



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO DE COCRISTALES CON UN DERIVADO  
HALOGENADO DE LA N-FENILPIRIDINILMETANIMINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

PRESENTA:

ALEJANDRO MARCELINO GUTIÉRREZ DURÁN

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JESÚS VALDÉS MARTÍNEZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## Jurado asignado

**Presidente:** M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

**Vocal:** Dr. Jesús Valdés Martínez

**Secretario:** M. en C. Simón Hernández Ortega

**1<sup>er</sup> Suplente:** Dra. Tania Ariadna García Mejía

**2<sup>do</sup> Suplente:** Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla

Este trabajo fue desarrollado en el laboratorio A1-1 del departamento de Química Inorgánica en el Instituto de Química de la UNAM.

**Asesor**

---

Dr. Jesús Valdés Martínez

**Sustentante**

---

Alejandro Marcelino Gutiérrez Durán

## Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por mi formación profesional.

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por el apoyo al proyecto IN214919.

Al Dr. Jesús Valdés Martínez por permitirme colaborar en su grupo, su dedicación en este proyecto y todo el apoyo académico que me brindó.

Al Dr. Everardo Jaime Adán y al Dr. Rafael León Zárate, por el refinamiento de las estructuras presentadas y asesoría técnica.

A los Técnicos Académicos del Instituto de Química: M. en C. Simón Hernández Ortega por los experimentos de difracción de rayos X de monocristal y Dra. María del Carmen García González por la capacitación en espectrometría de masas.

A cada uno de los integrantes del jurado por el tiempo que me concedieron. Les agradezco su disposición y contribuciones para mejorar el proyecto: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet y M. en C. Simón Hernández Ortega.

# Índice general

<b>Símbolos y abreviaturas</b>	<b>VIII</b>
<b>Resumen</b>	<b>IX</b>
<b>Introducción</b>	<b>X</b>
<b>1. Antecedentes</b>	<b>1</b>
1.1. Química supramolecular . . . . .	1
1.2. Interacciones intermoleculares . . . . .	3
1.2.1. Interacciones electrostáticas . . . . .	4
1.2.2. Enlace de hidrógeno . . . . .	4
1.2.3. Enlace de halógeno . . . . .	7
1.2.4. Interacciones $\pi$ . . . . .	10
1.3. Estudio de las interacciones intermoleculares . . . . .	11
1.3.1. Cristalografía . . . . .	12
1.3.2. Superficies de Hirshfeld . . . . .	14
1.4. Ingeniería de cristales . . . . .	16
1.4.1. Cocristales . . . . .	17
1.5. Bases de Schiff . . . . .	20
<b>2. Planteamiento del problema</b>	<b>21</b>
2.0.1. Hipótesis . . . . .	24

<b>3. Objetivo general</b>	<b>25</b>
3.1. Objetivos particulares . . . . .	25
<b>4. Desarrollo experimental</b>	<b>26</b>
4.1. Síntesis de (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina . . . . .	27
4.2. Síntesis de los cocristales . . . . .	27
<b>5. Resultados</b>	<b>29</b>
5.1. Caracterización y estructura cristalina de la 4FBr . . . . .	29
5.1.1. Estructura cristalina 4FBr . . . . .	31
5.2. Cocristales; caracterización y estructura cristalina . . . . .	33
5.2.1. 4FBr - Bz . . . . .	36
5.2.2. 4FBr - Bz (1:2) . . . . .	40
5.2.3. 4FBr - FBz . . . . .	44
5.2.4. 4FBr - $NO_2Bz$ . . . . .	48
5.2.5. 4FBr - $DNO_2Bz$ . . . . .	53
<b>6. Discusión</b>	<b>57</b>
6.1. Cocristales . . . . .	57
6.1.1. Punto de fusión . . . . .	57
6.1.2. Espectroscopia de IR-ATR . . . . .	59
6.2. Estructura de los cocristales . . . . .	67
6.2.1. Superficies de Hirshfeld . . . . .	71
6.3. Síntesis de cocristales . . . . .	78
<b>7. Conclusiones</b>	<b>83</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>84</b>
<b>A. Compuestos sintetizados</b>	<b>91</b>
A.1. 4FBr . . . . .	91

A.2. Cocristales . . . . .	92
<b>B. Caracterización de la 4FBr</b>	<b>96</b>
<b>C. Espectros de <i>IR-ATR</i>: coformadores y compuestos sintetizados</b>	<b>99</b>
<b>D. Superficies de Hirshfeld</b>	<b>106</b>
<b>E. Potenciales electrostáticos moleculares</b>	<b>110</b>
<b>F. Datos cristalográficos</b>	<b>112</b>

# Símbolos y abreviaturas

$\theta$	Ángulo
°	Grados
°C	Grados Celsius
Å	Ángstrom
<i>AcOEt</i>	Acetato de etilo
<i>API</i>	Active pharmaceutical ingredient
<i>ATR</i>	Attenuated total reflection
<i>au</i>	Unidades atómicas
<i>CDCl<sub>3</sub></i>	Cloroformo deuterado
<i>CSD</i>	Cambridge Structural Database
<i>DART+</i>	Direct analysis in real time
<i>DNA</i>	Deoxyribonucleic acid
<i>IR</i>	Infrarrojo
<i>K10Mont</i>	Montmorillonita K10
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
<i>mg</i>	Miligramos
<i>MHz</i>	Megahertz
<i>mL</i>	Militros
<i>mmol</i>	Milimol
<i>ppm</i>	Partes por millón
<i>p.f.</i>	Punto de fusión



<i>RMN</i>	Resonancia magnética nuclear
<i>UV – vis</i>	Ultravioleta visible
<i>Z</i>	Unidades fórmula en la celda

# Resumen

Para el avance de la ingeniería de cristales es necesario el análisis y una mejor comprensión de las interacciones intermoleculares; la manera en que las moléculas se organizan en la red, así como sus propiedades fisicoquímicas, están influenciadas por las interacciones entre especies. Desarrollar métodos confiables de cocrystalización nos permite obtener sólidos orgánicos constituidos por moléculas diferentes pero en un solo motivo cristalino, sin romper o formar enlaces covalentes. Los sintones supramoleculares pueden conducir a arquitecturas moleculares planificadas, tanto en estructura como en estequiometría y reflejarse finalmente en propiedades funcionales.

En este trabajo se sintetizó y caracterizó la base de Schiff (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4-piridinilmetanimina (4FBr). Empleamos la 4FBr para intentar sintetizar cocrystalos; utilizamos sustancias donadoras de enlace de halógeno e hidrógeno como coformadores de red. Algunos de los coformadores (ácidos benzoicos) tienen como sustituyente grupos funcionales de diferente naturaleza (electrodonador o electroatractor), así estudiamos el efecto de la sustitución en el producto posterior a una posible reacción supramolecular.

Únicamente se lograron sintetizar cocrystalos con los ácidos carboxílicos aromáticos (ác. benzoico, ác. 4-fluorobenzoico, ác. 4-nitrobenzoico y ác. 3,5-dinitrobenzoico). La unión entre las moléculas es por la formación de dos enlaces de hidrógeno, correspondientes al heterosintón ácido-piridina; el descriptor del motivo formado es  $R_2^2(7)$ . En todos los cocrystalos obtenidos se forman enlaces de hidrógeno del tipo C-H...F que por su frecuencia, pueden resultar importantes en la conformación estructural de los cristales.

La síntesis de cocrystalos no promovió las interacciones  $\pi \cdots \pi$  entre anillos aromáticos, los cristales que presentan estas interacciones los asociamos a compuestos donde la estructura de la imina es más plana (4FBr-Bz (1:2) y 4FBr-FBz). En las estructuras restantes (4FBr-Bz, 4FBr-NO<sub>2</sub>Bz y 4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz) se mantuvieron las interacciones halógeno  $\cdots \pi$  e imina  $\cdots \pi$  encontradas en el cristal de imina puro.

La evidencia experimental nos indica que es posible obtener redes cristalinas que incluyan la base de Schiff 4FBr y ácidos benzoicos sustituidos con grupos electrodonadores y también con grupos electroattractores.

# Introducción

En el interés de sintetizar nuevos compuestos o intentar replicar los existentes en la naturaleza, ya sea para su aplicación tecnológica o relevantes desde el punto de vista bioquímico, los químicos han desarrollado diversas metodologías y estrategias para resolver los retos de síntesis que se interponen en el camino hacia la molécula objetivo; [Corey y Cheng, 1989; László y Barbara, 2005] tanta es la sofisticación de los procedimientos que podemos llegar a controlar la estereoquímica del compuesto obtenido. [Corey y Kürti., 2013] El enfoque principal de estas reacciones se basa en la formación, ruptura o reorganización de enlaces covalentes; dentro de las más importantes y estudiadas son los enlaces C–C. Aunque continúa el desarrollo de herramientas y enfoques novedosos para obtener moléculas nuevas, uno de los desafíos es conocer cómo éstas interactúan con sus vecinos, de qué modo se organizan, cuál es la influencia en sus propiedades según las interacciones que presenten y aún más cuestiones que ya no sólo involucran a la molécula por sí sola, sino a todo el conjunto de moléculas.

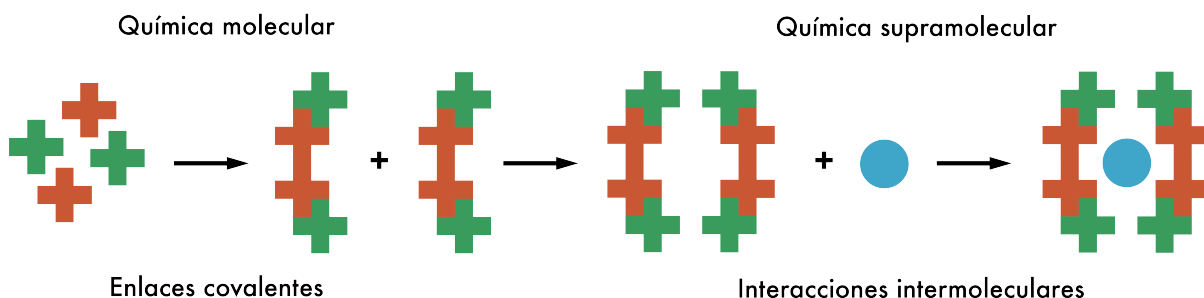


Figura 0-1: Química molecular y supramolecular.

Derivado de los estudios de reconocimiento molecular, surge la necesidad de un nuevo campo de investigación: la química supramolecular. Jean-Marie Lehn agrupó los estudios previos reconocimiento y ensamblado molecular, y fue el primero en utilizar dicho término para referirse a estos fenómenos como *la química más allá de la molécula*. [Ariaga y Kunitake, 2006] La naturaleza a lo largo de la evolución, ha desarrollado múltiples y muy complejos sistemas supramoleculares que podemos observar en los organismos biológicos; su eficacia es tal que uno de los ejemplos más representativos a nivel celular queda demostrado en el proceso de duplicación del *DNA* en donde el margen de error tiende a ser ínfimo (figura 0-2). Entonces, el desarrollo de supramoléculas artificiales resulta prometedor y en el caso ideal seríamos capaces de diseñar moléculas para cumplir una función específica. [Cragg, 2010]

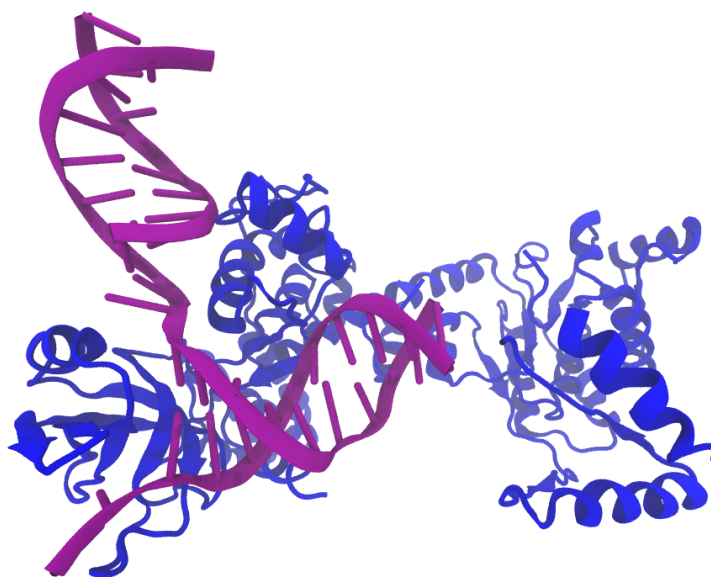


Figura 0-2: Duplicación *DNA* . [Cragg, 2010]

La química supramolecular tiene sus bases en el reconocimiento molecular, las asociaciones moleculares ocurren selectivamente y es mediante las interacciones entre moléculas con el mejor par posible en determinado entorno. En ese sentido, algunas propiedades fisicoquímicas de las sustancias puras dependen de las interacciones intermoleculares. Del mismo modo, en mezclas, las fuerzas intermoleculares que actúan en el compuesto determinarán sus propiedades; pero el análisis se vuelve más complejo, ya que debemos considerar las interacciones entre diferentes especies y las que acontecen con moléculas del mismo tipo. [Prausnitz *et al.*, 1998] Por lo tanto, comprender la naturaleza de las diversas interacciones intermoleculares es una parte esencial del campo.

Dentro de la química supramolecular hay varias áreas de interés, entre ellas se encuentra la ingeniería de cristales cuyo propósito consiste en el diseño y síntesis de nuevos materiales cristalinos con propiedades funcionales. [Gautam R. Desiraju y Ramanan, 2011] En los últimos años los cocristales han sido de gran atractivo y desarrollo debido a sus potenciales aplicaciones, [Aakeröy, 2015] especialmente en la industria farmacéutica. Sintetizar cocristales que incorporen un ingrediente activo (*API*) puede mostrar ciertas ventajas respecto a la formulación actual de fármacos, entre las que se destaca la posibilidad de modificar propiedades farmacocinéticas a fin de mejorar su actividad en organismos biológicos. [Aakeröy *et al.*, 2007; Qiao *et al.*, 2011]

En nuestro grupo de investigación se han diseñado y sintetizado una serie de N-perhalofenilpiridinilmetaniminas que además de presentar distintas interacciones intermoleculares (figura 0-3), las utilizamos para obtener redes cristalinas más complejas, como pueden ser cocristales, sales híbridas y compuestos de coordinación. De esta manera analizamos su comportamiento en diversos arreglos cristalinos y nos permite averiguar cuáles interacciones presentes en el cristal puro de imina son lo suficientemente robustas para conservarse en los nuevos motivos generados.

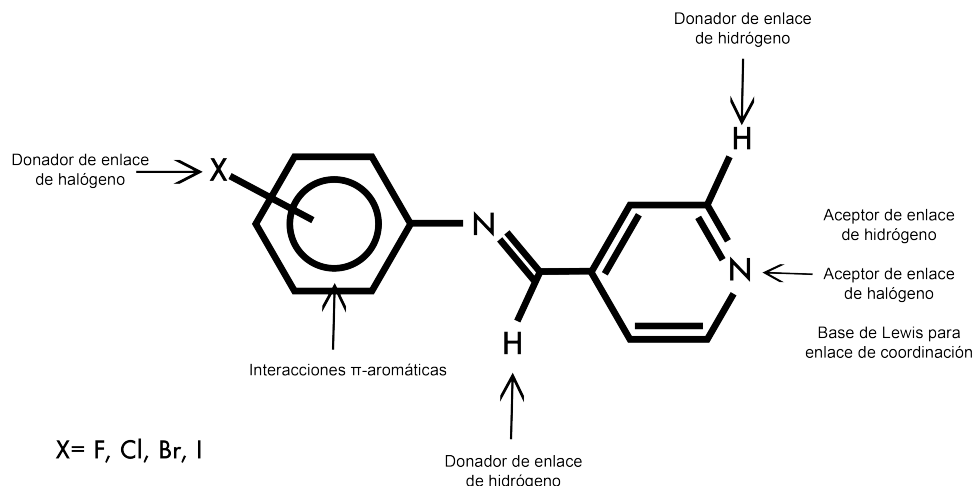


Figura 0-3: Moléculas multifuncionales.

Los resultados que hemos obtenido sugieren que la polarización de los anillos aromáticos en las N-halofenilpiridinilmetaniminas fomenta las interacciones  $\pi$ -aromáticas [Jaime-Adán *et al.*, 2020] y que la síntesis de cocrisales con ácidos benzoicos está favorecida cuando el sustituyente es un grupo electrodonador. [Pacheco, 2017; Vergara, 2017] Sin embargo, para el caso de la base de Schiff analizada en este trabajo, la (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina, no expone el mismo comportamiento. [Adán, 2020]

Continuando con la investigación, uno de los objetivos es la síntesis de los cocrisales con la imina mencionada y comparar los resultados de este proyecto con los trabajos previos. Probaremos sintetizar cocrisales usando diferentes ácidos benzoicos, dihalogenuros de arilo, la oxima de la acetofenona y la benzamida; las estructuras cristalinas obtenidas mediante difracción de rayos X de monocristal se estudiarán por métodos geométricos (distancias y ángulos de enlace) y por métodos computacionales.

# Capítulo 1

## Antecedentes

### 1.1. Química supramolecular

El término química supramolecular fue acuñado por Jean-Marie Lehn en el año 1978 y la definió como “la química de los ensamblajes moleculares y del enlace intermolecular”. Algunos refieren que es *la química del enlace no-covalente o la química no molecular*. [Steed y Gale, 2012] Posteriormente, Lehn amplió su definición diciendo que “la química más allá de la molécula describe a las entidades organizadas de mayor complejidad que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas por fuerzas intermoleculares ”. [Cragg, 2010] Para una mejor comprensión, podemos dividir la química supramolecular en dos vertientes de estudio considerando el tamaño y forma de las moléculas que participan en el proceso: la química de anfitrión-huésped y la de autoensamble. [Lehn, 2011] En ambas situaciones, el reconocimiento molecular es fundamental para las agrupaciones.

Cuando una molécula tiene un tamaño considerablemente mayor a otra con la que interactúa mediante enlaces no covalentes, produce el complejo “anfitrión-huésped”(figura 1-1). La molécula más grande se denomina anfitrión y la pequeña huésped; el anfitrión tiene sitios de unión convergentes, mientras que el huésped tiene sitios divergentes. Este tipo de complejos lo encontramos en catálisis enzimática, donde el sustrato tiene una geometría o aspecto específico de tal manera que es complementario con el sitio activo de la enzima. [Steed y Atwood, 2009]

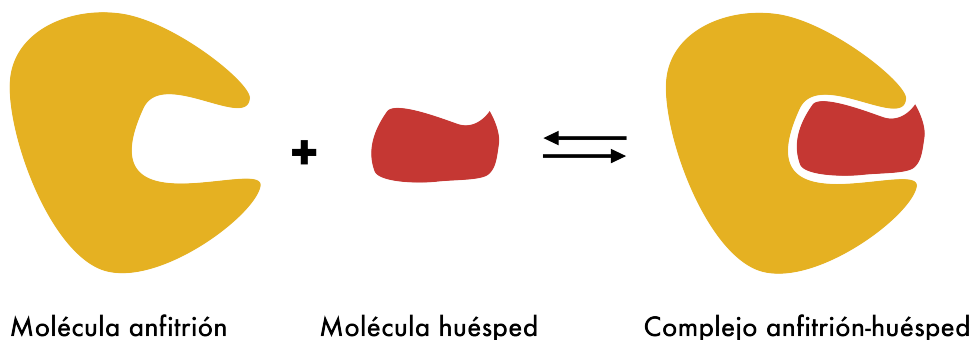


Figura 1-1: Química de anfitrión-huésped.

Para el caso de los procesos de autoensamble (figura 1-2), la diferencia entre el tamaño de las moléculas involucradas no es significativa y ninguna funge de anfitrión o huésped; los agregados resultan de la asociación espontánea de un número indefinido de componentes con una organización específica. [Lehn, 2011] El modo en que interactúan los bloques de construcción de los ensamblajes moleculares afecta a sus características macroscópicas, ya sea que se relacionen por interacciones fuertes como acontece en la conformación de doble hélice que adopta el *DNA* debida a enlaces de hidrógeno o también existe el suceso opuesto, por ejemplo, los efectos hidrofóbicos de los agregados micelares en medio acuoso, donde hay “pérdida” de interacciones. [Ariaga y Kunitake, 2006]

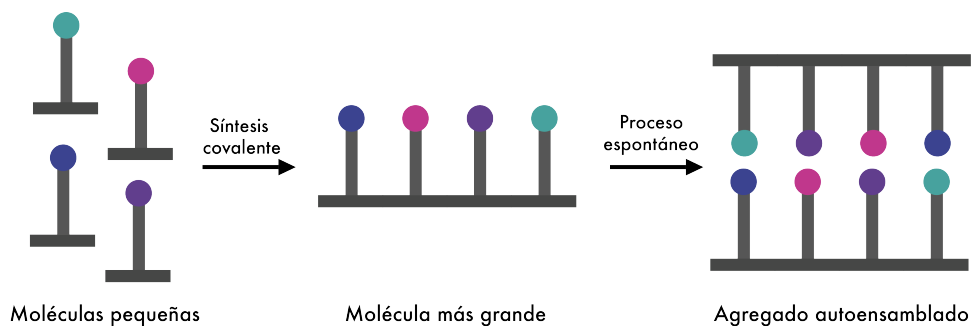


Figura 1-2: Proceso de autoensamble. [Steed y Atwood, 2009]

## 1.2. Interacciones intermoleculares

Los compuestos supramoleculares se forman por interacciones no-covalentes aditivas y cooperativas. Dentro de las interacciones consideramos una amplia variedad de fuerzas atractivas y repulsivas; [Steed y Gale, 2012] ya que cuando una molécula se acerca a otra, su comportamiento está comprometido por dichas fuerzas. En ausencia de fuerzas de atracción, los gases no condensarían para formar líquidos y a falta de fuerzas de repulsión, la materia condensada no tendría oposición a comprimirse. [Prausnitz *et al.*, 1998] Energéticamente, las interacciones intermoleculares se consideran “débiles” (entre 10-120  $kJ/mol$ ) comparadas con los enlaces covalentes (la fuerza de los enlaces covalentes oscila entre 200-800  $kJ/mol$ ), como consecuencia las entidades supramoleculares tienen menor estabilidad termodinámica, cinéticamente son más lábiles y dinámicamente más flexibles que las moléculas individuales, [Lehn, 2011] así que las interacciones generadas son reversibles. Pero, aunque el aporte energético de las interacciones pudiera resultar despreciable de manera individual, la contribución de todas las fuerzas intermoleculares del agregado supramolecular deriva en sustancias estables en sólido o solución.

Tabla 1-1: Principales interacciones intermoleculares. [Steed y Gale, 2012]

Interacciones supramoleculares	Direccionalidad	Energías de enlace ( $kJmol^{-1}$ )	Ejemplos
Ión-ión	No direccional	100-350	NaCl
van der Waals	No direccional	<5	Sólidos moleculares
Ión-dipolo	Ligeramente direccional	50-200	Complejo $Na^+$ -éter corona
Dipolo-dipolo	Ligeramente direccional	5-50	$-C \equiv N$
Enlaces de coordinación	Direccional	100-300	M-pyr
Enlaces de hidrógeno	Direccional	4-120	Dímeros de ácidos carboxílicos
Enlaces de halógeno	Direccional	10-50	$Br \cdots Br$
Interacciones $\pi$ - $\pi$	Direccional	2-50	Conformaciones del benceno
Interacciones catión- $\pi$ y anión- $\pi$	Direccional	5-80	$+N(CH_2)_4 \bullet$ (tolueno)

Una propiedad de las interacciones intermoleculares es la direccionalidad; en el diseño de sólidos cristalinos, la direccionalidad nos da la posibilidad de lograr una estructura deseada. Cuando las interacciones son direccionales se denominan anisotrópicas e isotrópicas en el caso opuesto. Relacionamos a las interacciones isotrópicas con el empaquetamiento compacto y principalmente poseen carácter repulsivo-dispersión, mientras que las anisotrópicas surgen de la distribución de la densidad electrónica en los átomos. [Gautam R. Desiraju y Ramanan, 2011]



### 1.2.1. Interacciones electrostáticas

Las interacciones electrostáticas involucran moléculas cargadas; las fuerzas atractivas se producen entre moléculas de cargas opuestas y las fuerzas repulsivas con cargas iguales (ambos positivos o negativos), [Ariaga y Kunitake, 2006] tal como indica la relación de Coulomb considerando a las moléculas cargas puntuales. Entonces, las fuerzas electrostáticas entre iones son inversamente proporcionales al cuadrado de la distancia y en consecuencia directa disponen de un alcance mucho mayor al de otras interacciones. [Prausnitz *et al.*, 1998] Las redes formadas por iones (anión y catión) a menudo son isotrópicas, entonces carecen de direccionalidad. [Lehn, 2011]

Este tipo de interacciones no necesariamente acontecen entre moléculas con carga eléctrica neta. En moléculas cuya distribución electrónica es asimétrica, se generan zonas donde la carga parcial es positiva o negativa, sin embargo, la contribución total de los dipolos resulta en compuestos neutros. Las moléculas dipolares participan en interacciones ión-dipolo y dipolo-dipolo. Precisamente, debido a que regiones específicas en la molécula están polarizadas, hay cierta direccionalidad en las interacciones que incluyen dipolos.

### 1.2.2. Enlace de hidrógeno

El enlace de hidrógeno tiene su origen en la polarización que tiene un átomo de hidrógeno enlazado covalentemente a un átomo electronegativo; la baja densidad electrónica del hidrógeno hace que su carga parcial sea positiva y por ello un átomo rico en electrones puede interactuar electrostáticamente con éste. Aunque en esencia es una interacción dipolo-dipolo, debido a su peculiaridad e importancia en los sistemas biológicos recibe una mención aparte, además de que el enlace de hidrógeno presenta un carácter mayoritariamente covalente en determinadas situaciones. [Ariaga y Kunitake, 2006; Cragg, 2010; Gautam R. Desiraju y Ramanan, 2011]

Típicamente el enlace de hidrógeno se representa como la interacción entre un donador D-H y un aceptor A; tanto D como A son átomos electronegativos por ejemplo O, N o F; [Gautam R. Desiraju y Ramanan, 2011] podemos inferir entonces que entre más electronegativos sean estos átomos, la fuerza del enlace será mayor.

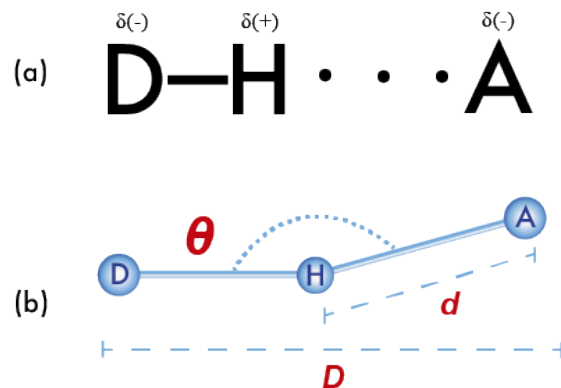


Figura 1-3: (a) Representación del enlace de hidrógeno (b) parámetros importantes del enlace de hidrógeno.

Los parámetros importantes de esta interacción son: la distancia donador y aceptor (D–A, **D**), la distancia hidrógeno-aceptor (H···A, **d**) y el ángulo generado entre los tres átomos involucrados D–H···A ( $\theta$ ). A razón de las medidas geométricas del enlace, clasificamos su intensidad en fuerte, moderado y débil (tabla 1-2).

Tabla 1-2: Tipos de enlace de hidrógeno. [Steed y Atwood, 2009]

	Fuerte	Moderado	Débil
D–H···A	Parcialmente covalente	Principalmente electrostático	Electrostático
Energía	60-120 $kJmol^{-1}$	16-60 $kJmol^{-1}$	<12 $kJmol^{-1}$
Distancia de enlace ( $\text{Å}$ )			
H···A	1.2-1.5	2.5-2.2	2.2-3.2
D···A	2.2-2.5	2.5-3.2	2.2-3.2
Ángulo de enlace ( $^{\circ}$ )	175-180	130-180	110-180
Ejemplo	Complejos HF	Ácidos, alcoholes	C–H··· $\pi$

La tendencia angular para el enlace de hidrógeno es a la linealidad, es decir,  $\theta$  tiende a  $180^{\circ}$ , generalmente no encontramos esta geometría en estructuras cristalinas porque el empaquetamiento cristalino es resultado múltiples circunstancias y compromiso de distintas interacciones intermoleculares; en la práctica, el ángulo  $\theta$  es menor a  $180^{\circ}$ . En muchas ocasiones, el átomo de hidrógeno interacciona de manera atractiva con más de un aceptor, organizando enlaces multifurcados que no favorecen la geometría lineal de la interacción (figura 1-4). Los arreglos multifurcados son comunes en cristales orgánicos, por lo general estas moléculas tienen más grupos aceptores en relación a los donadores de enlace. [Gautam R. Desiraju y Ramanan, 2011]

La cercanía entre grupos vecinos de cargas parciales iguales, causa interacciones repulsivas. [Steed y Atwood, 2009]

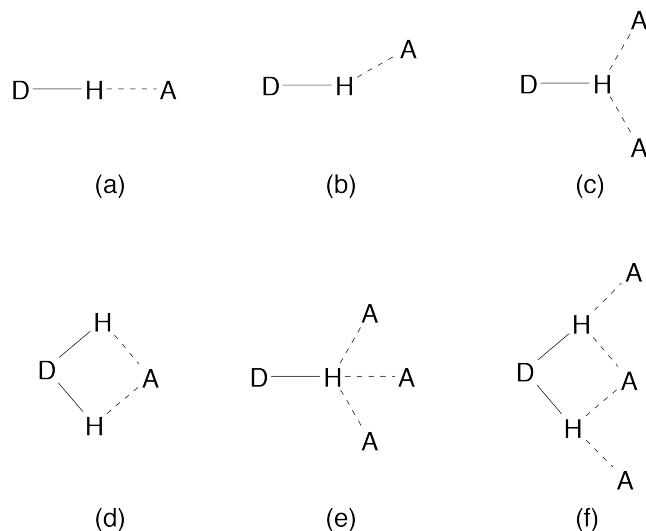


Figura 1-4: Tipos de geometrías del enlace de hidrógeno. (a)lineal (b)curvado (c) donador bifurcado (d) aceptor bifurcado (e)trifurcado (f) multifurcado. [Steed y Atwood, 2009]

El enlace de hidrógeno ha sido llamado la *llave maestra* del reconocimiento molecular. Es la herramienta más útil en el diseño de cristales moleculares dado que es fuerte y direccional. [Gautam R. Desiraju y Ramanan, 2011] En ese aspecto, Margaret Etter desarrolló una serie de reglas empíricas acerca de la formación del enlace de hidrógeno en sólidos cristalinos analizando las estructuras reportadas en la *CSD* (Cambridge Structural Database), [Etter, 1990] su objetivo era establecer una guía de predicción al cristalizar y con ello diseñar nuevos materiales; las reglas son las siguientes:

- Todos los donadores y aceptores fuertes de protones formarán enlaces de hidrógeno.
- Los enlaces de hidrógeno intramoleculares de seis miembros se forman antes que los intermoleculares.
- Después de la formación de todos los enlaces de hidrógeno intramoleculares, los donadores y aceptores de protones formarán enlaces de hidrógeno intermoleculares entre ellos.

Para una mejor descripción y análisis de las redes cristalinas ensambladas por enlace de hidrógeno, Etter desarrolló una nomenclatura que además de agrupar los diferentes motivos formados por esta interacción, permite la identificación de sintones supramoleculares. El descriptor de enlace de hidrógeno (*Graph Set Descriptor*) consiste en un descriptor y uno o dos índices; los descriptores son **C** (cadenas), **R** (anillos), **S** (interacción intramolecular) y **D** (patrones finitos). El descriptor puede tener un superíndice (**a**) y subíndice (**d**) que refiere al número de átomos aceptores y donadores de enlace de hidrógeno respectivamente (se omiten cuando sólo hay un átomo aceptor o donador); posteriormente entre paréntesis se añade **n**, el número total de átomos involucrados en el patrón. [Steed y Atwood, 2009; Lehn, 2011]

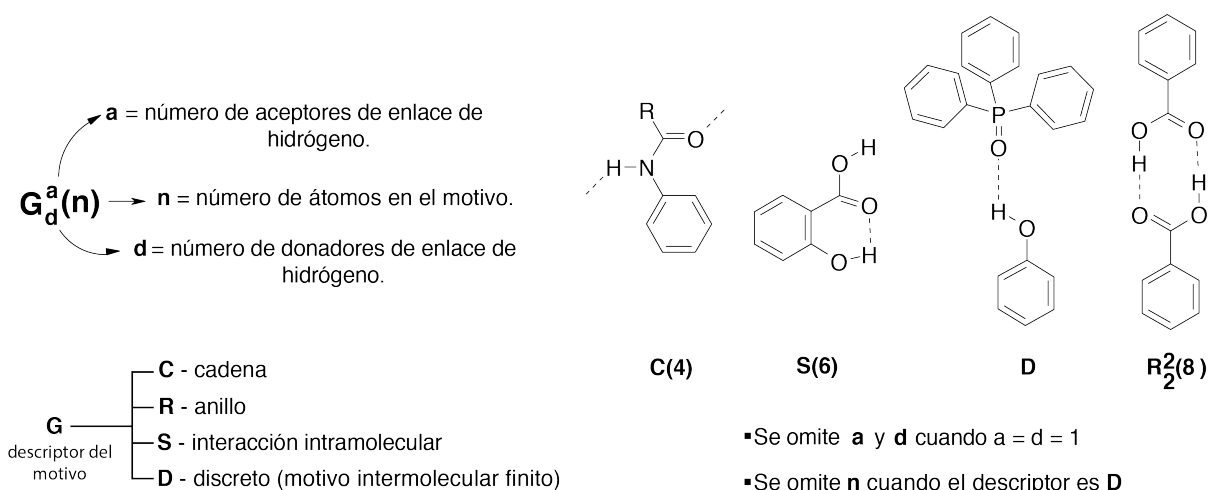


Figura 1-5: Descriptor de enlace de hidrógeno. [Steed y Atwood, 2009]

### 1.2.3. Enlace de halógeno

Un átomo de halógeno unido covalentemente a un átomo de carbono, está polarizado positivamente hacia la región más alejada linealmente del átomo de carbono; originando la región polar o “hueco  $\sigma$ ”. La sección ecuatorial del halógeno se polariza negativamente por lo que la carga total en la molécula es cero. Entonces, un átomo de halógeno (donador) es capaz de hacer contacto electrostático con una especie rica en electrones (aceptor), siempre y cuando su región nucleofílica se oriente en sentido del hueco  $\sigma$ , de allí que los enlaces de halógeno sean de naturaleza anisotrópica. Por su descripción, comparte similitud con el enlace de hidrógeno, en

ambos casos son interacciones dipolo-dipolo; las disparidades entre éstas interacciones surgen del tamaño de los átomos de halógeno. [Gautam R. Desiraju y Ramanan, 2011; Desiraju *et al.*, 2014]

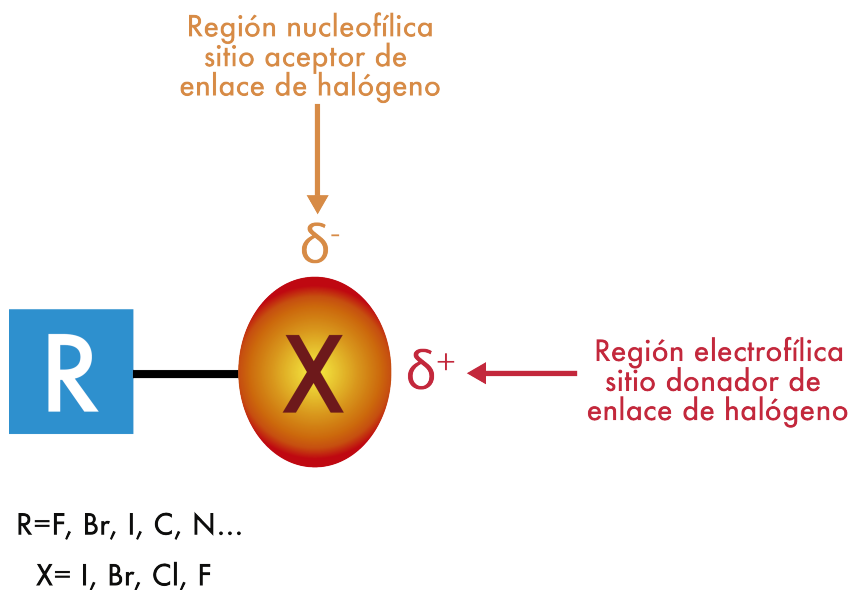


Figura 1-6: Enlace de halógeno. Polarización del enlace R–X. [Cavallo *et al.*, 2016]

Los estudios teóricos y experimentales insinúan que la tendencia angular del enlace de halógeno es hacia la linealidad y se suele acompañar con la elongación del enlace covalente que une al átomo de halógeno con el resto de la molécula donadora. El concepto del hueco  $\sigma$  puede explicar ambos fenómenos; la deformación de la densidad electrónica en el átomo de halógeno conduce a una zona deficiente de electrones que se acerca al orbital  $\sigma^*$  de antienlace del enlace covalente entre el halógeno y la molécula donadora. El área con carencia de electrones es la responsable de la formación del enlace de halógeno mediante la interacción atractiva del aceptor rico en electrones, resultando en la anisotropía de la interacción. En un enlace de halógeno fuerte, hay una donación parcial de densidad electrónica al orbital  $\sigma^*$  de antienlace, provocando el alargamiento del enlace covalente de la molécula donadora. [Lehn, 2011; Cavallo *et al.*, 2016]

El enlace de halógeno implica contactos halógeno-halógeno ( $X \cdots X$ ) o halógeno-heteroátomo ( $X \cdots B$ ); a su vez los contactos  $X \cdots X$  suceden en dos variantes con características químicas y

geométricas distintivas, tipo I y II. Cuando aumenta la polarizabilidad de X ( $Cl < Br < I$ ), los contactos del tipo II son más significativos que los tipo I y la interacción  $X \cdots X$  puede estar más cerca de considerarse como resultado de fuerzas atractivas entre átomos de X.

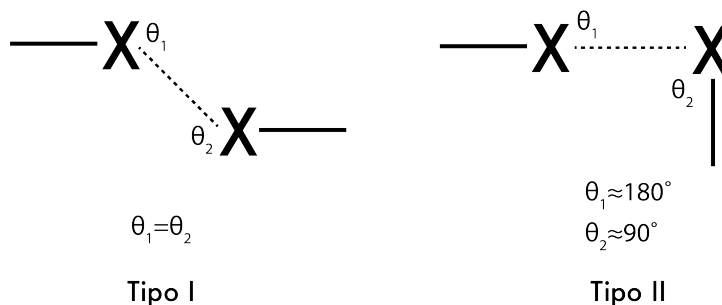


Figura 1-7: Tipos de contactos para el enlace de halógeno  $X \cdots X$ . [Desiraju *et al.*, 2014]

Los contactos asimétricos ( $X_1 \neq X_2$ ) del tipo II tienen dos posibilidades; el contacto tipo II donde la flexión ( $\theta_1$ ) ocurre en el halógeno ligero se ve más favorecida comparada con el caso opuesto, porque el átomo de halógeno pesado es más polarizable. Los contactos tipo I los encontramos en todos los halógenos, pero su principal contribución se debe al empaquetamiento compacto, por eso no se considera en su totalidad enlace de halógeno. Los contactos tipo II surgen de la atracción electrostática entre la región nucleofílica y electrofílica de moléculas halogenadas y lo contemplamos como un enlace de halógeno genuino, acontece en mayor medida con I, menos en Br y poco con Cl. [Desiraju *et al.*, 2014]

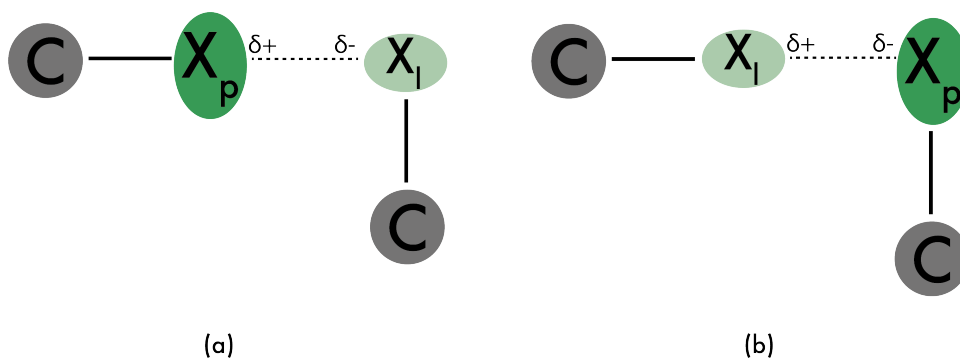


Figura 1-8: Posibilidades del contacto  $X_l \cdots X_p$  para heterohalógenos  $X_l \neq X_p$ . (a) flexión en el átomo de halógeno “ligero”  $X_l$  (b) flexión en el átomo de halógeno más pesado  $X_p$ . [Desiraju *et al.*, 2014]

### 1.2.4. Interacciones $\pi$

Hay varios tipos de interacciones  $\pi$ , algunas de las más relevantes son ion-  $\pi$  (ya sea catión o anión),  $\pi$ -aromáticas,  $C - H \cdots \pi$  y  $C - X \cdots \pi$  (X es un átomo de halógeno). [Steed y Atwood, 2009; Lehn, 2011; Dougherty, 2013] En los sistemas aromáticos, la densidad electrónica es atraída por los orbitales asociados a la estructura de carbono y una deficiencia electrónica en los átomos de hidrógeno de la molécula, [Cragg, 2010; Tsuzuki *et al.*, 2002] provocando un momento cuadrupolar. En la molécula del benceno, por ejemplo, la distribución electrónica en gran parte se dispone en el sistema  $\pi$  conjugado (las caras del anillo) y el resto de la molécula muestra una carencia de electrones (el esqueleto). Los cationes metálicos pueden interactuar electrostáticamente con la región de alta densidad electrónica y aunque en principio pensemos que la interacción entre aniones con sistemas aromáticos es repulsiva, en moléculas como el hexafluorobenceno en donde los átomos de flúor atraen a los electrones del sistema  $\pi$ , la polarización descrita se invierte y la atracción electrostática prevalece. [Steed y Gale, 2012; Dougherty, 2013]

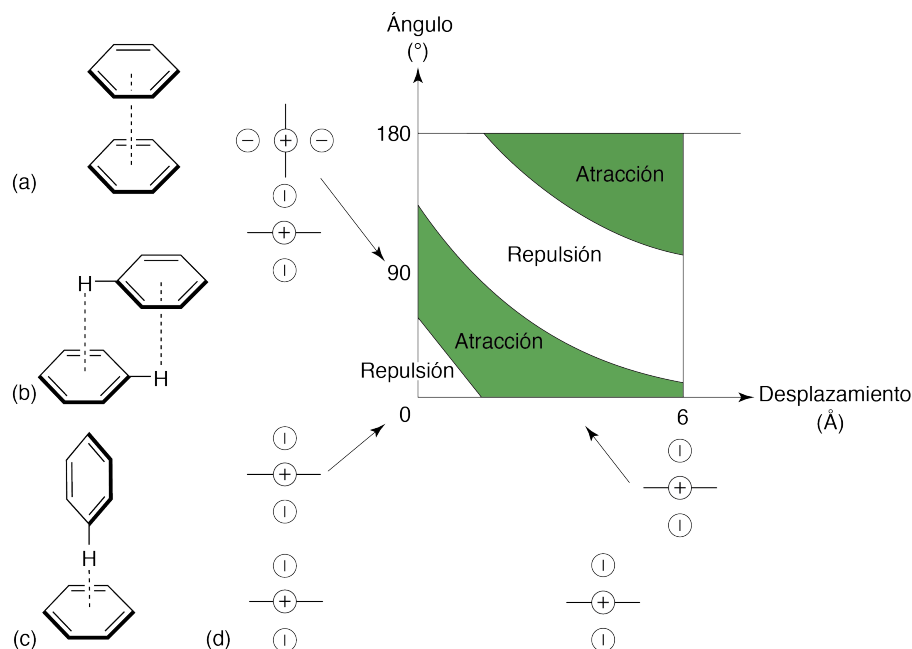


Figura 1-9: Geometrías del dímero de benceno. (a) cara-cara (b) cara-cara desplazada (c) borde-cara o T invertida (d) interacciones  $\pi$  idealizadas en varias geometrías. [Steed y Gale, 2012]

Las interacciones  $\pi$ -aromáticas (también llamadas  $\pi - \pi$ ) suceden entre anillos aromáticos, las partes con déficit y abundancia electrónica se complementan con la molécula vecina adoptando diferentes geometrías. El traslape de orbitales  $\pi$  produce una disminución energética. Se ha encontrado a través de estudios teóricos y experimentales que hay tres posibles conformaciones para el dímero de benceno (figura 1-9): cara-cara, cara-cara desplazada y borde-cara. [Steed y Atwood, 2009; Tsuzuki *et al.*, 2002]

Las geometrías de borde-cara y cara-cara desplazada son las más favorecidas energéticamente comparada con la disposición cara-cara; los anillos aromáticos sustituidos con grupos receptores y donadores de electrones contribuyen a los apilamientos  $\pi$ . Las interacciones  $\pi$ - $\pi$  tienen gran importancia en procesos biológicos como la estabilidad térmica y plegamiento de proteínas; además de que son utilizadas en el diseño de sólidos y materiales con diferentes propiedades. [Thakuria *et al.*, 2019]

### 1.3. Estudio de las interacciones intermoleculares

En química supramolecular comprender la naturaleza de las interacciones intermoleculares es primordial para realizar investigación en esta rama de la química. Las técnicas analíticas instrumentales empleadas en síntesis molecular también pueden aplicarse para estudiar los sistemas supramoleculares. En la síntesis de un compuesto orgánico, buscamos identificar señales características que no están presentes en los precursores moleculares; de manera análoga, cuando realizamos un ensayo a un agregado supramolecular, el cambio de comportamiento supone la interacción no-covalente entre las moléculas.

Los métodos espectroscópicos son de gran relevancia para la ciencia en general, su aplicación en química supramolecular no es la excepción. Pese a que las interacciones intermoleculares se catalogan como “débiles”, dependiendo de la fuerza relativa sistema supramolecular es posible que soporte el experimento y así extraer datos analizables; otro escenario viable conlleva la desintegración del conjunto, por lo que su estudio se complica. Los ensayos de espectroscopia más utilizados son *IR* , *UV - vis* , *RMN* , rayos X y espectrometría de masas; sumado a esto,



hay técnicas electroquímicas, térmicas y mecánicas aprovechadas con la misma finalidad.

La caracterización de las interacciones intermoleculares en sólidos se apoya en la cristalografía y puede complementarse usando modelos computacionales. La información obtenida acerca de los cristales, generalmente se almacena en bases de datos cristalográficas, por ejemplo, la *CSD*, *PDB* (Protein Data Bank), *ICSD* (Inorganic Crystal Structure Database) o *CRYS-MET* (Crystallographic Metals Data File).

### 1.3.1. Cristalografía

La materia en estado sólido adopta diferentes arreglos debido al compromiso entre las fuerzas de cohesión y repulsión entre los átomos. Cuando la disposición espacial de los componentes mantiene un orden periódico se dice que es un cristal, el sólido tiene orden de largo alcance (*OLA*); la situación opuesta remite a sólidos amorfos (carecen de *OLA*). La cristalografía estudia la formación y estructura de los cristales, asimismo la relación de estos aspectos con sus propiedades.

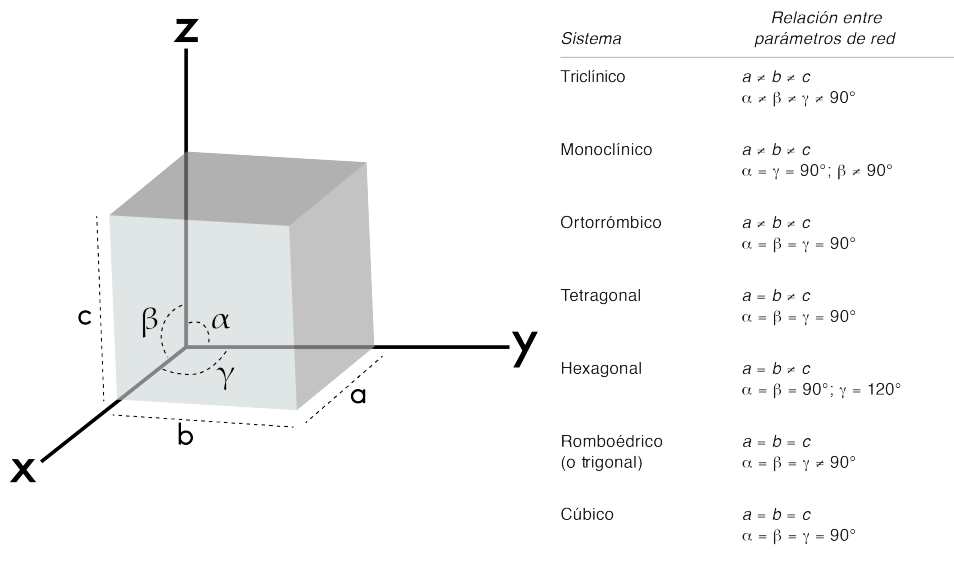


Figura 1-10: Parámetros de red y sistemas cristalinos.[Barry y Grant, 2013]

Un cristal lo describe su motivo (grupo puntual) y la red (grupo espacial). El motivo son los átomos, moléculas o iones asociados a cada uno de los puntos de la red. La red cristalina es

un arreglo de puntos relacionados por simetría traslacional; la translación puede ocurrir en tres direcciones diferentes, originando tres vectores base independientes. La red está especificada por tres vectores  $a$ ,  $b$  y  $c$ , adicionalmente tres ángulos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ; en conjunto se les llama parámetros de red. [Barry y Grant, 2013]

Los vectores  $a$ ,  $b$  y  $c$  definen la celda unitaria, es unidad mínima que compone la estructura cristalina ya que posee la misma simetría que tiene todo el cristal. Las combinaciones posibles de los parámetros de red indican que hay siete formas de llenar el espacio tridimensional, generando los siete sistemas cristalinos. Existen 14 maneras de organizar los puntos en una red cristalina conocidas como redes de Bravais. El grupo espacial se otorga combinando la simetría puntual con la red de Bravais correspondiente, el resultado son un conjunto de operaciones de simetría (puntual y espacial) que son aplicables únicamente a ese grupo. [Steed y Gale, 2012; Barry y Grant, 2013]

En relación con las fuerzas que interactúan en el cristal, surge una clasificación para estos: metálicos, covalentes, iónicos y moleculares. [Steed y Gale, 2012] Nuestro estudio se dirige hacia los cristales moleculares, un conjunto periódico de moléculas orgánicas u organometálicas. La difracción de rayos X es la técnica más relevante para estudiar materiales cristalinos porque nos permite *visualizar* la estructura interna del cristal. [Gautam R. Desiraju y Ramanan, 2011]

El método se basa en que las longitudes de onda de los rayos X son de una dimensión similar a la separación interatómica de las sustancias. Dispersar ondas o partículas con esta energía a los átomos de la muestra puede causar dos tipos de interferencia: constructiva y destructiva. Si las ondas provocan interferencia constructiva ocurre el fenómeno de difracción y se cumple la ley de Bragg ( $n\lambda = 2d\sin\theta$ ) por lo que el material, al menos, tiene una sección cristalina. Por el contrario, cuando la interferencia es destructiva no ocurre la difracción e implica un sólido amorfo. En ese sentido, la calidad del monocristal es significativa. Los rayos X difractados se detectan, procesan y cuentan, generando un patrón de difracción. Posteriormente se propone el modelo adecuado para dar *solución* a la estructura y una vez que esta *resuelta*, podemos construir una representación tridimensional del arreglo cristalino de las moléculas. [Cragg, 2010; Steed y Gale, 2012; Bunaciu *et al.*, 2015]

### 1.3.2. Superficies de Hirshfeld

El análisis de cristales moleculares por superficies de Hirshfeld es muy utilizado, ya que permite explorar y visualizar los contactos intermoleculares cercanos en la estructura.

Hirshfeld propuso que para el estudio de la distribución de la densidad electrónica en la molécula era conveniente particionarla en fragmentos atómicos y definió una función de peso para cada átomo esférico que integra la molécula. Cada paquete de densidad electrónica en conjunto será igual a la densidad electrónica total de la molécula, como consecuencia la superficie de Hirshfeld particiona todo el espacio disponible pero los fragmentos atómicos se traslapan. Utilizando el mismo principio ahora para las moléculas en un cristal, [Spackman y Jayatilaka, 2009] se define la función de peso como:

$$W_a(r) = \frac{\sum_{i \in \text{molécula}} \rho_i^{at(r)}}{\sum_{i \in \text{cristal}} \rho_i^{at(r)}} \quad (1-1)$$

$$W_a(r) = \frac{\rho_{promolécula}(r)}{\rho_{procrystal}(r)} \quad (1-2)$$

El numerador es la suma de la densidad electrónica de todos los átomos de la molécula (promolécula) y el denominador es la suma semejante pero del cristal (procrystal). En la partición original  $W_a(r)$  es una función continua con  $0 < W_a(r) < 1$ , cuando la función de peso toma valores en ese intervalo genera una isosuperficie alrededor de la molécula. La superficie de Hirshfeld se produce cuando  $W_a(r) = 0.5$ , esta isosuperficie envuelve completamente a la molécula y define el volumen del espacio donde la densidad electrónica de la promolécula excede la de todas las moléculas vecinas, además se garantiza la máxima proximidad entre moléculas contiguas, pero sin superponerse. [Spackman y Jayatilaka, 2009]

La superficie de Hirshfeld tiene varios mapeos que proporcionan información acerca de los contactos intermoleculares (figura 1-11). Se puede mapear la distancia desde un punto de la superficie de Hirshfeld hacia el núcleo del átomo más cercano dentro de la superficie (distancia interna,  $d_i$ ) o la distancia del núcleo más cercano fuera de la superficie hacia cualquier punto

de esta (distancia externa,  $d_e$ ).

En estas visualizaciones de la superficie, observamos las distancias de menor magnitud en color rojo, mientras que las tonalidades que van desde el color verde hasta el azul representan distancias más largas.

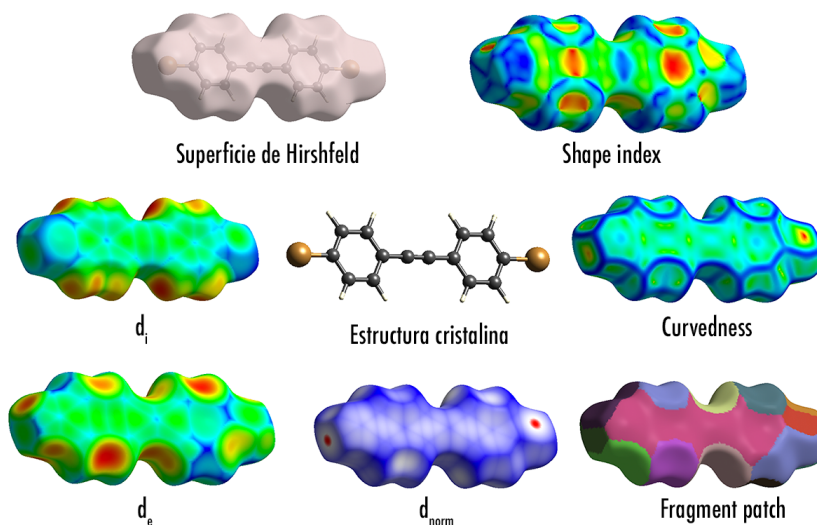


Figura 1-11: Superficie de Hirshfeld mapeada con diferentes propiedades. [Zárate, 2015]

Tanto la distancia interna como externa no consideran el tamaño relativo de los átomos, por esa razón se definió la distancia normalizada ( $d_{norm}$ ); donde se combina  $d_i$  y  $d_e$  cada una normalizada con los radios de van der Waals de cada átomo particular involucrado en el contacto cercano con la superficie. Las zonas en color rojo indican distancias menores a la suma de los radios de van der Waals, mientras que las regiones que coloreadas desde blanco hasta el azul distancias más grandes que la suma de los radios de *vdW*. La superficie de Hirshfeld mapeada con índice de forma (*Shape index*) se puede utilizar para identificar los huecos (color rojo) y las protuberancias (color azul) donde dos superficies hacen contacto entre sí, porque son pares complementarios.[Spackman y Jayatilaka, 2009; McKinnon *et al.*, 2004]

La información de las distancias interatómicas de los contactos puede concentrarse en una representación bidimensional de  $d_e$  en función de  $d_i$ ; debido a que es único para cada molécula en un cristal, se denomina *gráfico de huella digital*.

## 1.4. Ingeniería de cristales

La cristalización esencialmente es un proceso de autoensamblaje, donde las moléculas reconocen a su mejor socio de manera selectiva (influenciado por factores termodinámicos y cinéticos) formando agregados cada vez más grandes hasta producir un núcleo con una estructura ordenada, el núcleo sigue acaparando moléculas hasta construir el cristal por completo, este proceso se llama *nucleación*. La obtención de un buen cristal requiere una inversión de tiempo importante para que las moléculas alcancen el mejor acomodo posible en el empaquetamiento. [Steed y Gale, 2012] De la síntesis orgánica conocemos numerosas reacciones que conducen a moléculas objetivo o se puede trazar una ruta sintética al producto deseado, claro, con sus retos particulares. Considerando únicamente la estructura molecular de un compuesto, es extremadamente complejo predecir su estructura cristalina por la variabilidad de los factores en el proceso de nucleación. Los *bloques de construcción* de los cristales son las moléculas, por lo que la ingeniería de cristales puede considerarse como *la síntesis de cristales*. [Desiraju, 2013]

La ingeniería de cristales estudia las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y utiliza dicho entendimiento en el diseño y síntesis de nuevos sólidos con propiedades químicas y físicas deseadas. Hay tres ejes rectores para la práctica de la ingeniería de cristales condicionados entre ellos, el primero es comprender la naturaleza de las fuerzas intermoleculares y concretamente la influencia que poseen en el empaquetamiento cristalino. El segundo basado en la comprensión anterior, intentar controlar la organización de las moléculas en la red, dicho de otra manera, diseñar el cristal partiendo de las interacciones moleculares posibles en diferentes direcciones. Y por último seguiría la optimización del cristal para que presente las propiedades deseadas. [Gautam R. Desiraju y Ramanan, 2011; Steed y Gale, 2012]

El arreglo de las moléculas orgánicas en un cristal está gobernado principalmente por circunstancias geométricas de tamaño y forma, consecuencia del empaquetamiento compacto en sólidos; en ocasiones hay desviaciones relacionadas con factores químicos que intervienen a la estructura cristalina y pueden aprovecharse en el diseño de nuevos cristales por su comportamiento sistemático. Los grupos funcionales de las moléculas inciden en el proceso de cristalización, ya

sea por su posición así como por la interacción con otros grupos. [Desiraju, 2013]

Realizando un estudio metódico de los motivos formados por cristales conocidos de las bases de datos, encontramos disposiciones moleculares repetidas en distintas redes cristalinas que involucran a los mismos sustituyentes. Estos patrones fijados entre grupos funcionales específicos se llaman *sintones* supramoleculares y unen mediante interacciones no-covalentes a los bloques de construcción molecular, llamados *tectones*. Los sintones más robustos son aquellos en que intervienen las interacciones direccionales y de mayor energía. [Steed y Atwood, 2009; Desiraju, 2013] Puede haber homosintones y heterosintones, dependiendo de que los grupos funcionales participantes sean o no iguales (figura 1-12).

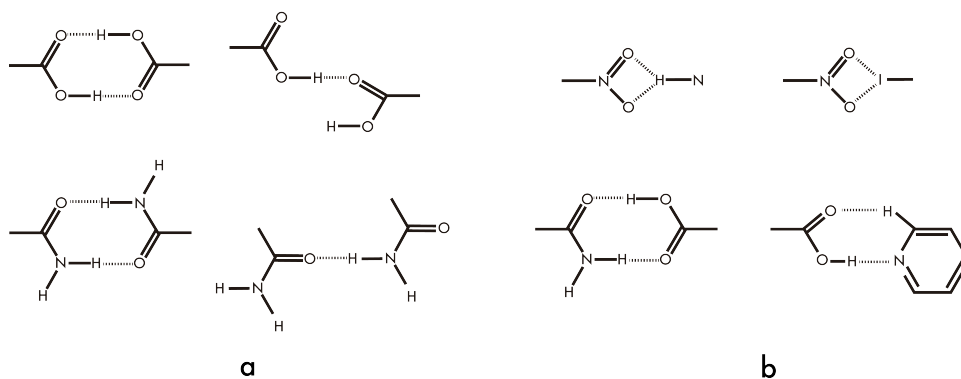


Figura 1-12: Ejemplos de sintones supramoleculares. (a) homosintones (b) heterosintones. [Desiraju, 2013]

#### 1.4.1. Cocristales

Definir concretamente qué es cocrystal es sumamente complicado, varias discusiones se han suscitado al respecto sin llegar a una conclusión aceptada por completo, [Desiraju, 2003; Bond, 2007; Aakeröy, 2015] pero tampoco fue necesario tener una definición estricta para detener la síntesis, caracterización y aplicación de este tipo de compuestos. [Aakeröy y Sinha, 2018] Tal vez el término de cristal multicomponente se encuentre cerca del significado que los expertos en el área entienden por cocrystal y a su vez proporciona una idea más clara; un material cristalino que contiene dos o más tipos de bloques de construcción orgánicos neutros que están presentes en una relación estequiométrica. Hay varios tipos de cristales multicomponente por lo que se

realizan algunas precisiones: sí en la red cristalina hay moléculas de agua o disolvente serán hidratos y solvatos respectivamente; sí alguno de los reactivos utilizados en la síntesis del cristal es líquido y también sí el reactivo líquido actúa como formador de la red y disolvente, serán cocristales. [Aakeröy y Sinha, 2018; Bond, 2007]

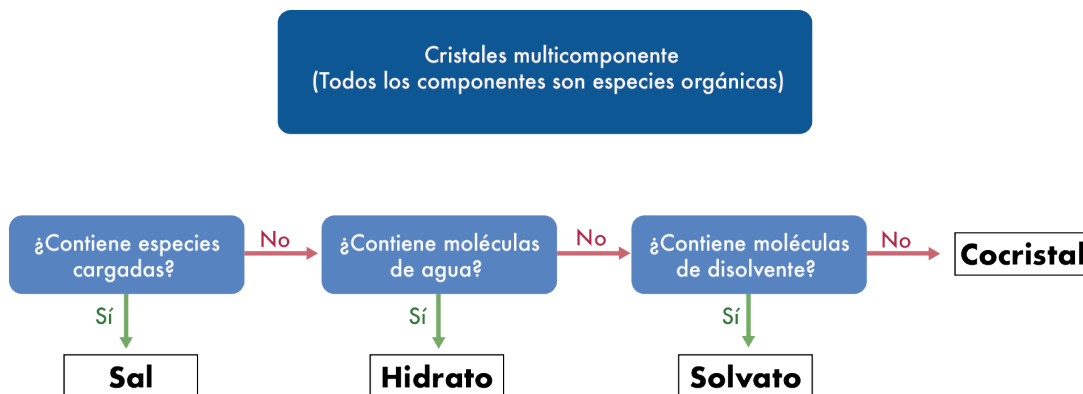


Figura 1-13: Clasificación de sólidos multicomponente orgánicos. [Aakeröy y Sinha, 2018]

Otros tipos de cristales multicomponente son los complejos de inclusión, soluciones sólidas, cocristales iónicos y sales orgánicas, estos últimos dos involucran especies con carga neta. En muchos sentidos, es relevante la distinción de cocrystal y una sal; una táctica muy utilizada para sintetizar cocristales es mediante la formación de enlaces de hidrógeno entre los bloques constructores de la red, generalmente un ácido carboxílico y una base. Un escenario factible es la transferencia completa del protón ácido hacia el átomo aceptor, produciendo una sal del tipo  $COO^- + H - B$ ; pero también se pueden formar enlaces de hidrógeno entre las sustancias y resultar en un sólido multicomponente neutro  $COOH \cdots B$ . Las diferencias tanto estructurales como funcionales son muy significativas entre una y otra especie. En investigaciones se ha visto que las sales son más propensas a composiciones químicas inesperadas (incluir moléculas de ácido neutro en la red) y que además predomina su forma como solvato/hidrato; en cambio los cocristales mantienen regularidad en su composición. [Aakeröy y Sinha, 2018; Aakeröy *et al.*, 2007]

La síntesis de cocristales nos da la posibilidad de obtener sólidos heteromoleculares con métricas y estequiometrías específicas; diseñar estrategias confiables de cocrystalización permite

integrar al cristal moléculas funcionales y modificar sus propiedades fisicoquímicas en búsqueda de optimizar sus cualidades según la necesidad. Los sintones supramoleculares desempeñan un papel primordial en *la síntesis no-covalente*. Usualmente, por sus características, hallamos sintones basados en enlaces de hidrógeno; otras interacciones entre los fragmentos moleculares complementan el control estructural. [Steed y Gale, 2012] Cuando los coformadores comparten solubilidad en determinado disolvente, se emplean técnicas de cristalización ya conocidas (por ejemplo, evaporación lenta); si no son miscibles puede utilizarse métodos mecanoquímicos (molienda asistida por disolvente) o fusión de los coformadores. [Aakeröy, 2015; Aakeröy y Sinha, 2018]

Las aplicaciones de los cocristales pueden encontrarse en diferentes campos, ya sea utilizando el enfoque de afinar propiedades (como la higroscopicidad o solubilidad) o también sintetizando nuevos materiales con propiedades novedosas. [Aakeröy y Sinha, 2018] Trasladar y almacenar materiales energéticos representa un gran peligro; obtener compuestos de alta energía química y que puedan manipularse con menor riesgo es un área de oportunidad, esto debido a la demanda en el ámbito militar y civil. La cocrystalización surge como una posible solución para sintetizar compuestos altamente energéticos; el reto es encontrar un balance entre sus capacidades explosivas y una baja sensibilidad como se ha demostrado. [Bolton *et al.*, 2012]

También en la industria farmacéutica podemos encontrar una de las aplicaciones de mayor relevancia. Las sustancias con actividad biológica *API* (del inglés *active pharmaceutical ingredient*) en estado sólido, pueden cristalizar de diferentes formas (puras, sales, solvatos, cocristales), cada una con ciertas propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. [Brittain, 2012; Qiao *et al.*, 2011] Los cocristales farmacéuticos ofrecen ventajas, aparte de modificar los atributos del fármaco, mantienen mejor control e invariabilidad estructural; por supuesto, la selección del coformador ideal no es sencilla. [Aakeröy *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2018]



## 1.5. Bases de Schiff

La síntesis de bases de Schiff o iminas se realiza mediante la condensación de un aldehído o cetona con una amina primaria en medio ácido, resultando en la formación de un doble enlace carbono-nitrógeno; este enlace es susceptible a la hidrólisis generando nuevamente los reactivos. En general, este acoplamiento es muy eficiente y con buenos rendimientos. [Cragg, 2010]

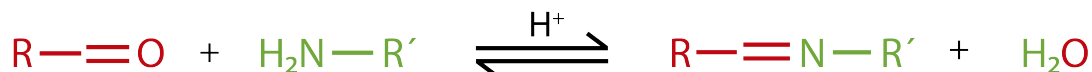


Figura 1-14: Síntesis de bases de Schiff.

Típicamente la reacción se efectúa bajo el reflujo de los precursores; hay varios factores que contribuyen a la direccionalidad de la reacción como la temperatura, el pH, disolvente o la misma concentración de los reactivos. Para conducir el sentido de la reacción hacia los productos, se puede eliminar el agua resultante por medios físicos empleando una trampa Dean-Stark o también por medios químicos agregando un agente desecante. El enlace  $C = N$  funciona para unir dos fragmentos moleculares en la construcción de estructuras extendidas o moléculas poco convencionales; las particularidades de este enlace ejemplifica el objeto de estudio de la química covalente dinámica (DCC por sus siglas en inglés), donde se controla termodinámicamente la reversibilidad de la reacción a la molécula deseada. En DCC, a diferencia de la química supramolecular, se interesa en la formación de enlaces intramoleculares (enlaces covalentes). En combinación, es decir, considerando las uniones covalentes bajo control e interacciones intermoleculares premeditadas surge un control estructural y topológico de los materiales. [Belowich y Stoddart, 2012]

Las bases de Schiff son compuestos de gran interés debido a que muestran múltiples actividades en organismos biológicos e intervienen en diferentes procesos bioquímicos. Se han estudiado extensamente sus propiedades antiinflamatorias, antifúngicas, antimicrobianas, antioxidantes, entre otras. [Piotr Przybylski y Bartl, 2009; da Silva *et al.*, 2011; Erturk, 2020] También encontramos bases de Schiff en otro tipo de aplicaciones como inhibidores de corrosión o materiales con propiedades ópticas no-lineales. [Danaee *et al.*, 2013; David *et al.*, 2018]

## Capítulo 2

# Planteamiento del problema

En la base de datos del *CSD* encontramos la estructura de la N-fenil-4-piridinilmetanimina bajo el identificador *BICXAM*, mostramos el arreglo molecular de esta base de Schiff en la figura 2-2; recientemente en nuestro grupo demostramos como la perfluoración promueve los contactos del tipo C–H···F, así como interacciones  $\pi \cdots \pi$  entre anillos aromáticos y puede ser utilizada como una herramienta para organizar las moléculas en el cristal.[Jaime-Adán *et al.*, 2020]

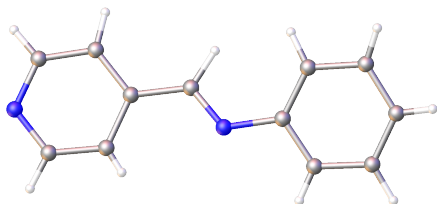


Figura 2-1: Unidad asimétrica de la N-fenil-4-piridinilmetanimina *BICXAM*.

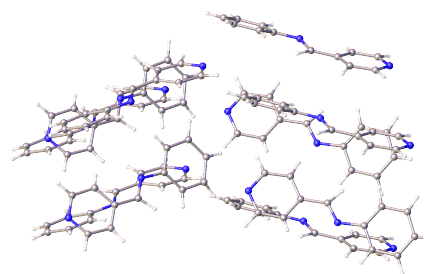


Figura 2-2: Motivo generado por moléculas de la N-fenil-4-piridinilmetanimina.

La molécula de imina **4FBr** se diseñó para que se ensamblara mediante enlaces de halógeno *cabeza-cola* entre el nitrógeno de la piridina y el átomo de bromo, en los planos se consideraban interacciones  $\pi$ -aromáticas entre los anillos aromáticos; de esta manera intentamos tener control

en la red al menos en tres direcciones (figura 2-3). Anteriormente analizamos moléculas del mismo tipo y se pronosticaba el comportamiento descrito, es decir, que la polarización de los anillos conducía a apilamientos  $\pi$ . [Pacheco, 2017; Vergara, 2017]

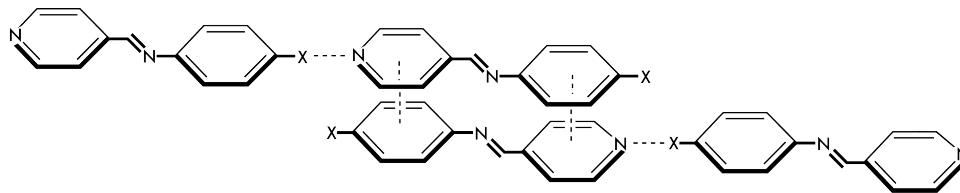


Figura 2-3: Estructura esperada para los derivados halogenados de la N-fenilpiridinilmetanimina.

Sin embargo, al sintetizar y obtener la estructura cristalina de la **4FBr**, [Adán, 2020] no coincidió con lo esperado; los enlaces de halógeno *cabeza-cola* prevalecieron como se pretendía, pero se encontraron varios tipos de interacciones con los anillos aromáticos (fenilo perfluorado y piridina) en el arreglo, involucrando al átomo de bromo (halógeno- $\pi$ ) y otras con el grupo imina (imina- $\pi$ ). La densidad electrónica fue atraída por los átomos de flúor y se originó una gran deficiencia en las caras del benceno, permitiendo la interacción con la región nucleofílica del átomo de bromo. Otras interacciones importantes que encontramos en la red son enlaces de hidrógeno del tipo C-H $\cdots$ F (figura 2-4).

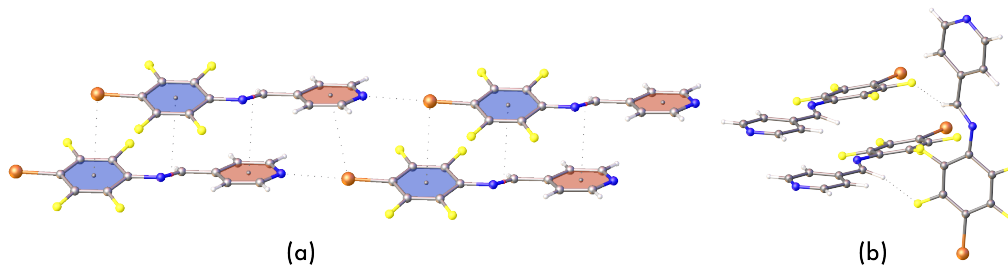


Figura 2-4: Interacciones en la red cristalina de la **4FBr**. (a) enlaces de halógeno e interacciones imina- $\pi$  y halógeno- $\pi$  (b) enlaces de hidrógeno.

El desarrollo y práctica de la ingeniería de cristales se nutre del análisis de estructuras cristalinas, así se fomenta el ajuste para mejorar las estrategias de síntesis o idear nuevos enfoques con mejor versatilidad y más confiables. Todas las herramientas generadas para cocristalizar satisfactoriamente sólidos orgánicos heteromoleculares, en el caso ideal, nos da la posibilidad de

producir nuevos materiales con propiedades específicas. La síntesis de cocristales ha permitido una mejor comprensión de las interacciones no-covalentes y de la susceptibilidad de las propiedades fisicoquímicas que presenta un material o molécula activa a cambios estructurales en el empaquetamiento cristalino.

Los cocristales sintetizados anteriormente con iminas similares, [Pacheco, 2017; Vergara, 2017] forman el heterosintón ácido carboxílico-piridina; en dichos estudios se probaron varios ácidos carboxílicos *p*-sustituidos y en los casos donde el sustituyente era un grupo electroattractor se sugiere la formación de una sal, mientras que los grupos electrodonadores forman cocristales. Para documentar la misma tendencia, se propuso la síntesis de cocristales con ácidos carboxílicos sustituidos con grupos electrodonadores y electroattractores; contemplamos también formar cocristales con otros grupos funcionales en donde los enlaces de hidrógeno son recurrentes como las amidas y oximas. [Aakeröy *et al.*, 2013b] Otra interacción que puede modular la estructura del cristal es el enlace de halógeno, en la molécula 4FBr los átomos de nitrógeno y bromo son potencialmente partícipes de esta interacción con otro bloque de construcción adecuado; por tal motivo se propone la síntesis de cocristales conformados por enlaces de halógeno.

### 2.0.1. Hipótesis

La imina **4FBr** formará cocrystalos con los distintos bloques de construcción propuestos unidos por enlaces de hidrógeno y halógeno, promoviendo las interacciones  $\pi \cdots \pi$  entre los anillos aromáticos.

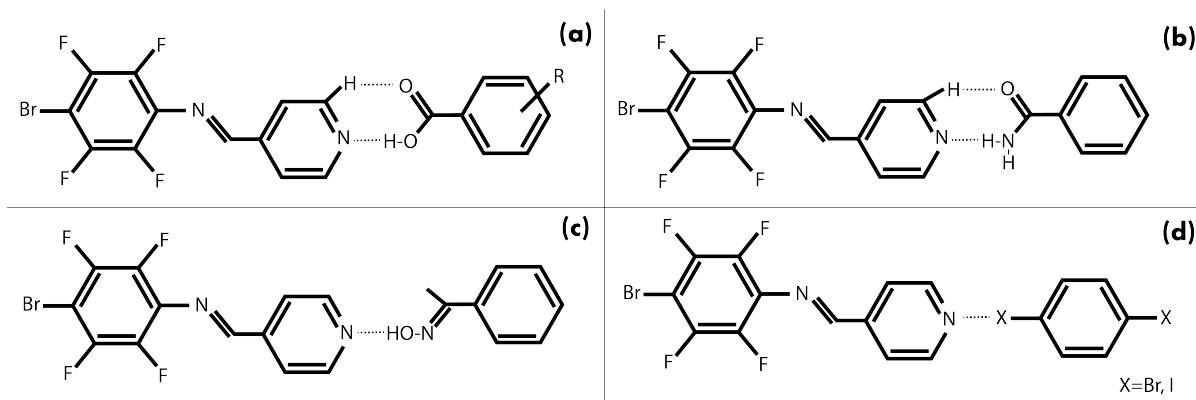


Figura 2-5: Posibles estructuras de los cocrystalos con : (a) ácidos benzoicos sustituidos (b) benzamida (c) oxima (d) 1,4-dihalogenuro de arilo.

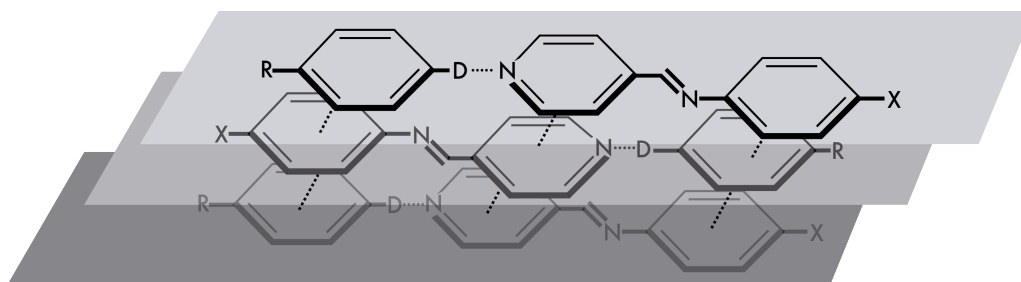


Figura 2-6: Posibles interacciones  $\pi$  en cocrystalos de la 4FBr.

## Capítulo 3

# Objetivo general

*Estudiar la estructura cristalina de los cocristales de la 4FBr, los factores que influyen en la posible formación de éstos, así como buscar qué interacciones intermoleculares presentes en el cristal puro de la imina se mantienen en las redes más complejas.*

### 3.1. Objetivos particulares

- Sintetizar la imina 4FBr y caracterizar por diferentes técnicas espectroscópicas.
- Sintetizar y caracterizar cocristales de la 4FBr.
- Analizar las interacciones intermoleculares de los cocristales y su conformación estructural.
- Encontrar alguna tendencia para la formación o no de los cocristales.

## Capítulo 4

# Desarrollo experimental

Los reactivos utilizados para la síntesis de los compuestos fueron comprados de proveedores comerciales y no se realizó previa purificación al usarlos en la reacción. Se utilizaron disolventes destilados.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns marca *Prendo* modelo *P.F. 300* acoplado con un termómetro de mercurio.

Los espectros de *IR - ATR* se obtuvieron en un espectrómetro Bruker ALPHA-II FTIR. Se muestran en el apéndice C .

La espectrometría de masas se realizó en un equipo JOEL JMS-700 MStation. Se muestran en el apéndice B.

Los espectros de *RMN* se adquirieron en un equipo Oxford NMR 300. Se muestran en el apéndice B.

Los datos de difracción de rayos X en monocristal se colectaron en un equipo Bruker Smart Apex y Bruker APEX2, con radiación  $MoK\alpha(\lambda = 0.71073\text{\AA})$  a baja temperatura (150-200 K). Los datos cristalográficos se muestran en el apéndice F.

#### 4.1. Síntesis de (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina

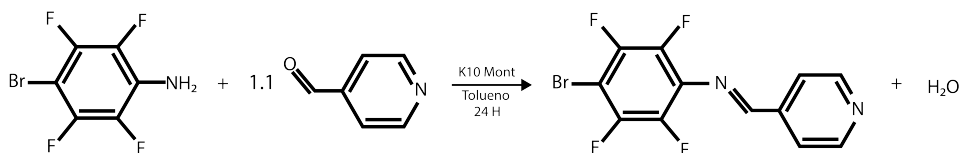


Figura 4-1: Síntesis de la imina 4FBr.

En un matraz bola se mezclaron 3.3 *mmol* (3.1 *mL*) de 4-piridincarboxaldehído con 10 *mL* de tolueno y 300 *mg* de *K10Mont*, se elevó la temperatura hasta 40°C con agitación constante; posteriormente se añadieron lentamente 3.0 *mmol* (73 *mg*) de la 4-bromo-2,3,5,6-tetrafluoroanilina disuelta en 30 *mL* de tolueno, se colocó una trampa Dean-Stark y el refrigerante en posición de reflujo para después calentar hasta ebullición durante 24 horas. Transcurrido el tiempo mencionado, separamos el catalizador pasando la mezcla de reacción por una columna de zeolita. Finalmente para purificar el producto, se realizó cromatografía en columna con eluyente 9:1 hexano-*AcOEt*. Se colectó el producto mayoritario y después de evaporar el exceso de disolvente, precipitó un sólido incoloro; se tuvo un rendimiento del 53.55%. La caracterización se muestra en el anexo A.

#### 4.2. Síntesis de los cocristales

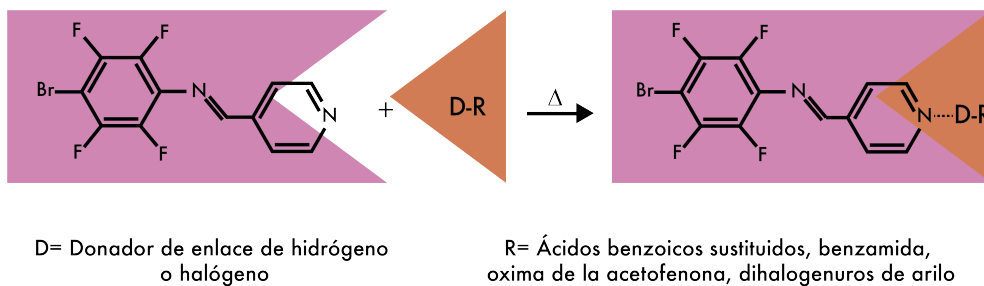


Figura 4-2: Esquema general de la síntesis de los cocristales.

La síntesis de los cocristales se realizó por el método de fusión de acuerdo al esquema de reacción 4-2. En un vial de vidrio se mezclaron en cantidades estequiométricas la imina 4FBr



y la sustancia coformadora (todas las mostradas en la tabla 4-1); posteriormente la mezcla se calentó hasta la fundición de los reactivos.

Al sólido resultante se le determinó su punto de fusión y además se obtuvo su espectro de *IR -ATR*. Los ensayos realizados a los compuestos sintetizados sirvieron como referencia para considerar la posible formación del cocrystal y así enfocar los esfuerzos para el crecimiento de monocristales adecuados para su difracción. Los cristales caracterizados por difracción de rayos X se produjeron por evaporación lenta en tolueno.

En el apéndice A mostramos la caracterización y la estructura probable de cada compuesto sintetizado.

Tabla 4-1: Compuestos sintetizados.

	Acrónimo	4FBr (mg)	Coformador (mg)	Producto
1,4-dibromotetrafluorobenceno	DBrTFB	50	46	4FBr-DBrTFB
Acetofenona-oxima	AO	50	20	4FBr-AO
Benzamida	BA	50	18	4FBr-BA
1,4-diiodobenceno	DIB	50	49	4FBr-DIB
Ácido				
Benzoico	Bz	50	18	4FBr-Bz
		50	36	4FBr-Bz (1:2)
4-fluorobenzoico	FBz	50	21	4FBr-FBz
4-clorobenzoico	ClBz	50	23	4FBr-ClBz
4-bromobenzoico	BrBz	50	30	4FBr-BrBz
4-iodobenzoico	IBz	50	37	4FBr-IBz
4-nitrobenzoico	<i>NO</i> <sub>2</sub> Bz	50	25	4FBr- <i>NO</i> <sub>2</sub> Bz
3,5-dinitrobenzoico	<i>DNO</i> <sub>2</sub> Bz	50	32	4FBr- <i>DNO</i> <sub>2</sub> Bz
4-(metilamino)benzoico	MeNHBz	50	22	4FBr-MeNHBz
4-(dimetilamino)benzoico	DMeNBz	50	25	4FBr-DMeNBz
4-(trifluorometil)benzoico	TFMeBz	50	28	4FBr-TFMeBz
4-metoxibenzoico	MeOBz	50	23	4FBr-MeOBz
Ftálico	ft	100	25	4FBr-ft
Tereftálico	tft	100	25	4FBr-tft
Isoftálico	ift	100	25	4FBr-ift
Tetrafluoroisofáltico	TFift	100	36	4FBr-TFift

## Capítulo 5

# Resultados

En esta sección mostramos por una parte, las interacciones del cristal puro de **4FBr**, los resultados de las pruebas de caracterización realizadas a los compuestos sintetizados y más adelante exponemos la estructura de los cocrisales caracterizados por difracción de rayos X de monocristal.

### 5.1. Caracterización y estructura cristalina de la 4FBr

Para la caracterización de la (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4-piridinilmetanimina se llevaron a cabo pruebas físicas y espectroscópicas con la finalidad de confirmar que se sintetizó correctamente el compuesto y que, posteriormente, utilizaríamos para la síntesis de los cocrisales. Como referencia está lo reportado en el grupo. [Adán, 2020] El aspecto físico del compuesto sintetizado coincide con lo informado, así como el punto de fusión en  $156-158^{\circ}C$ .

Los espectros adquiridos para la caracterización de la imina 4FBr se muestran en el anexo B. La síntesis de iminas se realiza mediante la condensación de un aldehído y una amina primaria; esta reacción conlleva la formación de un doble enlace carbono-nitrógeno  $C=N$ . En espectroscopia de  $IR$ , por su similitud, hallamos sus modos vibracionales en números de onda parecidos a los dobles enlaces  $C=C_{ar}$  y del carbonilo  $C=O$ , situándola en el intervalo de  $1520-1690\text{ cm}^{-1}$ .

En ese sentido, en el espectro de *IR -ATR* (B-5), observamos que no aparecen las bandas características de una amina primaria en  $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ , tampoco localizamos la señal correspondiente al carbonilo de un aldehído aromático en  $1710\text{-}1685\text{ cm}^{-1}$ ; [Pretsch *et al.*, 2009] esto insinúa que se trata de un compuesto diferente a los reactivos utilizados en la reacción.

En  $1632\text{ cm}^{-1}$  encontramos una banda vibracional atribuible al grupo imina del compuesto 4FBr; en las bases de Schiff sintetizadas anteriormente en el grupo se observa esta banda en frecuencias similares; además la conjugación  $\pi$  del compuesto, así como los sustituyentes afectan los modos vibracionales del sistema. [Lee *et al.*, 2003]

También observamos las elongaciones correspondientes al *esqueleto* de los anillos aromáticos de la molécula: en números de onda ligeramente superiores a  $3000\text{ cm}^{-1}$  están las vibraciones de los enlaces C- $H_{ar}$  y los sobretonos que son característicos en  $1650\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ ; en  $1450\text{-}1525\text{ cm}^{-1}$  tenemos las vibraciones del enlace C- $C_{ar}$ . Los modos de vibracionales del enlace C-F se observan en  $1000\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ , [Cavallo *et al.*, 2016] mientras que los del enlace C-Br aromáticos aparecen en  $1080\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ ; [Pretsch *et al.*, 2009] de esta manera, podemos asignar las señales de  $1260\text{ cm}^{-1}$  y  $1046\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de la imina 4FBr.

En espectroscopia de  $^1H\text{ RMN}$  esperábamos detectar tres señales diferentes: dos señales correspondientes a los protones del anillo de piridina en la región de los aromáticos y una más debida al protón del grupo imina en la zona de los compuestos vinílicos.

En el espectro B-1 observamos lo previsto, aunque todas las señales se localizan en el intervalo de los protones aromáticos. Las señales de los protones del anillo de piridina aparecen con una multiplicidad de dos y un desplazamiento químico de  $8.79\text{ ppm}$  y  $7.76\text{ ppm}$ , en ambos casos la integral es igual a 2. La señal del protón del grupo imina tiene un desplazamiento de  $8.63\text{ ppm}$  y tanto la multiplicidad como la integral son iguales a uno.

Ahora, en el espectro de  $^{13}C\text{ RMN}$  (figura B-2), se observan ocho señales en la región de los carbonos aromáticos y una más a menor desplazamiento químico, correspondiente carbono enlazado al átomo de bromo. Las señales de los carbonos enlazados a los átomos de flúor y también a un enlace de distancia (todos los C del fenilo) presentan multiplicidad debido al acoplamiento carbono-flúor.

La espectrometría de masas por la técnica de *DART+*, proporciona resultados que concuerdan con lo esperado; en el espectro de masas de baja resolución (figura B-3), además que la masa molar encontrada es igual a la teórica (333 g/mol), observamos el patrón de isotopía  $^{79}\text{Br}$   $^{81}\text{Br}$  de los compuestos que tienen átomos de bromo en su composición. En el espectro de masas de alta resolución (figura B-4) la fórmula propuesta coincide con la fórmula teórica ( $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{BrF}_4\text{N}_2$ ) con una diferencia de 2.22 m/z.

Los análisis espectroscópicos realizados a la imina **4FBr** sintetizada concuerdan con lo descrito anteriormente en el grupo, y por este motivo no se realizó la difracción de rayos X de monocristal en búsqueda de un polimorfo. De cualquier manera es importante tener en consideración la descripción geométrica del arreglo cristalino y aunque no sean resultados de este trabajo, se presentan a continuación. Después compararemos las diferencias estructurales en las redes más complejas.

### 5.1.1. Estructura cristalina 4FBr

La (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina (**4FBr**) cristaliza en un sistema monoclinico y su grupo espacial es  $P2_1$ . La unidad asimétrica se compone de una molécula, mientras que la celda unitaria tiene dos moléculas con  $Z = 2$ .

La estructura del compuesto no es completamente plana; se distinguen dos planos formados por los anillos aromáticos de la base de Schiff (figura 5-2). El ángulo formado entre estos planos es de  $21.6(6)^\circ$ .

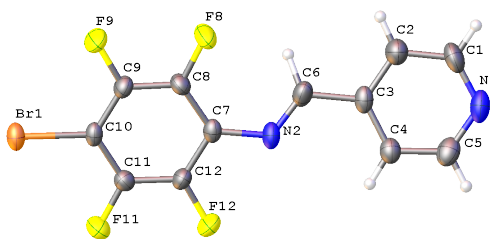


Figura 5-1: Estructura cristalina reportada de la 4FBr. [Adán, 2020] Unidad asimétrica con elipsoides térmicos al 50 % de probabilidad.

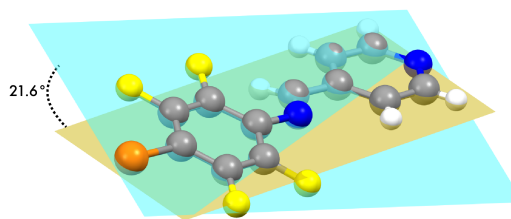


Figura 5-2: Ángulo de torsión de la 4FBr.

Entre los planos, las moléculas de imina se organizan mediante interacciones halógeno- $\pi$  e imina- $\pi$  (figura 5-3); el átomo de bromo interactúa con el anillo perfluorado y también con la piridina a una distancia de 3.577(2) Å y 3.654(2) Å. De la misma manera, el grupo imina tiene interacciones con ambos anillos, fenilo y piridina con distancia de 3.487(3) y 3.405(3) Å. En los extremos de la molécula, se presenta un enlace de halógeno entre el nitrógeno de la piridina y el átomo de bromo (figura 5-4) con una distancia de 2.849(3) Å y ángulo de 177.6(1)°.

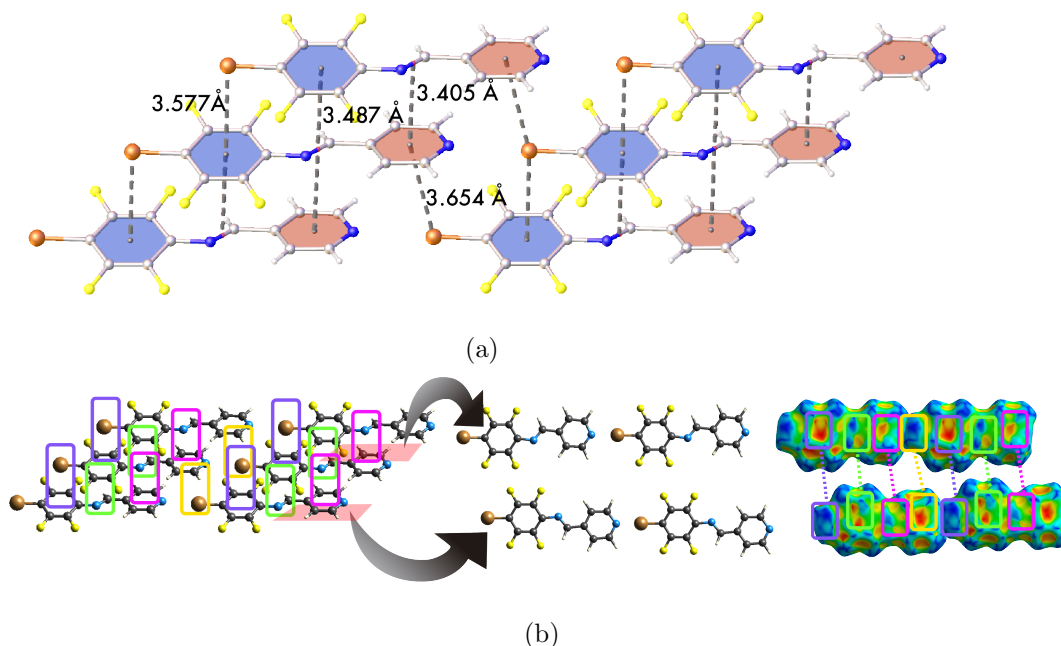


Figura 5-3: Interacciones de la 4FBr entre planos; halógeno- $\pi$  e imina- $\pi$ . (a) Distancia entre las interacciones (b) superficie de Hirshfeld mapeada con índice de forma.

De manera lateral, el cristal crece formando enlaces de hidrógeno entre el átomo de flúor F9 y el hidrógeno H6 del grupo imina (figura 5-5); la distancia del enlace es de 2.430(4) Å, con ángulo de 155(3)°. Las interacciones descritas son las que conforman primordialmente la estructura cristalina de la imina **4FBr**. Algunas de estas interacciones se pueden mantener en otros motivos, pero tenemos la posibilidad que mediante la formación de cristales multicomponente se promuevan otro tipo de interacciones. Sintetizando cocrisales que incluyan la **4FBr** en la red, estudiaremos el comportamiento estructural de la base de Schiff en diferentes entornos cristalinos.

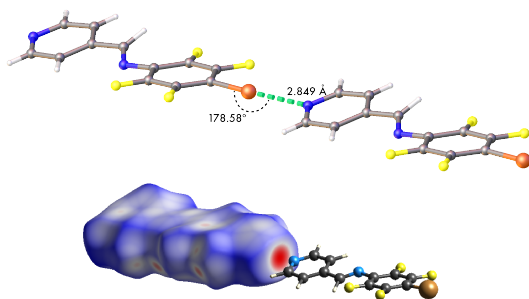


Figura 5-4: Enlace de halógeno C–Br···N en la 4FBr. Superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$ .

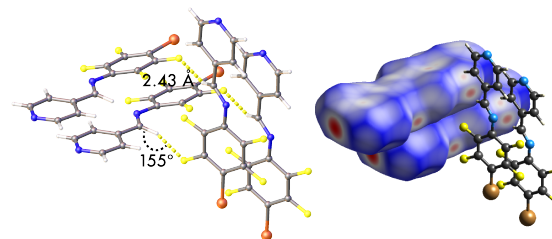


Figura 5-5: Enlace de hidrógeno C–H···F en la 4FBr. Superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$ .

## 5.2. Cocristales; caracterización y estructura cristalina

Anteriormente mencionamos que las pruebas de punto de fusión y los espectros de *ATR* nos servirán para discriminar la posible formación del cocrystal de los compuestos que simplemente se mezclaban sin generar nuevos sólidos unidos por interacciones intermoleculares. Posterior a la síntesis, comparamos los puntos de fusión del sólido obtenido y de los reactivos formadores del cocrystal; de esta manera, si existiese alguna variación significativa en la fusión del sólido será una sugerencia de que las interacciones del compuesto han cambiado, originando un nuevo arreglo molecular.

En la tabla 5-1 mostramos la comparación de los puntos de fusión de todos los reactivos y el producto sintetizado. Se ha visto que en la mayoría de los casos, los cocristales tienen un punto de fusión intermedio al de los coformadores. [Qiao *et al.*, 2011]

Seguido del *p.f.* los espectros de *IR-ATR* son referente de la formación de interacciones entre coformadores. En espectroscopia de *IR*, cada señal se asocia a ciertos modos vibracionales de los enlaces intramoleculares de la sustancia.

Cuando usamos esta técnica para conocer si los reactivos han formado una nueva especie, comparamos los espectros de las sustancias involucradas en la síntesis con el espectro del producto, con el propósito de buscar cambios en bandas características (desplazamientos a menor o mayor número de onda) o también pueden aparecer nuevas señales asociadas a la estructura del compuesto sintetizado.

Tabla 5-1: Puntos de fusión de los coformadores y de los sólidos sintetizados.

Compuesto	Punto de fusión del coformador( $^{\circ}C$ )	Punto de fusión del producto ( $^{\circ}C$ )
4FBr	–	156-158
4FBr-DBrTFB	78-82	154-155
4FBr-AO	55-60	45-49
4FBr-BA	125-128	125-128
4FBr-DIB	131-133	108-115
4FBr-Bz	122-123	128-129
4FBr-Bz (1:2)	122-123	127-128
4FBr-FBz	124-130	124-126
4FBr-ClBz	237-241	170-180
4FBr-BrBz	253-258	190-200
4FBr-IBz	270-273	210-220
4FBr- $NO_2$ Bz	239-242	148-150
4FBr-D $NO_2$ Bz	204-206	126-134
4FBr-MeNHBz	160-162	110-115
4FBr-DMeNBz	241-243	139-140
4FBr-TFMeBz	219-220	126-130
4FBr-MeOBz	182-185	145-148
4FBr-ft	191-207	85-90
4FBr-tft	>300	>250
4FBr-ift	341-343	>250
4FBr-TFift	212-214	205-210

Por la naturaleza de los enlaces no-covalentes, los cambios esperados al analizar los espectros pueden ser sutiles, pero significativos al considerar la síntesis del cocrystal. De acuerdo a la estructura esperada, seleccionamos diferentes señales que se caracterizan con mayor facilidad y también están implicadas en las interacciones: C–X para el caso de enlaces de halógeno; O–H, N–H y C=O para enlaces de hidrógeno. Adicionalmente buscamos la banda del doble enlace C=N del grupo imina en el espectro del producto.

En las tablas 5-2, 5-3 y 5-4, mostramos los cambios en los números de onda de los coformadores y el sólido sintetizado, buscando la formación de enlaces de hidrógeno.

Tabla 5-2: Señales características en espectroscopia de *IR-ATR* de los coformadores y sólidos sintetizados con ácidos benzoicos.

Compuesto	$\nu\text{O-H}$	$\nu\text{O-H}\cdots\text{N}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=N}$
4FBr				1632
Bz	2824	2554	1678	
4FBr-Bz	2790	2468	1880	1679
Bz	2824	2554	1678	
4FBr-Bz (1:2)	2861	2484	1901	1679
FBz	2829	2552	1670	
4FBr-FBz	2789	2412	1930	1686
ClBz	2832	2548	1676	
4FBr-ClBz	2850	2554	1674	
BrBz	2839	2549	1673	
4FBr-BrBz	2850	2548	1669	
IBz	2807	2538	1669	
4FBr-IBz	2847		1677	1633
$\text{NO}_2\text{Bz}$	2824	2548	1683	
4FBr- $\text{NO}_2\text{Bz}$	2378		1922	1703
$\text{DNO}_2\text{Bz}$	2816	2538	1697	
4FBr- $\text{DNO}_2\text{Bz}$		2352	1922	1727
MeNHBz	2888	2552	1660	
4FBr-MeNHBz	2849		1942	1669
DMeNBz	2821	2541	1663	
4FBr-DMeNBz	2823	2458	1896	1666
TFMeBz	2826	2549	1690	
4FBr-TFMeBz	2851	2554	1687	
MeOBz	2843	2542	1676	
4FBr-MeOBz	2844	2381	1860	1700
ft	2867	2522	1664	
4FBr-ft	2880	2525	1670	
tft	2814	2535	1673	
4FBr-tft	2815	2538	1672	
ift	2819	2546	1681	
4FBr-ift	2814	2522	1867	1688
TFift	2839	2566	1704	
4FBr-TFift	2962	2566	1710	1633



Tabla 5-3: Bandas *IR-ATR* para el compuesto 4FBr-BA.

	BA		4FBr-BA	
	$\nu\text{N-H}$		$\nu\text{N-H}$	
	$(\text{cm}^{-1})$			
Benzamida	3362	3163	3366	3166

Tabla 5-4: Bandas *IR-ATR* para el compuesto 4FBr-AO.

	AO		4FBr-AO	
	$\nu\text{O-H}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{O-H}$	$\nu\text{C=N}$
	$(\text{cm}^{-1})$			
Oxima	3206	1645	3209	1639

La región del espectro importante para los modos vibracionales del enlace C-X la encontramos en el intervalo de 100 a 500  $\text{cm}^{-1}$  [Cavallo *et al.*, 2016] y allí observamos variaciones cuando se generan enlaces de halógeno. Debido a que el espectrómetro donde se adquirieron los espectros de *ATR* realizaba un barrido a partir de 400  $\text{cm}^{-1}$ , no fue posible buscar cambios que sirvieran como evidencia de la formación del enlace de halógeno entre coformadores.

De acuerdo al análisis de los datos mostrados en las tablas 5-1, 5-2, 5-3 y 5-4, excluimos los compuestos que probablemente no presentaban la estructura deseada para centrarnos en los que, según las pruebas, se formaba el cocrystal. Entonces, descartamos los compuestos con clave **4FBr-DBrTFB**, **4FBr-BA**, **4FBr-ClBz**, **4FBr-BrBz**, **4FBr-TFMeBz** y **4-FBr-tft**. Los compuestos restantes se recrystalizaron, pero en la mayoría de los casos, no fue posible crecer monocristales adecuados para la difracción de rayos X.

Obtuvimos la estructura cristalina de cinco compuestos que en seguida presentaremos. La descripción de las interacciones intermoleculares se basa en la información geométrica y además lo complementamos con el análisis de la superficie de Hirshfeld para cada cocrystal.

### 5.2.1. 4FBr - Bz

El cocrystal (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina-ácido benzoico (**4FBr-Bz**) cristaliza en un sistema monoclinico y su grupo espacial es  $P2_1/n$ . La unidad asimétrica se compone de dos moléculas, una de imina y otra de ácido benzoico (figura 5-6); mientras que la celda unitaria tiene cuatro moléculas de imina y otras cuatro de ácido benzoico,  $Z = 4$ . La estructura de la imina en el arreglo no es completamente plana, se distinguen dos planos formados por los anillos aromáticos (figura 5-7). El ángulo de torsión entre planos es  $47.1(3)^\circ$ .

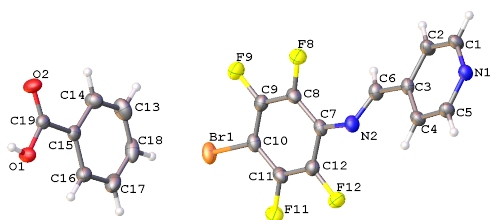


Figura 5-6: Estructura cristalina del 4FBr-Bz. Unidad asimétrica con elipsoides térmicas al 50 % de probabilidad.

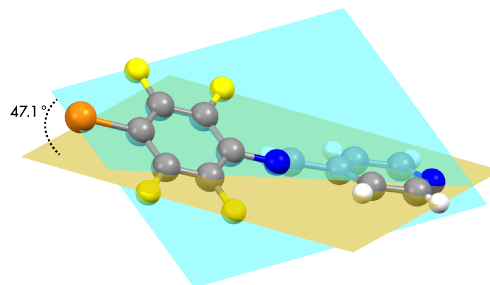
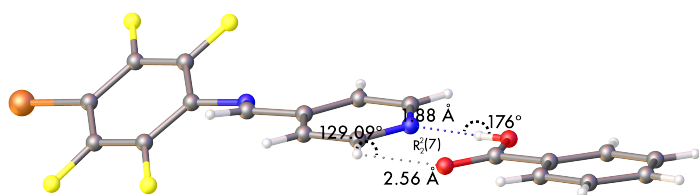


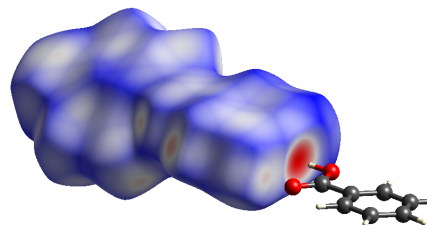
Figura 5-7: Ángulo de torsión entre los anillos aromáticos en el 4FBr-Bz.

Tabla 5-5: Distancias de enlace relevantes del cocrystal 4FBr-Bz .

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
N2–C6	1.270 (3)	N2–C7	1.410 (3)
C1–N1	1.334 (3)	C5–N1	1.339 (3)
C8–F8	1.344 (2)	C9–F9	1.339 (2)
C11–F11	1.339 (2)	C12–F12	1.340 (2)
C19–O2	1.215 (2)	C19–O1	1.319 (2)
C10–Br1	1.875 (2)		



(a)



(b)

Figura 5-8: Enlaces de hidrógeno O–H···N y C–H···O en el cocrystal 4FBr-Bz. (a) Distancias del heterosintón ácido-piridina (b) superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$ .

A los extremos de la imina, el cristal crece mediante enlaces de hidrógeno y forma el heterosintón ácido-piridina, cuyo descriptor es  $R_2^2(7)$  (figura 5-8). Los enlaces de hidrógeno establecidos son de magnitud relativa diferente, podríamos considerar como *fuerte* el enlace O–H···N, mientras que el enlace C–H···O es de intensidad *moderada*.

En el otro extremo, encontramos una interacción halógeno- $\pi$ , entre el átomo de bromo y el fenilo del ácido benzoico (figura 5-9); aunque la región electrofílica del bromo no se orienta exactamente hacia el centro del anillo, la distancia al centroide es de 3.625(1) Å .

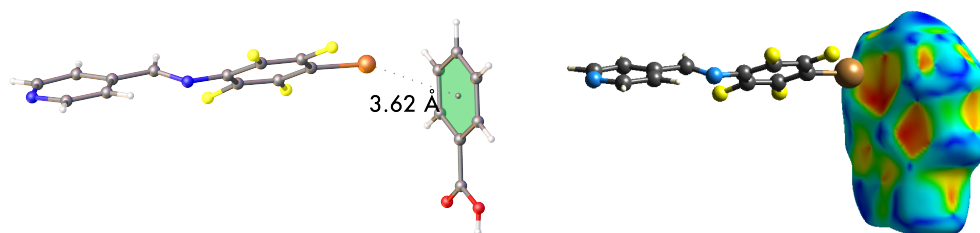


Figura 5-9: Interacción halógeno- $\pi$ .

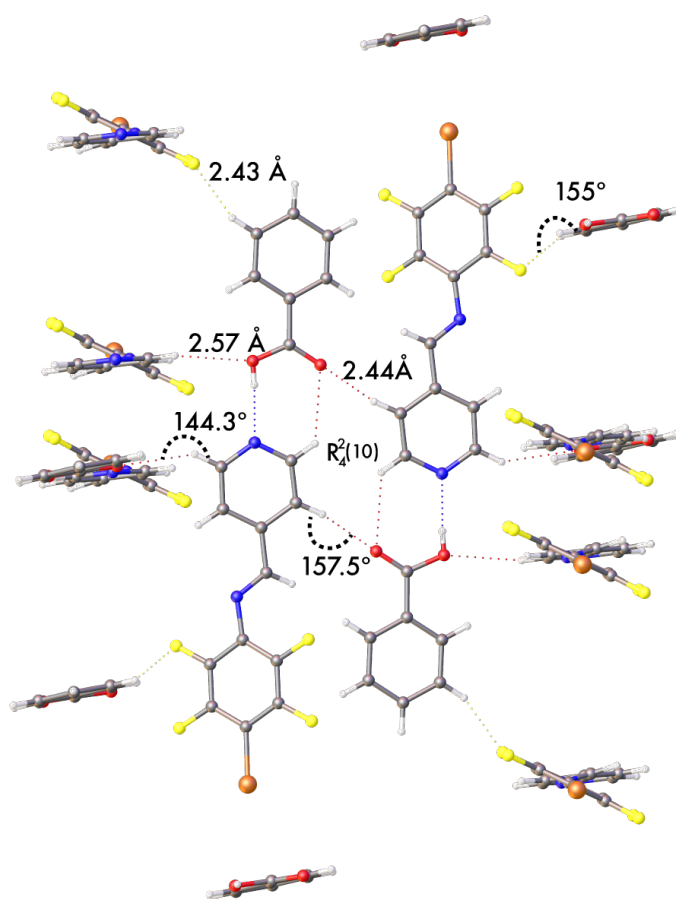


Figura 5-10: Enlaces de hidrógeno del cocrystal 4FBr-Bz.

Para formar planos, las moléculas de imina y ácido, a su vez se asocian entre con otras similares mediante enlaces de hidrógeno (figura 5-10). Los enlaces son del tipo C-H $\cdots$ O y C-H $\cdots$ F, ambos de intensidad media. En la tabla 5-6 mostramos los parámetros de los enlaces de hidrógeno encontrados en el cocrystal 4FBr-Bz.

Tabla 5-6: Parámetros de los enlaces de hidrógeno del cocrystal 4FBr-Bz.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
		<b>d</b>	<b>D</b>	<b>θ</b>
O1-H7...N1 <sup>i</sup>	0.78 (3)	1.88 (3)	2.660 (2)	176 (3)
C1-H1...O2 <sup>ii</sup>	0.950	2.560	3.252 (3)	129.1
C2-H2...O2 <sup>iii</sup>	0.950	2.440	3.336 (3)	157.5
C5-H5...O1 <sup>iv</sup>	0.950	2.570	3.391 (3)	144.3
C17-H17...F12 <sup>v</sup>	0.950	2.470	3.351 (3)	154.2

Operación de simetría: (i)1/2+x,-1/2-y,-1/2+z (ii)-1/2+x,-1/2-y,1/2+z (iii)1/2-x,-1/2+y,1/2-z (iv)1-x,-y,1+z (v)1-x,2-y,1-z.

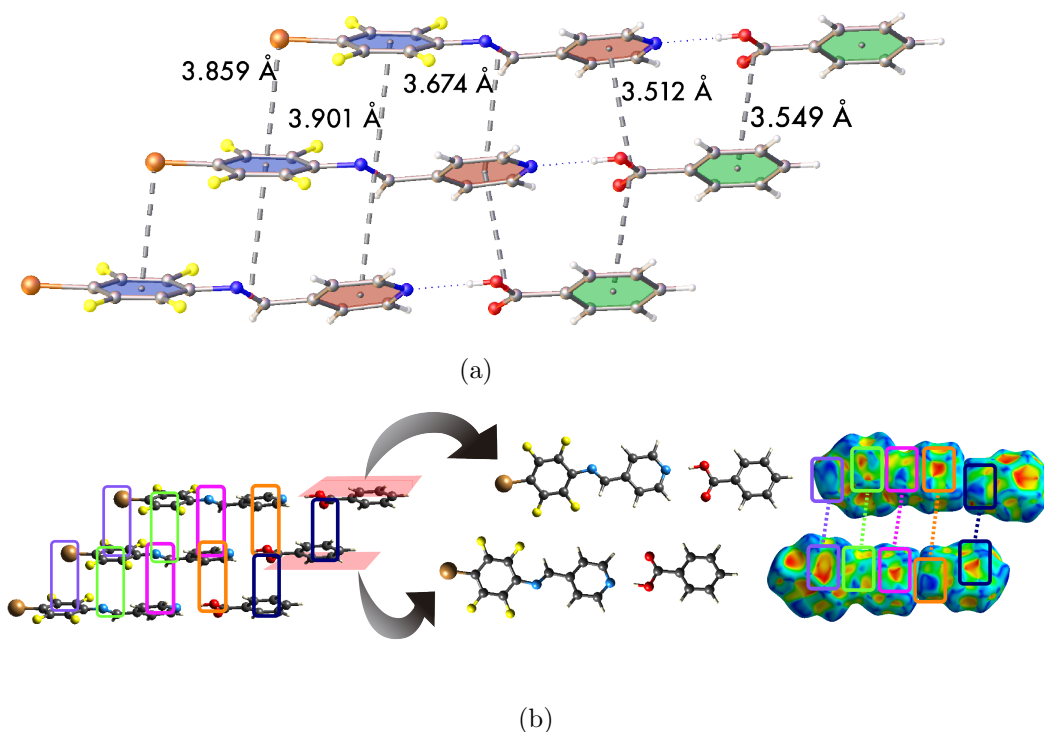


Figura 5-11: Interacciones del cocrystal 4FBr-Bz entre planos. (a) Distancia de las interacciones aromáticas (b) superficie de Hirshfeld mapeada con *índice de forma*; vista superior e inferior de la superficie.

En cuanto a las interacciones entre los planos, la red cristalina del compuesto **4FBr-Bz** presenta varios tipos de interacciones  $\pi$  de acuerdo a la complementariedad de colores en la superficie de Hirshfeld con el mapeo de *índice de forma* (figura 5-11b). Encontramos interacciones halógeno- $\pi$  con una distancia de 3.859(1) Å entre el átomo de bromo y el anillo perfluorado. Hay interacciones entre la nube  $\pi$  del grupo imina y el anillos aromáticos de piridina y el fenilo

perfluorado, con una distancia de 3.674(2) Å y 3.901(2) Å . Además el grupo carboxilo del ácido benzoico, tiene interacciones con los anillos de piridina y fenilo con una distancia de 3.512(2) Å y 3.549(2) Å respectivamente (figura 5-11).

### 5.2.2. 4FBr - Bz (1:2)

La imina 4FBr tiene dos átomos de nitrógeno que pueden fungir como aceptores de enlace de hidrógeno, por ello probamos hacer un cocrystal variando la estequiometría del coformador, en este caso se mezclaron dos equivalentes de ácido benzoico. Obtuvimos la estructura del cocrystal 4FBr-Bz con una estequiometría 1 : 2.

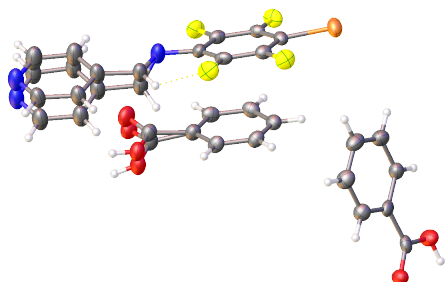


Figura 5-12: Estructura cristalina del 4FBr-Bz (1:2). Unidad asimétrica con elipsoides térmicos al 50% de probabilidad.

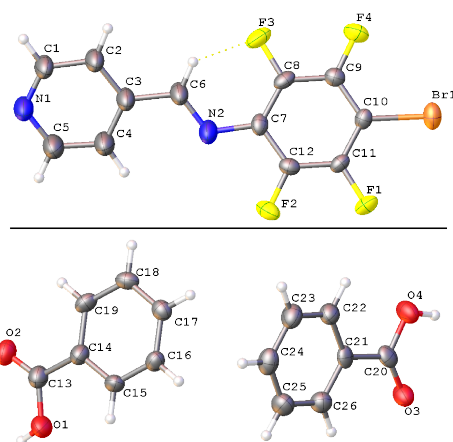


Figura 5-13: Numeración asignada a los átomos de la parte con mayor ocupación en el cristal.

El compuesto **4FBr-Bz (1:2)** cristaliza en un sistema triclinico y su grupo espacial es  $P\bar{1}$ . La unidad asimétrica tiene tres moléculas, dos de ácido y una de imina, mientras que la celda unitaria se compone de seis moléculas con  $Z = 2$  (figura 5-12). La estructura obtenida tiene desorden; lo encontramos en los grupos imina y piridina de la 4FBr y en el grupo carboxilo del ácido. Describiremos el cristal sólo considerando la parte con mayor ocupación. La estructura de la imina no es completamente plana, hay un ángulo de torsión entre los planos formados por los anillos aromáticos; el ángulo de torsión es de 15.4(8)° .

Tabla 5-7: Distancias de enlace relevantes en el cocrystal 4FBr-Bz (1:2).

Enlace	Distancia ( $\text{\AA}$ )	Enlace	Distancia ( $\text{\AA}$ )
N2-C6	1.306 (9)	N2-C-7	1.407 (6)
C1-N1	1.281 (1)	C5-N1	1.320 (1)
C8-F3	1.347 (5)	C12-F2	1.336 (5)
C11-F1	1.345 (5)	C9-F4	1.338 (5)
C13-O2	1.211 (1)	C13-O1	1.323 (1)
C20-O3	1.234 (6)	C20-O4	1.312 (6)
C10-Br1	1.869 (5)		

El átomo de flúor F3 forma un enlace de hidrógeno intramolecular con el H6 del grupo imina C-H $\cdots$ F, con una distancia de 1.977  $\text{\AA}$  y ángulo de 127.1 $^\circ$ . Las moléculas de imina y ácido se asocian por enlaces de hidrógeno, entre el anillo de piridina y el grupo carboxilo, generando el heterosintón ácido-piridina con el descriptor  $R_2^2(7)$  (figura 5-15); el enlace O-H $\cdots$ N puede considerarse fuerte, mientras que el enlace C-H $\cdots$ O es de intensidad media.

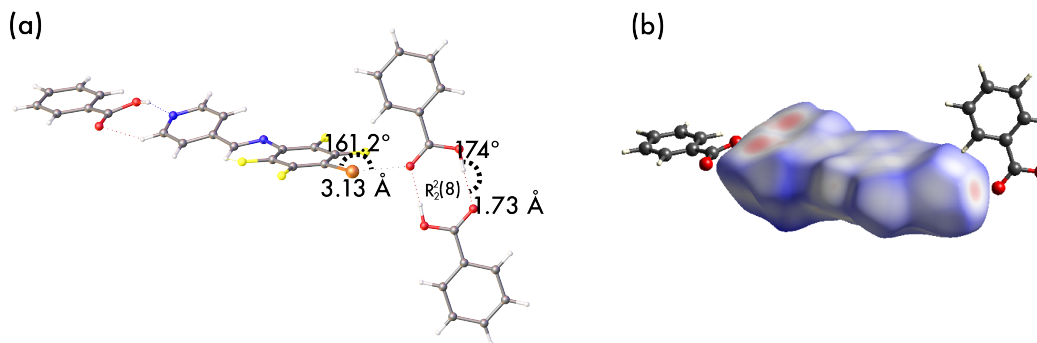


Figura 5-14: Enlace de halógeno y homosintón ácido-ácido. (a) Parámetros geométricos de las interacciones (b)superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$ , contacto C-Br $\cdots$ O

El átomo de bromo por su parte, forma un enlace de halógeno con el oxígeno del carbonilo, la interacción C-Br $\cdots$ O tiene una distancia de 3.134(4) $\text{\AA}$  y ángulo de 161.2(2) $^\circ$  (figura 5-14b). Esa misma molécula de ácido benzoico se liga a otra igual, generada por simetría, formando el homosintón ácido-ácido O-H $\cdots$ O con parámetros de distancia 1.73(6) $\text{\AA}$  y ángulo 174(5) $^\circ$ ; el descriptor de este conjunto es  $R_2^2(8)$  (figura 5-14a). Entonces, mencionamos que en la unidad asimétrica encontramos dos moléculas de ácido benzoico; una de ellas participa en el sintón ácido-piridina y la segunda en el sintón ácido-ácido.

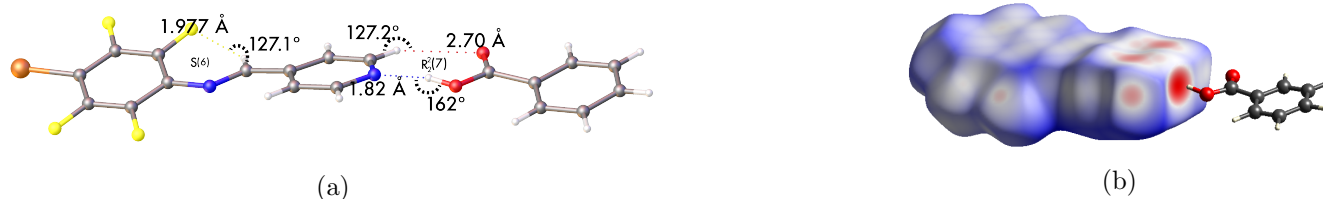


Figura 5-15: Heterosintón ácido-piridina e interacción intramolecular C-H $\cdots$ F. (a)Distancia y ángulo de los enlaces de hidrógeno (b)superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$ .

El agregado supramolecular 4FBr-ácido se asocia con otro del mismo tipo mediante enlaces de hidrógeno y el cristal crece de forma escalonada como se muestra en la figura 5-16. Visto desde el plano  $ac$ , observamos de mejor manera el arreglo molecular generado y tiene el descriptor  $R_2^3(16)$ ; los enlaces C-H $\cdots$ O y C-H $\cdots$ F son de fuerza media.

Todos los parámetros de los enlaces de hidrógeno del cocrystal 4FBr-Bz (1:2) los presentamos en la tabla 5-8.

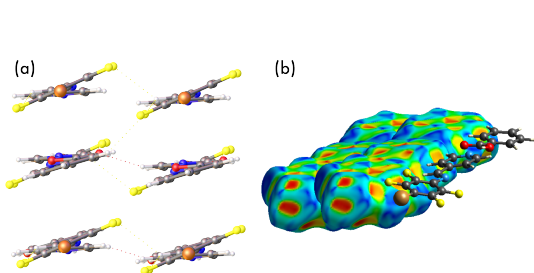


Figura 5-16: Desarrollo escalonado del conjunto ácido-piridina por enlaces de hidrógeno. (a)Vista del plano  $ab$  (b)superficie de Hirshfeld con *índice de forma*.

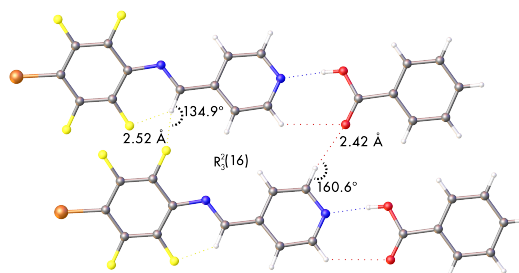


Figura 5-17: Enlaces de hidrógeno entre el conjunto 4FBr-ácido benzoico (1:2). Visualización del plano  $ac$ .

Entre planos, las moléculas se organizan mediante interacciones  $\pi$ -aromáticas *cara-cara desplazada*. Estos apilamientos  $\pi$  se alternan, es decir, una molécula de ácido interactúa con una de imina y así sucesivamente; esta secuencia provoca que las distancias de las interacciones sean distintas en un plano y otro. Las interacciones del anillo perfluorado y el fenilo del ácido (fenilo $\cdots$ fenilo) las encontramos a una distancia centroide-centroide de 3.664(3)Å y 3.594(3)Å, ambas con ángulo entre planos de 7.1(2)°. Las interacciones piridina $\cdots$ piridina tienen una

Tabla 5-8: Parámetros de los enlaces de hidrógeno del cocrystal 4FBr-Bz (1:2).

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
		<b>d</b>	<b>D</b>	<b>θ</b>
O1-H7...N1 <sup>i</sup>	0.85 (6)	1.82 (5)	2.650 (1)	162 (6)
C1-H1...O2 <sup>i</sup>	0.950	2.700	3.36 (1)	127.2
C6-H6...F3	0.950	1.980	3.33 (1)	127.1 (6)
C5-H5...O2 <sup>ii</sup>	0.950	2.420	3.39 (3)	160.6
C6-H6...F2 <sup>iii</sup>	0.950	2.517 (3)	3.26 (1)	134.9 (7)
O4-H8...O3 <sup>iv</sup>	0.92 (6)	1.73 (6)	2.64 (5)	174 (5)

Operación de simetría: (i)2-x,2-y,1-z (ii)1-x,1-y,1-z (iii)1+x,y,z (iv)2-x,-1-y,-z.

distancia centroide-centroide de 4.508(6) Å y 3.250(5) Å, en las dos situaciones el ángulo entre planos es de 0°, por lo que son paralelos.

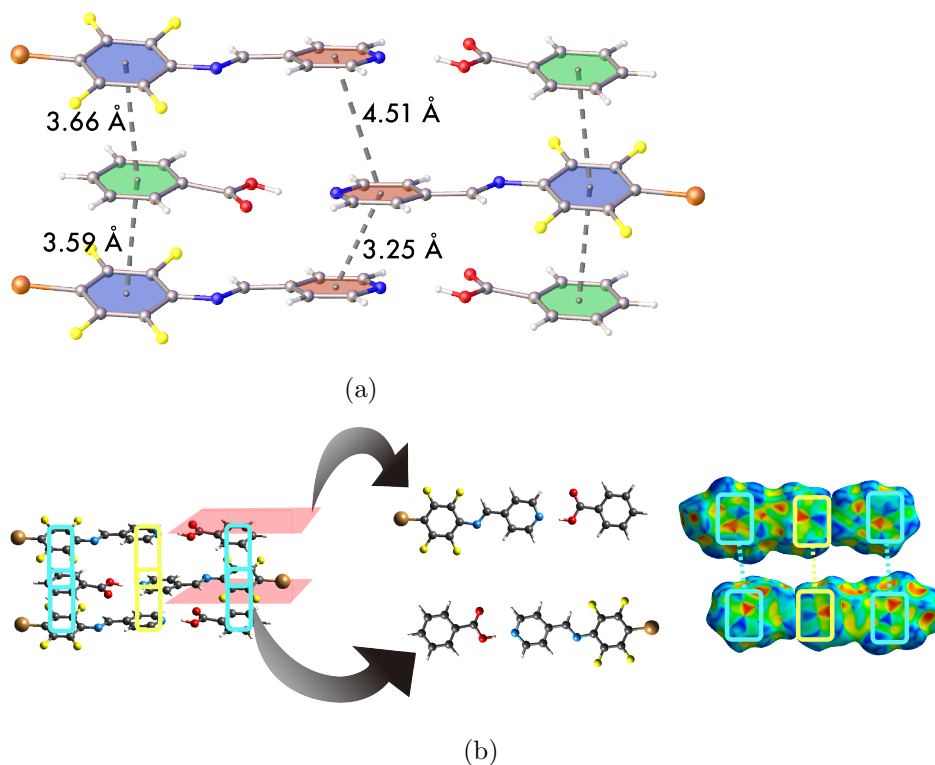


Figura 5-18: Apilamiento  $\pi$  en el cocrystal 4FBr-Bz (1:2). (a)Distancia de las interacciones  $\pi \cdots \pi$  entre los planos. (b)superficie de Hirshfeld mapeada con *índice de forma*, interacciones  $\pi \cdots \pi$  entre planos.

El otro tipo de interacciones  $\pi$  las encontramos en el homosintón ácido-ácido; los planos formados por estas moléculas de ácido benzoico presentan interacciones C=O... $\pi$  (figura 5-19b) e interacciones borde-cara (C-H... $\pi$ ) (figura 5-19a).



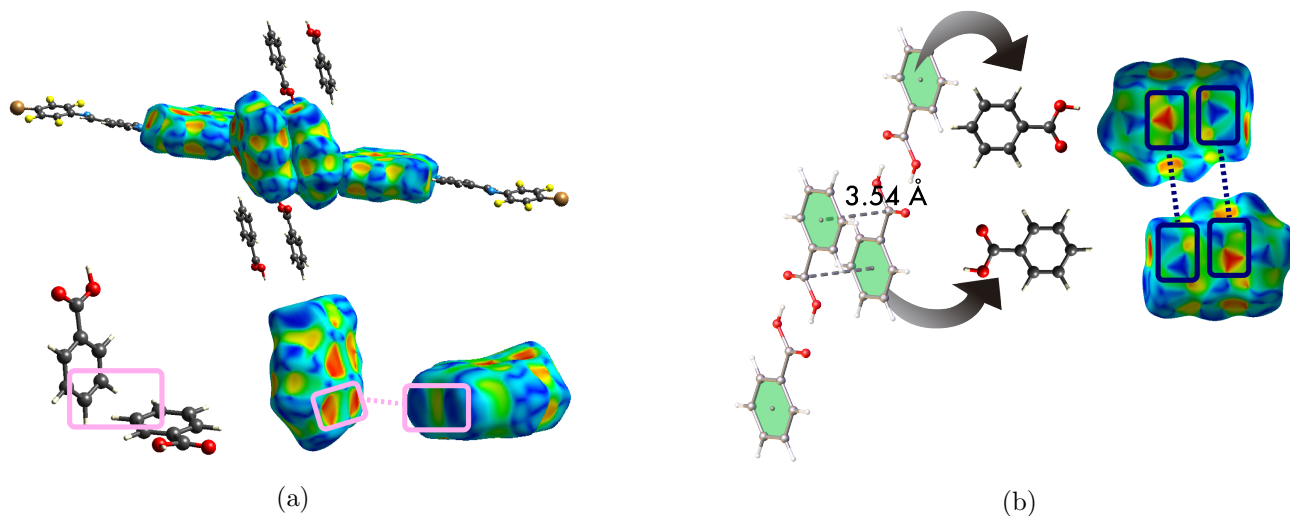


Figura 5-19: Interacciones  $\pi$  del sintón ácido-ácido. (a) Interacciones borde-cara o T-invertida (b) interacción C-O $\cdots$  $\pi$ .

### 5.2.3. 4FBr - FBz

El cocrystal (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina - ácido 4-fluorobenzoico (**4FBr-FBz**) cristaliza en un sistema triclinico y su grupo espacial es  $P\bar{1}$ . La unidad asimétrica se compone de dos moléculas, una de imina y otra de ácido 4-fluorobenzoico; la celda unitaria tiene dos moléculas de imina y otras dos de ácido con  $Z = 2$  (figura 5-20). La molécula de imina en la red es prácticamente plana, se forma un ángulo de  $1.7(6)^\circ$  entre los anillos aromáticos.

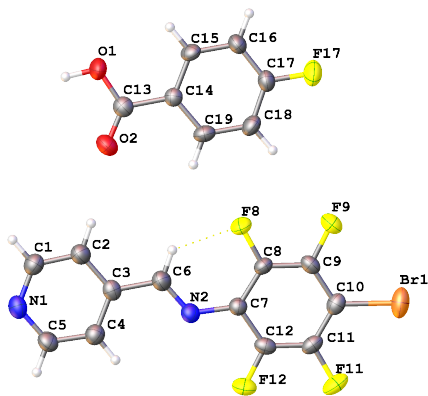


Figura 5-20: Estructura cristalina del compuesto 4FBr-FBz. Unidad asimétrica con elipsoides térmicas al 50% de probabilidad.

Tabla 5-9: Distancias de enlace relevantes en el cocrystal 4FBr-FBz.

Enlace	Distancia ( $\text{\AA}$ )	Enlace	Distancia ( $\text{\AA}$ )
N2-C6	1.260 (5)	N2-C-7	1.395 (5)
C1-N1	1.326 (5)	C5-N1	1.336 (5)
C8-F8	1.351 (4)	C9-F9	1.345 (4)
C11-F11	1.340 (4)	C12-F12	1.338 (4)
C13-O2	1.209 (5)	C13-O1	1.320 (5)
C10-Br1	1.863 (4)	C17-F17	1.359 (4)

El átomo de flúor F8 forma un enlace de hidrógeno intramolecular con el H6 del grupo imina, la interacción C–H···F tiene una distancia de 2.12 Å y ángulo de 128.6°. El anillo de piridina interactúa con el grupo carboxilo del ácido 4-fluorobenzoico mediante enlaces de hidrógeno, formando el heterosintón ácido-piridina cuyo descriptor es  $R_2^2(7)$ . De acuerdo a sus parámetros geométricos, la interacción O–H···N (1.67 (5) Å , 174 (4)° ) es de intensidad fuerte, mientras que la interacción C–H···O (2.63 Å , 155.6° ) es considerada de fuerza media.

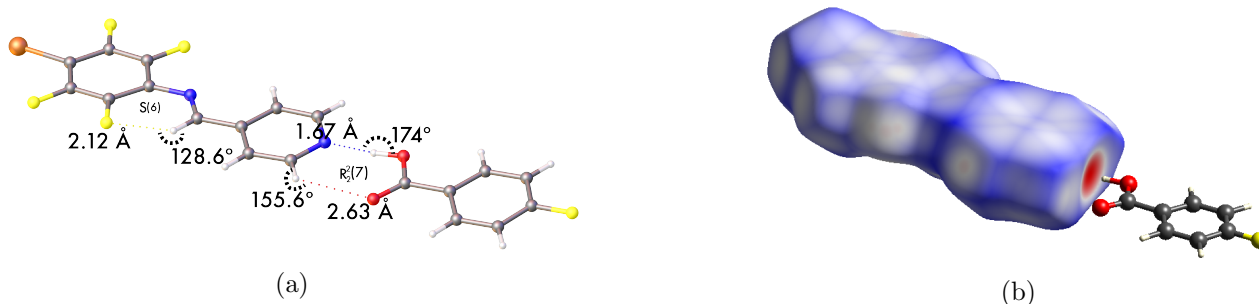


Figura 5-21: Enlace de hidrógeno intramolecular C–H···F y sintón ácido-piridina. (a)Parámetros geométricos de las interacciones (b)superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$ .

El átomo de bromo de la imina tiene contacto con dos átomos de flúor (figura 5-22b), uno es de una imina vecina generada por simetría (F9) y el otro pertenece al ácido 4-fluorobenzoico (F17); las distancias del enlace de halógeno C–Br···F son de 3.400(2) Å y 3.264(2) Å , mientras que los ángulos son de 129.5(1)° y 143.6(1)° .

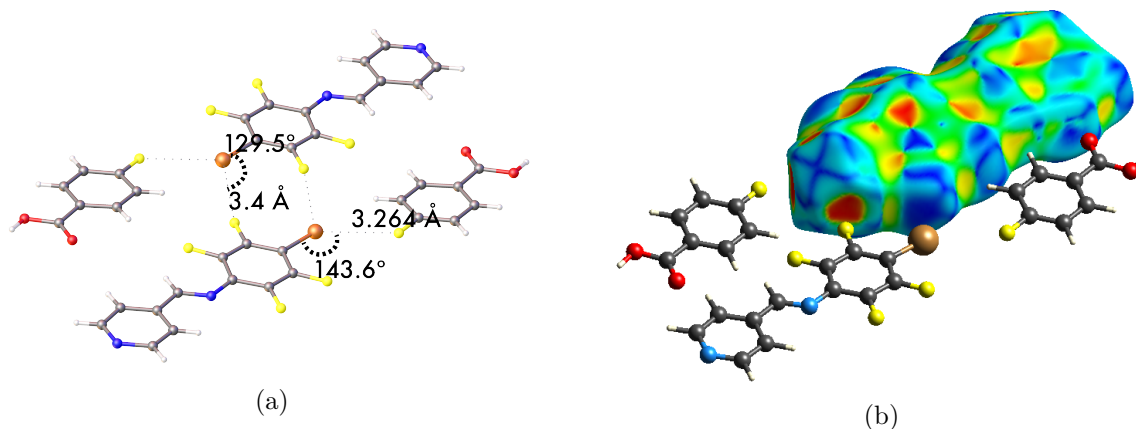


Figura 5-22: Enlace de halógeno C–Br···F del cocrystal 4FBr-FBz. (a)Parámetros geométricos de las interacciones (b)superficie de Hirshfeld mapeada con *índice de forma*.

Tabla 5-10: Parámetros de los enlaces de hidrógeno del cocrystal 4FBr-FBz.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
		<b>d</b>	<b>D</b>	<b>θ</b>
O1-H7...N1 <sup>i</sup>	0.97 (5)	1.67 (5)	2.632 (4)	174 (4)
C1-H1...O2 <sup>i</sup>	0.950	2.711	3.366 (5)	126.7 (2)
C2-H2...O2	0.950	2.630	3.519 (5)	155.6
C5-H5...F12 <sup>ii</sup>	0.950	2.420	3.355 (5)	147.4
C6-H6...F8	0.950	2.120	2.812 (5)	128.6
C16-H16...F17 <sup>iii</sup>	0.950	2.630	3.515 (5)	154.7
C18-H18...F8	0.950	2.620	3.151 (5)	115.4
C15-H15...F11 <sup>iv</sup>	0.950	2.373	3.239 (4)	151.5 (2)

Operación de simetría: (i)-x,1-y,1-z (ii)2-x,-y,1-z (iii)-x,2-y,-z (iv)-2+x,1+y,z.

Además de los enlaces de halógeno, el agregado supramolecular imina-ácido se asocia con uno igual mediante enlaces de hidrógeno del tipo C-H...O y C-H...F de fuerza media (figura 5-24). Estas interacciones propician un crecimiento del cristal en forma escalonada. Todos los parámetros de los enlaces de hidrógeno formados en el cocrystal se muestran en la tabla 5-10.

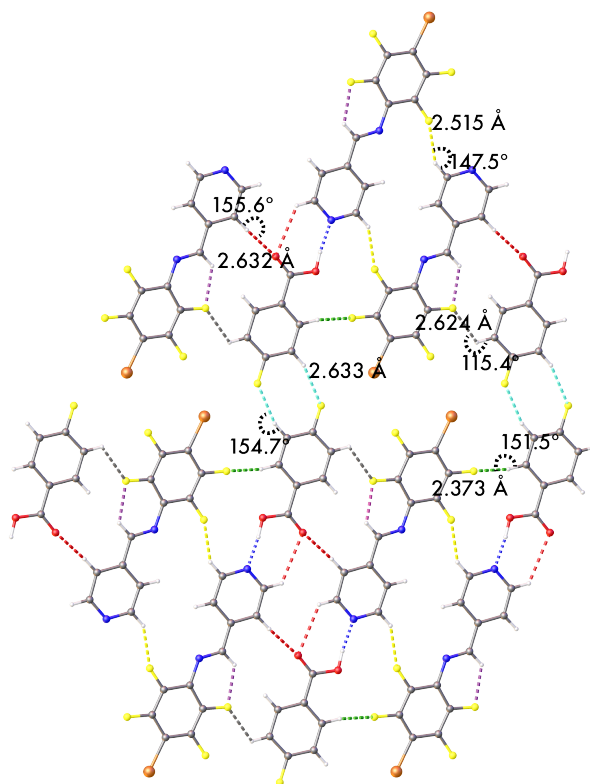


Figura 5-23: Enlaces de hidrógeno del cocrystal 4FBr-FBz, plano *ac*.

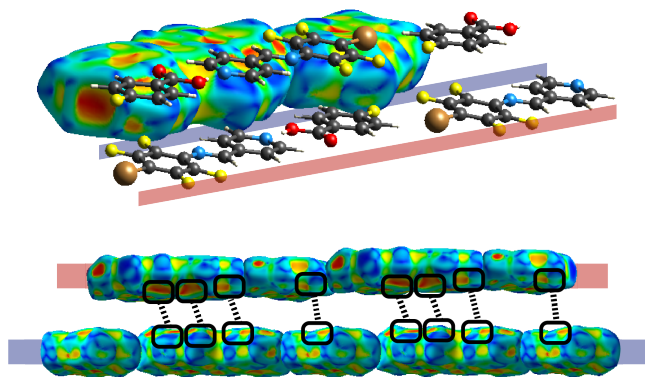


Figura 5-24: Crecimiento escalonado mediante enlaces de hidrógeno.

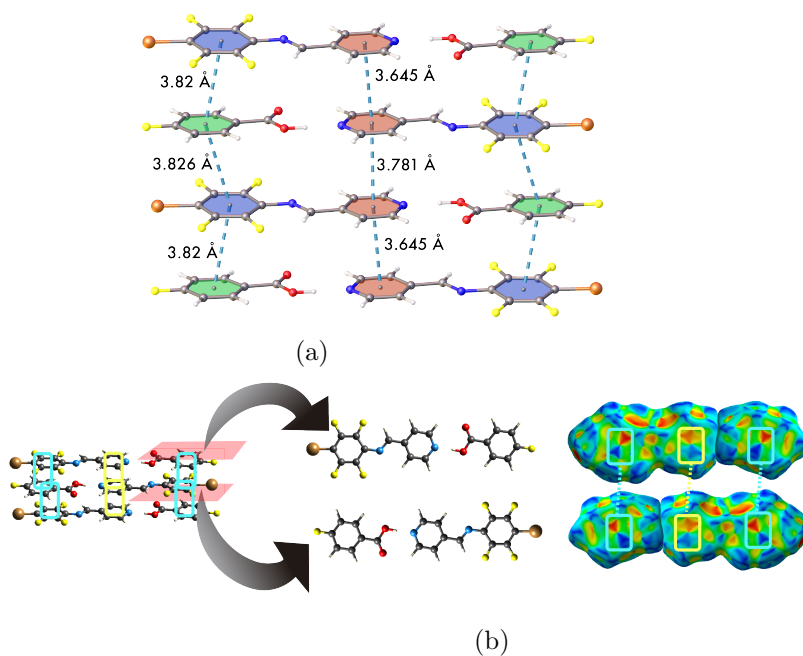


Figura 5-25: Apilamientos  $\pi$  del cocrystal 4FBr-FBz. (a)Distancia de las interacciones  $\pi$  (b) superficie de Hirshfeld mapeada con *índice de forma*.

Entre los planos formados por los agregados supramoleculares, encontramos dos tipos de interacciones  $\pi$  cara-cara desplazada; el anillo perfluorado de la imina interactúa con el fenilo del ácido 4-fluorobenzoico y la segunda se da entre los anillos de piridina (figura 5-25b). Debido a el crecimiento escalonado del cristal, hay dos distancias ligeramente diferentes para cada interacción  $\pi \cdots \pi$  mencionada. Las interacciones fenilo  $\cdots$  fenilo tienen una distancia centroide-centroide de  $3.820(2)\text{Å}$  y  $3.826(2)\text{Å}$ , con un ángulo entre planos de  $6.4(1)^\circ$  en ambos casos.

Las interacciones piridina...piridina tienen una distancia centroide - centroide de 3.645(3)Å y 3.781(3)Å , con un ángulo entre planos de 0° en ambos casos, por lo que estos planos son paralelos.

#### 5.2.4. 4FBr - NO<sub>2</sub>Bz

El cocrystal (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina - ácido 4-nitrobenzoico (**4FBr-NO<sub>2</sub>Bz**) cristaliza en un sistema triclinico y su grupo espacial es P $\bar{1}$ . La unidad asimétrica se compone de cuatro moléculas, dos de imina y dos de ácido 4-nitrobenzoico; la celda unitaria tiene ocho moléculas, cuatro de cada coformador con  $Z = 4$  (figura 5-26).

La estructura tiene desorden en una molécula de imina que no tomaremos en consideración, para la descripción sólo utilizaremos la parte con mayor ocupación.

Precisamente, en la parte con mayor ocupación del cristal, hay dos variantes geométricas de imina, una es prácticamente plana con un ángulo de torsión de 3.6(3)° entre los anillos aromáticos y en el documento la referimos como 4FBr<sup>1</sup>; en la otra molécula encontramos un ángulo de torsión mayor, con valor de 31.8(2)° (figura 5-28) y la referimos como 4FBr<sup>2</sup>.

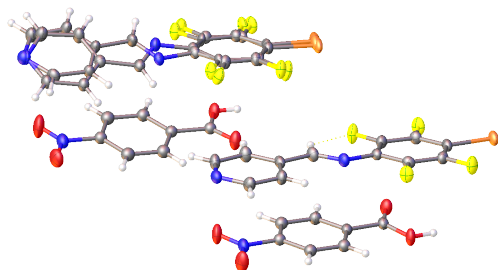


Figura 5-26: Estructura cristalina del 4FBr-NO<sub>2</sub>Bz . Unidad asimétrica con elipsoides térmicas al 50 % de probabilidad.

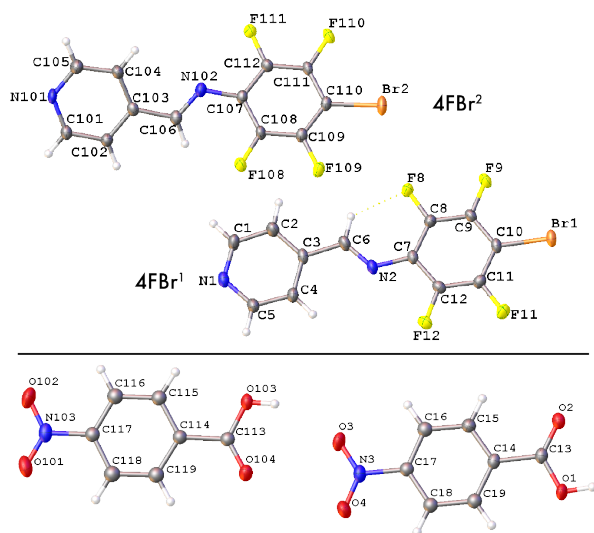


Figura 5-27: Numeración asignada a los átomos de la parte con mayor ocupación.

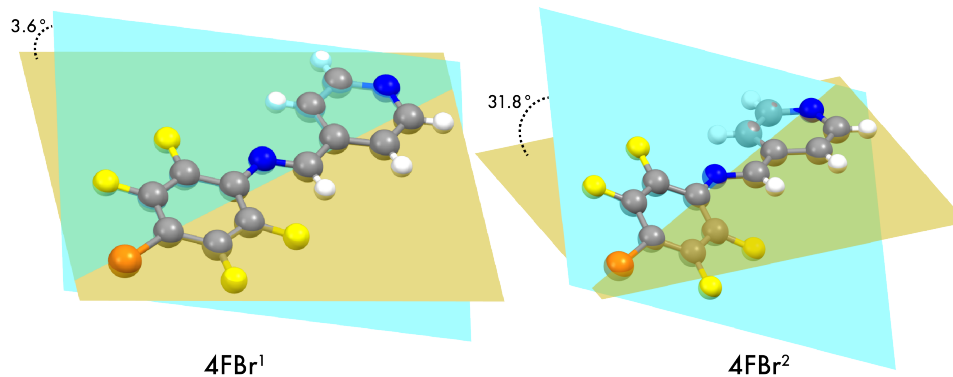


Figura 5-28: Ángulos de torsión de las moléculas de imina en el cocrystal 4FBr- $NO_2Bz$ .

Tabla 5-11: Distancias de enlace relevantes en el cocrystal 4FBr- $NO_2Bz$ .

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
N2-C6	1.262 (3)	N2-C-7	1.405 (2)	C1-N1	1.334 (3)
C5-N1	1.344 (3)	C8-F8	1.342 (2)	C9-F9	1.339 (2)
C11-F11	1.337 (2)	C12-F12	1.336 (2)	C13-O2	1.212 (3)
C13-O1	1.314 (2)	C10-Br1	1.869 (2)	N3-C17	1.477 (3)
N3-O3	1.215 (2)	N3-O4	1.222 (2)	O101-N103	1.218 (2)
O102-N103	1.216 (3)	O103-C113	1.309 (2)	O104-C113	1.217 (2)
C107-N103	1.474 (3)	C105-N101	1.31 (2)	C101-N101	1.33 (2)
C106-N102	1.275 (5)	C107-N102	1.405 (6)	C108-F108	1.334 (6)
C109-F109	1.341 (6)	C111-F110	1.343 (6)	C112-F111	1.345 (6)
C10-Br1	1.869 (2)				

En la molécula de imina 4FBr<sup>1</sup>, el átomo de flúor F8 forma un enlace de hidrógeno intramolecular con el H6 del grupo imina, la distancia de la interacción C-H...F es de 2.12Å con un ángulo de 128.4°.

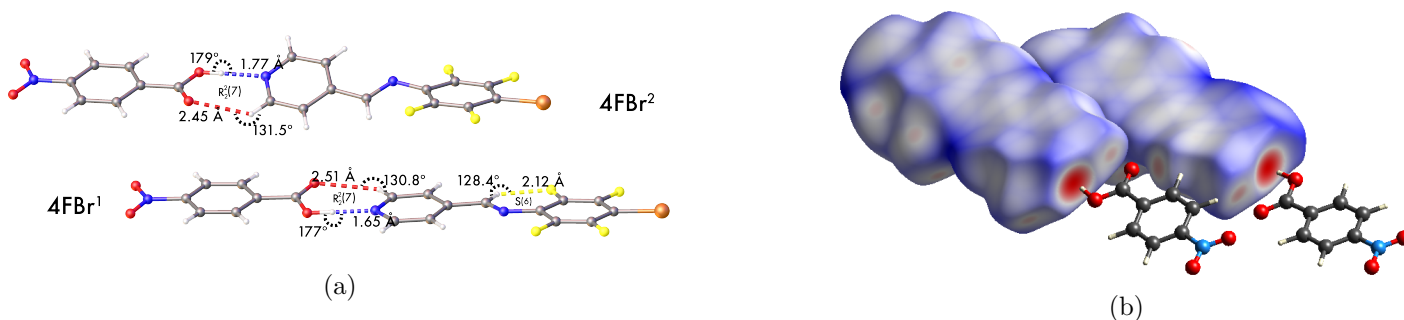


Figura 5-29: Enlaces de hidrógeno, heterosintón ácido-piridina e interacción intramolecular. (a)Distancia de las interacciones (b)superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$ .

En ambas moléculas de imina, el anillo de piridina interacciona con el grupo carboxilo del ácido 4-nitrobenzoico mediante enlaces de hidrógeno C–H···O y O–H···N (figura 5-29), por sus parámetros geométricos se consideran de intensidad media y fuerte respectivamente; estos enlaces forman el sintón ácido-piridina con descriptor  $R_2^2(7)$ .

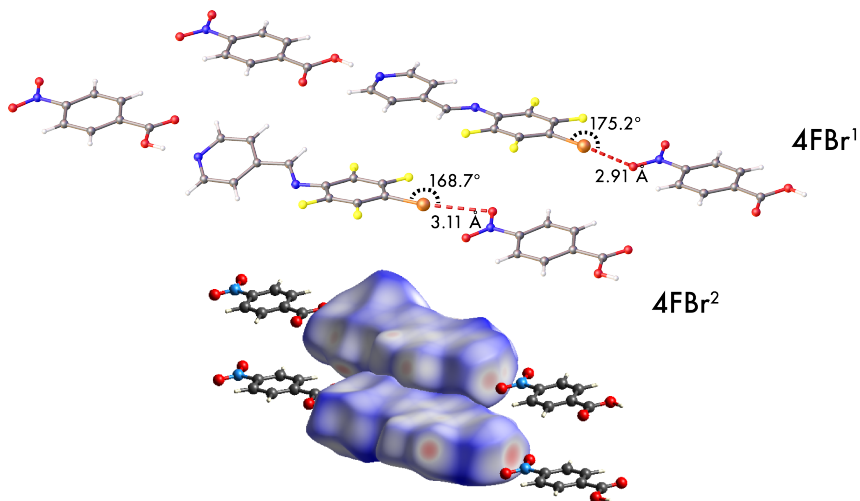


Figura 5-30: Enlace de halógeno C–Br···O en el cocrystal 4FBr- $NO_2$ Bz.

Los átomos de bromo de las iminas forman enlaces de halógeno con los oxígenos del grupo nitro del ácido (figura 5-30); las interacciones C–Br···O tienen una distancia de 2.914(2) Å y 3.116(5) Å, con ángulo de 175.2(7)° y 168.7(4)°. Los enlaces de hidrógeno y halógeno permiten el crecimiento en una dirección, formando cadenas (figura 5-31).

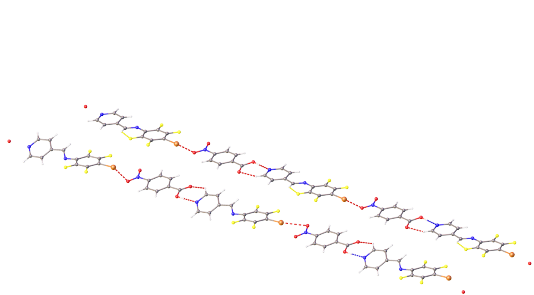


Figura 5-31: Cadenas generadas por enlaces de hidrógeno y halógeno del 4FBr- $NO_2$ Bz.

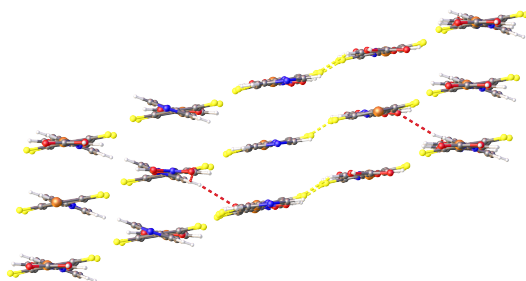


Figura 5-32: Planos formados por los enlaces de hidrógeno, crecimiento escalonado.

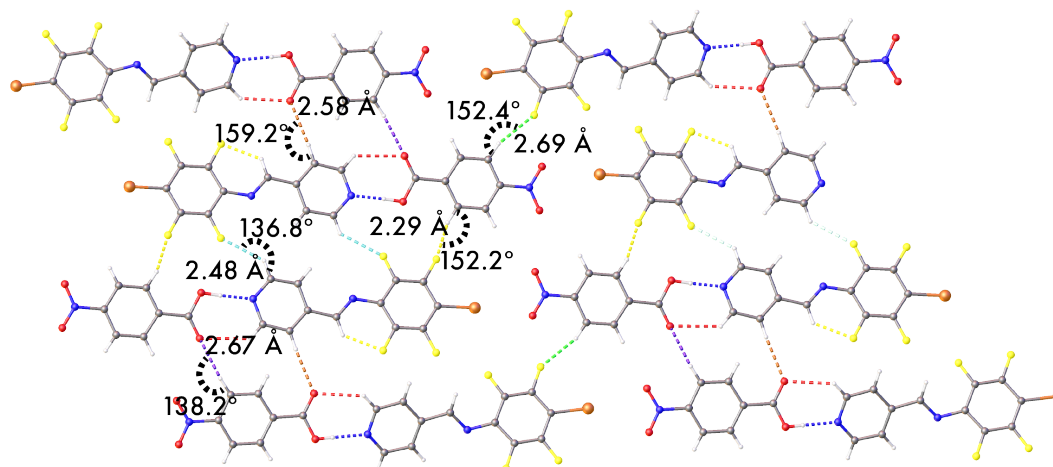


Figura 5-33: Enlaces de hidrógeno del cocrystal 4FBr- $NO_2Bz$ , plano  $bc$ .

Los agregados supramoleculares imina-ácido se asocian entre ellos mediante enlaces de hidrógeno del tipo  $C-H \cdots O$  y  $C-H \cdots F$  de intensidad media (figura 5-33). Dichas interacciones hacen que el crecimiento del cristal sea escalonado (figura 5-32). Mostramos todos los parámetros de los enlaces de hidrógeno del cocrystal 4FBr- $NO_2Bz$  en la tabla 5-12.

Tabla 5-12: Parámetros de los enlaces de hidrógeno del cocrystal 4FBr- $NO_2Bz$ .

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
		<b>d</b>	<b>D</b>	<b><math>\theta</math></b>
O1-H7...N1 <sup>i</sup>	0.97 (3)	1.65 (3)	2.620 (2)	177 (3)
C1-H1...O2 <sup>ii</sup>	0.950	2.510	3.216 (3)	130.8
O103-H107...N101 <sup>i</sup>	0.88 (3)	1.77 (3)	2.647 (1)	179 (3)
C101-H101...O104 <sup>ii</sup>	0.950	2.450	3.161 (5)	131.5
C6-H6...F8	0.950	2.120	2.814 (5)	128.4
C2-H2...O104	0.950	2.580	3.487	159.2
C5-H5...F12 <sup>iii</sup>	0.950	2.480	3.239 (2)	136.8
C16-H16...F109	0.950	2.688	3.557	152.4 (3)
C19-H19...F11 <sup>iv</sup>	0.950	2.294	3.165	152.2
C118-H118...O2	0.950	2.675	3.441	138.2 (1)

Operación de simetría: (i) $x,-1+y,z$  (ii) $x,1+y,z$  (iii) $-x,1-y,-z$  (iv) $-x,-y,-z$ .

Por la razón ya comentada, respecto a las dos geometrías de la imina en el mismo cristal (4FBr<sup>1</sup> y 4FBr<sup>2</sup>), las interacciones  $\pi$  entre planos encontradas a través del mapeo *índice de forma* en la superficie de Hirshfeld, son las mismas para ambas situaciones (figura 5-34), no obstante sus parámetros geométricos discrepan.



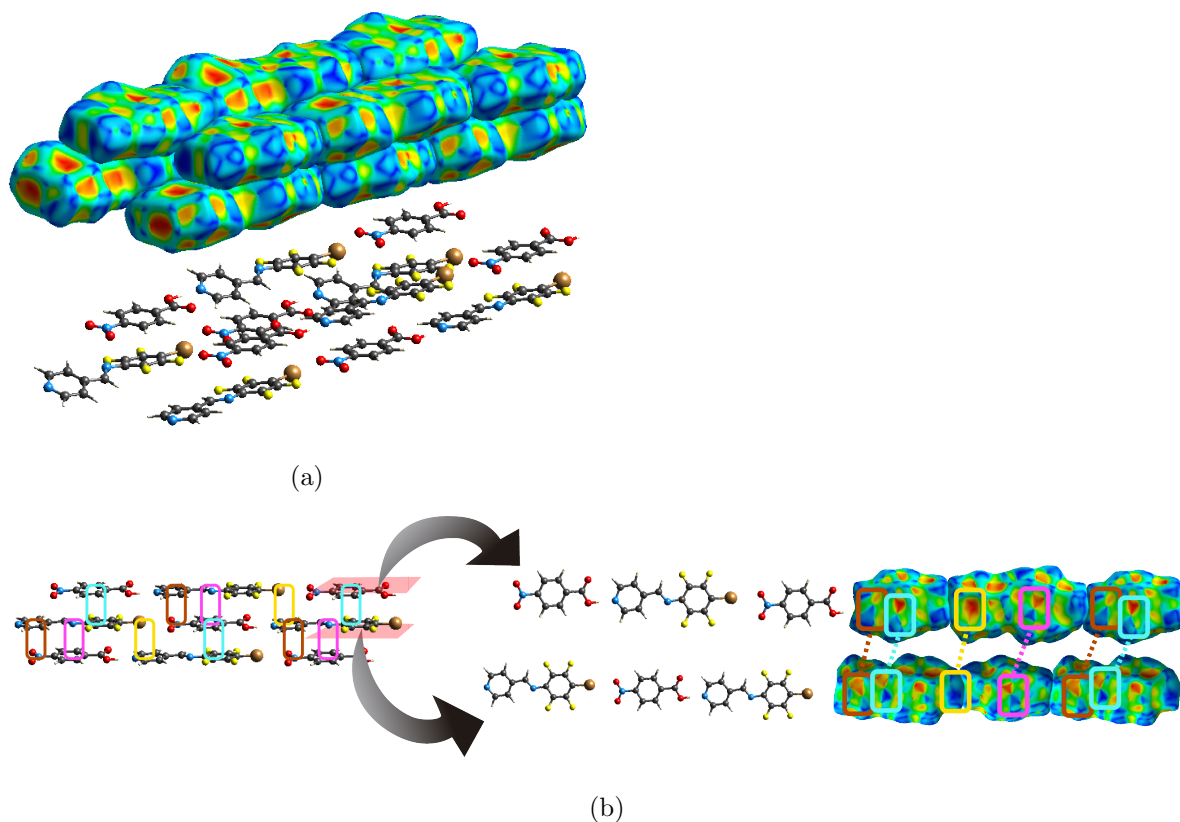


Figura 5-34: Interacciones  $\pi$  entre los planos del cocrystal 4FBr- $NO_2Bz$ . (a)Superficie de Hirshfeld mapeada con *índice de forma* (b)complementariedad en la superficie de Hirshfeld, vista superior e inferior de los planos.

Tabla 5-13: Parámetros de las interacciones  $\pi$  del cocrystal 4FBr- $NO_2Bz$ .

Interacción $\pi$	4FBr <sup>1</sup>		4FBr <sup>2</sup>	
	Distancia (Å)	Ángulo (°)	Distancia (Å)	Ángulo (°)
N-O $\cdots\pi$	3.468 (2)		3.488 (5)	
imina $\cdots\pi$	3.493 (2)		3.416 (2)	
$\pi\cdots\pi$	3.65 (1)	6.4 (8)	3.749 (3)	13.1(4)
Br $\cdots\pi$	3.611		3.698 (7)	

Las interacciones aromáticas son de cuatro tipos, entre la piridina y la nube  $\pi$  del grupo nitro (N-O $\cdots\pi$ ), entre la nube  $\pi$  del grupo imina y el fenilo del ácido (imina $\cdots\pi$ ), interacción cara-cara desplazada entre el anillo perfluorado y el fenilo ( $\pi\cdots\pi$ ) y por último el átomo de bromo interactúa con la piridina (Br $\cdots\pi$ ). Todas las distancias centroide-centroide y ángulo entre planos los reportamos en la tabla 5-13.

### 5.2.5. 4FBr - DNO<sub>2</sub>Bz

El cocrystal (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina - ácido 3,5-dinitrobenzoico (**4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz**) cristaliza en un sistema monoclinico y su grupo espacial es  $P2_1/c$ . La unidad asimétrica se compone de dos moléculas, una de imina y otra de ácido 3,5-dinitrobenzoico (figura 5-35); mientras que la celda unitaria tiene cuatro moléculas de imina y otras cuatro de ácido 3,5-dinitrobenzoico con  $Z = 4$ . La molécula de imina en la red no es completamente plana, hay un ángulo de torsión de  $47.1(3)^\circ$  entre los planos que forman los anillos aromáticos.

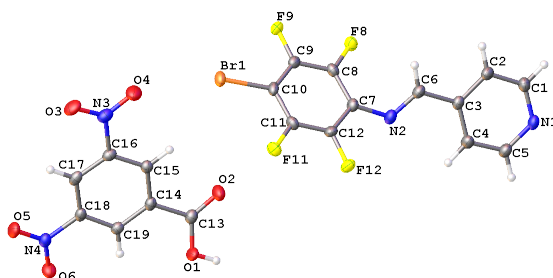


Figura 5-35: Estructura cristalina del compuesto 4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz. Unidad asimétrica con elipsoides térmicos al 50% de probabilidad.

Tabla 5-14: Distancias de enlace relevantes en el cocrystal 4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz.

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
N2-C6	1.272 (3)	N2-C-7	1.407 (3)	C1-N1	1.336 (3)
C5-N1	1.335 (3)	C8-F8	1.351 (3)	C9-F9	1.341 (3)
C11-F11	1.340 (3)	C12-F12	1.339 (3)	C13-O2	1.205 (3)
C13-O1	1.299 (3)	C10-Br1	1.871 (2)	N3-C16	1.473 (3)
N3-O3	1.231 (3)	N3-O4	1.216 (3)	N4-C18	1.474 (3)
N4-O6	1.221 (3)	N4-O5	1.226 (3)		

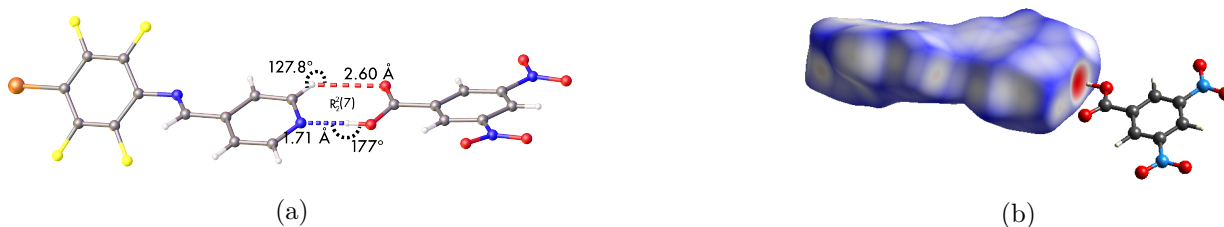


Figura 5-36: Enlaces de hidrógeno, heterosintón ácido-piridina del cocrystal 4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz. (a)Distancia de las interacciones (b)superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$ .

El anillo de piridina interactúa con el grupo carboxilo del ácido 3,5-dinitrobenzoico mediante enlaces de hidrógeno tipo O–H···N y C–H···O de intensidad fuerte y moderada, formando el heterosintón ácido-piridina cuyo descriptor es  $R_2^2(7)$  (figura 5-36).

Por otra parte, el átomo de bromo forma un enlace de halógeno con el oxígeno O4 del grupo nitro de la molécula de ácido, la interacción C–Br···O tiene una distancia de 3.185(2) Å y ángulo de 159.4(1)°. Además, el mismo átomo de bromo, interactúa con el hidrógeno H15 del fenilo, el enlace C–H···Br tiene una distancia de 2.92 Å y ángulo de 158.4°. El oxígeno se orienta hacia la región electrofílica, mientras que el hidrógeno apunta en dirección a la región nucleofílica del halógeno (figura 5-37b).

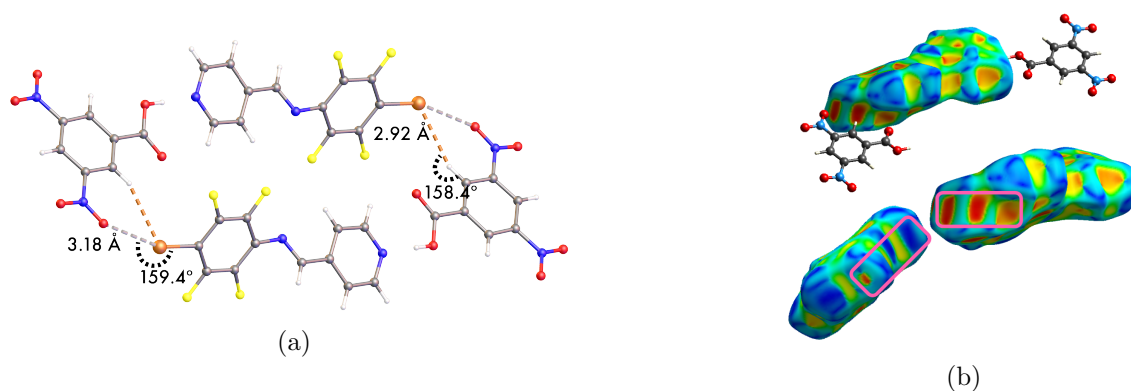


Figura 5-37: Enlaces de hidrógeno y halógeno del átomo de bromo. (a) Distancia de las interacciones (b) superficie de Hirshfeld mapeada con *índice de forma*.

Tabla 5-15: Parámetros de los enlaces de hidrógeno del cocrystal 4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz.

D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
		<b>d</b>	<b>D</b>	<b>θ</b>
O1–H7···N1 <sup>i</sup>	0.88 (3)	1.71 (3)	2.584 (3)	177 (3)
C5–H5···O2 <sup>i</sup>	0.950	2.600	3.271 (3)	127.8
C15–H15···Br1	0.950	2.920	3.821 (2)	158.4
C5–H5···F11 <sup>ii</sup>	0.950	2.570	3.137 (3)	118.5
C19–H19···F8 <sup>iii</sup>	0.950	2.600	3.515 (3)	161.4
C6–H6···O5 <sup>iv</sup>	0.950	2.620	3.515 (3)	156.5
C6–H6···O6 <sup>iv</sup>	0.950	2.620	3.508 (3)	154.8
C1–H1A···F9 <sup>v</sup>	0.950	2.610	3.167 (3)	118.0

Operación de simetría: (i) 3-x, -y, 1-z (ii) 2-x, -y, 1-z (iii) 2-x, -1/2+y, 1/2-z (iv) 1-z+1, 1/2+y, 1/2-z (v) 1+x, 1/2-y, 1/2+z.

La asociación de los agregados supramoleculares imina-ácido con sus vecinos es mediante enlaces de hidrógeno de tipo C–H···F y C–H···O, añadiendo las interacciones ya mencionadas del átomo de bromo que también contribuyen a este arreglo (figura 5-38). Los enlaces de hidrógeno establecidos son de intensidad media. En la tabla 5-15 mostramos los parámetros de los enlaces de hidrógeno encontrados en éste cocrystal.

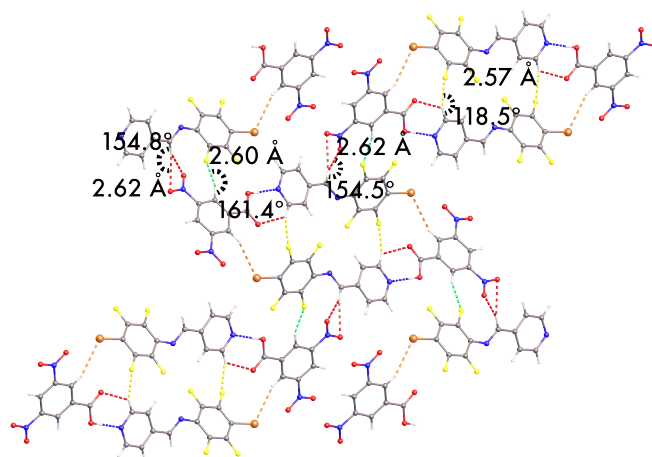


Figura 5-38: Enlaces de hidrógeno en el cocrystal 4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz, plano *bc*.

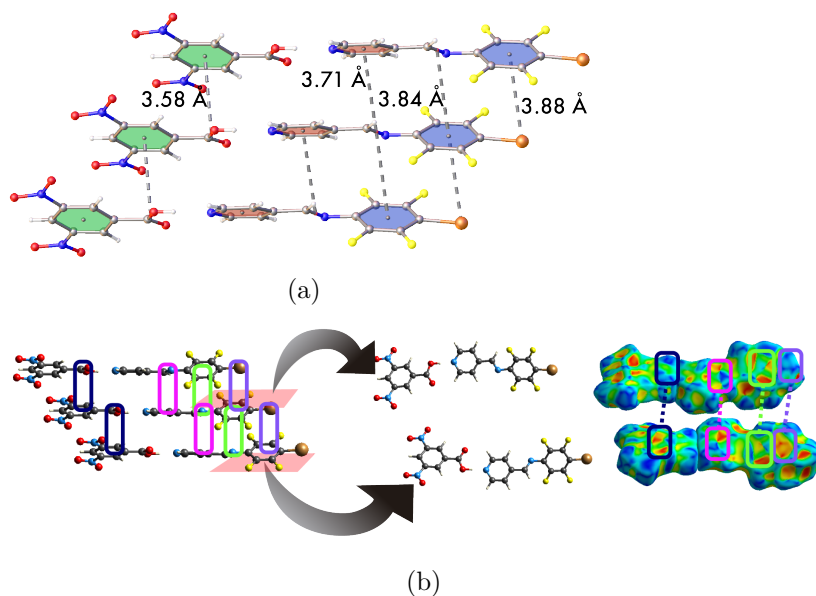


Figura 5-39: Interacciones  $\pi$  entre los planos del cocrystal 4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz. (a) Distancia de las interacciones  $\pi$  (b) complementariedad en la superficie de Hirshfeld mapeada con *índice de forma*, vista superior e inferior de los planos.

Encontramos varios tipos de interacciones  $\pi$  entre los planos formados por el agregado supra-molecular imina-ácido (figura 5-39). El grupo carboxilo del ácido 3,5-dinitrobenzoico interactúa con el fenilo de otra molécula similar ( $\text{C}=\text{O}\cdots\pi$ ), con una distancia de interacción de  $3.580(2)\text{Å}$ . La nube  $\pi$  del grupo imina tiene dos interacciones con los dos anillos aromáticos, la piridina y el fenilo perfluorado ( $\text{imina}\cdots\pi$ ) con una distancia de  $3.712(2)\text{Å}$  y  $3.843(2)\text{Å}$ . Por último la interacción entre el átomo de bromo y el anillo perfluorado ( $\text{Br}\cdots\pi$ ) a una distancia de  $3.881(2)\text{Å}$ .

# Capítulo 6

## Discusión

En esta sección se examinan los ensayos de identificación efectuados a todos los compuestos sintetizados, exponemos que productos fueron descartados por no mostrar reacción aparente y cuál fue el criterio para determinar esto. Posteriormente analizamos las estructuras e interacciones intermoleculares de los cristales obtenidos. Al final comprobamos la utilidad de los *potenciales electrostáticos moleculares* en ingeniería de cristales.

### 6.1. Cocristales

Las pruebas de caracterización para cada uno de los compuestos resultantes de la reacción entre la **4FBr** y la sustancia coformadora consistieron en el punto de fusión, espectroscopia de *IR-ATR* y cuando fue posible, difracción de rayos X de monocristal.

#### 6.1.1. Punto de fusión

El punto de fusión es el intervalo de temperatura donde están en equilibrio las fases sólida y líquida de la materia; la energía suministrada al sistema es capaz de batir las fuerzas intermoleculares que mantienen a las moléculas en la disposición adoptada en el estado sólido, así que puede otorgar información acerca de la fuerza relativa de las interacciones en el compuesto.

En la tabla 5-1 (capítulo de resultados) se reportan el *p.f.* de coformadores y el sólido obte-

nido para una comparación directa; la tabla 6-1 muestra un resumen de los posibles productos sólo contemplando el punto de fusión.

Tabla 6-1: Posible compuesto obtenido considerando únicamente el punto de fusión.

Compuesto	<i>p.f.</i> diferente a los reactivos	Posible producto
4FBr-DBrTFB	×	Reactivo
4FBr-AO	✓	Cocrystal
4FBr-BA	×	Reactivo
4FBr-DIB	✓	Cocrystal
4FBr-Bz	✓	Cocrystal
4FBr-Bz (1:2)	✓	Cocrystal
4FBr-FBz	✓	Cocrystal
4FBr-ClBz	×	Mezcla
4FBr-BrBz	×	Mezcla
4FBr-IBz	✓	Cocrystal
4FBr- <i>NO</i> <sub>2</sub> Bz	✓	Cocrystal
4FBr-D <i>NO</i> <sub>2</sub> Bz	✓	Cocrystal
4FBr-MeNHBz	✓	Cocrystal
4FBr-DMeNBz	✓	Cocrystal
4FBr-TFMeBz	✓	Cocrystal
4FBr-MeOBz	✓	Cocrystal
4FBr-ft	✓	Cocrystal
4FBr-tft	–	–
4FBr-ift	–	–
4FBr-TFift	✓	Cocrystal

De esta prueba podemos observar compuestos que fundieron a una temperatura similar a los reactivos puros, indicando que las sustancias se segregaron o formaron una mezcla y por eso el abatimiento del *p.f.* y un intervalo muy amplio de fundición.

Los compuestos que presentan un punto de fusión totalmente diferente al de los precursores, indican que las interacciones entre las moléculas cambiaron y que probablemente se originaron interacciones atractivas entre las dos especies. La prueba resultó poco informativa para los ácidos tereftálico e isoftálico, ya que no se logró obtener de manera concisa el valor del *p.f.* y detuvimos el ensayo a 250°C por precaución a dañar el Fisher-Johns.

En cuanto a los cocristales caracterizados por difracción de rayos X, los sintetizados con ácido benzoico y 4-fluorobenzoico, su punto de fusión resulta intermedio al de los coformadores; mientras que los realizados con ácido 4-nitrobenzoico y 3,5-dinitrobenzoico encontramos que su temperatura de fusión es bastante inferior a los ácidos puros, insinuando que las interacciones entre moléculas de ácido eran relativamente más fuertes que en el cocrystal. Una manera de modular la temperatura de fusión de los sólidos es mediante la cocrystalización.

### 6.1.2. Espectroscopia de IR-ATR

En el apéndice C se muestran los espectros *IR -ATR* de todas las sustancias usadas para desarrollar este proyecto. Asimismo, en la sección de resultados, presentamos las tablas 5-2, 5-3 y 5-4; donde asignamos las frecuencias de bandas importantes en los coformadores y lo comparamos con la misma banda pero del producto sintetizado.

Propusimos dos tipos de interacción para la unión entre coformadores, enlace de hidrógeno y halógeno, en ambas situaciones el nitrógeno del anillo de piridina actuaría como aceptor del enlace. En espectroscopia de IR encontramos los modos vibracionales de la piridina en las mismas frecuencias que otras especies aromáticas ( $1610-1360\text{ cm}^{-1}$ ); para este caso resulta muy complicado asignar una banda en específico, porque estructuralmente la 4FBr tiene dos anillos aromáticos y en las señales asociadas observaríamos contribuciones del fenilo y la piridina. Por lo tanto, las bandas que examinaremos y encima proporcionan información relevante acerca de posibles interacciones, corresponden a los átomos donadores de enlace, ya sea de hidrógeno (D-H) o halógeno (R-X).

#### Enlace de halógeno

Se han estudiado cocristales ensamblados por enlaces de halógeno entre moléculas de piridina y haloperfluoroaromáticas ( $C_6F_5X$ ,  $X=I, Br$ ); los autores observaron que ocurre un desplazamiento hacia números de onda más bajos y además la disminución de intensidad de la banda correspondiente al enlace C-I (de  $\approx 200$  a  $\approx 190\text{ cm}^{-1}$ ) en los espectros del cocrystal, respecto a la misma banda en la sustancia pura. [Vasylyeva *et al.*, 2016]



En los cocristales que nosotros intentamos sintetizar considerando la unión por enlace de halógeno (**4FBr-DBrTFB** y **4FBr-DIB**), los espectros adquiridos no son muy concluyentes acerca de una interacción atractiva de las especies debido a la razón mencionada en la sección de resultados, el instrumento utilizado comenzaba la medición en  $400\text{ cm}^{-1}$ ; ocasionando que no se colectaran datos en la región del espectro importante para el enlace C-X. [Cavallo *et al.*, 2016; Desiraju *et al.*, 2014] Por tal motivo, no logramos documentar la disminución de energía descrita u otra tendencia en la formación de enlaces de halógeno. El análisis se limitó a buscar bandas características de los reactivos en el espectro del compuesto sintetizado; para evidenciar que, al menos, ambas sustancias están en un sólido homogéneo, pero sin certeza de interacción entre éstas. Como consecuencia, el *p.f.* puede que sea mejor referente para nuestro propósito.

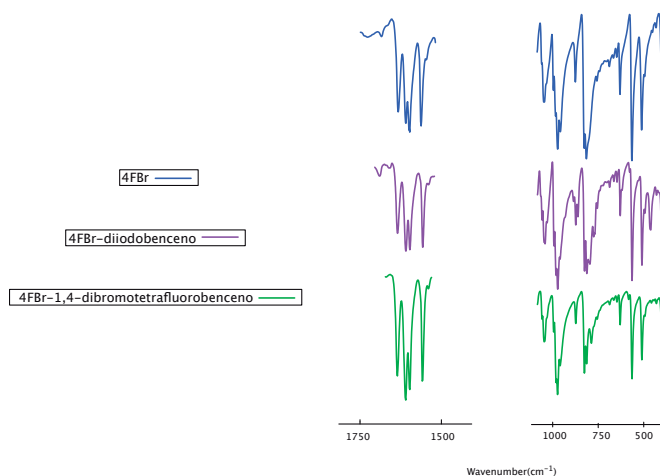


Figura 6-1: Señales de la 4FBr pura en los compuestos 4FBr-DBrTFB y 4FBr-DIB.

Al comparar los espectros de reactivos y productos, en los dos casos observamos una señal en  $1633\text{ cm}^{-1}$  que podría asociarse a la vibración del doble enlace C=N, debido a que en la 4FBr pura la asignamos a una frecuencia de  $1632\text{ cm}^{-1}$  y ninguno de los coformadores (DIB y DBrTFB) presenta alguna señal similar en ese número de onda o cercano. De igual forma, encontramos bandas en la zona de *huella digital* correspondientes a vibraciones de los anillos aromáticos de la imina (figura 6-1). Cabe mencionar que las señales descritas son de menor intensidad en el compuesto **4FBr-DIB**.

En haluros de arilo, el grado de polarización del átomo de halógeno influye en su desempeño

como donador de enlace de halógeno, a mayor polarización es mejor donador de enlace. [Aakeröy *et al.*, 2015a, 2013a] Considerando esto, se espera que el DBrTFB fuera mejor donador respecto al DIB; sin embargo, no observamos diferencias apreciables en el espectro del compuesto **4FBr-TFDBrB** (figura C-1b) y comparado con los precursores, resulta ser bastante parecido al espectro de la imina pura. Añadimos también que su punto de fusión es levemente más bajo al de la imina. La evidencia indica que no hubo reacción supramolecular entre reactivos.

Por otra parte, en el espectro del compuesto **4FBr-DIB** (figura C-1a) encontramos una banda en  $1150\text{ cm}^{-1}$  que probablemente corresponde a un modo vibracional del fenilo en el 1,4-diiodobenceno, debido a que esa misma banda se observa también para el DIB puro (en  $1149\text{ cm}^{-1}$ ) y está ausente en la 4FBr; misma situación para la señal en  $462\text{ cm}^{-1}$ . El p.f. de este compuesto resulta ser muy distinto al de los reactivos, de manera que, hay más posibilidades de la formación del enlace de halógeno entre coformadores. Sin conseguir cristalizar el compuesto para analizar su estructura, no podemos asegurar la síntesis del cocrystal y tampoco confirmar que el compuesto tuviera la estructura propuesta.

## Enlace de hidrógeno

Para los compuestos donde se busca la unión mediante enlaces de hidrógeno entre las sustancias, propusimos tres situaciones con grupos funcionales diferentes que actuarán como donadores de enlace.

En estos casos, hay evidencia de que las señales del enlace D–H tienen un comportamiento distintivo cuando forman enlaces de hidrógeno con otras especies.

## Amida

Las bandas características N–H del homodímero amida-amida las encontramos alrededor de  $3364$  y  $3166\text{ cm}^{-1}$ ; cuando se forma un cocrystal benzamida-ácido, ambas bandas se desplazan hacia números de onda más grandes. [Saha y Desiraju, 2018] Entonces, si formamos el enlace de hidrógeno con el átomo nitrógeno de la piridina, podríamos observar algún comportamiento similar en dichas bandas.

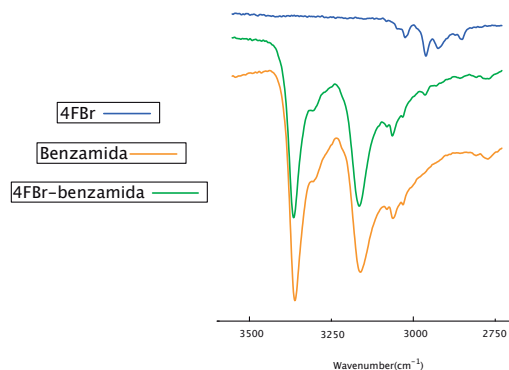


Figura 6-2: Comparación de señales características en la BA y el compuesto 4FBr-BA.

Comparando los espectros de los coformadores y del compuesto **4FBr-BA** en la región de interés (figura 6-2), no observamos el aumento de energía esperado en las bandas del enlace N-H. Debido a que la banda del carbonilo en amidas es muy ancha, tampoco se observa la señal C=N de la imina; la vibración C=O es tan intensa que la podría cubrir por completo. En la tabla 5-3 (sección de resultados) mostramos que la diferencia en el número de onda es mínima, estrictamente, hubo un pequeño desplazamiento a una frecuencia más baja en las bandas del compuesto **4FBr-BA**. Con base en la evidencia de los ensayos realizados, creemos que no se formó el cocrystal.

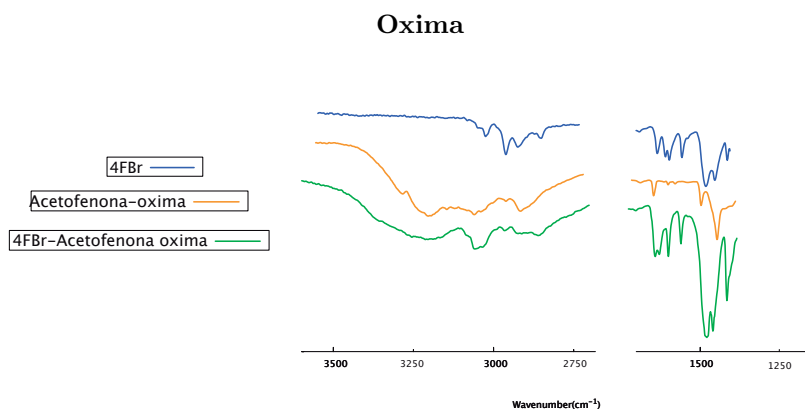


Figura 6-3: Comparación de las señales características de la AO y el compuesto 4FBr-AO.

Las oximas presentan dos señales importantes en espectroscopia de IR, una en 1690-1520  $cm^{-1}$  y la otra es una banda ancha alrededor de 3600-2700  $cm^{-1}$  debidas a las vibraciones de los

enlaces C=N y O-H respectivamente; esta última señal cambia cuando el hidrógeno participa en una interacción intermolecular. [Pretsch *et al.*, 2009]

En la tabla 5-4 (sección de resultados) comparamos la frecuencia de las señales mencionadas en los espectros del coformador y el producto. En ese sentido, las bandas del compuesto **4FBr-AO** presentan diferencias tenues, el enlace O-H tiene un desplazamiento a un número de onda mayor; mientras que la banda del doble enlace C=N la encontramos a un número de onda más bajo; la divergencia es muy pequeña en los dos casos ( $\sim 5\text{ cm}^{-1}$ ). La señal de la vibración O-H se aprecia más ancha y de menor intensidad en el compuesto **4FBr-AO** (figura 6-3). Tanto el punto de fusión como el espectro de *ATR* sugieren la posibilidad de la formación del cocrystal, pero no logramos obtener su estructura cristalina.

### Ácidos carboxílicos

Para la mayor parte de los compuestos sintetizados se utilizaron ácidos benzoicos como coformadores de la red, debido a la experiencia del grupo realizando cocrystal con los derivados halogenados de N-fenilpiridinilmetaniminas. La metodología para analizar los espectros esta focalizada en observar los cambios en dos bandas específicas: las señales de los grupos carbonilo e hidroxilo.

La banda vibracional del grupo carbonilo C=O en los ácidos carboxílicos aromáticos libres la encontramos alrededor de  $1680\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$  [Pretsch *et al.*, 2009] y existen estudios donde se demuestra que dependiendo del compuesto obtenido presenta efectos batocrómicos o hipsocrómicos. En una sal, se desplaza a números de onda más bajos en consecuencia a la formación del anión carboxilato (en un intervalo de  $1550\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ ); mientras que cuando sufre un ligero aumento en el número de onda, se observa la formación de cocrystal (en un intervalo de  $1700\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$ ). [Brittain, 2012] También en cocrystal, los enlaces de hidrógeno del tipo O-H $\cdots$ N(heterociclo) tienden a producir dos bandas anchas alrededor de  $1900$  y  $2500\text{ cm}^{-1}$ . [Mukherjee *et al.*, 2013; Aakeröy *et al.*, 2015a]

En la figura 6-4 se muestran los espectros del compuesto **4FBr-Bz** y las sustancias involucradas; allí se ejemplifica claramente los cambios referentes a la formación del enlace de

hidrógeno entre coformadores. La comparación gráfica exhibe un *corrimiento al rojo* (efecto batocrómico) y decremento de intensidad de las bandas O–H en el sólido sintetizado. Ahora, respecto a la banda C=O también es de menor intensidad y presenta un moderado *corrimiento al azul* (efecto hipsocrómico); por lo que el producto esperado es un cocrystal. De la misma manera se analizaron todos los espectros de los compuestos sintetizados y los resultados obtenidos se reportaron en la tabla 5-2 (sección de resultados); los campos vacíos significa que no logramos asignar esa señal o están ausentes. La tabla 6-2 muestra un resumen de las observaciones que ahora comentaremos y se propone la naturaleza del producto de acuerdo a las características evidenciadas.

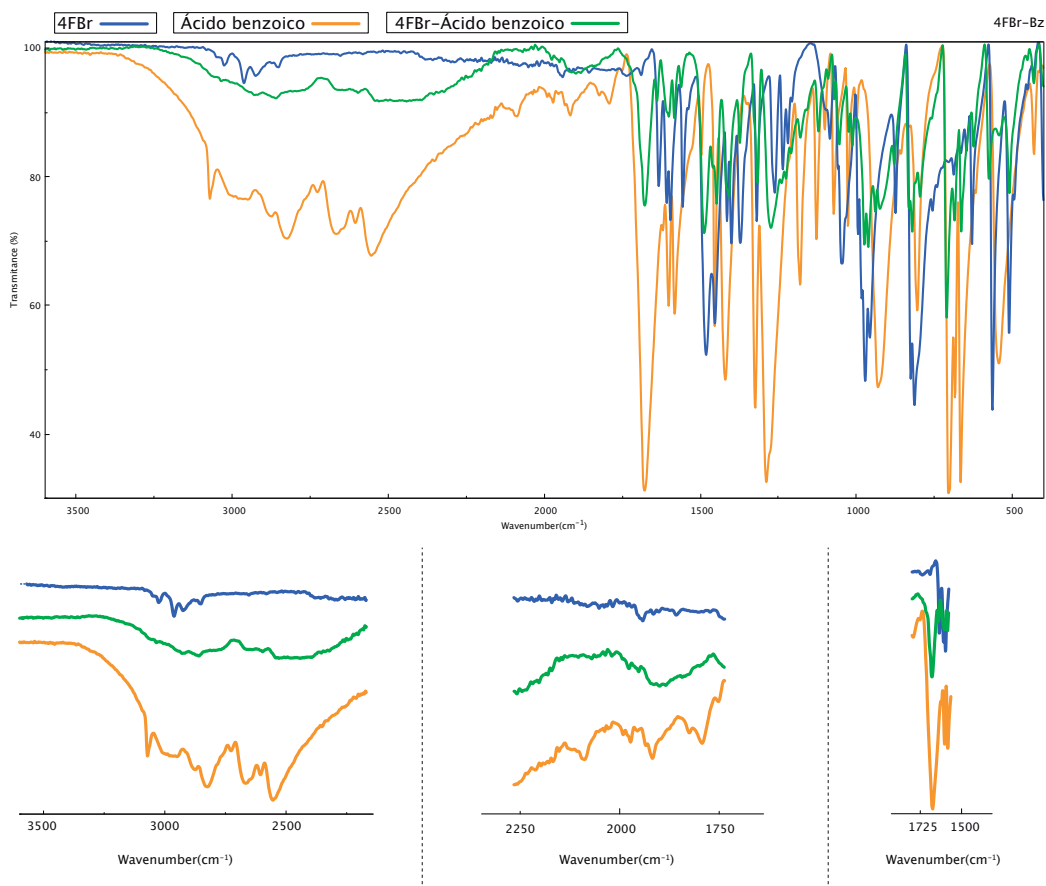


Figura 6-4: Espectros de *ATR* del cocrystal 4FBr-Bz. Señales correspondientes a la formación del enlace de hidrógeno O–H···N y el desplazamiento de la banda C=O.

Los compuestos que siguen este comportamiento (desplazamiento a un número de onda más bajo en una o ambas bandas O–H, señal O–H···N y desplazamiento de la banda C=O a número de onda más grande) son: **4FBr-Bz**, **4FBr-Bz(1:2)**, **4FBr-FBz**, **4FBr-NO<sub>2</sub>Bz**, **4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz**, **4FBr-MeNHBz**, **4FBr-MeOBz**. Con ácidos dicarboxílicos, el **4FBr-ift** únicamente cumple con estas características. En estos compuestos se tiene mayor probabilidad de que el producto de la síntesis resulte con la estructura deseada; los restantes presentan alguno de los indicadores u otro comportamiento diferente, haciendo más baja la posibilidad del enlace de hidrógeno entre las sustancias.

En el compuesto **4FBr-IBz** las bandas anchas del grupo hidroxilo disminuyen su intensidad casi por completo (figura C-4e), pero la señal del carbonilo sí presenta el desplazamiento a un número de onda mayor ocasionado por la formación del enlace de hidrógeno C=O···H.

Para el compuesto **4FBr-DMeNBz** no hay una tendencia en los desplazamientos de las señales O–H, en cambio observamos la banda C=O a una frecuencia mayor y también encontramos la banda del enlace de hidrógeno O–H···N.

En los compuestos **4FBr-ft**, **4FBr-ift** y **4FBr-TFift**, tampoco vemos los desplazamientos de las bandas O–H, sin embargo se observa una clara disminución de intensidad de estas vibraciones y también encontramos la señal del carbonilo a una frecuencia mayor. Para sintetizarlos, usamos una equimetría de dos moléculas de 4FBr por una de ácido(2:1), esperando que se formaran dos enlaces de hidrógeno. Tal vez sólo una de las moléculas de imina interacciona con el diácido, dejando al otro grupo hidroxilo libre y por ello sus modos vibracionales no se modificaron. Otra alternativa es que aún hay moléculas de diácido formando la estructura dimérica que no interaccionan con la 4FBr.

En los casos mencionados hasta el momento, sugerimos que la señal próxima a  $1632\text{ cm}^{-1}$  pertenece a la vibración del doble enlace C=N de la imina, ya que en la 4FBr pura esta asignada en esa frecuencia. Siempre tiene una tendencia a desplazarse hacia números de onda más grandes (entre  $1633\text{-}1638\text{ cm}^{-1}$ ) cuando se forma el enlace de hidrógeno O–H···N.

Para los compuestos **4FBr-ClBz**, **4FBr-BrBz**, **4FBr-TFMeBz** y **4FBr-tft**, las bandas de los enlaces O–H y C=O no presentan cambios severos, las señales analizadas de los reactivos

y el producto no exhiben diferencias significativas que supongan la interacción pretendida. La evidencia conduce a que, en estos casos, no sucedió la reacción entre las sustancias.

Tabla 6-2: Posibles compuestos con ácidos benzoicos analizados por espectroscopia de *IR-ATR*

Compuesto	Desplazamiento de señal		Señal O–H···N	Señal $\nu$ C=N	Posible producto
	$\nu$ O–H	$\nu$ C=O			
4FBr-Bz	✓	✓	✓	✓	Cocrystal
4FBr-Bz (1:2)	✓	✓	✓	✓	Cocrystal
4FBr-FBz	✓	✓	✓	✓	Cocrystal
4FBr-ClBz	×	×	×	×	Reactivo
4FBr-BrBz	×	×	×	×	Reactivo
4FBr-IBz	×	✓	×	✓	Cocrystal
4FBr- <i>NO</i> <sub>2</sub> Bz	✓	✓	✓	✓	Cocrystal
4FBr-D <i>NO</i> <sub>2</sub> Bz	✓	✓	✓	✓	Cocrystal
4FBr-MeNHBz	✓	✓	✓	✓	Cocrystal
4FBr-DMeNBz	✓	✓	✓	✓	Cocrystal
4FBr-TFMeBz	×	×	×	×	Reactivo
4FBr-MeOBz	✓	✓	✓	✓	Cocrystal
4FBr-ft	×	✓	×	×	Cocrystal
4FBr-tft	×	×	×	×	Reactivo
4FBr-ift	×	✓	✓	✓	Cocrystal
4FBr-TFift	×	✓	×	✓	Cocrystal

Los corrimientos de señales suscitados también podemos interpretarlos como disminución o aumento de la energía requerida producir los modos vibracionales de la molécula. El desplazamiento a una frecuencia mayor de la banda C=O cuando este grupo participa en un enlace de hidrógeno, indica que se necesita más energía para lograr la elongación del enlace. De manera inversa, en el escenario de que la banda se desplace a una frecuencia menor debido a la formación del anión carboxilato  $COO^-$ , se requiere menos energía para hacer vibrar al conjunto. Misma situación para las vibraciones del hidroxilo, cuando se establece el enlace de hidrógeno O–H···N disminuye la energía para la oscilación O–H.

La difracción de rayos X de monocristal corrobora que, al menos en cinco de los sólidos sintetizados, la información recabada de los espectros de *IR-ATR*, es funcional en cuanto a

interacciones intermoleculares entre especies se refiere. La utilidad de esta técnica en ingeniería de cristales nos permite diseñar estructuras y conocer si las moléculas en la red se ensamblaron de la manera deseada o simplemente no hubo reacción supramolecular al no observar cambios sustanciales en señales características.

## 6.2. Estructura de los cocristales

Los cocristales caracterizados por difracción de rayos X son: **4FBr-Bz**, **4FBr-Bz (1:2)**, **4FBr-FBz**, **4FBr-NO<sub>2</sub>Bz** y **4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz**; todos con ácidos carboxílicos como coformadores. En la sección de resultados ya abordamos con mayor detalle las interacciones intermoleculares comprometidas en la conformación de cada estructura cristalina.

Para cada situación en particular afrontamos problemas específicos al obtener monocristales; desde la fundición de los sólidos, pasando por la elección del disolvente adecuado para que las sustancias fueran miscibles, hasta el tiempo correcto de evaporación del disolvente, entre otros. No logramos sintetizar cocristales unidos por enlace de halógeno; aunque las pruebas son algo alentadoras para el compuesto 4FBr-DIB, no fue posible crecer un monocristal adecuado. Hay que añadir que el muestreo es insuficiente para presentar resultados más concretos, faltó probar otros halogenuros de arilo o diferentes técnicas de cristalización en su defecto.

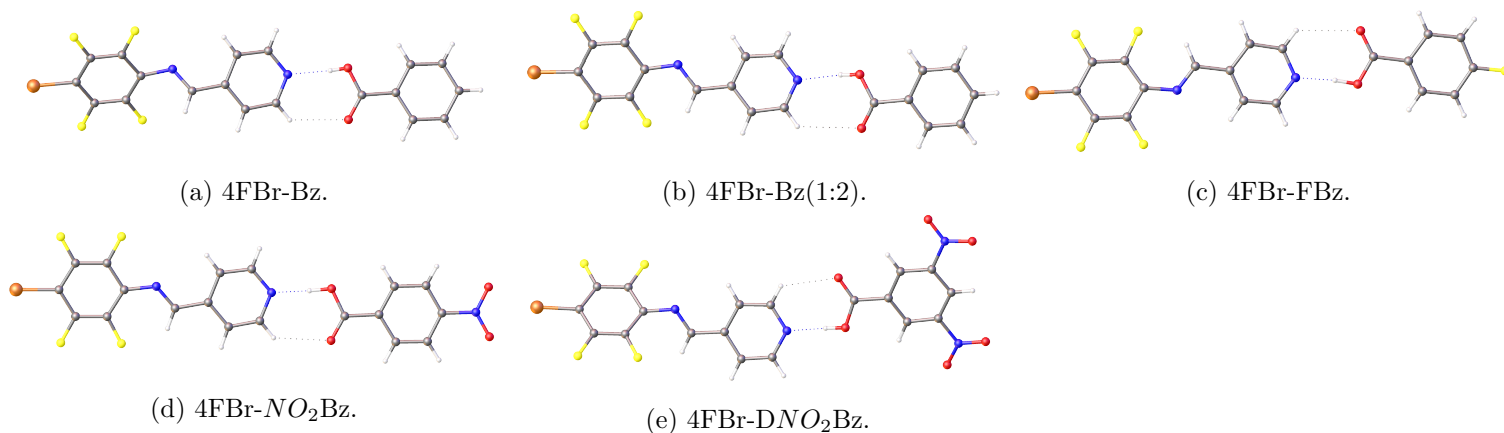


Figura 6-5: Heterosintón ácido-piridina en todos los cocristales sintetizados. Descriptor de enlace de hidrógeno  $R_2^2(7)$ .



Los ácidos carboxílicos demostraron ser mejores donadores de enlace de hidrógeno y con mayor tendencia a cristalizar frente a los otros grupos probados; además en todos los cocrystalizados se tiene la estructura prevista, formando el heterosintón ácido-piridina, indicativo de su robustez (figura 6-5).

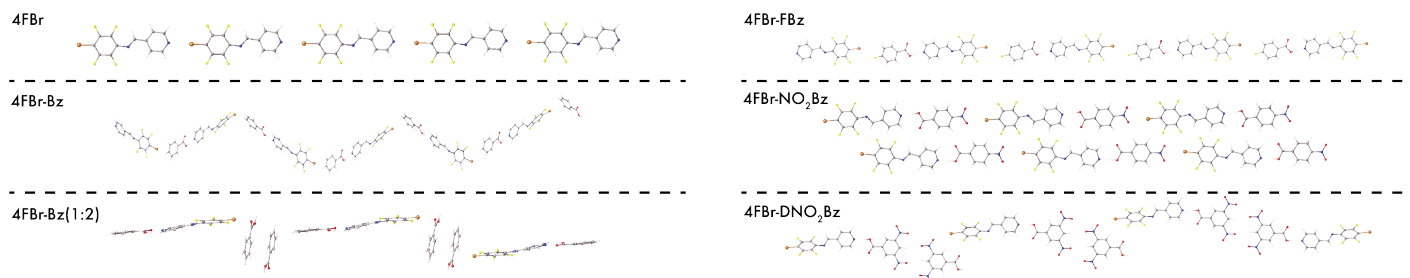


Figura 6-6: Crecimiento de los cristales en una dirección.

Mientras que el cristal molecular **4FBr** se asocia únicamente por enlaces de halógeno, en los cocrystalizados además de los enlaces de hidrógeno del heterosintón, el átomo de bromo participa en varias interacciones, principalmente enlaces de halógeno; pero los compuestos sintetizados con ácido benzoico (**4FBr-Bz** y **4FBr-Bz (1:2)**) no forman cadenas, su crecimiento es escalonado o en *zigzag* (figura 6-6). Entonces, dependiendo la sustitución del coformador, podemos controlar el desarrollo de las moléculas en el cristal por enlaces de halógeno al considerar un buen aceptor de enlace (una especie rica en densidad electrónica) en la posición adecuada.

Tabla 6-3: Ángulos de torsión entre los anillos aromáticos de la imina en cocrystalizados.

Compuesto	Ángulo de torsión (°)
4FBr	21.6(6)
4FBr-Bz	43.1(3)
4FBr-Bz(1:2)	15.4(8)
4FBr-FBz	1.7(6)
4FBr <sup>1</sup> -NO <sub>2</sub> Bz	3.6(3)
4FBr <sup>2</sup> -NO <sub>2</sub> Bz	31.8(2)
4FBr-DNO <sub>2</sub> Bz	47.1(3)

La estructura de la **4FBr** puede ser más o menos plana dependiendo de cada arreglo cristalino; los fragmentos moleculares unidos por el enlace C=N forman dos planos que podemos relacionarlos mediante un ángulo de torsión. En la tabla 6-3 mostramos la comparación de estos;

recordar que en el compuesto **4FBr-NO<sub>2</sub>Bz** tenemos dos moléculas diferentes de imina en la unidad asimétrica y por esa razón las diferenciamos con el superíndice numérico.

Como se observa, las estructuras con menor ángulo de torsión son: **4FBr-Bz(1:2)**, **4FBr-FBz** y **4FBr<sup>1</sup>-NO<sub>2</sub>Bz**. La característica que comparten es la formación del enlace de hidrógeno intramolecular C–H···F más fuerte, donde el átomo de flúor en posición orto interactúa con el hidrógeno del grupo imina, formando un anillo de seis miembros cuyo descriptor es *S(6)*. Por la proximidad entre los átomos de F e H, encontramos que en todas las estructuras la distancia interatómica es menor a la suma de los radios de *vdW* (1.10 Å para H y 1.47 Å para F), [Steed y Gale, 2012] y podría ser evidencia de una interacción de hidrógeno, sin embargo las moléculas en donde se considera un enlace de hidrógeno intramolecular generalmente son planas. [Buemi, 2006] La razón de su cercanía tal vez es resultado del empaquetamiento compacto de las moléculas.

El hidrógeno del grupo imina puede participar como donador multifurcado, por lo que hay una competencia entre aceptores de enlace, afectando la conformación final de la **4FBr** (figura 6-7). Aunque la estructura **4FBr-Bz(1:2)** no es tan plana como en los otros casos, el ángulo de torsión disminuye en comparación con la **4FBr** pura. La formación del enlace de hidrógeno intramolecular C–H···F, cuyos parámetros geométricos refieren una interacción de mayor energía, hace que la estructura de la base de Schiff tienda a ser plana.

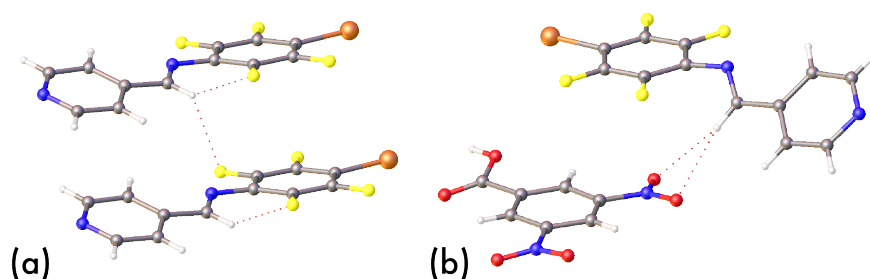


Figura 6-7: Enlace de hidrógeno multifurcado del grupo imina. Estructura de la imina en el cocrystal (a) **4FBr-Bz(1:2)** (b) **4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz** .

Basados en la información geométrica, la interacción más fuerte que une a los dos bloques de construcción de la red en el mismo arreglo cristalino es el enlace de hidrógeno O–H···N; el mejor

donador interactúa con el mejor aceptor. Por la intensidad de esta interacción, se modifican notablemente los modos vibracionales del enlace O–H en espectroscopia de infrarrojo.

Tabla 6-4: Enlace de hidrógeno O–H···N de los cocristales.

Cocrystal	O–H (Å )	N···H (Å )	N–O (Å )	O–H···N (° )
		<b>d</b>	<b>D</b>	<b>θ</b>
4FBr–Bz	0.78 (3)	1.88 (3)	2.660 (2)	176 (3)
4FBr–Bz(1:2)	0.85 (6)	1.82 (5)	2.650 (1)	162 (6)
4FBr <sup>2</sup> –NO <sub>2</sub> Bz	0.88 (3)	1.77 (3)	2.647 (1)	179 (3)
4FBr–DNO <sub>2</sub> Bz	0.88 (3)	1.71 (3)	2.584 (3)	177 (3)
4FBr–F	0.97 (5)	1.67 (5)	2.632 (4)	174 (4)
4FBr <sup>1</sup> –NO <sub>2</sub> Bz	0.97 (3)	1.65 (3)	2.620 (2)	177 (3)

En la tabla 6-4 mostramos la comparación de los parámetros geométricos del enlace de hidrógeno O–H···N en cada cocrystal; la magnitud relativa de la interacción aumenta al descender la columna. Aún cuando se trata del mismo ácido, los cocristales **4FBr–Bz** y **4FBr–Bz(1:2)** tienen parámetros diferentes, en el segundo las moléculas están más cercanas; probablemente las interacciones del dímero ácido-ácido con el complejo supramolecular ácido-imina contribuyen a este efecto o puede que la misma geometría de la molécula de imina favorezca a un mejor empaquetamiento. En el cocrystal con dos moléculas de ácido, el ángulo de la interacción no es tan lineal, y podría considerarse una interacción de menor intensidad (tabla 1-2).

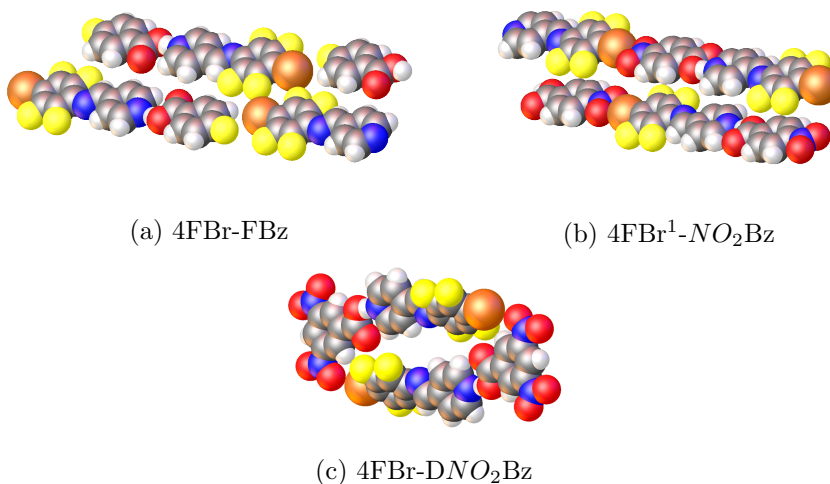


Figura 6-8: Representación de *esferas* para algunos cocristales.

Al considerar el  $pK_a$  de los coformadores (4.21-Bz, 4.16-FBz, 3.4- $NO_2$ Bz y 2.8- $DNO_2$ Bz), [Cardellini *et al.*, 2014] esperaríamos que una sustancia más ácida será mejor donador que otra de mayor  $pK_a$  debido a la deficiencia de densidad electrónica del protón. Ese efecto se observa en la tabla 6-4, a menor  $pK_a$  la magnitud relativa de la interacción aumenta; pero no necesariamente la sustancia de menor  $pK_a$  ( $DNO_2$ Bz) es la que forma una interacción más fuerte como se pronosticaba. Puede que otro tipo de interacciones colaboren a este resultado, ya sea atractivas o repulsivas. El tamaño de los grupos sustituyentes podría verse implicado de la misma manera. Como se aprecia en la figura 6-8, en los cocrystalos con una estructura más plana, el enlace de hidrógeno O-H $\cdots$ N es de mayor intensidad.

### 6.2.1. Superficies de Hirshfeld

Con el programa *CrystalExplorer 17.5* [Spackman M.A., 2012] obtuvimos la superficie de Hirshfeld para cada cristal; en la sección de resultados mostramos como los diferentes mapeos de la superficie revelan las interacciones intermoleculares, ya sea mediante la complementariedad de colores con *índice de forma* o también por las zonas de proximidad entre moléculas vecinas usando la superficie  $d_{norm}$ . Además de los mapeos, toda la información de las distancias  $d_i$  &  $d_e$  se condensan en el gráfico de *huella digital*; de él podemos extraer la frecuencia de los contactos interatómicos del compuesto y el porcentaje que estos representan del total de la superficie. En el anexo D mostramos los gráficos de *huella digital* de la molécula 4FBr en las redes cristalinas sintetizadas.

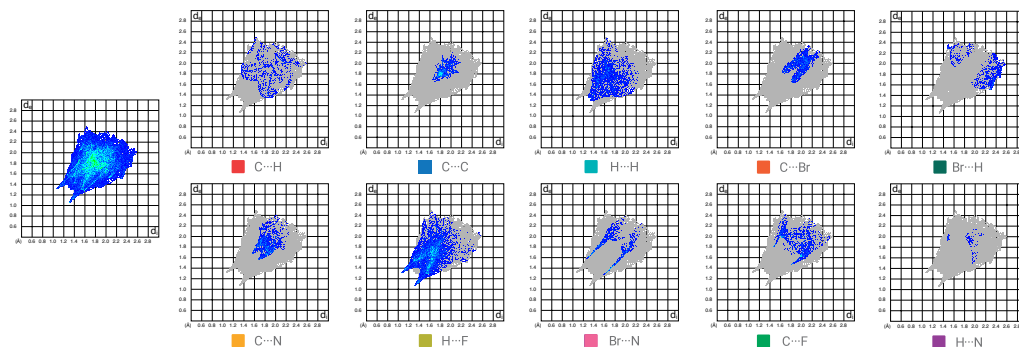


Figura 6-9: Gráfico de *huella digital* de la 4FBr.

El cálculo del mapeo  $d_{norm}$  sobre la superficie de Hirshfeld debe considerar los tipos de átomos en específico involucrados en los contactos,  $d_{norm}$  está definido en términos de  $d_i$  y  $d_e$  además del radio de van der Waals de cada átomo particular; por esa razón la superficie puede fragmentarse en parches asociados con pares de átomos concretos y sólo resaltar esas regiones de la superficie. Al sumar las áreas de estos fragmentos con los diferentes contactos, podemos construir un histograma de áreas relativas para comparar una molécula en diferentes entornos cristalinos.[Spackman y Jayatilaka, 2009]

La figura 6-9 muestra los contactos más significativos en la superficie de Hirshfeld del cristal molecular **4FBr**. Los contactos  $H \cdots H$  se observan en la región de  $1.2 \text{ \AA}$ , en tanto los contactos  $C \cdots C$  y  $C \cdots H$  entre  $1.4-2 \text{ \AA}$ , juntos se atribuyen a interacciones  $\pi$ -aromáticas. Los contactos  $C \cdots Br$  y  $C \cdots N$  localizados al centro del gráfico, son debidos a las interacciones halógeno- $\pi$  e imina- $\pi$ . Los enlaces de hidrógeno  $D-H \cdots A$  siempre los detectamos como espigas singulares; en este caso la frecuencia de los contactos  $H \cdots F$  es relevante para la estructura del cristal.

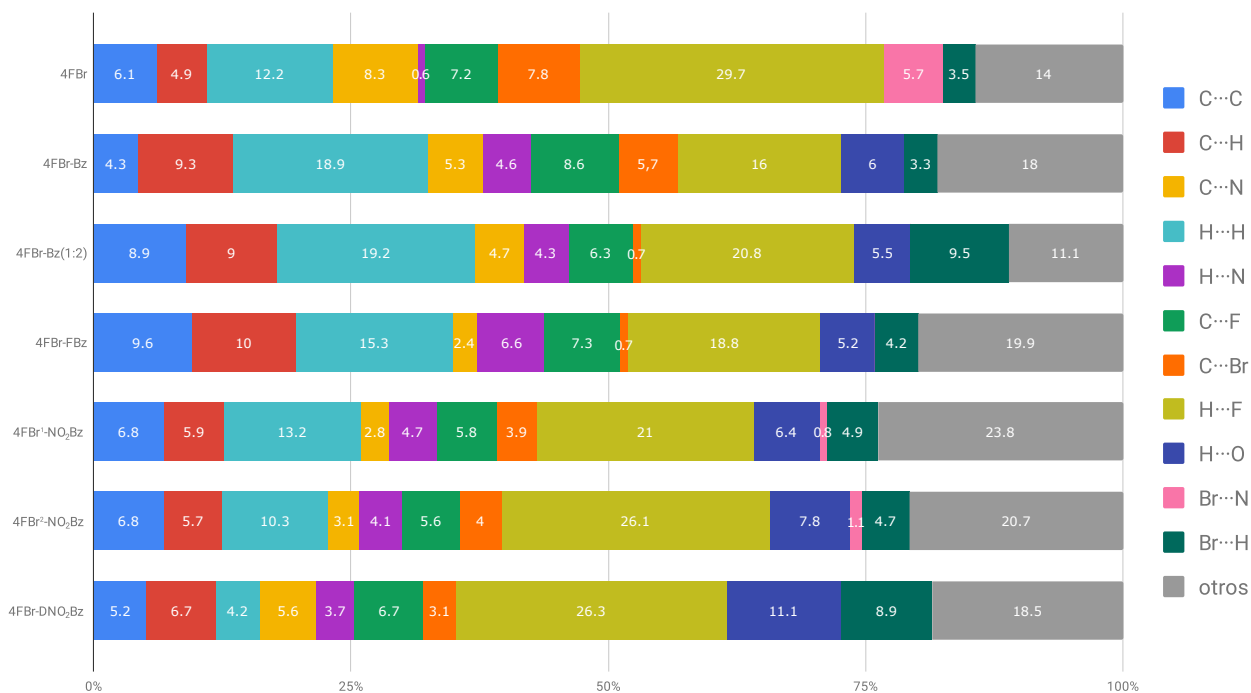


Figura 6-10: Contribuciones porcentuales de diversos contactos al área de la superficie de Hirshfeld de la molécula 4FBr en los cocristales.

Como se aprecia en la figura 6-10, los contactos  $H \cdots H$  y  $H \cdots F$  son los que contribuyen en mayor proporción al área de la superficie de Hirshfeld para todos los compuestos; los primeros son propiciados por interacciones  $C-H \cdots \pi$  y los segundos por enlaces de hidrógeno  $C-H \cdots F$ . En los cocristales, los contactos  $H \cdots F$  disminuyen respecto al cristal de imina puro, pero a medida que el coformador tiene un grupo sustituyente más electroattractor, se promueven estos contactos. En todo caso, los enlaces de hidrógeno con los átomos de flúor continúan siendo, estructuralmente, importantes en los cocristales.

Para los contactos  $H \cdots H$  en los cocristales, encontramos que su frecuencia decae cuando el coformador tiene un grupo más electroattractor; no obstante a que hay un incremento de estos comparado con la **4FBr** pura, a excepción del **4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz**, donde siempre es menor.

De acuerdo a la estructura pronosticada, los contactos  $Br \cdots N$  del enlace de halógeno cabeza-cola presente en el cristal puro de **4FBr**, desaparecen prácticamente por completo en los cocristales (solo hay una pequeña aportación en el compuesto **4FBr-NO<sub>2</sub>Bz**) y se reemplaza por los contactos  $H \cdots N$  y  $H \cdots O$  del heterosintón ácido-imina, aparte de una mayor contribución de contactos  $Br \cdots H$ , ya que el átomo de bromo participa como aceptor de enlace de hidrógeno en algunos compuestos (**4FBr-Bz (1:2)** y **4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz**).

En ese aspecto, *Gavezzotti* estudió los contactos cortos promovidos por enlaces de hidrógeno del tipo  $C-H \cdots O$ ,  $C-H \cdots N$ ,  $C-H \cdots X$  y la influencia de éstos en el empaquetamiento cristalino de múltiples compuestos orgánicos; demostró que los enlaces  $C-H \cdots O$  y  $C-H \cdots N$  son determinantes en la estructura, especialmente contactos *muy cortos* en moléculas pequeñas. Sin embargo, los contactos hidrógeno-halógeno ( $C-H \cdots X$ ,  $X=Cl, F$ ), al aumentar la distancia interatómica de la interacción, complica el análisis para comprobar su trascendencia en la organización cristalina, [Gavezzotti y Presti, 2016] aunque las interacciones con átomos de halógeno pueden constituir sintones supramoleculares confiables. [Cavallo *et al.*, 2016; Desiraju *et al.*, 2014; Aakerøy *et al.*, 2015a]

Tendremos que estudiar más a profundidad la contribución de los contactos  $C-H \cdots F$  a la organización molecular; así podremos descartar que su alta frecuencia sea resultado de factores estéricos.

Los contactos C···N disminuyen en los cocristales y la contribución persistente es debida a varias interacciones peculiares para cada cristal; cuando la frecuencia de los contactos es mayor (**4FBr-Bz** y **4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz**), las interacciones imina- $\pi$  se conservan en la red. Sumando la aportación de los contactos C···C y C···H de las interacciones  $\pi$ -aromáticas, muestran un ligero aumento en los cocristales.

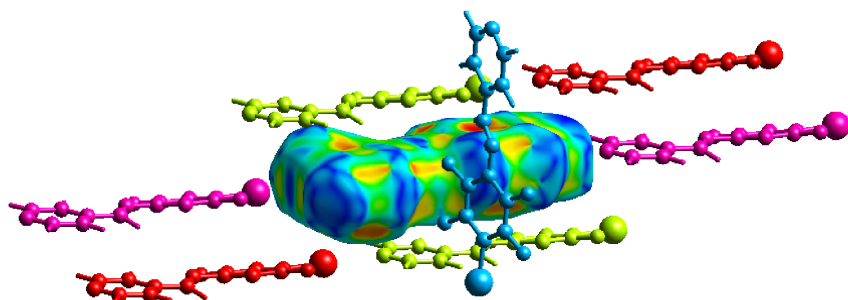
Cuando los contactos C···Br son mínimos, las interacciones halógeno- $\pi$  no están presentes en el cocrystal; tal es el caso para los compuestos **4FBr-Bz (1:2)** y **4FBr-FBz**. En ese sentido, los compuestos **4FBr-Bz**, **4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz** y **4FBr-NO<sub>2</sub>Bz** mantienen las interacciones Br··· $\pi$ , pero el sistema  $\pi$  con el que interactúan es distinto, los dos primeros con el fenilo perfluorado y el restante con la piridina. De manera general, dichos contactos se ven atenuados en los cristales multicomponente; aumenta la distancia entre los átomos involucrados, pero persiste la interacción en el motivo.

*CrystalExplorer 17.5* permite calcular la energía de interacción entre una molécula con sus vecinos cercanos; se expresa como la suma de cuatro componentes escalados: electrostático, polarización, dispersión y repulsión.

$$E_{tot} = k_{ele}E'_{ele} + k_{pol}E'_{pol} + k_{dis}E'_{dis} + k_{rep}E'_{rep} \quad (6-1)$$

El factor de escalado  $k$  depende del nivel de teoría utilizado para el cálculo y solamente está optimizado para dos modelos, *CE-B3LYP* y *CE-HF*. El modelo *CE-HF* es menos preciso que el primero, pero ofrece una buena aproximación y menor tiempo de cálculo.[Mackenzie *et al.*, 2017]

Obtuvimos la energía entre moléculas con un nivel de teoría *CE-HF/3-21G*, se muestran en el anexo D. Como se observa en la figura 6-11, el color permite diferenciar los contactos de moléculas vecinas con una molécula central; en todos los casos ilustramos las interacciones que consideramos relevantes para el crecimiento del cristal en varias direcciones. Algunos de los contactos involucran más de una interacción, ya sean del mismo tipo o diferente, la energía total refleja todas las contribuciones, es decir, no es específica de una sola interacción.



Contactos	$E_{elec}$	$E_{pol}$	$E_{dis}$	$E_{rep}$	$E_{total}$
Br...N <sup>a</sup>	-25.4	-4.2	-7.6	26	-14.3
C-H...F <sup>b</sup>	-7.6	-1.6	-17.1	6.6	-18.8
C=N...Ph <sup>c</sup> C=N...pyr Br...Ph	-6.2	-2.8	-67.0	35.4	-39.7
Br...pyr <sup>d</sup>	-3.7	-0.5	-15.4	7.5	-11.9

Operación de simetría: <sup>a</sup>x,y,z <sup>b</sup>x,y+1/2,z

Nivel de teoría: HF/3-21G

Figura 6-11: Energía (en  $kJmol^{-1}$ ) de algunas las interacciones en el cristal 4FBr. Los componentes individuales no están escalados.

La tabla 6-5 muestra la energía de las interacciones que permiten el desarrollo del cristal en una dirección; allí se incluyen los enlaces de hidrógeno que conforman heterosintón ácido-imina y las interacciones que presenta el átomo de bromo al otro extremo de la molécula. Observamos que la energía del sintón puede llegar a ser hasta cinco veces más grande que el enlace de halógeno de la imina pura; a su vez, las interacciones del bromo en los cocristales son ligeramente de menor energía.

Tabla 6-5: Energía de interacción (en  $kJmol^{-1}$ ) para el crecimiento en una dirección.

Compuesto	Interacción	$E_{elec}$	$E_{pol}$	$E_{disp}$	$E_{rep}$	$E_{tot}$
4FBr	C-Br...N	-25.4	-4.2	-7.6	26	-14.3
4FBr-Bz	O-H...N	-95.9	-29.4	-12.5	86.4	-58
	C-H...O					
	Br... $\pi$	-5.0	-0.9	-12.4	-9.7	-9.0
4FBr-Bz(1:2)	O-H...N	-89.1	-27.8	-12.1	80.8	-54.3
	C-H...O					
	C-Br...O	-10.3	-1.5	-9.0	9.5	-11.9
4FBr-FBz	O-H...N	-100.2	-31.5	-12.1	92.7	-58.3
	C-H...O					
	C-Br...F	-0.4	-0.4	-5.0	2.4	-3.2
4FBr-NO <sub>2</sub> Bz	O-H...N	-107.2	-34.7	-12.9	99.2	-63.0
	C-H...O					
	C-Br...O	-10.7	-2.0	-6.0	12.3	-7.6
4FBr-DNO <sub>2</sub> Bz	O-H...N	-116.9	-39.6	-13.1	110.2	-67.3
	C-H...O					
	C-Br...O					
	C-H...Br	-9.9	-0.9	-13.8	12.1	-13.3



Los enlaces de hidrógeno tienen mayor energía cuando el coformador está sustituido por un grupo electroattractor fuerte, aunque todos son de una magnitud similar. A pesar de que el compuesto **4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz** no muestra la menor distancia **d** (distancia aceptor-hidrógeno N···H), sí dispone de la energía de interacción más grande; tal vez la aportación energética del enlace adyacente C-H···O asiste a este resultado. La energía de los enlaces de hidrógeno establecidos entre las moléculas de ácido e imina muestra que son de naturaleza electrostática, ya que su principal componente pertenece a esta índole.

Para formar planos, los agregados supramoleculares se asocian entre ellos por enlaces de hidrógeno; los átomos de oxígeno del grupo carboxilo o de flúor del anillo perfluorado funcionan como aceptores de enlace, dependiendo del cristal. La energía de estas interacciones se encuentra en el rango de -20 y -40  $\text{kJmol}^{-1}$ , apoyando la posible importancia de los contactos H···F en la conformación estructural de los compuestos.

Anteriormente mencionamos que los cocristales **4FBr-Bz** y **4FBr-Bz (1:2)** exponen distintos parámetros geométricos del enlace O-H···N; aún cuando las moléculas del compuesto **4FBr-Bz (1:2)** estén más compactas, la energía de interacción es menor intensidad, todos los componentes se ven atenuados para la suma de  $E_{tot}$ . Probablemente es resultado del ángulo de la interacción ( $\theta=162^\circ$ ), ya que el enlace de hidrógeno de mayor fuerza tiende a ser lineal. En ese mismo cristal, se tienen dos moléculas de ácido, una interactúa con la imina y la otra forma el homosintón ácido-ácido; la energía de esta interacción es de -73.5  $\text{kJmol}^{-1}$ , evidentemente superior a la energía del sintón ácido-imina.

La energía de las interacciones  $\pi$  se reportan en la tabla 6-6. Al igual que los enlaces de hidrógeno o halógeno, las interacciones  $\pi$  entre los planos, son importantes para la organización de las moléculas en la red cristalina. Como lo refleja el cálculo de energía, las interacciones  $\pi$  encontradas en los cocristales tienen una magnitud entre -40 y -50  $\text{kJmol}^{-1}$  además son de naturaleza dispersiva. La intensidad energética está próxima a la calculada para el heterosintón ácido-imina, con la diferencia que los contactos involucran varios tipos de interacciones  $\pi$ .

En los compuestos que se forman apilamientos  $\pi$  (**4FBr-Bz (1:2)** y **4FBr-FBz**), las interacciones aromáticas presentan diferentes parámetros geométricos por encima y debajo de una

molécula central, por ello que se muestren dos energías del mismo tipo; siempre la interacción de menor distancia corresponde a una energía de mayor intensidad. Las interacciones  $\pi \cdots \pi$  en las que participan anillos de fenilo son más energéticas que las encontradas entre moléculas de piridina, esto puede ocasionarse porque se alterna un anillo perfluorado con un fenilo del ácido.

Tabla 6-6: Energía de las interacciones  $\pi$  (en  $kJmol^{-1}$ ) entre los planos.

Compuesto	Interacción	$E_{elec}$	$E_{pol}$	$E_{disp}$	$E_{rep}$	$E_{tot}$
4FBr	C=N $\cdots\pi$	-6.2	-2.8	-67.0	35.4	-39.7
	Br $\cdots\pi$					
	Br $\cdots pyr$	-3.7	-0.5	-15.4	7.5	-11.9
4FBr-Bz	C=N $\cdots\pi$	-5.5	-2.5	-52.7	21.7	-37.1
	Br $\cdots\pi$	-2.0	-1.0	-16.8	5.1	-13.8
4FBr-Bz(1:2)	$\pi \cdots \pi$ ( <i>ph-ph</i> )	-10.6	-3.5	-51.3	25.8	-38.4
	$\pi \cdots \pi$ ( <i>pyr-pyr</i> )	-6.9	-2.2	-38.1	17.1	-29.0
	$\pi \cdots \pi$ ( <i>pyr-pyr</i> )	-15.5	-2.3	-41.7	66.3	-1.0
4FBr-FBz	$\pi \cdots \pi$ ( <i>ph-ph</i> )	-0.3	-0.4	-8.3	0.3	-7.8
	$\pi \cdots \pi$ ( <i>ph-ph</i> )	-4.8	-1.4	-39.6	16.1	-28.4
	$\pi \cdots \pi$ ( <i>pyr-pyr</i> )	-1.8	-1.6	-42.1	16.8	-27.1
4FBr-NO <sub>2</sub> Bz	$\pi \cdots \pi$ ( <i>pyr-pyr</i> )	-6.9	-1.4	-26.9	13.4	-21.3
	$\pi \cdots \pi$ ( <i>pyr-pyr</i> )	-0.6	-0.9	-24.5	9.4	-15.6
	COOH $\cdots\pi$					
4FBr-NO <sub>2</sub> Bz	NO <sub>2</sub> $\cdots\pi$	-1.1	-2.6	-53.9	24.2	-31.8
	C=N $\cdots\pi$					
	$\pi \cdots \pi$ ( <i>ph-ph</i> )	-5.0	-2.1	-53.0	25.0	-34.0
	Br $\cdots\pi$	-4.7	-0.6	-16.2	9.8	-11.9
4FBr-DNO <sub>2</sub> Bz	Br $\cdots\pi$					
	C=N $\cdots\pi$	-7.0	-2.8	-65.0	32.8	-40.9
	NO <sub>2</sub> $\cdots\pi$	-2.4	-1.5	-11.0	2.2	-1.6

Los compuestos restantes, mantienen interacciones similares a las del cristal **4FBr**, es decir, interacciones Br $\cdots\pi$  y C=N $\cdots\pi$  entre otras, no obstante son de menor magnitud; observamos ese efecto debido a que las moléculas involucradas en los contactos se encuentran más distantes. Lo describíamos anteriormente, a pesar del aumento de distancia, las interacciones halógeno $\cdots\pi$  e imina $\cdots\pi$  prevalecieron en algunos los cocristales; restaría comprobar si este tipo de interacciones son atractivas o repulsivas.

### 6.3. Síntesis de cocristales

Las *moléculas multifuncionales* como la **4FBr**, se utilizan en la síntesis de múltiples redes cristalinas, y por la variedad de interacciones intermoleculares en las que participa, su estudio contribuye a una mejor comprensión de la organización molecular en diferentes entornos cristalinos. El conocimiento de las interacciones debería conducir a una estructura planificada y reflejarse en propiedades fisicoquímicas deseadas; objetivos principales en el desarrollo de la ingeniería de cristales. Investigar cocristales ofrece mucho en ese sentido debido a la infinidad de combinaciones posibles entre coformadores de red, además de las eventuales aplicaciones en que podrían verse implicados este tipo de compuestos. [Aakeröy, 2015; Aakeröy y Sinha, 2018]

La diferenciación entre cocrystal y sal es muy relevante al sintetizar nuevos compuestos enfocados para determinada utilidad, ya que ambas sustancias, por la naturaleza de sus interacciones, tienen propiedades diferentes.[Aakeröy *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2018] Las técnicas experimentales, como las empleadas para el desarrollo de este trabajo, demuestran ser efectivas para tales efectos.

Al respecto, se han desarrollado análisis preliminares basados en el  $pK_a$  de las sustancias coformadoras y de acuerdo a su diferencia ( $\Delta pK_a = pK_a[base] - pK_a[ácido]$ ) podríamos esperar un tipo u otro de cristal multicomponente; la mejor diferencia para obtener una sal o cocrystal y no un solvato se encuentra entre valores de  $-1 \leq \Delta pK_a \leq 4$ , pero no es contundente en cuanto a predecir la síntesis de una sal o un cocrystal, la probabilidad de obtener un cocrystal disminuye conforme el  $\Delta pK_a$  se acerque a 4. [Cruz-Cabeza, 2012]

Nosotros no comprobamos este acercamiento debido a que no determinamos de manera experimental el  $pK_a$  de la imina 4FBr y los cálculos teóricos necesarios para una predicción de  $pK_a$  divergen del objetivo de estudio. El enfoque que tenemos para la formación de sales o cocristales con N-halofenilpiridinilmetaniminas sugiere que el sustituyente en los ácidos influye en el tipo de sólido resultante, se había reportado que exclusivamente los ácidos con grupos electrodonadores formaban cocristales. Ahora hay más evidencia de que también los ácidos con grupos electroattractores se pueden utilizar para sintetizar cocristales, como se demostró

en este proyecto. Una de las cuestiones que surgen de este trabajo será investigar cuáles otros factores o indicadores debemos considerar al diseñar nuevos sólidos cristalinos y esperar que, efectivamente, resulten cristales multicomponente con especies neutras.

Al diseñar un cristal molecular, realizamos un análisis de los grupos que se pueden desempeñar como aceptores y donadores para proponer posibles interacciones. Esta confirmado que el potencial electrostático molecular resulta muy útil para la identificación de los sitios de interacción no-covalente; los potenciales máximos y mínimos ( $\nu_{S,max}$  y  $\nu_{S,min}$ ) de la superficie generada se relacionan con las regiones de menor o mayor densidad electrónica, permitiendo una clasificación de su posible desempeño como donador o aceptor de enlace, ya sean átomos específicos o ciertas zonas de la molécula. [Poltzer y Murray, 2015] También se ha discutido que en estos sitios preferentes de interacción, los potenciales electrostáticos de los coformadores pueden tener influencia para la formación de enlaces de halógeno. [Aakerøy *et al.*, 2015b]

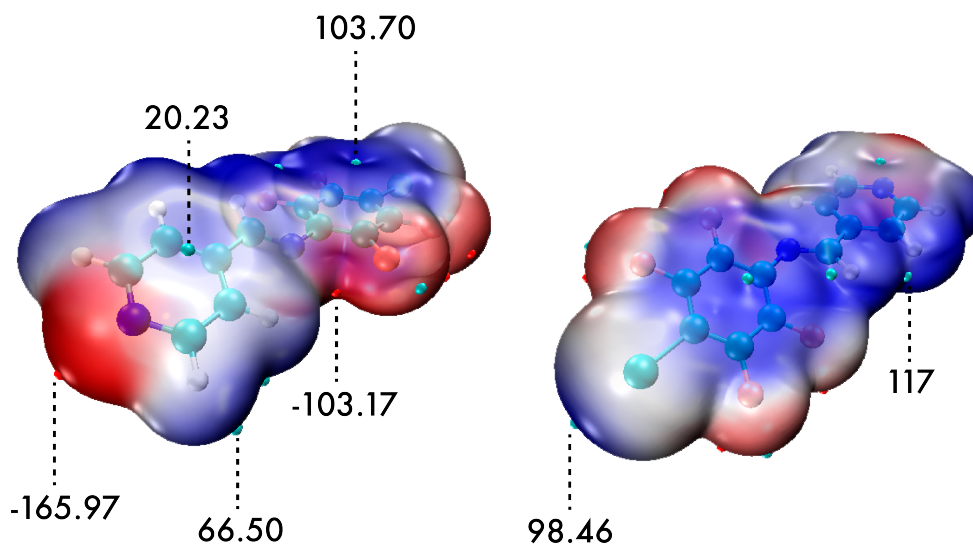


Figura 6-12: Superficie de potencial electrostático de la 4FBr. Esferas en color rojo  $\nu_{S,min}$ , esferas en color azul  $\nu_{S,max}$  ( $kJmol^{-1}$ ).

Calculamos el potencial electrostático molecular (*MEP*) de las sustancias involucradas en la síntesis de los cocristales con un nivel de teoría B3LYP/6-31G, para los compuestos con yodo se usó la base LANL2DZ. Las moléculas se construyeron en el programa, es decir, no utilizamos

archivos *.cif* de la base de datos. En *Gaussian 9* [Frisch *et al.*, 2016] se realizó la optimización geométrica en estado gaseoso. Para generar la superficie de potencial electrostático y determinar los potenciales máximos y mínimos se utilizó *Multiwfn 3.7* [Lu y Chen, 2012] que define una isosuperficie de 0.001 *au* para realizar el mapeo. Se muestran en el apéndice E.

En la figura 6-12 mostramos la superficie de potencial electrostático de la imina **4FBr**; las tonalidades en color rojo remiten zonas de potenciales negativos, mientras que las azules a potenciales positivos. Se observa que el nitrógeno del anillo de piridina es el átomo con el potencial mínimo, por lo que es el mejor aceptor de enlace; el nitrógeno del grupo imina es el segundo mejor aceptor, aunque su potencial es de menor magnitud y esta más impedido, dificultando una posible interacción. El hidrógeno del grupo imina es el átomo con un máximo potencial, a su vez, el mejor donador de enlace de hidrógeno. La zona positiva sobre el átomo de bromo corresponde al *hueco*  $\sigma$  y puede actuar como donador de enlace de halógeno. Los anillos aromáticos tienen diferente polarización por el efecto electroattractor de los átomos de flúor, en las *caras* del fenilo perfluorado observamos una región positiva de mayor magnitud y extensión comparado con el anillo de piridina.

Una vez identificados los sitios de interacciones no-covalentes en la **4FBr**, realizamos el mismo procedimiento en las sustancias coformadoras. Hay dos vertientes según la molécula donadora propuesta: enlace de halógeno y enlace de hidrógeno; en ambos casos los átomos donde hallemos los  $\nu_{S,max}$  serán los donadores de enlace. Los átomos de halógeno (I y Br) en los compuestos **DIB** y **DBrTFB** son donadores de enlace por el máximo potencial electrostático correspondiente al *hueco*  $\sigma$  y está rodeado por una región de menor potencial. Mientras que en los compuestos restantes, el átomo de potencial máximo es el hidrógeno enlazado al grupo funcional prioritario: oxima, amida y ácido carboxílico, a excepción del **MeNHBz** donde el hidrógeno del grupo amino tiene un potencial ligeramente mayor al encontrado en el hidroxilo de la misma sustancia.

La estructura que proponemos para los compuestos **4FBr-DIB** y **4FBr-DBrTFB** plantea la unión por enlace de halógeno entre el nitrógeno del anillo de piridina y el halógeno del haluro de arilo. En la tabla 6-7 mostramos los potenciales máximos de los haluros; observamos

que el **DBrTFB** tiene mayor potencial respecto al **DIB**, resultado de la perfluoración del fenilo, entonces será mejor donador de enlace de halógeno. Sin embargo, de acuerdo a los datos experimentales, se tiene mayor probabilidad para la formación del cocrystal **4FBr-DIB**. Ya lo adelantábamos, necesitamos probar más sustancias, repetir las reacciones que ya realizamos y obtener estructuras para sustentar de mejor manera los resultados descritos.

Tabla 6-7: Potenciales electrostáticos máximos DBrTFB y DIB.

Molécula	Átomo	$\nu_{S,max}(kJmol^{-1})$
DBrTFB	Br	104.72
DIB	I	86.58

Tabla 6-8: Máximos y mínimos de potencial electrostático de las sustancias donadoras de enlace de hidrógeno.

Molécula	Átomo	$\nu_{S,max}(kJmol^{-1})$	Átomo	$\nu_{S,min}(kJmol^{-1})$
AO	Oxima H	188.64	Oxima N	-103.64
BA	Amida H	194.38	Carbonilo O	-203.27
Bz	Carboxilo H	213.97	Carbonilo O	-162.73
FBz	Carboxilo H	226.91	Carbonilo O	-150.82
ClBz	Carboxilo H	231.81	Carbonilo O	-146.55
BrBz	Carboxilo H	228.76	Carbonilo O	-149.37
IBz	Carboxilo H	227.46	Carbonilo O	-155.07
$NO_2Bz$	Carboxilo H	255.86	Carbonilo O	-125.03
$DNO_2Bz$	Carboxilo H	282.31	Carbonilo O	-106.19
MeNHBz	Carboxilo H	183.35	Carbonilo O	-189.51
DMeNBz	Carboxilo H	182.02	Carbonilo O	-190.96
TFMeBz	Carboxilo H	243.99	Carbonilo O	-135.63
MeOBz	Carboxilo H	203.61	Carbonilo O	-170.32
ft	Carboxilo H	215.45	Carbonilo O	-180.69
ift	Carboxilo H	228.11	Carbonilo O	-160.48
tft	Carboxilo H	232.80	Carbonilo O	-146.79
TFift	Carboxilo H	257.96	Carbonilo O	-139.92

Por otra parte, en los compuestos unidos por enlace de hidrógeno también se propone que el átomo de nitrógeno de la piridina sea el aceptor y el hidrógeno donador de enlace. Como se evidenciamos en las estructuras obtenidas con ácidos carboxílicos, la síntesis del cocrystal conlleva

la formación de dos enlaces de hidrógeno del heterosintón ácido-piridina; nos enfocaremos en el análisis de los potenciales electrostáticos sobre los átomos involucrados en esta interacción. El oxígeno del grupo carbonilo no corresponde al potencial mínimo general en todos los casos; para las sustancias sustituidas con grupo nitro, los oxígenos  $NO_2$  resultan con menor potencial.

La tabla 6-8 muestra los potenciales electrostáticos máximos y mínimos de los coformadores que pueden actuar como donadores y aceptores de enlace de hidrógeno. Los compuestos que, de acuerdo a los ensayos experimentales, no se formaba el enlace de hidrógeno entre las sustancias, ya sea porque no hay reacción supramolecular o no logramos sintetizar el cocrystal adecuadamente son: **4FBr-BA**, **4FBr-ClBz**, **4FBr-BrBz**, **4FBr-TFMeBz** y **4FBr-tft**; los que no enlistamos aquí, la evidencia apunta la interacción de hidrógeno entre las especies.

La estructura cristalina de cinco compuestos que expusimos en este trabajo, concuerda con lo descrito por *Politzer* –complementario al trabajo de *Etter*–, el átomo de hidrógeno con mayor potencial (donador) formará preferentemente el enlace con el átomo de menor potencial electrostático (aceptor).

Un caso interesante de analizar sería el compuesto **4FBr-MeNHBz**; el H del grupo amino tiene un potencial de  $189 \text{ kJmol}^{-1}$ , mientras que el H del carboxilo es de  $183 \text{ kJmol}^{-1}$ . Obtenido el cocrystal se observaría el sitio de preferencia para la formación del enlace de hidrógeno, la probable importancia del enlace  $C=O \cdots H$  contiguo para el heterosintón ácido-piridina o si los factores estéricos influyen para que suceda la interacción atractiva entre las moléculas.

Con los *MEP* podemos analizar el cocrystal que sintetizamos variando la estequiometría del ácido (**4FBr-Bz (1:2)**). Una vez formado el homosintón ácido-piridina, los átomos restantes que pueden ser mejores aceptores de enlace son: el carbonilo de la otra molécula de ácido con potencial de  $-163 \text{ kJmol}^{-1}$  y el nitrógeno del grupo imina que, además de estar más impedido, tiene un potencial de menor magnitud ( $-103 \text{ kJmol}^{-1}$ ); la preferencia observada en la estructura del cristal es la formación del homosintón ácido-ácido.

El grupo sustituyente modifica el potencial electrostático de toda la molécula, incluido el carboxilo; la donación o atracción de la densidad electrónica de estos grupos influye en las posibles interacciones del *COOH* y del fenilo en ácidos carboxílicos aromáticos.

## Capítulo 7

# Conclusiones

Los cocristales sintetizados con (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanamina y los ácidos Bz, FBz,  $NO_2$ Bz y  $DNO_2$ Bz se asocian por enlaces de hidrógeno para formar el heterosintón supramolecular ácido-piridina con descriptor  $R_2^2(7)$ . Los átomos de flúor del anillo perfluorado participan en enlaces de hidrógeno C-H $\cdots$ F y por su incidencia, podrían ser importantes en la conformación estructural de todos los cristales obtenidos.

Al sintetizar cocristales utilizando la imina 4FBr y ácidos benzoicos sustituidos, no se favorecieron los apilamientos  $\pi$  entre anillos aromáticos; las estructuras donde la geometría de la base de Schiff es más plana, forman interacciones  $\pi \cdots \pi$  (4FBr-Bz (1:2) y 4FBr-FBz). Las interacciones halógeno $\cdots\pi$  e imina $\cdots\pi$  encontradas en la imina pura, se mantienen algunos de los cocristales (4FBr-Bz, 4FBr- $NO_2$ Bz y 4FBr- $DNO_2$ Bz).

Se pueden sintetizar cocristales de 4FBr con ácidos benzoicos sustituidos con grupos electrodonadores o electroattractores. Las técnicas experimentales como el punto de fusión y la espectroscopia de *IR* otorgan información relevante acerca de las interacciones intermoleculares entre las moléculas posterior a una reacción supramolecular.



# Bibliografía

- AAKERÖY, C.B. Is there any point in making co-crystals? *Acta Crystallographica Section B* **71**(4):387–391 (2015)
- AAKERÖY, C.B. Y SINHA, A.S. (editores). *Co-crystals: Preparation, Characterization and Applications*. Monographs in Supramolecular Chemistry. The Royal Society of Chemistry (2018)
- AAKERÖY, C.B., FASULO, M.E., Y DESPER, J. Cocrystal or Salt: Does It Really Matter? *Molecular Pharmaceutics* **4**(3):317–322 (2007)
- AAKERÖY, C.B., BALDRIGHI, M., DESPER, J., METRANGOLO, P., Y RESNATI, G. Supramolecular Hierarchy among Halogen-Bond Donors. *Chemistry – A European Journal* **19**(48):16240–16247 (2013a)
- AAKERÖY, C.B., SINHA, A.S., EPA, K.N., CHOPADE, P.D., SMITH, M.M., Y DESPER, J. Structural Chemistry of Oximes. *Crystal Growth & Design* **13**(6):2687–2695 (2013b)
- AAKERÖY, C.B., SPARTZ, C.L., DEMBOWSKI, S., DWYRE, S., Y DESPER, J. A systematic structural study of halogen bonding versus hydrogen bonding within competitive supramolecular systems. *IUCrJ* **2**(5):498–510 (2015a)
- AAKERÖY, C.B., WIJETHUNGA, T.K., DESPER, J., Y MOORE, C. Halogen-Bond Preferences in Co-crystal Synthesis. *Journal of Chemical Crystallography* **45**(6):267–276 (2015b)
- ADÁN, E.J. *Análisis estructural de una serie de perhalofenilpiridinilmetaniminas y algunos*

- cristales multicomponente con ácidos benzoicos p-sustituídos*. Tesis Doctoral, Universidad Nacional Autónoma de México (2020)
- ARIAGA, K. Y KUNITAKE, T. *Supramolecular Chemistry- Fundamentals and Applications*. Springer-Verlag (2006)
- BARRY, C.C. Y GRANT, N.M. *Ceramic Materials: Science and Engineering*. Springer (2013)
- BELOWICH, M.E. Y STODDART, J.F. Dynamic imine chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **41**(6):2003–2024 (2012)
- BOLTON, O., SIMKE, L.R., PAGORIA, P.F., Y MATZGER, A.J. High Power Explosive with Good Sensitivity: A 2:1 Cocystal of CL-20:HMX. *Crystal Growth & Design* **12**(9):4311–4314 (2012)
- BOND, A.D. What is a co-crystal? *CrystEngComm* **9**(9):833–834 (2007)
- BRITTAIN, H.G. Cocystal Systems of Pharmaceutical Interest: 2010. *Crystal Growth & Design* **12**(2):1046–1054 (2012)
- BUEMI, G. *Intramolecular Hydrogen Bonds. Methodologies and Strategies for Their Strength Evaluation*, págs. 51–107. Springer Netherlands, Dordrecht (2006)
- BUNACIU, A.A., GABRIELA UDRIȘTIOIU, E., Y ABOUL-ENEIN, H.Y. X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* **45**(4):289–299 (2015)
- CARDELLINI, F., TIECCO, M., GERMANI, R., CARDINALI, G., CORTE, L., ROSCINI, L., Y SPRETI, N. Novel zwitterionic deep eutectic solvents from trimethylglycine and carboxylic acids: characterization of their properties and their toxicity. *RSC Adv.* **4**:55990–56002 (2014)
- CAVALLO, G., METRANGOLO, P., MILANI, R., PILATI, T., PRIMAGI, A., RESNATI, G., Y TERRANEO, G. The Halogen Bond. *Chemical Reviews* **116**(4):2478–2601 (2016)

- COREY, E.J. Y CHENG, X.M. *The logic of synthesis chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd (1989)
- COREY, E. Y KÜRTI., L. *Enantioselective Chemical Synthesis. Methods, Logic and Practice*. Elsevier Science (2013)
- CRAGG, P. *Supramolecular Chemistry - From Biological Inspiration to Biomedical Applications*. Springer (2010)
- CRUZ-CABEZA, A.J. Acid–base crystalline complexes and the pKa rule. *CrystEngComm* **14**:6362–6365 (2012)
- DA SILVA, C.M., DA SILVA, D.L., MODOLO, L.V., ALVES, R.B., DE RESENDE, M.A., MARTINS, C.V., Y DE FÁTIMA, Â. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research* **2**(1):1–8 (2011)
- DANAEE, I., GHASEMI, O., RASHED, G., RASHVAND AVEI, M., Y MADDAH, M. Effect of hydroxyl group position on adsorption behavior and corrosion inhibition of hydroxybenzaldehyde Schiff bases: Electrochemical and quantum calculations. *Journal of Molecular Structure* **1035**:247–259 (2013)
- DAVID, E., THIRUMOORTHY, K., Y PALANISAMI, N. Ferrocene-appended donor– $\pi$ –acceptor Schiff base: Structural, nonlinear optical, aggregation-induced emission and density functional theory studies. *Applied Organometallic Chemistry* **32**(11):e4522 (2018). E4522 AOC-18-0329.R2
- DESIRAJU, G.R. Crystal and co-crystal. *CrystEngComm* **5**:466–467 (2003)
- DESIRAJU, G.R. Crystal Engineering: From Molecule to Crystal. *Journal of the American Chemical Society* **135**(27):9952–9967 (2013)
- DESIRAJU, G.R., TOTHADI, S., Y MUKHERJEE, A. Halogen Bonds in Crystal Engineering: Like Hydrogen Bonds yet Different. *Accounts of Chemical Research* **47**(8):2514–2524 (2014)

- DOUGHERTY, D.A. The Cation- $\pi$  Interaction. *Accounts of Chemical Research* **46**(4):885–893 (2013)
- ERTURK, A.G. Synthesis, structural identifications of bioactive two novel Schiff bases. *Journal of Molecular Structure* **1202**:127299 (2020)
- ETTER, M.C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Accounts of Chemical Research* **23**(4):120–126 (1990)
- FRISCH, M.J. *et al.* Gaussian 09, Revision A.02. *Gaussian, Inc., Wallingford CT* (2016)
- GAUTAM R. DESIRAJU, J.J.V. Y RAMANAN, A. *Crystal Engineering*. World Scientific Publishing (2011)
- GAVEZZOTTI, A. Y PRESTI, L.L. Building Blocks of Crystal Engineering: A Large-Database Study of the Intermolecular Approach between C–H Donor Groups and O, N, Cl, or F Acceptors in Organic Crystals. *Crystal Growth & Design* **16**(5):2952–2962 (2016)
- JAIME-ADÁN, E., GERMÁN-ACACIO, J.M., TOSCANO, R.A., HERNÁNDEZ-ORTEGA, S., Y VALDÉS-MARTÍNEZ, J. Imine-Benzoic Acid Cocrystals as a Tool to Study Intermolecular Interactions in Schiff Bases. *Crystal Growth & Design* **20**(4):2240–2250 (2020)
- LÁSZLÓ, K. Y BARBARA, C. *Strategic applications of named reactions in organic chemistry*. Elsevier Academic Press (2005)
- LEE, M.K., KIM, H.S., Y RHEE, H.J. Reaction Monitoring of Imine Synthesis Using Raman Spectroscopy. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **24**(2):205–208 (2003)
- LEHN, J.M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. John Wiley & Sons, Ltd (2011)
- LU, T. Y CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry* **33**(5):580–592 (2012)

- MACKENZIE, C.F., SPACKMAN, P.R., JAYATILAKA, D., Y SPACKMAN, M.A. *CrystalExplorer* model energies and energy frameworks: extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems. *IUCrJ* **4**(5):575–587 (2017)
- MCKINNON, J.J., SPACKMAN, M.A., Y MITCHELL, A.S. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica Section B* **60**(6):627–668 (2004)
- MUKHERJEE, A., TOTHADI, S., CHAKRABORTY, S., GANGULY, S., Y DESIRAJU, G.R. Synthon identification in co-crystals and polymorphs with IR spectroscopy. Primary amides as a case study. *CrystEngComm* **15**:4640–4654 (2013)
- PACHECO, A.D.S. *Análisis de estructuras cristalinas de bases de Schiff de derivados fluorados de la N-fenil-4-piridilimina y sus cocristales*. Proyecto Fin de Carrera, Universidad Nacional Autónoma de México (2017)
- PIOTR PRZYBYLSKI, ADAM HUCZYNSKI, B.B. Y BARTL, F. Biological Properties of Schiff Bases and Azo Derivatives of Phenols. *Current Organic Chemistry* **13**(2):124–148 (2009)
- POLITZER, P. Y MURRAY, J.S. Quantitative analyses of molecular surface electrostatic potentials in relation to hydrogen bonding and co-crystallization. *Crystal Growth & Design* **15**(8):3767–3774 (2015)
- PRAUSNITZ, J., LICHTENTHALER, R., Y DE AZEVEDO, E. *Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria*. Pearson Education (1998)
- PRETSCH, E., BÜHLMANN, P., Y BADERTSCHER, M. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*, págs. 1–67. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2009)
- QIAO, N., LI, M., SCHLINDWEIN, W., MALEK, N., DAVIES, A., Y TRAPPITT, G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *International Journal of Pharmaceutics* **419**(1):1 – 11 (2011)

- SAHA, S. Y DESIRAJU, G.R. Acid-Amide Supramolecular Synthons in Cocrystals: From Spectroscopic Detection to Property Engineering. *Journal of the American Chemical Society* **140**(20):6361–6373 (2018)
- SPACKMAN, M.A. Y JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* **11**:19–32 (2009)
- SPACKMAN M.A., TURNER M.J. WOLFF S.K. GRIMWOOD D.J. MCKINNON J.J., J.D. CrystalExplorer (Version 3.1) (2012)
- STEED, J.W. Y ATWOOD, L.L. *Supramolecular Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd (2009)
- STEED, J.W. Y GALE, P. *Supramolecular Chemistry, 8 Volume Set: From Molecules to Nanomaterials*. Wiley (2012)
- THAKURIA, R., NATH, N.K., Y SAHA, B.K. The Nature and Applications of  $\pi$ – $\pi$  Interactions: A Perspective. *Crystal Growth & Design* **19**(2):523–528 (2019)
- TSUZUKI, S., HONDA, K., UCHIMARU, T., MIKAMI, M., Y TANABE, K. Origin of Attraction and Directionality of the  $\pi \cdots \pi$  Interaction Model Chemistry Calculations of Benzene Dimer Interaction. *Journal of the American Chemical Society* **124**(1):104–112 (2002)
- VASYLYEVA, V., CATALANO, L., NERVI, C., GOBETTO, R., METRANGOLO, P., Y RESNATI, G. Characteristic redshift and intensity enhancement as far-IR fingerprints of the halogen bond involving aromatic donors. *CrystEngComm* **18**:2247–2250 (2016)
- VERGARA, M.H. *Competencia entre los enlaces de hidrógeno e interacciones  $\pi$ - $\pi$  en la organización de cristales y cocrystalos de derivados fluorados de la N-(4-piridiletlen)-anilina*. Proyecto Fin de Carrera, Universidad Nacional Autónoma de México (2017)
- WANG, T., STEVENS, J.S., VETTER, T., WHITEHEAD, G.F.S., VITORICA-YREZABAL, I.N.J., HAO, H., Y CRUZ-CABEZA, A.J. Salts, Cocrystals, and Ionic Cocrystals of a Simple Tautomeric Compound. *Crystal Growth & Design* **18**(11):6973–6983 (2018)

ZÁRATE, R.L. Estudio de la formación de cristales multicomponentes con complejos metálicos derivados de tiosemicarbazonas (2015)

## Apéndice A

# Compuestos sintetizados

### A.1. 4FBr

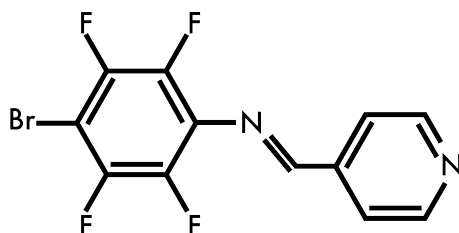


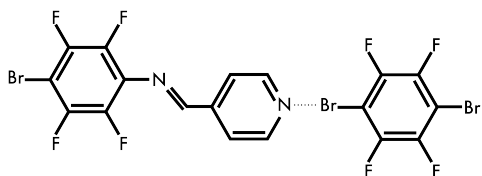
Figura A-1: Estructura de la (E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'piridinilmetanimina.

(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'piridinilmetanimina. 4FBr. Sólido incoloro y amarillo en solución. Punto de fusión 156-158 °C . Espectroscopia de *IR* (*ATR* ) 1632  $cm^{-1}$  ( $\nu C = N$ ). Espectrometría de masas (*DART+* ): 333  $m/z$  (masa molar teórica= 333.0791  $g/mol$ ). Masas de alta resolución: 332.96431  $m/z$  , posible fórmula  $^{12}C_{12}^{1}H_6^{79}Br_1^{19}F_4^{14}N_2$  (fórmula teórica= $C_{12}H_5BrF_4N_2$ ).  $^1H$  *RMN* (300 *MHz* ) ( $CDCl_3$  ): 8.79 *ppm* (d, 2H), 8.63 *ppm* (s,1H), 7.76 *ppm* (d, 2H).  $^{13}C$  *RMN* (300 *MHz* ) ( $CDCl_3$  ): 166.6 *ppm* (s), 150.8 *ppm* (s), 146.8 *ppm* (m), 143.5 *ppm* (m), 141,44 *ppm* (s), 137.98 *ppm* (s), 122.34 *ppm* (s), 96.15 *ppm* (s).



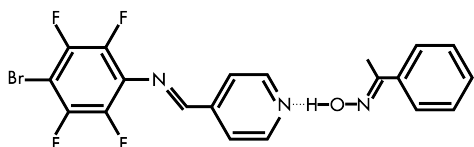
## A.2. Cocrystalos

### 4FBr-DBrTFB



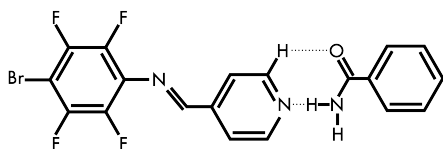
(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'pi-ridinilmetanimina : 1,4-dibromo-2,3,5,6-tetrafluorobenceno. **4FBr-DBrTFB**. 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (46 mg) de 1,4-dibromo-2,3,5,6-tetrafluorobenceno. Punto de fusión 154-155°C .

### 4FBr-AO



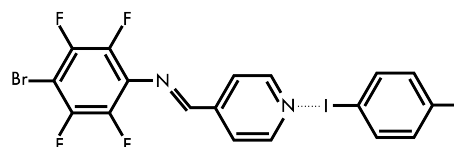
(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'pi-ridinilmetanimina : acetofenona-oxima. **4FBr-AO**. 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (20 mg) de acetofenona-oxima. Punto de fusión 45-49°C .

### 4FBr-BA



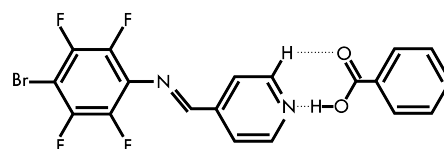
(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'pi-ridinilmetanimina : benzamida. **4FBr-BA**. 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (18 mg) de benzamida. Punto de fusión 125-128°C .

### 4FBr-DIB



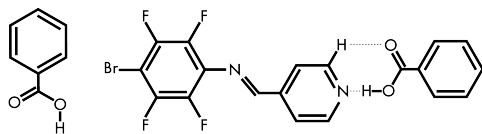
(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'pi-ridinilmetanimina : diiodobenceno. **4FBr-DIB**. 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (49 mg) de benzamida. Punto de fusión 108-115°C .

### 4FBr-Bz



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'pi-ridinilmetanimina : ácido benzoico. **4FBr-Bz**. 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (18 mg) de ácido benzoico. Punto de fusión 125°C .

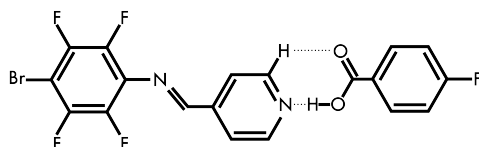
### 4FBr-Bz (1:2)



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina : ácido benzoico (1:2).

**4FBr-Bz(1:2).** 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.30 mmol (36 mg) de ácido benzoico. Punto de fusión 128°C .

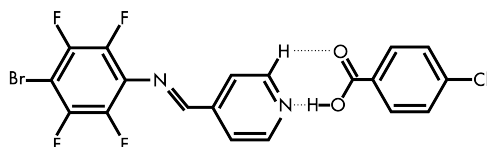
### 4FBr-FBz



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina : ácido 4-fluorobenzoico.

**4FBr-FBz.** 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (21 mg) de ácido 4-fluorobenzoico. Punto de fusión 124-126°C .

### 4FBr-ClBz

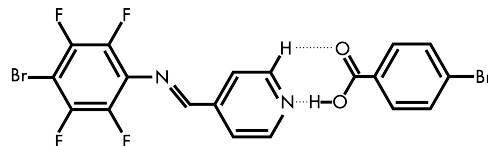


(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina : ácido 4-clorobenzoico.

**4FBr-ClBz.** 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (23 mg) de ácido 4-

clorobenzoico. Punto de fusión 170-180°C

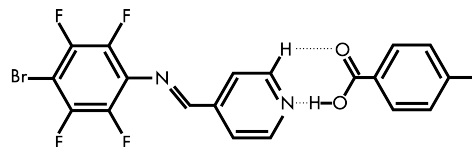
### 4FBr-BrBz



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina : ácido 4-bromobenzoico.

**4FBr-BrBz.** 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (30 mg) de ácido 4-bromobenzoico. Punto de fusión 190-200°C

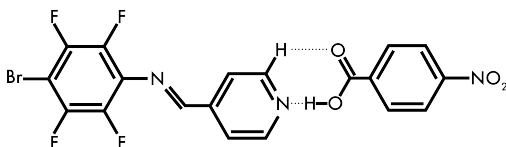
### 4FBr-IBz



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina : ácido 4-iodobenzoico.

**4FBr-IBz.** 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (37 mg) de ácido 4-iodobenzoico. Punto de fusión 210-220°C .

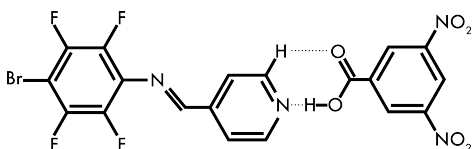
### 4FBr-NO<sub>2</sub>Bz



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'piridinilmetanimina : ácido 4-nitrobenzoico.

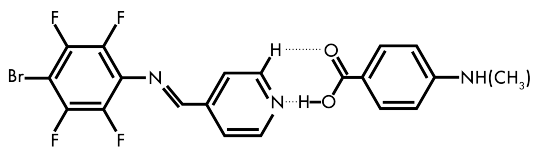
**4FBr-NO<sub>2</sub>Bz.** 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (25 mg) de ácido 4-nitrobenzoico. Punto de fusión 148°C .

### 4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'piridinilmetanimina : ácido 3,5-dinitrobenzoico. **4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz.** 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (32 mg) de ácido 3,5-dinitrobenzoico. Punto de fusión 126-134°C .

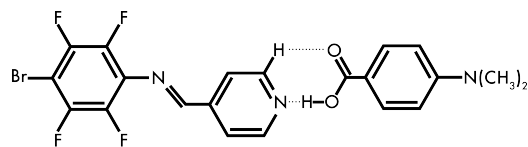
### 4FBr-MeNHBz



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'piridinilmetanimina: ácido 4-metilaminobenzoico. **4FBr-MeNHBz.** 0.15 mmol (50 mg) de

4FBr con 0.15 mmol (22 mg) de ácido 4-metilaminobenzoico. Punto de fusión 110-115°C .

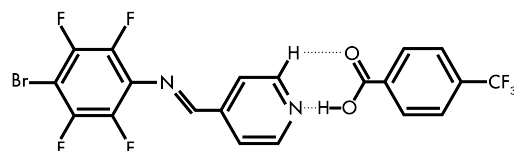
### 4FBr-DMeNBz



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'piridinilmetanimina : ácido 4-dimetilaminobenzoico.

**4FBr-DMeNBz.** 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (25 mg) de ácido 4-dimetilaminobenzoico. Punto de fusión 139-140°C .

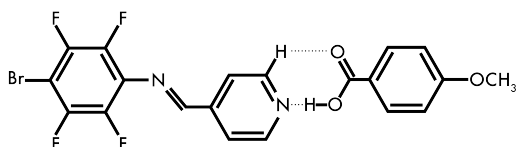
### 4FBr-TFMeBz



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'piridinilmetanimina : ácido 4-trifluorometilbenzoico.

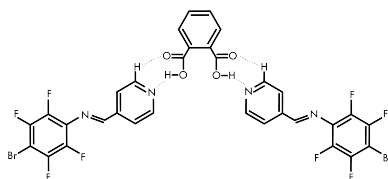
**4FBr-TFMeBz.** 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (28 mg) de ácido 4-trifluorometilbenzoico. Punto de fusión 126-130°C .

### 4FBr-MeOBz



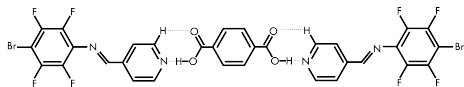
(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina:ácido 4-metoxibenzoico. **4FBr-MeOBz**. 0.15 mmol (50 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (23 mg) de ácido 4-metoxibenzoico. Punto de fusión 145-148°C

### 4FBr-ft



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina:ácido ftálico. **4FBr-ft**. 0.30 mmol (100 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (25 mg) de ácido ftálico. Punto de fusión 85-90°C

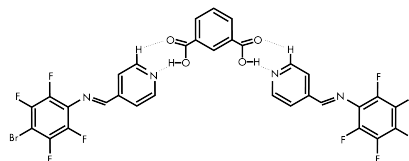
### 4FBr-tft



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina : ácido tereftálico. **4FBr-tft**. 0.30 mmol (100 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (25 mg) de ácido ftálico. Punto de

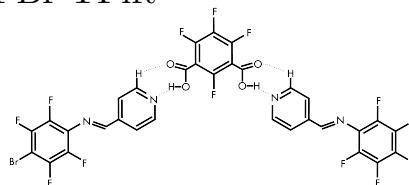
fusión <250°C

### 4FBr-ift



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina : ácido isoftálico. **4FBr-ift**. 0.30 mmol (100 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (25 mg) de ácido ftálico. Punto de fusión <250°C

### 4FBr-TFift



(E)-N-4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil-4'-piridinilmetanimina : ácido tetrafluoroisofthalico. **4FBr-TFift**. 0.30 mmol (100 mg) de 4FBr con 0.15 mmol (35.7 mg) de ácido tetrafluoroisofthalico. Punto de fusión 205-210°C

## Apéndice B

### Caracterización de la 4FBr

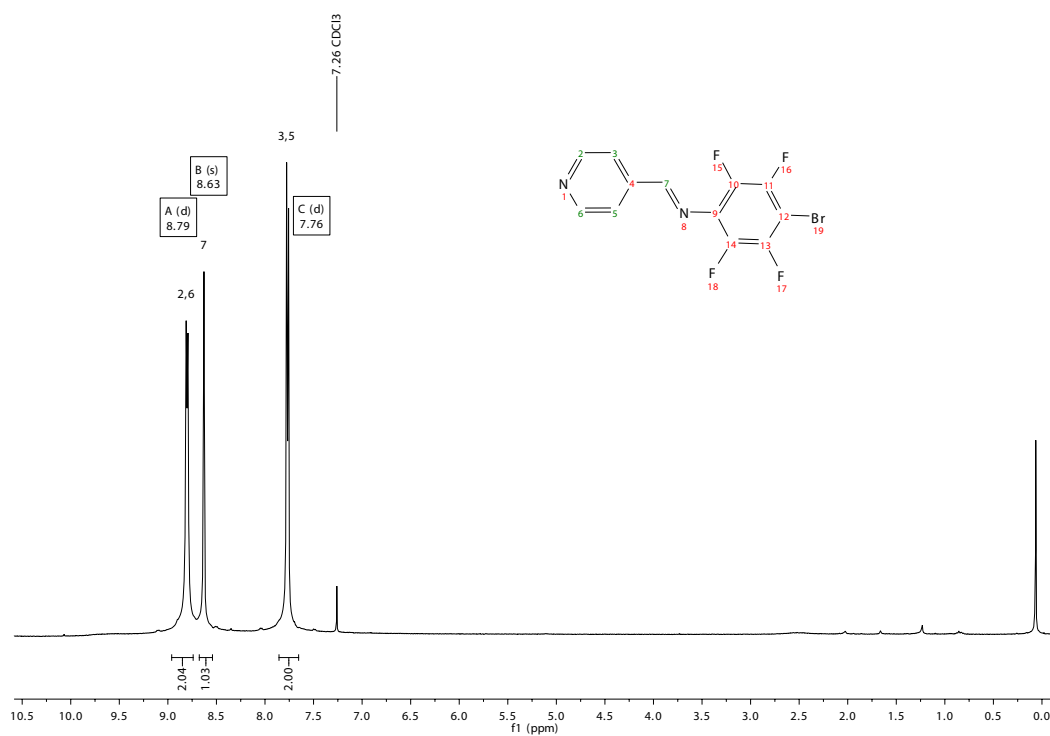


Figura B-1: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la 4FBr.

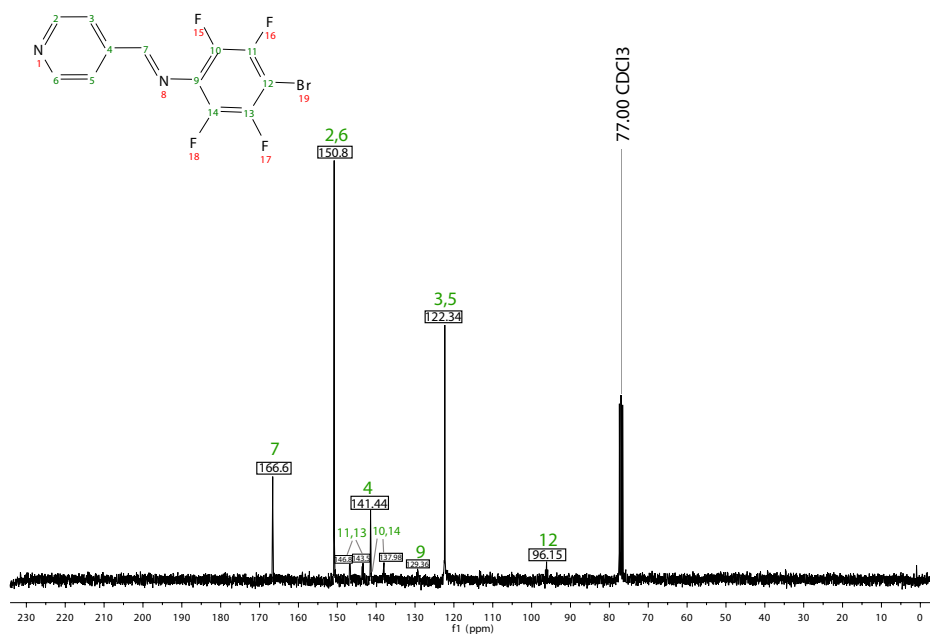


Figura B-2: Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la 4FBr.

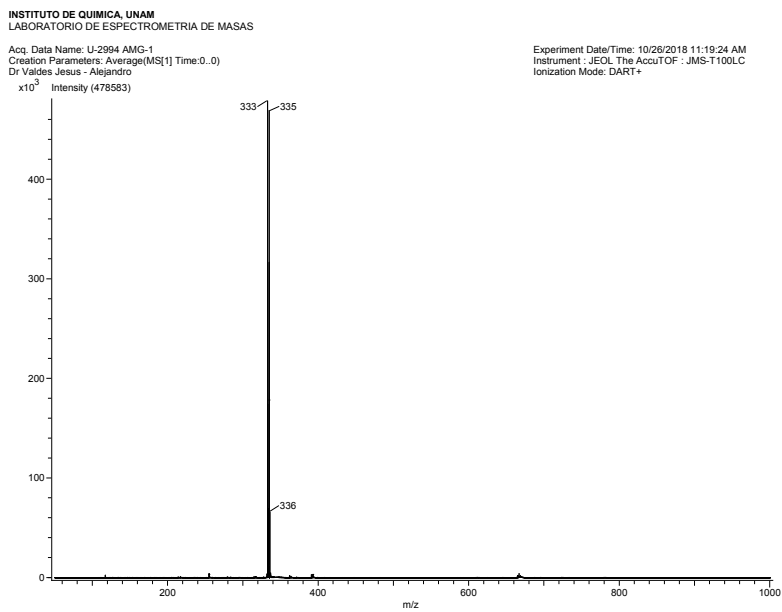


Figura B-3: Espectro de masas (baja resolución) de la 4FBr.

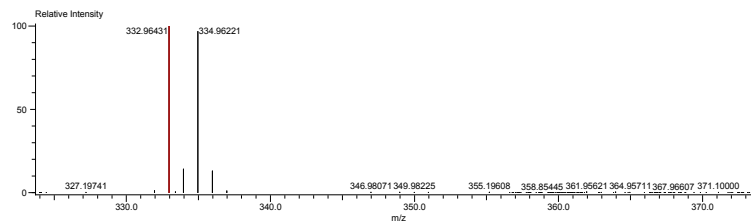
INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Data: U-2994 AMG-1  
Sample Name: Dr Valdes Jesus - Alejandro  
Description:  
Ionization Mode: ESI+  
History: Determine m/z [Peak Detect [Centroid, 30, Area], Correct Base [1.0%], Correct Base [5.0%], Average (MS[1] 1..1)]

Acquired: 10/26/2018 11:19:24 AM  
Operator: AccuTOF  
Mass Calibration data: Cal Peg 600  
Created: 10/26/2018 11:52:51 AM  
Created by:

Charge number: 1  
Tolerance: 1000.00 (mmu)  
Element: <sup>12</sup>C: 8 .. 12, <sup>1</sup>H: 4 .. 6, <sup>79</sup>Br: 0 .. 1, <sup>81</sup>Br: 0 .. 0, <sup>19</sup>F: 0 .. 4, <sup>14</sup>N: 0 .. 2

Unsaturation Number: 0.0 .. 15.0 (Fraction: 5)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
332.96431	1527222.50	332.96505	-0.74	-2.22	<sup>12</sup> C <sub>12</sub> <sup>1</sup> H <sub>6</sub> <sup>79</sup> Br <sub>1</sub> <sup>81</sup> Br <sub>1</sub> <sup>19</sup> F <sub>4</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub>	8.5

Figura B-4: Espectro de masas (alta resolución) de la 4FBr.

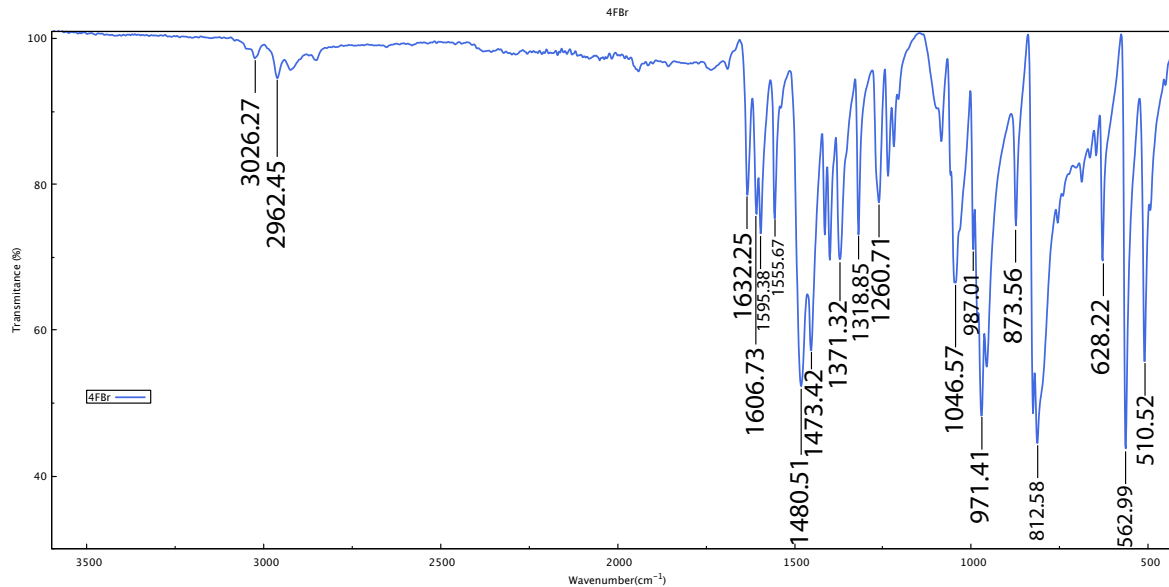


Figura B-5: Espectro de IR -ATR de la 4FBr.

# Apéndice C

## Espectros de *IR-ATR*: coformadores y compuestos sintetizados

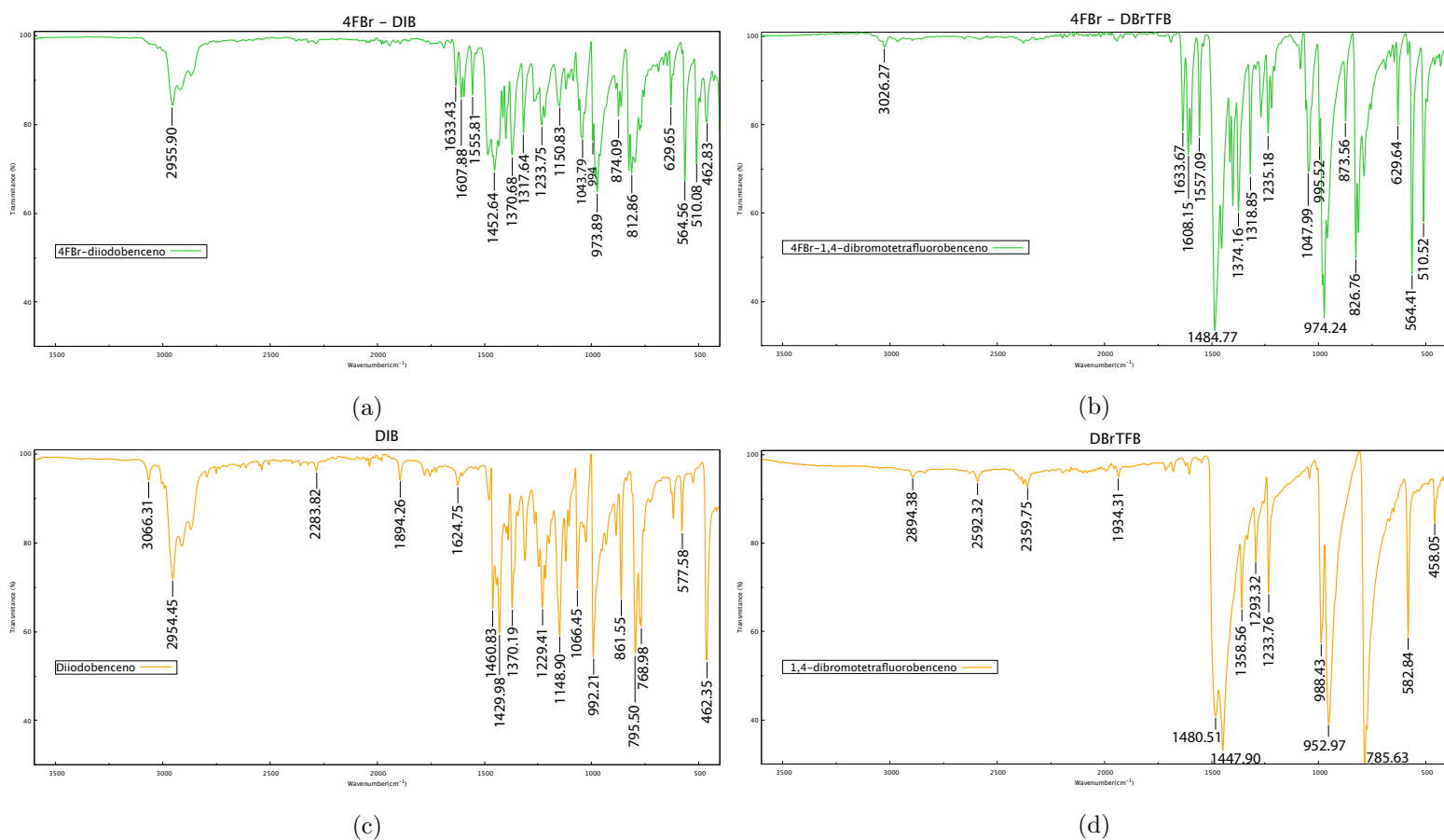
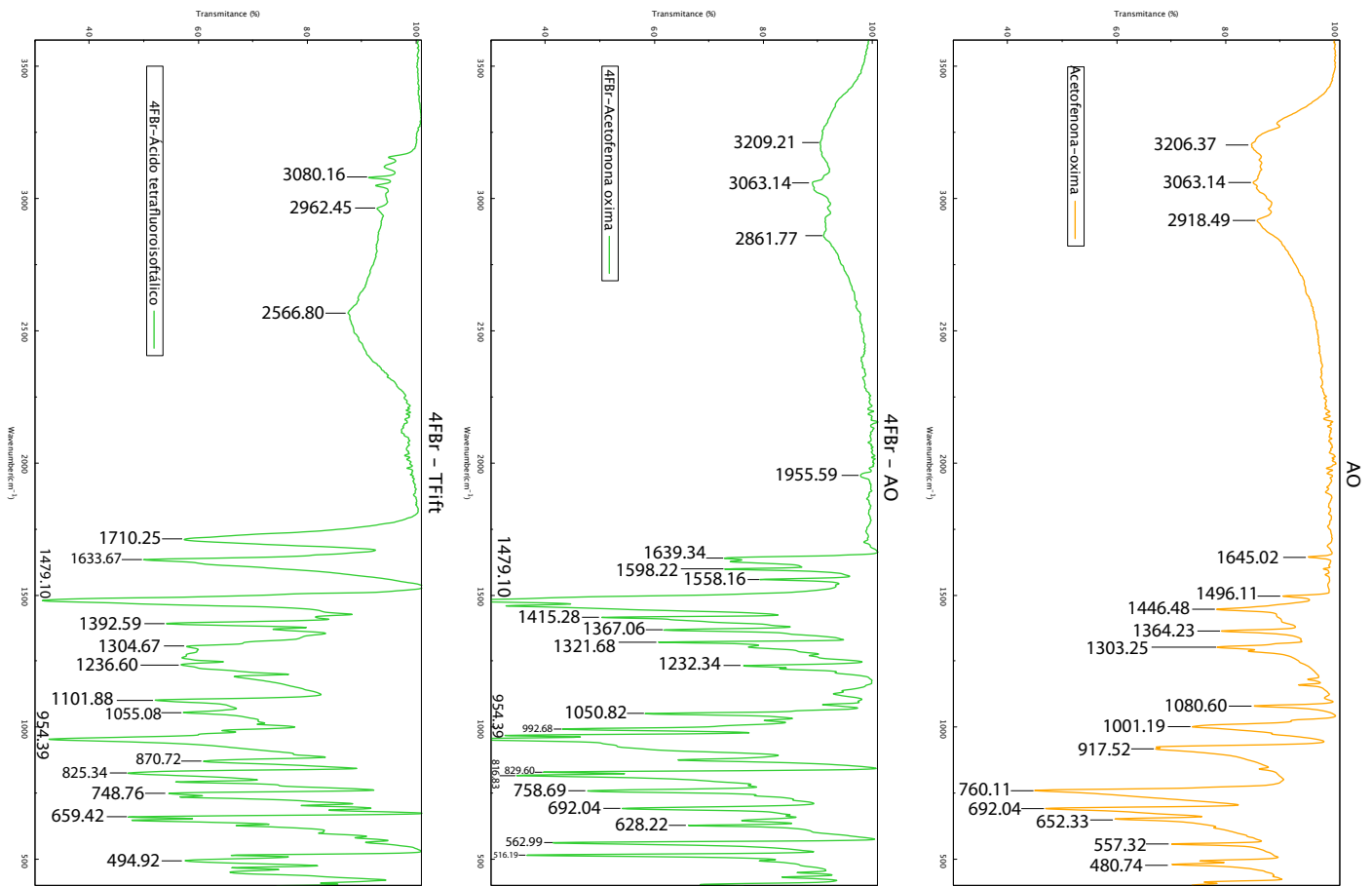


Figura C-1: Espectros ATR 4Br-DIB(a), 4Br-DBrTFB(b), DIB(c), y DBrTFB(d).

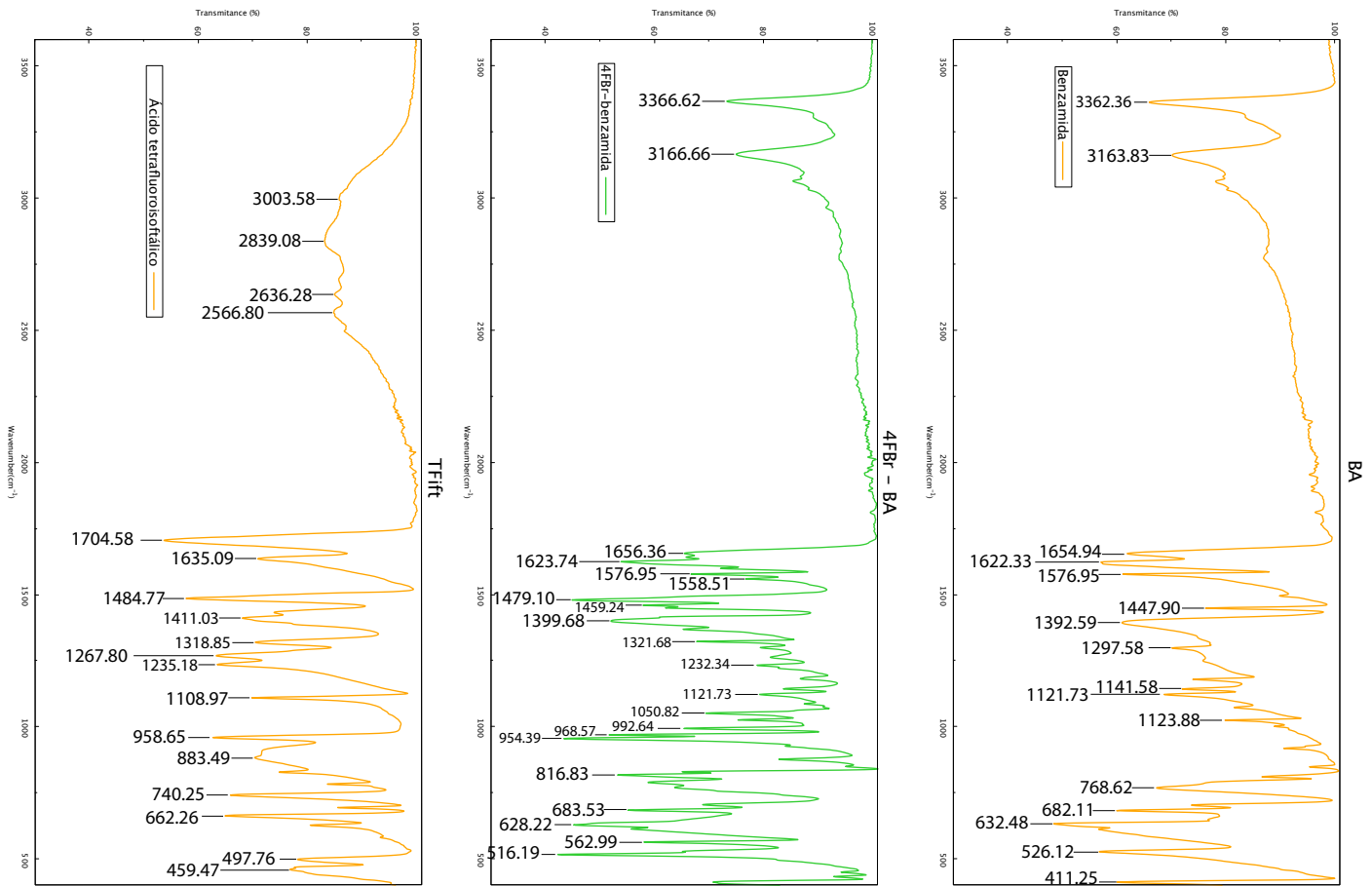




(a)

(b)

(c)

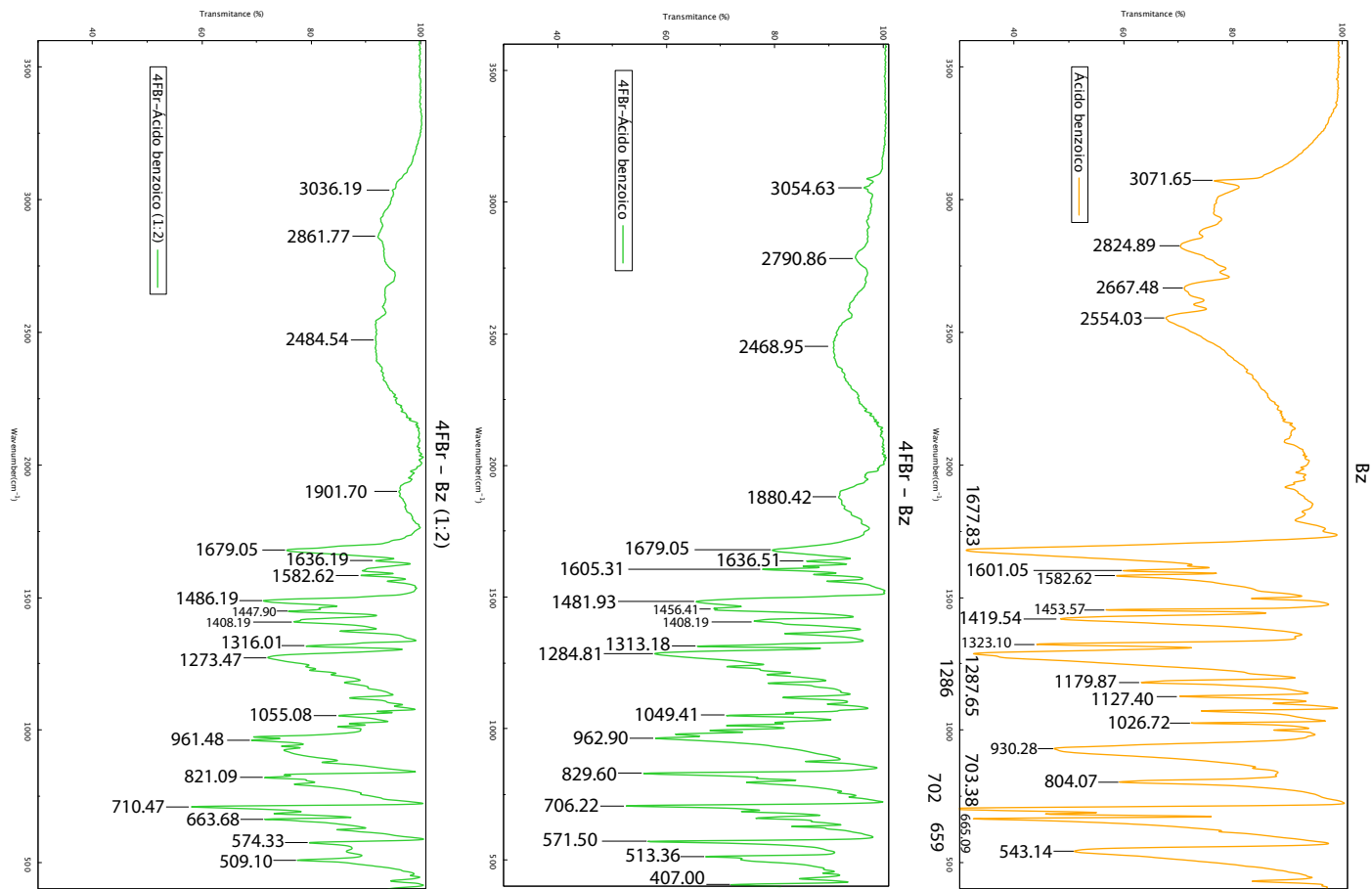


(d)

(e)

(f)

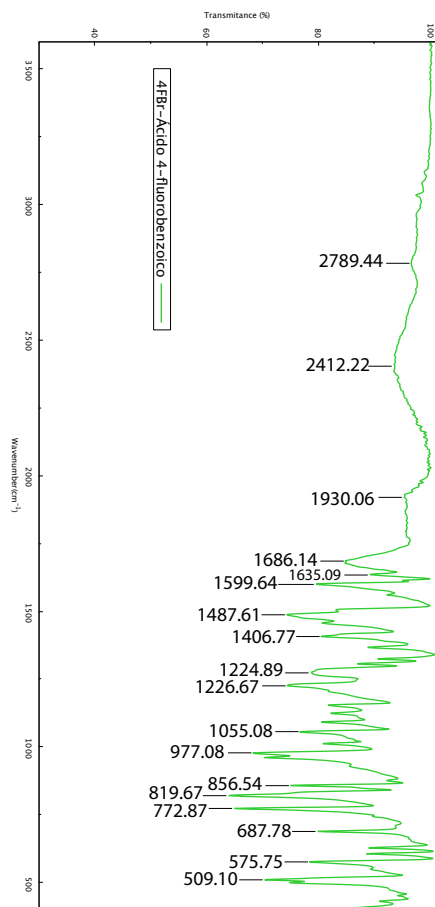
Figura C-2: Espectros ATR 4FBr-TFif(a), 4FBr-AO(b), AO(c), TFif(d), 4FBr-BA(e) y BA(f).



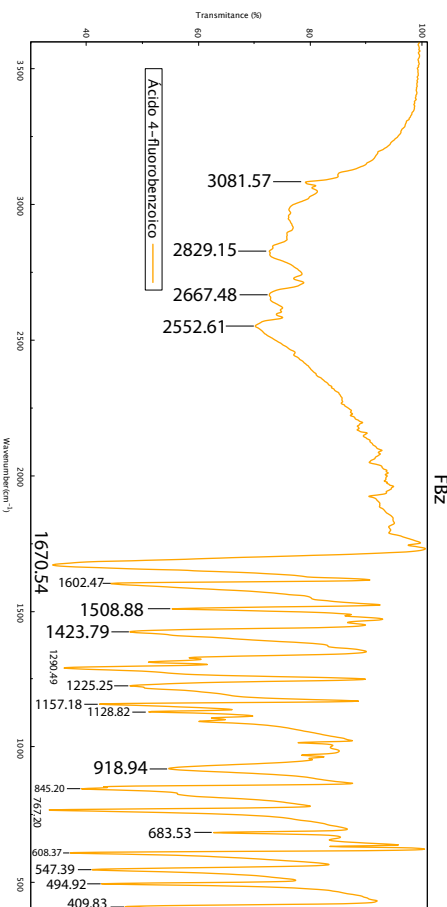
(a)

(b)

(c)

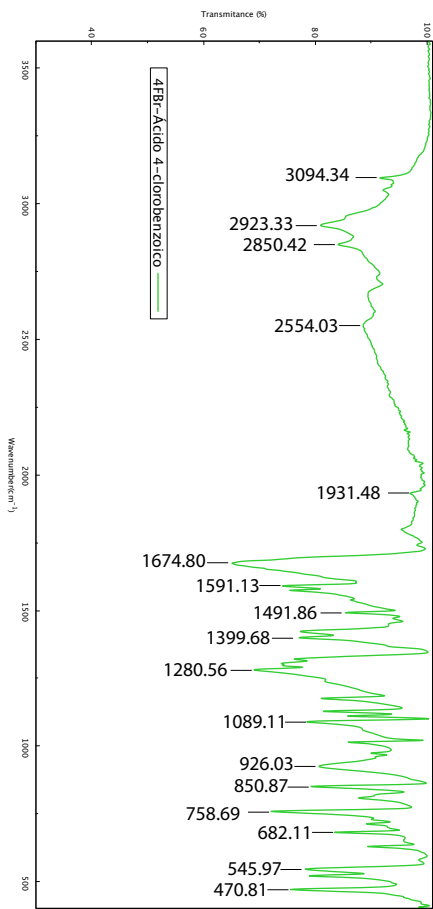


(d)

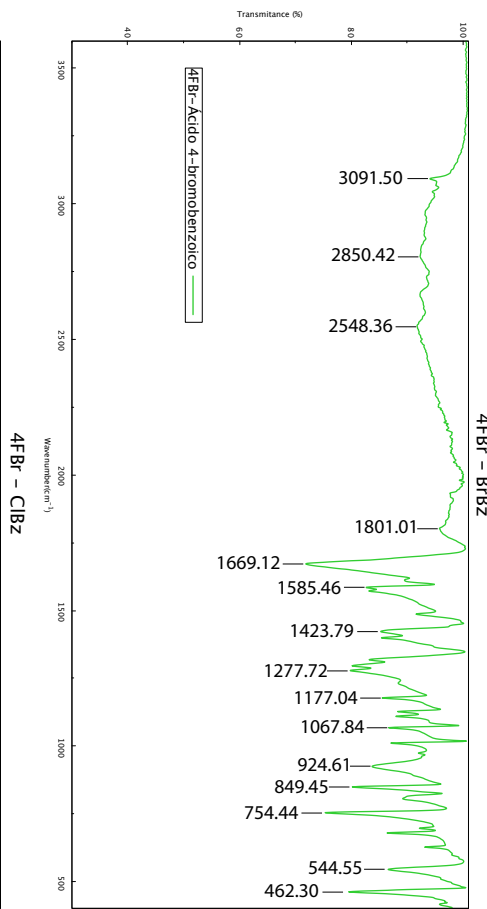


(e)

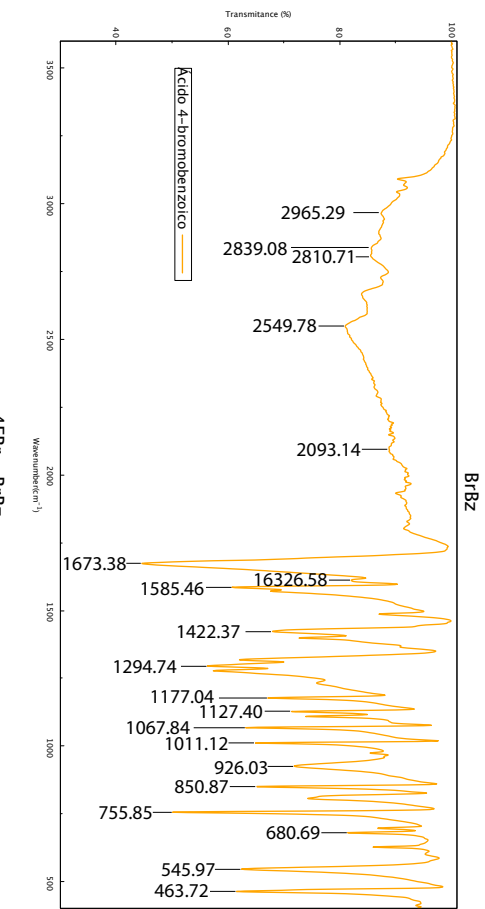
Figura C-3: Espectros ATR 4FBr-Bz(1:2) (a), 4FBr-Bz(b), Bz(c), 4FBr-FBz(d) y FBz(e).



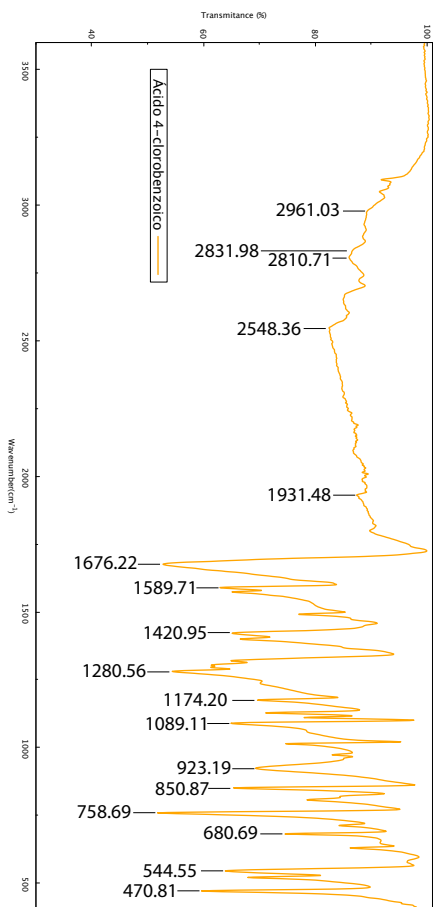
(a)



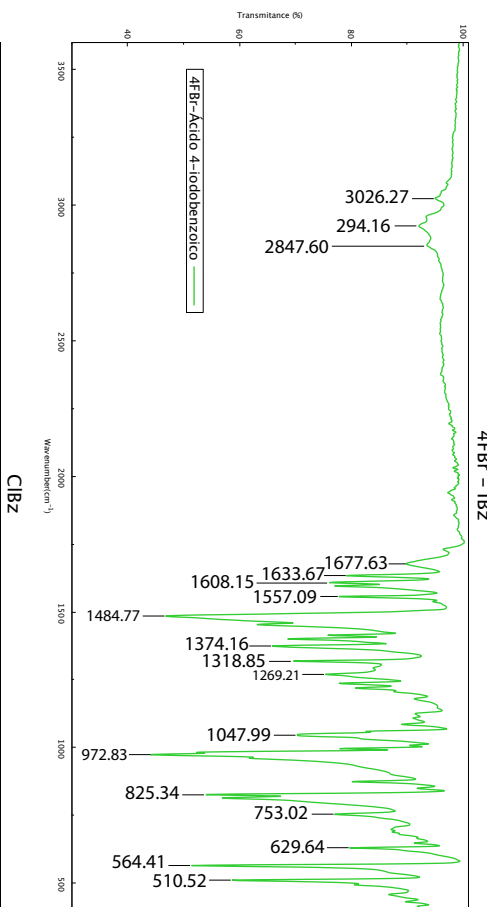
(b)



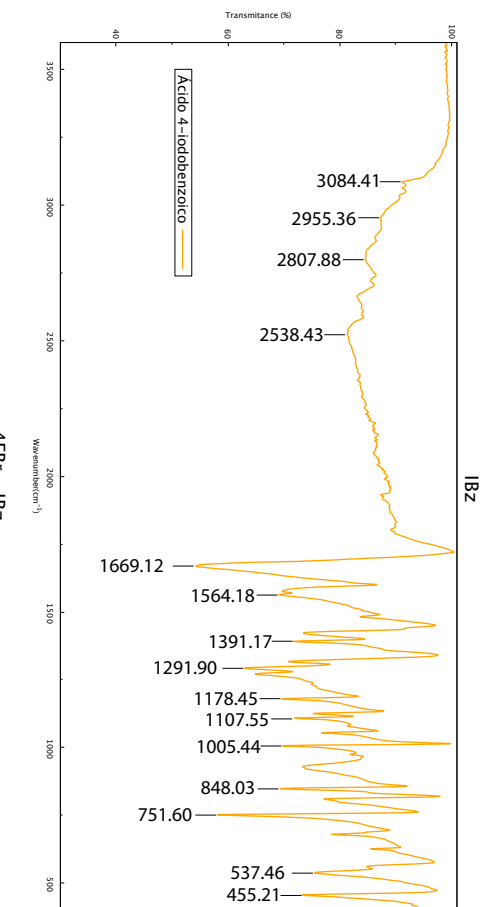
(c)



(d)

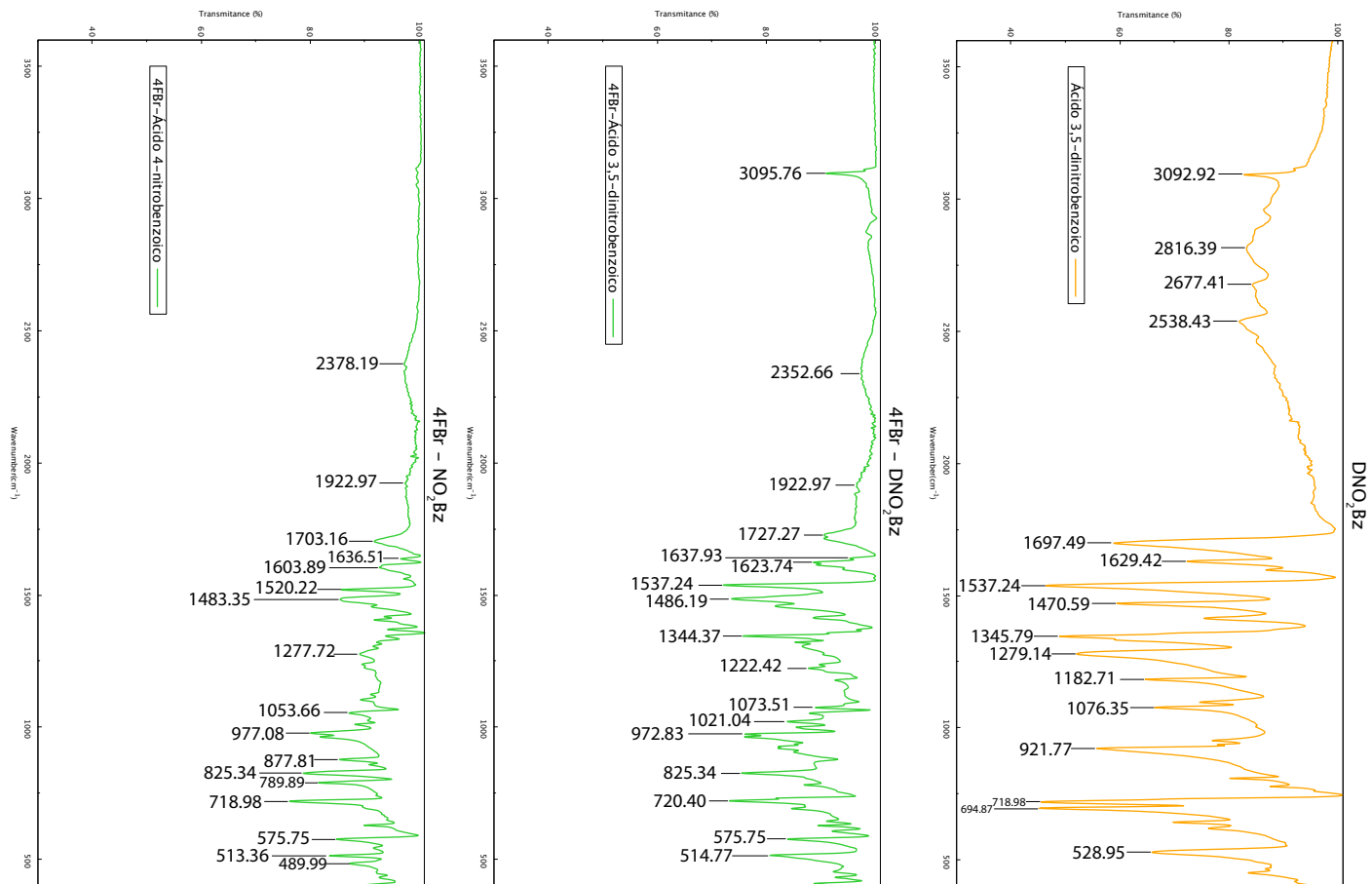


(e)



(f)

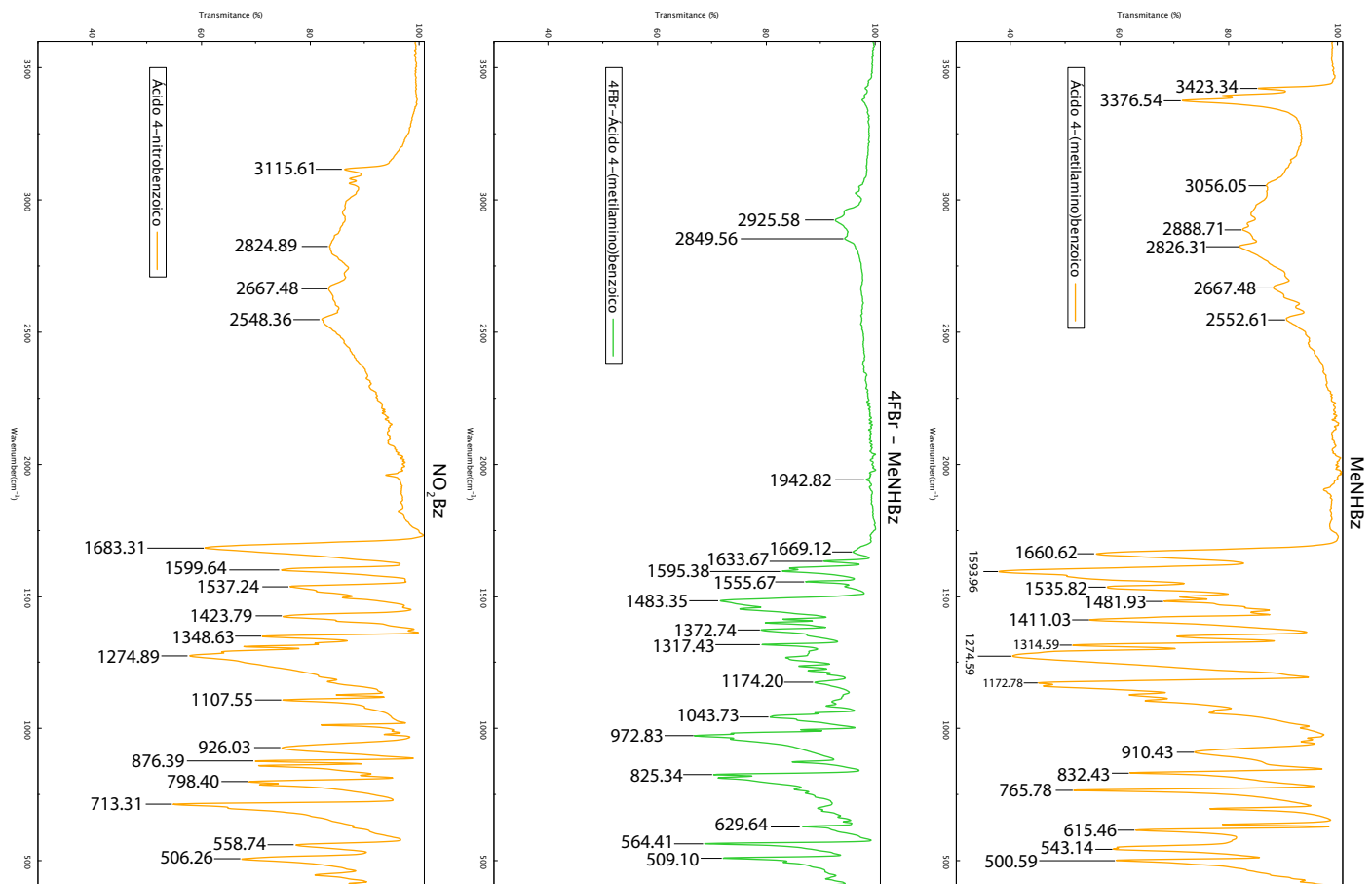
Figura C-4: Espectros ATR 4FBr-ClBz(a), 4FBr-BrBz(b), BrBz(c), ClBz(d), 4FBr-IBz(e) y IBz(f).



(a)

(b)

(c)

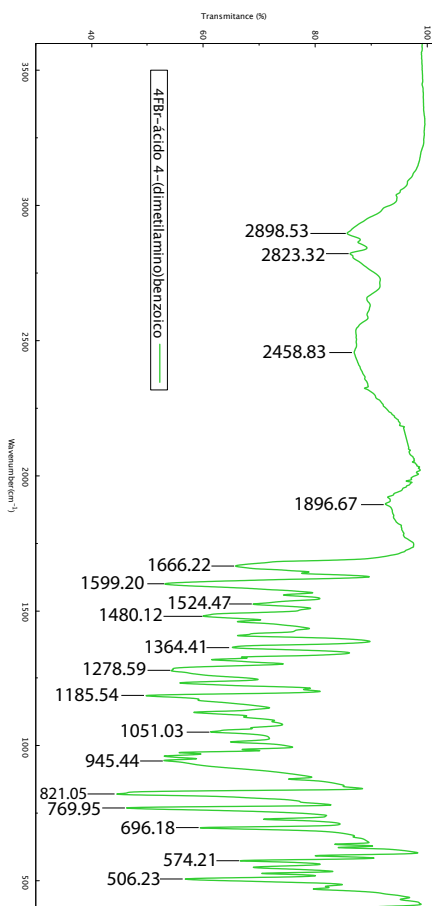


(d)

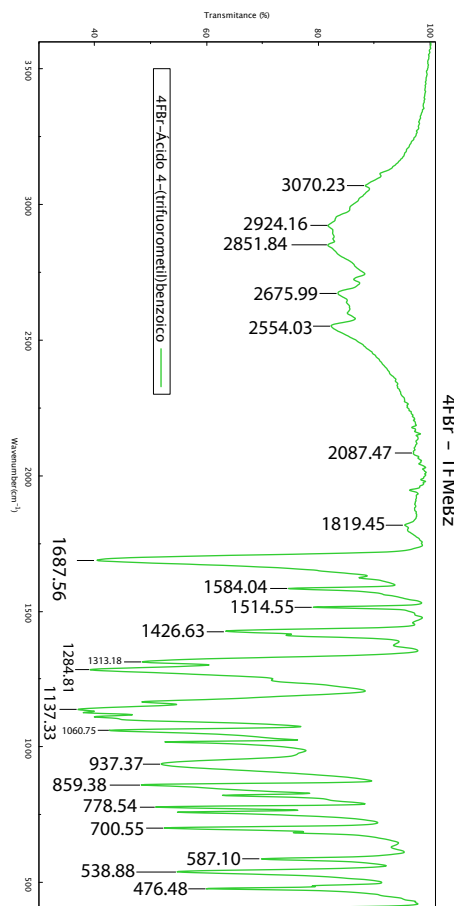
(e)

(f)

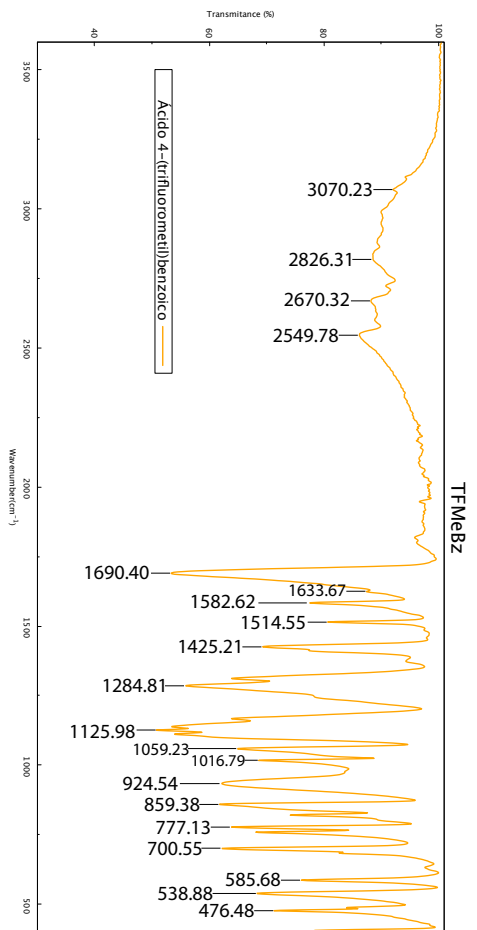
Figura C-5: Espectros ATR 4FBr-NO<sub>2</sub>Bz(a), 4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz(b), DNO<sub>2</sub>Bz(c), NO<sub>2</sub>Bz(d), 4FBr-MeNHBz(e), MeNHBz(f).



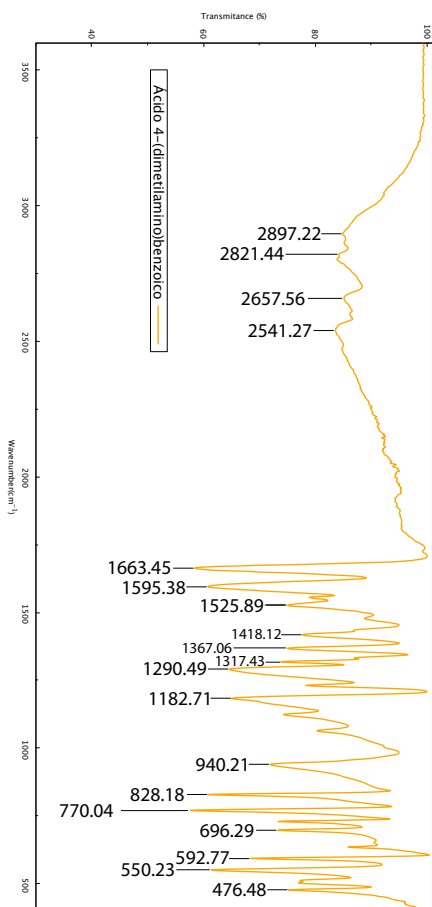
(a)



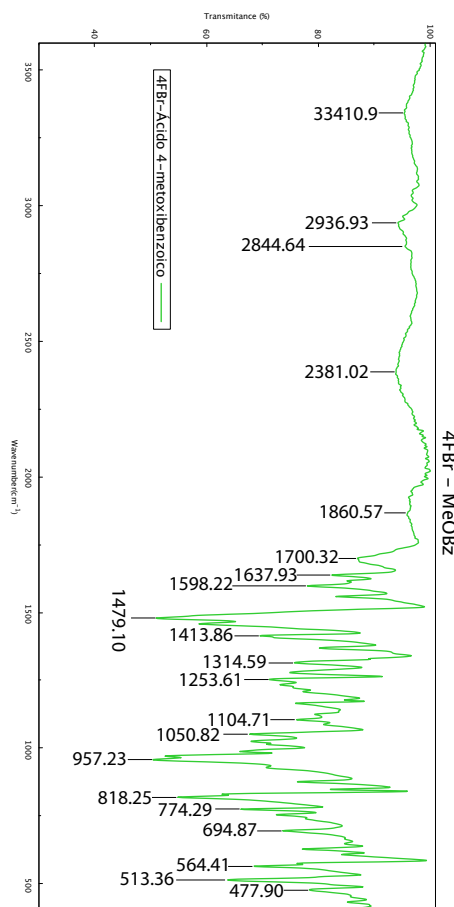
(b)



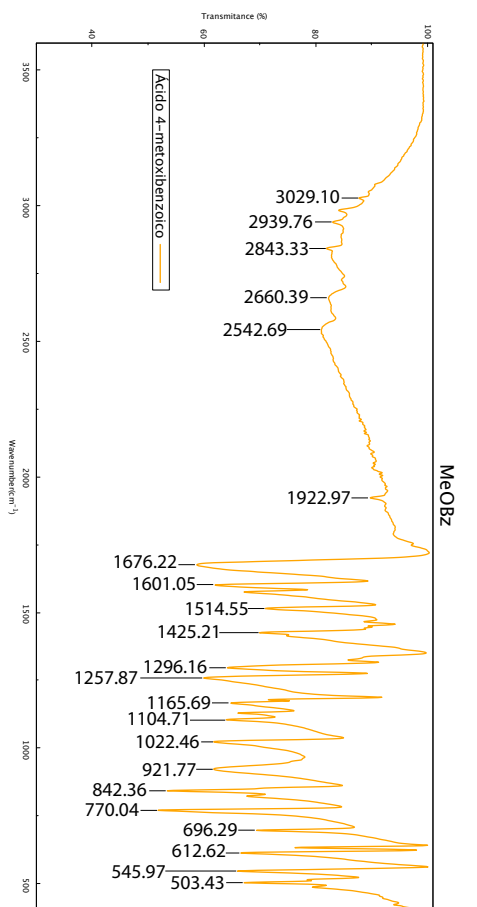
(c)



(d)

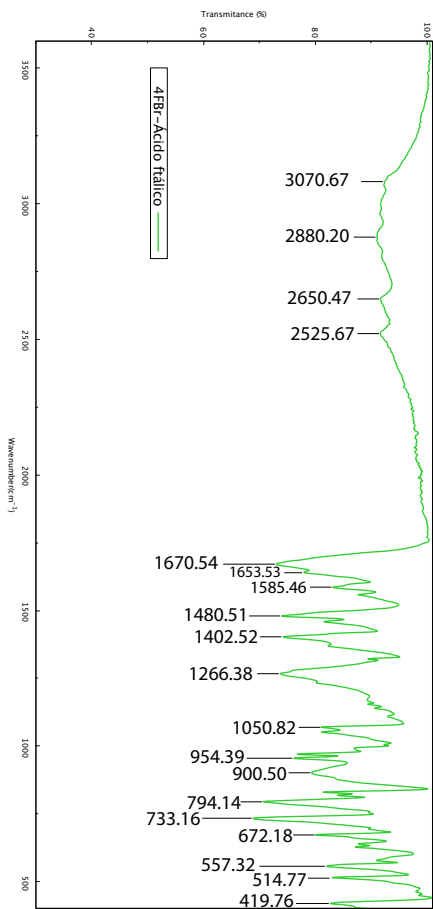


(e)

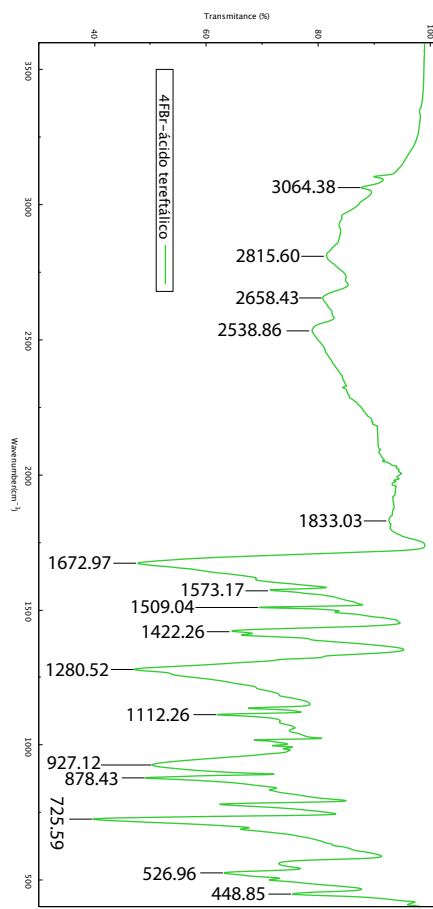


(f)

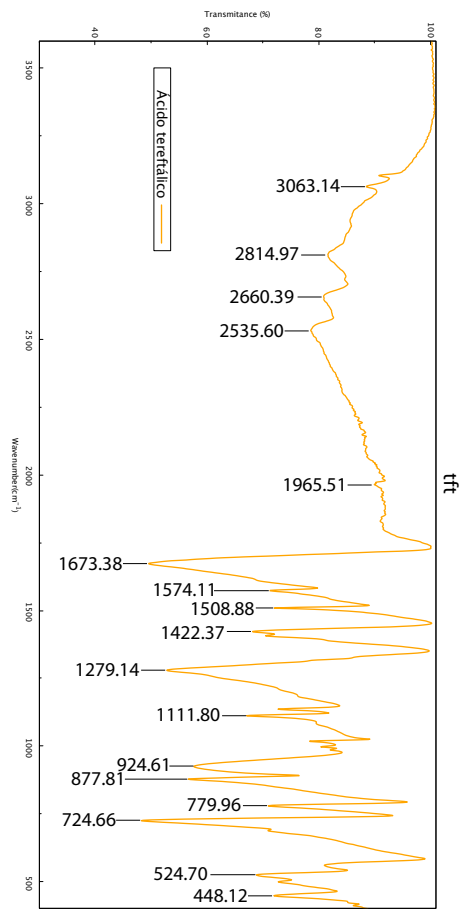
Figura C-6: Espectros ATR 4Br-DMeNBz(a), 4Br-TFMeBz(b), TFMeBz (c), DMeNBz(d), 4Br-MeOBz (e) y MeOBz(f).



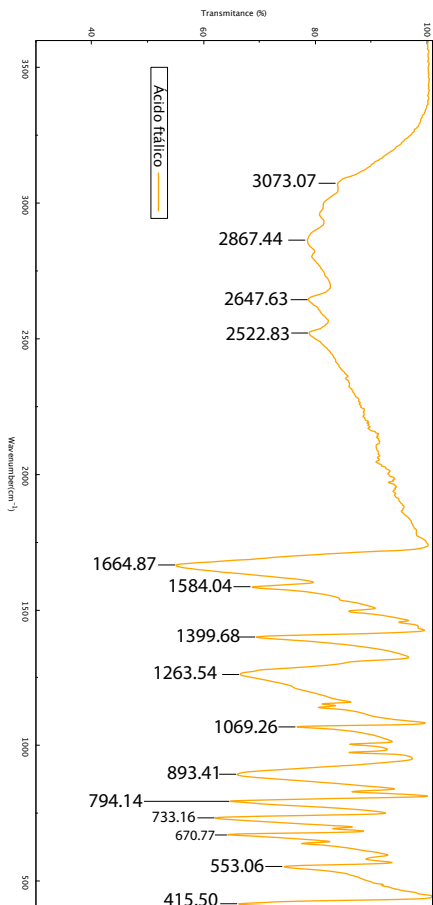
(a)



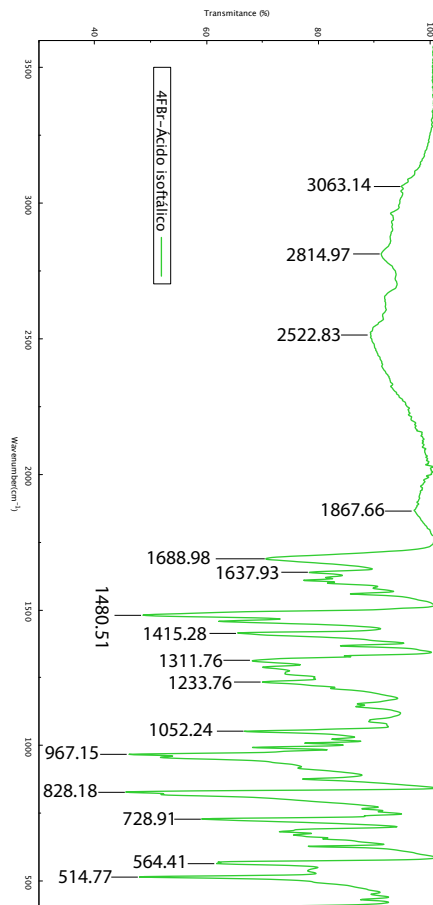
(b)



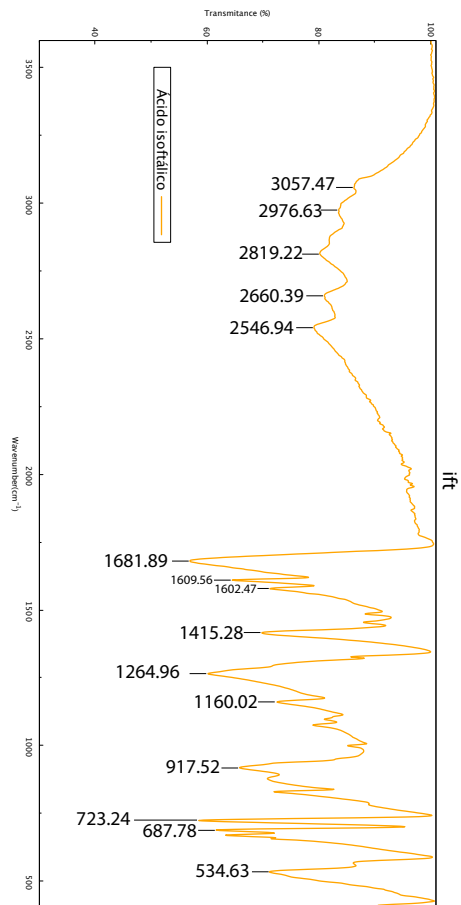
(c)



(d)



(e)



(f)

Figura C-7: Espectros ATR 4FBz-ft(a), 4FBz-tft(b), tft(c), ft(d), 4FBz-ift(e), ift (f).

# Apéndice D

## Superficies de Hirshfeld

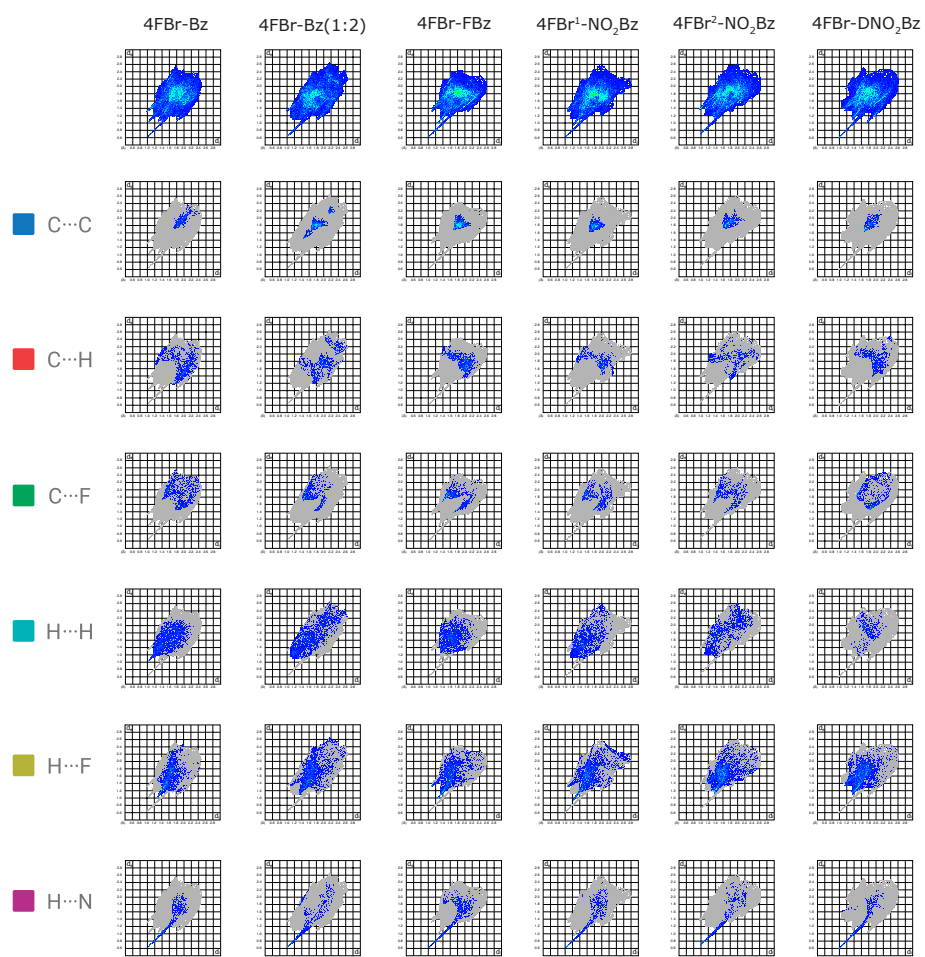
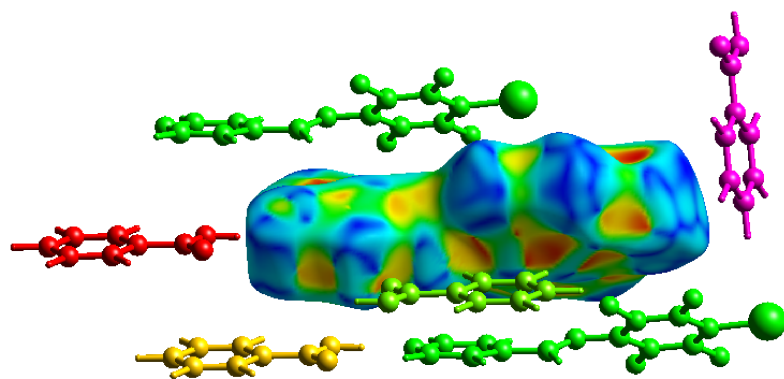


Figura D-1: Gráficos de *huella digital* de la molécula 4Br en los cocrystalos. Contactos interatómicos de mayor área relativa de la superficie de Hirshfeld.

Contacto	4FBr	4FBr-Bz	4FBr-Bz (1:2)	4FBr-FBz	4FBr <sup>1</sup> -NO <sub>2</sub> Bz	4FBr <sup>2</sup> -NO <sub>2</sub> Bz	4FBr-DNO <sub>2</sub> Bz
C...C	6.1	4.3	8.9	9.6	6.8	6.8	5.2
C...H	4.9	9.3	9	10	5.9	5.7	6.7
C...N	8.3	5.3	4.7	2.4	2.8	3.1	5.6
C...F	7.2	8.6	6.3	7.3	5.8	5.6	6.7
C...Br	7.8	5.7	0.7	0.7	3.9	4	3.1
C...O	0	0.9	1.5	1	5.4	5.6	3.3
H...H	12.2	18.9	19.2	15.3	13.2	10.3	4.2
H...N	0.6	4.6	4.3	6.6	4.7	4.1	3.7
H...F	29.7	16	20.8	18.8	21	26.1	26.3
H...O	0	6	5.5	5.2	6.4	7.8	11.1
Br...N	5.7	0	0	0	0.8	1.1	0
Br...H	3.5	3.3	9.5	4.2	4.9	4.7	8.9
Br...F	4.2	8.9	1	10.1	1.2	2.3	1.5
otros	9.3	8.2	8.6	8.8	17.2	12.8	13.7

Tabla D-1: Contribución porcentual de los contactos interatómicos en la superficie de Hirshfeld de la 4FBr en distintas redes cristalinas.





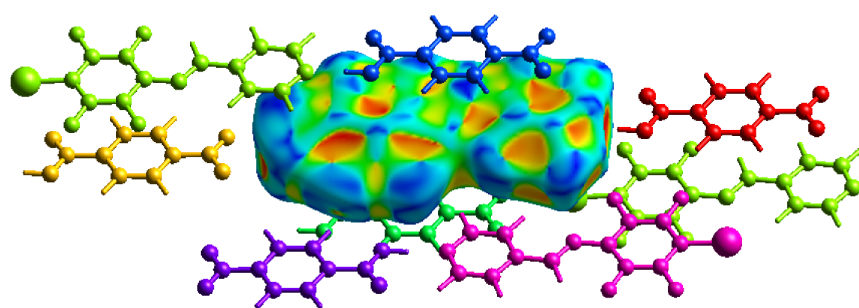
Contactos	$E_{elec}$	$E_{pol}$	$E_{dis}$	$E_{rep}$	$E_{total}$
H...N H...O	-95.9	-29.4	-12.5	86.4	-58
COOH...pyr	-2.0	-1.0	-16.8	5.1	-13.8
C=N...Ph <sup>a</sup> C=N...pyr Br...Ph	-5.5	-2.5	-52.7	21.7	-37.1
O...H C-H...Ph	-9.7	-5.4	-21.8	14.9	-20.9
Br...Ph	-5.0	-0.9	-12.4	9.7	-9.0

Operación de simetría:  $^a x, y, z$

Nivel de teoría: HF/3-21G

(a) 4FBr-Bz

4FBr<sup>1</sup>

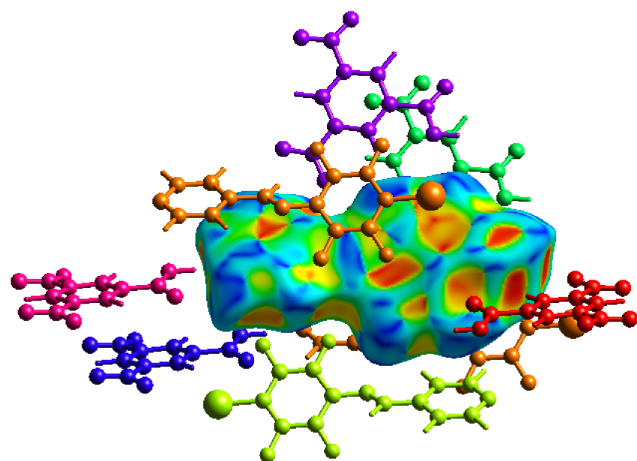


Contactos	$E_{elec}$	$E_{pol}$	$E_{dis}$	$E_{rep}$	$E_{total}$
H...N H...O	-107.2	-34.7	-12.9	99.2	-63.0
Br...NO <sub>2</sub>	-10.7	2.0	-6.0	12.3	-7.6
H...F C-H...Ph	-6.6	-1.0	-8.9	6.6	-10.1
H...F <sup>b</sup>	-0.9	-2.2	-18.2	9.0	-11.4
Ph...Ph	-5.0	-2.1	-53.0	25.0	-34.0
Br...pyr <sup>a</sup>	-4.7	-0.6	-16.2	9.8	-11.9
COOH...Ph C=N...Ph NO <sub>2</sub> ...pyr	-1.1	-2.6	-53.9	24.2	-31.8

Operación de simetría:  $^a x, y, z$   $^b -x, y, z$

Nivel de teoría: HF/3-21G

(b) 4FBr-NO<sub>2</sub>Bz



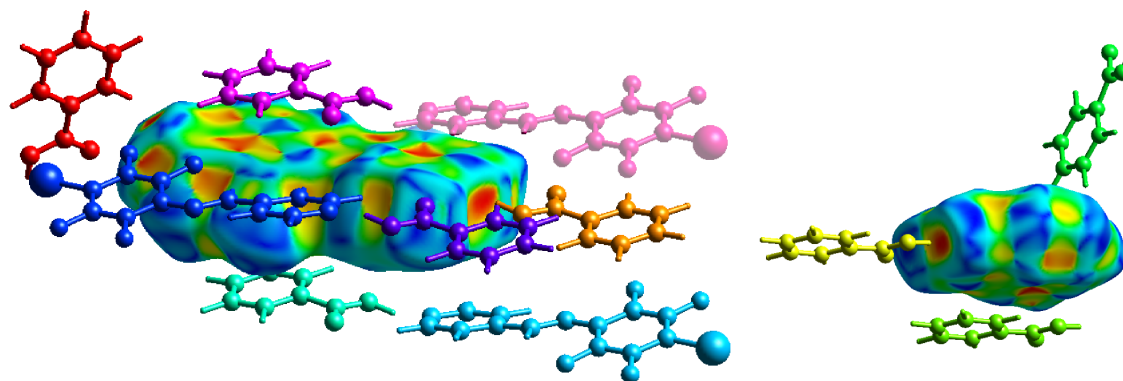
Contactos	$E_{elec}$	$E_{pol}$	$E_{dis}$	$E_{rep}$	$E_{total}$
H...N H...O	-116.9	-39.6	-13.1	110.2	-67.3
Br...O H...Br	-9.9	-0.9	-13.8	12.1	-13.3
H...F NO <sub>2</sub> ...Ph	-6.9	-2.5	-16.3	5.3	-19.0
H...O <sub>2</sub> N	-17.2	-3.8	-29.5	15.7	-33.8
H...F <sup>b</sup>	-3.8	-2.0	-26.0	10.3	-20.2
pyr...NO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	-2.4	-1.5	-11.0	2.2	-11.6
Br...Ph <sup>a</sup> C=N...Ph C=N...pyr	-7.0	-2.8	-65.0	32.8	-40.9

Operación de simetría:  $^a x, y, z$   $^b -x, y, z$

Nivel de teoría: HF/3-21G

(c) 4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz

Figura D-2: Energía (en  $kJmol^{-1}$ ) de interacciones seleccionadas en los cocristales.

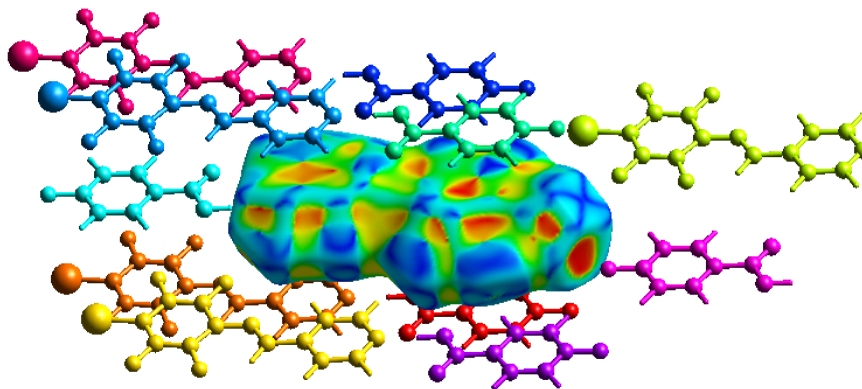


Contactos	$E_{elec}$	$E_{pol}$	$E_{dis}$	$E_{rep}$	$E_{total}$
H $\cdots$ N H $\cdots$ O	89.1	-27.8	-12.1	80.8	-54.3
Br $\cdots$ O	-10.3	-1.5	-9.0	9.5	-11.9
H $\cdots$ F $\cdots$ C-H $\cdots$ Ph	-7.4	2.9	33.6	13.9	-28.5
O $\cdots$ pyr	7.5	-2.8	-4.4	6.3	-8.3
Ph $\cdots$ Ph	-10.6	-3.5	-51.3	25.8	-38.4
Ph $\cdots$ Ph	-6.9	-2.2	-38.1	17.1	-29.0
pyr $\cdots$ pyr $^b$	-15.5	2.3	-41.7	66.3	-1.0
pyr $\cdots$ pyr	-0.3	-0.4	-8.3	0.3	-7.8

H $\cdots$ O C $\cdots$ O	-126.8	-40.2	-12.3	114.6	-73.5
C-H $\cdots$ Ph	-2.5	-0.8	-11.1	6.8	-7.6
COOH $\cdots$ Ph $^b$	-0.4	-2.1	-28.4	10.7	-18.7

Operación de simetría:  $^b x, y, z \rightarrow x, y, z$  Densidad electrónica: HF/3-21G

(a) 4FBr-Bz(1:2)



Contactos	$E_{elec}$	$E_{pol}$	$E_{dis}$	$E_{rep}$	$E_{total}$
H $\cdots$ N H $\cdots$ O	-100.2	-31.5	-12.1	92.7	-58.3
Br $\cdots$ F	-0.4	-0.4	-5.0	2.4	-3.2
Br $\cdots$ F $^o$	-1.6	-0.3	-7.7	2.9	-6.4
H $\cdots$ F $^o$	-2.3	-1.4	-12.7	5.5	-10.3
H $\cdots$ F	-3.9	-0.7	-8.0	4.6	-7.8
pyr $\cdots$ pyr $^o$	0.9	-0.6	-3.8	0.6	-2.4
H $\cdots$ F H $\cdots$ O	-11.0	-2.8	-15.3	8.0	-20.3

pyr $\cdots$ pyr $^o$	-0.6	-0.9	-24.5	9.4	-15.6
Ph $\cdots$ Ph	-4.8	-1.4	-39.6	16.1	-28.4
pyr $\cdots$ pyr $^o$	-6.9	-1.4	-26.9	13.4	-21.3
Ph $\cdots$ Ph	-1.8	-1.6	-42.1	16.8	-27.1

Operación de simetría:  $^o x, y, z$

Nivel de teoría: HF/3-21G

(b) 4FBr-FBz

Figura D-3: Energía (en  $kJmol^{-1}$ ) de interacciones seleccionadas en los cocristales.

# Apéndice E

## Potenciales electrostáticos moleculares

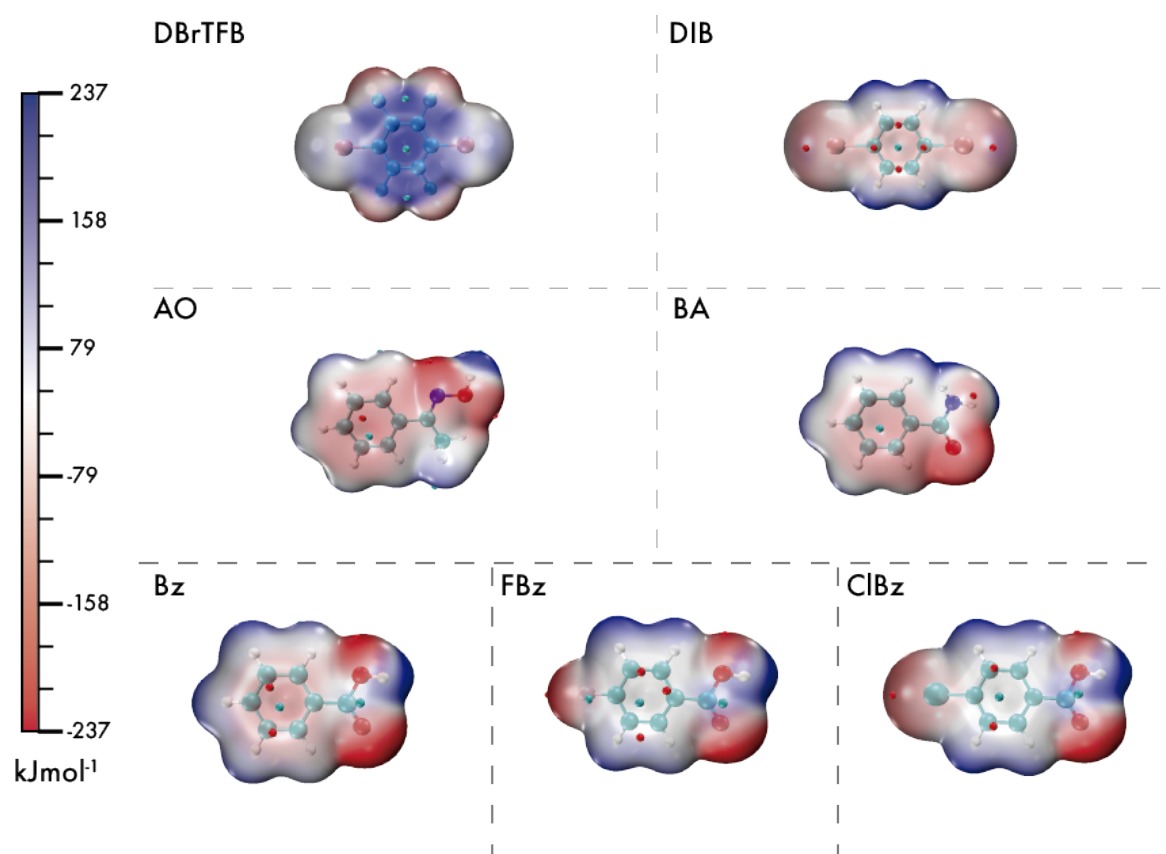


Figura E-1: Potencial electrostático calculado con una isosuperficie molecular de  $0.001 \text{ au}$ .

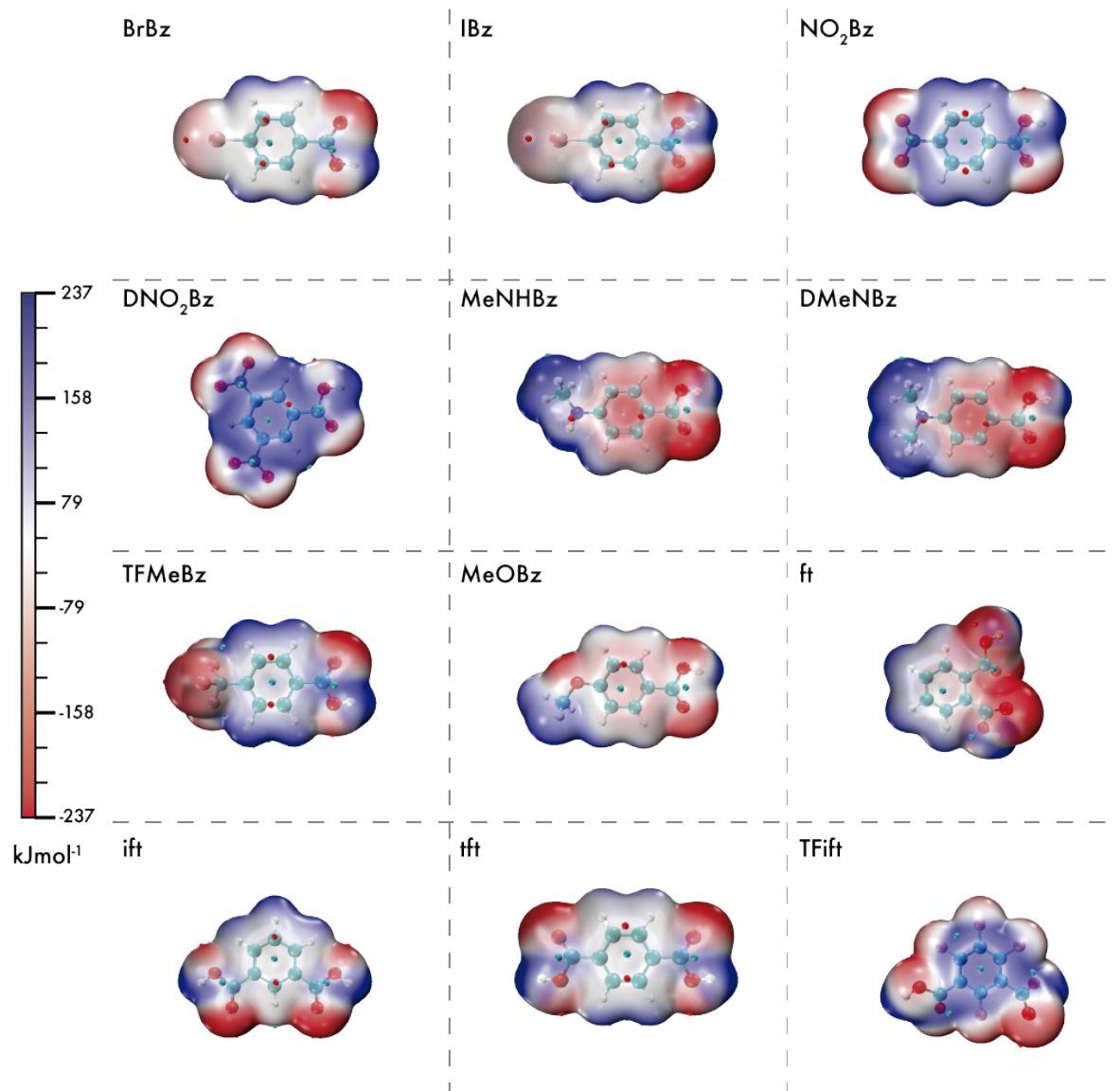


Figura E-2: Potencial electrostático calculado con una isosuperficie molecular de  $0.001 \text{ au}$  .

# Apéndice F

## Datos cristalográficos

Compuesto	<b>4FBr-Bz</b>	<b>4FBr-Bz(1:2)</b>	<b>4FBr-FBz</b>	<b>4FBr-NO<sub>2</sub>Bz</b>	<b>4FBr-DNO<sub>2</sub>Bz</b>
Fórmula	$C_{11}H_{11}BrF_4N_2O_2$	$C_{26}H_{17}BrF_4N_2O_4$	$C_{19}H_{10}BrF_5N_2O_2$	$C_{19}H_{10}BrF_4N_3O_4$	$C_{19}H_9BrF_4N_4O_6$
Masa molar	455.21	577.32	473.20	500.21	545.21
T/K	150	200	200	149	150
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P2_1/c$
$a/\text{Å}$	18.6103 (6)	6.1408 (2)	6.1012 (4)	7.4376 (3)	4.5004 (2)
$b/\text{Å}$	5.2028 (2)	7.2202 (2)	7.4171 (5)	11.1460 (4)	20.0272 (9)
$c/\text{Å}$	19.0484 (7)	26.8202 (9)	19.8474 (13)	22.3259 (9)	21.6224 (11)
$\alpha/^\circ$	90	95.032 (1)	81.951 (2)	83.7641 (11)	90
$\beta/^\circ$	110.8471(1)	90.435 (1)	86.344 (2)	89.8609 (12)	94.8024(14)
$\gamma/^\circ$	90	94.916 (1)	86.525 (2)	89.3158 (11)	90
$V/\text{Å}^3$	1723.63 (11)	1180.07 (6)	886.29 (10)	1839.72 (12)	1941.99 (16)
$Z$	4	2	2	4	4
$\rho_{\text{calcd}}/\text{gcm}^{-3}$	1.754	1.625	1.773	1.806	1.865
$\mu/\text{mm}^{-1}$	2.445	1.81	2.39	2.31	2.21
No. de reflexiones	3161	4336	3236	6720	3565
No. de parámetros	256	433	265	682	310
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.028	0.065	0.059	0.028	0.032
$wR(F^2)$	0.068	0.132	0.096	0.070	0.069
S	1.09	1.10	1.12	1.10	1.06

Tabla F-1: Datos cristalográficos de los compuestos sintetizados.