

DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL Y ESTUDIO SUPRAMOLECULAR MEDIANTE
TÉCNICAS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE BENZOÍNAS BIS(4-METOXILO Y
3,4,5-TRIMETOXILO) SUSTITUÍDAS

Brayan Andrés Ardila Díaz

Trabajo de grado para optar por el título de Químico

Director

Dr. José Antonio Henao Martínez PhD.

Codirector

Dr. Juan Manuel Urbina Gonzalez Rer. Nat.

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2022

Dedicatoria

A mis padres, a mi abuelo Carlos y a mi tío Juanca, por su motivación y por su presencia en cada punto del camino recorrido para alcanzar los objetivos de convertirme en profesional y de mejorar como persona.

A Juliana Villabona, por su gran apoyo e inmenso amor.

Agradecimientos

Mis agradecimientos van dirigidos a la Universidad Industrial de Santander y a la Escuela de Química por acogerme en sus instalaciones y por brindarme las herramientas necesarias para crecer como profesional en el área de la química.

Al Laboratorio de Difracción de Rayos X y al Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular por permitirme llevar a cabo este proyecto de investigación y finalizarlo satisfactoriamente.

A los profesores José Antonio Henao Martínez, Juan Manuel Urbina González y Robert Antonio Toro Hernandez, por su apoyo y su valiosa guía durante todo el desarrollo del proyecto de investigación.

Tabla de contenido

Introducción	16
1 Planteamiento del problema	18
2 Justificación	18
3 Hipótesis	19
4 Objetivos	20
4.1 Objetivo general	20
4.2 Objetivos específicos	20
5 Marco teórico	21
5.1 La benzoína y sus alquinoxiderivados	21
5.2 Líquidos iónicos: <i>tetrafluoroborato de alquilmetilimidazolio</i>	22
5.3 Técnicas analíticas	23
5.3.1 Difracción de Rayos X	23
5.3.2 Difracción de Rayos X de monocristal	24
5.3.3 Difracción de Rayos X de polvo	25
5.3.4 Termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido	27
5.4 Estado cristalino	28
5.4.1 Definición de un cristal	28
5.4.2 La celda unidad	28

	5
5.4.3	Empaquetamiento cristalino 30
5.5	Química supramolecular 31
5.5.1	Importancia de las interacciones inter-intra-moleculares 32
5.5.2	Superficies de Hirshfeld 34
5.5.3	Redes de energía 37
5.5.4	Resolución espontánea de enantiómeros por cristalización 38
6	Metodología 39
6.1	Obtención de compuestos 39
6.2	Termoanálisis (TGA-DSC) 39
6.3	Caracterización cristalográfica 40
6.4	Análisis supramolecular 41
7	Resultados y análisis 41
7.1	Análisis térmico 41
7.2	Caracterización cristalográfica y comparación de fases cristalinas 42
7.3	Empaquetamiento cristalino e interacciones electrostáticas 46
7.4	Análisis de superficies de Hirshfeld y de densidad electrónica molecular 55
7.4.1	Superficies de Hirshfeld de la (R)-2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona (1) 55
7.4.2	Huella dactilar y potenciales electrostáticos de (R)-(1) según el tipo de interacción .. 59
7.4.3	Superficies de Hirshfeld de la (RS)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona (2) 61
7.4.4	Huella dactilar y potenciales electrostáticos de (RS)-(2) según el tipo de interacción . 63
7.5	Redes de energía 65
8	Conclusiones 69

	6
9 Recomendaciones	71
10 Divulgación	71
Referencias Bibliográficas	72

Lista de Tablas

Tabla	1. Los siete sistemas cristalinos y su relación con los parámetros de celda.	30
Tabla	2. Datos cristalográficos registrados tras el indexado del patrón de polvo obtenido para (1).	45
Tabla	3. Datos cristalográficos registrados tras el indexado del patrón de polvo obtenido para (2).	46
Tabla	4. Enlaces de hidrógeno intra-inter-moleculares responsables del empaquetamiento cristalino de (R)-(1) y sus respectivas longitudes (H-A). Adicionalmente se presentan las distancias de enlace entre D-H, D-A y el ángulo calculado entre el enlace covalente D-H y la interacción H-A, donde D representa el átomo donador de hidrógeno, A representa el átomo aceptor y H el átomo de hidrógeno que forma la interacción.	47
Tabla	5. Enlaces de hidrógeno intra-inter-moleculares responsables del empaquetamiento cristalino de (RS)-(2) y sus respectivas longitudes (H-A). Adicionalmente se presentan las distancias de enlace entre D-H, D-A y el ángulo calculado entre el enlace covalente D-H y la interacción H-A, donde D representa el átomo donador de hidrógeno, A representa el átomo aceptor y H el átomo de hidrógeno que forma la interacción.	51
Tabla	6. Valores de energías de estabilización para (R)-(1) y (RS)-(2) en kJ/mol. R representa la distancia de los centroides de los pares moleculares (N) con respecto a la molécula central.	66

Lista de figuras

Figura	1. 2-Hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona (1) y 2-Hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona (2), ejemplos representativos de alquiloxibenzoínas sustituidas.	21
Figura	2. Estructura molecular del catión 1-alkil-3-metilimidazolio [izquierda] y del anión tetrafluoroborato [derecha] comúnmente empleados como líquido iónico. .	22
Figura	3. Ajuste experimental usado por Walter Friedrich, Paul Knipping y Max von Laue en 1912 para medir intensidades de difracción de rayos X por un monocristal. . .	25
Figura	4. Difracción de rayos X producida por muestras policristalinas.	26
Figura	5. Representación esquemática de la celda unidad en las tres dimensiones espaciales.	29
Figura	6. Representación del empaquetamiento compacto de esferas en dos y tres dimensiones.	30
Figura	7. Enlaces de hidrógeno de tipo D–H··· π	33
Figura	8. Comparación entre las interacciones favorables lado-cara (izquierda) y cara-cara (derecha) para el caso del benceno.	34
Figura	9. Superficie del benceno (izquierda) y su agrupación molecular en el cristal (derecha).	35
Figura	10. Mapa de densidad electrónica del benceno rodeado por sus doce moléculas vecinas más cercanas.	35
Figura	11. Superficie de Hirshfeld del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico y sus interacciones más fuertes.	36
Figura	12. Redes de energía de potencial electrostático (a), de dispersión (b) y energía de interacción total (c) para el 4-fluorobenzonitrilo.	37

- Figura 13. Diagramas termogravimétricos y de calorimetría diferencial de barrido para las metoxibenzoínas (1) y (2). 43
- Figura 14. Comparación entre el patrón de difracción de polvo experimental (verde) y el patrón de difracción de mono-cristal calculado (negro) para las metoxibenzoínas (1) y (2). 44
- Figura 15. Unidad asimétrica de la 2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona (1) derivada del análisis por difracción de rayos X de mono-cristal. La representación se muestra para el enantiómero (R)-. 47
- Figura 16. Subunidad estructural de (R)-(1) con forma de cadena helicoidal a lo largo del eje “a” y gobernada principalmente por interacción de tipo enlace de hidrógeno (CJ-HA···O1). Nótese la repulsión existente entre las nubes electrónicas π denominadas como Cg2 (abajo) y la existencia de un eje de tornillo paralelo al eje “a” entre la cadena superior e inferior. 49
- Figura 17. Subunidad estructural de (R)-(1) con forma de cadena en zig-zag a lo largo del eje “c” en donde se observan los enlaces de hidrógeno de tipo homo-nuclear (O1-H1···O2), hetero-nuclear (C9-H9···O1), H- π (HC···Cg1) y π - π (Cg1-Cg1). 50
- Figura 18. Unidad asimétrica de la 2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona (2) derivada del análisis por difracción de rayos X de mono-cristal. La representación se muestra para el enantiómero (R)-. 52
- Figura 19. Empaquetamiento de (RS)-(2) en forma de dímeros estructurales que se mantienen unidos entre sí principalmente por enlaces de hidrógeno homo-nucleares (líneas discontinuas azul claro) y hetero-nucleares (líneas discontinuas azul oscuro). Nótese la distribución espacial de los dímeros por los planos bc del cristal. 53

- Figura 20. Interacciones de tipo enlace de hidrógeno hetero-nuclear CO-HG...O2, con longitud de 2.55 Å, que permiten la formación de cadenas lineales a lo largo del eje "a". Se muestra la cadena para el enantiómero (R). 54
- Figura 21. Superficies de Hirshfeld de (R)-(1) dispuestas a lo largo del eje *a* y mapeadas a partir de las funciones d_i (arriba-centro), d_e (arriba-derecha), d_{norm} (abajo-izquierda), *shapeindex* (abajo-centro) y *curvedness* (abajo-derecha). Cada superficie presenta un volumen de 335,42 Å³ y un área superficial de 315,06 Å². 56
- Figura 22. Diagramas de empaquetamiento a lo largo del eje *a* de superficies de Hirshfeld de (R)-(1) empleando la función d_{norm} . Nótese la superposición de puntos rojos (densidades electrónicas altas) sobre los grupos hidroxilo y metoxilo, a través de los cuales sucede la interacción más influyente con la respectiva molécula adyacente. 57
- Figura 23. Diagramas de empaquetamiento de (R)-(1) mapeados a partir de superficies *curvedness* a lo largo de los ejes *a* (izquierda), *b* (centro) y *c* (derecha). 58
- Figura 24. Huella dactilar y mapas superficiales de potencial electrostático de (R)-(1). Nótese el patrón específico generado en la huella por cada tipo de interacción. Las regiones azules y rojas marcadas en cada mapa superficial se refieren a potenciales electropositivos y electronegativos, respectivamente. 60
- Figura 25. Superficies de Hirshfeld de (RS)-(2) dispuestas a lo largo del eje *a* y mapeadas a partir de las funciones d_i (arriba-centro), d_e (arriba-derecha), d_{norm} (abajo-izquierda), *shapeindex* (abajo-centro) y *curvedness* (abajo-derecha). Cada superficie presenta un volumen de 475,89 Å³ y un área superficial de 427,80 Å². La representación se muestra para el enantiómero (R)-. 61

- Figura 26. Diagramas de empaquetamiento a lo largo del eje a de superficies de Hirshfeld de (RS)-(2) empleando la función d_{norm} . Nótese la superposición de puntos rojos (densidades electrónicas altas) sobre el grupo hidroxilo, a través de los cuales suceden las interacciones más influyentes con los grupos metoxilo de la respectiva molécula adyacente. 62
- Figura 27. Diagramas de empaquetamiento de (RS)-(2) mapeados a partir de superficies *curvedness* a lo largo de los ejes a (izquierda), b (centro) y c (derecha). 62
- Figura 28. Huella dactilar y mapas superficiales de potencial electrostático de (RS)-(2). Nótese el patrón específico generado en la huella por cada tipo de interacción. Las regiones azules y rojas marcadas en cada mapa superficial se refieren a potenciales electropositivos y electronegativos, respectivamente. 64
- Figura 29. Redes de energía de componentes de polarización (rojo) y de dispersión (verde) junto con la red de energía de estabilización total (azul) para (R)-(1). El factor de escala y el umbral energético empleados fueron 60 y 5 kJ/mol, respectivamente. 67
- Figura 30. Redes de energía de componentes de polarización (rojo) y de dispersión (verde) junto con la red de energía de estabilización total (azul) para (RS)-(2). El factor de escala y el umbral energético empleados fueron 60 y 5 kJ/mol, respectivamente. 67

Resumen en Español

TÍTULO: DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL Y ESTUDIO SUPRAMOLECULAR MEDIANTE TÉCNICAS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE BENZOINAS BIS(4-METOXILO Y 3,4,5-TRIMETOXILO) SUSTITUÍDAS*.

AUTOR: BRAYAN ANDRÉS ARDILA DÍAZ**.

PALABRAS CLAVE: ESTRUCTURA MOLECULAR, SUPRAMOLÉCULA, SUPERFICIES DE HIRSHFELD, REDES DE ENERGÍA.

DESCRIPCIÓN: La *1,2-difenil-2-hidroxietanona*, comúnmente conocida como benzoína, constituye la base estructural de múltiples compuestos tanto naturales como sintéticos con comprobada actividad biológica y óptica. Algunas benzoínas metoxisustituídas como la *(R)-2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona* (**1**) y la *(RS)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona* (**2**), son ejemplos de compuestos biológicamente activos y por lo tanto han sido estudiados por la comunidad científica sin previos reportes cristalográficos. Por lo tanto, en este trabajo de investigación se determinó la estructura cristalina de **(R)-(1)** y **(RS)-(2)** y se estudió cada compuesto a nivel supramolecular partiendo desde sus fases policristalina y monocristalina con un alto grado de pureza. Los resultados enseñaron que el enantiómero **(1)** cristaliza en un sistema ortorrómbico con constantes de celda $a=5.9808 \text{ \AA}$, $b=12.0766 \text{ \AA}$, $c=18.9390 \text{ \AA}$, $V=1367.92 \text{ \AA}^3$, $Z=4$ y grupo espacial $P2_12_12_1$ (**19**), y que el racemato **(2)** cristaliza en un sistema monoclinico con constantes de celda $a=8.4913 \text{ \AA}$, $b=21.4872 \text{ \AA}$, $c=11.1334 \text{ \AA}$, $V=1935.3 \text{ \AA}^3$, $Z=4$, $\beta=107.69^\circ$ y grupo espacial $P2_1/n$ (**11**). Adicionalmente, el estudio supramolecular reveló que la interacción que gobierna el empaquetamiento es el enlace de hidrógeno. Las superficies de Hirshfeld permitieron identificar las densidades electrónicas presentadas en cada región superficial, verificando así el grado de fortaleza de cada interacción. Finalmente, las energías de estabilización intermoleculares fueron observadas mediante un análisis de redes de energía y se reportan de forma cualitativa y cuantitativa.

* Trabajo de grado

** Facultad de Ciencias, Escuela de Química. Director: Dr. José Antonio Henao Martínez PhD.

Resumen en Inglés

TITLE: STRUCTURAL DETERMINATION AND SUPRAMOLECULAR STUDY BY X-RAY DIFFRACTION TECHNIQUES OF BIS(4-METHOXY AND 3,4,5-TRIMETHOXY) SUBSTITUTED BENZOINS*.

AUTOR: BRAYAN ANDRÉS ARDILA DÍAZ**.

KEYWORDS: MOLECULAR STRUCTURE, SUPRAMOLECULE, HIRSHFELD SURFACES, ENERGY FRAMEWORKS.

DESCRIPTION: *2-Hydroxy-1,2-diphenylethanone*, commonly known as benzoin, constitutes the structural base of both natural and synthetic compounds with proven biological and optical activity. Some methoxy-substituted benzoin like (R)-2-hydroxy-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethanone (**1**) and (RS)-2-hydroxy-1,2-bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethanone (**2**), are biologically active compounds and have been studied by the scientific community without previous crystallographic reports. Therefore, the crystal structure of methoxybenzoin (**R**)-(**1**) and (**RS**)-(**2**) was determined in this research and both compounds were studied at supra-molecular level from the high purity poly-crystalline and mono-crystalline phases. The results showed that dimethoxybenzoin (**1**) crystallizes into an orthorhombic system with cell constants $a=5.9808 \text{ \AA}$, $b=12.0766 \text{ \AA}$, $c=18.9390 \text{ \AA}$, $V=1367.92 \text{ \AA}^3$, $Z=4$ and space group $P2_12_12_1$ (**19**), and hexamethoxybenzoin (**2**) crystallizes into a monoclinic system with cell parameters $a=8.4913 \text{ \AA}$, $b=21.4872 \text{ \AA}$, $c=11.1334 \text{ \AA}$, $V=1935.3 \text{ \AA}^3$, $Z=4$, $\beta=107.69^\circ$ and space group $P2_1/n$ (**11**). In addition, the supra-molecular study revealed that the crystal packing main interaction is through hydrogen bonding in both cases. Hirshfeld surfaces also allowed the identification of the different electron densities presented by each superficial region, verifying the strength level interaction. Finally, both qualitative and quantitative stabilization of intermolecular energies were observed by a framework analysis.

* Research Project

** Faculty of Science, School of Chemistry. Director: Dr. José Antonio Henao Martínez PhD.

Introducción

La 1,2-*difenil-2-hidroxi*etanona, comúnmente conocida como benzoína, constituye la base estructural de múltiples compuestos tanto naturales como sintéticos con comprobada actividad biológica y óptica (A. F. Villamizar-Mogotocoro, 2019). De la misma manera, gran parte de los derivados benzoínicos han presentado propiedades termoestables y despiertan el interés científico, ya que también son foto-iniciadores eficientes para la polimerización de monómeros de vinilo (Öztürk Kiraz, Çelik, y Değirmenci, 2019). Particularmente, las benzoínas metoxisustituídas son un ejemplo de moléculas precursoras en la síntesis de macrocompuestos que han presentado actividad citotóxica (Assadieskandar y cols., 2013) y, asimismo, una de estas metoxibenzoínas se contempla dentro de los compuestos que poseen actividad en contra del parásito *Plasmodium falciparum* causante de la malaria en humanos (Griffith, Chanphen, Leach, y Keller, 2002). Por lo tanto, se ha hecho necesario permanecer en la experimentación y en el estudio de estos compuestos, con el fin de profundizar en el conocimiento de sus propiedades y características que pueden seguir aportando a la ciencia.

Con el gran desarrollo científico y tecnológico de ésta época, es posible obtener un acercamiento bastante preciso hacia las propiedades presentadas por estos compuestos de interés a través del fenómeno de la difracción de los rayos X, presentado por los átomos de las moléculas que se encuentran “estáticos” en el estado sólido, proporcionando así información acerca de la naturaleza y posición de los átomos en la molécula y una perspectiva tridimensional completa del arreglo estructural formado en un cristal, es decir, del empaquetamiento cristalino de determinado material (Glusker, Lewis, y Rossi, 1994). De esta manera se puede llevar a cabo una exploración cristalográfica de todo tipo de compuestos en estado sólido, con la ayuda de herramientas de visualización aportadas por la química computacional.

Como se mencionó anteriormente, el empaquetamiento cristalino, cuya consecuencia es la simetría en el cristal, ejemplifica significativamente la importancia en el diseño del estado sólido (Giacovazzo, 2002). El estudio de las interacciones inter-intra-moleculares o de enlaces no covalentes, tales como los enlaces de hidrógeno y las interacciones entre las nubes electrónicas π de los compuestos orgánicos con anillos aromáticos, conlleva a un mejor entendimiento del empaquetamiento cristalino (Weber y cols., 1998), debido a que este tipo de interacciones son las responsables de la agrupación de las moléculas y de las propiedades físicas de los compuestos sólidos (Glusker y cols., 1994).

Adicionalmente, es válido afirmar que la investigación en el ámbito estructural por medio de la difracción de rayos X ha desempeñado un papel importante en la ciencia desde su descubrimiento, así como en la industria de materiales y en la farmacéutica, ya que constantemente se buscan materiales con mayor resistencia (Le Bail, 2008) e ingredientes activos con propiedades específicas (Hilfiker, Blatter, y von Raumer, 2006; Hilfiker y cols., 2006), respectivamente. Por lo tanto, este trabajo de investigación describe la solución de la estructura cristalina de dos benzoinas metoxisustituídas, cuyo estudio estructural no ha sido reportado en la literatura científica a pesar del conocimiento que se posee en cuanto al rango de actividades presentadas por estos compuestos. Adicionalmente, este estudio contempla una comparación, desde el ámbito estructural, de los dos compuestos, debido a que ambas moléculas presentan grupos OR funcionales y sustituyentes idénticos, aunque estos últimos en cantidades diferentes. De esta manera, este trabajo busca realizar un aporte y fomentar la búsqueda de aplicaciones que se podrían seguir implementando para el desarrollo científico de este tipo de sustancias.

1. Planteamiento del problema

¿Es posible determinar la estructura cristalina de dos benzoinas metoxisustituídas en estado sólido y elaborar, a partir de los datos cristalográficos, “mapas” de densidades electrónicas y de potencial electrostático conocidos como superficies de Hirshfeld para dichas sustancias?

2. Justificación

El presente trabajo de investigación busca contribuir al desarrollo y al avance científico, realizando un aporte enfocado en el ámbito de la química estructural y supramolecular. Dicho enfoque se basa en el estudio cristalográfico minucioso de la 2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanonona y de la 2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona, dos metoxiderivados benzoínicos que fueron sintetizados previamente en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) a través de una ruta de síntesis ambientalmente amigable. Estos compuestos han despertado interés debido a que han funcionado como precursores estables y eficientes para la elaboración de macromoléculas con actividad biológica comprobada (A. F. Villamizar-Mogotocoro, 2019). Además, cada uno de ellos presenta actividad óptica reportada por causa de un centro quiral presente en el esqueleto molecular, pero a la fecha no existen datos cristalográficos reportados en la literatura química especializada para estas sustancias.

El proceso de investigación se llevó a cabo mediante el empleo de técnicas fundamentadas en el fenómeno de la difracción de rayos X; esto permitió escudriñar cada molécula, hasta el punto de conocer de manera muy precisa la posición espacial de cada átomo presente y su naturaleza, las distancias interatómicas, los ángulos de enlace y de torsión y, por último, se obtuvo una vista tridimensional completa de la unidad asimétrica, del empaquetamiento cristalino y su unidad fundamental, es decir, de la celda unitaria. Adicionalmente, la exploración y el análisis de las fuertes

interacciones inter-intra-moleculares que mantienen juntas las moléculas en el estado sólido, como su energía reticular, también fueron estudiadas y fueron calculadas con la ayuda de programas computacionales.

3. Hipótesis

Debido a que el estado de agregación de los dos compuestos benzoínicos de interés, en condiciones normales, es sólido, se pueden determinar sus estructuras cristalinas por medio de la difracción de rayos X, permitiendo obtener información sobre interacciones supramoleculares, contribuyendo así en la explicación argumentada de las aplicaciones que dichos compuestos pueden presentar.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Determinar la estructura cristalina por medio de difracción de rayos X de monocristal de dos alquinoxiderivados benzoínicos: la 2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona y la 2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona.

4.2. Objetivos específicos

- ✓ Analizar la estabilidad térmica, la pureza y la posible existencia de diferentes fases cristalinas de los compuestos en estudio mediante termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido (TGA-DSC).
- ✓ Obtener datos cristalográficos mediante difracción de rayos X de monocristal y de polvo para cada compuesto (en estado monocristalino y policristalino), comparar los resultados de cada técnica y realizar la determinación estructural para cada uno de los alquinoxiderivados benzoínicos utilizando los datos de monocristal.
- ✓ Estudiar el empaquetamiento cristalino y la química supramolecular de cada alquinoxiderivado con la ayuda de programas computacionales.

5. Marco teórico

5.1. La benzoína y sus alquinoxiderivados

Las benzoinas son α -hidroxicetonas de fórmula general $\text{Ar}'\text{CHOHCOAr}$ (Ide y Buck, 2011) y han sido estudiadas por su amplio uso como moléculas intermediarias convenientes para la preparación de muchos compuestos de interés con propiedades ópticas y actividad biológica (A. F. Villamizar-Mogotocoro, 2019). Por ejemplo, algunos compuestos relacionados, tales como aquellos que presentan grupos metoxilo sustituyentes en los anillos aromáticos, en nuestro caso como las moléculas presentadas en la Figura 1 y que fueron estudiadas en esta investigación, han servido como base estructural para la síntesis de macrocompuestos que presentaron actividad citotóxica (Assadieskandar y cols., 2013); particularmente, la 2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona (2), se presenta dentro de los compuestos que poseen actividad contra *Plasmodium falciparum*, el parásito causante de la malaria en humanos (Griffith y cols., 2002).

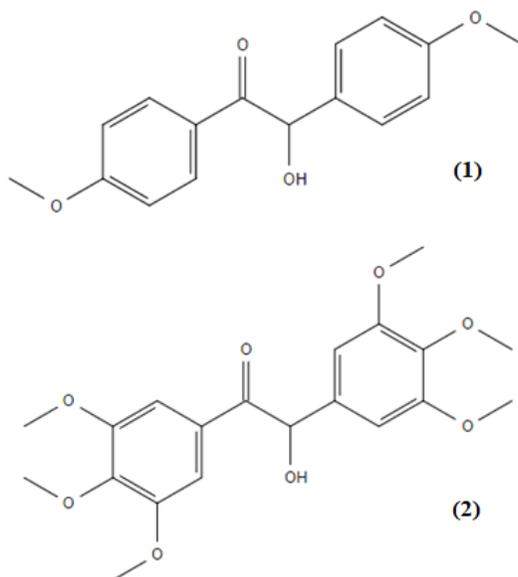


Figura 1. 2-Hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona (1) y 2-Hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona (2), ejemplos representativos de alquinoxibenzoínas sustituidas.

Una de las reacciones más comunes para la preparación de la benzoína, incluyendo a sus metoxiderivados, se lleva a cabo por medio de la condensación de dos moléculas de un aldehído aromático en presencia del ion cianuro (condensación benzoínica) (Ide y Buck, 2011); sin embargo, existen otras rutas sintéticas para la elaboración de estas moléculas (A. F. Villamizar-Mogotocoro, 2019), entre las cuales se destacan el acondicionamiento y empleo de líquidos iónicos como una alternativa al desarrollo de metodologías sintéticas que tiempo atrás eran poco sostenibles y contribuyentes al daño ambiental presenciado actualmente (A. Villamizar-Mogotocoro y Urbina-González, 2018).

5.2. Líquidos iónicos: tetrafluoroborato de alquilmetilimidazolio

En las últimas décadas, los líquidos iónicos han despertado el interés y han llamado la atención de sectores industriales y de investigación debido al amplio rango de aplicaciones que presentan (Mai, Ahn, y Koo, 2014). Asimismo, el número de científicos e ingenieros que los emplean ha permanecido en constante crecimiento, ya que son considerados solventes “verdes” (Wu, Liu, Zhang, y Wang, 2009), por lo que generalmente son utilizados en procesos ambientalmente amigables. Básicamente los líquidos iónicos se comportan químicamente según su tipo: próticos y apróticos. No obstante, ambos grupos poseen propiedades características de las sales debido a que, como su nombre lo indica, se conforman de iones que se solubilizan en medios acuosos.

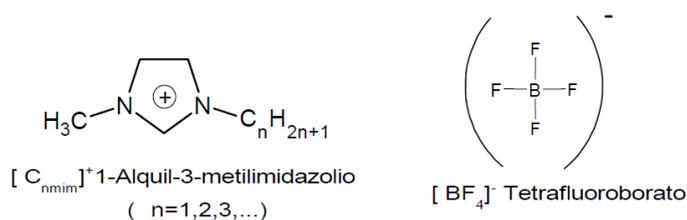


Figura 2. Estructura molecular del catión 1-alquil-3-metilimidazolio [izquierda] y del anión tetrafluoroborato [derecha] comúnmente empleados como líquido iónico.

Particularmente, el tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio ($[Bmim]BF_4$) pertenece al grupo de los líquidos iónicos apróticos ya que, como se observa en la Figura 2, se compone de un catión orgánico voluminoso [con $n=4$ y no posee protones disponibles para ser donados] y del anión tetrafluoroborato. Por otra parte, estudios reportados han demostrado que su reciclaje se puede llevar a cabo de manera eficiente, realizando procesos físicos sencillos tales como destilación, adsorción, extracción líquido-líquido y en presencia de CO_2 supercrítico, entre otros (Mai y cols., 2014; Wu y cols., 2009). Por lo tanto, la recuperación y reutilización de estos solventes proporciona ventajas económicas y ambientales, evitando gastos innecesarios y problemas de almacenamiento, respectivamente.

5.3. Técnicas analíticas

5.3.1. Difracción de Rayos X

Desde su descubrimiento en 1912 por von Laue (Glusker y cols., 1994), la difracción de rayos X ha proporcionado una gran cantidad de información importante para la ciencia y para la industria. Por ejemplo, la mayor parte del conocimiento sobre el espacio entre los átomos (longitud de enlaces covalentes/no-covalentes) y su ordenamiento en los materiales cristalinos, se ha deducido directamente mediante estudios de difracción (Skoog, Holler, Nieman, del Carmen, y Gomez, 2001). De la misma manera, esta técnica analítica se ha empleado para la elucidación estructural tridimensional de macromoléculas biológicas importantes para la vida, tales como la hemoglobina, el ARN de transferencia y el ADN (Glusker y cols., 1994; Watson, Crick, y cols., 1953). Por consiguiente, cuando se trata de obtener información precisa y detallada acerca de la naturaleza y posición espacial de los átomos que componen la estructura de un material cristalino, de los ángulos de enlace interatómicos y de incrementar el entendimiento de las propiedades físicas de dichos materiales, la difracción de rayos X resulta imprescindible.

Desde el punto de vista atómico, los rayos X son difractados por los electrones, y los rayos de neutrones son difractados por el núcleo de los átomos (Glusker y cols., 1994). La explicación física dada para la difracción por los átomos es la siguiente: cuando los rayos X golpean un átomo, el campo eléctrico de rápida oscilación de la radiación hace que los electrones del átomo oscilen alrededor de sus núcleos con una misma frecuencia que la de la radiación incidente. El resultado es que el electrón actúa como un dipolo oscilante que sirve como fuente de radiación secundaria con la frecuencia del rayo incidente. Este fenómeno se denomina difracción y es el resultado de la interferencia constructiva de la radiación difractada, ya que no hay cambio de longitud de onda (Glusker y cols., 1994).

5.3.2. Difracción de Rayos X de monocristal

Una de las técnicas cristalográficas más precisas y completas para caracterizar y determinar la estructura cristalina de un material es la difracción de rayos X de monocristal. En el año 1912 se demostró experimentalmente el fenómeno de difracción mediante la incidencia de un haz de rayos X hacia un monocristal de sulfato de cobre (Friedrich, Knipping, y Laue, 1913), el cual fue dispersado en distintas direcciones impactando una película fotográfica (detector) en diferentes posiciones. La Figura 3 representa el ajuste experimental empleado por von Laue, el cual se sigue utilizando, aunque la fuente de rayos X y el sistema de detección son más sofisticados actualmente.

Por otra parte, en un monocristal los átomos están dispuestos de forma periódica en las tres dimensiones del espacio y las respectivas densidades electrónicas son las responsables de la difracción de los rayos X en varias direcciones. Las intensidades y las posiciones de los rayos difractados que son colectados por el detector, permiten obtener patrones de difracción que proporcionan información sobre la distribución de densidades electrónicas en la celda unidad (Glusker y cols.,

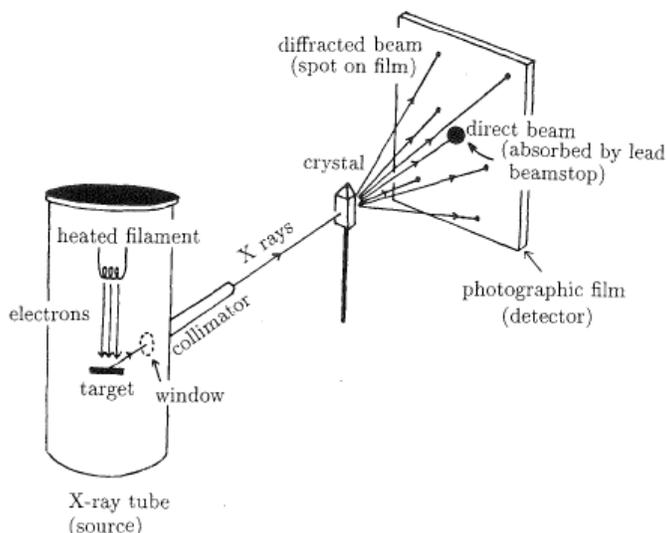


Figura 3. Ajuste experimental usado por Walter Friedrich, Paul Knipping y Max von Laue en 1912 (Friedrich y cols., 1913) para medir intensidades de difracción de rayos X por un monocristal. De esta manera, fue posible demostrar la difracción de rayos X por cristales. Imagen tomada de (Glusker y cols., 1994).

1994) y, por tanto, del mapa tridimensional de las moléculas presentes en la muestra monocristalina después de un tratamiento matemático realizado por un ordenador (Glusker y cols., 1994).

La técnica más utilizada frecuentemente para la determinación de estructuras cristalinas es la difracción de rayos X de monocristal, debido a su alta precisión. No obstante, existen ocasiones en las que no es posible obtener un sólido en fase monocristalina para realizar su respectivo análisis, por lo que se hace necesario recurrir a la difracción de rayos X de polvo (policristales) por ser la alternativa más cercana y confiable para dicho propósito (Cid y Bravo, 2014).

5.3.3. Difracción de Rayos X de polvo

La difracción de rayos X de polvo es una técnica experimental no destructiva introducida por Debye y Scherrer (Dinnebier y Billinge, 2008) que se emplea para la determinación estructural de sustancias policristalinas tales como minerales, metales y compuestos orgánicos sintéticos que no

alcanzan la fase monocristalina. Asimismo, esta técnica se emplea para la identificación y la caracterización de compuestos basándose en el hecho de que cada sustancia cristalina presenta un único patrón de difracción (Skoog y cols., 2001), del cual se puede obtener información para establecer los parámetros atómicos y de la celda unidad (tamaño y forma) que se repite periódicamente en las tres direcciones del espacio (Sands, 1971).

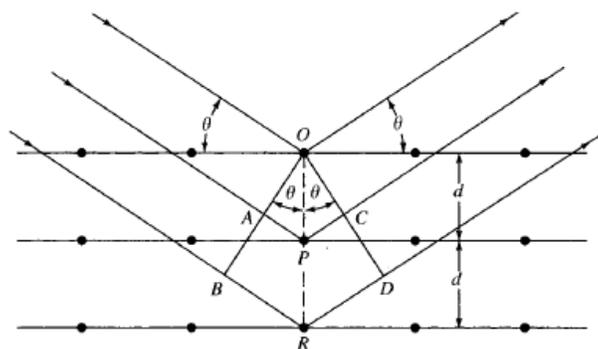


Figura 4. Difracción de rayos X producida por muestras policristalinas. Imágen tomada de (Skoog y cols., 2001).

El principio fundamental de esta técnica se basa en el concepto físico de la dispersión coherente de los rayos X incidentes que forman un ángulo θ con un conjunto de planos paralelos entre sí, igualmente espaciados y que contienen idénticas posiciones atómicas (Sands, 1971), como se observa en la Figura 4. El patrón observado es el resultado de la interferencia constructiva de la radiación difractada por los átomos. Con base en ésta analogía, William Henry Bragg y su hijo William Lawrence Bragg desarrollaron en 1913 una forma simple de entender éste fenómeno, que consiste en una ecuación matemática conocida como la *ley de Bragg* (Jenkins, Snyder, y cols., 1996), descrita a continuación:

$$2d \sin \theta = n\lambda \quad (1)$$

donde d representa la distancia interplanar, θ el ángulo de dispersión, n es un número entero y λ

la longitud de onda del rayo incidente. De esta manera, todas las ondas que emergen en el ángulo de Bragg estarán en fase, lo que da lugar a la difracción (Jenkins y cols., 1996).

Partiendo de la ecuación de Bragg es posible medir los diagramas de difracción característicos de cada compuesto e interpretarlos; esto se basa en la posición de los picos (en términos de θ y 2θ) y en sus intensidades relativas (Skoog y cols., 2001). Usualmente, las intensidades de los picos en los patrones de difracción de polvo son graficadas como una función del ángulo de Bragg, e indican los parámetros atómicos o posiciones x , y , z en la celda unidad. Asimismo, la posición de los picos indicada por el ángulo 2θ tiene un rol importante para la determinación estructural debido a que proporciona información sobre los parámetros de celda unidad (a , b , c , α , β , γ) empleados en la determinación del sistema cristalino (Pecharsky y Zavalij, 2005).

5.3.4. Termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido

El análisis térmico se define como un grupo de técnicas en las que se mide una propiedad física de una sustancia y/o de sus productos de reacción en función de la temperatura mientras la sustancia se somete a un programa de temperatura controlado (Mackenzie, 1979). En un análisis termogravimétrico (TGA), se registra constantemente la masa de una muestra, dispuesta en una atmósfera controlada, en función de la temperatura o del tiempo al ir aumentando la temperatura de la muestra (normalmente de forma lineal con el tiempo) (Skoog y cols., 2001). La representación de la masa o del porcentaje de masa en función del tiempo se denomina termograma o curva de descomposición térmica (Earnest, 1984) y aporta información acerca de la estabilidad térmica y pureza del compuesto. Generalmente el análisis termogravimétrico se acompaña de un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en donde se observan las diferencias en la cantidad de calor que absorbe o libera una sustancia (Skoog y cols., 2001). De esta manera, esta técnica

aporta información acerca de procesos endotérmicos, tales como transiciones de fase, y de procesos exotérmicos como reacciones químicas, reforzando así el análisis de pureza del compuesto.

5.4. Estado cristalino

5.4.1. Definición de un cristal

Un cristal es un sólido que se compone de un arreglo de átomos dispuestos en un modelo que se repite de forma periódica en las tres dimensiones del espacio. Este modelo puede consistir en un sólo átomo, un grupo de átomos, una molécula o un grupo de moléculas y, naturalmente, siempre tiende a ordenarse de modo que las fuerzas que actúan sobre él (energía potencial) se minimicen, lo que da origen al aspecto más importante de los cristales, su periodicidad o regularidad (Sands, 1971).

5.4.2. La celda unidad

El modelo para el cristal, mencionado en la definición anterior, que se repite de manera regular en cada dirección se denomina celda unidad, y es considerado como un “bloque imaginario” o “plantilla base” con forma de paralelepípedo, para todo el cristal. Por lo tanto, si se conoce la disposición exacta de los átomos dentro de la celda unidad, se conoce la disposición atómica de todo el cristal. De esta manera, el estudio cristalográfico que se basa en la determinación estructural de un cristal consiste, por consiguiente, en la ubicación de los átomos dentro de una celda unidad (Sands, 1971).

El tamaño y la forma de la celda unidad se especifican por medio de las longitudes a , b y c de las tres aristas independientes y los tres ángulos α , β y γ entre dichas aristas (Sands, 1971), como se muestra en la Figura 5. Debido al amplio número de maneras de escoger una celda unidad en

una estructura cristalina dada, siempre existe alguna que ofrece ventajas especiales sobre las demás, adoptando como base la simetría. Adicionalmente, el sistema cristalino de un compuesto puede ser definido teniendo en consideración lo mencionado anteriormente, es decir, la forma simétrica de la celda unidad.

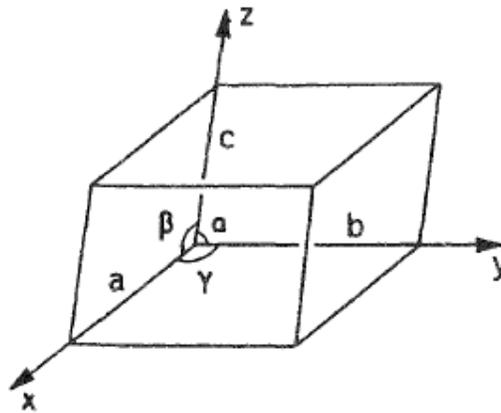


Figura 5. Representación esquemática de la celda unidad en las tres dimensiones espaciales. Imagen tomada de (Glusker y cols., 1994).

La Tabla 1 muestra los siete sistemas cristalinos cuyos nombres son otorgados de acuerdo a la relación entre los valores escalares de los ejes y los valores angulares entre los mismos. Dentro de estos resalta el sistema cúbico por ser el más simétrico, debido a que en éste los tres ejes están dispuestos a 90° entre sí y sus longitudes son idénticas (Tilley, 2006). El sistema tetragonal y ortorrómbico se asimilan entre sí y al sistema cúbico por la perpendicularidad entre sus ejes; sin embargo, en el sistema tetragonal sólo hay dos ejes iguales y en el sistema ortorrómbico todos los ejes poseen diferentes longitudes. Asimismo, los sistemas monoclinico y triclinico se caracterizan por ser los menos simétricos debido a la diferencia entre sus respectivos valores escalares de los parámetros de celda (Tilley, 2006).

Tabla 1. Los siete sistemas cristalinos y su relación con los parámetros de celda (Pecharsky y Zavalij, 2005).

Sistema cristalino	Relación con los ejes
Cúbico	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorrómbico	$a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Trigonal	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma$
Monoclínico	$a \neq b \neq c, \alpha = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ, \gamma = 90^\circ$
Triclínico	$a \neq b \neq c, \alpha \neq 90^\circ, \beta \neq 90^\circ, \gamma \neq 90^\circ$

5.4.3. Empaquetamiento cristalino

El ordenamiento espacial de las sustancias sólidas cristalinas principalmente se lleva a cabo cuando las atracciones electrostáticas entre átomos, iones o moléculas superan el movimiento térmico y ocasionan la pérdida de la libertad translacional de éstas especies. El arreglo espacial que forman las especies se conoce comúnmente como empaquetamiento cristalino y depende de la naturaleza de las fuerzas enlace (no covalente) presentes, y siempre representará una conformación que minimice las interacciones electrostáticas y la energía de red (Jenkins y cols., 1996).

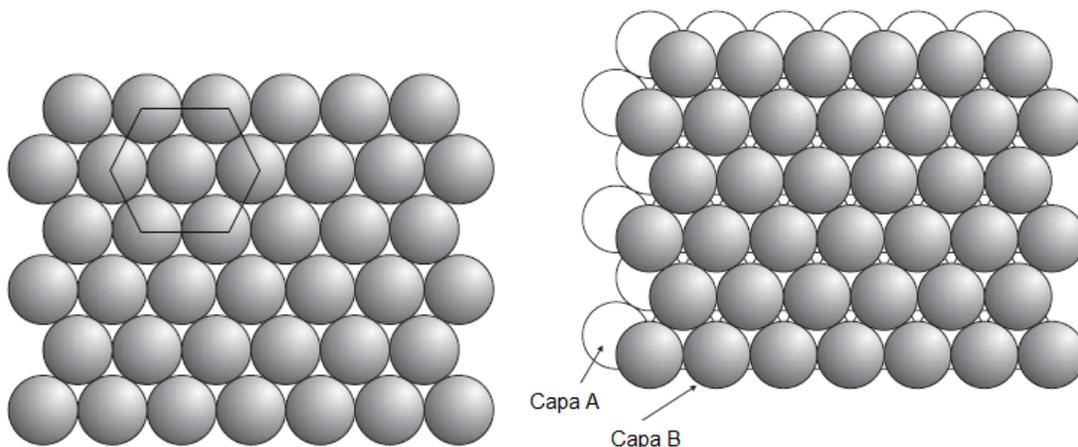


Figura 6. Representación del empaquetamiento compacto de esferas en dos y tres dimensiones. Imágen tomada de (Tilley, 2006).

La fuerzas electrostáticas dirigen la formación de una amplia variedad de formas moleculares y el ordenamiento periódico de tales formas produce diferentes tipos de empaquetamiento. La estructura de muchos cristales puede ser convenientemente descrita en términos de un empaquetamiento ordenado de esferas que pueden representar átomos o iones. Aunque existen varias formas de empaquetamiento de esferas, el modelo presentado en la Figura 6 describe varias estructuras cristalinas conocidas y consiste en una serie de esferas en filas que se tocan entre sí, formando una disposición hexagonal para llenar el máximo espacio (Tilley, 2006). De este modo, una segunda capa “B” puede ser dispuesta en la parte superior de la primera capa “A”, de manera que cada esfera se aloje entre los intersticios de su capa vecina y la secuencia “AB” se repita indefinidamente para obtener un empaquetamiento hexagonal compacto en tres dimensiones. No obstante, cabe aclarar que el empaquetamiento compacto presentado en el ejemplo anterior no aplica para moléculas orgánicas, ya que su geometría espacial irregular no permite la ubicación intersticial de cada capa como se describió previamente.

5.5. Química supramolecular

La química supramolecular ha sido definida por uno de sus principales exponentes, Jean-Marie Lehn, quien fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1987, por su trabajo relacionado con la “química del ensamblaje molecular y el enlace intermolecular”. Sin embargo, originalmente su definición contenía frases como la “química del enlace no covalente” o la “química de las interacciones no covalentes entre moléculas aceptoras y donadoras” (Steed y Atwood, 2009). Formalmente, el aceptor es definido como la entidad molecular que posee sitios convergentes de enlace (no covalente) y el donador como aquel que posee sitios divergentes de enlace (no covalente). Considerar el hecho de la formación de un complejo o supramolécula con base en el enlazamiento entre múltiples moléculas aceptoras y moléculas donadoras, a través de interacciones dipolares

y electrostáticas momentáneas (fuerzas de van der Waals), garantiza un claro entendimiento del ordenamiento estructural usualmente producido en los cristales y resalta la importancia de dichas interacciones en la cristalografía.

5.5.1. Importancia de las interacciones inter-intra-moleculares

La importancia y el considerable interés de las interacciones electrostáticas existentes entre las moléculas que componen la estructura cristalina de un compuesto sólido, nace de la gran influencia de dichas fuerzas de atracción y repulsión para el auto-ensamblaje cristalino y la estabilización molecular, en términos termodinámicos. Por ejemplo, las fuerzas intermoleculares que gobiernan y predominan en el agrupamiento molecular y el auto-ensamblaje cristalino en los compuestos orgánicos aromáticos, son generalmente de tipo dipolo-dipolo, donde priman los enlaces de hidrógeno y las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ y $C-H \cdots \pi$ en donde se ven implicadas las nubes electrónicas π de los grupos aromáticos (Nagaraj y cols., 2005; Tiekink y Zukerman-Schpector, 2012).

Enlace de hidrógeno: el enlace de hidrógeno es considerado como un tipo particular de interacción dipolo-dipolo relativamente fuerte y altamente direccional, por lo que se ha descrito en varias ocasiones como la “interacción maestra en la química supramolecular” (Steed y Atwood, 2009). Usualmente se escribe como $D^{\delta^-} - H^{\delta^+} \cdots A^{\delta^-}$, donde D representa un átomo electronegativo (O, N, C) y A representa un átomo electronegativo con pares de electrones libres (O, N, S) dispuestos a aceptar el protón (Gilli-Gastone y Gilli-Paola, 2009). Este tipo de interacción es la más contribuyente a la estabilización molecular debido a su naturaleza bastante polar y suele generar corrimientos en las bandas de absorción en el infrarrojo características de los grupos funcionales que se ven implicados (Steed y Atwood, 2009).

A pesar de la fortaleza y direccionalidad característica de los enlaces de hidrógeno, aquellos que

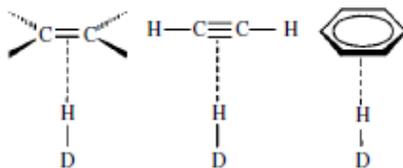


Figura 7. Enlaces de hidrógeno de tipo $D-H \cdots \pi$. Imagen tomada de (Gilli-Gastone y Gilli-Paola, 2009).

se forman por la interacción con las nubes electrónicas π , definidos como enlaces de hidrógeno no convencionales, como los mostrados en la Figura 7, son de carácter electrostático débil en comparación con los enlaces de hidrógeno convencionales homo-nucleares ($D=A$) y hetero-nucleares ($D \neq A$) (Gilli-Gastone y Gilli-Paola, 2009). Por lo tanto, las interacciones $O-H \cdots O$ o $N-H \cdots O$ se definen como enlaces de hidrógeno fuertes debido a la alta electronegatividad tanto del átomo donador como del receptor. Esta diferencia se ve reflejada en las distancias de enlace (no-covalente) que fueron verificadas por métodos de difracción de rayos X en los primeros estudios de este tipo de interacciones, realizados en la década de 1950 (Gilli-Gastone y Gilli-Paola, 2009).

Interacciones $\pi \cdots \pi$: las interacciones donde tienen lugar los orbitales π de anillos aromáticos son conocidas por cumplir un papel clave en un amplio rango de explicaciones importantes, incluyendo la estereoquímica de reacciones orgánicas, el empaquetamiento cristalino y la química supramolecular, la estructura y formación de proteínas y el apilamiento de las bases en la estructura helicoidal del ADN y el ARN (Headen y cols., 2010). Debido a su forma plana, las moléculas aromáticas tienen la oportunidad de interactuar de manera favorable por la asociación de sus cargas $\delta+$ y $\delta-$ (Tiekink y Zukerman-Schpector, 2012).

Se ha demostrado que para el caso del benceno sólo existen dos posibles geometrías en las que ésta molécula puede interactuar consigo misma de forma favorable, y son las interacciones lado-cara y cara-cara, que se observan en la Figura 8. En la primera, un átomo de hidrógeno de un anillo se asocia con la nube π de una segunda molécula, resultando un ensamblaje en forma

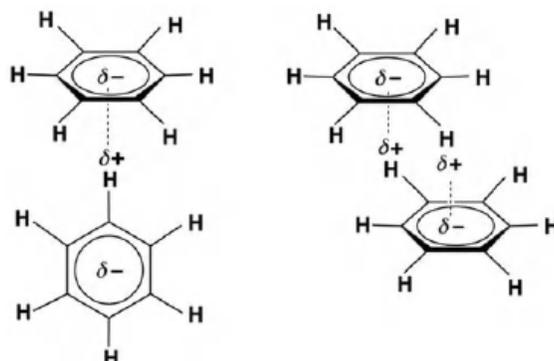


Figura 8. Comparación entre las interacciones lado-cara [izquierda] y cara-cara [derecha] favorables para el caso del benceno. Imágen tomada de (Tiekink y Zukerman-Schpector, 2012).

de “T”. La geometría alternativa puede ser descrita como un apilamiento desfasado en donde un átomo de hidrógeno de cada molécula interactúa con la nube π de su contigua (Tiekink y Zukerman-Schpector, 2012). Sin embargo, estas subunidades estructurales pueden ser modificadas como resultado de un cambio estructural en el anillo aromático, tal como la inclusión de grupos sustituyentes apropiados (Desiraju y Gavezzotti, 1989).

5.5.2. Superficies de Hirshfeld

Una nueva forma de explorar de manera más profunda las moléculas presentes en un cristal se lleva a cabo mediante la determinación de las superficies de Hirshfeld. Estas superficies revelan el volumen aproximado que ocupa cada molécula en el cristal y el área superficial en términos cualitativos y cuantitativos, donde se observan puntos en los que las densidades electrónicas de los diferentes átomos presentes son bastante notables. Adicionalmente, las superficies de Hirshfeld reflejan la proximidad de los átomos y de las moléculas vecinas junto con las interacciones intermoleculares presentadas (McKinnon, Mitchell, y Spackman, 1998).

El entendimiento del empaquetamiento cristalino y la descripción detallada de un cristal depende sustancialmente de una vista tridimensional completa de toda la molécula y del espacio que ocupa en

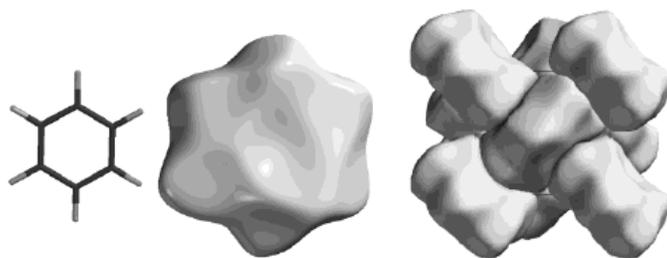


Figura 9. Superficie del benceno [izquierda] y su agrupación molecular en el cristal [derecha]. Imágen tomada de (McKinnon y cols., 1998).

el cristal (Spackman y Jayatilaka, 2009). Por ende, dichas superficies modelan el espacio cristalino particionado y el agrupamiento molecular. La Figura 9 representa la estructura molecular del benceno (izquierda) junto con su respectiva superficie de Hirshfeld (centro), así como el ensamblaje en forma de “T” (derecha) como resultado de las interacciones C–H··· π lado-cara, en el que se agrupan las moléculas en el cristal para dar lugar a un empaquetamiento compacto.

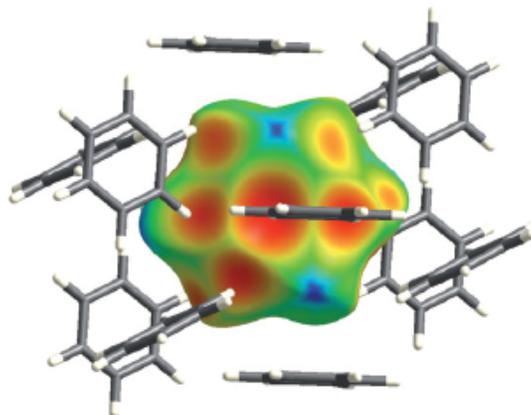


Figura 10. Mapa de densidad electrónica del benceno rodeado por sus doce moléculas vecinas más cercanas. Imágen tomada de (Spackman y Jayatilaka, 2009).

Por otro lado, las superficies de Hirshfeld proporcionan una vista sectorial del área superficial en donde las densidades electrónicas atómicas son altamente fuertes y débiles y, por tanto, en donde tienen lugar las interacciones electrostáticas con las moléculas más próximas. De este modo, las

zonas rojas observadas en la Figura 10 representan los sectores de alta densidad de electrones que posee el benceno, lo que significa que en estas zonas existe una alta probabilidad de encontrar interacciones fuertes y, por ende, distancias cortas de enlace. Por el contrario, las zonas verdes y azules exponen densidades electrónicas bajas y las distancias de enlace con mayor longitud (Spackman y Jayatilaka, 2009).

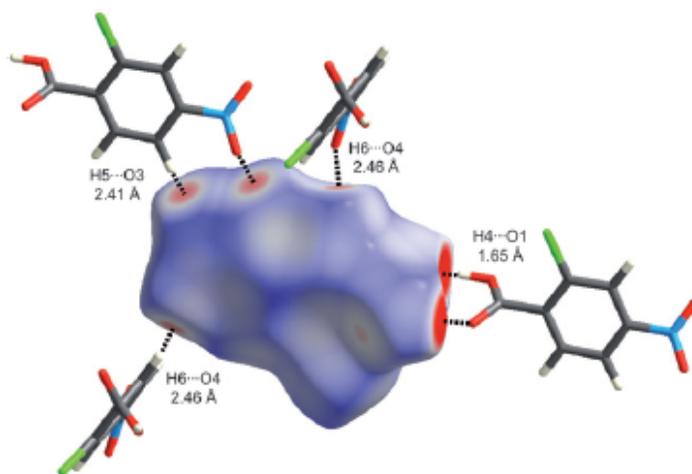


Figura 11. Superficie de Hirshfeld del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico y sus interacciones más fuertes. Las distancias de enlace de hidrógeno calculadas fueron: 2.41 Å para la interacción [H5-O3], 1.65 Å para la interacción [H4-O1] y 2.46 Å para la interacción [H6-O4]. Imágen tomada de (Spackman y Jayatilaka, 2009).

Por ejemplo, la superficie de Hirshfeld del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico representada en la Figura 11 fue generada empleando una función matemática diferente (d_{norm})¹ a la función utilizada en la Figura 10 (d_e)² para el benceno (Spackman y Jayatilaka, 2009). No obstante, las zonas superficiales de color rojo representan distancias más cortas que la suma de los radios de van der Waals³ y las demarcaciones blancas y azules distancias superiores a la suma de los mismos. De

¹Distancia de contacto normalizada, definida en términos de d_e , d_i y los radios de van der Waals de los átomos.

²Distancia desde un punto sobre la superficie hasta el núcleo más cercano por fuera de la superficie. Por el contrario, d_i representa la distancia desde un punto sobre la superficie hasta el núcleo más cercano por dentro de la superficie.

³Distancia mínima entre dos átomos.

este modo, las superficies asignadas por la función d_{norm} han probado ser extremadamente útiles para la identificación de interacciones cortas, y su gama de colores las diferencian de aquellas esquematizadas con la función d_e (Spackman y Jayatilaka, 2009).

5.5.3. Redes de energía

El estudio de las interacciones entre moléculas en la química orgánica del estado sólido ha sido ampliamente empleado en las últimas décadas para mejorar el entendimiento del empaquetamiento cristalino. Por lo tanto, se han desarrollado métodos computacionales que combinan el cálculo eficiente y preciso de las energías de este tipo de interacciones con una novedosa representación gráfica de su magnitud (Turner, Grabowsky, Jayatilaka, y Spackman, 2014).

Las magnitudes relativas de los potenciales electrostáticos obtenidos a partir de las superficies de Hirshfeld pueden ser cuantificadas y correlacionadas con las energías de muchas interacciones electrostáticas diferentes; básicamente esta energía de interacción es comúnmente expresada en términos de cuatro componentes clave: electrostático, de polarización, de dispersión y de repulsión (Turner, Thomas, Shi, Jayatilaka, y Spackman, 2015).

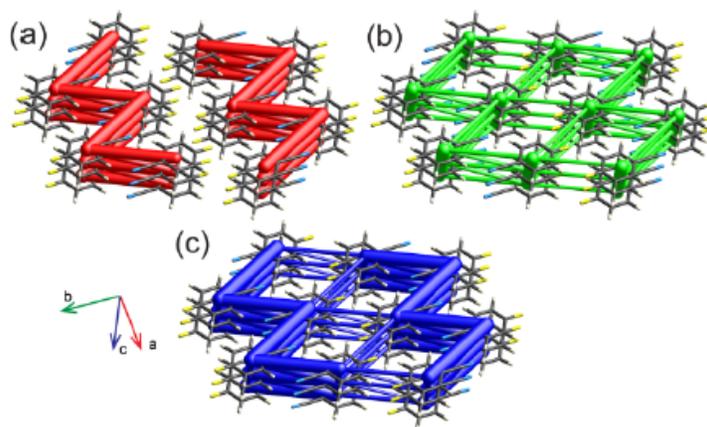


Figura 12. Redes de energía de potencial electrostático (a), dispersión (b) y energía de interacción total (c) para el 4-fluorobenzonitrilo. Imágen tomada de (Turner y cols., 2015).

La energía de dichos componentes (por separado) es utilizada para construir las redes esquematizadas (como en la Figura 12) a partir de funciones de onda moleculares imperturbadas (Turner y cols., 2014). Sin embargo, en los diagramas presentados en la Figura 12 para el 4-fluorobenzonitrilo sólo se observa la energía de potencial electrostático (a), de dispersión (b) y la energía de interacción total (c), correspondiente esta última a la suma de (a) más (b) (Turner y cols., 2014).

5.5.4. Resolución espontánea de enantiómeros por cristalización

Como se ha mencionado previamente, los compuestos en estado sólido cristalizan llevando a cabo un arreglo espacial comúnmente conocido como empaquetamiento cristalino. Dicho empaquetamiento es una consecuencia de las interacciones intermoleculares que tienen lugar en el sistema y se forma de manera que la energía de estabilización total de la red cristalina se optimice y, por tanto, sea la más mínima posible. Los compuestos orgánicos no son la excepción y aquellos de naturaleza quiral tienen tres posibilidades de cristalización; la primera, y generalmente la más estable, es la formación de un cristal racémico, donde la mezcla de ambos enantiómeros en la celda unidad es estequiométricamente igual (50%-50%). La segunda posibilidad raramente llevada a cabo por mezclas racémicas se conoce como “solución sólida racémica”, y se desarrolla cuando la mezcla de ambos enantiómeros en la celda unidad no es estequiométricamente igual. Por último, la formación de un “conglomerado” que corresponde a la formación de cristales homoquirales por separado, y que se denomina resolución espontánea de enantiómeros (D’Oria, Karamertzanis, y Price, 2010). La resolución espontánea de enantiómeros se ha conocido desde que Louis Pasteur observó y separó manualmente cristales de tartrato de amonio y sodio. Sin embargo, es un proceso que solamente ocurre con una minoría de moléculas quirales y que se ha estado investigando principalmente por la industria farmacéutica, debido a la importancia de obtener productos ópticamente puros desde que requerimientos regulatorios restringieron el uso de drogas racémicas en 1990, ya que el efecto

psicológico de cada enantiómero puede ser significativamente diferente (Viedma, 2001).

Aunque la formación de conglomerados es poco frecuente, se atribuye a la capacidad del centro de inversión para mediar en las interacciones intermoleculares estabilizadoras y facilitar un empaquetamiento cristalino menos energético y más denso, permitiendo el desarrollo de subunidades estructurales favorables y centrosimétricas con el enlace de hidrógeno como interacción principal.

6. Metodología

6.1. Obtención de compuestos

Este trabajo de grado hace parte de un estudio más amplio en donde inicialmente se prepararon diferentes alquiloxibenzoínas, de las cuales se analizan estructuralmente dos compuestos. La preparación de las sustancias fue realizada previamente por el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), dejando a disposición las muestras en estado mono- y poli-cristalino con alto grado de pureza (mayor al 99 %) para el respectivo registro de datos y análisis de los mismos (Trabajo de grado A. Villamizar, 2019).

Los compuestos empleados corresponden a la 2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona (1) y la 2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona (2).

6.2. Termoanálisis (TGA-DSC)

Empleando un equipo STA 449 F5 Jupiter de termoanálisis, se llevó a cabo el estudio termogravimétrico (TGA) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC), con una rata de calentamiento de 10 °C/min en un rango de temperatura de 25-500 °C. Para esto fue necesario contar con las muestras policristalinas y de alta pureza de los compuestos identificados como (1) y (2) a lo largo del documento.

6.3. Caracterización cristalográfica

La caracterización cristalográfica y la respectiva comparación de los parámetros de celda unidad que se obtuvieron para cada compuesto, se llevó a cabo empleando las técnicas analíticas de difracción de rayos X de polvo y de monocristal.

Los patrones de difracción de las muestras policristalinas fueron registrados por un equipo Bruker D8 Advance, empleando radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) a 40 kV y 40 mA, a temperatura ambiente. Posteriormente, se utilizó el programa FullProfSuite para el tratamiento de datos; allí se graficaron los patrones de difracción empleando la herramienta de graficado WinPlotr, con la cual también fue posible realizar el suavizado de los datos y la eliminación del ruido de fondo. Adicionalmente, el respectivo indexado de los patrones de difracción mediante el cual se obtuvieron los parámetros de celda unidad (a , b , c , α , β , γ , el sistema cristalino y el grupo espacial), fue llevado a cabo con el programa Dicvol 06 que viene incorporado dentro de FullProfSuite (Thierry, 2017).

Por otro lado, los datos de difracción de rayos X de monocristal se colectaron por un difractor Rigaku XTALAB-P200, empleando radiación $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) a temperatura ambiente. Posteriormente, se procedió a realizar la integración de los datos empleando el programa CrysAlis-Pro, con el fin de obtener el archivo de respuesta (CIF) contenedor de la información cristalográfica. Utilizando los datos del archivo CIF, se utilizó el programa Olex2 para resolver la estructura de cada molécula y obtener los parámetros de celda unidad.

Los difractómetros empleados para el registro de datos por monocristal y por polvo se encuentran ubicados en el Laboratorio de Difracción de Rayos X del Parque Tecnológico Guatiguará que se sitúa en el Km. 2 vía refugio, sede UIS Guatiguará, Piedecuesta, Santander, Colombia.

6.4. Análisis supramolecular

Utilizando toda la información cristalográfica obtenida mediante la difracción de rayos X de monocristal y empleando los programas computacionales Mercury, Diamond y CrystalExplorer, se llevó a cabo el análisis del empaquetamiento cristalino, de interacciones inter-intra-moleculares, de superficies de Hirshfeld y de redes de energía.

A continuación, una breve descripción de cada uno de los programas utilizados.

Mercury (Cambridge Crystallographic Data Centre, 2001-2019): se utilizó para graficar el patrón de difracción calculado a partir de los datos del archivo CIF (obtenido por DRX de monocristal). Dicho patrón se comparó con el patrón experimental registrado por la técnica de DRX de polvo.

Diamond (Putz y Branderburg, 1997-2019): se empleó para ilustrar cualitativamente la unidad asimétrica y el empaquetamiento cristalino de cada compuesto, utilizando los datos de posiciones atómicas y de interacciones electrostáticas presentadas en el CIF.

CrystalExplorer (Turner y et al, 2017): se usó para la obtención de superficies de Hirshfeld y de redes de energía.

7. Resultados y análisis

7.1. Análisis térmico

Además de corroborarse por cromatografía de gases en el trabajo de (A. Villamizar, 2019), se verificó también la pureza de los compuestos (1) y (2) en estado poli-cristalino antes de proceder al registro de datos de difracción de rayos X en polvo, con el fin de obtener mediciones con alto grado de precisión y confiabilidad. Dicha verificación se realizó mediante termogravimetría (TGA) y se

reporta en la Figura 13, que se presenta a continuación, encontrándose sólo una pérdida de masa (proceso de descomposición) para ambos compuestos, lo que significa una alta pureza en cada uno de ellos. Adicionalmente, las curvas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) revelaron dos procesos endotérmicos (picos de las curvas azules) en ambos casos, lo cual hace referencia a los respectivos cambios de estado presentados por cada compuesto; de esta manera, el punto de fusión y de descomposición de los compuestos fueron observados, los cuales son respectivamente 109.5 °C y 300.1 °C para (1) y, 151.0 °C y 328.3 °C para (2).

Asimismo, en la Figura 13 se observa la diferencia entre la respectiva posición de los picos angostos y de los picos amplios al comparar las curvas DSC de ambos compuestos; los puntos de fusión y de descomposición para (2) se observaron más altos que para (1), lo cual es el resultado de la mayor capacidad para formar interacciones inter-intra-moleculares en el cristal, debido a los cuatro grupos metoxilo por molécula que hay de diferencia.

7.2. Caracterización cristalográfica y comparación de fases cristalinas

Los datos de difracción de rayos X de polvo (reportados en la Tabla 2 y en la Tabla 3, para ambos compuestos) y de mono-cristal permitieron la comparación de las fases cristalinas y la caracterización de los compuestos. La comparación de las fases fue llevada a cabo mediante la superposición del patrón experimental (obtenido por los datos de DRX de polvo) y del patrón calculado (obtenido por los datos de difracción de mono-cristal), como se muestra en la Figura 14. En cada caso se encontró que para cada compuesto se tiene la misma estructura cristalina, tanto en la fase mono-cristalina como en la fase poli-cristalina, debido a la coincidencia en la posición y en las intensidades relativas de todos los picos representativos. Este hecho confirma nuevamente la pureza de los dos compuestos poli-cristalinos (1) y (2), ya que de existir una impureza se cambiaría notoriamente la estructura en este estado cristalino y, por ende, su respectivo patrón de difracción.

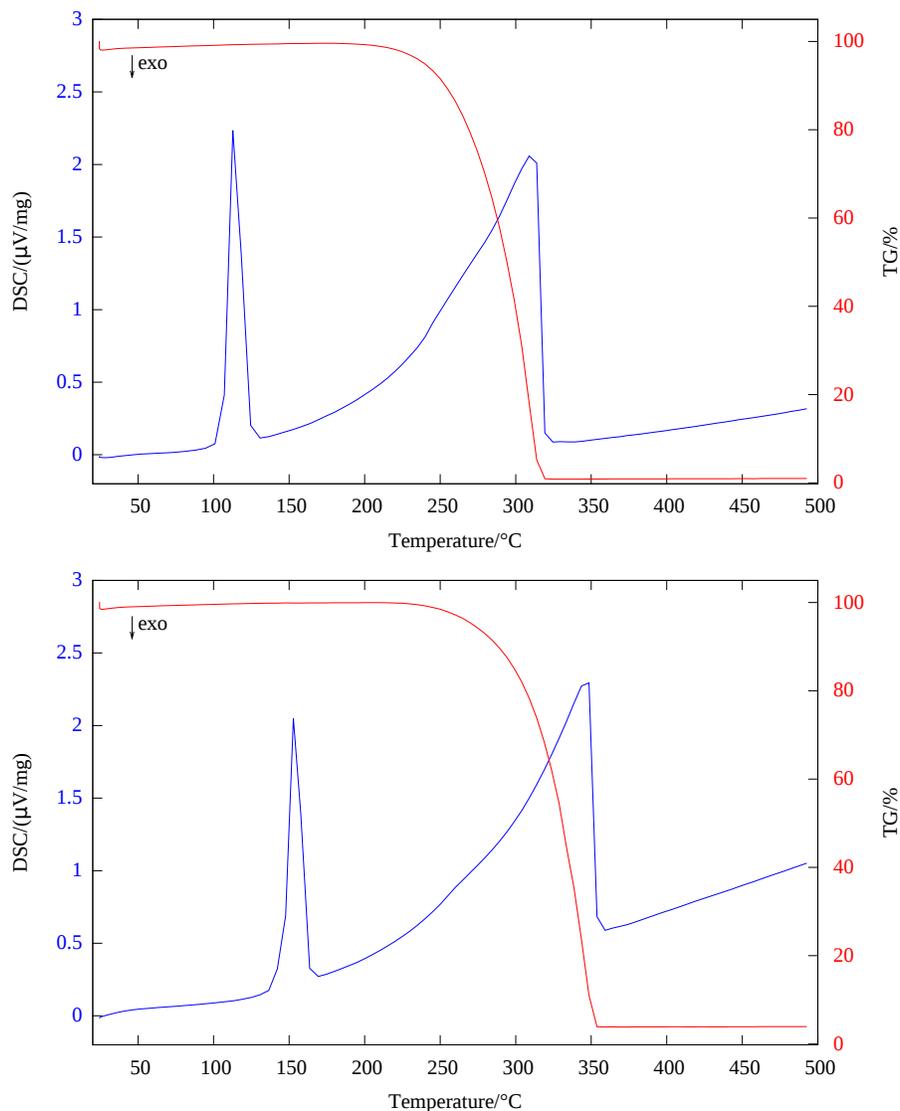


Figura 13. Diagramas termogravimétricos (curva roja) y de calorimetría diferencial de barrido (curva azul) para la (R)-2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona (1) (arriba) y para la (RS)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona (2) (abajo).

El indexado del patrón experimental de la dimetoxibenzoína (1) produjo una celda unidad ortorrómbica con parámetros: $a=5.9808 \text{ \AA}$, $b=12.0766 \text{ \AA}$, $c=18.9390 \text{ \AA}$, $V=1367.92 \text{ \AA}^3$, $Z=4$ y grupo espacial $P2_12_12_1$ (19). Asimismo, se encontró que la hexametoxibenzoína (2) cristaliza en un sistema monoclinico con constantes de celda: $a=8.4913 \text{ \AA}$, $b=21.4872 \text{ \AA}$, $c=11.1334 \text{ \AA}$, $V=1935.3$

\AA^3 , $Z=4$, $\beta=107.69^\circ$ y grupo espacial $P2_1/n$ (11). Adicionalmente, cabe resaltar que los parámetros de celda mencionados anteriormente para los dos compuestos fueron comparados con los obtenidos por los datos de difracción de mono-cristal y no se encontró alguna divergencia significativa en ninguno de ellos.

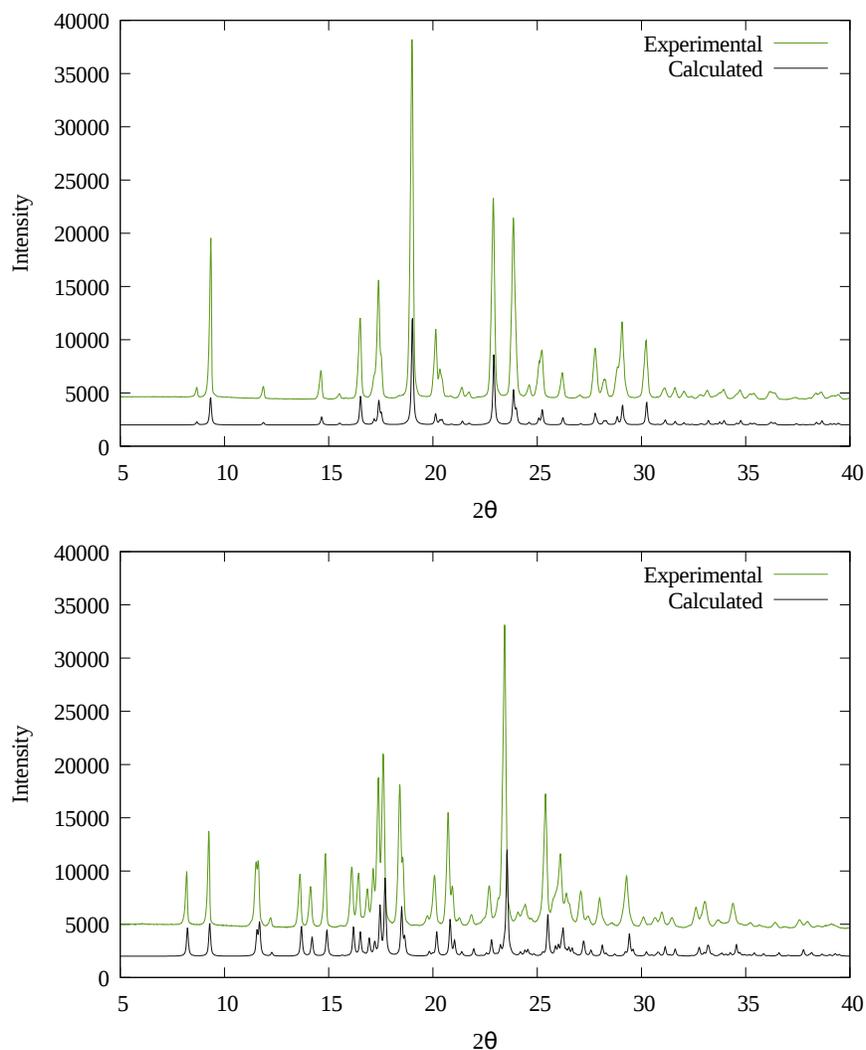


Figura 14. Comparación entre el patrón de difracción de polvo experimental (verde) y el patrón de difracción de mono-cristal calculado (negro) para los compuestos (1) [arriba] y (2) [abajo]. La coincidencia en la relación de intensidad y en la posición de los picos del patrón experimental con su respectivo patrón calculado, en cada caso, revela la misma estructura cristalina tanto en la muestra poli-cristalina como en la muestra mono-cristalina.

Por otro lado, las figuras de mérito correspondientes a (1) fueron $M_{(20)} = 55.0$ y $F_{(20)} = 124.9$, y aquellas presentadas por (2) fueron $M_{(20)} = 21.4$ y $F_{(20)} = 59.6$; la obtención de valores relativamente tan superiores al mínimo aceptado (10.0), en ambos casos, indica un indexado adecuado y, por ende, la correcta caracterización de cada compuesto.

Tabla 2. Datos cristalográficos registrados tras el indexado del patrón de polvo obtenido para (1).

h	k	l	Dobs^a	Dcal^b	Dobs-Dcal^c	2θobs	2θcal	Δ2θ^d
1	1	0	10.19829	10.19883	-0.00054	8.664	8.663	0.000
2	0	0	9.46517	9.46740	-0.00223	9.336	9.334	0.002
2	1	0	7.45818	7.45624	0.00194	11.856	11.860	-0.003
0	2	0	6.05336	6.05066	0.00270	14.622	14.628	-0.007
1	0	1	5.70737	5.70959	-0.00223	15.513	15.507	0.006
0	1	1	5.36792	5.36710	0.00082	16.501	16.503	-0.003
2	2	0	5.09712	5.09773	-0.00060	17.384	17.382	0.002
2	0	1	5.06128	5.06043	0.00084	17.508	17.511	-0.003
2	1	1	4.66922	4.66851	0.00071	18.991	18.994	-0.003
4	1	0	4.40742	4.40710	0.00032	20.131	20.132	-0.001
3	2	0	4.36364	4.36686	-0.00321	20.335	20.320	0.015
1	2	1	4.15235	4.15217	0.00019	21.382	21.383	-0.001
3	1	1	4.08764	4.08789	-0.00025	21.724	21.723	0.001
2	2	1	3.88176	3.88138	0.00038	22.892	22.894	-0.002
4	2	0	3.72695	3.72721	-0.00027	23.856	23.854	0.002
5	1	0	3.61400	3.61282	0.00117	24.613	24.621	-0.008
4	1	1	3.54776	3.54920	-0.00144	25.080	25.070	0.010
3	2	1	3.52959	3.52808	0.00152	25.211	25.222	-0.011
3	3	0	3.39844	3.39811	0.00033	26.201	26.204	-0.003
1	3	1	3.29334	3.29395	-0.00061	27.053	27.048	0.005

^aDistancia interplanar observada.

^bDistancia interplanar calculada.

^cDiferencial de distancias interplanares.

^dDiferencial de 2θ (obs-cal).

Tabla 3. Datos cristalográficos registrados tras el indexado del patrón de polvo obtenido para (2).

h	k	l	Dobs	Dcal	Dobs-Dcal	2θobs	2θcal	$\Delta 2\theta$
0	2	0	10.80092	10.82034	-0.01942	8.179	8.165	0.015
1	1	0	9.56003	9.56749	-0.00746	9.243	9.236	0.007
1	0	-1	7.66794	7.68359	-0.01565	11.531	11.507	0.024
0	1	1	7.62279	7.60971	0.01308	11.600	11.620	-0.020
1	1	-1	7.24740	7.23921	0.00819	12.203	12.216	-0.014
0	2	1	6.49848	6.49574	0.00274	13.615	13.621	-0.006
1	2	-1	6.26545	6.26064	0.00481	14.124	14.135	-0.011
1	3	0	5.96751	5.96850	-0.00099	14.833	14.831	0.002
1	1	1	5.49948	5.49726	0.00222	16.104	16.110	-0.007
0	3	1	5.39194	5.39000	0.00194	16.427	16.433	-0.006
0	4	0	5.39194	5.40240	-0.01046	16.427	16.395	0.032
1	3	-1	5.25641	5.25336	0.00305	16.854	16.863	-0.010
2	1	0	5.17133	5.17259	-0.00126	17.133	17.129	0.004
2	1	-1	5.09909	5.09432	0.00477	17.377	17.394	-0.016
1	2	1	5.03157	5.02997	0.00159	17.612	17.618	-0.006
1	4	0	4.81574	4.81774	-0.00199	18.409	18.401	0.008
2	2	0	4.77493	4.77766	-0.00273	18.567	18.557	0.011
0	4	1	4.49573	4.49763	-0.00190	19.732	19.723	0.008
1	4	-1	4.41989	4.41730	0.00259	20.074	20.085	-0.012
2	3	0	4.28238	4.28216	0.00022	20.725	20.726	-0.001
1	0	-2	4.24243	4.24705	-0.00462	20.922	20.899	0.023
2	3	-1	4.24243	4.23742	0.00501	20.922	20.947	-0.025

7.3. Empaquetamiento cristalino e interacciones electrostáticas

Los átomos y las moléculas presentan interacciones electrostáticas entre sí, llevando a cabo la formación de diferentes arreglos espaciales (dependiendo de la fortaleza y de la direccionalidad de la interacción) en el estado sólido, lo cual se conoce como empaquetamiento cristalino. Por lo tanto, un entendimiento detallado de este tipo de interacciones es fundamental para interpretar la estructura química de un compuesto, sus propiedades físicas y, de esta manera, comprender de una manera más profunda su funcionalidad.

Tabla 4. Enlaces de hidrógeno intra-inter-moleculares responsables del empaquetamiento cristalino de (R)-(1) y sus respectivas longitudes (H-A). Adicionalmente se presentan las distancias de enlace entre D-H, D-A y el ángulo calculado entre el enlace covalente D-H y la interacción H-A, donde D representa el átomo donador de hidrógeno, A representa el átomo aceptor y H el átomo de hidrógeno que forma la interacción.

Tipo	Interacción	D-H (Å)	H-A (Å)	D-A (Å)	D-H...A (°)
Intra	O1-H1...O4	0.82	2.17	2.610	114
Inter	O1-H1...O2	0.82	2.37	3.075	145
Inter	C9-H9...O1	0.93	2.46	3.369	165
Inter	CJ-HA...O1	0.96	2.56	3.481	162

La elucidación estructural de ambas moléculas fue llevada a cabo mediante el empleo y el tratamiento de los datos cristalográficos obtenidos por difracción de mono-cristal, utilizando los programas de química computacional Olex2, Mercury y Diamond. Dicho proceso permitió la simulación precisa de las unidades asimétricas (moléculas únicas) de (1) y de (2) junto con sus respectivas formas de ordenamiento periódico (empaquetamiento) principalmente dirigidas y estabilizadas por las interacciones electrostáticas que se presentan en la Tabla 4 para (1) y en la Tabla 5 para (2).

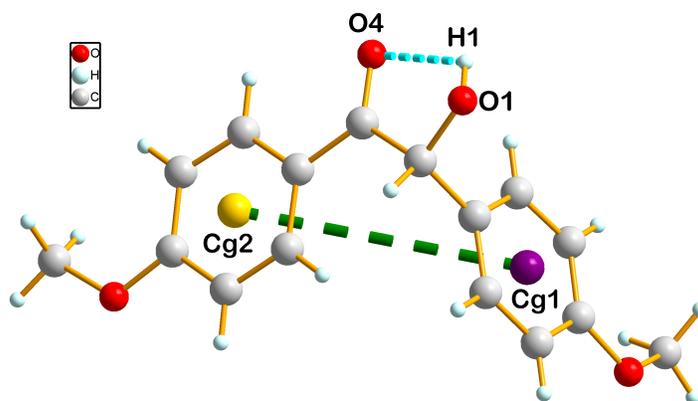


Figura 15. Unidad asimétrica de la 2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanon (1) derivada del análisis por difracción de rayos X de mono-cristal. La representación se muestra para el enantiómero (R)-.

En la Figura 15 se presenta la unidad asimétrica de (1) junto con las etiquetas de los tres átomos que influyen la formación de un único enlace de hidrógeno intra-molecular (línea discontinua azul); de esta manera, el átomo O4 que hace parte del grupo carbonilo de la molécula, actúa como aceptor del hidrógeno caracterizado como H1 con el que forma la interacción, y que junto al átomo O1 que ejerce el papel de agente donador, forman el grupo hidroxilo de la molécula. Al ser esta interacción de naturaleza homo-nuclear resulta ser bastante fuerte y altamente direccional; por lo tanto, presenta una distancia de enlace corta que corresponde a un valor longitudinal de 2.17 Å.

Adicionalmente, fue posible determinar que la distribución de densidad de carga negativa presentada en cada anillo aromático genera una interacción repulsiva (línea discontinua verde) entre los mismos anillos; las nubes electrónicas π se representan en la Figura 15 como el centroide Cg1 para el anillo más cercano al grupo hidroxilo y el centroide Cg2 para el anillo más cercano al grupo carbonilo. Esta interacción de repulsión junto con el enlace de hidrógeno ya descrito contribuyen a la forma tridimensional que obtiene la molécula y que se aprecia en su unidad asimétrica.

Por otro lado, se obtuvieron las subunidades estructurales o el auto-ensamblaje cristalino de este compuesto, donde solamente está presente el enantiómero (R)-, lo cual no se esperaba debido a que el proceso de síntesis no fue estereoselectivo; por ende, se asumió que en la cristalización y purificación de este compuesto hubo resolución espontánea debido a que la energía de estabilización total de red, para este enantiómero, es menor que la correspondiente a la de la mezcla racémica.

En la Figura 16 se aprecia la formación de cadenas helicoidales a lo largo del eje “a”, estabilizadas principalmente por enlaces de hidrógeno hetero-nucleares (CJ-HA \cdots O1) con una longitud aproximada de 2.56 Å. Adicionalmente, se puede observar una interacción de repulsión entre las nubes electrónicas π etiquetadas como Cg2 (línea discontinua amarilla). Cabe resaltar que esta subunidad estructural simétrica es el resultado de la existencia de un eje helicoidal o de tornillo paralelo al eje “a”.

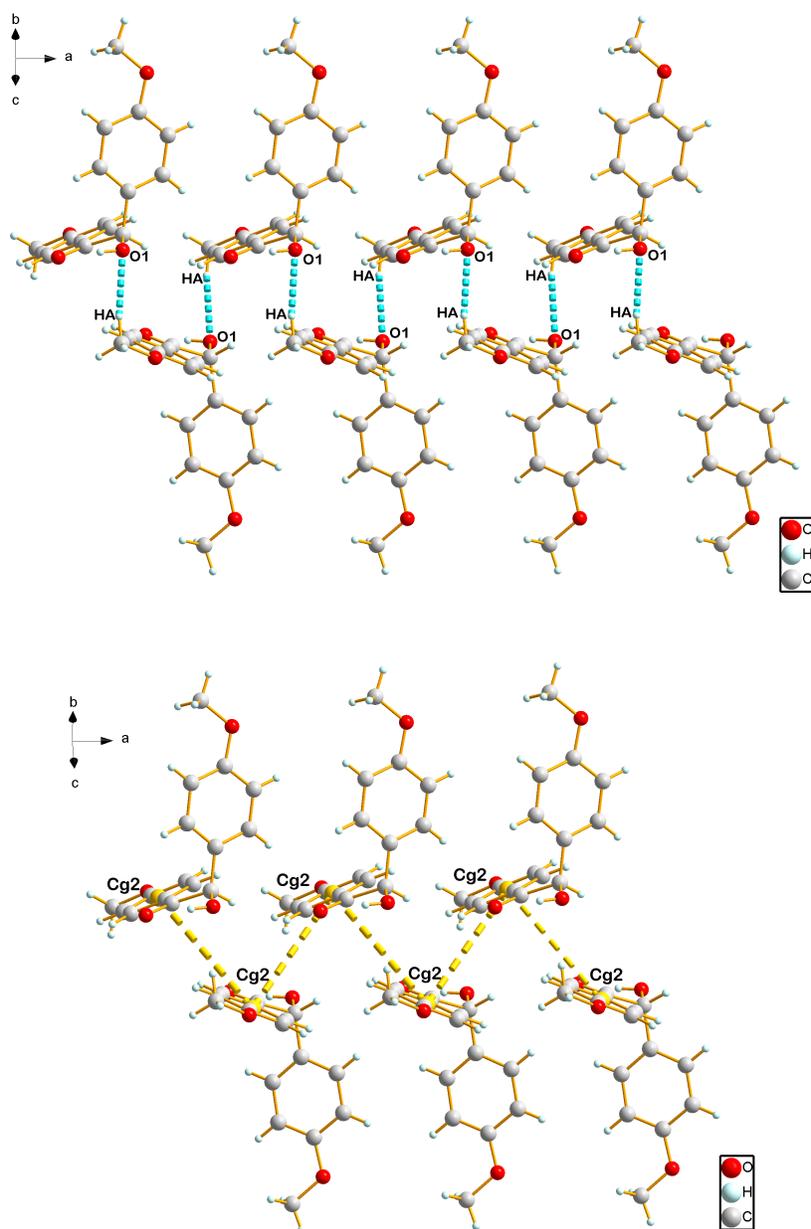


Figura 16. Subunidad estructural de (R)-1 con forma de cadena helicoidal a lo largo del eje “a” y gobernada principalmente por interacción de tipo enlace de hidrógeno (CJ-HA...O1). Nótese la repulsión existente entre las nubes electrónicas π denominadas como Cg2 (abajo) y la existencia de un eje de tornillo paralelo al eje “a” entre la cadena superior e inferior.

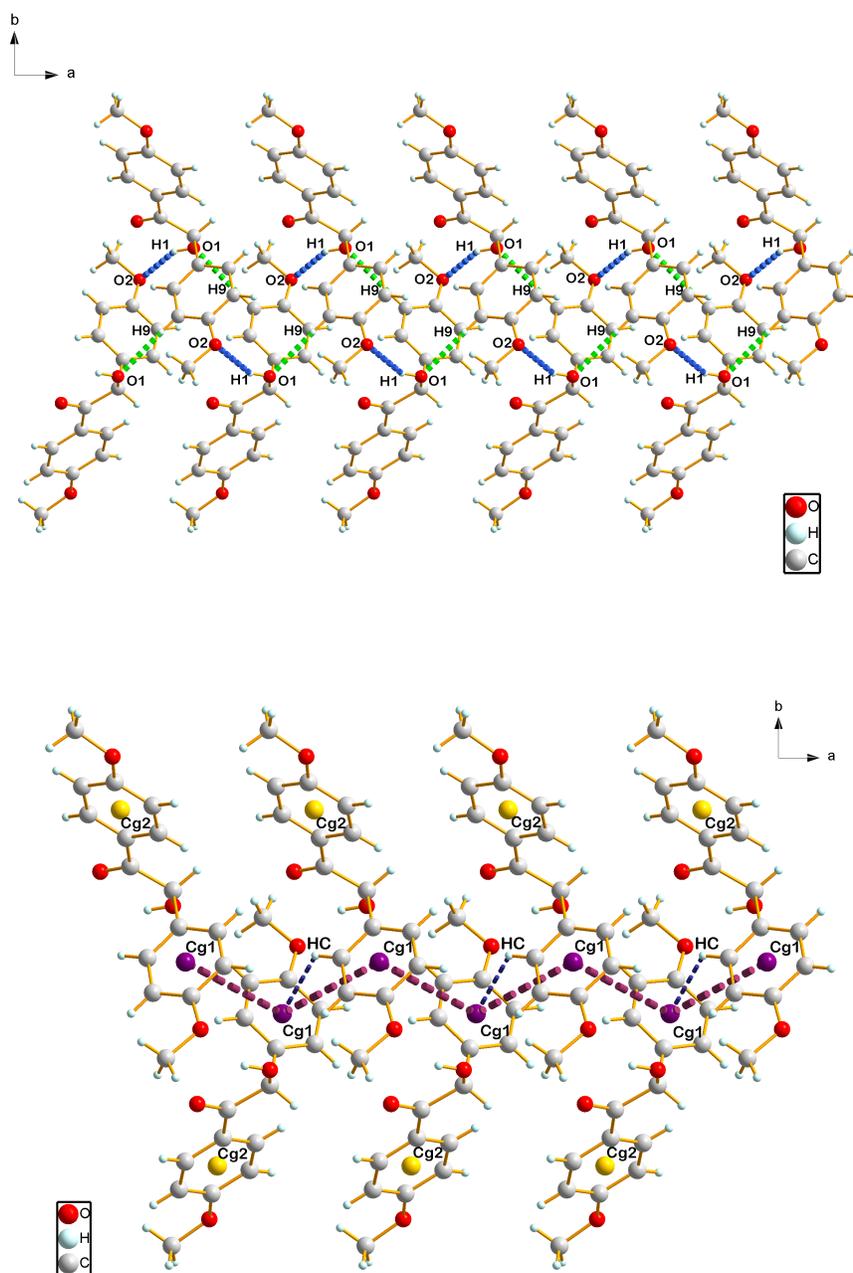


Figura 17. Subunidad estructural de (R)-1 con forma de cadena en zig-zag a lo largo del eje “c” en donde se observan los enlaces de hidrógeno de tipo homo-nuclear ($O1-H1 \cdots O2$), hetero-nuclear ($C9-H9 \cdots O1$), H- π ($HC \cdots Cg1$) y π - π ($Cg1-Cg1$).

De la misma manera, la Figura 17 permite observar otra subunidad estructural ensamblada a lo largo del eje “c”, que forma cadenas en zig-zag gobernadas por enlaces de hidrógeno homo-nucleares y hetero-nucleares. En la parte superior de la Figura 17 se presenta el arreglo estructural direccionado por la fortaleza del enlace de hidrógeno homo-nuclear O1-H1 \cdots O2 (línea discontinua azul) con longitud de 2.37 Å, y por el enlace de hidrógeno hetero-nuclear C9-H9 \cdots O1 (línea discontinua verde), menos fuerte que el homo-nuclear y con longitud de 2.46 Å. Además de estos dos tipos de interacciones, existen otras dos que también contribuyen al empaquetamiento observado y se resaltan en la parte inferior de la Figura 17; una de estas interacciones corresponde a un enlace de hidrógeno de tipo H \cdots π (línea discontinua azul) que se forma entre el hidrógeno etiquetado como HC y la densidad de carga negativa Cg1; éste posee una energía más débil y por tanto una longitud más larga que la del enlace de hidrógeno convencional. La siguiente y última interacción contribuyente al empaquetamiento de (R)-(1) corresponde a la presentada entre las nubes electrónicas π etiquetadas como Cg1 (línea discontinua morada). Al igual que en la subunidad estructural de la Figura 16, la presentada en la Figura 17 también resalta la existencia de un eje de tornillo paralelo al eje “a” entre la fila de moléculas superior y la fila inferior.

Tabla 5. Enlaces de hidrógeno intra-inter-moleculares responsables del empaquetamiento cristalino de (RS)-(2) y sus respectivas longitudes (H-A). Adicionalmente se presentan las distancias de enlace entre D-H, D-A y el ángulo calculado entre el enlace covalente D-H y la interacción H-A, donde D representa el átomo donador de hidrógeno, A representa el átomo aceptor y H el átomo de hidrógeno que forma la interacción.

Tipo	Interacción	D-H (Å)	H-A (Å)	D-A (Å)	D-H \cdots A (°)
Intra	O6-H6 \cdots O2	0.82	2.40	2.659	100
Inter	O6-H6 \cdots O1	0.82	2.45	3.144	143
Inter	O6-H6 \cdots O7	0.82	2.25	2.934	141
Inter	CO-HG \cdots O2	0.96	2.55	3.309	136
Inter	CR-HT \cdots O2	0.96	2.56	3.465	157

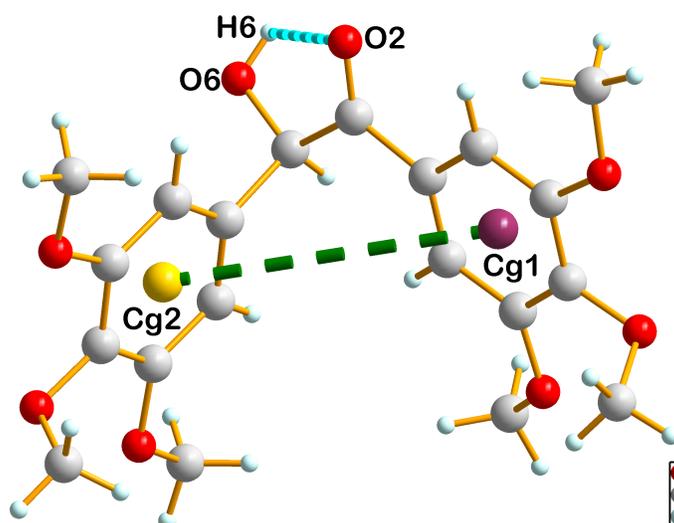


Figura 18. Unidad asimétrica de la 2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanon (2) derivada del análisis por difracción de rayos X de mono-cristal. La representación se muestra para el enantiómero (R)-.

En la Figura 18 se aprecia la unidad asimétrica de (2), donde al igual que en la molécula (1), se presenta un enlace de hidrógeno intra-molecular (O6-H6...O2) entre el grupo hidroxilo (grupo donador) y el grupo carbonilo (grupo aceptor) de la molécula. En este caso, la longitud de la interacción es mayor que en (1), teniendo un valor de 2.40 Å, y el ángulo de torsión entre el enlace covalente y el enlace intermolecular equivale a 100° (ver Tabla 5), siendo éste menos obtuso que el presentado en la unidad asimétrica de (1) (ver Tabla 4); la diferencia de estos valores se debe a que el empaquetamiento de las moléculas es distinto en cada caso, y, por lo tanto, la posición espacial de los átomos implicados en la interacción cambia. Por otra parte, también se observó la misma interacción repulsiva por parte de las nubes electrónicas π , representadas como los centroides Cg1 y Cg2 en los anillos aromáticos.

Adicionalmente, fue posible obtener las subunidades estructurales correspondientes a (RS)-(2) y las respectivas interacciones inter-moleculares que dirigen su conformación espacial. En la

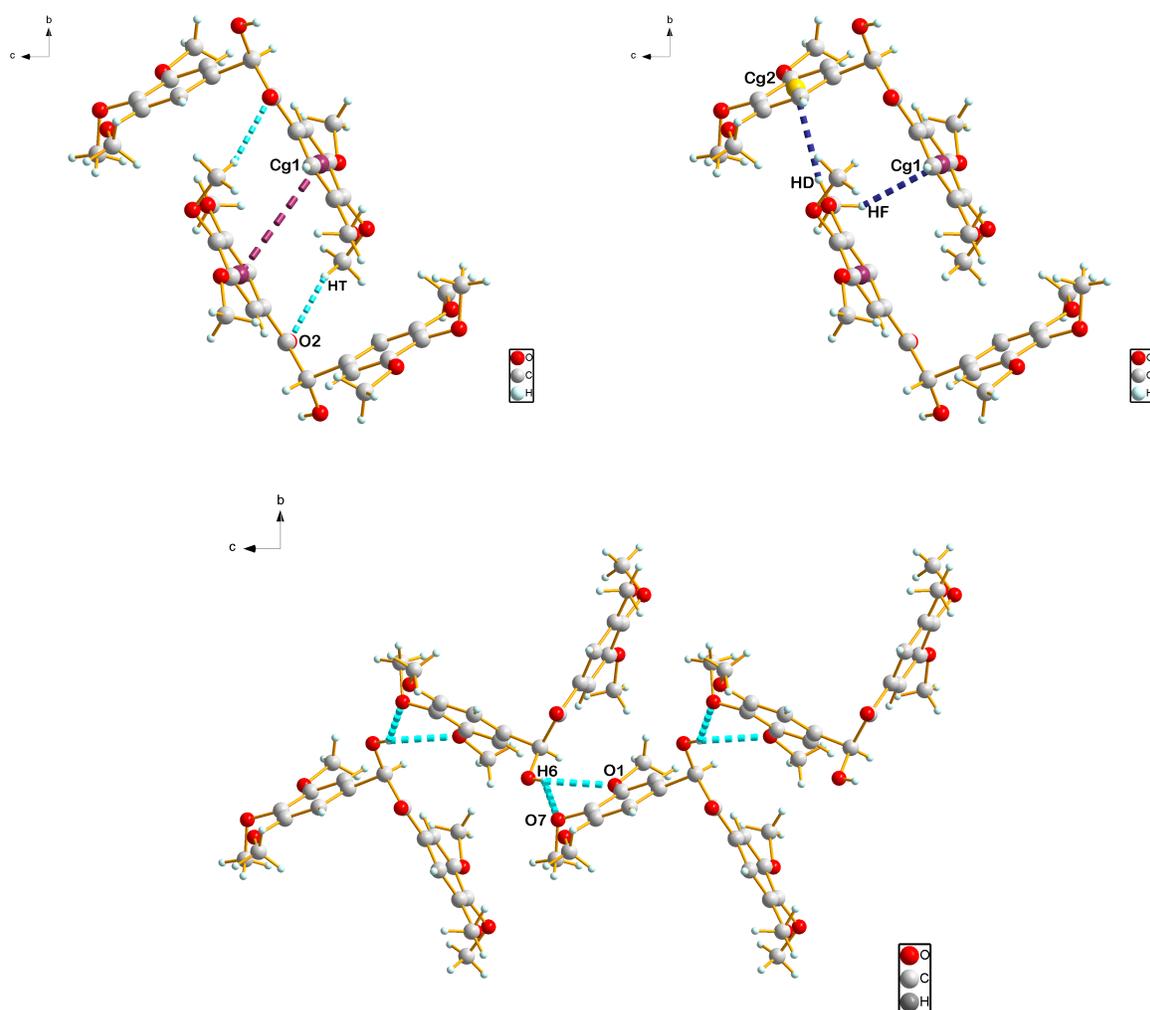


Figura 19. Empaquetamiento de (RS)-(2) en forma de dímeros estructurales que se mantienen unidos entre sí principalmente por enlaces de hidrógeno homo-nucleares (líneas discontinuas azul claro) y hetero-nucleares (líneas discontinuas azul oscuro). Nótese la distribución espacial de los dímeros por los planos bc del cristal.

Figura 19 se observa que esta molécula se empaqueta principalmente en dímeros (como pares de enantiómeros) que se forman gracias a enlaces de hidrógeno hetero-nucleares (CR-HT \cdots O2), que poseen una longitud de 2.56 Å (línea discontinua azul clara); en dichos enlaces, el átomo aceptor O2 corresponde al oxígeno perteneciente al grupo carbonilo y el grupo donador CR-HT es un grupo

metilo que hace parte de uno de los grupos metoxilo sustituyentes del anillo aromático del centroide Cg1. Asimismo, enlaces de hidrógeno de tipo H- π (HF-Cg1 y HD-Cg2), más débiles, contribuyen a conformar esta subunidad estructural.

A su vez, estos dímeros se mantienen unidos entre sí debido a una serie de enlaces de hidrógeno inter-moleculares formados por el grupo hidroxilo de cada molécula con dos de los grupos metoxilo (O6-H6 \cdots O1 y O6-H6 \cdots O7; sus longitudes respectivas son 2.45 Å y 2.25 Å), llenando el plano “bc” que se repite periódicamente a lo largo del eje “c”. De esta manera se resalta la importancia del grupo hidroxilo en el empaquetamiento cristalino de este compuesto, ya que actúa como grupo donador en la formación de tres enlaces de hidrógeno fuertes y claves para la aglomeración molecular (ver Tabla 5).

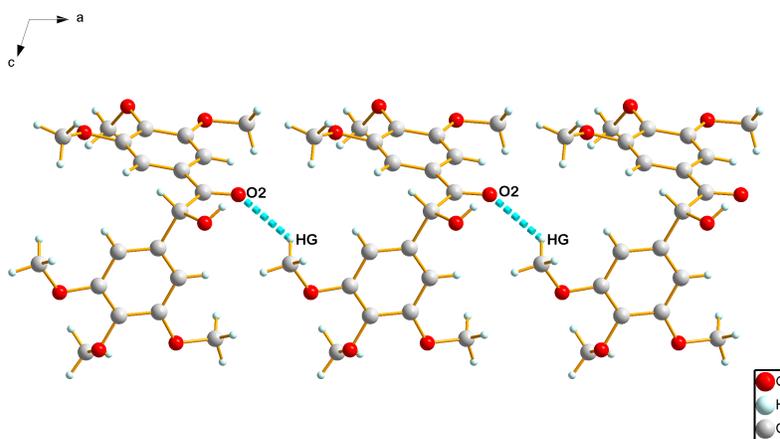


Figura 20. Interacciones de tipo enlace de hidrógeno hetero-nuclear CO-HG \cdots O2, con longitud de 2.55 Å, que permiten la formación de cadenas lineales a lo largo del eje “a”. Se muestra la cadena para el enantiómero (R).

Adicionalmente, el enlace de hidrógeno hetero-nuclear CO-HG \cdots O2 presentado en la Figura 20, con longitud de 2.55 Å, y en donde el grupo carbonilo actúa como grupo aceptor, conlleva a la

formación de cadenas lineales a lo largo del eje “a”.

7.4. Análisis de superficies de Hirshfeld y de densidad electrónica molecular

El análisis presentado anteriormente permitió identificar que las fuerzas intermoleculares que gobiernan el empaquetamiento cristalino de las metoxi-benzoínas (R)-(1) y (RS)-(2) en estudio son los enlaces de hidrógeno (fuertes y débiles) y los contactos $\pi \cdots \pi$. Sin embargo, se observó que las interacciones llevadas a cabo por los enlaces de hidrógeno poseen una capacidad orientadora y direccional más fuerte que aquellas presentadas por las nubes π y, por lo tanto, contribuyen más en el arreglo espacial formado por las moléculas en el cristal. En esta sección se presentará todo lo que las superficies de Hirshfeld permitieron identificar, como por ejemplo las regiones superficiales de cada molécula en donde se presentan contribuciones fuertes y débiles, adoptando las densidades electrónicas de los distintos átomos presentes como fuente de información y la química computacional como herramienta de visualización. Adicionalmente, dichas superficies también permitieron definir en términos magnitudinales el espacio ocupado por una molécula en el cristal; los resultados se exponen a continuación.

7.4.1. Superficies de Hirshfeld de la (R)-2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona (1)

En la Figura 21 se observa la unidad asimétrica de (R)-(1) junto con sus respectivas superficies de Hirshfeld dispuestas a lo largo del eje *a* y mapeadas mediante las funciones d_i , d_e , d_{norm} , $shapeindex$ y $curvedness$. Cada superficie presentó un volumen de 335,42 Å³ y un área superficial de 315,06 Å². Las regiones rojas presentadas en el mapa d_i representan las distancias más cortas desde ese punto en la superficie al núcleo más cercano dentro de la misma, y los colores verde y azul hacen referencia a las distancias más largas. Al correlacionar dicha superficie con la unidad asimétrica se observa que las regiones rojas más representativas se encuentran superpuestas sobre átomos de

hidrógeno de ambos anillos aromáticos y sobre los grupos funcionales carbonilo e hidroxilo.

Por otra parte, las zonas rojas que aparecen en la superficie d_e corresponden a las distancias más cortas desde ese punto hasta el núcleo más cercano afuera de la misma (átomos vecinos), y las zonas verdes y azules representan las distancias más largas. Por ende, el mapa d_e permite observar de forma clara las regiones donde se presentan las interacciones más fuertes en la molécula y las regiones que se ven poco implicadas electrostáticamente. Para (R)-(1), los grupos metoxilo, carbonilo e hidroxilo son los responsables de los contactos más cortos, siendo el grupo hidroxilo el más sobresaliente y contribuyente debido a la capacidad de formación de enlaces de hidrógeno por parte de los dos átomos que lo conforman.

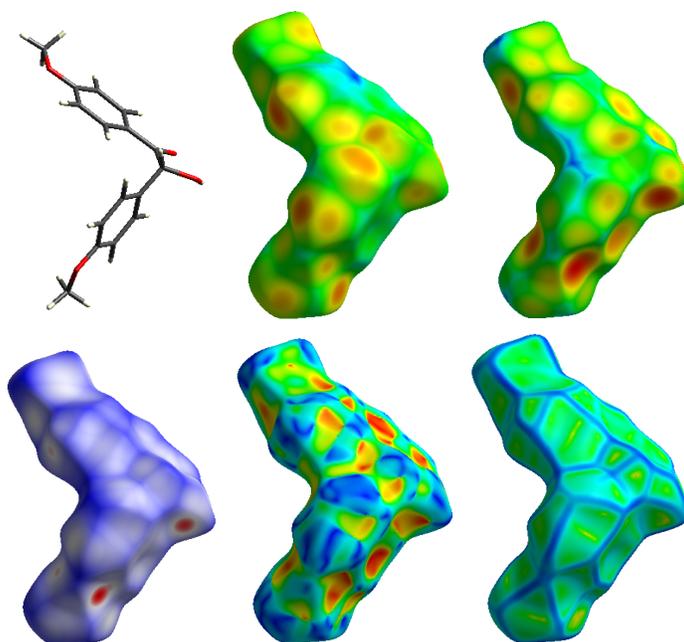


Figura 21. Superficies de Hirshfeld de (R)-(1) dispuestas a lo largo del eje a y mapeadas a partir de las funciones d_i (arriba-centro), d_e (arriba-derecha), d_{norm} (abajo-izquierda), $shapeindex$ (abajo-centro) y $curvedness$ (abajo-derecha). Cada superficie presenta un volumen de $335,42 \text{ \AA}^3$ y un área superficial de $315,06 \text{ \AA}^2$.

De forma análoga a d_e , la superficie d_{norm} (distancia de contacto normalizada) definida en términos de d_e , d_i y de los radios de van der Waals (vdW) de los átomos, permitió apreciar las

zonas donde las distancias son más cortas que la suma de los radios de vdW (puntos rojos) y el área superficial donde las distancias son más largas. La Figura 22 ilustra el empaquetamiento de (R)-(1) a lo largo del eje a , en donde se observan los enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilo y metoxilo ($O1-H1 \cdots O2$; ver Fig. 17) que tienen lugar a través de los puntos rojos superficiales, lo cual quiere decir que esta interacción es la única menor a la suma de los radios de vdW. Asimismo se resalta el diagrama de empaquetamiento entre una superficie central rodeada por sus 10 superficies vecinas.

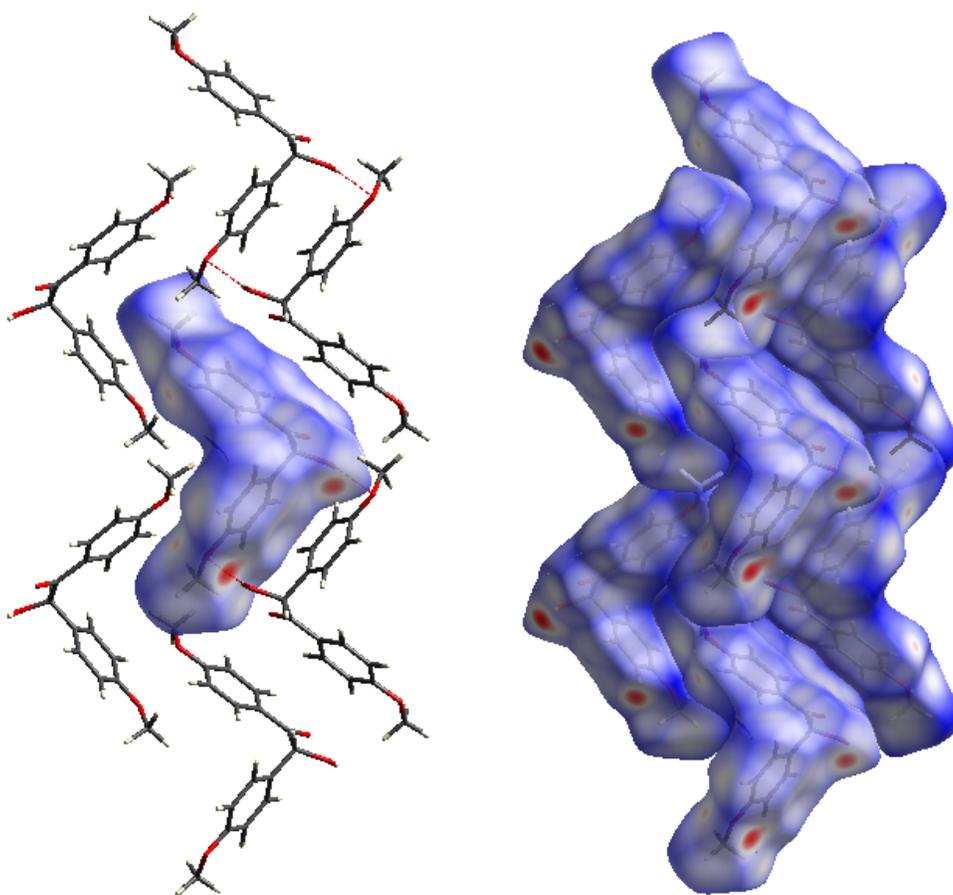


Figura 22. Diagramas de empaquetamiento a lo largo del eje a de superficies de Hirshfeld de (R)-(1) empleando la función d_{norm} . Nótese la superposición de puntos rojos (densidades electrónicas altas) sobre los grupos hidroxilo y metoxilo, a través de los cuales sucede la interacción más influyente con la respectiva molécula adyacente.

Las superficies de tipo *shapeindex* y *curvedness* que también se enseñan en la Figura 21 son generalmente similares y usadas para determinar modos de empaquetamiento característicos e incluso para identificar las formas en las que cada molécula tiene contacto con su vecina. En la Figura 23 se observa el agrupamiento de (R)-(1) con sus moléculas adyacentes a lo largo de los tres ejes espaciales. La función *curvedness* fue empleada como ejemplo para determinar la forma en la que cada molécula se empaqueta junto a las otras debido a que esta función muestra regiones relativamente planas que permiten apreciar de una manera más clara el ajuste espacial. Mediante la perspectiva de cada eje se observa una apariencia superficial diferente, lo que significa que cada región molecular “plana” se ajusta de manera única a una región complementaria determinada por la forma superficial de su molécula vecina.

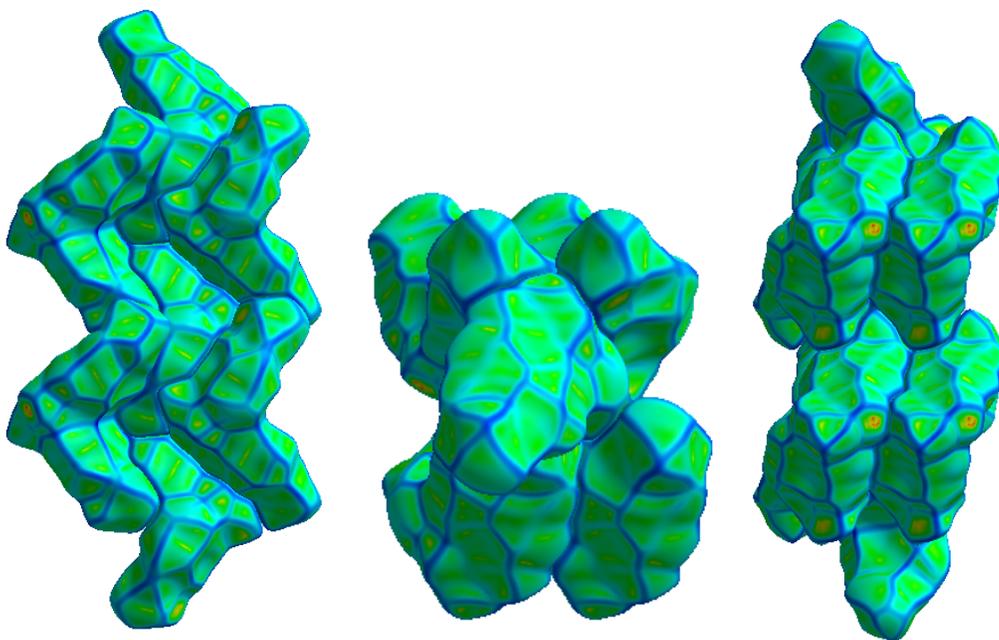


Figura 23. Diagramas de empaquetamiento de (R)-(1) mapeados a partir de superficies *curvedness* a lo largo de los ejes *a* (izquierda), *b* (centro) y *c* (derecha).

7.4.2. Huella dactilar y potenciales electrostáticos de (R)-(1) según el tipo de interacción

El potencial electrostático generado por los átomos que se encuentran dentro y fuera de cada superficie de Hirshfeld d_{norm} (asociada con las distancias d_e y d_i) pudo ser empleado para identificar e ilustrar patrones asociados con interacciones específicas que se observan en la “huella dactilar”⁴ única para cada compuesto y en los mismos mapas superficiales, donde se observan potenciales electropositivos (regiones azules) y electronegativos (regiones rojas) que son complementarios en cada interacción. Adicionalmente, fue posible obtener un valor porcentual relacionado con el área superficial en donde cada tipo de interacción tiene lugar. Por ejemplo, en la Figura 24 se observa la huella dactilar derivada de (R)-(1), en donde a su vez se aprecia que los contactos entre átomos de hidrógeno ($H \cdots H$) se encuentran en aproximadamente un 43.8 % del área superficial de cada molécula, siendo este tipo de contacto el más dominante en términos de cantidad de área, seguido de las interacciones entre átomos de oxígeno e hidrógeno ($O \cdots H$) que resultaron ocupar cerca del 27.5 % del área total en cada superficie. Asimismo, los contactos entre carbono e hidrógeno ($C \cdots H$) presentaron un valor del 27.3 %, estando muy cerca del valor asociado a las interacciones $O \cdots H$; y con un valor final del 1.1 %, los contactos entre carbono y oxígeno ($C \cdots O$) fueron los menos contribuyentes. Adicionalmente, la Figura 24 enseña el respectivo mapa superficial ligado a cada huella dactilar, donde se identifican las regiones en las cuales existen potenciales electropositivos (azul) y electronegativos (rojo) para cada tipo de interacción. El ejemplo más claramente identificable se encuentra en las regiones de los grupos hidroxilo, carbonilo y metoxilo, donde los átomos de oxígeno (donadores y aceptores) de dichos grupos promueven un potencial electronegativo, observado en los puntos rojos, y para los átomos de hidrógeno un potencial electropositivo que se aprecia en las zonas de color azul.

⁴Representación gráfica y única para cada compuesto cristalino, donde se identifica un patrón particular relacionado con una interacción electrostática específica presente en el empaquetamiento molecular.

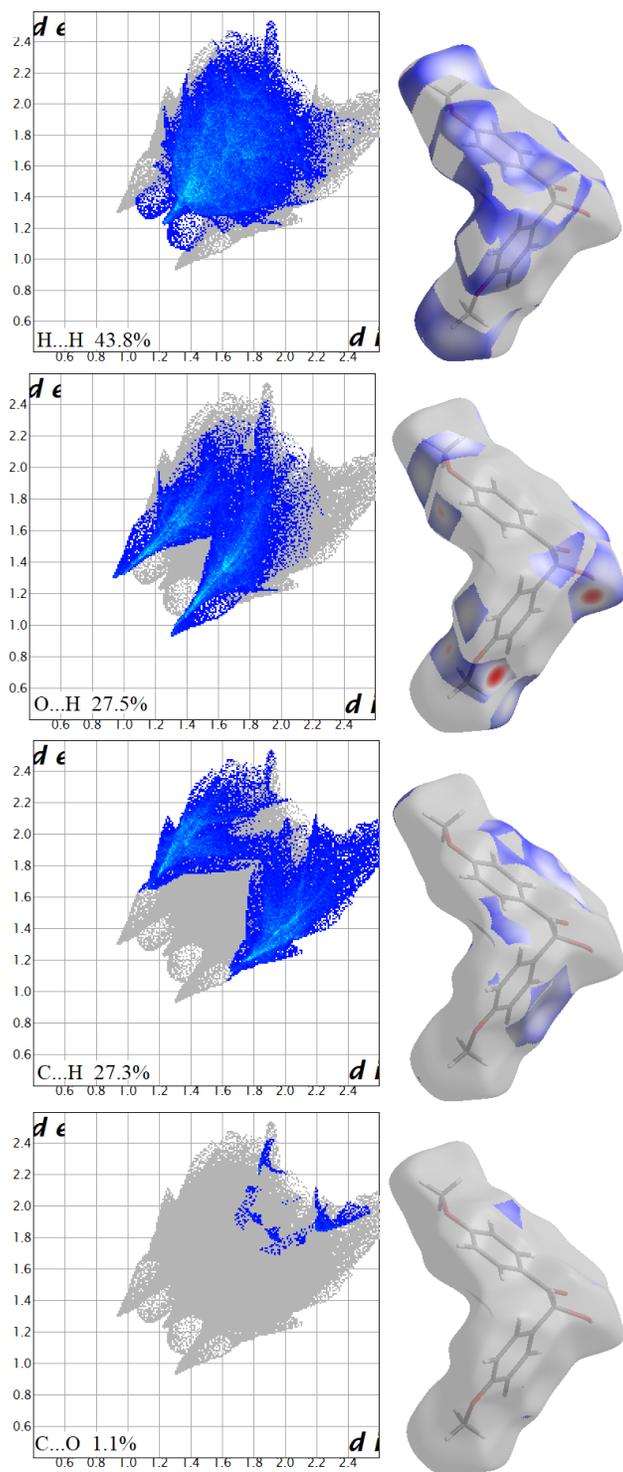


Figura 24. Huella dactilar y mapas superficiales de potencial electrostático de (R)-(1). Nótese el patrón específico generado en la huella por cada tipo de interacción. Las regiones azules y rojas marcadas en cada mapa superficial se refieren a potenciales electropositivos y electronegativos, respectivamente.

7.4.3. Superficies de Hirshfeld de la (RS)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona (2)

En la Figura 25 se presenta la unidad asimétrica de (RS)-(2) y sus superficies de Hirshfeld mapeadas a lo largo del eje *a* mediante el uso de las funciones d_i , d_e , d_{norm} , $shapeindex$ y $curvedness$. En esta ocasión, las superficies presentaron un volumen de $475,89 \text{ \AA}^3$ y un área superficial de $427,80 \text{ \AA}^2$, siendo más grandes que aquellas generadas por (R)-(1) debido a la diferencia significativa entre los grupos metoxilo presentes. Empleando d_i , se identificó que para esta molécula, las distancias más cortas desde la superficie hasta el núcleo interno más cercano se encuentran en la zona del grupo hidroxilo, observándose una notoria zona roja en la parte superior de la superficie mapeada con esta función. No obstante, también se aprecian distancias cortas en las proximidades de los seis grupos metoxilo y, por el contrario, distancias largas cerca de los grupos aromáticos.

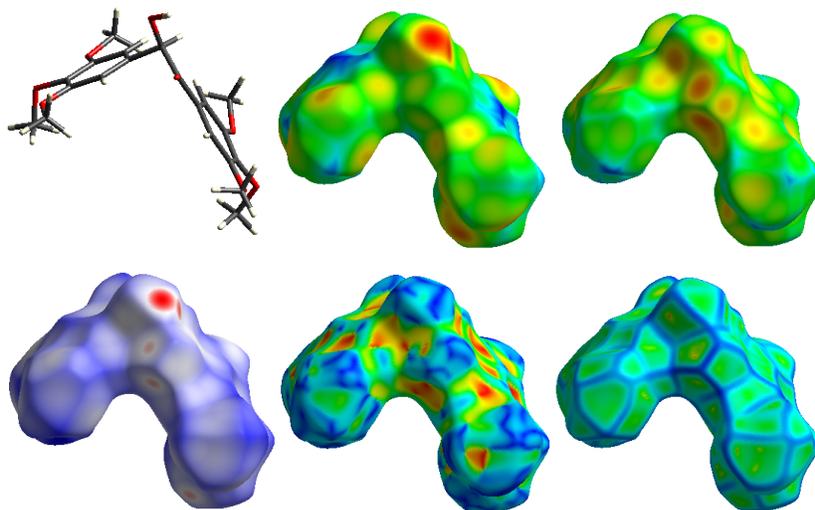


Figura 25. Superficies de Hirshfeld de (RS)-(2) dispuestas a lo largo del eje *a* y mapeadas a partir de las funciones d_i (arriba-centro), d_e (arriba-derecha), d_{norm} (abajo-izquierda), $shapeindex$ (abajo-centro) y $curvedness$ (abajo-derecha). Cada superficie presenta un volumen de $475,89 \text{ \AA}^3$ y un área superficial de $427,80 \text{ \AA}^2$. La representación se muestra para el enantiómero (R)-.

Utilizando las superficies mapeadas con d_e y d_{norm} , se observó que la zona con la mayor densidad electrónica, donde el potencial de producción de interacciones electrostáticas es más fuerte (y por

ende corresponde a distancias más cortas) es alto, y al igual que en el caso de (R)-(1) también coincide con la zona del grupo hidroxilo, ya que el átomo de hidrógeno de ese grupo es el responsable de la formación de las mencionadas interacciones. El diagrama de empaquetamiento a lo largo del eje a mostrado en la Figura 26 verificó este hecho, ya que allí se enseñan los contactos O6-H6...O1 y O6-H6...O7 (también observados en la Tabla 5 y en la Figura 19) teniendo lugar a través de aquellos puntos rojos superficiales que se superponen sobre este grupo donador.

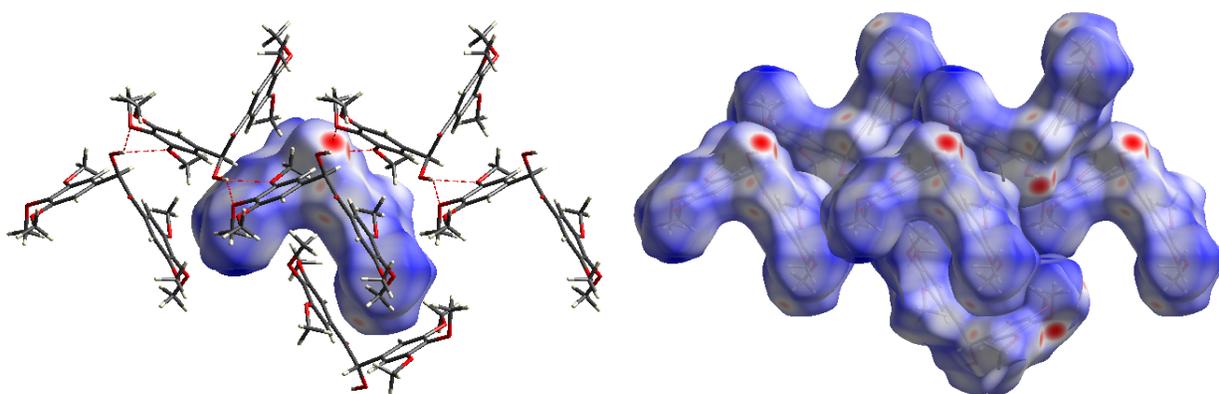


Figura 26. Diagramas de empaquetamiento a lo largo del eje a de superficies de Hirshfeld de (RS)-(2) empleando la función d_{norm} . Nótese la superposición de puntos rojos (densidades electrónicas altas) sobre el grupo hidroxilo, a través de los cuales suceden las interacciones más influyentes con los grupos metoxilo de la respectiva molécula adyacente.

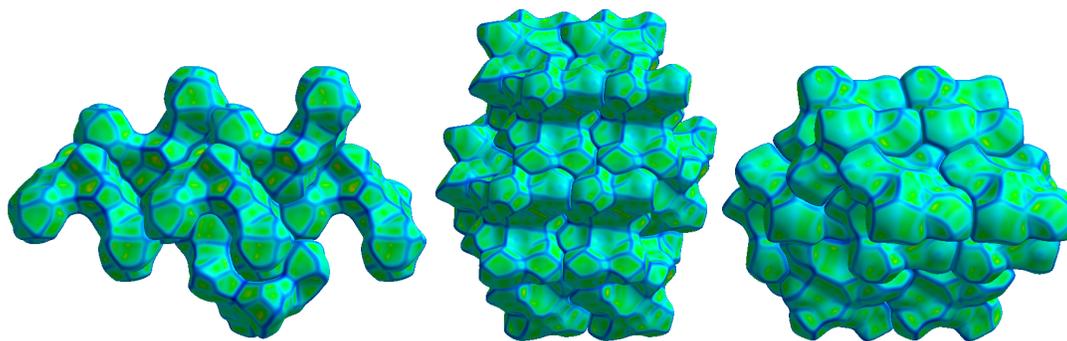


Figura 27. Diagramas de empaquetamiento de (RS)-(2) mapeados a partir de superficies *curvedness* a lo largo de los ejes a (izquierda), b (centro) y c (derecha).

Indistintamente al caso de (R)-(1), también fue posible identificar de forma clara las formas de agrupamiento y de contacto entre las superficies de (RS)-(2) mediante el empleo de la función *curvedness*. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 27 donde se resaltan los tres diagramas de empaquetamiento vistos a lo largo de cada eje y las diferentes regiones planas superficiales vistas desde cada perspectiva.

7.4.4. Huella dactilar y potenciales electrostáticos de (RS)-(2) según el tipo de interacción

La Figura 28 ilustra la huella dactilar de (RS)-(2) junto con los respectivos mapas de potencial electrostático generados por las distintas interacciones contribuyentes. Al igual que en el caso de (R)-(1), las interacciones entre átomos de hidrógeno ($H \cdots H$) resultaron tener lugar en la mayor parte del área superficial de (RS)-(2), presentándose en el 46.5 % de la misma; no obstante, se observó un ligero predominio porcentual de esta interacción específica en (RS)-(2) en comparación con (R)-(1), probablemente por la mayor área superficial y la mayor cantidad de átomos de hidrógeno presentes en esta especie molecular. Los contactos entre átomos de oxígeno e hidrógeno ($O \cdots H$) se presentaron en el 32.6 % de la superficie, ocupando el segundo lugar en términos de área y estando a su vez por encima del valor obtenido en (1) por la misma razón discutida previamente. Asimismo, los contactos ($C \cdots H$) y ($C \cdots O$) fueron los menos contribuyentes con porcentajes de 19.0 % y 1.1 %, respectivamente.

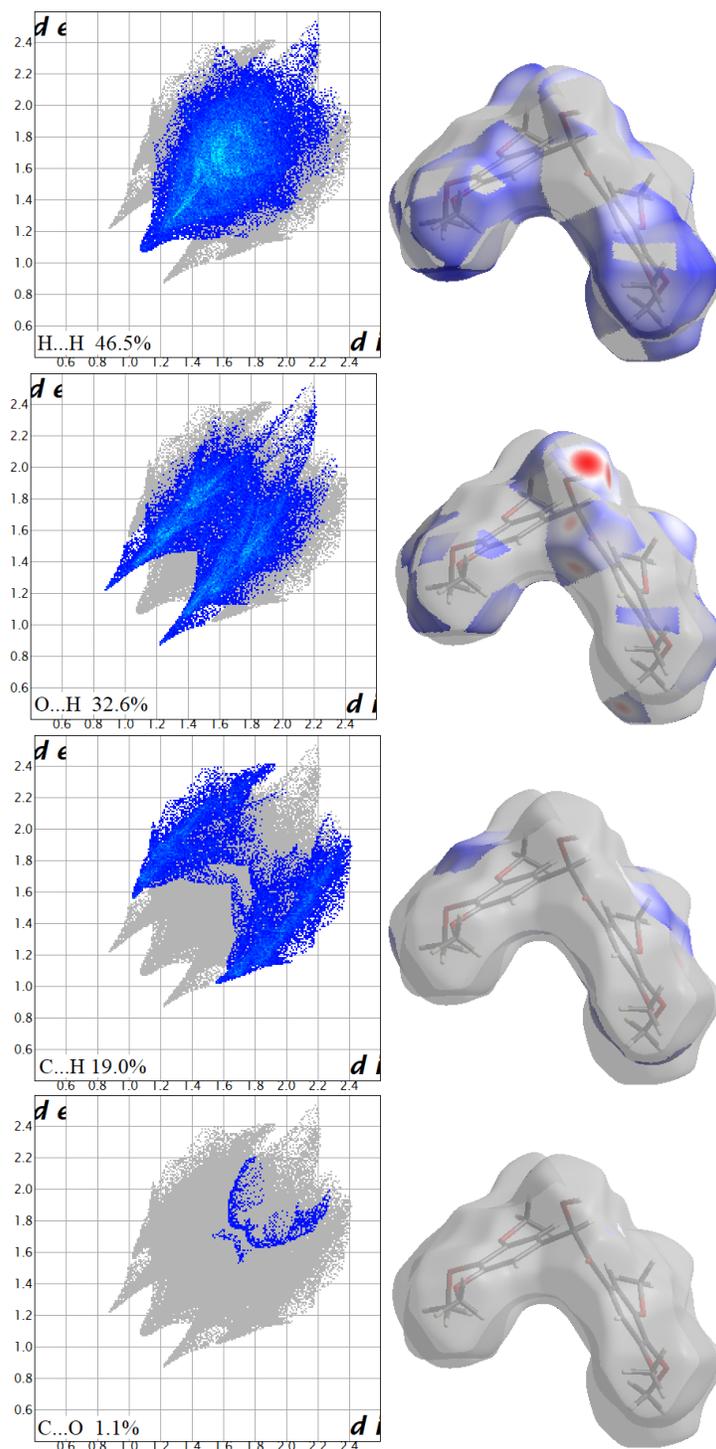


Figura 28. Huella dactilar y mapas superficiales de potencial electrostático de (RS)-(2). Nótese el patrón específico generado en la huella por cada tipo de interacción. Las regiones azules y rojas marcadas en cada mapa superficial se refieren a potenciales electropositivos y electronegativos, respectivamente.

7.5. Redes de energía

Las redes de energía obtenidas para (R)-(1) y (RS)-(2) ofrecieron una excelente y única forma de visualizar la arquitectura geométrica y supramolecular de estos dos entes moleculares en términos energéticos. A partir de las funciones de onda imperturbadas, se llevó a cabo el cálculo computacional de las energías de estabilización electrostática, de polarización, de dispersión y de repulsión, entre los centros de masa de una molécula central (punto de referencia para el cálculo) con el de pares moleculares que poseen algún átomo a un máximo de 3.8 Å de distancia. Esta energía entre pares de moléculas se representa cualitativamente por medio de cilindros que unen los centros de masa de las moléculas, donde el radio de cada cilindro es proporcional a la magnitud de la energía de estabilización correspondiente. En otras palabras, el grosor de cada cilindro representa la fuerza relativa de interacción en términos energéticos, donde a mayor grosor, mayor energía de estabilización. Sin embargo, cabe resaltar que existe un factor de escala numérico que se usa para ajustar la expansión o contracción de los radios de toda la red cilíndrica tridimensional de forma proporcional, con el fin de obtener una mejor experiencia de visualización. Para las redes de (R)-(1) y de (RS)-(2) se fijó un factor de escala de 60 como el más óptimo para satisfacer la experiencia visual y, además, se usó el mismo en ambos casos con el propósito de llevar a cabo una comparación, ya que solo es posible realizarla si dicho factor es el mismo para ambos arreglos estructurales de energía. Asimismo, un umbral energético es también empleado generalmente para omitir el gráfico de las energías más débiles en direcciones determinadas y así evitar una estructura cilíndrica abundante; no obstante, eso no necesariamente implica la ausencia completa de dichas energías que aportan a la estabilización del cristal. Para cada tipo de red graficada, en ambas estructuras cristalinas, se utilizó un umbral de energético de 5 kJ/mol elegido como el más óptimo posible para observar magnitudes energéticas (cilindros) altamente influyentes y para no generar redes saturadas.

En la Tabla 6 se reportan los valores energéticos obtenidos para (R)-(1) y (RS)-(2) de los componentes de polarización y de dispersión, ya que son los más contributivos a la estabilización estructural; asimismo se observan los valores correspondientes a la energía de estabilización total, que corresponde a la suma tanto de los valores de estabilización (negativos), como de los valores de desestabilización (positivos) de los cuatro componentes energéticos: electrostático, de repulsión, de polarización y de dispersión. Sin embargo, cabe resaltar que se omitió el reporte de valores de desestabilización, así como de los componentes electrostático y de repulsión, por ser muy poco contributivos. Los valores tabulados, en cada caso, son aquellos arrojados por pares moleculares con centroides ubicados a una distancia inferior a los 10 Å de la molécula central, que aportan valores representativos a la red energética.

Tabla 6. Valores de energías de estabilización para (R)-(1) y (RS)-(2) en kJ/mol. R representa la distancia de los centroides de los pares moleculares (N) con respecto a la molécula central.

N	R (Å)	E. pol (kJ/mol)	E. dis (kJ/mol)	E. tot (kJ/mol)
(1)				
1	7.84	-5.9	-37.5	-42.2
2	8.65	-1.5	-27.2	-23.1
3	5.98	-2.1	-31.7	-23.2
4	7.58	-2.8	-26.7	-24.9
(2)				
1	7.62	-1.2	-40.3	-28.5
2	7.98	-6.4	-42.5	-43.8
3	8.49	-4.5	-33.9	-34.0
4	9.62	-6.4	-29.9	-35.7
5	6.76	-7.4	-97.7	-81.0

Al comparar los valores de energía total y de cada componente entre ambas moléculas, se determinó que la red cristalina de (RS)-(2) posee una energía de estabilización mayor que la red cristalina de (R)-(1), ya que, como se discutió anteriormente, (RS)-(2) se empaqueta con un mayor número de interacciones electrostáticas cuya consecuencia es una mayor estabilidad.

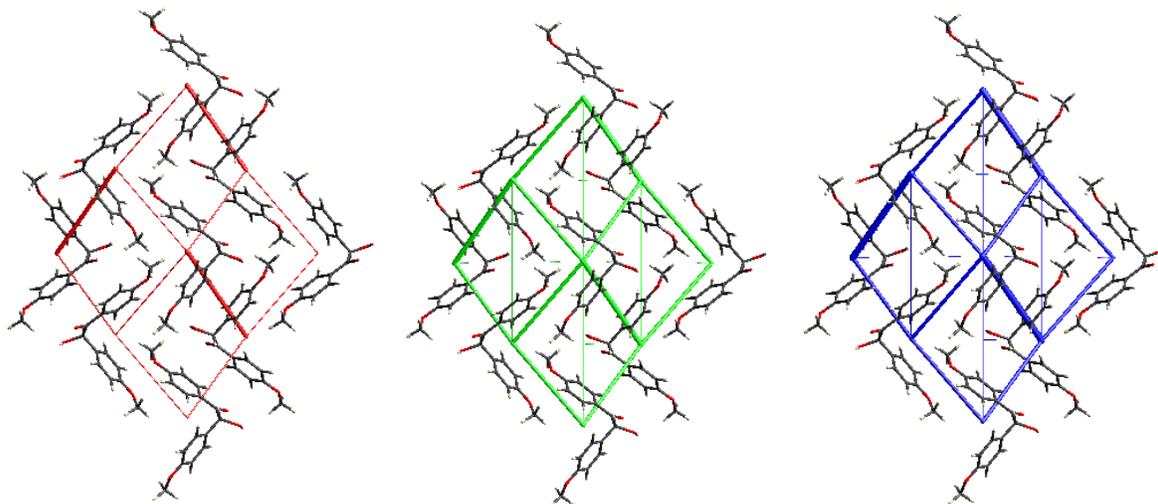


Figura 29. Redes de energía de componentes de polarización (rojo) y de dispersión (verde) junto con la red de energía de estabilización total (azul) para (R)-(1). El factor de escala y el umbral energético empleados fueron 60 y 5 kJ/mol, respectivamente.

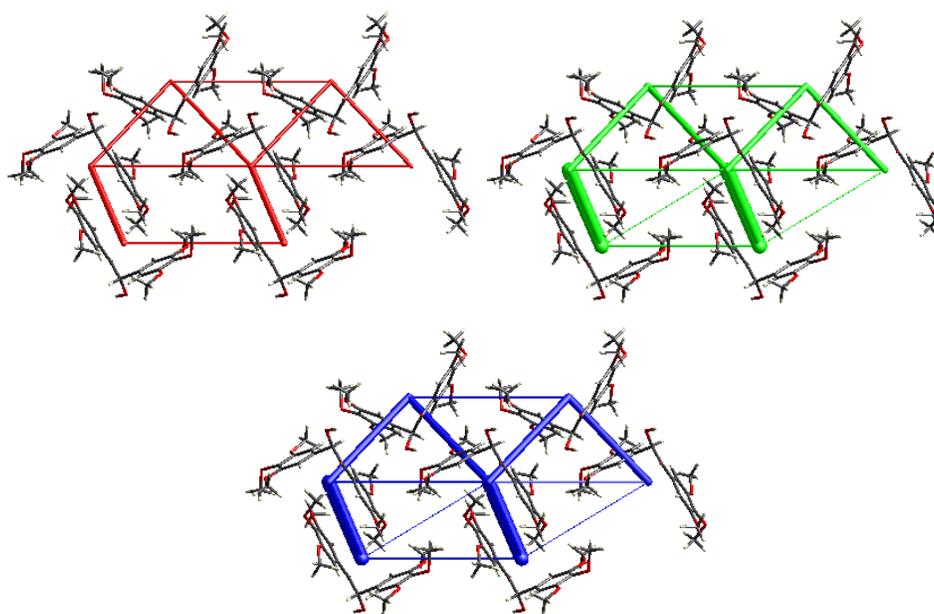


Figura 30. Redes de energía de componentes de polarización (rojo) y de dispersión (verde) junto con la red de energía de estabilización total (azul) para (RS)-(2). El factor de escala y el umbral energético empleados fueron 60 y 5 kJ/mol, respectivamente.

Con fines de comparación en el aspecto cualitativo, se obtuvieron las ilustraciones de las redes de energía para (1) y (2) que se muestran en la Figura 29 y en la Figura 30, respectivamente. En ambos casos se presentan las redes de cada componente por separado, donde el componente de polarización se ilustra en color rojo, el de dispersión en color verde y la energía total en azul.

En el ensamblaje cristalino de ambos entes moleculares, se aprecia que la energía de dispersión contribuye más a la estabilización del sistema debido a la obtención de cilindros más gruesos en comparación con la energía de polarización. Asimismo, se aprecia la imponente de (2) sobre (1) en términos de estabilidad al comparar las ilustraciones de la energía total para ambos sistemas, ya que de la misma forma, los cilindros presentan un mayor tamaño, lo que representa magnitudes de energía superiores.

Finalmente, cabe resaltar que la síntesis enantioespecífica en cada caso y la resolución estructural de los enantiómeros (S)-(1), (R)-(2) y (S)-(2), por separado, es una tarea pendiente en la investigación alrededor de las metoxibenzoínas estudiadas.

8. Conclusiones

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación permitieron concluir que:

- ✓ La dimetoxibenzoína (1) presentó resolución espontánea al cristalizar y formó un empaquetamiento constituido solamente por el enantiómero (R)-, mientras que la hexametoxibenzoína (2) cristalizó en una mezcla racémica (RS)- con su par de enantiómeros en igual proporción (50%-50%).
- ✓ Los compuestos (R)-2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona (1) y (RS)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-metoxifenil)etanona (2) presentaron una alta pureza verificada por medio del estudio termogravimétrico que permitió la observación de sólo una pérdida de masa en el punto de descomposición de cada sustancia.
- ✓ El estudio por calorimetría diferencial de barrido permitió observar procesos endotérmicos correspondientes a cambios de estado y, por tanto, que (RS)-(2) presentó temperaturas de fusión y de descomposición más altas que (R)-(1) debido a la mayor capacidad de formación de interacciones intermoleculares por su superioridad en el número de grupos metoxilo.
- ✓ La difracción de rayos X de monocristal y de polvo permitieron la caracterización de los compuestos y la comparación estructural de sus fases cristalinas. Fue posible observar que cada compuesto presenta la misma estructura cristalina (monocristal/policristal), ya que la superposición de los patrones obtenidos por cada técnica presentó una total coincidencia en la posición de cada uno de los picos representativos. Los parámetros de celda encontrados posterior al indexado del patrón de la dimetoxibenzoína (R)-(1) fueron: $a=5.9808 \text{ \AA}$, $b=12.0766 \text{ \AA}$, $c=18.9390 \text{ \AA}$, $V=1367.92 \text{ \AA}^3$, $Z=4$ y grupo espacial $P2_12_12_1$ (19). Asimismo, los parámetros

de celda encontrados para la hexametoxibenzoína (RS)-(2) fueron: $a=8.4913 \text{ \AA}$, $b=21.4872 \text{ \AA}$, $c=11.1334 \text{ \AA}$, $V=1935.3 \text{ \AA}^3$, $Z=4$, $\beta=107.69^\circ$ y grupo espacial $P2_1/n$ (**11**). Adicionalmente, se obtuvieron los sistemas cristalinos para (R)-(1) y (RS)-(2), siendo estos ortorrómbico y monoclinico, respectivamente.

- ✓ El estudio estructural de los compuestos permitió identificar los grupos funcionales y los átomos implicados en las interacciones más fuertes y direccionales que son responsables del empaquetamiento cristalino en cada caso. El enlace de hidrógeno resultó ser la interacción que gobierna el empaquetamiento de ambos compuestos, donde aquellos de naturaleza homonuclear presentaron menores distancias de interacción que los enlaces heteronucleares, verificando una mayor fortaleza y direccionalidad cuando los átomos aceptor y donador corresponden a átomos de oxígeno.
- ✓ Los mapas de densidades electrónicas conocidos como superficies de Hirshfeld permitieron el estudio supramolecular eficiente de cada compuesto, en donde se identificó cualitativamente cada región superficial molecular y su respectiva densidad electrónica, así como aquellas regiones que se ven más comprometidas en las interacciones intermoleculares más fuertes. Asimismo, los diagramas de empaquetamiento formados por estas superficies permitieron apreciar una perspectiva tridimensional clara del arreglo espacial de cada molécula.
- ✓ Los diferentes potenciales electrostáticos característicos de cada molécula componen su propia y exclusiva huella dactilar, que permitió evidenciar patrones asociados con interacciones específicas y a su vez cuantificar porcentualmente el área superficial donde ocurren dichos contactos, según su grado de ocupación en la superficie de Hirshfeld.
- ✓ Las redes de energía permitieron analizar la energía de estabilización entre pares moleculares en términos cualitativos y cuantitativos a través de la visualización de los distintos componen-

tes energéticos y su respectivo valor de energía. Adicionalmente, fue posible comparar entre sí los arreglos estructurales energéticos de ambos entes moleculares debido al empleo de un mismo factor de escala en ambos casos, verificando así que el arreglo estructural de (RS)-(2) es energéticamente más estable que el correspondiente a (R)-(1).

9. Recomendaciones

Se recomienda a la comunidad científica interesada en los compuestos estudiados la exploración de un mayor número propiedades que dichos entes moleculares puedan presentar, haciendo uso de los datos cristalográficos encontrados y reportados en este estudio.

10. Divulgación

Parte del presente trabajo de investigación realizado se divulgó bajo la modalidad de póster titulado: “Caracterización y Estudio Supramolecular Mediante Técnicas de Difracción de Rayos X de Dos Metoxiderivados Benzoínicos: 2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona y 2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona”, en la IV Reunión de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA), llevada a cabo en la ciudad de Bucaramanga, Colombia, del 7 al 10 de octubre del 2019.

Referencias Bibliográficas

- Assadieskandar, A., Amini, M., Ostad, S. N., Riazi, G. H., Cheraghi-Shavi, T., Shafiei, B., y Shafiee, A. (2013). Design, synthesis, cytotoxic evaluation and tubulin inhibitory activity of 4-aryl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-alkylthio-1H-imidazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(10), 2703–2709.
- Cambridge Crystallographic Data Centre, C. (2001-2019). Mercury, software manual. , 1-406.
- Cid, M. M., y Bravo, J. (2014). On the Search for the Appropriate Techniques for Structural Elucidation of Small Molecules. En *Structure elucidation in organic chemistry*. Wiley Online Library.
- Desiraju, G. R., y Gavezzotti, A. (1989). Crystal structures of polynuclear aromatic hydrocarbons. classification, rationalization and prediction from molecular structure. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 45(5), 473–482.
- Dinnebier, R. E., y Billinge, S. J. (2008). *Principles of powder diffraction* (Vol. 19). Royal Society of Chemistry, Cambridge, England.
- D’Oria, E., Karamertzanis, P. G., y Price, S. L. (2010). Spontaneous resolution of enantiomers by crystallization: insights from computed crystal energy landscapes. *Crystal growth & design*, 10(4), 1749–1756.
- Earnest, C. M. (1984). Modern thermogravimetry. *Analytical Chemistry*, 56(13), 1471A–1486A.
- Friedrich, W., Knipping, P., y Laue, M. (1913). Interferenz-Erscheinungen bei Röntgenstrahlen. *Annalen der Physik*, 346(10), 971–988.
- Giacovazzo, C. e. a. (2002). *Fundamentals of Crystallography* (Vol. 7). Oxford University Press, Oxford, England.
- Gilli-Gastone, y Gilli-Paola. (2009). *The nature of the hydrogen bond: outline of a comprehensive hydrogen bond theory* (Vol. 23). Oxford University Press, New York, United States.

- Glusker, J. P., Lewis, M., y Rossi, M. (1994). *Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists* (Vol. 16). John Wiley & Sons, Texas, United States.
- Griffith, R., Chanphen, R., Leach, S. P., y Keller, P. A. (2002). New anti-malarial compounds from database searching. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12(4), 539–542.
- Headen, T. F., Howard, C. A., Skipper, N. T., Wilkinson, M. A., Bowron, D. T., y Soper, A. K. (2010). Structure of π - π interactions in aromatic liquids. *Journal of the American Chemical Society*, 132(16), 5735–5742.
- Hilfiker, R., Blatter, F., y von Raumer, M. (2006). Relevance of solid-state properties for pharmaceutical products. *Polymorphism in the pharmaceutical industry*, 1, 1.
- Hilfiker, R., y cols. (2006). *Polymorphism in the pharmaceutical industry* (Vol. 2). Wiley Online Library.
- Ide, W. S., y Buck, J. S. (2011). The synthesis of benzoin. *Organic Reactions*, 4, 269–304.
- Jenkins, R., Snyder, R. L., y cols. (1996). *Introduction to X-ray powder diffractometry* (Vol. 138). Wiley, New York, United States.
- Le Bail, A. (2008). *Powder Diffraction: Theory and Practice*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, England.
- Mackenzie, R. (1979). Nomenclature in thermal analysis, part IV. *Thermochimica acta*, 28(1), 1–6.
- Mai, N. L., Ahn, K., y Koo, Y.-M. (2014). Methods for recovery of ionic liquids—a review. *Process Biochemistry*, 49(5), 872–881.
- McKinnon, J. J., Mitchell, A. S., y Spackman, M. A. (1998). Hirshfeld surfaces: a new tool for visualising and exploring molecular crystals. *Chemistry—A European Journal*, 4(11), 2136–2141.
- Nagaraj, B., Narasimhamurthy, T., Yathirajan, H., Nagaraja, P., Narasegowda, R., y Rathore,

- R. S. (2005). C—halogen— π dimer and C-H— π interactions in 1-(2-bromo-4, 5-dimethoxybenzyl)-2-butyl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-carbaldehyde and 2-butyl-4-chloro-1-(6-methyl-1, 3-benzodioxol-5-ylmethyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldehyde. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 61(3), o177–o180.
- Öztürk Kiraz, A., Çelik, Ö., y Değirmenci, M. (2019). Structural and electronic properties of a Benzoin monomer. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 56(6), 597–604.
- Pecharsky, V., y Zavalij, P. (2005). *Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials*. Springer Science & Business Media, New York, United States.
- Putz, H., y Branderburg. (1997-2019). Diamond, cristal and molecular structure visualization. *Crystal impact*, 4.6, 1-77.
- Sands, D. E. (1971). *Introducción a la cristalografía*. Reverté, Barcelona, España.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., Nieman, T. A., del Carmen, M., y Gomez, M. (2001). *Principios de análisis instrumental*. McGraw-Hill, España.
- Spackman, M. A., y Jayatilaka, D. (2009). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11(1), 19–32.
- Steed, J. W., y Atwood, J. L. (2009). *Supramolecular chemistry*. John Wiley & Sons, England.
- Thierry, R. (2017). Fullprof and winplotr, a graphic tool for powder diffraction.
- Tiekink, E. R., y Zukerman-Schpector, J. (2012). *The importance of pi-interactions in crystal engineering*. Wiley Online Library.
- Tilley, R. J. (2006). *Crystals and crystal structures*. John Wiley & Sons, England.
- Turner, M. J., y et al. (2017). Crystalexplorer17 software, university of western australia. , 17.5.
- Turner, M. J., Grabowsky, S., Jayatilaka, D., y Spackman, M. A. (2014). Accurate and efficient model energies for exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *The journal of physical chemistry letters*, 5(24), 4249–4255.

- Turner, M. J., Thomas, S. P., Shi, M. W., Jayatilaka, D., y Spackman, M. A. (2015). Energy frameworks: insights into interaction anisotropy and the mechanical properties of molecular crystals. *Chemical Communications*, 51(18), 3735–3738.
- Viedma, C. (2001). Enantiomeric crystallization from dl-aspartic and dl-glutamic acids: implications for biomolecular chirality in the origin of life. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, 31(6), 501–509.
- Villamizar-Mogotocoro, A., y Urbina-González, J. (2018). Thiazolium and imidazolium cations from ionic liquids as pre-catalysts in benzoin condensation—a mini review. *J Anal Pharm Res*, 7(4), 463–465.
- Villamizar-Mogotocoro, A. F. (2019). *Síntesis y caracterización de metoxiderivados de la 1,2-diaril-2-hidroxietanona preparados a partir de acoplamiento catalizado de benzaldehídos usando el líquido iónico [Bmim]BF₄*. Universidad Industrial de Santander.
- Watson, J. D., Crick, F., y cols. (1953). A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737–738.
- Weber, E., Aoyama, Y., Caira, M. R., Desiraju, G. R., Glusker, J. P., Hamilton, A. D., . . . Nangia, A. (1998). *Design of organic solids*. Springer, Berlin, Alemania.
- Wu, B., Liu, W., Zhang, Y., y Wang, H. (2009). Do we understand the recyclability of ionic liquids? *Chemistry—A European Journal*, 15(8), 1804–1810.