



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ANÁLISIS DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS DE BASES DE SCHIFF DE
DERIVADOS FLUORADOS DE LA N-FENIL-4'-PIRIDILIMINA Y SUS
COCRISTALES**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA**

PRESENTA

ADDI DANA SÁNCHEZ PACHECO

DIRECTOR DE TESIS

Dr. JESÚS VALDÉS MARTÍNEZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Jesús Valdés Martínez
VOCAL: Profesor: Federico Jesús Jiménez Cruz
SECRETARIO: Profesor: Juan Gómez Dueñas
1er. SUPLENTE: Profesor: Juan Manuel German Acacio
2° SUPLENTE: Profesor: Braulio Víctor Rodríguez Molina

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:



INSTITUTO DE QUÍMICA

LABORATORIO 1-1, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Jesús Valdés Martínez

SUSTENTANTE:

Addi Dana Sánchez Pacheco

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** y a la **Facultad de Química** porque a través de ellas me he podido formar no sólo como profesionalista sino también como un ser humano, por sus maestros y sobre todo por el conocimiento transmitido de cada uno de ellos.

De igual forma, al **Instituto de Química** por convertirse en mi segundo hogar. Pero sobre todo al Dr. Jesús Valdés por la confianza brindada en mí para desarrollar este proyecto, así como por los conocimientos compartidos, orientación y apoyo brindado a lo largo de todo este proceso.

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** por el apoyo otorgado como ayudante de investigador del Sistema Nacional de Investigadores con número de expediente 12226.

Al **Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica** (PAPIIT), por el apoyo otorgado a través del proyecto IN207416.

A cada uno de los miembros del jurado por su tiempo y contribución en este trabajo.

A los técnicos académicos del Instituto de Química que realizaron los análisis experimentales presentados en este trabajo: Dr. Rubén Alfredo Toscano y M. en C. Simón Ortega Hernández (Difracción de Rayos X), Q. María de la Paz Orta Pérez (Análisis Elemental por combustión), I. Q. Luis Velasco Ibarra, Dr. Javier Pérez Flores y Dra. María del Carmen García González (Espectrometría de Masas), Q. F. B. María de Rocío Patiño Maya (Espectroscopia de Infrarrojo).

A mis amigos de la Facultad de Química (Pepe, Ingrid, Paolina y Alejandro) quienes me han hecho dar siempre lo mejor de mí y que aunque algunos distantes sé que cuento con ellos.

A mis compañeros del laboratorio (Mónica, Evelyn, Fany, Rafa, Ever y Leo) por todos los momentos agradables.

Por último a mi familia los cuales fueron parte fundamental de que yo pudiera llegar a término este gran viaje que emprendí. Le doy gracias por el amor, consejos, paciencia y cada una de sus atenciones a lo largo de mi vida.

A todos ustedes que me han visto crecer y me han compartido un poco de su tiempo les doy gracias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	1
ÍNDICE DE FIGURAS	2
ÍNDICE DE TABLAS	6
1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCIÓN	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4. OBJETIVO	10
4.1. OBJETIVOS PARTICULARES.....	10
5. HIPÓTESIS DE TRABAJO	11
6. ANTECEDENTES	12
6.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	12
6.2. INTERACCIONES INTERMOLECULARES.....	13
6.2.1. INTERACCIONES DE HIDRÓGENO	14
6.2.1.1. DESCRIPTOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO.....	18
6.2.2. INTERACCIONES AROMÁTICAS	19
6.3. INGENIERIA DE CRISTALES.....	21
6.3.1. SINTÓN SUPRAMOLECULAR	21
6.4. COCRISTALES.....	23
6.5. DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	25
6.6. SUPERFICIES DE HIRSHFELD	26
6.7. PROGRAMAS PARA EL ESTUDIO DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS.....	28
6.8. BASES DE SCHIFF	29
7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	30
7.1. SÍNTESIS DE BASES DE SCHIFF	31
7.2. SÍNTESIS DE COCRISTALES DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF	37
8. RESULTADOS	40
8.1. ESTRUCTURAS CRISTALINAS DE BASES DE SCHIFF	40
8.2. ESTRUCTURAS CRISTALINAS DE COCRISTALES, ÁCIDO 4-DIMETILAMINOBENZOICO CON LAS BASES DE SCHIFF 6, 7 Y 8.	49
9. DISCUSIÓN	62

9.1. BASES DE SCHIFF	62
9.1.2. SUPERFICIES DE HIRSHFELD PARA LAS BASES DE SCHIFF	65
9.2 COCRISTALES.....	74
9.2.1. SUPERFICIES DE HIRSHFELD PARA LOS COCRISTALES	80
10. CONCLUSIONES	91
11. BIBLIOGRAFÍA	92
12. APÉNDICE	95
A. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA.....	95
B. ESPECTROMETRÍA DE MASAS.....	101
C. ANÁLISIS ELEMENTAL POR COMBUSTIÓN	109
D. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	110
E. DATOS CRISTALOGRAFÍCOS.....	118

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

A	Aceptor de enlace de hidrógeno
Å	Angstrom
AcOH	Ácido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
°C	Grados Celsius
Cg-Cg	Distancia centroide-centroide
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
D/D-H	Donador de enlace de hidrógeno
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
IR	Infrarrojo
IFA	Ingrediente farmacéutico activo
M	Señal múltiple
m/z	Relación masa carga
ppm	partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
¹⁹ F-RMN	Resonancia magnética nuclear de flúor 19
¹ H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protón o hidrógeno
Z	Número de fórmula mínima por celda

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sitios de preferencia para la formación de interacciones intermoleculares. ⁴	9
Figura 2. Esquema de la interacción π - π esperadas en las bases de Schiff.	11
Figura 3. Esquema de la interacción π - π e interacción de hidrógeno esperadas en el cocrystal.	11
Figura 4. Formación de complejos huésped-anfitrión. ⁶	12
Figura 5. Proceso de autoensamble entre moléculas complementarias. ⁶	13
Figura 6. (a) Grupo carbonilo que acepta un enlace de hidrógeno de una amina secundaria y (b) la forma estándar de expresar los átomos donador y aceptor. ⁶	15
Figura 7. Parámetros geométricos para el enlace de hidrógeno.....	15
Figura 8. Enlaces de hidrógeno con diferentes geometrías: a) lineal, b) doblado, c) donador bifurcado, d) aceptor bifurcado, e) donador trifurcado y f) multifurcado. ⁹	16
Figura 9. (a) Interacciones secundarias atractivas entre las moléculas DDD y AAA y (b) interacciones de repulsión de moléculas mixtas donador/aceptor DAD y ADAS. ⁹	16
Figura 10. Composición del descriptor del conjunto de enlaces de hidrógeno con ejemplos ilustrativos. ⁹	18
Figura 11. Geometrías de interacción entre anillos aromáticos, a) cara-cara desplazada y b) vértice-cara. ^{8,11,9}	20
Figura 12. Parámetros geométricos para la descripción de la interacción π - π . ¹²	20
Figura 13. Sintones supramoleculares más comunes en ingeniería de cristales. ³	22
Figura 14. Sintones supramoleculares entre ácidos y amidas: a) homosintón supramolecular dímero ácido-ácido y dímero de amida-amida, b) heterosintón supramolecular por dímeros ácido-amida. ¹	23
Figura 15. Sintones supramoleculares empleados en la formación de cocristales farmacéuticos. ¹⁷	24
Figura 16. Derivación de la ecuación de Bragg. ²⁰	25
Figura 17. Reacción general para la formación de iminas. ²⁹	29
Figura 18. Reacción general para la síntesis de bases de Schiff (donde la posición de flúor en el anillo. 0F: sin flúor; 1F: 4, 2F: 2,4; 3F: 2,6; 4F: 3,5; 5F: 2,4,5; 6F: 2,3,4; 7F: 3,4,5; 8F: 2,3,5,6; 9F: 2,4,5,6.)	31
Figura 19. Base de Schiff 1 (BS1).....	32
Figura 20. Base de Schiff 2 (BS2).....	32
Figura 21. Base de Schiff 3 (BS3).....	33
Figura 22. Base de Schiff 4 (BS4).....	33
Figura 23. Base de Schiff 5 (BS5).....	34
Figura 24. Base de Schiff 6 (BS6).....	34
Figura 25. Base de Schiff 7 (BS7).....	35
Figura 26. Base de Schiff 8 (BS8).....	35
Figura 27. Base de Schiff 9 (BS9).....	36
Figura 28. Esquema de reacción para la formación de cocristales.....	37

Figura 29. Estructuras esperadas de cocristales con las bases de Schiff sintetizadas: a) base de Schiff y ácido 4-(dimetilamino)benzoico, b) base de Schiff y ácido 3,5-dinitrobenzoico, c) base de Schiff y ácido 4-nitrobenzoico.	37
Figura 30. a) Unidad asimétrica de base de Schiff 4 y b) unidad asimétrica de base de Schiff 9 con elipsoides térmicas al 50% de probabilidad.	40
Figura 31. Celda unitaria a) le corresponde a la base de Schiff 4 y b) a la base de Schiff 9.	41
Figura 32. Ángulos entre los anillos: a) base de Schiff 4 y b) base de Schiff 9.....	42
Figura 33. Estructuras visualizadas con la herramienta spacefill del programa Mercury: a) base de Schiff 4 y b) base de Schiff 9.	43
Figura 34. Interacciones π - π : a) base de Schiff 4 y b) base de Schiff 9.	43
Figura 35. Interacciones intermoleculares de hidrógeno en la base de Schiff 4 e indicando los átomos involucrados.	45
Figura 36. Interacciones de hidrógeno en un plano: a) vista en los ejes <i>a,b</i> y b)vista desde el eje <i>b,c</i>	46
Figura 37. Ensamble de planos mediante interacciones intermoleculares: a) dos dimensiones y b) tres dimensiones.....	47
Figura 38. Interacciones intermoleculares de hidrógeno para la base de Schiff 9: a) vista a partir del plano <i>c,a</i> , b) denotando interacción con su descriptor y c) interacción a lo largo del eje <i>c</i> con su descriptor.	48
Figura 39. Interacciones intermoleculares de hidrógeno vistas desde el plano <i>a,b</i>	48
Figura 40. Ensamble de planos mediante interacciones intermoleculares: a) dos dimensiones y b) tres dimensiones.....	49
Figura 41. Unidad asimétrica para con elipsoides térmicas al 50% de probabilidad: a) Cocrystal 1; b) Cocrystal 2 y c) Cocrystal 3.	50
Figura 42. Celda unitaria de los diferentes cocristales: a) Cocrystal 1, b) Cocrystal 2 y c) Cocrystal 3.....	51
Figura 43. Interacciones π - π y las distancias entre centroides.....	52
Figura 44. Asociación de planos por interacciones π (Ácido carboxílico, anillo halogenado y anillo piridínico): a) interacción entre anillo del ácido con ácido y del anillo piridínico con el anillo halogenado, b) interacciones entre anillo piridínico y anillo piridínico y c) moléculas eclipsadas en el plano <i>a,c</i>	53
Figura 45. Interacciones aromáticas con su respectiva distancia.	54
Figura 46. Asociación de planos por interacciones π (Ácido carboxílico , anillo halogenado y anillo piridínico): a) interacción entre anillo del ácido carboxílico y anillo piridínico con anillo halogenado, b) interacciones aromáticas vértice-cara y c) moléculas eclipsadas a lo largo del eje <i>c</i>	54
Figura 47. Interacciones π - π y las distancias entre centroides.....	55
Figura 48. Asociación de planos por interacciones π (Ácido carboxílico , anillo halogenado y anillo piridínico): a) interacción entre anillo del ácido carboxílico y anillo piridínico con anillo halogenado y b) interacción entre anillo piridínico y anillo piridínico y c) moléculas eclipsadas en el plano <i>a,c</i>	55

Figura 49. Interacciones intermoleculares presentes en las redes cristalinas de los cocristales para: a) Cocrystal 1; b) Cocrystal 2; y c) Cocrystal 3.	58
Figura 50. Ensamble de planos del cocrystal 1 mediante interacciones intermoleculares: a) dos dimensiones y b) tres dimensiones.	59
Figura 51. Ensamble de planos del cocrystal 2 mediante interacciones intermoleculares: a) dos dimensiones y b) tres dimensiones.	60
Figura 52. Ensamble de planos del cocrystal 3 mediante interacciones intermoleculares: a) dos dimensiones y b) tres dimensiones.	61
Figura 53. Estructura general de las bases de Schiff con la numeración de los protones.	62
Figura 54. Estructura de a) Base de Schiff 4 (BS4) y b) Base de Schiff 9 (BS9).	63
Figura 55. Estructura de las bases de Schiff reportadas que en la notación utilizada corresponden a: a) base de Schiff 2, b) base de Schiff 7 y c) base de Schiff 8.	64
Figura 56. Superficie de Hirshfeld mapeada con d_{norm} : a) base de Schiff 4 y c) base de Schiff 10. Elipsoides térmicos: b) base de Schiff 4 y d) base de Schiff 10.	66
Figura 57. Superficies de Hirshfeld mapeada con índices de forma para la base de Schiff 4.	66
Figura 58. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para la base de Schiff 9.	67
Figura 59. <i>Huellas digitales</i> : a) base de Schiff 4 y b) base de Schiff 10.	67
Figura 60. Porcentaje de las contribuciones relativas en la superficie de Hirshfeld para diversos contactos intermoleculares cercanos en la base de Schiff.	68
Figura 61. Superficie de Hirshfeld mapeada con d_{norm} : a) base de Schiff 2, c) base de Schiff 7 y e) base de Schiff 8. Elipsoides térmicos: b) base de Schiff 2, d) base de Schiff 7 y e) base de Schiff 8.	69
Figura 62. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para la base de Schiff 7.	70
Figura 63. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para la base de Schiff 8.	71
Figura 64. Huellas digitales: a) base de Schiff 2, b) base de Schiff 7 y c) base de Schiff 8.	72
Figura 65. Porcentaje de las contribuciones relativas en la superficie de Hirshfeld para diversos contactos intermoleculares cercanos en las bases de Schiff 2, 7 y 8.	73
Figura 66. Estructura estimada para los cocristales. Donde la posición de flúor en el anillo. 0F: sin flúor (BS1); 1F: 4 (BS2), 2F: 2, 4 (BS3); 3F: 2, 6 (BS4); 5F: 2, 4, 5 (BS6); 6F: 2, 3, 4 (BS7); 7F: 3, 4, 5 (BS8); 9F: 2, 4, 5, 6 (BS9).	74
Figura 67. Estructura estimada para las sales obtenidas con el ácido 4-nitrobenzoico.	75
Figura 68. Estructura estimada para las sales obtenidas con el ácido 3,5-dinitrobenzoico.	76
Figura 69. Espectros de infrarrojo: a) ácido 4-(dimetilamino)benzoico, b) base de Schiff 7, c) posible cocrystal.	77
Figura 70. Espectros de infrarrojo: a) ácido 4-nitrobenzoico, b) ácido-3,5-dinitrobenzoico c) producto con Ácido 4-nitrobenzoico y d) producto con ácido-3,5-dinitrobenzoico.	79

Figura 71. Esquema de los cocristales: a) (<i>E</i>)-N-2,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina con ácido 4-(dimetilamino)benzoico (cocrystal 1) ; b) (<i>E</i>)-N-2,3,4-trifluorofenil-4'-piridilimina con ácido 4-(dimetilamino)benzoico (cocrystal 2); y c) (<i>E</i>)-N-3,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina con ácido 4-(dimetilamino)benzoico (cocrystal 2).	79
Figura 72. Estructura del cocrystal reportado base de Schiff 8 con el ácido 4-(metilamino)benzoico.....	80
Figura 73. Superficies de Hirshfeld para el cocrystal 1: a) superficies de Hirshfeld de la base de Schiff 6, b) moléculas que interactúan con la base de Schiff, c) superficie de Hirshfeld para el ácido 4-(dimetilamino)benzoico, d) moléculas que interactúan mediante enlaces de hidrógeno para el ácido carboxílico.	81
Figura 74. Superficies de Hirshfeld para el cocrystal 2: a) superficies de Hirshfeld de la base de Schiff 7, b) moléculas que interactúan con la base de Schiff, c) superficie de Hirshfeld para el ácido 4-(dimetilamino)benzoico, d) moléculas que interactúan mediante enlaces de hidrógeno con el ácido carboxílico.	82
Figura 75. Superficies de Hirshfeld para el cocrystal 3: a) Superficies de Hirshfeld de la base de Schiff 8, b) moléculas que interactúan con la base de Schiff, c) superficie de Hirshfeld para el ácido4-(dimetilamino)benzoico, d) moléculas que interactúan mediante enlaces de hidrógeno para el ácido carboxílico.	83
Figura 76. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para el cocrystal 1.	83
Figura 77. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para el cocrystal 3.	84
Figura 78. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para el cocrystal 2.	84
Figura 79. <i>Huellas digitales</i> : a, b) cocrystal 1, c, d) cocrystal 2 y e, f) cocrystal 3.....	86
Figura 80. Porcentaje de las contribuciones relativas en la superficie de Hirshfeld para diversos contactos intermoleculares cercanos en la base de Schiff y el ácido carboxílico en los cocristales.	87
Figura 81. Superficies de Hirshfeld para el cocrystal reportado: a) superficies de Hirshfeld de la base de Schiff 6, b) moléculas que interactúan con la base de Schiff 6, c) superficie de Hirshfeld para el ácido 4-(metilamino)benzoico (ácido carboxílico 1), d) moléculas que interactúan mediante enlaces de hidrógeno para el ácido carboxílico denominado 1, e)superficies de Hirshfeld para el ácido 4-metilaminobenzoico (ácido carboxílico 2) y f) moléculas que interactúan con el ácido carboxílico denominado 2.	88
Figura 82. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para el cocrystal 2.	89
Figura 83. <i>Huellas digitales</i> del cocrystal: a) Base de Schiff 8, d) ácido carboxílico 1 y c) ácido carboxílico 2.	90
Figura 84. Porcentaje de las contribuciones relativas en la superficie de Hirshfeld para diversos contactos intermoleculares cercanos en la base de Schiff y el ácido carboxílico en los cocristales.	91
Figura 85. Sintón supramolecular.	91

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Interacciones intermoleculares. ^{6,8}	14
Tabla 2. Enlace de Hidrógeno y sus propiedades ⁶	17
Tabla 3. Cantidades de las bases de Schiff y el ácido 4-(dimetilamino)benzoico utilizados con las bandas por Espectroscopia Infrarroja más significativas.	38
Tabla 4. Cantidades de las bases de Schiff y el ácido 4-nitrobenzoico utilizados con las bandas por Espectroscopia Infrarroja.	39
Tabla 5. Cantidades de las bases de Schiff y el ácido 3,5-dinitrobenzoico utilizados con las bandas por Espectroscopia Infrarroja.	39
Tabla 6. Distancia de enlaces de mayor importancia para las bases de Schiff.	42
Tabla 7. Distancia entre centroides que corresponden las bases de Schiff 4 y 10 con α que corresponde al ángulo entre los planos de los centroides indicados y la operación de simetría.	44
Tabla 8. Enlaces de Hidrógeno presentes en el cristal de la base de Schiff 4.	45
Tabla 9. Distancia de enlaces de mayor importancia para los cocristales.	52
Tabla 10. Distancia entre centroides que corresponden a los cocristales con α que corresponde al ángulo entre los planos de los centroides indicados y la operación de simetría.	56
Tabla 11. Distancia entre centroide y el átomo de la interacción aromática vértice-cara. ...	56
Tabla 12. Enlaces de Hidrógeno presentes en el cocristales.	57
Tabla 13. Desplazamiento químico de RMN 1H en las bases de Schiff.	63
Tabla 14. Enlaces de hidrógeno presentes en las estructuras cristalinas reportadas. ⁴	64
Tabla 15. Radios de van der Waals (en Å). ³⁴	65
Tabla 16. Comparación entre los puntos de fusión de reactivos y productos con las bandas características en el IR de los productos.	74
Tabla 17. Comparación de los puntos de fusión y los espectros de infrarrojo del ácido 4-nitrobenzoico, la base de Schiff y el producto obtenido por fusión.	75
Tabla 18. Comparación de los puntos de fusión, bandas en el infrarrojo del ácido 3,5-dinitrobenzoico con la base de Schiff y el producto obtenido por fusión.	76

1. RESUMEN

En este trabajo se estudiaron las interacciones intermoleculares —enlaces de hidrógeno e interacciones entre anillos aromáticos— de una serie de compuestos orgánicos, con la intención de contribuir al entendimiento de la organización de las moléculas en estado sólido dentro del campo de la ingeniería de cristales.

Para realizar este estudio se utilizaron bases de Schiff derivadas de la N-fenil-4'-piridilimina las cuales se modificaron con átomos de flúor como sustituyentes. Los compuestos se caracterizaron por varias técnicas espectroscópicas y en algunos casos por difracción de rayos X en cristal único. El estudio se complementó con la síntesis de cocristales de estos compuestos.

Se determinaron las estructuras cristalina y molecular de dos bases de Schiff y tres cocristales. Las cinco redes cristalinas están unidas mediante enlaces de hidrógeno e interacciones aromáticas. Los anillos aromáticos interactúan entre sí y en uno de los cocristales se presenta una interacción vértice cara. Las redes cristalinas de los cocristales a diferencia de las de las bases de Schiff muestran un mismo patrón entre el carboxilato y la piridina.

Los resultados obtenidos nos permitieron concluir que al aumentar el número de átomos de flúor se incrementa el número de contactos del tipo C-H...F y las interacciones aromáticas son más frecuentes. Para los cocristales podemos decir que su formación se ve favorecida por los grupos electroattractores en el ácido carboxílico y en todos los casos se forman el mismo tipo de interacciones por enlaces de hidrógeno.

2. INTRODUCCIÓN

La ingeniería de cristales es un área relativamente nueva que aplica los conceptos de la química supramolecular para diseñar nuevos sólidos cristalinos por medio del reconocimiento molecular. Los sólidos cristalinos están unidos por interacciones débiles en comparación con enlaces covalentes. Este tipo de interacciones intermoleculares se observan en la unión de las dos cadenas del ADN.¹

Los cocristales son agregados supramoleculares que consisten en dos o más moléculas diferentes en la misma red cristalina.² Una de sus aplicaciones, se ha centrado en el desarrollo de cocristales de compuestos con actividad farmacológica. Los cocristales farmacéuticos se pueden diseñar a partir de la ingeniería de cristales con el propósito de mejorar las propiedades de estado sólido de un ingrediente activo farmacéutico sin afectar su estructura intrínseca, por lo que se pueden utilizar para desarrollar nuevos fármacos.³

Las bases de Schiff derivadas de la N-fenil-4'-piridilimina tienen sitios que pueden dar lugar a interacciones intermoleculares del tipo π - π y enlaces de hidrógeno. Las interacciones aromáticas pueden contribuir a establecer redes cristalinas con cierta direccionalidad por medio de las interacciones aromáticas.

Las bases de Schiff derivadas de la N-fenil-4'-piridilimina tienen sitios adecuados para formar cocristales con ácidos carboxílicos. Los cocristales de este tipo tendrán interacciones aromáticas y enlaces de hidrógeno. Es posible que la direccionalidad establecida en estructuras cristalinas de las bases de Schiff mencionadas permanezca en los cocristales.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los cocristales conforman un área de la ingeniería de cristales que en estos momentos ha tenido un gran auge debido a su aplicación en el área farmacéutica. Han sido de gran interés ya que permiten modificar las propiedades fisicoquímicas de una molécula en estado sólido sin modificar su estructura molecular.

En nuestro grupo de trabajo se han sintetizado moléculas que tienen la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno e interacciones de apilamiento π - π , además se han estudiado los factores que influyen en la formación de un cocrystal o una sal. En este trabajo se realizó el mismo análisis con estructuras muy parecidas para tener un panorama más amplio de la formación de cocristales y los factores que pueden dar direccionalidad a las interacciones aromáticas utilizando la polarización de los anillos aromáticos de las moléculas.⁴

Las moléculas sintetizadas tienen sitios que pueden formar interacciones aromáticas y enlaces de hidrógeno.

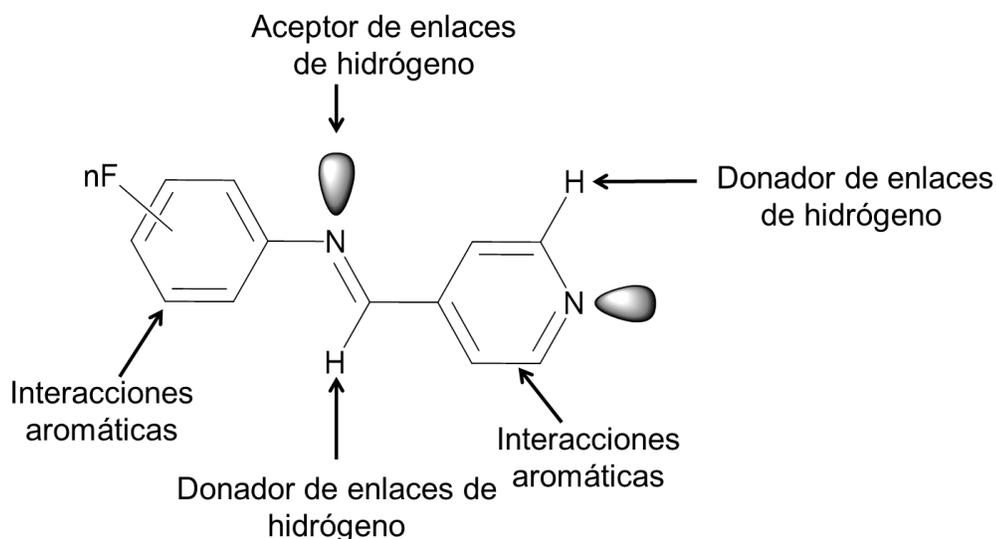


Figura 1. Sitios de preferencia para la formación de interacciones intermoleculares.⁴

4. OBJETIVO

Contribuir al estudio de la química supramolecular a través de la síntesis de estructuras cristalinas de bases de Schiff y sus cocristales con la intención de comprender el empaquetamiento cristalino, los factores que influyen en la direccionalidad de las interacciones intermoleculares aromáticas y los enlaces de hidrógeno.

4.1. OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar y caracterizar bases de Schiff de derivados fluorados de la N-fenil-4'-piridilimina.
- Sintetizar y caracterizar cocristales derivados de las bases de Schiff sintetizadas.
- Estudiar la estructura cristalina y molecular de las bases de Schiff y sus cocristales a través de la técnica de difracción de rayos X de monocristal.

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El ensamble de las redes cristalinas de bases de Schiff estará controlado por interacciones intermoleculares π - π , cuya direccionalidad estará influenciada por los sustituyentes en el anillo aromático.

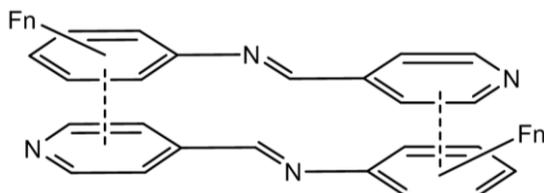


Figura 2. Esquema de la interacción π - π esperadas en las bases de Schiff.

En las redes cristalinas de los cocristales permanecerá la misma direccionalidad para la interacción intermolecular π - π y estará presente la interacción O-H...N entre la base de Schiff y un ácido carboxílico.

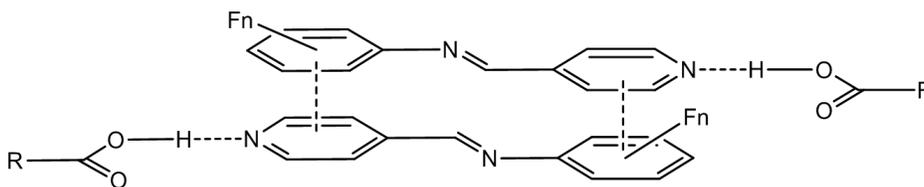


Figura 3. Esquema de la interacción π - π e interacción de hidrógeno esperadas en el cocrystal.

6. ANTECEDENTES

6.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La química supramolecular es un campo muy dinámico por lo que es difícil delimitarlo. Existen distintas áreas a las cuales contribuye la química supramolecular, por lo que dentro de cada área los investigadores tienen su propio entendimiento y terminología.⁵

Una definición dice: la química supramolecular estudia los sistemas que involucran agregados de moléculas o iones unidos por interacciones no covalentes. Los tipos de interacciones intermoleculares por las que están unidos los agregados supramoleculares son: interacciones electrostáticas, interacciones de hidrógeno, interacciones π - π , interacciones de dispersión y efectos hidrofóbico o solvofóbico.^{6,7}

La química supramolecular se puede dividir en dos categorías; *química de huésped-anfitrión* y de *autoensamble*. La diferencia entre estas dos áreas es una cuestión de tamaño y forma. Si una molécula es significativamente más grande que la otra y puede envolver a la otra, se denomina el “*anfitrión*” y la molécula más pequeña es el “*huésped*”, el que está envuelto por el anfitrión.⁶

Una definición de huésped y anfitrión descrita por Donald Cram dice: “*El anfitrión es definido como una molécula orgánica o un ion unido a sitios que convergen en el complejo. El huésped está compuesto por una molécula o ion unidos a sitios que divergen en el complejo*”. Un sitio de unión es una región del anfitrión o el huésped que es del tamaño adecuado, la geometría y naturaleza química para interactuar con otra especie.⁶

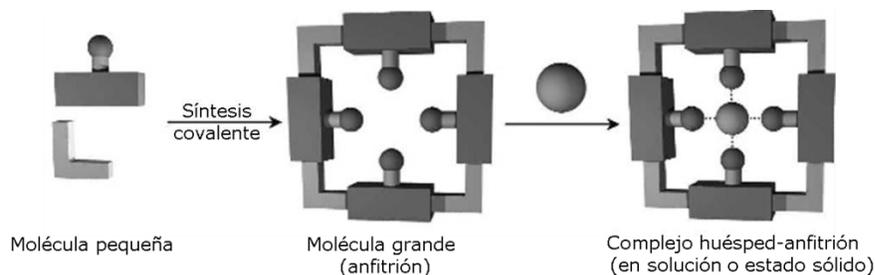


Figura 4. Formación de complejos huésped-anfitrión.⁶

En el caso que no hay diferencia significativa en tamaño y ninguna especie esté actuando como huésped para otro, la unión no covalente de dos o más especies se denomina

autoensamble. El autoensamble es un equilibrio entre dos o más componentes moleculares para producir un agregado con una estructura que depende sólo de la información contenida en el producto químico. Este proceso suele ser espontáneo, pero puede ser influenciado por los efectos de solvatación y hormado o en el caso de los sólidos, por los procesos de nucleación y cristalización.⁶

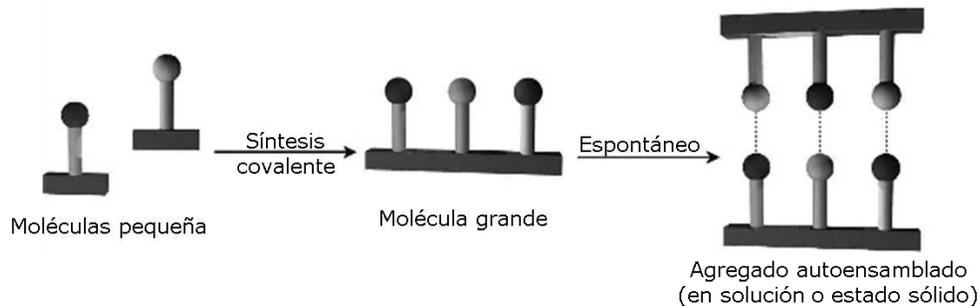


Figura 5. Proceso de autoensamble entre moléculas complementarias.⁶

La naturaleza misma está llena de sistemas supramoleculares. Un ejemplo de ello es el ácido desoxirribonucleico (ADN), el cual se compone de dos hebras que se autoensamblan por enlaces de hidrógeno y las interacciones de apilamiento aromático para formar la famosa doble hélice.

6.2. INTERACCIONES INTERMOLECULARES

Una estructura cristalina es un ensamble periódico de moléculas. Esta disposición regular se mantiene unida por interacciones intermoleculares no covalentes atractivas y repulsivas que son más débiles que las interacciones intermoleculares que mantienen unidos los átomos (enlaces covalentes).^{3,8}

Las interacciones intermoleculares representan las energías que mantienen unidas las especies supramoleculares juntas. Las interacciones no covalentes son considerablemente más débiles que las interacciones covalentes, que pueden oscilar entre 150 kJ/mol a 450 kJ/mol para las interacciones de dispersión y 300 kJ/mol para las interacciones ion-ion.⁶

Las interacciones no covalentes más comunes, así como los valores aproximados de energía se informan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Interacciones intermoleculares.^{6,8}

Interacción	Energía (kJ/mol)	Ejemplo
Ión-ión	200-300	Cloruro de tetrabutilamonio
Ión-dipolo	50-200	Sodio 15-corona-5
Dipolo-dipolo	5-50	Acetona
Enlace de coordinación	100-300	M-piridina
Enlace de hidrógeno	4-120	Agua
Enlace de halógeno	10-50	Complejo de azufre y yodo
Catión- π	5-80	K ⁺ en benceno
π - π	0-50	Grafito
van der Waals	<5	Empaquetamiento en cristales moleculares
Hidrofóbica	Relacionada con la energía de interacción disolvente-disolvente	Compuestos de inclusión de ciclodextrinas

6.2.1. INTERACCIONES DE HIDRÓGENO

El enlace de hidrógeno, debido a su naturaleza relativamente fuerte y altamente direccional, se describe a menudo como la “llave maestra” en química supramolecular.⁸ Su direccionalidad y alineación específica de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, ha demostrado ser un activo fructífero para el diseño de sistemas supramoleculares.⁶

El enlace de hidrógeno es un tipo de interacción dipolo-dipolo entre un donador de hidrógeno (D) y un aceptor de hidrógeno (A). Los donadores son un grupo con un átomo de hidrógeno unido a un átomo electronegativo (tal como nitrógeno y oxígeno), formando así un dipolo con el átomo de hidrógeno portador de una carga positiva pequeña. Los

aceptores de enlaces de hidrógeno son dipolos con átomos que atraen electrones mediante los cuales el átomo de hidrógeno de carga positiva puede interactuar.⁶

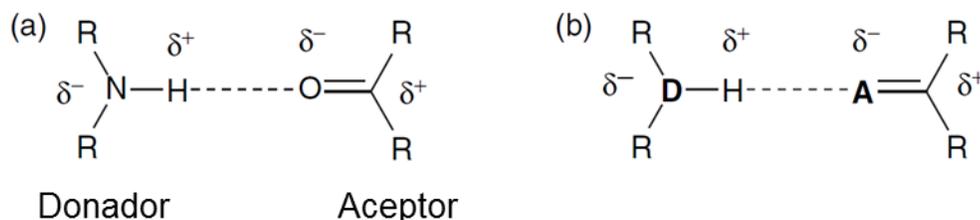


Figura 6. (a) Grupo carbonilo que acepta un enlace de hidrógeno de una amina secundaria y (b) la forma estándar de expresar los átomos donador y aceptor.⁶

El enlace de hidrógeno tiene una energía de 4 a 120 kJ/mol, siendo la gran mayoría menor de 60 kJ/mol. Las distancias de donador-aceptor ($d(H \cdots A)$) son de 2.2-4.0 Å. La fuerza de los enlaces de hidrógeno depende del tipo de átomo electronegativo (D) al que esté unido el átomo de hidrógeno, el aceptor (A) de enlace de hidrógeno, la longitud y de la geometría ($\Theta(D-H \cdots A)$) que adopte el enlace de hidrógeno en la estructura.^{3,6}

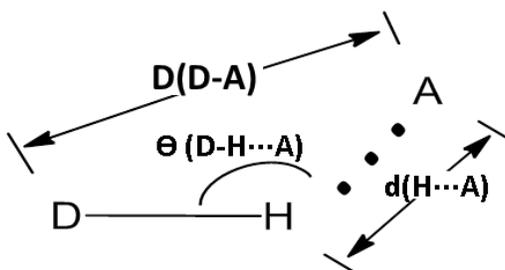


Figura 7. Parámetros geométricos para el enlace de hidrógeno.

Los tipos de geometría que pueden adoptarse en un complejo de enlaces de hidrógeno se resumen en la **Figura 8**, se denominan primarias cuando existe una interacción directa entre el grupo donador y el grupo aceptor. Cuando hay grupos vecinos que deben ser consideradas son denominadas interacciones secundarias. Las cargas parciales sobre átomos adyacentes pueden aumentar la fuerza de unión en virtud de la atracción entre cargas opuestas o disminuir la afinidad debida a la repulsión entre cargas similares.⁹

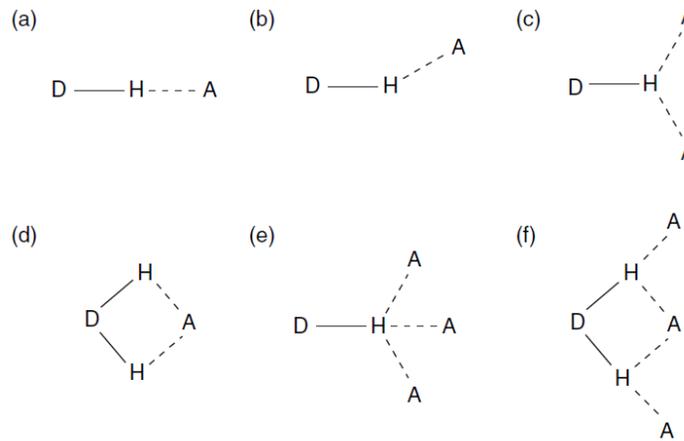


Figura 8. Enlaces de hidrógeno con diferentes geometrías: a) lineal, b) doblado, c) donador bifurcado, d) aceptor bifurcado, e) donador trifurcado y f) multifurcado.⁹

En la **Figura 9** se muestra dos situaciones en las que las moléculas de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno se encuentran muy cerca. Una molécula de tres donadores (DDD) frente a tres aceptores (AAA) **a)** tiene interacciones atractivas entre los grupos adyacentes y por lo tanto la unión se ve reforzada. Los conjuntos de donantes/aceptores mixtos (DAD, ADA) presentan interacciones primarias atractivas e interacciones de repulsión en las secundarias, **b)**.⁶

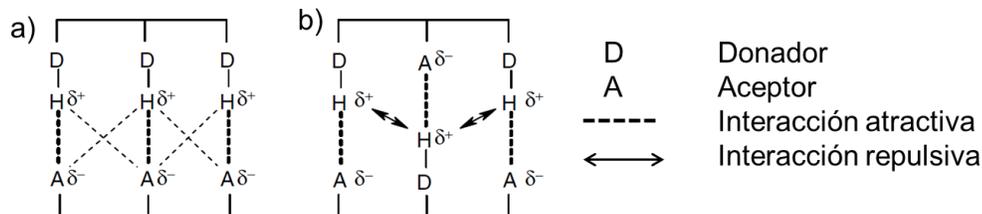


Figura 9. (a) Interacciones secundarias atractivas entre las moléculas DDD y AAA y (b) interacciones de repulsión de moléculas mixtas donador/aceptor DAD y ADAS.⁹

Las interacciones de enlaces de hidrógeno se pueden dividir en tres grandes categorías: fuerte, moderado y débil.

Tabla 2. Enlace de Hidrógeno y sus propiedades⁶

Interacción /propiedades	Fuerte	Moderado	Débiles
D-H...A	Principalmente covalente	Principalmente electrostático	Electrostático
Energía de enlace (kJ/mol)	60-120	16-60	<12
Longitud (Å): H...A D...A	1.2-1.5 2.2-2.5	1.5-2.2 2.5-3.2	2.2-3.2 3.2-4.0
Ángulo de enlace (°)	175-180	130-180	90-150
Ejemplo	Complejos de HF	Ácidos carboxílicos, alcoholes, ADN y ARN.	C-H...A D-H...π

A=Aceptor y D= Donador.

Una interacción fuerte tiene un carácter similar a un enlace covalente, por lo que el átomo de hidrógeno está cerca del punto central de los átomos donadores y aceptores. Los enlaces de hidrógeno de fuerza moderada se forman entre los grupos donador neutro y aceptor neutro a través de pares de electrones solitarios.⁶

Los enlaces de hidrógeno más débiles desempeñan un papel en la estabilización de la estructura y pueden ser significativos; tienden a ser altamente no lineales e implican donadores y aceptores no convencionales tales como el grupo C-H, sistemas π de anillos aromáticos o alquinos o incluso metales de transición e hidruros de metales de transición. Mientras que los enlaces de hidrógeno del donador C-H están en el extremo más débil de la escala de energía de los enlaces de hidrógeno, la presencia de átomos electronegativos cerca del carbono puede mejorar significativamente la acidez del protón C-H, resultando en un dipolo significativo.⁹

6.2.1.1. DESCRIPTOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO

El papel del enlace de hidrógeno es de tal importancia que se ha desarrollado una clasificación (*Graph Set Nomenclature*) para describir la forma en que las redes se ensamblan por enlaces de hidrógeno y tener una mejor descripción de las estructuras. En particular esta nomenclatura puede ayudar a la identificación de familias relacionando la geometría, topología y conectividad del cristal, entre estructuras químicas muy diferentes.^{10, 6, 9}

Esta nomenclatura expresa motivos de enlace de hidrógeno en combinación de cuatro patrones simples denominados cadenas (C), anillos (R), interacciones intramoleculares (S) e interacciones de dímeros (D). Además de la topología de la interacción, el número de átomos donadores y aceptores también se incluye en las notaciones, con los donadores escritos como un subíndice y los aceptores escritos como un superíndice. El número total de átomos (n), incluyendo H, en el patrón se denomina el grado del patrón y se indica entre paréntesis después del símbolo que designa el patrón.^{6,9}

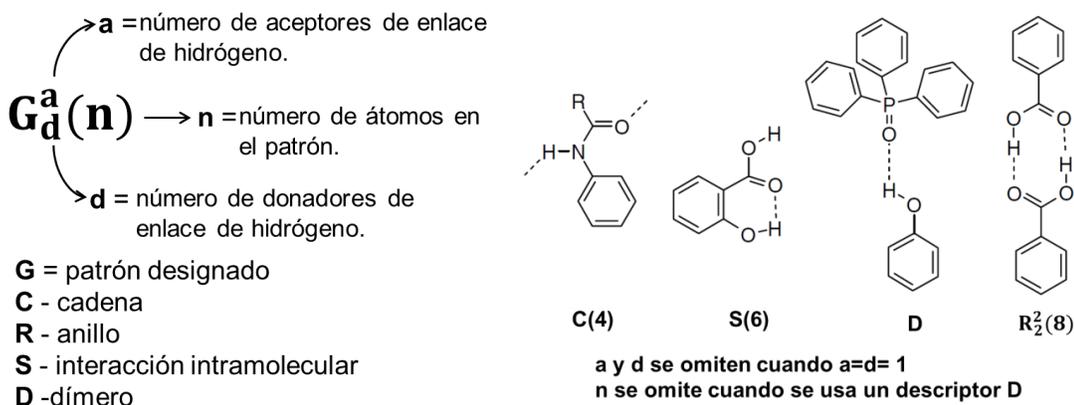


Figura 10. Composición del descriptor del conjunto de enlaces de hidrógeno con ejemplos ilustrativos.⁹

La asignación de conjuntos de primer orden es una estructura que contiene sólo un tipo de enlace de hidrógeno (motivo) y tendrá uno o más descriptores de conjuntos gráficos asociados con el.^{9,10}

La asignación de conjuntos de gráficos a redes de orden superior, son patrones que surgen de combinaciones de dos o más tipos de diferentes enlaces de hidrógeno.

Además de esta nomenclatura, también hay tres reglas generales sobre la formación de enlaces de hidrógeno presentadas por Margaret Etter en 1990. Las reglas de Etter son el resultado de observar muchas estructuras cristalinas y los enlaces de hidrógeno que contenían. Las siguientes son las reglas de Etter^{6,10}:

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

6.2.2. INTERACCIONES AROMÁTICAS

Las interacciones entre las superficies de anillos aromáticos juegan un papel importante en la determinación del ensamblaje molecular y son comunes en química, biológica y ciencias de los materiales. Los anillos aromáticos tienden a adoptar tres tipos de orientaciones geométricas: cara-cara, cara-cara desplazada y vértice-cara. Las distancias interplanares para la geometría cara-cara y cara-cara desplazada se encuentra entre 3.3 - 3.8 Å, en la interacción vértice-cara la distancia promedio es de 3.5 Å^{5,8,11}

Las interacciones de apilamiento π - π se basa en una interacción global atractiva de interacciones electrostáticas. Esta interacción atractiva domina la energía total de la interacción π - π y puede considerarse como una atracción entre la nube de electrones π negativamente cargada de una molécula y la estructura sigma cargada positivamente de una molécula adyacente.⁹

La orientación relativa de las dos moléculas que interactúan está determinada por las repulsiones electrostáticas entre los dos sistemas π negativamente cargados.^{9,11}

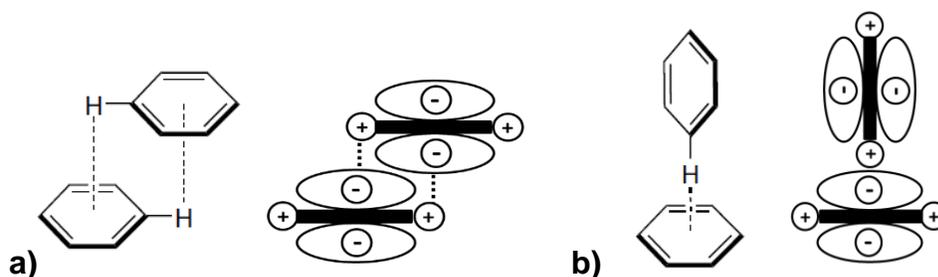


Figura 11. Geometrías de interacción entre anillos aromáticos, a) cara-cara desplazada y b) vértice-cara.^{8,11,9}

Los parámetros geométricos de interés para la interacción cara-cara desplazada son la distancia centroide - centroide (3.3 - 3.8 Å), el ángulo entre los planos de los anillos aromáticos ($\sim 0^\circ$) y el desplazamiento de los planos aromáticos (1.30 Å); que se mide a través del ángulo que forman la normal a uno de los planos de los anillos y el vector que une los dos centroides de los anillos, este ángulo mide alrededor de 20° .^{12,5}

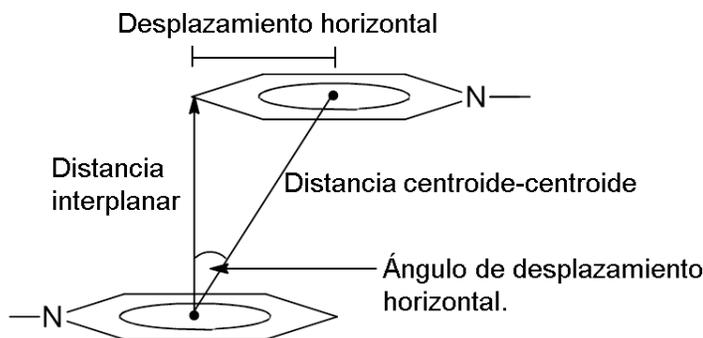


Figura 12. Parámetros geométricos para la descripción de la interacción π - π .¹²

Las interacciones π se encuentran en la naturaleza, por ejemplo, las interacciones débiles cara-cara entre pares de bases a lo largo de la longitud de la doble hélice son responsables de la forma del ADN.⁶

6.3. INGENIERIA DE CRISTALES

La ingeniería de cristales es un área de la química supramolecular que explora las interacciones intermoleculares en el estado sólido cristalino.^{6,3} Desiraju definió la ingeniería de cristales como: *“La comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y la utilización de tal comprensión en el diseño de nuevos sólido con las propiedades físicas y químicas deseadas.”*⁵

La ingeniería de cristales puede dividirse en tres partes:

- i. La comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del ensamblado del cristal.
- ii. El desarrollo de un plan estratégico mediante el cual estas interacciones puedan conducir a un cierto ensamblado deseado.
- iii. Ajuste fino de propiedades cristalinas para lograr un objetivo predeterminado. Los frutos de todo el ejercicio radica en un conocimiento completo de las interacciones inter-moleculares.³

La ingeniería de cristales se basa en fuerzas no covalentes para lograr la organización de moléculas e iones en el estado sólido. Gran parte del trabajo se desarrolló inicialmente en sistemas centrados en el uso de enlaces de hidrógeno.⁵

6.3.1. SINTÓN SUPRAMOLECULAR

El concepto de sintón supramolecular fue descrito por Gautam Desiraju en 1995, como una forma de entender y diseñar materiales moleculares cristalinos (sólidos cristalinos formados a partir del ensamble no covalente de moléculas discretas).⁹

En la ingeniería de cristales se estudian las estructuras cristalinas observando patrones recurrentes de interacciones intermoleculares entre grupos funcionales para hacer predicciones generales sobre probables características estructurales.⁶ Un sintón supramoleculares es *“una unidad estructural dentro de la supramolécula que se puede formar y/o ensamblar mediante interacciones intermoleculares conocidas o concebibles”*.¹³

Los sintones más utilizados consisten en grupos funcionales unidos por interacciones fuertes y bastante direccionales. Se conocen sintones supramoleculares que implican otras interacciones tales como el enlace de halógeno y las interacciones π .^{9, 3}

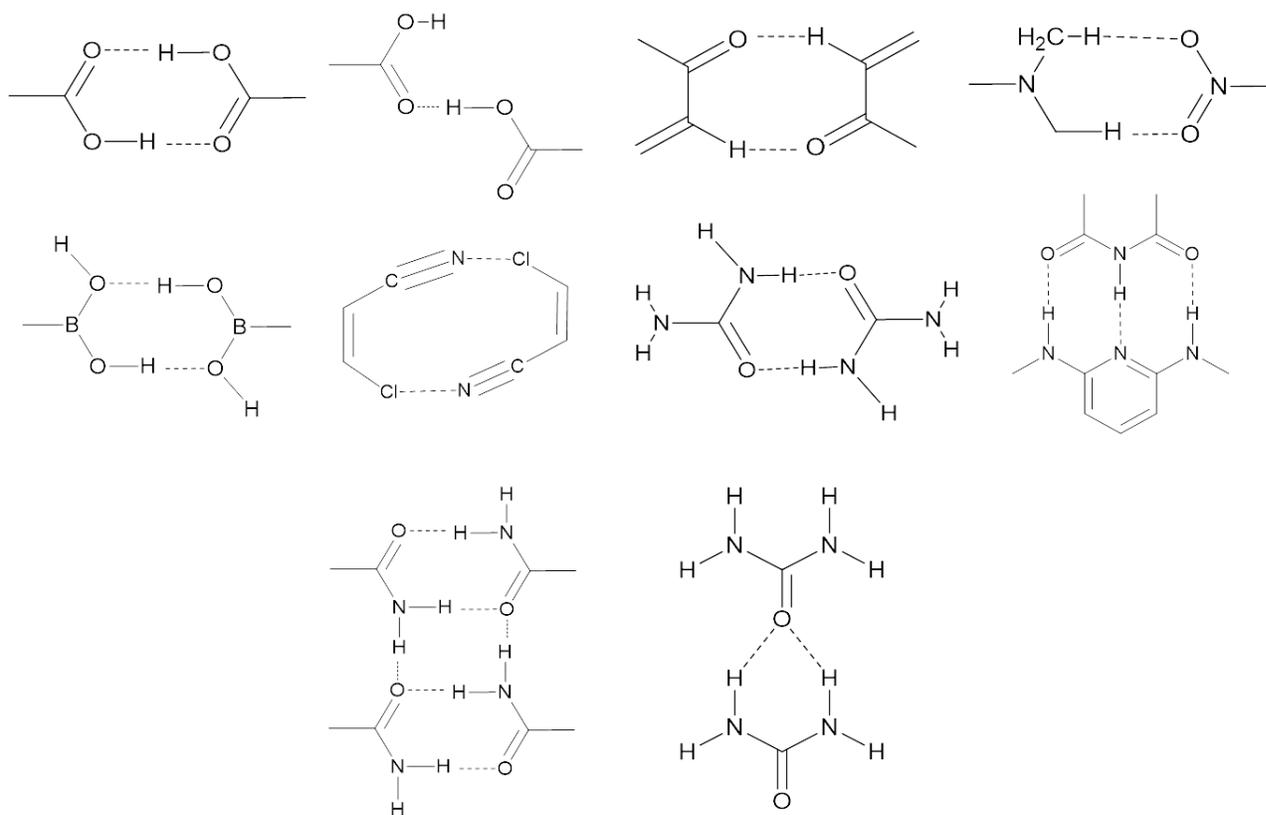


Figura 13. Sintones supramoleculares más comunes en ingeniería de cristales.³

En los casos en los que las moléculas forman dímeros los sintones supramoleculares se dividen en dos categorías: homosintones supramoleculares los cuales componen de grupos funcionales idénticos y heterosintones supramoleculares compuestos por grupos funcionales diferentes pero complementarios.¹³

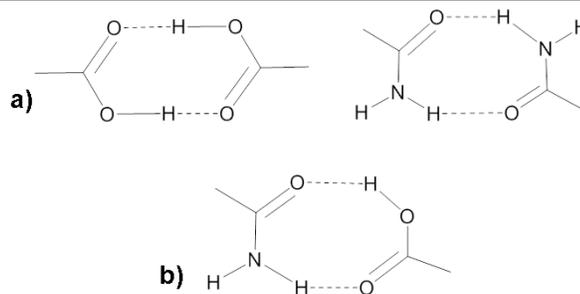


Figura 14. Sintones supramoleculares entre ácidos y amidas: a) homosintón supramolecular dímero ácido-ácido y dímero de amida-amida, b) heterosintón supramolecular por dímeros ácido-amida.¹

6.4. COCRISTALES

Existe una gran discusión sobre la definición exacta de cocrystal, se han presentado diferentes puntos de vista sobre el término e incluso se ha llegado a decir que debería utilizarse como sinónimo de “*cristales multicomponentes*”.^{3,1}

Dunits sugiere que el cocrystal “*abarca compuestos moleculares, complejos moleculares, solvatos, compuestos de inclusión, compuestos de canal, clatratos y posiblemente otros cristales de varios componentes*”. Se ha repetido constantemente por Stahly que “*los cocrystal consisten en dos o más componentes que forman una estructura cristalina única que tiene propiedades únicas*”.² Las moléculas (dos o más) que conforman el cocrystal están unidas a través de un enlaces de hidrógeno (principalmente).¹⁴

Los cocrystal se presentan comúnmente en forma de polimorfos, solvatos, hidratos y sales. Se dice que un compuesto tiene polimorfos cuando existe en más de una forma cristalina. Los solvatos son compuestos cristalinos en los que coexisten moléculas de soluto y disolvente, generalmente, pero no siempre, a través de la interacción de enlaces covalentes tales como enlaces de hidrógeno; los hidratos son compuestos en los que el disolvente es agua. Las sales y los cocrystal se pueden distinguir por la ubicación del protón entre un ácido y una base.^{15,3}

Los cocrystal farmacéuticos se definen como un subconjunto de un grupo de cristales multicomponentes que están constituidos por un ingrediente farmacéutico activo (IFA) y un compuesto auxiliar conocido como conformador.^{1,3}

Un cocrystal farmacéutico puede ser diseñado por ingeniería de cristales con la intención de mejorar las propiedades en estado sólido de un IFA, sin afectar su estructura intrínseca.¹⁶ Dentro del diseño de cocrystal se utilizan grupos funcionales para que permitan el reconocimiento molecular utilizando diferentes sintones supramoleculares.¹⁷ En la **Figura 15** se muestran ejemplos representativos de enlaces de hidrógeno que suelen ser utilizados en la ingeniería de cristales con conformadores aceptables farmacéuticamente.¹⁶

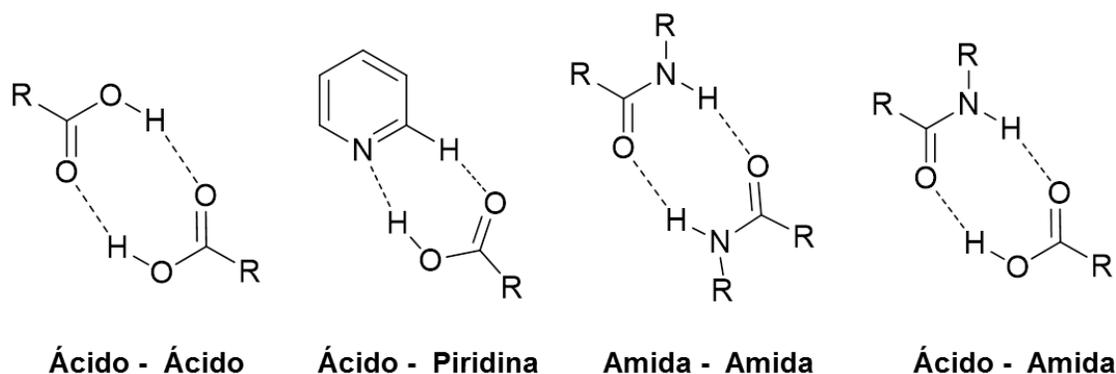


Figura 15. Sintones supramoleculares empleados en la formación de cocrystal farmacéuticos.¹⁷

Los cocrystal generalmente se forman entre un ácido y una base, muchos fármacos son de naturaleza básica. La interacción generada en la formación de cocrystal es un enlace de hidrógeno, del tipo O-H...N. Si la acidez y la basicidad de las dos componentes están suficientemente marcadas, la transferencia de protones puede ocurrir a través del enlace de hidrógeno y se produce un enlace de hidrógeno asistido por carga de tipo O⁻...H-N⁺.³ Los cocrystal y sales están formados por interacciones entre componentes moleculares que también existen en estados cristalinos de un solo componente. Se ha sugerido que la transferencia de protones no se produce en la formación de cocrystal, mientras que la transferencia completa de protones ocurre cuando se forman sales.¹⁸

El punto de fusión de un cocrystal cambiará, con respecto al de las moléculas que lo forman, debido a los arreglos moleculares en la celda cristalina. El punto de fusión se encuentra frecuentemente oscilando entre los puntos de fusión del IFA y el conformador, pero también puede estar por encima o por debajo del rango marcado.¹⁷

La espectroscopia en el infrarrojo permite identificar la formación del enlace de hidrógeno debido a que la posición del hidrógeno en la señal de D-H (donde D es el átomo donador y H es hidrógeno) es muy sensible a la extensión de la asociación entre D y H. En cambio, cuando se forman sales al transferirse totalmente el protón del donador al aceptor ocurren cambios fuertes en los números de onda de los grupos implicados por lo que se observa un desplazamiento en la frecuencias vibraciones de los grupos funcionales involucrados en la interacción no covalente.^{18,17}

La técnica de difracción de rayos X de monocristal es la técnica más utilizada para conocer la estructura molecular de un cocrystal.¹⁶

6.5. DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La difracción de rayos X es una herramienta poderosa en el análisis estructural de sólidos cristalinos y su objetivo es obtener una imagen detallada de los arreglos periódicos del cristal a nivel atómico.^{5,19,9}

Consiste en una serie de mediciones de intensidad de rayos X difractados en un cristal único.⁹ La interacción de los rayos incidentes con la muestra produce interferencia constructiva (y un rayo difractado) cuando las condiciones satisfacen la *Ley de Bragg*.¹⁹

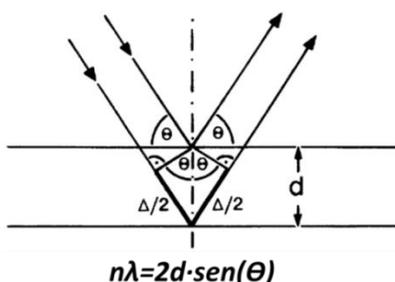


Figura 16. Derivación de la ecuación de Bragg.²⁰

Esta ley relaciona la longitud de onda de la radiación electromagnética con el ángulo de difracción y la distancia entre celdas en una muestra cristalina. Los rayos X difractados son entonces detectados, procesados y contados.¹⁹

En el mejor de los casos el experimento da como resultado un conocimiento detallado de las posiciones de todos los átomos en la molécula y, por lo tanto, un conocimiento

detallado de la estructura molecular como un todo, incluyendo longitudes de enlace, ángulos y contactos intermoleculares. Estos resultados son de particular importancia en el área de la química supramolecular porque proporcionan información directa sobre las interacciones intermoleculares, tales como las interacciones entre el enlace de hidrógeno y el dipolo, así como el enlace estérico de un receptor y un sustrato (huésped y anfitrión). Debido a que la cristalografía de rayos X se basa en la difracción por la densidad de electrones en el cristal no es muy buena para localizar los átomos de hidrógeno con precisión (después de todo, sólo tienen un electrón cada uno). Estos son importantes en los estudios de enlaces de hidrógeno y, si se requiere información extremadamente precisa, generalmente se localizan usando difracción de neutrones de un cristal único.⁹

La predicción calculada se compara con los datos experimentales observados y se mejora con el refinamiento de mínimos cuadrados. El experimento se completa cuando el acuerdo entre los datos calculados y observados es el mejor posible. Este acuerdo se mide por el factor R (residual) y las incertidumbres estándar (errores, a menudo denominados desviaciones estándar estimadas) en las longitudes y ángulos de los enlaces individuales. Para una buena determinación de la estructura, el factor R debe ser alrededor del 5% o menos.⁹

6.6. SUPERFICIES DE HIRSHFELD

El concepto de una superficie de Hirshfeld surgió al querer extraer las propiedades moleculares a partir de datos exactos de difracción de rayos X, lo que a su vez requiere de cristales moleculares utilizando una nueva partición del espacio cristalino.^{21,22} El esquema de "reparto de accionistas" para definir átomos en moléculas sugirió una extensión para definir una molécula en un cristal. Hirshfeld definió una función de peso para cada átomo en una molécula, $w_a(r)$.²³

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

Donde $\rho_a^{at}(r)$ es la densidad electrónica esférica promedio del átomo a . De esta manera, la densidad electrónica de un átomo a se define como:²²

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

Donde $\rho^{mol}(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica de toda la molécula. La función de peso para el átomo a , $w_a(\mathbf{r})$ en la ecuación (1) es una función escalar continua en tres dimensiones, limitada por los valores 1,0 en el núcleo a y cero a distancias distantes del núcleo. El denominador en la ecuación (1) es la suma de densidades de electrones atómicas promediadas esféricamente para la molécula.

La promolécula es, en muchos sentidos, una aproximación excelente, así como computacionalmente trivial, de la densidad electrónica real y sus propiedades, y las del procrystal. En analogía con la idea de Hirshfeld, se utilizó la definición de una función de peso para una molécula.^{22,24}

$$w_a(\mathbf{r}) = \frac{\sum_{i \in \text{molécula}} \rho_i^{at}(\mathbf{r})}{\sum_{i \in \text{cristal}} \rho_i^{at}(\mathbf{r})} = \frac{\rho_{promolécula}(\mathbf{r})}{\rho_{procrystal}(\mathbf{r})} \quad (3)$$

Donde el numerador es una suma sobre los átomos en la molécula de interés (la promolécula) y el denominador es una suma análoga sobre el cristal (el procrystal).²⁴

Aunque la superficie de Hirshfeld define un volumen alrededor de una molécula de una manera similar a una superficie de van der Waals, o una superficie externa de la densidad electrónica, es completamente diferente de aquellas superficies. La superficie de Hirshfeld está definida por la molécula y la proximidad de sus vecinos más cercanos, y por lo tanto codifica información sobre interacciones intermoleculares. La superficie de Hirshfeld ha sido una herramienta para analizar las interacciones intermoleculares manteniendo un enfoque de toda la molécula.^{25,22}

Las distancias desde la superficie hasta el átomo más cercano a la superficie (d_i) y hasta el átomo más cercano al exterior de la superficie (d_e) al ser mapeadas en la superficie de Hirshfeld proporcionan una imagen tridimensional de contactos intermoleculares cercanos en un cristal.^{21,25}

Cuando se mapean en la superficie d_e y d_i tienen la limitación de que no se tomó en consideración el tamaño relativo de los átomos, por lo que los contactos cercanos entre

átomos grandes a menudo no se destacan efectivamente. Para superar esto definimos una distancia de contacto normalizada, d_{norm} . El esquema tridimensional está compuesto por: el color rojo que destaca contactos más cortos, blanco para contactos alrededor de la separación de los radios de van der Waals y azul es para contactos más largos.²¹

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}} \quad (4)$$

Dónde r_i^{vdw} es el radio de van der Waals (*vdW*) del átomo apropiado interno o externo a la superficie. Las distancias d_i y d_e también se utilizan para generar gráficos de "huellas dactilares". Es una representación simultánea, en dos dimensiones de todas las interacciones intermoleculares en el cristal.^{21,25}

El índice de forma es otra herramienta útil que representa la propiedad de dos formas que difieren sólo por un cambio de signo y que forman parejas complementarias, por lo que, los mapas de índice de forma en la superficie de Hirshfeld pueden usarse para identificar la cavidad (rojo) y protuberancias (azul) complementarios donde dos superficies moleculares se tocan entre sí.²⁴

6.7. PROGRAMAS PARA EL ESTUDIO DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS

El archivo *cif*. que contiene la información cristalográfica del monocristal con los softwares *Mercury* y *CrystalExplorer* las moléculas de la estructura se visualizan en tres dimensiones con lo que permite explorar el ensamble cristalino.²⁶

Con el software *Mercury* se tiene la capacidad de localizar enlaces de hidrógeno, contactos cortos y los contactos especificados por el usuario.

CrystalExplorer se utiliza para la investigación de las interacciones intermoleculares a través de la herramienta de superficies de Hirshfeld y huellas digitales.

6.8. BASES DE SCHIFF

La primera preparación de una base de Schiff (también conocida como imina) fue reportada en el siglo XIX por Hugo Schiff (1864), quien descubrió que cualquier amina primaria reacciona con un aldehído o una cetona bajo condiciones específicas.^{27,28}

La síntesis relatada por Schiff implica la condensación de un compuesto carbonílico con una amina primaria. En la primera etapa es una adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo, para formar un compuesto llamado carbinolamina. La segunda etapa es la deshidratación de la carbinolamina para obtener el producto aislado de la reacción.²⁹

La formación de iminas es una reacción de adición nucleofílica en la que el agua se elimina del intermediario y se forma un nuevo doble enlace.³⁰

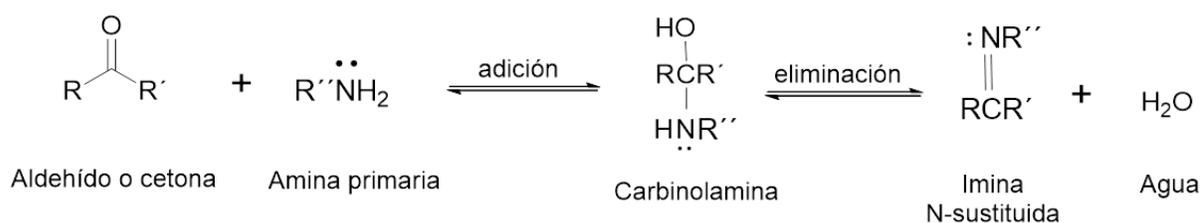


Figura 17. Reacción general para la formación de iminas.²⁹

Las iminas se forman en un proceso reversible catalizado por ácidos. Un pH alrededor de 5 es el medio indicado para catalizar el paso de deshidratación.³⁰

El hallazgo introdujo una nueva familia de compuestos orgánicos que exhiben una amplia gama de usos; se utilizan como pigmentos y colorantes, catalizadores, estabilizadores de polímeros. También han demostrado actividades biológicas, incluyendo antifúngicos, antibacterianos, antipalúdicos, antiproliferativos, antiinflamatorios, antivirales y antipiréticos.^{28,27}

7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Los reactivos utilizados se obtuvieron de fuentes comerciales sin purificar y se pesaron con una balanza *Scientech SA120* con precisión de 0.0001 g.

Los disolventes fueron destilados y el tolueno fue secado con sodio.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo *digital Stuart SMP10*.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro *Bruker Tensor 27*, empleando la técnica de ATR.

Para los análisis elementales se utilizó un equipo *Thermo Scientific Flash 2000*, con temperatura del horno a 950 °C y una microbalanza *Mettler Toledo XP6*.

La espectrometría de masas (E.M.) se realizó en los equipos *JEOL JMS-700 MStation* y un *JEOL JSX102A*.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se llevaron a cabo en un equipo *Oxford NMR 300*. Para el análisis de los espectros de RMN se utilizó el software *MestReNova* versión 8.1.

Los experimentos de difracción de rayos X se llevaron a cabo en el difractorómetro *Bruker SMART APEX* y *Bruker APEX2*, con radiación $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) a bajas temperaturas. El análisis de las estructuras cristalinas se realizó con el software *Mercury* versión 3.7 y *CrystalExplorer*.

7.1. SÍNTESIS DE BASES DE SCHIFF

Se disolvió un equivalente de 4-piridincarboxaldehído en tolueno y se acidificó con 1 mL de ácido acético glacial; se adicionó gota a gota un equivalente de la anilina correspondiente previamente disuelta en tolueno. La mezcla de reacción se colocó en agitación constante a temperatura de ebullición, con una trampa Dean Stark durante seis horas. Al concluir el tiempo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la disolución obtenida se filtró por gravedad; se obtuvieron cristales por evaporación lenta.

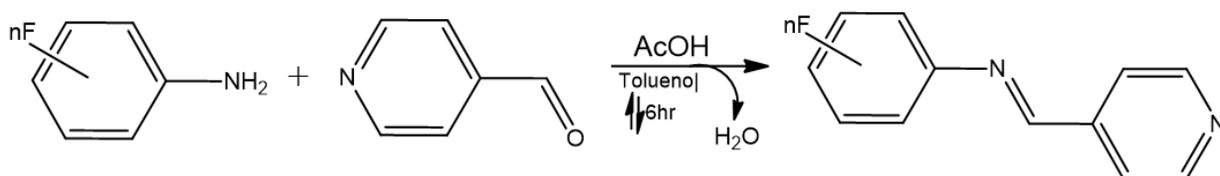


Figura 18. Reacción general para la síntesis de bases de Schiff (donde la posición de flúor en el anillo. 0F: sin flúor; 1F: 4, 2F: 2,4; 3F: 2,6; 4F: 3,5; 5F: 2,4,5; 6F: 2,3,4; 7F: 3,4,5; 8F: 2,3,5,6; 9F: 2,4,5,6.)

Las bases de Schiff obtenidas se caracterizaron por: Espectroscopia Infrarroja, Espectrometría de Masas y por Resonancia Magnética Nuclear (en algunos casos se efectuó análisis elemental y Rayos X). Se realizó el estudio análisis elemental a los compuestos nuevos para el equipo de trabajo.

(E)-N-fenil-4'piridilimina, base de Schiff **1**, **Figura 19**. Se mezcló 4-piridíncarboxaldehído (0.25 mL / 3 mmol) y anilina (0.25 mL / 3 mmol), siguiendo las condiciones de reacción señaladas en la **Figura 18**. Se obtuvieron cristales amarillos con un rendimiento de 0.3364 g (67.28 %), p.f. 60-63°C, IR (ATR): 1619.35 cm^{-1} ($\nu_{C=N}$). Espectrometría de Masas (impacto electrónico): 183.09220 m/z (masa calculada = 183.09222 g/mol). Análisis elemental por combustión: % N = 15.59, % C = 78.20, % H = 5.47 (teórico: % N = 15.37, % C = 79.10, % H = 5.53). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.75 ppm (d, 2H; H-11,13), 8.69 ppm (s, 1H; H-8), 7.85 ppm (d, 2H; H-10,14), 7.45 ppm (t, 2H; H-2,4), 7.33 ppm (m, 3H; H-1,5).

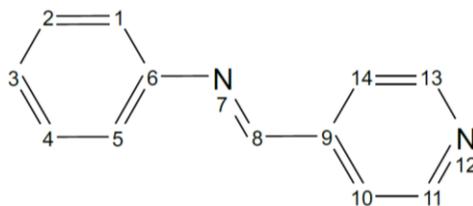


Figura 19. Base de Schiff **1** (BS1)

(E)-N-4-fluorofenil-4'-piridilimina, base de Schiff **2**, **Figura 20**. Se mezcló 4-piridíncarboxaldehído (1.44 mL / 15 mmol) y 4-fluoroanilina (1.35 mL / 14 mmol), siguiendo las condiciones de reacción señaladas en la **Figura 18**. Se obtuvieron cristales amarillos con un rendimiento de 2.5202 g (96.20 %), p.f. 88-90 °C, IR (ATR): 1629.94 cm^{-1} ($\nu_{C=N}$). Espectrometría de Masas (impacto electrónico): 200.0754 m/z (masa calculada = 200.0750 g/mol). 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.75 ppm (d, 2H; H-11,13), 8.69 ppm (s, 1H; H-8), 7.84 ppm (d, 2H; H-10, 14), 7.41 ppm (8m, 2H; H-1,5), 7.29 (m, 2H; H-2, 4). Estos resultados coinciden con los reportados en la literatura.⁴

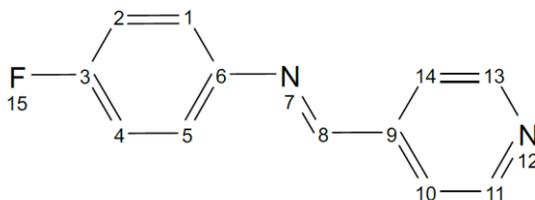


Figura 20. Base de Schiff **2** (BS2)

(E)-N-2,4-difluorofenil-4'-piridilimina, base de Schiff **3**, **Figura 21**. Se mezcló 4-piridíncarboxaldehído (2.45 mL / 26 mmol) y 2,4-difluoroanilina (2.33 mL / 23 mmol), siguiendo las condiciones de reacción señaladas en la **Figura 18**. Se obtuvieron cristales de color beige adecuados para difracción de Rayos X. Rendimiento 3.8955 g (77.96 %), p.f. 58-60°C, IR (ATR): 1631.77 cm^{-1} ($\nu_{C=N}$). Espectrometría de Masas (impacto electrónico): 219.07354 m/z (masa calculada = 219.07338 g/mol). 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.77 ppm (m, 3H; H-8, 11,13), 7.86 ppm (d, 2H; H-10,14), 7.45 ppm (m, 2H; H-1,2), 7.14 ppm (m, 1H; H-4). ^{19}F -NMR (283 MHz, DMSO- d_6) δ : -112.15 ppm (d, 1F; F-15), -120.53ppm (d, 1F; F-16). Estos resultados coinciden con los reportados en la literatura.⁴

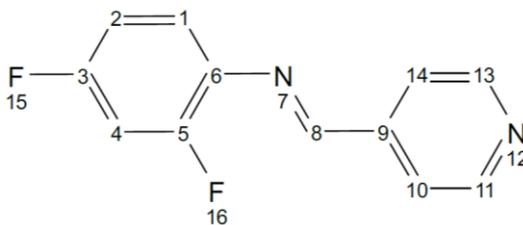


Figura 21. Base de Schiff **3** (BS3)

(E)-N-2,6-difluorofenil-N-4'-piridilimina, base de Schiff **4**, **Figura 22**. Se mezcló 4-piridíncarboxaldehído (2.15 mL/ 23 mmol) y 2,6-dfluoroanilina (1.98 mL/ 23 mmol), siguiendo las condiciones de reacción señaladas en la **Figura 18**. Se obtuvieron cristales amarillos con un rendimiento 4.3752 g (88.01%), p.f.88-90°C, IR (ATR): 1630.90 cm^{-1} ($\nu C=N$). Espectrometría de Masas (impacto electrónico):219.0737 m/z (masa calculada= 219.0734 g/mol). 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.80 ppm (m, 3H; H-8, 11, 13), 7.88 ppm (d, 2H; H-10,14), 7.26 ppm (m, 3H; H-2, 3, 4), ^{19}F -NMR (283 MHz, DMSO- d_6) δ :-124.66ppm (d, 2F; F-15,16). Estos resultados coinciden con los reportados en la literatura.⁴

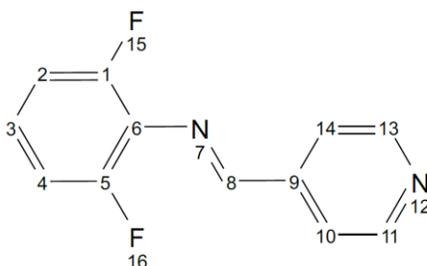


Figura 22. Base de Schiff **4** (BS4)

(E)-N-3,5-difluorofenil-4'-piridilimina, base de Schiff **5**, **Figura 23**. Se mezcló 4-piridíncarboxaldehído (0.13 mL / 1 mmol) y 3,5-dfluoroanilina (0.1779 g / 1 mmol), siguiendo las condiciones de reacción señaladas en la **Figura 18**. Se obtuvo un precipitado blanco con un rendimiento de 0.1868 g (62.27 %), p.f.124-126°C, IR (ATR): 1635.47 cm^{-1} ($\nu C=N$). Espectrometría de Masas (impacto electrónico): 219.07276 m/z (masa calculada= 219.07338 g/mol). 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.78 ppm (m, 2H; H-11,13), 8.71 ppm (d, 1H; H-8), 7.84 ppm (m, 2H; H-10,14), 7.13 ppm (m, 3H; H-1, 3, 5). ^{19}F -

NMR (283 MHz, DMSO- d_6) δ :-109.31 ppm (s, 2F; F-16,15). Estos resultados coinciden con los reportados en la literatura.⁴

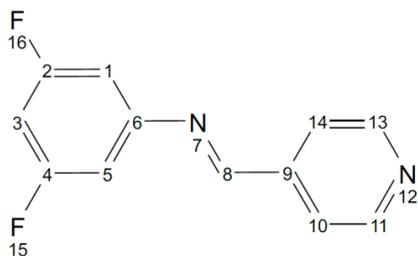


Figura 23. Base de Schiff **5** (BS5).

(E)-N-2,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina, base de Schiff **6**, Figura 24 . Se mezcló 4-piridíncarboxaldehído (0.19 mL / 2 mmol) y 2,4,5-trifluoroanilina (0.3114 g / 2 mmol), siguiendo las condiciones de reacción señaladas en la Figura 18. Se obtuvo un precipitado color blanco con un rendimiento de 0.5334 g (95.63 %), p.f.74-76 °C, IR (ATR): 1602.20 cm^{-1} ($\nu C=N$). Espectrometría de Masas (impacto electrónico): 237.0645 m/z (masa calculada= 237.0640 g/mol). 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.78ppm (m, 3H; H-8, 11, 13), 7.83ppm (m,2H; H-10,14), 7.70ppm (m, 2H; H-3,6). ^{19}F -NMR (283 MHz, DMSO- d_6) δ :-125.65 ppm (m, 1F; F-15), -136.63 ppm (m, 1F; F-16), -141.92 ppm (m, 1F; F-17). Estos resultados coinciden con los reportados en la literatura.⁴

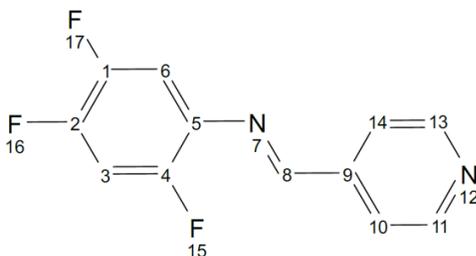


Figura 24. Base de Schiff **6** (BS6)

(E)-N-2,3,4-trifluorofenil-4'-piridilimina, base de Schiff **7**, Figura 25. Se mezcló 4-piridíncarboxaldehído (1.99 mL / 21 mmol) y 2,3,4-trifluoroanilina (2.23 mL / 21 mmol), siguiendo las condiciones de reacción señaladas en la Figura 18. Se obtuvieron cristales color crema con un rendimiento de 4.9926 g (96.22 %), p.f.93-95 °C, IR (ATR): 1633.28 cm^{-1} ($\nu C=N$). Espectrometría de Masas (impacto electrónico): 237.06368 m/z (masa calculada

= 237.06396 g/mol). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.79 ppm (d, 3H), 7.86 ppm (d, 2H), 7.37 (m, 7.37). $^{19}\text{F-NMR}$ (283 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -137.22 ppm, -145.89 ppm, -160.31 ppm. Estos resultados coinciden con los reportados en la literatura.⁴

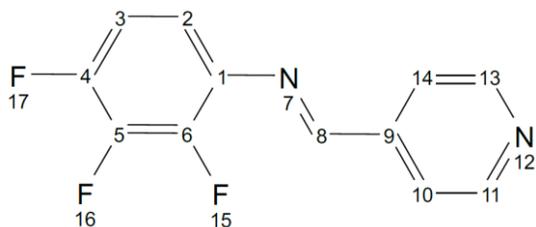


Figura 25. Base de Schiff 7 (BS7)

(E)-3,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina, base de Schiff 8, **Figura 26**. Se mezcló 4-piridíncarboxaldehído (0.039 mL / 0.4 mmol) y 3,4,5-trifluoroanilina (0.0643 g / 0.4 mmol), siguiendo las condiciones de reacción señaladas en la **Figura 18**. Se obtuvieron cristales amarillos con un rendimiento de 0.0805 g (80.50 %), p.f.98-100 °C, IR (ATR): 1633.28 cm^{-1} ($\nu\text{C=N}$). Espectrometría de Masas (impacto electrónico): 237.06404 m/z (masa calculada = 237.06396 g/mol). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.77 ppm (d, 2H; H-11,13), 8.71 ppm (m, 1H; H-8), 7.87 ppm (m, 2H; H-10,14), 7.39 ppm (m, 2H; H-1,5). $^{19}\text{F-NMR}$ (283 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -134.53 ppm (d, 2F; F-16,17) -163.92ppm (t, 1F; F-15). Estos resultados coinciden con los reportados en la literatura.⁴

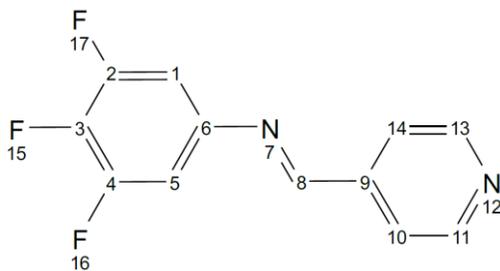


Figura 26. Base de Schiff 8 (BS8)

(E)-N-2,3,4,6-tetrafluorofenil-4'-piridilimina, base de Schiff 9, **Figura 27**. Se mezcló 4-piridíncarboxaldehído (0.17 mL / 2 mmol) y 2,3,4,6-tetrafluoroanilina (0.20 mL / 2 mmol), siguiendo las condiciones de reacción señaladas en la **Figura 18**. Se obtuvieron cristales amarillos con un rendimiento de 0.05612 g (12.15%), p.f.115-116 °C, IR (ATR): 1631.62

cm^{-1} ($\nu_{C=N}$). Espectrometría de Masas (impacto electrónico): 255.0549 m/z (masa calculada = 255.05454 g/mol). Análisis elemental por combustión: % N = 10.79, % C = 57.47, % H = 2.21 (teórico: % N = 11.02, % C = 56.70, % H = 2.38). 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.93 ppm (s, 1H; H-8), 8.86 ppm (m, 2H; H-11, 13), 7.93 ppm (m, 2H; H-10, 14), 7.76 ppm (m, 1H; H-6) ^{19}F -NMR (283 MHz, DMSO- d_6) δ : -127.55 ppm (m, 1F; F-18), -137.06 ppm (ddd, 1F; F-16), -145.35 ppm (m, 1F; F-17), -164.72 ppm (m, 1F; F-15).

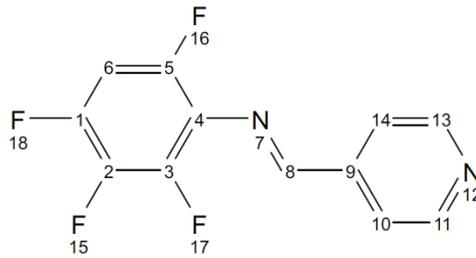


Figura 27. Base de Schiff **9** (BS9)

7.2. SÍNTESIS DE COCRISTALES DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF

Los ácidos utilizados para la síntesis de cocrisales son los siguientes: 4-(dimetilamino)benzoico, ácido 4-nitrobenzoico y ácido-3,5-dinitrobenzoico.

Se pesaron cantidades equimolares para la realización de los cocrisales por el método de fusión en los cuales se utilizaron las bases de Schiff mencionadas y tres diferentes ácidos. Las estructuras cristalinas se obtuvieron por evaporación lenta al disolver el producto en tolueno.

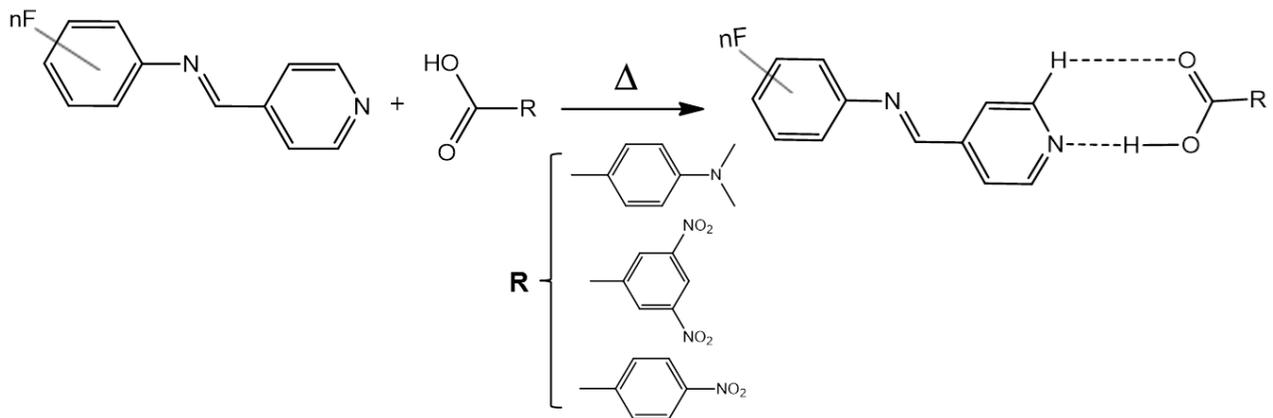


Figura 28. Esquema de reacción para la formación de cocrisales.

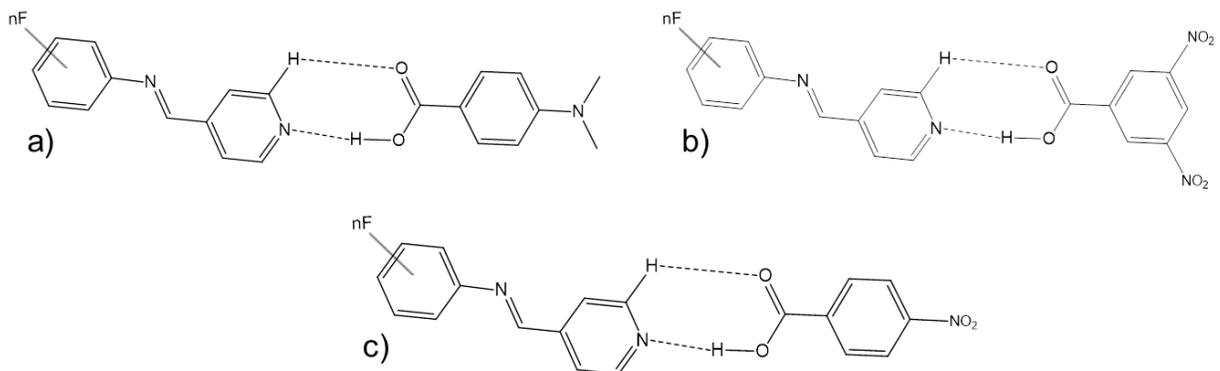


Figura 29. Estructuras esperadas de cocrisales con las bases de Schiff sintetizadas: a) base de Schiff y ácido 4-(dimetilamino)benzoico, b) base de Schiff y ácido 3,5-dinitrobenzoico, c) base de Schiff y ácido 4-nitrobenzoico.

Las reacciones se realizaron en viales de vidrio calentando con una pistola de aire.

Se caracterizaron los compuestos cristalizados por Espectroscopia Infrarroja y Rayos X.

En las **Tablas 3, 4 y 5** se muestran los reactivos utilizados para la síntesis de los cocristales, mencionando la base de Schiff correspondiente con su respectivo ácido, así como las bandas características obtenidas por Espectroscopia Infrarroja con la técnica de ATR y su respectivo punto de fusión.

El experimento de la base de Schiff 5 con el ácido 4-(dimetilamino)benzoico no se consideró ya que éste no se llevó a cabo bajo las condiciones adecuadas.

Tabla 3. Cantidades de las bases de Schiff y el ácido 4-(dimetilamino)benzoico utilizados con las bandas por Espectroscopia Infrarroja más significativas.

Ácido 4-(dimetilamino)benzoico						
Base de Schiff	Base de Schiff (g)	Ácido (g)	ν O-H (cm^{-1})	ν D-H ...A (cm^{-1})	ν C=O (cm^{-1})	P.F.(°C)
BS1	0.0200	0.0179	2892.27 2817.54	1911.06	1669.99	223-225
BS2	0.0200	0.0163	2895.52 2803.10	1891.86	1673.77	136-139
BS3	0.0100	0.0075	2902.2 2803.64	1898.48 1869.89	1666.00	210-216
BS4	0.0100	0.0075	2914.47 2821.54	~1900	1664.85	170-176
BS6	0.0100	0.0070	2910.49 2802.23	1896.10	1667.14	199-208
BS7	0.0089	0.0061	2918.36 2821.08	1867.63	1672.62	214-216
BS8	0.0100	0.0072	2890.90 2805.51	1906.42	1668.63	231-235
BS9	0.0100	0.0064	2902.85 2782.29	1908.64	1680.32	220-227

Tabla 4. Cantidades de las bases de Schiff y el ácido 4-nitrobenzoico utilizados con las bandas por Espectroscopia Infrarroja.

Ácido 4-nitrobenzoico						
Base de Schiff	Base de Schiff (g)	Ácido (g)	ν O-H (cm ⁻¹)	ν D-H...A (cm ⁻¹)	ν C=O (cm ⁻¹)	P.F(°C)
BS1	0.0150	0.0138	-	-	1521.04	150-152
BS2	0.0030	0.0025	-	-	-	163-168
BS3	0.0055	0.0043	-	1955.21	1524.61	166-168
BS4	0.0200	0.0153	-	-	1524.57	173-175
BS5	0.0052	0.004	-	-	1521.79	179-181
BS6	0.0050	0.0035	-	1954.15	1523.62	199-204
BS7	0.0200	0.0141	-	1914.32	1524.16	173-175
BS8	0.0050	0.0035	-	-	1520.07	141-157
BS9	0.0200	0.0131	-	1941.62	1525.48	190-193

Tabla 5. Cantidades de las bases de Schiff y el ácido 3,5-dinitrobenzoico utilizados con las bandas por Espectroscopia Infrarroja.

Ácido-3,5-dinitrobenzoico						
Base de Schiff	Base de Schiff (g)	Ácido (g)	ν O-H (cm ⁻¹)	ν D-H...A (cm ⁻¹)	ν C=O (cm ⁻¹)	P.F(°C)
BS1	0.0150	0.0175	-	-	1539.96	131-132
BS2	0.0030	0.0025	-	-	1540.81	167-170
BS3	0.0050	0.0049	-	-	-	173-176
BS4	0.0050	0.0049	-	-	-	193-197
BS5	0.0050	0.0049	-	-	1541.76	136-137
BS6	0.0050	0.0045	-	-	-	160-164
BS7	0.0200	0.0180	-	-	-	170-173
BS8	0.0050	0.0045	-	-	-	163-164
BS9	0.0050	0.0042	-	-	-	144-149

8. RESULTADOS

En la siguiente sección se presentan las estructuras cristalinas obtenidas de las bases de Schiff y sus cocristales.

De las estructuras cristalinas se describirán el empaquetamiento cristalino y los parámetros geométricos de los diferentes tipos de interacciones intermoleculares.

8.1. ESTRUCTURAS CRISTALINAS DE BASES DE SCHIFF

Mediante evaporación lenta se obtuvieron cristales únicos que permitieron determinar las estructuras cristalinas de los compuestos **(E)-N-3,5-difluorofenil-4'-piridilimina** y **(E)-N-2,3,4,6-tetrafluorofenil-4'-piridilimina**, por difracción de rayos X. La base de Schiff **4** y **9** cristalizaron en un sistema cristalino *ortorrómbico* con grupo espacial *Fdd2* y *P2₁2₁2₁*, respectivamente la base de Schiff **9** (los datos de los cristales se reportan en los **apéndices E 1 y 2**). El tratamiento de los átomos de hidrógeno en la base de Schiff **4** y **9** se realizó por un refinamiento limitado. Las unidades asimétricas están compuestas por una molécula de la base de Schiff correspondiente, **Figura 30**.

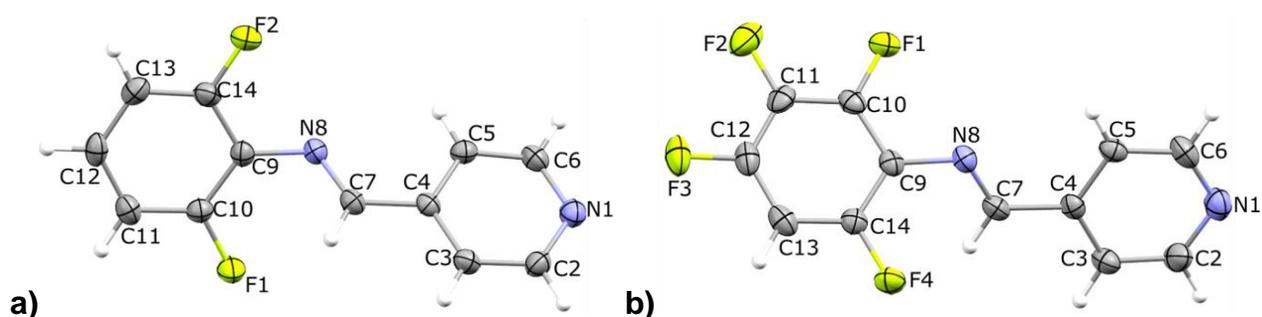


Figura 30. a) Unidad asimétrica de base de Schiff **4** y b) unidad asimétrica de base de Schiff **9** con elipsoides térmicos al 50% de probabilidad.

Las celdas unitarias de las bases de Schiff contienen distinto número de unidades. Para la base de Schiff **4** contiene dieciséis y para la base de Schiff **10** contiene cuatro unidades. En la **Figura 31** está el esquema de las celdas unitaria.

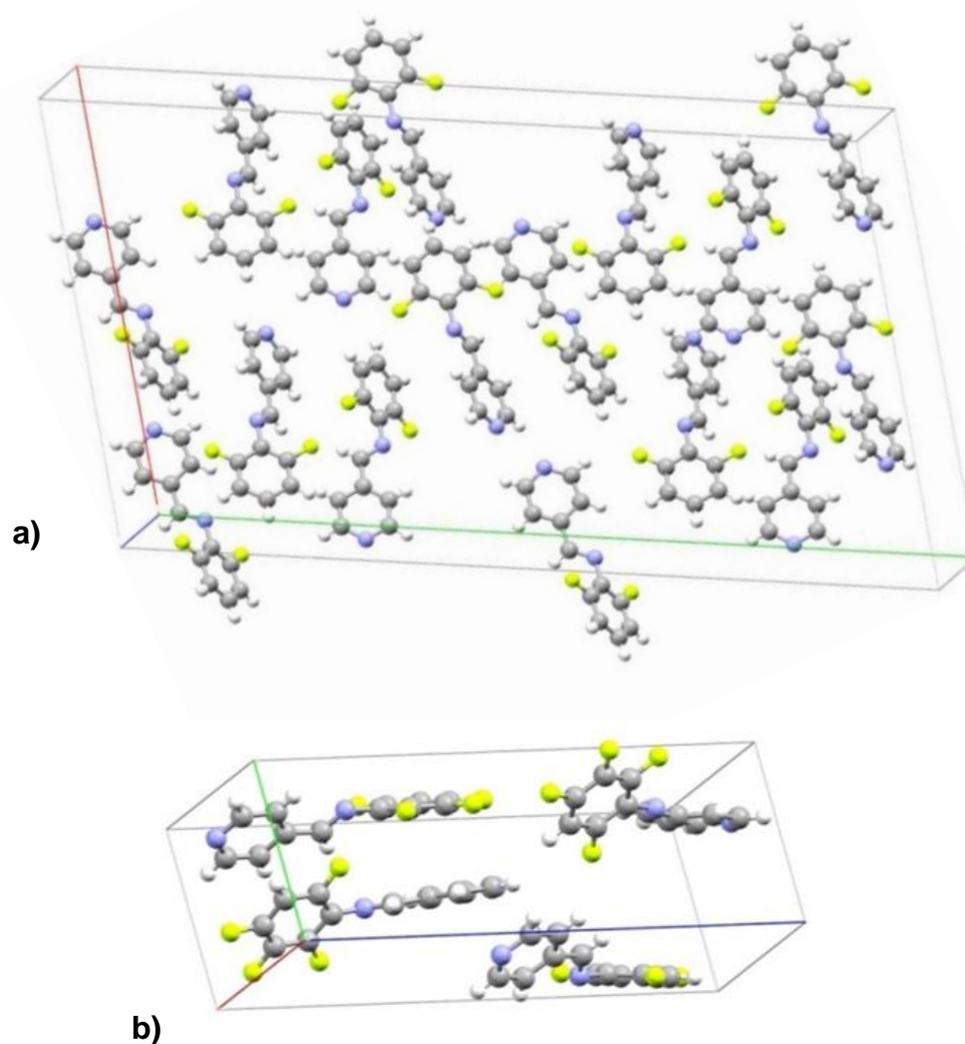


Figura 31. Celda unitaria a) le corresponde a la base de Schiff **4** y b) a la base de Schiff **9**.

En la **Tabla 6** se reportan las distancias de enlace de mayor importancia para las estructuras de las bases de Schiff. La diferencia de las distancias entre los enlaces N8-C9, F2-C14 y F1-C10 de las bases de Schiff **4** y **9** se encuentran dentro del error experimental.

Tabla 6. Distancia de enlaces de mayor importancia para las bases de Schiff.

Base de Schiff 4		Base de Schiff 10	
Enlace	Distancia(Å)	Enlace	Distancia (Å)
F1-C10	1.366(2)	F4-C14	1.349(4)
F2-C14	1.353(2)	F1-C10	1.342(4)
		F3-C12	1.342(4)
		F2-C11	1.344(5)
N1-C2	1.336(3)	N1-C2	1.337(5)
N1-C6	1.337(3)	N1-C6	1.341(6)
N8-C7	1.267(2)	N8-C7	1.274(5)
N8-C9	1.413(3)	N8-C9	1.407(5)

Las bases de Schiff obtenidas no son planas, existe un ángulo entre el anillo arílico y el anillo piridínico, debido al impedimento estérico entre los átomos de hidrógeno y flúor. Los planos del anillo arílico [C9 C10 C11 C12 C13 C14] y el anillo piridínico [N1 C2 C3 C4 C5 C6] forman un ángulo de 46.79 (8) ° para la base de Schiff 4 y de 43.58 (1) ° para la base de Schiff 9. Los ángulos son ligeramente diferentes. **Figura 32.**

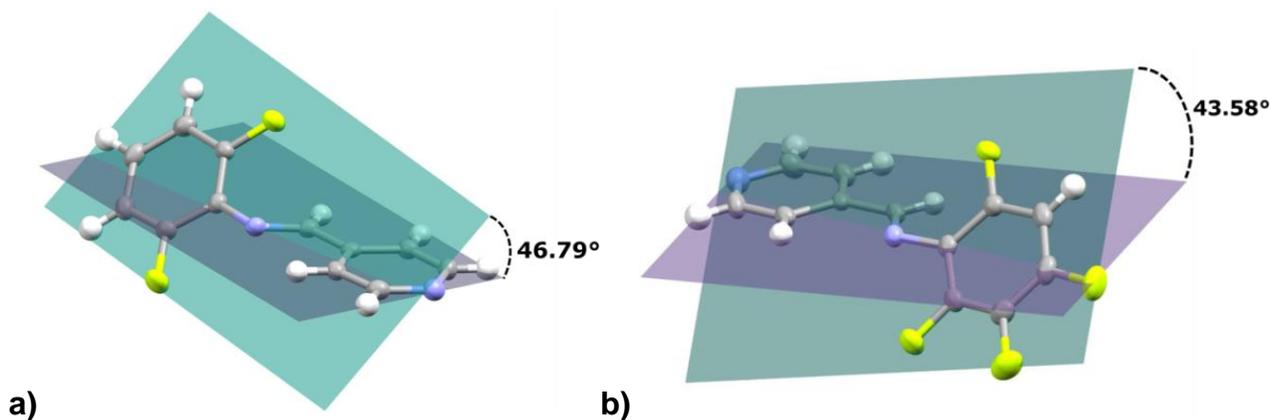


Figura 32. Ángulos entre los anillos: a) base de Schiff 4 y b) base de Schiff 9.

En la **Figura 33** se observan las moléculas con los radios de van der Waals para la estructura de la base de Schiff 4 y 9, en dónde se ve más claramente el impedimento estérico.

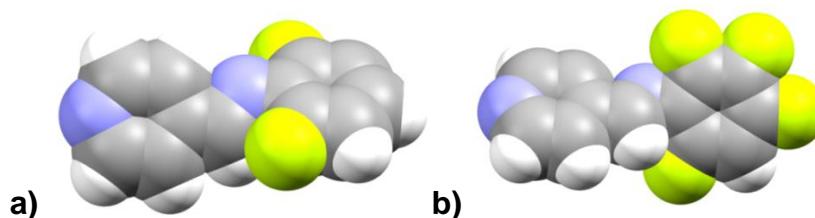


Figura 33. Estructuras visualizadas con la herramienta spacefill del programa Mercury: a) base de Schiff **4** y b) base de Schiff **9**.

Las estructuras cristalinas de las bases de Schiff **4** y **9** están conformadas por cadenas a través de interacciones π , la interacción principal es la π en ambas estructuras cristalinas. El apilamiento para la base de Schiff **4** es mediante interacción π - π cara-cara desplazada y entre los mismos anillos (anillo de piridina con anillo de piridina y arílico con el anillo arílico). El apilamiento π - π para la base de Schiff **9** es por interacciones con el anillo opuesto (anillo de piridina con anillo arílico).

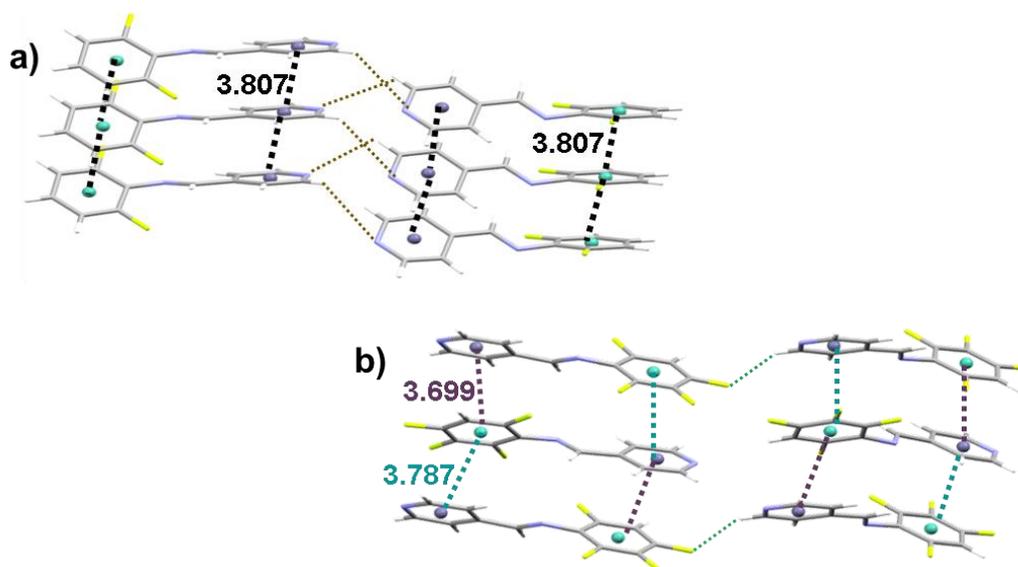


Figura 34. Interacciones π - π : a) base de Schiff **4** y b) base de Schiff **9**.

Las distancias marcadas entre centroides corresponden a las interacciones señaladas en la **Figura 34** y se encuentran dentro del intervalo para la interacción π - π cara-cara desplazada (3.3 - 3.8 Å). Para ser una interacción aromática el ángulo diedro entre planos debe ser cercano a 0° y en las estructuras obtenidas es el adecuado para la interacción π -

π . [12] En la tabla **Tabla 7** están reportadas las distancias entre centroides, el ángulo diedro (α) y la operación de simetría.

Tabla 7. Distancia entre centroides que corresponden las bases de Schiff 4 y 10 con α que corresponde al ángulo entre los planos de los centroides indicados y la operación de simetría.

Base de Schiff	Cg...Cg	d[Cg-Cg (Å)]	α	Operación de Simetría
4	Cg1-Cg1	3.807(1)	0.0(1)	X, Y, -1+Z
	Cg1-Cg1	3.807(1)	0.0(1)	X, Y, 1+Z
	Cg2-Cg2	3.807(1)	0.0(1)	X, Y, -1+Z
	Cg2-Cg2	3.807(1)	0.0(1)	X, Y, 1+Z
9	Cg1-Cg2	3.786(2)	5.8(2)	2-X, -1/2+Y, 3/2-Z
	Cg1-Cg2	3.699(2)	5.8(2)	2-X, 1/2+Y, 3/2-Z
	Cg2-Cg1	3.699(2)	5.8(2)	2-X, -1/2+Y, 3/2-Z
	Cg2-Cg1	3.786(2)	5.8(2)	2-X, 1/2+Y, 3/2-Z

Para determinar las interacciones de hidrógeno en las estructuras cristalinas se evaluaron los enlaces denominándolos cortos al sumar los radios atómicos estándares (R°)³¹ multiplicando por un factor P (factor de ajuste de corte) que corresponda para satisfacer la desigualdad, cuyo valor obtenido debe ser mayor a la distancia intermolecular (R_{XH}). La ecuación 5 es utilizada para evaluar los enlaces de hidrógeno.³²

$$R_{XH} < P(R_H^\circ + R_X^\circ) \quad (5)$$

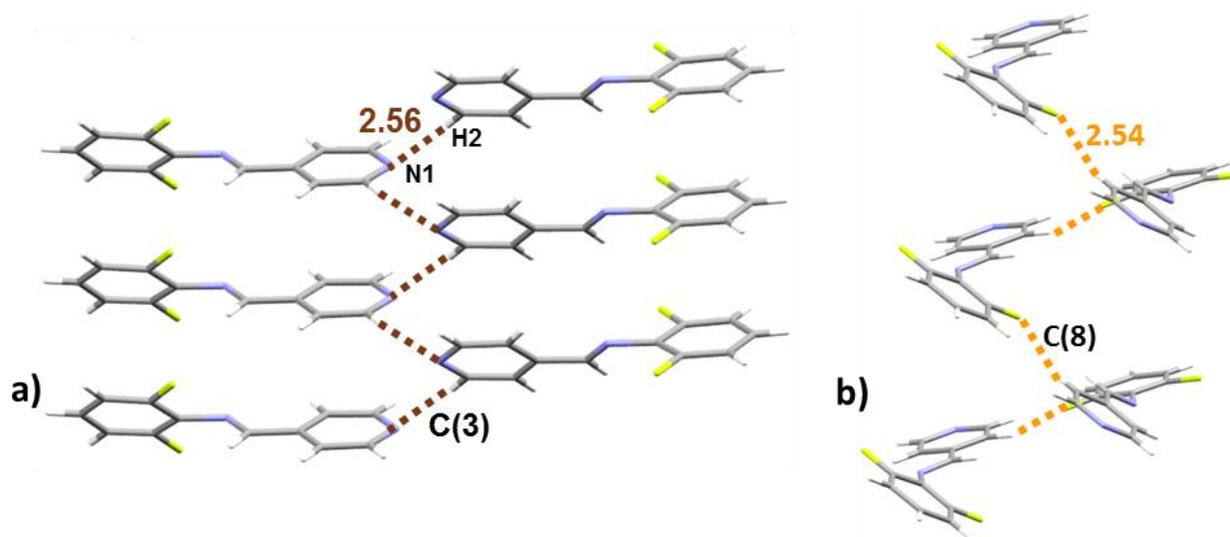
$$P = 0.9, 0.95 \text{ o } 1.0$$

En la **Tabla 8** se reportan las distancias y ángulos de las interacciones de hidrógeno en los cristales. Estos ángulos y distancias nos indican que las interacciones de las bases de Schiff son de fuerza media.⁶ Se consideraron las distancias más cortas para los enlaces de hidrógeno, excepto para un caso en el cual se le tomó relevancia por observar una complementariedad en el arreglo cristalino.

Tabla 8. Enlaces de Hidrógeno presentes en el cristal de la base de Schiff 4.

Base de Schiff	D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	<(DHA) (°)
4	C2-H2...N1	0.95	2.56	3.478(3)	161.00
	C3-H3...F1	0.95	2.54	3.456(2)	162.00
	C6-H6...F2	0.95	2.64	3.386	135.60
9	C6-H6...F3	0.95	2.44	3.305(5)	152.00
	C7-H7...F1	0.95	2.38	3.281(4)	159.00

En la **Figura 35** se observan las interacciones intermoleculares de hidrógeno más fuertes que contribuyen a la formación planos para la **base de Schiff 4**. En el inciso **a** partiendo del apilamiento por interacciones de tipo π se observa una interacción entre planos con el descriptor de enlace de hidrógeno **C(3): C-H...N**. Y el inciso **b** se marca la interacción de hidrógeno (**C-H...F**) con el descriptor **C(8)**, en dónde se observa el crecimiento en los ejes **b,c** desde **a**.

**Figura 35.** Interacciones intermoleculares de hidrógeno en la base de Schiff 4 e indicando los átomos involucrados.

En la **Figura 36 a** que corresponde a la base de Schiff **4** se observa en el plano *a,b* las interacción de hidrógeno entre las moléculas y cómo se van ensamblando los planos. Se señala una interacción debil (**C-H...F**) que contribuye al crecimiento del cristal.

En la **Figura 36 b** se observa el plano anterior visto desde el plano *b,c*; el plano así visto forma una diagonal, esto se debe a que la base de Schiff no es plana. También se observará un crecimiento de forma opuesta a esa diagonal y se irán llenando los huecos. En este inciso es marcado el tipo de descriptor de enlace de hidrógeno en la interacción **C-H...F (D)**.

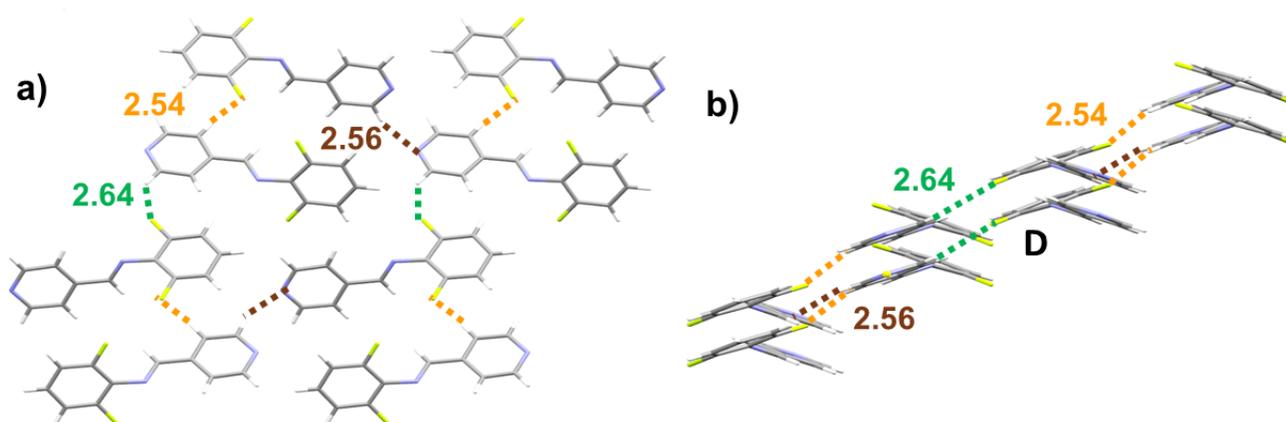


Figura 36. Interacciones de hidrógeno en un plano: a) vista en los ejes *a,b* y b) vista desde el eje *b,c*.

La **Figura 37 a** señala la forma en la que las tres distintas interacciones de hidrógeno ensamblan los planos que componen a la estructura cristalina, en el inciso **b** indica que las interacciones aromáticas y una interacción de hidrógeno forman la tercera dimensión del cristal.

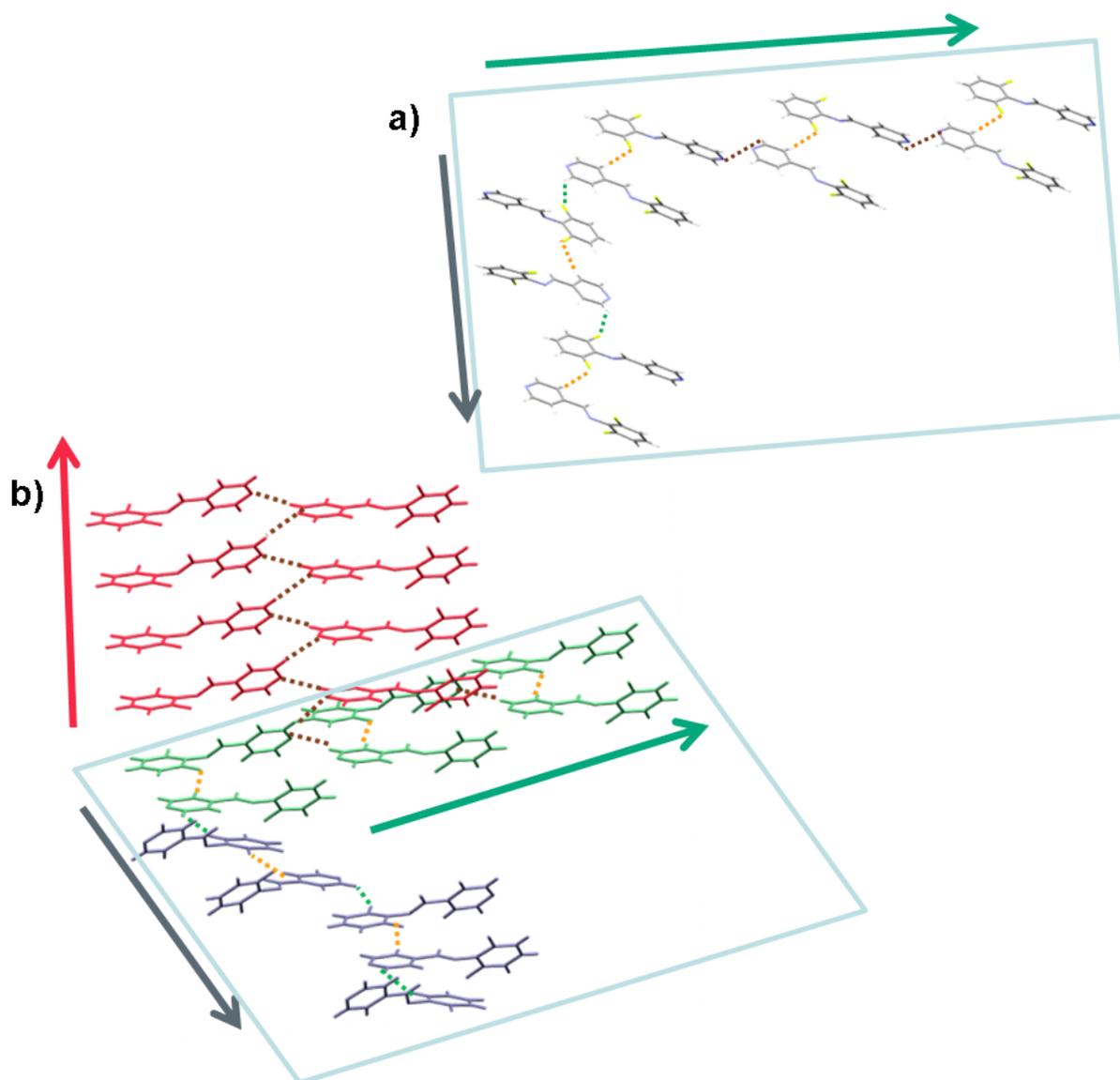


Figura 37. Ensamble de planos mediante interacciones intermoleculares: a) dos dimensiones y b) tres dimensiones.

Para la base de Schiff **9** en la **Figura 38** se ilustran las interacciones de hidrógeno (C-H...F) que asocian los planos para formar la red cristalina. En el inciso **a** se observan las interacciones vistas desde el plano c,a. En el inciso **b** y **c** muestra imágenes individuales de las interacciones que conforman al cristal, las cuales tienen dos tipos de descriptores, **C(6)** y **C(11)**. El inciso **c** muestra las moléculas eclipsadas del inciso **a**.

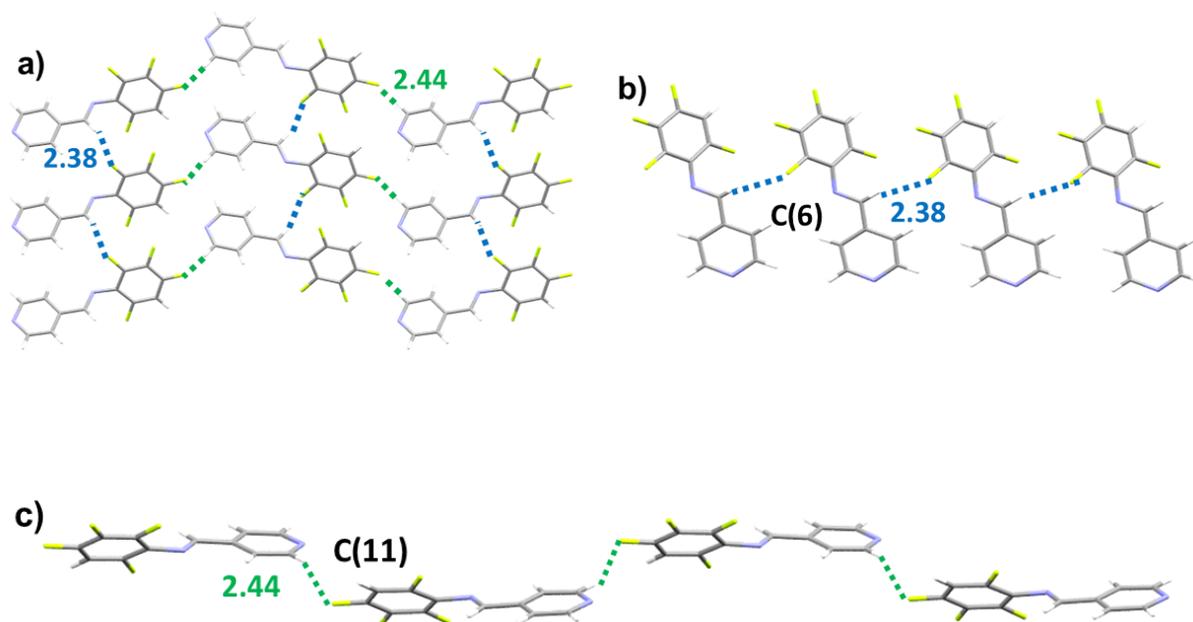


Figura 38. Interacciones intermoleculares de hidrógeno para la base de Schiff 9: a) vista a partir del plano *c,a*, b) denotando interacción con su descriptor y c) interacción a lo largo del eje *c* con su descriptor.

El mismo plano que se ha descrito visto de distintos ángulos, en la **Figura 39** se está observando desde el plano *a,b* mostrando las dos interacciones.

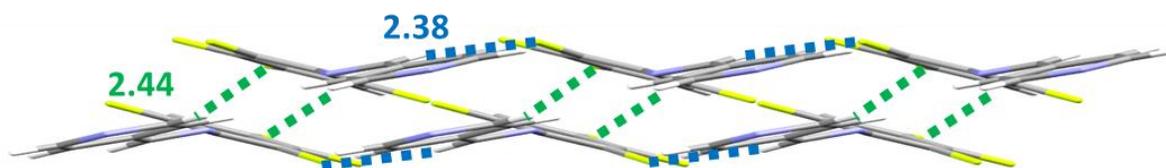


Figura 39. Interacciones intermoleculares de hidrógeno vistas desde el plano *a,b*.

Para tener una mayor claridad del crecimiento del cristal en la **Figura 40 a** se ha marcado que se ensambla en una dirección por la interacción $\text{C-H}\cdots\text{F}$ y en la otra dirección por la interacción de $\text{C-H}\cdots\text{F}$, formándose así los planos del cristal. En el inciso **b** de la misma figura se señala que las interacciones aromáticas contribuyen para la formación de la tercera dimensión.

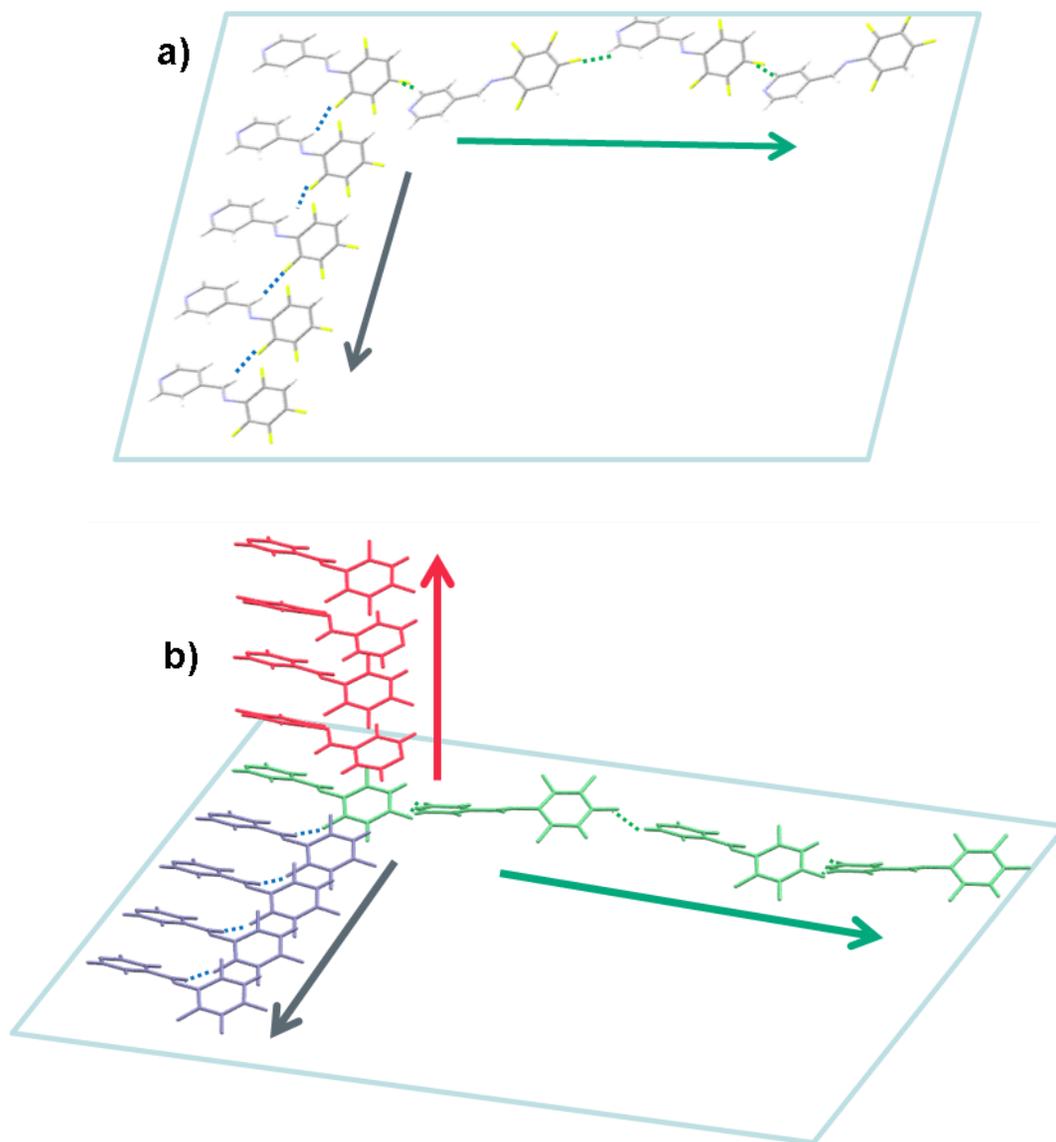


Figura 40. Ensamble de planos mediante interacciones intermoleculares: a) dos dimensiones y b) tres dimensiones.

8.2. ESTRUCTURAS CRISTALINAS DE COCRISTALES, ÁCIDO 4-(DIMETILAMINO)BENZOICO CON LAS BASES DE SCHIFF 6, 7 Y 8.

Mediante evaporación lenta se obtuvieron las estructuras cristalinas de los cocrystalos: **Cocrystal 1** (*E*)-*N*-2,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina con ácido 4-(dimetilamino)benzoico;

cocrystal 2 (*E*)-*N*-2,3,4-trifluorofenil-4'-piridilimina con ácido 4-dimetilaminobenzoico; y **cocrystal 3** (*E*)-*N*-3,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina con ácido 4-dimetilaminobenzoico.

El sistema cristalino es el mismo para los tres cocrisales (*monoclínico*) y el grupo espacial para el cocrystal 1 y 3 es C2/C, para el cocrystal 2 es P21/n (los datos de los cristales se reportan en los **apéndice E3- E5**). Las unidades asimétricas están compuestas por una molécula del ácido 4-dimetilaminobenzoico y la Base de Schiff correspondiente. El tratamiento de átomos de hidrógeno en los cocrisales fue realizado por mezcla de refinamiento independiente y limitado.

En la **Figura 41** se muestra la unidad asimétrica de los cocrisales con elipsoides térmicos.

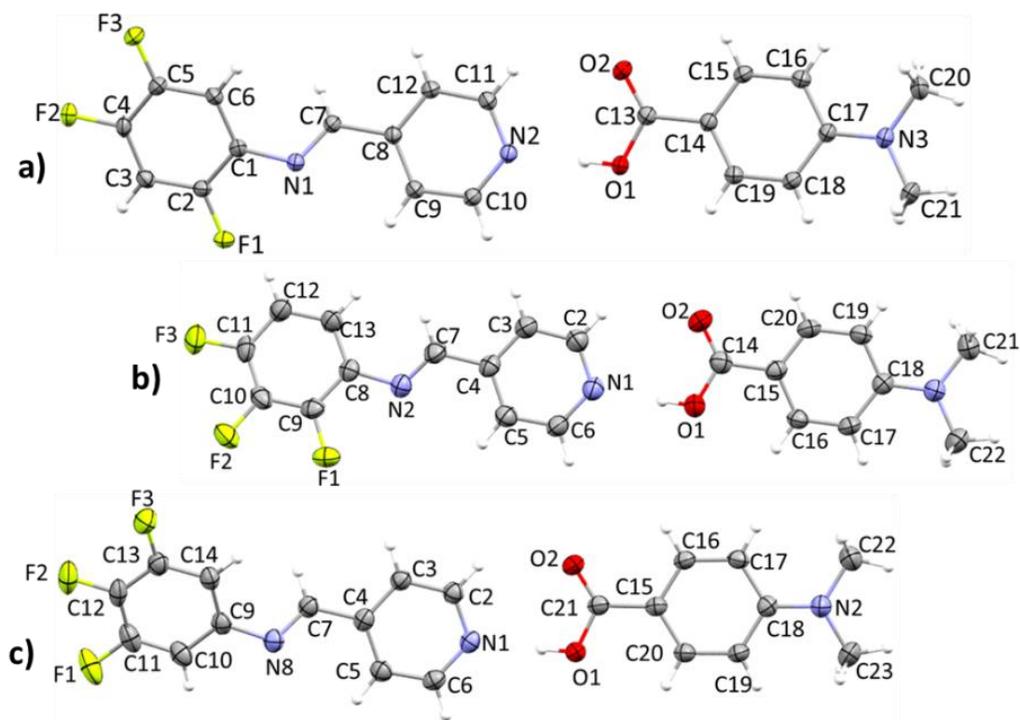


Figura 41. Unidad asimétrica para con elipsoides térmicas al 50% de probabilidad: a) Cocrystal **1**; b) Cocrystal **2** y c) Cocrystal **3**.

En la **Figura 42** se muestra la celda unidad para cada una de la estructura de los cocrisales. El cocrystal **1** y **3** tiene ocho unidades, el cocrystal **2** tiene cuatro.

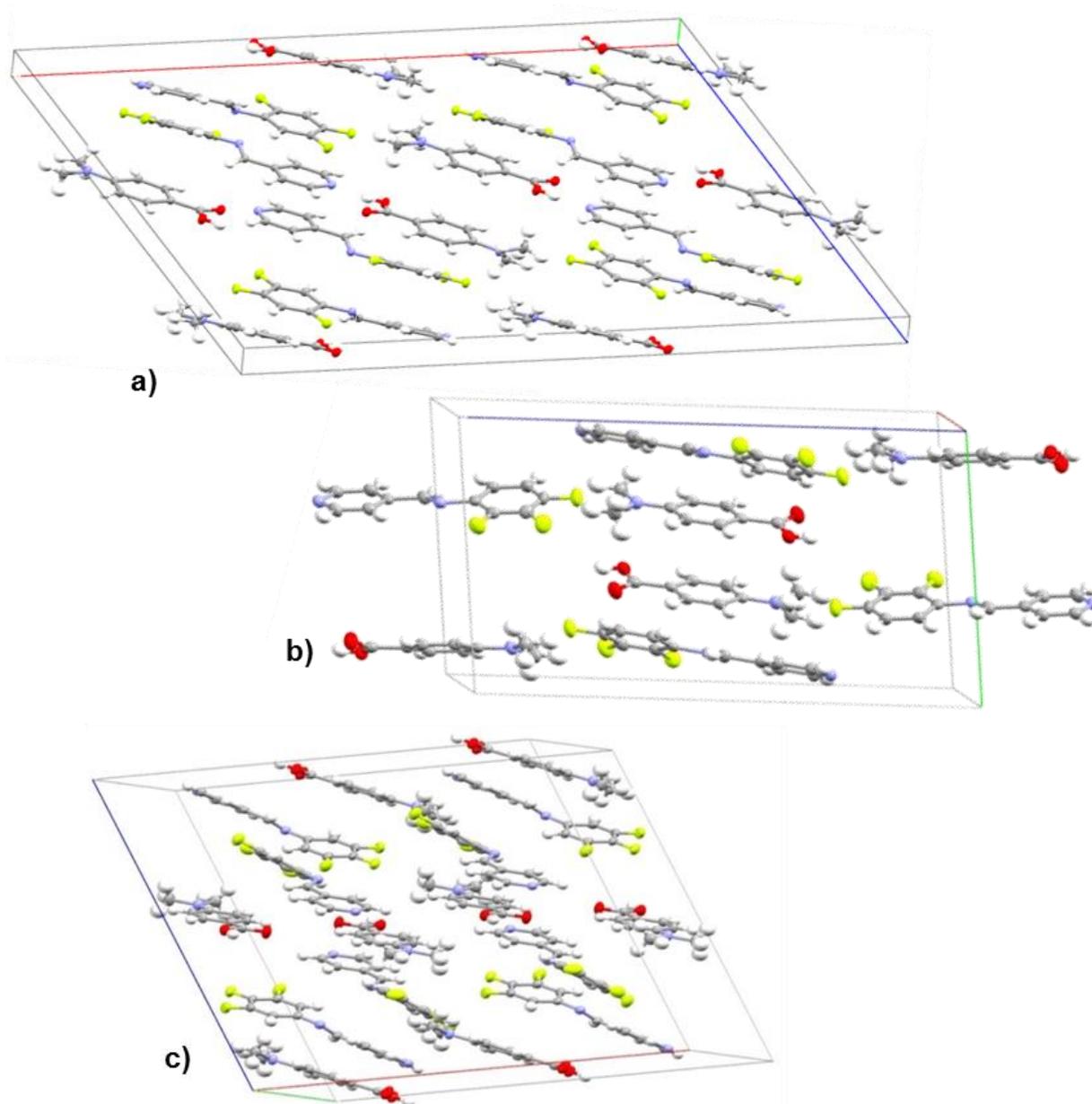


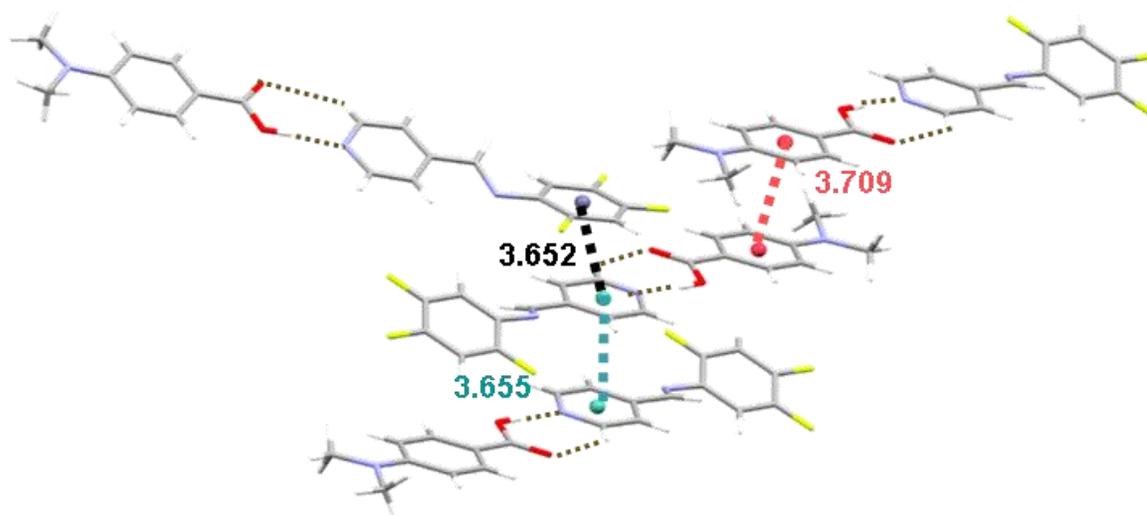
Figura 42. Celda unitaria de los diferentes cocristales: a) Cocrystal **1**, b) Cocrystal **2** y c) Cocrystal **3**.

En la **Tabla 9** se presentan las distancias de enlace de mayor importancia para las estructuras de los cocristales. Al comparar las distancias de enlace entre los tres cocristales se observa que su diferencia se encuentra dentro del error experimental.

Tabla 9. Distancia de enlaces de mayor importancia para los cocristales.

	Cocrystal 1		Cocrystal 2		Cocrystal 3	
	Enlace	Distancia(Å)	Enlace	Distancia(Å)	Enlace	Distancia(Å)
Base de Schiff	F1-C2	1.349(2)	F1-C9	1.343(2)	F1-C11	1.343(2)
	F2-C4	1.350(2)	F2-C10	1.351(2)	F2-C12	1.342(2)
	F3-C5	1.352(2)	F3-C11	1.351(2)	F3-C13	1.346(2)
	N1-C1	1.414(2)	N2-C8	1.419(2)	N8-C9	1.420(2)
	N1-C7	1.272(2)	N2-C7	1.261(2)	N8-C7	1.265(2)
	N2-C10	1.346(12)	N1-C6	1.342(2)	N1-C6	1.342(2)
	N2-C11	1.336(2)	N1-C2	1.331(2)	N1-C2	1.333(2)
Ácido Carboxílico	O1-C13	1.336(2)	O1-C14	1.333(2)	O1-C21	1.333(2)
	O2-C13	1.221(2)	O2-C14	1.217(3)	O2-C21	1.219(2)
	N3-C17	1.372(2)	N3-C18	1.370(3)	N2-C18	1.363(2)
	N3-C20	1.447(2)	N3-C21	1.449(2)	N2-C22	1.441(2)
	N3-C21	1.453(2)	N3-C22	1.444(3)	N2-C23	1.446(3)

Al igual que las bases de Schiff, en los cocristales están presentes interacciones π cara-cara desplazada y son la interacción principal para el arreglo cristalino. En la **Figura 43** se muestran tres interacciones π de la estructura cristalinas del **cocrystal 1**, la primera interacción se forma entre un anillo arílico con un anillo de piridina, la segunda interacción a describir se observa entre un anillo de piridina con otro anillo de piridina y por último la tercera está formada por la interacción de los dos anillos de los ácidos carboxílico.

**Figura 43.** Interacciones π - π y las distancias entre centroides.

En la siguiente **Figura 44** se observa cómo se asocian entre planos las interacciones π mencionadas. En el inciso **a** la base de Schiff gira de tal modo que uno de sus anillos interactúa entre un anillo piridínico con el anillo piridínico y los anillos de ácidos carboxílicos interactúan entre sí. La interacción entre planos en el inciso **b** no se observa entre ácidos, sólo se encuentra la interacción entre anillos de piridinas. Y en el inciso **c** se muestra cómo se eclipsan las moléculas de los planos anteriores (inciso a y b).

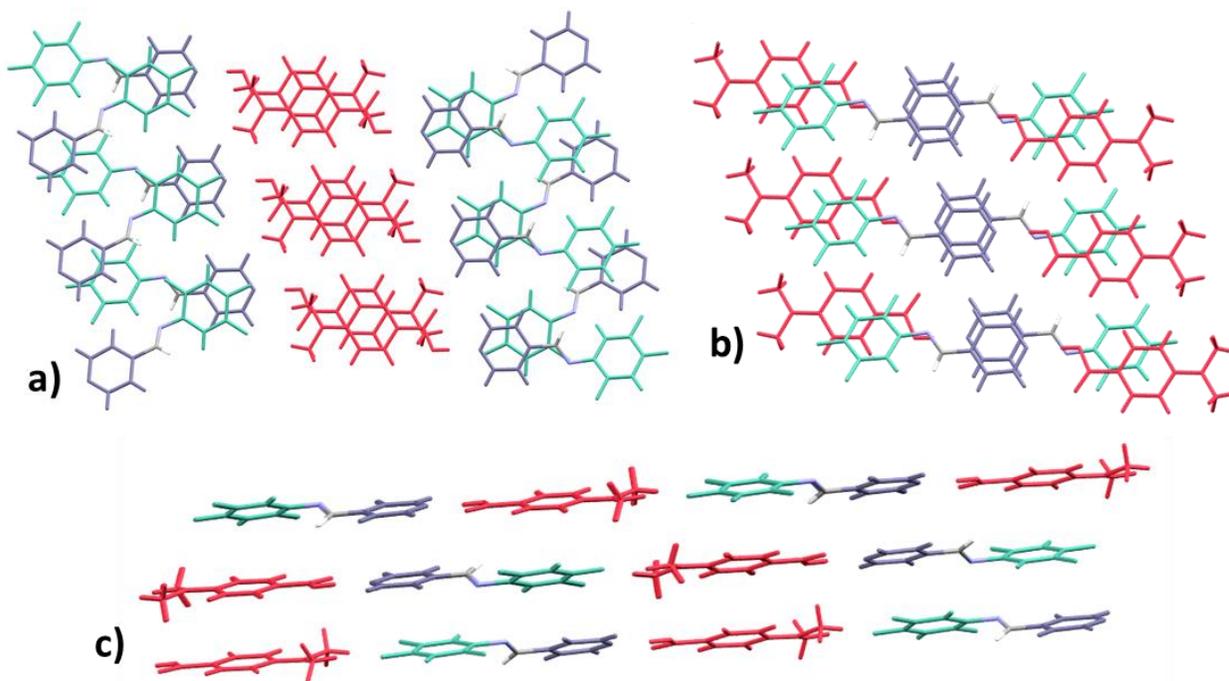


Figura 44. Asociación de planos por interacciones π (**Ácido carboxílico**, **anillo halogenado** y **anillo piridínico**): a) interacción entre anillo del ácido con ácido y del anillo piridínico con el anillo halogenado, b) interacciones entre anillo piridínico y anillo piridínico y c) moléculas eclipsadas en el plano **a,c**.

El cocrystal **2** presenta cuatro interacciones aromáticas, en la **Figura 45** se muestra que la primera interacción es entre los anillos de los ácidos carboxílicos y en la segunda entre el anillo halogenado y el anillo piridínico. Ambas interacciones son interacciones π cara-cara desplazada.

Las dos interacciones restantes son de tipo vértice-cara, una está conformada por un átomo de hidrógeno del ácido carboxílico con el centroide del anillo arílico de la base de Schiff y la última un átomo de flúor con el centroide del anillo piridínico.

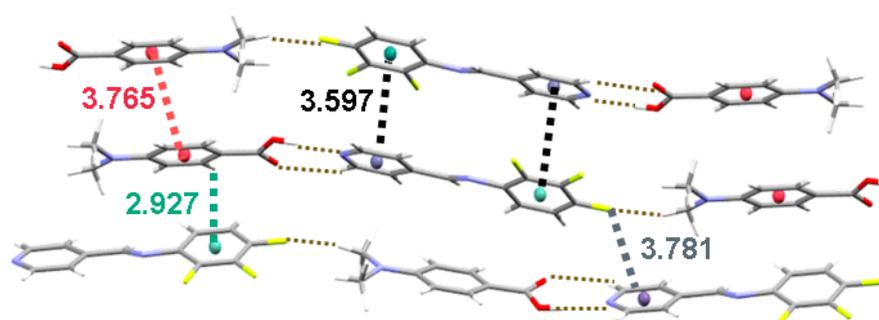


Figura 45. Interacciones aromáticas con su respectiva distancia.

En la **Figura 46** se observa cómo se asocian los planos por interacciones aromáticas. En el inciso a muestra que la interacción π es a través del anillo opuesto entre las bases de Schiff y sólo se forman interacciones π entre los anillos de los ácidos carboxílicos. En el inciso b se muestran las interacciones aromáticas vértice cara. El inciso c se muestra una vista lateral del conjunto de cómo se encuentra el plano anterior en la estructura cristalina.

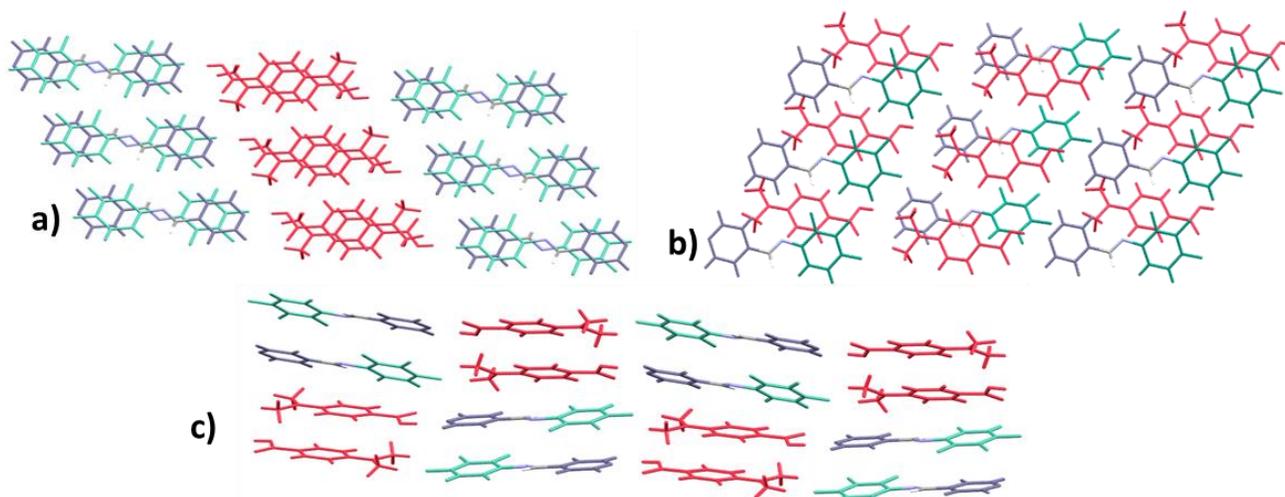


Figura 46. Asociación de planos por interacciones π (**Ácido carboxílico**, **anillo halogenado** y **anillo piridínico**): a) interacción entre anillo del ácido carboxílico y anillo piridínico con anillo halogenado, b) interacciones aromáticas vértice-cara y c) moléculas eclipsadas a lo largo del eje c.

El **cocrystal 3** es más parecido al cocrystal 1 también se observan tres interacciones π , una de ellas entre anillos opuestos (anillo arílico con un anillo de piridina), la siguiente entre un anillo de piridina con otro anillo de piridina y la última formada por la interacción de los dos anillos de los ácidos carboxílicos.

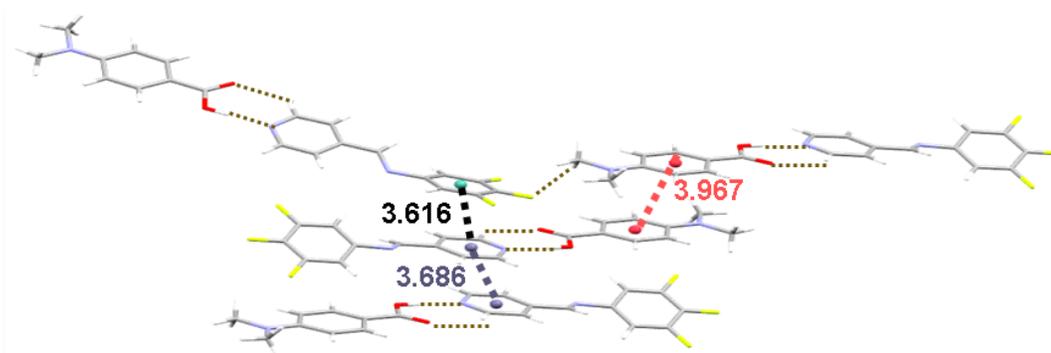


Figura 47. Interacciones π - π y las distancias entre centroides.

En la **Figura 48** se observa la asociación entre planos por medio de interacciones π . En el inciso a muestra que la interacción π es a través del anillo opuesto entre las bases de Schiff y sólo se forman interacciones π entre los anillos de los ácidos carboxílicos. El inciso c se muestran los planos a y b de forma eclipsada.

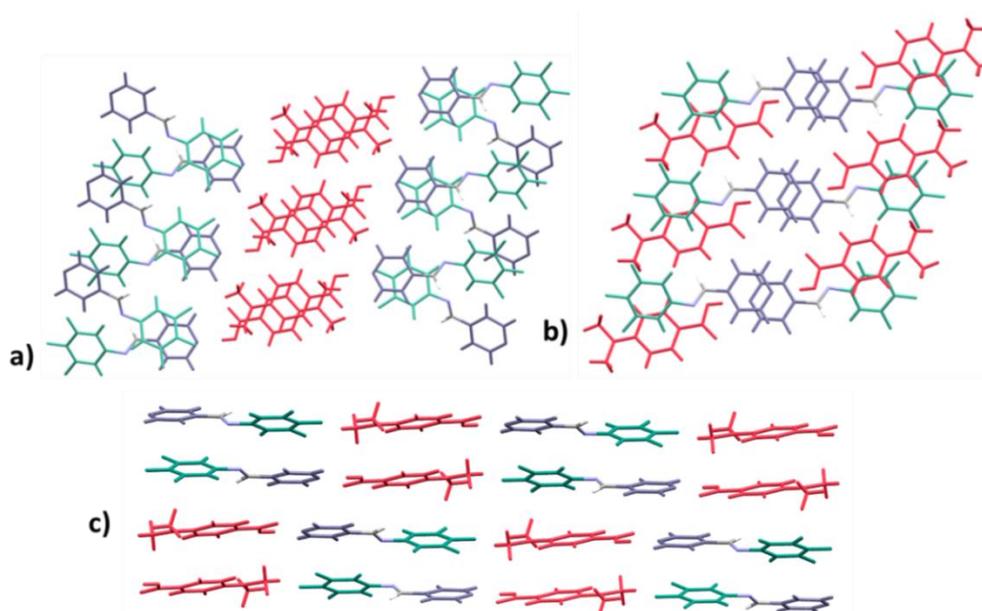


Figura 48. Asociación de planos por interacciones π (**Ácido carboxílico**, **anillo halogenado** y **anillo piridínico**): a) interacción entre anillo del ácido carboxílico y anillo piridínico con anillo halogenado y b) interacción entre anillo piridínico y anillo piridínico y c) moléculas eclipsadas en el plano **a, c**.

Las distancias centroide-centroide y ángulos diedros con la operación de simetría que genera la molécula con la que se da la interacción en los cocrisales se encuentran en la **Tabla 10**. Las distancias entre centroides son las adecuadas para ser consideradas una interacción de tipo π .

Tabla 10. Distancia entre centroides que corresponden a los cocrisales con α que corresponde al ángulo entre los planos de los centroides indicados y la operación de simetría.

Cocrystal	Cg...Cg	Cg-Cg (Å)	α	Operación de Simetría
1	Cg1-Cg1	3.6552(8)	0.00(6)	$\frac{1}{2}$ -X, $\frac{1}{2}$ -Y, 1-Z
	Cg1-Cg2	3.6524(8)	3.20(6)	$\frac{1}{2}$ -X, $\frac{1}{2}$ +Y, $\frac{3}{2}$ -Z
	Cg2-Cg1	3.6524(8)	3.20(6)	$\frac{1}{2}$ -X, -1/2+Y, $\frac{3}{2}$ -Z
	Cg3-Cg3	3.7089(8)	0.00(7)	1-X, 2-Y, 1-Z
2	Cg1-Cg2	3.597(1)	8.67(1)	-X, 1-Y, -Z
	Cg2-Cg1	3.597(1)	8.67(1)	-X, 1-Y, -Z
	Cg3-Cg3	3.765(1)	0.03(9)	2-X, 1-Y, 1-Z
3	Cg1-Cg1	3.686(1)	0.03(7)	$\frac{3}{2}$ -X, $\frac{5}{2}$ -Y, 1-Z
	Cg1-Cg2	3.616(1)	5.85(8)	$\frac{3}{2}$ -X, 1+Y, $\frac{1}{2}$ -Z
	Cg2-Cg1	3.616(1)	5.85(8)	$\frac{3}{2}$ -X, -1/+Y, $\frac{1}{2}$ -Z
	Cg3-Cg3	3.969(1)	0.02(8)	1-X, 4-Y, 1-Z

En la **Tabla 11** se reportan las interacciones aromáticas que son de tipo vértice-cara que corresponden al cocrystal **2**.

Tabla 11. Distancia entre centroide y el átomo de la interacción aromática vértice-cara.

Cocrystal	X-H...Cg	X-H...Cg (Å)	Operación de simetría
2	C20-H...Cg2	2.93	$\frac{3}{2}$ +X, $\frac{1}{2}$ -Y, $\frac{1}{2}$ +Z
	Y-X...Cg	Y-X...Cg (Å)	Operación de simetría
	C11-F3	3.78	-1/2+ X, $\frac{1}{2}$ -Y, -1/2+Z

El criterio utilizado para determinar los contactos cortos en las bases de Schiff también se usó para los cocrisales. En estos casos se observaron un mayor número de interacción denominadas cortas para el análisis, se contemplaron porque forman parte de un sintón presente en las tres estructuras.

En la **Tabla 12** se reportan las distancias para las interacciones de hidrógeno de los cocristales, la interacción de mayor fuerza es la de O—H···N y la distancia es alrededor de 1.8 Å en los tres casos, esta interacción forma un sintón importante con la interacción C—H···O. Los ángulos reportados para cada enlace se encuentran dentro del intervalo adecuado que le corresponde a una interacción de hidrógeno.

Tabla 12. Enlaces de Hidrógeno presentes en el cocristales.

Cocrystal	D-H···A	d(D-H) (Å)	d(H···A) (Å)	d(D···A) (Å)	<(DHA) (°)
1	O1-H1···N2	0.86	1.81(2)	2.6686(1)	177(2)
	C7-H7···F1	0.95	2.48	3.2546(1)	138
	C10-H10···O2	0.95	2.44	3.3346(1)	156
	C11-H11···O2	0.95	2.61	3.296	129
2	O1-H1···N1	0.86(1)	1.84(1)	2.6976(1)	174(2)
	C2-H2···O2	0.95	2.58	3.261(3)	129
	C6-H6···O2	0.95	2.60	3.392(2)	141
	C7-H7···F1	0.95	2.49	3.292(2)	142
	C21-H21···F3	0.98	2.35	3.141(2)	137
3	O1-H1···N1	0.87(2)	1.83(2)	2.706(2)	179(2)
	C2-H2···O2	0.95	2.42	3.145(2)	133
	C6-H6···O2	0.95	2.51	3.360(2)	148
	C23-H···F23A	0.98	2.56	3.058	111

Las interacciones intermoleculares que colaboran para formar la red cristalina de los cocristales se encuentran marcadas en la **Figura 49** y las distancias se reportan de la Tabla 10. En todas las estructuras cristalinas se logra ver el sintón mencionado con anterioridad, formado por las interacciones de hidrógeno: C—H···O, H···N y C—H···O.

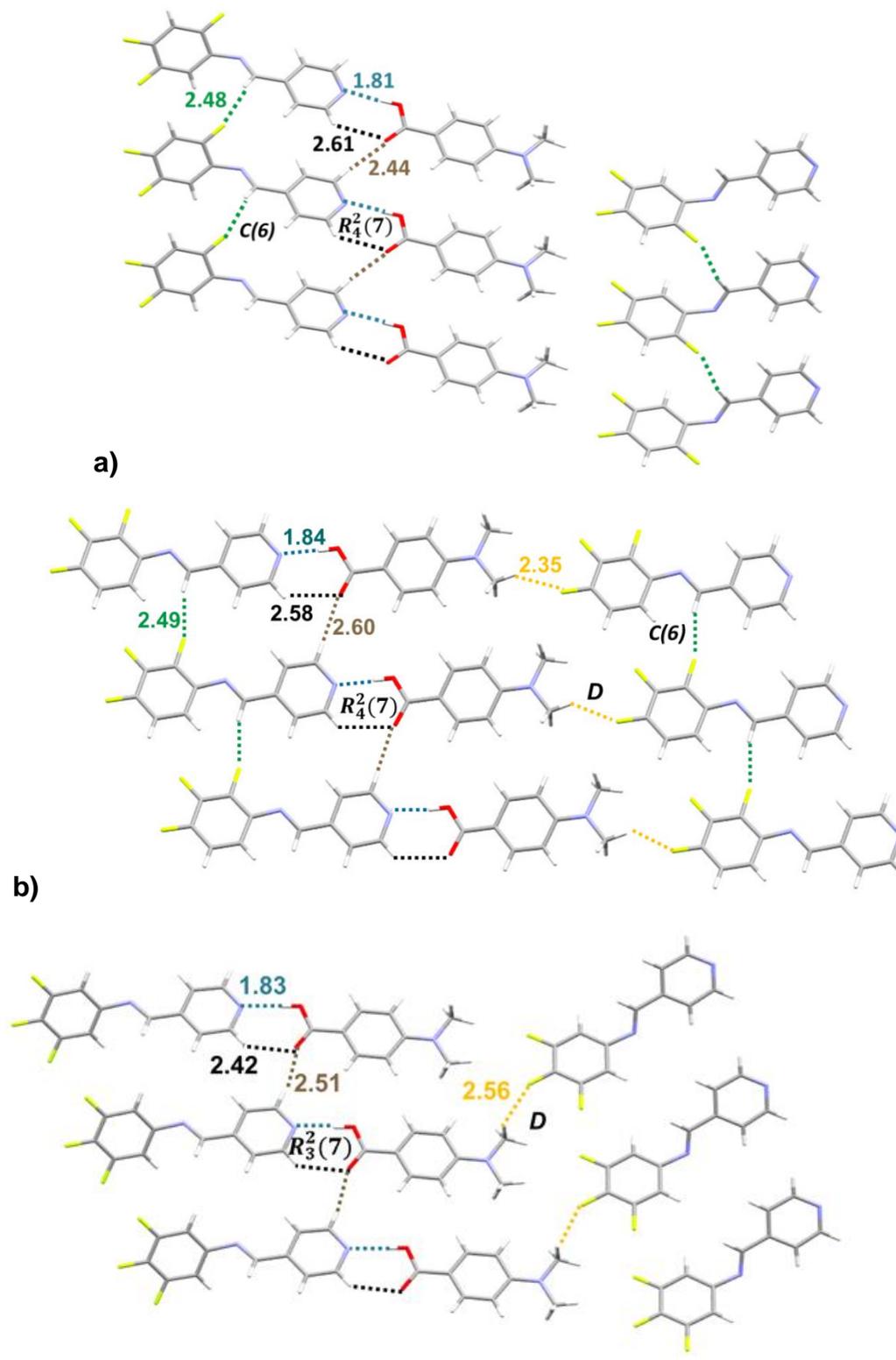


Figura 49. Interacciones intermoleculares presentes en las redes cristalinas de los cocristales para: a) Cocrystal **1**; b) Cocrystal **2**; y c) Cocrystal **3**.

Al ver los planos anteriores de forma frontal, las estructuras se eclipsan.

La **Figura 50 a** muestra el crecimiento por interacciones de hidrógeno del cocrystal **1** en dos direcciones para formar planos. En el inciso **b** con la flecha de color rojo se señala cómo se forma el cristal por interacciones aromáticas y por las interacciones de hidrógeno que contribuyen en la dirección señalada de color verde.

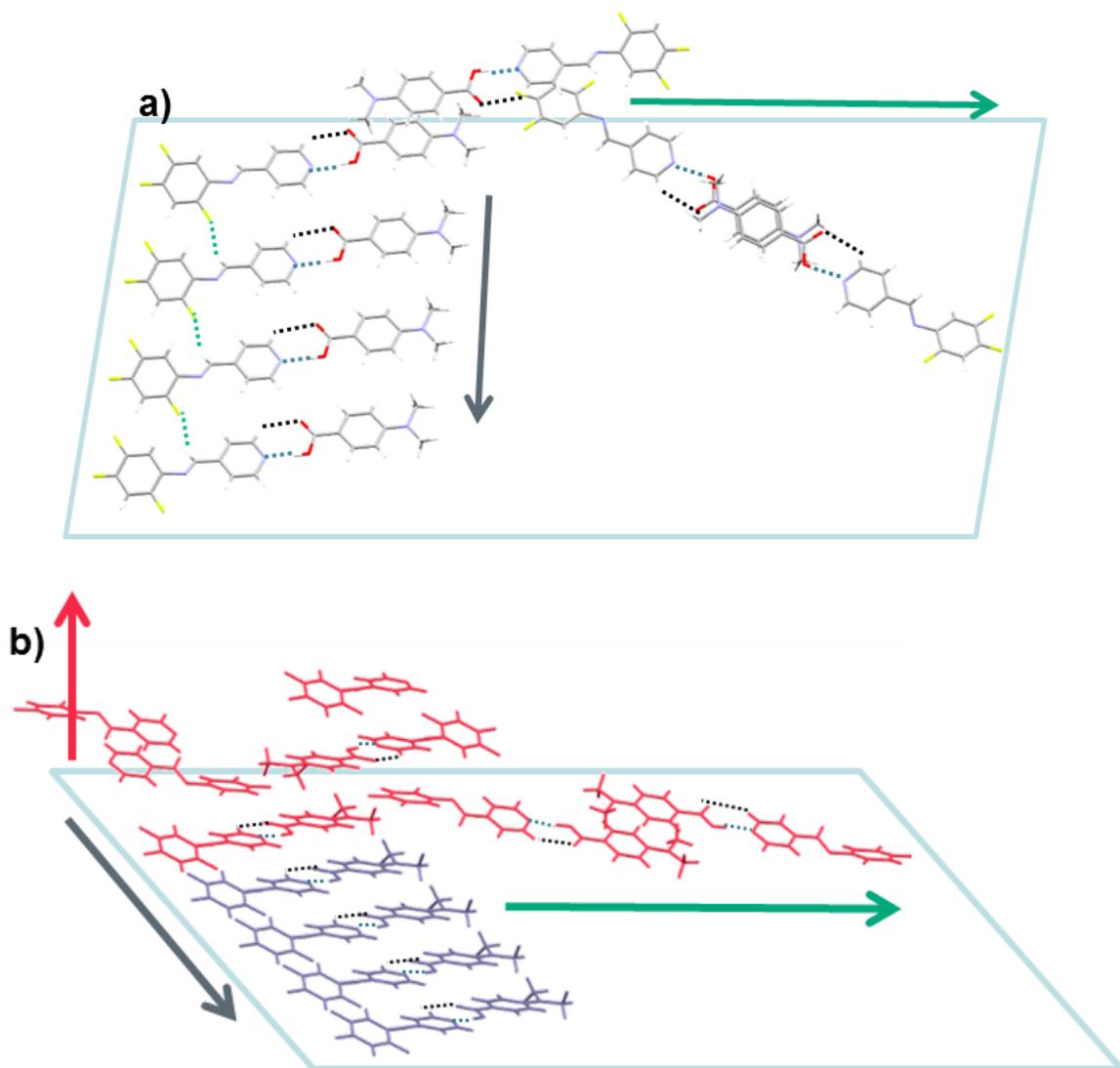


Figura 50. Ensamblaje de planos del cocrystal **1** mediante interacciones intermoleculares: a) dos dimensiones y b) tres dimensiones.

La **Figura 51 a** señala la construcción de los planos en el cocrystal **2** por interacciones de hidrógeno en ambas direcciones y en el inciso **b** la tercera dimensión se extiende por interacciones π cara-cara desplazada y vértice cara señalada con el color rojo.

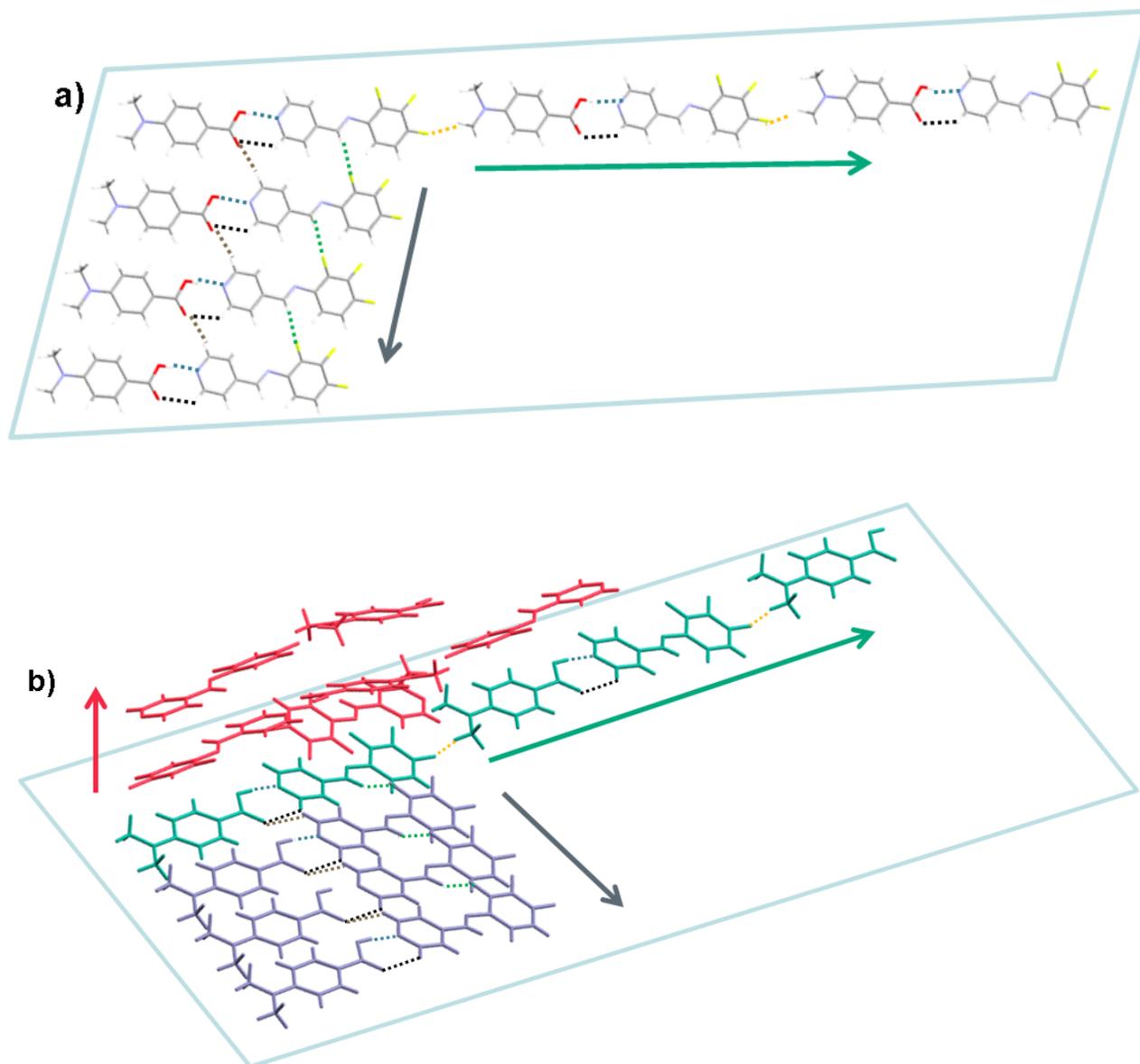


Figura 51. Ensamblaje de planos del cocrystal **2** mediante interacciones intermoleculares: a) dos dimensiones y b) tres dimensiones.

Con anterioridad se mencionó que el cocrystal **1** y el cocrystal **3** tenían similitudes en su orientación de las interacciones aromáticas, pero al observar el crecimiento del cocrystal **3** se ve que sólo siguen el mismo patrón en una dirección.

En la **Figura 52 a** se muestra el crecimiento de los planos para el cocrystal **3** en ambas direcciones no existe contribución por la interacción entre anillos aromáticos. En el inciso **b** se presentan las tres dimensiones del cocrystal, la dirección agregada es de color rojo y está formada únicamente por interacciones de tipo aromático.

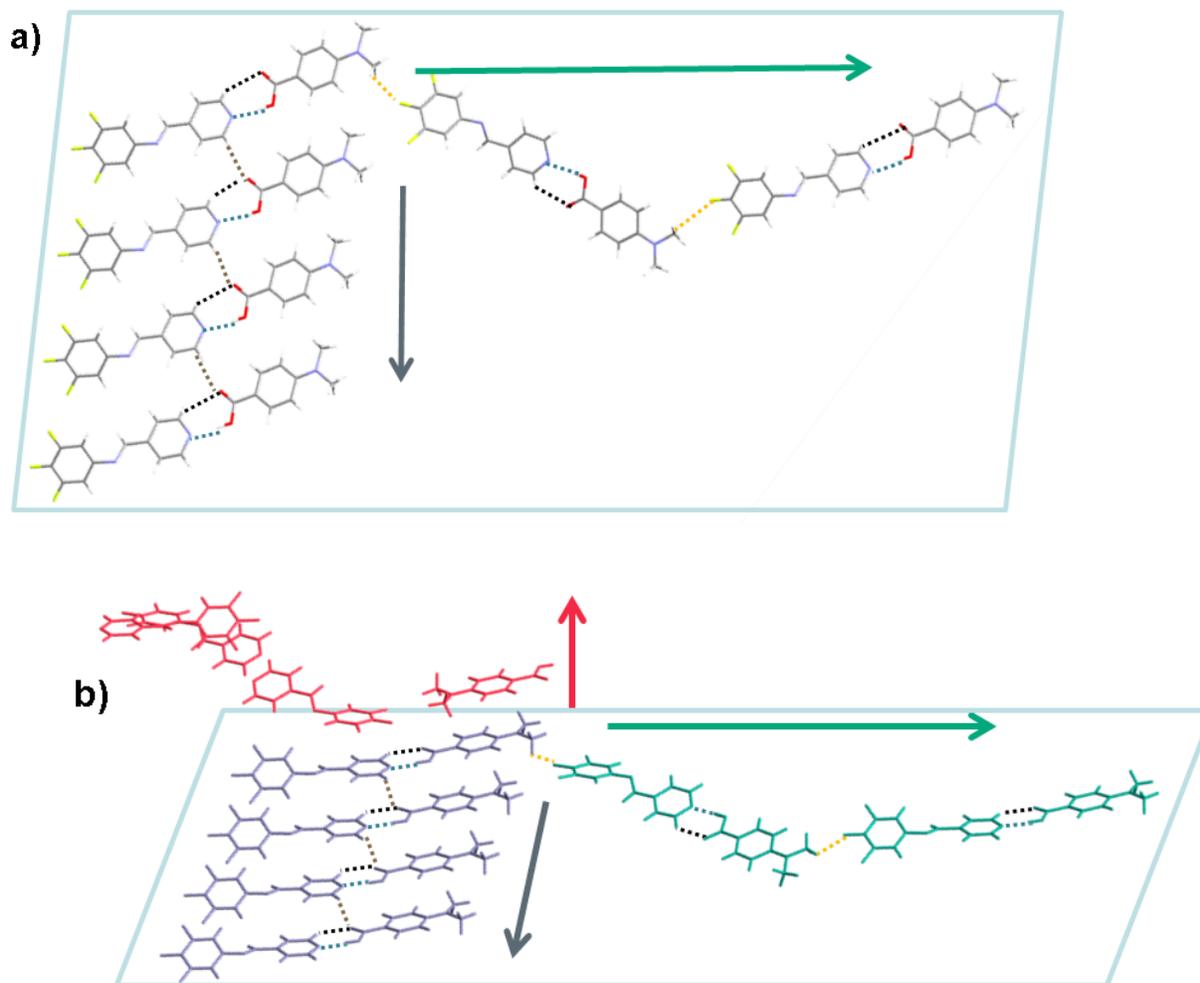


Figura 52. Ensamble de planos del cocrystal **3** mediante interacciones intermoleculares: a) dos dimensiones y b) tres dimensiones

9. DISCUSIÓN

9.1. BASES DE SHIFF

Mediantes los estudios de caracterización utilizados (IR, E.M., RMN H y F), se corrobora que se obtuvieron las bases de Schiff esperadas.

En los espectros de IR obtenidos no se encuentra de la banda del carbonilo correspondiente al reactivo 4-piridincarboxaldehído (la cual se reporta entre el intervalo $1710-1685\text{ cm}^{-1}$), la banda de la amina primaria tampoco se encuentra en el intervalo ($3500-3300\text{ cm}^{-1}$) que le corresponde a la fluoroanilina utilizada para cada base de Schiff. Por el contrario, se encuentra la banda del grupo imino (entre el intervalo de $1635.47-1602.20\text{ cm}^{-1}$).³³

La espectrometría de masas de alta resolución por impacto electrónico corresponde a las masas estimadas.

En lo que se refiere a los espectros obtenidos de RMN se obtuvieron las señales previstas. En la **Figura 53** representa la estructura general de las diez bases de Schiff indicando los protones a observar con un número asignado que se señala en la **Tabla 10** con su desplazamiento químico correspondiente.

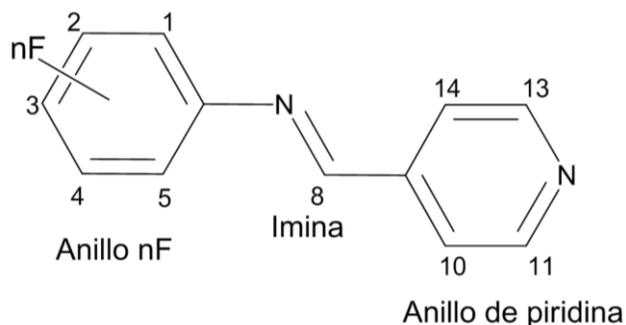


Figura 53. Estructura general de las bases de Schiff con la numeración de los protones.

En la **Tabla 13** se reportan los desplazamientos de cada base de Schiff con su respectiva multiplicidad.

El protón H-8 nos confirma la formación de la imina (8.62-8.80 ppm). En algunos casos existe un acoplamiento que hace que la señal se desplace hacia campo bajo. El desplazamiento de la señal se debe al sustituyente electronegativo en el anillo nF.³³

El anillo de piridina aporta dos señales (H-11,13 y H-10,14) por la equivalencia en cada par de protones. El desplazamiento de estas señales también se ve influido por los sustituyentes en Ar^{nF}.

El anillo nF en algunos casos presenta señales acopladas al átomo de flúor y/o simétricas, dependiendo de los sustituyentes. Es importante recordar que la base de Schiff 1 no está sustituida en nF.

Tabla 13. Desplazamiento químico de RMN 1H en las bases de Schiff.

Base de Schiff	Anillo piridina (δ ppm)		Imina (δ ppm)	Anillo nF (δ ppm)	
	11,13	10,14	8		
1	8.75(d)	7.85(d)	8.69(s)	7.45(m)	7.33(m)
2	8.75(d)	7.84(d)	8.69(s)	7.41(m)	7.29(m)
3	8.77(m)	7.86(d)	8.77(m)	7.45(m)	7.19(m)
4	8.80(m)	7.88(d)	8.80(m)	7.26(m)	
5	8.78(m)	7.84(m)	8.71(m)	7.13(m)	
6	8.78(m)	7.83(m)	8.78(m)	7.70(m)	
7	8.79(m)	7.87(d)	8.79(m)	7.38(m)	
8	8.77(d)	7.82(m)	8.71(m)	7.39(m)	
9	8.86(m)	7.93 (m)	8.93(s)	7.76(m)	

s= singuletes, d= dobletes, m= multipletes.

De las bases de Schiff **4** y **9** se obtuvieron cristales adecuados para su caracterización por difracción de rayos X.

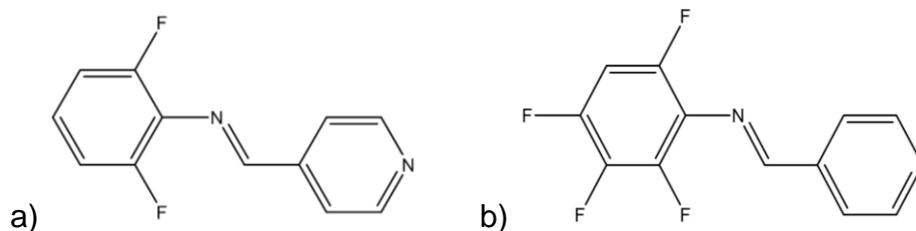


Figura 54. Estructura de a) Base de Schiff **4** (BS4) y b) Base de Schiff **9** (BS9).

En la literatura se encuentran reportadas las estructuras cristalinas de las siguientes bases de Schiff: (E)-N-4-fluorofenil-4'-piridilimina (**BS2**), (E)-N-3,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina (**BS7**) y (E)-N-2,3,4-trifluorofenil-4'-piridilimina (**BS8**).⁴

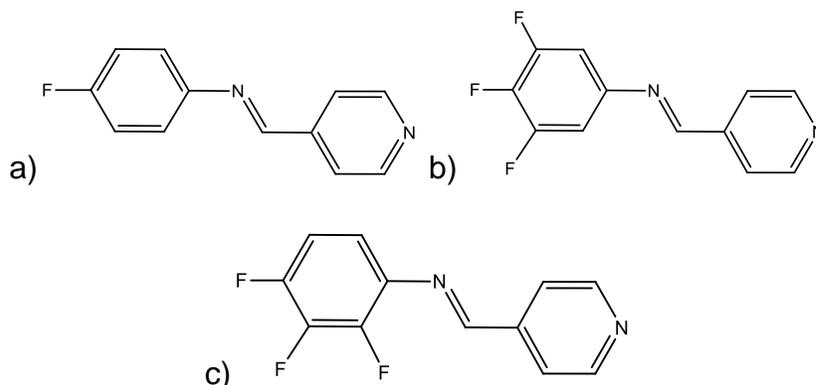


Figura 55. Estructura de las bases de Schiff reportadas que en la notación utilizada corresponden a: a) base de Schiff **2**, b) base de Schiff **7** y c) base de Schiff **8**.

En la **Tabla 14** se reportan las interacciones de hidrógeno para las estructuras reportadas. Todas las estructuras tienen contactos cortos correspondientes a la interacción de C-H...N y sólo una con C-H...F. La distancia entre los contactos de las bases de Schiff reportadas son de mayor distancia a las bases de Schiff sintetizadas.

Tabla 14. Enlaces de hidrógeno presentes en las estructuras cristalinas reportadas.⁴

Base de Schiff	D-H...A	d(D-H) (Å)	d(D-A) (Å)	d(H...A) (Å)	<(DHA) (°)
2	C2-H2...N2	0.93	3.594	2.701	161.4
	C9-H9...N1	0.93	3.739	2.862	157.8
	C13-H13...N1	0.93	3.735	2.866	155.9
	C6-H6...F1	0.93	3.306	2.694	124.1
7	C13-H13...N1	0.93	3.438	2.604	149.5
	C3-H3...F2	0.93	3.605	2.600	130
	C9-H9...F3	0.931	3.426	2.616	145.9
8	C12-H12...N1	0.929	3.492	2.711	142.2
	C13-H13...F1	0.93	3.671	2.782	160.4
	C12-H12...F2	0.929	3.285	2.642	126.9
	C2-H2...F3	0.929	3.432	2.556	157.3

Negritas = contactos cortos.

9.1.2. SUPERFICIES DE HIRSHFELD PARA LAS BASES DE SCHIFF

Se realizó un análisis de las estructuras cristalinas de las bases de Schiff con el software Crystal Explorer. Se generaron imágenes tridimensionales y *huellas digitales* de las superficies de Hirshfeld para un mayor entendimiento del arreglo cristalino en particular para identificar la presencia de contactos cortos e interacciones aromáticas (cara-cara desplazada).^{25, 21}

En las superficies de Hirshfeld se encuentran zonas de color rojo que indican que la distancia con un átomo de otra molécula es menor a los radios de van der Waals por lo que se puede proponer que se forman enlaces de hidrógeno.²¹

Los valores de los radios de van der Waals para los átomos involucrados se reportan en la **Tabla 15**.

Tabla 15. Radios de van der Waals (en Å).³⁴

Átomo	Radio de van der Waals (Å)
H	1.20
C	1.70
N	1.55
O	1.52
F	1.47

9.1.2.1. BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS

A continuación se presenta un análisis para las bases de Schiff sintetizadas. En la **Figura 56 a y c** están las bases de Schiff correspondiente con superficies de Hirshfeld mapeadas con d_{norm} . Ambas bases de Schiff establecen contactos cortos con cuatro moléculas. En el inciso **b y d** se encuentran nuevamente las moléculas sin las superficies de Hirshfeld para mostrar con mayor claridad la interacción entre moléculas.

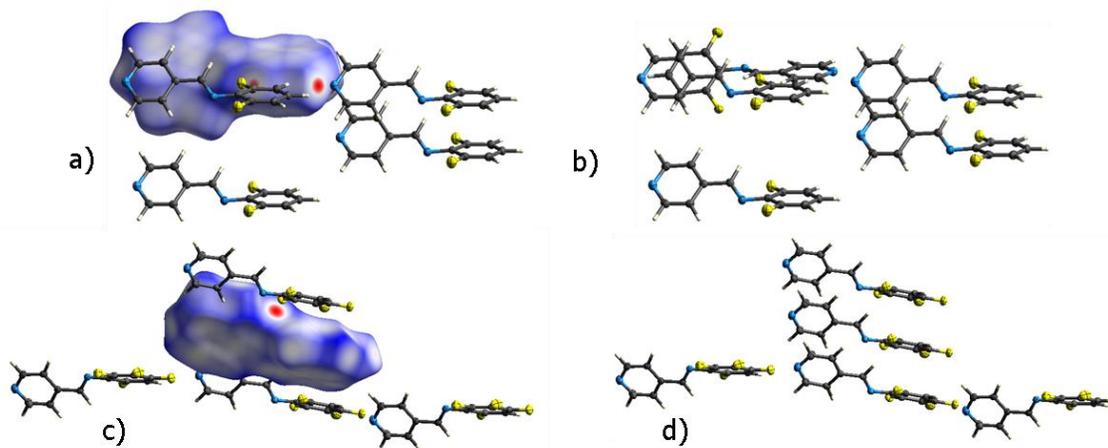


Figura 56. Superficie de Hirshfeld mapeada con d_{norm} : a) base de Schiff **4** y c) base de Schiff **10**. Elipsoides térmicos: b) base de Schiff **4** y d) base de Schiff **10**.

Se obtuvieron las superficies de Hirshfeld mapeadas con *índice de forma* para observar las parejas complementarias en las interacciones de tipo aromáticas. Las parejas complementarias se observarán por triángulos de color rojo y azul, el color azul quedará empalmado con el color rojo.

En la **Figura 57** se ilustra el índice de forma sólo para las dos moléculas que forman interacciones aromáticas en la base de Schiff **4**. En el inciso **c** y **e** se marca un recuadro resaltando los triángulos de color azul y rojo para el anillo halogenado que complementa con los triángulos del otro anillo halogenado. También se indica el índice de forma para el anillo piridínico en el inciso **c** y **e** señalado con un círculo las zonas complementarias. Los incisos no mencionados son colocados para visualizar la interacción en el cristal (**Figura 57 b y d**).

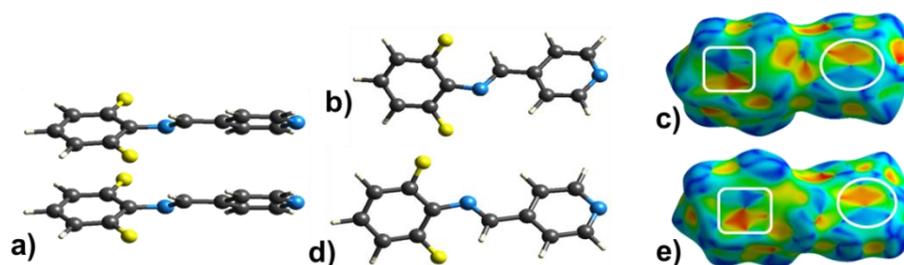


Figura 57. Superficies de Hirshfeld mapeada con índices de forma para la base de Schiff **4**.

La base de Schiff **9** tiene dos interacciones aromáticas distintas que son complementarias. A diferencia de la base de Schiff 4, en la base de Schiff 9 las interacciones aromáticas se forman entre anillos diferentes, **Figura 58**.

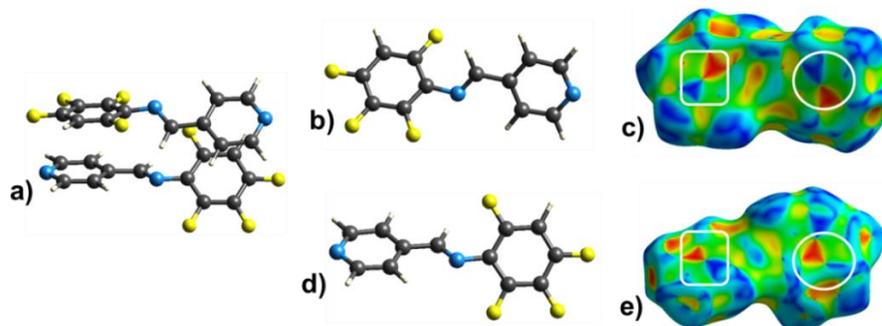


Figura 58. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para la base de Schiff **9**.

Utilizando la información de las superficie de Hirshfeld se generó un gráfico bidimensional de la huella digital mapeadas con d_{norm} como medio para identificar todos los contactos cercanos y más frecuentes. El grafico es simétrico y reporta la distancia hacia los átomos más cercanos fuera (de) y dentro (di) de la superficie de Hirshfeld.

En ambas huellas en la región de (di , de) 1.8 a 2.0 Å se observa una coloración verde y roja (el color es más cálido). El contacto que corresponde a la zona de (di , de) 1.8 a 2.0 Å es de C...C y C...H, los cuales están asociados con la interacción π - π . Para la base de Schiff 10 el color rojo indica que son más frecuentes los contactos que se asocian con las interacciones de hidrógeno. En los gráficos los picos externos corresponde a las interacciones de N...H y los picos internos a F...H. ²¹

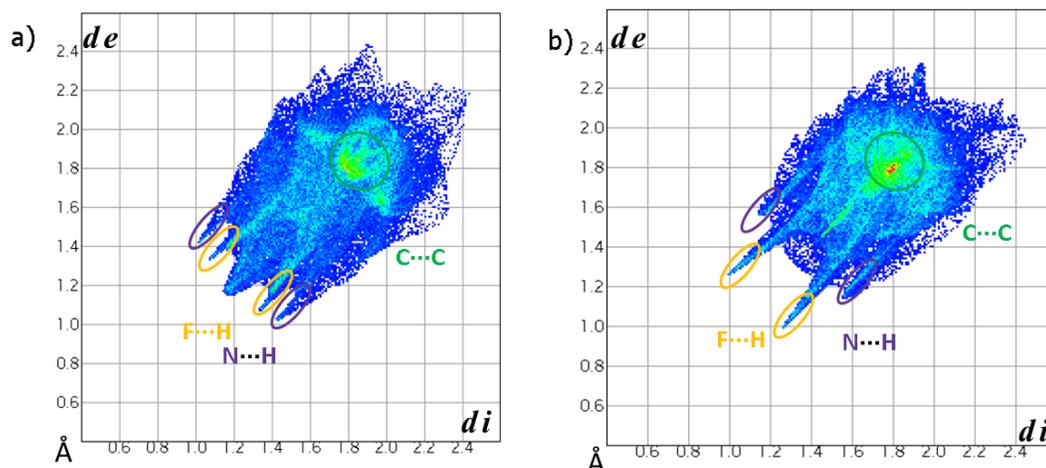


Figura 59. Huellas digitales: a) base de Schiff **4** y b) base de Schiff **10**.

En la **Figura 60** se señalan los porcentajes de las contribuciones relativas en la superficie de Hirshfeld para los contactos cercanos en los cristales de las bases de Schiff, en ambas estructuras se observan los siguientes contactos: F...H, N...H, C...C y C...H. Los porcentajes de los contactos mencionados son más del 50 % de los contactos para la base de Schiff **4** y **10**.

Se observa que para la base de Schiff **9** la interacción F...H tiene un mayor porcentaje, esto se debe a la posición y número de átomos de flúor que tiene esta molécula. La base de Schiff **4** tiene un mayor porcentaje de contactos cortos C...C y C...H que corresponden a las interacciones aromáticas. Los porcentajes de contactos de N...H son mayores para la base de Schiff **4**.

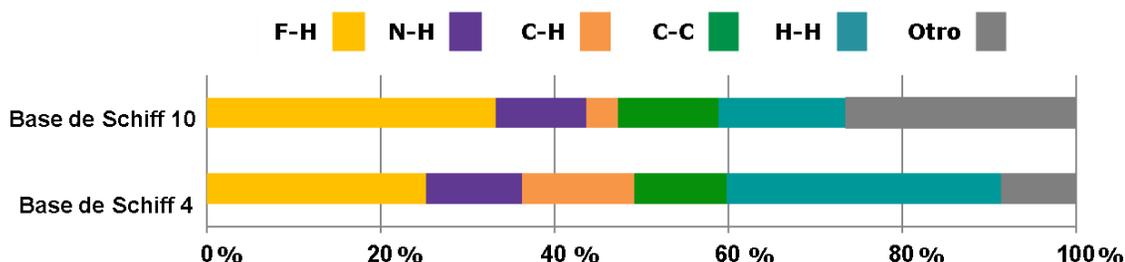


Figura 60. Porcentaje de las contribuciones relativas en la superficie de Hirshfeld para diversos contactos intermoleculares cercanos en la base de Schiff.

9.1.2.2. BASES DE SCHIFF REPORTADAS

El siguiente análisis es para las estructuras reportadas en la literatura.⁴ Al obtener las superficies de Hirshfeld se observa un menor número de zonas de color rojo en la estructura cristalina con un sustituyente de flúor. Las estructuras que tienen tres sustituyentes de flúor tienen un mayor número de zonas de contacto. Las bases de Schiff **7** y **8** tienen el mismo número de moléculas cercanas que las bases de Schiff **4** y **9**.

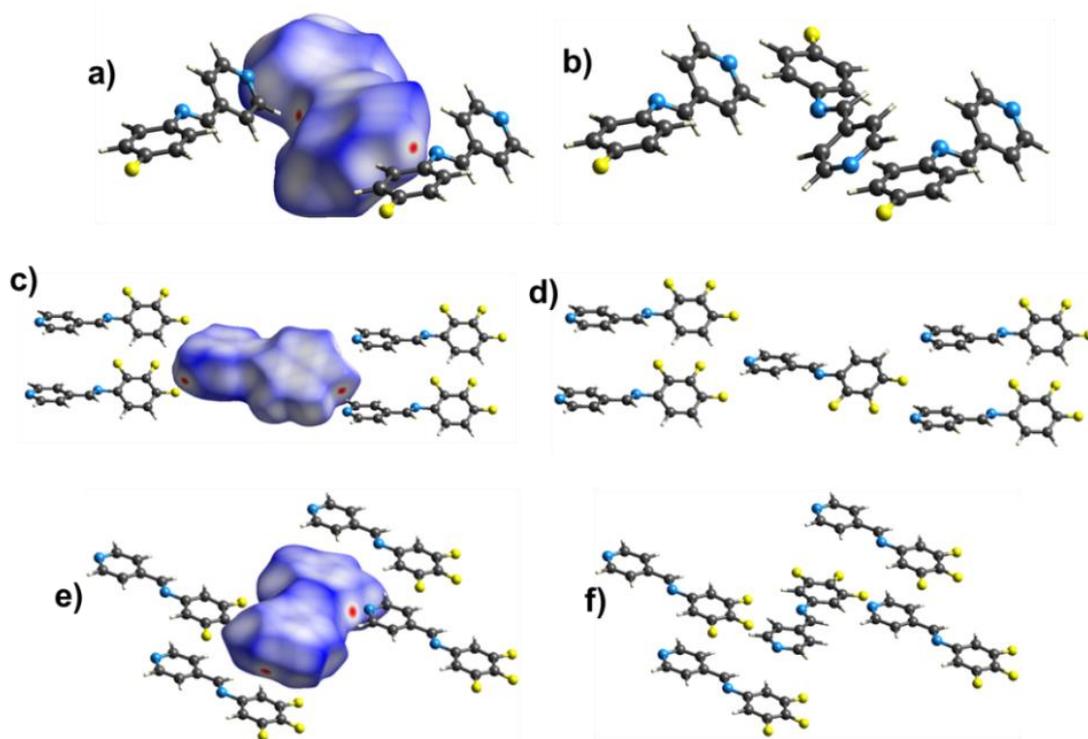


Figura 61. Superficie de Hirshfeld mapeada con d_{norm} : a) base de Schiff **2**, c) base de Schiff **7** y e) base de Schiff **8**. Elipsoides térmicos: b) base de Schiff **2**, d) base de Schiff **7** y e) base de Schiff **8**.

Los *índices de forma* para estas estructuras muestran que sólo para las bases de Schiff **7** y **8** se observa la complementariedad entre las distintas interacciones aromáticas. Al no tener ninguna complementariedad las moléculas que forman el cristal de la base de Schiff **2**, no se observan interacciones aromáticas.

En la **Figura 62** se observa el *índice de forma* para la base de Schiff **7**, se señalan las zonas de complementariedad entre los dos diferentes tipos de interacciones aromáticas con un cuadrado y un círculo. Las interacciones aromáticas son entre el mismo anillo (halogenado - halogenado y arílico - arílico).

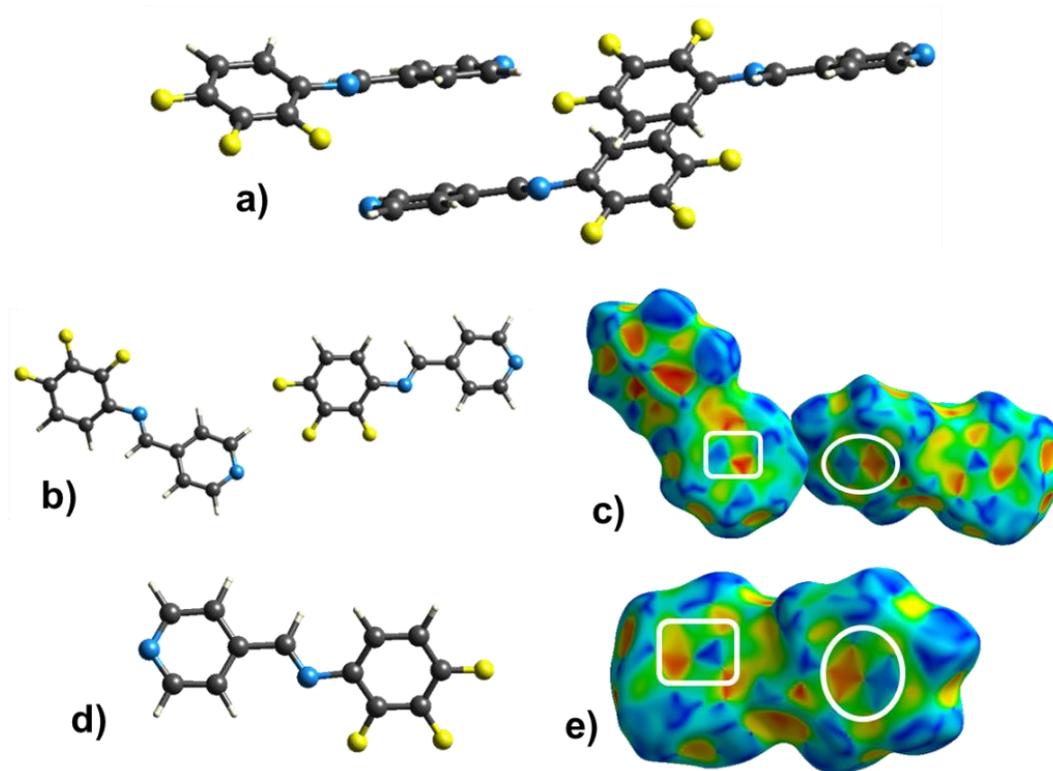


Figura 62. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para la base de Schiff 7.

En la **Figura 63** se encuentran los índices de forma para las interacciones aromáticas en la base de Schiff **8**, se observan tres interacciones aromáticas diferentes entre anillos opuestos. Las zonas de complementariedades están marcadas con las mismas figuras geométricas.

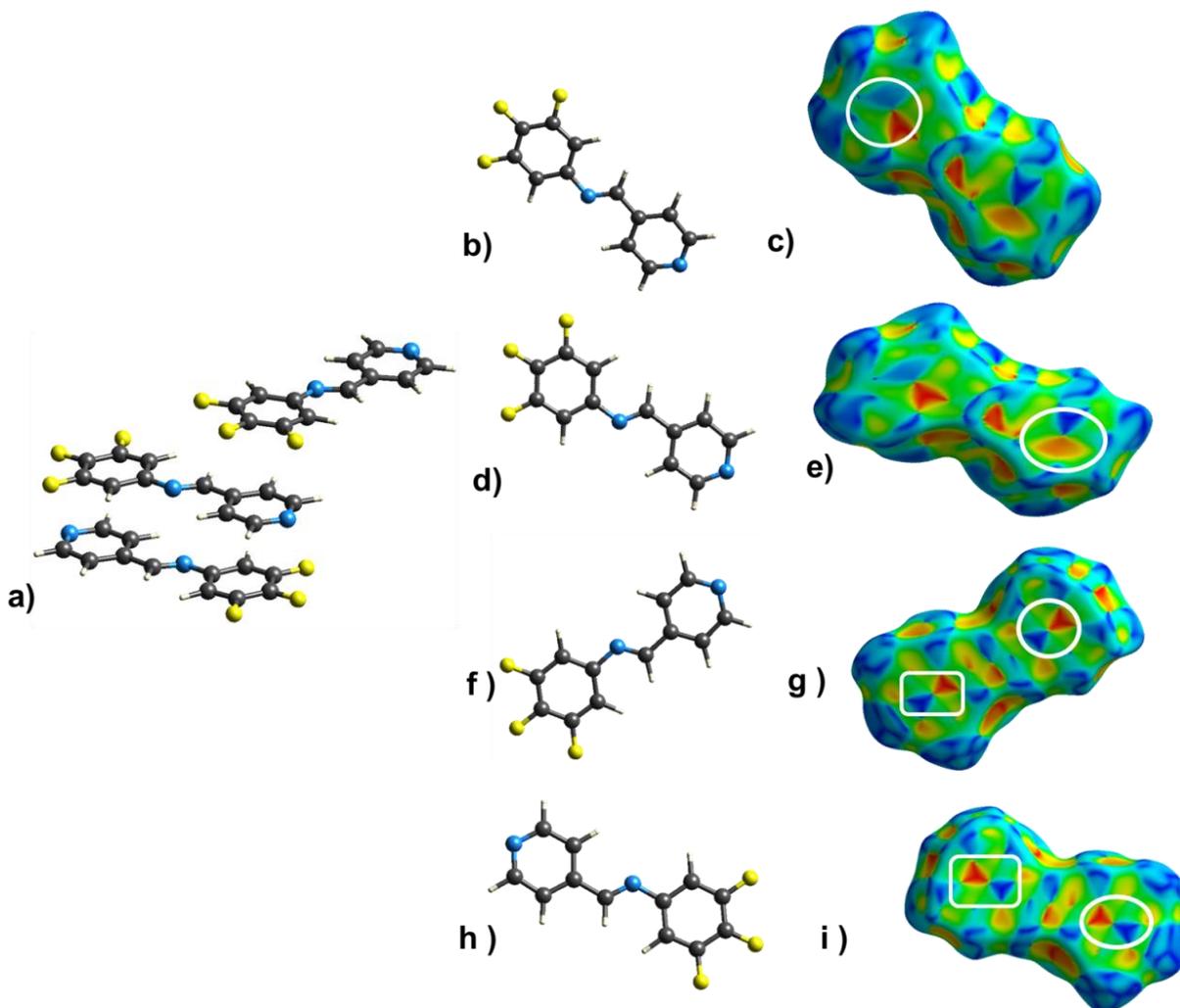


Figura 63. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para la base de Schiff **8**.

En las tres *huellas digitales* obtenidas para las bases de Schiff reportadas en la literatura tienen simetría. Los contactos cortos señalados en las superficies de Hirshfeld mapeada con d_{nom} son visualizados al igual que los mapeados con el *índice de forma*.

En las *huellas digitales* para dos de las estructuras (BS7 y BS8) la región más cálida se encuentra en 1.8 a 2.0 Å y al igual que en los cristales sintetizados en los diagrama se ve una zona coloreada de rojo (contactos más frecuente). Cuando la base de Schiff tiene un mayor número de sustituyentes de átomos de flúor las interacciones aromáticas son más frecuentes, esto se debe a la polarización de los anillos aromáticos.

Las espigas en los *diagramas de huellas digitales* son menos pronunciadas que en los *diagramas de huellas digitales* que corresponden a las estructuras sintetizadas. Son menos pronunciadas porque las distancias intermoleculares son mayores.

En la base de Schiff **2** se observa que los contactos son menos frecuentes, en específico para la interacción de F...H su distancia es muy grande. De esta base de Schiff se ha reportado que no posee interacciones de tipo aromáticas,⁴ en la zona que le correspondería a estos contactos el color tiende a tonos fríos (azules) que cálidos.

Para las base de Schiff **7** y **8** tienen además de contactos cortos se tienen que considerar interacciones π - π , las espigas señalan contactos de F...H y N...H.

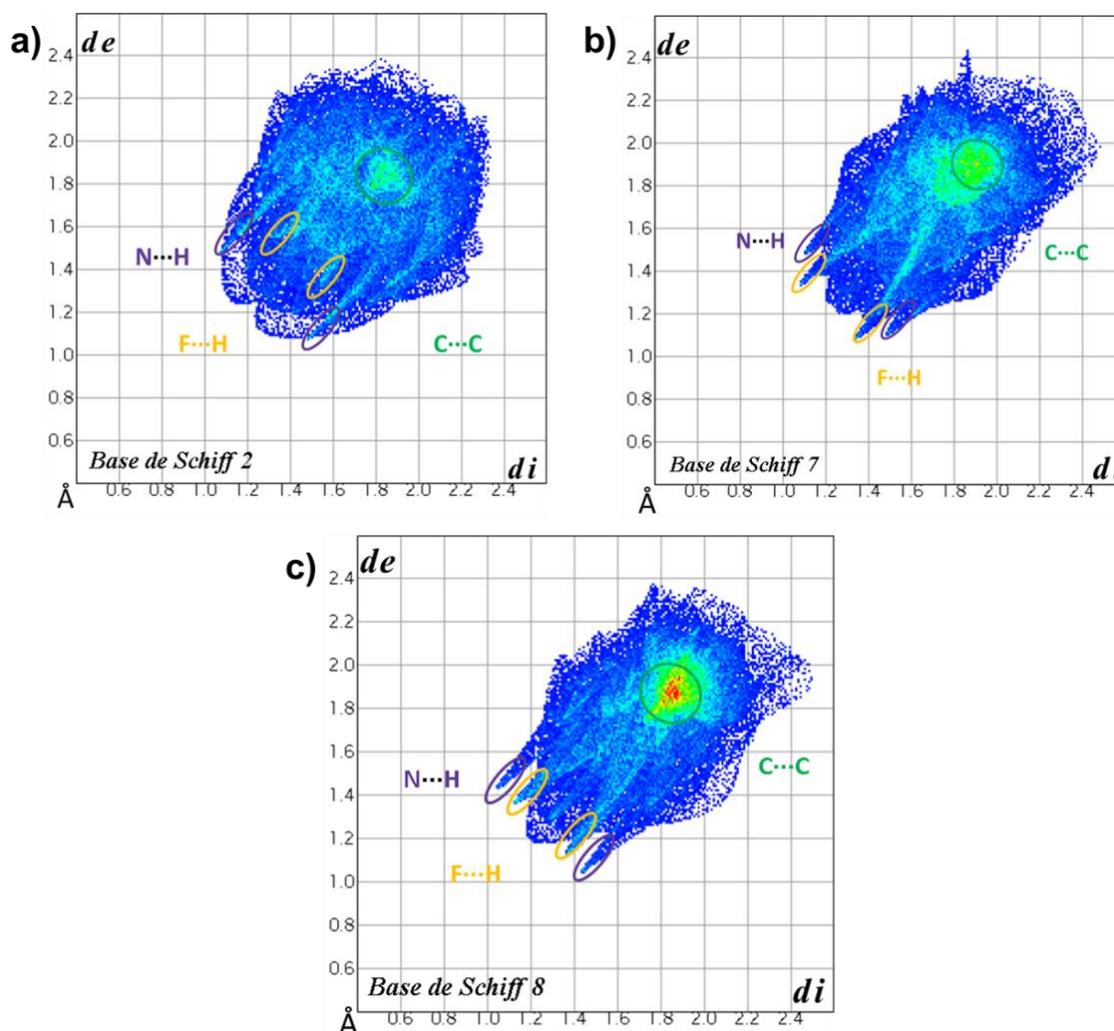


Figura 64. Huellas digitales: a) base de Schiff **2**, b) base de Schiff **7** y c) base de Schiff **8**.

En la **Figura 65** se señalan los porcentajes de las contribuciones relativas en la superficie de Hirshfeld para los contactos cercanos en los cristales de las bases de Schiff **2**, **7** y **8**. Al igual que en el anterior diagrama de contribuciones relativas en las superficies de Hirshfeld se observan los mismos contactos: F...H, N...H, C...C y C...H. Los porcentajes de los contactos mencionados conforman para la base de Schiff **6**, **7** y **8** más del 60%.

Se observa que para las bases de Schiff **8** y **9** el contacto de F...H tiene un mayor porcentaje, esto se debe a la posición y número de átomos de flúor en la base de Schiff.

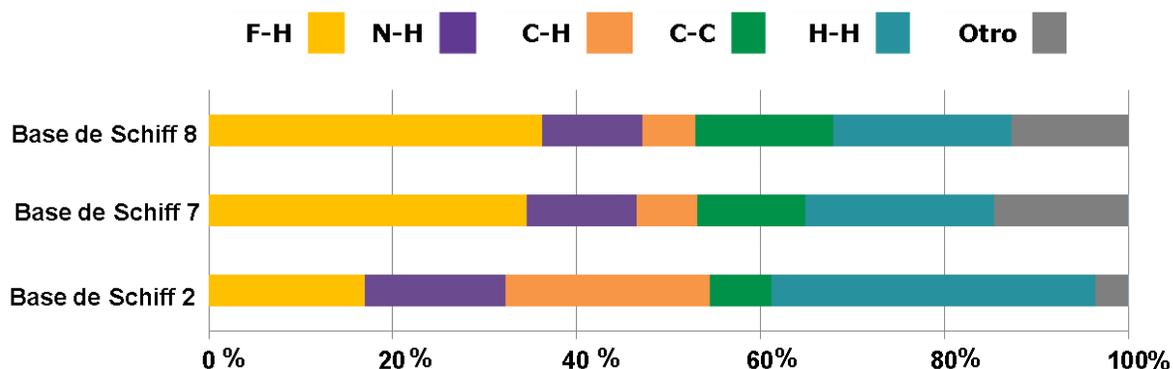


Figura 65. Porcentaje de las contribuciones relativas en la superficie de Hirshfeld para diversos contactos intermoleculares cercanos en las bases de Schiff **2**, **7** y **8**.

9.2. COCRISTALES

Los cocristales se caracterizaron por punto de fusión, IR y difracción de rayos X. El punto de fusión de los productos de las tres series de las bases de Schiff con el ácido carboxílico son distinto al de los reactivos y se encuentra oscilando en medio de los puntos de fusión de los reactivos correspondientes.

La **Tabla 16** corresponde al **ácido-4-(dimetilamino)benzoico** con las bases de Schiff, en esta se observa la banda característica del enlace de hidrógeno (a excepción de la número 5). También se registra un desplazamiento en la banda del carbonilo, que inicialmente se encontraba en 1665.55cm^{-1} para el ácido utilizado. La banda del carbonilo se encuentra entre 1680.32 cm^{-1} y 1662.51cm^{-1} . En la **Figura 66** se señala las estructuras probables para los posibles cocristales obtenidos con base en los resultados de los espectros de IR.³³

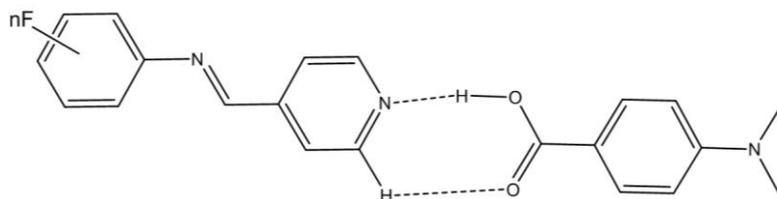


Figura 66. Estructura estimada para los cocristales. Donde la posición de flúor en el anillo. 0F: sin flúor (**BS1**); 1F: 4 (**BS2**), 2F: 2, 4 (**BS3**); 3F: 2, 6 (**BS4**); 5F: 2, 4, 5 (**BS6**); 6F: 2, 3, 4 (**BS7**); 7F: 3, 4, 5 (**BS8**); 9F: 2, 4, 5, 6 (**BS9**).

Tabla 16. Comparación entre los puntos de fusión de reactivos y productos con las bandas características en el IR de los productos.

Ácido 4-(dimetilamino)benzoico ($\nu\text{C}=\text{O}$ 1665.55 cm^{-1}) (P.F. $241\text{-}243^\circ\text{C}$)					
Base de Schiff	P.F.($^\circ\text{C}$) base de Schiff	P.F.($^\circ\text{C}$) Cocrystal	$\nu\text{D-H}\cdots\text{A}$ (cm^{-1})	$\nu\text{C}=\text{O}$ (cm^{-1})	Posible producto
1	60-63	223-225	1911.06	1669.99	Cocrystal
2	88-90	136-139	1891.86	1673.77	Cocrystal
3	58-60	210-216	1898.48 1869.89	1666.00	Cocrystal
4	88-90	170-176	~ 1900	1664.85	Cocrystal
6	74-76	199-208	1896.10	1667.14	Cocrystal
7	93-95	214-216	1867.63	1672.62	Cocrystal
8	98-100	231-235	1906.42	1668.63	Cocrystal
9	115-116	220-227	1908.64	1680.32	Cocrystal

La **Tabla 17** corresponde al **ácido 4-nitrobenzoico**, se observa que no todos los productos poseen una banda en la zona que indica la presencia del enlace de hidrógeno. La zona de en la que se encuentran las señales de interacciones de hidrógeno también es una zona que corresponde a las señales de los anillos aromáticos y las bandas presentes en los productos con las bases de Schiff: 3, 6, 7 y 9 corresponden a los anillos aromáticos. La banda del carbonilo perteneciente al ácido se encuentra en 1604.34 cm^{-1} , en los espectros se corre la banda alrededor de 1520 cm^{-1} indicando que es el anión carboxilato (sal).³³

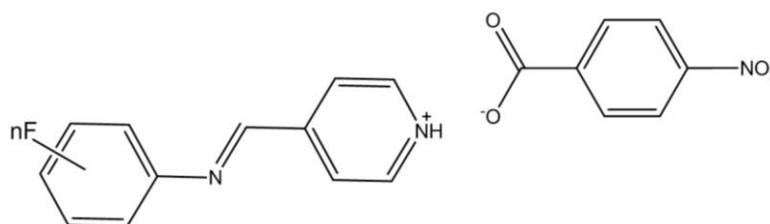


Figura 67. Estructura estimada para las sales obtenidas con el ácido 4-nitrobenzoico.

Tabla 17. Comparación de los puntos de fusión y los espectros de infrarrojo del ácido 4-nitrobenzoico, la base de Schiff y el producto obtenido por fusión.

Ácido 4-nitrobenzoico ($\nu\text{C=O } 1604.34\text{ cm}^{-1}$) (P.F. 187-189°C)					
Base de Schiff	P.F.(°C) base de Schiff	P.F.(°C) Cocrystal	$\nu\text{D-H}\cdots\text{A} (\text{cm}^{-1})$	$\nu\text{C=O} (\text{cm}^{-1})$	Posible producto
1	60-63	150-152	-	1521.04	Sal
2	88-90	163-168	-	-	No reaccionó
3	58-60	166-168	1955.21	1524.61	Sal
4	88-90	173-175	-	1524.57	Sal
5	124-126	179-181		1521.79	Sal
6	74-76	199-204	1954.15	1523.62	Sal
7	93-95	173-175	1914.32	1524.16	Sal
8	98-100	141-157	-	1520.07	Sal
9	115-116	190-193	1941.62	1525.48	Sal

Para el **ácido-3,5-dinitrobenzoico** no se obtuvo alguna banda en el área que se asocia a los enlaces de hidrógeno. Y en lo que se refiere a la banda que le corresponde al ácido

para el grupo carbonilo 1699.99 cm^{-1} , ésta tuvo un corrimiento hacia la derecha alrededor de 1500 cm^{-1} . En la **Tabla 18** se indica que en la mayoría de los casos no reaccionaron los reactivos.

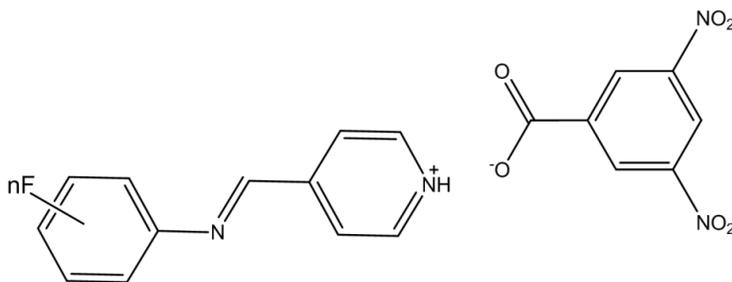


Figura 68. Estructura estimada para las sales obtenidas con el ácido 3,5-dinitrobenzoico.

Tabla 18. Comparación de los puntos de fusión, bandas en el infrarrojo del ácido 3,5-dinitrobenzoico con la base de Schiff y el producto obtenido por fusión.

Ácido 3,5-dinitrobenzoico ($\text{C}=\text{O } 1699.99\text{cm}^{-1}$) (P.F. 241-243°C)					
Base de Schiff	P.F.(°C) base de Schiff	P.F.(°C) Cocrystal	$\nu\text{O-H}\cdots\text{O}$ (cm^{-1})	$\nu\text{C}=\text{O}$ (cm^{-1})	Posible producto
1	60-63	131-132	-	1539.96	Sal
2	88-90	167-170	-	1540.81	Sal
3	58-60	173-176	-	-	No reaccionó
4	88-90	193-197	-	-	No reaccionó
5	124-126	136-137	-	1541.76	Sal
6	74-76	160-164	-	-	No reaccionó
7	93-95	170-173	-	-	No reaccionó
8	98-100	163-164	-	-	No reaccionó
9	115-116	144-149	-	-	No reaccionó

En la **Figura 69** se muestran los espectros de las materias primas y producto para un caso particular en el que se predice la posible formación de un cocrystal.

La **Figura 69 a** corresponde al **ácido-4-(dimetilamino)benzoico** en el que se encuentran dos bandas características: $3300\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{COO-H}$) y 1665.55 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$). En el espectro de la base de Schiff **7** tiene las siguientes bandas: 3064.24 cm^{-1} ($\nu\text{C-H}$) y 1633.28 cm^{-1} ($\nu\text{N}=\text{C}$). El inciso **c** corresponde a el producto de los reactivos mencionados con anterioridad, en el espectro se observa que permanece la banda de $\nu\text{COO-H}$ con un corrimiento pequeño en 1672.62 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$); se observa la presencia de una banda

nueva en 1867.63 cm^{-1} que corresponde a los puentes de hidrógeno ($\nu\text{O-H}\cdots\text{O}$), lo cual concuerda con la formación de un cocrystal. Un análisis similar se realizó para todos los miembros de la serie.

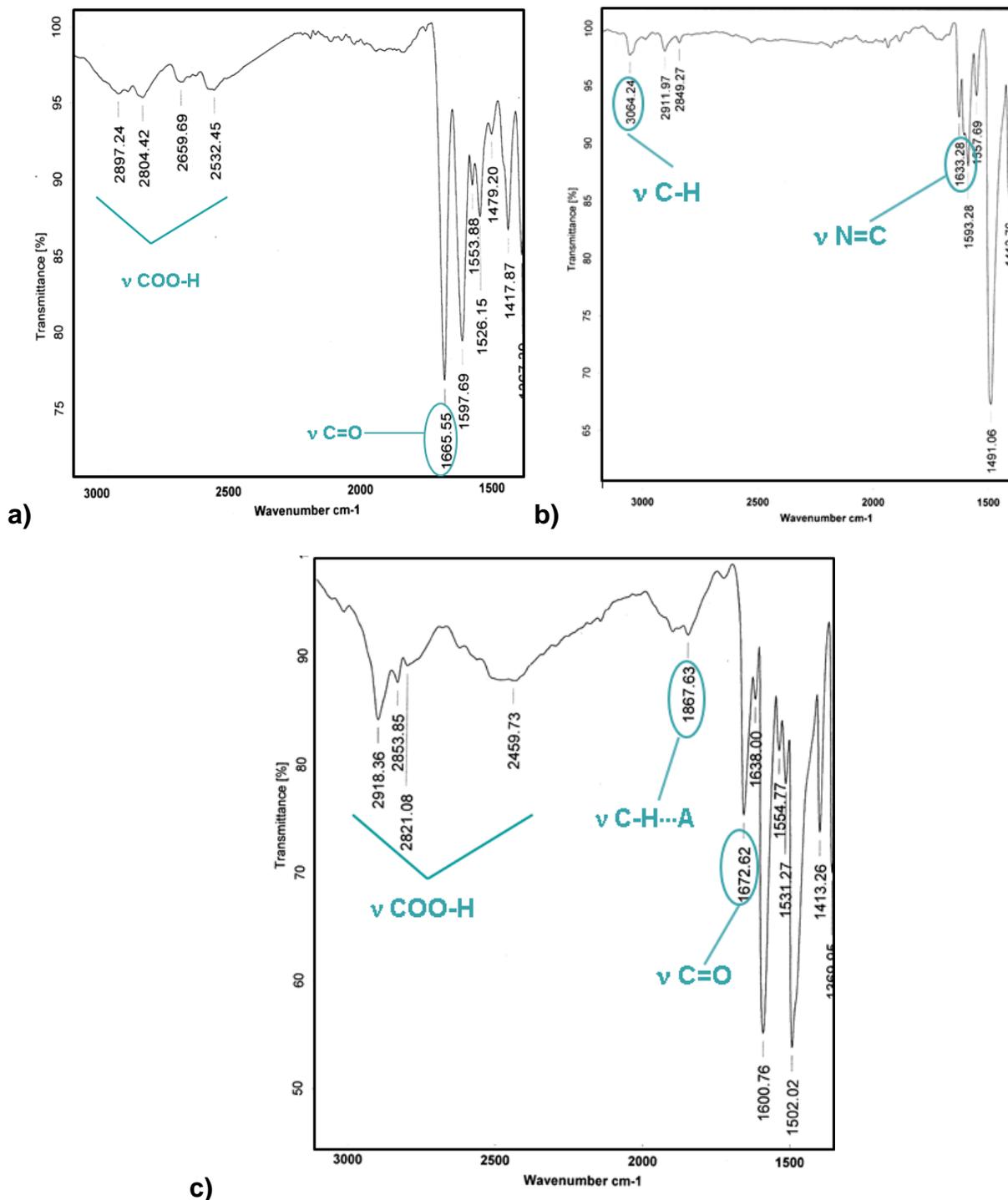


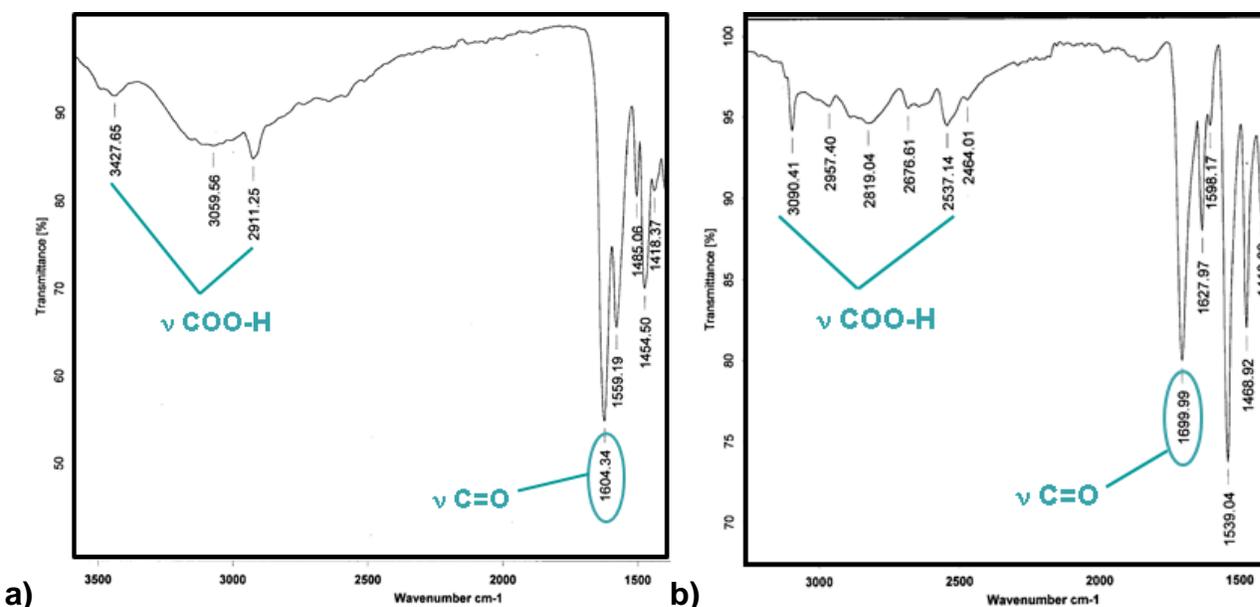
Figura 69. Espectros de infrarrojo: a) ácido 4-(dimetilamino)benzoico, b) base de Schiff 7, c) posible cocrystal.

En la **Figura 70** se muestran los espectros para los productos de la base de Schiff 7 con los ácidos carboxílicos: **ácido-4-nitrobenzoico** y **ácido-3,5-dinitrobenzoico**.

En la **Figura 70 c** se encuentra el espectro para la base de Schiff 7 con el **ácido 4-nitrobenzoico** en el cual se observa la ausencia de la banda de COO-H, la banda del carbonilo se corrió hacia la derecha hasta 1524 cm^{-1} (νCOO^-). Hay algunos sobretonos en la región que corresponde a puentes de hidrógeno, pero en realidad corresponden a anillos aromáticos.³³

La **Figura 70 d** corresponde la base de Schiff con el **ácido-3,5-dinitrobenzoico** en donde se observa que no reaccionó la base de Schiff, las bandas corresponden solamente a la base de Schiff 7.

Se colocaron los espectros de los ácidos para comparar las regiones de las bandas del carbonilo (1604.34 cm^{-1} y 1699.99 cm^{-1}) y COO-H.



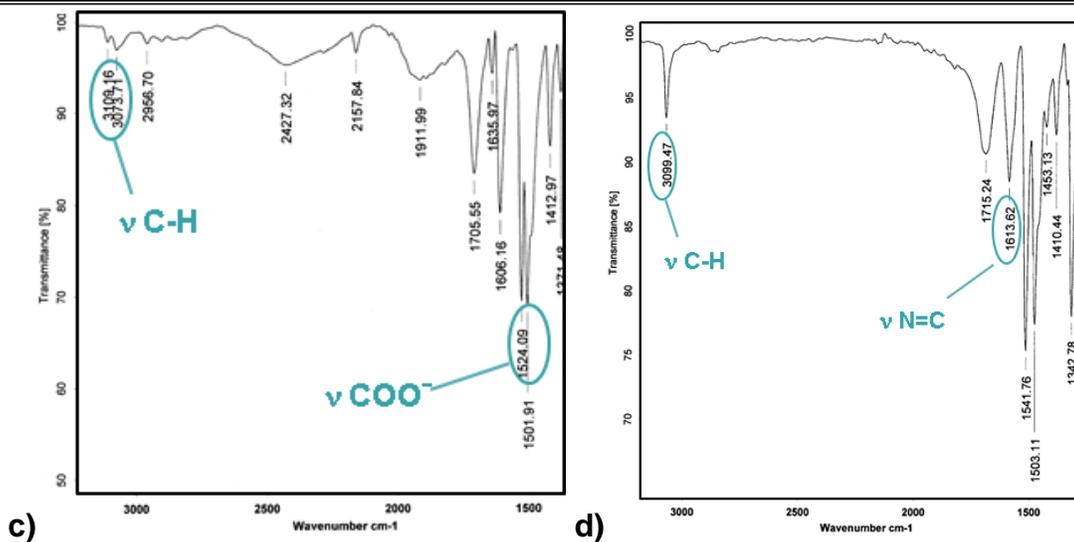


Figura 70. Espectros de infrarrojo: a) ácido 4-nitrobenzoico, b) ácido-3,5-dinitrobenzoico c) producto con Ácido 4-nitrobenzoico y d) producto con ácido-3,5-dinitrobenzoico.

Los ácidos carboxílicos con grupos electroattractores no presentan las bandas que nos indique la formación de interacciones intermoleculares de hidrógeno y por el contrario el ácido utilizado con un grupo electrodonador indica la posible formación de un cocrystal. Coincide con lo mencionado en la literatura.⁴

En la **Figura 71** se señalan las estructuras de cocristales de las cuales se obtuvieron cristales adecuados para caracterizar por difracción de rayos X.

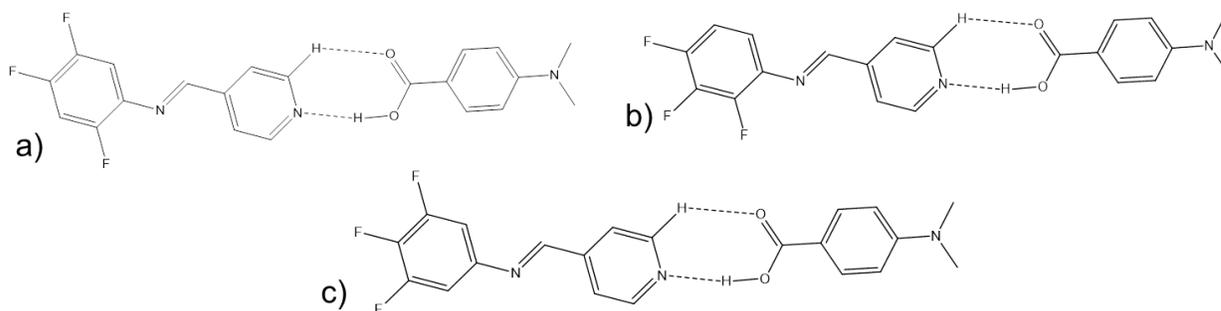


Figura 71. Esquema de los cocristales: a) (*E*)-*N*-2,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina con ácido 4-(dimetilamino)benzoico (cocrystal **1**) ; b) (*E*)-*N*-2,3,4-trifluorofenil-4'-piridilimina con ácido 4-(dimetilamino)benzoico (cocrystal **2**); y c) (*E*)-*N*-3,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina con ácido 4-(dimetilamino)benzoico (cocrystal **2**).

9.2.1. SUPERFICIES DE HIRSHFELD PARA LOS COCRISTALES

La estructura del cocrystal (E)-N-3,4,5-trifluorofenil-4'piridilimina (**BS8**) con el ácido 4-metilaminobenzoico, fue reportada con anterioridad, por nuestro grupo. A diferencia de los cocrystal aquí presentados que tienen una molécula del ácido carboxílico y una molécula de la base de Schiff, el cocrystal del BS8 con el ácido 4-metilaminobenzoico tiene dos moléculas de ácido carboxílico para cada molécula de la base de Schiff **8**.^[4]

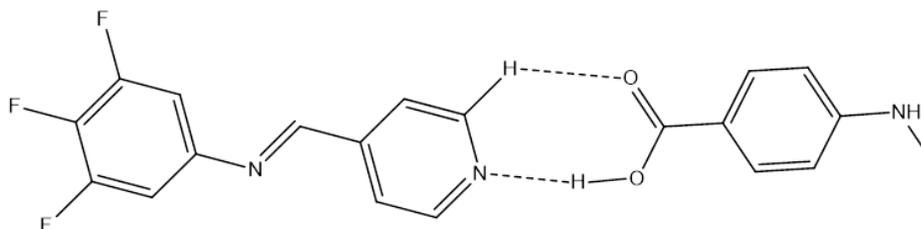


Figura 72. Estructura del cocrystal reportado base de Schiff **8** con el ácido 4-(metilamino)benzoico.

Se realizó un estudio de las interacciones intermoleculares para los cocrystal a través de superficies de Hirshfeld. En los cocrystal se realizaron dos superficies de Hirshfeld para las dos diferentes moléculas que forman el cristal.

En las superficies de Hirshfeld se observa una interacción de menor distancia entre los radios de van der Waals que corresponde a $O-H \cdots N$. La interacción de $O-H \cdots N$ es la más fuerte, la intensidad y área del color rojo en la superficie de Hirshfeld corresponden a la intensidad. En todas las estructuras cristalinas de los cocrystal sintetizados se encuentra esa misma interacción vista desde la base de Schiff correspondiente y el ácido 4-dimetilaminobenzoico.

9.2.1.1. COCRISTALES SINTETIZADOS

La **Figura 73** corresponde al **cocrystal 1**. La superficie de Hirshfeld para la base de Schiff **6** se muestra en el inciso **a** y en el inciso **c** el ácido 4-dimetilaminobenzoico.

La superficie de Hirshfeld para la base de Schiff **6** establece contactos cortos con dos moléculas de esa misma base de Schiff y dos interacciones de hidrógeno con dos moléculas del ácido carboxílico.

El inciso **b** corresponde a las moléculas que forman los contactos cortos con la base de Schiff **6** sin la superficie de Hirshfeld para una mejor visualización. El inciso **d** corresponde a las moléculas con contactos cortos con el ácido carboxílico.

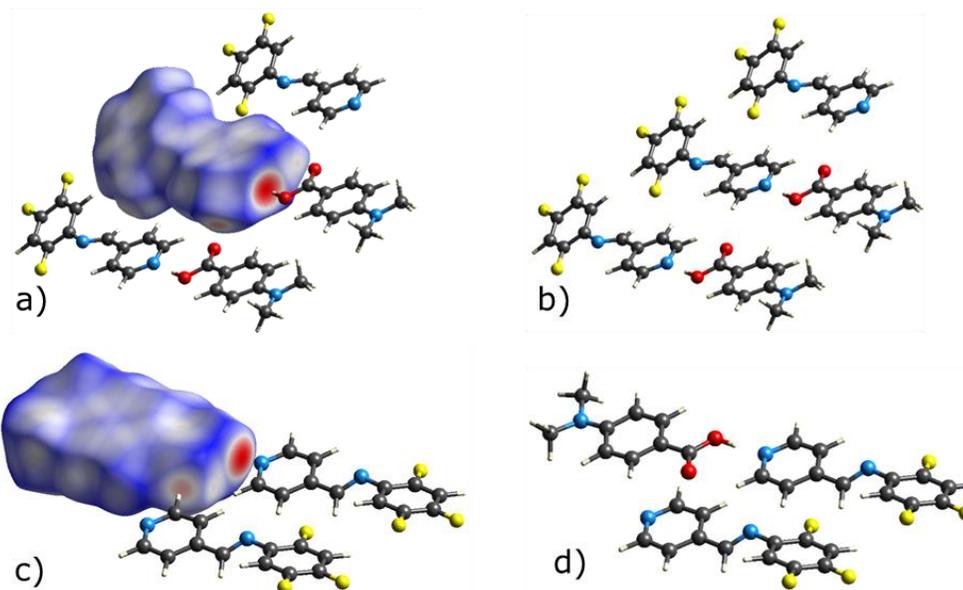


Figura 73. Superficies de Hirshfeld para el cocrystal **1**: a) superficies de Hirshfeld de la base de Schiff **6**, b) moléculas que interactúan con la base de Schiff, c) superficie de Hirshfeld para el ácido 4-(dimetilamino)benzoico, d) moléculas que interactúan mediante enlaces de hidrógeno para el ácido carboxílico.

Las superficies de Hirshfeld que corresponden al cocrystal **2** se presentan en la **Figura 74**. En el inciso **a** se muestra la superficie de Hirshfeld para la base de Schiff **7** con los contactos cortos que involucran a dos moléculas de la misma base de Schiff y una molécula del ácido carboxílico. El inciso **c** corresponde a la superficie de Hirshfeld para el ácido carboxílico con las tres moléculas de la base de Schiff que tiene contactos cortos. También se observan las moléculas descritas sin las superficies de Hirshfeld.

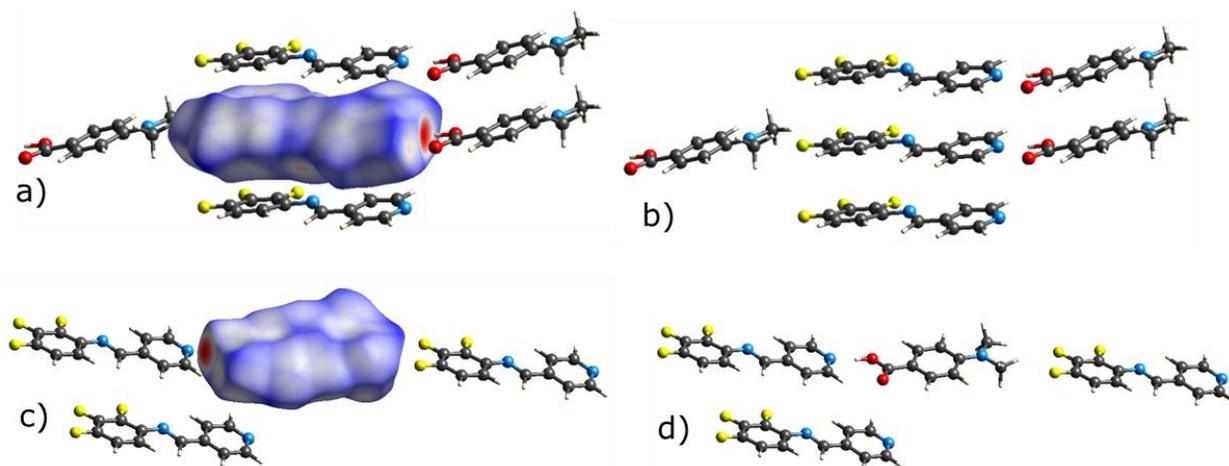


Figura 74. Superficies de Hirshfeld para el cocrystal **2**: a) superficies de Hirshfeld de la base de Schiff **7**, b) moléculas que interactúan con la base de Schiff, c) superficie de Hirshfeld para el ácido 4-(dimetilamino)benzoico, d) moléculas que interactúan mediante enlaces de hidrógeno con el ácido carboxílico.

Las superficies de Hirshfeld correspondientes al cocrystal **3** se encuentran en la **Figura 75**. Como en los cocrystal anteriores se observa la misma zona roja, tanto en la base de Schiff como en el ácido carboxílico.

El inciso **a** correspondiente a la base de Schiff **8** que indica contactos cortos solamente con tres moléculas de ácidos carboxílicos. El inciso **c** muestra la superficie de Hirshfeld para el ácido carboxílico que interactúa con tres moléculas de la base de Schiff. La base de Schiff **8** es la única en la que no se presenta contactos cortos entre la misma base de Schiff.

Al igual que en las estructuras anteriores se observa el **cocrystal 3** sin las superficies de Hirshfeld a la base de Schiff **8** con las moléculas que interactúa y el ácido carboxílico.

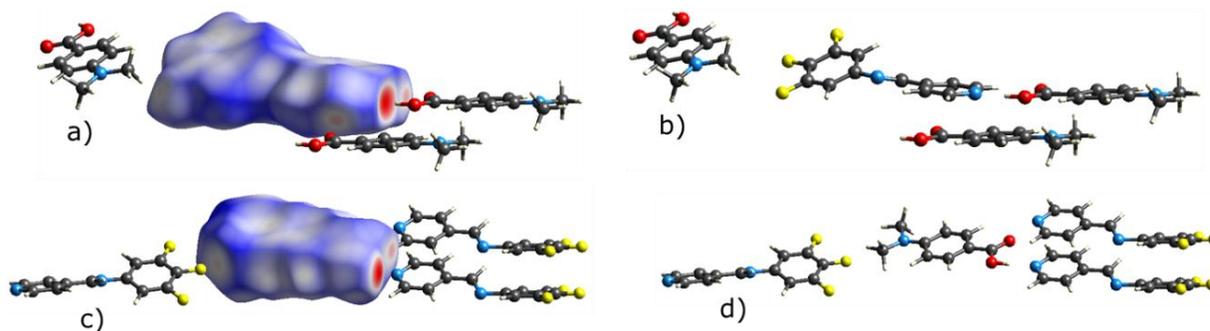


Figura 75. Superficies de Hirshfeld para el cocrystal **3**: a) Superficies de Hirshfeld de la base de Schiff **8**, b) moléculas que interactúan con la base de Schiff, c) superficie de Hirshfeld para el ácido 4-(dimetilamino)benzoico, d) moléculas que interactúan mediante enlaces de hidrógeno para el ácido carboxílico.

En las **Figura 76** y **Figura 77** se observan las superficies de Hirshfeld mapeada con índice de forma. Las interacciones aromáticas en el cocrystal **1** y **3** se asemejan en el número y arreglo. Las interacciones aromáticas señaladas con las figuras geométricas muestran complementariedad.

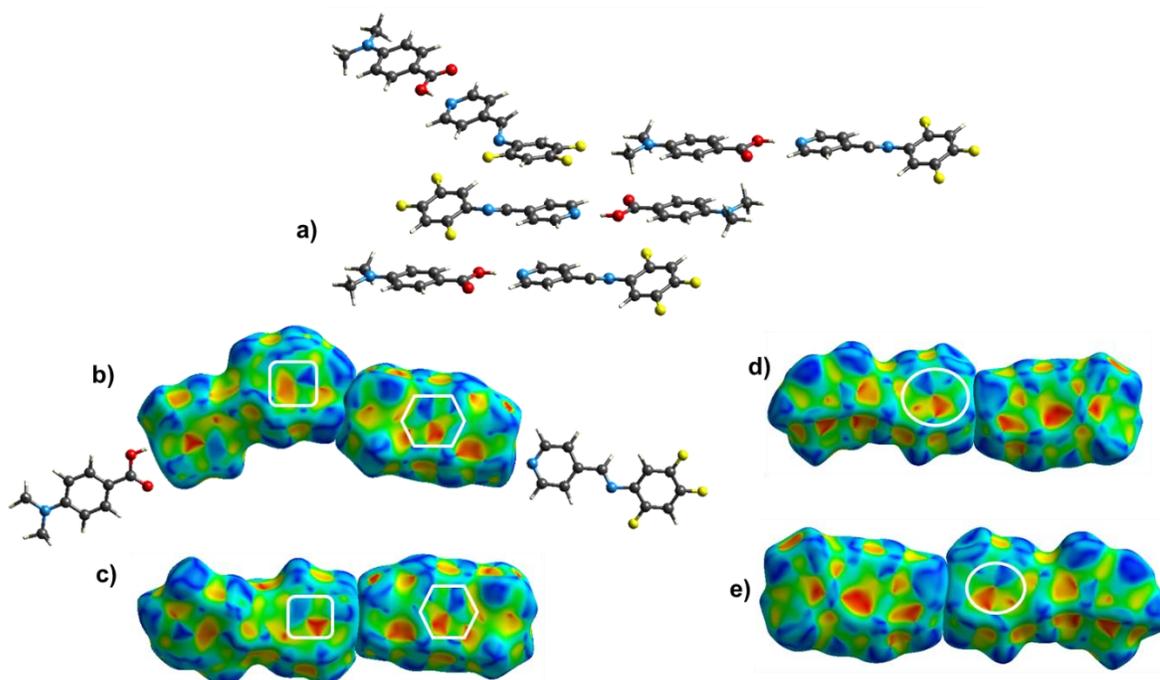


Figura 76. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para el cocrystal **1**.

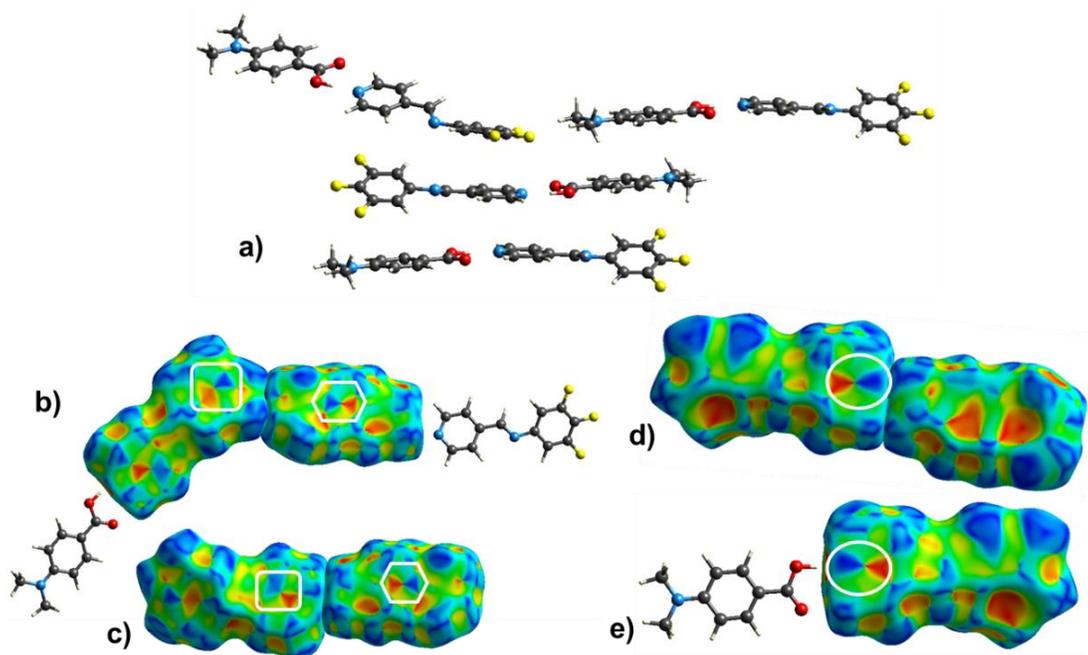


Figura 77. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para el cocrystal 3.

El **cocrystal 2** tiene tres tipos de interacciones aromáticas, las tres interacciones aromáticas se logran identificar por medio de la complementariedad en las superficies de Hirshfeld. Las interacciones aromáticas se encuentran entre dos planos.

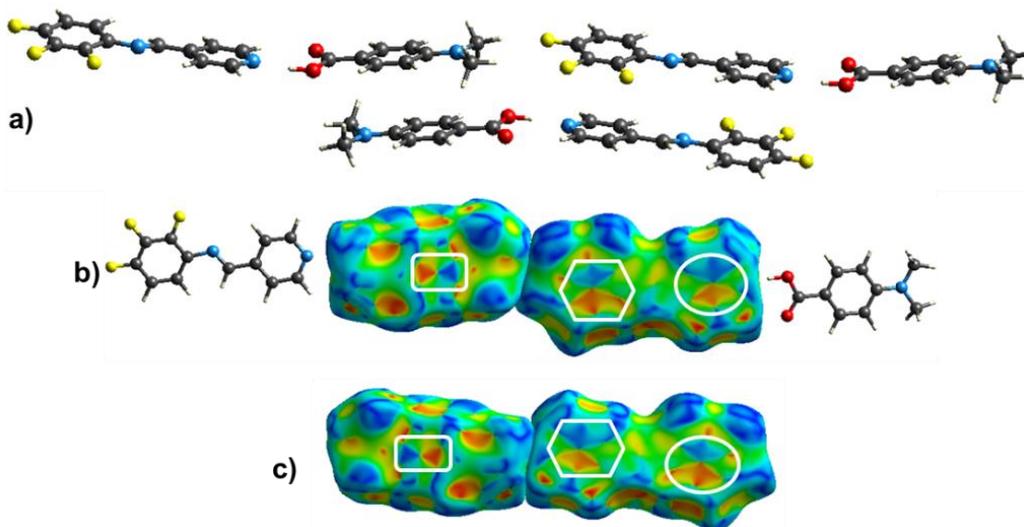


Figura 78. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para el cocrystal 2.

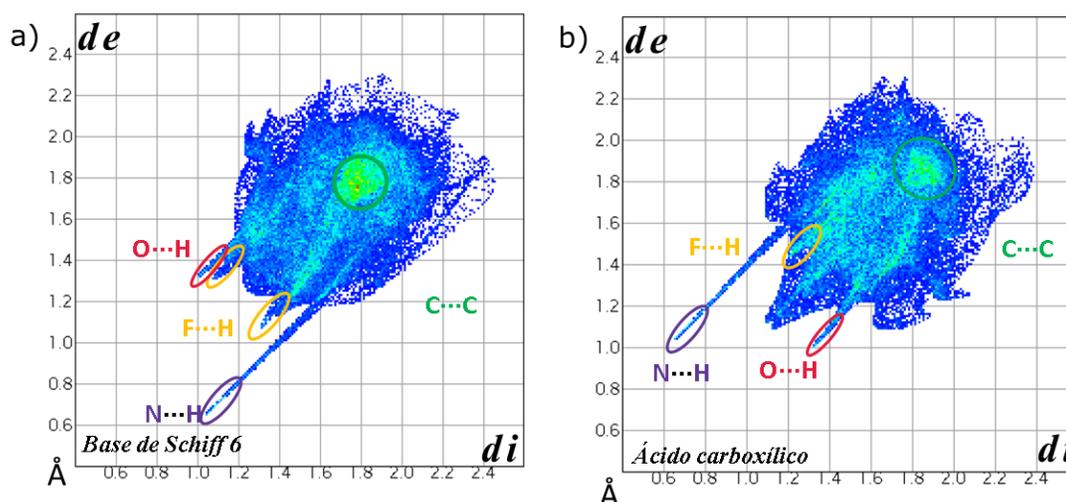
En **Figura 79** se presenta el *diagrama de huellas dactilares* de los tres cocristales los cuales muestran rasgos en común. Las huellas obtenidas para las bases de Schiff son simétricas a diferencia de las huellas obtenidas en los cocristales.

Se observa que si se superponen las *huellas digitales* que componen a cada cocrystal (base de Schiff y el ácido carboxílico) existe la simetría en la huella digital. Al identificar las interacciones de hidrógeno en el gráfico se visualiza la simetría mencionada.

Los contactos cortos con mayor frecuencia en las superficies de Hirshfeld mapeada con d_{norm} se observan con una mayor área roja, es la de menor distancia y ese contacto corresponde a $\text{N}\cdots\text{H}$. En todos los gráficos se muestra como un pico delgado y largo. Indica que es una interacción fuerte porque se encuentra alrededor de (d_i, d_e) $1.0\text{-}0.8 \text{ \AA}$.²¹

Los contactos de $\text{F}\cdots\text{H}$ son de mayor distancia y se encuentran alrededor de (d_i, d_e) $1.0\text{-}1.4 \text{ \AA}$.

Nuevamente se observa la interacción de $\text{C}\cdots\text{C}$, estas se encuentran alrededor de (d_i, d_e) 1.8 a 2.0 \AA , las cuales corresponden a interacciones $\pi\text{-}\pi$. Se dice que se encuentra mayor frecuencia de interacciones $\pi\text{-}\pi$ por el color en el gráfico que en ocasiones se ve un punto rojo (color cálido). Esto concuerda con las superficies mapeadas con *índices de forma* obtenidos.



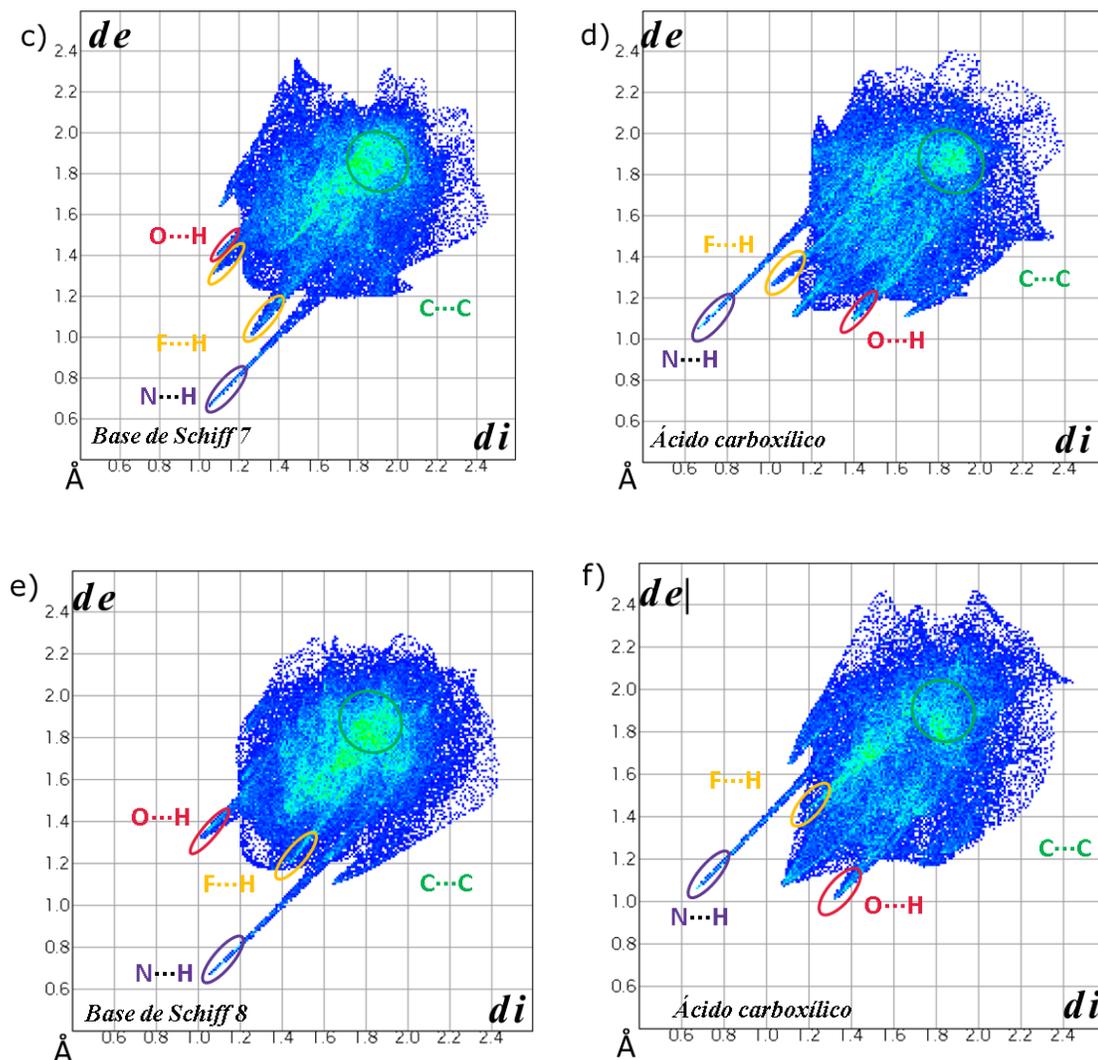


Figura 79. Huellas digitales: a, b) cocrystal 1, c, d) cocrystal 2 y e, f) cocrystal 3.

La **Figura 80** corresponde a los porcentajes de las contribuciones relativas en las moléculas que componen a los cocristales. En los tres cocristales se observan áreas asociadas con los contactos: F...H, N...H, C...H y C...C.

Las bases de Schiff que componen los cocristales tienen el mismo número de átomos de flúor pero diferente posición, los porcentajes de los contactos F...H en los cocristales es alrededor del 40%. Al observar este contacto sólo en las bases de Schiff es mayor para la base de Schiff **7** y menor en la base de Schiff **8**.

En los ácido carboxílico también se observan diferentes números de contactos de acuerdo al tipo de base de Schiff.

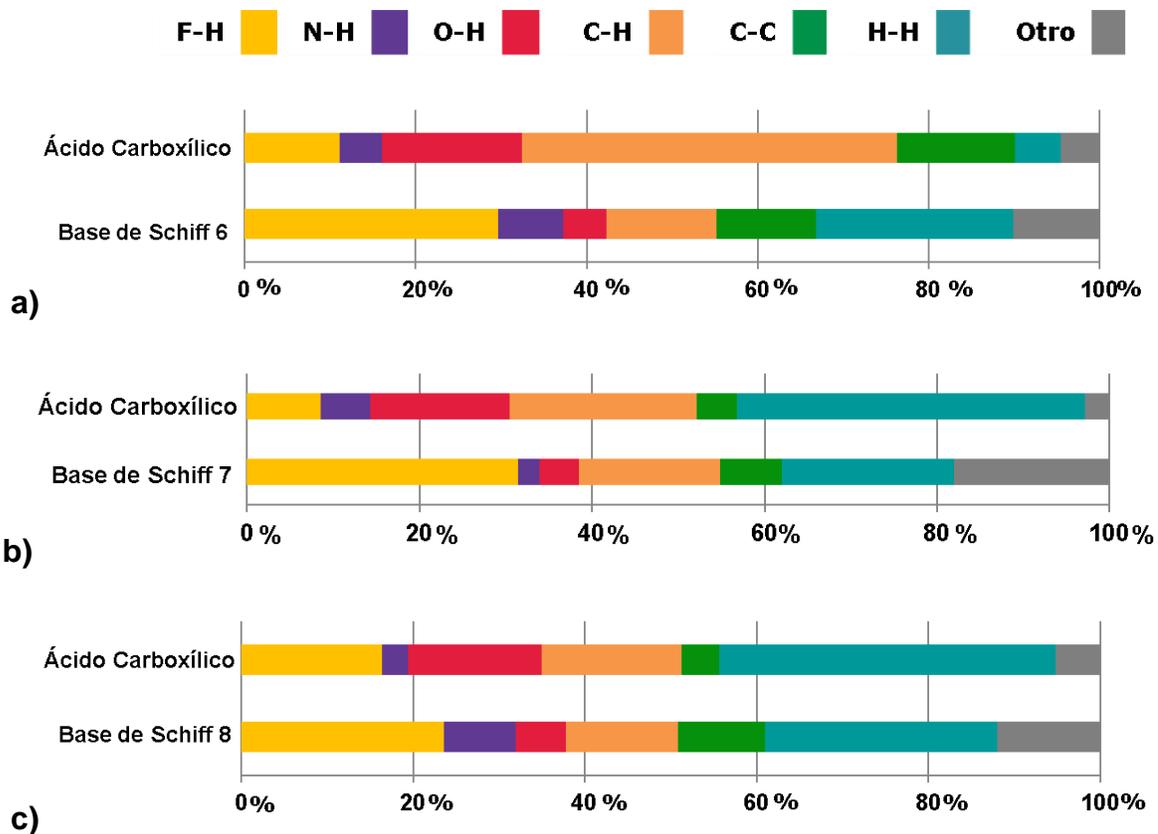


Figura 80. Porcentaje de las contribuciones relativas en la superficie de Hirshfeld para diversos contactos intermoleculares cercanos en la base de Schiff y el ácido carboxílico en los cocristales.

9.2.1.2. COCRISTAL REPORTADO

El cocrystal reportado en la literatura está compuesto de la base de Schiff **8** con el **ácido 4-(metilamino)benzoico**. Para realizar la observación de contactos cortos se realizaron las superficies de Hirshfeld para la base de Schiff y el ácido.

En la **Figura 81 a** está la imagen de la superficie de Hirshfeld que corresponde a la base de Schiff y en el inciso **b** las mismas moléculas del inciso a pero sin la superficie. Se logra ver dos moléculas del ácido carboxílico que interactúan con la base de Schiff.

La **Figura 81** en los incisos **c** y **e** está la superficie de Hirshfeld para el ácido carboxílico, se presentan dos superficies diferentes porque el ácido interactúa de manera diferente en la red cristalina. El ácido carboxílico 1 tiene contactos cortos con dos moléculas de la base de

Schiff y un ácido. Pero el ácido carboxílico nombrado 2 sólo tiene contactos cortos con otros ácidos carboxílicos.

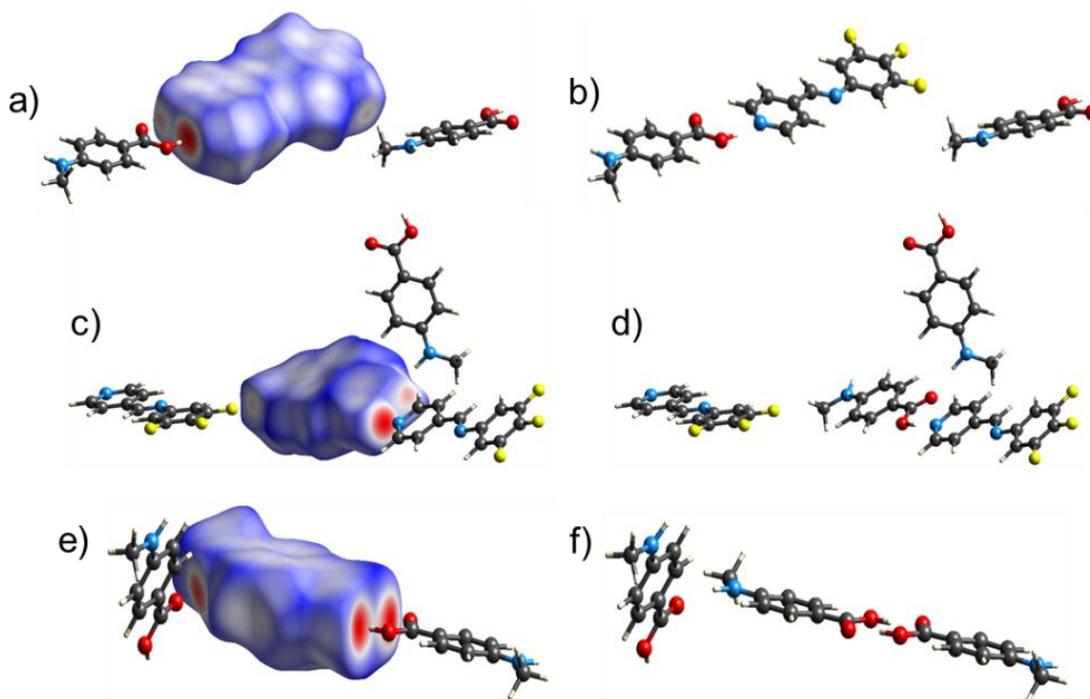


Figura 81. Superficies de Hirshfeld para el cocrystal reportado: a) superficies de Hirshfeld de la base de Schiff **6**, b) moléculas que interactúan con la base de Schiff **6**, c) superficie de Hirshfeld para el ácido 4-(metilamino)benzoico (ácido carboxílico 1), d) moléculas que interactúan mediante enlaces de hidrógeno para el ácido carboxílico denominado 1, e) superficies de Hirshfeld para el ácido 4-metilaminobenzoico (ácido carboxílico 2) y f) moléculas que interactúan con el ácido carboxílico denominado 2.

El cocrystal reportado en la literatura tiene tres tipos de interacciones aromáticas, las cuales se observaron con las superficies de Hirshfeld mapeadas con *índice de forma*. Todas las interacciones aromáticas son complementarias. En la **Figura 82 c** y **b** se presenta la interacción entre los ácidos carboxílicos. Los incisos **g** e **i** muestran dos de las interacciones aromáticas, una entre anillo arílico - piridínico de la base de Schiff y otra entre anillo piridínico – ácido carboxílico.

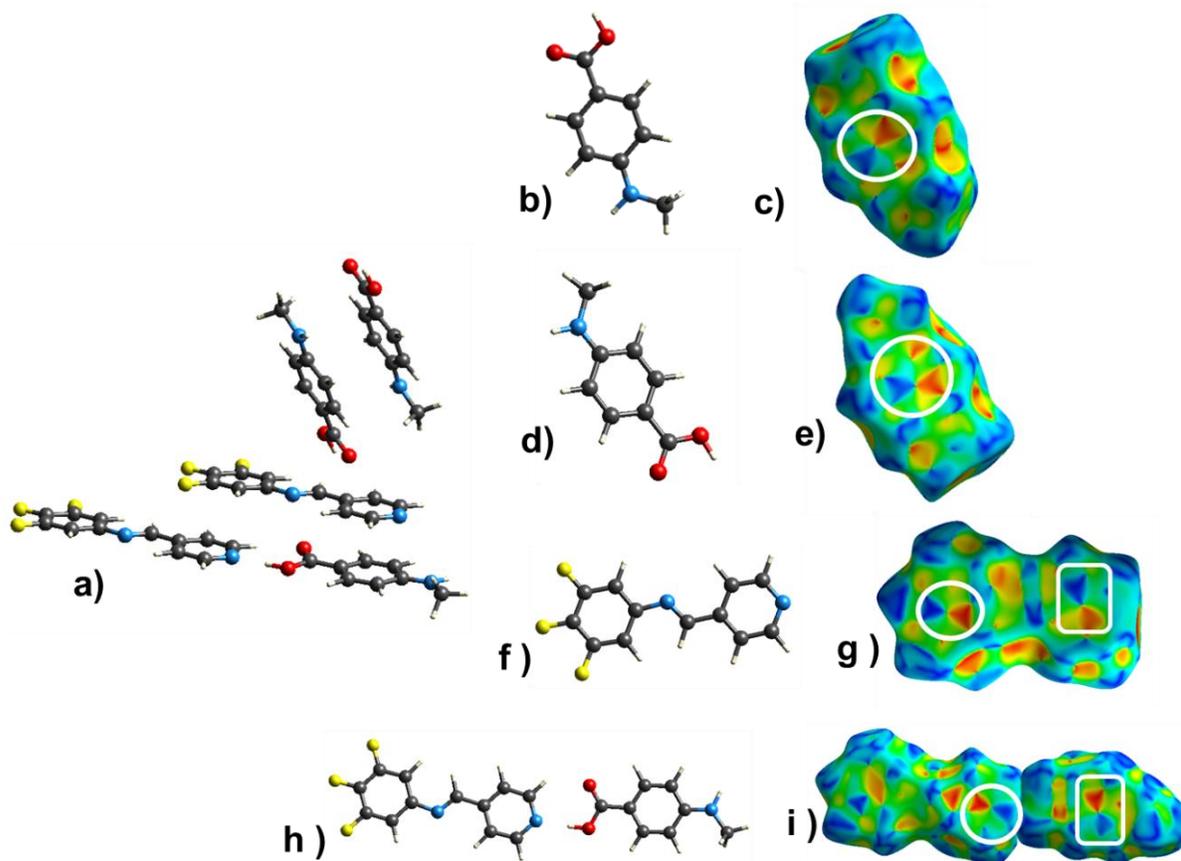


Figura 82. Superficies de Hirshfeld mapeada con Índices de forma para el cocrystal 2.

Se obtienen tres diferentes *huellas digitales* para la estructura del cocrystal reportado en la literatura. Se observa nuevamente la indicación de posibles interacciones π . El cocrystal reportado también tiene contactos cortos observados en forma de espiga que corresponden a $O\cdots H$ y $N\cdots H$ son las de menor distancia intermolecular.

En la **Figura 83 c** se muestra la huella digital para el ácido que sólo interactúa con otros ácidos, por eso es simétrico, tiene contactos cortos para $C\cdots O$ y no existe ningún contacto corto para $N\cdots H$.

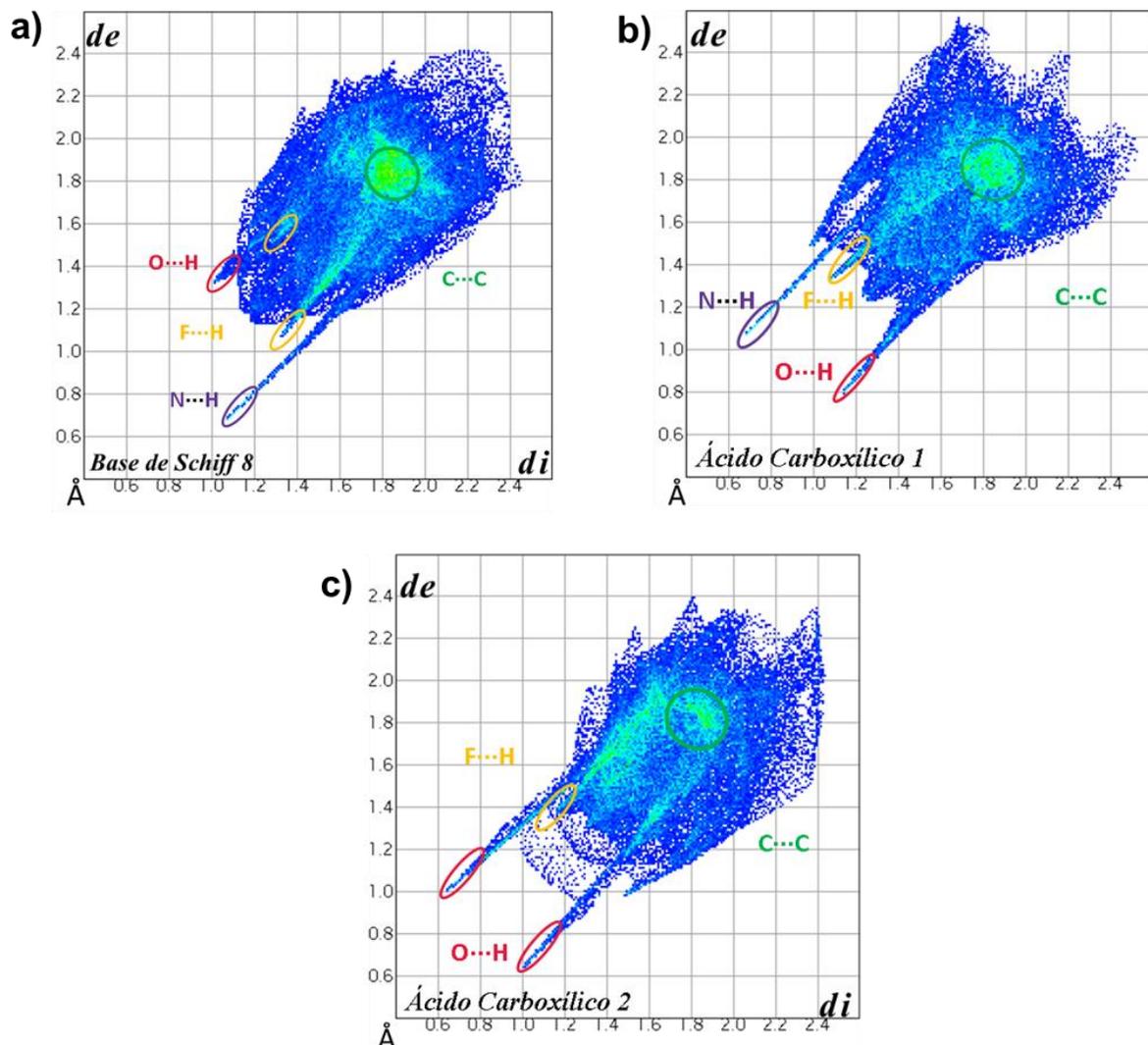


Figura 83. Huellas digitales del cocrystal: a) Base de Schiff **8**, d) ácido carboxílico **1** y c) ácido carboxílico **2**.

La **Figura 84** corresponde a los porcentajes de las contribuciones relativas en las moléculas que componen a los cocrystal. En los tres cocrystal se observan áreas asociadas con los contactos: F...H, N...H, O...H, C...H y C...C.

La base de Schiff **6** que compone al cocrystal tiene el mismo número de átomos de flúor que el de las bases de Schiff cristalizadas, presentando la base de Schiff un porcentaje mayor del 20% para los contactos de F...H, como el de los cocrystal descritos. Los contactos relacionados con el apilamiento π son más frecuentes para la base de Schiff y el ácido carboxílico asignado como 1.

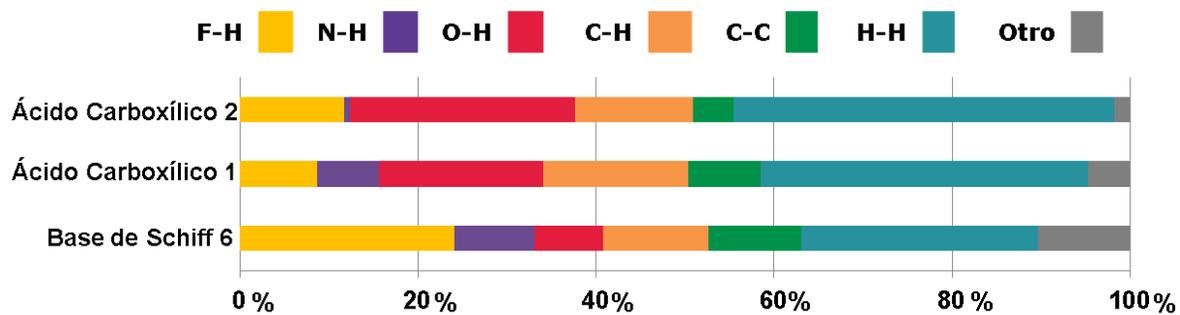


Figura 84. Porcentaje de las contribuciones relativas en la superficie de Hirshfeld para diversos contactos intermoleculares cercanos en la base de Schiff y el ácido carboxílico en los cocristales.

10. CONCLUSIONES

Para las bases de Schiff:

- Las redes cristalinas de las bases de Schiff se ensamblan principalmente a través de apilamiento π y de enlaces de hidrógeno. La base de Schiff al tener mayor número de sustituyentes de átomos de flúor tiene un mayor número de contactos del tipo C-H...F y las interacciones aromáticas también son más frecuentes.

Para los cocristales:

- Las redes cristalinas de los cocristales 1 y 3 se ensamblan por enlaces de hidrógeno y por interacciones aromáticas cara-cara desplazada. El cocrystal 2 además de tener estas dos interacciones también tiene interacciones aromáticas vértice-cara.
- En los tres cocristales se forma un sintón supramolecular mediante enlaces de hidrógeno, señalado en la **Figura 85**.

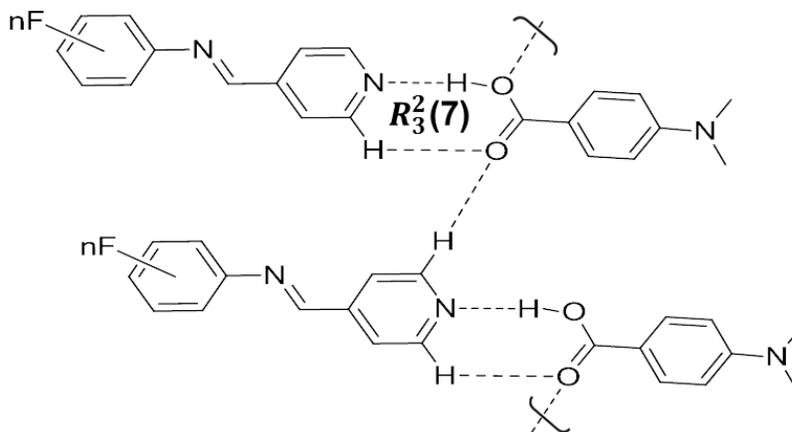


Figura 85. Sintón supramolecular.

- La síntesis de cocristales está favorecida en los ácidos benzoicos que tienen grupos electrodonadores.

11. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ö. Almarsson and M. J. Zaworotko, "Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?," *Chem. Commun*, 2004.
- [2] A. D. Bond, "What is a co-crystal?," *CrystEngComm*, 2007.
- [3] G. R. Desiraju, J. J. Vittal, and A. Ramanan, *Crystal engineering: a textbook*. 2011.
- [4] M. Hernández, Competencia entre los enlaces de hidrógeno e interacciones π - π en la organización de cristales y cocrystalos de derivados fluorados en la (4-piridilmetileno)-anilina., UNAM, 2017.
- [5] J. W. Atwood, J. L., Steed, *Encyclopedia of supramolecular chemistry*, Taylor & Francis Group, 2004.
- [6] J. W. Steed, D. R. Turner, and K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley. 2007.
- [7] T. Ariga, K. , Kunitake, *Supramolecular Chemistry – Fundamentals and Applications*, Springer, 2006.
- [8] D. B. Varshey, J. R. G. Sander, T. Fri, and L. R. Macgillivray, *Supramolecular Interactions* , John Wiley, 2012.
- [9] J. W. Steed and J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry.*, John Wiley, 2009.
- [10] M. C. Etter, J. C. MacDonald, and J. Bernstein, "Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals," *Acta Crystallogr. Sect. B*, 1990.
- [11] K. Molcanov *et al.*, "A polar/pi model of interactions explains face-to-face stacked quinoid rings: A case study of the crystal of potassium hydrogen chloranilate dihydrate," *CrystEngComm*, 2015.
- [12] C. Janiak, A critical account on π - π stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands †, *Dalton Trans.*, 2000.
- [13] N. Shan, M. Zaworotko, Polymorphic crystal forms and cocrystals in drug delivery

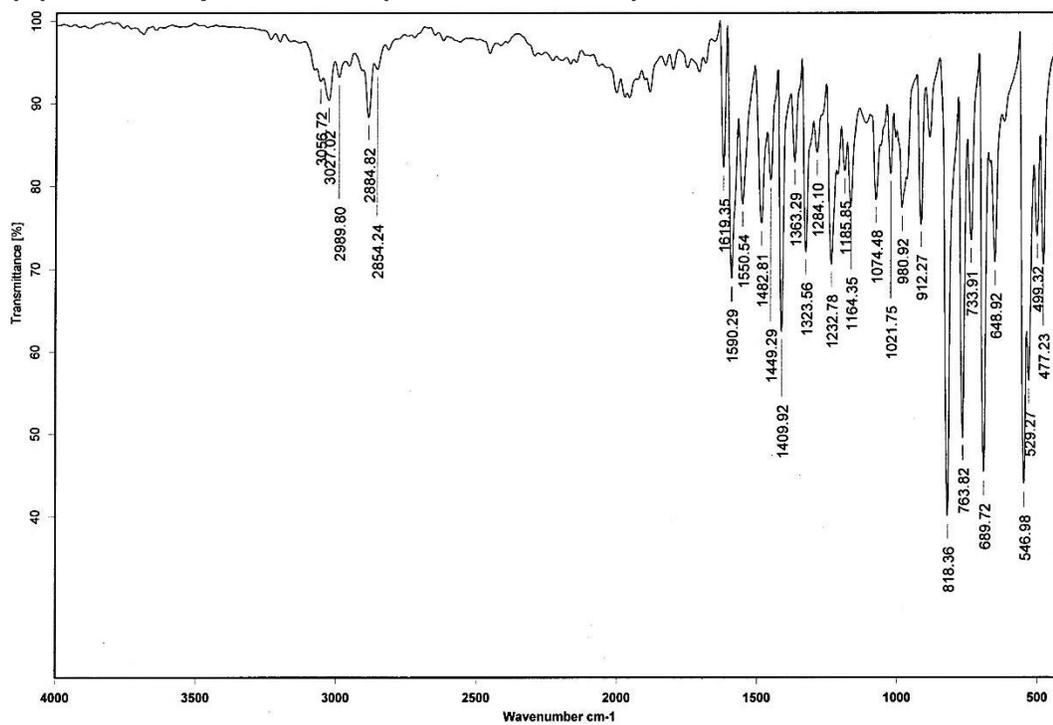
-
- (crystal engineering), John Wiley, 2010.
- [14] J. Jampilek and J. Dohnal, Investigation of Carbohydrates and Their Derivatives as Crystallization Modifiers, *Carbohydrates - Compr. Stud. Glycobiol. Glycotechnol.*, 2012.
- [15] V. K. Nanjwade, F. V Manvi, S. A. M, K. Basavaraj, M. M. Maste, and S. A. M, New Trends in the Co-crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2011.
- [16] N. Qiao, M. Li, W. Schlindwein, N. Malek, A. Davies, and G. Trappitt, "Pharmaceutical cocrystals : An overview," *Int. J. Pharm.*, 2011.
- [17] M. Saucedo, O. Zuñiga, and D. Ortigón, "Los cocristales farmacéuticos: conceptos generales," *An. Real Acad. Farm.*, 2014.
- [18] H. A. Hassan Refat, A. Alhalaweh, and S. P. Velaga, Solid-state vibrational spectroscopic investigation of cocrystals and salt of indomethacin, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2013.
- [19] A. A. Bunaciu, E. gabriela Udriștioiu, and H. Y. Aboul-Enein, "X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications," *Crit. Rev. Anal. Chem.*, 2015.
- [20] W. Massa, *Crystal Structure Determination*, Springer, 2004.
- [21] M. A. Spackman and J. J. McKinnon, "Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals," *Crystengcomm*, 2002.
- [22] M. A. Spackman, "Molecules in crystals, The Royal Swedish Academy of Sciences, 2013.
- [23] F. L. Hirshfeld, "Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities," *Theor. Chim. Acta*, 1977.
- [24] M. A. Spackman and D. Jayatilaka, "Hirshfeld surface analysis," *CrystEngComm*, 2009.
- [25] J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, and M. A. Spackman, "Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces," *Chem. Commun.*, 2007.

-
- [26] R. León Zárate, "Estudio de la formación de cristales multicomponentes con complejos metálicos derivados de tiosemicarbazonas," UNAM, 2015.
- [27] C. M. Da Silva *et al.*, "Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities," *J. Adv. Res*, 2011.
- [28] T. T. Tidwell, "Hugo (Ugo) Schiff, Schiff bases, and a century of ??-lactam synthesis," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2008.
- [29] F. A. Carey, *Química orgánica*, Mc Graw Hill, 6a ed. 2006.
- [30] J. McMurry, *Química orgánica*, CENGAGE learning, 8a ed., 2012.
- [31] M. Mantina, A. C. Chamberlin, R. Valero, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, "Consistent van der Waals Radii for the Whole Main Group," *J. Phys. Chem. A*, vol. 113, 2009.
- [32] A. Gavezzotti and L. Lo 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," *Cryst. Growth Des.*, 2016.
- [33] E. Pretsch, P. Bühlmann, and M. Badertscher, *Structure Determination of Organic Compounds*, Springer. 2009.
- [34] A. Bondi, *Van der Waals Volumes and Radii*, *J. Phys. Chem.*, 1964.

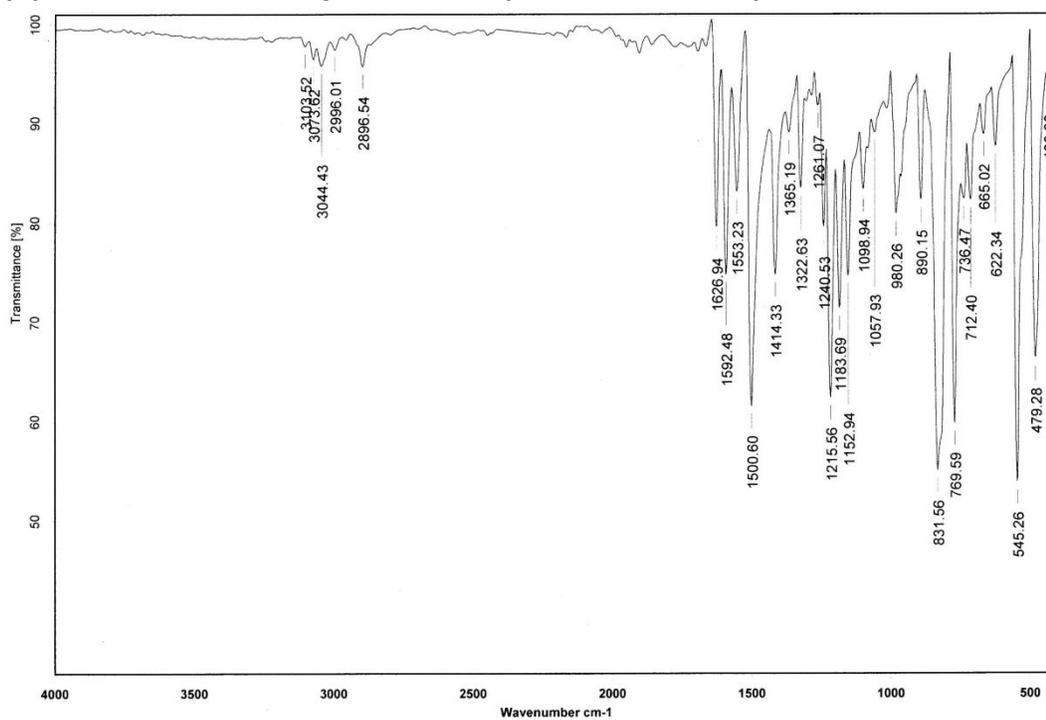
12. APÉNDICE

A. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

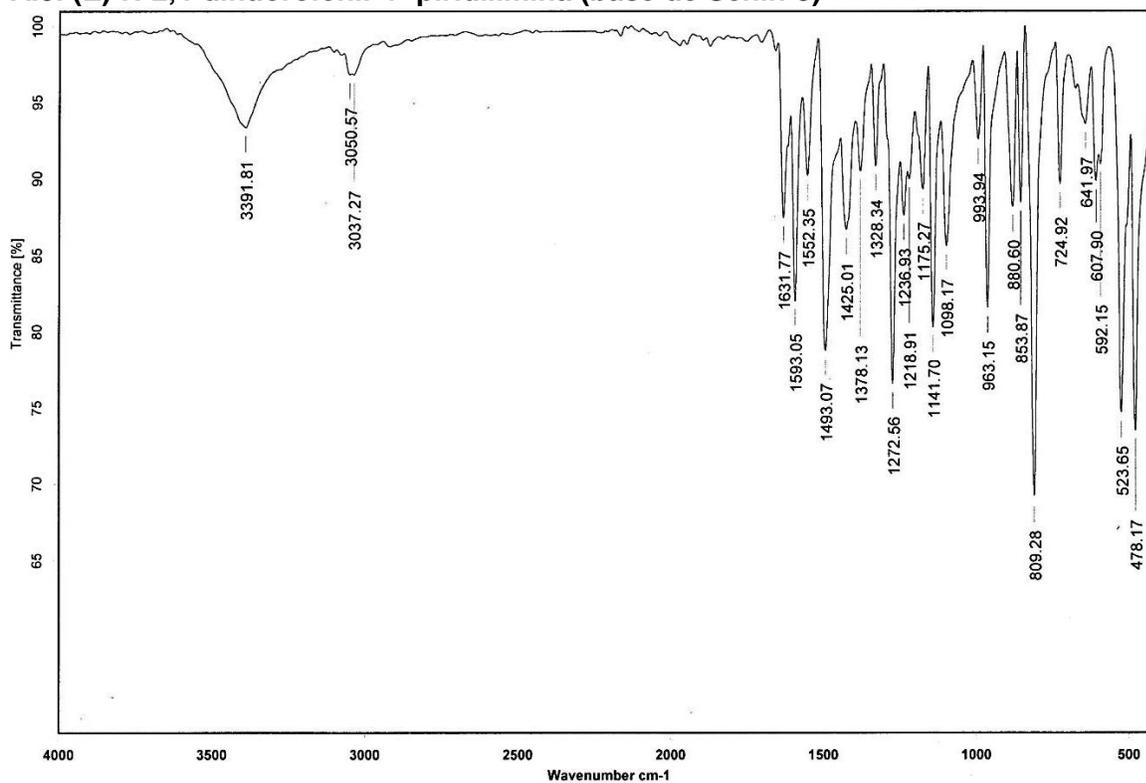
A.1. (E)-N-fenil-4'piridilimina (base de Schiff 1)



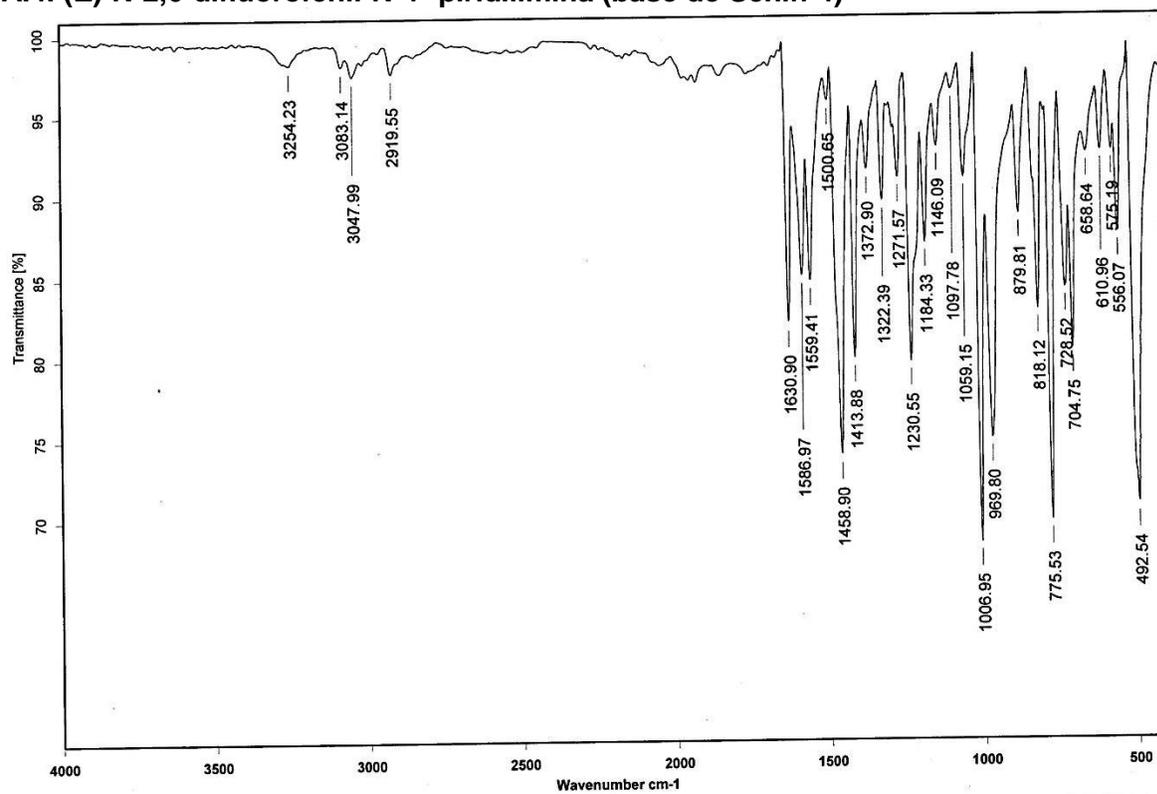
A.2. (E)-N-4-fluorofenil-4'piridilimina (base de Schiff 2)



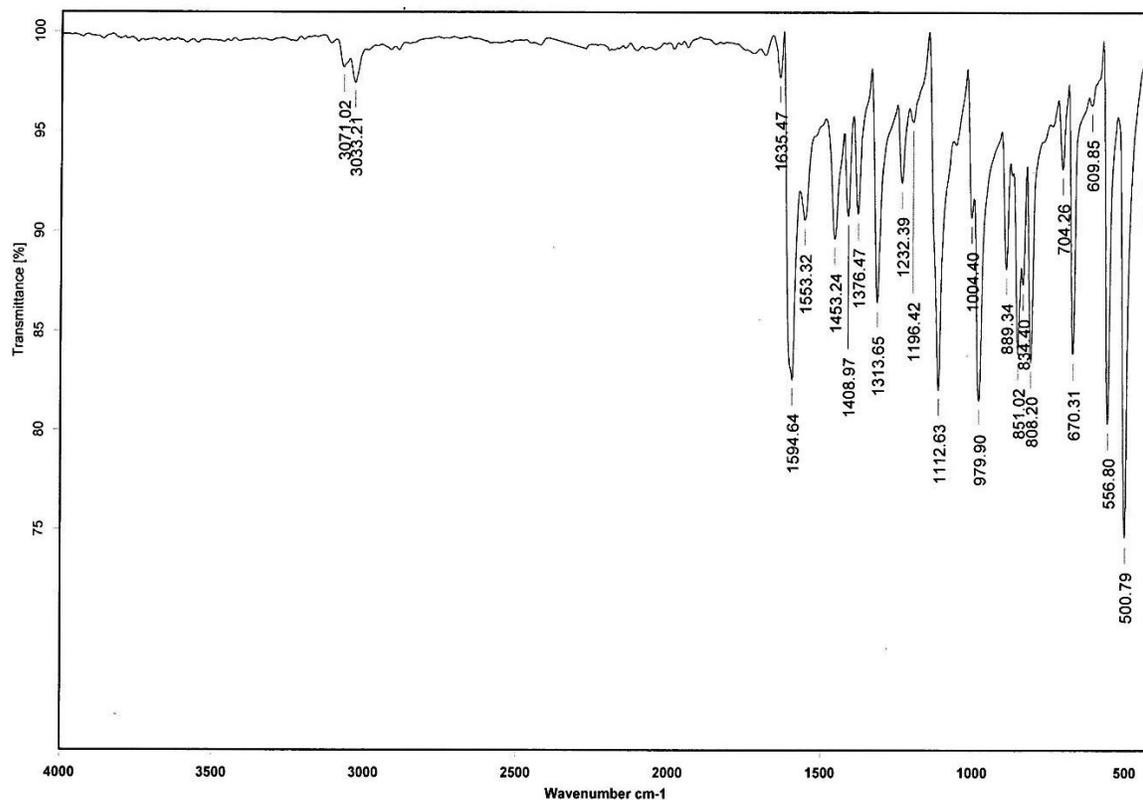
A.3. (E)-N-2,4-difluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 3)



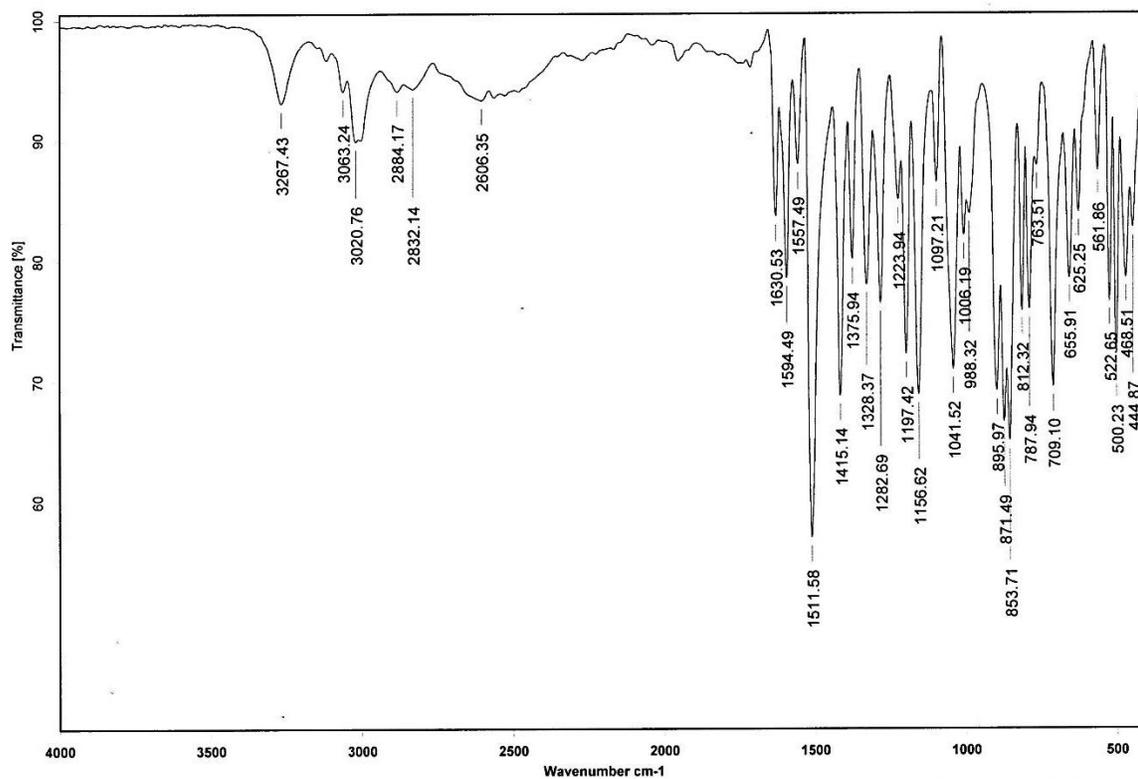
A.4. (E)-N-2,6-difluorofenil-N-4'-piridilimina (base de Schiff 4)

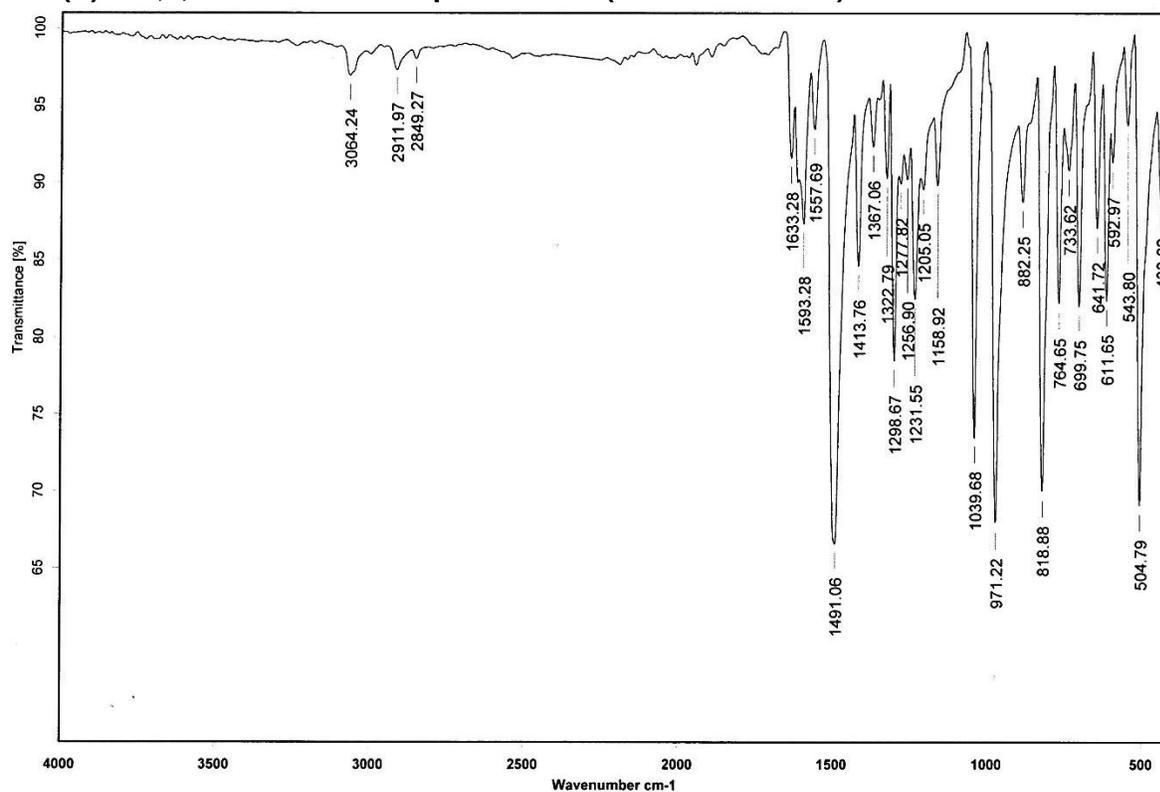
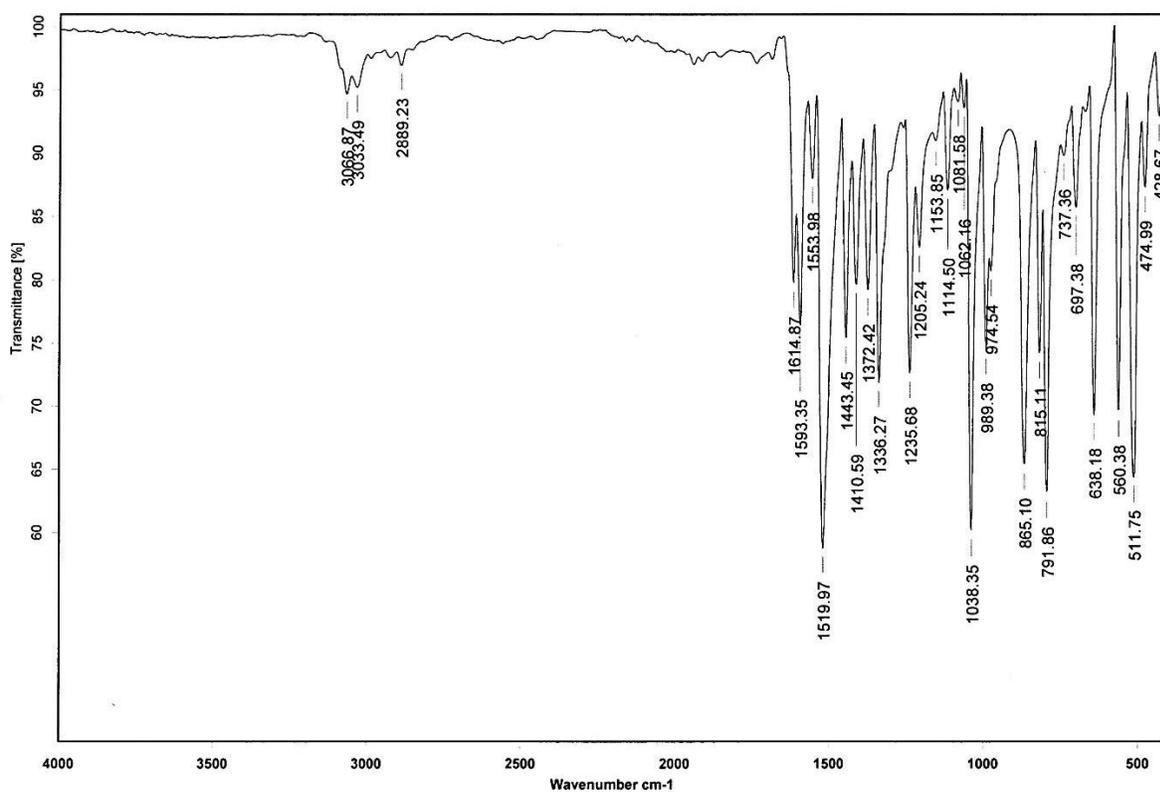


A.5. (E)-N-3,5-difluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 5)

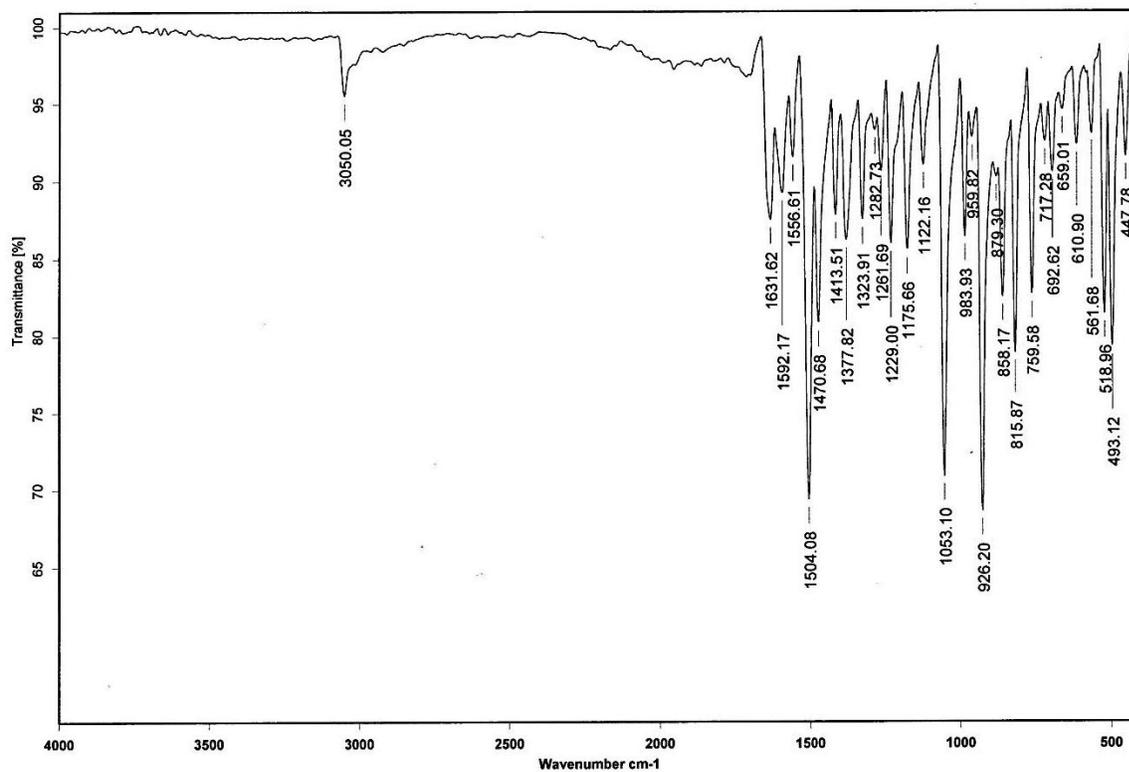


A.6. (E)-N-2,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 6)

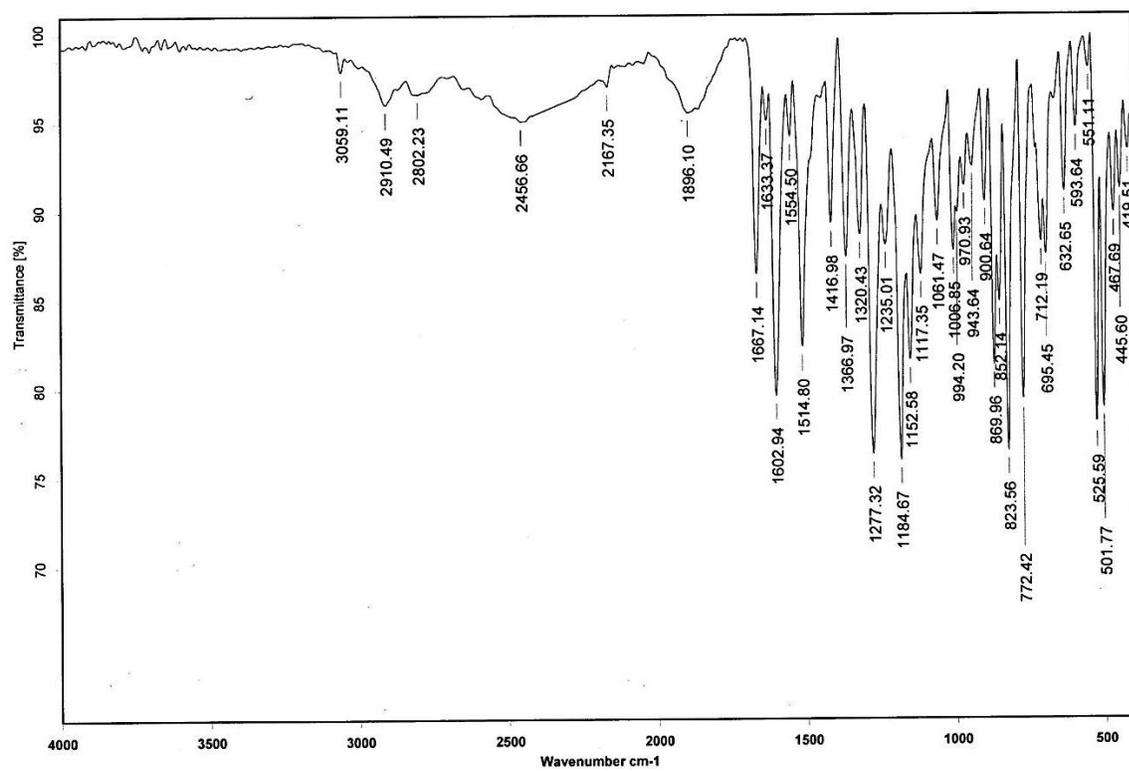


A.7. (*E*)-N-2,3,4-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 7)A.8. (*E*)-3,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 8)

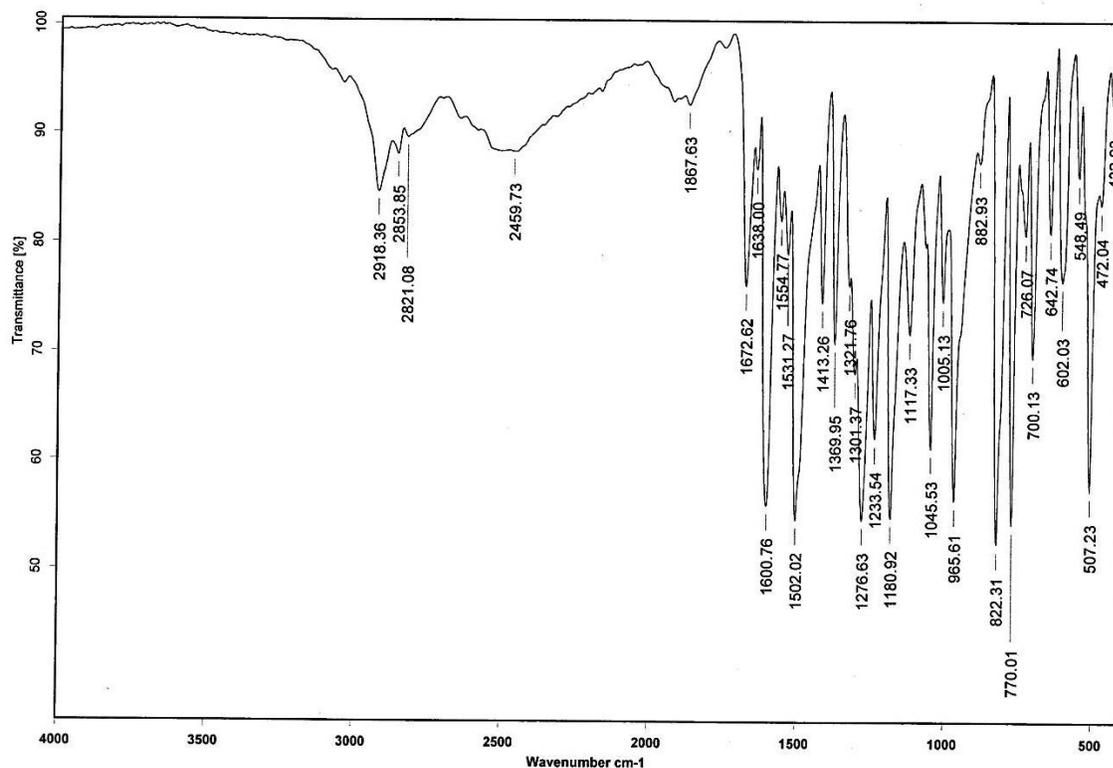
A.9. (E)-N-2,3,4,6-tetrafluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 9)



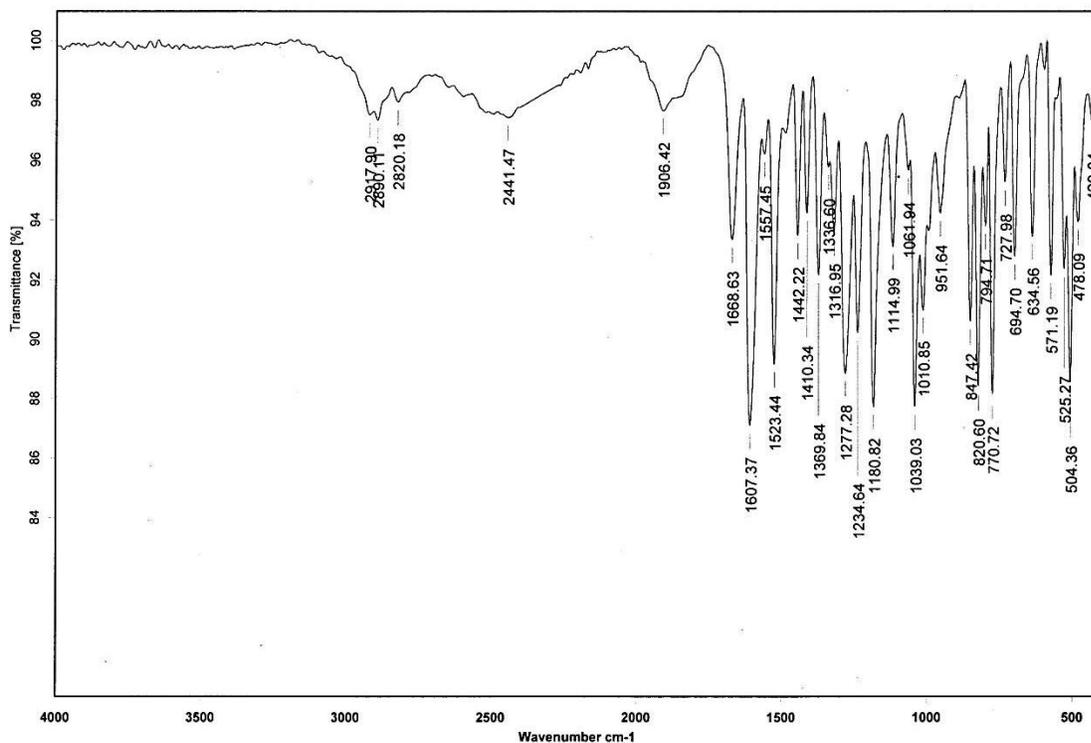
A.10. Cocrystal 1

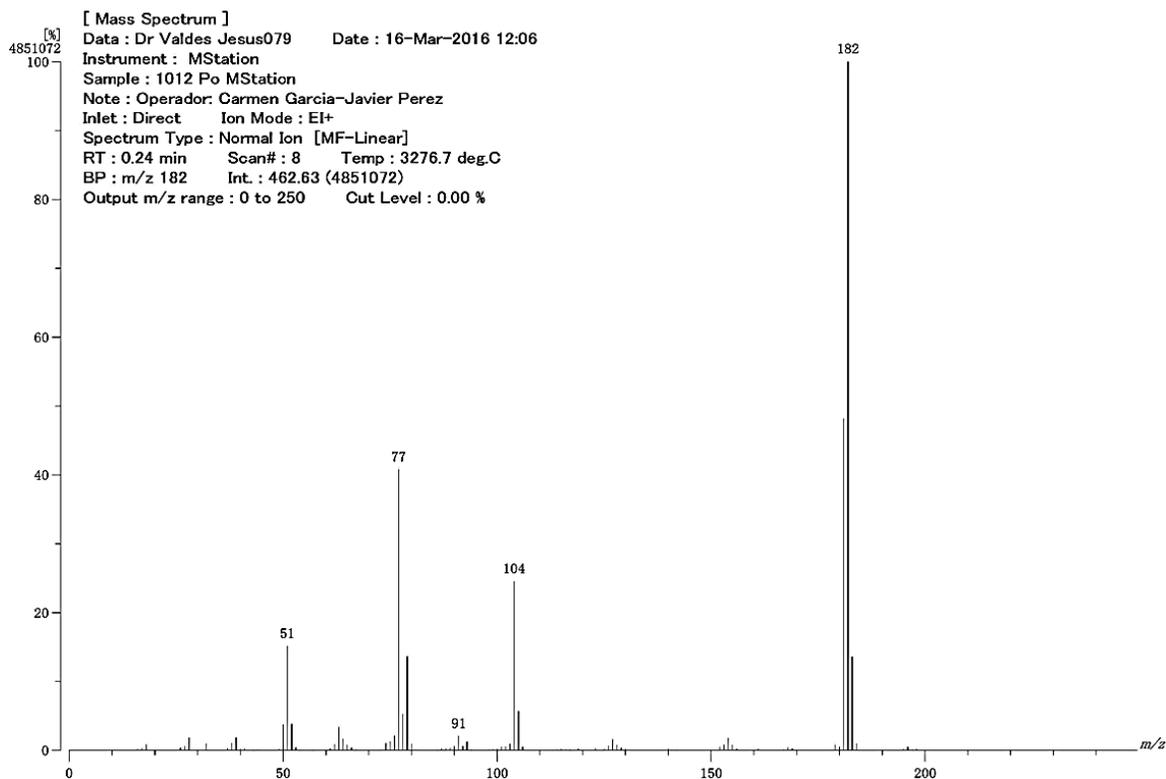
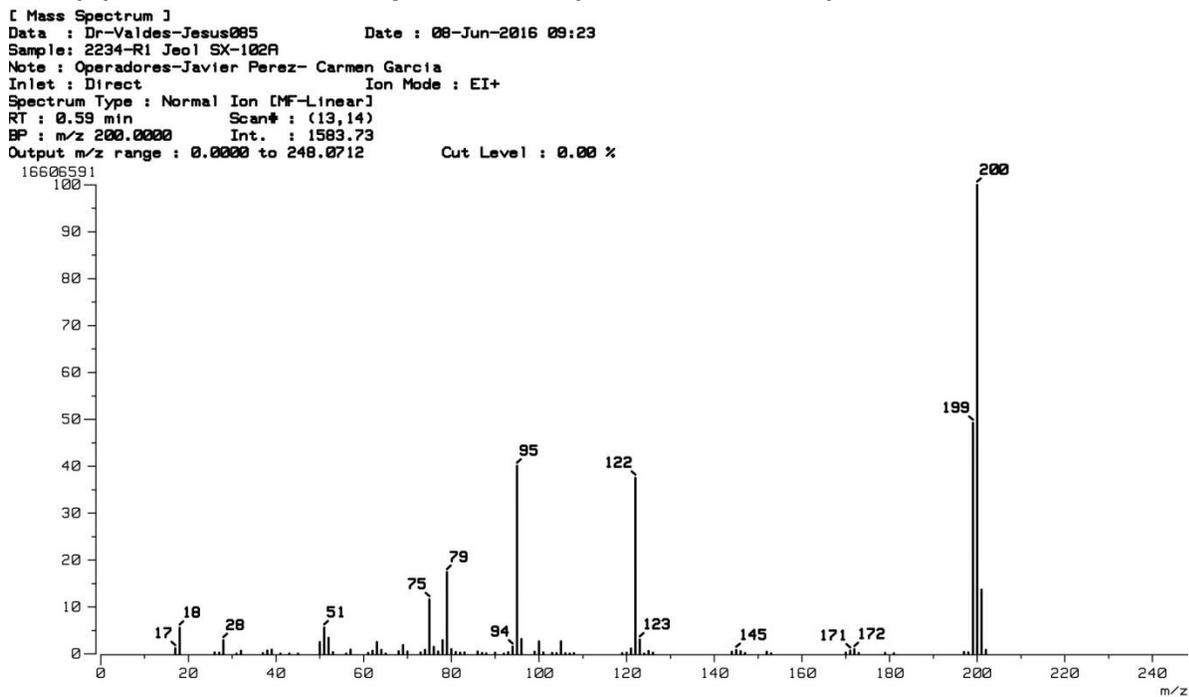


A.11. Cocrystal 2



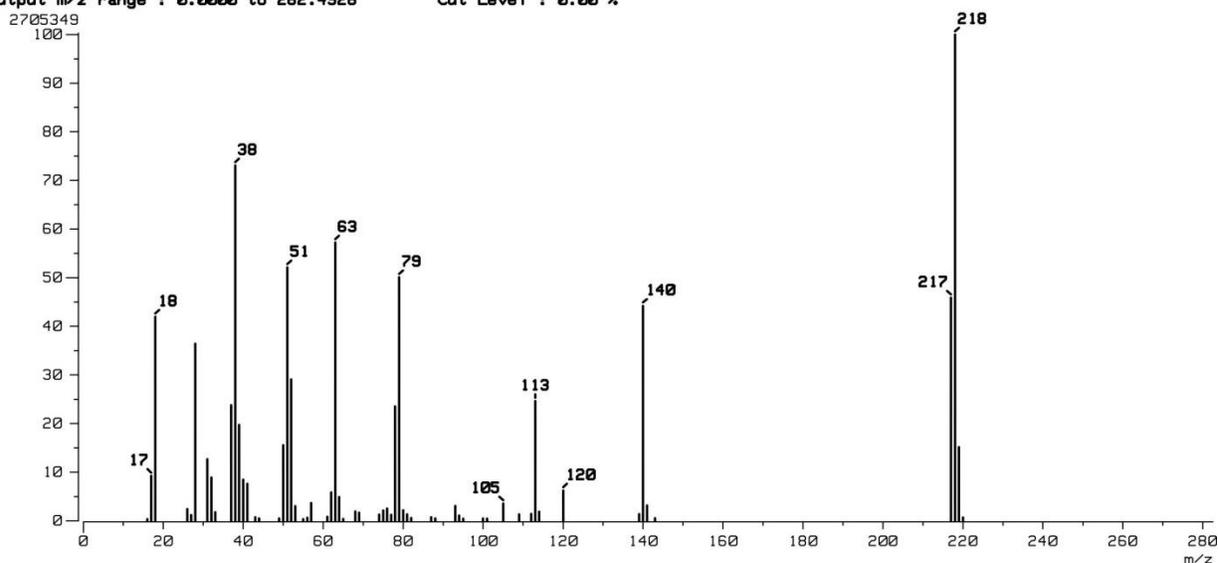
A.12. Cocrystal 3



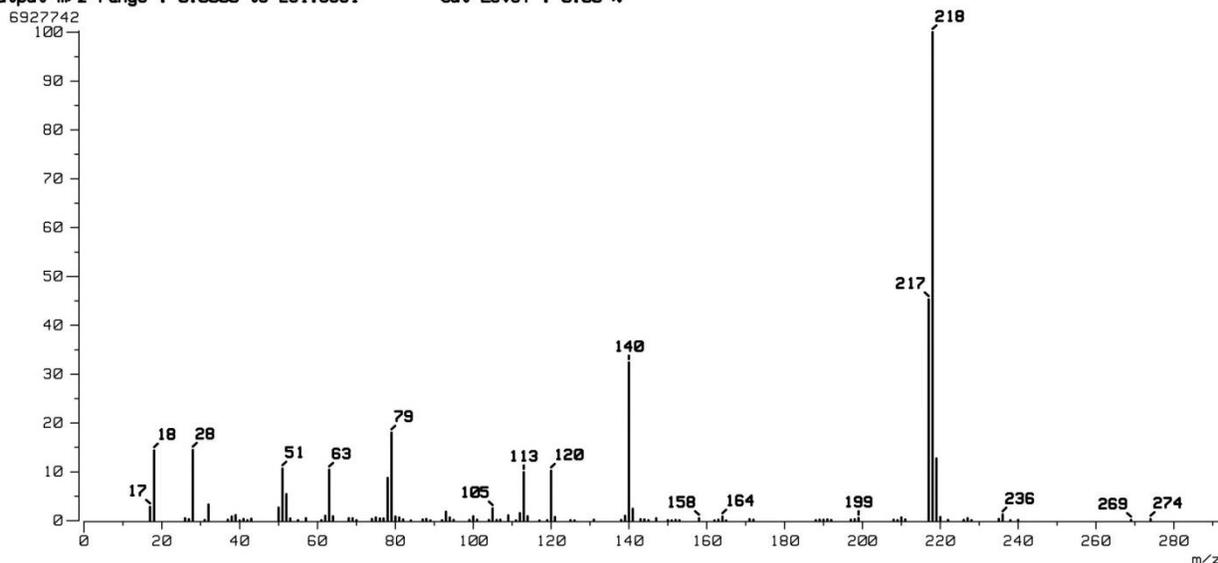
B. ESPECTROMETRÍA DE MASAS**Baja resolución****B.1. (E)-N-fenil-4'-piridilimina (base de Schiff 1)****B.2. (E)-N-4-fluorofenil-4'-piridilimina (Base de Schiff 2)**

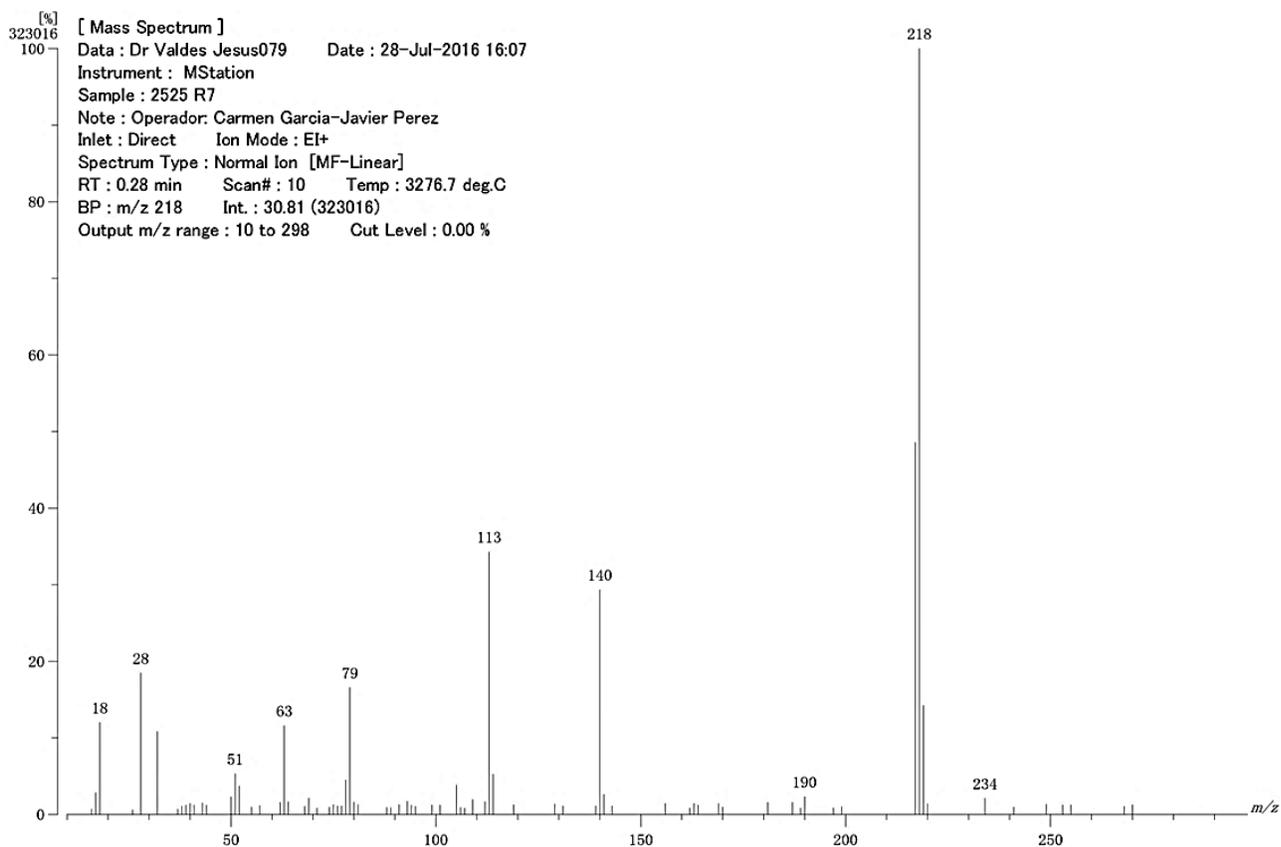
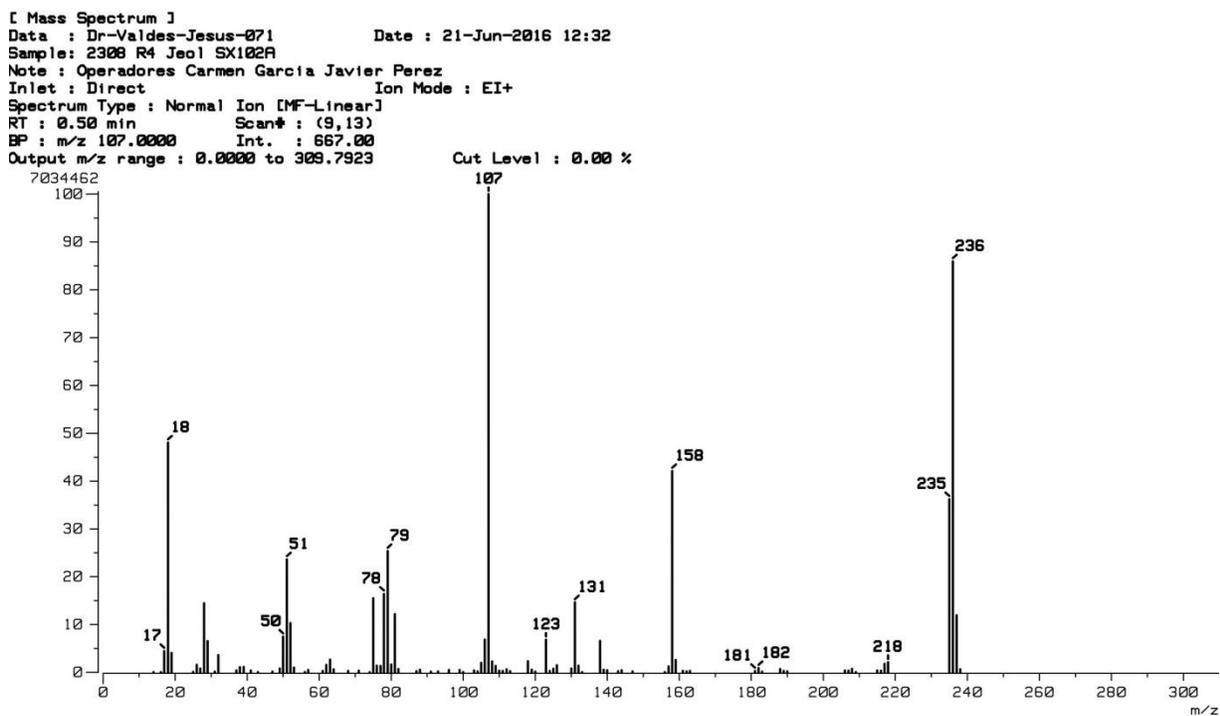
B.3. (E)-N-2,4-difluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 3)

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Valdes-Jesus-068 Date : 21-Jun-2016 12:24
Sample: 2249 R2 Jeol SX102R
Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.35 min Scan# : (8,9)
BP : m/z 218.0000 Int. : 257.26
Output m/z range : 0.0000 to 282.4926 Cut Level : 0.00 %

**B.4. (E)-N-2,6-difluorofenil-N-4'-piridilimina (base de Schiff 4)**

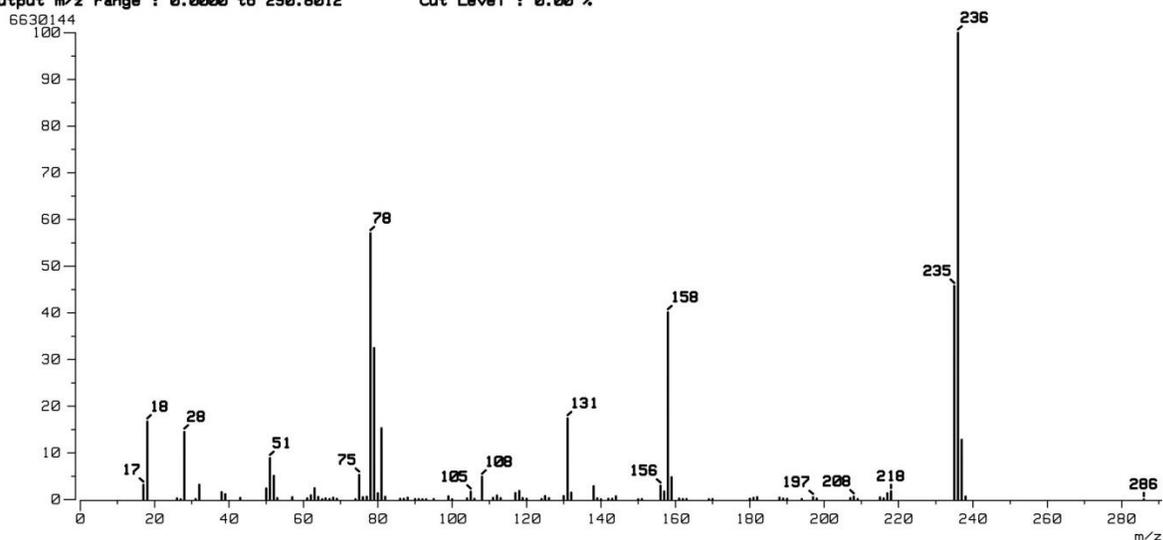
[Mass Spectrum]
Data : Dr-Valdes-Jesus-070 Date : 21-Jun-2016 12:30
Sample: 2262 R3 Jeol SX102R
Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.40 min Scan# : (8,11)
BP : m/z 218.0000 Int. : 658.78
Output m/z range : 0.0000 to 291.9881 Cut Level : 0.00 %



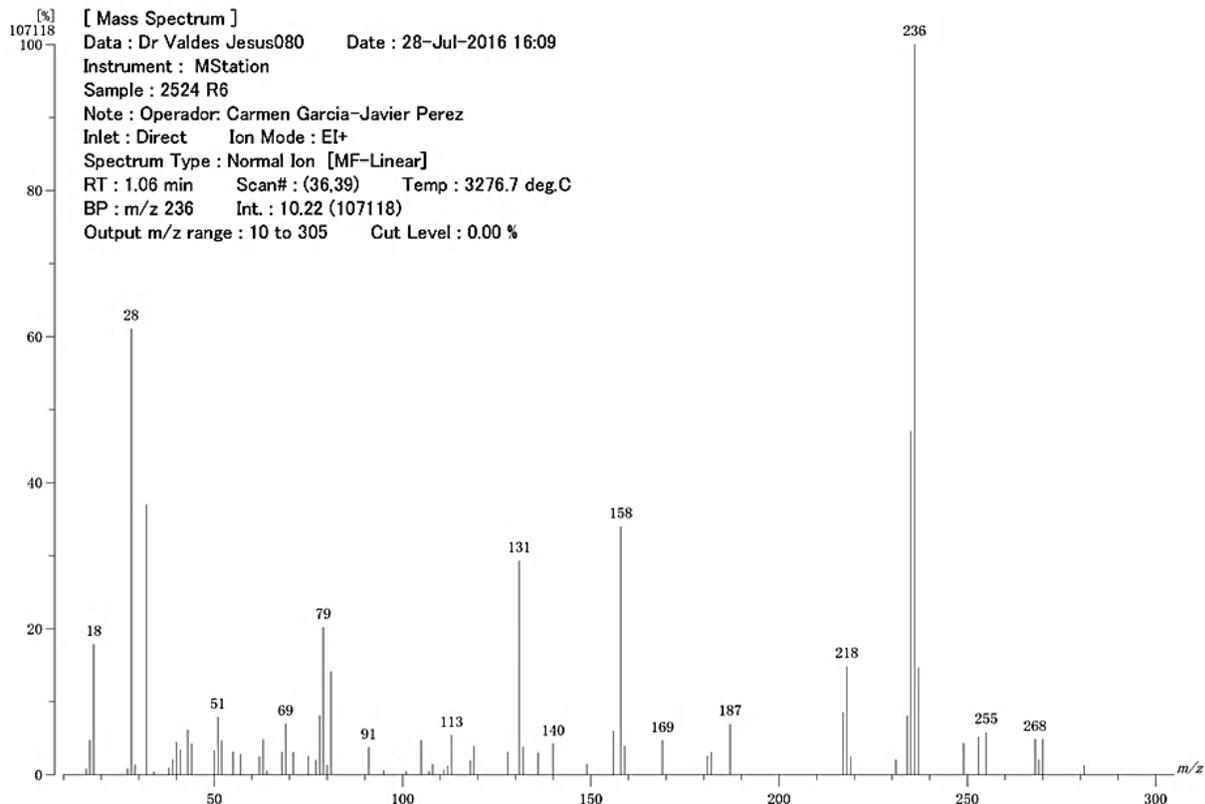
B.5. (E)-N-3,5-difluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 5)**B.6. (E)-N-2,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 6)**

B.7. (E)-N-2,3,4-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 7)

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Valdes-Jesus-069 Date : 21-Jun-2016 12:27
Sample: 2250 R5 Jeol SX102F
Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.45 min Scan# : (8,12)
BP : m/z 236.0000 Int. : 632.30
Output m/z range : 0.0000 to 290.8012 Cut Level : 0.00 %

**B.8. (E)-3,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 8)**

[Mass Spectrum]
Data : Dr Valdes Jesus080 Date : 28-Jul-2016 16:09
Instrument : MStation
Sample : 2524 R6
Note : Operador: Carmen Garcia-Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.06 min Scan# : (36,39) Temp : 3276.7 deg.C
BP : m/z 236 Int. : 10.22 (107118)
Output m/z range : 10 to 305 Cut Level : 0.00 %



B.11. (E)-N-4-fluorofenil-4'-piridilimina (Base de Schiff 2)

Data : Dr Valdes Jesus054 Date : 22-Aug-2016 11:02
 Instrument : MStation
 Sample : 3000 R1
 Note : Operator:Carmen Garcia-Javier Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 RT : 2.43 min Scan# : 20
 Elements : C 12/0, H 10/0, F 1/0, N 2/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 50mmu if m/z > 50
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0

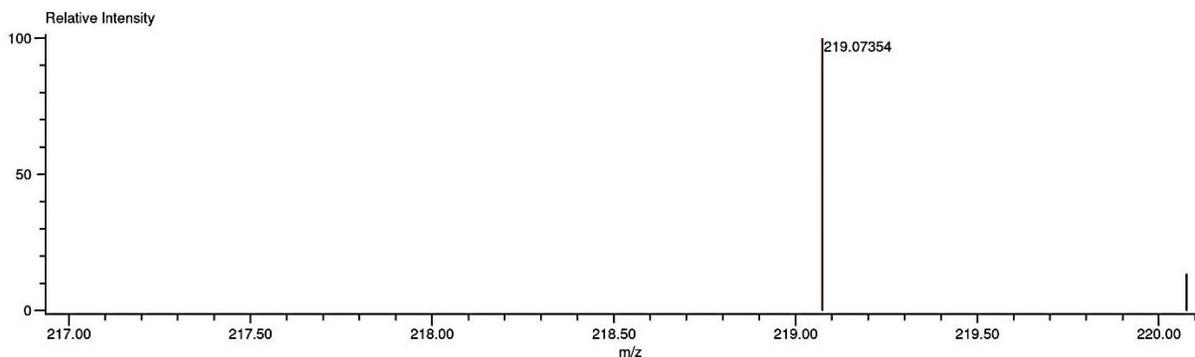
Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	F	N
200.0754	100.00	200.0750	+2.1 / +0.4	9.0	12	9	1	2

B.12. (E)-N-2,4-difluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 3)

Data:3566 R2
 Sample Name:Dr Valdes Jesus/ Operadores: Carmen Garcia-Javier Perez
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%]];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0....

Acquired:10/4/2016 10:44:00 AM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal PEG 600
 Created:10/6/2016 4:43:29 PM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu) Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)
 Element:¹²C:0 .. 30, ¹H:0 .. 60, ¹⁹F:0 .. 2, ¹⁴N:0 .. 2



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
219.07354	148121.88	219.07338	0.16	0.72	¹² C ₁₂ ¹ H ₉ ¹⁹ F ₂ ¹⁴ N ₂	8.5

B.13. (E)-N-2,6-difluorofenil-N-4'-piridilimina (base de Schiff 4)

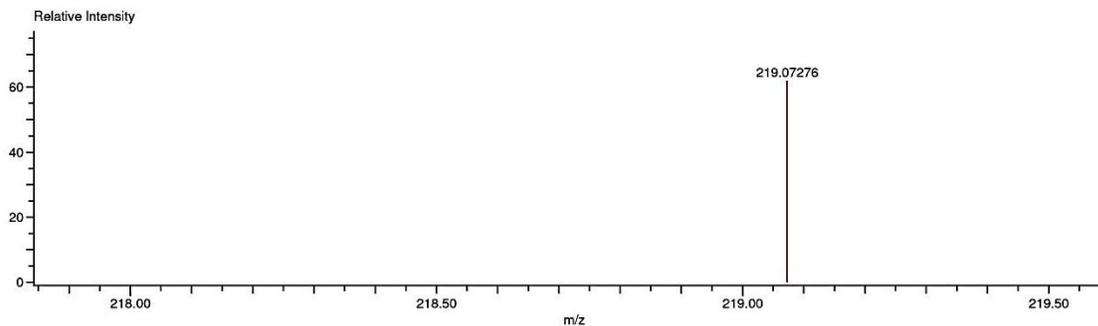
Data : Dr Jesus Valdes M Date : 24-Aug-2016 13:48
 Instrument : MStation
 Sample : -3056 R3
 Note : -Luis Velasco
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 3.76 min Scan# : (26,41)
 Elements : C 24/0, H 49/0, F 3/0, N 3/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 23.0

Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	F	N
219.0737	100.00	219.0734	+1.5 / +0.3	8.5	12	9	2	2

B.14. (E)-N-3,5-difluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 5)

Data:3596 R7
 Sample Name:Dr. Valdes Jesus/Operador:Carmen Garcia-Javier Perez
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0...
 Acquired:10/10/2016 10:18:04 AM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal PEG 600
 Created:10/11/2016 10:27:44 AM
 Created by:

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 12, ¹H:0 .. 60, ¹⁹F:0 .. 3, ¹⁴N:0 .. 2
 Tolerance:3.00(mmu)
 Unsaturation Number:0.0 .. 25.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
219.07276	667252.50	219.07338	-0.62	-2.85	¹² C ₁₂ ¹ H ₈ ¹⁹ F ₂ ¹⁴ N ₂	8.5

B.15. (E)-N-2,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 6)

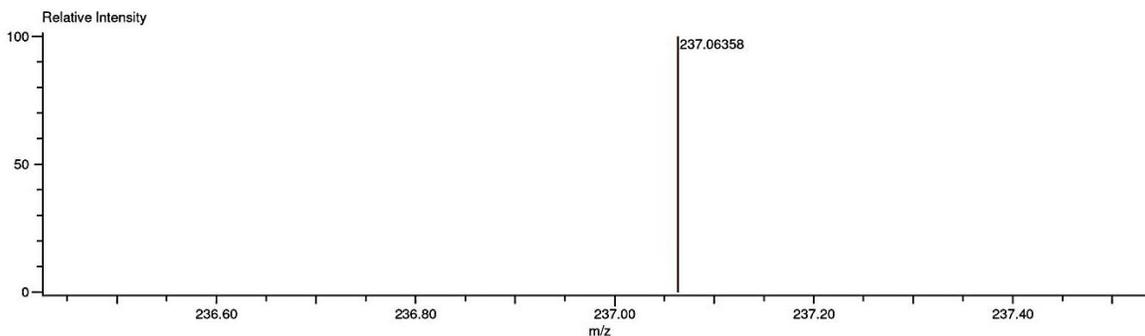
Data : Dr Jesus Valdes M003 Date : 24-Aug-2016 14:34
 Instrument : MStation
 Sample : -3055 R4
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 9.02 min Scan# : (61,84)
 Elements : C 24/0, H 49/0, F 4/0, N 3/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 23.0

Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	F	N
237.0645	100.00	237.0640	+2.3 / +0.5	8.5	12	8	3	2

B.16. (E)-N-2,3,4-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 7)

Data:3595 R5
 Sample Name:Dr. Valdes Jesus/Operador:Carmen Garcia-Javier Perez
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0...
 Acquired:10/10/2016 10:15:48 AM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal PEG 600
 Created:10/11/2016 10:23:03 AM
 Created by:

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 12, ¹H:0 .. 60, ¹⁹F:0 .. 3, ¹⁴N:0 .. 2
 Tolerance:3.00(mmu)
 Unsaturation Number:0.0 .. 25.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
237.06358	118327.33	237.06396	-0.38	-1.61	¹² C ₁₂ ¹ H ₈ ¹⁹ F ₃ ¹⁴ N ₂	8.5

B.17. (E)-3,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 8)

Data:3567 R6

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

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0....

Acquired:10/4/2016 10:46:45 AM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

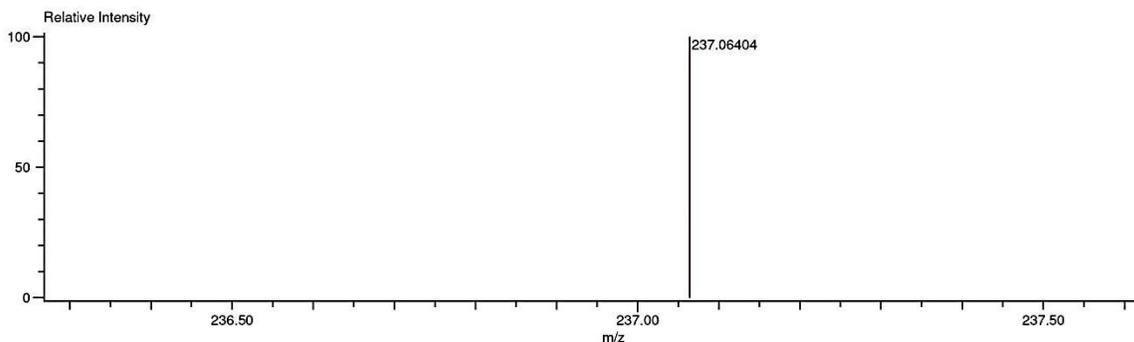
Created:10/6/2016 4:46:42 PM

Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 30, ¹H:0 .. 60, ¹⁹F:0 .. 3, ¹⁴N:0 .. 2

Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
237.06404	30441.25	237.06396	0.08	0.35	¹² C ₁₂ ¹ H ₈ ¹⁹ F ₃ ¹⁴ N ₂	8.5

B.18. (E)-N-2,3,4,6-tetrafluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 9)

Data:1546 P8B

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

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[10.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

Acquired:5/11/2016 11:54:56 AM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

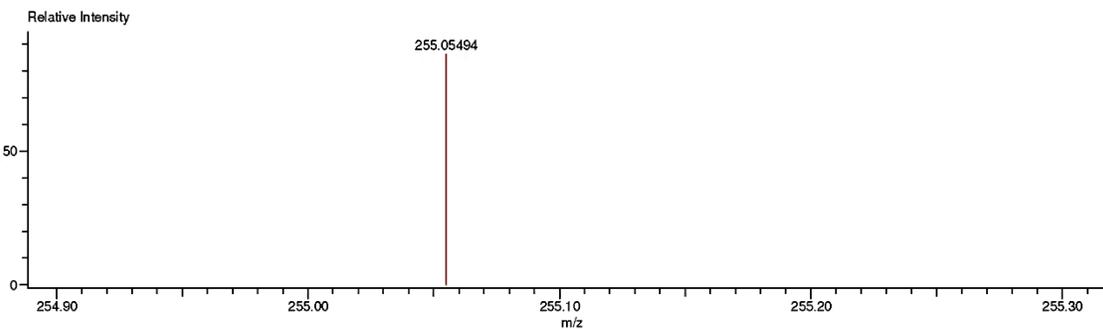
Created:5/12/2016 12:05:18 PM

Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 100, ¹⁹F:0 .. 4, ¹⁴N:0 .. 2

Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
255.05494	31869.50	255.05454	0.41	1.60	¹² C ₁₂ ¹ H ₇ ¹⁹ F ₄ ¹⁴ N ₂	8.5

C. ANÁLISIS ELEMENTAL POR COMBUSTIÓN

C.1. Base de Schiff 1 ((E)-N-fenil-4'piridilimina)

No. De registro	Clave de la muestra	Peso [mg]	N[%]	C[%]	H[%]	S[%]	Fecha de análisis
325	Po	2.102	15.59	78.2	5.47	---	11/10/2016

Equipos:

Analizador elemental, marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000.

Temperatura del horno: 950 °C.

Microbalanza, marca Mettler Toledo, modelo XP6.

Control de calidad:

Se utilizó el material de referencia sulfanilamida como estándar de verificación, marca Thermo Scientific con número de certificado 246680. El promedio de los valores obtenidos es: N = 16.38 %, C = 41.78 %, H = 4.68 % y S = 18.57 %. Los valores teóricos son: N = 16.27 %, C = 41.81 %, H = 4.65 % y S = 18.57 %.

Responsable del análisis: Q. María de la Paz Orta Pérez

Fecha de informe: 13 de octubre de 2016.

C.2. Base de Schiff 9 (E)-N-2,3,4,6-tetrafluorofenil-4'-piridilimina

No. De registro	Clave de la muestra	Peso [mg]	N[%]	C[%]	H[%]	S[%]	Fecha de análisis
327	P8	0.745	10.79	57.47	2.21	---	17/10/2016

Equipos:

Analizador elemental, marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000.

Temperatura del horno: 950 °C.

Microbalanza, marca Mettler Toledo, modelo XP6.

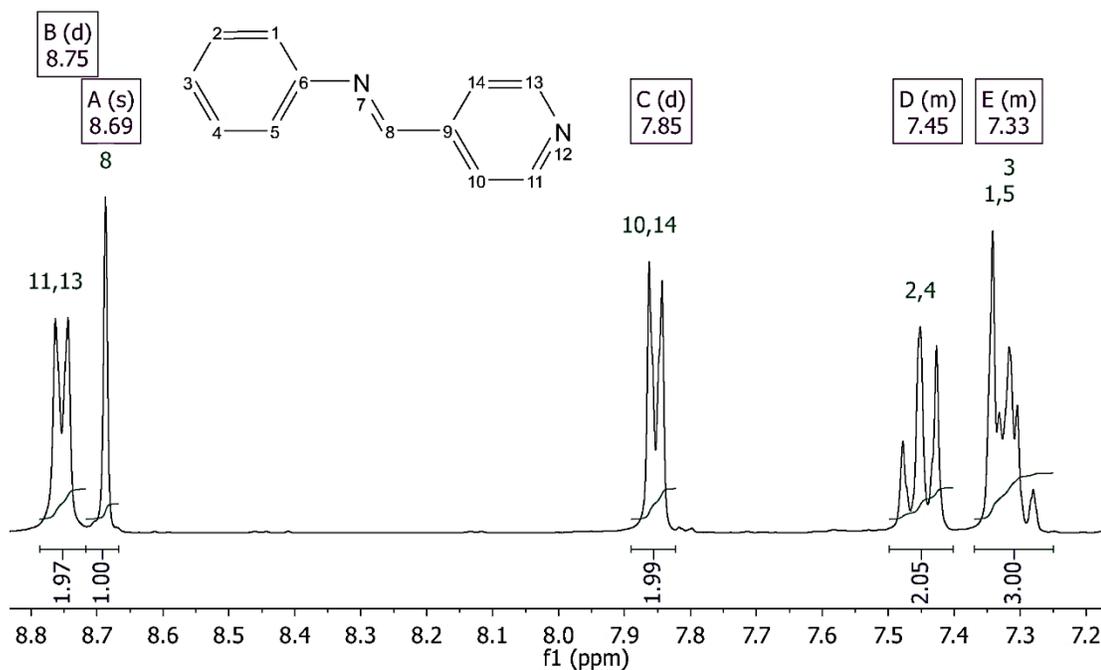
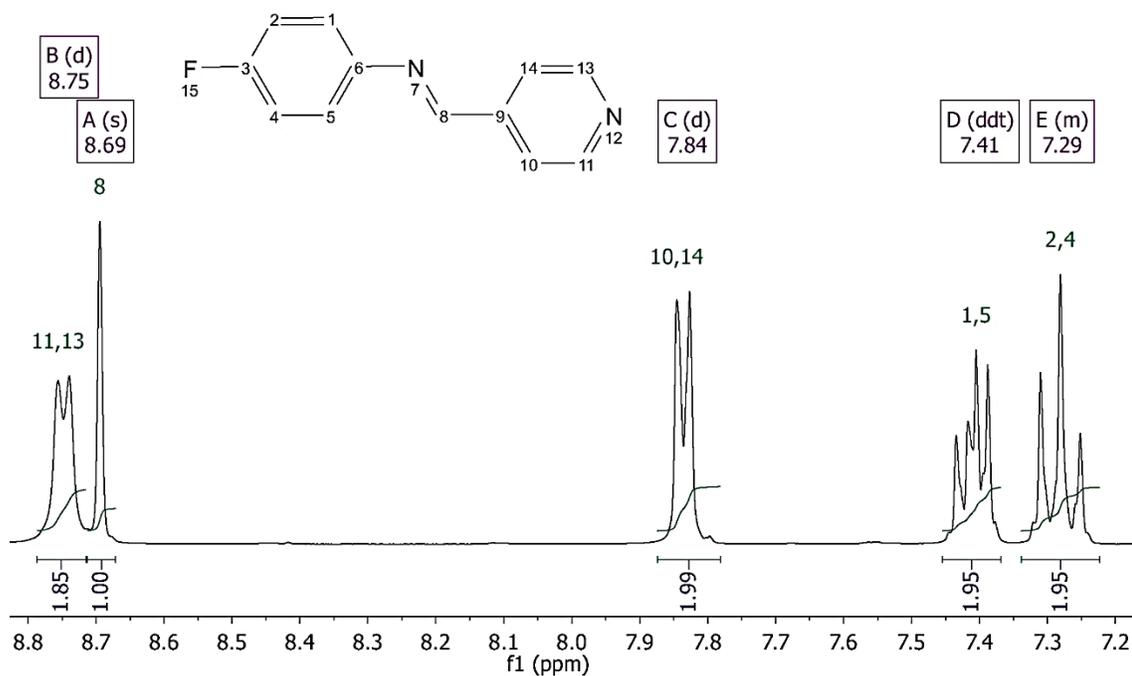
Control de calidad:

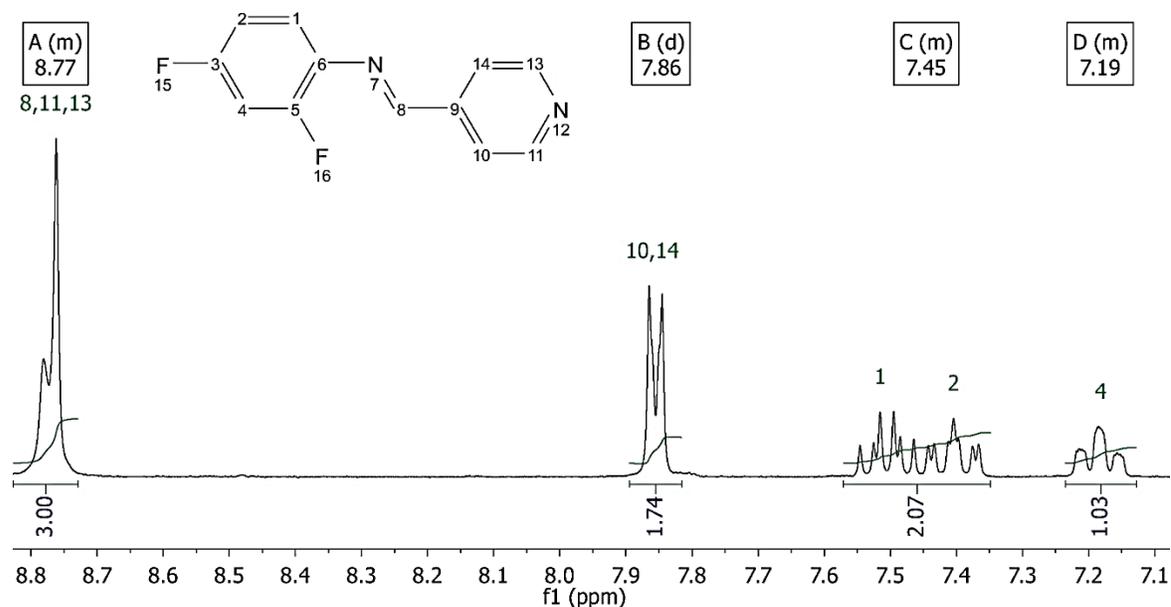
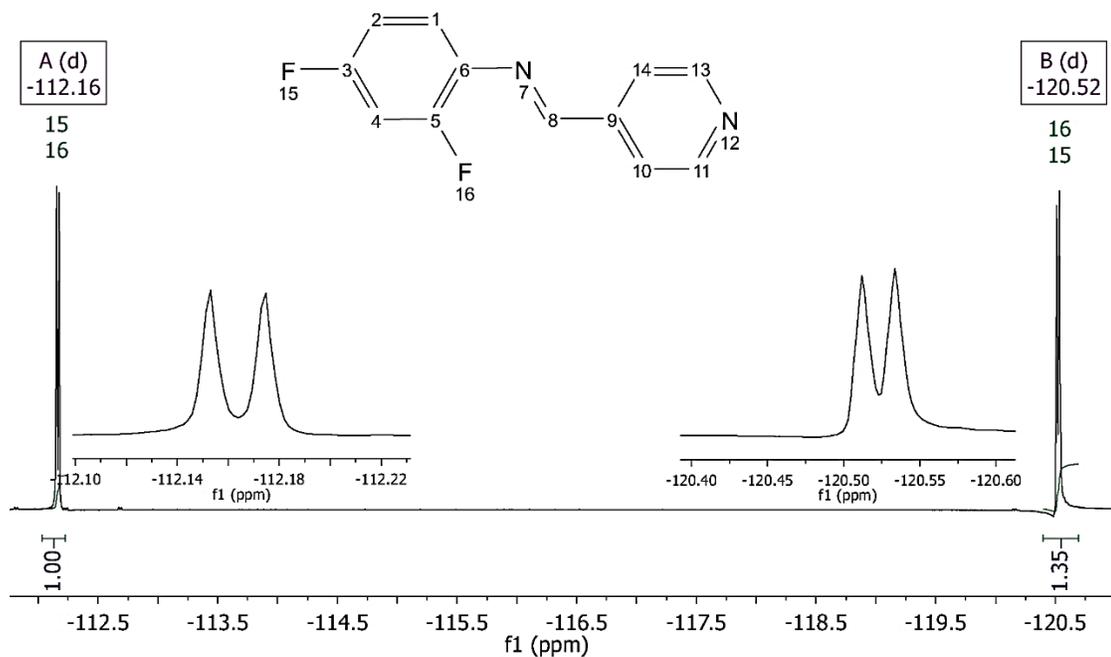
Se utilizó el material de referencia sulfanilamida como estándar de verificación, marca Thermo Scientific con número de certificado 246680. El promedio de los valores obtenidos es: N = 16.28 %, C = 41.80 %, H = 4.63 % y S = 18.61 %. Los valores teóricos son: N = 16.27 %, C = 41.81 %, H = 4.65 % y S = 18.57 %.

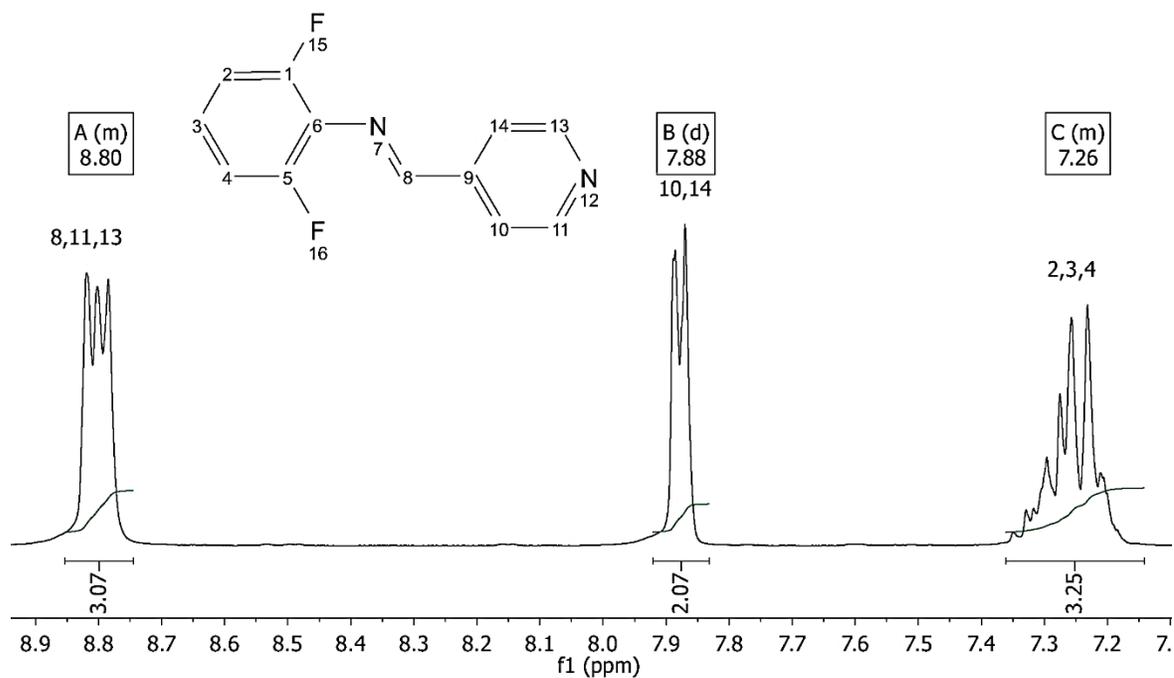
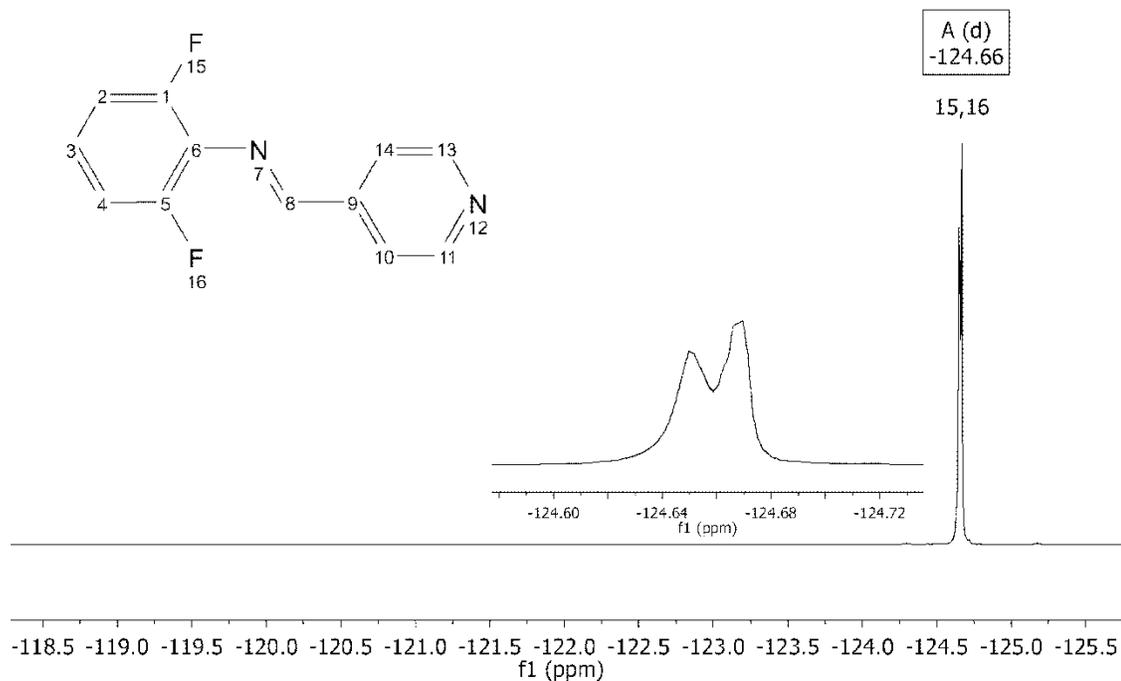
Responsable del análisis: Q. María de la Paz Orta Pérez

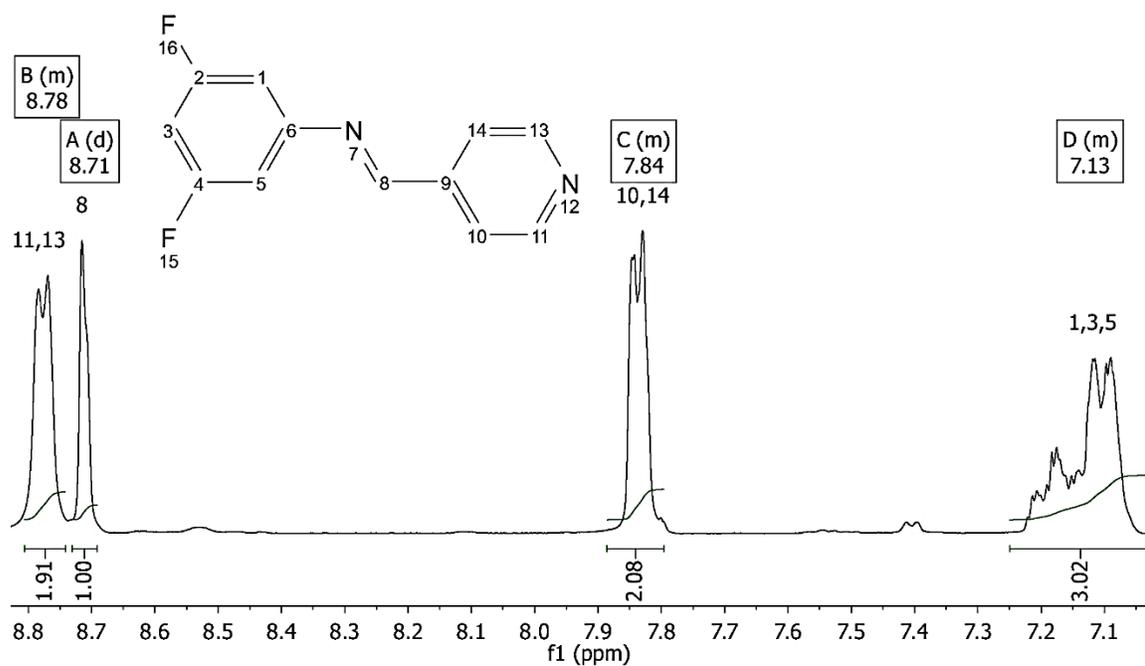
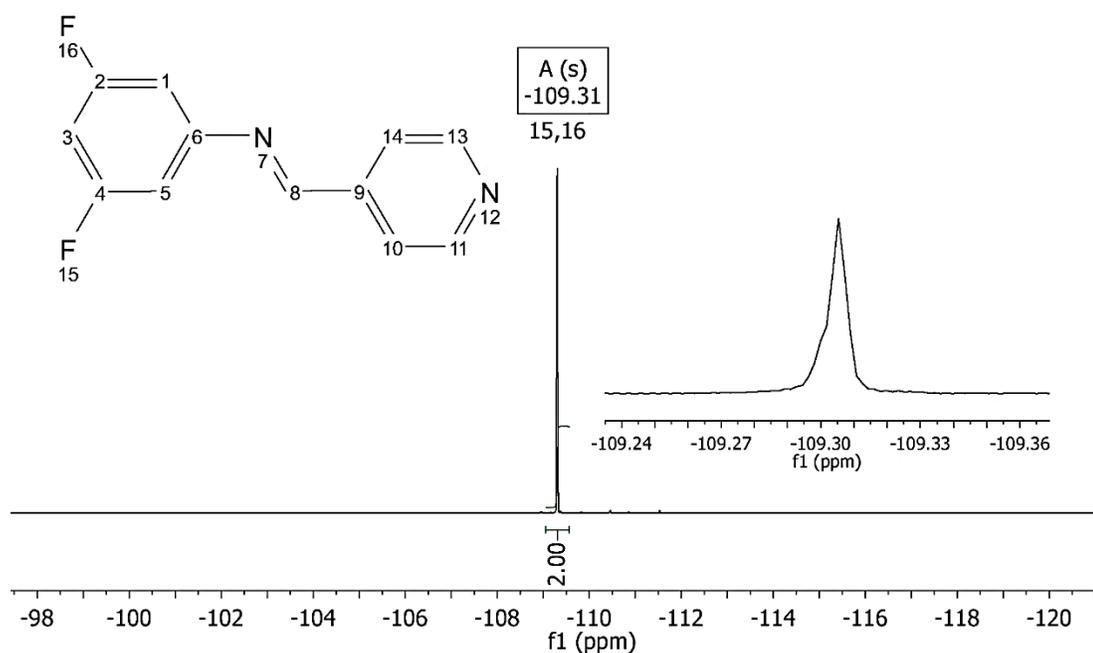
Fecha de informe: 24 de octubre de 2016.

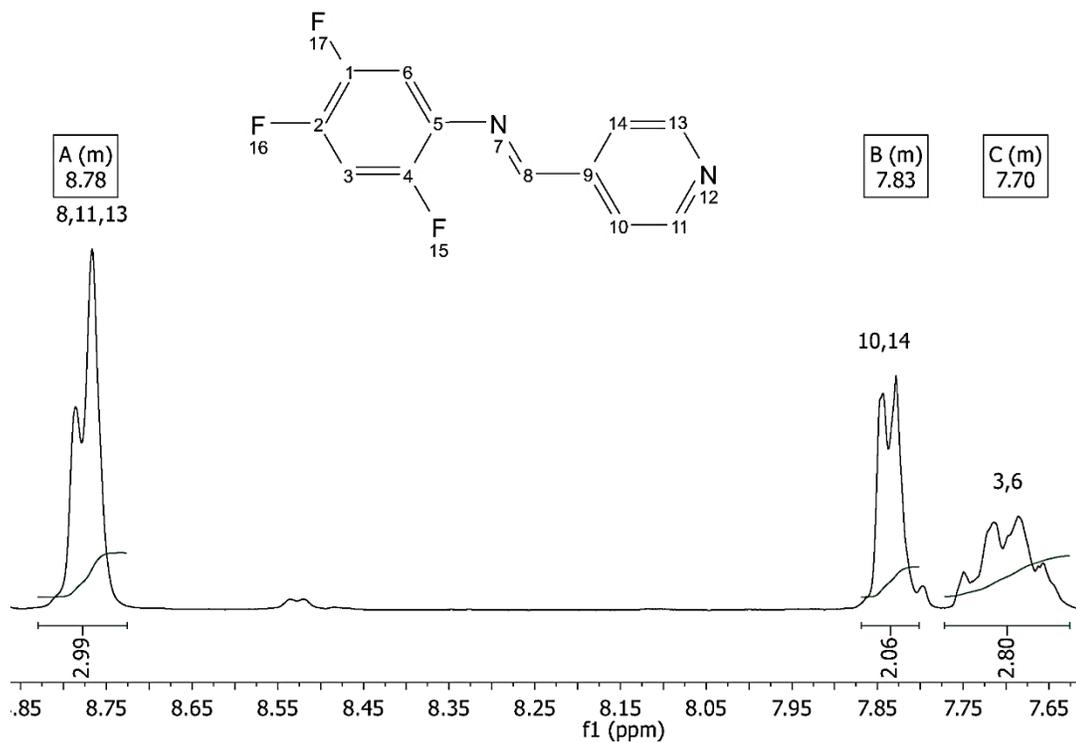
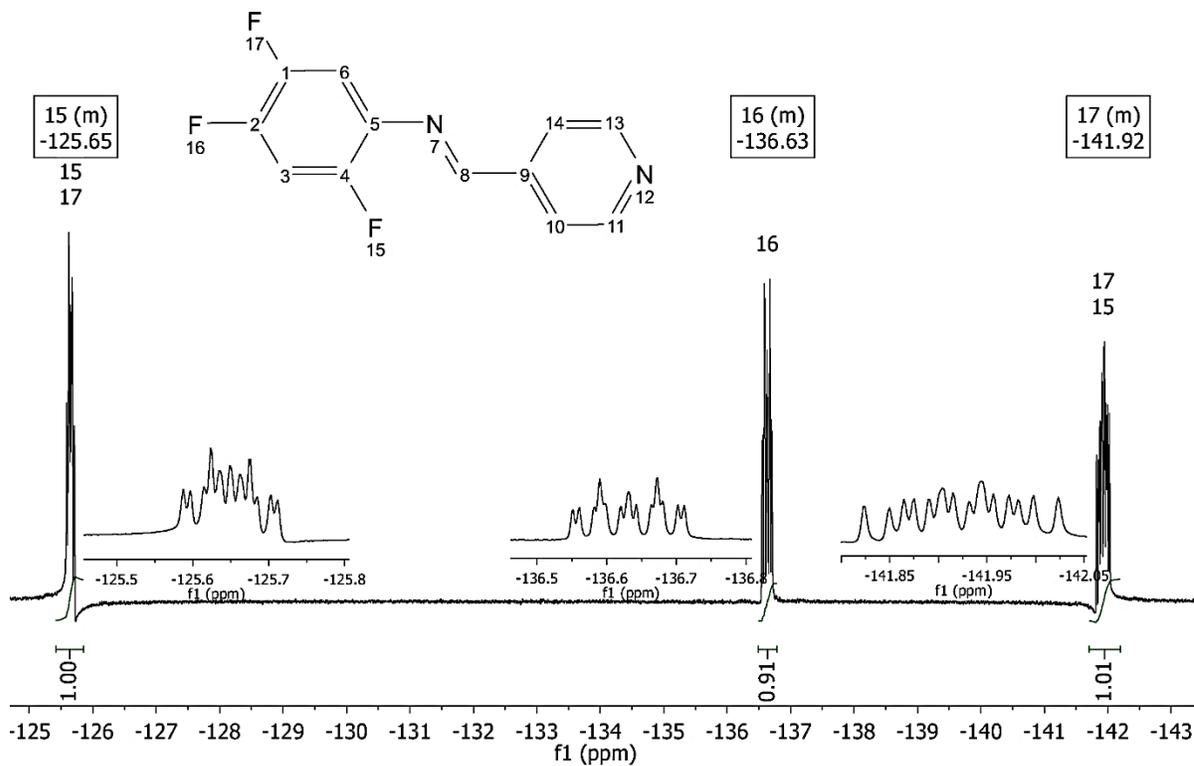
D. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

D.1. RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) (*E*)-N-fenil-4'-piridilimina (base de Schiff 1)D.2. RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) (*E*)-N-4-fluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 2)

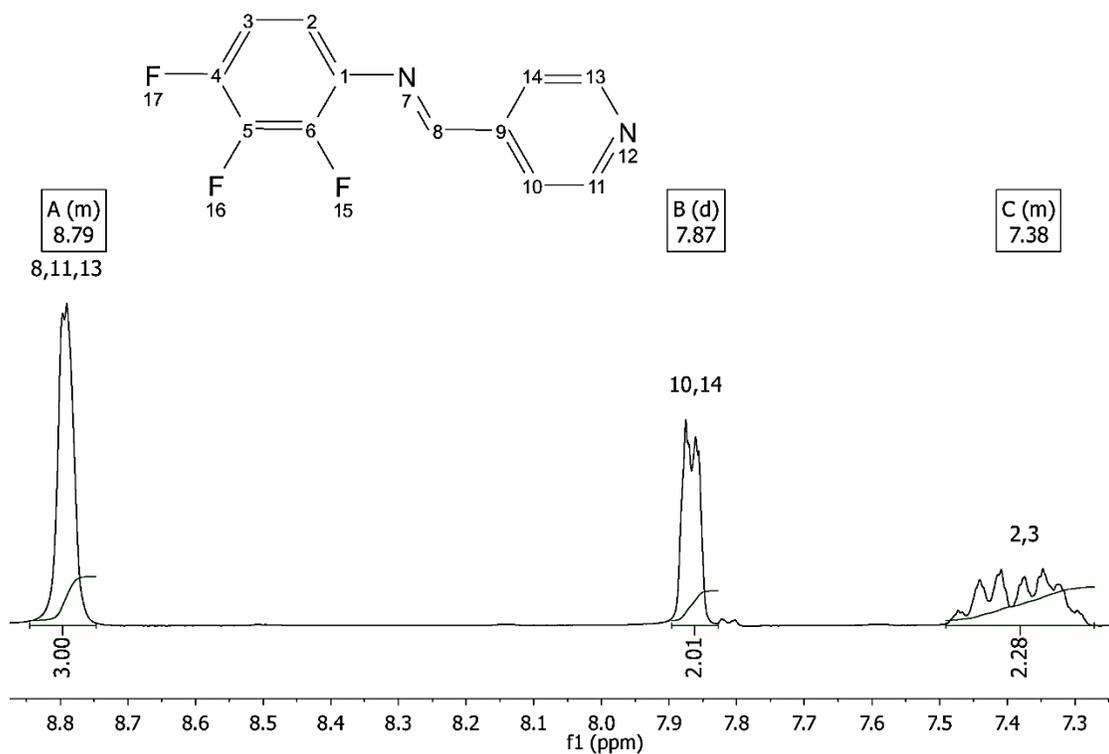
D.3. RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) (*E*)-N-2,4-difluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 3)D.4. RMN ^{19}F (283 MHz, DMSO- d_6) (*E*)-N-2,4-difluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 3)

D.5. RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) (*E*)-N-2,6-difluorofenil-N-4'-piridilimina (base de Schiff 4)D.6. RMN ^{19}F (283 MHz, DMSO- d_6) (*E*)-N-2,6-difluorofenil-N-4'-piridilimina (base de Schiff4)

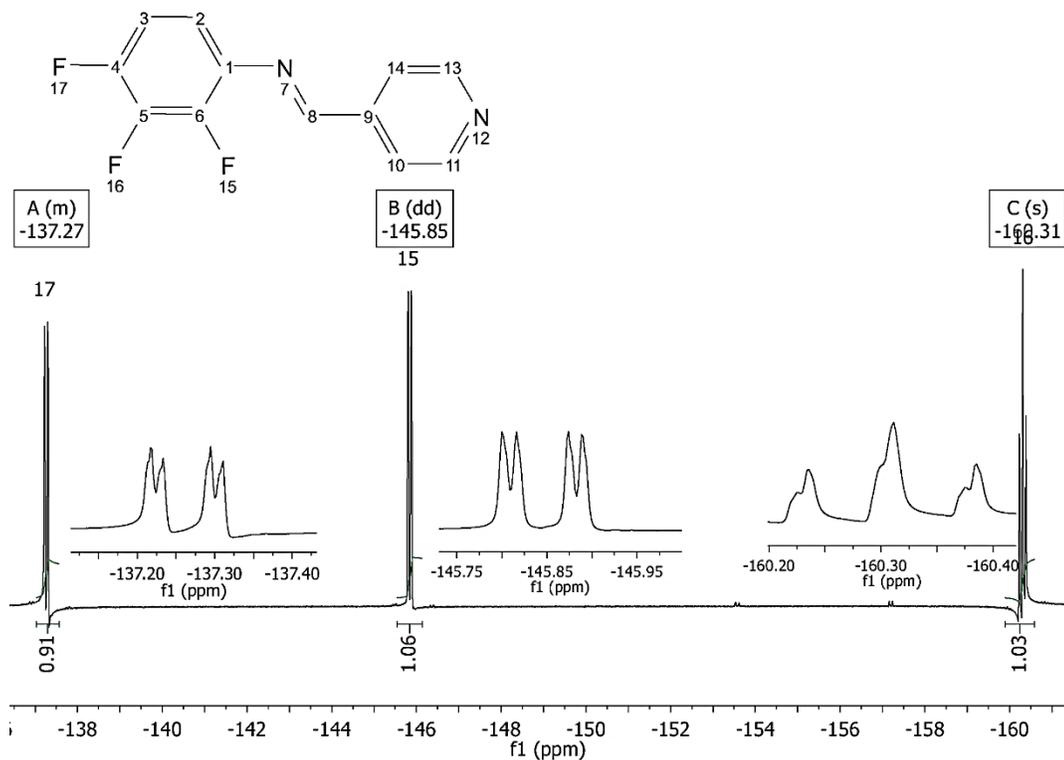
D.7. RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (*E*)-N-2,6-difluorofenil-N-4'-piridilimina (base de Schiff 5)D.8. RMN ^{19}F (283 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (*E*)-N-2,6-difluorofenil-N-4'-piridilimina (base de Schiff 5)

D.9. RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) (*E*)-N-2,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 6)D.10. RMN ^{19}F (283 MHz, DMSO- d_6) (*E*)-N-2,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 6)

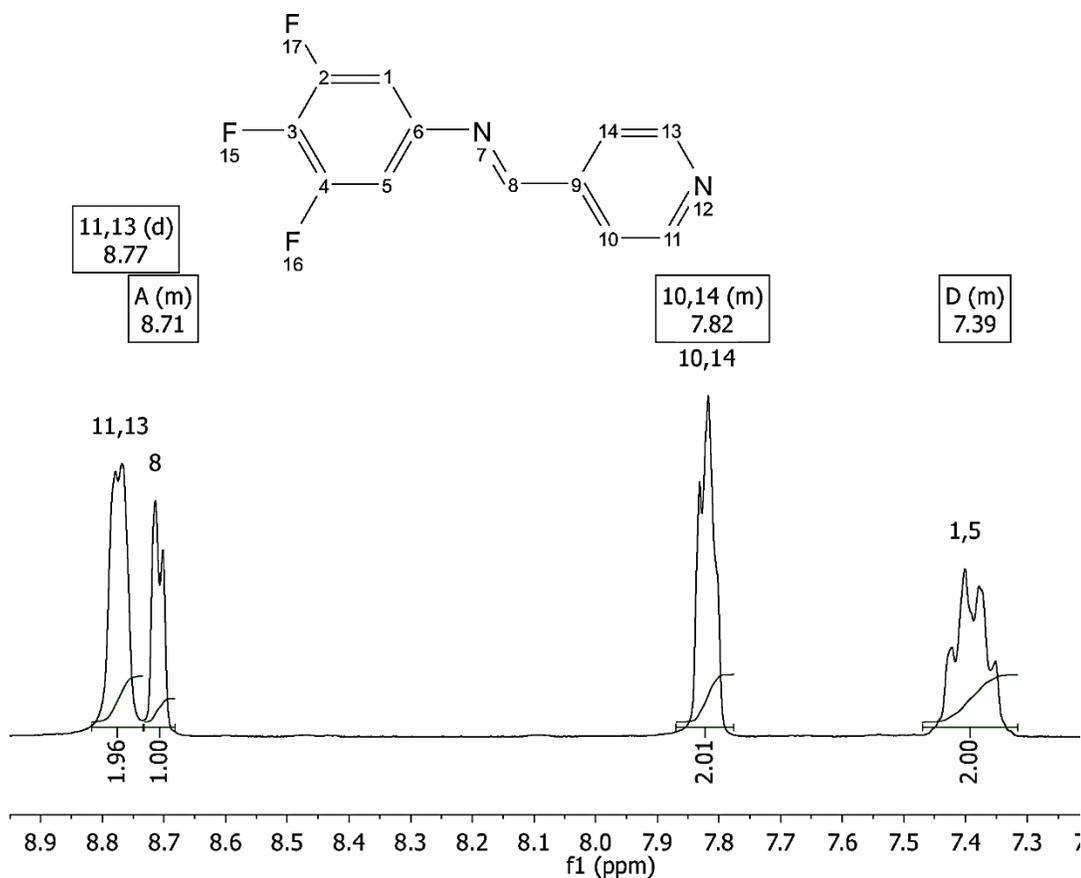
D.11. RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) (*E*)-N-2,3,4-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 7)



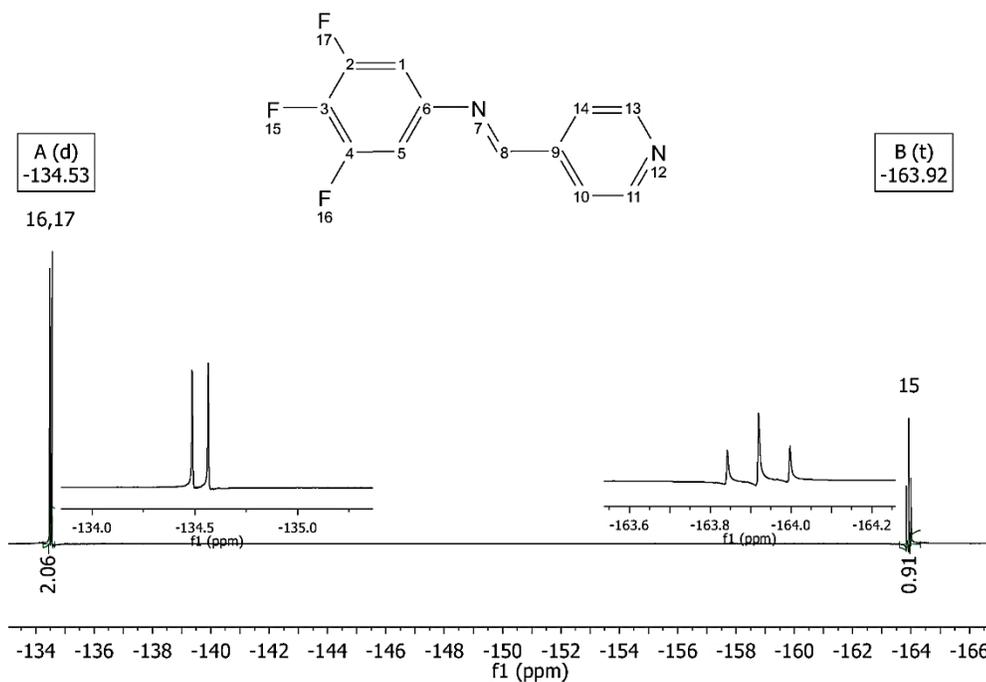
D.12. RMN ¹⁹F (283 MHz, DMSO-d₆) (*E*)-N-2,3,4-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 7)

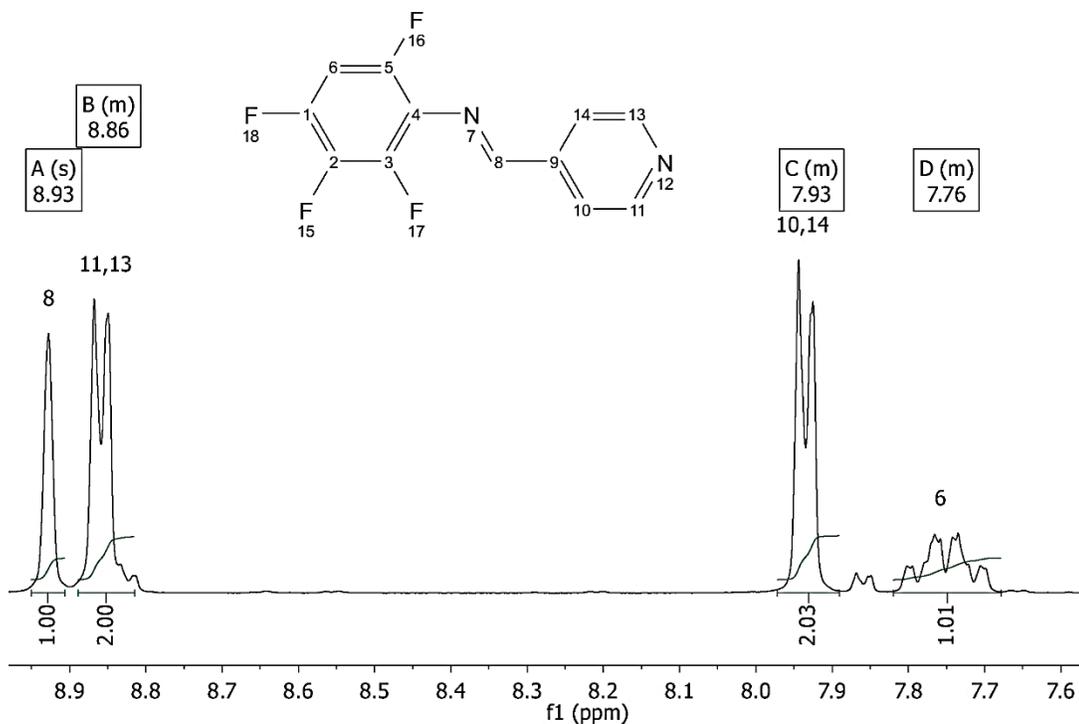
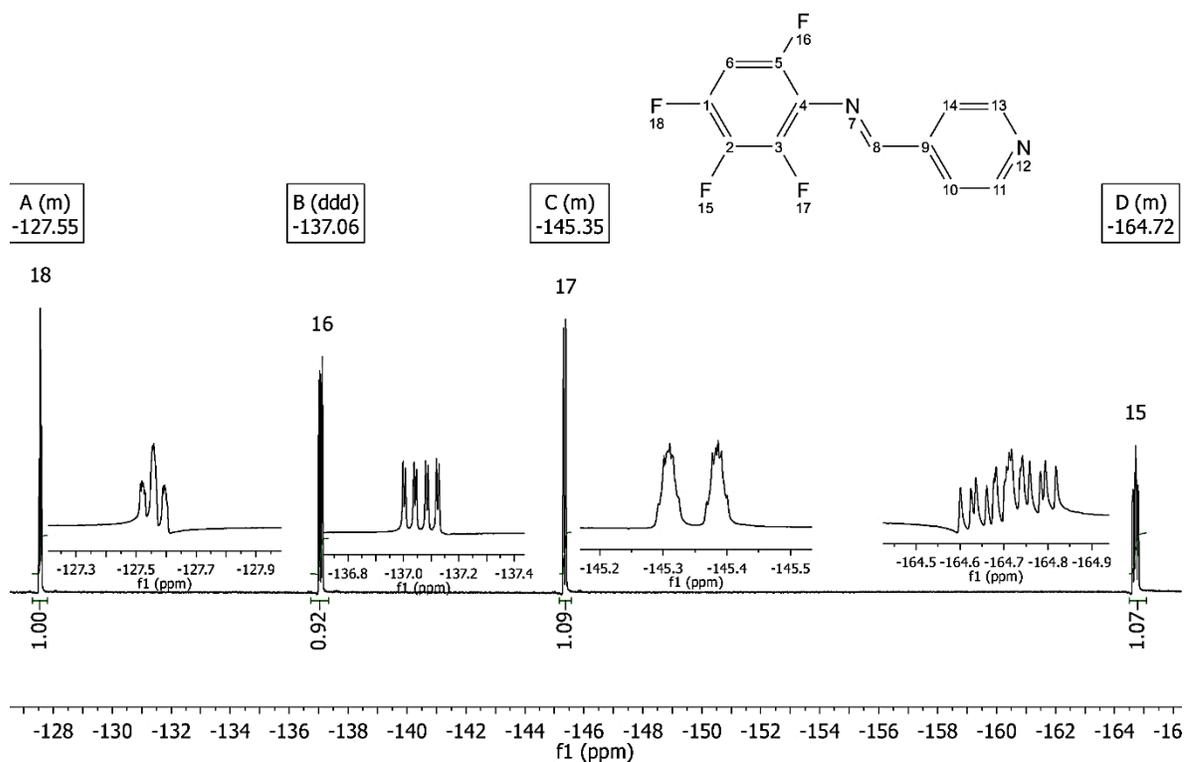


D.13. RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) (*E*)-3,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 8)



D.14. RMN ¹⁹F (283 MHz, DMSO-d₆) (*E*)-3,4,5-trifluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 8)



D.15. RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) (*E*)-N-2,3,4,6-tetrafluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 9)D.16. RMN ^{19}F (283 MHz, DMSO- d_6) (*E*)-N-2,3,4,6-tetrafluorofenil-4'-piridilimina (base de Schiff 9)

E. DATOS CRISTALOGRÁFICOS

E.1 Base de Schiff 4

Datos cristalográficos y detalles de refinamiento de la estructura cristalina de la base de Schiff 4.	
(E)2,6-difluoro-N-(piridin-4-ilmetileno)anilina	
Fórmula Química	C ₁₂ H ₈ F ₂ N ₂
Masa Molar (g/mol)	218.1
Sistema cristalino	Ortorrómbica
Grupo espacial	Fdd2
a,b,c (Å)	23.305(2), 44.639(5), 3.8067(4)
α, β, γ (°)	90, 90, 90
Volumen(Å³)	3960.2(7)
Z	16
Dimensiones del cristal (mm)	0.22 X 0.29 X 0.31
Tipo de radiación(Å)	MoKα 0.71073
Temperatura(K)	150(2)
Refinamiento	
No. de reflexiones	6224
No. de parámetros	145
No. de restricciones	1
Ajuste de refinamiento	1.05
R[I>2σ(I)]	R1 = 0.0345, wR2 = 0.0801
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.444, wR2 = 0.861

Parámetros geométricos de enlaces seleccionados de la base de Schiff 4.

Enlace	Longitud (Å)	Enlace	Longitud (Å)
F1-C10	1.367(2)	C7-N8	1.267(2)
F2-C14	1.353(2)	C7-H7	0.95
N1-C2	1.336(3)	N8-C9	1.413(2)
N1-C6	1.337(3)		
Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
C2-N1-C6	116.4(2)	C7-N8-C9	118.8(2)
N1-C2-C3	123.6(2)	C14-C9-N8	120.3(2)
N1-C2-H2	118.2	C10-C9-N8	124.5(2)
N1-C6-C5	124.2(2)	F1-C10-C11	118.3(2)
N1-C6-H6	117.9	F1-C10-C9	117.8(2)
N8-C7-C4	121.8(2)	F2-C14-C13	118.7(2)
N8-C7-H7	119.1	F2-C14-C9	117.3(2)

E.2 Base de Schiff 9

Datos cristalográficos y detalles de refinamiento de la estructura cristalina de la base de Schiff 9.	
(E)-2,3,4,6-difluoro-N-(piridin-4-ilmetileno)anilina	
Fórmula Química	C12H6F4N2
Masa Molar (g/mol)	254.19
Sistema cristalino	Ortorrómbica
Grupo espacial	P212121
a,b,c (Å)	6.2618(7), 7.3107(9), 22.688(3)
α, β, γ (°)	90, 90, 90
Volumen(Å³)	1038.6(2)
Z	4
Dimensiones del cristal (mm)	0.13X0.23X0.32
Tipo de radiación(Å)	MoK α 0.149
Temperatura(K)	150(2)
Refinamiento	
No. de reflexiones	7504
No. de parámetros	163
No. de restricciones	0
Ajuste de refinamiento	1.076
R[$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0512, wR2 = 0.1122
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0630, wR2 = 0.1198

Parámetros geométricos de enlaces seleccionados de la base de Schiff 9.

Enlace	Longitud (Å)	Enlace	Longitud (Å)
F1-C10	1.342(4)	N1-C2	1.337(5)
F2-C11	1.344(4)	N1-C6	1.341(5)
F3-C12	1.342(4)	C7-N8	1.275(5)
F4-C14	1.349(4)	N8-C9	1.407(5)
Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
C2-N1-C6	115.9(3)	C10-C9-N8	118.1(3)
N1-C2-C3	124.0(4)	F1-C10-C11	118.7(3)
N1-C2-H2	118	F1-C10-C9	118.9(3)
N1-C6-C5	124.2(2)	F2-C11-C12	121.0(3)
N1-C6-H6	117.5	F2-C11-C10	119.9(4)
N8-C7-C4	121.2(3)	F3-C12-C11	118.6(3)
N8-C7-H7	119.4	F3-C12-C13	120.0(3)
C7-N8-C9	119.1(3)	F4-C14-C13	118.2(3)
C14-C9-N8	125.9(3)	F4-C14-C9	118.3(3)

E3 COCRISTAL 1

Datos cristalográficos y detalles de refinamiento de la estructura cristalina del cocrystal 1.

Cocrystal 1	
Fórmula Química	C ₁₂ H ₇ F ₃ N ₂ , C ₉ H ₁₁ N O ₂
Masa Molar (g/mol)	401.38
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C 2/C
a,b,c (Å)	30.5815(16) 6.4400(3), 20.2973(11)
α, β, γ (°)	90, 115.4555(8), 90
Volumen(Å³)	3609.4(3)
Z	8
Dimensiones del cristal (mm)	0.509 X 0.237 X 0.205
Tipo de radiación(Å)	MoKα 0.71073
Temperatura(K)	100 (2)
Refinamiento	
No. de reflexiones	3952
No. de parámetros	267
No. de restricciones	1
Ajuste de refinamiento	1.04
R[>2σ(I)]	R1 = 0.0410, wR2 = 0.0.1124
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0469, wR2 = 0.1184

Parámetros geométricos de enlaces seleccionados del cocrystal 1.

Enlace	Longitud (Å)	Enlace	Longitud (Å)	Enlace	Longitud (Å)
F1-C2	1.349(1)	O1-H1	0.86(1)	N2-C19	1.346(2)
F2-C4	1.350(1)	O2-C13	1.221(2)	N3-C17	1.372(2)
F3-C5	1.359(2)	N1-C7	1.272(2)	N3-C20	1.447(2)
F4-C14	1.349(4)	N1-C1	1.414(2)	N3-C21	1.453(2)
O1-C13	1.336(2)	N2-C11	1.336(2)		
Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
C13-O1-H1	111.7(1)	F2-C4-C3	119.9(1)	O2-C13-O1	123.0(1)
C7-N1-C1	117.4(1)	F2-C4-C5	119.2(1)	O2-C13-C14	124.0(1)
C11-N2-C10	118.2(1)	F3-C5-C6	120.1(1)	O1-C13-C14	113.05(1)
C17-N3-C20	120.2(1)	F3-C5-C4	118.7(1)	N3-C17-C18	121.5(1)
C17-N3-C21	119.8(1)	N1-C7-C8	120.9(1)	N3-C17-C16	121.2(1)
C20-N3-C21	118.8(1)	N1-C7-H7	119.6	N3-C20-H20	109.5
C2-C1-N1	118.5(1)	N2-C10-C9	122.6(1)	N3-C20-H20B	109.5
C6-C1-N1	123.8(1)	N2-C10-H10	118.7	N3-C21-H21A	109.5
F1-C2-C3	118.4(1)	N2-C11-C12	122.9(1)	N3-C21-H21B	109.5
F1-C2-C1	118.3(1)	N2-C11-H11	118.5	N3-C21-H21C	109.5

E.4 COCRISTAL 2

Datos cristalográficos y detalles de refinamiento de la estructura cristalina del cocrystal **2**.

Cocrystal 2	
Fórmula Química	C12 H7 F3 N2, C9 H11 N O2
Masa Molar (g/mol)	401.38
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/n
a,b,c (Å)	6.4190(3) 13.6608(8) 21.2266(11)
α, β, γ (°)	90, 97.481(2) 90
Volumen(Å³)	1845.49(17)
Z	4
Dimensiones del cristal (mm)	0.370 X0.197 X 0.079
Tipo de radiación(Å)	MoK α 0.115
Temperatura(K)	150(2)
Refinamiento	
No. de reflexiones	10543
No. de parámetros	268
No. de restricciones	1
Ajuste de refinamiento	1.027
R[$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0477, wR2 = 0.1092
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0799, wR2 = 0.1316

Parámetros geométricos de enlaces seleccionados del cocrystal **2**.

Enlace	Longitud (Å)	Enlace	Longitud (Å)	Enlace	Longitud (Å)
F1-C9	1.343(2)	N1-C2	1.331(2)	N3-C18	1.370(2)
F2-C10	1.351(2)	N1-C6	1.342(2)	N3-C22	1.444(3)
F3-C11	1.351(2)	O1-C14	1.333(2)	N3-C21	1.449(2)
N2-C7	1.261(2)	O1-H1	0.859(9)		
N2-C8	1.419(2)	O2-C14	1.216(2)		
Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
C7-N2-C8	119.5(2)	F1-C9-C8	120.5(2)	O1-C14-C15	113.7(2)
C2-N1-C6	117.6(2)	F2-C10-C11	120.4(2)	N3-C18-C17	121.1(2)
N1-C2-C3	123.2(2)	F2-C10-C9	119.8(2)	N3-C18-C19	121.9(2)
N1-C2-H2	118.4	F3-C11-C10	118.9(2)	N3-C21-H21A	109.5
N1-C6-C5	123.0(2)	F3-C11-C12	120.2(2)	N3-C21-H21B	109.5
N1-C6-H6	118.5	C14-O1-H1	112.3(1)	N3-C21-H21C	109.5
N2-C7-C4	122.3(2)	C18-N3-C22	120.8(2)	N3-C22-H22A	109.5
N2-C7-H7	118.8	C18-N3-C21	120.7(1)	N3-C22-H22B	109.5
C13-C8-N2	126.5(2)	C22-N3-C21	118.1(2)	N3-C22-H22C	109.5
C9-C8-N2	116.6(2)	O2-C14-O1	122.4(2)		
F1-C9-C10	118.1(2)	O2-C14-C15	123.8(2)		

E.5 COCRISTAL 3

Datos cristalográficos y detalles de refinamiento de la estructura cristalina del cocrystal 3.	
Cocrystal 3	
Fórmula Química	C12 H7 F3 N2, C9 H11 N O2
Masa Molar (g/mol)	401.38
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/C
a,b,c (Å)	26.968(3) 6.7750(8) 22.610(3)
α, β, γ (°)	90, 115.039(2), 90
Volumen(Å³)	3742.8(8)
Z	8
Dimensiones del cristal (mm)	0.360X0.125X 0.117
Tipo de radiación(Å)	MoK α 0.114
Temperatura(K)	150(2)
Refinamiento	
No. de reflexiones	12112
No. de parámetros	268
No. de restricciones	1
Ajuste de refinamiento	1.034
R[$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0442, wR2 = 0.0969
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0635, wR2 = 0.1098

Parámetros geométricos de enlaces seleccionados del cocrystal 3.

Enlace	Longitud (Å)	Enlace	Longitud (Å)	Enlace	Longitud (Å)
F1-C11	1.343(2)	C7-N8	1.265(2)	C18-N2	1.363(2)
F2-C12	1.342(2)	N8-C9	1.420(2)	N2-C22	1.441(2)
F3-C13	1.346(2)	O1-C21	1.332(2)	N2-C23	1.446(2)
N1-C2	1.333(2)	O1-H1	0.872(9)		
N1-C6	1.342(2)	O2-C21	1.219(2)		
Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
C2-N1-C6	117.7(1)	F1-C11-C10	120.2(2)	O2-C21-C15	123.1(1)
N1-C2-C3	122.9(1)	F1-C11-C12	118.3(1)	O1-C21-C15	114.7(1)
N1-C2-H2	118.6	F2-C12-C11	121.0(1)	C18-N2-C22	121.5(1)
N1-C6-C5	123.1(1)	F2-C12-C13	120.2(2)	C18-N2-C23	120.2(1)
N1-C6-H6	118.4	F3-C13-C14	120.5(1)	C22-N2-C23	117.7(1)
N8-C7-C4	122.9(1)	F3-C13-C12	117.7(1)	N2-C22-H22A	109.5
N8-C7-H7	118.5	C21-O1-H1	110.2(1)	N2-C22-H22B	109.5
C7-N8-C9	117.8(1)	N2-C18-C19	121.6(1)	N2-C23-H23A	109.5
C10-C9-N8	117.3(1)	N2-C18-C17	121.7(1)	N2-C23-H23B	109.5
C14-C9-N8	122.4(1)	O2-C21-O1	122.2(1)	N2-C23-H23C	109.5