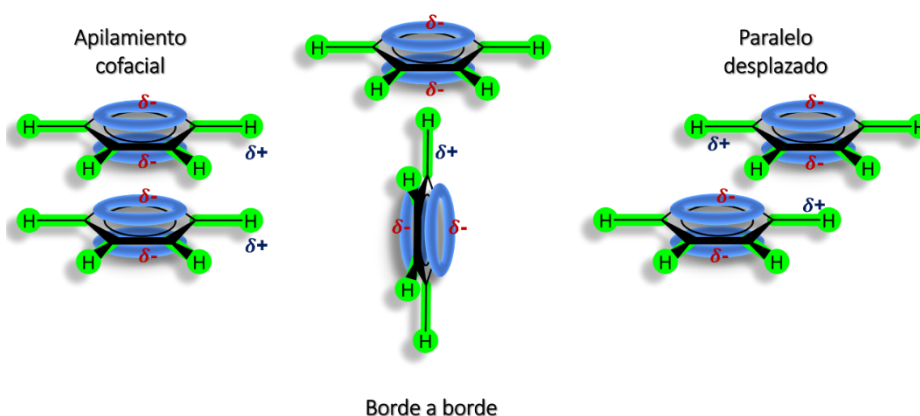


Figura 7. Tipos de interacciones π - π .

²⁷ Thakuria, R., Nath, N., Saha, B., *Cryst. Growth Des.*, **2019**, 19, 2, 523-528.

Un anillo aromático posee dos regiones: las caras que se encuentran en el centro del anillo que son regiones con carga parcial negativa; y la periferia que son zonas con carga parcial positiva. En este sentido, las repulsiones electrostáticas entre las caras generan el apilamiento paralelo desplazado en donde la periferia de un anillo se acomoda encima de las caras del anillo inferior. Cuando las interacciones CH--- π , son de mayor energía que las interacciones π - π se adopta el apilamiento T. En general, los compuestos aromáticos pequeños y no sustituidos prefieren una geometría en forma de T (de borde a cara), mientras que los compuestos aromáticos grandes y sustituidos prefieren una geometría desplazada paralela. La geometría apilada paralela cofacial se observa con menor frecuencia,²⁸ ya que se necesita la presencia de grupos electroattractores en una de las porciones involucradas para disminuir la repulsión electrostática entre las caras de los anillos.²⁹

Mecanocromismo en cocristales

La luminiscencia mecanocrómica (MCL, por sus siglas en inglés) es una de las propiedades que se estudian en ingeniería de cristales para descubrir sus potenciales aplicaciones como sensores de presión, dispositivos de memoria, tecnologías de seguridad, materiales optoelectrónicos, entre otras.³⁰ Esta propiedad se refiere a un cambio reversible en el color de emisión de un material sólido cuando es inducido por estímulos mecánicos como molienda, corte o compresión. Los estímulos mecánicos producen cambios de fase cristalina y/o la amorfización lo que provoca un cambio en la luminiscencia. Posteriormente, la fase y el color de emisión original pueden recuperarse al aplicar otros estímulos externos como el calentamiento o la exposición a vapores de disolventes orgánicos.³¹

Existen diversos ejemplos de cristales moleculares que poseen luminiscencia mecanocrómica, sin embargo, son pocos los ejemplos de cocristales ensamblados

²⁸ Bora, P., Saikia, B., Sarma, B., *Cryst. Growth Des.*, **2018**, 18, 3, 1448-1458.

²⁹ Song, Y., Pan, G., Zhang, C., Wang, C., Xu, B., Tian, W., *Mater. Chem. Front.*, **2023**, Advance Article.

³⁰ Ito, S., *Chem. Lett.*, **2021**, 50, 649-660.

³¹ Ito, S., *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem.*, **2022**, 51, 100481.

por enlace de hidrógeno que muestran esta propiedad. A continuación, se presentan un par de ejemplos.

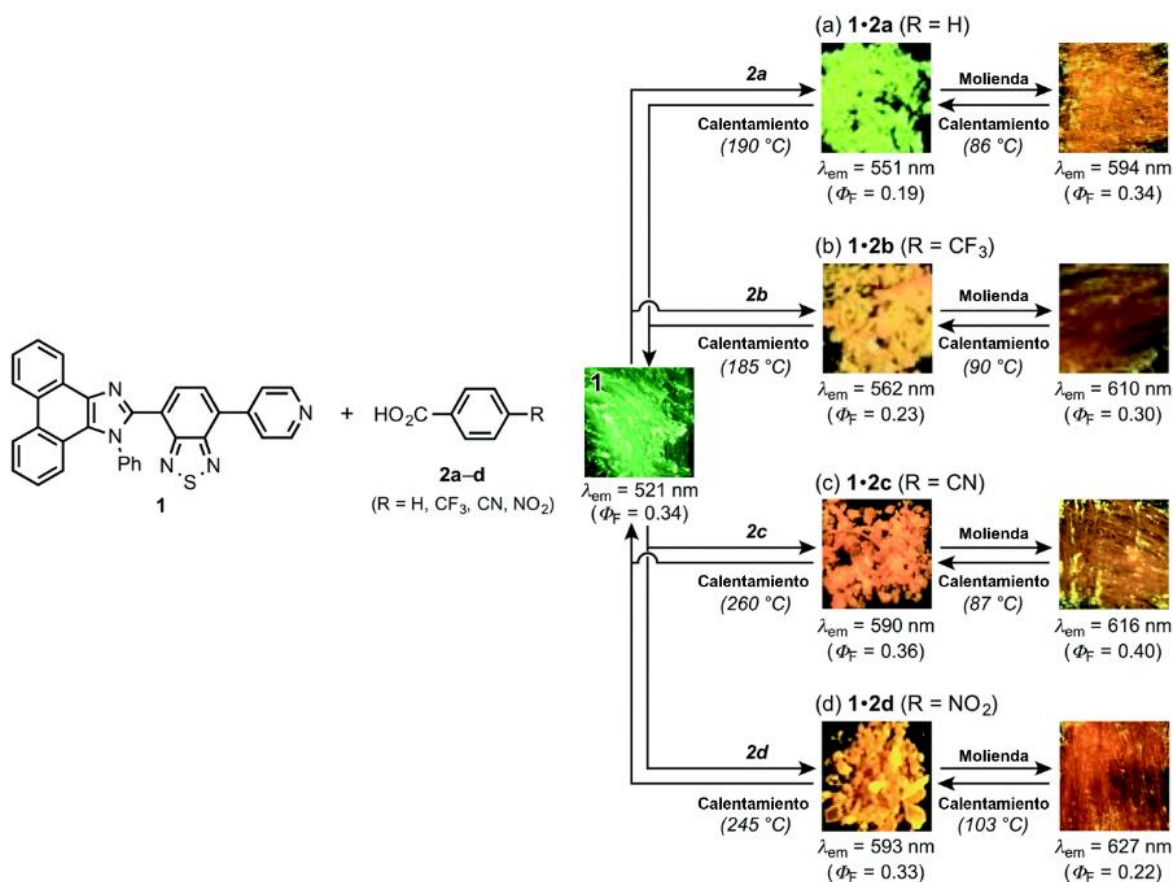


Figura 8. Cocrystalales MLC con fenantroimidazolilbenzotiadiazol (**1**) y derivados de ácido benzoico (**2a-d**) (Imágenes tomadas del trabajo de Suguro Ito et al.).³²

En 2019, Suguro Ito y colaboradores reportaron una serie de cocrystalales con propiedades mecanocrómicas entre fenantroimidazolilbenzotiadiazol (**1**) y derivados de ácido benzoico (**2a-d**). Los autores observaron que el derivado de benzotiadiazol por sí solo exhibe una respuesta de mecanoluminiscencia reversible. Por otra parte, este cambio aumentó en los cocrystalales, por efecto de la disminución del valor de pK_a del ácido coformador (**Figura 8**).³²

³² Ito, S., Nischimoto, C., Naiga, S., *CrystEngComm*, **2019**, 21, 5699-5706.

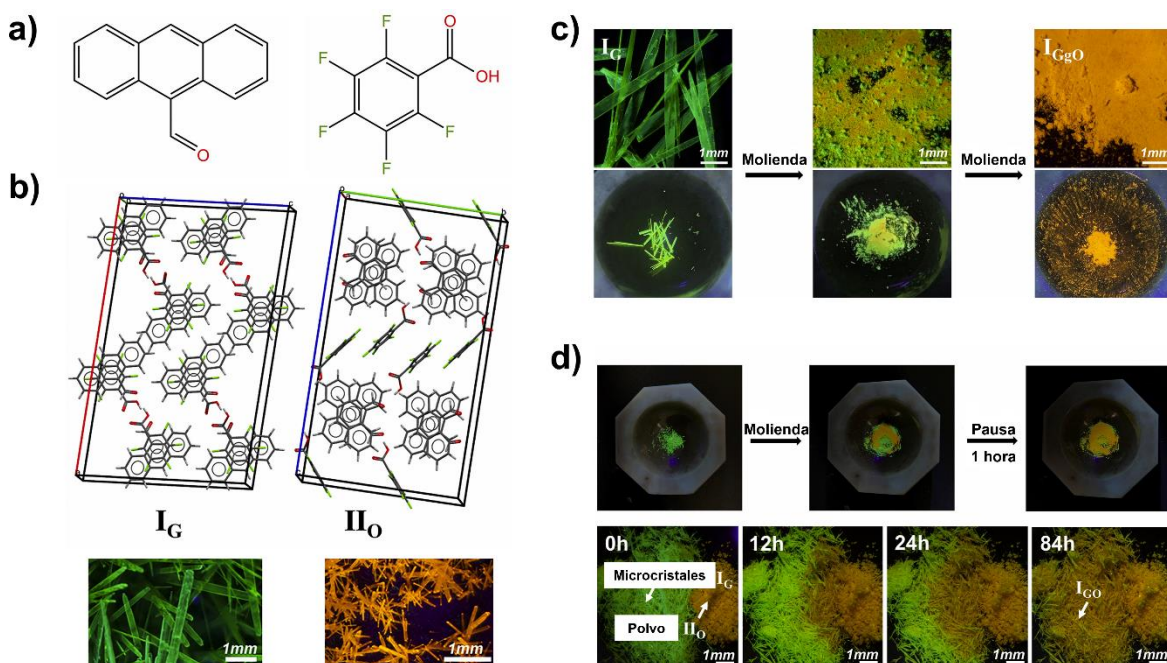


Figura 9. Cocrystalos mecanoluminiscentes de ácido pentafluorobenzoico y antraceno-9-carbaldeído. **a)** Coformadores; **b)** Cocrystalos polimorfos I_G y II_O; **c)** Conversión de I_G a II_O por medio de molienda; y **d)** Conversión de I_G en II_O por medio de contacto entre microcristales (Imágenes tomadas del trabajo de Sun Ying y colaboradores).³³

En 2023, Sun Ying y su grupo de trabajo presentaron un par de cocrystalos con propiedades mecanoluminiscentes basadas en una transición de fase cristalina. Los autores observaron que la molienda podía inducir un cambio de fase de verde I_G a naranja II_O, lo cual fue atribuido a un reacomodo de los sintones supramoleculares generando una disposición diferente de las moléculas de antraceno. Adicionalmente, percibieron un fenómeno en el cual el sólido verde I_G se puede transformar en el sólido naranja II_O mediante el contacto de microcristales II_O con I_G. Finalmente, los autores notaron que II_O puede transformarse en I_G mediante calentamiento (**Figura 9**).³³

Efecto termosensible en cristales

Los cristales moleculares al tener un empaquetamiento denso y ordenado pueden presentar una transducción de energía de diversas fuentes como luz o calor en

³³ Sun, Y., Ye, Y., Hu, X., Bai, Y., Xie, C., *Dyes Pigment.*, **2023**, 215, 111275.

movimiento mecánico, lo que se conoce como efecto saliente. Particularmente se han reportado cristales moleculares que exhiben efectos mecánicos desintegrativos como salto, explosión, astillamiento, fractura y delaminación. También existen cristales que exhiben efectos mecánicos regenerativos como plegamiento, enrollado, efectos de memoria de forma, etc. Estas propiedades son atractivas para fabricar sensores mecánicos, sensores térmicos, sondas para dispositivos médicos inteligentes, músculos artificiales y materiales bioelectrónicos.³⁴

Los cristales termosalientes son un tipo de sólidos que sufren cambios en su empaquetamiento debido a estímulos térmicos que se reflejan macroscópicamente. Estos cambios permiten que el cristal salte al liberarse el estrés acumulado. En ocasiones, el salto viene acompañado de otros efectos como fragmentación, explosión o agrietamiento. En general, es conocido que los efectos termosalientes pueden deberse a transiciones de fase martensíticas que ocurren de manera rápida dentro de los cristales, sin embargo, este campo está aún en pleno desarrollo.³⁵

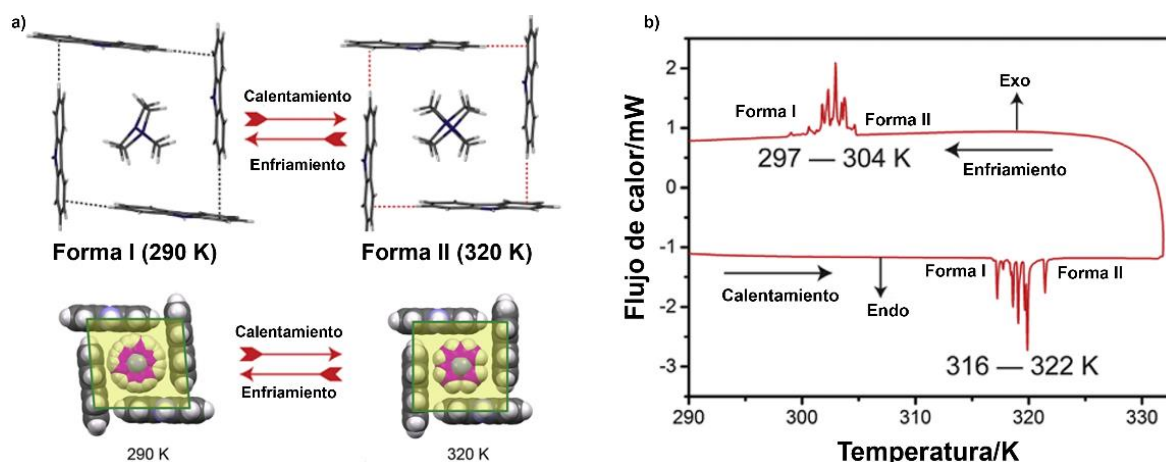


Figura 10. Ejemplo de cocrystal termosaliente: **a)** Cambio de la cavidad de DABCO en las formas cristalinas I y II; **b)** Análisis de DSC que presenta un perfil característico de un efecto termosaliente (Imágenes tomadas del trabajo de Colin-Molina y colaboradores).³⁶

³⁴ Awad, W., Davies, D., Kitagawa, D., Halabi, J., Al-Handawi, M., Tahir, I., Tong, F., Campillo-Alvarado, G., Shtukenber, A., Alkhidir, T., Hagiwara, Y., Almehairbi, M., Lan, L., Hasebe, S., Karothu, D., Mohamed, S., Koshima, H., Kobatake, S., Diao, Y., Chandrasekar, R., Zhang, H., Sun, C., Bardeen, C., Al-Kaysi, R., Kahr, B., Naumov, P., *Chem. Soc. Rev.*, **2023**, 52, 3098-3169.

³⁵ a) Naumov, P., Chizhik, S., Commins, P., Boldyreva, E. (2019). *Bending, jumping, and self-healing crystals in: Mechanically Responsive Materials for Soft Robotics* (Ed Koshima, H), Wiley; b) Yamanoi, Y., Omoto, K., Nakae, T., Nishio, M. (2023). *Thermosalient Phenomena in Molecular Crystals: A Case Study of Representative Molecules*. In: *Soft Crystals*, Kato, M., Ishii, K. (eds). The Materials Research Society Series. Springer, Singapore.

En 2019, Colin-Molina et al., reportaron un cocrystal ensamblado por enlace de hidrógeno entre 9*H*-carbazol y DABCO, que exhibe un efecto termosaltante, es decir, el cristal “salta” cuando se calienta por encima de los 300 K. Los autores atribuyen el efecto a una transición de fase cristalina desde una forma I hacia una forma II al aumentar la temperatura. En la forma I las moléculas de carbazol forman una cavidad romboidal alrededor de la molécula de DABCO, mientras que en la forma II la cavidad es rectangular. Un indicativo de este tipo de cambios termosaltantes se puede observar en los perfiles de calorimetría diferencial de barrido (DSC), con forma de diente de sierra (**Figura 10**).³⁶

³⁶ Colin-Molina, A., Prasad, D., Jellen, M., Garcia-Garibay, M., Naumov, P., Rodríguez-Molina, B. *Matter*, **2019**, 1, 1033-1046.

2. Hipótesis

“Equipped with his five senses, man explores the universe around him and calls the adventure Science.”

Edwin Powell Hubble

Es posible sintetizar cocristales mediante interacciones de enlace de hidrógeno entre una molécula conjugada derivada de acridina-carbazol (AcCz) y ácidos carboxílicos perfluorados. Los sólidos resultantes mostrarán propiedades fisicoquímicas distintas a los materiales de partida frente a estímulos externos.

3. Objetivos

“The important thing in science is not so much to obtain new facts as to discover new ways of thinking about them.”

William Lawrence Bragg

Objetivo general

Sintetizar cocristales ensamblados por enlace de hidrógeno conformados por una molécula de acridina-carbazol (AcCz); y ácidos dicarboxílicos perfluorados para estudiar los cambios de sus propiedades fisicoquímicas asociados con la aplicación de estímulos externos.

Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar en disolución y en estado sólido la molécula 9-(9*H*-carbazol-9-il)acridina (AcCz) derivada de la sustitución de carbazol en la posición 9 de una molécula de acridina.
- Explorar las condiciones de cocrystalización de 9-(9*H*-carbazol-9-il)acridina con ácido tetrafluorotereftálico y con ácido pentafluorobenzoico respectivamente.
- Caracterizar los sólidos cristalinos resultantes mediante difracción de rayos X de monocristal, difracción de rayos X de polvos, calorimetría diferencia de barrido, termogravimetría y espectroscopia infrarroja.
- Estudiar los cambios físicos en los sólidos obtenidos al aplicar estímulos externos como fuerza mecánica o calentamiento.

4. Resultados y Discusión

“Life is not easy for any of us. But what of that? We must have perseverance and above all confidence in ourselves. We must believe that we are gifted for something and that this thing must be attained.”

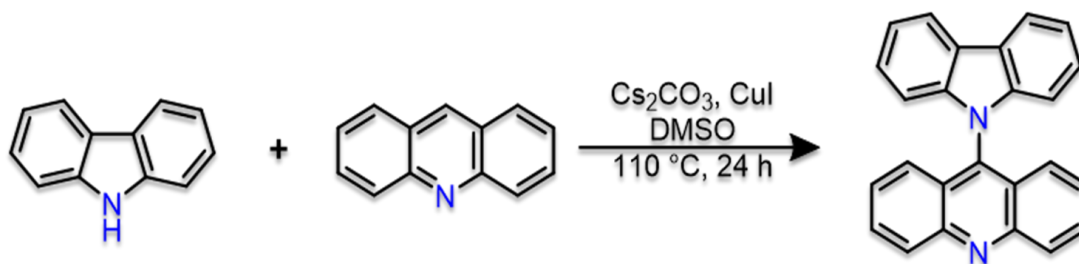
Marie Curie

4.1. Síntesis del compuesto 9-(9H-carbazol-9-il)acridina

El 9H-carbazol es un compuesto base para la obtención de materiales con aplicaciones en dispositivos optoelectrónicos, por ejemplo, en diodos orgánicos de emisión de luz (OLEDs, por sus siglas en inglés). Las propiedades únicas de transporte de carga, la pronunciada estabilidad térmica, la capacidad para donar densidad electrónica y los múltiples sitios para incorporar grupos funcionales (C-2, C-3, C-6, C-7 y C-9) hacen que el 9H-carbazol sea un bloque de construcción atractivo para generar materiales con interesantes propiedades fotofísicas.³⁷

Por otro lado, la acridina es una molécula conjugada plana, resultante de la fusión de tres anillos aromáticos de seis miembros, con un átomo de nitrógeno sp^2 en el anillo central. Generalmente, sus derivados tienen aplicaciones biológicas, sin embargo, gradualmente se están usando como bloques de construcción para materiales con luminiscencia y materiales optoelectrónicos.³⁸

Tomando en cuenta que la acridina y el carbazol son moléculas ampliamente usadas en materiales con propiedades fotofísicas, se consideró que una molécula formada por ambos compuestos constituirá un buen bloque de construcción para generar cocristales ensamblados por enlace de hidrógeno con respuestas fotofísicas.



Esquema 1. Condiciones sintéticas del compuesto 9-(9H-carbazol-9-il)acridina (AcCz).

³⁷ Venkateswararao, A., Thomas, K., Lee, C., Li, C., Ho, K., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2014**, 6, 4, 2528-2539.

³⁸ Liu, L., Mmiao, Y., Zhai, M., Wang, H., Ding, X., Guo, L., Chen, C., Cheng, M., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, 14, 39, 44450-44459.

Por lo tanto, se eligió el compuesto 9-(9H-carbazol-9-il)acridina como el bloque principal para la construcción de los cocristales aquí presentados. La molécula se sintetizó mediante una reacción de desprotometalación del carbazol, seguida de una adición electrofílica en el carbono 9 de la acridina catalizada por cobre (**Esquema 1 y Sección experimental, Procedimiento I**).

El compuesto AcCz se reportó previamente en 2020³⁹ en un estudio sobre la síntesis de acridinas y acridonas. En el artículo mencionado se exploran las propiedades de absorción y de emisión en disolución de las moléculas además de su estructura cristalina.

4.2 Caracterización del compuesto 9-(9H-carbazol-9-il)acridina

La caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C, junto con espectrometría de masas, espectroscopia infrarroja y difracción de rayos X de polvos confirmó que se obtuvo la molécula esperada y la misma fase cristalina que la reportada (**Anexo I**).

El difractograma de polvos experimental del compuesto AcCz se comparó con el difractograma calculado de la estructura de monocristal (**Figura 11**). Se observa que las reflexiones experimentales tienen buena concordancia con las reflexiones calculadas del monocristal. Algunas reflexiones a valores altos de 2θ tienen menor intensidad respecto del difractograma calculado, resultado de la orientación preferida.

El efecto de orientación preferida en un difractograma se observa cuando la morfología de los microcristales los orienta con sus caras planas paralelas a la superficie del portamuestras, derivado del gran tamaño de los policristales, por lo tanto, algunas direcciones de difracción son favorecidas y la intensidad relativa de las reflexiones se ve afectada. Para disminuir el efecto de la orientación preferida las muestras deben de homogeneizarse mediante molienda para conseguir una distribución aleatoria de los planos de difracción, sin embargo, cuando las muestras

³⁹ Zeghada, S., Bentabet-Ababsa, G., Mongin, O., Erb, W., Picot, L., Thiéry, V., Roisnel, T., Dorcet, V., Mongin, F., *Tetrahedron*, **2020**, 76, 38, 131435.

se muelen en exceso, sufren de amorfización, por lo que en esos casos las reflexiones en el difractograma se ensanchan y desaparecen.⁴⁰

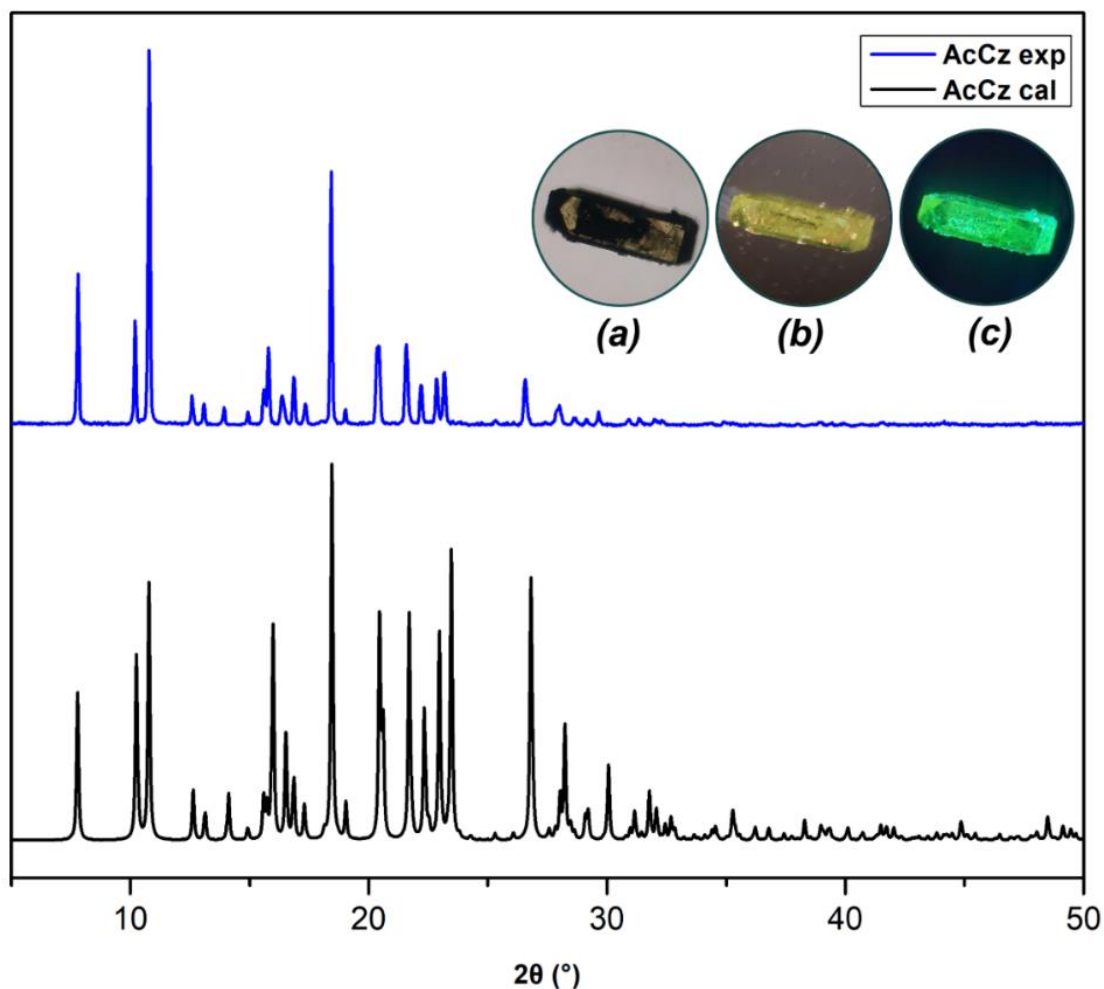


Figura 11. Difractogramas PXRD experimental y calculado del compuesto AcCz; e imágenes del monocrystal (a) Campo claro, (b) Campo oscuro y (c) Bajo luz UV 254 nm.

En la **Figura 11** se puede apreciar el cristal de AcCz bajo un microscopio óptico usando un objetivo 4x. El cristal tiene un hábito cristalino prismático con un color amarillo bajo luz blanca (campo claro y campo oscuro); y un color verde bajo luz UV.

⁴⁰ Holder, C., Schaak, R., *ACS Nano*, **2019**, 13, 7, 7359-7365.

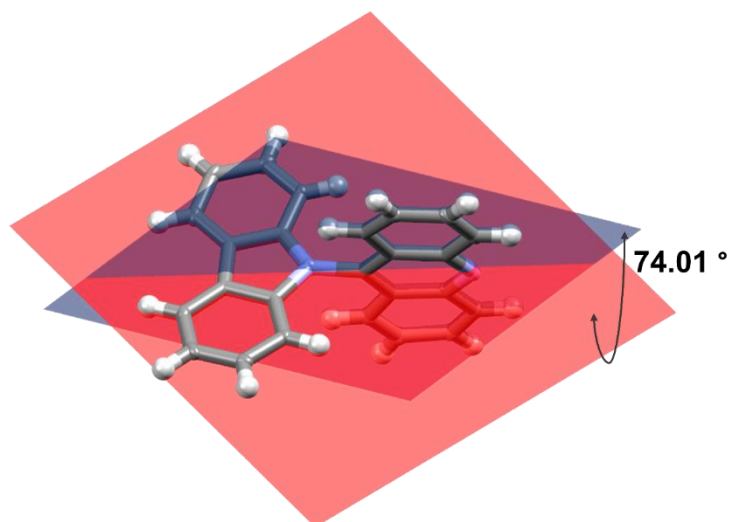


Figura 12. Unidad asimétrica de la estructura cristalina y ángulo diedro de la molécula AcCz en la estructura cristalina.

La estructura cristalina revela un sistema monoclinico con un grupo espacial $P2_1/c$. En un sistema monoclinico los parámetros de red a , b y c son diferentes entre sí, mientras que los ángulos formados entre los ejes cristalográficos $\alpha=\gamma=90^\circ$ y $\beta\neq 90^\circ$. Un grupo espacial $P2_1/c$ es muy común. En la **Figura 12** se observa la unidad asimétrica de la estructura, la cual contiene solamente una molécula de AcCz con un ángulo diedro de 74.01° entre los planos del carbazol y de la acridina.

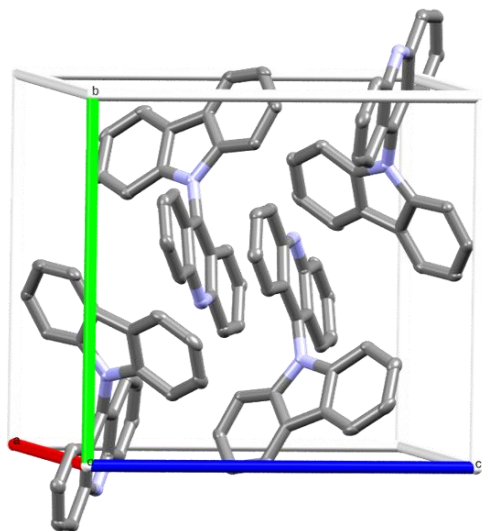


Figura 13. Moléculas al interior de la celda unitaria cristalina del compuesto AcCz.

La molécula no presenta coplanaridad, debido al efecto estérico derivado de la interacción entre los hidrógenos C1, C8 de la acridina y C1, C8 del carbazol. Se considera que el impedimento estérico intermolecular generado por el acomodo cristalino contribuye para dar paso a un ángulo diedro con un valor inferior a 90° (**Figura 13**).

4.3 Pruebas de cocrystalización

El compuesto AcCz fue sometido a pruebas de cocrystalización con ácido tetrafluorotereftálico (TFTA) y con ácido pentafluorobenzoico (PFBA). Se eligieron estos ácidos porque la presencia de los átomos de flúor en el anillo aromático aumentan la acidez del átomo de hidrógeno para favorecer la interacción de enlace de hidrógeno.⁴¹ Este aumento en la acidez se atribuye al efecto inductivo por la alta electronegatividad de los átomos de flúor. Otra característica importante es que los ácidos fluorados poseen un mayor ángulo de torsión anillo aromático-carboxilo, es decir, los carboxilos se torsionan fuera del plano del anillo de benceno, lo que puede favorecer las interacciones con aceptores de enlace de hidrógeno.⁴²

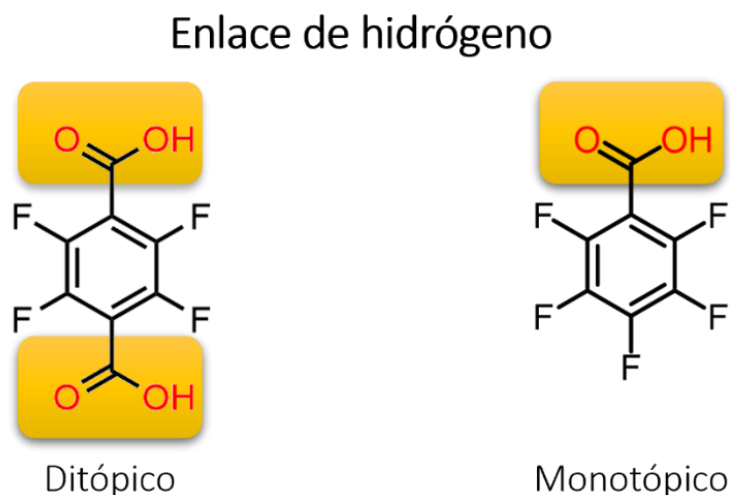


Figura 14. Enlaces de hidrógeno que pueden establecer el ácido tetrafluorotereftálico (izquierda) y el ácido pentafluorobenzoico (derecha).

⁴¹ Pinfeld, H., Greenland, C., Pattison, G., Costantini, G., *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 125.

⁴² Hulvey, Z., Furman, J., Turner, S., Tang, M., Cheetham, A., *Cryst. Growth Des.*, **2010**, 10, 5, 2041-2043.

Considerando que el ácido tereftálico tetrafluorado es un donador de enlace de hidrógeno ditópico (**Figura 14**), inicialmente se realizaron las pruebas de cocrystalización con dos equivalentes de AcCz, sin embargo, también se exploraron distintas estequiometrías y disolventes.

En el año 2017, Robertson y su grupo de investigación reportaron la importancia que tiene la elección del disolvente en la formación de cocrystalales.⁴³ En el artículo concluyen que la síntesis de cocrystalales por enlace de hidrógeno se ve favorecida en disolventes menos polares. Siguiendo esta observación se utilizó diclorometano, disolvente en el que la mezcla de coformadores tiene buena solubilidad, y se probaron mezclas con metanol en diferentes proporciones. La adición del metanol ayuda a disminuir la velocidad de evaporación de la mezcla de disolventes y, además, al ser un disolvente polar prótico puede formar interacciones con los coformadores provocando que el ensamblaje cristalino sea más lento y controlado. No obstante, una cantidad mayor de metanol puede provocar un aumento de la áidez por un efecto de campo llevando a la formación de una sal y no del cocrystal.

En la **Tabla 2** se muestra un resumen de las pruebas de cocrystalización realizadas.

Tabla 2. Pruebas de cocrystalización de AcCz con TFTA.

<i>Acridina</i> (eq)	<i>TFTA</i> (eq)	<i>Disolvente</i>	<i>Resultado</i>
2	1	CH ₃ CN	Sólido amarillo bajo luz blanca y bajo luz UV sin el tamaño adecuado para difractar.
2	1	Acetona	Sólido anaranjado junto con un sólido amarillo sin morfología definida. También cristalizan los compuestos de partida por separado.

⁴³ Robertson, C., Wright, J., Carrington, E., Perutz, R., Hunter, C., Brammer, L., *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 5392-5398.

2	1	THF	Mezcla de sólidos amarillo, anaranjado y rojo sin morfología definida.
2	1	CH ₃ CN/THF	Sólido amarillo bajo luz blanca y bajo luz UV, sin el tamaño adecuado para difractar.
1	1	CH ₃ CN	Sólido amarillo bajo luz blanca y bajo luz UV
1	1	Acetona	Sólido amarillo bajo luz blanca y bajo luz UV.
1	1	DCM/MeOH (4:1)	Se obtuvieron monocristales con forma de laminillas romboidales de color amarillo bajo luz blanca y bajo luz UV.

Por otro lado, mediante la determinación del punto de fusión usando un aparato Fisher-Johns se concluyó que utilizar uno o dos equivalentes de AcCz con un equivalente de TFTA conduce a la formación del mismo sólido cristalino. Para tratar de conciliar los resultados observados, se propuso que una primera molécula de AcCz formaría el enlace de hidrógeno con uno de los ácidos carboxílicos del TFTA, y posteriormente se establecería una interacción con un fragmento igual de TFTA-AcCz, lo que conduciría a un mismo producto obtenido con una estequiometría 1:1 (**Figura 15**). No obstante, los análisis de espectroscopia infrarroja sugerían la formación del cocrystal con estequiometría 2:1 ya que no se observa la banda de estiramiento del hidroxilo indicativa de la presencia de dímeros de ácidos carboxílicos. (**Sección 5.5**).

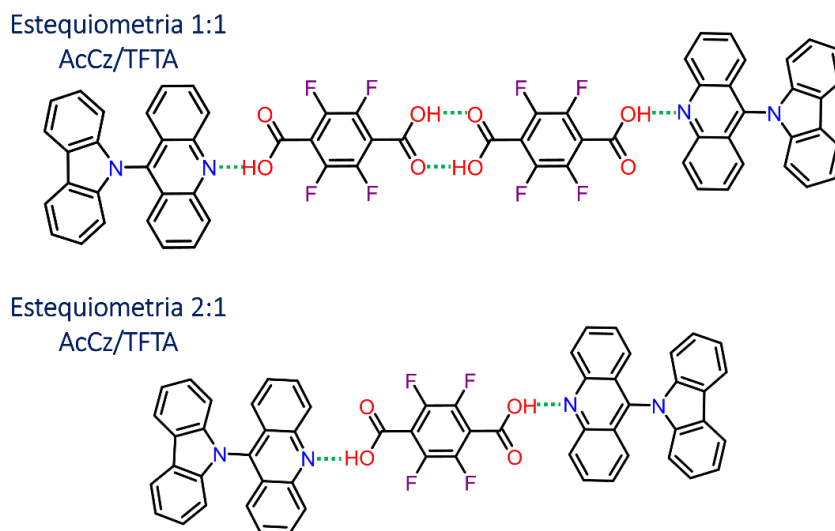


Figura 15. Propuesta de cómo se puede ensamblar el cocrystal AcCz/TFTA bajo estequiometrías 1:1 y 2:1.

Por otro lado, el ácido pentafluorobenzoico es un ácido carboxílico monotópico (**Figura 14**), en consecuencia, se propuso una estequiometría 1:1 con el compuesto AcCz. Derivado de los estudios de cocrystalización previos se utilizó la mezcla DCM/MeOH (4:1) como punto de partida. El resultado de usar la mezcla antes mencionada fue la cristalización de los coformadores de forma independiente.

Posteriormente, se intentó solo usar diclorometano, pero la solubilidad de la mezcla de coformadores resultó ser demasiado alta y la evaporación total de disolvente formaba un sólido anaranjado poco cristalino a simple vista. En este punto se intentó bajar la solubilidad de la mezcla agregando hexano. Esta modificación reguló la solubilidad de la mezcla y favoreció la cocrystalización por medio de una evaporación más lenta que ayudó a la cristalización controlada.

4.4. Análisis de los espectros FTIR-ATR de ANC-1 y ANC-2

Después de explorar distintas condiciones de cocrystalización, se obtuvieron dos sólidos diferentes que fueron etiquetados como ANC-1 y ANC-2. Para iniciar su caracterización se empleó la espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR-ATR), la cual es una técnica accesible y complementaria a la difracción de rayos X que permite identificar las interacciones que se establecen entre las

moléculas dentro de una muestra policristalina y por ende se emplea en el monitoreo de la formación de cocrystalos mediante la identificación de múltiples sintones, entre ellos los enlaces de hidrógeno.

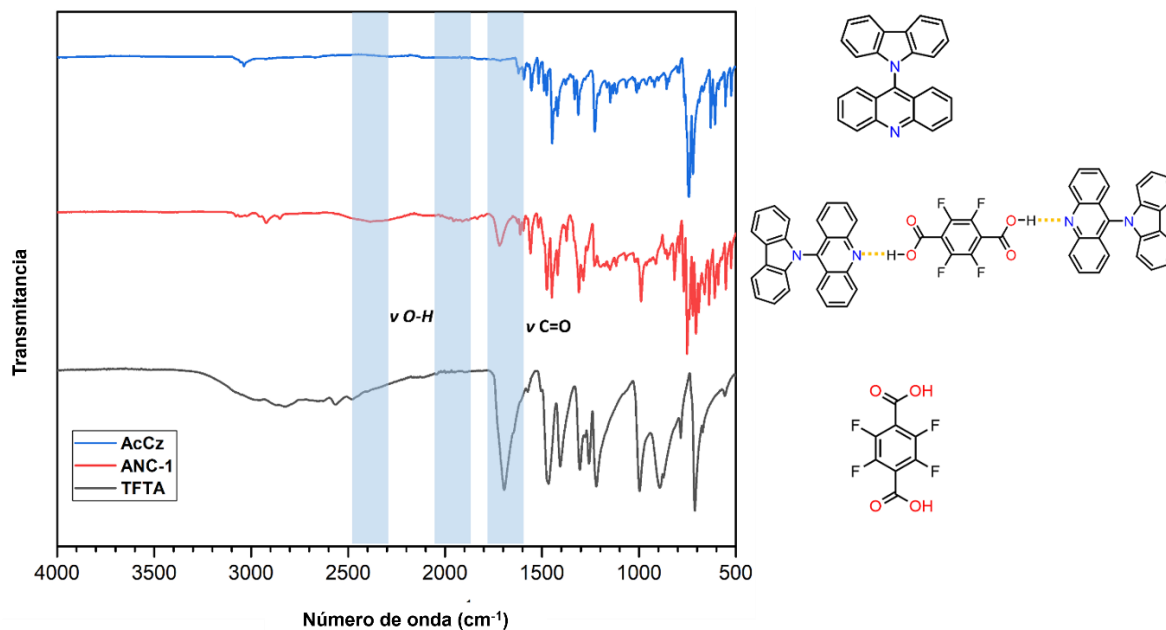


Figura 16. Espectros FTIR-ATR de ANC-1 y de los coformadores AcCz y TFTA.

En la **Figura 16** se muestra una comparativa entre los espectros FTIR-ATR de AcCz, TFTA y el sólido etiquetado como ANC-1. En primer lugar, se puede ver que ANC-1 contiene las bandas correspondientes a AcCz y TFTA. La banda de estiramiento de carbonilo (ν C=O) aparece en el mismo número de onda, pero con una disminución en la intensidad, probablemente debido a la menor polaridad del enlace una vez que se establecen interacciones con AcCz.⁴⁴ Por otra parte, las bandas de estiramiento (ν O-H) que aparecen alrededor de 1900 cm^{-1} y 2400 cm^{-1} son características de la formación de un enlace de hidrógeno COOH---N_{piridina}.⁴⁵ Además, en el espectro de TFTA se observa la banda de estiramiento (ν O-H) del carboxilo que aparece entre $3000\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ e indica la formación de dímeros. La banda mencionada no observa en el espectro de ANC-1, lo cual sugiere que los dos

⁴⁴ Aakeröy, C., Chopade, P., Ganser, C., Rajbanshi, A., Desper, J., *CrystEngComm*, **2012**, 14, 5845-5853.

⁴⁵ Mukherjee, A., Tothadi, S., Chakraborty, S., Ganguly, S., Desiraju, G., *CrystEngComm*, **2013**, 15, 4640-4654.

carbonilos del ácido están interaccionando con AcCz. Por estas observaciones, se postuló que la estequiometría 2:1 es más probable que la 1:1 de AcCz/TFTA.

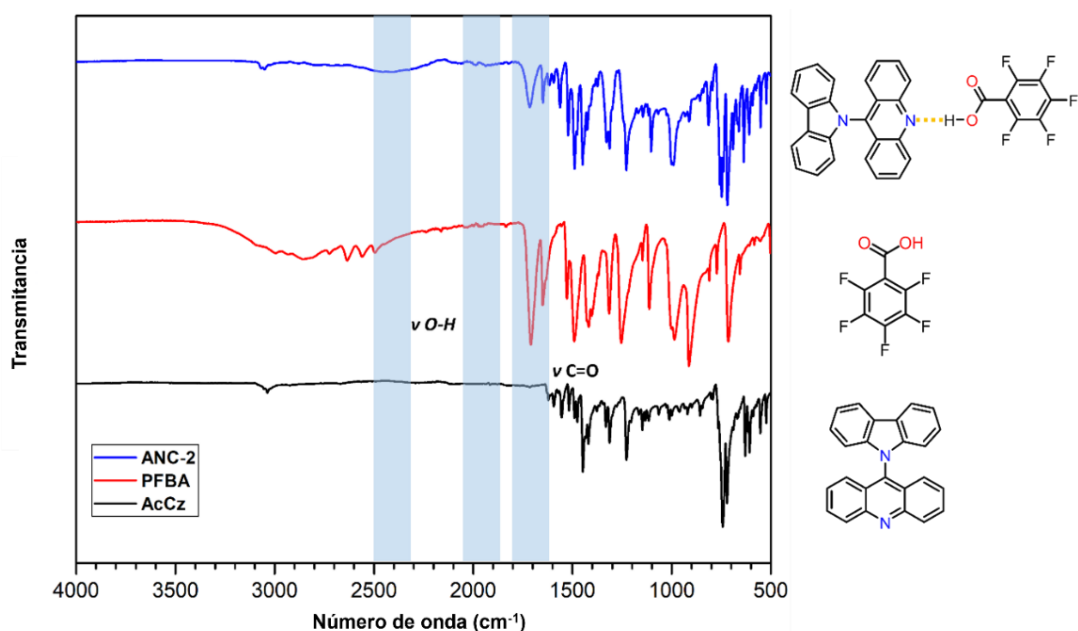


Figura 17. Espectros FTIR-ATR de ANC-2 y de los coformadores AcCz y PFBA.

En la **Figura 17** se presenta una comparativa entre los espectros FTIR-ATR del sólido etiquetado como ANC-2 y los coformadores de partida. Se aprecia que el espectro de ANC-2 contiene las bandas tanto de AcCz como de PFBA. Se observa una disminución de la intensidad de la banda de estiramiento del carbonilo (ν C=O) alrededor de 1700 cm^{-1} probablemente debido a la interacción establecida con AcCz. Las bandas que aparecen alrededor de 2400 cm^{-1} y 1900 cm^{-1} corresponden al estiramiento O-H cuando se establece una interacción de enlace de hidrógeno del tipo $\text{COOH}-\text{N}_{\text{piridina}}$. Por otro lado, el espectro de PFBA muestra la banda de estiramiento O-H entre $3000\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$, sin embargo, el espectro de ANC-2 no lo presenta, por esta razón, se pudo inferir que la formación de un cocrystal con estequiometría 1:1 entre AcCz y PFBA es probable.

4.5 Análisis elemental

Los sólidos analizados por espectroscopia infrarroja también se sometieron a pruebas de análisis elemental por combustión a $950\text{ }^{\circ}\text{C}$. Con esta técnica es posible

confirmar la estequiometría y la pureza de un cristal.⁴⁶ En la **Tabla 3** se presentan los resultados obtenidos para el sólido ANC-1. Un cocrystal con estequiometría 2:1 AcCz/TFTA debería contener los porcentajes en masa de C [%]= 75.16, H [%]=3.70 y N [%]= 6.04. De forma satisfactoria, se registraron valores experimentales con gran similitud.

Tabla 3. Análisis elemental por combustión de ANC-1.

Clave: ANC-1

Corrida	C [%]	H [%]	N [%]
1	75.09	4.01	6.47
2	75.13	4.07	6.34
Promedio	75.11	4.04	6.41

Con respecto al sólido etiquetado como ANC-2, los resultados del análisis elemental se presentan en la **Tabla 4**. Para una estequiometría 1:1 AcCz/PFBA, los valores calculados son C [%]=69.07, H [%]=3.08 y N [%]=5.03. Los valores experimentales son similares, sin embargo, el valor para carbono tiene un valor ligeramente menor, tal vez por una combustión incompleta o por la presencia de una impureza.

Tabla 4. Análisis elemental por combustión de ANC-2.

Clave: ANC-2

Corrida	C [%]	H [%]	N [%]
1	68.16	3.19	5.29
2	68.09	3.34	5.29
Promedio	68.12	3.26	5.29

⁴⁶ Kandollner, W., Theiner, J., Keppler, B., Kowol, C., *Inorg. Chem. Front.*, **2022**, 9, 412-416.

4.6 Análisis de difractogramas PXRD

De los monocristales ANC-1 y ANC-2 se tomaron muestras, se colocaron en un mortero y se molieron gentilmente durante un minuto para conseguir un polvo fino que se analizó por difracción de rayos X de polvos.

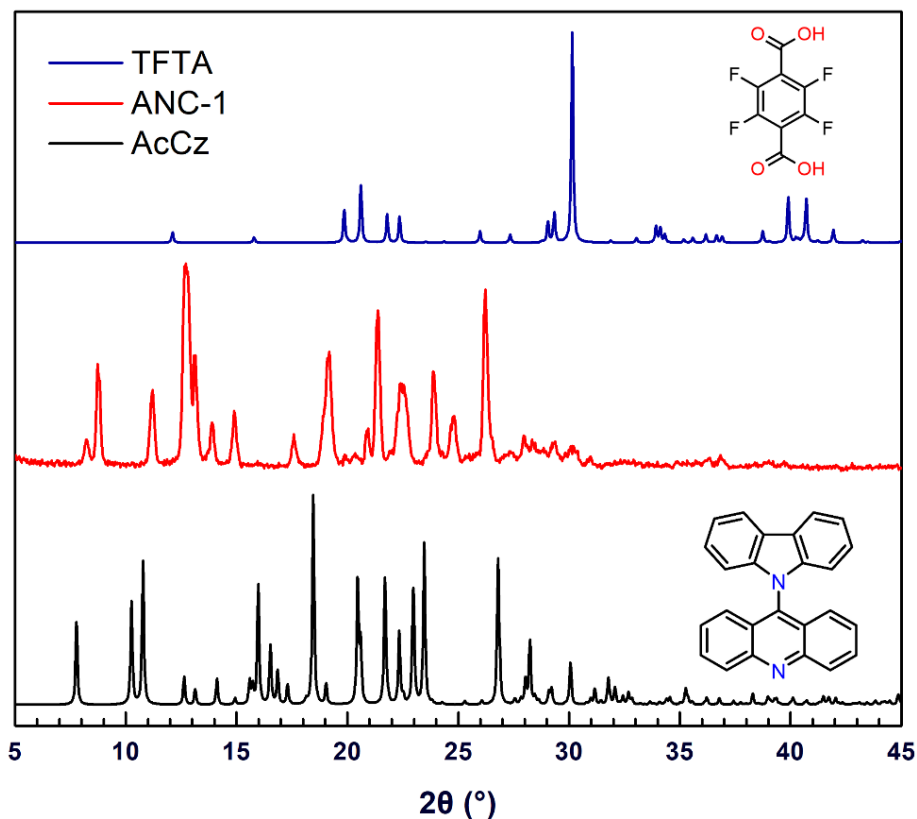


Figura 18. Difractogramas PXRD de ANC-1, TFTA y AcCz.

En la **Figura 18** se expone una comparativa entre los difractogramas de ANC-1 y los cofomadores AcCz y TFTA. Las reflexiones que presenta el difractograma de ANC-1 son diferentes con respecto a los de los cofomadores. El cambio en el perfil del difractograma indica que ANC-1 es un sólido cristalino diferente y que no presenta reflexiones correspondientes a los sólidos cofomadores.

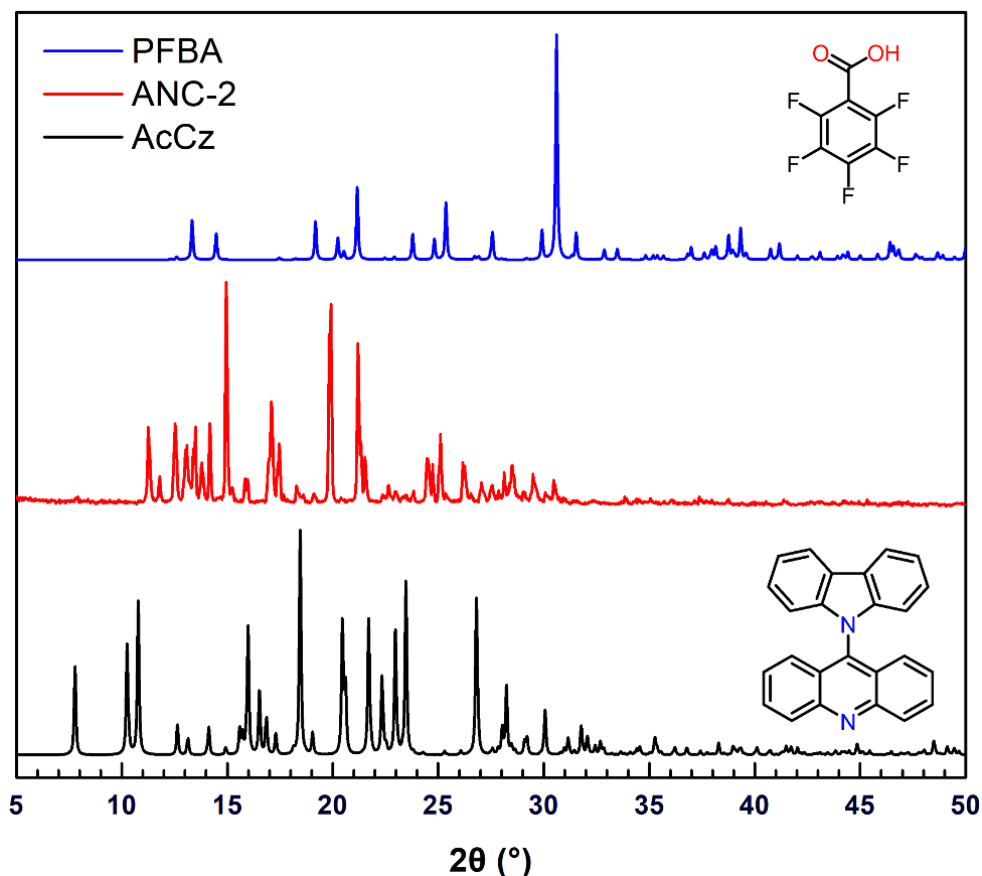


Figura 19. Difractogramas PXRD de ANC-2, PFBA y AcCz.

De manera similar, en la **Figura 19** se presentan los difractogramas de ANC-2, AcCz y PFBA. Se puede ver que el difractograma de ANC-2 es distinto a los de sus coformadores. Este cambio es indicativo de la formación de un nuevo sólido cristalino que no contiene las reflexiones de los sólidos de partida.

4.7 Obtención de los monocristales

Después de múltiples pruebas, se lograron obtener dos monocristales diferentes, **ANC-1** y **ANC-2**. El monocristal ANC-1 se consiguió de la cocrystalización de la molécula de acridina-carbazol y del ácido tetrafluorotereftálico con estequiometría 2:1, después de la evaporación lenta a temperatura ambiente de una mezcla DCM/MeOH (4:1). Los cristales ANC-1 tienen forma de laminillas romboidales de color amarillo bajo luz blanca y bajo luz UV de 254 nm (**Figura 20**).

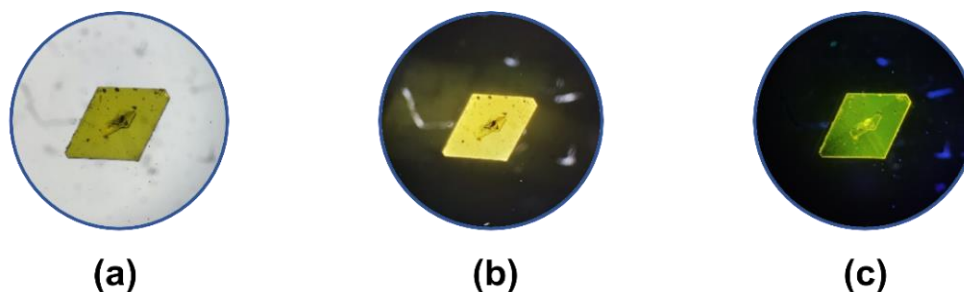


Figura 20. Monocristal ANC-1, bajo el microscopio óptico con aumento 4X; (a) Campo claro; (b) Campo oscuro; y (c) Luz UV 254 nm.

Por su parte, el monocristal ANC-2 se obtuvo mediante la evaporación lenta y a temperatura ambiente de una mezcla de acridina-carbazol con ácido pentafluorobenzoico con estequiometría 1:1 usando como disolvente DCM/Hex (9:1). Los cristales tienen forma de láminas rectangulares de color amarillo bajo luz blanca y de color amarillo-verdoso bajo luz UV de 254 nm (**Figura 21**).

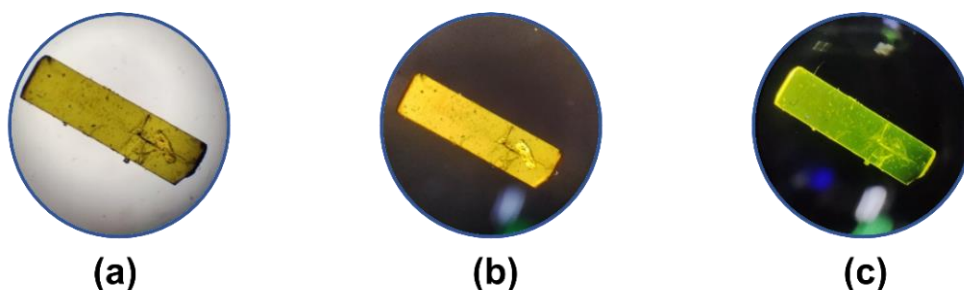


Figura 21. Monocristal ANC-2, bajo el microscopio óptico con aumento 4X; (a) Campo claro; (b) Campo oscuro; y (c) Luz UV 254 nm.

4.8 Análisis de las estructuras cristalinas obtenidas por SCXRD

4.8.1 Estructura cristalina de AcCz

Los cristales de la molécula de partida AcCz tienen un color amarillo bajo luz blanca y un color verde bajo luz UV de 254 nm. Analizando la estructura cristalina de la **Figura 22** se puede distinguir que existe un apilamiento π - π paralelo desplazado entre los centros de acridina de cada molécula con una distancia centroide-centroide de 3.623 Å y con una distancia entre los planos de acridina de 3.318 Å. Adicionalmente, se puede observar otra interacción π - π de tipo “T” de borde a cara

entre la acridina de una molécula y el carbazol de otra molécula con una distancia de 2.651 Å.

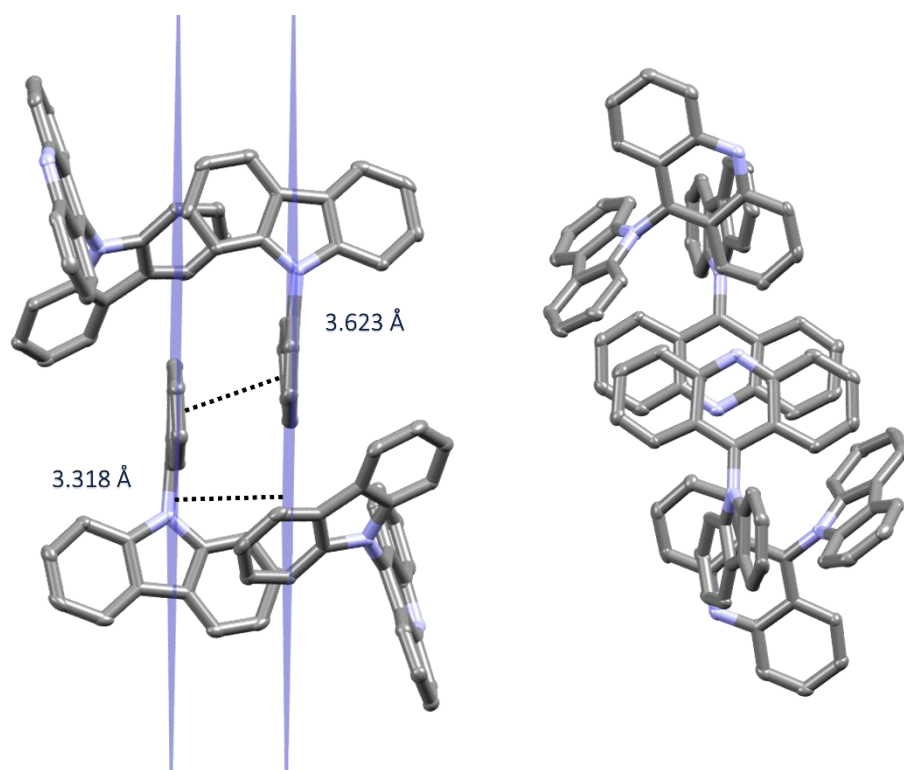


Figura 22. Interacciones π - π en el cristal AcCz.

4.8.1 Estructura cristalina de ANC-1

Los datos cristalográficos de la muestra ANC-1 permitieron corroborar que el cocrystal está formado por dos moléculas de acridina-carbazol y una molécula de ácido tetrafluorotereftálico. En este caso, cada ácido dicarboxílico forma un enlace de hidrógeno en sus dos posiciones disponibles.

El monocristal fue resuelto en un sistema triclínico P-1, donde los parámetros de celda a, b y c son todos diferentes entre sí; mientras que los ángulos α , β , y γ son diferentes de 90° y también diferentes entre sí.

La unidad asimétrica del cristal está formada por dos moléculas de acridina-carbazol y dos medias moléculas de TFTA. En la **Figura 23** se observa dicha unidad asimétrica, en color rojo y color verde se muestran las moléculas de acridina-

carbazol y; de color amarillo y color azul se muestran las medias moléculas del ácido. Esta distinción de color se debe a la simetría diferente de cada molécula dentro del cristal.

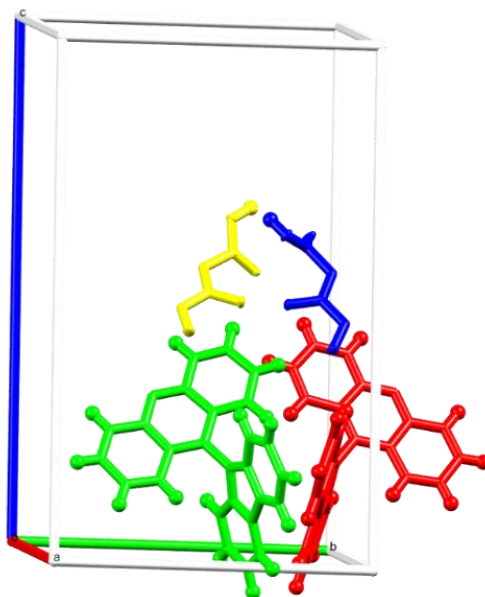


Figura 23. Unidad asimétrica de la estructura cristalina de ANC-1.

Se analizaron las diferencias entre las moléculas de la unidad asimétrica poniendo especial atención a los ángulos de torsión, ángulos diedros y las interacciones intermoleculares. Para facilitar la distinción, las moléculas se etiquetaron como AcCz-G (verde), AcCz-R (rojo), TFTA-B (azul) y TFTA-Y (amarillo).

En primer lugar, la molécula AcCz-G presenta un ángulo diedro entre los planos de la acridina y del carbazol de 80.44° ; mientras que la molécula de AcCz como coformador original presenta un ángulo diedro de 74.01° . Además, las dos partes de la molécula se encuentran ligeramente torsionadas, como muestra el ángulo de torsión calculado entre el carbazol y la acridina (168.90°) (**Figura 24a**).

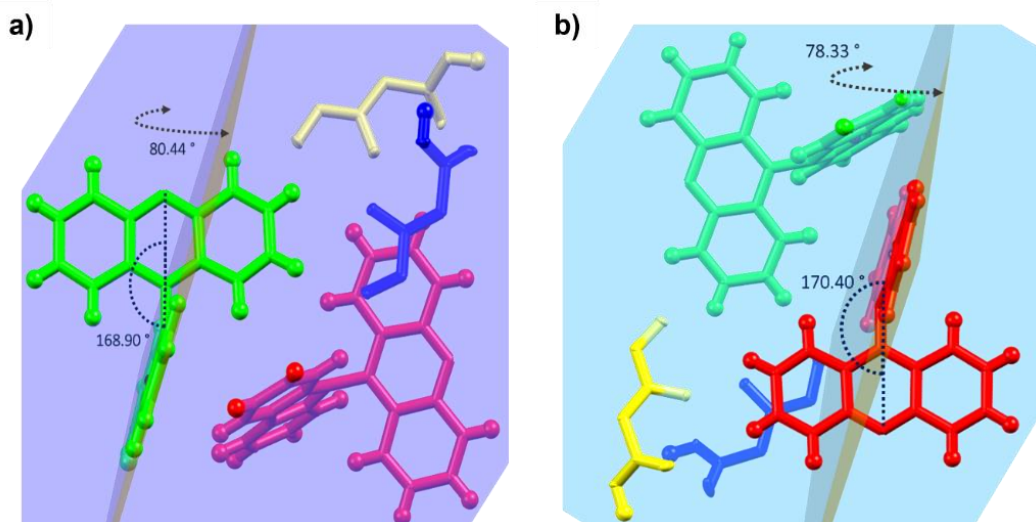


Figura 24. Ángulo diedro y ángulo de torsión de AcCz-G y de AcCz-R en ANC-1.

Por otro lado, la molécula AcCz-R presenta un ángulo de torsión de 170.14° y un ángulo diedro de 78.33 ° (**Figura 24b**). En general, se observa que las dos moléculas de AcCz presentan un fuerte impedimento estérico intramolecular entre los hidrógenos de las posiciones C1 y C8; además se genera la torsión de la molécula entre la porción del carbazol y la porción de la acridina debido al arreglo cristalino.

En cuanto a TFTA-Y, el ángulo diedro es de 51.15 ° (**Figura 25a**). El ángulo es relativamente más grande con respecto a los 22.76 ° encontrados cuando la molécula cristaliza sola (TFTA), por lo que se puede inducir que el arreglo cristalino y las interacciones de enlace de hidrógeno son responsables del cambio mencionado. Adicionalmente, las distancias de enlace C-O/C=O encontradas son de 1.309/1.206 Å, lo que respalda la naturaleza neutra del ácido.

En relación con TFTA-B, el ángulo diedro que presenta es de 48.21° (**Figura 25b**). Un ángulo más pequeño sugiere una interacción de enlace de hidrógeno que genera una tensión menor que en el caso de TFTA-Y. Además, las distancias de enlace C-O/C=O son de 1.311/1.204 Å.

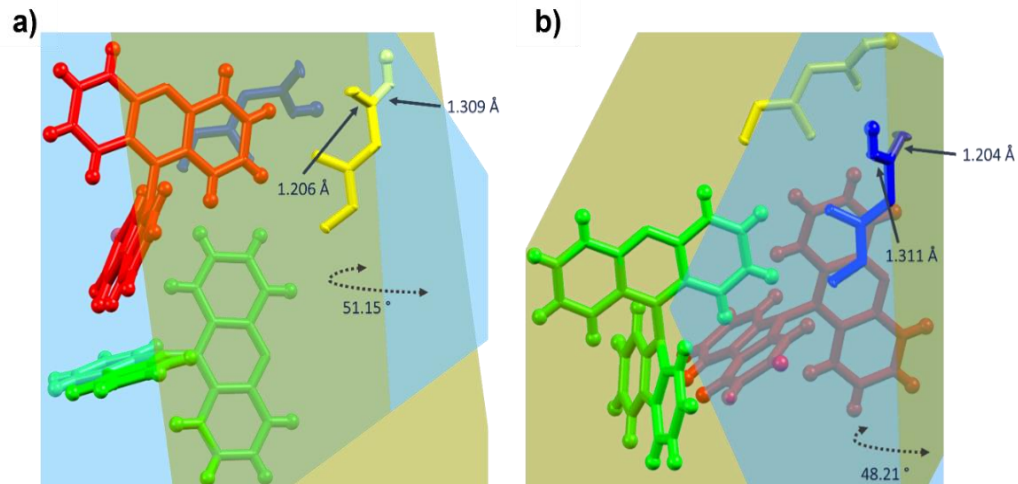


Figura 25. Ángulo diedro y distancias de enlace C-O/C=O de TFTA-Y y de TFTA-B en ANC-1.

La estructura cristalina de ANC-1 revela la formación de dos tipos de enlaces de hidrógeno COOH--N, uno entre las moléculas etiquetadas como AcCz-R y TFTA-Y; con una distancia 1.597 Å y un ángulo de 167.86 °. Mientras que el otro tipo de enlace es entre las moléculas etiquetadas como AcCz-G y TFTA-B que posee una distancia 1.674 Å y un ángulo de 173.45 ° (**Figura 26**).

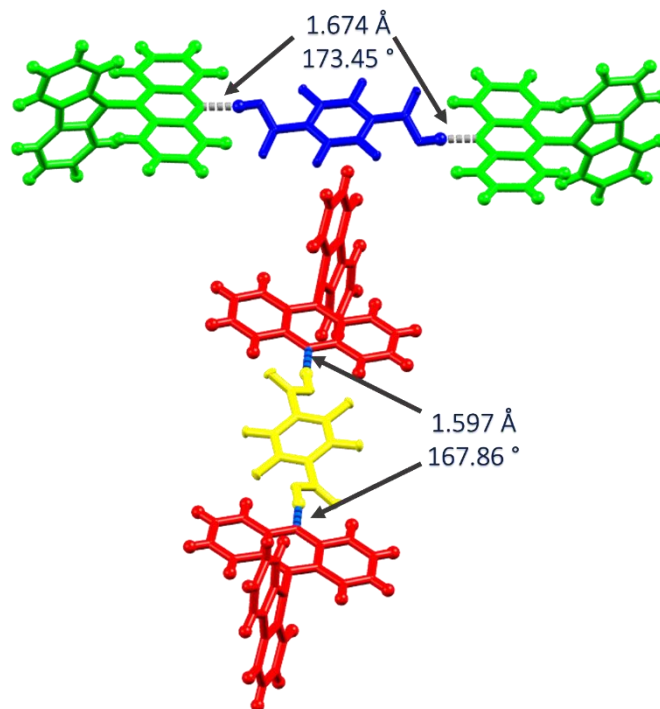


Figura 26. Distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno dentro de la estructura de ANC-1.

Además, se puede apreciar que existen interacciones CH---O entre los hidrógenos de la acridina en AcCz y los oxígenos de las moléculas de TFTA. En primer lugar, TFTA-B establece dos interacciones CH---O sp^2 , la primera con el H5 de AcCz-G y la segunda con el H4 de AcCz-R, las distancias de interacción son 2.593 Å (97.35°) y 2.553 Å (165.64°) respectivamente. Así mismo, TFTA-Y establece la interacción CH---O sp^2 con el H4 de AcCz-R, con una distancia de 2.542 Å (148.37°); y otra interacción CH---O sp^3 con el H5, con una distancia de 2.485 Å (128.47°), **Figura 27**.

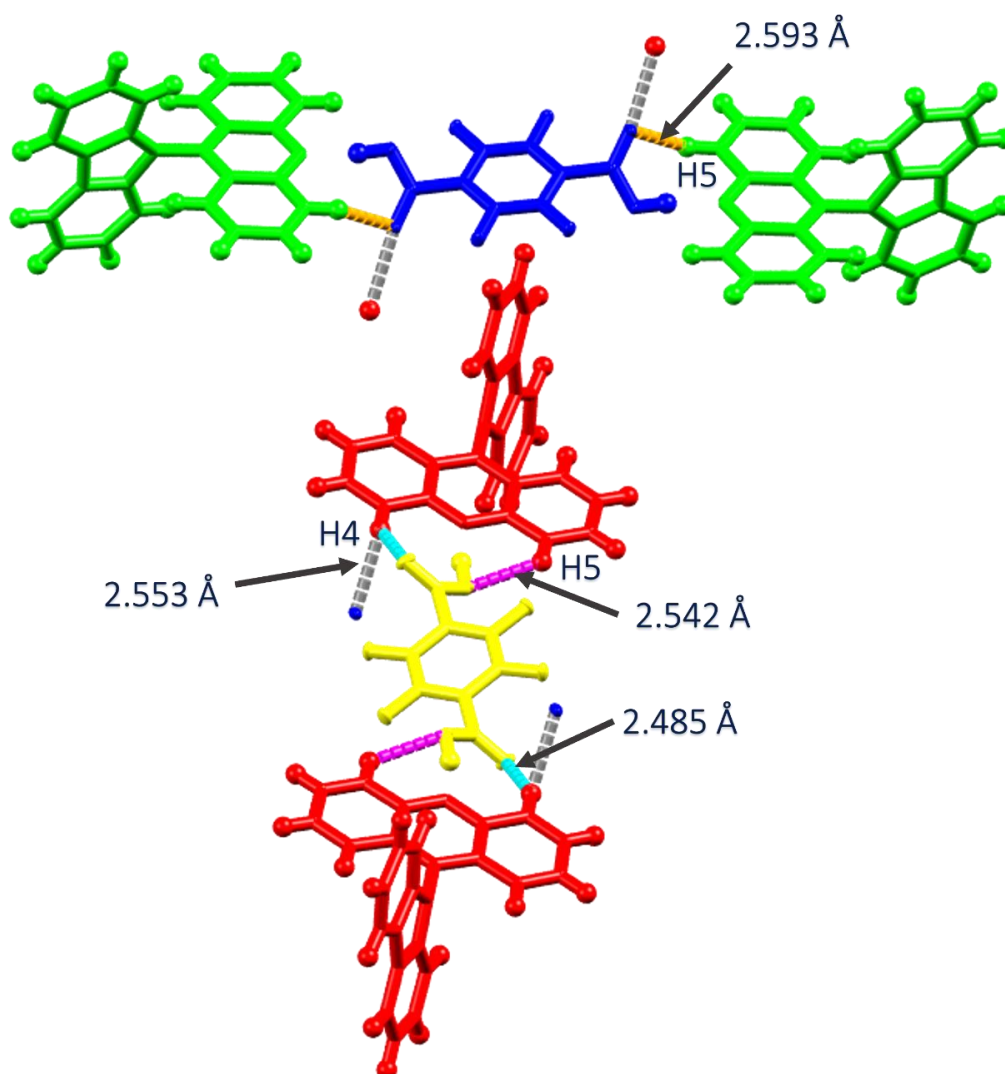


Figura 27. Distancias de las interacciones C-H---O dentro de la estructura de ANC-1.

Otro tipo de interacciones débiles que se establecen en la estructura ANC-1 son los enlaces de hidrógeno débiles tipo C-H...F (**Figura 28**). Los átomos de flúor F1 y F4 que pertenecen a TFTA-B establecen dos interacciones C-H...F, la primera con el hidrógeno H2 de AcCz-G que tiene una distancia de 2.544 Å; y la segunda con el hidrógeno H15 de AcCz-R con una distancia de 2.445 Å. Cabe mencionar que los átomos de flúor F2 y F5 no establecen este tipo de interacciones.

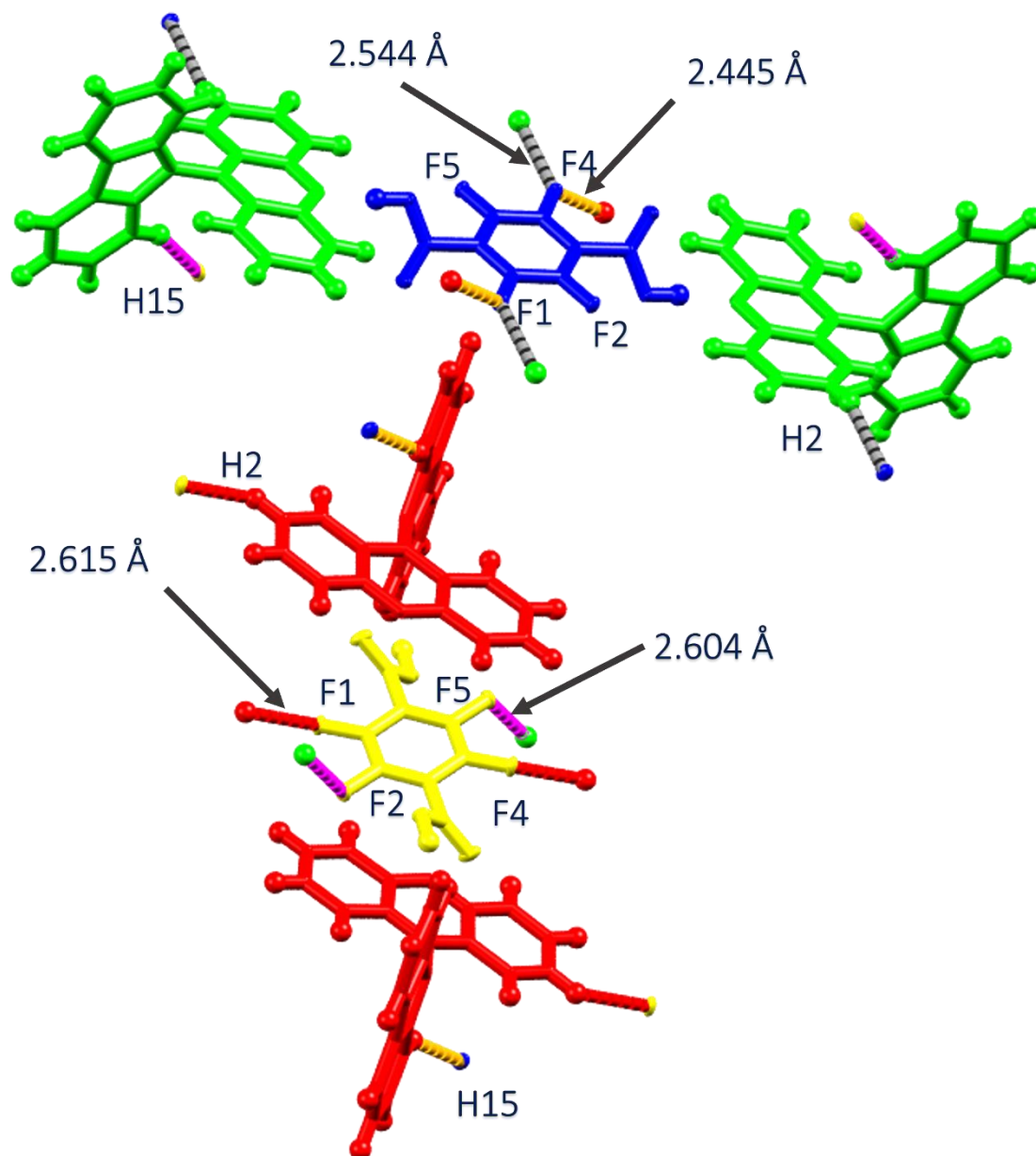


Figura 28. Distancias de las interacciones C-H...F que se establecen en ANC-1.

En lo que se refiere a TFTA-Y, los cuatro átomos de flúor establecen la interacción C-H--F. Los átomos F1 y F4 constituyen la interacción con el hidrógeno H2 de AcCz-R, su distancia es de 2.615 Å. En segundo lugar, los átomos F2 y F5 forman la interacción con el hidrógeno H15 de AcCz-G con una distancia de 2.604 Å.

Finalmente, en la estructura cristalina se compone por unidades triméricas AcCz-TFTA-AcCz dispuestas en formas de tipo “cadena” que se extienden en direcciones diferentes y que se entrecruzan en diferentes capas (**Figura 29**).

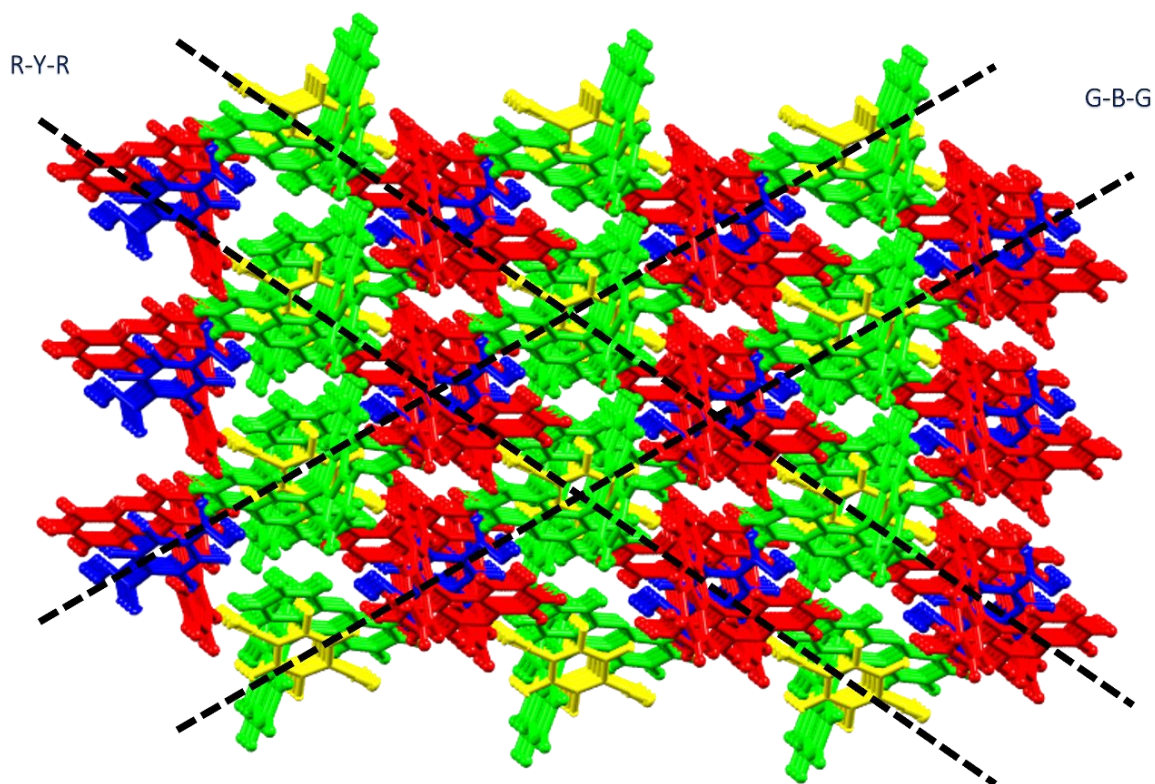


Figura 29. Disposición de cadenas entrecruzadas y en capas de la estructura ANC-1.

En resumen, la estructura de ANC-1 presenta varias interacciones en su empaquetamiento. Primero, los enlaces de hidrógeno funcionan para ensamblar los fragmentos D-A-D. Cada uno de los fragmentos del mismo tipo establecen interacciones CH/ π para formar cadenas largas de fragmentos triméricos que se

extienden a lo largo de dos direcciones diferentes. Cada una de las cadenas se ensambla de manera entrelazada por medio de interacciones C-H...F, la disposición hace que los átomos F2 y F5 de TFTA-B establezcan una interacción C-F...OC con TFTA-Y. Finalmente, el acomodo provoca interacciones CH/ π entre las dos moléculas de AcCz; e interacciones π - π entre los centros de acridina y los ácidos carboxílicos.

4.8.2 Propuesta del motivo estructural de ANC-2

Los cristales de ANC-2 se sometieron a difracción de rayos X de monocristal, sin embargo, se espera obtener los resultados próximamente. Por los análisis previos se espera que ANC-2 sea un cocrystal con estequiometría 1:1 ensamblado principalmente por enlaces de hidrógeno convencionales además de enlaces de hidrógeno no convencionales como CH... π y CH...O; e interacciones CH...F.

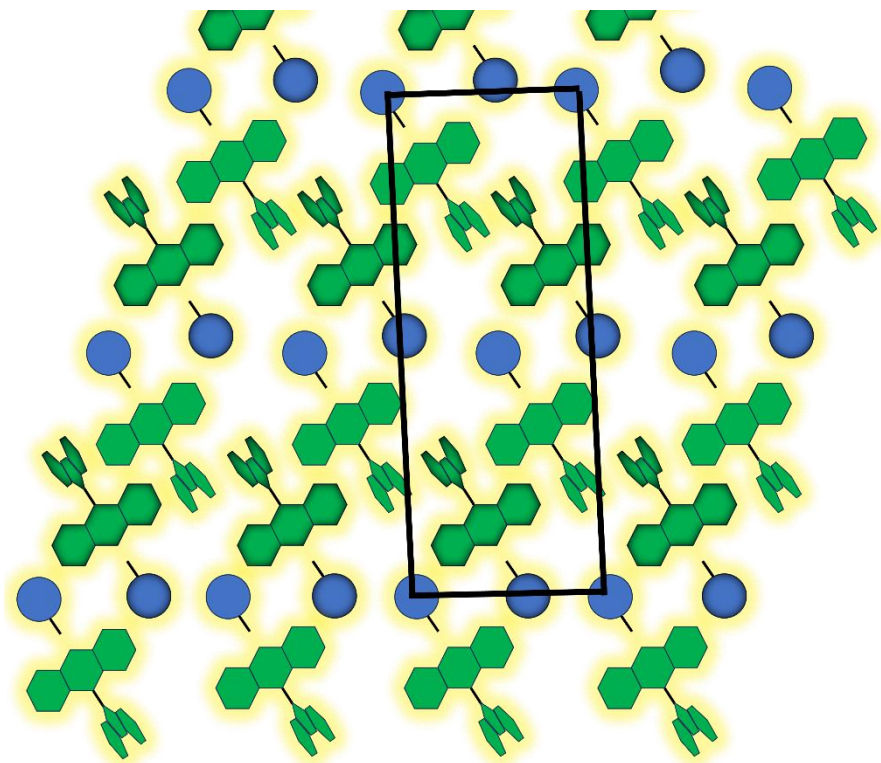


Figura 30. Propuesta de empaquetamiento del cocrystal ANC-2.

En este caso, se sabe que la molécula de AcCz es una molécula torsionada en donde el ángulo diedro es menor a 90° debido al impedimento estérico

intramolecular e intermolecular. Entonces, AcCz en el cocrystal ANC-2 podría tener un ángulo de torsión. En segundo lugar, se sabe que los enlaces de hidrógeno COOH---N tienen prioridad y pueden formarse los heterodímeros AcCz-PFBA. Al mismo tiempo, las interacciones CH--- π podrían mantener unidos los heterodímeros para que se ordenen de forma alternada debido a las interacciones CH---F que pueden establecer las moléculas AcCz con PFTA. Similar a lo que ocurriría con ANC-1, la estructura producida podría ser muy compacta (**Figura 30**).

4.9 Análisis de las propiedades mecanocrómicas

Los cocrystal ANC-1 y ANC-2 se sometieron a pruebas para evaluar el cambio de color al aplicar un estrés mecánico como molienda y la posterior restitución al color original aplicando otro tipo de estímulo externo, por ejemplo, al someter a vapores de disolventes orgánicos o bien al calentar a una temperatura determinada.

Las pruebas se llevaron a cabo de forma cualitativa ya que la molienda se realizó manualmente con mortero y pistilo sin la posibilidad de controlar la velocidad de molienda y la fuerza aplicada.

4.9.1 Propiedades mecanocrómicas de ANC-1

Al triturar las muestras cristalinas de ANC-1 el color amarillo inicial desapareció para dar lugar a un sólido color anaranjado. Este sólido se expuso a vapores de diclorometano y se observó un regreso al color original en menos de un minuto. El procedimiento de molienda se realizó nuevamente y el sólido naranja resultante se sometió a calentamiento por un par de minutos, al final, se recuperó un sólido de color amarillo similar al sólido cristalino inicial (**Figura 31**).

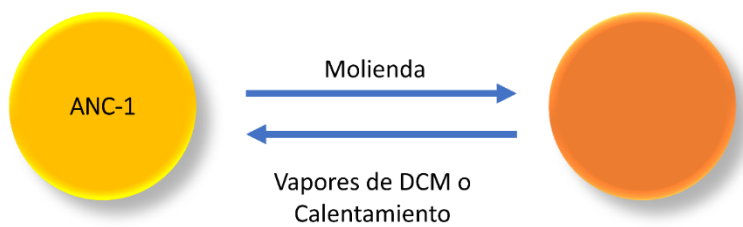


Figura 31. Comportamiento mecanocrómico de ANC-1.

El cambio de color en los cocrystalos generalmente puede atribuirse a un cambio de fase cristalina o a un proceso de amorfización. Para determinar la causa del cambio de color, se recolectaron muestras de ANC-1 las cuales fueron molidas por 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos y 20 minutos.

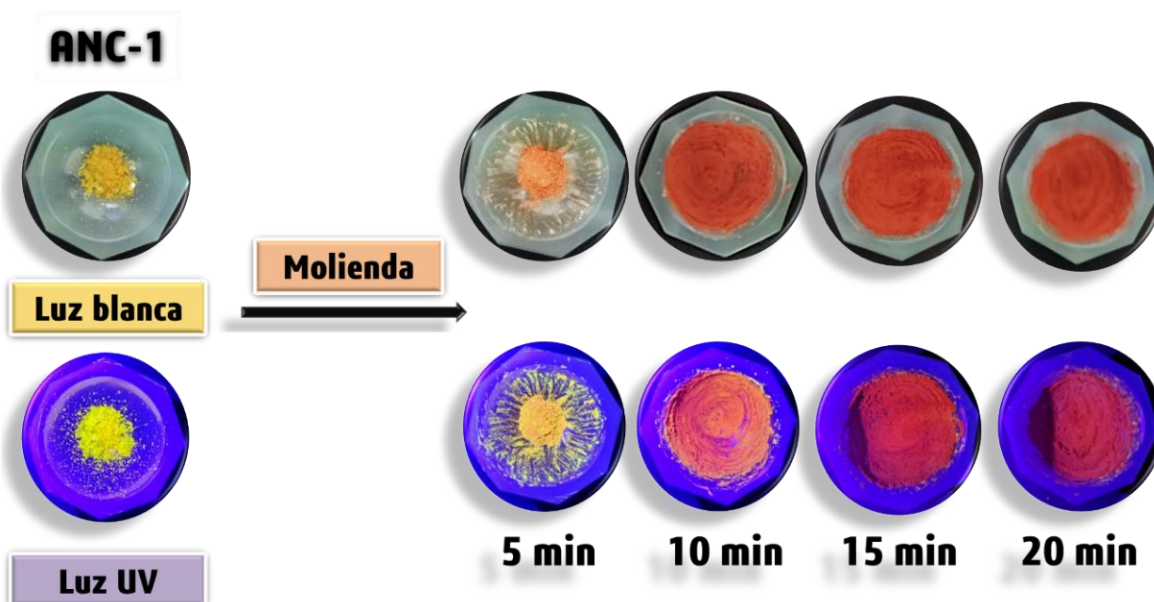


Figura 32. Pruebas mecanocrómicas de 30 mg de ANC-1. Se observa un cambio batocrómico en el color del sólido al someterlo a diferentes tiempos de molienda manual.

Bajo luz blanca, se observa un cambio gradual del color amarillo hacia un color anaranjado. Bajo luz ultravioleta de 254 nm, el cambio de color se observa desde color amarillo hacia color rojo (**Figura 32**). Visualmente se aprecia que la emisión de los sólidos molidos es diferente bajo los dos tipos de luz.

Las muestras de ANC-1 se sometieron a difracción de rayos X de polvos para observar el cambio en la cristalinidad de las muestras derivado de la molienda a diferentes tiempos. En la **Figura 33** se hace una comparativa de los patrones de difracción no normalizados de ANC-1 cristalino y de ANC-1 después de los diferentes tiempos de molienda.

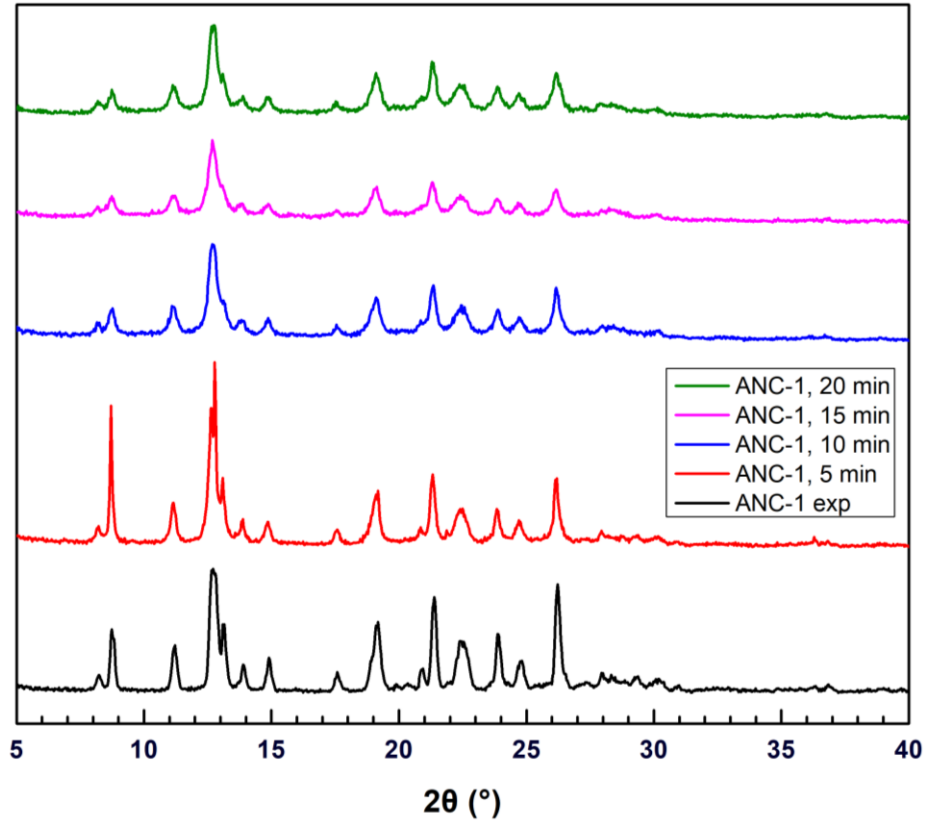


Figura 33. Difractogramas PXRD realizados a los sólidos de ANC-1 sometidos a diferentes tiempos de molienda durante las pruebas mecanocrómicas.

En primer lugar, el difractograma de ANC-1 muestra reflexiones que respaldan la cristalinidad inicial. El análisis del difractograma del sólido sometido a 5 minutos de molienda presenta las primeras reflexiones más definidas y finas mientras que las reflexiones a mayores valores de 2θ son de menor intensidad y más anchas. En tercer lugar, los patrones de difracción después de 10, 15 y 20 minutos de molienda no presentaron gran diferencia entre sí, pero se puede apreciar una disminución en la intensidad y un importante ensanchamiento de las reflexiones que fueron atribuidas a la amorfización.

Ya que las reflexiones de los difractogramas obtenidos a mayor tiempo de molienda son muy parecidos al del sólido inicial, se puede inferir que el cambio de color se debe a la amorfización del cristal, sin embargo, se requeriría un mayor tiempo y una mayor fuerza de molienda para lograr la amorfización total.

4.9.2 Propiedades mecanocrómicas de ANC-2

Los cocrisales ANC-2 se sometieron a molienda durante 3 minutos, después se percibió un cambio de color amarillo-verdoso a color anaranjado. El sólido triturado se sometió a vapores de diclorometano y se observó un regreso al color original al igual que con calentamiento (**Figura 34**).

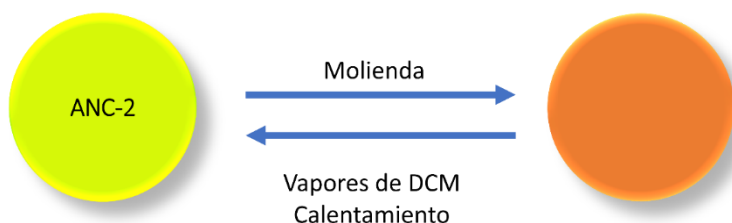


Figura 34. Comportamiento mecanocrómico de ANC-2.

Para evaluar la causa del cambio se tomaron 30 mg de ANC-2 y se sometieron a molienda durante 5, 10, 15 y 20 minutos. Se puede apreciar un cambio batocrómico en el color bajo luz blanca y bajo luz UV de 254 nm. Sin embargo, de manera visual, parece ser que no hay una diferencia apreciable a tiempos mayores de 5 minutos (**Figura 35**).

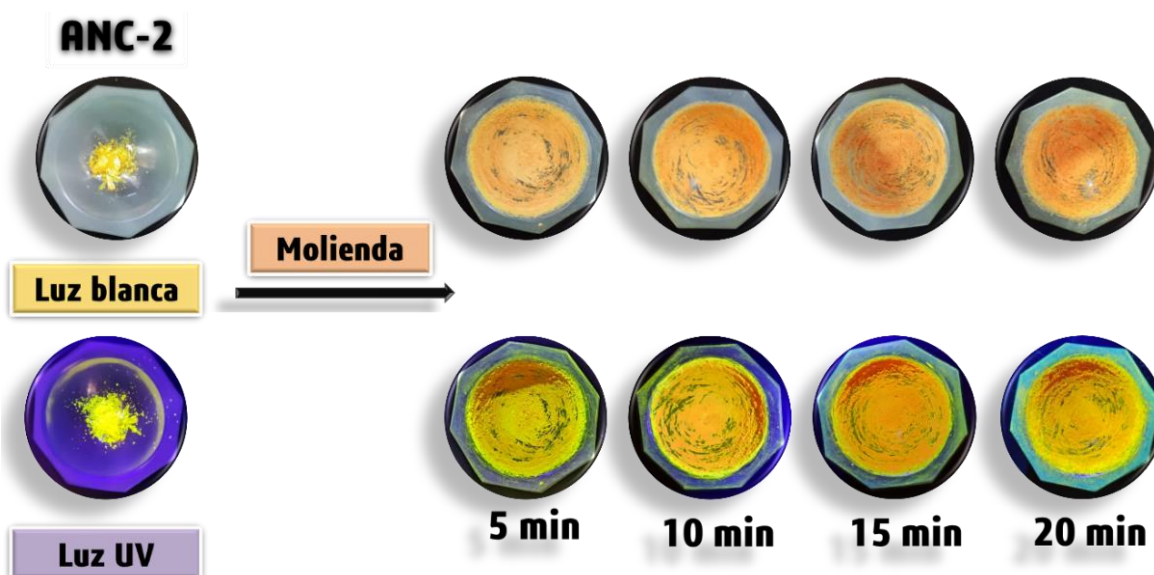


Figura 35. Pruebas mecanocrómicas de 30 mg de ANC-2. Se observa un cambio batocrómico en el color del sólido inicial al someterlo a 5 minutos de molienda.

Los polvos fueron estudiados por difracción de rayos X para apreciar el cambio en la fase cristalina. En la **Figura 36** se presentan los difractogramas sin normalizar de las muestras.

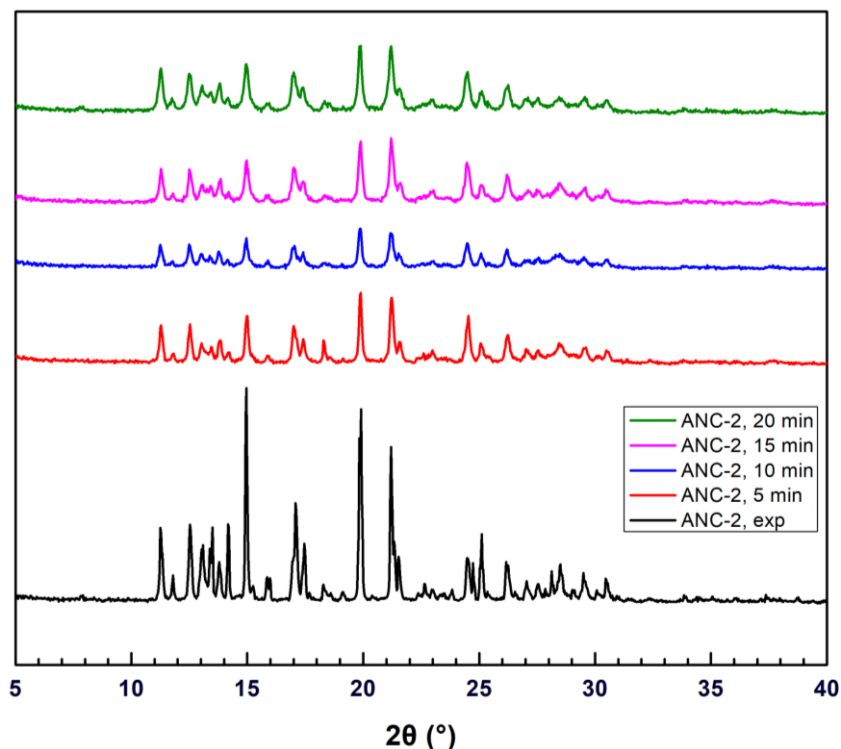


Figura 36. Difractogramas PXRD realizados a los sólidos de ANC-2 sometidos a diferentes tiempos de molienda durante las pruebas mecanocrómicas.

Después de 5 minutos de molienda no se aprecia cambio en las posiciones de las reflexiones, sin embargo, son menos intensas y se ensanchan. Entre 5 minutos y hasta 20 minutos no hay cambios considerables en la posición o intensidad de las señales. Con base en lo anterior, el cambio de color del cocrystal se atribuye a una ligera amorfización de la fase inicial sin la presencia de alguna transición entre fases cristalinas. Es posible que se requiera un tiempo y una fuerza de molienda mayor para lograr la amorfización completa del sólido debido a que el sólido está bien empaquetado por las interacciones intermoleculares presentes.

Tras una evaluación visual es evidente que el color de ambos cocrystal sintetizados es diferente al color del coformador AcCz. El cambio de color es de naturaleza batocrómica, es decir, que la longitud de onda de emisión aumenta. Esta

disminución en la energía de onda se puede atribuir a un mayor efecto de transferencia de carga intermolecular, es decir, la transferencia de electrones de una molécula donadora a una molécula aceptora por una disminución de la brecha energética entre el orbital HOMO del donador y el orbital LUMO del aceptor. A su vez, la menor brecha energética entre los orbitales puede ser una consecuencia del apilamiento π - π intermolecular entre los heterociclos aromáticos de los componentes de los cristales.

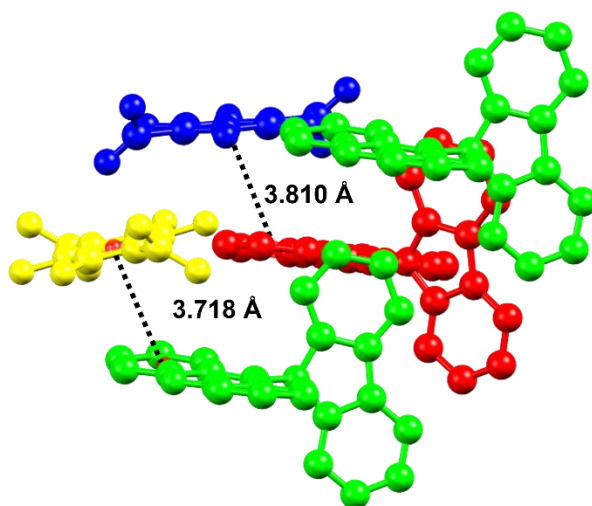


Figura 37. Interacciones π - π presentes en el cocrystal ANC-1.

Por otro lado, los cocrisales ANC-1 presentan una coloración amarilla bajo luz blanca y un color amarillo ligeramente verde bajo luz UV de 254 nm. En este caso, la estructura cristalina indica la presencia de interacciones π - π de tipo paralela desplazada entre los anillos de acridina y los ácidos carboxílicos (**Figura 37**).

La presencia de las moléculas de ácido tetrafluorotereftálico son fundamentales para la formación de los sintones en el cocrystal mediante los enlaces de hidrógeno, sin embargo, estas interacciones generan un empaquetamiento fuerte y la torsión en las moléculas de acridina-carbazol que propician las interacciones π . Los átomos de flúor generan una polarización π en el anillo de benceno del ácido y dan paso a las interacciones π - π con los centros de acridina. Es posible que un mayor número de interacciones π - π dentro del cocrystal respecto

al coformador AcCz generen un desplazamiento batocrómico en el color de los cocristales.

4.10 Comportamiento tipo termosaliente del cocrystal ANC-1

Durante un análisis del punto de fusión con un aparato Fisher-Johns, el cocrystal ANC-1 mostró comportamientos macroscópicos que típicamente serían asociados a un cristal termosaliente (véase **Figura 38**). Ejemplos de estos comportamientos, reportados en la literatura, sugieren que los cristales ANC-1 tiene tendencia a voltearse, saltar, o a presentar fenómenos combinados. Dichos fenómenos comenzaron a ocurrir alrededor de 245 °C y hasta 270 °C, temperatura a la cual comienza a fundir el cocrystal.



Figura 38. Efecto termosaliente del cocrystal ANC-1.

El efecto termosaliente puede ser estudiado mediante análisis térmicos de DSC. Cuando el perfil muestra un patrón conocido como “diente de sierra”, como se ilustra en la **Figura 10**, es debido a una transición de fase martensítica. En este caso, una muestra molida de ANC-1 fue sometida a análisis de DSC y TGA.

En la **Figura 39** se muestra el análisis TGA y DSC conjunto. Se observa una endoterma a 260.42 °C con un valor de 119.22 J/g que puede atribuirse a una transición de fase. La ausencia del perfil de diente de sierra, antes mencionado, sugiere que la velocidad de calentamiento del estudio de DSC no fue suficientemente rápida para brindar el perfil deseado o que el efecto no es termosaliente.

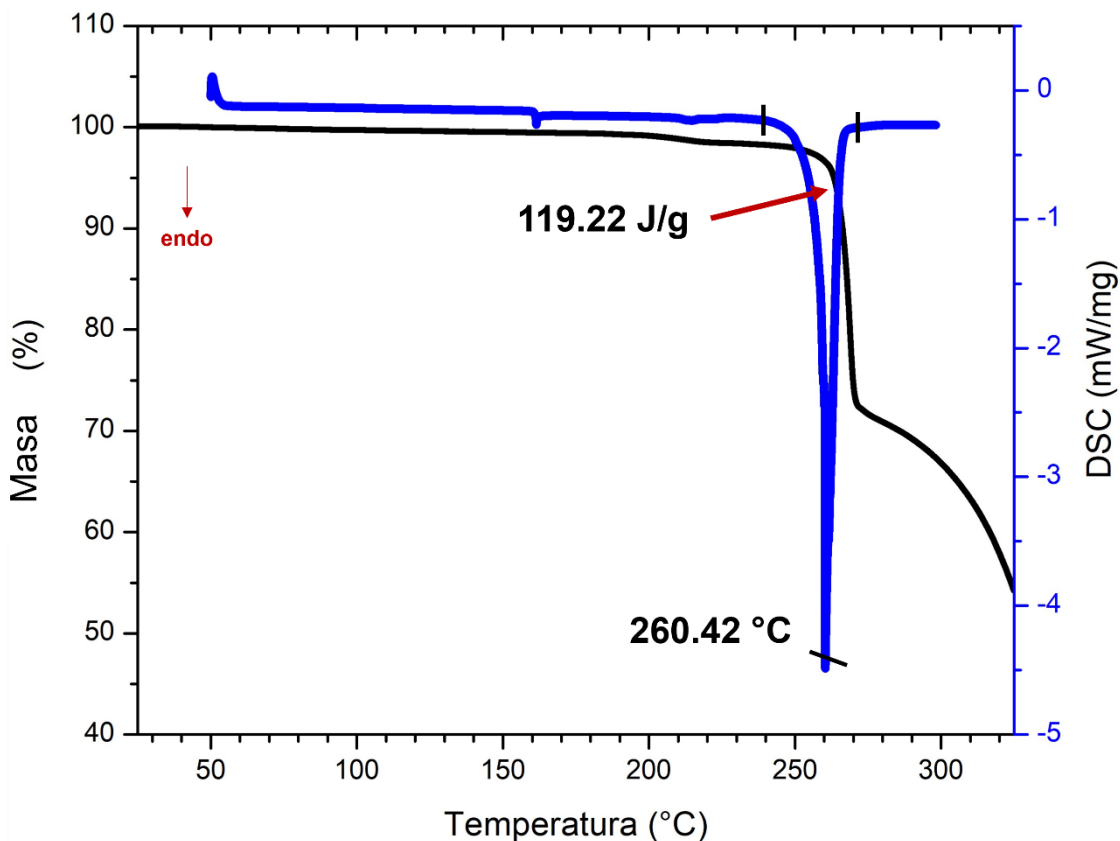


Figura 39. Análisis DSC/TGA de ANC-1 en la cual se observa la temperatura de fusión y la descomposición del sólido.

Por otra parte, alrededor de 250 °C y hasta 265 °C se pierde el 30.775 % de la muestra según el análisis por TGA. Coincidentemente los efectos observados y descritos anteriormente ocurren en ese intervalo de temperatura. Una posible explicación a este fenómeno tiene su origen en la descarboxilación de las moléculas de TFTA lo que puede generar CO₂ que se libera rápidamente o la pérdida completa de un coformador. Subsecuentemente, la estructura colapsa debido al efecto conjunto de la pérdida de enlaces de hidrógeno entre los ácidos carboxílicos y la fusión del compuesto AcCz, por lo que se generan los efectos observados. Sin embargo, un cálculo rápido revela que para la pérdida de 1 mol de TFTA el porcentaje de masa perdida corresponde al 25.69 % , un porcentaje menor que el resultado experimental. Esta discrepancia puede ser resuelta mediante difracción de rayos X de temperatura variable.

5. Conclusiones

“Science is not limited to laboratories and equations; it is a way of seeing and understanding the world, and its wonders are accessible to all”

Rachel Carson

Fue posible obtener la molécula 9-(9H-carbazol-9-il)acridina derivada de acridina y de carbazol; con la cual se sintetizaron dos cocristales denominados ANC-1 y ANC-2 con ácido tetrafluorotereftálico y ácido pentafluorobenzoico, respectivamente. Los cocristales se caracterizaron por análisis de espectrometría FTIR-ATR, que confirmaron los sintones supramoleculares implicados en la estructura. Por otra parte, los análisis elementales corroboraron la estequiometría de los cocristales así como su pureza. Se obtuvieron resultados de difracción de rayos X de monocristal del cocrystal ANC-1.

Ambos cocristales se sometieron a pruebas mecanocrómicas y se observó un cambio de color batocrómico al aplicar molienda manual y una posterior reversibilidad al color original cuando el polvo obtenido fue sometido a vapores de diclorometano o calentamiento. El cambio fue causado por la amorfización parcial de la fase cristalina inicial que se comprobó mediante difracción de rayos X de polvos.

Finalmente, se observaron fenómenos de tipo termosensible en el cocrystal ANC-1 y los análisis de DSC y TGA sugieren la pérdida de una molécula de TFTA por lo cual se propuso que los efectos termosensibles fueron causados por la descomposición del ácido y la liberación de CO₂.

6. Sección experimental

“It’s important not to lose the brain power of half of the population! Think of how many more mysteries would be solved if the pool of potential minds working on a problem almost doubled and included both men and women.”

Marla Sokolowski

6.1. Materiales y métodos

Todos los reactivos y disolventes usados se obtuvieron de Sigma-Aldrich™ sin previo tratamiento a excepción del hexano que fue filtrado en una columna con Tonsil. El DMSO empleado fue secado usando malla molecular (1.6-2.6 mm, 4 Å) durante tres días previo a su uso.

6.1.1 Aislamiento y purificación

Para la purificación por cromatografía en columna se utilizó gel sílice (malla 230-400, 60 Å) como fase estacionaria y mezclas de hexano-acetato de etilo como fase móvil. El avance de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (TLC) usando placas de aluminio recubiertas de gel sílice de 0.20 mm de espesor y con indicador fluorescente (60 GF₂₅₄ Merck).

6.1.2 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los datos de RMN ¹H y ¹³C fueron adquiridos a temperatura ambiente usando equipos de la marca Bruker Fourier y Jeol Eclipse de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm) respecto a la señal del disolvente residual CDCl₃. Las constantes de acoplamiento son expresadas en Hertz (Hz).

6.1.3 Espectroscopía de infrarrojo

La espectroscopia FTIR-ATR se realizó usando un espectrofotómetro Bruker tensor 27 en el rango de 400-4000 cm⁻¹, con una fuente MIR (global), un divisor de haz de KBr y un detector DLaTGS.

6.1.4 Análisis térmicos

Los puntos de fusión se adquirieron usando un equipo Fischer-Johns y se reportan en grados Celsius (°C) sin corrección. Por otra parte, el análisis TGA se realizó con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en un intervalo de temperatura de 0-300 °C, en atmosfera inerte de nitrógeno de alta pureza en crisoles de aluminio sellados. Para el análisis de DSC se mantuvieron las mismas condiciones, pero el intervalo de temperatura fue de 50 °C a 300 °C.

6.1.5 Espectrometría de masas

Los espectrogramas de masas de baja y alta resolución se obtuvieron en un espectrómetro de masas Jeol The AccuTOF JMS-T100LC, mediante la técnica de análisis directo de tiempo real (DART, por sus siglas en inglés) y ionización por electrospray (ESI, por sus siglas en inglés); como estándar se empleó polietilenglicol 600 (PEG-600).

6.1.6 Difracción de rayos X de monocristal (SCXRD)

La estructura de rayos X de monocristal fue obtenida en un difractómetro APEX II DUO con fuentes de radiación $K\alpha$ de cobre ($\lambda=1.54 \text{ \AA}$) y $K\alpha$ de molibdeno ($\lambda=0.71 \text{ \AA}$); a una temperatura de 100 K. La estructura se resolvió mediante métodos directos y los datos se refinaron usando SHELXLE-2019. Todos los átomos distintos a hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente.

6.1.7. Difracción de rayos X de polvos (PXRD)

Los patrones de difracción de rayos X de polvos se obtuvieron usando un difractómetro Bruker AXS D-8 Advance con ánodo de Cu y $K\alpha$ de 1.54 Å. Las características de análisis fueron 30 kV y 25 mA; con un tamaño y tiempo de paso de 0.03° y 0.3 s, respectivamente. El intervalo de barrido fue de 5° a 80°.

6.2 Método para la síntesis de 9-(9*H*-carbazol-9-il)acridina

Se tomó un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 mL y se secó en una estufa a 110 °C por 24 horas, después se añadió una barra de agitación magnética, se adaptó a un sistema de reflujo y se sellaron las bocas con septos. El sistema se sometió a vacío por 10 minutos y posteriormente se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron las cantidades establecidas de reactivos, se purgó con nitrógeno por 10 minutos más y en seguida se añadieron 0.5 mL de DMSO anhidro purgado con nitrógeno. El sistema se calentó a 110 °C durante 24 horas con agitación constante. Pasado el tiempo de reacción el sistema se dejó enfriar, se añadieron 30 mL de una disolución saturada de NH_4Cl y se agitó por 10 minutos. El sólido resultante se filtró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna con una mezcla hexano/acetato de etilo (95:5) como fase móvil. Se obtuvo un sólido

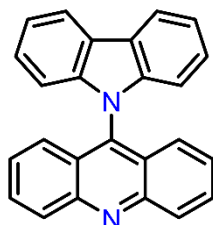
color amarillo bajo luz blanca y color verde bajo luz UV (longitud de onda 254 nm) que se recrystalizó en acetonitrilo. Se obtuvieron cristales con habito prismático y un rendimiento del 80%.

6.3. Método general para la síntesis de los cocrystalos ANC-1 y ANC-2

En un mortero de ágata se coloraron las cantidades estequiométricas del ácido carboxílico perfluorado correspondiente (TFTA o PFBA) y el compuesto acridina-carbazol. Se adicionaron tres gotas de acetonitrilo y se realizó una molienda por un minuto con ayuda de un pistilo de ágata. El sólido resultante se colocó en un vial de vidrio y se adicionó la mezcla de disolventes para disolver por completo el sólido. El vial se colocó en un lugar libre de vibraciones, libre de luz, a temperatura ambiente y se dejó evaporar lentamente el disolvente para obtener los cocrystalos.

6.4 Síntesis del compuesto acridina-carbazol y los cocrystalos

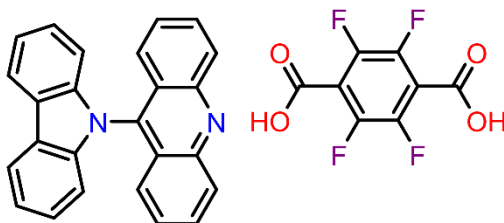
9-(9H-carbazol-9-il)acridina (AcCz)



Procedimiento I: 180.0 mg de acridina (1.00 mmol, 1 eq), 167.9 mg de 9H-carbazol (1.00 mmol, 1 eq), 654.5 mg de Cs₂CO₃ (2.01 mmol, 2 eq) y 38.3 mg de CuI (0.20 mmol, 0.2 eq). El compuesto se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de Hx/AcOEt (95:5) como fase móvil y se aisló como un sólido amarillo que se recrystalizó en acetonitrilo (0.376 g, rendimiento 80%, p.f. 261-263 °C). IR (ATR, cm⁻¹) 607, 630, 721, 743, 857, 920, 1012, 1147, 1227, 1312, 1419, 1447, 1475, 1517, 1554, 1593, 1620, 2851, 2922, 3036. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.76 (d, 2H, J=7.4), 7.28-7.44 (m, 8H), 7.83 (ddd, 2H, J=8.3, 4.9, 3.1), 8.29 (dd, 2H, J=6.9, 1.5), 8.42 (d, 2H, J=8.8). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 110.4, 120.6, 120.7, 123.6,

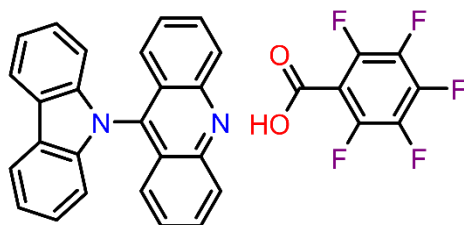
123.9, 124.6, 126.5, 127.2, 130.2, 130.8, 139.6, 142.3, 150.1. EMAR m/z [C₂₅H₁₆N₂]⁺, 344.13181.

AcCz/FTFA (2:1), ANC-1



Procedimiento II: 30.0 mg de acridina-carbazol (0.087 mmol, 1 eq), 20.7 mg de ácido tetrafluorotereftálico (0.087 mmol, 1 eq) y 5 mL de mezcla diclorometano/metanol (4:1).

AcCz/PFBA (1:1), ANC-2



Procedimiento II: 60.0 mg de acridina-carbazol (0.174 mmol, 1 eq), 31.4 mg de ácido pentafluorobenzoico (0.174 mmol, 1 eq) y 5 mL de mezcla diclorometano/hexano (9:1)

Anexos

Anexo I. Espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C

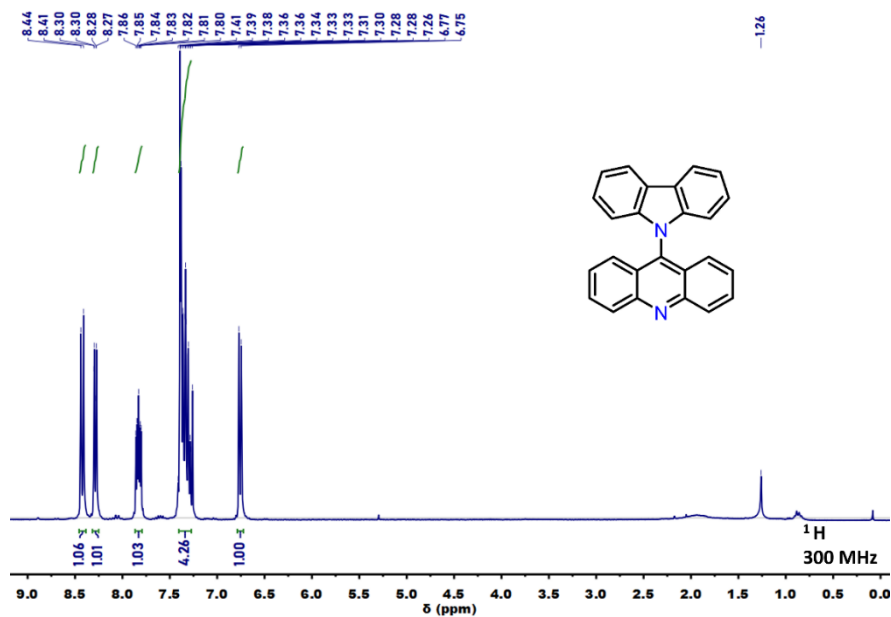


Figura 40. Espectro de RMN ^1H del compuesto 9-(9H-carbazol-9-il)acridina (CDCl_3 , 300 MHz).

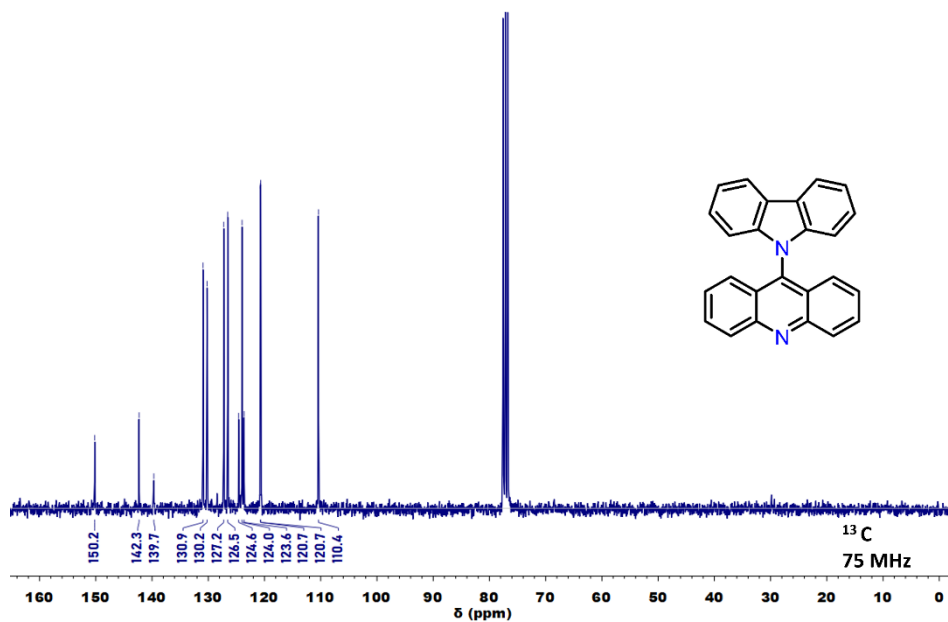


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 9-(9H-carbazol-9-il)acridina (CDCl_3 , 75 MHz).

Anexo II. Información cristalográfica

Tabla 5. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura ANC-1

Fórmula empírica	$C_{58}H_{34}F_4N_4O_4$
Masa/g mol ⁻¹	926.89
Temperatura/K	100
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a/Å, b/Å, c/Å	8.2289(4), 12.7093(7), 20.3645(10)
$\alpha/^\circ$, $\beta/^\circ$, $\gamma/^\circ$	90.720(1), 95.666(1), 91.673(1)
Volumen/Å ³	2118.23(19)
Z	2
ρ / g cm ⁻³	1.453
μ /mm ⁻¹	0.104
F(000)	224.0
Rango de colección de datos(2 θ)/°	1.000 a 31.506
Reflexiones colectadas	11276
Reflexiones independientes	14071