

Caracterización y estudio supramolecular por difracción de Rayos X de la estructura cristalina de  
derivados de la *1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina*

Julio César Grande Verdugo

Trabajo de grado para optar el título de Químico

Director

José Antonio Henao Martínez

*Doctor en Química*

Codirector

Arnold Rafael Romero Bohórquez

*Doctor en Química*



Universidad Industrial de Santander

Facultad de ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2024

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres quienes fueron y son ejemplo de guía, fortaleza y resiliencia; por su apoyo en cada proyecto emprendido y por estar junto a mi tanto física como espiritualmente brindándome amor incondicional. A mi esposa, mi compañera de aventuras, quien proporcionó su tiempo, amor y voz de aliento para poder culminar este arduo proceso.

Al profesor José Antonio Henao por su apoyo y confianza en mí, sus enseñanzas a lo largo de la carrera, correcciones durante la realización de este proyecto y ser el eje principal del grupo de investigación el cual he representado con el mayor orgullo; al profesor Arnold Rafael Romero quien supo escucharme en momentos de crisis, alentar y dar su mano amiga convirtiéndose más que en un profesor un amigo incondicional, al profesor Robert Toro quien encaminó mis habilidades, fortalezas, dio consejos y orientación en momentos claves de todo este proceso, gracias.

A las personas que estuvieron a lo largo del camino siendo compañeros y amigos, quienes dieron su mano en los momentos cruciales, a los compañeros del grupo de Investigación de Química Estructural (GIQUE) y del Grupo de Investigación de Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM) por sus aportes.

A la Facultad de Ciencias de la UIS por su apoyo económico para llevar los resultados de este proyecto a la V Reunión de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA), San José, Costa Rica.

Finalmente a los docentes de la Escuela de Química que hicieron parte de mi proceso de formación y me brindaron valiosas lecciones. Y a la Universidad Industrial de Santander por permitirme vivir una experiencia inolvidable.

**CONTENIDO**

<b>1. Introducción</b> .....	13
<b>2. Planteamiento del problema</b> .....	17
<b>2.1 Justificación</b> .....	17
<b>2.2 Hipótesis</b> .....	18
<b>3. Objetivos</b> .....	19
<b>3.1 Objetivo General</b> .....	19
<b>3.2 Objetivos Específicos</b> .....	19
<b>4. Marco Referencial</b> .....	20
<b>4.1 Antecedentes</b> .....	20
<b>4.2 Caracterización fisicoquímica</b> .....	20
<b>4.2.1 Termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido (TGA-DSC)</b> .....	20
<b>4.2.2 Espectrometría infrarroja (IR)</b> .....	21
<b>4.3 Purificación de compuestos</b> .....	21
<b>4.3.1 Cromatografía en columna</b> .....	21
<b>4.4 Cristalización</b> .....	22
<b>4.5 Estado cristalino</b> .....	22
<b>4.5.1 Definición de cristal</b> .....	22
<b>4.5.2 Celda unidad</b> .....	23
<b>4.5.3 Empaquetamiento cristalino</b> .....	24
<b>4.6 Técnicas analíticas</b> .....	25
<b>4.6.1 Difracción de Rayos X</b> .....	25
<b>4.6.2 Difracción de Rayos X de monocristal</b> .....	26
<b>4.6.3 Difracción de Rayos X de polvo</b> .....	26
<b>4.7 Química supramolecular</b> .....	28
<b>4.7.1 Importancia de las interacciones inter e intra-moleculares</b> .....	28
<b>4.7.2 Superficies de Hirshfeld</b> .....	29
<b>5. Metodología</b> .....	31
<b>5.1 Obtención de compuestos</b> .....	31

<b>5.2</b>	<b>Purificación de compuestos</b> .....	31
<b>5.2.1</b>	<b>Cromatografía de columna</b> .....	31
<b>5.3</b>	<b>Cristalización</b> .....	32
<b>5.4</b>	<b>Análisis fisicoquímico</b> .....	32
<b>5.4.1</b>	<b>Termo análisis (TGA-DSC)</b> .....	32
<b>5.4.2</b>	<b>Caracterización por IR</b> .....	32
<b>5.5</b>	<b>Caracterización cristalográfica</b> .....	33
<b>5.6</b>	<b>Análisis supramolecular</b> .....	33
<b>6.</b>	<b>Resultados y Análisis</b> .....	34
<b>6.1</b>	<b>Purificación y Cristalización</b> .....	34
<b>6.2</b>	<b>Caracterización por espectroscopia ATR-IR</b> .....	35
<b>6.3</b>	<b>Caracterización por TGA-DSC</b> .....	37
<b>6.4</b>	<b>Caracterización cristalográfica</b> .....	38
<b>6.4.1</b>	<b>Determinación de la estructura</b> .....	38
<b>6.4.2</b>	<b>Análisis de geometría</b> .....	42
<b>6.4.3</b>	<b>Estereoquímica</b> .....	56
<b>6.4.4</b>	<b>Empaquetamiento</b> .....	58
<b>6.4.5</b>	<b>Enlaces de Hidrogeno</b> .....	62
<b>6.4.4.</b>	<b>Interacciones X-H<math>\cdots</math><math>\pi</math></b> .....	68
<b>6.4.5.</b>	<b>Interacciones <math>\pi\cdots\pi</math></b> .....	75
<b>6.5.</b>	<b>Análisis Supramolecular</b> .....	85
<b>6.5.4.</b>	<b>Análisis de Superficies de Hirshfeld</b> .....	85
<b>6.5.5.</b>	<b>Análisis de Huellas dactilares</b> .....	87
<b>6.6.</b>	<b>Análisis Supramolecular Comparativo</b> .....	90
<b>7.</b>	<b>Conclusiones</b> .....	93
<b>8.</b>	<b>Divulgación de resultados</b> .....	94
	<b>Referencias</b> .....	97

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Estructura de la 1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina.....	13
<b>Figura 2.</b> Estructura tipo esqueleto de las muestras.....	14
<b>Figura 3.</b> Cromatografía en columna.....	22
<b>Figura 4.</b> Celda unidad y Sistema cristalino.....	23
<b>Figura 5.</b> Los siete sistemas cristalinos y su relación con los parámetros de celda.....	24
<b>Figura 6.</b> Polimorfismo del Paracetamol [N-(4-hidroxifenil) acetamida].....	25
<b>Figura 7.</b> Difracción de rayos X producida por muestras policristalinas.....	27
<b>Figura 8.</b> Interacciones intermoleculares.....	29
<b>Figura 9.</b> Análisis de la estructura de Hirshfeld y mapas de potencial de superficie electrostática.....	30
<b>Figura 10.</b> Cristales de JL-1 en forma de agujas alargadas.....	34
<b>Figura 11.</b> Espectro Infrarrojo de JL-1.....	36
<b>Figura 12.</b> Termograma de la molécula de JL-1.....	38
<b>Figura 13.</b> Estructura tipo esqueleto del compuesto JL-1.....	39
<b>Figura 14.</b> Estructura tipo esqueleto del compuesto JL-2.....	40
<b>Figura 15.</b> Unidad asimétrica del compuesto JL-1 con la numeración de los átomos y anillos.....	43

<b>Figura 16.</b> Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo B del compuesto JL-1.....	48
<b>Figura 17.</b> Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo D del compuesto JL-1.....	49
<b>Figura 18.</b> Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo G del compuesto JL-1.....	49
<b>Figura 19.</b> Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo I del compuesto JL-1.....	50
<b>Figura 20.</b> Unidad asimétrica del compuesto JL-2 con la numeración de los átomos y anillos.....	51
<b>Figura 21.</b> Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo B del compuesto JL-2.....	54
<b>Figura 22.</b> Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo D del compuesto JL-2.....	55
<b>Figura 23.</b> Conformación de sobre para el anillo F del compuesto JL-2.....	56
<b>Figura 24.</b> Configuración absoluta de las moléculas I (Izquierda) y molécula II (Derecha) del compuesto JL-1.....	57
<b>Figura 25.</b> Configuración absoluta del compuesto JL-2.....	58
<b>Figura 26.</b> Empaquetamiento cristalino del compuesto JL-1 visto a lo largo del eje a.....	59

<b>Figura 27.</b> Empaquetamiento cristalino del compuesto JL-1 visto a lo largo del eje b.....	60
<b>Figura 28.</b> Empaquetamiento cristalino del compuesto JL-2 visto a lo largo del eje a.....	61
<b>Figura 29.</b> Empaquetamiento cristalino del compuesto JL-2 visto a lo largo del eje b.....	62
<b>Figura 30.</b> Enlaces de hidrogeno intramoleculares (O2-H2···O1 y O4-H4···O3) de la estructura del compuesto JL-1.....	64
<b>Figura 31.</b> Enlaces de hidrogeno intramoleculares (O5—H5···O6) de la estructura II del compuesto JL-1.....	64
<b>Figura 32.</b> Enlaces de hidrogeno intermoleculares (O5—H5···O7 y O7—H7···O5) del compuesto JL-1 proyectada en el plano bc.....	65
<b>Figura 33.</b> Enlaces de hidrogeno intermoleculares (O2—H2···O4 y O4—H4···O5) del compuesto JL-1 proyectada en el plano bc.....	66
<b>Figura 34.</b> Interacciones conjuntas de las moléculas I y II del compuesto JL-1 en formación tetramérica y extendida en el plano bc.....	67
<b>Figura 35.</b> Enlace de hidrogeno intermolecular (C3—H3A···O2) del compuesto JL-2.....	69
<b>Figura 36.</b> Interacción C5-H5B ···Cg5 de la estructura I del compuesto JL-1 sobre los ejes ac.....	71
<b>Figura 37.</b> Interacción CF4-HF4···Cg12 de la estructura II del compuesto JL-1 sobre los ejes ac.....	72

<b>Figura 38.</b> Interacción C5-H5A $\cdots$ Cg4 de la estructura cristalina del compuesto JL-2 sobre los ejes bc.....	74
<b>Figura 39.</b> Centroides de los anillos en la molécula I del compuesto JL-1.....	75
<b>Figura 40.</b> Centroides de los anillos en la molécula II del compuesto JL-1.....	76
<b>Figura 41.</b> Interacciones Cg3-Cg3 y Cg3-Cg5 de la unidad cristalográfica I del compuesto JL-1 sobre el plano ac.....	77
<b>Figura 42.</b> Interacciones Cg12-Cg12 y Cg12-Cg13 de la unidad cristalográfica II del compuesto JL-1 sobre el plano ac.....	78
<b>Figura 43.</b> Interacciones Cg4-Cg14 y Cg4-Cg13 de la unidad cristalográfica I y II del compuesto JL-1 sobre el plano bc.....	79
<b>Figura 44.</b> Centroides de los anillos en la estructura del compuesto JL-2.....	80
<b>Figura 45.</b> Interacciones Cg4-Cg5, Cg4-Cg6 y Cg5-Cg6 del compuesto JL-2 sobre el plano bc.....	82
<b>Figura 46.</b> Interacciones Cg4-Cg5, Cg4-Cg6 y Cg4-Cg4 presentes en los dímeros del compuesto JL-2.....	83
<b>Figura 47.</b> Interacciones conjuntas Cg4-Cg5, Cg4-Cg6, Cg4-Cg4 y Cg5-Cg6 del compuesto JL-2 sobre el plano bc.....	84
<b>Figura 48.</b> Superficie de Hirshfeld para la molécula JL-1 mapeada con dnorm. indicada por los contactos interatómicos cortos presentes. Cara frontal del compuesto y cara posterior.....	85

<b>Figura 49.</b> Superficie de Hirshfeld para la molécula JL-2 mapeada con dnorm. indicada por los contactos interatómicos cortos presentes. Cara frontal del compuesto y cara posterior.....	87
<b>Figura 50.</b> Huellas dactilares y su porcentaje de contribución al empaquetamiento cristalino del compuesto JL-1.....	88
<b>Figura 51.</b> Huellas dactilares y su porcentaje de contribución al empaquetamiento cristalino del compuesto JL-2.....	89
<b>Figura 52.</b> Contribuciones de los contactos presentes en cada uno de los compuestos estudiados.....	92
<b>Figura 53.</b> Certificado de participación en V Reunión de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA), San José, Costa Rica.....	94
<b>Figura 54.</b> Certificado de participación en Twenty-Sixth Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography 2023, Melbourne, Australia.....	95
<b>Figura 55.</b> Certificado de participación en el evento de la Facultad de Ciencias de la Universidad Industrial de Santander en el año 2022.....	96

**LISTA DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> Condiciones de Cristalización para el compuesto JL-1.....	34
<b>Tabla 2.</b> Asignación de bandas para la muestra JL-1.....	36
<b>Tabla 3.</b> Datos Cristalográficos y condiciones experimentales para el compuesto JL-1.....	39
<b>Tabla 4.</b> Datos Cristalográficos y condiciones experimentales para el compuesto JL-2.....	41
<b>Tabla 5.</b> Numeración de los anillos que conforman las unidades cristalográficas de JL-1.....	43
<b>Tabla 6.</b> Parámetros de asimetría evaluados sobre los átomos del compuesto JL-1.....	44
<b>Tabla 7.</b> Numeración de los anillos que conforman las unidades cristalográficas de JL-2.....	51
<b>Tabla 8.</b> Parámetros de asimetría evaluados sobre los átomos del compuesto JL-2.....	52
<b>Tabla 9.</b> Parámetros de asimetría evaluados sobre los átomos del compuesto JL-1.....	52
<b>Tabla 10.</b> Enlaces de hidrogeno presentes en la estructura cristalina del compuesto JL-1.....	63
<b>Tabla 11.</b> Enlaces de hidrogeno presentes en la estructura cristalina del compuesto JL-2.....	68
<b>Tabla 12.</b> Interacciones X-H $\cdots\pi$ presentes en la estructura cristalina de JL-1.....	70
<b>Tabla 13.</b> Interacciones X-H $\cdots\pi$ presentes en la estructura cristalina de JL-2.....	73
<b>Tabla 14.</b> Composición de átomos, anillo y estructura de los centroides presentes en JL-1.....	75
<b>Tabla 15.</b> Anillo y composición de átomos de los centroides presentes en JL-2.....	80
<b>Tabla 16.</b> Interacciones $\pi\cdots\pi$ presentes en la molécula JL-2.....	81
<b>Tabla 17.</b> Parámetros cristalográficos de las moléculas JL-1 y JL-2.....	90

## RESUMEN

**TÍTULO:** Caracterización y estudio supramolecular por difracción de Rayos X de la estructura cristalina de derivados de la *1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina*. \*

**AUTOR:** Grande Verdugo, Julio Cesar. \*\*

**PALABRAS CLAVE:** Julolidinas, Estructura Cristalina, Empaquetamiento, Superficies de Hirshfeld, Huellas Dactilares, Tetrámero.

### DESCRIPCIÓN:

Las julolidinas son nuevos compuestos con gran interés en áreas a industrial y medicinal. En la última década, estudios han mostrado beneficios de sus propiedades fluorescentes, capaces de convertirse en la base central del intercambio energético o ser una alternativa medicinal en enfermedades como el Alzheimer o la diabetes. Estas propiedades pueden variar dependiendo de los sustituyentes unidos al núcleo Julolidínico.

La 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina ( $C_{29}H_{33}NO_4$ ) o JL-1 y 1-(3,4-metilendioxfenil)-7-(4metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina ( $C_{29}H_{31}NO_3$ ) o JL-2 son derivados de la Julolidina (1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina) sintetizada en la UIS por el grupo de investigación CODEIM. Estos compuestos fueron purificados por medio de cromatografía de columna (Diethyl eter – etil acetato) en proporción 2:1 y cristalizada bajo condiciones atmosféricas obteniendo cristales en forma de aguja como resultado. La resolución de la estructura y refinamiento se llevó a cabo mediante métodos directos y mínimos cuadrados usando el paquete de software SHELX bajo la interfaz del programa OLEX 2.0 v1.5.

JL-1 cristalizó en un sistema ortorrómbico con grupo espacial  $Pna2_1$  y parámetros de celda  $a = 9,2446(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 21,2452(8) \text{ \AA}$ ,  $c = 25,3771(9) \text{ \AA}$ ,  $V = 4984,2(3) \text{ \AA}^3$  y  $Z = 8$  con dos unidades cristalográficas independientes y JL-2 en un sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/n$  y parámetros de celda  $a = 10,3855(11) \text{ \AA}$ ,  $b = 10,4233(11) \text{ \AA}$ ,  $c = 22,497(3) \text{ \AA}$ ,  $V = 2429,6(5) \text{ \AA}^3$  y  $Z = 4$ . El empaquetamiento de JL-1 y JL-2 presentan enlaces de hidrogeno e interacciones  $X-H \cdots \pi$  y  $\pi \cdots \pi$  que dan estabilidad a la red cristalina; juntas estas interacciones en JL-1 dan lugar a un empaquetamiento tipo tetrámero la cual se extiende diagonalmente a lo largo del plano bc mientras que en JL-2 estas interacciones muestran un empaquetamiento compacto a lo largo del plano bc.

El análisis supramolecular mediante el análisis de superficies de Hirshfeld llevo a cabo con el programa CrystalExplorer v21.5 mostrando las zonas con mayores interacciones, para JL-1  $H \cdots H$  69,6%,  $C \cdots H$  17,1% y  $O \cdots H$  10,5% mientras que para JL-2  $H \cdots H$  67,5%,  $C \cdots H$  16,9% y  $O \cdots H$  13,2% en relación a sus huellas dactilares.

\*Trabajo de grado

\*\*Facultad de ciencias. Escuela de química. Director Ph.D. Jose Antonio Henao Martínez. Co-director Ph.D. Arnold Rafael Romero Bohórquez

**ABSTRACT**

**TITLE:** Characterization and supramolecular study by X-ray diffraction of the crystalline structure of 1,7-diaryl-2,6-dimethyljulolidine derivatives. \*

**AUTHOR:** Grande Verdugo, Julio Cesar. \*\*

**KEYWORDS:** Julolidines, Crystal Structure, Packing, Hirshfeld Surfaces, Fingerprints, Tetramer.

**DESCRIPCIÓN:**

Julolidines are new compounds with great interest in industrial and medicinal areas. In the last decade, studies have shown the benefits of its fluorescent properties, which make it capable of becoming the central base of energy exchange or a medicinal alternative in diseases such as Alzheimer's or diabetes. These properties can vary depending on the substituents attached to the Julolidin nucleus.

1,7-bis(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-2,6,9-trimethyljulolidine (C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>) or JL-1 and 1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,6,9-trimethyljulolidine (C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>) or JL-2 are derivatives of Julolidine (1,7-diaryl-2,6-dimethyljulolidine) synthesized at the UIS by the CODEIM research group. These compounds were purified by column chromatography (Diethyl ether – ethyl acetate) in a 2:1 ratio and crystallized under atmospheric conditions, obtaining needle-shaped crystals as a result. Structure resolution and refinement were carried out by direct and least squares methods using the SHELX software package under the OLEX 2.0 v1.5 program interface.

JL-1 crystallized in an orthorhombic system with space group Pna21 and cell parameters  $a = 9.2446(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 21.2452(8) \text{ \AA}$ ,  $c = 25.3771(9) \text{ \AA}$ ,  $V = 4984, 2(3) \text{ \AA}^3$  and  $Z = 8$  with two independent crystallographic units and JL-2 in a monoclinic system with space group P21/n and cell parameters  $a = 10.3855(11) \text{ \AA}$ ,  $b = 10.4233(11) \text{ \AA}$ ,  $c = 22.497(3) \text{ \AA}$ ,  $V = 2429.6(5) \text{ \AA}^3$  and  $Z = 4$ . The packing of JL-1 and JL-2 presents hydrogen bonds and X-H $\cdots\pi$  and  $\pi \cdots\pi$  interactions that give stability to the crystalline network. Together, these interactions in JL-1 give rise to a tetramer-like packing that extends diagonally along the bc plane, while in JL-2 these interactions show a close packing along the bc plane.

The supramolecular analysis using Hirshfeld surface analysis was carried out with the CrystalExplorer v21.5 program, showing the areas with the greatest interactions for JL-1 H $\cdots$ H 69.6%, C $\cdots$ H 17.1%, and O $\cdots$ H 10.5%, while for JL-2 H $\cdots$ H 67.5%, C $\cdots$ H 16.9%, and O $\cdots$ H 13.2% in relation to their fingerprints.

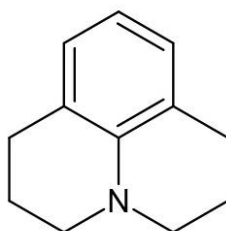
\*Bachelor Thesis

\*\*Science Faculty. Chemistry School. Director Ph. D. Jose Antonio Henao Martínez. Co-director Ph. D. Arnold Rafael Romero Bohórquez

## 1. Introducción

Las julolidinas son N-heterociclos con una base en común, el anillo de 1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina con fórmula  $C_{12}H_{15}N$  (Figura 1), el cual es un derivado de la anilina con dos grupos alquilo los cuales se encuentran en posición Orto- que están unidos al nitrógeno formando un sistema de anillos de seis miembros en forma de árbol. Las julolidinas tienen la capacidad de comportarse como un rotor molecular, una especie de fluoróforo capaz de ofrecer una rotación direccional continua en respuesta a una entrada de energía. (Yang, 2014)

**Figura 1.** Estructura de la *1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina*. Elaborada por el autor en ChemSketch v2020.2.0. (Varejão, 2019)



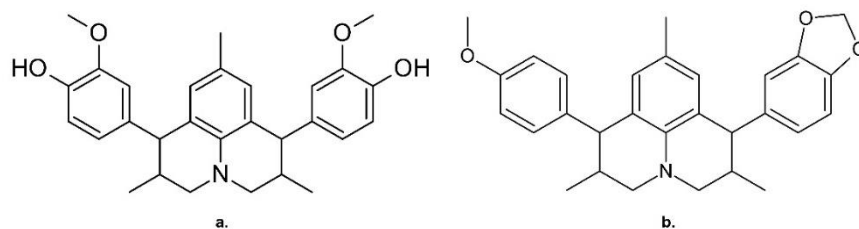
Estos rotores moleculares están constituidos por pares de electrones dadores y grupos de electrones aceptores, unidos entre sí por un sistema pi ( $\pi$ ); este sistema es de carácter conjugado dispuesto para los compuestos orgánicos los cuales están unido por enlaces covalentes y múltiples alternados para producir una deslocalización electrónica. (Kauffman, 2001)

Descubierto por G. Pinkus en 1892 se ha convertido en un compuesto cuyo fragmento base ha sido de interés científico e industrial, por lo que ha aumentado exponencialmente el número de estudios desarrollando técnicas de análisis para estos compuestos heterocíclicos y sus derivados con el fin de observar su actividad óptica y biológica para su aprovechamiento. (Varejão, 2019)

Respecto a la síntesis de estos compuestos existen múltiples rutas, entre las principales se tiene las reacciones directas en el núcleo de la Julolidina mediante reacciones de sustitución nucleofílica al anillo de benceno o a sus anillos de carácter alifático las cuales sufren reordenamientos por vía Amino-Claisen, por reacciones al compuesto comercial 9-Formiljulolidina la cual sirven de puente para la formación de moléculas más complejas, la condensación aldólica y las reacciones de Claisen-Schmidt para conjugación de método extendido. (Kauffman, 2001)

Las síntesis de los derivados de la Julolidina objeto de estudio de este trabajo de investigación se llevó a cabo empleando la reacción de Povarov catiónica. En el caso de las julolidinas simétricas se empleó la reacción de Povarov Catiónica en su versión *one-pot*. En el caso de la muestra **JL-1** (Figura 2a) se emplearon como precursores la *4-metilanilina* e *Isoeugenol*. Para la síntesis de Julolidinas asimétricas se empleó la reacción de Povarov catiónica reiterativa. Para la muestra **JL-2** (Figura 2b), la síntesis del derivado *tetrahidroquinolínico* intermedio se empleó el *trans-anetol* como el propenilbenceno precursor, y en la segunda reacción de Povarov Catiónica se utilizó como propenilbenceno el *Isosafrol*. (Cala Gómez, 2019)

**Figura 2.** Estructura tipo esqueleto de las muestras. (a). JL-1. (b). JL-2. Elaborada por el autor con el programa ChemScketch v2020.2.0. (Varejão, 2019)



Tanto su ruta sintética como su aislamiento natural de las semillas de *Sephora Alopecuroides*, han permitido el avance y aprovechamiento de sus beneficios (Kauffman, 2001);

entre los más importantes están: la inhibición de ensamblaje de proteínas para tratamientos antifúngicos y contra el Alzheimer, la medición de viscosidad de las membranas celulares en análisis médicos con el fin de evaluar trastornos fisiológicos asociados a enfermedades como la Diabetes mellitus y la Aterosclerosis. (Varejão, 2019)

En los últimos años, el enfoque de estudios para las julolidinas se ha centrado en las dos últimas condiciones mencionadas, llegando a ser un potencial medicamento en la búsqueda de su tratamiento. Por una parte, la diabetes mellitus, enfermedad que altera los niveles de glucosa en sangre afectando a los tejidos y vasos sanguíneos, así como órganos de vital importancia como ojos, riñones, corazón y extremidades de los pacientes (Forouhi, 2010); por otra parte, la aterosclerosis, condición que agrava a pacientes con enfermedades cardiovasculares la cual cobra en promedio 1.8 millones de vidas al año a nivel mundial (Bayod, 2013). En los sectores energéticos e industriales se ha hallado una relación de alta eficiencia en la conversión de energía en celdas solares, valiéndose de sus propiedades fluorescentes, siendo una opción atractiva de energía renovables en el mundo. (Kauffman, 2001)

Como en muchos materiales, sus propiedades están directamente relacionadas con la distribución espacial de sus moléculas, por lo tanto, las técnicas de difracción de rayos X son claves dado que proporcionan información tanto de las posiciones de cada átomo, como de su naturaleza, por lo que permiten dar una perspectiva tridimensional de su arreglo espacial y empaquetamiento para la formación de un cristal (Le Pevelen, 2010). El análisis cristalográfico no solo se limita a patrones en los cristales si no también al estudio de las interacciones de los átomos en los compuestos, y de unas moléculas con otras dentro de las redes cristalinas, las cuales son clave para entender las conformaciones estructurales que puedan llegar a formar, dando una explicación a las propiedades fisicoquímicas.

Todos los compuestos, orgánicos e inorgánicos, hacen hincapié en este tipo de análisis dado que presentan diferentes tipos de interacciones a lo largo de su estructura molecular; en el campo de la farmacología es crucial y de carácter importante realizar la caracterización estructural con el fin de precisar los posibles efectos positivos o adversos para la salud, como el caso de la talidomida (Papaseit, 2013), un medicamento para las náuseas recomendado en el primer trimestre del embarazo, comercializado entre 1957 y 1963, donde una mezcla racémica causaba focomelia en los fetos, una malformación caracterizada por la ausencia o poco crecimiento de las extremidades, siendo la ausencia del análisis estructural una razón de peso para su control previo.

Las julolidinas, al ser un compuesto orgánico de carácter heterocíclico, presenta interacciones por nubes electrónicas pi ( $\pi$ ), anillos aromáticos e interacciones con otros elementos o enlaces de hidrógeno. (Brown, 2004)

Por consiguiente, este trabajo de investigación pretende la determinación de la estructura cristalina de dos julolidinas polisustituidas las cuales no han sido reportadas en la literatura científica; a su vez, se pretende establecer una comparación supramolecular en aspectos cristalográficos entre las dos moléculas puesto que poseen un mismo núcleo central presentado diversos sustituyentes, todo con el fin de realizar un aporte en la búsqueda del desarrollo de aplicaciones tanto biológicas como industriales que permitan el aprovechamiento de este tipo de sustancias.

## 2. Planteamiento del problema

Existe una estrecha relación entre la estructura cristalina y las propiedades fisicoquímicas de la materia (Hernández, 2016), por lo cual es de suma importancia determinar la misma para racionalizar las propiedades que presentan los compuestos. Las julolidinas son materiales novedosos, de gran interés biomédico (Kouznetsov, 2007); aunque estos materiales resultan ser de utilidad, no existen datos cristalográficos reportados de manera oficial para los dos compuestos a estudiar, y se desconoce el efecto que pueda presentar su estructura en sus propiedades fisicoquímicas (Varejão, 2019), por lo tanto, surgen las preguntas ¿Es posible determinar la estructura cristalina de dos derivados de la *1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina* a partir de sus datos cristalográficos y determinar las propiedades de su celda unidad? ¿Se podrá establecer la naturaleza de las interacciones propias de la química supramolecular de dichos derivados a partir de la información cristalográfica previamente obtenida?

### 2.1 Justificación

La síntesis orgánica ha sido crucial en el desarrollo de la humanidad, dado que la mayoría de los medicamentos y tratamientos para enfermedades crónicas son moléculas orgánicas con propiedades específicas (Kouznetsov, 2007), estas propiedades tienen relación con su estructura y estereoisomería, por lo que es importante realizar la caracterización estructural adecuada de estos materiales.

El presente trabajo de investigación pretende hacer una contribución al desarrollo y avance científico, por medio de un aporte enfocado en el ámbito de la química estructural y supramolecular. Este enfoque se basa en el estudio cristalográfico minucioso de dos derivados de la *1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina*: *1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina* (**JL-1**) y

*1-(3,4-metilendioxfenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (JL-2)* las cuales fueron sintetizados previamente en el grupo de investigación de Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM) de la Universidad Industrial de Santander. Estos compuestos han despertado interés debido a que muestran un amplio potencial en diversas áreas. (Kauffman, 2001)

El análisis estructural se llevará a cabo mediante las técnicas de difracción de rayos X de monocristal y polvo, apoyado por técnicas espectroscópicas y térmicas, para hacer un estudio supramolecular de los materiales mediante el análisis de las interacciones intra e intermoleculares, así como el estudio de superficies de Hirshfeld.

## **2.2 Hipótesis**

Se determinarán las estructuras cristalinas de **JL-1** y **JL-2** mediante las técnicas de difracción de Rayos X de monocristal y de polvo, y se podrá establecer la influencia de las diferencias moleculares en la química supramolecular entre los derivados.

### 3. Objetivos

#### 3.1 Objetivo General

Determinar la estructura cristalina de dos derivados de la *1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina* (**JL-1** y **JL-2**) y establecer las diferencias y similitudes basadas en el estudio supramolecular.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Recristalizar los derivados de la *1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina*.
- Caracterizar fisicoquímicamente los derivados de la *1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina*.
- Determinar y validar las estructuras cristalinas de los derivados mediante difracción de rayos X de muestras monocristalinas y policristalinas.
- Realizar el análisis de la química supramolecular de las estructuras obtenidas.

## 4. Marco Referencial

### 4.1 Antecedentes

Según lo mencionado en la sección **Introducción**, las julolidinas son compuestos de gran interés en diversos campos de la industria, por lo cual es necesario entregar un análisis detallado de sus propiedades cristalinas.

En el presente trabajo se realizará el análisis de dos derivados de la *1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina* (**JL-1** y **JL-2**) que se obtuvieron por la síntesis mencionada en la **Introducción**, por el estudiante Javier Cala (Cala Gómez, 2019), que no presentan ningún estudio previo, relacionado con los aquí mencionados en la **Metodología**.

### 4.2 Caracterización fisicoquímica

#### 4.2.1 Termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido (TGA-DSC)

En el análisis térmico una sustancia se somete a una tasa de calentamiento controlada, en un intervalo de tiempo determinado, con el fin de medir propiedades físicas. En la técnica de termogravimetría (TGA) se suele medir la masa perdida o transformada de la sustancia a medida que se va aumentando la temperatura de manera lineal en función del tiempo. La representación gráfica de este proceso se le conoce como termograma y determina la estabilidad térmica de la sustancia. (Catalá, 1998)

Por otra parte, estos análisis en sí no brindan una información completa, por lo que suelen ir acompañados de calorimetría diferencial de barrido (DSC), la cual brinda información de las diferencias de calor liberado o absorbido de una sustancia \cite{pineres1 analisis}. (Piñeres, s.f)

Por medio de este análisis completo de la estabilidad térmica de la sustancia se pueden medir procesos endotérmicos, como los cambios de fase, y procesos exotérmicos como las reacciones químicas, dando así un refuerzo al análisis de pureza realizado mediante las técnicas de difracción de Rayos X.

#### **4.2.2 Espectrometría infrarroja (IR)**

La espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) es una técnica por medio de la cual se estudia la interacción de la radiación infrarroja y la materia; por lo general dicha radiación incide sobre una molécula, o parte de ella, que se encuentra vibrando en su estado basal, a la misma longitud de onda de la radiación incidente, provocando un cambio en la intensidad de dicha vibración. (Aenugu, 2011)

La condición principal de dicha interacción es que la molécula presente un momento dipolar neto. De esta forma, se pueden identificar cada uno de los grupos funcionales presentes en moléculas ya que presentan vibraciones características que se ven reflejadas en determinadas longitudes de onda. (Günzler, 2002)

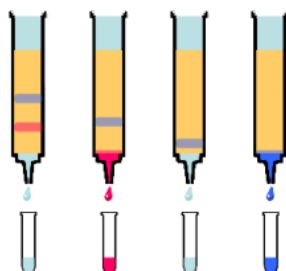
### **4.3 Purificación de compuestos**

#### **4.3.1 Cromatografía en columna**

La cromatografía es una técnica por medio de la cual se busca separar una mezcla en cada uno de sus componentes (Fischer, 2006), sin destruir la muestra. La cromatografía en columna se llevará a cabo dentro de una columna de vidrio que contiene sílica como fase estacionaria, a través de dicha fase estacionaria se hace fluir la muestra con una fase móvil, que puede ser un solvente

puro o una mezcla de solventes, y por afinidad y gravedad se van separando uno a uno los componentes de la muestra (Figura 3).

**Figura 3.** Cromatografía en columna. Elaborada por el autor en Biomodel



#### 4.4 Cristalización

La cristalización es un proceso mediante el cual se lleva a cabo un cambio de fase, pasando de un sistema en estado líquido, ya sea en solución o fundido, a un sistema en estado sólido. En otras palabras, el sistema pasa de un estado desordenado a un sistema con un orden específico, por lo que debe producirse un descenso en la energía del sistema. (Freixedas, 2000)

El proceso de cristalización ocurre por nucleación, que es el amontonamiento de las moléculas en pequeñas zonas dentro del solvente, a estas aglomeraciones se le llaman *clusters*. Una vez estos *clusters* alcanzan una dimensión crítica, aumentan su volumen considerablemente hasta alcanzar una dimensión macroscópica. (Herrera, 2016)

#### 4.5 Estado cristalino

##### 4.5.1 Definición de cristal

Se denomina Cristal a un sólido el cual está ajustado a un arreglo de átomos que puede repetirse de manera periódica en las tres dimensiones del espacio (Hernández, 2016). Dicho arreglo puede ser constituido por un átomo, un grupo de átomos de diferentes especies, una molécula o

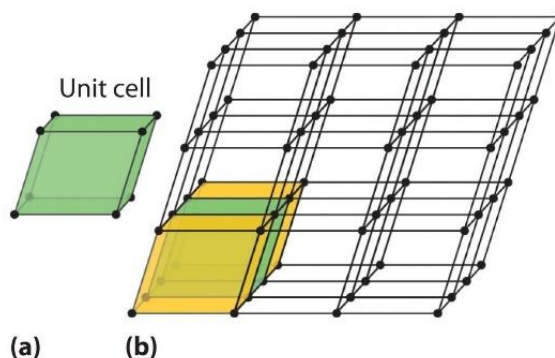
una serie de estas capaces de ordenarse de manera tal que se acomoden con la menor energía posible (energía potencial), llegando a minimizarse hasta que se perfila una regularidad y periodicidad dando origen a un aspecto cristalino característico.

#### 4.5.2 Celda unidad

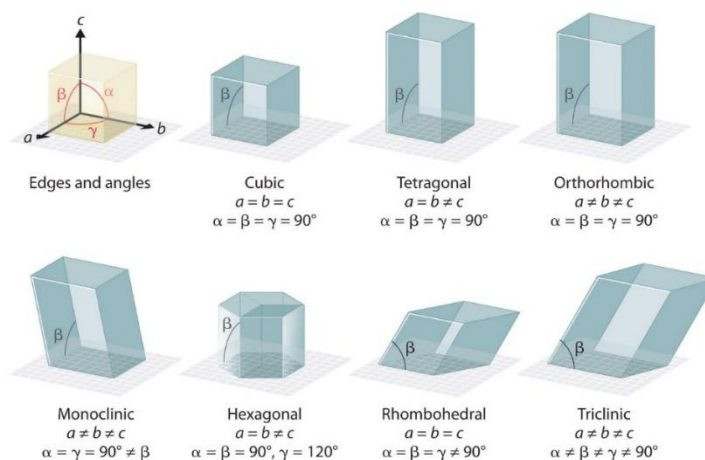
La repetición mostrada en los cristales a lo largo del espacio puede minimizarse a una pequeña porción llamada celda unidad; esta es una plantilla reducida la cual mediante operaciones de traslación pueden reproducir todo el cristal. El estudio cristalográfico se basa en la representación de esta celda unidad, así como la disposición espacial exacta de los átomos o las moléculas en la misma. (Averill, 2012)

La forma y el tamaño de la celda se representan mediante distancias en un plano cartesiano de tres dimensiones de ejes  $a$ ,  $b$  y  $c$ , así como de sus ángulos formados por estos tres ejes  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . A lo largo de la historia de la cristalografía se ha llegado a estudiar múltiples compuestos en base a su celda unidad; compuestos tanto orgánicos como inorgánicos han permitido crear una base de datos sólida la cual puede clasificar nuevos compuestos en siete sistemas cristalinos; estos están regidos por relación de sus ejes y sus valores angulares entre sí (Figura 4 y Figura 5). (Averill, 2012)

**Figura 4.** (a). Celda unidad. (b). Sistema cristalino. Tomada de Averill y Eldredge, 2012.



**Figura 5.** Los siete sistemas cristalinos y su relación con los parámetros de celda. Tomada de Averill y Eldredge, 2012.

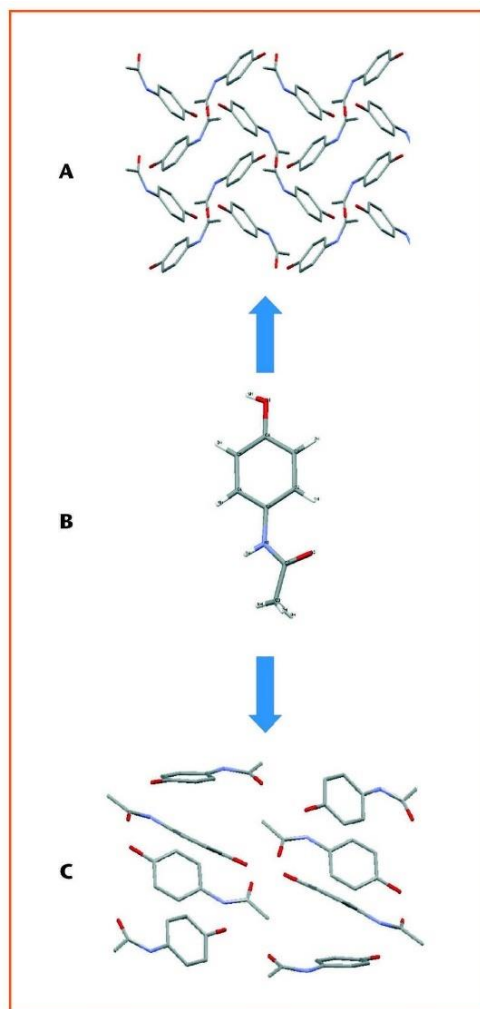


### 4.5.3 Empaquetamiento cristalino

Tanto la forma y el tamaño de la celda unidad tiene un ordenamiento específico, donde las fuerzas de enlace (de carácter no covalente) presentes se minimicen proporcionando estabilidad al no permitir traslación de las especies químicas en busca de un re-arreglo constante; este proceso se le conoce como empaquetamiento cristalino. Anteriormente, se mencionó que los sistemas cristalinos dependen exclusivamente de los ejes ( $a$ ,  $b$  y  $c$ ) y sus ángulos entre estos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .

Un ejemplo de lo anterior se muestra en la Figura 6 donde la molécula de Paracetamol (*N*-(4-hidroxifenil) acetamida) (B) puede cristalizar con dos empaquetamientos moleculares diferentes (A y C) con interacciones diferentes, generando dos polimorfos con distintas propiedades fisicoquímicas. Los arreglos generados presentan una simetría particular, es decir, generan dos grupos espaciales diferentes siendo uno de estos (A) esencial en la elaboración de productos farmacológicos mientras que el otro presenta propiedades indeseables imposibilitando la preparación industrial. (Islan, 2006)

**Figura 6.** Polimorfismo del Paracetamol [N-(4-hidroxifenil) acetamida]. Tomada de Islan y Montes, 2006.



## 4.6 Técnicas analíticas

### 4.6.1 Difracción de Rayos X

Esta técnica fue utilizada por primera vez en el análisis de materiales a principios del siglo XX por Max von Laue (Hernández, 2016), desde entonces ha proporcionado una gran cantidad de información de vital importancia para la ciencia y la industria, ya que proporciona información de

distancias y ángulos de enlace en las moléculas, el ordenamiento en materiales cristalinos, entre otros. Por ello, para obtener información precisa y detallada de las moléculas en cuanto a su naturaleza, posición espacial de sus componentes, ángulos y distancias de enlace y, por ende, sus propiedades físicas, la difracción de rayos X se vuelve una herramienta fundamental.

A nivel atómico, la difracción ocurre dado que los rayos X inciden sobre los electrones, causando que estos oscilen al rededor del núcleo con la misma frecuencia que la radiación incidente; de esta forma, los electrones actúan como fuente de radiación secundaria, con la misma frecuencia del rayo que lo incide. Esto se conoce como difracción y ocurre gracias a la interferencia constructiva de la radiación difractada ya que la longitud de onda es la misma. (Ozols, 2009)

#### **4.6.2 Difracción de Rayos X de monocristal**

Se puede decir que esta técnica es una de las más precisas y completas, dado que en un monocristal los átomos se disponen periódicamente en las tres dimensiones del espacio, de esta forma, las densidades electrónicas son las encargadas de difractar la radiación en el espacio (Garraza, 2018). Las intensidades y posiciones de los rayos difractados permiten obtener patrones de difracción que son los que brindan información sobre la distribución de la densidad electrónica en la celda unidad, por lo que puede obtenerse el mapa tridimensional de las moléculas presentes en la muestra, gracias a un tratamiento matemático realizado en programas especializados.

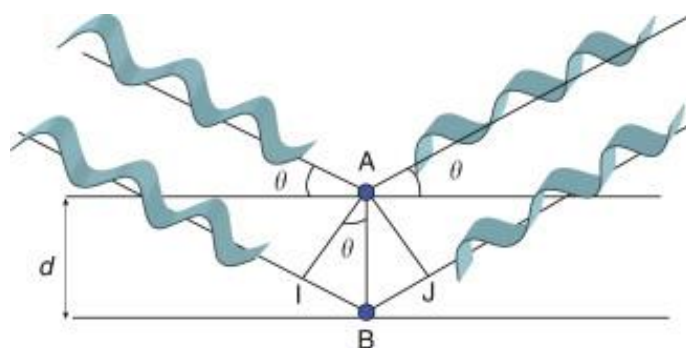
#### **4.6.3 Difracción de Rayos X de polvo**

En muchas ocasiones no es posible obtener la muestra en forma monocristalina, por lo que es necesario evaluar otra forma para llevar a cabo el análisis cristalográfico, por ello, se recurre a la difracción de rayos X de polvo. (Herrera, 2016)

Esta técnica se emplea para la caracterización de sustancias policristalinas y se basa en el principio de que cada sustancia presenta un patrón de difracción único, del cual se pueden obtener los parámetros de la celda unidad. (Le Pevelen, 2010)

El principio de esta técnica es la dispersión coherente de los rayos X incidentes, los cuales forman un ángulo  $\theta$  con unos planos paralelos entre sí, con unos planos paralelos entre sí, con una distancia igual entre ellos, y con posiciones atómicas iguales, como lo muestra la (Figura 7).

**Figura 7.** Difracción de rayos X producida por muestras policristalinas. (María & Gonzalez, 2019)



El patrón de difracción obtenido es el resultado de la interferencia constructiva de la radiación que es difractada por los átomos. De esta forma es que logra formularse una relación matemática que explica este fenómeno, conocida como **Ley de Bragg** (Ecuación 1), que indica que todas las ondas que emergen en el ángulo de Bragg están en fase, produciendo la difracción. (Averill, 2012)

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

donde **d** representa la distancia interplanar,  **$\theta$**  el ángulo de dispersión, **n** es un número entero que depende del plano, y  **$\lambda$**  es la longitud de onda incidente.

Usando los datos de  $\theta$ , se obtienen la posición e intensidad de los picos, que indican los parámetros atómicos (posiciones  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) de la celda unidad, y los parámetros empleados en la determinación del sistema cristalino ( $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ). (María & Gonzalez, 2019)

## 4.7 Química supramolecular

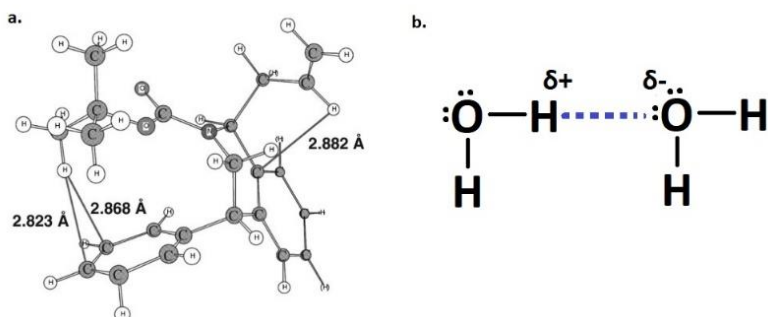
### 4.7.1 Importancia de las interacciones inter e intra-moleculares

El interés en las interacciones que se presentan entre las moléculas se debe a que pueden determinar la forma del empaquetamiento del material en el estado sólido y, debido a las fuerzas de atracción-repulsión pueden obtenerse ciertas disposiciones espaciales, además que, pueden influir en la estabilidad de la sustancia. (García-España, 2011)

En moléculas orgánicas aromáticas que se encuentran en estado sólido, este tipo de interacciones suelen ser de tipo dipolo-dipolo, fuerzas de Van der Waals o también  $\pi - \pi$ , debido a la presencia de las nubes electrónicas  $\pi$  de los anillos aromáticos y a su forma plana, pudiendo tener interacciones favorables al asociar sus cargas parciales  $\delta^+$  y  $\delta^-$ . (Moreno Fuquen, 2019)

Por otra parte, la presencia de grupos polares como el hidroxilo (OH), permiten que dichas moléculas puedan formar enlaces de hidrógeno, entre un hidrogeno (H) enlazado a un átomo mucho más electronegativo y los pares de electrones libres de otro átomo electronegativo (Figura 8), lo que contribuye a una mayor estabilidad del material (Nishio, 2011). Estos hidrógenos también pueden participar en enlaces de hidrógeno no convencionales, debido a la gran densidad electrónica de las nubes  $\pi$  presentes en un sistema. Sin embargo, estas interacciones suelen ser más débiles que los convencionales, por lo que no son los que determinan la estructura cristalina del material.

**Figura 8.** Interacciones intermoleculares: (a). C-H $\cdots\pi$  de *tert-butyl-trans-allyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate*; (b). Puente de hidrógeno. Adaptada de Nishio, 2011.



#### 4.7.2 Superficies de Hirshfeld

Las superficies de Hirshfeld permiten determinar el volumen que aproximadamente ocupa una molécula dentro de un cristal, además del área superficial donde pueden hallarse puntos en los que las densidades electrónicas de los átomos presentes son marcadas. (Erben, 2021)

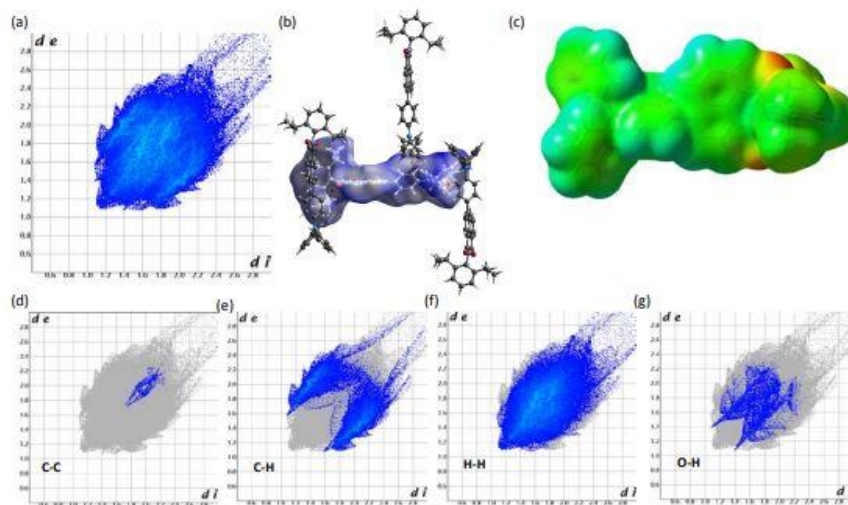
Adicionalmente, este estudio permite determinar las distancias entre los átomos y moléculas vecinas, debido a la intensidad de las densidades electrónicas, así pueden determinarse el tipo de interacciones electrostáticas que presentan las moléculas vecinas (Steed, 2022)

Las superficies de Hirshfeld presenta una coloración de acuerdo con la distancia desde la superficie de los átomos, según las siguientes definiciones:

- $d_i$  distancia desde un punto en la superficie hasta el átomo interior más cercano.
- $d_e$  distancia desde un punto en la superficie hasta el átomo externo más cercano.
- $d_{norm}$  combinación de diferencias entre  $d_i$  y los radios de van der Waals y  $d_e$  y los radios atómicos de van der Waals.

Por ejemplo, en la Figura 9 se muestra el análisis supramolecular de un conjugado de la trifenilamina (T), la naftalamida (N) y la diisopropilanilina hidrófoba (DI). En esta se evidencian códigos de color que varían de rojo a azul y representan un potencial electrostático creciente de negativo a positivo, respectivamente; la región roja intensa se relaciona con átomos de oxígeno de carbonilo deficientes en electrones correspondientes al potencial electrostático negativo localizado en el átomo de oxígeno, mientras que la región azul clara representa el cinturón alrededor de los anillos aromáticos, región con fuerte potencial positivo; por otra parte, la presencia de regiones rojas o naranjas, representa la existencia de interacciones intermoleculares cortas en el estado cristalino. Finalmente, el estudio de los gráficos de huellas dactilares en 2D establece que las interacciones  $\pi$ - $\pi$ , C-H $\cdots$  $\pi$ , C-H $\cdots$ H-C y C-H $\cdots$ O dictan la disposición del empaque de TNDI. (Mallia, 2017)

**Figura 9.** (a) Análisis de la estructura de Hirshfeld de TNDI que representan interacciones (d), (e), (f), (g)  $\pi$ - $\pi$ , C $\cdots$ H, H $\cdots$ H y O $\cdots$ H. (b) d norm y (c) mapas de potencial de superficie electrostática de TNDI. Tomada de Mallia, 2017.



## 5. Metodología

### 5.1 Obtención de compuestos

Este trabajo de grado se llevó a cabo con dos compuestos sintetizados previamente en el grupo de investigación de Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM) de la Universidad Industrial de Santander, por el estudiante Javier Cala, empleando la técnica que se menciona en la **Introducción** de este trabajo (Cala Gómez, 2019), los cuales corresponden a las muestras **JL-1** y **JL-2**. El proceso de purificación de compuestos y el análisis fisicoquímico se llevó a cabo para la muestra JL-1, dado que de JL-2 solo se tenían los datos cristalográficos y no la muestra.

### 5.2 Purificación de compuestos

#### 5.2.1 Cromatografía de columna

Las muestra se purificó mediante cromatografía en columna por el método seco con el propósito de eliminar la mayor cantidad de impurezas posibles. Este proceso se realizó disponiendo la muestra junto con la sílice en la fase estacionaria forma de polvo seco para posteriormente adicionar la fase móvil; esta pasó por la columna hasta que se humedeció procurando que no llegara a secarse en ningún momento del proceso. Para armar la fase estacionaria se disolvió la muestra en diclorometano junto con la sílice y se llevó a sequedad mientras que para la fase móvil se usó una mezcla de éter etílico y acetato de etilo en una proporción de 2:1. Una vez comenzado el proceso se tomaron pequeñas alícuotas con el fin de encontrar la mayor cantidad de la muestra. Una vez separadas estas alícuotas se evaporó el solvente hasta aislar el compuesto en forma de polvo que se sometió a un proceso de cristalización.

### 5.3 Cristalización

El producto de la purificación se diluyó con una mezcla de solventes afines con diferente punto de ebullición no superior a 8°C - 10°C, en este caso se usó una mezcla de diclorometano y acetona, esta mezcla se mantuvo a una temperatura entre 30°C – 45°C. Sobre esta solución formada se agregó n-heptano, previamente calentado a una temperatura menor a 80°C. Se adicionó a la mezcla inicial manteniendo agitación constante por 30-45 segundos; una vez finalizado se dejó en reposo y se guardó a temperatura ambiente y en refrigeración, hasta observar la aparición de cristales.

### 5.4 Análisis fisicoquímico

#### 5.4.1 Termo análisis (TGA-DSC)

El análisis termogravimétrico (TGA) y de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la determinación del punto de fusión y los rangos de pérdida de masa se realizó con un equipo STA 445 F5 Jupiter NETZCH, en atmósfera inerte de N<sub>2</sub> empleando una tasa de calentamiento de 10°C/min para un rango de temperatura entre 25 - 500 °C a una resolución de temperatura 0.001 K y masa 0.1 μ sobre la entrada de muestra. Una vez obtenidos los datos se validaron mediante un fusiómetro Electrothermal IA9100X1 con el fin de encontrar discrepancias entre mediciones.

#### 5.4.2 Caracterización por IR

Los espectros de IR se registraron, con una celda de reflexión total atenuada (ATR), en el espectrómetro Bruker™ ALPHA II FT-IR, el cual posee el grupo de investigación CODEIM y se encuentra en el laboratorio 406 del Edificio de Investigaciones del Parque Tecnológico Guatiguará (PTG) de la Universidad Industrial de Santander. Los espectros se trataron con el programa OPUS®.

### 5.5 Caracterización cristalográfica

El estudio cristalográfico de las muestras se realizó a partir de las técnicas analíticas de difracción de rayos X de polvo y monocristal. Los patrones de difracción para las muestras policristalinas se obtuvieron a temperatura ambiente en un equipo Bruker D8 Advance, dotado con un detector unidimensional 1D empleando radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ) operando a 40 kV y 40 mA. Las condiciones de medición serán: Rendija de Soller  $2,5^\circ$ , ranura de divergencia 0,6 mm, filtro de níquel 0,02 mm y un detector LynxEye.

Finalmente, el registro de datos de difracción de monocristal se realizó en un difractor Rigaku XTALAB-P200, empleando radiación  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0,71079 \text{ \AA}$ ) o  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ ) a temperatura ambiente. La resolución de la estructura se realizó por Métodos Directos, el refinamiento por Mínimos Cuadrados utilizando el paquete de programas SHELX (Sheldrick G. M., 2012) bajo la interfaz de Olex 2 v1.5 (Dolomanov, 2009) y el modelado gráfico mediante Diamond v3.0a (Putz, 2006) y ChemSketch v2020.2.0 (Varoxis, 2019). El análisis de empaquetamiento cristalino, de interacciones intra e intermoleculares se realizó usando el programa PLATON v2021.2 (Spek, 2003).

### 5.6 Análisis supramolecular

El análisis de las superficies de Hirshfeld, huellas dactilares y empaquetamiento cristalino se llevó a cabo teniendo en cuenta las interacciones tanto inter como intramoleculares provistas en la estructura, usando el programa Crystal Explorer v21.5. (Spackman, 2021) El análisis de las redes de energía no se llevo a cabo para ambos compuesto en JL-1 debido a la presencia de dos unidades cristalográficas independientes imposibilitando un análisis claro de este parametro y la disponibilidad del programa original para el procesamiento de los datos de JL-2.

## 6. Resultados y Análisis

### 6.1 Purificación y Cristalización

El proceso de Cristalización del compuesto JL-1 se llevó a cabo en la solución obtenida de la purificación de material por cromatografía de capa fina y cromatografía en columna respectivamente, esto con el fin de obtener como resultado cristales de la mejor calidad y pureza posible, dejando evaporar lentamente la solución. Las condiciones de los ensayos de cristalización se muestran en la **Tabla 1**. Al final del proceso el resultado se dispuso a diferentes temperaturas dando como resultado cristales en forma de aguja de un color amarillo ocre o beige tamaño considerable (142 mg) a una temperatura ambiente a comparación de ambientes de baja temperatura (**Figura 10**).

**Tabla 1.** Condiciones de Cristalización para el compuesto JL-1

COMPUESTO	SOLVENTES	RELACIÓN DE LOS SOLVENTES	TEMPERATURA	COLOR	FORMAS DEL CRISTAL
JL-1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> - Acetona / <i>n</i> -heptano	5:1	T. amb (28°C)	Beige	Aguja
JL-1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> - Acetona / <i>n</i> -heptano	5:1	7° C	-	Sin Resultado

**Figura 10.** Cristales de **JL-1** en forma de agujas alargadas.

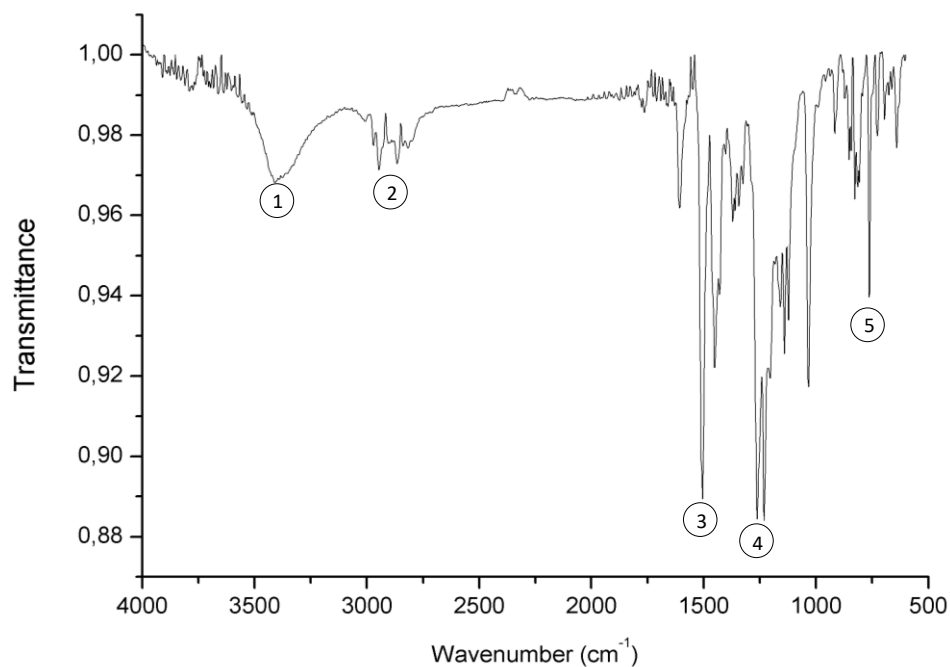


Para el compuesto JL-2 no se realizó el proceso de cristalización dado que solo se contaba con los datos cristalográficos de la misma.

## 6.2 Caracterización por espectroscopia ATR-IR

El espectro ATR-IR de la JL-1 se muestra en la **Figura 11**, se pueden observar las bandas más características de sus grupos funcionales generadas por: los estiramientos de carácter vibracional de los enlaces C-H con hibridaciones  $Sp^2$  y  $Sp^3$  de los tres bencenos en el rango  $2900\text{ cm}^{-1}$  a  $3000\text{ cm}^{-1}$ , teniendo similitud con la literatura. El estiramiento de los dos grupos alcohol (enlaces O-H), ubicados en los extremos de la molécula, se aprecian en el rango de  $3500 - 3400\text{ cm}^{-1}$  mientras que la banda de tensión de los enlaces C-O a  $1000 - 1100\text{ cm}^{-1}$ , indicando que los grupos aromáticos (eter) están unidos a los anillos bencénicos; por su parte la señal de los tres grupos metilo ( $-CH_3$ ) se solapan con la banda de los aromáticos mientras que sus vibraciones vía flexión se aprecian a intensidad media-baja en bandas próximas a  $1230\text{ cm}^{-1}$ .

En cuanto al fragmento heterocíclico que contiene nitrógeno se observan las vibraciones del enlace C-N alifáticos en el rango  $1480-1510\text{ cm}^{-1}$ , de intensidad mediana-baja, proveniente de la vibración por tensión de las aminas cíclicas las cuales sufre un corrimiento debido a la posible interacción con sus sustituyentes; la señal media-baja por debajo de los  $1500\text{ cm}^{-1}$  se atribuye en los enlaces  $(CH_3)_2N-Ar$ , donde la vibración es afectada por la torsión, esta particularidad ocurre en aminas terciarias dado que, al estar unidas por tres enlaces, impiden la vibración libre dando como resultado la baja intensidad de la señal. Las anteriores asignaciones de las bandas de absorción se resumen en la **Tabla 2**.

**Figura 11.** Espectro Infrarrojo de JL-1**Tabla 2.** Asignación de bandas para la muestra JL-1.

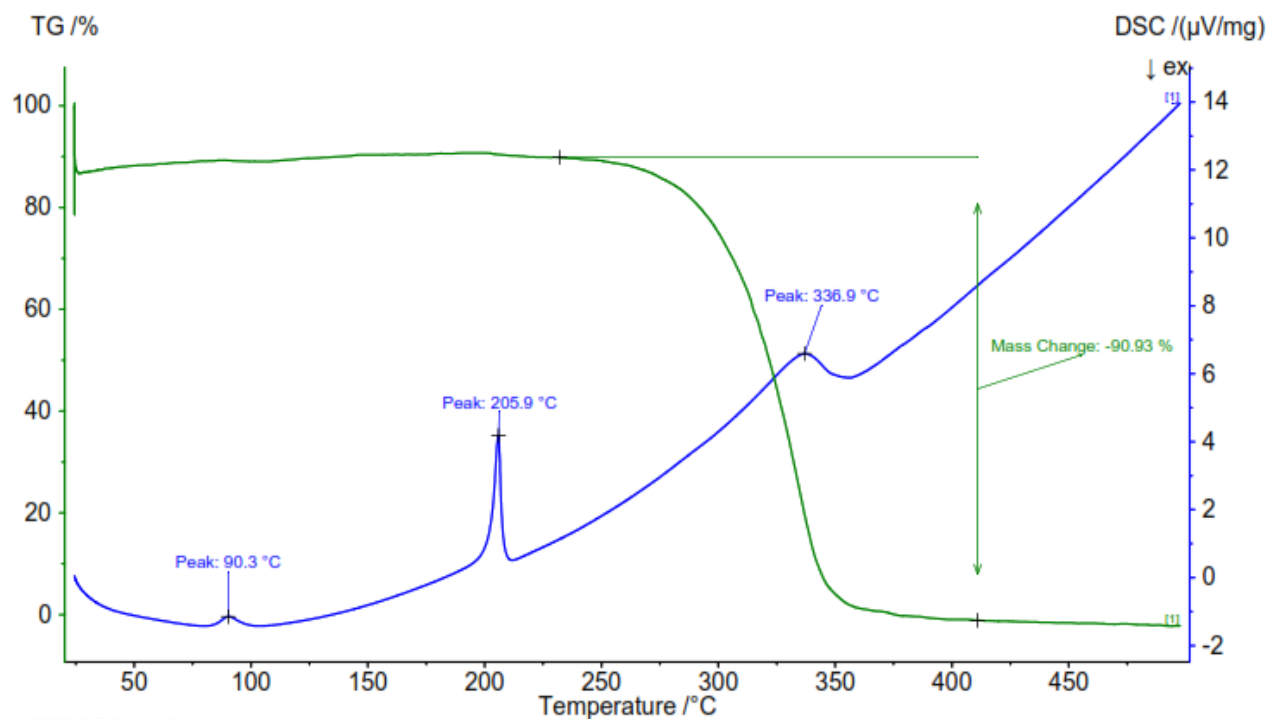
ETIQUETA	WAVENUMBER (cm <sup>-1</sup> )	ASIGNACION DE BANDA
1	3407	Estiramiento O – H
2	2970	Estiramiento C–H, aromáticos
		Estiramiento C–H, alifáticos
3	1504	Estiramiento C–C y C=C aromático
		Estiramiento C–N aminas terciarias
4	1231	Flexiones en el plano C–H
5	1033	Tensión C–O–C

Para la molécula **JL-2** los picos representativos y análisis de estos se realizaron previamente en la tesis del estudiante Javier Cala (Página 78) los cuales reposan en los archivos de la biblioteca de la Universidad Industrial de Santander. (Cala Gómez, 2019)

### **6.3 Caracterización por TGA-DSC**

La curva TGA del compuesto **JL-1**, representada en color verde en la **Figura 12**, exhibe que el compuesto es estable en una atmósfera inerte de nitrógeno hasta una temperatura superior de los 250°C donde se muestra una pérdida de masa del 90,93% dada por procesos de descomposición. Se puede inferir que el compuesto es puro debido a que no se observan transiciones que pueden ser atribuidas a otros compuestos presentes. La curva DSC de color azul, presenta tres eventos endotérmicos, la primera transición con temperatura de pico  $T_p = 90,3^\circ\text{C}$  corresponde a pérdida de humedad de la muestra, la segunda con  $T_p = 205,9^\circ\text{C}$  corresponde a la temperatura de fusión del compuesto y la última endoterma con  $T_p = 336,9^\circ\text{C}$  se asocia a la descomposición del material.

De la molécula **JL-2** no se poseía suficiente muestra para realizar el proceso de recristalización y purificación, por lo que solo se poseen los datos cristalográficos de la molécula. Para la verificación de la temperatura de fusión se remite a los datos obtenidos por el estudiante Javier Cala. (Cala Gómez, 2019)

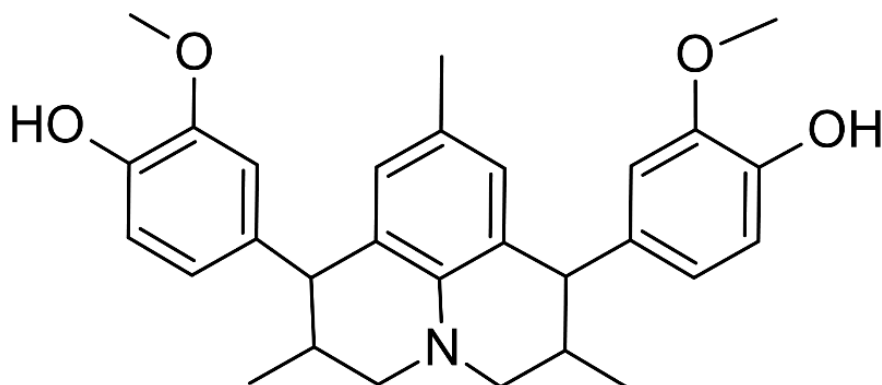
**Figura 12.** Termograma de la molécula de JL-1

## 6.4 Caracterización cristalográfica

La inspección de los cristales obtenidos para JL-1 bajo el microscopio de luz polarizada, muestra que poseen tamaño y calidad adecuados para la caracterización cristalográfica mediante difracción de rayos X de monocristal.

### 6.4.1 Determinación de la estructura

El compuesto JL-1 con fórmula  $C_{29}H_{33}NO_4$  (**Figura 13**) cristaliza en un sistema ortorrómbico con grupo espacial  $Pna2_1$  con parámetros de celda  $a = 9,2446(4)$  Å,  $b = 21,2452(8)$  Å,  $c = 25,3771(9)$  Å,  $V = 4984,1(3)$  Å<sup>3</sup> y  $Z = 8$ . La unidad asimétrica contiene dos moléculas cristalográficamente independientes ( $Z' = 2$ ) (**Figura 15**).

**Figura 13.** Estructura tipo esqueleto del compuesto JL-1.

Los parámetros de celda, parámetros de refinamiento y condiciones experimentales de la determinación estructural del compuesto JL-1 se resumen en la **Tabla 3**.

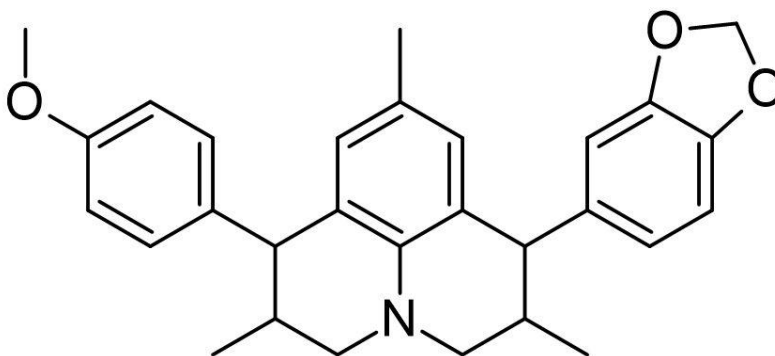
**Tabla 3.** Datos Cristalográficos y condiciones experimentales para el compuesto JL-1.

<b>DATOS CRISTALINOS</b>	
Fórmula	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>4</sub>
Peso Formula	459,56
Sistema Cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	<i>Pna</i> 2 <sub>1</sub> (N° 33)
<i>a, b, c</i> (Å)	9,245(4); 21,245(8); 25,377(9)
$\alpha, \beta, \gamma$ (°)	90°
V (Å <sup>3</sup> )	4984,2(3)
Z	8
Z'	2
D (Clac.)(g/cm <sup>3</sup> )	1,255
$\mu$ (CuK $\alpha$ )(mm <sup>-1</sup> )	0,645
Tamaño del cristal	0,05 x 0,08 x 0,81
<b>TOMA DE DATOS</b>	
Temperatura (K)	293
Radiacion (Å) CuK $\alpha$	1,54184

Θ Min-Max (°)	3,5 ; 74,7
Datos tomados	-9:10 ; -26:26 ; -31:31
Datos totales, únicos, $R_{int}$	64677, 9983, 0,117
Datos observados	6017
$[I > 0,0 \text{ sigma } (I)]$	
<b>REFINAMIENTO</b>	
$N_{ref}, N_{par}$	9983, 627
$R, wR2, S$	0,0868 , 0,2501 , 0,96

Para el compuesto JL-2 con fórmula  $C_{29}H_{31}NO_3$  (**Figura 14**) cristaliza en un sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/n$  con parámetros de celda  $a = 10,3855(11) \text{ \AA}$ ,  $b = 10,4233(11) \text{ \AA}$ ,  $c = 22,497(3) \text{ \AA}$ ,  $V = 2429,6(5) \text{ \AA}^3$  y  $Z = 4$ . La unidad asimétrica contiene una molécula cristalográficamente independiente  $Z = 1$ .

**Figura 14.** Estructura tipo esqueleto del compuesto JL-2.



Los parámetros de celda, patrones finales de refinamiento y condiciones experimentales del compuesto JL-2 se resumen en la **Tabla 4**.

Para garantizar que los datos posean una calidad general a lo largo del estudio se evaluaron los parámetros  $R, wR2$  y  $S$  los cuales son parámetros de calidad en el área de la cristalografía,

las estructuras resueltas idealmente conducirían a parámetros de  $R < 0$ ; actualmente la comunidad científica acepta parámetros de  $R$  inferiores a 10% para determinar un grado de validez óptimo a tener en cuenta; el indicador de validez denotado como  $wR2$  es otro parámetros a tener en cuenta, este parámetros corresponde a las intensidades medidas y su valor debe ser mayor a  $R$  no superando el valor del 10% para ser aceptado por la comunidad y finalmente el parámetro  $S$  el cual indica el número de reflexiones y parámetros usados a lo largo del refinamiento, este valor debe ser el más cercano a 1,0 al final de todos los pasos. (Sheldrick G. M., 2015)

Dado lo anterior mencionado los parámetros de confiabilidad  $R$ ,  $wR2$  y  $S$  para los compuestos JL-1 y JL-2 dispuestos en la **tabla 3** y **tabla 4** presentan un buen ajuste se asevera que el modelo estructural propuesto es acorde a los datos experimentales obtenidos en el laboratorio.

**Tabla 4.** Datos Cristalográficos y condiciones experimentales para el compuesto JL-2

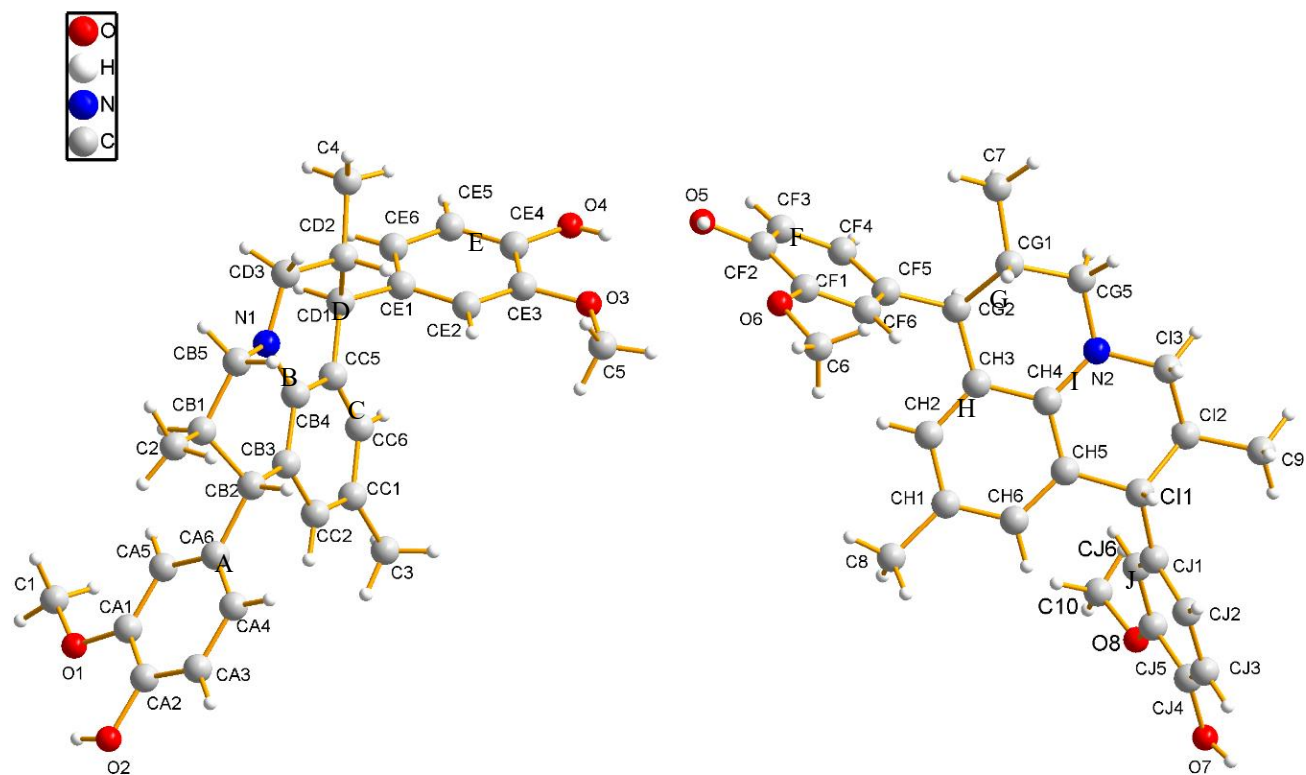
<b>DATOS CRISTALINOS</b>	
Fórmula	$C_{29}H_{31}NO_3$
Peso Formula	441,55
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$ (N° 14)
$a, b, c$ (Å)	10,385(11); 10,423(11); 22,497(3)
$\alpha, \beta, \gamma$ (°)	90°, 93,93(1)°, 90°
$V$ (Å <sup>3</sup> )	2429,6(5)
$Z$	4
$Z'$	1
$D$ (Clac.)(g/cm <sup>3</sup> )	1,207
$\mu$ (CuK $\alpha$ )(mm <sup>-1</sup> )	0,077
Tamaño del cristal	0,07 x 0,11 x 0,20

<b>TOMA DE DATOS</b>	
Temperatura (K)	293
Radiacion (Å) CuK $\alpha$	0,71073
$\Theta$ Min-Max (°)	1,8 ; 28,3
Datos tomados	-13:12 ; -12:13 ; -26:26
Datos totales, únicos, $R_{int}$	20157, 5092, 0,114
Datos observados [ $I > 0,0 \sigma(I)$ ]	2003
<b>REFINAMIENTO</b>	
$N_{ref}, N_{par}$	5092, 302
$R, wR2, S$	0,0874 , 0,2757 , 0,98

#### 6.4.2 Análisis de geometría

##### 6.4.2.1. Análisis de 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**JL-1**)

El análisis estructural para el compuesto JL-1 muestra que la unidad asimétrica (Figura 15) está constituida por dos moléculas cristalográficamente independientes y cada una de ellas contiene cinco (5) anillos de seis (6) miembros mostrados e identificados como se muestra en la **Tabla 5**.

**Figura 15.** Unidad asimétrica del compuesto JL-1 con la numeración de los átomos y anillos.**Tabla 5.** Numeración de los anillos que conforman las unidades cristalográficas de JL-1.

UNIDAD CRISTALOGRAFICA	ANILLO	ÁTOMOS	CONFORMACION
Molécula I	A	CA1-CA2-CA3-CA4-CA5-CA6	PLANAR
	B	N1-CB5-CB1-CB2-CB3-CB4	SOBRE
	C	CB4-CB3-CC2-CC1-CC6-CC5	PLANAR
	D	N1-CB4-CC5-CD1-CD2-CD3	SOBRE
	E	CE1-CE2-CE3-CE4-CE5-CE6	PLANAR
Molécula II	F	CF1-CF2-CF3-CF4-CF5-CF6	PLANAR
	G	N2-CH4-CH3-CG2-CG1-CG5	SOBRE
	H	CH1-CH2-CH3-CH4-CH5-CH6	PLANAR
	I	N2-CH4-CH5-CI1-CI2-CI3	SOBRE
	J	CJ1-CJ2-CJ3-CJ4-CJ5-CJ6	PLANAR

En la **Tabla 6** se presentan los parámetros asimétricos de los anillos del compuesto JL-1 y sus conformaciones. Mediante los parámetros de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1974) se establecen que los anillos A, C y E de la molécula I y los anillos F, H y J de la molécula II del compuesto JL-1, son planares dado que tienen un valor de Tau ( $\tau$ ) menor a  $5,0^\circ$  lo que implica poca deformación del anillo.

**Tabla 6.** Parámetros de asimetría evaluados sobre los átomos del compuesto JL-1

<b>Anillo</b>	A		<b>Tau</b>	$2,1^\circ$	<b>Conformación</b>	Planar
Átomo	CA2	CA1	CA6	CA5	CA4	CA3
Hibridación	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	0,022(8)	-0,013(8)	-0,005(8)	0,014(8)	-0,006(8)	-0,012(9)
Angulo de Torsión (°)	-3,7(12)	1,2(12)	1,5(12)	-1,6(12)	-0,9(12)	3,6(12)
<b>Anillo</b>	B	Q=0,444(9) Å; $\theta=134,0(10)^\circ$ ; $\phi=67,1(14)^\circ$			<b>Conformación</b>	Bote
Átomo	N1	CB4	CB3	CB2	CB1	CB5
Hibridación	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>3</sup>
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	-0,054(7)	-0,057(7)	-0,014(7)	0,198(8)	-0,309(9)	0,237(9)
Angulo de Torsión (°)	11,1(10)	-7,1(10)	27,3(9)	-49,6(9)	55,1(9)	-35,8(9)
<b>Anillo</b>	C		<b>Tau</b>	$1,0^\circ$	<b>Conformación</b>	Planar
Átomo	CB3	CC2	CC1	CC6	CC5	CB4

Hibridación	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	0,006(7)	0,003(8)	-0,010(9)	0,007(8)	0,002(7)	-0,009(7)
Angulo de Torsión (°)	-0,2(11)	-1,3(12)	1,8(12)	-0,6(11)	-0,9(10)	1,3(10)

<b>Anillo</b>	D	Q=0,446(8) Å; θ=64,3(10)° ;φ= 144,6(14)°			<b>Conformación</b>	Bote
Átomo	N1	CD3	CD2	CD1	CC5	CB4
Hibridación	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	-0,110(7)	-0,101(9)	0,290(9)	-0,268(8)	0,057(7)	0,132(7)
Angulo de Torsión (°)	-4,6(11)	38,1(10)	-50,3(9)	32,3(9)	0,7(10)	-16,2(10)

<b>Anillo</b>	E	<b>Tau</b>	1,3°	<b>Conformación</b>	Planar	
Átomo	CE3	CE2	CE1	CE6	CE5	CE4
Hibridación	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	-0,008(7)	-0,005(8)	0,015(8)	-0,013(9)	0,001(8)	0,010(9)
Angulo de Torsión (°)	0,0 (10)	2,1(11)	-3,0(12)	1,7(13)	0,5(11)	-1,4(10)

<b>Anillo</b>	F	<b>Tau</b>	1,6°	<b>Conformación</b>	Planar	
Átomo	CF1	CF6	CF5	CF4	CF3	CF2
Hibridación	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	0,014(7)	-0,003(8)	-0,007(8)	0,005(8)	0,006(8)	-0,016(7)



Distancia de desviación respecto al plano (Å)	0,010(8)	0,000(7)	-0,011(8)	0,012(8)	-0,002(9)	-0,009(8)
Angulo de Torsión (°)	-0,9 (11)	-1,0(11)	2,2(11)	-1,3(12)	-0,7(12)	1,8(11)

---

El análisis de los parámetros de asimetría de los demás anillos no planares de las moléculas I y II del compuesto JL-1 muestra que:

### Molécula I

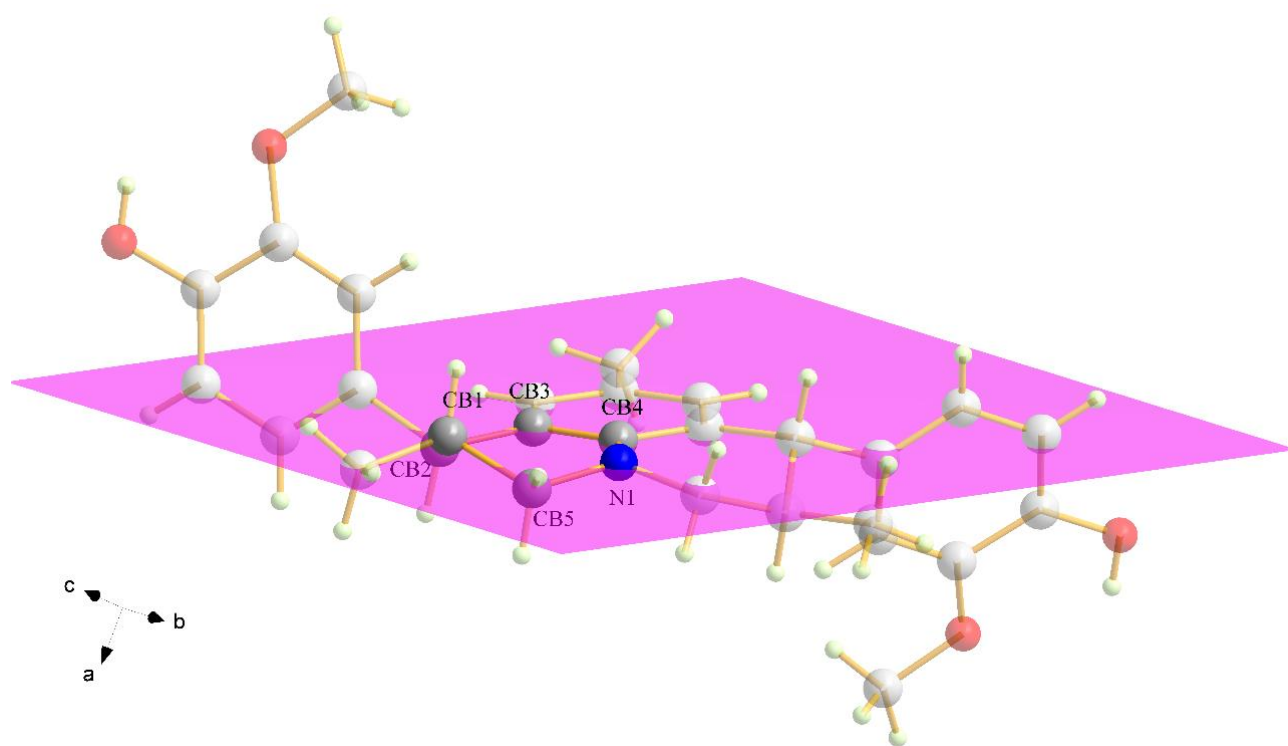
El anillo B posee una amplitud  $Q=0,444(9)$  Å;  $\theta=134,0(10)^\circ$ ;  $\phi= 67,1(14)^\circ$ , valores que indican una conformación de bote ligeramente torcido bajo los criterios de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1974) (**Figura 16**). Por su parte el anillo D de la misma molécula tiene una amplitud  $Q=0,446(8)$  Å;  $\theta=64,3(10)^\circ$ ;  $\phi= 144,6(14)^\circ$  presentando una conformación similar al anterior de bote ligeramente torcido (**Figura 17**). Lo mencionado anteriormente se debe a un desplazamiento de los átomos CB1, CB2 y CB5 desde el plano medio de la base planar definida por los enlaces N1-CB5, CB5-CB1, CB1-CB2, CB2-CB3, CB3-CB4 del anillo B. mientras que los desplazamientos de los átomos CD2 y CD1 desde el plano medio de la base planar definida por los enlaces N1-CB4, CB4-CC5, CC5-CD1, CD1-CD2, CD2-CD3 del anillo D.

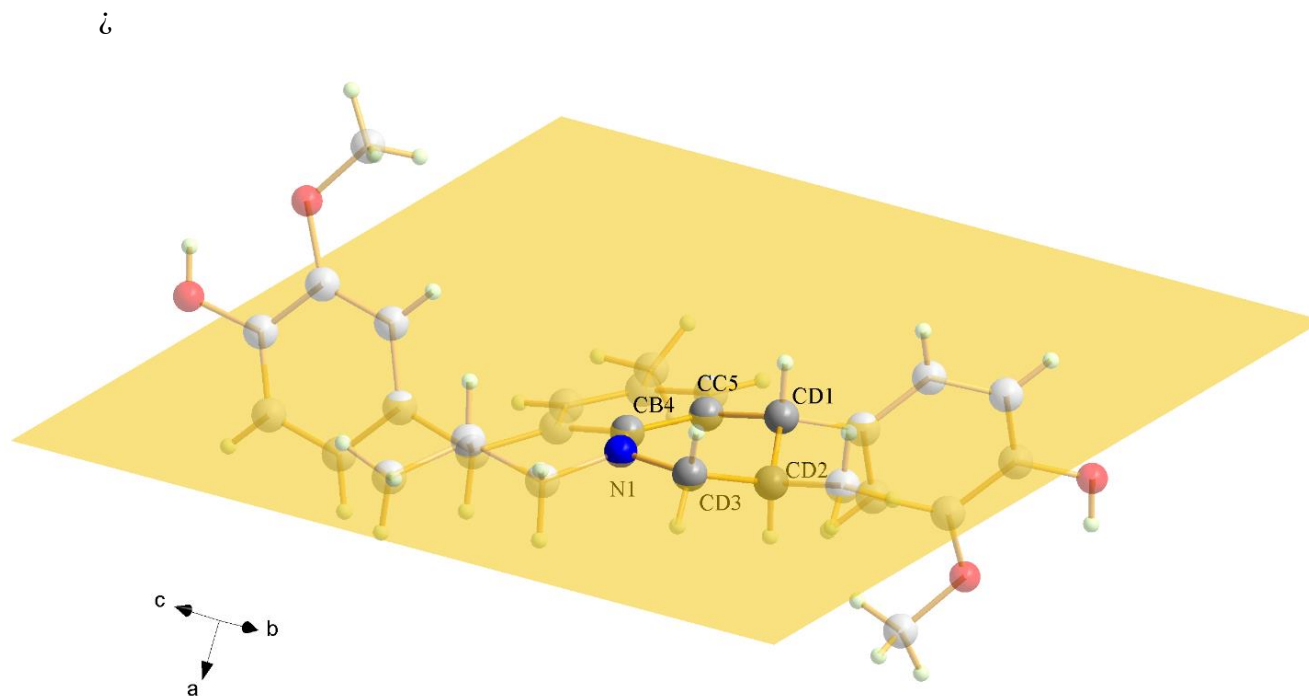
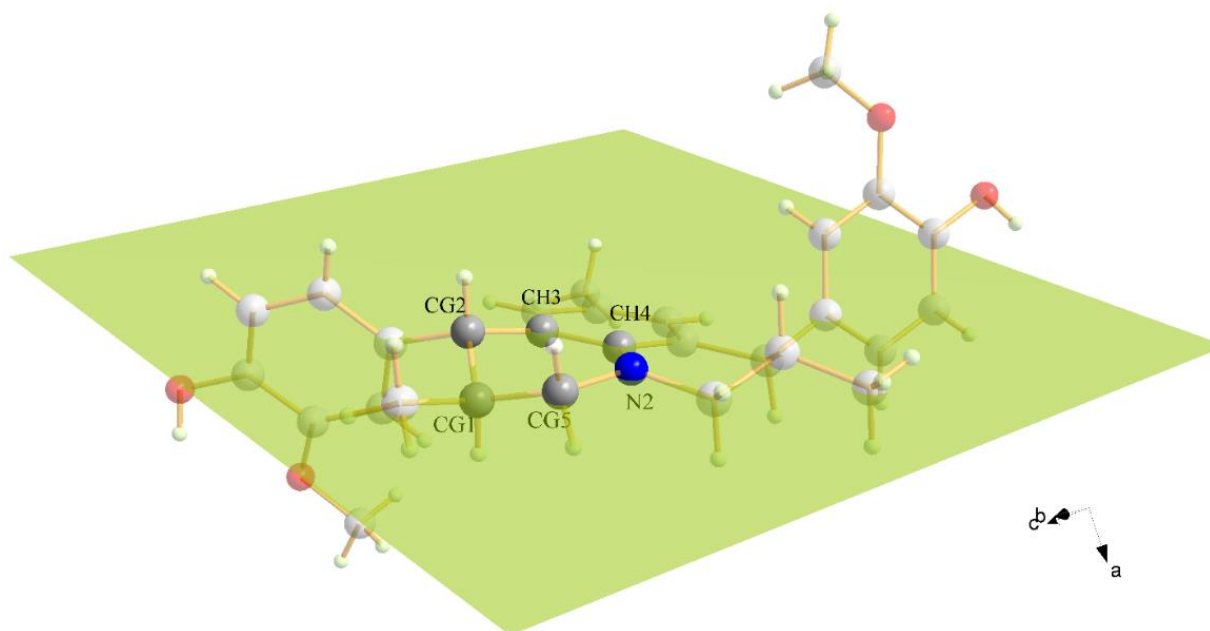
### Molécula II

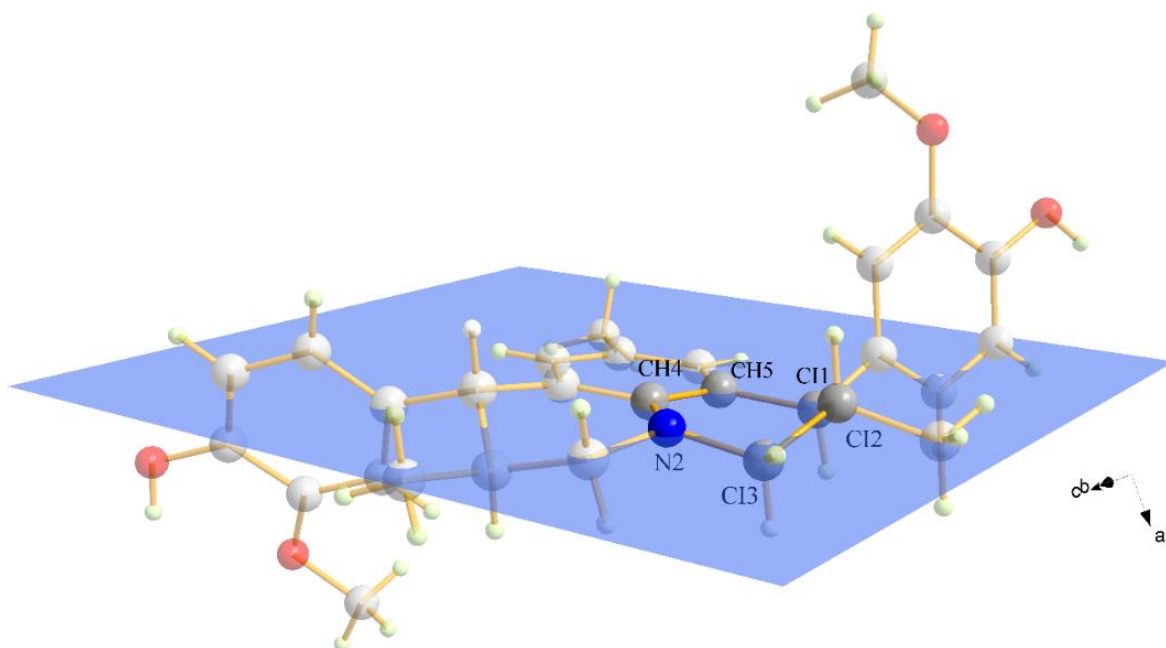
El anillo G posee una amplitud  $Q=0,462(8)$  Å;  $\theta=59,8(9)^\circ$ ;  $\phi= 216,5(11)^\circ$  que indican una conformación de bote ligeramente torcido bajo los criterios de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1974) (**Figura 18**). Por su parte, el anillo I presenta unos valores de amplitud  $Q=0,458(8)$  Å;  $\theta=48,7(10)^\circ$ ;  $\phi= 251,4(13)^\circ$  similares al anillo G lo cual indica una misma conformación (**Figura**

19). Estas conformaciones se deben a pequeños desplazamientos de los átomos CG2 y CG1 desde el plano medio de la base planar definida por los enlaces N2-CH4, CH4-CH3, CH3-CG2, CG2-CG1, CG1-CG5 del anillo G mientras que los desplazamientos de los átomos CI1, CI2 y CI3 desde el plano medio de la base planar definida por los enlaces N2-CH4, CH4-CH5, CH5-CI1, CI1-CI2, CI2-CI3 del anillo I.

**Figura 16.** Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo B del compuesto JL-1.

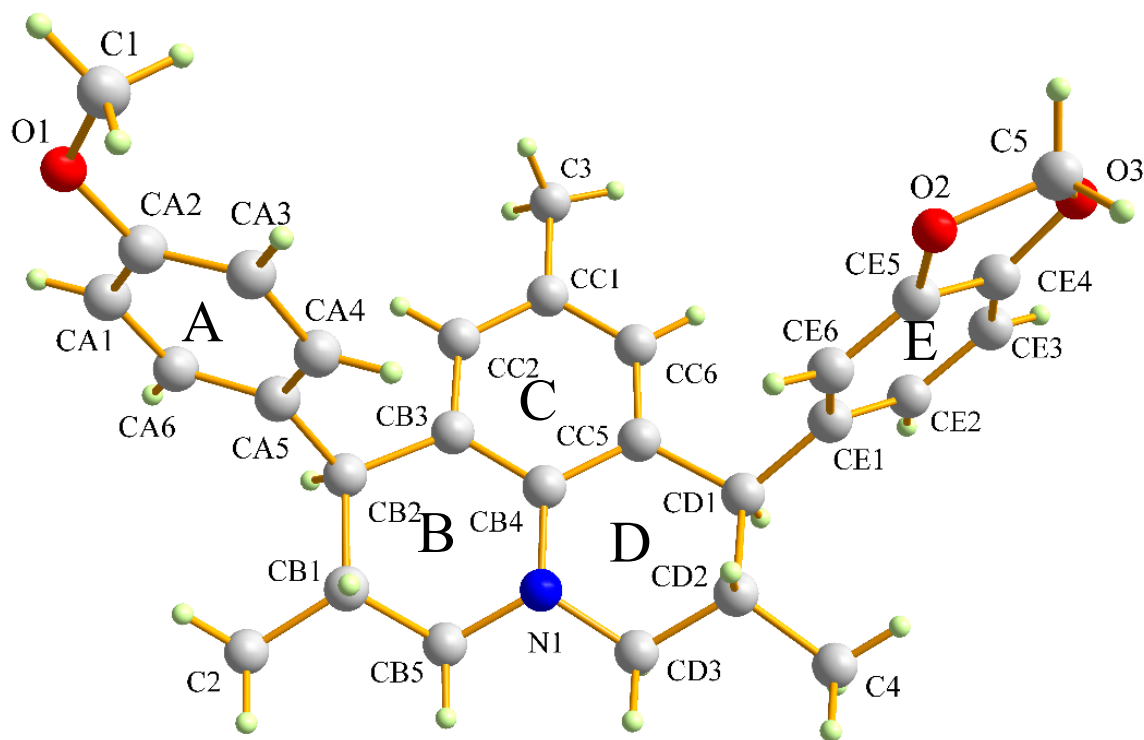


**Figura 17.** Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo D del compuesto JL-1.**Figura 18.** Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo G del compuesto JL-1.

**Figura 19.** Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo I del compuesto JL-1.

6.4.2.2. *Análisis de la 1-(3,4-metilendioxfenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (JL-2)*

El análisis estructural para los compuestos **JL-2** muestra que el compuesto consta de una molécula cristalográficamente independiente (**Figura 20**) la cual contiene cinco (5) anillos de seis (6) miembros y uno (1) de cinco miembros mostrados en la **Tabla 7**.

**Figura 20.** Unidad asimétrica del compuesto JL-2 con la numeración de los átomos y anillos.**Tabla 7.** Numeración de los anillos que conforman las unidades cristalográficas de JL-2.

UNIDAD CRISTALOGRAFICA	ANILLO	ÁTOMOS	CONFORMACIÓN
JL-2	A	CA1-CA2-CA3-CA4-CA5-CA6	PLANAR
	B	N1-CB5-CB1-CB2-CB3-CB4	BOTE TORCIDO
	C	CB4-CB3-CC2-CC1-CC6-CC5	PLANAR
	D	N1-CB4-CC5-CD1-CD2-CD3	BOTE TORCIDO
	E	CE1-CE2-CE3-CE4-CE5-CE6	PLANAR
	F	C5-O3-CE4-CE5-O2	SOBRE

Los parámetros asimétricos de los anillos del compuesto **JL-2** se presentan en la **Tabla 8**. Mediante los parámetros de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1974) se establecen que los anillos A, C y E de la estructura son planares dado que estos tienen un valor de Tau ( $\tau$ ) menor a  $5,0^\circ$  lo que implica una consistencia de la estructura y deformación de menor incidencia. En la **Tabla 9** se disponen los parámetros asimétricos para el anillo de 5 miembros donde se seguirán los criterios determinados para las deformaciones de anillos con el número de terminado de nodos presentados en la estructura. (Pople & Cremer, 1974)

**Tabla 8.** Parámetros de asimetría evaluados sobre los átomos de los anillos del compuesto JL-2.

<b>Anillo</b>	A		<b>Tau</b>	$1,2^\circ$	<b>Conformación</b>	Planar
Átomo	CA5	CA4	CA3	CA2	CA1	CA6
Hibridación	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	-0,011(5)	0,001(5)	0,009(5)	-0,007(5)	-0,003(5)	0,012(5)
Angulo de Torsión (°)	1,2(6)	0,6(6)	-1,4(7)	0,4(7)	1,5(7)	-2,2(6)
<b>Anillo</b>	B	Q=0,500(4) Å; $\theta=123,1(5)^\circ$ ; $\phi=117,7(5)^\circ$			<b>Conformación</b>	Bote Torcido
Átomo	N1	CB4	CB3	CB2	CB1	CB5
Hibridación	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>3</sup>
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	-0,224(3)	-0,018(4)	0,130(4)	-0,001(4)	-0,241(4)	0,353(4)
Angulo de Torsión (°)	56,4(5)	64,2(4)	63,7(4)	56,4(5)	64,2(4)	63,7(4)
<b>Anillo</b>	C		<b>Tau</b>	$2,3^\circ$	<b>Conformación</b>	Planar
Átomo	CC5	CB4	CB3	CC2	CC1	CC6
Hibridación	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	0,007(3)	-0,022(3)	0,017(4)	0,004(4)	-0,019(4)	0,014(4)
Angulo de Torsión (°)	-2,7(5)	3,7(5)	-1,3(5)	-2,1(5)	3,1(5)	-0,7(5)
<b>Anillo</b>	D	Q=0,490(4) Å; $\theta=50,2(5)^\circ$ ; $\phi=271,5(5)^\circ$			<b>Conformación</b>	Bote Torcido

Átomo	N1	CB4	CC5	CD1	CD2	CD3
Hibridación	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>3</sup>
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	0,134(3)	0,058(4)	-0,063(4)	-0,122(4)	0,314(4)	-0,319(4)
Angulo de Torsión (°)	-17,9(5)	0,2(5)	-14,2(4)	43,6(4)	-63,1(4)	50,0(4)
<b>Anillo</b>	E		<b>Tau</b>	0,6°	<b>Conformación</b>	Planar
Átomo	CE1	CE2	CE3	CE4	CE5	CE6
Hibridación	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	-0,001(4)	-0,001(4)	0,000(5)	0,003(5)	-0,005(5)	0,004(4)
Angulo de Torsión (°)	0,2 (6)	-0,1(6)	0,4(6)	-1,0(7)	1,1(6)	-0,7(6)

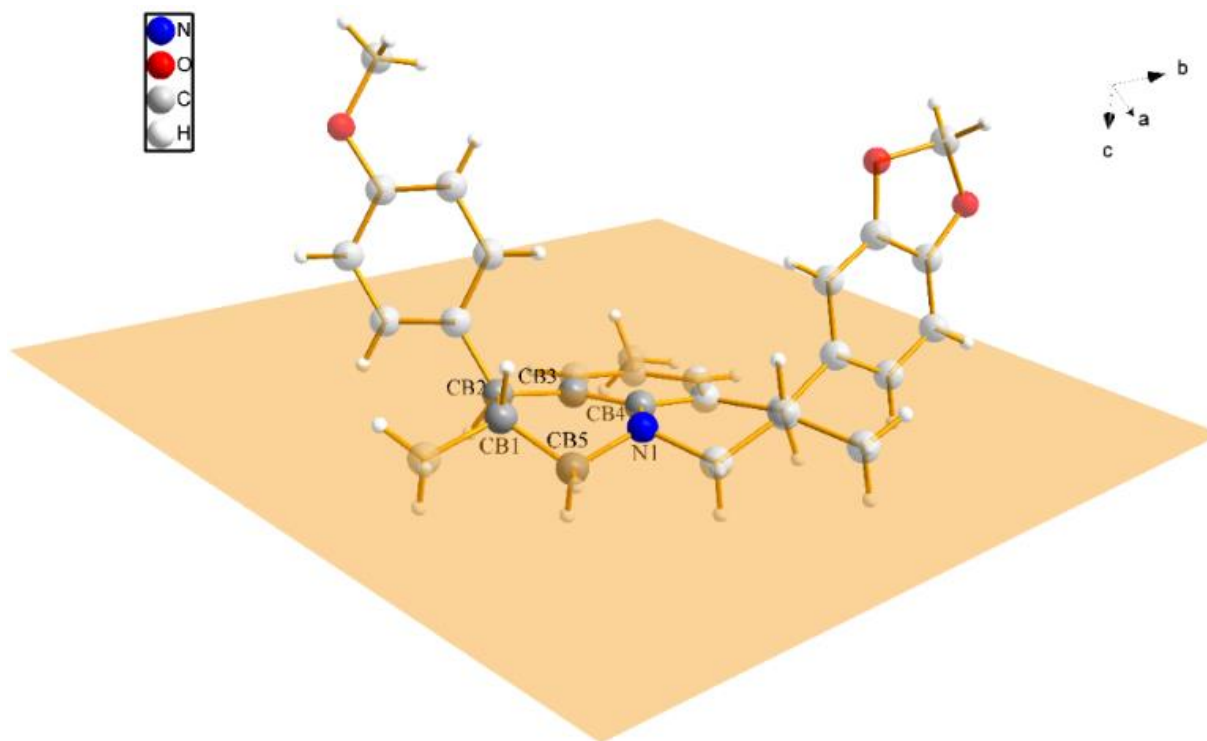
**Tabla 9.** Parámetros de asimetría evaluados sobre los átomos del anillo de 5 miembro del compuesto **JL-2**.

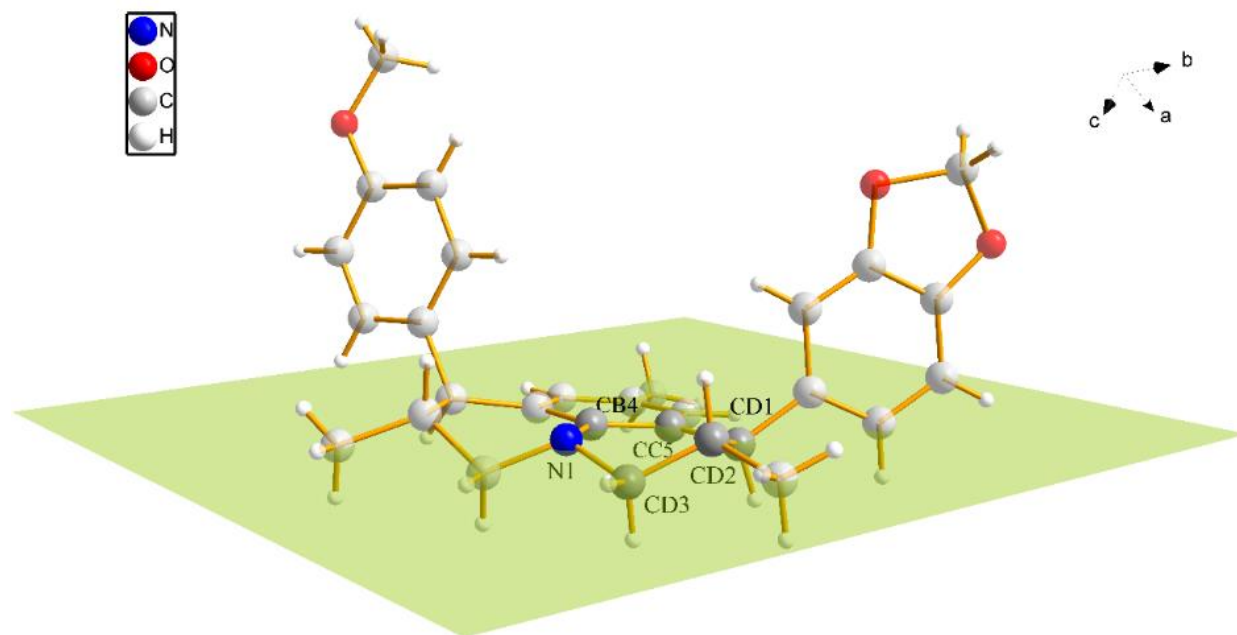
<b>Anillo</b>	F	Q=0,147(5) Å ; $\phi= 212(2)^\circ$			<b>Conformación</b>	Sobre
Átomo	O2	C5	O3	CE4	CE5	
Hibridación	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>3</sup>	Sp <sup>2</sup>	Sp <sup>2</sup>	
Distancia de desviación respecto al plano (Å)	-0,079(5)	0,093(7)	-0,071(4)	0,022(5)	0,036(5)	
Angulo de Torsión (°)	15,3(6)	-14,3(5)	8,6(5)	1,5(5)	-10,4(5)	

Para los anillos no planares del compuesto **JL-2** se tiene que el anillo B muestra una amplitud  $Q=0,490(4)\text{Å}$ ;  $\theta=50,2(5)^\circ$ ;  $\phi= 271,5(5)^\circ$  indicando una conformación de bote torcido bajo los criterios de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1974). Por su parte el anillo D presenta una amplitud  $Q=0,500(4)\text{Å}$ ;  $\theta=123,1(5)^\circ$ ;  $\phi= 117,7(5)^\circ$  presentando una conformación similar al anterior anillo de bote ligeramente torcido. Las conformaciones se deben a un desplazamiento de los átomos CB5 y CB1 (**Figura 21**) desde el plano medio de la base planar definida por los enlaces

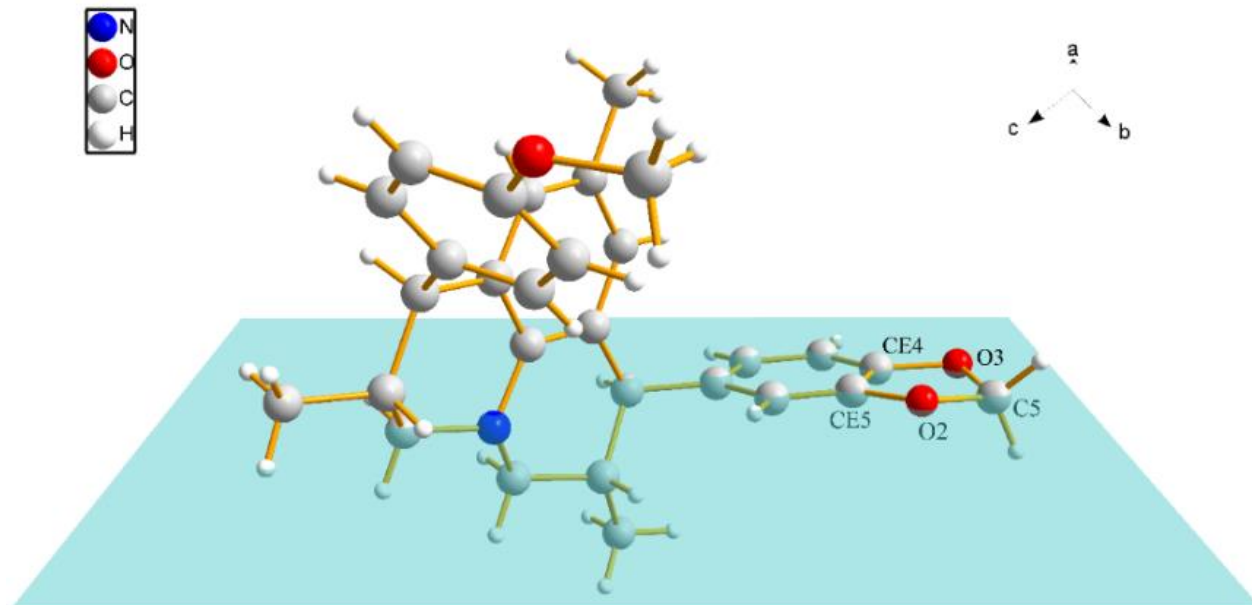
N1-CB5, CB5-CB1, CB1-CB2, CB2-CB3, CB3-CB4 del anillo B mientras que los desplazamientos de los átomos CD2 y CD3 (**Figura 22**) desde el plano medio de la base planar definida por los enlaces N1-CB4, CB4-CC5, CC5-CD1, CD1-CD2, CD2-CD3 del anillo D.

**Figura 21.** Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo B del compuesto JL-2.



**Figura 22.** Conformación de bote ligeramente torcido para el anillo D del compuesto JL-2.

Por su parte el anillo F presenta parámetros de  $Q=0,147(5)\text{\AA}$ ;  $\phi=212(2)^\circ$ , valores los cuales indican una conformación ligeramente de *sobre* con la solapa en el átomo C5 bajo los criterios de Cremer y Pople (Pople & Cremer, 1974). Lo anterior se respalda por el movimiento del átomo C5 (**Figura 23**) desde el plano medio de la base planar definidas por los enlaces CE4-CE5, CE5-O2, O2-C5, C5-O3, O3-CE4 del anillo F.

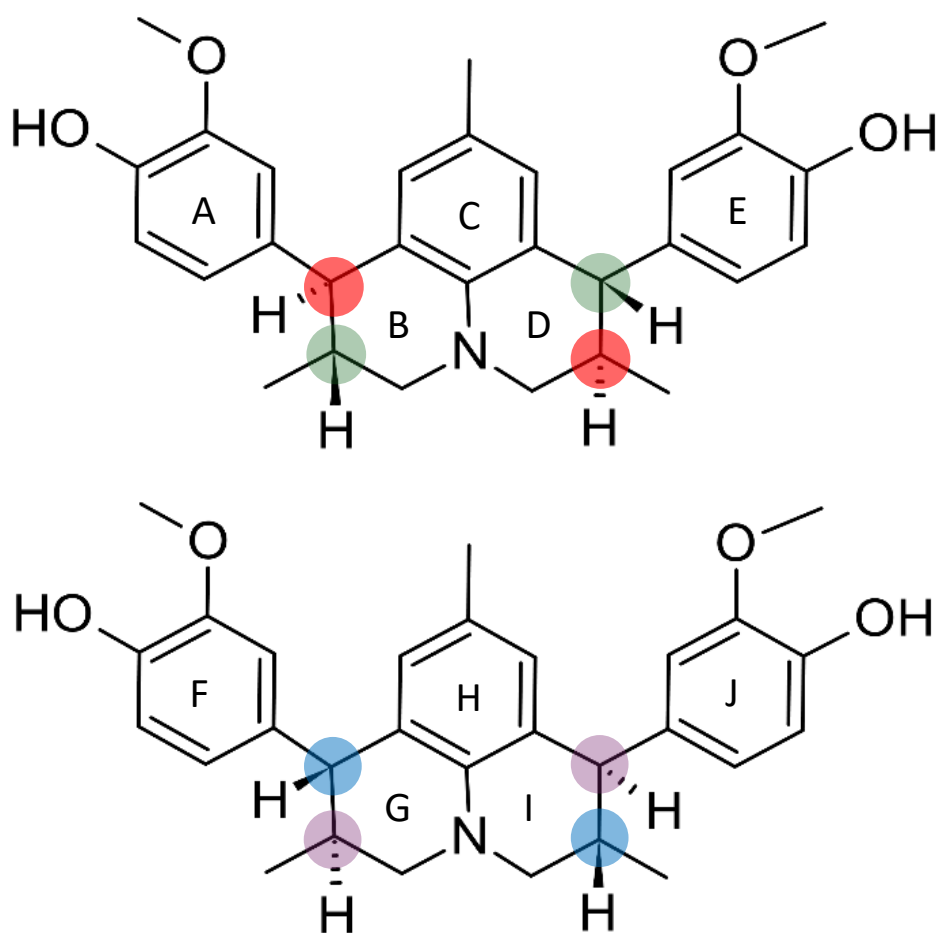
**Figura 23.** Conformación de sobre para el anillo F del compuesto JL-2.

### 6.4.3 Estereoquímica

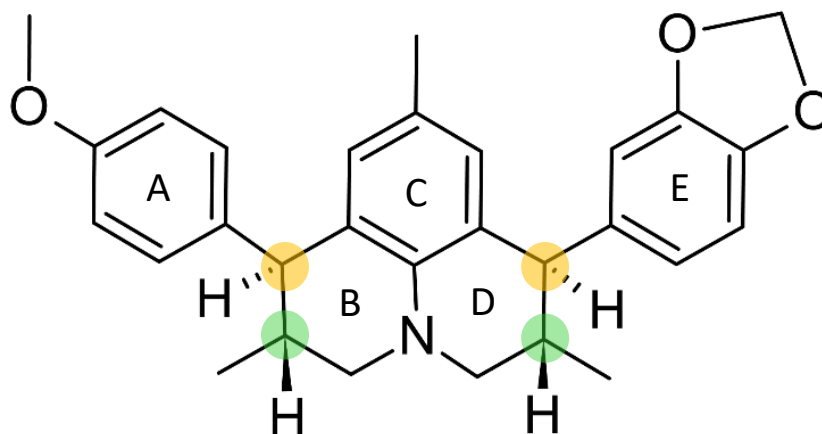
El compuesto JL-1 cristaliza en un grupo espacial que posee planos de reflexión mientras que el compuesto JL-2 cristaliza en un grupo espacial centrosimétrico por poseer un centro de inversión. Debido a la presencia de estos elementos de simetría en ambas estructuras, los materiales cristalizan como una mezcla racémica.

Los compuestos tienen 4 centros quirales, alternando su configuración absoluta; en la molécula I los átomos **CB1** y **CD2** poseen una configuración (R) mientras que los átomos **CB2** y **CD1** su configuración absoluta cambia a (S). En la molécula II los átomos **CG1** y **CI2** tienen una configuración absoluta (S), y en los átomos quirales **CG2** y **CI1** su configuración absoluta cambia a (R).

**Figura 24.** Configuración absoluta de las moléculas I (Izquierda) y molécula II (Derecha) del compuesto JL-1.

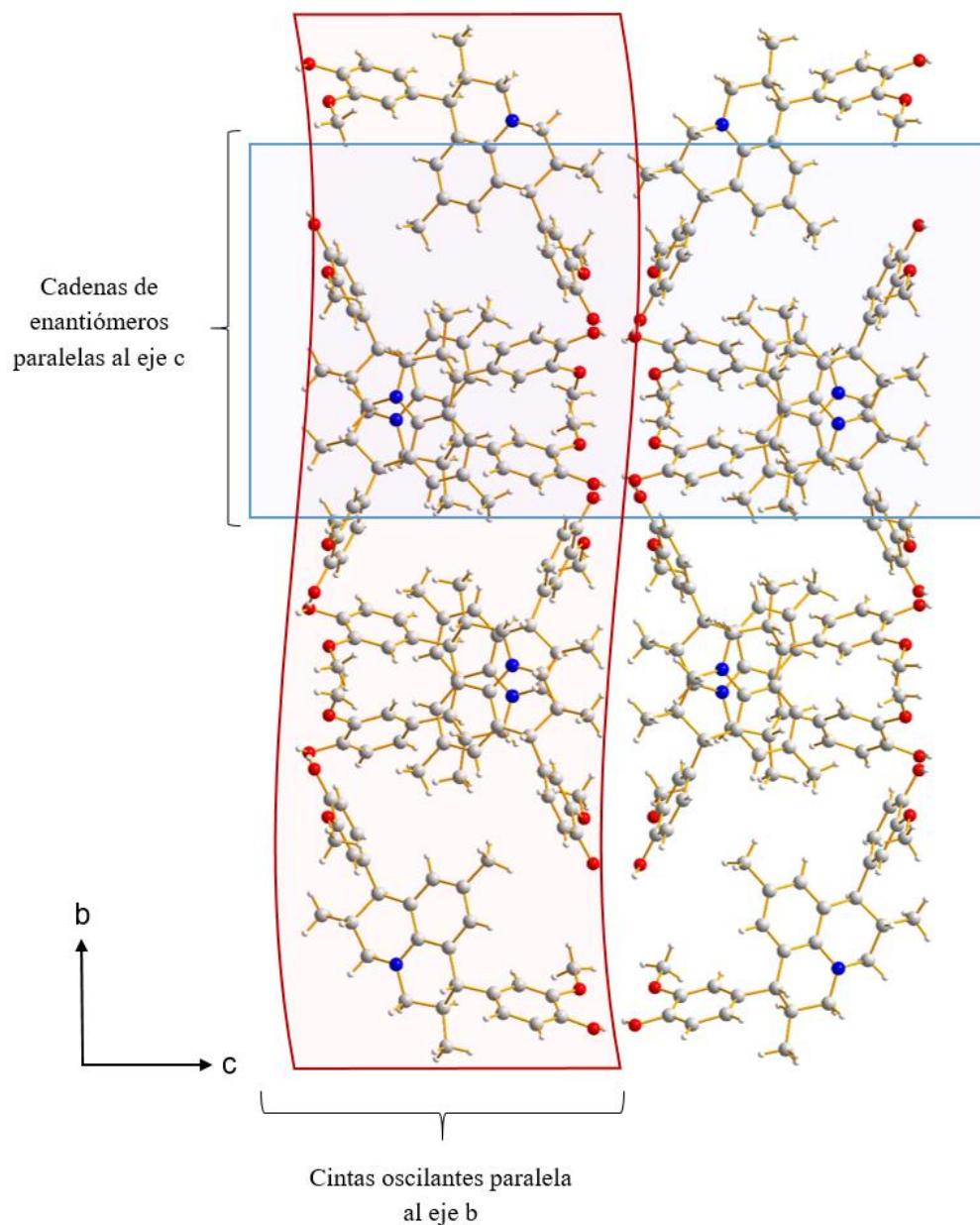


Para la molécula JL-2 los cuatro centros quirales están ubicados en las mismas posiciones que en JL-1, pero con una configuración absoluta diferente; **CB1** y **CD1** con configuración (R) mientras que **CB2** y **CD2** con configuración (S).

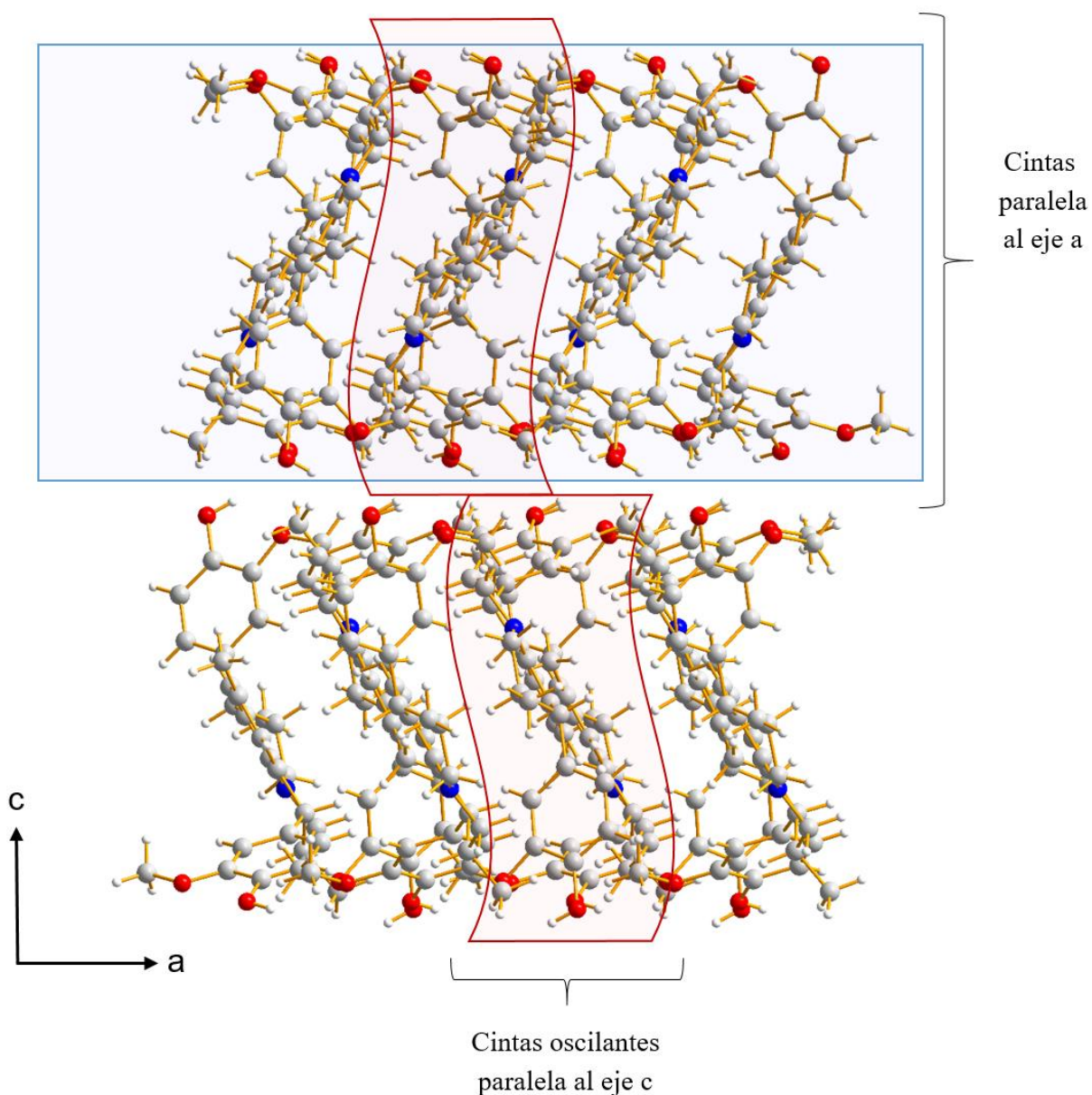
**Figura 25.** Configuración absoluta del compuesto JL-2.

#### 6.4.4 Empaquetamiento

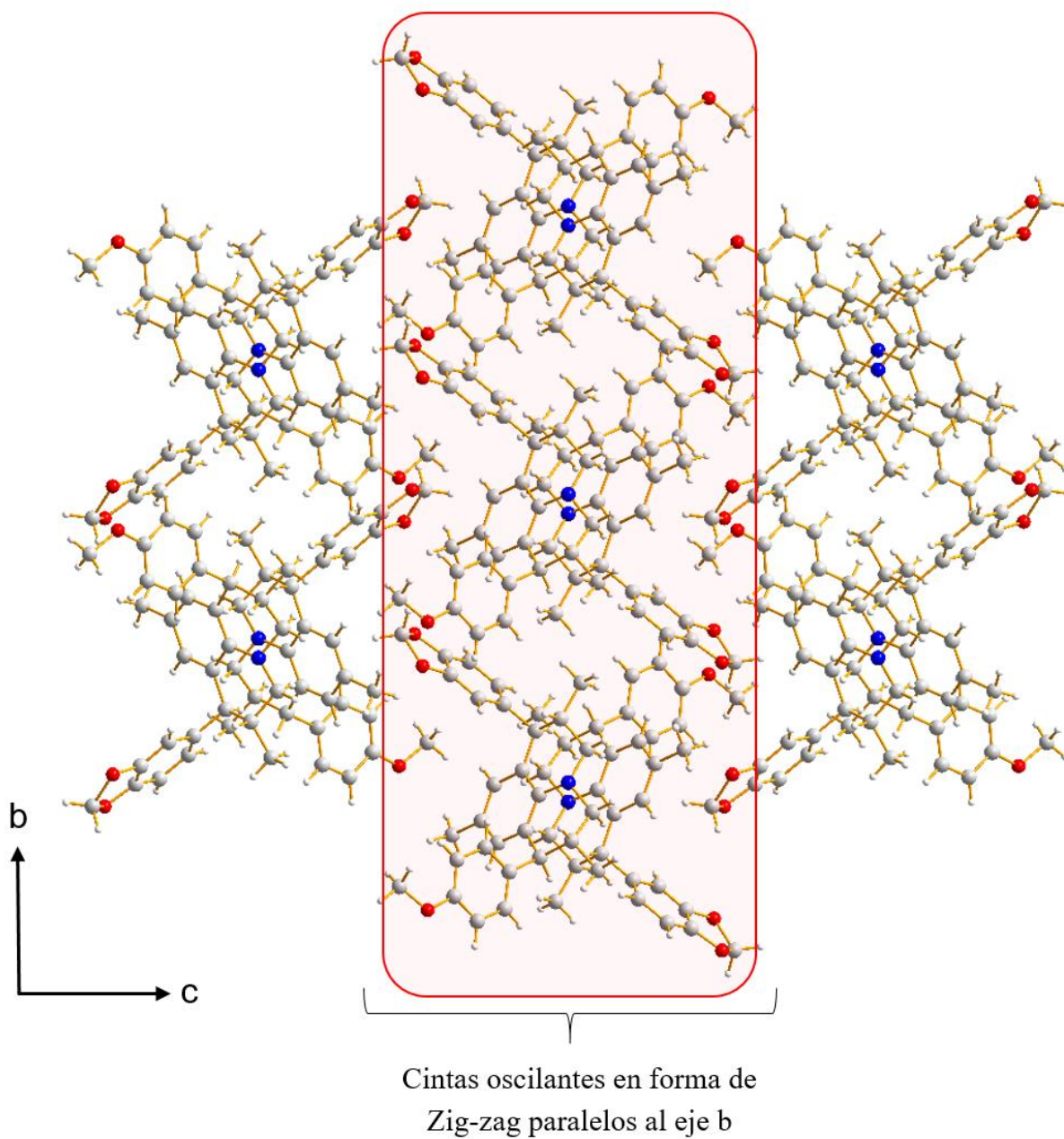
Las moléculas del compuesto **JL-1** se empaquetan a lo largo del eje a en forma de cintas oscilantes paralelas al eje b y en cadenas lineales de enantiómeros paralelas al eje c (**Figura 26**).

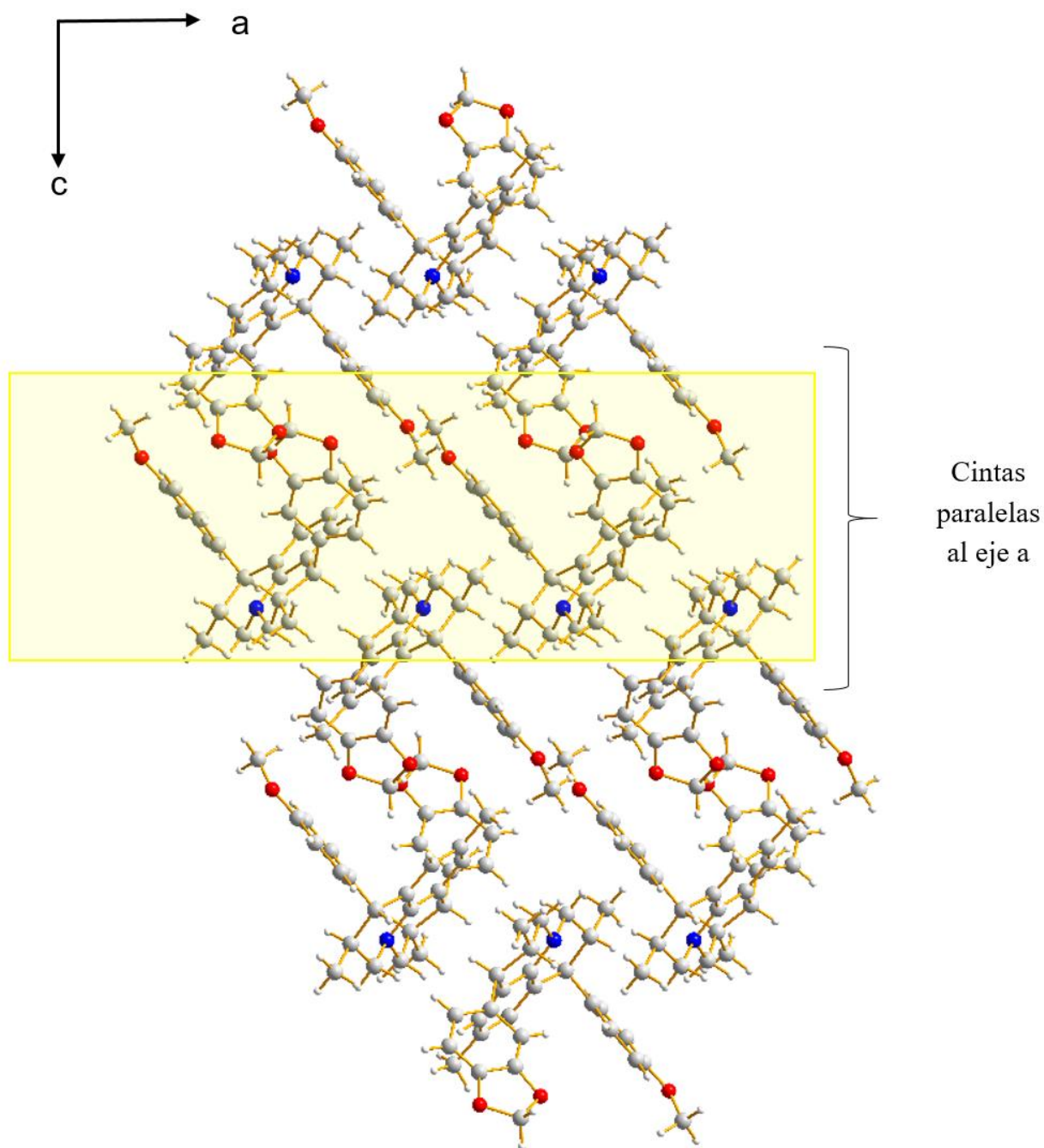
**Figura 26.** Empaquetamiento cristalino del compuesto JL-1 visto a lo largo del eje a.

Tanto las moléculas I y II de la estructura de **JL-1** empaquetan con un arreglo en forma de zig-zag donde se aprecia cintas paralelas al eje *a* y cintas oscilantes paralelas al eje *c* las cuales se mantienen a lo largo de los planos *ac* (**Figura 27**).

**Figura 27.** Empaquetamiento cristalino del compuesto JL-1 visto a lo largo del eje b.

Las moléculas del compuesto **JL-2** también forman cintas lineales a lo largo del eje a en mientras que las cadenas enantiómericas se prolongan a lo largo del eje b (**Figura 28**). De forma similar al compuesto JL-1, la estructura de la molécula JL-2 muestra un arreglo de zig-zag el cual a lo largo de los planos bc (**Figura 29**).

**Figura 28.** Empaquetamiento cristalino del compuesto JL-2 visto a lo largo del eje a.

**Figura 29.** Empaquetamiento cristalino del compuesto JL-2 visto a lo largo del eje b.

## 6.4.5 Enlaces de Hidrogeno

### 6.4.5.1 Enlaces de hidrógeno de *1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina* (JL-1)

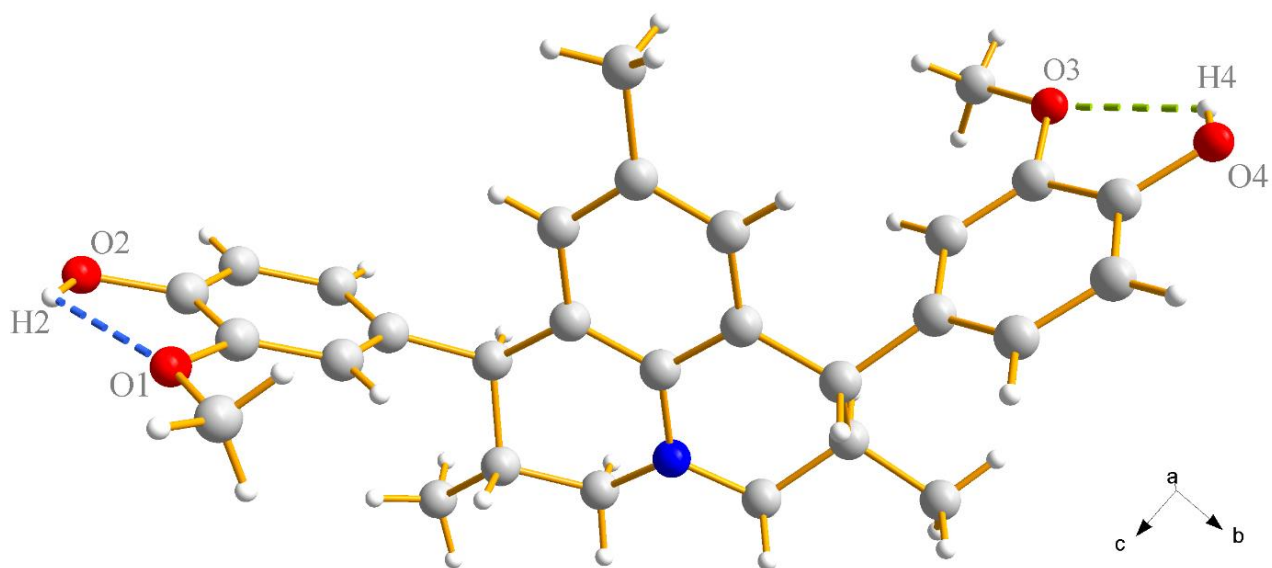
La estructura cristalina de **JL-1** muestra siete (7) enlaces de hidrogeno, los cuales están descritos por su respectivo conjunto de grafos de acuerdo con la teoría de grafos para cristales orgánicos de M.C Etter (Etter, 1989). En la **Tabla 10** se muestran los enlaces de hidrogeno presentes en **JL-1** donde D es el átomo donador de hidrogeno y A es el átomo aceptor.

**Tabla 10.** Enlaces de hidrogeno presentes en la estructura cristalina del compuesto JL-1.

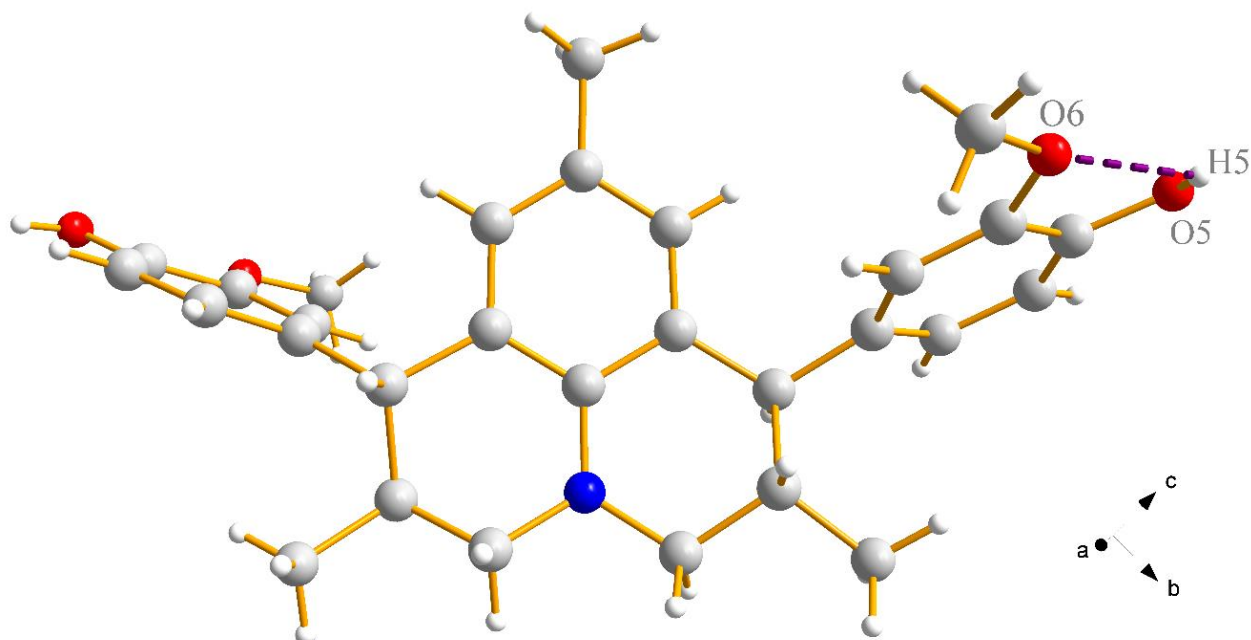
D - H...A	Tipo de enlace	D - H	H...A	D...A	D-H...A	Simetría	Grafos
O2—H2...O1	Intra	0,82	2,23	2,674(7)	114		S(5)
O2—H2...O4	Inter	0,82	2,11	2,851(8)	150	$-\frac{3}{2}-x, -\frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}+z,$	C(16)
O4—H4...O3	Intra	0,82	2,23	2,662(8)	113		S(5)
O4—H4...O5	Inter	0,82	2,09	2,876(8)	159		D(2)
O5—H5...O6	Intra	0,82	2,27	2,660(8)	110		S(5)
O5—H5...O7	Inter	0,82	2,19	2,997(8)	161	$-\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}+z,$	C(16)
O7—H7...O5	Inter	0,82	2,31	2,997(8)	139	$-\frac{1}{2}-x, -\frac{1}{2}+y, -\frac{1}{2}+z,$	C(16)

El análisis de los enlaces de hidrogeno muestran que todos corresponden a enlaces convencionales fuertes, tres de ellos intramoleculares que involucran los átomos O2—H2...O1, O4—H4...O3 (Figura 30) y, O5—H5...O6 (Figura 31), mientras que los cuatro enlaces restantes son intermoleculares que involucran los átomos O5—H5...O7, O7—H7...O5 (Figura 32), O2—H2...O4 y O4—H4...O5 (Figura 33) formando cadenas lineales los cuales se extienden a través del plano bc. Las interacciones conjuntas de las moléculas I y II forman en el plano bc una estructura conjunta tetramérica la cual se prolonga en múltiples estructuras a lo largo del mismo plano (Figura 34).

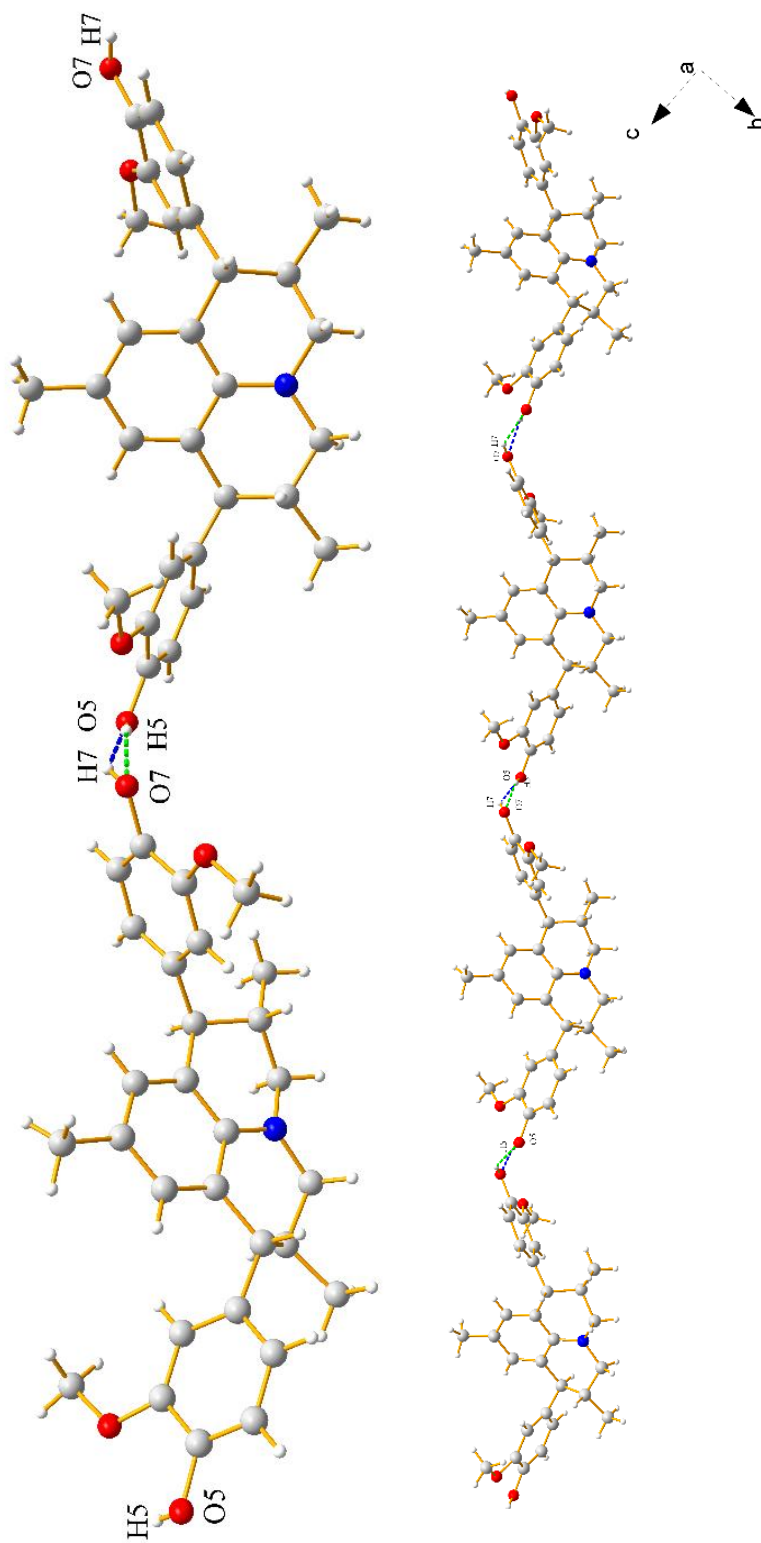
**Figura 30.** Enlaces de hidrogeno intramoleculares ( $O2-H2\cdots O1$  y  $O4-H4\cdots O3$ ) de la estructura del compuesto JL-1.



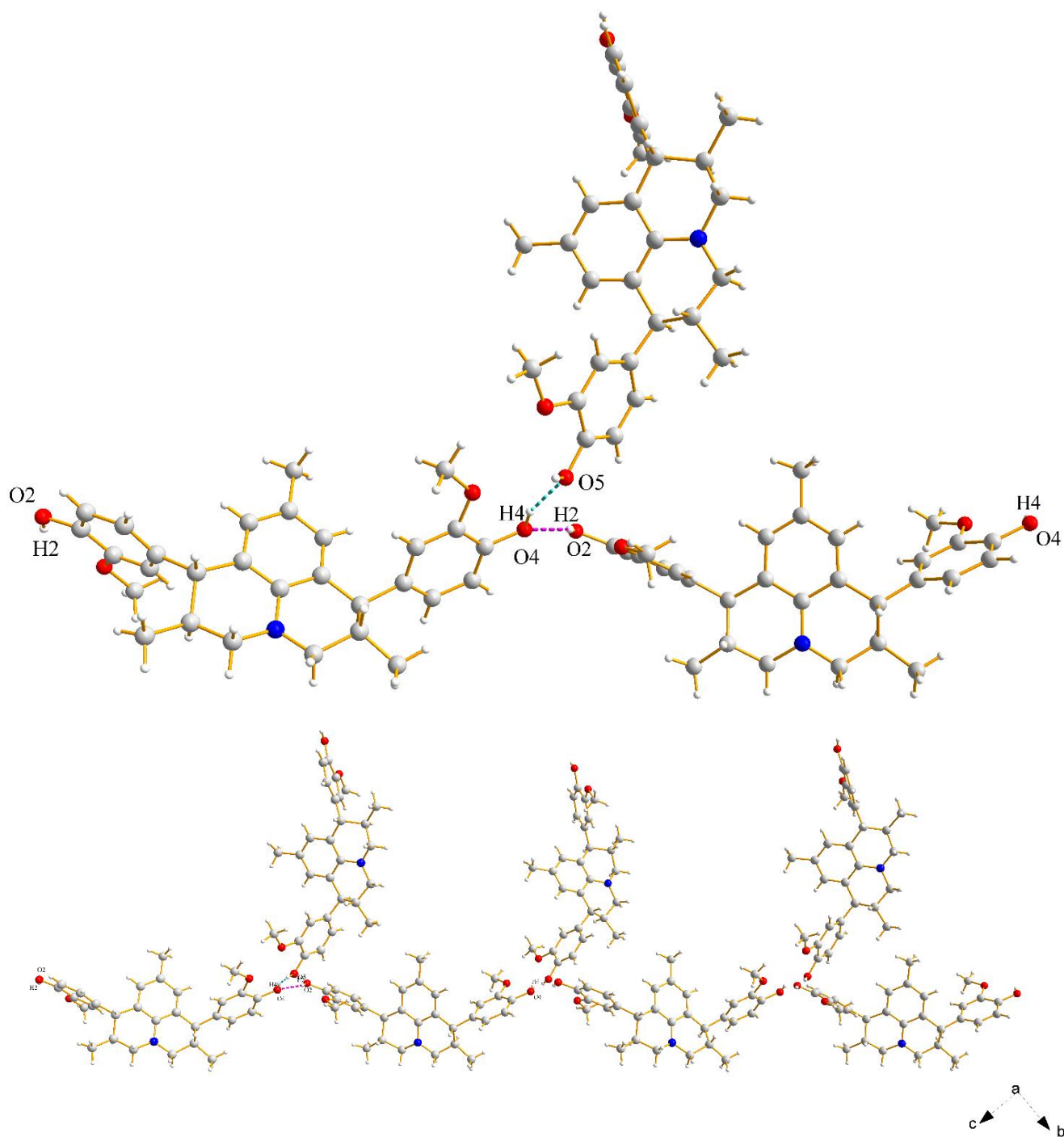
**Figura 31.** Enlaces de hidrogeno intramoleculares ( $O5-H5\cdots O6$ ) de la estructura II del compuesto JL-1.



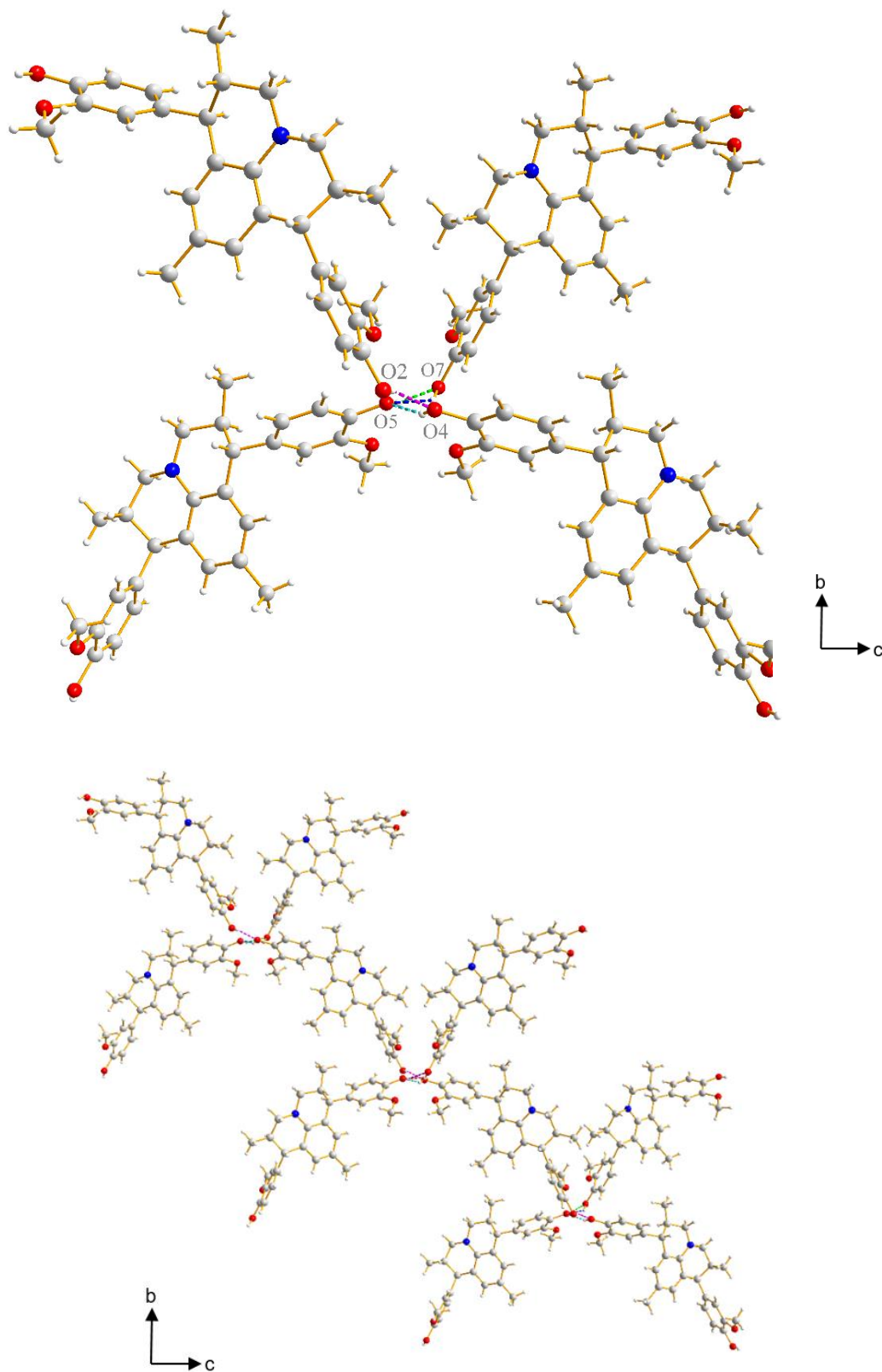
**Figura 32.** Enlaces de hidrogeno intermoleculares ( $O5—H5\cdots O7$  y  $O7—H7\cdots O5$ ) del compuesto JL-1 proyectada en el plano bc.



**Figura 33.** Enlaces de hidrogeno intermoleculares ( $O2-H2\cdots O4$  y  $O4-H4\cdots O5$ ) del compuesto JL-1 proyectada en el plano bc.



**Figura 34.** Interacciones conjuntas de las moléculas I y II del compuesto **JL-1** en formación tetramérica y extendida en el plano bc.



#### 6.4.4.1. Enlaces de hidrógeno de 1-(3,4-metilendioxfenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (JL-2)

La estructura cristalina de JL-2 muestra solo un (1) enlace de hidrógeno el cual está descrito por su respectivo símbolo grafo C(10) (Etter, 1989). En la **Tabla 11** se muestran el enlace de hidrógeno presente en **JL-2** con los parámetros de geometría. El análisis de los enlaces de hidrógeno presente en el objeto de estudio muestran un enlace no convencional débil de carácter intermolecular que involucran los átomos **C3—H3A···O2** (**Figura 35**). Esta interacción se extiende de manera horizontal el plano bc.

**Tabla 11.** Enlaces de hidrogeno presentes en la estructura cristalina del compuesto JL-2

D - H···A	Tipo de enlace	D - H	H···A	D···A	D-H···A	Simetría	Grafos
C3—H3A···O2	Inter	0,96	2,58	3,279(6)	130	$\frac{3}{2} - x, \frac{-1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$	C(10)

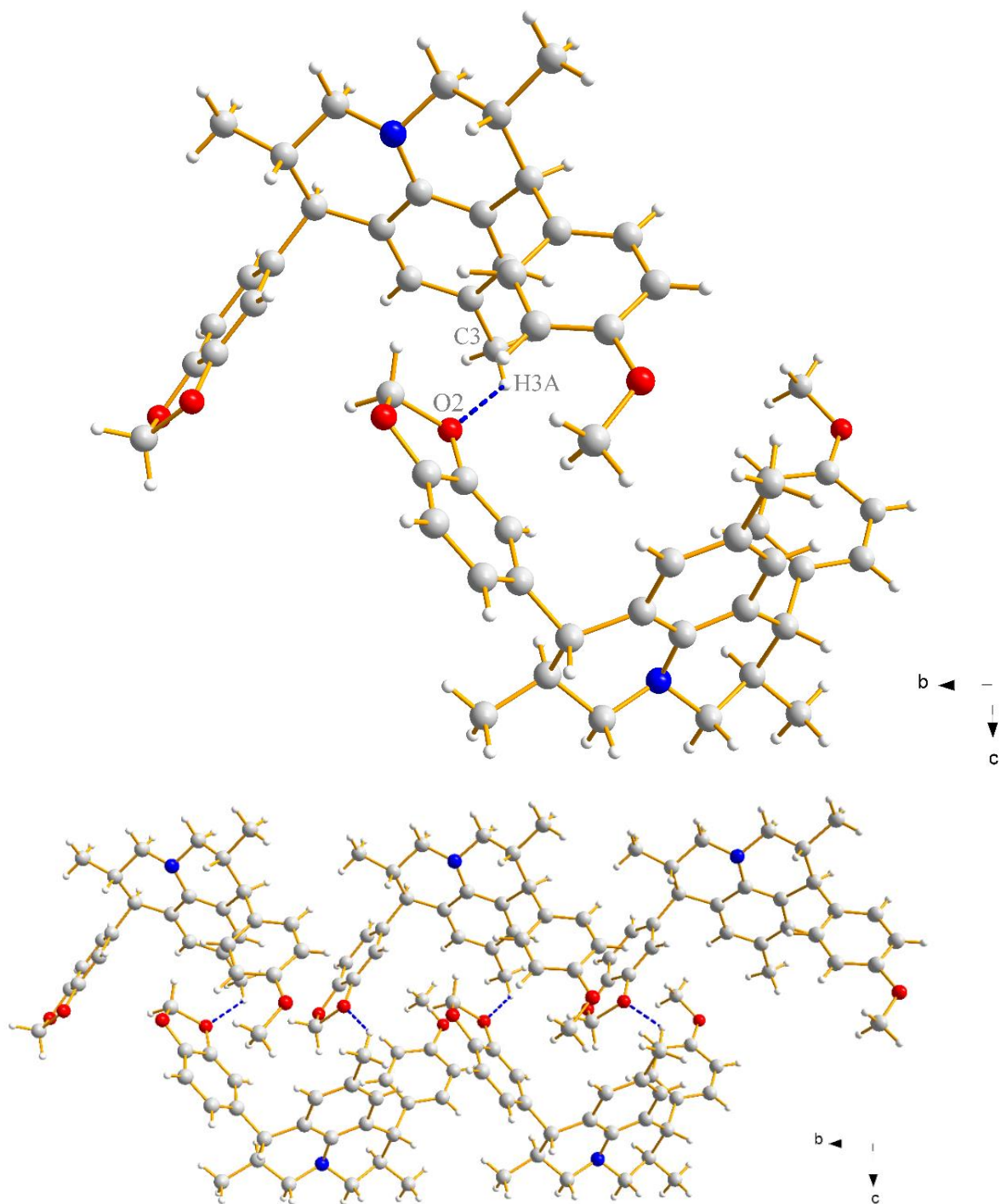
#### 6.4.4. Interacciones X-H···π

##### 6.4.4.1. Interacciones C-H···π en 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (JL-1)

La estructura de JL-1 presenta dos interacciones C-H···π, ambas provenientes de las moléculas cristalográficamente independientes. En el contacto **C5-H5B···Cg5**, asociada a la molécula I, el hidrogeno H5B del grupo metoxilo interactúa con el centroide del anillo aromático E (Cg5) de otra molécula I, formando un contacto no convencional débil. Por otro lado, la molécula II presenta la interacción **CF4-HF4···Cg12** donde el hidrogeno HF4 del anillo aromático F interactúa con la nube electrónica π (Cg12) del anillo aromático (H) de otra molécula II,

formando enlaces de carácter débil (Malone, 1997). En la **Tabla 12** se muestran las interacciones X-H $\cdots$  $\pi$  presente en JL-1 donde D es el átomo Donador de hidrogeno y A es el átomo aceptor.

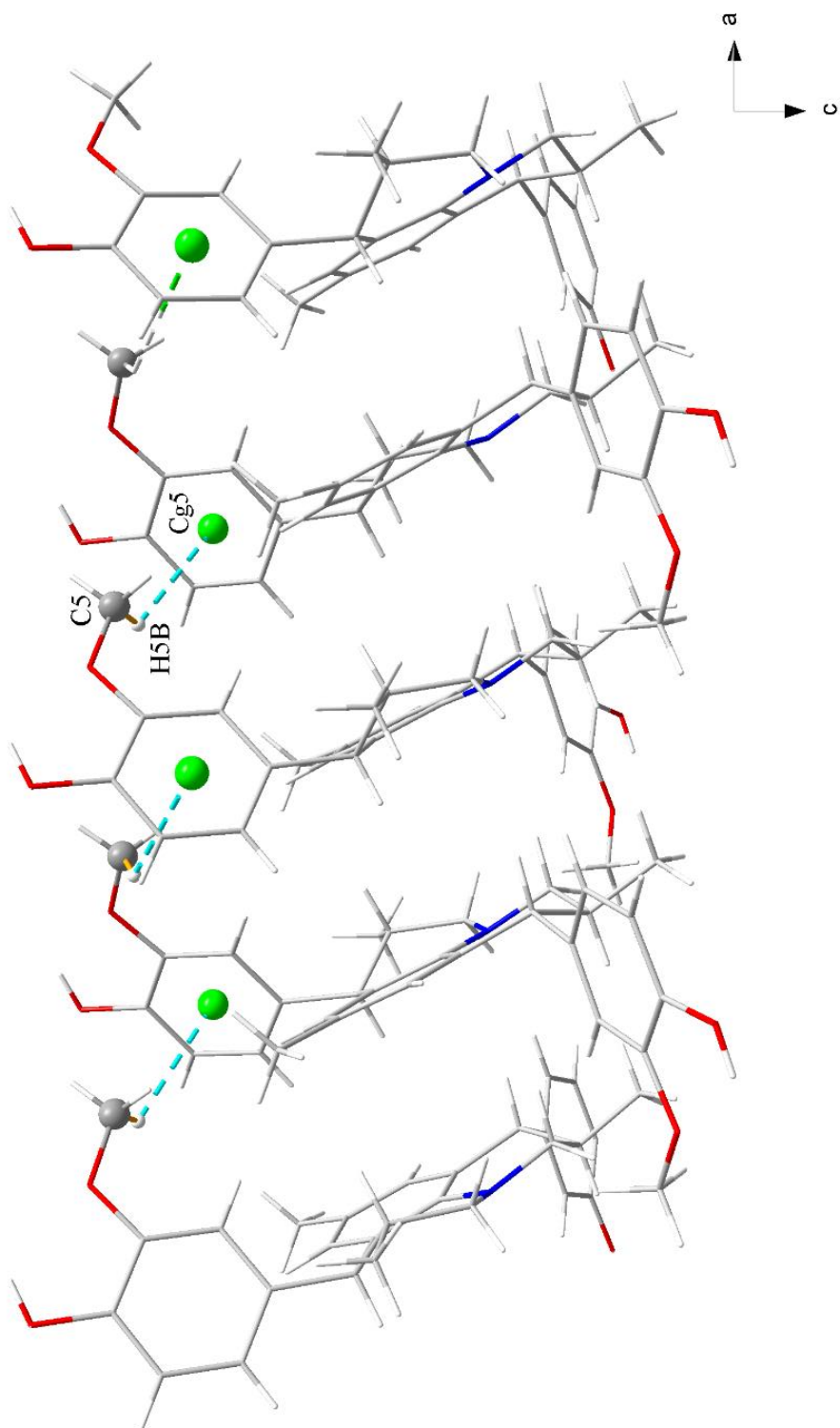
**Figura 35.** Enlace de hidrogeno intermolecular (C3—H3A $\cdots$ O2) del compuesto JL-2.

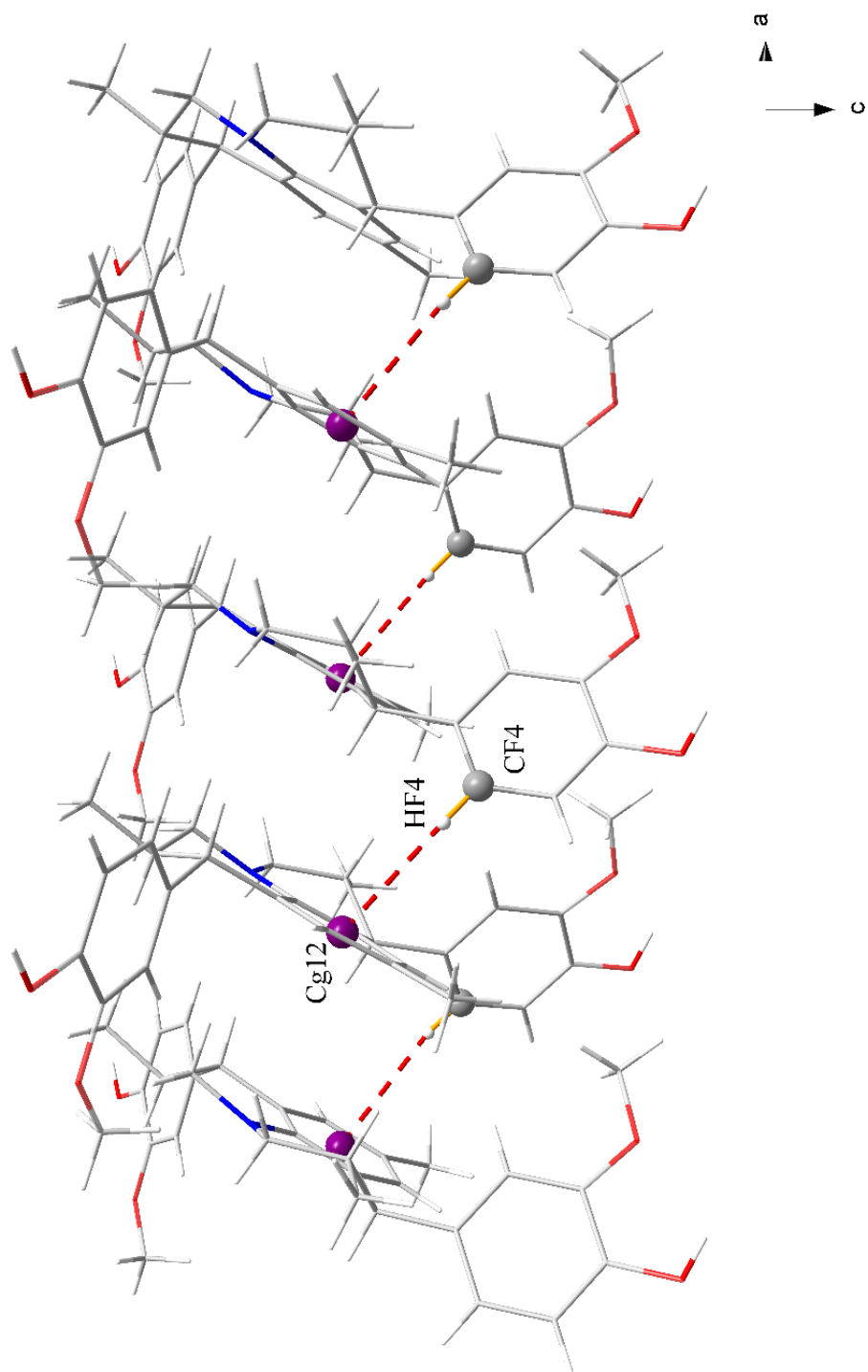


**Tabla 12.** Interacciones X-H... $\pi$  presentes en la estructura cristalina de JL-1.

D--H...A	Tipo de Enlace	D-H	H...A	D...A	D-H...A	Simetría
C5-H5B ...Cg5*	Inter	1,055	2,88	3,441(12)	119	$\frac{1}{2} + x, -\frac{1}{2} - y, z$
CF4-HF4...Cg12*	Inter	1,204	2,91	3,719(8)	147	$-\frac{1}{2} + x, -\frac{1}{2} - y, z$

Los parámetros geométricos de de la interacción de la molécula I ( $d_{\pi c}H = 1,055 \text{ \AA}$ ,  $\theta = 68,50^\circ$ ,  $\alpha = 119^\circ$ ,  $d = 0,39 \text{ \AA}$ ), indican que es del tipo III (Tipo III:  $d_{\pi c}H \leq 3,05 \text{ \AA}$   $\theta \geq 53^\circ$   $\alpha < 150^\circ$   $d \leq 1,4 \text{ \AA}$ ) (Malone, 1997), la cual genera una cadena lineal a través del plano ac (**Figura 36**); mientras que los parámetros de interacción para la molécula II ( $d_{\pi c}H = 1,204 \text{ \AA}$ ,  $\theta = 65,56^\circ$ ,  $\alpha = 147^\circ$ ,  $d = 0,498 \text{ \AA}$ ) se ajustan también al tipo III generando una cadena lineal a través del plano ac (**Figura 37**).

**Figura 36.** Interacción  $C5-H5B \cdots Cg5$  de la estructura I del compuesto JL-1 sobre los ejes ac.

**Figura 37.** Interacción  $CF_4-HF_4 \cdots Cg12$  de la estructura II del compuesto JL-1 sobre los ejes ac.

6.4.4.2. Interacciones C-H... $\pi$  en 1-(3,4-metilendioxfenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (JL-2)

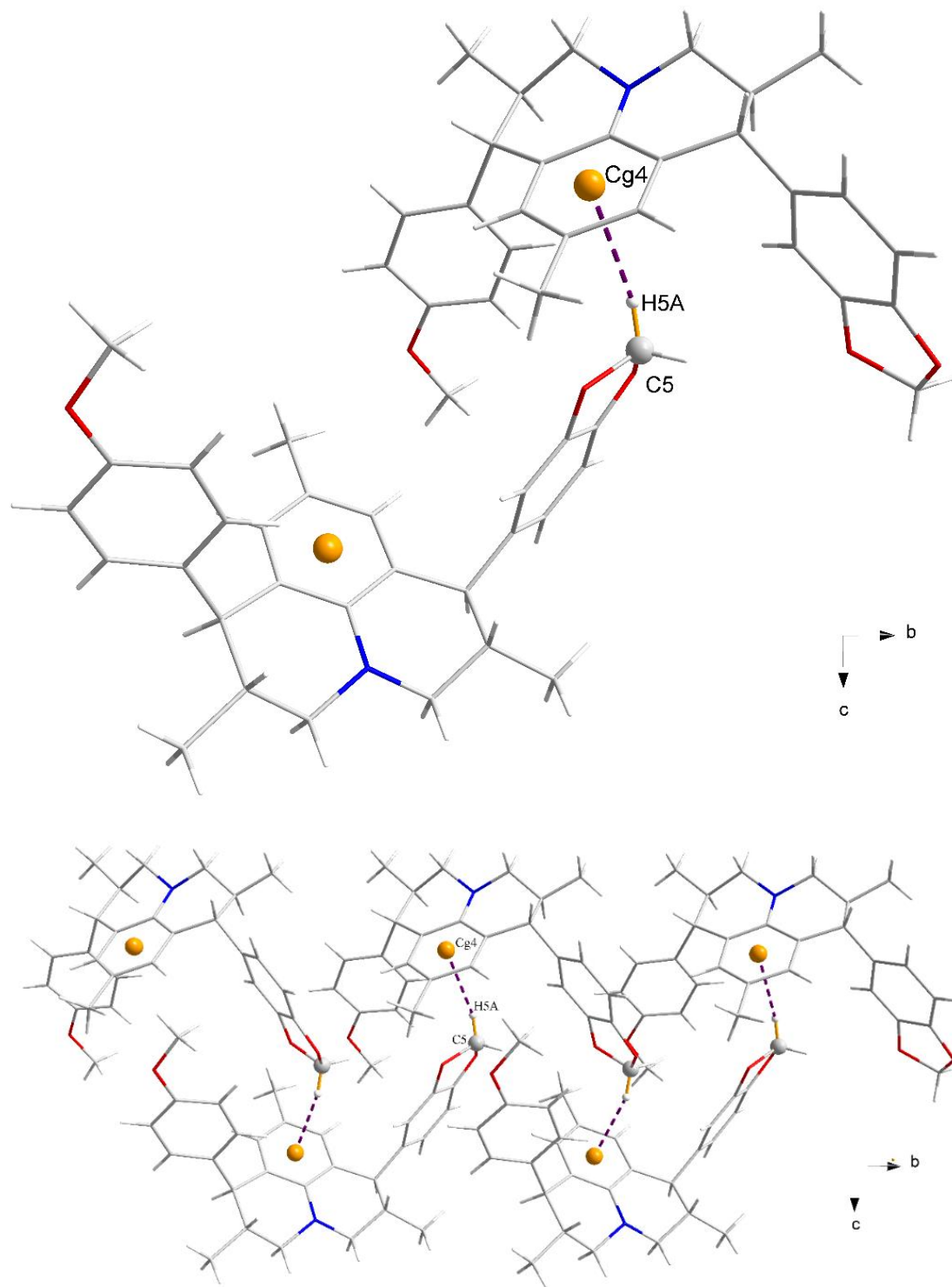
La estructura de JL-2 revela una sola interacción donde el hidrógeno H5A del carbono C5 interactúa con la nube electrónica  $\pi$  (Cg4) del anillo aromático (C) de otra molécula formando el contacto no convencional de carácter débil ; C5-H5B ...Cg5 (Malone, 1997). En la **Tabla 13** se muestran las interacciones C-H... $\pi$  presente en JL-2 donde D es el átomo Donador de hidrógeno y A es el átomo aceptor.

**Tabla 13.** Interacciones X-H... $\pi$  presentes en la estructura cristalina de JL-2.

D--H...A	Tipo de Enlace	D-H	H...A	D...A	D-H...A	Simetría
C5-H5A ...Cg4*	Inter	0,478	2,76	3,610(7)	147	$\frac{3}{2} - x, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$

Según los parámetros para este contacto ( $d_{\pi C}H = 0,478 \text{ \AA}$ ,  $\theta = 80,03^\circ$ ,  $\alpha = 147^\circ$ ,  $d = 0,0827 \text{ \AA}$ ), esta interacción es del tipo III (Tipo III:  $d_{\pi C}H \leq 3,05 \text{ \AA}$   $\theta \geq 53^\circ$   $\alpha < 150^\circ$   $d \leq 1,4 \text{ \AA}$ ) (Malone, 1997) la cual genera una cadena lineal a través del plano bc (**Figura 38**).

**Figura 38.** Interacción  $C5-H5A \cdots Cg4$  de la estructura cristalina del compuesto JL-2 sobre los ejes bc.



### 6.4.5. Interacciones $\pi \cdots \pi$

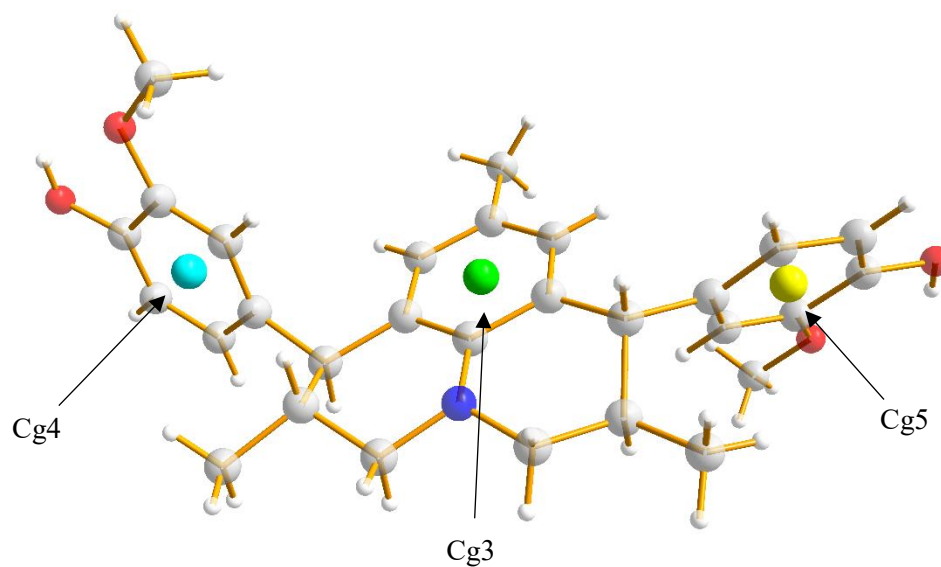
#### 6.4.5.1. Interacciones $\pi \cdots \pi$ en 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (JL-1)

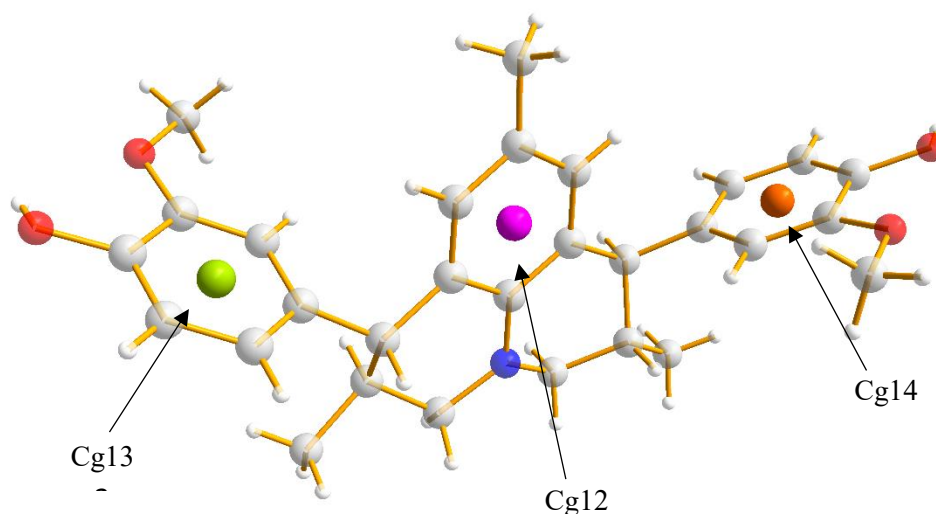
La estructura del compuesto JL-1 presenta seis (6) centroides, tres de ellos presentes en la molécula I (**Figura 39**) y los tres restantes correspondientes a la molécula II (**Figura 40**).

**Tabla 14.** Composición de átomos, anillo y estructura de los centroides presentes en JL-1.

Nombre	Anillo	Átomos	Molécula
Cg3	C	CB3-CC2-CC1-CC6-CC5-CB4	I
Cg4	A	CA2-CA1-CA6-CA5-CA4-CA3	I
Cg5	E	CE3-CE2-CE1-CE6-CE5-CE4	I
Cg12	H	CH4-CH3-CH2-CH1-CH6-CH5	II
Cg13	F	CF1-CF6-CF5-CF4-CF3-CF2	II
Cg14	J	CJ5-CJ6-CJ1-CJ2-CJ3-CJ4	II

**Figura 39.** Centroides de los anillos en la molécula I del compuesto JL-1.

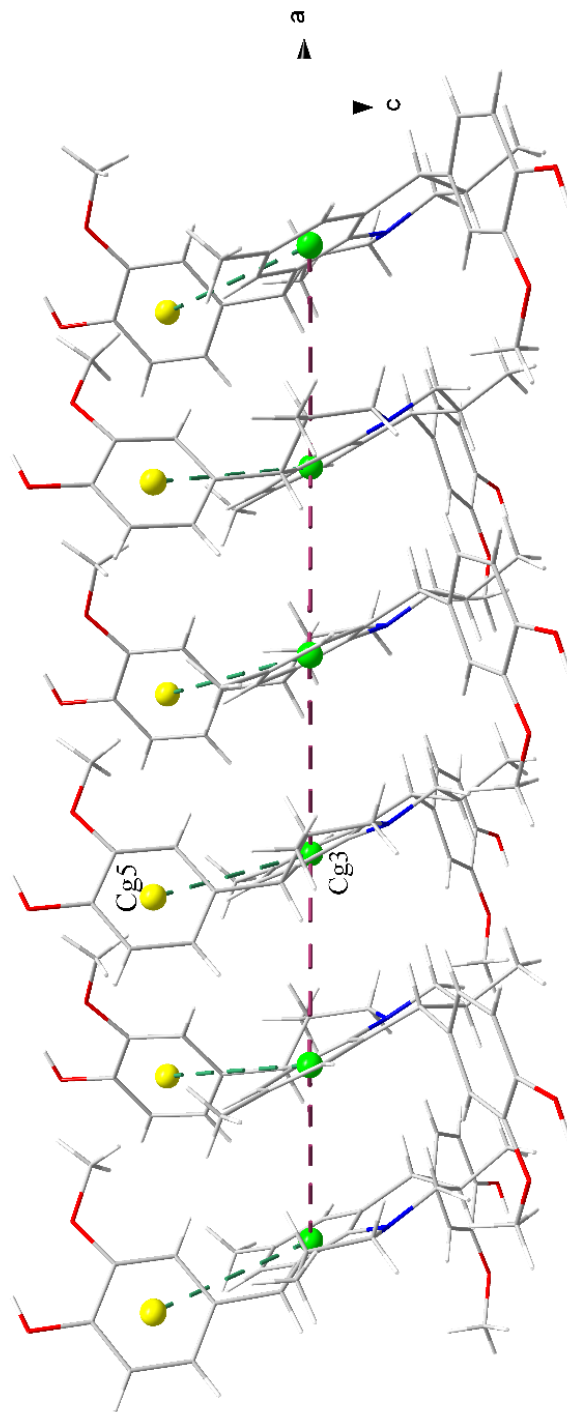


**Figura 40.** Centroides de los anillos en la molécula II del compuesto JL-1.

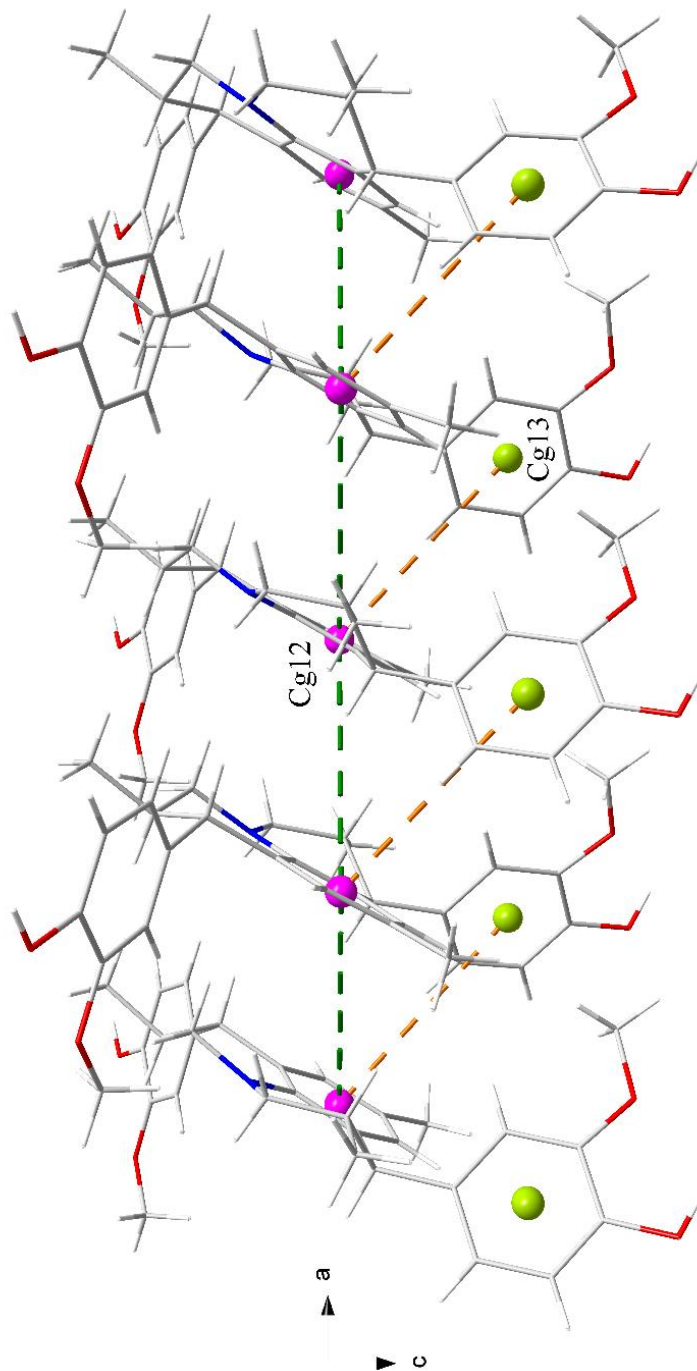
En análisis estructural revela la presencia de seis interacciones  $\pi \cdots \pi$  los cuales están representados por contactos centroide-centroide. Las interacciones **Cg3-Cg3** y **Cg3-Cg5** son de carácter intramolecular entre la unidad cristalográfica I mientras que las interacciones **Cg12-Cg12** y **Cg12-Cg13** comparten el mismo carácter intramolecular en la segunda unidad del compuesto JL-1. Por su parte entre las unidades independientes (I-II) se presentan 2 interacciones de carácter intermolecular entre los centroides **Cg4-Cg14** y **Cg4-Cg13**.

La interacción **Cg3-Cg3** tiene una distancia de enlace de 5,431(4) Å y forma una cadena lineal a lo largo del eje a, su geometría de contacto presenta una interacción paralela-desplazada la cual se refuerza por medio de la interacción **Cg3-Cg5** a una distancia de enlace de 5,206(4) Å y geometría de forma T-Inclinada (**Figura 41**). Caso similar ocurre en la interacción **Cg12-Cg12** con distancia de enlace 5,580(4) Å y geometría de contacto paralela-desplazada la cual forma cadenas lineales a lo largo del eje a y se refuerza mediante la interacción **Cg12-Cg13** a una distancia de 4,999(4) Å y geometría de contacto en forma de T-Inclinada (**Figura 42**). (Loots, 2012).

**Figura 41.** Interacciones Cg3-Cg3 y Cg3-Cg5 de la molécula I del compuesto JL-1 sobre el plano ac.

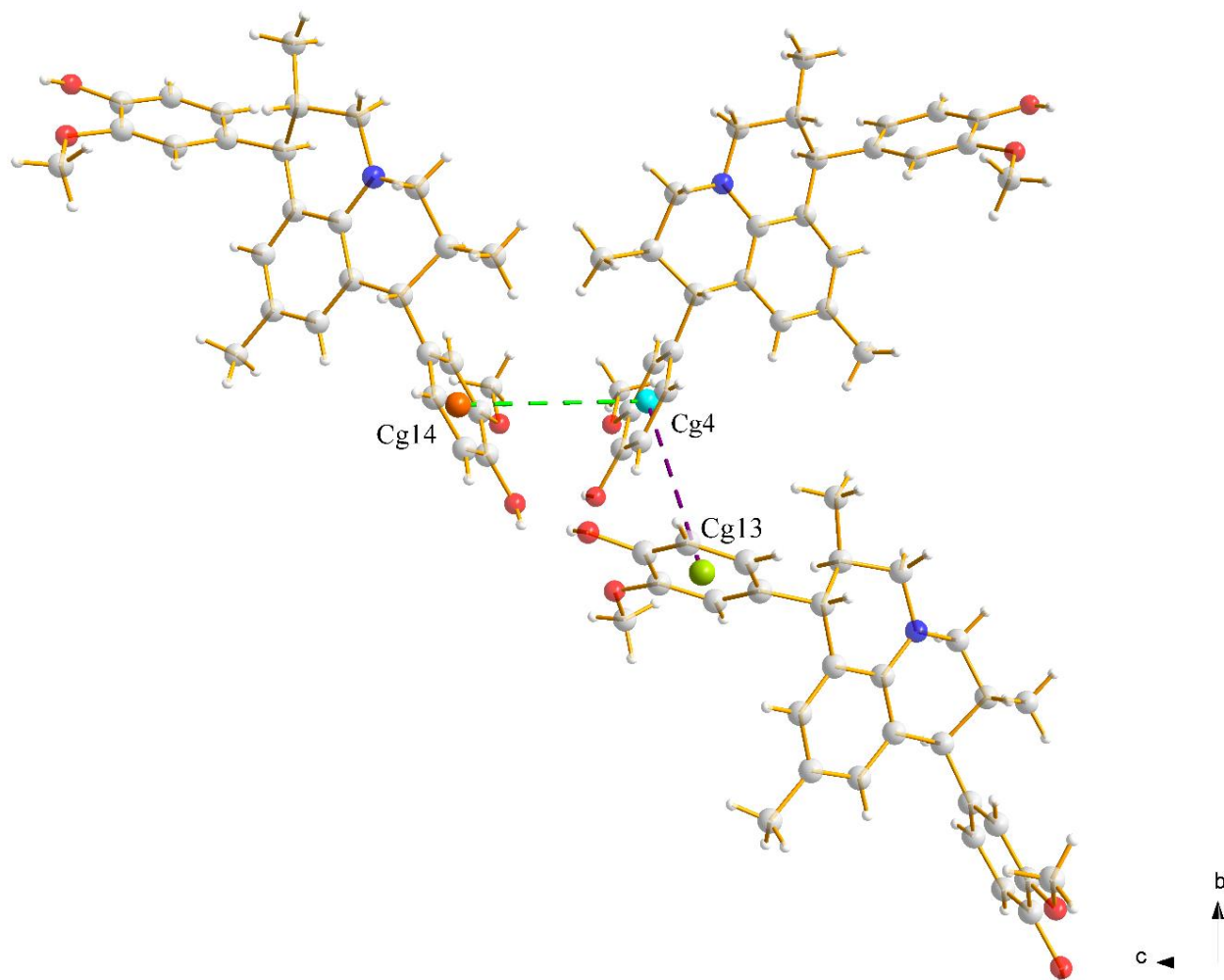


**Figura 42.** Interacciones Cg12-Cg12 y Cg12-Cg13 de la unidad cristalográfica II del compuesto JL-1 sobre el plano ac.



La interacción **Cg4-Cg14**, con una distancia de 5,095(4) Å y geometría de contacto paralela-desplazada, presentan la formación de dímeros discretos entre las unidades I y II en el plano bc; esta interacción se refuerza con los contactos **Cg4-Cg13** a una distancia 5,532(4) Å e igual geometría de contacto a la anterior la cual los dímeros discretos dejan de serlo para formar cadenas diméricas continuas a lo largo del plano bc (**Figura 43**). Todas las interacciones  $\pi \cdots \pi$  se extienden en las tres dimensiones y contribuyen a la estabilidad, organización del sistema cristalino y a sus propiedades tanto físicas como químicas del compuesto. (Loots, 2012).

**Figura 43.** Interacciones **Cg4-Cg14** y **Cg4-Cg13** de la unidad cristalográfica I y II del compuesto JL-1 sobre el plano bc.



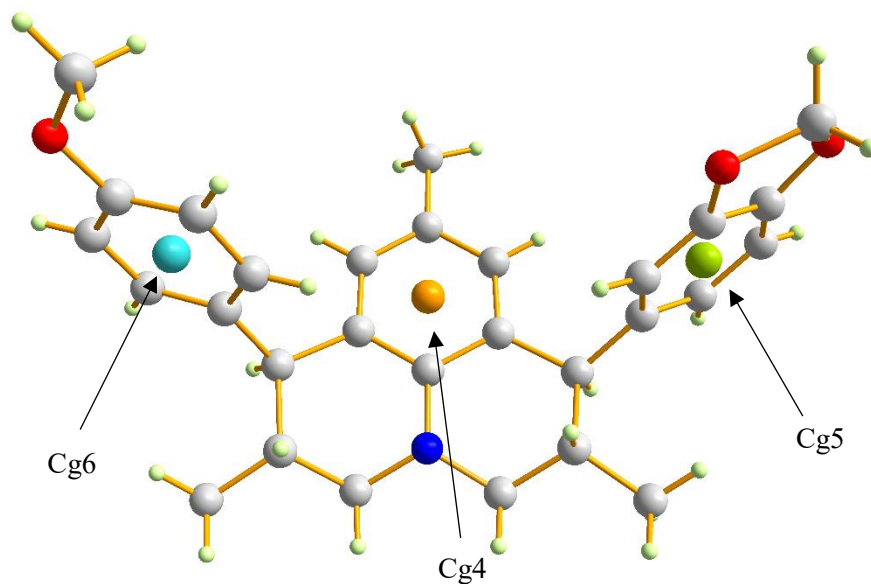
6.4.5.2. Interacciones  $\pi \cdots \pi$  en 1-(3,4-metilendioxfenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (JL-2)

La estructura del compuesto JL-2 presenta tres (3) centroides denominados Cg4, Cg5 y Cg6 (Figura 44); la composición de átomos y el anillo a los cuales corresponde cada uno están dispuesto en la Tabla 15.

**Tabla 15.** Anillo y composición de átomos de los centroides presentes en JL-2.

Nombre	Anillo	Átomos
Cg4	C	CC1-CC2-CB3-CB4-CC5-CC6
Cg5	E	CE1-CE2-CE3-CE4-CE5-CE6
Cg6	A	CA1-CA2-CA3-CA4-CA5-CA6

**Figura 44.** Centroides de los anillos en la estructura del compuesto JL-2.



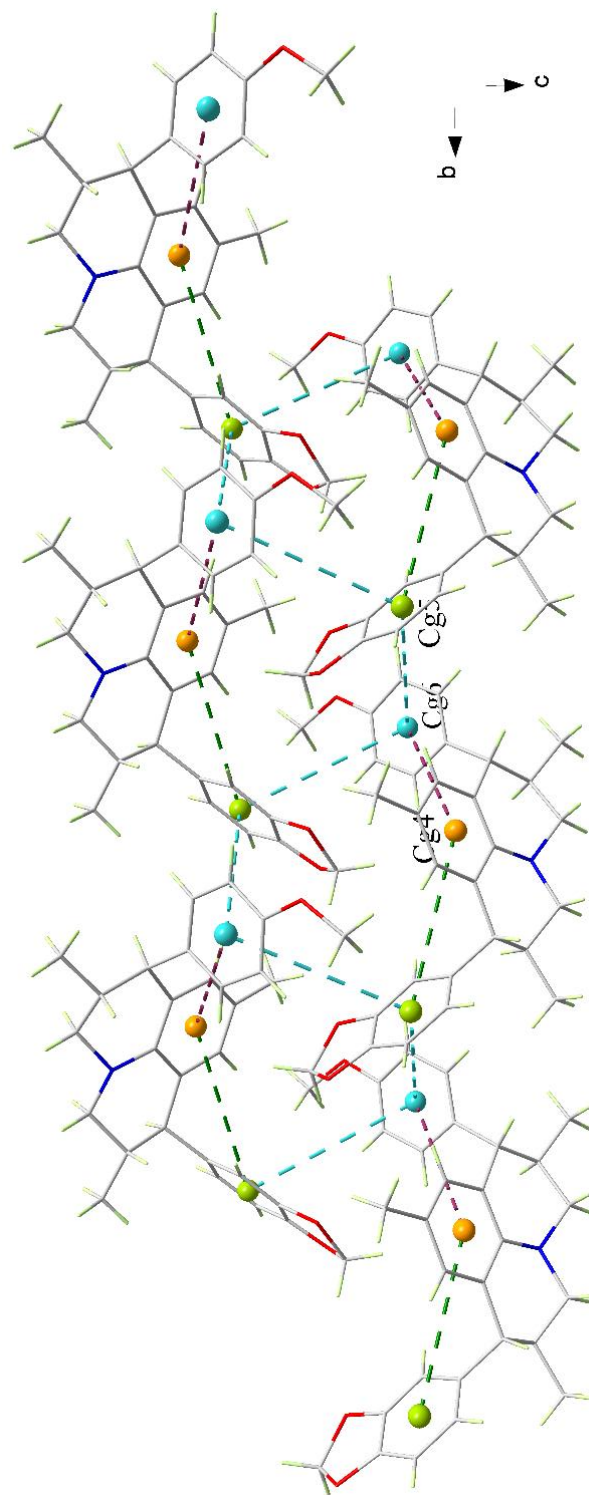
En análisis estructural revela la presencia de cuatro (4) interacciones  $\pi \cdots \pi$  los cuales están representados por contactos centroide-centroide dispuestos en la Tabla 16.

**Tabla 16.** Interacciones  $\pi\cdots\pi$  presentes en la molécula JL-2.

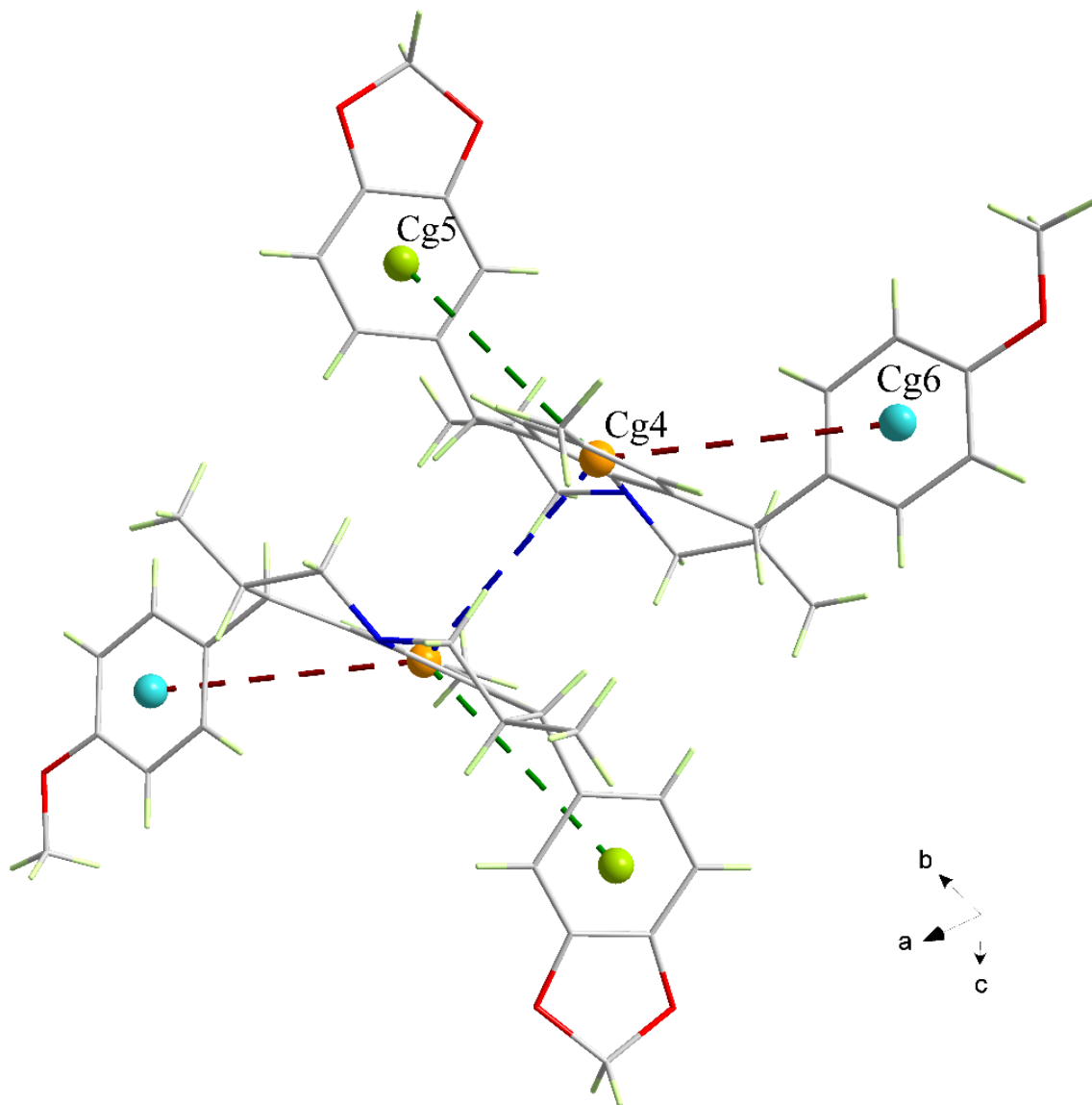
$\pi\cdots\pi$	Distancia de enlace (Å)	Tipo interacción
Cg4-Cg4	4,981(2)	Intermolecular
Cg5-Cg6	5,435(3)	Intermolecular
Cg4-Cg5	4,835(2)	Intramolecular
Cg4-Cg6	4,811(2)	Intramolecular

Las interacciones Cg4-Cg4 y Cg5-Cg6 de carácter intermolecular forman una interacción entre los dímeros de la estructura los cuales se prolongan a lo largo del eje c, su geometría de contacto presenta una interacción paralela-desplazada los cuales se ven reforzadas mediante las interacciones intramoleculares de Cg4-Cg5 y Cg4-Cg6 ambas con geometría de contacto de T-inclinada a lo largo del eje b (**Figura 45**).

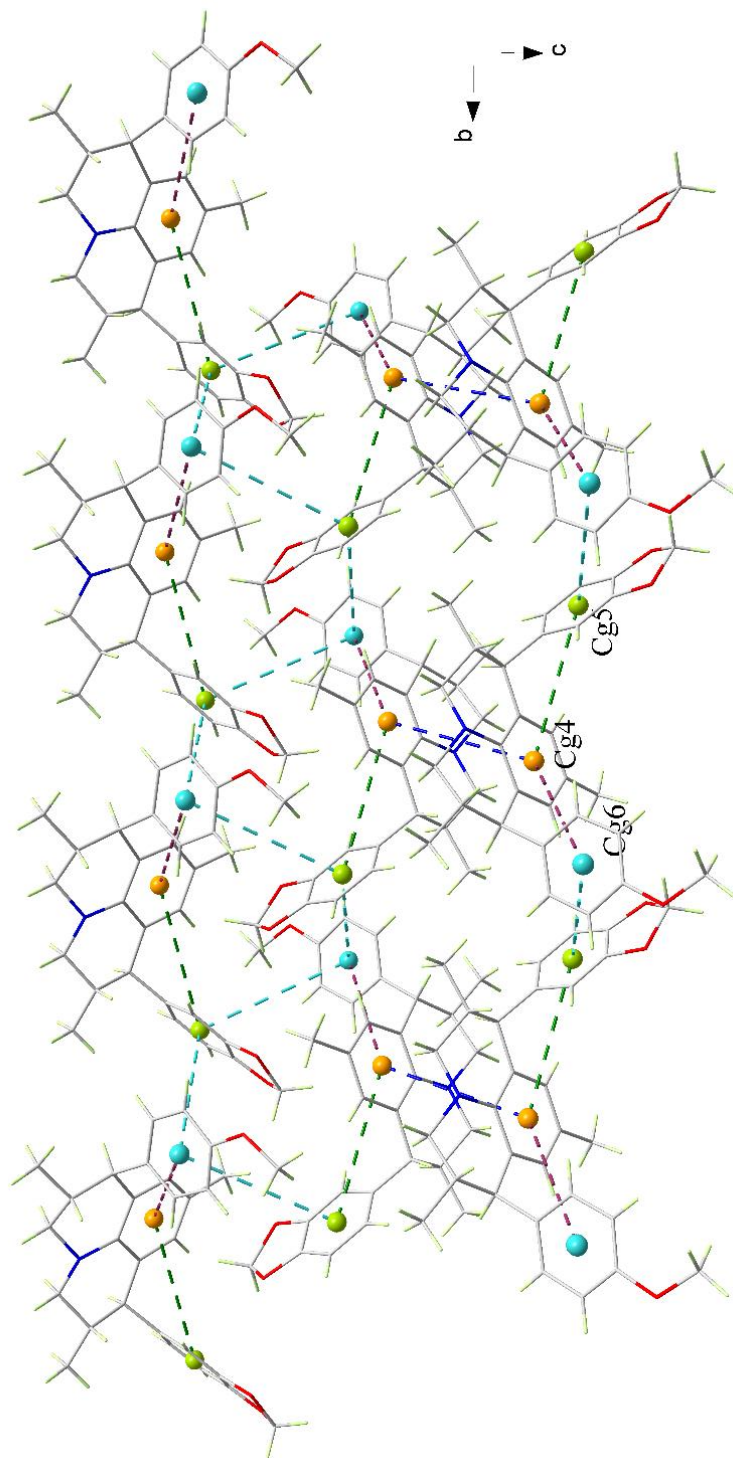
Todas las interacciones de carácter  $\pi\cdots\pi$  mencionadas previamente pueden combinarse favorablemente con otras interacciones electroestaticas cercanas con el fin de servir como refuerzo a la estructura, esto minimiza su energia total de formación y permite un rearrreglo de moléculas favorable para el proceso de cristalización (Pablo Ballester, 2012); por lo anterior la disposición de la geometría de contacto de las interacciones  $\pi\cdots\pi$  para JL-2 tendrán que ser siempre en formación T-inclinada (**Figura 46**), a pesar de su favorabilidad a interacciones cara-cara, y ser apoyado por interacciones de menor papel como efectos inductivos proveniente del solvente, interacciones de tranferencia y carga de electrones, interacciones de van der Waals e interacciones C-H $\cdots\pi$  contribuyendo a la estabilidad y organización del sistema cristalino (**Figura 47**).

**Figura 45.** Interacciones Cg4-Cg5, Cg4-Cg6 y Cg5-Cg6 del compuesto JL-2 sobre el plano bc.

**Figura 46.** Interacciones Cg4-Cg5, Cg4-Cg6 y Cg4-Cg4 presentes en los dímeros del compuesto JL-2.



**Figura 47.** Interacciones conjuntas Cg4-Cg5, Cg4-Cg6, Cg4-Cg4 y Cg5-Cg6 del compuesto JL-2 sobre el plano bc.



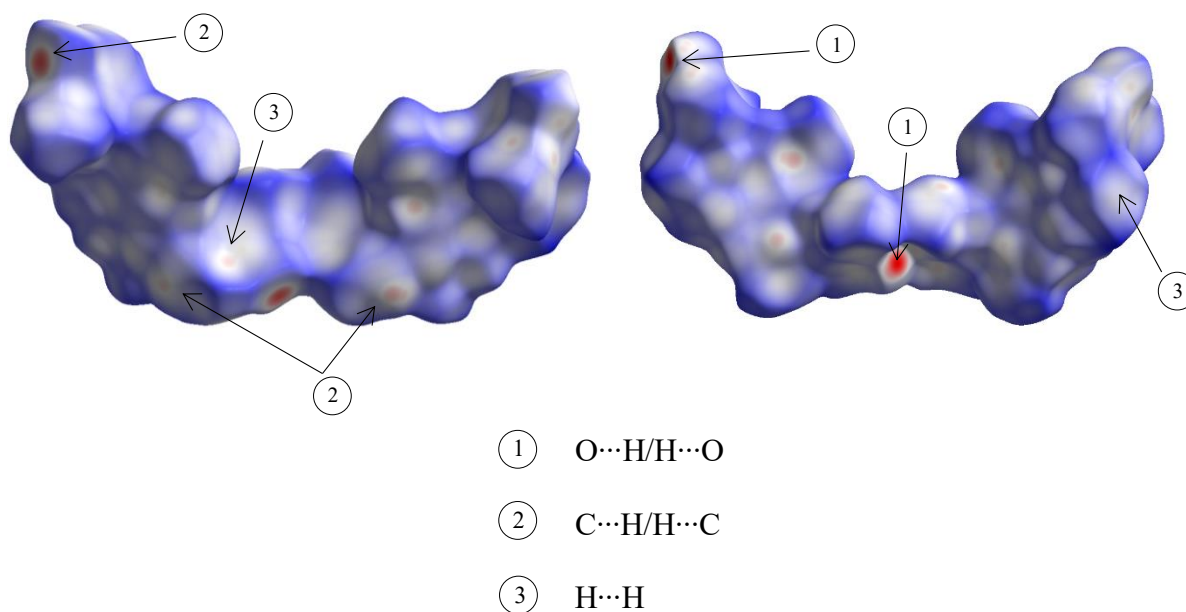
## 6.5. Análisis Supramolecular

### 6.5.4. Análisis de Superficies de Hirshfeld

#### 6.5.4.1. Análisis de Superficies de Hirshfeld de 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (JL-1)

La superficie de Hirshfeld para el compuesto JL-1 mapeada con  $d_{\text{norm}}$  muestra tres tipos de contactos interatómicos cortos: (1)  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ , (2)  $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$ , (3)  $\text{H}\cdots\text{H}$  los cuales se organizan de mayor a menor contribución. Los contactos más cortos se presentan en rojo intenso como en el caso de contactos  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$  donde se muestran tonalidades rojas en los grupos periféricos como los metoxilos mientras que contactos débiles de tipo  $\text{H}\cdots\text{H}$  se muestran tonalidades pálidas o blancas predominantes en grupos químicos cercanos al corazón de la molécula como los metilos (Jamal, 2023). En la **Figura 48** se muestran las contribuciones de los contactos a lo largo de las estructuras I y II conjuntas.

**Figura 48.** Superficie de Hirshfeld para la molécula JL-1 mapeada con  $d_{\text{norm}}$ . indicada por los contactos interatómicos cortos presentes. Cara frontal del compuesto (izquierda), cara posterior (derecha).



En lo que respecta al espacio ocupado por las moléculas en la celda unidad se determinó que el volumen total ocupado por las dos moléculas (I – II) es de  $615,25 \text{ \AA}^3$ ; para conocer el porcentaje de ocupación se procede a realizar una simple operación entre el volumen de la superficie de las estructuras por su *Z*, el cual en este caso es ocho (8) y su resultado se divide entre el volumen total de la celda unidad ( $4984,1 \text{ \AA}^3$ )

$$\% \text{ Celda ocupado} = \frac{\text{Volumen de superficie} * Z}{\text{Volumen celda unidad}} = \frac{615,25 \text{ \AA}^3 * 8}{4984,1 \text{ \AA}^3} * 100 = 98,75\%$$

Por tanto, el porcentaje de celda ocupado es superior al 98% (98,75%) indicando que el compuesto JL-1 se empaqueta de manera compacta presentando muy pocos intersticios.

#### 6.5.4.2. *Análisis de Superficies de Hirshfeld de 1-(3,4-metilendioxfenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (JL-2)*

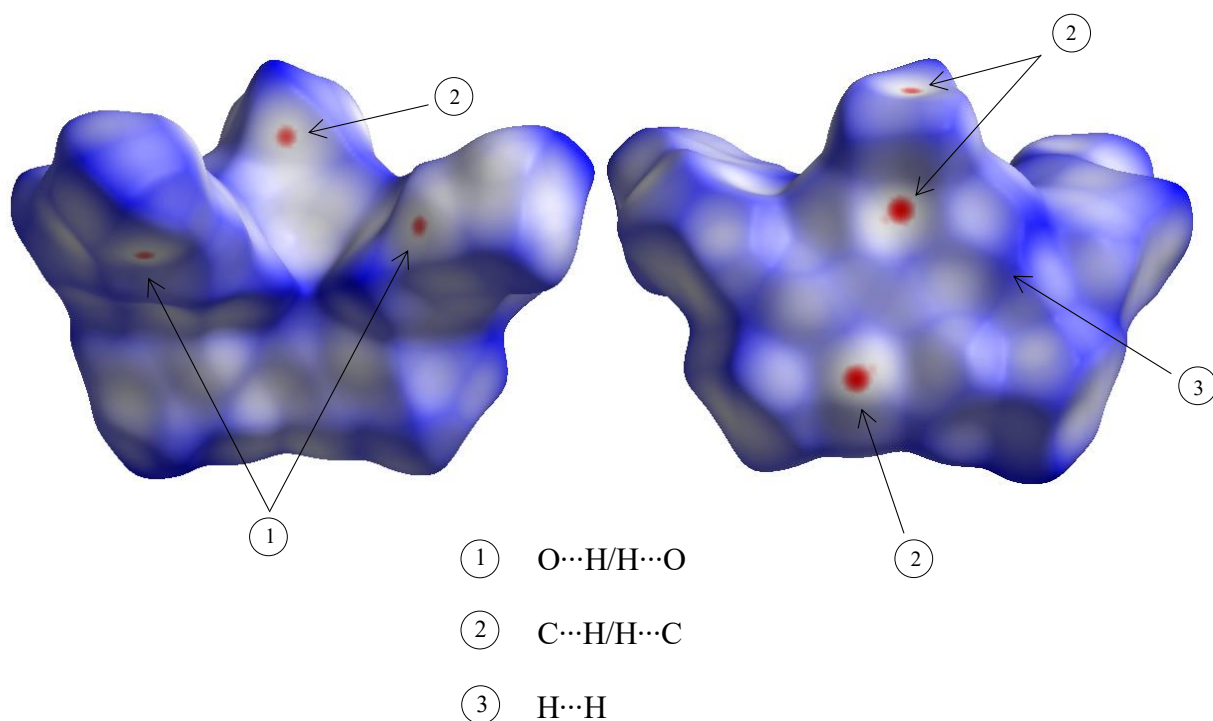
Por su parte las superficies de Hirshfeld para el compuesto JL-2 mapeada con  $d_{\text{norm}}$  muestra tres tipos de contactos cortos relevantes: (1)  $\text{O} \cdots \text{H}/\text{H} \cdots \text{O}$ , (2)  $\text{C} \cdots \text{H}/\text{H} \cdots \text{C}$ , (3)  $\text{H} \cdots \text{H}$  organizados de mayor a menor fortaleza. Como el compuesto anterior los contactos de mayor energía se presentan con colores intensos mientras que las tonalidades pálidas o blanquecinas representaran los contactos de una menor energía; a su vez el compuesto JL-2 presenta en la periferia de su estructura grupos funcionales reactivos como los grupos metilos con interacciones  $\text{C} \cdots \text{H}/\text{H} \cdots \text{C}$  (Jamal, 2023). En la **Figura 49** se muestran las contribuciones de los contactos a lo largo del compuesto.

La superficie del compuesto JL-2 posee un volumen de  $598,49 \text{ \AA}^3$ ; para conocer el porcentaje de ocupación se procede a realizar una simple operación entre el volumen de la superficie de las estructuras por su *Z*, el cual para este compuesto es (4), y su resultado se divide entre el volumen total de la celda unidad  $2429,6(5) \text{ \AA}^3$ .

$$\% \text{ Celda ocupado} = \frac{\text{Volumen de superficie} * Z}{\text{Volumen celda unidad}} = \frac{598,49 \text{ \AA}^3 * 4}{2429,6 \text{ \AA}^3} * 100 = 98,53\%$$

Por tanto, el porcentaje de celda ocupado es superior al 98% (98,53%) indicando que el compuesto JL-2 se empaqueta de manera compacta con pocos intersticios.

**Figura 49.** Superficie de Hirshfeld para la molécula JL-2 mapeada con  $d_{\text{norm}}$ . indicada por los contactos interatómicos cortos presentes. Cara frontal del compuesto (izquierda), cara posterior (derecha).



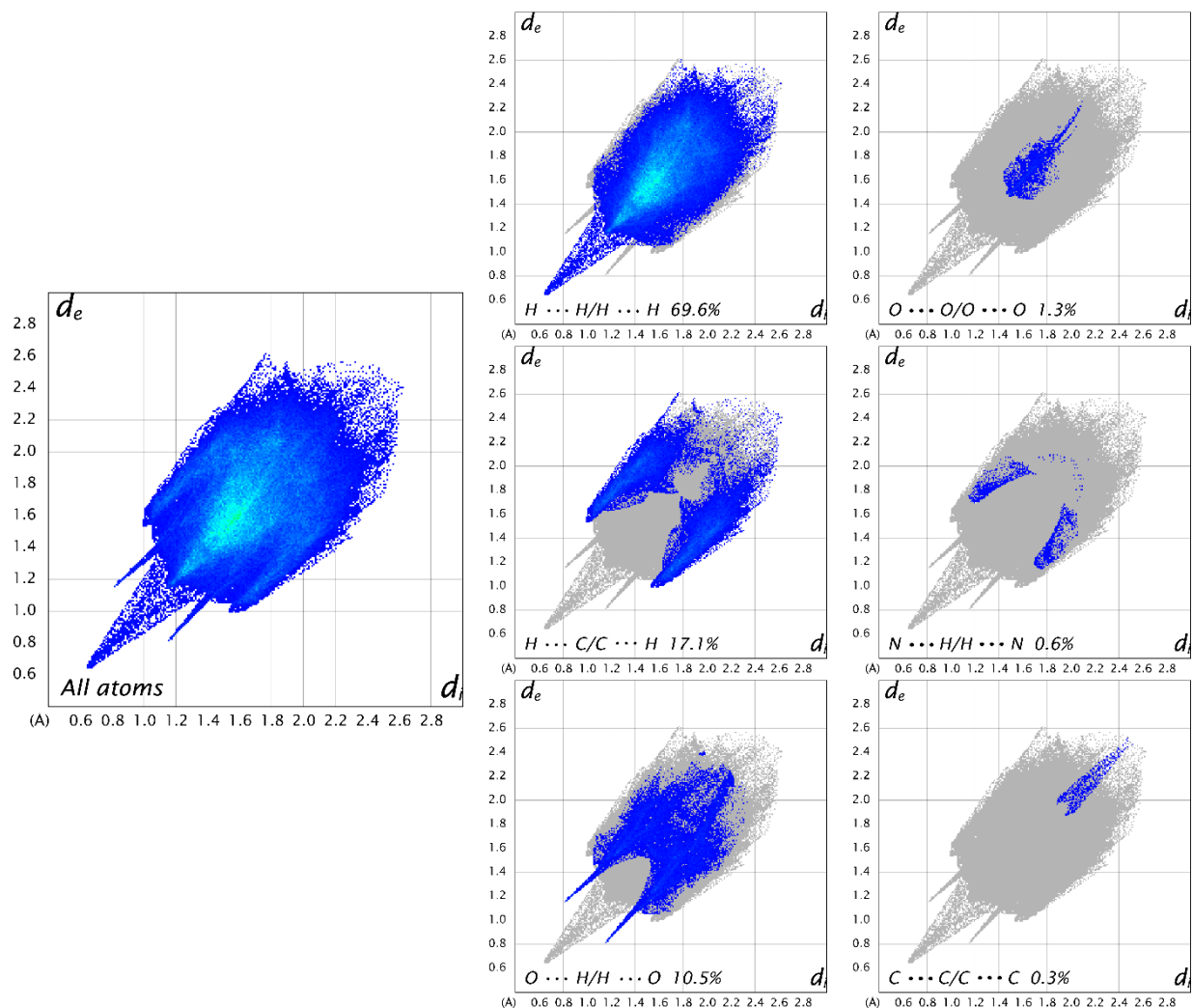
### 6.5.5. Análisis de Huellas dactilares

#### 6.5.5.1. Análisis de huellas dactilares de 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (JL-1)

Las interacciones de carácter intermolecular que hacen parte del empaquetamiento cristalino se pueden visualizar y a la vez ser cuantificada mediante las huellas dactilares del compuesto, las cuales son propias y únicas. Las interacciones más importantes para el compuesto JL-1 son: H··H

con un 69,6% del total de interacciones, seguido de  $H \cdots C/C \cdots H$  con 17,1%;  $O \cdots H/H \cdots O$  con 10,5% siendo este ultimo los contactos dado que presentan picos prominentes cercanos a las coordenadas de origen del grafico (**Figura 50**); esto se evidencia en las superficies de Hirshfeld donde las interacciones de mayor energia se presentan en la periferia de la molécula donde se ubican los enlaces con dicha interacción (Metoxilos y Alcoholes). Otras interacciones presentes en JL-1 son  $O \cdots O$  con 1,3%;  $N \cdots H/H \cdots N$  con 0,6% y  $C \cdots C$  con 0,3% los cuales dada su bajo porcentaje de interacción se consideran interacciones débiles o de baja energia. (McKinnon, 2004).

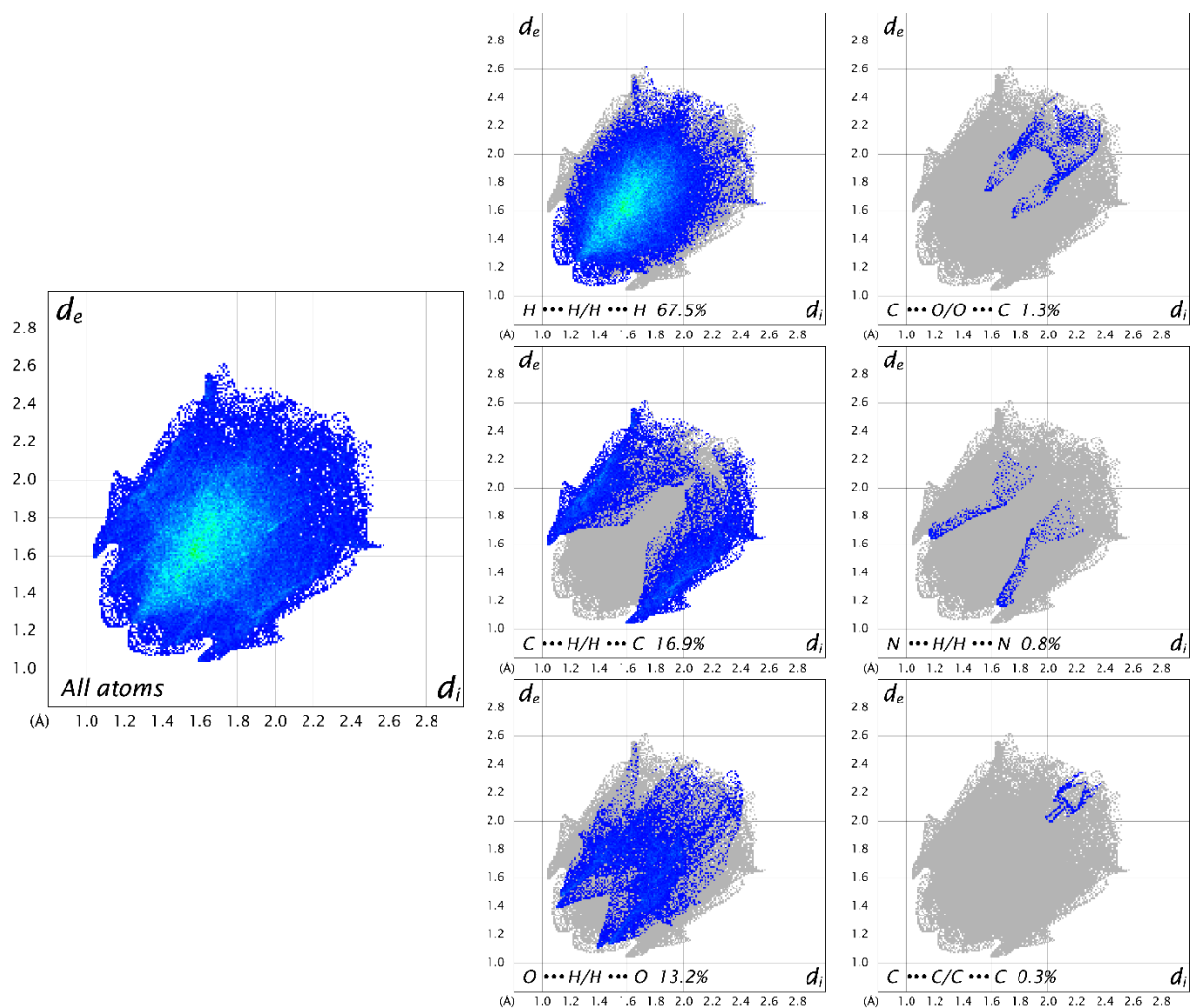
**Figura 50** Huellas dactilares y su porcentaje de contribución al empaquetamiento cristalino del compuesto JL-1.



### 6.5.5.2. Análisis de huellas dactilares de 1-(3,4-metilendioxfenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (JL-2)

Las interacciones más relevantes para el compuesto JL-2 son: H···H con un 67,5% del total de interacciones, seguido de C···H/H···C con 16,9%; O···H/H···O con 13,2%. Otras interacciones presentes en el compuesto JL-2 son C···O con 1,3%; N···H/H···N con 0,8% y C···C con 0,3% con bajo porcentaje de interacción considerando estas como interacciones débiles (**Figura 51**). (McKinnon, 2004).

**Figura 51.** Huellas dactilares y su porcentaje de contribución al empaquetamiento cristalino del compuesto JL-2.



### 6.6. Análisis Supramolecular Comparativo

El análisis comparativo entre los compuestos JL-1 y JL-2 radica fundamentalmente en el cambio de los grupos funcionales periféricos de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas lo cual alteran y asemejan en gran medida varios campos del estudio realizado. Las estructuras cristalinas de los compuestos JL-1 y JL-2 muestran parámetros de celda diferentes así como un volumen y Z en proporción 2:1 (**Tabla 17**) esto dado que el compuesto JL-1 contiene dos unidades cristalográficas independientes mientras que JL-2 tiene una unidad cristalográfica.

**Tabla 17.** Parámetros cristalográficos de las moléculas JL-1 y JL-2.

Molécula	JL-1	JL-2
<b>Sistema Cristalino</b>	Ortorrómbico	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	Pna2 <sub>1</sub> (N° 33)	P2 <sub>1</sub> /n (N° 14)
<b>a (Å)</b>	9,244(4)	10,385(11)
<b>b (Å)</b>	21,245(8)	10,423(11)
<b>c (Å)</b>	25,377(9)	22,497(3)
<b>V (Å<sup>3</sup>)</b>	4984,2	2429,6
<b>Z</b>	8	4
<b>Z'</b>	2	1

Sin embargo, aspectos como los parámetros de asimetría, empaquetamiento, y geometría de cada unidad simétrica independiente tuvieron relación más estrecha donde los anillos conformacionales de 6 miembros en el núcleo presentaron la misma conformación de bote ligeramente torcido. (**Tabla 5 y Tabla 7**)

El empaquetamiento está ligado a las interacciones intra e intermoleculares las cuales son más abundantes en el compuesto JL-1 (**Tabla 10**) esto dado que sus sustituyentes periféricos presentan fuertes interacciones por enlaces covalentes polares permitiendo estabilizarse con otras unidades simétricas iguales como con la segunda unidad del compuesto (**Figuras 32-33**). Lo anterior explica la unidad conjunta tetramérica (**Figura 34**) que se extiende a lo largo del plano bc así como su empaquetamiento alargado (**Figura 27**); por su parte la molécula JL-2 al solo presentar una sola unidad asimétrica solo conserva la interacción intermolecular C3—H3A···O2 covalente débil no convencional que va a proyectarse a lo largo de los ejes bc y hace uso de interacciones de tipo C-H··· $\pi$  y  $\pi$ ··· $\pi$  para empaquetarse de manera compacta (**Figura 35**).

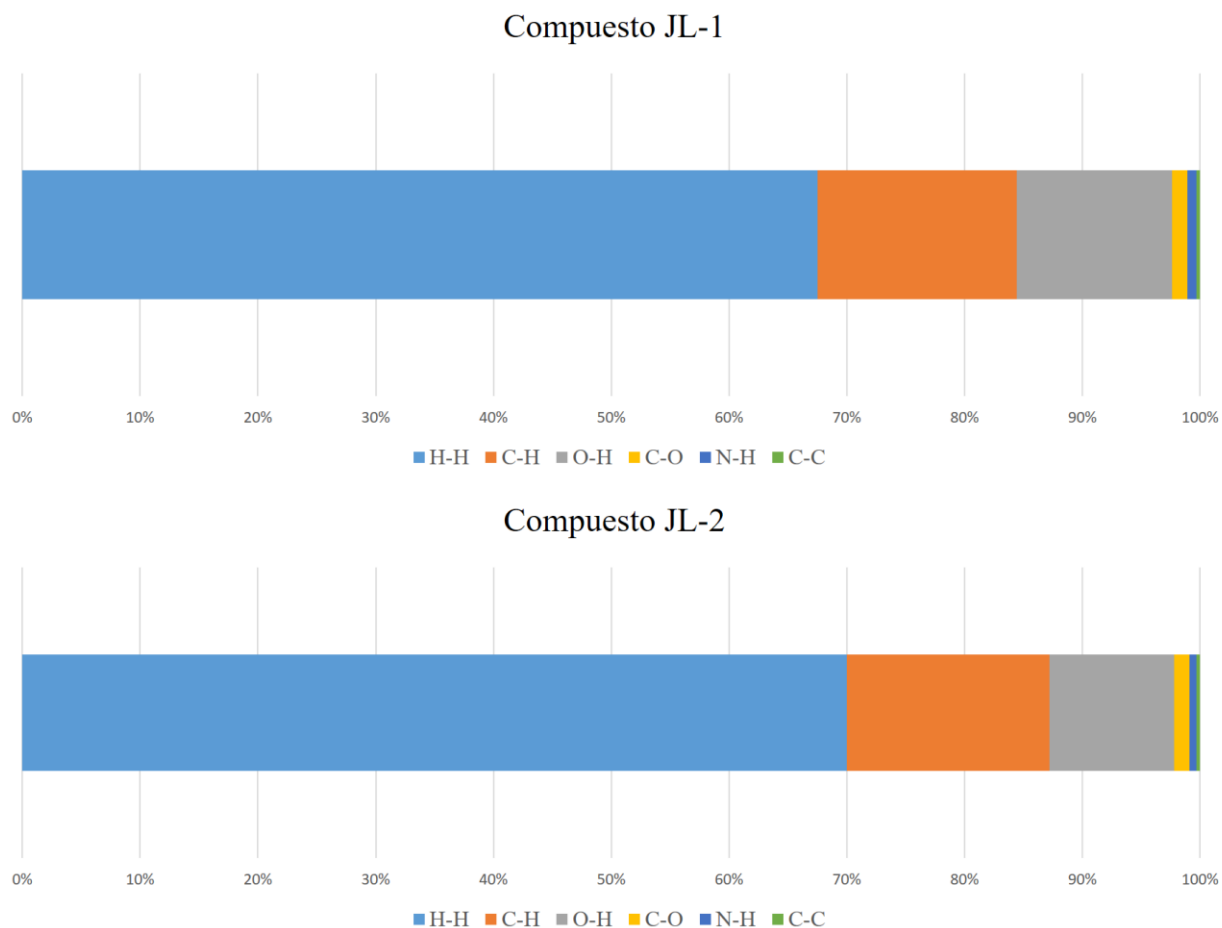
En el análisis supramolecular las interacciones dominantes en cada compuesto son H···H, C···H/H···C y O···H/H···O las cuales representan porcentualmente más del 97% de las contribuciones en base a sus huellas digitales evidenciando su similitud parcial.

El análisis de las huellas dactilares (**Figura 52**) muestra que la estructura de JL-1 y JL-2 presentan los mismos contactos siendo los de mayor contribución las interacciones H···H, C···H y O···H debidas a las fuerzas dispersivas y a los enlaces de hidrógeno. Las distribuciones de los porcentajes de las interacciones son similares en cada una de las moléculas indicando que los contactos presentan las mismas contribuciones en los empaquetamientos.

Los dos materiales cristalizan en una estructura con pocos espacios vacíos y el empaquetamiento cristalino compacto es igual para ambas estructuras. En el caso del compuesto JL-1, la presencia de dos unidades cristalográficamente independientes ocasiona una mayor probabilidad de generar contactos intermoleculares representativos (enlaces de hidrógenos e interacciones  $\pi$ ··· $\pi$  e H··· $\pi$ ) que en conjunto son una función del arreglo molecular y/o de la

simetría cristalina. Por esta razón, los enlaces de hidrógenos y las interacciones a corto alcance son mayores en JL-1 que en JL-2

**Figura 52.** Contribuciones de los contactos presentes en cada uno de los compuestos estudiados.



## 7. Conclusiones

La cristalización mediante el método de evaporación lenta del solvente produjo cristales de calidad y tamaño adecuados para el registro de datos de DRX de monocristal de los compuestos.

El compuesto JL-1 es estable hasta una temperatura superior de los 250°C donde se muestra una pérdida de masa del 90,93% dada por procesos de descomposición y posee una temperatura de fusión de 205,9°C. Para JL-2 su temperatura de fusión es de 102°C (Cala Gómez, 2019); la diferencia marcada entre los dos compuestos se debe al número de enlaces de hidrógeno intermoleculares presentes en JL-1 las cuales tienen una relación de 4:1 en comparación con JL-2.

El compuesto JL-1 con fórmula  $C_{29}H_{33}NO_4$  contiene dos moléculas cristalográficamente independientes y cristaliza en un sistema ortorrómbico de grupo espacial  $Pna2_1$  el cual presenta parámetros de celda  $a = 9,2446(4)$  Å,  $b = 21,2452(8)$  Å,  $c = 25,3771(9)$  Å,  $V = 4984,1(3)$  Å<sup>3</sup> y  $Z = 8$ .

El compuesto JL-2 con fórmula química  $C_{29}H_{31}NO_3$  contiene una sola molécula cristalográficamente independiente y cristaliza en un sistema monoclinico de grupo espacial  $P2_1/n$  presentando parámetros de celda  $a = 10,3855(11)$  Å,  $b = 10,4233(11)$  Å,  $c = 22,497(3)$  Å,  $\beta = 93,93(1)^\circ$ ,  $V = 2429,6(5)$  Å<sup>3</sup> y  $Z = 4$ .

Ambos compuestos muestran un empaquetamiento cristalino gobernado por interacciones de enlaces hidrógeno de carácter intra e intermoleculares e interacciones de tipo  $C-H \cdots \pi$  y  $\pi \cdots \pi$ .

El análisis supramolecular de superficies de Hirshfeld y huellas dactilares muestran que para las dos estructuras existen tres interacciones significativas:  $H \cdots H$ ,  $C \cdots H/H \cdots C$  y  $O \cdots H/H \cdots O$  correspondientes a más de 97% de las contribuciones intermoleculares de los compuestos.

Los enlaces de hidrógeno y las interacciones  $C-H \cdots \pi$  y  $\pi \cdots \pi$  son mayores en el compuesto JL-1 debido a un mayor número de donores y aceptores de enlaces de hidrógenos por poseer un valor de  $Z' > 1$ .

A pesar de compartir un mismo núcleo químico (1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina) los grupos funcionales periféricos intervienen de manera radical en aspectos asimétricos y geométricos de cada molécula.

## 8. Divulgación de resultados

Los resultados obtenidos fueron divulgados mediante la presentación de pósters en los eventos científicos internacionales: **V Reunión de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA) 2022**, San José, Costa Rica (Figura 53); y **Twenty-Sixth Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography 2023**, Melbourne, Australia (Figura 54). Igualmente fue presentado durante el evento de la Facultad de Ciencias de la Universidad Industrial de Santander en el año 2022 (Figura 55).

**Figura 53.** Certificado de participación en V Reunión de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA), San José, Costa Rica.



### Centro Nacional de Alta Tecnología

“V Reunión de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA)”

#### CERTIFICA A:

*Julio César Grande Verdugo*

Por su participación en el evento  
realizado del 28 al 30 de noviembre de 2022, en San José, Costa Rica con la charla oral corta  
titulada

*Caracterización Estructural por Difracción de  
Rayos X de un Derivado Julolidinico  
Polisustituido Sintetizado Via Reacción  
Catiónica de Povarove*



*H Dabkowska*

Hanna Dabkowska  
Presidenta  
Unión Internacional de Cristalografía

*José Reyes Gasga*

José Reyes Gasga  
Presidente  
Asociación Latinoamericana de Cristalografía

*Andrea M. Araya Sibaja*

Andrea Araya Sibaja  
Presidenta  
Unión Costarricense de Cristalografía



+506 2519-5845 | 2519 - 5344



2290-5879



/centro.nacional.de.alta.tecnologia  
www.cenat.ac.cr

**Figura 54.** Certificado de participación en Twenty-Sixth Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography 2023, Melbourne, Australia.



**Figura 55.** Certificado de participación en el evento de la Facultad de Ciencias de la Universidad Industrial de Santander en el año 2022.



## Referencias

- Aenugu, H. P. (2011). Near infra red spectroscopy—An overview. *International Journal of ChemTech Research*, 825--836.
- Averill, B. a. (2012). Principles of General Chemistry. Creative Commons.
- Bayod, C. a. (2013). Arteriosclerosis. Factores de riesgo cardiovascular. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2383--2395.
- Brown, T. L. (2004). *Química: la ciencia central*. Pearson educación.
- Cala Gómez, L. J. (2019). SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS 1,7-DIARIL JULOLIDÍNICOS POLISUSTITUIDOS VÍA LA REACCIÓN DE POVAROV CATIONICA. COMPUESTOS CON POTENCIALES APLICACIONES MEDICINALES U OPTOELECTRÓNICAS. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander.
- Catalá, F. (1998). El análisis térmico: calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico. *Alción*, 171--176.
- Cremer, D., & Pople, J. A. (1974). A General Definition of Ring Puckering Coordinates. *Journal of the American Chemical Society*, 1354 - 1358.
- Dolomanov, O. V. (2009). OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *International Union of Crystallography*, 339--341.
- Erben, A. S. (2021). COMPUTATIONAL INVESTIGATIONS, HIRSHFELD SURFACE ANALYSIS, INTERACTION ENERGY CALCULATIONS, AND ENERGY FRAMEWORK CRYSTAL STRUCTURE OF METHYL 2-AMINO-5-HYDROXYBENZOATE. *Springer*, 1745-1758.
- Etter, M. C. (1989). Graph-Set Analysis of Hydrogen-Bond Patterns in Organic Crystals. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 256 - 262.
- Fischer, D. C. (2006). Fundamentos de cromatografía. *Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas - SciELO Brasil*, 308.
- Forouhi, N. G. (2010). Epidemiology of diabetes. *ELsevier*, 602--606.
- Freixedas, F. G. (2000). Cristalización en disolución: Conceptos básicos. *Reverté*.
- García-España, E. (2011). *Química Supramolecular médica de poliaminas. Aplicaciones*. Instituto de Ciencia Molecular - Universidad de Valencia.

- Garraza, M. S. (2018). *Aplicaciones de los rayos X al estudio de la estructura de los materiales: difracción de Rayos X por monocristales y reflectometría en películas delgadas*. Universidad Nacional de San Martín. Instituto de Tecnología Nuclear Dan Beninson.
- Günzler, H. &. (2002). IR spectroscopy. An introduction.
- Hernández, J. P. (2016). Del cristal al átomo: un siglo de difracción de rayos X. *CIENCIA Y TÉCNICA*, 987.
- Herrera, F. a. (2016). Determinación del tamaño de grano cristalino por difracción de rayos-x de polvo.
- Islan, A. a. (2006). Polimorfismo farmacéutico. *Offarm*.
- Jamal, A. &. (2023). Crystal Structure, DFT, Hirshfeld Surface Analysis, and Energy Frameworks Study of 8-hydroxy1, 2, 3, 5, 6, 7-hexahydropyrido [3, 2, 1-ij] quinoline-9-Carbaldehyde. *Recent Progress in Chemical Science Research*, 41 - 52.
- Kauffman, J. M. (2001). Synthesis of julolidine derivatives. *Organic Preparations and Procedures International*, 603--613.
- Kouznetsov, V. V. (2007). Desarrollo de estrategias y tácticas en la síntesis de los alcaloides y sus análogos. *Scientia et technica*, 1-4.
- Le Pevelen, D. D. (2010). Small molecule X-ray crystallography, theory and workflow. *Elsevier*, 2559-2576.
- Loots, L. &. (2012). A rudimentary method for classification of  $\pi$ ...  $\pi$  packing motifs for aromatic molecules. *The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering*, 109 - 124.
- Mallia, A. R. (2017). Self-Assembled Donor--Acceptor Trefoils: Long-Lived Charge Separated State through Aggregation. *The Journal of Physical Chemistry C*, 4778--4788.
- Malone, J. M. (1997). X [mdash] H [middot][middot][middot][pi](phenyl) interactions Theoretical and crystallographic observations. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 3429 - 3436.
- María, A., & Gonzalez, J. a. (2019). *Análisis de los espectros de emisión de distintos elementos gaseosos*.
- McKinnon, J. J. (2004). Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 627 - 668.

- Moreno Fuquen, R. a. (2019). *Síntesis, determinación estructural por DRX-monocristal, análisis supramolecular, estudio de las superficies de Hirshfeld, cálculos teóricos de IR UV-vis, acoplamiento molecular (docking) de sistemas amídicos a partir de las 2-, 3-y 4-metoxianilina.*
- Nishio, M. (2011). The CH/ $\pi$  hydrogen bond in chemistry. Conformation, supramolecules, optical resolution and interactions involving carbohydrates. *Royal Society of Chemistry*, 13873--13900.
- Ozols, A. (2009). *Aplicaciones de la difracción de rayos X.* Universidad de Buenos Aires: Facultad de Ingeniería.
- Papaseit, E. a.-A. (2013). Talidomida: una historia inacabada. *An Pediatr (Barc)*, 283--287.
- Piñeres, I. a. (s.f). Análisis térmico complementario y simultáneo dsc-tga en CSH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. 117--119.
- Pople, J. A., & Cremer, D. (1974). Molecular Orbital Theory of the Electronic Structure of Organic Compounds. XXIII. Pseudorotation in Saturated Five-Membered Ring Compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 1358 - 1367.
- Putz, H. a. (2006). DIAMOND-Crystal and molecular structure visualization. *Crystal Impact-GbR, Kreuzherrenstr.*
- Sheldrick, G. M. (2012). Shelx. *Wiley Online Library.*
- Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with shelxl. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 3 - 8.
- Spackman, P. R. (2021). CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *Journal of Applied Crystallography.*
- Spek, A. (2003). Single-crystal structure validation with the program PLATON. *International Union of Crystallography*, 7--13.
- Steed, J. W. (2022). *Supramolecular chemistry.* John Wiley & Sons.
- Varejão, J. O. (2019). Synthesis and derivatization of julolidine: a powerful heterocyclic structure. *European Journal of Organic Chemistry*, 4273--4310.
- Varoxis, J. a. (2019). Incorporating digital and creative technologies within chemistry: Welcome to ChemSketch. *Science Education News*, 12--17.
- Yang, Y. a. (2014). Synthesis and characterization of a novel second-order nonlinear optical chromophore based on a new julolidine donor. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 20209--20215.

