



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Derivados de Indolcarbazol: Nuevos
componentes moleculares en la preparación de
cocristales ensamblados por enlace de hidrógeno

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A:

Ernesto Ángel Hernández Morales



Ciudad Universitaria 2021
Cd. Mx.



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

Dr. José Federico del Río Portilla

VOCAL

M. en C. Blas Flores Pérez

SECRETARIO

Dr. Braulio V. Rodríguez Molina

1er, SUPLENTE

Dr. José Luis Galván Madrid

2do.SUPLENTE

Dra. Martha Menes Arzate

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

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

ASESOR

Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina

SUPERVISOR TÉCNICO

M. en C. Abraham Colin Molina

SUSTENTANTE

Ernesto Ángel Hernández Morales

A Mi hermosa Familia: Ángeles, Hilda, Merly, Emanuel y Héctor, por estar conmigo siempre y brindarme todo su amor y apoyo a lo largo de este camino.

Mi gratitud y amor infinito

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad Química y al Instituto de Química por formarme académica y culturalmente en sus aulas y laboratorios.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el financiamiento del proyecto (A1-S-32820), además por la beca de titulación otorgada (30114).

Al nodo México del Berkeley Global Science (BGSI-UNAM), por las facilidades prestadas para la adquisición de la sonda de sólidos para el equipo de Resonancia Magnética Nuclear del Laboratorio Universitario de RMN (LURMN)

A mi asesor Dr. Braulio Rodríguez Molina por haber depositado su confianza en mí, y que con su constantes recomendaciones, motivación y liderazgo permitieron *cristalizar* este proyecto.

A mi supervisor técnico M. en C. Abraham Colin por compartir su vasto conocimiento conmigo, por su paciencia, asesoría técnica y amistad, aspectos fundamentales para la realización de este trabajo.

A los técnicos académicos, académicos y personal de apoyo del Instituto de Química de la UNAM, a la Q. María de los Ángeles Peña Ortiz por la capacitación en el uso de equipo de RMN; a la Dra. María del Carmen García González, por la capacitación en el manejo de espectrometría de masas, a la Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya por los experimentos de espectroscopía infrarroja; al Dr. Rubén Alfredo Toscano por lo estudios de rayos X de monocristal; a la Dra. Beatriz Quiroz y la Dra. Nuria Estarau Escofet por los experimentos de RMN. Extenso este agradecimiento a la M. en C. Alejandra Núñez Pineda del laboratorio de análisis térmicos del CCIQS UAEM-UNAM por los análisis térmicos realizados. También, al Dr. David Díaz de la Facultad de Química por las facilidades para utilizar los equipos de difracción de Rayos X de Polvos, UV-VIS y fluorescencia en estado sólido.

A mis amigos y compañeros del laboratorio 1-6: Erick, Armando, Sarahí, Lizbeth, Julián, Jorge, Diego, Yohary, Dazaet, Aarón y demás miembros del equipo.

A Dulce por su inigualable compañía en gran parte de esta travesía.

Índice

Portada.....	I
Agradecimientos	IV
Índice.....	V
Abreviaturas y Acrónimos	VII
1 Introducción.....	1
1.1 Ingeniería de cristales.....	1
1.2 Cocrystalización.....	3
1.3 Interacciones intermoleculares más frecuentes en cocrystalos	4
1.3.1 Interacciones pi-pi.....	5
1.3.2 Enlace de hidrógeno.....	7
1.4 Métodos de cocrystalización.....	8
1.4.1 Vapor (sublimación).....	9
1.4.2 Sólido.....	9
1.4.3 Disolución	10
1.5 Modificación de propiedades	11
2 Hipótesis.....	21
3 Objetivos.....	22
3.1 Objetivo General	22
3.2 Objetivos particulares.....	22
4 Discusión de resultados	23
4.1 Generalidades sobre la síntesis.	24
4.2 Caracterización en disolución mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	27
4.3 Caracterización en estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal.....	32
4.4 Métodos de preparación.....	37
4.5 Espectroscopía de Infrarrojo.....	44
4.6 Resonancia Magnética Nuclear de estado sólido	46

4.7	Estudios de estabilidad térmica	51
4.8	Absorción y fluorescencia de los derivados de indolcarbazol	55
4.9	Efecto en la fluorescencia en los cocristales	57
5	Conclusiones	59
6	Sección experimental	60
6.1	Materiales y equipos utilizados	60
6.1.1	<i>Espectrometría de masas</i>	60
6.1.2	<i>Espectroscopía de Infrarrojo</i>	60
6.1.3	<i>Difracción de Rayos X de polvos</i>	60
6.1.4	<i>Difracción de rayos X de monocristal</i>	60
6.1.5	<i>Espectroscopía de resonancia magnética nuclear en disolución</i>	60
6.1.6	<i>Resonancia magnética nuclear en estado sólido</i>	61
6.1.7	<i>Análisis térmicos</i>	61
6.2	Síntesis	61
6.2.1	<i>Procedimiento General I: Obtención de fenilhidrazinas sustituidas</i> ...	61
6.2.2	<i>Procedimiento General II: Obtención de indolcarbazol y derivados</i> ...	62
6.3	Síntesis de cocristales en disolución	67
6.3.1	<i>Procedimiento general III: Cocrystalización en disolución</i>	67
6.4	Síntesis de cocristales en estado sólido	68
6.4.1	<i>Procedimiento general IV: Cocrystalización mediante Molienda Asistida por Líquido</i>	68
7	Anexos	69
7.1	Anexo I: Resonancia magnética nuclear en disolución	69
7.2	Anexo II: Difracción de rayos X de polvos	72
7.3	Anexo III: Análisis Térmicos	75
7.4	Anexo IV: Espectroscopía Infrarrojo	78

Abreviaturas y Acrónimos

Å	Angstrom
ATR-IR	Espectroscopía de infrarrojo por reflectancia total atenuada
DABCO	1,4 -diazobiciclo[2.2.2] octano
DART	Análisis directo en tiempo real
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRXP	Difracción de rayos X de polvos
EMAR	Espectroscopía de masas de alta resolución
GHz	Giga Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K	Kelvin
kHz	kilo Hertz
mg	miligramo
MHz	mega Hertz
ml	mililitro
n	orbitales de no enlace
RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
THF	Tetrahidrofurano

1 Introducción

1.1 Ingeniería de cristales

El desarrollo de nuevos materiales cristalinos obtenidos por diseño a través del entendimiento de las fuerzas intermoleculares ha sido el objetivo de la ingeniería de cristales, la cual es una rama de la ciencia de materiales que surgió como una estrategia interdisciplinaria para construir materiales orgánicos y metal-orgánicos funcionales.¹

Una característica que comparten la ingeniería de cristales y la química supramolecular es la utilización de enlaces no covalentes, con la particularidad de que éstas se encuentran distribuidas de forma repetida;² dando como resultado 'supermoléculas periódicas'. El estudio de estas entidades supramoleculares se realiza a través de fases inspiradas en aquellas de la química clásica y se pueden agrupar en 4 etapas: Modelado, Síntesis, Caracterización y Evaluación. En la Figura 1, se resume algunas de las acciones efectuadas en cada etapa.

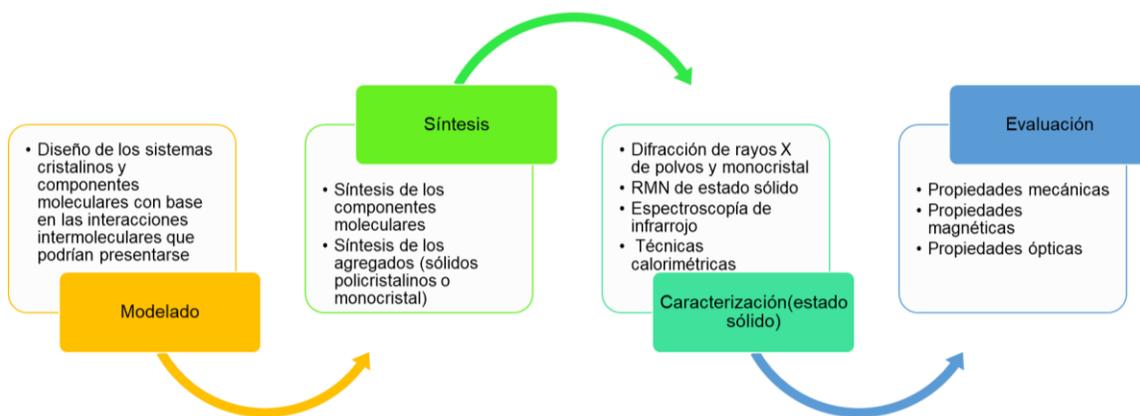


Figura 1. Fases de estudio en ingeniería de cristales.

1. Desiraju, G.R., Crystal Engineering: From Molecule to Crystal, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 35, 9952–9967.

2. Braga, D., & Grepioni, F., Crystal engineering: from molecules and crystals to materials. In *Crystal Engineering: From Molecules and Crystals to Materials*, 1999, Springer, Dordrecht (Países Bajos), 421-441.

Considerando lo anterior, cada nueva forma cristalina obtenida de un compuesto orgánico u organometálico presenta diferencias en sus propiedades físicas y químicas, ya que implican primordialmente efectos cooperativos; esto permite obtener nuevos materiales complejos que podrían ser difíciles de obtener con otros métodos,³ como la síntesis covalente.

Cualquier plan para la síntesis de cristales debe tener en cuenta la direccionalidad y la dependencia de la distancia en la fuerza de las interacciones intermoleculares, por ejemplo, una de las características que presentan las estructuras metalorgánicas, es que el enlace que las ensambla (covalente-coordinado) es de alta energía, aproximadamente 80-190 kJ/mol⁴ con lo cual estructura cristalina de estos compuestos puede incluso predecirse con cierta precisión si se conoce la forma de coordinación del ion metálico y la geometría de los ligantes empleados. Otra interacción muy utilizada en ingeniería de cristales es el enlace de hidrógeno, esta interacción se caracteriza por la direccionalidad presentada, y puede existir en variedades fuertes o débiles.⁵

3. Feng, Q., Wang, M., Dong, B., Xu, C., Zhao, J., & Zhang, H., Tuning solid-state fluorescence of pyrene derivatives via a cocrystal strategy, *Cryst.Eng.Comm*, **2013**, *15*, 3623–3629.

4. Blackburn, A. K., Sue, A. C. H., Shveyd, A. K., Cao, D., Tayi, A., Narayanan, A., & Lehrman, J. A. Lock-arm supramolecular ordering: a molecular construction set for cocrystallizing organic charge transfer complexes, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 49, 17224-17235

5. Desiraju, Gautam R., Jagadese J. Vittal, and Arunachalam Ramanan. *Crystal engineering: a textbook*. World Scientific, 2011.

1.2 Cocrystalización

Un cocrystal (Figura 2) es un sólido cristalino formado por dos o más moléculas sólidas que coexisten en proporción definida, ensamblados a través de interacciones no covalentes y que cristalizan en la misma fase (sistema homogéneo).⁶



Figura 2. Representación esquemática de un cocrystal.

La cocrystalización es un método objetivo de preparar nuevos materiales orgánicos cristalinos con propiedades de interés que recientemente se ha convertido en una estrategia potencial para la obtención de nuevos ensambles con algunas ventajas en comparación a la síntesis covalente convencional: 1) existe una mayor accesibilidad sintética a los nuevos sistemas, es decir, se evitan procedimientos largos de síntesis debido a que los métodos de cocrystalización son generalmente sencillos y más baratos, entre ellos la evaporación de una disolución o por medio de mecano-síntesis; 2) posee una alta riqueza estructural, la cual se puede conseguir seleccionando diferentes coformadores que interactúen por medio de interacciones intermoleculares fuertes; y, 3) permite *controlar* y obtener propiedades emergentes, las cuales son resultantes del efecto colectivo de las distintas unidades moleculares en el sólido cristalino que son difíciles de conseguir en moléculas individuales.⁷

6. Sun, L., Zhu, W., Yang, F., Li, B., Ren, X., Zhang, X., & Hu, W., Molecular cocrystals: design, charge-transfer and optoelectronic functionality, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2018**, *20*, 6009-6023

7. Sun, L., Wang, Y., Yang, F., Zhang, X., & Hu, W. Cocrystal engineering: A collaborative strategy toward functional materials. *Adv. Mater.* **2019**, *31*, 1902328

1.3 Interacciones intermoleculares más frecuentes en cocristales

La cocrystalización de moléculas orgánicas está esencialmente relacionada con la composición de las moléculas, el tamaño, la forma y los factores estéricos, así como del efecto sinérgico de las interacciones intermoleculares domina el proceso de autoensamblaje, gobiernan la estabilidad de la estructura del cristal, así como sus propiedades.⁵

Recientemente se ha reportado que la cocrystalización es un proceso favorable termodinámicamente respecto a la formación de los compuestos de partida; es decir, los cocristales son especies energéticamente más estables que los compuestos individuales que los forman. Esto permite entender la presencia de interacciones intermoleculares que inducen la cocrystalización.⁸

En un cocrystal dos, o más, tipos de moléculas cocrystalizan vía una o más interacciones no covalentes; dentro de las interacciones más comúnmente empleadas figuran:⁹

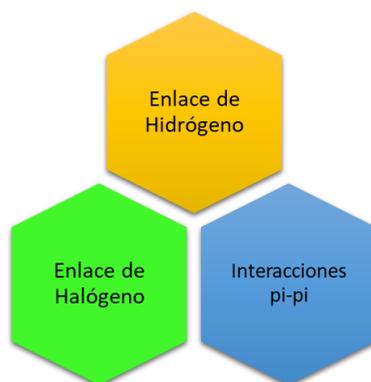


Figura 3. Interacciones más comunes en el desarrollo de cocristales orgánicos.

8. Taylor, C. R., & Day, G. M. Evaluating the energetic driving force for cocrystal formation, *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 892–904

9. Huang, Y., Wang, Z., Chen, Z., & Zhang, Q., Organic Cocrystals: Beyond Electrical Conductivities and Field-Effect Transistors (FETs), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2019**, *58*, 9696-9711

1.3.1 Interacciones pi-pi

Este tipo de interacciones se presentan entre los orbitales π de un sistema molecular formado entre moléculas donadoras π , como los arenos, y moléculasceptoras π , deficientes de densidad electrónica. Hunter y Sanders en 1990¹⁰ proponen un modelo que describe esta interacción, el cual menciona que la geometría de las interacciones está controlada por interacciones electrostáticas y las fuerzas de Van der Waals. En este modelo, un anillo aromático se describe como un fragmento σ cargado positivamente entre dos regiones de densidad de electrones cargados negativamente, creando un momento cuadrupolar. Como se puede observar en la siguiente figura, el modelo predice ciertos escenarios favorables del apilamiento como el desplazamiento lateral, mientras que el apilamiento paralelo cara a cara es desfavorable.¹¹

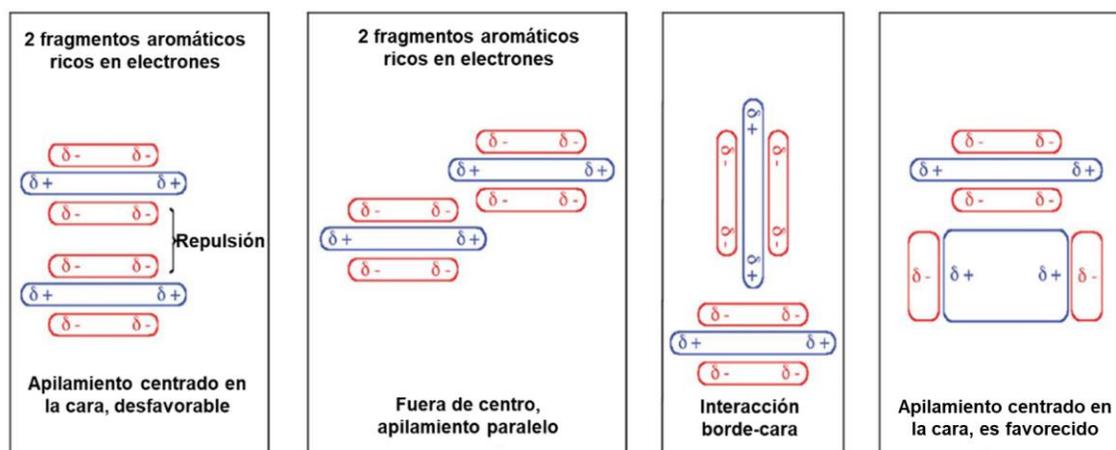


Figura 4. Representación de las interacciones de tipo pi-pi.

10. Hunter, C. A., & Sanders, J. K., The nature of π - π interactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *11*, 5525-5534

11. Martínez, C. R., & Iverson, B., Rethinking the term “ π -stacking”, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 2191

1.3.1 Enlaces de halógeno

De acuerdo con la IUPAC¹² un enlace de halógeno, R-X...XR, ocurre cuando existe una interacción neta atractiva entre una región electrofílica, asociada con un halógeno en una entidad molecular, y una región nucleofílica en la misma entidad molecular o en otra. Este tipo de enlace es estable y direccional, pero es más hidrofóbico y sensible a efectos estéricos. A pesar de ello, se puede regular la polarizabilidad mediante la selección de los halógenos presentes en la molécula en el siguiente orden: (I>Br>Cl>>F).

Dependiendo de la naturaleza aceptora del fragmento que presenta la interacción, existen dos tipos de enlace de halógeno: el tipo I donde átomos como (N, O) pueden aproximarse al átomo de halógeno a lo largo del eje de C-X resultando en un ángulo de 180°, y el tipo II, donde los átomos involucrados (regularmente otros halógenos) se acercan de forma casi ortogonal (90°) (Figura 5).

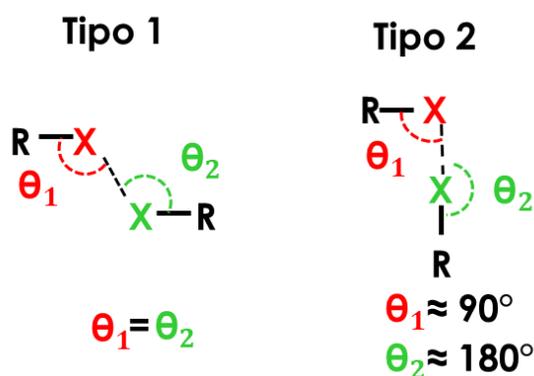


Figura 5. Representación de los dos tipos de halógeno. X= átomo de halógeno, R=C, N, O

12. Desiraju, G. R., Ho, P. S., Kloo, L., Legon, A. C., Marquardt, R., Metrangolo, P., & Rissanen, Definition of the halogen bond (IUPAC Recommendations 2013), *Pure. Appl. Chem.* **2013**, 85, 1711–1713.

1.3.2 Enlace de hidrógeno

La IUPAC define al enlace de hidrógeno como una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula, o fragmento de ésta, X-H en el cual X es un átomo más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos en la misma molécula, u otra molécula.¹³ Un enlace de hidrógeno se denota como XH...Y-Z, siendo los tres puntos la representación de la distancia del enlace.¹⁴ La fuerza que origina el enlace es de carácter electrostático; es por ello por lo que el valor del ángulo formado por los átomos X-H...Y entre más cercano sea a 180° más fuerte será y por tanto la distancia H...Y es menor.¹⁵

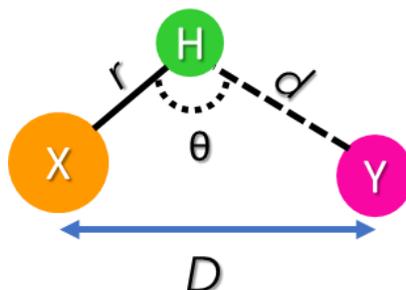


Figura 6. Representación geométrica de un enlace de hidrógeno.

En la Tabla 1 se resumen los criterios de la fuerza de acuerdo con la clasificación propuesta por Jeffrey basados en parámetros geométricos para los enlaces de hidrógeno.¹⁶

13. Arunan, E., Desiraju, G. R., Klein, R. A., Sadlej, J., Scheiner, S., Alkorta, I., & Kjaergaard, H. G., Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 8, pp. 1637–1641, 2011.

14. Etter, M. C., Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds, *Acc. Chem. Res.* **1990**, **23**, 120-126

15. Steiner, T., The hydrogen bond in the solid state., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, **41**, 48-76

16. Jeffrey, G. A., & Jeffrey, G. A. *An introduction to hydrogen bonding*, Vol. 12, 1997, New York: Oxford University Press, E.U.A, p. 228.

Tabla 1. Parámetros para la clasificación de los enlaces de hidrógeno.

	<i>Fuerte</i>	<i>Moderado</i>	<i>Débil</i>
<i>Interacción X-H...Y</i>	Mayormente covalente	Mayormente Electrostático	Electrostático
<i>Distancia de enlace</i>	D-H \approx H...A	D-H < H...A	D-H \ll H...A
<i>d</i> (Å)	~1.2-1.5	~1.5-2.2	2.2-3.2
<i>D</i> (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
θ (°)	175-180	130-180	90-150
<i>Energía de enlace</i> (kJ/mol)	58.6-167.4	16.7-62.8	<16.7

1.4 Métodos de cocrystalización

Los métodos para la preparación de cocrisales se pueden clasificar acorde con la fase en la cual los componentes moleculares se combinan para producir la nueva entidad cristalina:¹⁷

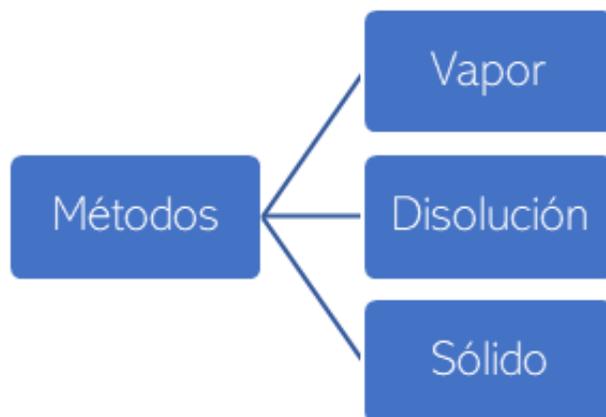


Figura 7. Métodos generales para la preparación de cocrisales.

17. Sun, L., Zhu, W., Yang, F., Li, B., Ren, X., Zhang, X., & Hu, W., Molecular cocrystals: design, charge-transfer and optoelectronic functionality., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2018**, 20, 6009--6023

1.4.1 Vapor (sublimación)

Esta metodología consiste en combinar dos moléculas en fase gas; este método es usado para moléculas con temperaturas similares de sublimación, mediante el cual se obtienen cristales de gran calidad. Experimentalmente, se lleva a cabo al interior de tubo de cuarzo donde se hallan los componentes bajo condiciones de alta temperatura y presión reducida, al punto donde ambas sustancias subliman y se evita la descomposición; a continuación, se combinan ambos vapores y un gas inerte los acarrea a una zona del tubo cuya temperatura es más baja con lo cual cristalizan (Figura 8).¹⁸



Figura 8. Representación general de la técnica de sublimación, D=especie donadora (de halógeno, hidrógeno o de carga), A=especie aceptora (de halógeno, hidrógeno o de carga)

1.4.2 Sólido

La metodología radica en la aplicación de energía mecánica a los sustratos cristalinos para crear nuevos ensamblajes supramoleculares; ésta es considerada una metodología amigable con el ambiente puesto que no se usan grandes cantidades de disolvente y el equipo empleado en la mayoría de los casos consiste en un mortero o un molino planetario (Figuras 9a y 9b). Se ha estudiado que la utilización de pequeñas cantidades de disolvente aumenta la cinética y conversión hacia la formación de cocristales.¹⁹

18. Wang, H., Zhao, Y., Xie, Z., Wang, H., Wang, B., & Ma, Y., the thermodynamic characteristics of organic crystal growth by physical vapor transport: towards high-quality and color-tunable crystal preparation, *CrystEngComm*, **2014**, *16*, 4539

19. Shan, N., Toda, F., & Jones, W., Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics, *Chem. Commun.*, **2002**, *20*, 2372–2373

Dentro de las ventajas de este método se encuentran la simplicidad y el bajo costo; sin embargo, uno de los inconvenientes que pueden presentarse es la presencia de fases no cristalinas (amorfas) o mezcla de fases.⁹

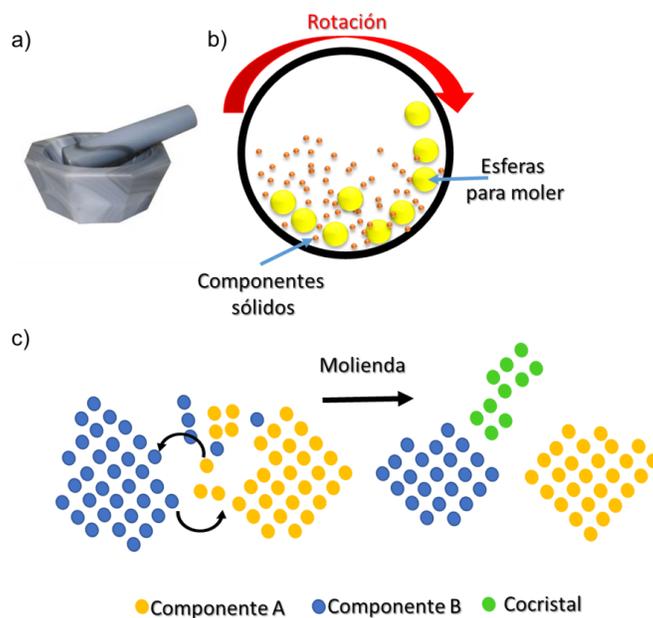


Figura 9. a) Mortero, b) molino planetario, c) mecanismo deformación hipotético

1.4.3 Disolución

La eficiencia, facilidad experimental y bajo costo hacen de esta opción una de las más comúnmente empleadas en la formación de cocristales. De forma general el procedimiento consiste en solubilizar ambos componentes y evaporar el disolvente a una temperatura específica.⁶ En disolución las moléculas tienen un mayor movimiento; entonces, cuando la concentración se aproxima a la de saturación se propicia un reconocimiento mutuo entre las moléculas, es decir se autoensamblan de forma periódica con lo que constituyen un núcleo cristalino y crecen. Muchos factores pueden intervenir en la formación, arreglo y forma del cocrystal, por ejemplo, el tipo de disolvente, la concentración y la velocidad de evaporación.

Entre las variantes en disolución se encuentran la evaporación lenta (Figura 10a), prueba de gota (Figura 10b) y difusión entre distintos disolventes (Figura 10c).

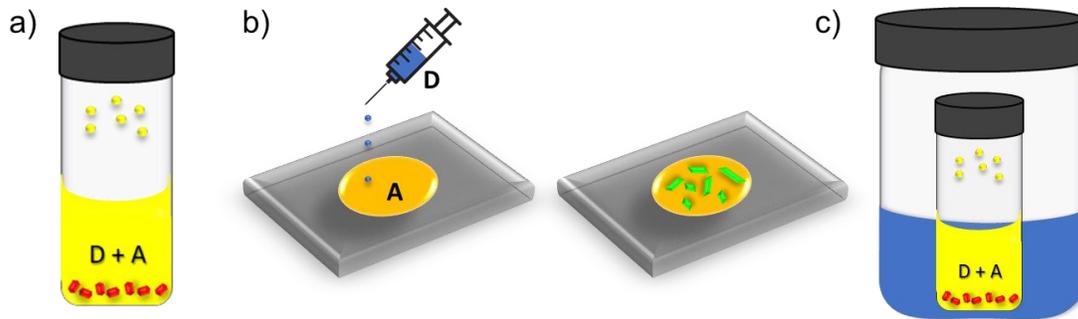


Figura 10. Técnicas en disolución, a) Evaporación, b) prueba de gota, c) difusión de vapor

1.5 Modificación de propiedades

Como se mencionó anteriormente, el objetivo de construir cocrisales es investigar y descubrir nuevas propiedades, las cuáles van más allá de la simple suma de las propiedades de cada uno de los componentes individuales.

Uno de los primeros campos en el que se hizo amplio uso de esta rama de la ingeniería de cristales fue el farmacéutico; dado que la vasta mayoría de los fármacos se suministran en estado sólido y, en algunos casos, el ingrediente farmacéutico activo por sí mismo carece de características fisicoquímicas necesarias para ser aprovechadas por el cuerpo; es por ello por lo que se recurrió a la cocrystalización para mejorarlas,²⁰ algunas de las propiedades que se buscan con frecuencia mejorar son la solubilidad, estabilidad y las propiedades mecánicas. Por ejemplo, el paracetamol en su estado puro no tiene las propiedades mecánicas adecuadas para formar tabletas de calidad (Figura 11), sin embargo, cuando se utiliza en forma de cocrystal, se logra obtener una buena tableta que además depende de los coformadores empleados.²¹

20. Karimi-Jafari, M., Padrela, L., Walker, G. M., & Croker, D. M., Creating cocrystals: a review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications, *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 6370–6387

21. Karki, S., Frišćić, T., Fábían, L., Laity, P. R., Day, G. M., & Jones, W., Improving mechanical properties of crystalline solids by cocrystal formation: new compressible forms of paracetamol. *Advanced materials, Adv. Mater.* **2009**, *21*, 3905–3909

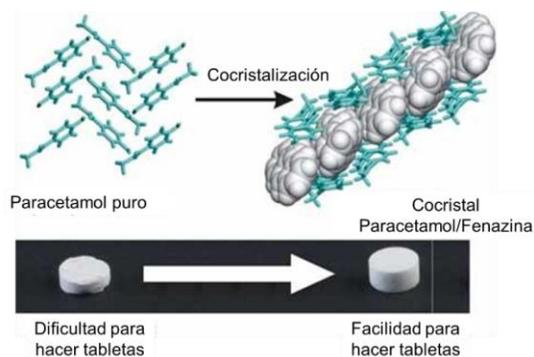


Figura 11. Formación de cocrystalos de paracetamol aumenta las propiedades mecánicas.

Una de las áreas emergentes en la cual se ha recurrido a la cocrystalización es en el desarrollo de materiales optoelectrónicos. Las moléculas pi-conjugadas y cromóforos tienen excelentes propiedades luminiscentes, por lo que se aplican como transistores de efecto de campo (OFET), emisores de luz (OLED) entre otros. Por ejemplo, en la literatura se han reportado cocrystalos formados con enlaces de halógeno que poseen la capacidad de formar estructuras 1D o 2D (Figura 12), con potenciales propiedades magnéticas y eléctricas, capaces de formar estructuras binarias.²²

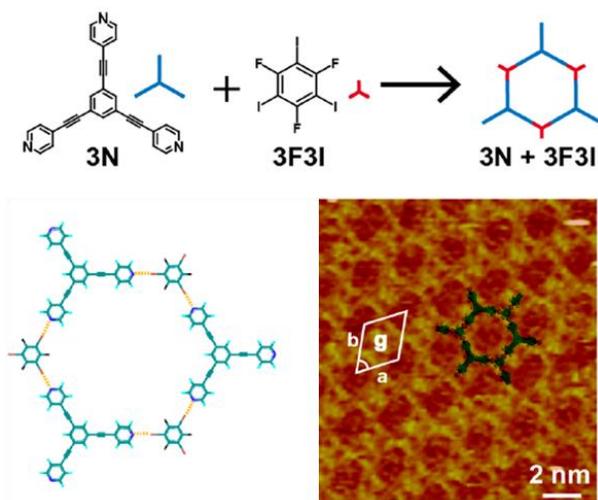


Figura 12. Estructuras 2D de cocrystalos enlazados por enlace de halógeno.

22. Zheng, Q. N., Liu, X. H., Chen, T., Yan, H. J., Cook, T., Wang, D., ... & Wan, L. J, Formation of halogen bond-based 2D supramolecular assemblies by electric manipulation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 6128-6131

Además, se han descrito nanocristales con arreglos de tipo cadena (1-D) compuestos por C_{60} y coranuleno (Figura 13), en este trabajo aprovecharon la complementariedad entre las formas convexa y cóncava del coranuleno y el C_{60} , respectivamente, que se ensamblaron a través de interacciones pi; además de este interesante arreglo, se reportaron características de transporte electrónico y fotorespuesta, propiedades con potencial aplicación en materiales optoelectrónicos.²³

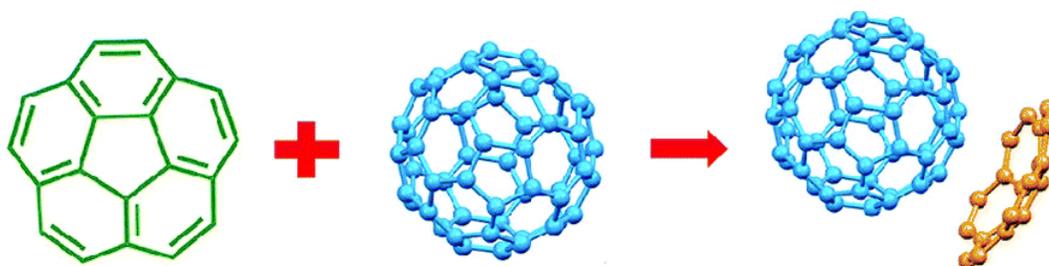


Figura 13. Cocrystal formado interacciones pi.

Las moléculas con anillos fusionados son buenos candidatos para explorar aplicaciones en el campo de la electrónica orgánica, debido a sus estructuras pi altamente extendidas. Un ejemplo de estas moléculas es el pentaceno, aunque tiene la desventaja de que es susceptible a la oxidación y degradación en condiciones ambientales.²⁴ Una alternativa es el uso de indolcarbazoles (Icz), los cuales son heterociclos compuestos por una unidad de indol que se une a un carbono de carbazol y, dependiendo del carbono al que se una, puede dar origen a una familia de cinco isómeros (Figura 14).²⁵

23. Wang, Y., Li, Y., Zhu, W., Liu, J., Zhang, X., Li, R., & Hu, W., Co-crystal engineering: a novel method to obtain one-dimensional (1D) carbon nanocrystals of corannulene–fullerene by a solution process, *Nanoscale*, **2016**, *8*, 14920-14924

24. Jiang, H., Hu, P., Ye, J., Chaturvedi, A., Zhang, K. K., Li, Y., & Hu, W., From Linear to Angular Isomers: Achieving Tunable Charge Transport in Single-Crystal Indolcarbazoles Through Delicate Synergetic CH/NH... π Interactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8875–8880

25. Janosik, T., Wahlström, N., & Bergman, J., Recent progress in the chemistry and applications of indolcarbazoles. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9151

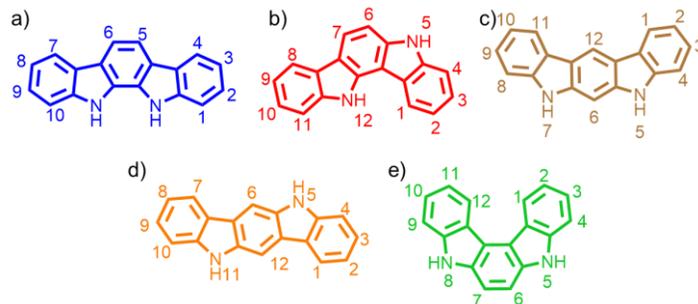


Figura 14. Isómeros del indolcarbazol, a) 11,12-dihidroindol[2,3-a]-carbazol, b) 5,12-dihidroindol[3,2-a]carbazol, c) 5,7-dihidroindol[2,3-b]carbazol, d) 5,11-dihidroindol[3,2-b]carbazol, e) 5,8-dihidroindol[2,3-c]carbazol.

Los átomos de nitrógeno que conforman la molécula aromática, con lo cual disminuye la energía del orbital HOMO e incrementa la fotoestabilidad del material:²⁶ El uso de estos compuestos ha sido prometedor como semiconductores con propiedades de transferencia de carga,²⁵ que se han empleado en OLEDs²⁷ y OFETs. En la gran mayoría de la química de los indolcarbazol se ha enfocado en desarrollos sintéticos, y las propiedades descritas se han manifestado a través de modificaciones covalentes.²⁸ Esto representa una gran oportunidad para explorar el comportamiento de esta molécula en el empleo de cocristales para encontrar nuevas propiedades que surjan por la cocrystalización. En la literatura se han reportado dos ejemplos de familias de cocristales utilizando el isómero 11,12-

26. Svetlichnyi, V. M., Alexandrova, E. L., Miagkova, L. A., Matushina, N. V., Nekrasova, T. N., Tameev, A. R., ... & Kudryavtsev, V. V. Photophysical properties of indolo [3, 2-b] carbazoles as a promising class of optoelectronic materials, *Semiconductors*, **2010**, 44 , 1581-1578

27. Hu, N. X., Xie, S., Popovic, Z., Ong, B., Hor, A. M., & Wang, S., 5, 11-dihydro-5, 11-di-1-naphthylindolo [3, 2-b] carbazole: atropisomerism in a novel hole-transport molecule for organic light-emitting diodes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 5097–5098.

28. Janosik, T., Rannug, A., Rannug, U., Wahlström, N., Slätt, J., & Bergman., Chemistry and properties of indolocarbazoles., *J.Chem. Rev.*, **2018**, 118, 9058–9128

dihidroindol[2,3-a]-carbazol reportados por los grupos de investigación de MacGillivray²⁹ y Perepichka.³⁰

El grupo de MacGillivray describió en 2013 una familia de cocristales con biperidiletieno (4,4'-bpe) unidos por enlace de hidrógeno (Figura 15). Dicho coformador presentó apilamientos aromáticos múltiples los cuáles se consiguieron variando las condiciones de cristalización como la cantidad de equivalentes de 4,4'-bpe y el tiempo empleado para la evaporación.

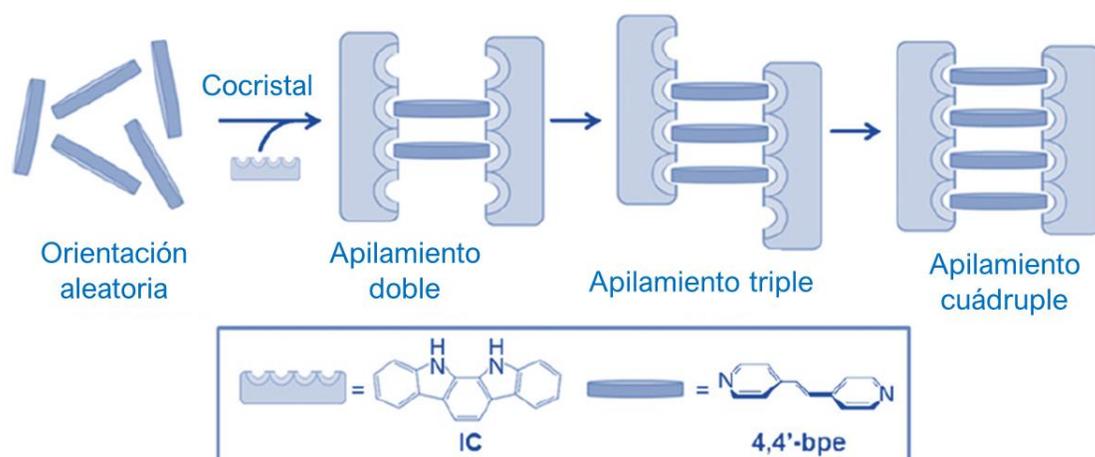


Figura 15. Representación de los apilamientos múltiples en el cocrystal con biperidiletieno.

El apilamiento cofacial presente entre las moléculas de 4,4'-bpe y la proximidad de los enlaces C=C los motivaron a estudiar posibles reacciones en estado sólido de fotodimerización [2+2] para producir un nuevo sólido.

Por otro lado, el grupo de Perepichka reportó recientemente una serie de 6 cocristales con quinonas *orto*-aromáticas como coformadores, estos ensamblajes

29. Stojaković, J., Whitis, A. M., & MacGillivray, L. R., Discrete Double-to-Quadruple Aromatic Stacks: Stepwise Integration of Face-to-Face Geometries in Cocrystals Based on Indolocarbazole, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 12127 –12130

30. Liu, C. H., Niazi, M. R., & Perepichka, D. F., Enhancement of π -Electron Donor/Acceptor Ability by Complementary DD/AA Hydrogen Bonding, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 17312 –17321

originaron un sistema de tipo *donador (débil)*-*aceptor* que se unió a través de enlaces de hidrógeno (Figura 16).

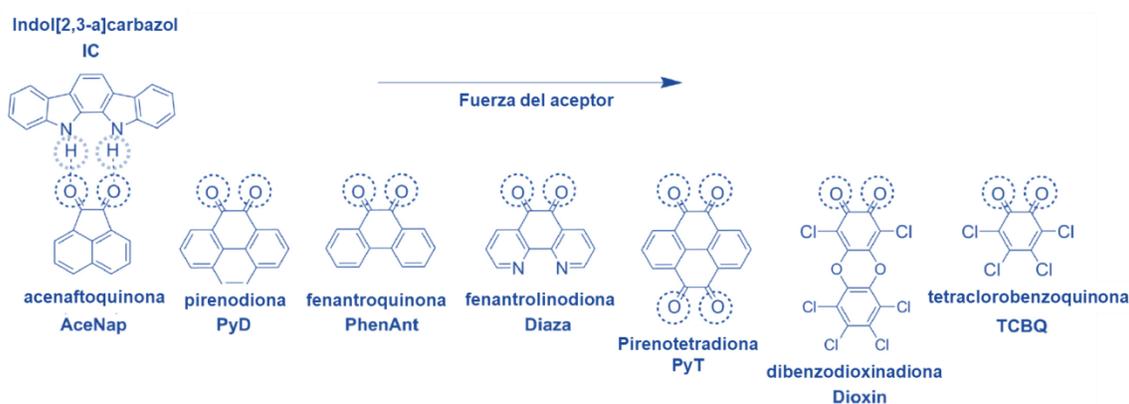


Figura 16. Fuerza aceptora de las quininas empleadas.

Este nuevo arreglo cristalino cambió los niveles de energía de la molécula heterocíclica, provocando una fuerte transferencia de carga entre los pares de moléculas, al mismo tiempo que modificó fuertemente las propiedades como transporte de carga y fotoconductividad; demostraron de forma experimental y con cálculos teóricos la relación que guarda el enlace de hidrógeno, las energías de los niveles HOMO/LUMO de los componentes individuales y las propiedades electrónicas de los cocristales.

Es importante destacar que para desarrollar cocristales uno de los mayores retos es la selección del coformador debido a que tendrá un papel complementario a la molécula principal que dictará el nuevo arreglo cristalino y con ello las características del cocrystal.³¹ Por ejemplo, el 1,4 -diazobiciclo[2.2.2] octano (DABCO) es una amina terciaria de forma globular, desde el punto de vista de diseño molecular, se comporta como un aceptor de protón ya que puede frecuentemente formar enlaces de hidrógeno con donadores de protones; esta

31. Fukte, S. R., Wagh, M. P., & Rawat, S., Coformer selection: An important tool in cocrystal formation, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2014**, 6, 9-14

capacidad de formar enlaces de hidrógeno tendrá influencia en el control de la estructura y función de los materiales.³²

En nuestro grupo de investigación se han reportado cocristales basados en derivados de carbazol y DABCO³³ para estudiar la dinámica intramolecular que experimenta dicho fragmento. En 2019 se reportó un nuevo compuesto formado por dos moléculas de carbazol unidas a una molécula de DABCO, mediante enlaces de hidrógeno (Figura 17a). Dicho fragmento exhibió movimiento rotacional dependiente de la temperatura; además, se observó un cambio drástico en el arreglo cristalino (efecto termosaliente) debido a una transición de fase alrededor de 320 K. Este trabajo relacionó el movimiento al interior del cristal de forma macroscópica, convirtiendo la energía térmica en energía mecánica.

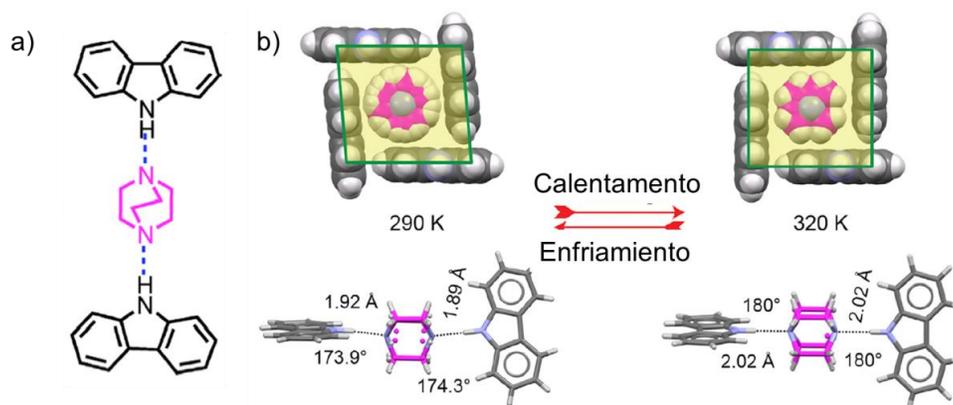


Figura 17. a) Sistema 2:1 de DABCO con carbazol, b) Cambio de fase y de parámetros geométricos del enlace de hidrógeno dependiente de la temperatura.

Bajo esta misma línea de investigación en 2020, se reportaron moléculas análogas con cloro y bromo en las posiciones 3 y 6 de carbazol; estas sustituciones se realizaron con la finalidad de alterar el arreglo cristalino por efecto de enlaces de halógeno y, por tanto, crear un mayor espacio para DABCO en consecuencia

32. Ji, C., Li, S., Deng, F., Liu, S., Asghar, M. A., Sun, Z., & Luo, J., Bistable N–H··· N hydrogen bonds for reversibly modulating the dynamic motion in an organic co-crystal., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**, *18*, 10868--10872

33. Colin-Molina, A., Karothu, D. P., Jellen, M. J., Toscano, R. A., Garcia-Garibay, M. A., Naumov, P., & Rodríguez-Molina, Thermosalient Amphidynamic Molecular Machines: Motion at the Molecular and macroscopic Scales, *Matter*, **2019**, *1*, 1033-1046

aumentar la movilidad (Figura 18). Esta modificación estructural resultó en cocristales que presentaron movimiento rotacional ultrarrápido,³⁴ que a temperatura ambiente se estimó que la frecuencia de giro era de 760 GHz (cocrystal con cloro) y 1.4 THz (cocrystal con bromo).

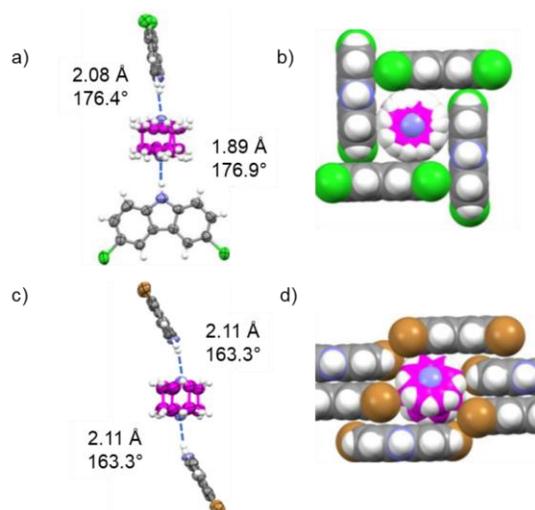


Figura 18. a) Cocrystal de DABCO con clorocarbazol, b) Cavidad formada en el cocrystal con diclorocarbazol, c) cocrystal de DABCO con dibromocarbazol, d) cavidad formada en el cocrystal con dibromocarbazol.

En la literatura, se pueden encontrar estructuras que poseen dos grupos donadores y/o dos aceptores, que ofrecen posibilidades interesantes para el diseño de materiales. Tal es el caso de los trabajos publicados por los grupos de Sankararaman³⁵ y Grepioni,³⁶ quienes estudiaron la síntesis y estructura de cocristales y sales de derivados dicarbonílicos sustituidos con DABCO. Como se aprecia en la Figura 19a, en el trabajo de Sankararaman se estudiaron los isómeros 1,2-, 1,3- y 1,4- del ácido fenilendipropiónico (PPA).

34. Colin-Molina, A., Jellen, M. J., Rodríguez-Hernández, J., Cifuentes-Quintal, M. E., Barroso, J., Toscano, R. A., & Rodríguez-Molina, B, Hydrogen Bonded Crystalline Molecular Machines with Ultrafast Rotation and Displacive Phase Transitions, *Chem. Eur. J.*, **2020**.

35. Saravanakumar, R., Varghese, B., & Sankararaman, S., Hydrogen-bond network in isomeric phenylenedipropynoic acids and their DABCO salts., *Cryst.Eng.Comm.*, **2009**, *11*, 337–346

36. Marivel, S., Braga, D., Grepioni, F., & Lampronti, G. I., Mechanochemical preparation of adducts (co-crystals and molecular salts) of 1, 4-diazabicyclo-[2.2. 2]-octane with aromatic polycarboxylic acids, *Cryst. Eng. Comm.*, **2010**, *12*, 2107–2112

Por su parte, en el trabajo de Grepioni (Figura 19b) se empleó ácido isoftálico (iso H₂), ácido dinicótico (din H₂) y ácido dipicolínico (dip H₂).

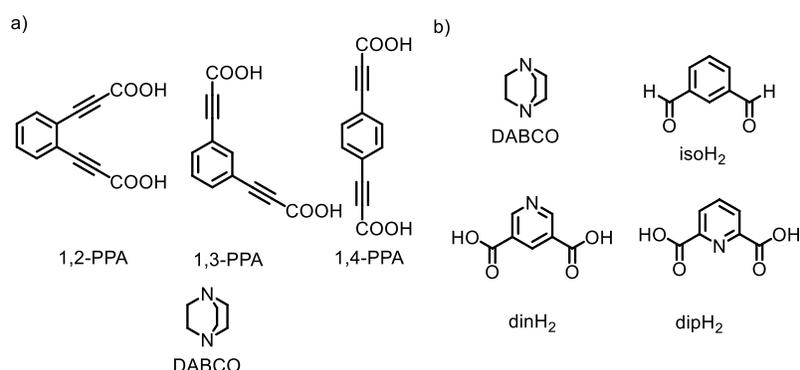


Figura 19. a) moléculas empleadas en el trabajo de Saravanakumar, b) moléculas empleadas por el grupo Grepioni.

Ambos trabajos presentan interesantes estructuras tridimensionales, demostrando que ligeras modificaciones orgánicas modifican el arreglo cristalino Figura 20.

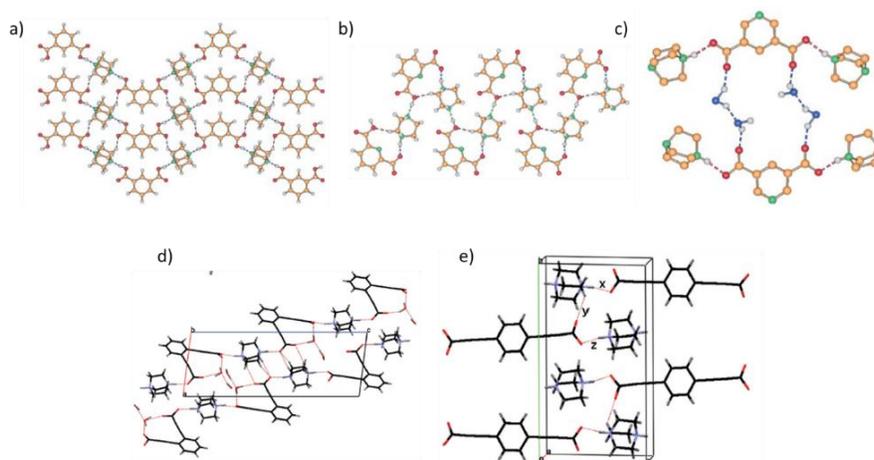


Figura 20. Arreglos formados con DABCO obtenidos por los grupos de Sankararaman y Grepioni.

Otro ejemplo en el que se ha empleado DABCO es el trabajo del grupo de García Garibay,³⁷ en el cual reportaron un cocrystal con arreglo 1D, compuesto por un derivado de triptíceno con grupos ácido carboxílico enlazado por enlace de

37. Jiang, X., Duan, H. B., Jellen, M. J., Chen, Y., Chung, T. S., Liang, Y., & Garcia-Garibay, M. A., Thermally Activated Transient Dipoles and Rotational Dynamics of Hydrogen-Bonded and Charge-Transferred Diazabicyclo [2.2. 2] Octane Molecular Rotors. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 16802–16809

hidrógeno con DABCO, que exhibe comportamiento dieléctrico por efecto de la temperatura (Figura 21).

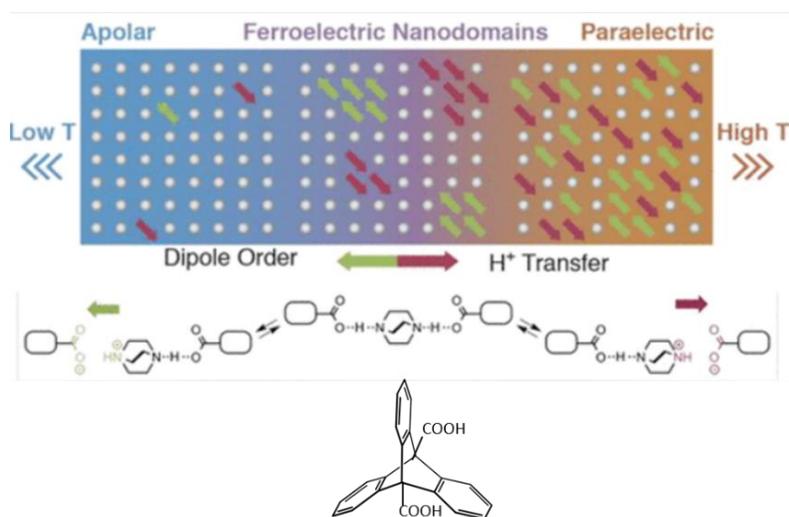
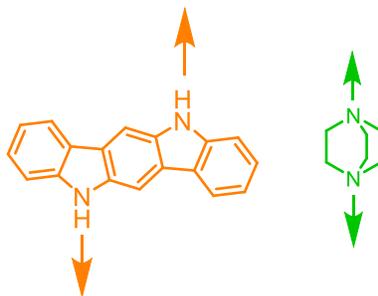


Figura 21. Representación del efecto de la temperatura en las propiedades dieléctricas.

Inspirados en los sistemas aquí mostrados en esta tesis se propone la síntesis de cocristales moleculares utilizando derivados del 5,11-dihidroindol[3,2-*b*]carbazol y DABCO. Este isómero de indolcarbazol a la fecha no ha sido utilizado en la formación de cocristales, por tanto, representa una oportunidad atractiva de crear nuevos ensambles unidimensionales aprovechando los dos grupos NH con posibilidad a formar enlaces de hidrógeno en dos direcciones si se combina con DABCO. Es de especial interés explorar las modificaciones a las propiedades del indolcarbazol causados por la cocrystalización con ello establecer una relación estructura-función.



2 Hipótesis

Es posible construir cocristales moleculares ensamblados por enlaces de hidrógeno a partir de derivados de 5,11-dihidroindol[3,2-*b*]carbazol y DABCO, los cuales presentarán nuevos arreglos concatenados con variaciones importantes en sus propiedades ópticas.

3 Objetivos

3.1 Objetivo General

Preparar una serie de cocristales a partir de nuevos derivados de indolcarbazol y DABCO, enlazados por enlace de hidrógeno y caracterizarlos mediante diversas técnicas del estado sólido.

3.2 Objetivos particulares

1. Sintetizar y caracterizar el 5,11-dihidroindol[3,2-*b*]carbazol y dos derivados con sustituyentes alifáticos en las posiciones 2 y 8.
2. Estudiar y optimizar las condiciones de cocrystalización entre los compuestos de interés y DABCO.
3. Obtener la estructura cristalina de los compuestos objetivo y sus cocristales por medio de difracción de rayos X de monocristal.
4. Evaluar la estabilidad térmica y cristalinidad los sólidos obtenidos por medio de análisis térmicos y difracción de rayos X de polvos respectivamente
5. Caracterizar los cocristales formados por medio de resonancia magnética nuclear en el estado sólido.
6. Contrastar los cambios en las propiedades ópticas de los indolcarbazoles sintetizados y sus respectivos cocristales.

4 Discusión de resultados

El presente trabajo se centró en la construcción de cocristales moleculares para obtener un arreglo unidimensional (1D), empleando moléculas con esqueleto de indol[3,2-*b*]carbazol **4** y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (**DABCO**) como coformador.

En esta sección se abordan los resultados referentes a la síntesis y caracterización en disolución de las moléculas objetivo por medio de técnicas analíticas como espectroscopía infrarroja, RMN y espectrometría de masas. Posteriormente, se presenta la preparación y caracterización en estado sólido de los cocristales formados. Esta caracterización se realizó por medio de difracción de rayos X de monocristal y de polvos, así como RMN en el estado sólido, con el fin de estudiar las nuevas entidades cristalinas. También, se discuten aspectos referentes a la estabilidad térmica de los sólidos formados mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA). Finalmente, se aborda brevemente la fluorescencia en el estado sólido de las moléculas sintetizadas, así como los cambios asociados tras la formación de los cocristales.

Parte I. Síntesis y caracterización en disolución y estado sólido de los derivados de 5,11-dihidroindol[3,2-*b*]carbazol.

4.1 Generalidades sobre la síntesis.

El compuesto indol[3,2-*b*]carbazol (Figura 22) es un heterociclo pi excedente que presenta una muy baja solubilidad en disolventes orgánicos tales como THF, cloroformo, DCM y acetona; en DMSO y DMF presenta una solubilidad cercana a 1 mg/mL, este problema de solubilidad limitó la obtención de cocristales por medio de métodos en disolución (Véase **Sección 4.4**)

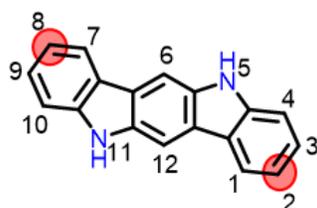


Figura 22. Posiciones seleccionadas para la sustitución del 5,11-dihidroindol[3,2-*b*]carbazol.

Se consideró que la incorporación de fragmentos alifáticos en las moléculas podría mejorar la solubilidad. Por lo anterior, se prepararon dos derivados con grupos *n*-butilo y ciclohexilo en las posiciones 2 y 8 del indolcarbazol. Los sustituyentes se eligieron por la disponibilidad de reactivos en el laboratorio y las posiciones funcionalizadas se seleccionaron por la lejanía respecto a los átomos de nitrógeno en la estructura, y que por consiguiente no representasen un impedimento estérico en la formación de interacciones intermoleculares con **DABCO**.

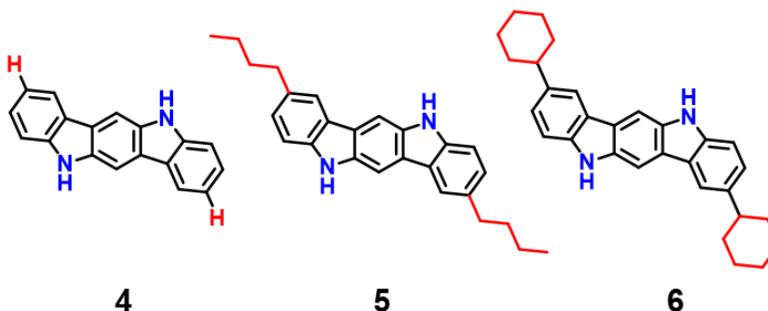
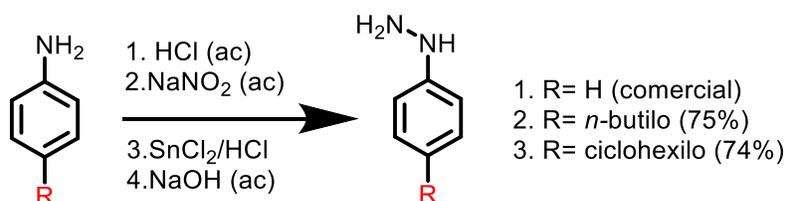


Figura 23. Compuestos objetivos sintetizados.

Los compuestos **4**, **5** y **6** (Figura 23) se sintetizaron empleando una reacción de Fischer la cual consiste en sintetizar indoles a partir de una fenilhidrazina y una cetona, esta metodología se caracterizó por la practicidad y versatilidad mostrada ya que permitió obtener los compuestos deseados en pocos pasos de síntesis.

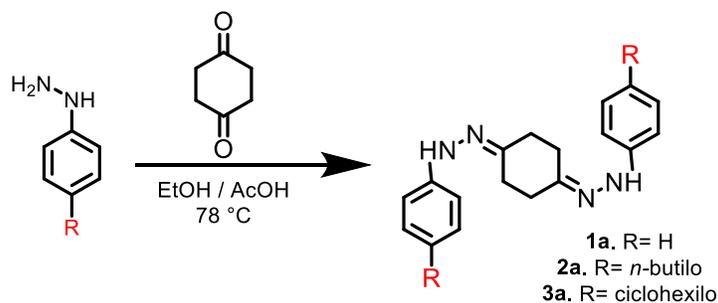
Para obtener las fenilhidrazinas precursoras con cadenas de *n*-butilo (**2**) y ciclohexilo (**3**) se partió desde la anilina *para*-sustituida adecuada comercialmente disponible, la metodología se describe en la sección **6.1.1 Procedimiento General I: Obtención de fenilhidrazinas sustituidas** (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción de formación de las hidrazinas sustituidas.

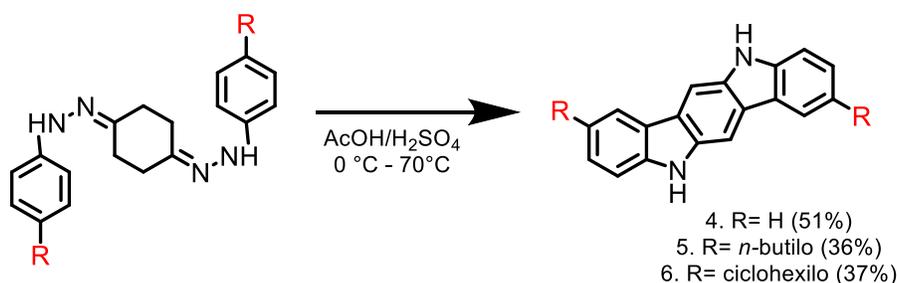
Los intermediarios **2** y **3** descomponen rápidamente en disolución a temperatura ambiente, por lo que la caracterización por RMN no se realizó; sin embargo, fue posible detectar el respectivo ion molecular **[M+1]** por medio de espectrometría de masas bajo la técnica DART que corroboró la presencia de los productos **2** y **3** con picos de 165 y 191 u.m.a., respectivamente.

Las fenilhidrazinas **1**, **2** y **3** se hicieron reaccionar con 1,4-ciclohexanodiona, la metodología se detalla en la sección **6.2.2 Procedimiento General II: Obtención de indolcarbazol y derivados** bajo la Etapa 1. Por espectrometría de masas (DART) se confirmó la formación de las fenilhidrazonas de interés al detectar los iones moleculares **[M+1]** de 293, 405 y 457 correspondientes a los compuestos 1a, 2a y 3a, respectivamente. (Esquema 2) Es importante indicar que, el aislamiento de los intermediarios fenilhidrazonas se llevó a cabo una sola vez, para realizar la identificación de los compuestos. En reacciones posteriores, la obtención de los compuestos finales se efectuó desde las fenilhidrazinas correspondientes.



Esquema 2. Formación de fenilhidrazonas a partir de 1,4-cliclohexanodiona (primera etapa).

En la Etapa 2 de esta reacción, (Esquema 3) El avance de reacción se monitoreó por medio de los cambios de color observados en la reacción, los cuales variaron desde un color rojizo al inicio de la reacción, transitando por colores morados/rosas hasta un color verde oscuro que indicó el fin de la transformación.



Esquema 3. Segunda etapa de la reacción de Fischer hacia la formación de los derivados de indolcarbazol.

Los compuestos **4**, **5** y **6** se precipitaron, filtraron y recrystalizaron de DMF o DMSO debido a la baja solubilidad que manifestaron. Los productos finales se aislaron como sólidos de color amarillo en rendimientos (desde la *Etapa 2*) de 51%, 36% y 37%, respectivamente Esquema 3.

La adición de sustituyentes no aumentó la solubilidad apreciablemente en disolventes como THF, cloroformo, acetona, etanol, metanol, acetato de etilo, DCM u otros disolventes con bajo punto de ebullición. Sin embargo, la adición de los grupos hidrocarbonados sí aumentó la solubilidad (respecto al compuesto **4**) en DMF y DMSO, alcanzando una concentración crítica en 2 mg/mL.

Para confirmar la obtención de los compuestos finales aquí indicados, se realizó la caracterización por medio de RMN de ^1H y ^{13}C y experimentos bidimensionales. A continuación, se discute la asignación de señales de los espectros de RMN para los compuestos principales y lo referente a la caracterización por espectrometría de masas e infrarrojo, se resume en la sección experimental.

4.2 Caracterización en disolución mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La resonancia magnética nuclear es una técnica espectroscópica, que permite el estudio de la estructura molecular a través de la medición de la interacción que tiene un campo de radiofrecuencia con núcleos con espín nuclear, inmersos en un campo magnético externo. La caracterización de los compuestos objetivo se realizó a través de experimentos de ^1H y ^{13}C . Adicionalmente, se recurrió a experimentos de correlación homonuclear y heteronuclear tales como:

- COSY con el cual es posible apreciar acoplamientos ^1H - ^1H a dos y tres enlaces de distancia.
- HSQC permite observar el acoplamiento ^{13}C - ^1H a un enlace de distancia, es decir con el que está directamente enlazado.
- HMBC correlaciona ^1H - ^{13}C a dos y tres enlaces de distancia.

Estos experimentos se efectuaron con el fin de realizar una correcta asignación de señales, lo cual fue de suma importancia en la posterior interpretación de espectros en resonancia magnética nuclear de ^{13}C en el estado sólido.

4.2.1 Ejemplo de asignación de señales para el compuesto 5

A continuación, se presenta el análisis espectroscópico del compuesto **5** (Figura 24), el cual posee cadenas alifáticas de cuatro átomos de carbono en las posiciones 2 y 8. Como se mencionó anteriormente, el compuesto presentó baja solubilidad en DMSO por lo que su caracterización fue realizada en un equipo de 700 MHz equipado con criosonda lo cual ayuda a mejorar la relación señal-ruido aún en

muestras diluidas. Los detalles y espectros completos de ésta y las demás muestras aparecen en la sección experimental de esta tesis.

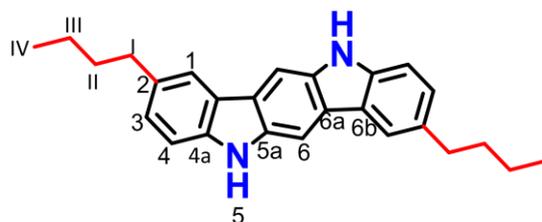


Figura 24. Posiciones sustituidas del heterociclo **5**.

Teniendo esto en cuenta, se analizó en primer lugar el espectro de ^1H (Figura 25), cuya asignación comenzó por el protón del NH, el cual se observó como una señal simple en 10.84 ppm. En la región alifática se identificaron cuatro señales con la multiplicidad esperada para los hidrógenos de la cadena de *n*-butilo. Las cuatro señales restantes en la región aromática correspondieron a los hidrógenos de tipo CH en el esqueleto del indolcarbazol, dos de ellas son señales singuletes las cuales corresponden a las posiciones 1 y 6.

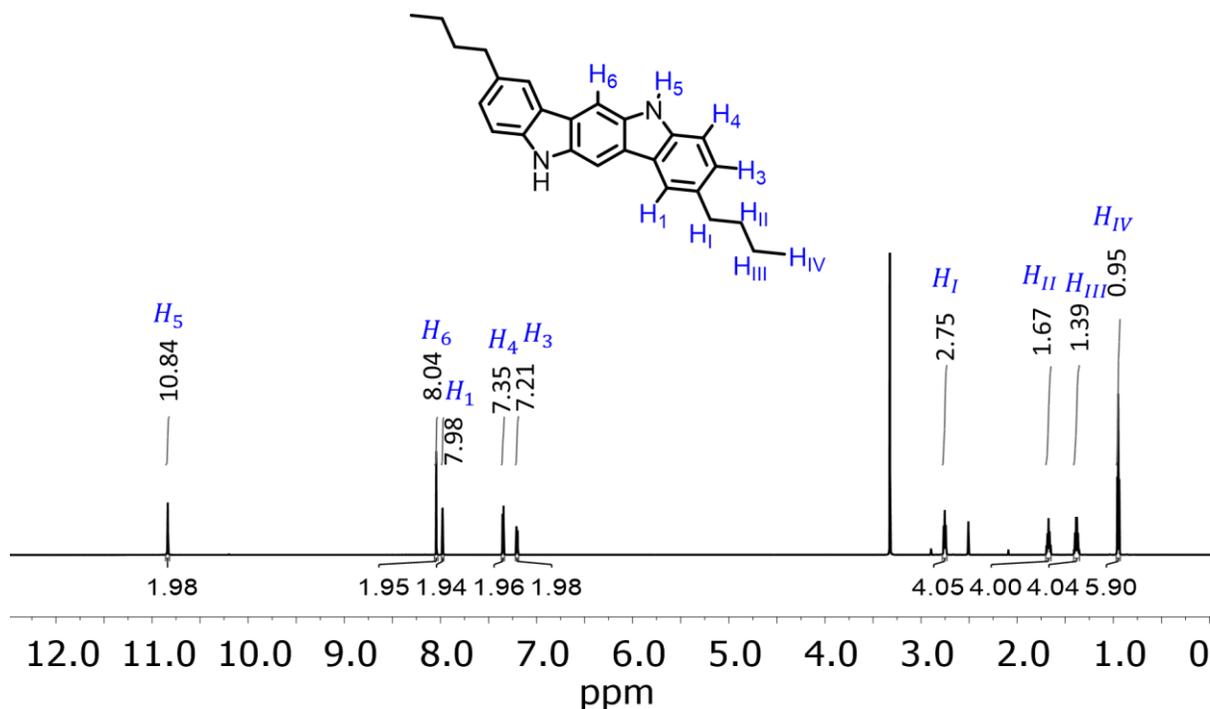


Figura 25. Espectro de ^1H del compuesto **5** (DMSO - d_6 , 700 MHz).

Para la asignación de las señales del espectro de ^{13}C (Figura 26) se recurrió a los experimentos bidimensionales indicados. En primer lugar, se observaron 9 señales correspondientes al esqueleto aromático de indolcarbazol y 4 señales en la región alifática correspondiente a los 4 átomos de carbono que conforma a la cadena de *n*-butilo.

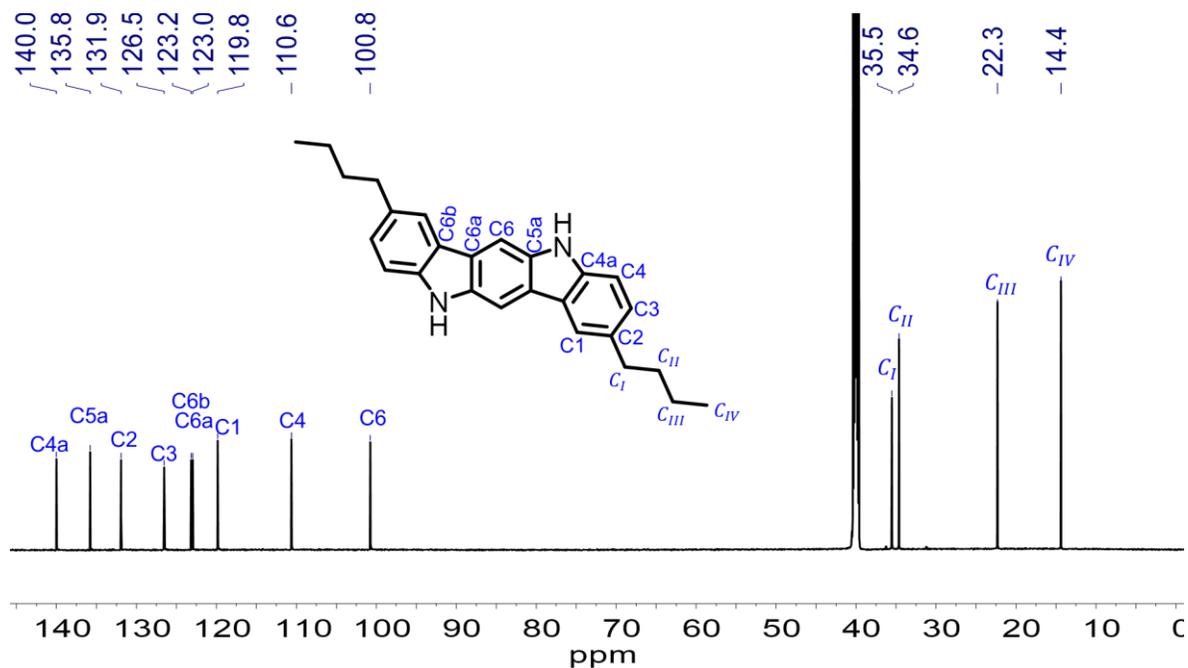


Figura 26. Espectro de ^{13}C del compuesto **5** (176 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

Por medio del experimento HSQC-editado (experimento que correlacionó los núcleos ^{13}C ^1H directamente enlazados) fue posible asignar los átomos de carbono de la cadena con su correspondiente protón enlazada. Por ejemplo, el protón H_{II} tiene una multiplicidad *quintuplete* con un desplazamiento de 1.67 ppm, al observar el experimento HSQC se identificó un acoplamiento con el átomo de carbono ubicado en 34.66 ppm (Figura 27).

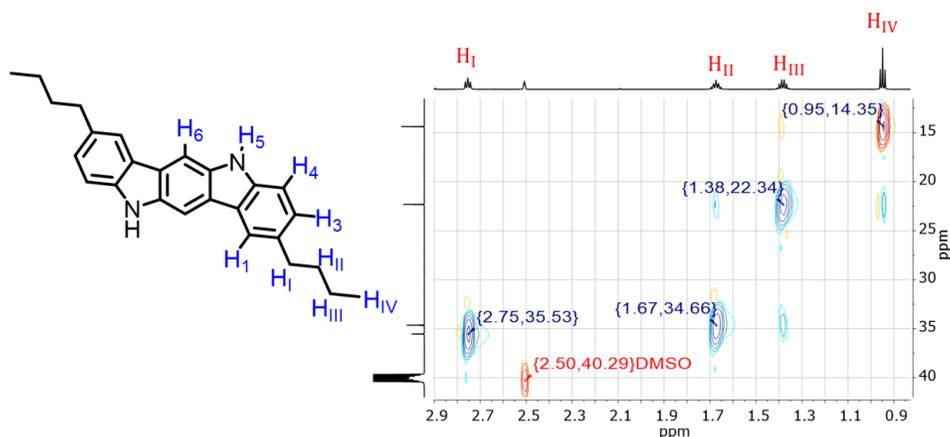


Figura 27. Sección del espectro generado por el experimento HSQC de la región alifática del compuesto **5**.

Empleando el experimento HMBC (Figura 28), se logró identificar un acoplamiento a 3 enlaces del carbono, en la posición I de la cadena alifática, con una señal simple de protón de la región aromática en 7.98 ppm, el cual corresponde al átomo de carbono 1. Por eliminación, se supo que la segunda señal simple, en 8.04 ppm, corresponde a la posición 6. Con ayuda del experimento HSQC se conoció que los carbonos a los que está unido están en 119.8 ppm y 100.8ppm

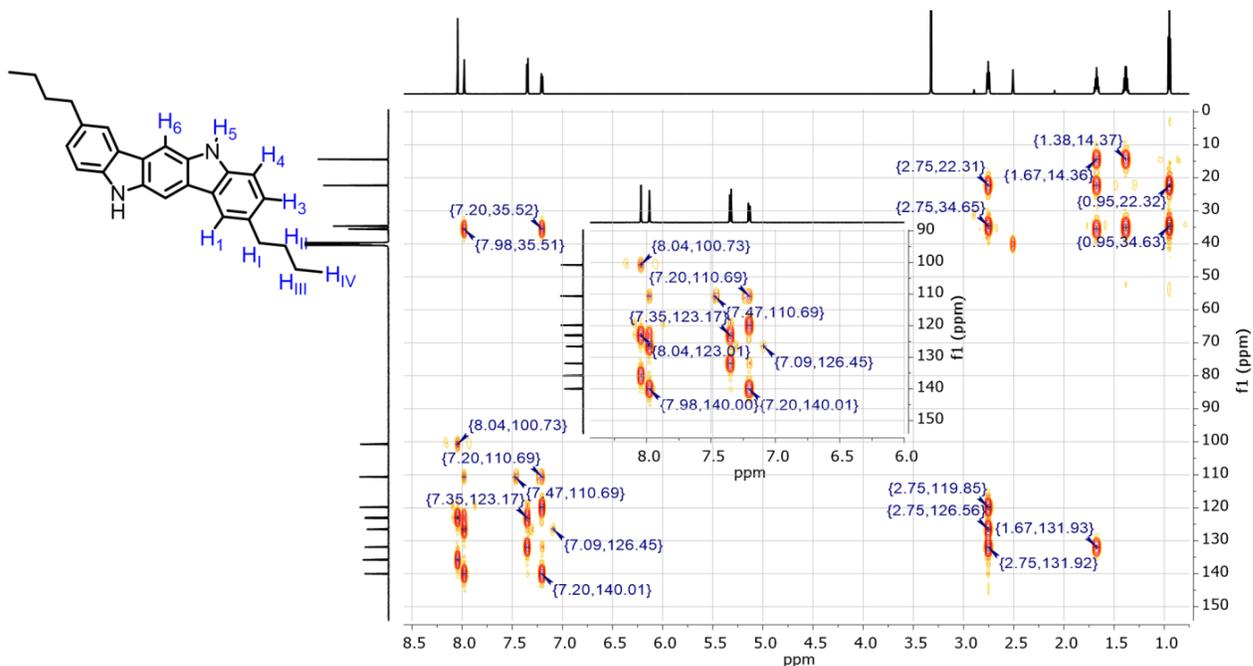


Figura 28. Gráfico del experimento HMBC del compuesto **5**.

Para conocer el desplazamiento del carbono en posición 2, donde se une el grupo butilo, se recurrió al protón en la posición II de esta cadena que está en 1.67 ppm y se observó que solamente está acoplado con un carbono de la región aromática, cuyo desplazamiento es 131.9 ppm.

Del mismo modo, para la asignación del protón en posición 3, se recurrió al protón en 2.75 ppm (posición I de la cadena alifática) que se halla a 3 enlaces del carbono en que está enlazado al protón de interés. Este protón ve a los carbonos C1, C2 y C3, de los cuales los dos primeros ya fueron asignados; por tanto, el carbono en la posición 3 es 126.5 ppm y con el experimento HSQC se conoció que está unido al protón con desplazamiento en 7.20 ppm. Por eliminación, el protón faltante en 7.35 ppm está unido (por HSQC) al carbono en 110.6 ppm.

La asignación de los carbonos 4a y 5a, los más próximos al átomo de nitrógeno, se llevó a cabo de manera similar; el carbono en la posición 4a se realizó a través del protón en la posición 3 (7.20 ppm) que está a 3 enlaces distancia del carbono en la posición objetivo (4a), que se acopla al átomo de carbono en 140.0 ppm. Para el carbono de la posición 5a, se empleó al protón en 6 (8.04 ppm) con los cual se identificó un acoplamiento con el carbono en 135.8 ppm que corresponde al carbono en 5a. Empleando los protones en las posiciones 3 y 6 que están a 3 enlaces de distancia de los carbonos 6a y 6b; se concluyó que su desplazamiento es de 123.0 y 123.2, respectivamente.

4.3 Caracterización en estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal

La difracción de rayos X de monocristal es sin duda la técnica que provee más información sobre aspectos estructurales, ya que permite conocer el acomodo espacial de las moléculas dentro del cristal. En este apartado se describen brevemente los aspectos estructurales referentes a los compuestos finales.

4.3.1 Compuesto 4

La estructura cristalina del compuesto **4** se reportó previamente en 2009.³⁸ Dicho compuesto cristalizó en un sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/c$. En la Figura 29a es posible observar la estructura del compuesto, en la 29c se observa la celda unitaria, donde se apreció que una molécula de indolcarbazol tiene 4 moléculas en la proximidad, lo que propicia que las moléculas adopten un empaquetamiento cristalino tipo espina de pescado, con ángulo de 55.46° entre cada molécula de indolcarbazol, Figura 29b.

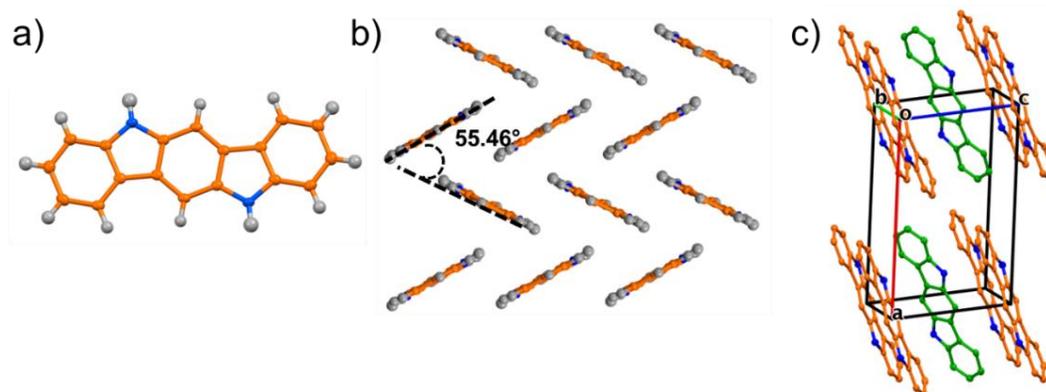


Figura 29. a) Estructura de la molécula **4**, b) acomodo tipo espina de pescado y c) la celda unitaria.

Se encontró que las interacciones que rigen este empaquetamiento (Figura 30) son principalmente dos: las de tipo $NH\cdots\pi$, en la cual un átomo de hidrógeno interactúa

38. Zhao, H., Jiang, L., Dong, H., Li, H., Hu, W., & Ong, B. S., Influence of Intermolecular $NH\cdots\pi$ Interactions on Molecular Packing and Field Effect Performance of Organic Semiconductors., *ChemPhysChem*, **2009**, *10*, 2345 – 2348

con un anillo de la molécula vecina, cuya distancia medida es de 2.59 Å y un ángulo promedio de 153.5°, dichos parámetros clasifican como una interacción moderada, también se encontraron interacciones CH... π del anillo central con el anillo de pirrol contiguo, con una distancia promedio de 2.85 Å y con un ángulo de 135.1°.

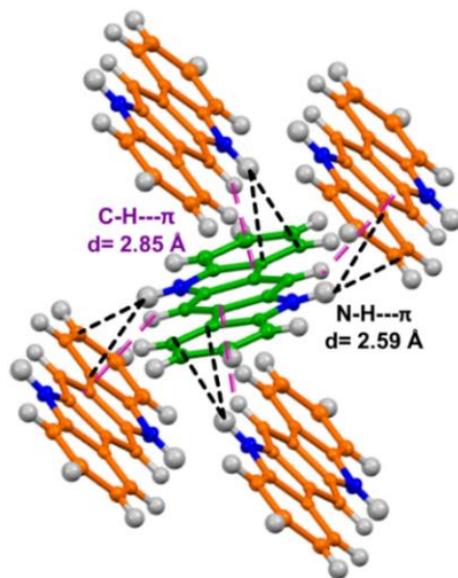


Figura 30. Interacciones intermoleculares en el compuesto **4**.

4.3.2 *Compuesto 5*

La colección del patrón de difracción fue posible empleando un monocristal obtenido de una disolución saturada del compuesto en DMF, que se difractó a una temperatura de 150 K. Esta baja temperatura se eligió para reducir el desorden cristalográfico de las cadenas alifáticas en la estructura, y se encontró que este compuesto cristaliza en un sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/c$, similar al compuesto anterior. Al analizar el empaquetamiento cristalino, se encontró que este compuesto también se acomoda adoptando un arreglo de espina de pescado dirigido por las interacciones de tipo NH... π cuya distancia es de 2.77 Å y un ángulo de 138° y también interacciones CH- π con una distancia promedio de 2.88 Å con ángulos de 146° y 130°, con lo cual se estableció como interacciones de fuerza moderada. (Figura 31).

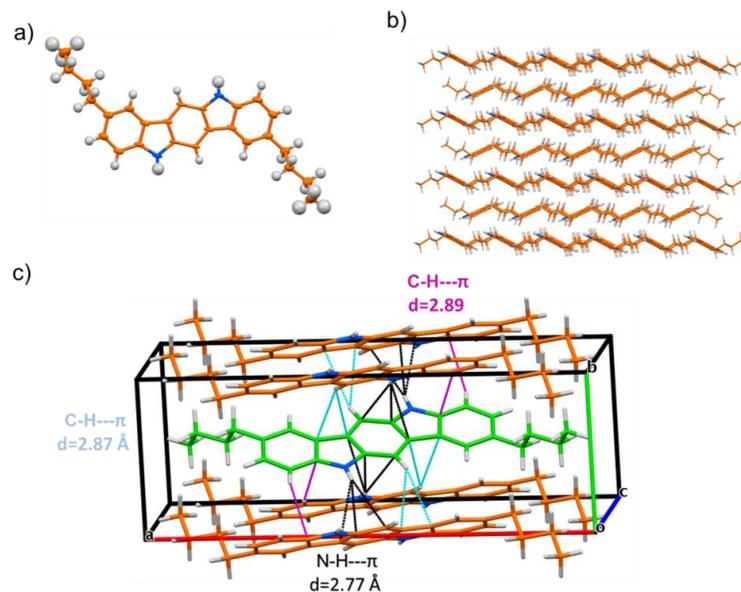


Figura 31. a) estructura del compuesto **4**, b) empaquetamiento adoptado, c) interacciones intermoleculares y celda cristalina.

4.3.3 Compuesto **6**

La estructura cristalina se obtuvo a partir de la colección del patrón de difracción a 150 K, usando un monocristal obtenido a partir de una disolución del compuesto en DMF. Al refinar la estructura cristalina, se halló que dicha molécula cristalizó como un solvato en un sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/n$. En la Figura 32 se observa la molécula de interés con una molécula de disolvente, unidas por un enlace de hidrógeno entre el átomo de oxígeno de la DMF y el grupo NH del indolcarbazol, la distancia encontrada para dicha interacción fue de 2.09 Å con un ángulo de 137°.

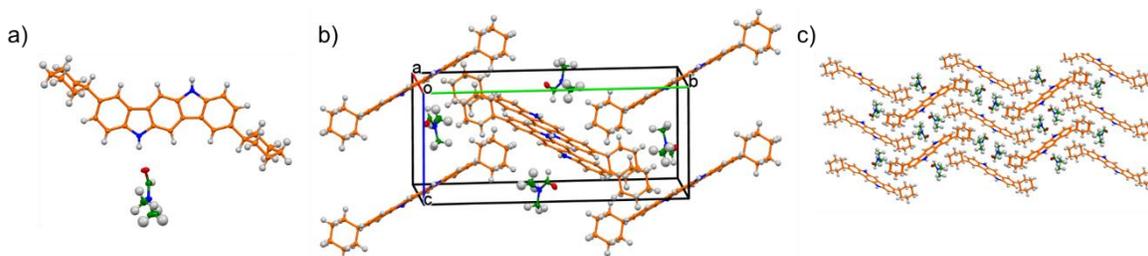


Figura 32. a) Estructura de la molécula, b) celda unitaria, c) arreglo adoptado.

A su vez se encontró que la molécula de disolvente interactúa con 3 moléculas de indolcarbazol vecinas, mediante interacciones de tipo $CH\cdots\pi$ (2.77 Å) (Figura 33). Por otro lado, se observó que el disolvente interactúa con otra molécula de éste, formando un dímero mediante la interacción del grupo carbonilo del disolvente y un átomo de hidrógeno de uno de los metilos.

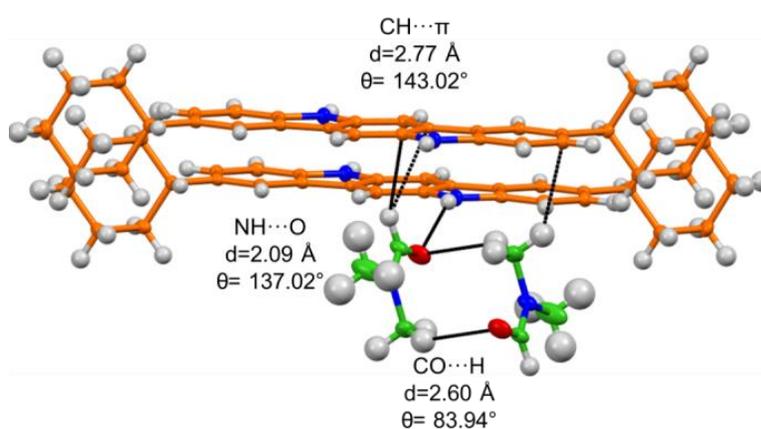


Figura 33. Interacciones intermoleculares del compuesto **6** con DMF.

Se realizaron pruebas de cristalización en otros disolventes, para obtener una estructura del compuesto **6** libre de disolvente, pero debido a su solubilidad limitada, únicamente fue posible obtener cristales a partir de disoluciones en DMSO. Al coleccionar el patrón de difracción de rayos X de los cristales obtenidos, se encontró que el compuesto cristalizó nuevamente como solvato.

Se encontró que la celda unitaria se compone de dos moléculas del compuesto **6** (Figura 34), cada una de ellas unida a una molécula de disolvente a través de enlaces de hidrógeno. Un enlace de hidrógeno tiene una distancia de 2.05 Å con un ángulo de 173.4° y en el otro enlace de hidrógeno es de 2.11 Å, y se encontró que el ángulo resultó ser menor (144.76°). Además, se identificó una interacción de un hidrógeno del esqueleto de indolcarbazol con el átomo de azufre, con una distancia de 2.95 Å. Por otro lado, se observó que las dos moléculas de disolvente interactúan por medio de un grupo metilo y el átomo de oxígeno vecino, la interacción es un enlace de hidrógeno $CH\cdots O$ con una distancia de 2.71 Å.

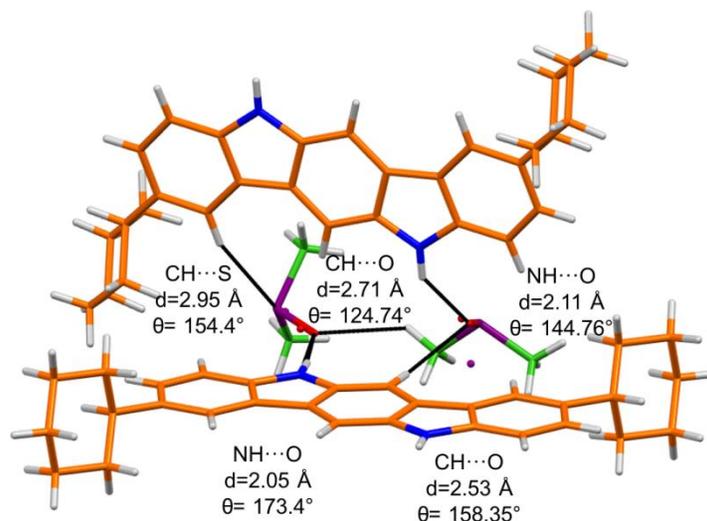


Figura 34. a) interacción que adoptan las moléculas de DMSO con las moléculas del indolcarbazol.

De las dos estructuras examinadas se concluyó que el solvato de DMSO tiene enlaces de hidrógeno de mucha más fuerza que los formados con el solvato de DMF; con base en los parámetros geométricos (ángulo y distancia de enlace NH...O) siendo el más fuerte el más próximo a 180° . Además, se concluyó que la molécula **6**, bajo las mismas condiciones de cristalización, presentó mayor afinidad a formar enlaces de hidrógeno con el disolvente, que interacciones de tipo NH...pi consigo mismo, como se había observado en el compuesto **5**.

Parte II. Formación de cocristales

4.4 Métodos de preparación

Los cocristales objetivo **A**, **B** y **C** (Figura 35) se prepararon a partir de mezclas de los compuestos **4**, **5** y **6** y **DABCO**, en una estequiometría definida. Para obtener las estructuras cristalinas de los cocristales, se intentó crecer monocristales adecuados para difracción por medio de cocrystalización en disolución; paralelamente, con el fin de adquirir los nuevos sólidos moleculares se realizó una cocrystalización en estado sólido bajo la técnica LAG, del inglés *liquid assisted grinding* (molienda asistida por líquido).

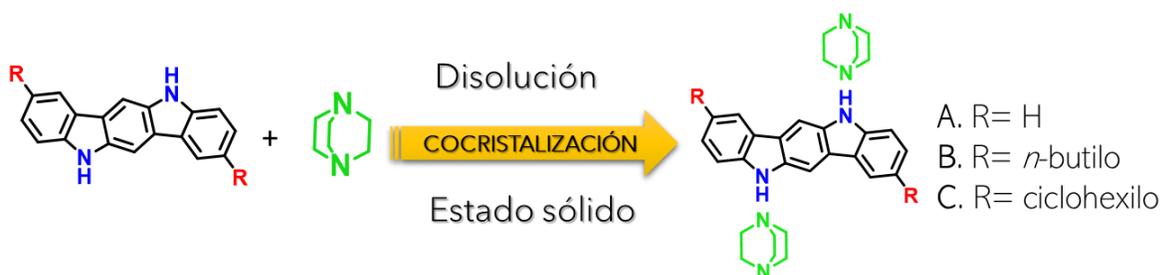


Figura 35. Métodos empleados para la construcción de los cocristales objetivo.

4.4.1 Cocrystalización en disolución y estudios de difracción de rayos X de monocristal

La solubilización de los indolocarbazoles (**4**, **5**, y **6**) solo fue posible en DMF y DMSO (1-2 mg/ ml) sin embargo, estos disolventes son empleados escasamente en pruebas de cristalización, debido a que presentan un punto de ebullición superior a los 140°C.

Considerando lo anterior, se realizaron múltiples pruebas de cocrystalización utilizando DMF, DMSO y mezclas de éstos mismos con otros disolventes como se describe en la sección **6.3.1 Procedimiento general III: Cocrystalización en**

disolución. Hasta el momento, solo fue posible conseguir crecer monocristales del cocrystal **C**, constituido por el compuesto **6** y **DABCO**; a partir de una disolución saturada de ambos componentes en proporción 1:3 en una mezcla de DMF/DMSO, al cabo de 3-4 días se obtuvieron cristales prismáticos de color amarillo (Figura 36), los cuales son estables a temperatura ambiente y al aire.

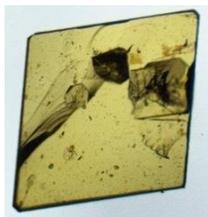


Figura 36. Fotografía del cocrystal **C** tomada con microscopio óptico, objetivo 10X.

Los cristales se difractaron a 150 K para reducir el desorden cristalográfico; los datos se refinaron en un sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1$. La información cristalográfica completa se encuentra en la sección de anexos de esta tesis. De forma satisfactoria se encontró un arreglo concatenado de las moléculas involucradas en el cocrystal (Figura 37), con la molécula de DABCO, formando dos enlaces de hidrógeno entre dos moléculas del compuesto **6**.

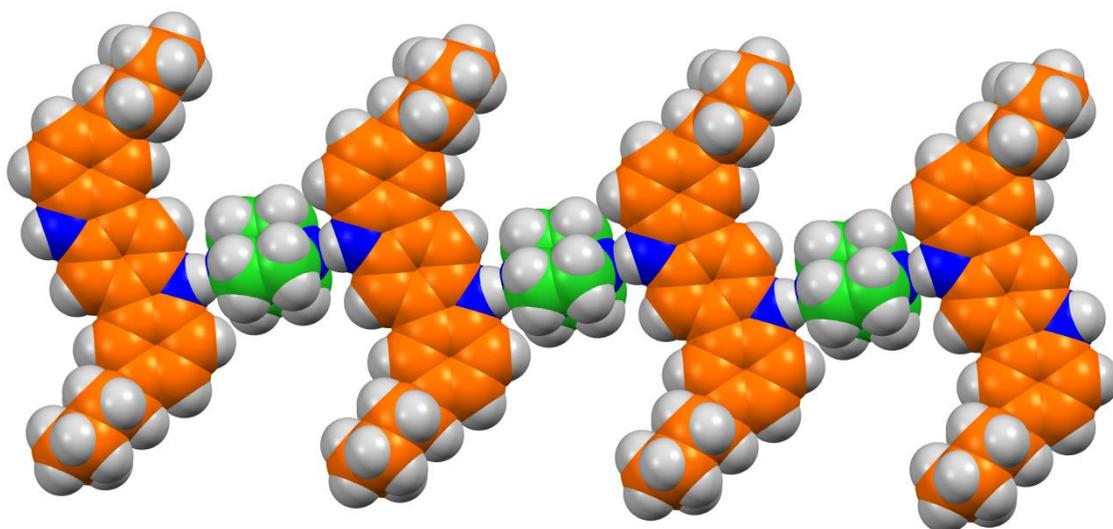


Figura 37. Cadena unidimensional de cocrystal **C**.

Además, se halló una ligera diferencia en los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno formados (Figura 38). En un extremo de **DABCO**, el enlace de hidrógeno NH...N se midió una distancia de 2.059 Å con un ángulo de 170.28°, y por el otro lado la distancia encontrada fue 2.127 Å, cuyo ángulo medido fue de 165.19°.

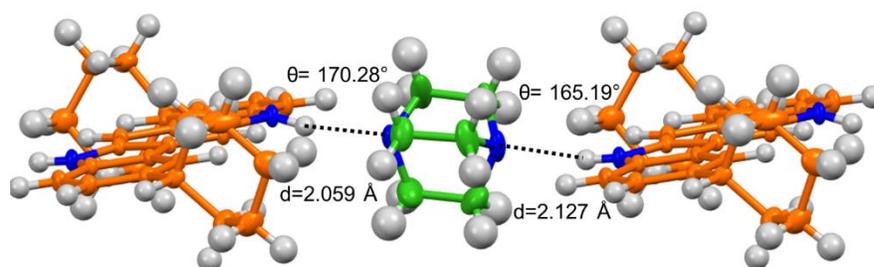


Figura 38. Diferencias en los parámetros geométricos del cocrystal **C**.

La distancia promedio de enlace de hidrógeno fue menor a 2.2 Å y el ángulo medido fue cercano a 180°, por consiguiente, fue posible clasificar a estos enlaces como fuertes. Adicionalmente, se observaron interacciones CH... π débiles de **DABCO** con el esqueleto de indolcarbazol (Figura 39a), además, se encontró que al interior del cocrystal no hubo presencia de interacciones relevantes entre las moléculas del indolcarbazol **6**, en consecuencia se observó que los heterociclos adoptan un arreglo tipo *zig-zag*, finalmente se identificó que **DABCO** se encuentra alineado sobre el eje formado por los átomos de nitrógeno (Figura 39b).

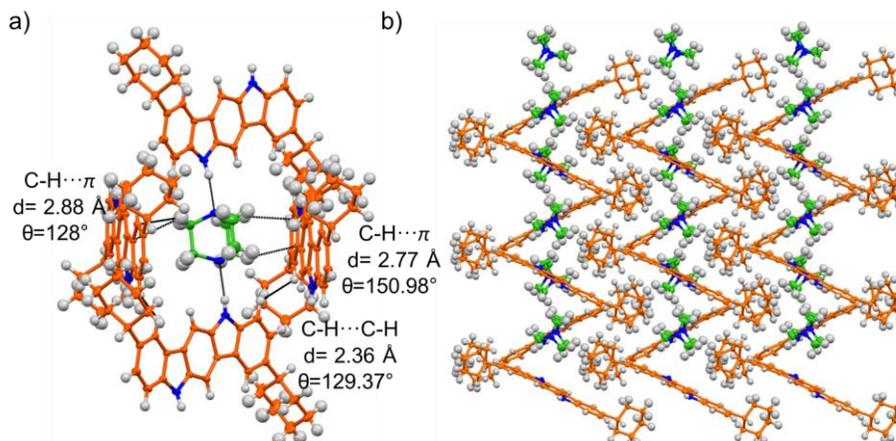


Figura 39. a) interacciones de **DABCO** con **6**, b) Motivo adoptado por las moléculas en el cocrystal **C**.

Aun cuando se consideró que la distancia del enlace de hidrógeno de **6**, con DMSO es corta y por lo tanto el enlace es fuerte, la formación del arreglo concatenado en el cocrystal se vio favorecida. Se concluyó que esta predilección de **6** por **DABCO** (en lugar de DMF y DMSO) se debió a la gran basicidad de la amina terciaria y que el producto resulta en una arquitectura con una gran direccionalidad del enlace de hidrógeno.

4.4.2 Cocrystalización en el estado sólido

A pesar de que hasta el momento no fue posible obtener monocristales de los cocrystal A y B en disolución, fue preciso implementar un método de síntesis de las formas sólidas, para lo cual se propuso combinar ambas moléculas mecánicamente. Esta técnica lleva por nombre molienda asistida por líquido, fue empleada para la formación de las nuevas entidades cristalinas.

Las condiciones de molienda óptimas, para la formación de los nuevos cocrystal, se consiguieron al utilizar un mortero de ágata (pruebas preliminares) o un molino planetario de bolas, para incrementar la cantidad de sólidos a cocrystalizar. Se empleó THF como disolvente y entre las variables experimentales que se modificaron se encuentran el tiempo de molienda y la estequiometría de los sólidos involucrados. La naturaleza y pureza cristalina de los sólidos obtenidos por el proceso LAG, fueron evaluadas por medio de la técnica de difracción de rayos X de polvos (DRXP). A partir de dicho análisis se obtiene un patrón de difracción, el cual funciona como una *huella digital* particular de cada espécimen cristalino. Esta técnica se usa debido a que el producto obtenido, luego de la molienda, resulta en un sólido con cristales diminutos.

En la Figura 40 se aprecian algunas diferencias entre los sólidos obtenidos empleando distintas condiciones experimentales. (Tabla 2) para la formación del cocrystal **A**, en mortero.

Tabla 2. Condiciones de cocrystalización en mortero de **4** con DABCO

Condición	Aparato	Equivalentes de DABCO	Tiempo (min)	Observación Adicional
a)	Mortero	1	30	4 se usó el sólido obtenido directamente de la reacción
b)	Mortero	1	30	4 se empleó recristalizado de DMF
c)	Mortero	1.5	30	
d)	Mortero	2	30	

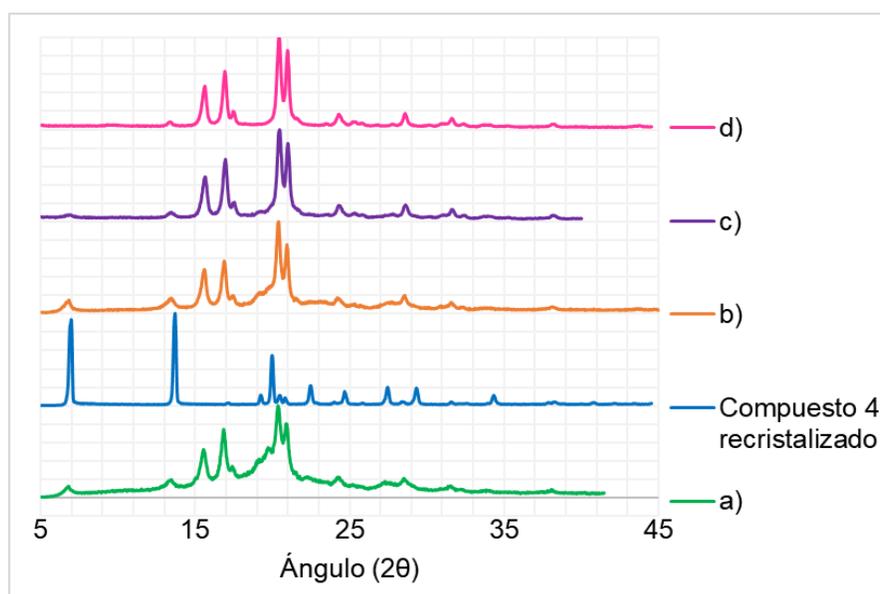


Figura 40. Pruebas y efectos de condiciones de mecano-síntesis para el cocrystal A

En la Figura 40 es posible observar el patrón de difracción experimental del compuesto **4**, el cual concuerda con el calculado a partir de la estructura cristalina. En el inciso **a)** se puede apreciar el resultado de la molienda LAG, usando una muestra sólida de **4** (obtenida directamente de la reacción de Fischer), en la cual se notó una conversión incompleta, ya que se identificaron reflexiones de la materia prima por debajo de 20 grados, (2θ). En los incisos **b)**, **c)** y **d)** fue posible observar el patrón de difracción del cocrystal, obtenido a partir del compuesto **4** recristalizado

en DMF, en este cada caso se varió la cantidad de **DABCO** manteniendo el tiempo de reacción en 30 minutos. Con base en este análisis fue posible concluir que las condiciones óptimas para la preparación del cocrystal **A** (en mortero), requieren de una estequiometría 1:2 del compuesto **4** con **DABCO**, empleando un tiempo de 30 minutos y 1 gota de THF.

Para el caso de la formación de los cocrystal **B** y **C**³⁹, se efectuó el mismo proceso de análisis de condiciones y monitoreo por difracción de rayos X de polvos.⁴⁰ El patrón de difracción teórico de polvos del cocrystal **C**, se calculó a partir de los datos de difracción de monocristal y fue posible realizar la comparación de éste con el patrón de PXRD obtenido de la forma sólida a partir de LAG. Dicha comparación se presenta en la Figura 41.

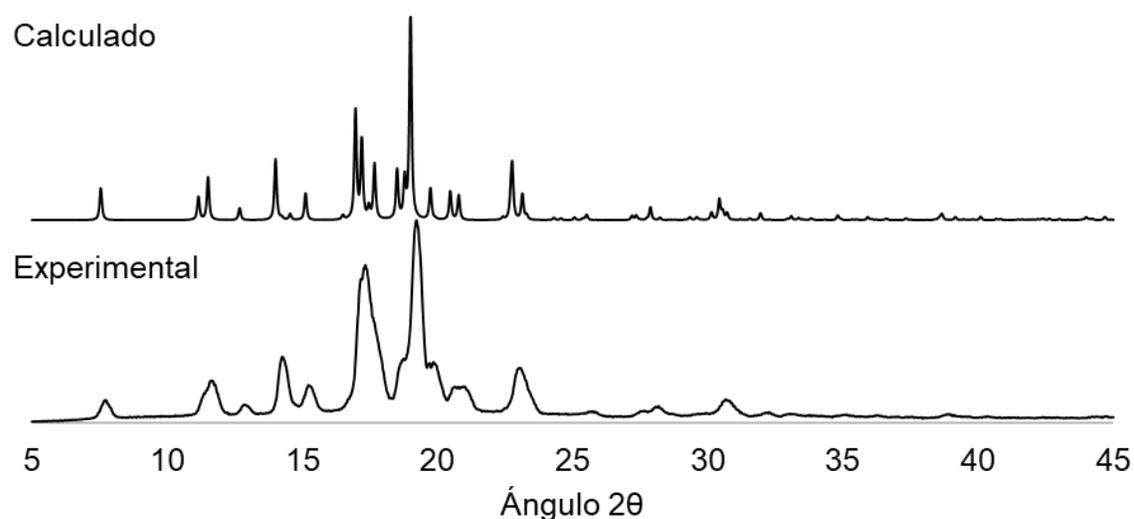


Figura 41 Difracción de rayos X de polvos calculada y experimental para el cocrystal **C**.

39. Para formar el cocrystal **C** se partió del compuesto **6** en una forma libre de disolvente.

40. Cabe mencionar que, para la caracterización de los 3 sólidos obtenidos, las condiciones definitivas para la cocrystalización se empleó un molino planetario de bolas; dichas condiciones se resumen en la sección **6.4 Síntesis de cocrystal en estado sólido**, de esta tesis y la comparación de los patrones de difracción se encuentran en la sección **7.2 Anexo II: Difracción de rayos X de polvos**.

Se observó que el difractograma experimental fue consistente con el difractograma calculado, este análisis ratificó que se obtuvo la entidad cristalina deseada por los métodos en disolución y estado sólido. En resumen, la difracción de rayos X de polvos reveló que posteriormente al proceso de molienda, se obtuvieron nuevas fases cristalinas, lo que indicó la formación de los cocrystal de interés. Sin embargo, esta información no es suficiente para saber cuáles eran las interacciones intermoleculares presentes, así como la estructura molecular de los nuevos sólidos (**A** y **B**). Con el fin de obtener más información de lo anterior, se recurrió a técnicas espectroscópicas como espectroscopía de infrarrojo y RMN en el estado sólido, teniendo como referencia el cocrystal **C**.

4.5 Espectroscopía de Infrarrojo

Cuando una muestra se somete a radiación de infrarrojo las moléculas absorben una cantidad definida de la energía que se manifiesta sobre los enlaces de la molécula en forma de vibraciones específicas; estas vibraciones dependen, entre otros factores, de las interacciones con otras moléculas en el entorno. Con el propósito de obtener una primera evidencia de una interacción por enlace de hidrógeno, entre el grupo N-H de los indolcarbazol y **DABCO** en los cocristales, se acudió a la espectroscopía infrarroja. Para ello se obtuvieron y compararon los espectros de ATR-IR de los sólidos obtenidos **A**, **B** y **C**, respecto a los compuestos **4**, **5** y **6** con el objetivo de identificar principalmente algún cambio en la posición, intensidad o forma de la señal correspondiente al *estiramiento* N-H. A continuación, se muestran los espectros de infrarrojo del indolcarbazol con sustituyentes ciclohexilo (**6**) y su respectivo cocrystal (**C**)

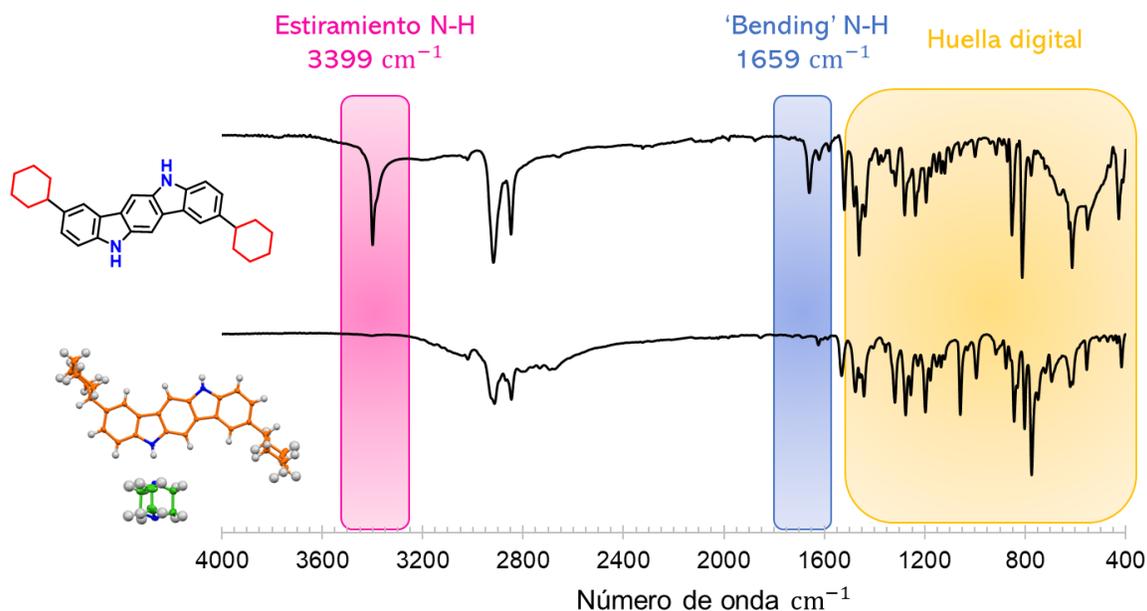


Figura 42. Espectroscopía infrarroja, efecto de la cocrystalización del compuesto **6** con **DABCO**

La señal correspondiente al *estiramiento* del grupo NH se localizó a 3399 cm^{-1} , mostrándose como una señal sencilla de intensidad fuerte; posterior a la cocrystalización dicha banda se abatió por completo; a través de esta manifestación se evidenció un cambio en el momento dipolar originado por la restricción de las vibraciones del grupo NH (Figura 42). La inspección de ambos espectros también permitió observar que la señal de vibración ‘bending’ del grupo NH ubicada en 1659 cm^{-1} (antes de la cocrystalización) también experimentó un abatimiento en la intensidad luego de la molienda; por otra parte, en la región conocida como *huella digital* se identificaron múltiples diferencias tanto en la posición como en la intensidad de las señales revelando cambios en el entorno de las moléculas.

La limitación en la vibración de estiramiento del grupo NH fue una característica que compartieron los tres sólidos obtenidos, sin embargo, se observaron algunas diferencias en cuanto al grado de disminución de la señal, estas diferencias se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Efecto de la cocrystalización sobre la señal de estiramiento N-H.

<i>ICz</i>	<i>Intensidad antes de LAG</i>	<i>Intensidad después de LAG</i>	<i>Sólido formado</i>
4	Fuerte a 3393 cm^{-1}	Muy baja a 3397 cm^{-1}	A
5	Fuerte a 3404 cm^{-1}	Media 3402 cm^{-1}	B
6	Baja a 3399 cm^{-1}	No se detectó	C

De forma general, la información proporcionada por esta técnica espectroscópica brindó información acerca de la formación del cocrystal. En primer lugar, se logró diferenciar entre las moléculas de indolcarbazol de partida y el cocrystal resultante basándose en las diferencias entre los espectros. En segundo lugar, se observó que la interacción entre los componentes del cocrystal apuntó ser un enlace de hidrógeno.

4.6 Resonancia Magnética Nuclear de estado sólido

Con el fin de conocer más aspectos estructurales acerca de la formación de las nuevas especies obtenidas, se utilizó la RMN en estado sólido, empleando el experimento de ^{13}C RMN CP-MAS (*Cross Polarization Magic Angle Spinning*). Esta técnica es capaz de distinguir las diferencias cristalográficas que se presentan al interior de los sólidos. Para el caso de los nuevos sólidos formados en este trabajo, resultó muy útil porque también reveló la presencia de interacciones no covalentes al interior del sólido.⁴¹ Los espectros de RMN de ^{13}C CP-MAS se adquirieron a temperatura ambiente, usando una frecuencia de giro de 15 kHz y comparando las muestras cristalinas de los sólidos formados con los derivados de Icz, con el fin de observar cambios en el entorno cristalino a través de cambios en los desplazamientos químicos. La asignación de señales en el espectro de sólidos se llevó a cabo por comparación con la asignación en disolución. A continuación, se presenta una comparación entre los espectros adquiridos en disolución y en estado sólido para el compuesto **6** (Figura 43).

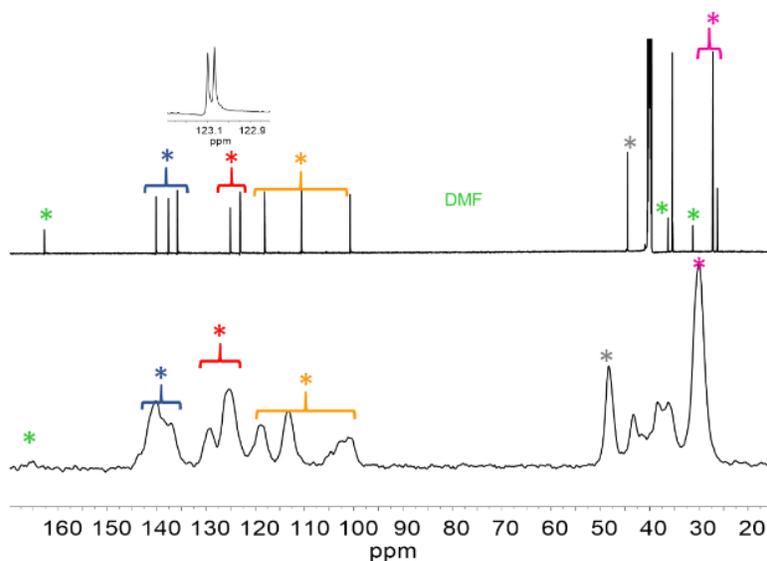


Figura 43. Comparación entre espectros de ^{13}C del compuesto **6** en disolución (arriba) y sólido (abajo).

41. Etter, M. C., Hoyer, R. C., & Vojta, G. M., Solid-State NMR and X-Ray Crystallography: Complementary Tools for Structure Determination, *Crystallography reviews*, **1988**, *1*, 281-333.

El espectro del compuesto **6** adquirido en el estado sólido es similar al obtenido en disolución; sin embargo, el ancho de la señal a la mitad de la altura en sólidos es casi diez veces mayor. Este efecto se debe a las fuertes y múltiples interacciones presentes en estado sólido, como el acoplamiento dipolar (Tabla 4).⁴²

Tabla 4. Constantes de acoplamiento en estado sólido

<i>Par nuclear</i>	<i>Distancia internuclear</i>	<i>Acoplamiento (kHz)</i>
$^1\text{H}, ^1\text{H}$	10 Å	120
$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$	1 Å	30
$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$	2 Å	3.8

4.6.1 Caracterización por RMN en estado sólido del cocrystal **C**

En la Figura 45 se muestran los espectros apilados del compuesto **6** (traza superior) y del cocrystal **C** (traza inferior). En primer lugar, se demostró que no existe una mezcla física de componentes o moléculas sin cocrystalizar en la muestra estudiada, lo anterior se concluyó al no observar señales adicionales a las esperadas.

Es importante notar que la muestra analizada del cocrystal tiene un mayor carácter cristalino respecto al compuesto de partida, ya que las señales presentaron una forma más angosta y definida. La presencia de **DABCO** fue evidenciada por una señal simple en 48.4 ppm. Esta señal única permitió establecer que las moléculas del coformador son cristalográficamente iguales, y no se detectaron señales adicionales de moléculas de **DABCO** que no formasen parte de la red cristalina del cocrystal.

42. Duer, Melinda J. Introduction to solid-state NMR spectroscopy. Oxford: Blackwell, 2004.

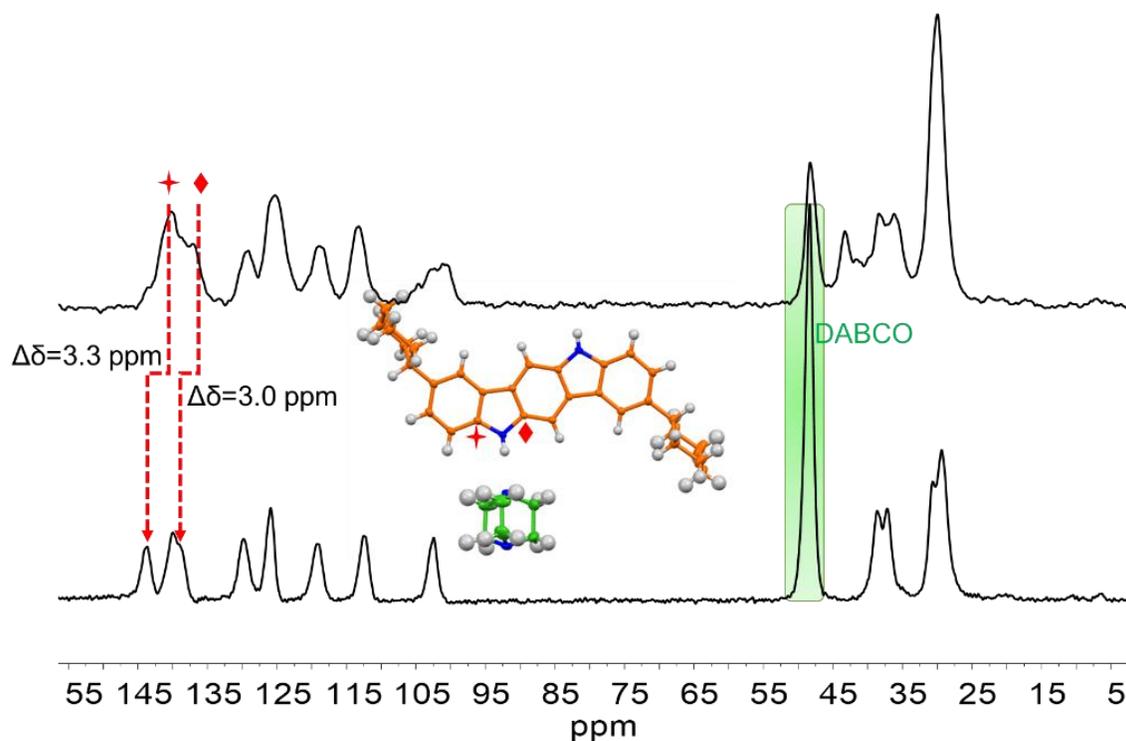


Figura 44. Comparación de señales de RMN en estado sólido para el compuesto **6** y el cocrystal **C**.

Se identificó un desplazamiento a campo bajo de las señales de ^{13}C del cocrystal, en relación con el compuesto sin **DABCO**. Particularmente en los carbonos cercanos a los átomos de nitrógeno del indolcarbazol, confirma las interacciones de enlace de hidrógeno que mantienen unidos los fragmentos moleculares. Este desplazamiento puede explicarse por la desprotección electrónica que sufren los átomos de carbono a medida que el protón electrofílico del NH se desplaza hacia el átomo de nitrógeno del **DABCO**. Por lo tanto, los átomos de carbono más próximos al NH (marcados con una cruz y rombo en la Figura 44) son los que presentaron la mayor diferencia. Considerando que la información obtenida por ^{13}C CP-MAS, para el cocrystal **C**, presentó una gran correlación con la estructura cristalográfica, se procedió a analizar los espectros de los sólidos restantes con la finalidad de hallar similitudes y confirmar la formación de los cocrystalales y el enlace de hidrógeno.

4.6.2 Caracterización por RMN en estado sólido del cocrystal **A**

La cocrystalización de este sólido también originó un desplazamiento mayor sobre las señales de los átomos de carbono más próximos al grupo NH, este resultado aludió a que la molécula de **DABCO** formó un enlace de hidrógeno. Una diferencia que se identificó respecto del cocrystal **C** fue que la señal correspondiente a **DABCO** es doble y además de distinta intensidad, el pico de mayor intensidad se halló a 47.4 ppm y a 50.0 ppm el de menor (Figura 45), una posible explicación a este hecho es que no todas las moléculas de **DABCO** fuesen cristalográficamente iguales, lo que sugirió que puede haber un ambiente cristalográfico distinto a la molécula anterior o cambios en la distancia NH...N.

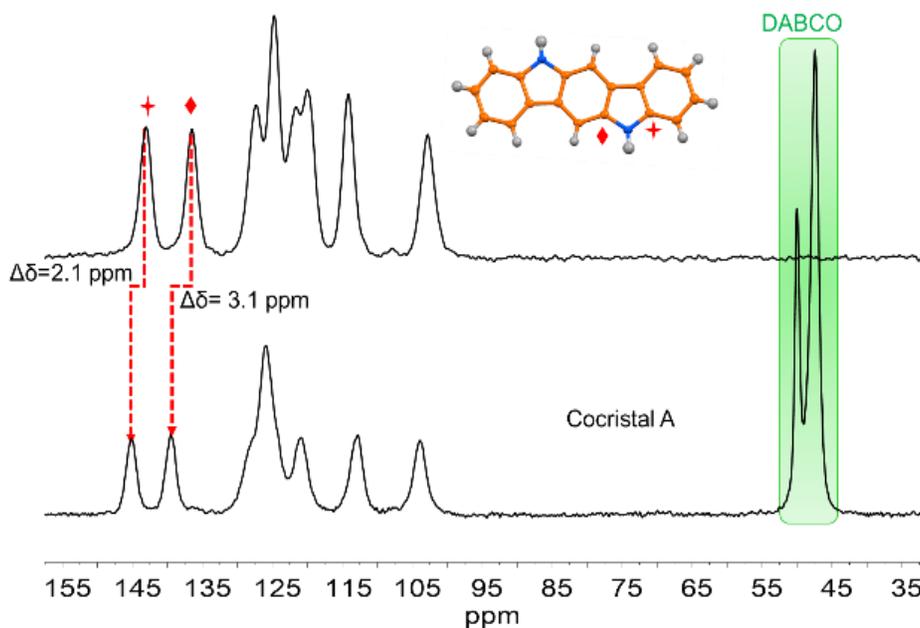


Figura 45. Comparación entre los espectros de ^{13}C CPMAS, en la parte superior el indolcarbazol sin sustituyentes, inferior, el cocrystal respectivo.

4.6.3 Caracterización por RMN en estado sólido del cocrystal **B**

De forma similar a los casos de los cocrystal **A** y **C**, se observó un desplazamiento de las señales a campo bajo luego de la cocrystalización; las señales que experimentaron el mayor desplazamiento fueron para los átomos más próximos al NH, cuya diferencia fue de 2.3 ppm y 4.0 ppm respecto del compuesto antes de la

cocrystalización. El número de señales en la región aromática confirmó que no hay mezcla física. La señal correspondiente a **DABCO** es única y se halló a 50 ppm. En la región alifática también se apreció que el entorno cristalino de los carbonos de la cadena del cocrystal cambió, dado que se distinguieron un mayor número de señales, probablemente indicando que las orientaciones de cada cadena fuesen distintas (Figura 46).

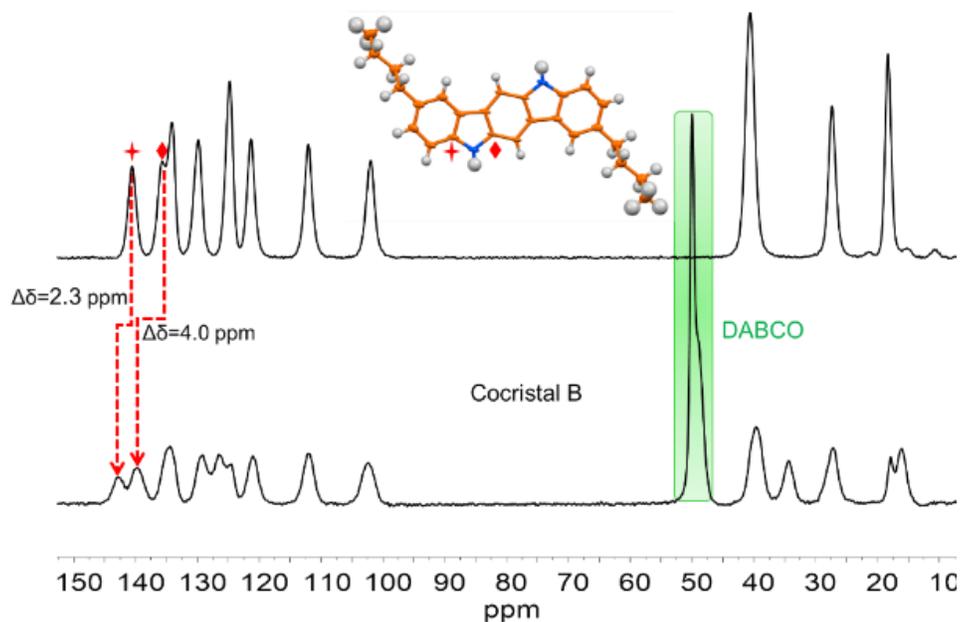


Figura 46. Espectro de RMN en estado sólido, superior, compuesto 5, inferior, el cocrystal B.

Las similitudes entre los cocrystal mostradas por de RMN en el estado sólido permitieron establecer que para los 3 casos existe una interacción entre indolcarbazol y **DABCO** que fue atribuida al enlace de hidrógeno, basándose en cambios en el desplazamiento químico. Comparando los espectros de los 3 cocrystal se encontró que el mayor cambio en el desplazamiento químicos de las dos señales de los carbonos adyacentes al nitrógeno fue para en el cocrystal **C** (3.3 y 3.0 ppm), esta mayor diferencia se atribuyó una interacción más fuerte que en los casos **A** y **B**.

4.7 Estudios de estabilidad térmica

En un cocrystal se espera que la estabilidad térmica, así como el punto de fusión y descomposición, sean distintos respecto a los componentes individuales. Lo anterior originado por el nuevo arreglo de las moléculas en la estructura cristalina. Con el objetivo de determinar estas diferencias, los cocrystal y compuestos iniciales se sometieron a análisis de termogravimetría (TGA); a partir de este análisis, es posible cuantificar cambios o pérdidas de masa en una muestra en función de la temperatura.

Por otro lado, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) es un análisis que permite identificar procesos que involucran un intercambio de calor, respecto a una referencia, con lo anterior se pueden identificar procesos endotérmicos como fusión, desolvatación o descomposición, así como procesos exotérmicos como la cristalización (cambio de fase).

Los derivados de indolcarbazol sintetizados presentaron una estabilidad térmica considerable, con una temperatura de fusión y descomposición superiores a 350 °C, como se resume en la Tabla 5.

Tabla 5. Puntos de fusión de las moléculas de partida.

<i>Compuesto</i>	<i>Temperatura de fusión °C</i>	<i>Temperatura de Descomposición °C</i>
4 (<i>sin sustituyentes</i>)	366	450
5 (<i>n-butilo</i>)	337	425
6 (<i>Ciclohexilo</i>)	-	450
DABCO ⁴³	158	174 (ebullición)

43. Farkas, A., Mills, G. A., Erner, W. E., & Maerker, J. B., Triethylenediamine. Physical, Chemical, and Catalytic Properties. *J. Chem. Eng. Data*, **1959**, *4*, 334-335

El punto de fusión está relacionado con el arreglo molecular en el cristal, el cual depende de las distancias y fuerzas intermoleculares, la simetría y los grados de libertad conformacional en la molécula.⁴⁴ Un ejemplo de esta dependencia se observó en las diferencias en el punto de fusión de las moléculas **4** y **5**, ya que el punto de fusión para de la primera es 30°C mayor al que tiene sustituyentes butilo. En la sección de rayos X se describió que la distancia NH...pi es menor en el compuesto **4**, sugiriendo una mayor cohesión y un mayor punto de fusión. Con esta información como referencia, se analizaron los cocrystalos obtenidos como se describe a continuación.

4.7.1 Estabilidad térmica del cocrystal **C** (como referencia)

Cuando la muestra alcanzó una temperatura de 170 °C el sólido experimentó un proceso endotérmico que gradualmente terminó hasta 262°C, el cual coincidió con una pérdida de masa. Esta pérdida se relacionó con la salida de **DABCO** de la estructura cristalina, lo cual representó un porcentaje de 22.3% (Figura 47). Conociendo el peso molecular del cocrystal **C**, con fórmula mínima $C_{30}H_{32}N_2(C_6H_{12}N_2)$ de 532.18 g/mol, fue posible determinar que la disminución de masa concuerda con la pérdida de una molécula de **DABCO** (112.17 g/mol = 21.1%).

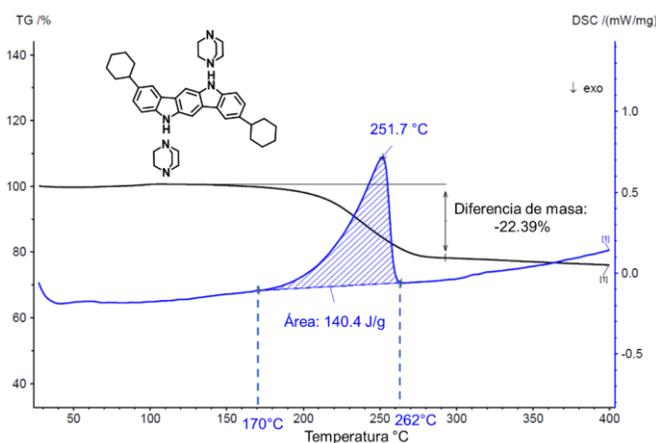


Figura 47. DSC traza azul, y TGA traza negra del cocrystal C.

44. Katritzky, A. R., Jain, R., Lomaka, A., Petrukhin, R., Maran, U., & Karelson, M. *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 2950-2967

El cocrystal **A** exhibió un comportamiento similar al cocrystal **C**, la temperatura a la cual el cocrystal comenzó a perder parte de su masa fue a 118°C, se calculó que la pérdida correspondió a la totalidad de las moléculas de **DABCO** presente. Este análisis permitió confirmar que la estequiometría en la red cristalina entre el compuesto **4** y **DABCO** fue también 1:1.

En ambos casos, la salida de **DABCO** fue gradual, y se produjo a temperaturas mayores a la de temperatura de evaporación de **DABCO** (Tabla 4), lo que evidenció que hay una interacción entre moléculas al interior del sólido. Además, fue posible cuantificar la cantidad de energía involucrada en el proceso (la salida de **DABCO** de la red cristalina), comparando las curvas de DSC de ambos cocrystal, resultó que la energía para el cocrystal **A** y **B** es de 63.4 kJ/mol y 74.8 kJ/mol respectivamente; esta energía contempla las energías implicadas en las interacciones no covalentes, principalmente el enlace de hidrógeno y la energía de evaporación de **DABCO**.

El análisis para cocrystal **B** reveló que **DABCO** se mantuvo en la red cristalina, dado que no se observó una pérdida de masa en todo el rango de calentamiento (25-400°C). Asimismo, se supo que luego de la cocrystalización, el punto de fusión revelado por DSC se modificó en 6°C menos, respecto del compuesto **5**, lo que indicó una alta estabilidad térmica del cocrystal. Esto podría originarse por un arreglo distinto de las moléculas al interior del cocrystal.

Parte IV. Estudios de absorción y fluorescencia en estado sólido.

Los compuestos basados en indolcarbazol son muy interesantes debido a sus propiedades fotofísicas.⁴⁵ En el caso del indolcarbazol (**4**) y los análogos con cadenas alifáticas sintetizados (**5** y **6**) presentaron emisión en estado sólido (Figura 48), lo cual es de interés en el campo del diseño y ensamblado de dispositivos optoelectrónicos como OLEDs, OFETs, transistores orgánicos, sensores orgánicos, entre otros.⁴⁶

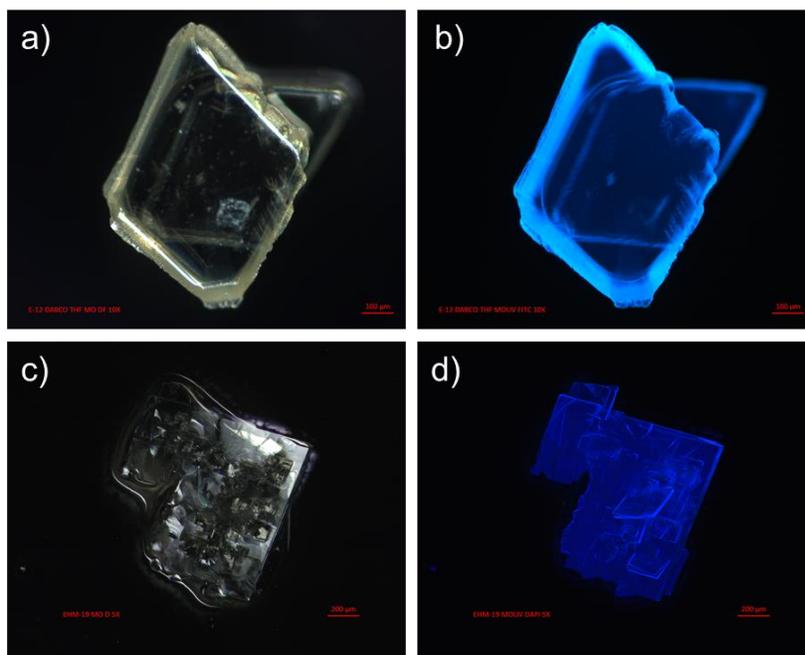


Figura 48. a) Cristal del compuesto **4**, b) bajo luz UV, c) Cristales del compuesto **5**
d) compuesto **5** bajo luz UV

La absorción y fluorescencia está influenciada no solo por la estructura molecular, sino también por el arreglo y empaquetamiento cristalino, además por la naturaleza y la distancia de las interacciones intermoleculares.⁴⁷ Por estas razones, se estudió

45. Sahoo, S. R., Sahu, S., & Sharma, S., Indolcarbazole (IC) Derivatives as Promising p-type Organic Semiconductors: A First-Principle Study of Their Anisotropic Charge Mobilities., *ChemistrySelect*, **2018**, 3, 4624 – 4634

46. Anthony, S. P., Organic solid-state fluorescence: strategies for generating switchable and tunable fluorescent materials, *Chem.Plus.Chem.*, **2012**, 77, 518 – 531

47. Bhowal, R., Biswas, S., Thumbarathil, A., Koner, A. L., & Chopra, D., *J. Phys. Chem. C* **2019**, 123, 9311–9322

en primer lugar el efecto que tuvo la inclusión de los sustituyentes en la estructura del indolcarbazol, y, posteriormente se investigó el efecto que tiene la cocrystalización con **DABCO** sobre las propiedades emisivas en estado sólido de los compuestos **4**, **5** y **6**.

4.8 Absorción y fluorescencia de los derivados de indolcarbazol

Los espectros UV-vis en estado sólido de los tres compuestos mostraron grandes similitudes en la forma y el rango de longitudes de onda de (250-430 nm aproximadamente) esto se debió en gran medida a que comparten similitudes estructurales. Los espectros de absorción de los compuestos con sustituyentes (**5** y **6**) presentaron semejanzas entre sí, ya que se identificaron dos máximos de absorción que no se observaron en el compuesto sin sustituyentes (**4**). En los tres compuestos los máximos de longitudes de onda tiene como origen las transiciones de tipo $n \rightarrow \pi^*$ y mayormente a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ ya que los sistemas son altamente conjugados (Figura 49).

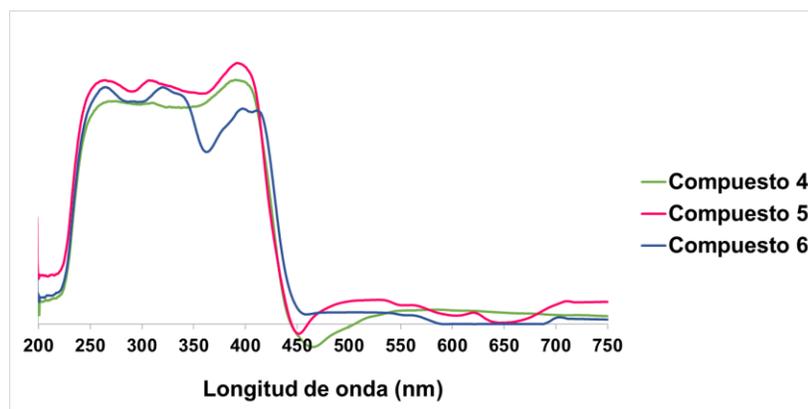


Figura 49. Espectros de absorción en estado sólido de los compuestos objetivo.

Por otra parte, los espectros de emisión en el estado sólido de los compuestos **4**, **5** y **6**, presentaron diferencias más notorias. La adición de grupos funcionales alifáticos sobre el indolcarbazol produjo un efecto similar para las moléculas **5** y **6**,

ya que ambas experimentaron un corrimiento hacia el azul de aproximadamente 64 nm respecto del compuesto sin sutituyentes (Figura 50).

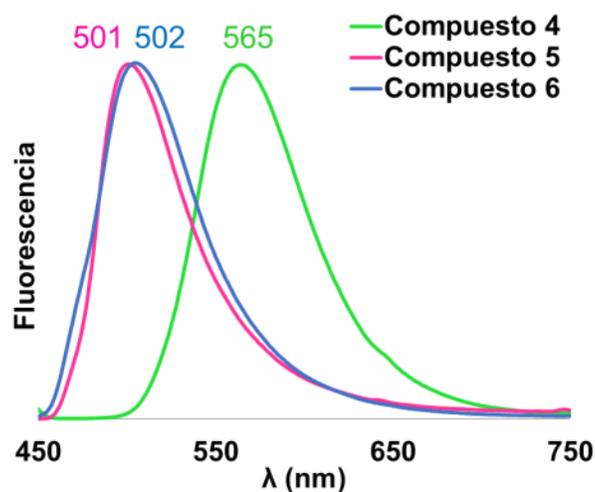


Figura 50. Emisión en estado sólido de los compuestos objetivo.

Estos cambios se asociaron al nuevo acomodo de las moléculas, resultado de esta modificación sintética. Un análisis más detallado de las estructuras cristalinas (Figura 52), permitió concluir que la distancia interplanar entre moléculas originó el desplazamiento hipsocrómico sobre la emisión. En el caso del indolcarbazol **4**, el ángulo entre moléculas que formaron el arreglo de tipo espina de pescado es mayor, (Figura 52 a y b). Por otro lado, para el compuesto **5** las moléculas están más desplazadas una respecto a las otras y por tanto la distancia interplanar resultó menor. Dado que no se contó con una estructura cristalina del compuesto **6** libre de disolvente, se infirió que el arreglo que toman las moléculas en el cristal puede ser muy similar al compuesto **5**.

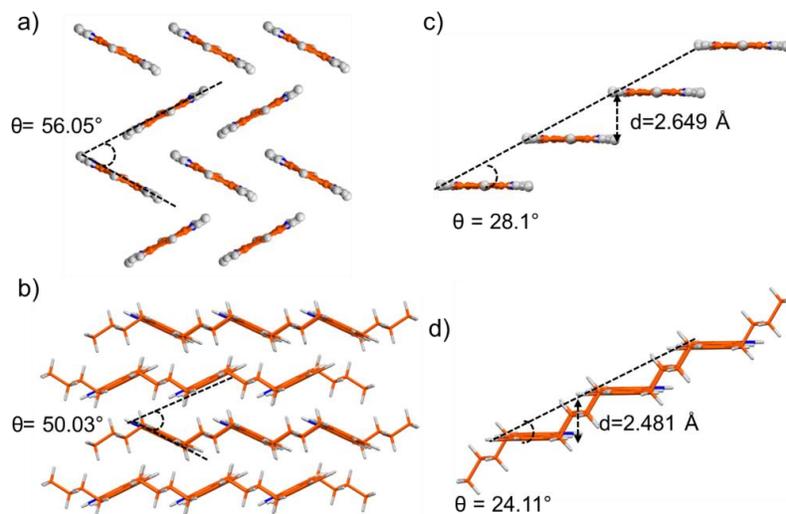


Figura 51. a) ángulo de las moléculas en el arreglo espina de pescado del compuesto **4**, b) distancia interplanar del compuesto **4**, c) ángulo de las moléculas en el arreglo espina de pescado del compuesto **5**, d) distancia interplanar del compuesto **5**.

4.9 Efecto en la fluorescencia en los cocristales

Finalmente, se evaluó si el nuevo arreglo cristalino adoptado en los nuevos sólidos (por efecto de la cocrystalización) cambió la emisión de luz. Tomando como referencia los máximos de emisión de los compuestos **4**, **5** y **6** de forma muy interesante, se observó que los máximos en la fluorescencia inicial cambiaron para los tres cocristales (Figura 53). Esta manifestación se asoció a la inclusión del **DABCO** y el subsecuente nuevo arreglo cristalino

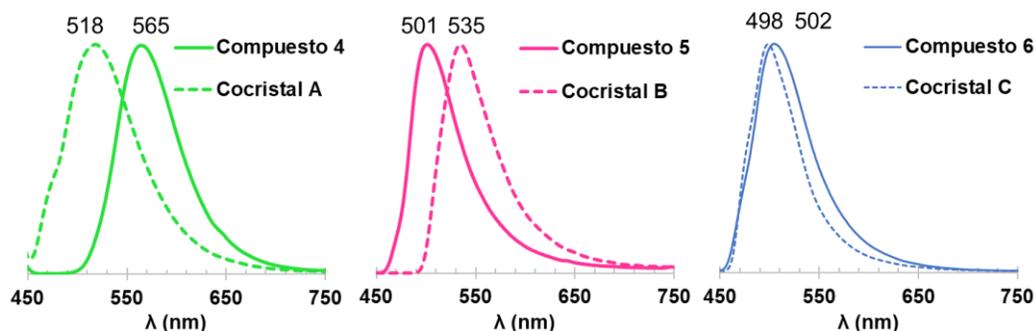


Figura 52. Espectros de emisión en estado sólido para los compuestos objetivo y sus respectivos cocristales (con el máximo de emisión en nm).

Estas diferencias entre el antes y después de la cocrystalización no fueron iguales para los cocrystalales. El cocrystal **A** presentó un desplazamiento hipsocrómico (corrimiento al azul) de 47 nm; de forma similar, el cocrystal **C** presentó este fenómeno, pero en menor medida ya que el corrimiento fue de 4 nm. El cocrystal **B** mostró un *corrimiento al rojo* de 34 nm respecto del compuesto de partida. En la literatura este fenómeno se asocia a un fenómeno de transferencia de carga,^{48,49} originado por un cambio en la geometría en los apilamientos pi.^{50,51}

48. C. Wang and Z. Li, Molecular conformation and packing: their critical roles in the emission performance of mechanochromic fluorescence materials. *Mater. Chem. Front.*, **2017**, *1*, 2174-2194

49. Blackburn, A. K., Sue, A. C. H., Shveyd, A. K., Cao, D., Tayi, A., Narayanan, A., & Lehrman, J. A. Lock-arm supramolecular ordering: a molecular construction set for cocrystalizing organic charge transfer complexes., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 49, 17224-17235

50. Wu, Q., Zhang, T., Peng, Q., Wang, D., & Shuai, Z., Aggregation induced blue-shifted emission—the molecular picture from a QM/MM study., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2014**, *16*, 5545--5552

51. Rajagopal, S. K., Salini, P. S., & Hariharan, M.S... π , π - π , and C-H... π contacts regulate solid state fluorescence in regioisomeric bithiazolylpyrenes, *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 4567-4573

5 Conclusiones

- Mediante una reacción de indoles de Fischer se sintetizó el indol[3,2-*b*]carbazol (**4**) y dos derivados con grupos *n*-butilo (**5**) y ciclohexilo (**6**), en las posiciones 2 y 8 del heterociclo. Se caracterizaron en estado sólido mediante difracción de rayos X y por RMN en disolución y de estado sólido. Dichos sólidos son altamente cristalinos y presentaron emisión de luz en estado sólido.
- La evaporación lenta permitió obtener un monocristal para el cocrystal **C** en el cual se observó el arreglo concatenado 1:1, formando enlaces de hidrógeno fuertes con **DABCO**; dicho ensamble resultó ser estable en condiciones ambientales. Este es el primer ejemplo de un cocrystal con este isómero de indolcarbazol.
- La técnica LAG fue muy útil para formar nuevas entidades cristalinas de los tres derivados de indolcarbazol en conjunto con **DABCO**. Se confirmó para los cocrystal **A** y **C**, que la proporción del derivado de indolcarbazol con **DABCO** es 1:1 formando un enlace de hidrógeno como se comprobó por difracción de rayos X de polvos, espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear, y estudios térmicos.
- La absorción y fluorescencia se modificó por la adición de los grupos hidrocarbonados respecto del compuesto sin sustituyentes y la cocrystalización cambió también la emisión en estado sólido.

6 Sección experimental

6.1 Materiales y equipos utilizados

Todos los reactivos y disolventes fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich, y se emplearon sin purificación previa.

6.1.1 *Espectrometría de masas*

Los espectros de masas de baja resolución, así como de alta resolución fueron adquiridos en un espectrómetro Jeol The AccuTOF JMS -T100LC, mediante la técnica DART, (Análisis Directo en Tiempo Real), el estándar interno utilizado fue polietilenglicol 600 (PEG-600).

6.1.2 *Espectroscopía de Infrarrojo*

Para la obtención de los espectros de infrarrojo se utilizó un equipo de FT-IR Bruker Tensor-27, equipado con un dispositivo ATR con punta diamante a temperatura ambiente (25°C). La región analizada comprende entre 4000-400 cm^{-1} .

6.1.3 *Difracción de Rayos X de polvos*

La colección de los difractogramas se realizó con un difractómetro Bruker D2 PHASER con radiación $\text{CuK}\alpha$ de 1.5418 Å, con filtro de Níquel.

6.1.4 *Difracción de rayos X de monocristal*

Se adquirieron empleando un difractómetro Bruker APEX-II CCD, con radiación de $\text{MoK}\alpha$ de 0.71073 Å.

6.1.5 *Espectroscopía de resonancia magnética nuclear en disolución*

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron adquiridos a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro de RMN con intensidad de campo de 700 MHz equipado y con una criosonda de tres canales enfriada por helio líquido. Se empleó DMSO-d_6 como disolvente como se indica en los espectros obtenidos. Los

desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto a las señales residuales de los disolventes mencionados. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz (Hz).

6.1.6 Resonancia magnética nuclear en estado sólido

Los análisis de RMN ^{13}C CPMAS se efectuaron en un espectrómetro de 500 MHz operado a una frecuencia de giro de 15 kHz, empleada para remover las bandas de giro.

6.1.7 Análisis térmicos

Los análisis de termogravimetría (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC) fueron empleadas simultáneamente en equipo Netzsch modelo STA 449 F3 Jupiter, con una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ desde 25°C hasta 400°C bajo atmósfera de nitrógeno.

6.2 Síntesis

6.2.1 Procedimiento General I: Obtención de fenilhidrazinas sustituidas

Formación de la sal de diazonio y posterior reducción a hidrazina. En un matraz de fondo redondo de 250 ml de una boca, sobre un baño de hielo de agua, provisto de agitación magnética, se adicionó la cantidad necesaria de HCl concentrado (37% m/m), se añadió lentamente la anilina correspondiente (1 eq.), se dejó agitando por 10 minutos, en algunos casos se adicionó AcOH para facilitar la disolución.

Transcurrido este tiempo, se adicionó lentamente una disolución acuosa (33% m/v) de NaNO_2 (1.1 eq.) y la agitación continuó por 40 minutos a 0°C . Finalizado este tiempo para la reducción, se empleó como agente reductor una suspensión compuesta por $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3 eq.) y HCl (0.22 ml por mmol de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), que se vertió gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó por 3 horas a 0°C . El sólido resultante se filtró al vacío y se lavó con DCM. Posteriormente el sólido formado se adicionó a una disolución 2N de NaOH y se agitó por 10 minutos, el sólido se filtró

nuevamente y se extrajo con DCM, finalmente se evaporó el disolvente en el rotavapor. El producto se utilizó sin más purificación.

6.2.2 Procedimiento General II: Obtención de indolcarbazol y derivados.

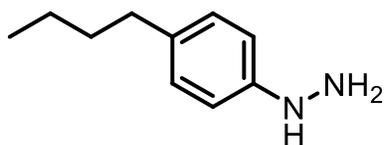
a) Etapa 1. Formación de las fenilhidrazonas:

En un matraz de fondo redondo de 50 ml de una boca se adicionó la cantidad necesaria de 1,4-ciclohexanodiona (1 eq.), EtOH (~0.63 ml por mmol de 1,4-ciclohexanodiona) y AcOH (0.01 ml), se agitaron por 10 minutos hasta solubilizar; posteriormente, a temperatura ambiente se adicionó lentamente la hidrazina correspondiente (2.2 eq.), al término de la adición se elevó la temperatura a reflujo por 20 minutos. Se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, después se enfrió a 0°C con un baño de hielo, el sólido se filtró al vacío y se lavó cuidadosamente con etanol frío. Se recrystalizó de etanol en caso de ser necesario.

b) Etapa 2. Anillación.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, en un baño de hielo y con agitación, se adicionó una mezcla de ácidos compuesta por H₂SO₄ y ácido acético con proporción 4:1 v/v, entonces se adicionó la hidrazona lentamente (1 eq.), se agitó por 10 minutos, posteriormente se continuó con la agitación a temperatura ambiente por 20 minutos, en seguida se llevó a una temperatura de 60°C, que se elevó lentamente hasta 70-80°C y se mantuvo por 12 horas, finalmente se elevó la temperatura a 110 °C por 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar, el sólido se filtró cuidadosamente al vacío y se lavó con EtOH, el sólido obtenido se recrystalizó de DMF o DMSO.

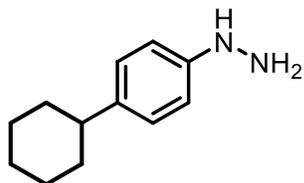
(4-butilfenil) hidracina (Compuesto 2)



El compuesto fue sintetizado utilizando el *Procedimiento General I*, se emplearon 5 ml (31.66 mol) de 4-butilanilina, 20.6 ml HCl, 38 ml AcOH para facilitar la disolución. Se utilizó 2.4 g (34.79 mmol) de NaNO₂ disueltos en 7.5 ml de agua (33% m/v). Para la reducción se usó una suspensión de 21.4g de SnCl₂ · 2 H₂O (94.83 mmol) con 20 ml de HCl. Se obtuvo 2.9 g de líquido viscoso color rojo oscuro en un 75% de rendimiento.

EM (DART) C₁₀H₁₉N₂: m/z encontrado: 165

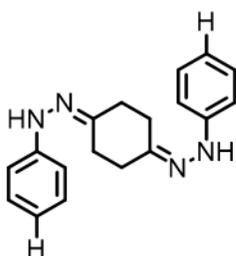
(4-ciclohexilfenil)hidrazina (Compuesto 3)



Para la preparación se empleó el *Procedimiento General I*, las cantidades utilizadas fueron: 5.0 g de 4-ciclohexilanilina, (28.53 mmol), para la reacción de diazotización se empleó una disolución acuosa de NaNO₂ (2.165 g, 31.38 mmol, en 7 ml de agua). La reducción se llevó a cabo empleando una suspensión de 19.31g SnCl₂·2H₂O (85.57 mmol) en 11.6 ml de HCl concentrado. Se obtuvo 3.25 g como un sólido de color blanco, en un rendimiento de 73 %.

EM (DART) C₁₂H₁₈N₂ m/z encontrado:191

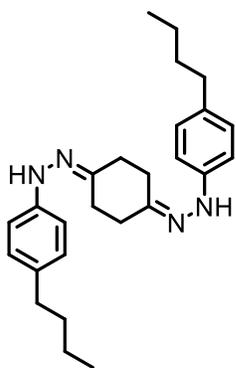
1,4-Ciclohexanediona, 1,4-bis(2-fenilhidrazona) (Compuesto 1a)



Empleando la *Etapa 1 del Procedimiento General II*, se utilizó 1.0 g de 1,4-ciclohexanodiona (8.91 mmol), 2.3 ml de fenilhidrazina (19.6 mmol) y 0.01 ml AcOH en 14 ml de etanol, se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente, posteriormente se elevó la temperatura a 78°C por 10 minutos, finalizado este tiempo se dejó enfriar la mezcla de reacción y el compuesto precipitó como un sólido amarillo, se filtró al vacío y se lavó con EtOH frío. Se obtuvo 2.3 g (~90% rendimiento).

EMAR (DART): C₁₈H₂₁N₄ m/z calculado: 293.17662, encontrado: 293.17700, diferencia 1.29 ppm.

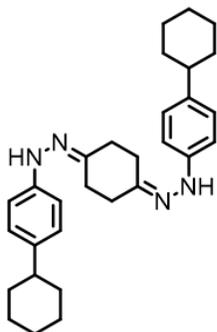
1,4-Ciclohexanediona, 1,4-bis[2-(4-butilfenil)hidrazona] (compuesto 2a)



Siguiendo la metodología descrita en la *Etapa 1 del Procedimiento General II*, se utilizaron 0.8 g de 1,4-ciclohexanodiona (7.13 mmol), 2.6 g (4-butilfenil)hidrazina (15.8 mmol) y AcOH (0.01 ml) en 9 ml de etanol. Se obtuvo 2.54 g de sólido de color naranja, (~88% de rendimiento).

EM-DART C₂₆H₃₆N₄ m/z encontrado: 405

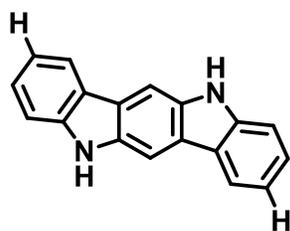
1,4-Ciclohexanediona, 1,4-bis[2-(4-ciclohexilfenil)hidrazona] (Compuesto 3a)



Se empleó la *Etapa 1 del Procedimiento General II*, se utilizaron 0.8 g de 1,4-ciclohexanodiona, (7.13 mmol) con 2.9 g (4-ciclohexilfenil)hidrazina (15.7 mmol) y 0.001 ml AcOH en 8 ml de etanol. Se obtuvo 2.67g como un sólido de color blanco (~82%).

EM (DART) C₃₀H₄₀N₄ m/z encontrado:457

5,11-Dihidroindol[3,2-b]carbazol (compuesto 4)



Acorde a la *Etapa 2 del Procedimiento General II* se emplearon 0.8 g (2.73 mmol) de **1a**, el cual se hizo reaccionar en 2.0 ml de mezcla de la mezcla de ácidos, obteniéndose 0.45g de un sólido color amarillo (56% de rendimiento desde la Etapa 1)

IR-ATR (cm⁻¹): 3393.60, 3047.81, 1613.55, 1521.10, 1446.55, 1456.54, 739.06

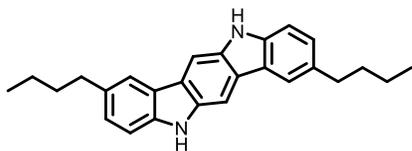
RMN ¹H (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.01 (s, 2H), 8.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 141.6, 135.5, 125.9, 123.0, 123.1, 120.7, 118.1, 110.9, 100.94

EMAR (DART) C₁₈H₁₃N₄ m/z calculado: 257.10787, encontrado: 257.10695, diferencia (ppm): 3.59

Punto de fusión: 366°C, Descomposición 450°C

2,8-dibutil-5,11-dihidroindol[3,2-b]carbazol (compuesto 5)



Acorde a la metodología descrita en la *Etapa 2 del Procedimiento General II* se emplearon 0.5 g de **2a** (1.23 mmol), 1.2 ml de mezcla de ácidos. Se obtuvo 0.18 g un sólido de color amarillo/limón. (36% de rendimiento desde Etapa 1).

^1H RMN (700 MHz, DMSO- d_6) δ :10.84 (s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.99 – 7.97 (m, 2H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 2.77 – 2.74 (m, 4H), 1.70 – 1.65 (m, 4H), 1.38 (h, J = 7.4 Hz, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

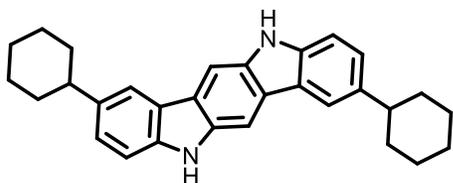
^{13}C NMR (176 MHz, DMSO) δ = 140.0, 135.8, 131.9, 126.5, 123.2, 122.9, 119.8, 110.6, 100.7, 35.5, 34.6, 22.3, 14.4.

IR (cm^{-1}): 3404, 3030, 3014, 2951, 2928, 2855, 2868, 1620, 1580, 1461, 1234, 1194, 855, 804, 617, 588, 423

EMAR (DART): $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2$, m/z calculado: 369.23263, encontrado: 369.23307, diferencia: -1.21 ppm

Punto de fusión: 337°C, punto de descomposición: 425.6 °C

2,8-diciclohexil-5,11-dihidroindol[3,2-b]carbazol (compuesto 6)



Acorde a la metodología descrita en la *Etapa 2 del Procedimiento General II* se emplearon 0.6 g de **3a** (1.31 mmol), 1.5 ml de mezcla de ácidos. Se obtuvo 0.225 g un sólido de color amarillo/limón. (37% de rendimiento desde Etapa 1).

^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 2H), 8.05 (s, 2H), 8.03 – 8.00 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 2.66 (tt, J = 12.1, 3.5 Hz, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 4H), 1.86 (dt, J = 13.0, 3.3 Hz, 4H), 1.76 (dtd, J = 12.3, 3.4, 1.7 Hz,

2H), 1.56 (qd, $J = 12.7, 3.2$ Hz, 4H), 1.44 (qt, $J = 12.9, 3.4$ Hz, 4H), 1.31 (qt, $J = 12.9, 3.7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (176 MHz, DMSO) δ 140.11, 137.61, 135.79, 125.06, 123.10, 123.07, 118.08, 110.59, 100.74, 44.48, 35.38, 27.15, 26.27.

IR (cm^{-1}): 3399, 2918, 2847, 1620, 1519, 1480, 1461, 1279, 1236, 852, 811, 659, 612, 551, 426

EMAR (DART): $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2$, M/Z calculado: 421.26437, encontrado: 421.26269, diferencia: -0.168 ppm

Descompone a 450°C .

6.3 Síntesis de cocristales en disolución

6.3.1 Procedimiento general III: Cocrystalización en disolución

Para la cocrystalización se utilizaron viales de 4 ml, lavados con acetona y secados en estufa. Se emplearon cantidades del orden de 5-10 mg de indolcarbazol y la correspondiente cantidad de **DABCO**, además se utilizó entre 1.0 y 0.5 ml del disolvente seleccionado. Los componentes sólidos y disolventes se agitaron por 20 segundos y se calentaron en una parrilla a 100°C por 5 minutos, los viales se dejaron enfriar y evaporar con la tapa entreabierta.

6.4 Síntesis de cocristales en estado sólido

6.4.1 Procedimiento general IV: Cocrystalización mediante Molienda Asistida por Líquido

Para las pruebas preliminares de cocrystalización por LAG, se emplearon cantidades del orden de 5 mg de los derivados de indol carbazol con una gota de THF en un mortero de ágata.

Para obtener una mayor cantidad de cocristales, se empleó un molino planetario de bolas (dióxido de zirconio), se adicionaron cantidades necesarias de los dos precursores del orden de 80 mg (total de masa) además de dos gotas de THF con una velocidad de 250 revoluciones por minuto (RPM). Se encontró que, en las condiciones y cantidades empleadas, resumidas en la Tabla 5, se obtuvo la misma fase que se formó al utilizar un mortero de ágata. Cabe mencionar que los sólidos obtenidos en las condiciones de la Tabla 6, se emplearon para la caracterización del estado sólido descrita en el presente trabajo.

Tabla 6. Cantidades empleadas en LAG, con molino de planetario.

<i>Compuesto</i>	<i>Cantidad</i> (mg)	DABCO (mg)	<i>RPM</i>	<i>Tiempo</i> (min)
4	43.1	37		
5	50.4	30	250	30
6	50.0	26		

7 Anexos

7.1 Anexo I: Resonancia magnética nuclear en disolución.

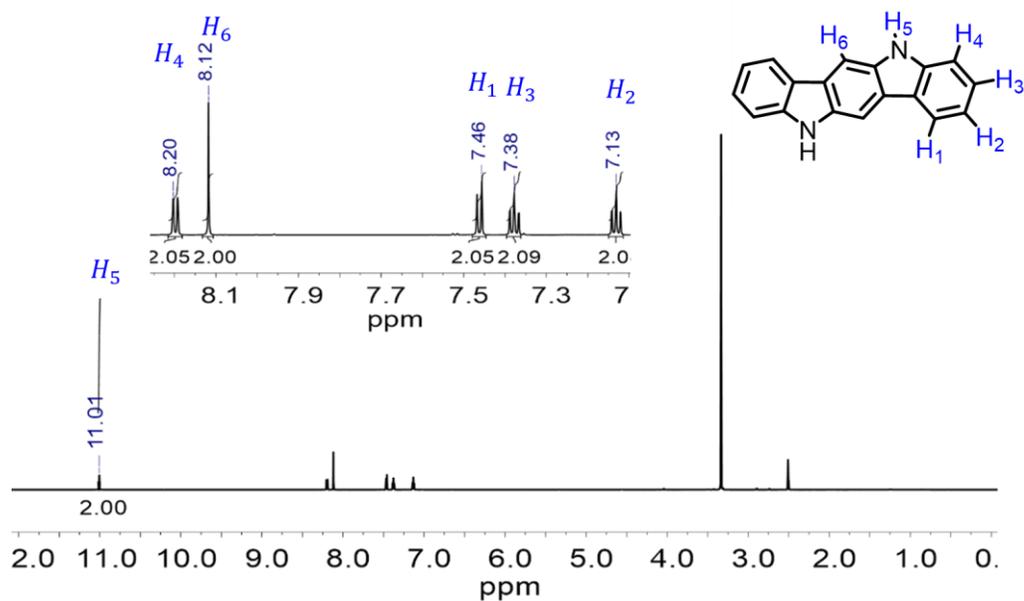


Figura 53. Espectro de RMN ^1H del compuesto **4** ($\text{DMSO-}d_6$, 700 MHz).

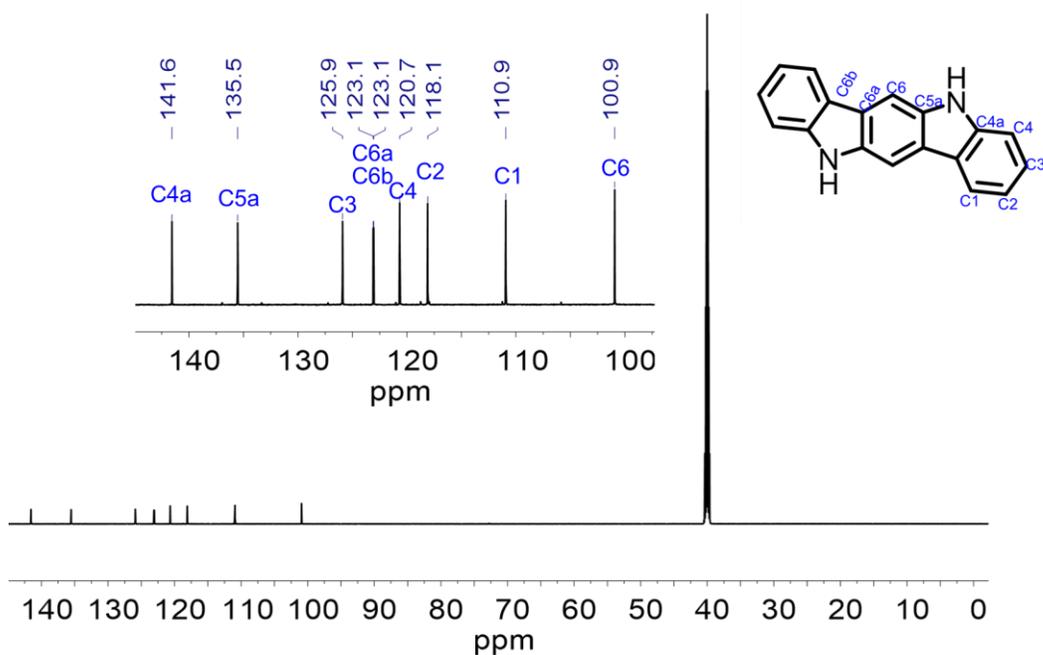


Figura 54. Espectro RMN ^{13}C del compuesto **4** ($\text{DMSO-}d_6$, 176 MHz).

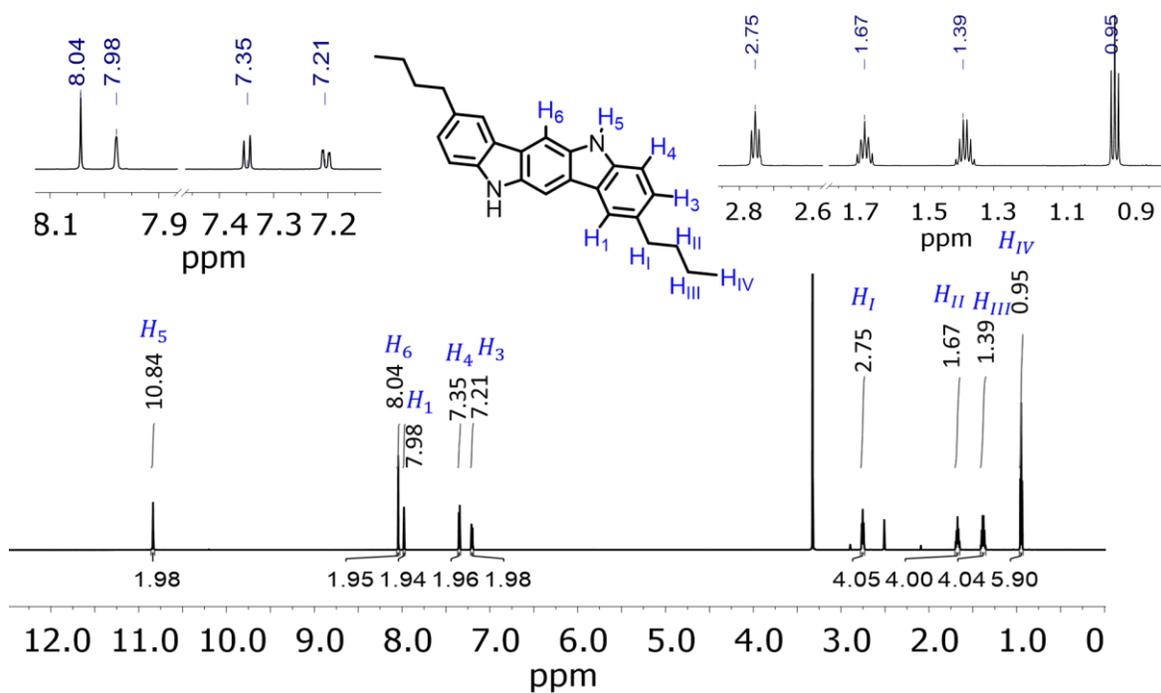


Figura 55. Espectro RMN ^1H del compuesto **5** ($\text{DMSO-}d_6$ 700 MHz).

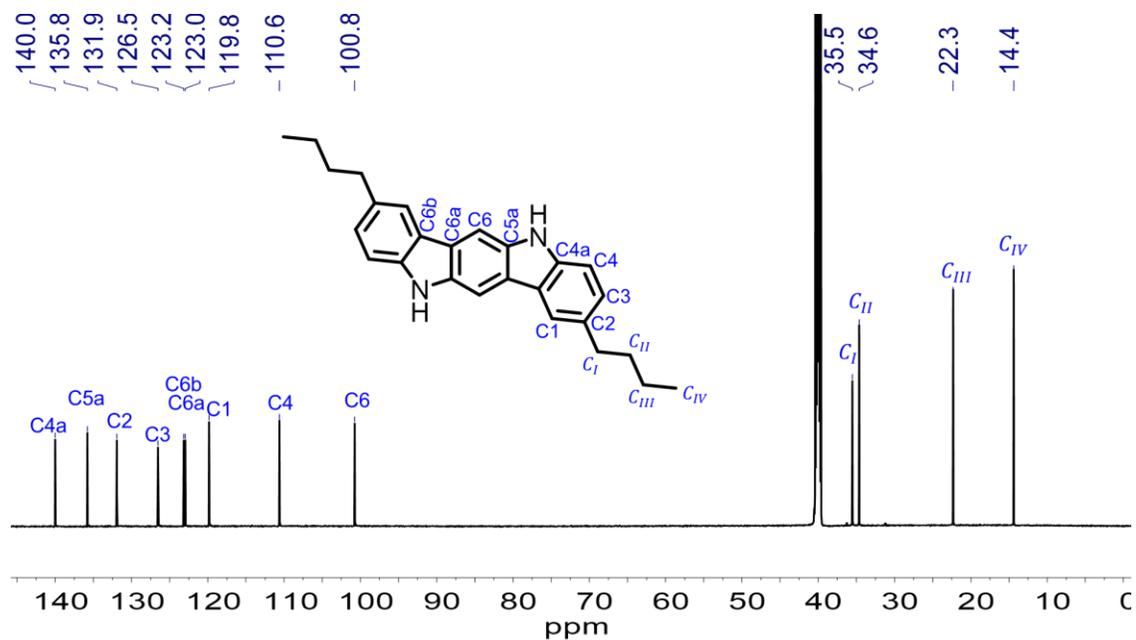


Figura 56. Espectro RMN ^{13}C del compuesto **5** ($\text{DMSO-}d_6$ 176 MHz).

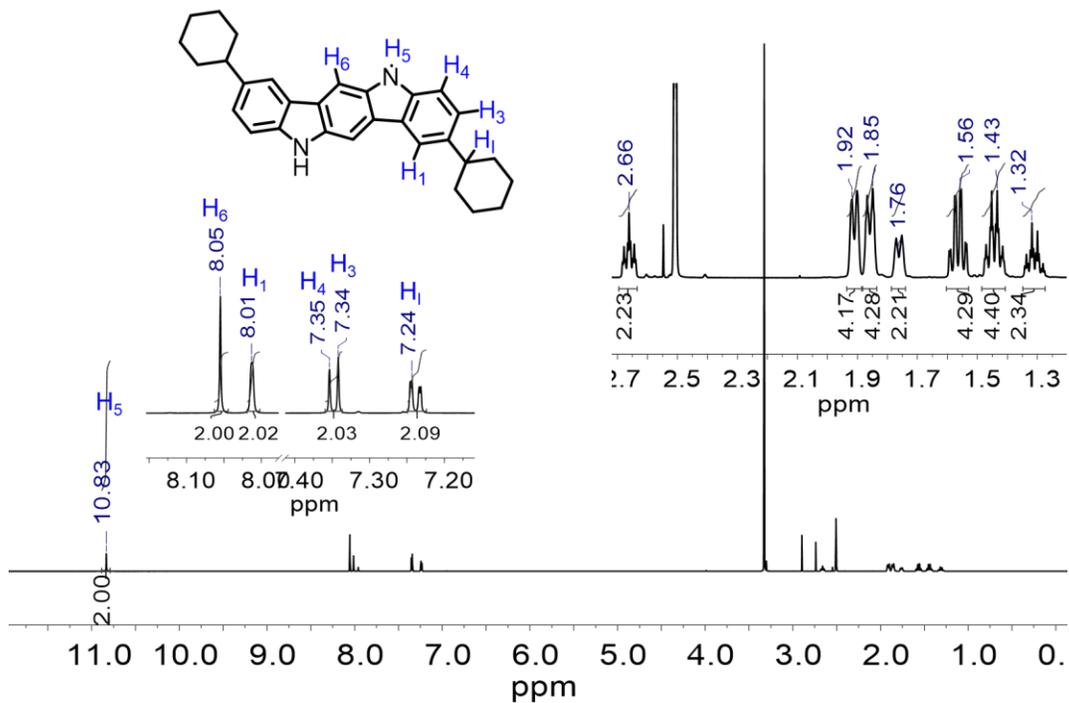


Figura 57. Espectro RMN ¹H del compuesto **6** (DMSO-d₆ 700 MHz).

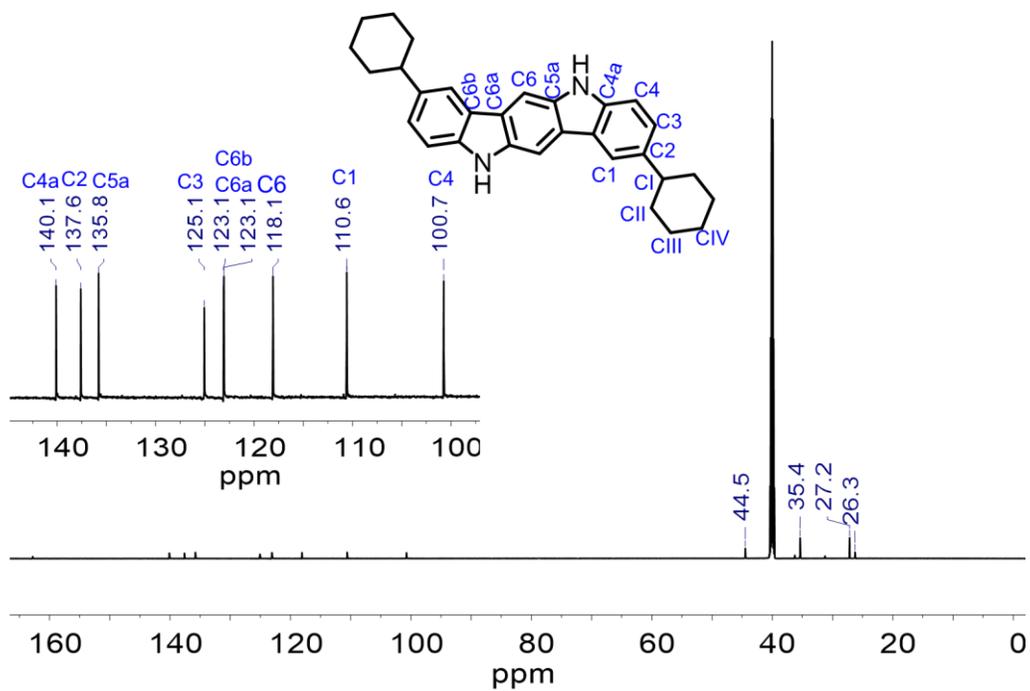


Figura 58. Espectro RMN ¹³C del compuesto **6** (DMSO-d₆ 176 MHz).

7.2 Anexo II: Difracción de rayos X de polvos

Tabla 7. Condiciones experimentales de cocrystalización de 5 con DABCO

Condición	Aparato	Equivalentes de DABCO	Tiempo (min)	Observación Adicional
A	Mortero	1.5	45	5 se empleó el sólido obtenido directamente de la reacción
B	Mortero	2	15	
C	Mortero	2	30	
D	Mortero	2	30	5 se utilizó luego de recristalizar
E	Molino planetario	2	30	5 se utilizó luego de recristalizar (200 RPM)
F	Molino planetario	2	30	5 se utilizó luego de recristalizar (250 RPM)

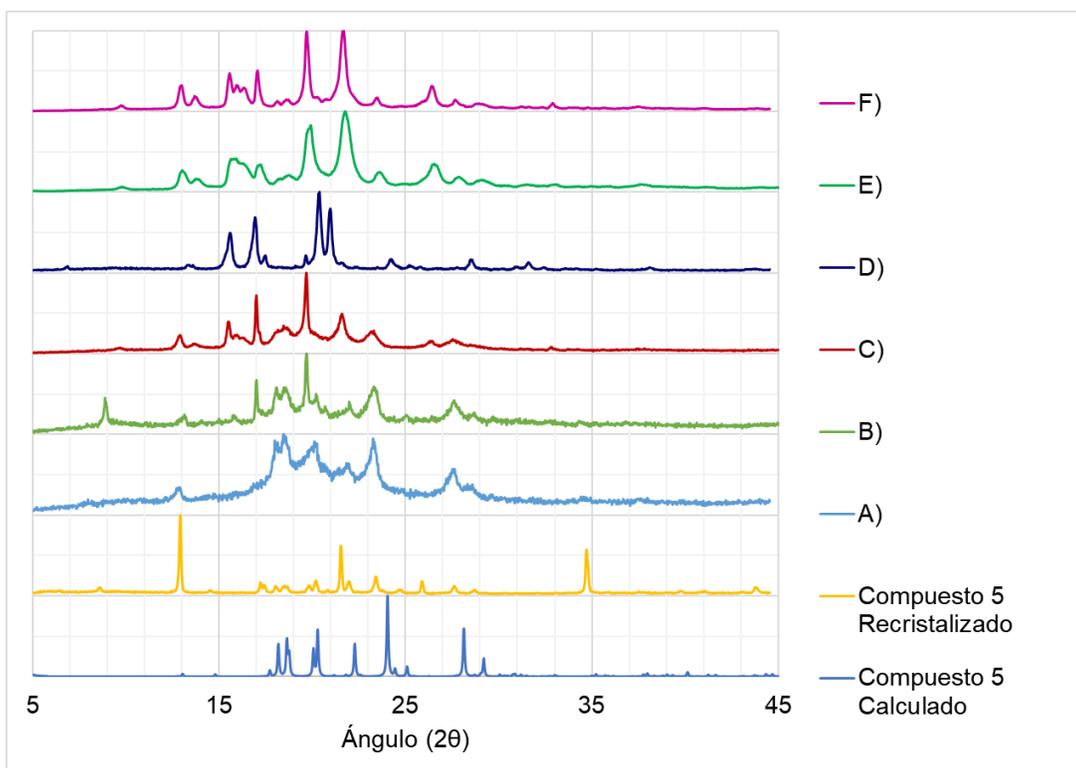


Figura 59. Patrones de difracción de rayos X del compuesto **4** y pruebas de cocrystalización.

Tabla 8. Condiciones experimentales de cocrystalización de **6** con DABCO

Condición	Aparato	Equivalentes de DABCO	Tiempo (min)	Observación Adicional
A	Mortero	2	30	Utilizando a 6 como solvato de DMF
B*	Molino Planetario	2	30	Utilizando 6 en forma libre

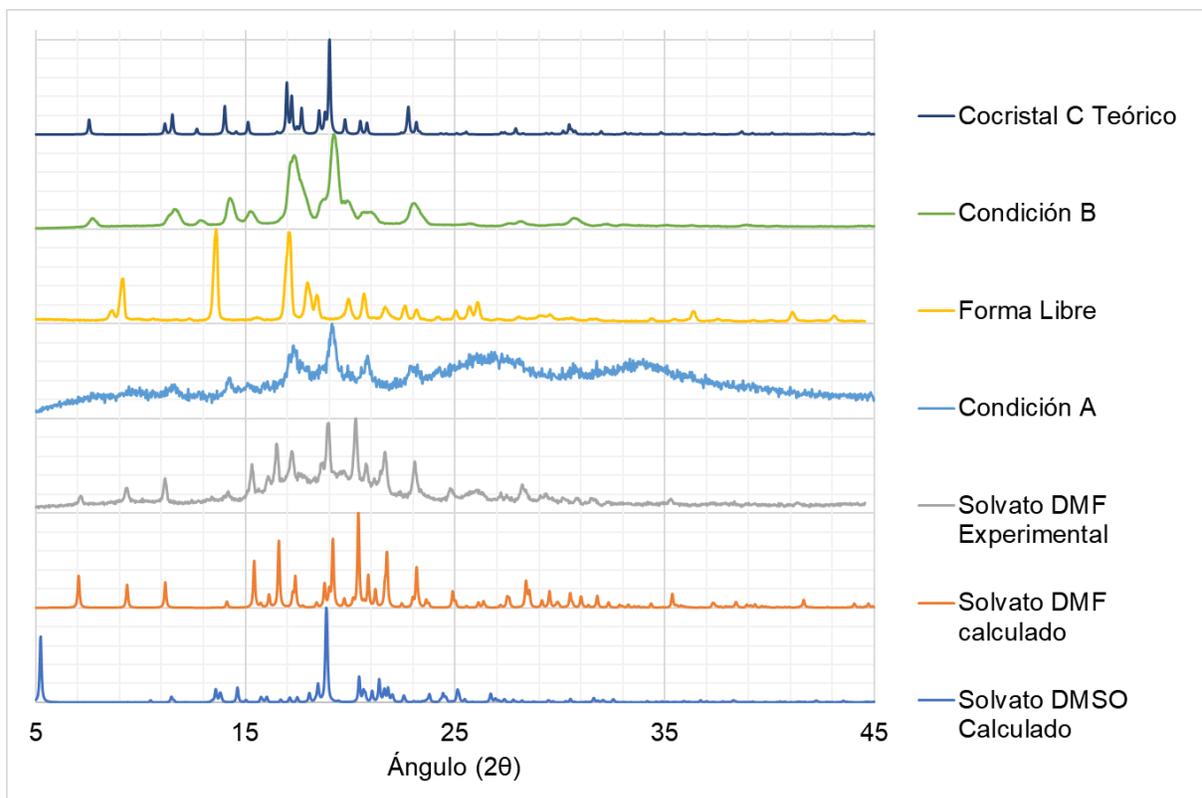


Figura 60. Patrones de difracción de rayos X de polvos del compuesto **6**.

7.3 Anexo III: Análisis Térmicos

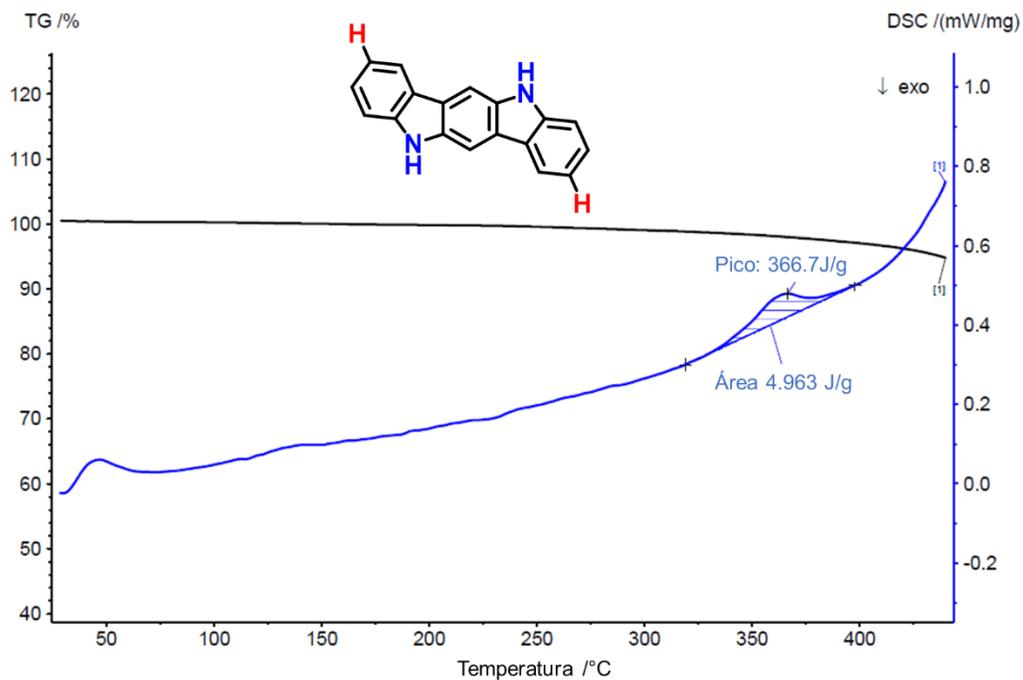


Figura 61. DSC (traza azul) y TGA (traza negra) para el compuesto **4**.

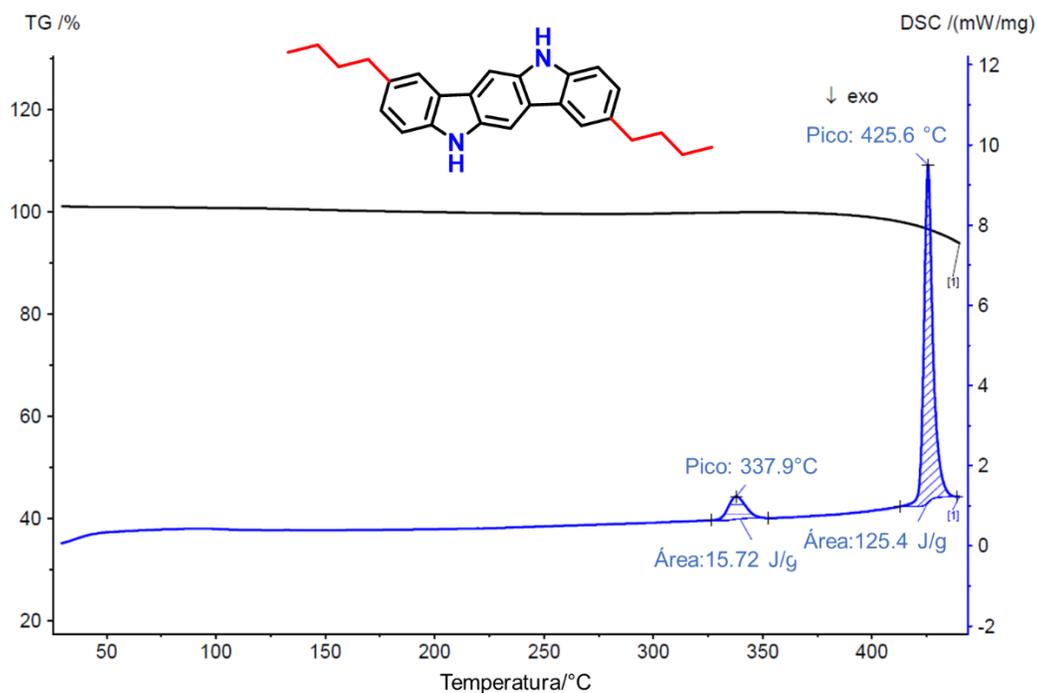


Figura 62. DSC (traza azul) y TGA (traza negra) para el compuesto **5**.

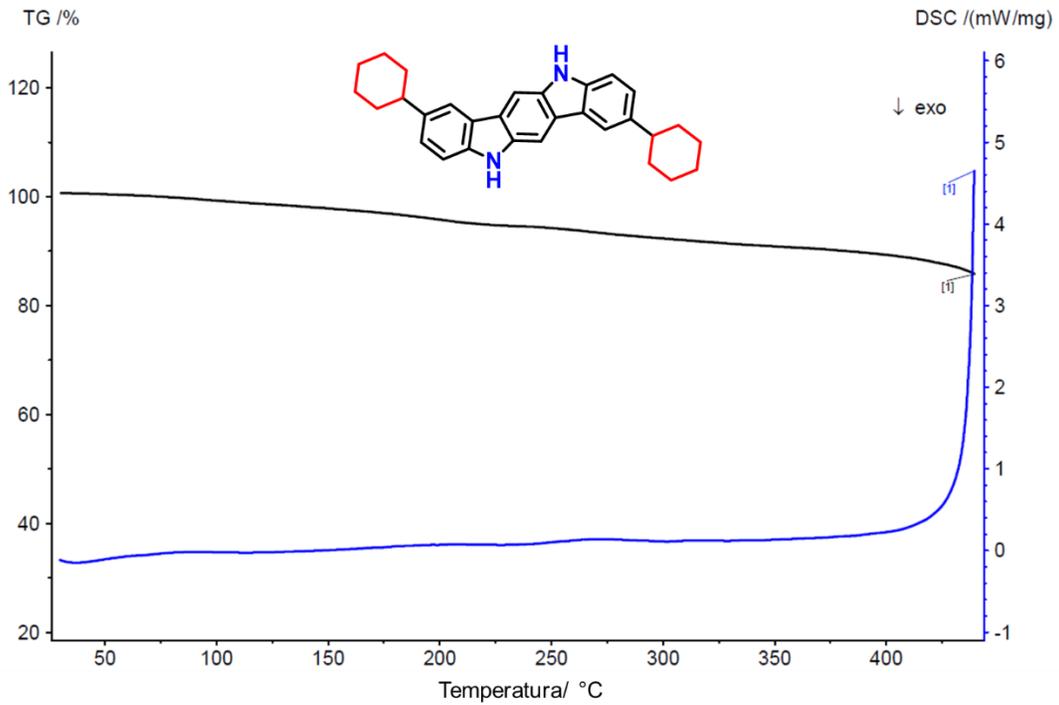


Figura 63. DSC (traza azul) y TGA (traza negra) para el compuesto **6**.

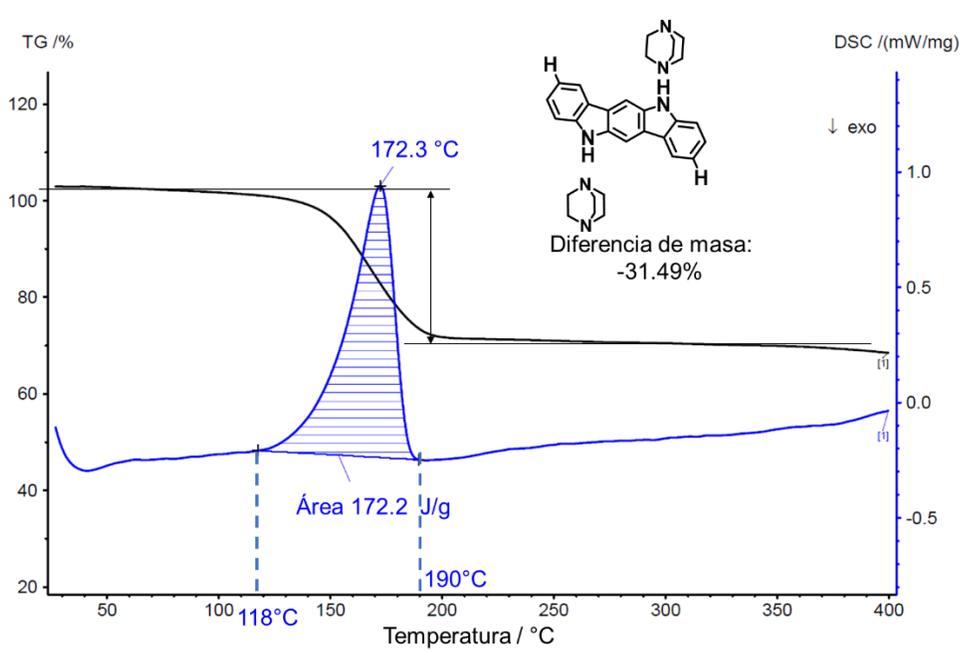


Figura 64. DSC (línea azul) y TGA (línea negra) para el cocrystal **A**.

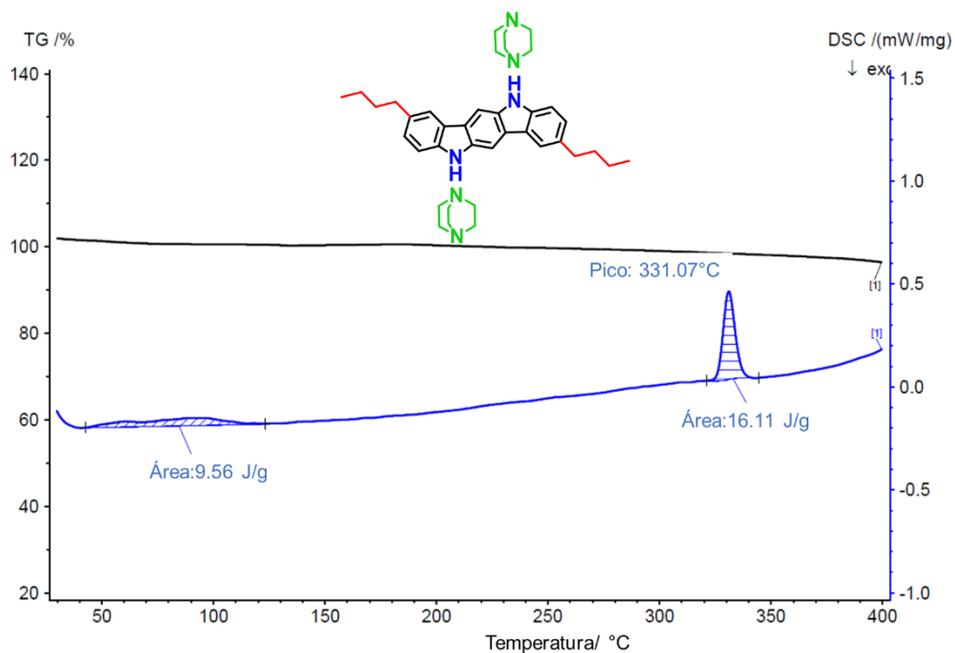


Figura 65. DSC (línea azul) y TGA (línea negra) para el cocrystal **B**.

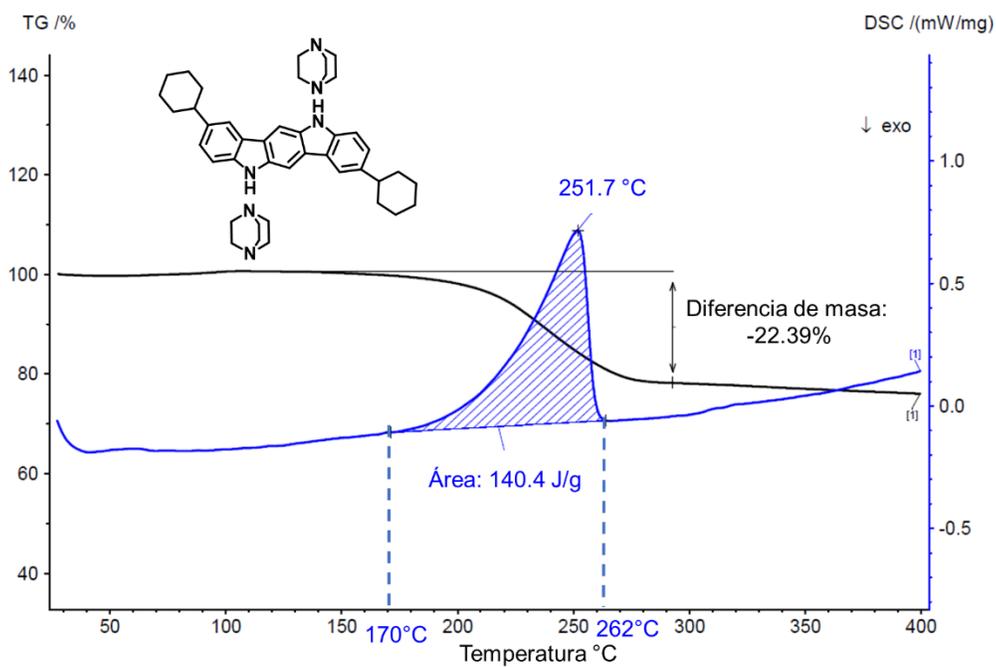


Figura 66. DSC (línea azul) y TGA (línea negra) para el cocrystal **C**.

7.4 Anexo IV: Espectroscopía Infrarrojo

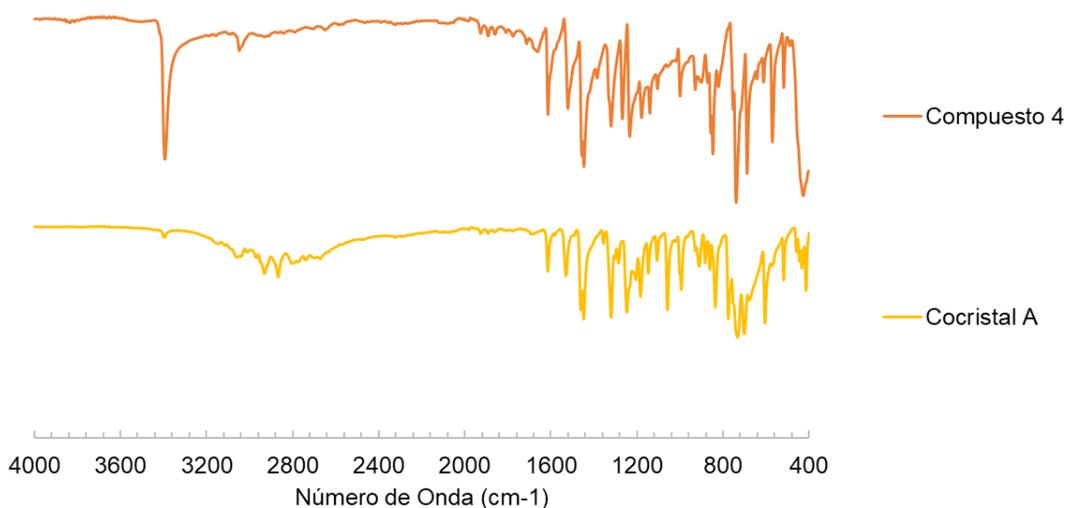


Figura 67. Espectros de infrarrojo para el compuesto **4** y cocrystal **A**.

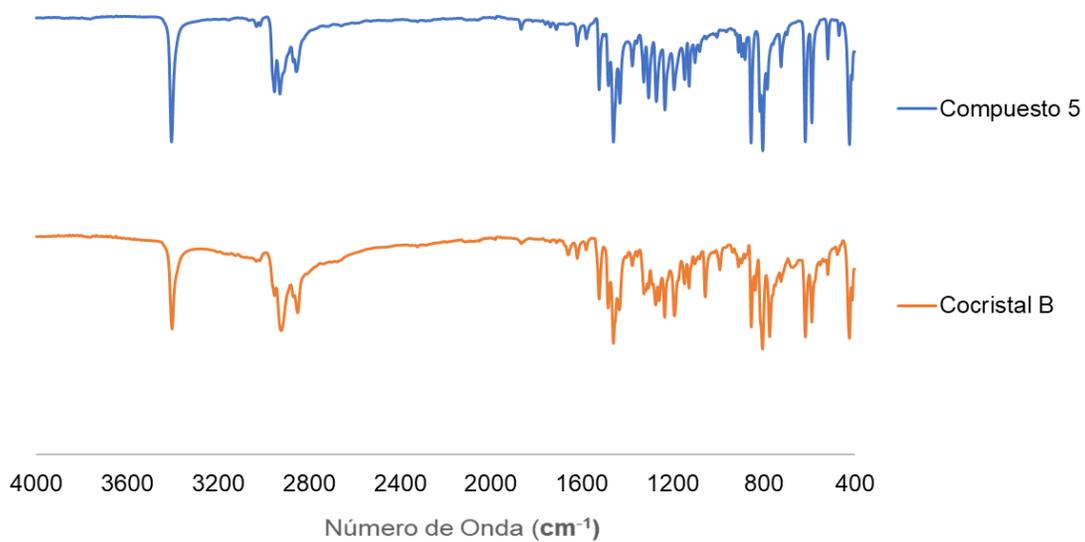


Figura 68. Espectros de infrarrojo para el compuesto **5** y cocrystal **B**.

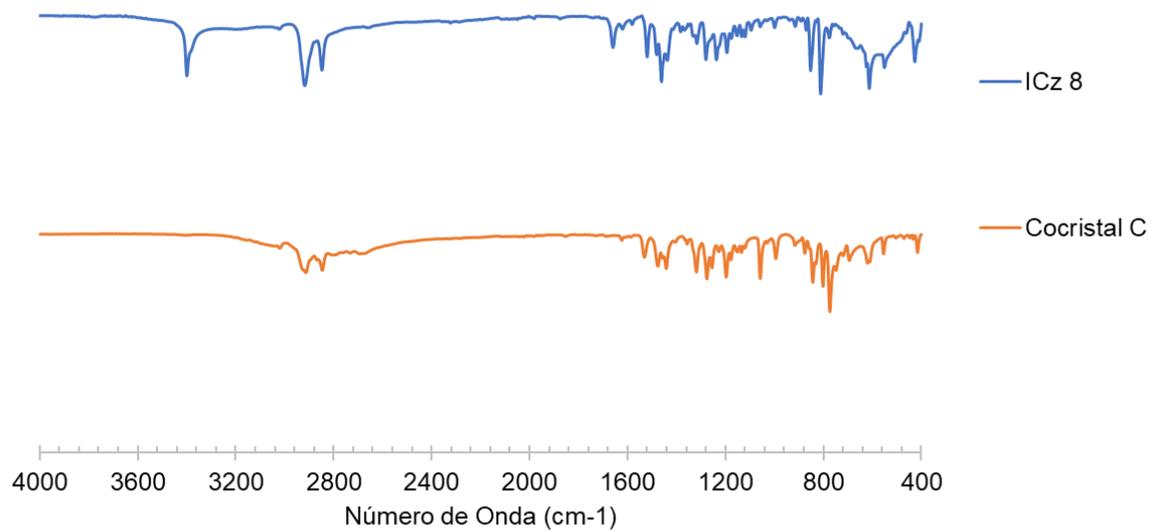


Figura 69. Espectros de infrarrojo para el compuesto **6** y cocrystal **B**.

7.5 Anexo V: Información cristalográfica

Tabla 9. Información cristalográfica del cocrystal C.

Fórmula	$C_{30}H_{32}N_2(C_6H_{12}N_2)$	
Peso Molecular	532.78	
Sistema Cristalino	Monoclinico	
Temperatura	283	150
Grupo espacial	$P2_1/c$	$P2_1$
a	11.9378(9)	11.6519(12)
b	10.1711(8)	10.1403(10)
c	12.8798(9)	12.859(12)
α	90	90
β	101.372(2)	100.704(3)
γ	90	90
Volumen (\AA^3)	1533.17	1492.98
Z	2	2
Z'	0	0
Factor R (%)	6.93	5.26

Tabla 10. Información Cristalográfica de compuestos sintetizados.

Compuesto	5	6 (Solvato de DMF)	6 (solvato de DMSO)
Fórmula	C ₂₆ H ₂₈ N ₂	C ₃₄ H ₄₄ N ₂ O ₂ S ₂	C ₃₆ H ₄₆ N ₄ O ₂
Peso Molecular	368.52	576.86	566.79
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Temperatura	150	283	150
Grupo espacial	<i>P2₁/c</i>	<i>P-1</i>	<i>P2₁/n</i>
a	20.367(5)	7.880(6)	6.0258(2)
b	7.399(17)	12.1698(8)	25.0707(9)
c	6.4867(15)	17.3288(12)	10.4149(4)
α	90	95.562(2)	90
β	91.0975(5)	101.8579(19)	101.784(10)
γ	90	90.485(2)	90
Volumen (Å ³)	977.377	1617.92	1540.23
Z	2	2	2
Z'	0	0	0
Factor R (%)	-	6.7	5.89