

ANÁLISIS POR DRX Y ESTUDIO SUPRAMOLECULAR DE LOS DERIVADOS
METILENDIOXI-METOXI-BENZOÍNICOS

1

Determinación estructural mediante la difracción de rayos X en polvo de la benzoína bis(3,4-metilendioxifenilo) sustituida y su comparación supramolecular con los derivados benzoínicos bis(4-metoxilo y 3,4,5-trimetoxilo) sustituidos

Edwin Ortíz González

Trabajo de Grado para Optar al Título de Químico

Director

Dr. José Antonio Henao Martínez PhD.

Codirector

Dr. Juan Manuel Urbina González Rer. Nat.

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Química

Bucaramanga

Febrero, 2024

Dedicatoria

A mi madre y a mi hermano Diego por su apoyo oportuno y consejos durante el trayecto, los cuales ayudaron en la búsqueda del objetivo de ser profesional.

A la “Liga de la Justicia”, quienes siempre estuvieron conmigo, y fomentaron el interés de aspirar al saber, y de ver las cosas desde diferentes perspectivas.

Agradecimientos

A la Universidad Industrial de Santander y a la Escuela de Química por admitirme en su seno científico, y por brindarme las herramientas necesarias para el aprendizaje de la química.

A todo el personal de Bienestar Universitario UIS.

Al Laboratorio de Difracción de Rayos X y al Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular por la guía y desarrollo de este proyecto de investigación.

A mis profesores: José Antonio Henao Martínez y Juan Manuel Urbina González por la paciencia, y por darme la oportunidad de acceder a sus capacidades científicas.

Al Doctor Robert Antonio Toro Hernández por el apoyo en la ejecución del mismo.

Tabla de contenido

	Pág.
Introducción.....	13
1. Planteamiento del problema	16
2. Justificación	16
3. Hipótesis	18
4. Objetivos.....	18
4.1 Objetivo general.....	18
4.2 Objetivos específicos.....	18
5. Marco teórico	19
5.1 Algunos aspectos de la benzoína y su derivado metilendioxi-benzoínico	19
5.2 Cristalografía de rayos X.....	21
5.3 Difracción de rayos X.....	23
5.3.1 Difracción de rayos X de polvo	25
5.4 Estado cristalino de compuestos orgánicos	27
5.4.1 Cristal molecular	27
5.4.2 Celda unidad	27
5.4.3 Grupos espaciales	30
5.5 Química supramolecular	31
5.5.1 Interacciones intermoleculares en cristales moleculares:	31
5.5.2 Enlace de hidrógeno	32
5.5.3 Interacciones $\pi\cdots\pi$:.....	33
5.5.4 Superficies de Hirshfeld	35

ANÁLISIS POR DRX Y ESTUDIO SUPRAMOLECULAR DE LOS DERIVADOS METILENDIOXI-METOXI-BENZOÍNICOS

	5
5.5.5 Mapas de interacción completos FIMs	36
5.6 Análisis térmico	38
6.0 Metodología	40
6.1 Adquisición del material orgánico y análisis cualitativo por IR-ATR.....	40
6.2 Análisis térmico	40
6.3 Caracterización cristalográfica.....	40
6.4 Análisis supramolecular	42
7.0 Resultados y análisis	43
7.1 Caracterización por espectroscopía de IR-ATR.....	43
7.2 Análisis térmico por TGA-DSC.....	44
7.3 Caracterización cristalográfica.....	46
7.3.1 Ajuste de los datos de difracción de polvo-descomposición del patrón experimental.....	47
7.3.2 Determinación de la estructura.....	52
7.3.3 Empaquetamiento cristalino e interacciones electrostáticas	52
7.4 Análisis de las superficies de Hirshfeld y sus huellas dactilares 2D.....	68
7.5 Análisis de los mapas de interacción de la piperona y comparación con los derivados metoxilados.....	76
7.6 Comparación del análisis de las superficies de Hirshfeld de las acilonas	79
7.7 Comparación estructural en términos de las interacciones no covalentes y las contribuciones porcentuales de cada contacto a la superficie respectiva	81
8.0 Conclusiones.....	85
Referencias Bibliográficas	87

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Los siete sistemas cristalinos al que puede pertenecer un material cristalino.....	28
Tabla 2. Modos vibracionales característicos de la piperoína	44
Tabla 3. Parámetros de celdas plausibles tras el indexado	47
Tabla 4. Datos cristalográficos registrados tras el indexado del patrón de polvo para (I)	49
Tabla 5. Datos cristalográficos seleccionados y parámetros de refinamiento del patrón de polvo de (I).....	51
Tabla 6. Enlaces de hidrógeno inter-intra-moleculares	55
Tabla 7. Centroides de los anillos de la estructura (I)	61
Tabla 8. Interacciones inter-intra-moleculares tipo π --- π	62
Tabla 9. Interacciones intermoleculares tipo C-H--- π	65
Tabla 10. Comparación del espacio ocupado por las especies componentes de la celda unidad para algunos derivados benzoínicos	80
Tabla 11. Algunos aspectos fisicoquímicos de la benzoína y sus derivados	80
Tabla 12. Número de interacciones no covalentes y su clasificación vs. tipo de derivado.....	81
Tabla 13. Contribuciones porcentuales de cada contacto a la respectiva superficie de Hirshfeld	84

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. 2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanona, ejemplo representativo de un derivado benzoínico.....	20
Figura 2. Estructuras moleculares de los derivados metoxibenzoínicos [caracterizados estructuralmente en el trabajo de (Ardila-Diaz, B.A.,2022)]. (A) (R)-2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona. (B) (R, S)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona.	21
Figura 3. (A) Experimento de la técnica PXRD. (B) Difracción de Rayos X incidentes en cada plano (hkl).....	24
Figura 4. Método de la difracción de Rayos X de polvo.....	25
Figura 5. Empaquetamiento cristalino de moléculas orgánicas según los criterios de simetría. ...	29
Figura 6. (A) Geometrías básicas de interacción molecular para los dímeros de benceno: cofacial, paralela-desplazada y borde a cara. (B) Apilamiento en forma de espigas. (C) Apilamiento deslizado. (D) Apilamiento en capa de ladrillo. (E) Apilamiento cofacial	34
Figura 7. En (a) se muestran los contornos de $W_a(r)$ que rodean una molécula de benceno en el cristal. A la izquierda se exhibe el mapa de la densidad electrónica del benceno (trazado con el mismo tamaño y orientación del contorno negro en (b)) rodeado por sus doce moléculas más próximas y, por último, en (c), la superficie de Hirshfeld del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico mapeada a partir de $W_a(r)$ junto con sus interacciones más representativas.....	36
Figura 8. En (A) se muestra la estructura cristalina del complejo [Ru (N-O) (bipy) (dppd)] PF ₆ mientras que en (B), se exhiben los mapas de interacción alrededor de dicha estructura.	37
Figura 9. Espectro de infrarrojo del cristal molecular bajo estudio (I)	43

Figura 10. Termograma de TGA para la (R, S)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanona (I)	45
Figura 11. Termograma de DSC para la (R, S)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanona (I)	46
Figura 12. Comparación del perfilado por WPPD de las señales ampliadas para los difractogramas con los sistemas cristalinos “sospechosos”. (a) Ortorrómbico, (b) monoclinico.	50
Figura 13. Vista molecular de las tres moléculas cristalográficamente independientes que conforman la unidad asimétrica de (I)	53
Figura 14. <i>En (a) se muestra el empaquetamiento cristalino de (I) a través del eje c, donde se distinguen las moléculas cristalográficamente independientes A' (R) [verde], B' (S) [amarillo] y, C' (R) [rojo]. En (b) se muestra dicho empaquetamiento y sus fragmentos moleculares diferenciados en azul (enantiómero R) y en morado (enantiómero S).</i>	54
Figura 15. <i>Enlaces de hidrógeno no convencional [C-H---O] entre el fragmento A' de (I) y sus vecinos a lo largo del eje c</i>	56
Figura 16. <i>Enlace de hidrógeno no convencional [C-H---O] entre el fragmento B' de (I) a lo largo del eje c.</i>	57
Figura 17. Enlace de hidrógeno convencional entre los fragmentos A' y B' de (I) a lo largo del eje c.	58
Figura 18. Interacción intermolecular entre los fragmentos B' y C' a través de los enlaces de hidrógeno C7B'-H4B'---O8C' y C7B'-H4B'---O10C', visto desde el eje b.	59
Figura 19. Vista de los enlaces de hidrógeno convencionales y no convencionales entre los fragmentos C' a lo largo del eje c.	60
Figura 20. Interacciones electrostáticas inter-intra-moleculares débiles de tipo π --- π	63

ANÁLISIS POR DRX Y ESTUDIO SUPRAMOLECULAR DE LOS DERIVADOS
METILENDIOXI-METOXI-BENZOÍNICOS

9

Figura 21. Enlaces de hidrógeno no convencional de tipo C-H--- π vistos desde el eje c.....	64
Figura 22. Representación esquemática de las diferentes geometrías interfaciales OFF (a-d) entre dos moléculas diheteroaromáticas en forma de V y visto de lado.....	66
Figura 23. Geometrías interfaciales OFF presentes en la estructura de la piperoina..	67
Figura 24. Superficies de Hirshfeld de las moléculas cristalográficamente independientes del compuesto (I).....	69
Figura 25. Huellas dactilares para cada fragmento de la unidad asimétrica de (I), donde se muestran las contribuciones de cada contacto posible al área de la respectiva superficie de Hirshfeld.....	72
Figura 26. Superficies de índice de forma de las moléculas A', B' y C'.....	75
Figura 27. Apilamiento de las moléculas A' y B'..	76
Figura 28. Mapa de interacciones del empaquetamiento de la piperoina..	77
Figura 29. Mapa de interacciones del empaquetamiento de los derivados benzoínicos.....	79
Figura 30. Número de interacciones no covalentes presentes en los compuestos bajo estudio. ...	82
Figura 31. Geometría interfacial OFF presente en la estructura de la hexametoxibenzoína. En el empaquetamiento de la p-anisoína no se observan las geometrías interfaciales OFF, las interacciones π --- π e H--- π generan cadenas de las moléculas en la estructura de (III) .	83
Figura 32. Contribuciones de los contactos presentes en cada uno de los compuestos estudiados.	84

Glosario

Calor de fusión: calor requerido bajo una temperatura relativamente constante para fundir un mol de un cristal.

Estructura cristalina: representación de un arreglo ordenado de átomos, iones o moléculas en el interior de un material cristalino.

Superficies de Hirshfeld: herramienta de la química computacional usada en la medición del volumen aproximado de cada molécula dentro del cristal, y en la identificación de las principales interacciones intermoleculares.

Resumen

Título: Determinación estructural mediante la difracción de rayos X en polvo de la benzoína bis(3,4-metilendioxfenilo) sustituida y su comparación supramolecular con los derivados benzoínicos bis(4-metoxilo y 3,4,5-trimetoxilo) sustituidos *

Autor: Edwin Ortíz González**

Palabras Clave: Interacciones intermoleculares, supramolécula, piperoina, calor de fusión.

Descripción: La benzoína es un importante precursor en el desarrollo de un conjunto amplio de compuestos con propiedades electro-ópticas y actividades biológicas relevantes. Dentro de ellos sobresalen las aciloínas: (*R*)-2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona (**II**), (*R, S*)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona (**III**) y la (*R, S*)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanona (**I**), donde ésta última no tiene reportes cristalográficos, y su calor de fusión es desconocido. A demás, existe la necesidad de comprender cómo los aspectos estructurales influyen en sus respectivas propiedades fisico-químicas y aplicaciones. Por lo tanto, en el presente trabajo de investigación se determinó la estructura cristalina y el calor de fusión de la piperoina, así como también su comparación supramolecular con los derivados metoxi-benzoínicos.

Los resultados mostraron que la (*R, S*)-(**I**) cristaliza en un sistema ortorrómbico con tres moléculas cristalográficamente independientes en su unidad asimétrica. El cristal tiene los parámetros de celda $a=33,670(21)$ Å, $b=19,278(15)$ Å, $c=6,170(4)$ Å, $V=4005(4)$ Å³, $Z=12$ y grupo espacial Pnn2 (**34**). Asimismo, se reveló que la energía necesaria para fundir un mol corresponde a 29,85 kJ. Por otro lado, el estudio supramolecular indicó que los tres materiales tienen un empaquetamiento cristalino compacto. En este, cada motivo ocupa más de un 97% del espacio cristalino; el cual, está gobernado por enlaces de hidrógeno, interacciones de tipo $\pi\cdots\pi$ e $H\cdots\pi$.

Estas interacciones son mayoritarias en número dentro de la estructura de la piperoina, la cual está conformada por tres moléculas independientes, que junto a la naturaleza del grupo R-O-CH₂-O-R' generan un mayor número de sitios donadores y aceptores, siendo estudiados mediante las superficies de Hirshfeld y los mapas de interacción completos. Adicionalmente, dicha predominancia ocasiona las geometrías OFF: endo, endo-facial; endo, exo-facial y exo, exo-facial. Mientras que en (*R, S*)-(**III**) sólo está presente la geometría endo, endo-facial, y en (*R*)-(**II**) no hay ninguna de ellas, pues tiene un arreglo espacial diferente.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Dr. José Antonio Henao Martínez PhD.
Co-director: Dr. Juan Manuel Urbina González Rer. Nat.

ABSTRACT

Title: Structural determination by powder X-ray diffraction of substituted bis(3,4-methylenedioxyphenyl) benzoin and its supramolecular comparison with substituted bis(4-methoxyl and 3,4,5-trimethoxyl) benzoin derivatives. *

Author: Edwin Ortíz González**

Key Words: Intermolecular interactions, Supramolecule, Piperoin, Heat of fusion.

Description: Benzoin is an important precursor in the development of a wide range of compounds with electro-optical properties and relevant biological activities. Among them, the following acyloins stand out: (*R*)-2-hydroxy-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethanone (**II**), the (*R, S*)-2-hydroxy-1,2-bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethanone (**III**) and the (*R, S*)-2-hydroxy-1,2-bis(3,4-methylenedioxyphenyl)ethanone (**I**), where the latter has no crystallographic reports, and its heat of fusion is unknown. Furthermore, there is a need to understand how structural aspects influence their respective physicochemical properties and applications. Therefore, in the present research work, the crystal structure and the heat of fusion of piperoin were determined, as well as, the respective supramolecular comparison between these methoxy-methylenedioxy-substituted benzoin.

The results showed that (*R, S*)-(**I**) crystallizes in a orthorhombic system with three crystallographically independent molecules in its asymmetric unit. The crystal has the cell parameters $a=33,670(21)$ Å, $b=19,278(15)$ Å, $c=6,170(4)$ Å, $V=4005(4)$ Å³, $Z=12$ and space group Pnn2 (**34**). It was also revealed that the energy required to melt one mole corresponds to 29,85 kJ. On the other hand, the supramolecular study indicated that the three materials have a compact crystalline packing. In this, each motif occupies more than 97% of the crystalline space, which is governed by hydrogen bonds, $\pi\cdots\pi$ and $H\cdots\pi$ interactions.

These interactions are the majority in number within the structure of piperoin, which is formed by three independent molecules, which together with the nature of the R-O-CH₂-O-R' group generate a greater number of donor and acceptor sites, being studied by means of Hirshfeld surfaces and complete interaction maps. Additionally, such predominance causes the OFF geometries: endo, endo-facial; endo, exo-facial and exo, exo-facial. While in (*R, S*)-(**III**) only the endo, endo-facial geometry is present, and in (*R*)-(**II**) there is none of them, since it has a different spatial arrangement.

* Research Project

**Faculty of Science. School of Chemistry. Director: Dr. José Antonio Henao Martínez PhD.
Co-director: Dr. Juan Manuel Urbina González Rer. Nat.

Introducción

Los derivados de la benzoína son compuestos orgánicos que comparten el grupo funcional alfa-hidroxi cetona (aciloína) y, suelen emplearse bastante debido a sus actividades antimicrobianas y antihelmínticas. Por ejemplo, la actividad antimicrobiana de la benzoína es relevante gracias a la presencia de su grupo funcional hidroxilo secundario.¹ Dentro de este grupo de derivados benzoínicos sobresalen aquellos alcoxilados, principalmente con grupos metoxilos y metilendioxilos. Éstos han sido estudiados últimamente por el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular-(LQOBio), en el diseño de moléculas más complejas con potencial actividad óptica, de importancia farmacéutica y de interés biológico, así como en el desarrollo de nuevos materiales con propiedades electro-ópticas.² Por ello, se hace menester continuar la experimentación y el estudio de estos compuestos, para de este modo conocer en profundidad cómo sus propiedades y características aportan en el desarrollo de materiales útiles en los campos de aplicación mencionados, así como continuar la búsqueda de la descripción estructural de las moléculas que forman este tipo de sustancias.²

Los avances relacionados con la ingeniería de cristales, con el diseño de fármacos, y con el estudio de proteínas y macromoléculas biológicas, han sido posibles gracias al interés por estudiar la fuerza y la naturaleza de las interacciones no covalentes. Esto sirve para comprender la relación estructura-propiedad en un compuesto determinado, también para predecir su reactividad, su actividad biológica y sus propiedades fisicoquímicas.³ Estos propósitos son alcanzables cuando se determina la estructura por medio de la difracción de rayos X, que, junto con diversas herramientas de la química computacional, permiten la obtención y visualización de la estructura cristalina del material.⁴

La forma como se empaquetan los cristales moleculares viene determinada por las fuerzas intermoleculares de tipo atractiva y repulsiva que controlan la disposición del arreglo de las moléculas en la red, y aseguran un equilibrio estructural de mínima energía, lo que conlleva a la formación y estabilidad de la sustancia. Estudiar estas fuerzas permite comprender aspectos de su empaquetamiento cristalino, así como sus elementos de simetría y grupo espacial perteneciente.⁵

A partir de lo anteriormente descrito, en este trabajo de investigación se determinó la estructura cristalina del compuesto piperóina, que a la fecha de la escritura de las presentes líneas no ha sido reportada en la literatura científica, al igual que su información cristalográfica. Dentro de la caracterización cristalográfica se consideraron herramientas moleculares como las superficies de Hirshfeld, las cuales nos dieron una imagen de las formas y el grado de empaquetamiento, la superficie del clúster molecular, y de las interacciones intermoleculares implicadas en la red cristalina que, junto al análisis de las huellas dactilares 2D, permitieron identificar la contribución porcentual de cada tipo de contacto a la superficie de Hirshfeld de la diana de interés.

Por otro lado, los mapas de interacción completos FIMs hicieron posible la visualización de las orientaciones preferenciales de interacción en la unidad asimétrica dentro de la celda unidad, que vistos en 3D permitieron conocer el índice de respuesta de las interacciones entre los grupos funcionales dentro de la red, esto es, las zonas probables de los grupos aceptores, donadores e hidrofóbicas presentes en la estructura cristalina. También se realizó el estudio térmico que estimó el valor del calor de fusión del compuesto policristalino. Adicionalmente, esta investigación considera una comparación supramolecular desde una perspectiva estructural entre las estructuras cristalinas de la piperóina (benzoína disustituida con el grupo RO-CH₂-OR' y la de los derivados [mono y tri-metoxisustituídos (-OMe) (II) y (III)], respectivamente, los cuales fueron caracterizados por (Ardila-Diaz, B.A., 2022).⁶ Para ello y usando herramientas computacionales,

se tuvieron en cuenta el volumen y el área de sus superficies de Hirshfeld y los mapas de interacción completos.

Así pues, este trabajo pretende aportar información supramolecular de los derivados benzoínicos, que servirá como base para que el perito competente continúe con la búsqueda y mejora de las aplicaciones respectivas. Esta también permite un acercamiento a la comprensión de la química estructural de los cristales orgánicos.

1. Planteamiento del problema

¿Será posible describir la estructura cristalina de la piperoína y realizar, mediante la información cristalográfica obtenida de patrones de difracción de rayos X, el estudio supramolecular para este derivado benzoínico?

2. Justificación

Con este proyecto de investigación se pretende aportar nuevos avances en el estudio de la química estructural y supramolecular, llevando a cabo el análisis cristalográfico detallado de la 2-Hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanona [piperoína], la cual hace parte de una pequeña quimioteca de alcoxiderivados sustituidos con grupos (metoxilo y metilendioxilo) que han sido explorados en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio); estos derivados se han obtenido a través de una modificación de la reacción clásica de condensación benzoínica, a partir del uso del líquido iónico [Bmim]BF₄ como catalizador y condiciones de síntesis verde planteadas en el trabajo de (Villamizar-Mogotocoro, A.F., 2019).² Estos derivados han llamado la atención debido a que son usados como intermediarios en síntesis de compuestos orgánicos de interés farmacéutico, así como en el desarrollo de nuevos materiales optoelectrónicos.² Asimismo, cada una de estas aciloínas exhibe actividad óptica porque en su estructura molecular existe un centro quiral, y por un lado, presenta interés el hecho de que en la actualidad no existen datos cristalográficos reportados sobre la descripción cristalográfica de la piperoína.

Para ello, se empleará la técnica de difracción de rayos X de polvo (PXRD) con el fin de examinar la molécula, de tal manera que se permita saber exactamente las posiciones espaciales de los átomos que la forman y su naturaleza, las distancias interatómicas, los ángulos de enlace y de torsión, así como los parámetros de la celda unidad, el panorama tridimensional completo de

Z', de su empaquetamiento cristalino (Z). También se estudiará las interacciones intermoleculares no covalentes responsables del estado sólido, las cuales son susceptibles de ser visualizadas en las (superficies de Hirshfeld). Igualmente, se desea analizar la posible influencia del grupo funcional metilendioxi, como grupo aceptor, en el empaquetamiento de los fragmentos moleculares dentro de la celda. También es necesario distinguir a través de los mapas de interacción completos (FIMs) las zonas de los grupos donadores y aceptores plasmados como producto de la interacción de los grupos funcionales de Z' con las moléculas vecinas.

Por añadidura y con la ayuda de los programas computacionales, en términos de las herramientas moleculares señaladas arriba, se llevará a cabo la comparación supramolecular entre los derivados ya estudiados, que permitirá conocer la naturaleza sólida de estos cristales moleculares de cara a sus aplicaciones.

3. Hipótesis

Debido a que la simetría molecular ocasiona que estos sólidos orgánicos cristalicen en grupos espaciales de baja simetría; ¿será posible confirmar que su estructura cristalina determinada a través de la técnica de difracción de rayos X de polvo, corresponde a estructuras simétricas del tipo $P2_1/n$ organizadas como pares de enantiómeros?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar la estructura cristalina del compuesto 2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanona (**I**) mediante difracción de rayos X de polvo.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar el compuesto 2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanona (**I**) mediante espectroscopía ATR-IR y análisis térmico TGA-DSC.
- Determinar el calor de fusión (ΔH_f) mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- Determinar la estructura del compuesto utilizando los datos de difracción de rayos X de polvo.
- Realizar el estudio y comparación supramolecular del compuesto (**I**) con sus análogos mono y tri-metoxi sustituidos.

5. Marco teórico

5.1 Algunos aspectos de la benzoína y su derivado metilendioxi

La 1,2-difenil-2-hidroxietanona, también llamada benzoína, es una α -hidroxicetona aromática representada bajo la fórmula general PhCHOHCOPh.⁷ Este compuesto orgánico es un importante precursor para la síntesis de una gran variedad de compuestos con propiedades ópticas y actividades biológicas significativas.² La estructura cristalina ($Z'=1$) de la benzoína fue reportada en 1980 por H. Masao y colaboradores; ésta se conforma de un $Z=4$ que cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/a$, con los parámetros de celda $a=18,76(2)$; $b=5,765(5)$ $c=10,44(2)$; $\beta=107,1(2)^\circ$ y $V_{\text{cell}}=1129,10(11) \text{ \AA}^3$. Los aspectos de la conformación molecular de la benzoína son interesantes porque gracias a ello, este compuesto tiene la habilidad de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares en solución (Joris y Schleyer, 1968). Sobresale también que en los ensayos de cristalización realizados por Masao, los cristales obtenidos a partir de una solución de etanol presentaban una morfología tipo prisma elongada a lo largo del eje b y delimitada por las caras $\{100\}$, $\{001\}$ y $\{201\}$. A demás de ello, reportaron⁸ que funde entre $135,85\text{-}136,85^\circ\text{C}$.

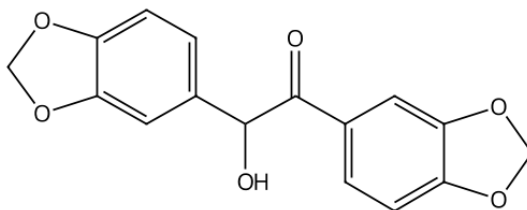
Esto sirve para estudiar las relaciones estructura propiedad y hacer las comparaciones entre los derivados, de ellos, sobresale el compuesto que presenta el grupo funcional sustituyente metilendioxi en los dos anillos aromáticos, la 2-Hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxiifenil)etanona, conocida como piperona o piperoniloína (ver **Figura 1**).

El estudio de los derivados benzoínicos se remonta a más de un siglo. En este sentido, Torrey y Sumner en 1910 compararon el comportamiento de la piperona y la benzoína en condiciones de reacción similares, donde la primera resultó ser mucho menos reactiva cuando

entraba en contacto con agentes reductores; de hecho, la urea y el tiocianato de amonio fueron las únicas sustancias con las que reaccionó fácilmente.⁹ Por otro lado, en 1997 Yonekura y colaboradores desarrollaron una técnica de derivatización basada en la reacción quimioluminogénica con la benzoína, la piperoina y otros análogos, para la determinación de arginina y péptidos de ésta. En ese estudio se encontró que la piperoina mostró intensidades de quimioluminiscencia relativamente considerables para la arginina.¹⁰

Figura 1

2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxiifenil)etanona, ejemplo representativo de un derivado benzoínico.



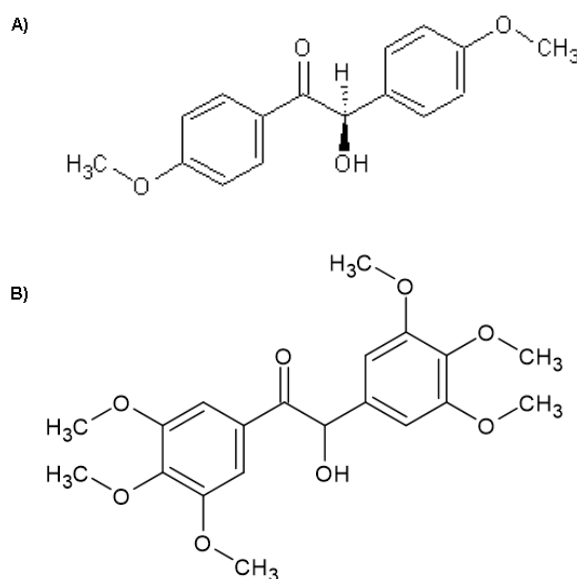
Nota. La figura representa la estructura molecular de la molécula de la piperoina.

A pesar del tiempo transcurrido, muchos de sus derivados continúan siendo estudiados en la actualidad. Para la preparación de la benzoína y sus alcoxiderivados, generalmente se lleva a cabo la reacción de condensación benzoínica. En ella, dos moléculas de un aldehído aromático eran condensadas inicialmente en presencia del ion cianuro.⁷ No obstante, al conocer con detalle la reacción se han empleado otros catalizadores para el mismo propósito, eliminando el uso del peligroso ion cianuro. Así, el LQOBio ha implementado una metodología menos rigurosa y ambientalmente amigable, donde usa el líquido iónico [Bmim]BF₄ como catalizador alternativo

en la síntesis de este tipo de derivados, permitiendo de esta manera su disponibilidad para sus respectivos y posteriores estudios.²

Figura 2.

Estructuras moleculares de los derivados metoxibenzoínicos [caracterizados estructuralmente en el trabajo de (Ardila-Diaz, B.A., 2022)]. (A) (R)-2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona. (B) (R, S)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona.



Nota. La figura muestra las estructuras moleculares de los derivados metoxilados.

5.2 Cristalografía de rayos X

En el año 1909 se reunieron Wilhem Conrad Röntgen (descubridor de los rayos X), el físico Arnold Johannes Wilhem Sommerfeld y Max von Laue (discípulo de Max Planck), conformando el grupo de investigación sobre rayos X, cuyo objetivo principal consistía en comprobar su carácter ondulatorio mediante la determinación de su longitud de onda. Para alcanzarlo, se requería de una rejilla de tamaño semejante al de la longitud de onda que, al atravesar la radiación, se pudiera observar la difracción, pero tales dimensiones no se podían fabricar. Laue postuló la solución en

1912 cuando formuló la pregunta de ¿qué pasaría si se usara un cristal como rejilla para difractar los rayos X? Y así fue, la validación del fenómeno de la difracción se hizo a partir de un experimento desarrollado por Walter Friedrich y colaboradores.¹¹ Los resultados demostraron el carácter ondulatorio de los rayos X y el orden periódico y ordenado de los átomos constituyentes en un cristal de sulfato de cobre.

Aunque para esa fecha el descubrimiento de la difracción de los rayos X fue significativo, todavía no era posible la determinación de las posiciones de los átomos en el cristal debido a limitaciones instrumentales, pues no existían lentes para esos rayos. En ese mismo año, los Bragg (William Henry y su hijo William Lawrence) fueron los primeros en presentar un modelo de estructura cristalina según los patrones de difracción experimentales, en donde a través de la ecuación que lleva su nombre y el análisis de los ángulos e intensidades de los rayos difractados por el cristal, se podía obtener las posiciones atómicas. Este último aporte condujo al desarrollo de la cristalografía de rayos X.¹¹

Los aportes de Linus Pauling sobre los principios químicos en la construcción de estructuras cristalinas y el mejoramiento de la técnica de difracción de rayos X junto con su arreglo experimental, condujeron a la elucidación estructural tridimensional de más de un millón de compuestos químicos,¹¹ así como de macromoléculas de importancia biológica como la penicilina, la insulina, la vitamina B12 y el ácido desoxiribunucleico (ADN). Toda esta información estructural se encuentra disponible, principalmente, en las bases de datos de la Cambridge Structural Database (CSD), y explica la organización de buena parte de la materia que forma nuestro mundo. Entonces, a partir de la difracción de rayos X, de la que se obtiene la información estructural, se puede explicar gran parte de las propiedades químicas, mecánicas, térmicas, ópticas,

electrónicas y magnéticas de las sustancias, que son útiles en la construcción de nuevos materiales con determinadas características.¹¹

Para comprender la cristalografía de rayos X se debe entender el hecho de que los materiales dispersan esta radiación por efecto de la densidad electrónica (ρ), y la amplitud de la dispersión es la sumatoria de las ondas dispersadas por cada electrón. La intensidad (I) de la dispersión es proporcional al cuadrado de la amplitud.¹²

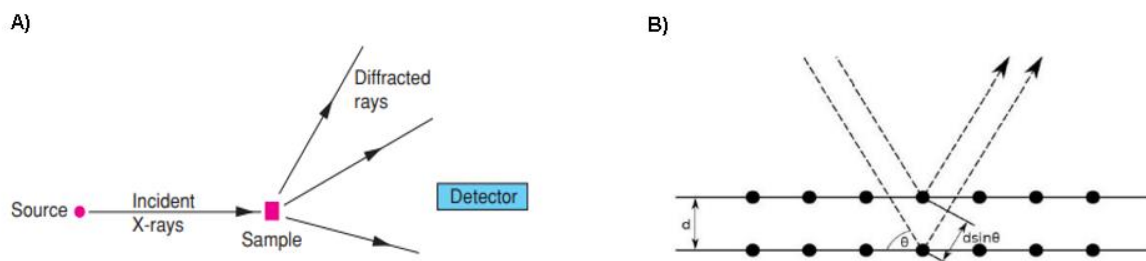
5.3 Difracción de rayos X

En la interacción de los rayos X con los átomos del compuesto cristalino, el campo eléctrico de esta radiación hace que los electrones oscilen alrededor de sus núcleos a la misma frecuencia que la de los rayos incidentes, donde estos electrones se transforman en fuentes secundarias de nuevos frentes de onda de la radiación. Los electrones separan los rayos X de forma coherente, en otras palabras, en la misma longitud de onda y frecuencia de los rayos incidentes, y en todas las direcciones.¹³ Cuando un cristal difracta rayos X, las ondas separadas interactúan entre sí de forma constructiva (máximos de intensidad) en algunas direcciones a un ángulo θ determinado; dichas direcciones vienen modeladas por la ley de Bragg ($n\lambda=2d\text{sen } \theta$), en donde los rayos X dispersados por los puntos de la red cristalina en un plano (hkl) deben estar en fase para que se cumpla la condición de Laue, y la dispersión por los planos contiguos debe estar en interferencia constructiva. Así, para visualizar el haz difractado, la diferencia de camino óptico entre dichos planos debe ser un número entero de la λ del rayo X.¹⁴

A continuación, se muestran los elementos implicados en este fenómeno.

Figura 3.

(A) Experimento de la técnica PXR. (B) Difracción de Rayos X incidentes en cada plano (hkl).



Nota. En (A) la figura muestra los elementos principales en la difracción, y en (B) los haces difractados en condición de Bragg. Tomada de *Solid State Chemistry* (p.239-240), por A. West, 2014, Wiley.

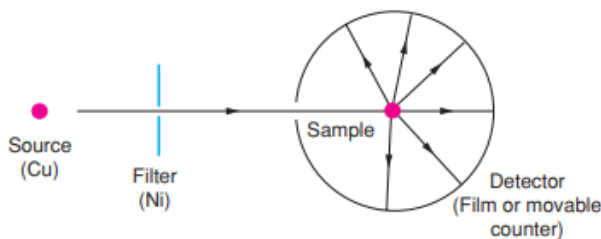
En la **Figura 3(B)**, se muestra el proceso de difracción del haz incidente a causa de los planos contiguos (hkl) a una distancia interplanar d , donde la condición máxima de difracción se fundamenta en la Ley de Bragg, y las trayectorias de los haces difractados en los cristales sólo son posibles cuando se cumple dicha ley.¹⁴

En un experimento típico de difracción de rayos X, como el mostrado en la **Figura 3 (A)**, se necesita una fuente de radiación, la sustancia problema y un detector para recoger los rayos X difractados. En este sentido, existen 3 variables que rigen esta técnica: la radiación, el tipo de muestra y el detector, donde, por lo general, se usa un haz monocromático y se considera si la muestra es monocristalina o policristalina.¹⁵ A continuación, se mencionarán los principales aspectos de la técnica en polvo.

5.3.1 Difracción de rayos X de polvo: Cuando el cristal molecular es una muestra policristalina (que no forma monocristales de tamaño requerido para una difracción detectable), se emplea la técnica de difracción de rayos X en polvo, porque este tipo de materiales están constituidos por pequeños cristales del orden de las micras y en una orientación totalmente impredecible. En la incidencia de la fuente monocromática de rayos X, el haz de la radiación se chocará con todos los posibles planos cristalográficos de la sustancia sólida en condición de Bragg; igualmente, en cualquier grupo de planos con una distancia d_{hkl} , existen muchos cristales ordenados con el plano hkl formando el ángulo θ con el rayo incidente.¹³ Los fundamentos del método se muestran en la **Figura 4**.

Figura 4.

Método de la difracción de rayos X de polvo.



Nota. La figura muestra el esquema experimental típico de la difracción de los rayos X en muestras policristalinas. Tomada de *Solid State Chemistry* (p.241), por A. West, 2014, Wiley.

En esta técnica, los rayos difractados pueden revelarse cuando se rodea a la sustancia cristalina con una tira de película fotográfica o mediante un detector móvil, como un contador Geiger, un contador de centelleo o un plano de imagen, conectado a un ordenador (difractómetro). Su uso más importante radica en la identificación cualitativa de las fases cristalinas o compuestos

presentes en la muestra problema, pues cada fase tiene un patrón de polvo característico, el cual se toma como huella digital para su descripción, basándose en la posición de los picos (el espaciado d_{hkl}) y la intensidad, que pueden medirse con bastante precisión. Es muy raro que existan fases cristalinas que tengan un espaciado común o hasta un patrón DRX de polvo similar, pero los avances actuales las han diferenciado plenamente al considerar rigurosamente estas dos variables.¹⁵

Cuando se requiere resolver la estructura a partir del patrón de difracción de rayos de polvo (considerando la naturaleza química del cristal), se debe tener en cuenta el espacio de trabajo, es decir, si se plantean los métodos del espacio directo o los del recíproco. En este aspecto, los métodos del espacio directo fueron tomados en cuenta, ya que son acordes con los materiales policristalinos. La complejidad de la difracción de rayos X de polvo respecto al análisis por monocristal radica en que, en la obtención del patrón de polvo, las tres dimensiones de la información cristalográfica son colapsadas en una única dimensión del patrón de difracción de polvo.¹⁶

En este sentido y según Tamayo, A. P., 2018 la solución estructural se puede resumir en los siguientes trayectos:

1. Cálculo de los parámetros de la celda unidad.
2. Designación del grupo espacial a través de ausencias sistemáticas.
3. Descomposición del patrón de polvo completo (WPPD) por intensidades integradas.
4. Resolución estructural (solución al problema de la fase).
5. Refinamiento estructural cristalino mediante el método de Rietveld.
6. Confirmación de la fase cristalina.

5.4 Estado cristalino de compuestos orgánicos

5.4.1 Cristal molecular: Un cuerpo rígido es el resultado de la agrupación de moléculas, las cuales pueden adoptar una disposición al azar, pero es más probable que muestren un patrón ordenado, ya que de esta forma obtienen un estado de menor energía; y a este arreglo ordenado se le conoce como estado cristalino.⁵ En este sentido, un cristal orgánico es el autoensamblaje periódico casi perfecto de millones de moléculas unidas a través de interacciones no covalentes de largo y medio alcance, que en conjunto producen el respectivo material macroscópico. El alto grado de orden cristalino depende de las disposiciones complementarias naturales entre los diversos grupos funcionales presentes en la molécula con sus vecinas más cercanas.¹⁷

5.4.2 Celda unidad: Los cristales como el anteriormente descrito, se forman por el arreglo regular de sus átomos en el espacio; este arreglo viene representado por una unidad o subunidad estructural denominada celda unitaria. Esta es la unidad repetitiva más pequeña en forma de paralelepípedo que describe la simetría completa de toda la estructura cristalina.¹⁵ Las estructuras cristalinas tridimensionales se representan bajo los parámetros de forma (los 7 sistemas cristalinos) y por la presencia o ausencia de simetría en cada una de éstos (West, A. R., 2014). En la Tabla 1 se muestran estas características.

Tabla 1.

Los siete sistemas cristalinos al que puede pertenecer un material en estado cristalino.

Sistema cristalino	Forma de la celda ^b	Simetría esencial	Redes permitidas
Cúbico	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Cuatro ejes triples	P, F, I
Tetragonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Un eje cuádruple	P, I
Ortorrómico	$a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Tres ejes dobles o planos especulares	P, F, I, A (B o C)
Hexagonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	Un eje sextuple	P
Trigonal (a)	$a = b \neq c, \alpha = \beta = \gamma \neq 120^\circ$	Un eje triple	P
Trigonal (b)	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	Un eje triple	R
Monoclínico ^a	$a \neq b \neq c, \alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ$	Un eje doble	P, C
Triclínico	$a \neq b \neq c, \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	Ninguno	P

^aSegún la literatura, es común que se usen dos configuraciones para la celda monoclínica, por un lado, está la empleada en la tabla; gobernada por el eje b. Por otro lado, la definida por el eje c como único eje: $a \neq b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma \neq 90^\circ$.

^bEl símbolo \neq equivale a "no necesariamente igual a". Sucede que, a veces, los cristales poseen pseudo-simetría. Un ejemplo de ello, una celda unitaria puede ser geoméricamente cúbica, pero carecer de los elementos de simetría acordes a la simetría cúbica; su verdadera simetría es, entonces menor, posiblemente tetragonal.

Nota. La tabla muestra las características principales de cada uno de los sistemas cristalinos.

Tomada de *Solid State Chemistry* (p.3), por A. West, 2014, Wiley.

Para representar la manera de repetir el conjunto de átomos, iones o moléculas formadoras del cristal, se hace uso de una matriz de puntos, conocida como red de puntos, donde cada punto de red tiene el mismo entorno y está en la misma orientación. Cuando se combinan el sistema cristalino y el tipo de red (oblicua, rectangular primitiva, rectangular centrada, cuadrada y hexagonal) se originan las catorce redes permitidas o redes de Bravais¹⁵ mostradas en la columna 4 de la Tabla 1. Allí, las letras mayúsculas P, F, I y R, significan que las redes son primitiva, centrada en las caras, centrada en el cuerpo y red romboédrica, respectivamente. Por otro lado, las redes A y C son redes centradas bien diferenciadas, mientras que la red B es una red primitiva con puntos de red en las esquinas de la celda unitaria (West, A. R., 2014).¹⁵

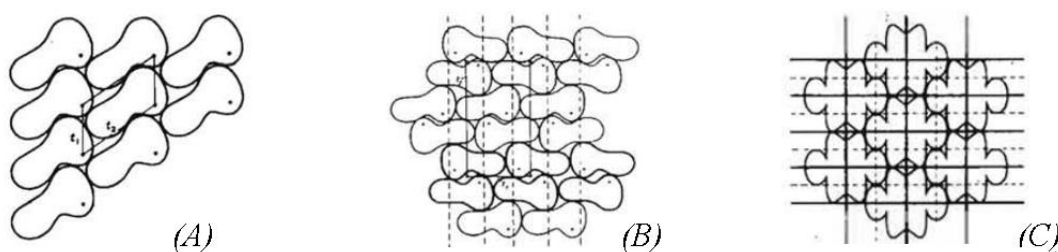
En la descripción topológica de una molécula, se acepta el hecho de que los átomos y las moléculas que componen los sólidos se juntan lo más estrechamente posible para crear un material

con la máxima densidad, es decir, que los sólidos generalmente carecen de agujeros. En este sentido, se puede considerar de forma arbitraria a una molécula tridimensional y cuestionarse sobre el empaquetamiento de muchas de éstas en la formación de un determinado cristal.¹⁸

Esto se puede ver en dos dimensiones (**Figura 5**), en donde se considera una figura de simetría 1 y se apilan por traslación las moléculas de forma que las protuberancias encajen en los huecos. Ahora, si se toman estas columnas lineales formadas y se unen tan cerca como sea posible, sucede que cada molécula se encuentra rodeada por otras seis y en contacto con ellas (caso A). También se forma una red con forma de paralelogramo, en donde existe una molécula por cada red. Obviamente que si se cambia la forma de la figura y se repite el proceso, la forma de la red será otra, según la existencia o ausencia de ciertos elementos de simetría de la propia molécula (caso B y C).¹⁸

Figura 5.

Empaquetamiento cristalino de moléculas orgánicas según los criterios de simetría.



Nota. La figura ejemplifica algunas de las formas de empaquetamiento de moléculas orgánicas, según los criterios de simetría impuestos por sus grupos espaciales. Tomada de *The Packing of Molecules in Crystals* (p.171-172) por Laing. Michael, 1975, South African Journal of Science.

5.4.3 Grupos espaciales: Los diecisiete grupos de planos, procedentes de la mezcla de traslaciones propias de los cinco tipos de redes planas con los elementos de simetría presentes en los diez grupos de planos de puntos, acoplando el operador de deslizamiento, conforman todos los posibles planos repetitivos. De igual forma, cuando se combinan las traslaciones propias de las redes permitidas con los elementos de simetría presentes en los treinta y dos grupos de puntos cristalográficos, considerando al eje de tornillo, se originan patrones cristalográficos tridimensionales repetitivos, conocidos como grupos espaciales cristalográficos.¹⁹ Cada grupo espacial tiene un símbolo característico, que trata de dos componentes: (i) una letra mayúscula, que señala el tipo de red estructural, y (ii) una mezcla de caracteres que indican los elementos de simetría propios del grupo espacial.¹⁹

Entonces, un cristal se forma cuando se apilan capas moleculares estrechamente empaquetadas en una disposición de empaquetamiento compacto. De esta forma, se puede ver que, en el espacio, una molécula tiene generalmente 12 vecinas más cercanas en contacto y, en casos de moléculas de alta simetría, pueden haber 14 (por ejemplo, la hexametilentetramina) o solamente 10 (como en el caso de la urea). Bajo estos principios, los compuestos moleculares cristalizan en un pequeño número de grupos espaciales. Por ejemplo, las moléculas centro-simétricas o los compuestos racémicos suelen hacerlo en: $P\bar{1}$, $P2_1/c$, $C2/c$ y $Pbca$; para las moléculas no centrosimétricas y ópticamente activas, se favorecen los grupos espaciales: $P1$, $P2_1$, $C2$ y $P2_12_12_1$. Y para moléculas con empaquetamiento ligeramente menos denso y con simetría de espejo, se favorecen los grupos: $P2_1/m$, $P2_12_12$, $Pnma$ y $Pbcn$.¹⁸

5.5 Química supramolecular

La química supramolecular, según Jean Marie Lehn, es la “química más allá de la molécula”, con la cual se estudian los agregados moleculares ensamblados mediante interacciones no covalentes.²⁰ Está basada fundamentalmente en el principio de reconocimiento mutuo, donde las moléculas se reconocen entre sí a través de una compleja mezcla de factores geométricos, químicos y a la relación complementaria entre las mismas. Actualmente, se divide en dos ramas bien diferenciadas: el estudio de supermoléculas en solución (reconocimiento molecular) y estudio de estructuras cristalinas a través de la ingeniería de cristales (Nangia, A., 2010).

Este último ha sido trabajado por los químicos estructurales y cristalográficos en la comprensión de las interacciones no covalentes presentes en el desarrollo de nuevos materiales característicos.¹⁷ Sucede que a nivel supramolecular el reconocimiento molecular está sujeto a la complementariedad. Por ejemplo, aunque se trate de moléculas similares, son las porciones disímiles de los grupos funcionales las que entran en contacto entre sí o cuando un donante de enlace de hidrógeno se aproxima a un aceptor electronegativo. En estos casos, las protuberancias se complementan con los huecos, así como se complementa una cerradura con su respectiva llave.²¹

5.5.1 Interacciones intermoleculares en cristales moleculares: Como se ha mencionado, la naturaleza sólida del cristal en cuestión proviene del dominio de las fuerzas atractivas y repulsivas en el auto-ensamble cristalino y en su estabilización molecular termodinámica. En los cristales aromáticos predominan las fuerzas de tipo dipolo-dipolo, siendo características los enlaces de hidrógeno y las interacciones de tipo π --- π y C-H--- π , donde se evidencia la influencia que presentan las nubes electrónicas π de los grupos aromáticos.²¹

5.5.2 Enlace de hidrógeno: Jeffrey G. A. define el enlace de hidrógeno como un modelo propio de una interacción dipolo-dipolo, en el cual un átomo de hidrógeno unido a un átomo electronegativo (o a un grupo atractor de electrones) es captado por un dipolo cercano en una molécula o grupo funcional adyacente. Los enlaces de hidrógeno convencionales se describen normalmente como D-H---A, donde los átomos D y A (donador y aceptor) son en general fuertemente electronegativos como O, N y F, y el aceptor normalmente cuenta con un par solitario de electrones capaz de aceptar el protón.²²

También se han estudiado interacciones significativas en las que el átomo de hidrógeno está unido al átomo de carbono formando la interacción (C-H---A), conocida como enlace de hidrógeno no convencional, la cual tiende a ser más débil que la convencional debido a la menor capacidad de donar protones por parte del carbono, en comparación con el átomo de oxígeno.²³

Históricamente, el carbono no se ha considerado un donante de enlace de hidrógeno convencional a causa de su baja electronegatividad, en comparación con la del oxígeno y la del nitrógeno. No obstante, una diversidad de estudios ha mostrado que inclusive los carbonos alifáticos son aptos para establecer enlaces de hidrógeno débiles, denominados como CH---O (Steiner T, 2002). Por el contrario, con el aumento de la polarización a causa de los átomos adyacentes, los átomos de carbono pueden en teoría formar enlaces de hidrógeno tan fuertes como los convencionales (Scheiner S., 2011).²⁴

Se han realizado estudios que confirman la presencia de esta interacción inusual en diversos compuestos, un ejemplo de ello es el trabajo realizado por Sutor en 1962, donde analizando las estructuras cristalinas de rayos X de diversas bases de purina y pirimidina, halló distancias de contacto cortas (más cortas que las respectivas distancias de van der Waals) entre el átomo C de la porción C-H y el átomo de O de la molécula contigua. Dicho estudio fue continuado por Taylor

y Kennard en 1982, quienes analizaron los datos de difracción de neutrones de alta resolución de 113 cristales orgánicos y descubrieron varias distancias de contacto cortas que confirman la presencia de la interacción C-H...A.²³ Según Derewenda, Z. S., 2023, el enlace de hidrógeno del tipo C-H...X fue aceptado en la nueva definición de enlace de hidrógeno introducida por la IUPAC en el 2011, allí, la “química reconoce un espectro de interacción que, en grupo puede definirse como un enlace de hidrógeno, sin importar su fuerza; afirmación respaldada en base a datos espectroscópicos y datos de difracción de rayos X.”²⁵

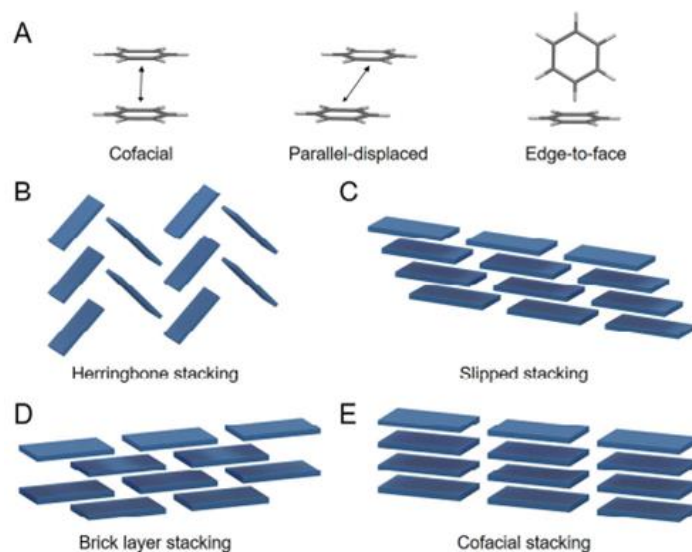
5.5.3 Interacciones π ... π : Se sabe que el empaquetamiento molecular juega un rol importante en el proceso de transporte de carga. En dicho proceso se ve implicada la interacción tipo π ... π , pero ésta puede verse alterada debido a otras interacciones como el efecto estérico de las cadenas laterales, las fuerzas de van der Waals y por las fuerzas de Coulomb. El apilamiento π ... π y la influencia tanto de fuerzas atractivas como de las repulsivas, deben ser considerados en el estudio supramolecular y en la fabricación de estos materiales para una aplicación determinada.²⁶

En el acercamiento de dos anillos aromáticos existen tres geometrías de apilamiento limitantes; por ejemplo, en el dímero de benceno se puede encontrar el apilamiento cofacial, el paralelo-desplazado y el borde a cara. De acuerdo con las diferentes formas geométricas de empaquetamiento dado entre las moléculas contiguas, los modos de apilamiento π ... π en estos tipos de cristales pueden clasificarse, a su vez, en cuatro tipos: modo de apilamiento en espina de pescado, modo de apilamiento deslizado, modo de apilamiento de capa de ladrillos y el modo de apilamiento cofacial. Los grados de desplazamiento y solapamiento π ... π de estas subunidades

repercuten en las propiedades del material en su formación macro y más aún, cuando se tiene en cuenta la participación de determinados sustituyentes en los anillos aromáticos.²⁶

Figura 6.

(A) Geometrías básicas de interacción molecular para los dímeros de benceno: cofacial, paralela-desplazada y borde a cara. (B) Apilamiento en forma de espigas. (C) Apilamiento deslizado. (D) Apilamiento en capa de ladrillo. (E) Apilamiento cofacial.



Nota. La figura muestra las geometrías de empaquetamiento y modos de empaquetamiento en los dímeros de benceno. Tomada de *Control of π - π Stacking via Crystal Engineering in Organic Conjugated Small Molecule Crystals* (p.2) por Z. Yao, (2017), *Crystal Growth and Design*.

5.5.4 Superficies de Hirshfeld: Para comprender el empaquetamiento y el diseño cristalino es imprescindible conocer completa y tridimensionalmente toda la molécula junto con el espacio ocupado por ella. La superficie de Hirshfeld es una región alrededor de la molécula, donde, la función de peso $W(r) \geq 0.5$. Esta última está relacionada con los sistemas ideales de

“promolécula” y “procrystal”, los cuales están constituidos por átomos aislados situados en las mismas posiciones que los de la molécula y/o cristal “reales”. Debido a que la densidad electrónica de un átomo aislado tiene una simetría esférica, $W(r)$ se define, a su vez, como el cociente entre la suma de las densidades electrónicas esféricas de los átomos en la “promolécula” y la suma de las densidades electrónicas esféricas de los átomos en el “procrystal”. (Eq. (2)).

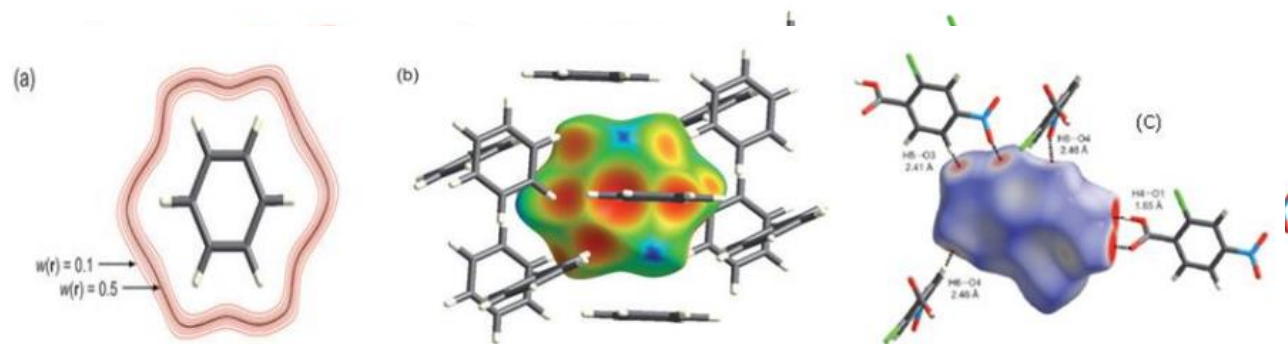
$$W(r) = \frac{\rho_{\text{promolécula}}(r)}{\rho_{\text{procrystal}}(r)} = \frac{\sum_{A \in \text{molécula}} \rho_A(r)}{\sum_{A \in \text{cristal}} \rho_A(r)} \quad (2)$$

Donde $\rho_A(r)$ es el promedio de las densidades electrónicas esféricas presentes en los núcleos A.²⁷

Con esta herramienta de visualización cristalina se puede obtener un área de un determinado sector superficial, donde se muestran las densidades electrónicas atómicas tanto fuertes como débiles, relacionadas, a su vez, con las interacciones electrostáticas con las moléculas más próximas en el espacio cristalino. Aquí, las zonas de color rojo representan sectores de alta densidad de electrones, donde hay una mayor probabilidad de que en esa parte existan interacciones fuertes, es decir, distancias cortas de enlace. Por otro lado, las determinadas zonas azules y verdes exhiben densidades electrónicas de menor ímpetu y distancias de enlace de mayor longitud (Figura 7).²⁸

Figura 7

En (a) se muestran los contornos de $W_a(r)$ que rodean una molécula de benceno en el cristal. A la izquierda se exhibe el mapa de la densidad electrónica del benceno (trazado con el mismo tamaño y orientación del contorno negro en (b)) rodeado por sus doce moléculas más próximas y, por último, en (c), la superficie de Hirshfeld del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoíco mapeada a partir de $W_a(r)$ junto con sus interacciones más representativas.



Nota. La figura representa algunas de las funciones de mapeado de las superficies de Hirshfeld e interacciones no covalentes características. Tomada de *Hirshfeld Surface Analysis* (p.21-26) por M.A. Spackman, 2009, CrystEngComm.

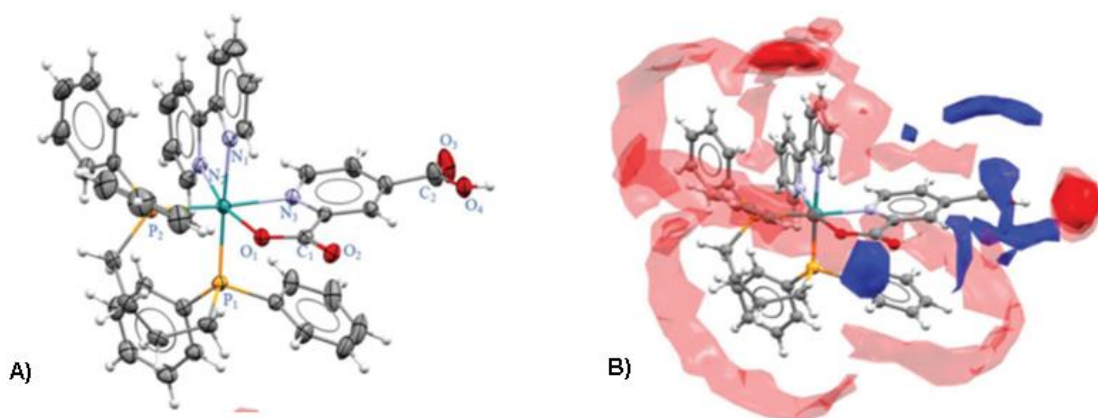
Como ejemplo, se presenta la iso-superficie (superficie de Hirshfeld) definida por la expresión $W_A(r) = 0.5$. Esta superficie de Hirshfeld envuelve la molécula, y define el volumen de espacio donde la densidad de electrones de la promolécula supera a la de todas las moléculas vecinas. Esto garantiza la máxima proximidad de los volúmenes moleculares vecinos, pero los volúmenes nunca se superponen debido a la naturaleza de la función de peso.²⁸

5.5.5 Mapas de interacción completos FIMs: Mediante el uso del programa Mercury,²⁹ se pueden examinar las interacciones intermoleculares del compuesto en el estado sólido a través de la herramienta Full Interaction Map, donde, a partir de la información cristalográfica obtenida, las manchas características vistas en 2D de la Figura 8 son un producto estadístico de la biblioteca de interacciones moleculares de grupos funcionales orgánicos, la cual, proviene de miles de estructuras cristalinas almacenadas en la base de datos estructural de Cambridge (CSD) (Van de

Streek, J.,2006). Estas manchas o mapas espaciales, generados alrededor de la superficie de la estructura cristalina, exhiben las regiones preferidas para la interacción con un grupo funcional orgánico específico, teniendo en cuenta el impedimento estérico (Wood, P., A., 2013). Por consiguiente, el software describe las zonas del compuesto capaces de realizar enlaces de hidrógeno de tipo donante o aceptor, señalando también los grupos hidrofóbicos existentes.³⁰

Figura 8

En (A) se muestra la estructura cristalina del complejo $[Ru(N-O)(bipy)(dppd)]PF_6$ mientras que en (B), se exhiben los mapas de interacción alrededor de dicha estructura.



Nota. La imagen muestra las manchas características de los mapas de interacción dentro de la estructura cristalina del complejo. Tomada de Esterification of the free carboxylic group from the lutidinic acid ligand as a tool to improve the cytotoxicity of Ru (III) complexes (p.380) por J. Honorato *et al.*, (2018), Inorganic Chemistry Frontiers.

5.6 Análisis térmico

Aunque existe una gran variedad de métodos térmicos, actualmente los que se usan con mayor frecuencia en el control de calidad y para fines de investigación en la ciencia de materiales, como la que se pretende usar en este trabajo, son el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC). Con estas dos técnicas analíticas se pueden caracterizar materiales farmacéuticos cristalinos y amorfos, estudiando el comportamiento de sus propiedades en función de la temperatura.³¹

En el primero de ellos, el espécimen se somete a un programa de temperatura y atmósfera controladas, mientras su masa es registrada continuamente en función de la temperatura o en su defecto, del tiempo en que ésta disminuya, que generalmente es de forma lineal. La gráfica de la masa o del porcentaje de masa en función del tiempo se llama termograma o curva de descomposición térmica (Earnest, 1984), y proporciona información sobre la estabilidad térmica y pureza de la sustancia bajo análisis.³²

Por otro lado, en la DSC se coloca tanto la sustancia de interés como la referencia en recipientes distinguibles en el instrumento, el cual es capaz de medir las diferencias de energía durante las transiciones de fase y/o reacciones ocurridas en el material. Allí se mide la diferencia en la tasa de flujo de calor entre el espécimen y la referencia en función de la temperatura o del tiempo.³²

A través de un calorímetro se miden las diversas transiciones térmicas ocurridas en el espécimen, cuando éste es calentado o enfriado bajo un ambiente controlado. Estas transiciones pueden ser el resultado de una transformación física o de una reacción química. Cambios físicos como la fusión, la cristalización, la conversión polimórfica y la deshidratación siempre están relacionados con un cambio en la entalpia, el cual se detecta como un evento de absorción de calor (endotérmico) o de liberación de calor (exotérmico), representados como un pico en el

termograma. Los eventos térmicos relacionados con la fusión, la deshidratación o la desolvatación se relacionan directamente con la estructura cristalina del material, proporcionando, a su vez, información estructural.³¹

El área del pico se relaciona con la entalpía de la transición mediante la expresión:

$$\Delta H = \int_{t_1}^{t_2} \frac{dQ}{dt} dt = \int_{T_1}^{T_2} \frac{\frac{dQ}{dt}}{\frac{dT}{dt}} dt = \frac{\int_{T_1}^{T_2} \frac{dQ}{dt} dt}{\text{tasa de calentamiento}}$$

$$= \frac{\text{área del pico}}{\text{tasa de calentamiento}} \quad (3)$$

Donde, ΔH es el calor de transición, dQ/dt es el flujo de calor, dT/dt es la tasa de calentamiento, t_1 es el tiempo de inicio de la transición térmica, t_2 es el tiempo en el cual la transición finaliza, T_1 es la temperatura en la que la transición inicia, y T_2 es la temperatura cuando termina.

La fusión de un sólido se trata de una transición de primer orden ocurrida a una temperatura de fusión diferente, detectada, a su vez, como un evento endotérmico en DSC. El cambio de entalpía incorporado con la fusión es definido como calor de fusión. Tanto el punto de fusión como el calor de fusión son exclusivos para una determinada forma sólida del material, por lo que, en los polimorfos, estos valores son variables.³¹

6.0 Metodología

6.1 Adquisición del material orgánico y análisis cualitativo por IR-ATR

Es necesario aclarar que en este proyecto no se desarrolló la síntesis respectiva del derivado benzoínico, puesto que ésta fue llevada a cabo exitosamente por Villamizar-Mogotocoro, adscrito al Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), quienes amablemente proporcionaron el compuesto piperoina para su respectivo análisis.² Posteriormente y para corroborar cualitativamente que la muestra proporcionada consistía de (I), se tomó su espectro IR-ATR a través de un espectrómetro estándar Alpha.

6.2 Análisis térmico

Mediante un equipo STA 449 F5 Júpiter de análisis térmico, se realizó el estudio termogravimétrico (TGA) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC) bajo la condición de una tasa de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de entre 25-500 °C. Mediante estas técnicas se pudo estimar tanto la estabilidad térmica como la pureza y el calor de fusión de la muestra.

6.3 Caracterización cristalográfica

El estudio cristalográfico del policristal se ejecutó a través del análisis de las intensidades de los rayos X de polvo difractados. En esta técnica de difracción, el material se pulverizó hasta obtener cristales de tamaño requerido; su patrón de difracción se registró en un equipo Bruker D8 Advance operado bajo una geometría Bragg-Brentano, usando una radiación monocromática de $\text{CuK}\alpha$ (1.5406 Å) a 40 kV y 40 mA, a temperatura ambiente. Luego, mediante el programa

preDICT se indexaron los picos del patrón de difracción del polvo bajo estudio, y a través del programa EXPO2014 se asignó el grupo espacial por ausencias sistemáticas.

En seguida, los datos cristalográficos y la definición de la estructura fueron estudiados con el mismo software. No sin antes, ratificar los datos del indexado mediante la descomposición del patrón de polvo completo WPPD, método usado en el programa TOPAS, ya que es necesario chequear si todos los máximos de Bragg examinados hacen parte de la celda unidad definida. Posteriormente, la solución estructural se llevó a cabo mediante los métodos del espacio directo, sirviéndonos del algoritmo de recocido simulado para extraer la estructura cristalina del compuesto (teniendo en cuenta la menor función de costo asociada).³³

Dentro del enfoque del “Simulated annealing”, la estructura cristalina del material se resolvió de una forma diferente a los métodos del espacio directo aplicados a materiales monocristalinos, que difiere en el objetivo de enfocarse principalmente en la creación de modelos estructurales químicamente plausibles, pero aleatorizados, en donde los patrones de polvo calculados son contrapuestos con los datos experimentales (obtenidos en el Laboratorio de Rayos X de Guatiguará). Dicha contraposición fue evaluada en base a los factores de discrepancia (R). Asimismo, la estructura fue refinada mediante el método Rietveld, en donde éste usa mínimos cuadrados para reducir dicha diferencia.³³

Por último, la estructura cristalina de la piperoína fue validada mediante el empleo del paquete checkCIF/PLATON, el cual es un servicio proporcionado por la web de la Unión Internacional de Cristalografía (IUCr). Allí se utilizó el archivo CIF con el propósito de corroborar su integridad, su calidad y su solidez. En dicho proceso de validación, se dice que la estructura con sentido químico es función de los niveles de importancia A, B, C y G (Spek, 2009).³³

6.4 Análisis supramolecular

Gracias al estudio anterior, al uso de los datos cristalográficos y al empleo de los programas computacionales, se analizaron las interacciones inter-intra-moleculares, se determinaron las superficies de Hirshfeld junto con las huellas dactilares 2D, las orientaciones preferenciales de los grupos aceptores y donadores dentro del empaquetamiento cristalino de la piperona. Y bajo estos mismos preceptos, se llevó a cabo la comparación supramolecular con los derivados (II) y (III).

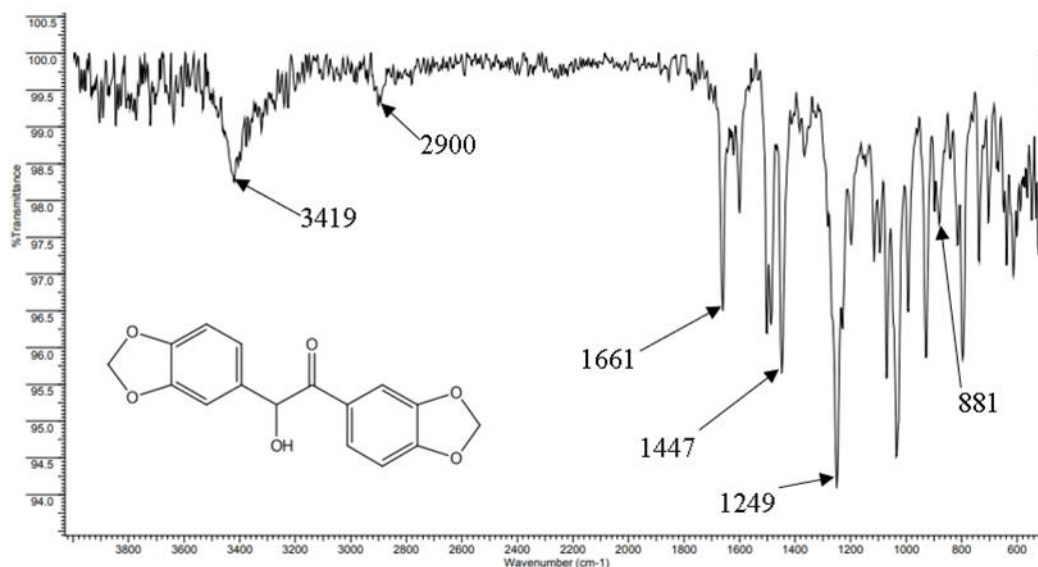
7.0 Resultados y análisis

7.1 Caracterización por espectroscopía de IR-ATR

El espectro ATR-IR de (I) mostrado en la **Figura 9**, permitió la identificación de los grupos funcionales de la estructura molecular de la piperoina. Los valores de las frecuencias de las vibraciones características y la asignación de las mismas se presentan en la **Tabla 2**.

Figura 9

Espectro de infrarrojo del cristal molecular bajo estudio (I).



Nota. La figura exhibe el espectro de IR-ATR de la piperoina y sus principales señales características.

Tabla 2.

Modos vibracionales característicos de (I).

Frecuencia (cm ⁻¹)	Intensidad	Grupo funcional
3419	(W)	v(O-H)
2900	(VW)	v ^a (C _{sp3} -H); -OCH ₂
1661	(M)	v(C _{sp2} =O)
1447	(M)	v(C _{sp3} -C)
1249	(S)	v(C _{sp3} -O)
881	(W)	Y(C _{sp2} -H _{ar})

^a: Tensión asimétrica;
v: Vibración de tensión;
VW: Intensidad muy baja;
Y: Vibración de flexión fuera del plano
W: Intensidad baja
M: Intensidad media
S: Intensidad fuerte
tst: benceno trisustituído

Nota. La tabla exhibe las principales bandas de los grupos funcionales característicos de (I)

La forma y las intensidades relativas de las frecuencias reportadas en la **Tabla 2** muestran una similitud con el espectro reportado en el trabajo de Mogotocoro, A.F, 2019. Esto comprueba que el compuesto estudiado corresponde a la piperoina.

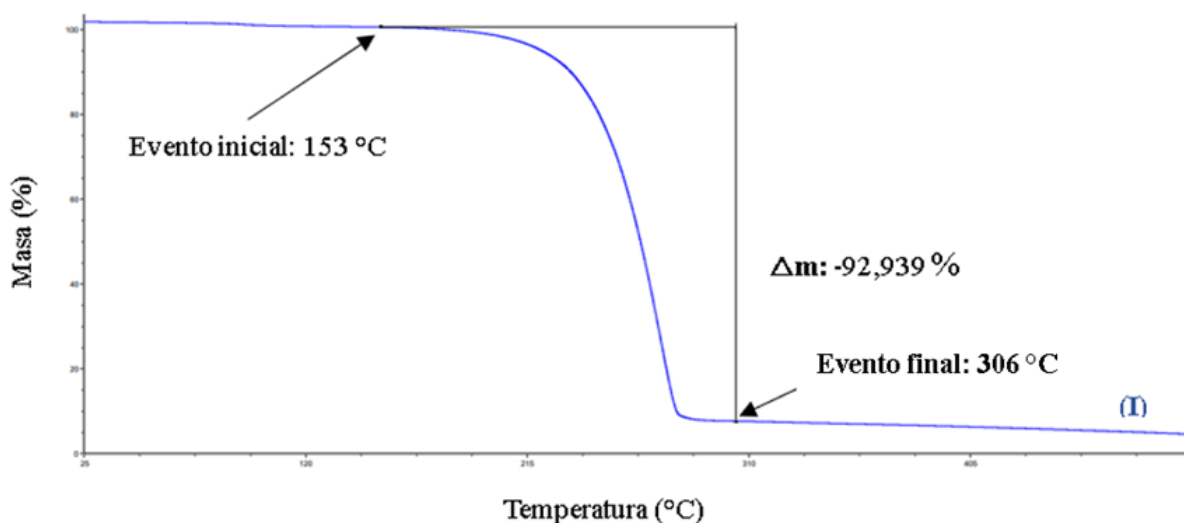
7.2 Análisis térmico por TGA-DSC

En la curva de análisis termogravimétrico (TGA) mostrado en la **Figura 10**, se puede observar una pérdida de masa de 92,939 % entre 153 °C a 306 °C atribuida a eventos de descomposición de 2,271 mg usados como espécimen, lo que refleja una alta pureza así mismo, la curva indica que el material es estable hasta aproximadamente 150 °C. Por otro lado, la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC), (**Figura 11**), muestra solamente un evento endotérmico bien definido que representa la temperatura de fusión del compuesto a 123,75 °C, el cual es un valor cercano al reportado por Mogotocoro, A.F. de 119 –120 °C, ergo, Lit.: 118-120 °C (Rozwadowska, 1985) °C.

Figura 10

Termograma de TGA para la (R, S)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4 metilendioxfenil)etanona (I).

Nota. La figura representa la descomposición del compuesto en función de la temperatura.



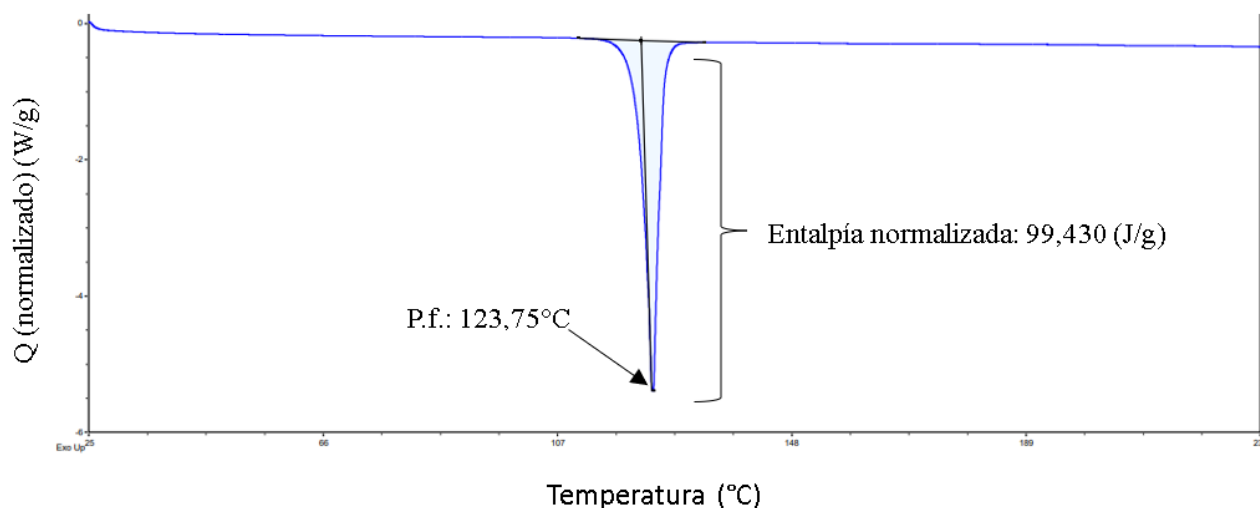
La ligera variación del valor del punto de fusión con respecto a los valores reportados por Mogotocoro (2019) y Rozwadowska (1985) se debe principalmente a que, para medir dicho cambio de estado, las fuentes de error son distintas respecto al presente trabajo, puesto que para reportar el valor aquí mencionado se usó un equipo de DSC, mientras que en los otros estudios se usó un fusiómetro, el cual tiene un margen de error considerable.

La **figura 11** aporta información fisicoquímica de gran importancia referente al cambio de estado del compuesto bajo estudio y sirve, a su vez, para una adecuada caracterización desde el punto de vista térmico. A partir de allí se pudo estimar el calor de fusión de **(I)**, ya que, cuando multiplicamos el valor de la entalpía normalizada por la expresión (300,26 g/mol), el valor estimado del **calor de fusión** para el espécimen de la piperoina es de 29,85 kJ/mol. (Para medir dicho cambio de estado se utilizó 2,2000 mg de material). Dicha entalpía de fusión es mucho menor respecto al valor de la benzoína (40,30 kJ/mol), reportado en el 2012 por Kant Shiva.³⁴ Éste

comportamiento se debe a que, en la ΔH_{fus} de la benzoína, influye en mayor medida los factores entrópicos (ΔS_{fus}), que junto a los entálpicos produce una temperatura de fusión mayor; a pesar, de que tenga una simetría menor a la simetría de la piperoina.

Figura 11

Termograma de DSC para la (R, S)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanona (**I**).



Nota. La figura representa la entalpía asociada al evento de fusión de (I).

7.3 Caracterización cristalográfica

El patrón de difracción de polvo obtenido fue indexado con el programa DICVOL14 (Louer y Boultif, 2014) incorporado en la interfaz gráfica PreDICT.³⁵ El indexado de las primeras 20 reflexiones produjo varias soluciones (ver **Tabla 3**), considerando la celda con mayores valores de figuras de mérito a la ortorrómbica con los parámetros $a=33,670(21)$ Å, $b=19,278(15)$ Å, $c=6,170(4)$ Å, $V=4005(4)$ Å³, $Z=12$ y las respectivas $M_{(43)}=15,5$ (de Wolf, 1968) y $F_{(43)}=45,4$ (Smith y Snyder, 1979). Los valores de las figuras de mérito aseguran la calidad del indexado.

Adicionalmente, mediante el análisis de las ausencias sistemáticas con el programa EXPO2014³⁶ se determinó que el grupo espacial que mejor define la simetría estructural del compuesto es $Pnn2$ (No. 34). Los datos de difracción de rayos X de polvo se muestran en la **Tabla 4**.

Tabla 3.

Parámetros de celdas plausibles tras el indexado.

Indexado (No. picos)	M(N)	F(N)	Sistema Cristalino	a (Å)	b (Å)	c (Å)	β (°)	Vol. (Å ³)
1 (43/43)	15,5	45,4	Ortorrómbico	33.670	19.278	6.170	--	4005.17
2 (40/43)	9,5	25,4	Monoclínico	33.579	6.164	19.413	90.4	4018.36
3 (41/43)	6,9	20,7	Monoclínico	34.821	19.316	6.127	104.6	3989.06
4 (39/43)	7,7	22,6	Monoclínico	33.807	19.275	6.096	95.0	3956.95

Nota. Esta tabla muestra las cuatro soluciones plausibles de la celda unidad sospechosa arrojadas por el proceso de indexado.

La celda escogida se justifica, puesto que, al comparar los valores de las figuras de mérito con las soluciones plausibles 2-4, y haciendo la comparación respectiva en términos del criterio M(N), donde, el valor para éstas es mucho menor respecto a la celda ortorrómbica (15,5) y, además, no todos sus picos de entrada fueron indexados, mientras que para la solución 1 si fue esto posible. A continuación, se muestran los datos de difracción de polvo para los 43 picos cristalográficos indexados de la solución 1 y, el aseguramiento de dicho proceso por WPPD.

7.3.1 Ajuste de los datos de difracción de polvo-descomposición del patrón experimental: Mediante el programa TOPAS³⁷ se realizó la descomposición total del patrón de polvo, (WPPD por sus siglas en inglés: Whole Powder Pattern Decomposition), mediante el

algoritmo Pawley, donde se refinaron simultáneamente los parámetros de la celda unidad, la forma y anchura de los picos, y se sustrajeron las mejores valoraciones de las intensidades máximas de Bragg dentro del difractograma completo, estos valores son muy importantes porque son tomados en cuenta en la solución estructural.

A través de este método también se pudo corroborar que la celda unidad que mejor representa la estructura de la piperoína corresponde al sistema cristalino ortorrómbico (indexado 1) y no el monoclinico (indexados 2-4). Esto se puede evidenciar en la **Figura 12**, donde, al comparar las zonas ampliadas de los difractogramas, se puede apreciar que existe un mejor “ajuste” entre los picos observados y los calculados con la celda ortorrómbica (**Figura 12a**) comparado con la celda monoclinica (**Figura 12b**), puesto que un número de picos no se superponen en el rango 2θ ($^{\circ}$) [23-27.5] para el sistema monoclinico.

Esto también se puede justificar comparando el valor de la bondad de ajuste GOF, que según Speakman S.A., 2005, un buen ajuste de los datos se logra cuando $1 \% \ll \text{GOF} < 4 \%$. El valor de GOF obtenido en el ajuste con la celda ortorrómbica fue de 3,62 %, en cambio con la celda monoclinica fue de 7,23 %.

Por lo tanto, con los datos de la celda ortorrómbica se logra un ajuste aceptable entre las intensidades observadas y las calculadas del patrón de difracción del compuesto (I). Los resultados del ajuste Pawley se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 4

Datos cristalográficos registrados tras el indexado del patrón de polvo para (I).

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	Dobs	Dcal	Dobs-Dcal	2θobs	2θcal	$\Delta 2\theta$
2	0	0	16.8282	16.8354	-0.0316	5.2471	5.2448	0.0098
2	1	0	12.6792	12.6939	-0.0147	6.9659	6.9578	0.0081
3	1	0	9.7068	9.7113	-0.0044	9.1029	9.0988	0.0041

ANÁLISIS POR DRX Y ESTUDIO SUPRAMOLECULAR DE LOS DERIVADOS
METILENDIOXI-METOXI-BENZOÍNICOS

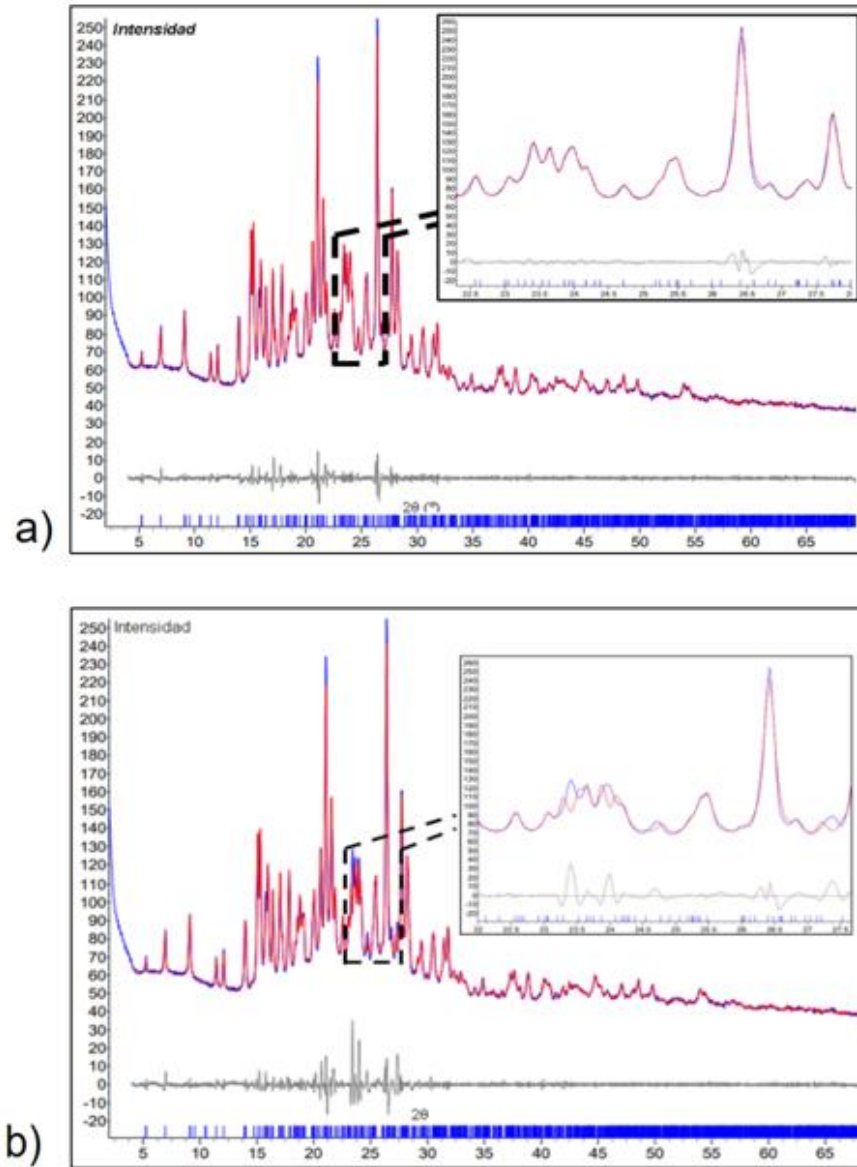
49

4	1	0	7.7258	7.7244	0.0114	11.4440	11.4462	-0.0021
3	2	0	7.3173	7.3191	-0.0017	12.0852	12.0823	0.0029
4	2	0	6.3303	6.3469	-0.0166	13.9783	13.9415	0.0368
0	1	1	5.8753	5.8807	-0.0053	15.0668	15.0530	0.0138
2	0	1	5.7928	5.7981	-0.0052	15.2827	15.2688	0.0139
6	0	0	5.6187	5.6199	-0.0012	15.7592	15.7557	0.0035
2	1	1	5.5519	5.5526	-0.0007	15.9502	15.9481	0.0021
6	1	0	5.3967	5.3956	0.0012	16.4117	16.4154	-0.0036
3	1	1	5.2024	5.2106	-0.0082	17.0294	17.0023	0.0271
1	2	1	5.1402	5.1394	0.0008	17.2370	17.2398	-0.0028
4	0	1	4.9692	4.9813	-0.0121	17.8347	17.7911	0.0436
1	4	0	4.7743	4.7734	0.0009	18.5691	18.5728	-0.0037
3	2	1	4.7183	4.7195	-0.0012	18.7915	18.7868	0.0048
7	1	0	4.6668	4.6735	-0.0067	19.0008	19.9732	-0.9724
2	4	0	4.6411	4.6361	0.0050	19.1070	19.1280	-0.0210
5	1	1	4.4285	4.4322	-0.0037	20.0334	20.0165	0.0169
7	2	0	4.3053	4.3094	-0.0041	20.6129	20.5932	0.0197
8	0	0	4.2150	4.2150	0.0000	21.0595	21.0599	-0.0004
5	2	1	4.1182	4.1181	0.0001	21.5603	21.5613	-0.0010
6	1	1	4.0654	4.0629	0.0024	21.8442	21.8573	-0.0131
4	3	1	3.9377	3.9377	0.0000	22.5617	22.5614	0.0003
8	2	0	3.8560	3.8622	-0.0062	23.0458	23.0086	0.0372
0	4	1	3.7999	3.8001	-0.0004	23.3911	23.3878	0.0033
2	5	0	3.7602	3.7604	-0.0002	23.6417	23.6403	0.0014
5	3	1	3.7126	3.7163	-0.0036	23.9489	23.9252	0.0237
9	1	0	3.6800	3.6779	0.0021	24.1647	24.1786	-0.0139
3	4	1	3.6017	3.6002	0.0015	24.6983	24.7085	-0.0102
4	5	0	3.5054	3.5077	-0.0023	25.3874	25.3704	0.0170
9	2	0	3.4933	3.4923	0.0010	25.4770	25.4842	-0.0072
10	0	0	3.3727	3.3720	0.0008	26.4040	26.4101	-0.0061
5	5	0	3.3474	3.3485	-0.0011	26.6073	26.5988	0.0085
10	1	0	3.3213	3.3216	-0.0003	26.8207	26.8181	0.0027
1	5	1	3.2567	3.2563	0.0004	27.3629	27.3661	-0.0032
0	6	0	3.2146	3.2146	0.0000	27.7281	27.7278	0.0003
9	1	1	3.1580	3.1598	-0.0018	28.2354	28.2187	0.0167
11	0	0	3.0626	3.0654	-0.0028	29.1338	29.1066	0.0272
11	1	0	3.0276	3.0274	0.0002	29.4780	29.4801	-0.0022
1	2	2	2.9270	2.9292	-0.0022	30.5158	30.4920	0.0238
3	2	2	2.8417	2.8446	-0.0029	31.4552	31.4220	0.0331
2	6	1	2.8101	2.8114	-0.0013	31.8176	31.8026	0.0150

Nota. La tabla representa las distancias interplanares y sus posiciones angulares asociadas a cada plano hkl.

Figura 12.

Comparación del perfilado por WPPD de las señales ampliadas para los difractogramas con los sistemas cristalinos "sospechosos": (a) Ortorrómbico, (b) monoclinico.



Nota. La figura muestra una forma de corroborar los datos del indexado a través de la ampliación de los difractogramas con sistemas sospechosos, donde se puede distinguir la correspondencia entre el patrón experimental y el patrón calculado.

Tabla 5

Datos cristalográficos seleccionados y parámetros de refinamiento del patrón de polvo de (I).

Detalles experimentales	
Fórmula	C ₁₆ H ₁₂ O ₆
Masa molar (g/mol)	300,26
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial (no.)	Pnn2 (34)
a, b, c (Å)	33.670, 19.278, 6.170
V (Å ³)	4005.17
Z', Z	3, 12
Tipo de radiación	Cu-K _{α1}
Longitud de onda (Å)	1.5406
Rango 2θ (°)	4-70
R _p (%)	3.02
R _{wp} (%)	4.67
R _{exp} (%)	1.29
R _{Bragg}	0.285
GOF	3.62
No. de reflexiones	1035

Nota. Esta tabla muestra datos experimentales extraídos bajo el algoritmo de Pawley.

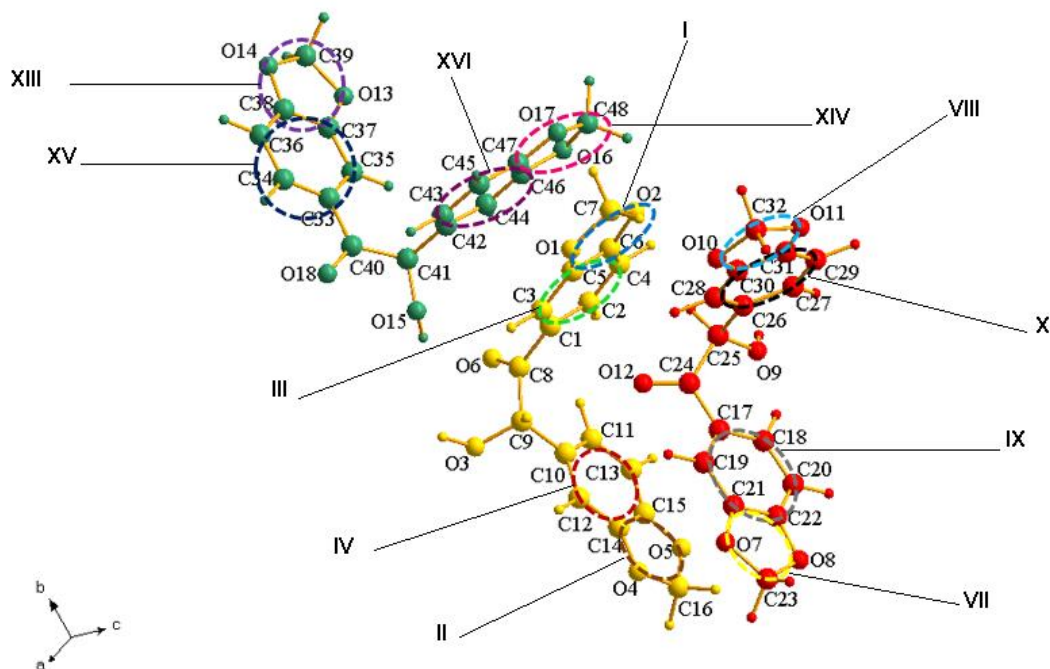
Se puede observar también que el grupo espacial obtenido no corresponde al propuesto en la hipótesis, pues se había sugerido que la estructura estaría organizada como pares de enantiómeros relacionados por la simetría del grupo espacial P2₁/n, pero los resultados obtenidos desmienten este hecho.

7.3.2 Determinación de la estructura: La resolución de la estructura de (I) se llevó a cabo con el programa EXPO2014 usando el algoritmo de “recocido simulado” (S.A). Mediante el cual se generaron modelos estructurales con información química aceptable, cuyas estructuras moleculares fueron movidas aleatoriamente por toda la celda y, dentro del mismo software, se comparó de forma simultánea los patrones de polvo calculados con el patrón de polvo experimental, de modo que el programa planteó que la estructura cristalina, cuya unidad asimétrica (ver **figura 13**) representó la solución estructural correcta del material policristalino debido a que ésta llevó asociada la menor bondad de ajuste χ^2 , y principalmente, a parte de tener sentido químico porque tiene asociada la menor función de costo (CF) respecto a las otras soluciones estructurales. El valor de la función de costo de la solución estructural fue de 20,339. Para valores de $CF > 30$ se tiene que la estructura es una mala aproximación, para $20 < CF < 30$ se considera una buena aproximación estructural y si $CF < 20$ es una excelente aproximación.

7.3.3 Empaquetamiento cristalino e interacciones electrostáticas: La unidad asimétrica del material (Figura 13) está formada por tres unidades cristalográficamente independientes denominadas como moléculas A', B' y C'. El grupo espacial indica la presencia en la estructura de dos planos tipo n, los cuales generan por simetría la presencia de las dos configuraciones del centro quiral (Figura 14b), por lo tanto, la muestra cristaliza como una mezcla racémica. Su estructura y sus subunidades estructurales fueron visualizadas mediante el programa DIAMOND.³⁸

Figura 13

Vista molecular de las tres moléculas cristalográficamente independientes que conforman la unidad asimétrica de (I).

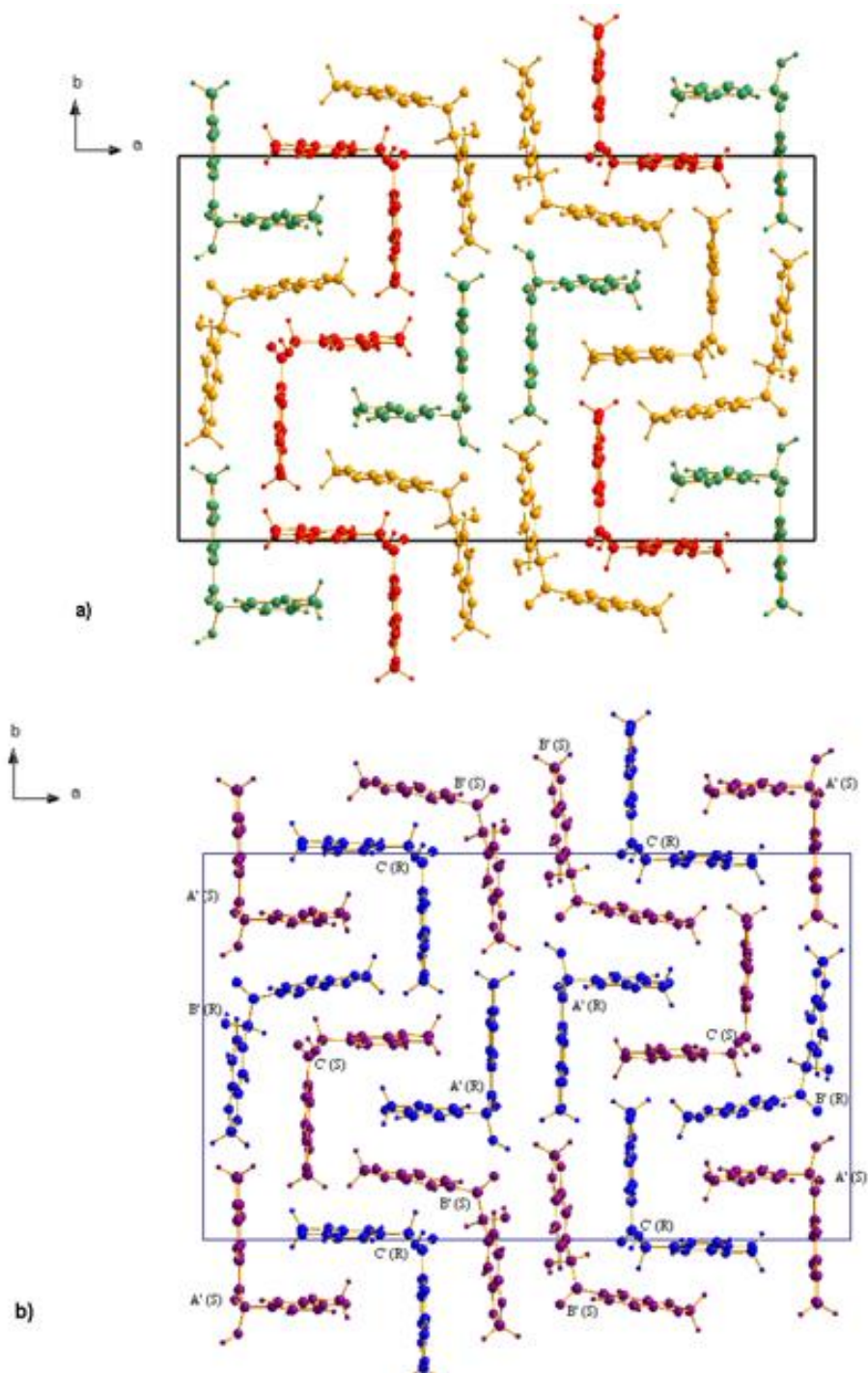


Nota. La figura muestra la unidad asimétrica (Z') de la piperoina, la cual está conformada por tres unidades cristalográficamente independientes.

Como se puede apreciar, el cristal de piperoina consta de tres moléculas cristalográficamente independientes y, el arreglo molecular de la red cristalina es función de las operaciones de simetría aplicadas a este motivo. Discutiremos el empaquetamiento de las moléculas dentro de la celda unidad en breve.

Figura 14

En (a) se muestra el empaquetamiento cristalino de (I) a través del eje c , donde se distinguen las moléculas cristalográficamente independientes A' (R) [verde], B' (S) [amarillo] y C' (R) [rojo]. En (b) se muestra dicho empaquetamiento y sus fragmentos moleculares diferenciados en azul (enantiómero R) y en morado (enantiómero S).



Nota. La figura (a) muestra el empaquetamiento cristalino de la piperoina conformado por las tres moléculas independientes. Mientras que en (b) se exhibe el empaquetamiento junto con la conformación (R, S) de sus fragmentos moleculares dentro de la celda unidad.

Teniendo esto en cuenta, se pudo conocer cómo están organizadas estas moléculas dentro de la celda unidad considerada, y se comprueba que (**I**) es un cristal racemato. Esto se observa plenamente en la **figura 14b** desde la perspectiva del eje c. De acuerdo a ésta, existen dentro de la celda 10 fragmentos en la configuración (*S*) y 8 fragmentos en la configuración (*R*), ambas configuraciones son las unidades fórmula (*Z*). Por lo tanto, el nombre sistemático del compuesto vendría siendo: (*R, S*)- 2-hidroxi-1,2-bis(3,4- metilendioxfenil)etanona.

Dentro de este empaquetamiento, la **Tabla 6** muestra los 11 enlaces de hidrógeno presentes en la estructura, de los cuales, uno de ellos corresponde a un enlace intramolecular no convencional (**C18_{C'}-H13_{C'}---O9_{C'}**) mostrado en la **Figura 19**, y 10 intermoleculares mostrados en las siguientes subunidades estructurales. Los enlaces de hidrógeno **C36_{A'}-H27_{A'}---O13_{A'}**, **C43_{A'}-H32_{A'}---O16_{A'}** y **C44_{A'}-H33_{A'}---O18_{A'}** son contactos no convencionales que conectan moléculas A' a lo largo del eje c formando cadenas lineales infinitas (**Figura 15**). De la misma manera, el enlace **C13_{B'}-H10_{B'}---O3_{B'}** une moléculas B' formando cadenas lineales paralelas al eje c (**Figura 16**). Las cadenas de moléculas A' y B' se encuentran unidas mediante el enlace de hidrógeno convencional **O15_{A'}-H31_{A'}---O6_{B'}** formando cadenas paralelas al eje c (**Figura 17**).

Tabla 6.

Enlaces de hidrógeno inter-intra-moleculares.

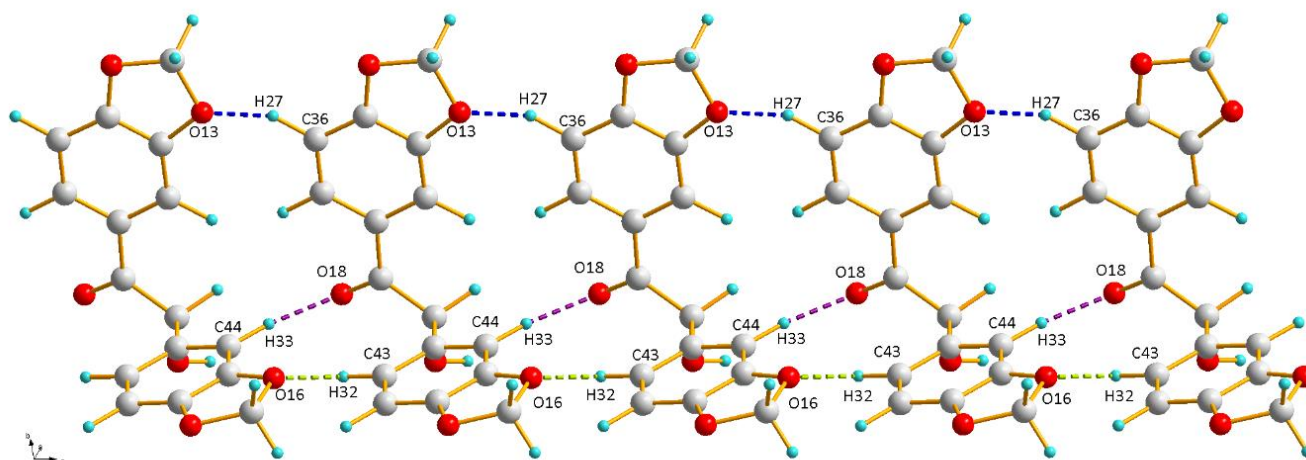
<i>Z'</i>	X-H---A	X-H (Å)	H---A (Å)	X---A (Å)	X-H---A (°)
Molécula A'	C36 _{A'} -H27 _{A'} ---O13 _{A'}	1,11	1,80	2,76	142
	C43 _{A'} -H32 _{A'} ---O16 _{A'}	1,11	1,86	2,54	115
	C44 _{A'} -H33 _{A'} ---O18 _{A'}	1,11	1,93	3,03	173
	O15 _{A'} -H31 _{A'} ---O6 _{B'}	1,01	1,88	2,37	107

Molécula B'	C13 _B -H10 _B '---O3 _B '	1,11	1,84	2,74	135
	C7 _B -H4 _B '---O10 _C '	1,11	2,45	3,49	155
	C7 _B -H4 _B '---O8 _C '	1,11	2,46	3,08	113
Molécula C'	C18 _C -H13 _C '---O9 _C ' (intra)	1,11	1,74	2,54	125
	C20 _C -H15 _C '---O7 _C '	1,11	2,01	3,11	169
	C29 _C -H22 _C '---O10 _C '	1,11	1,94	2,77	129
	O9 _C -H19 _C '---O12 _C '	1,01	2,27	3,05	133

Nota. Esta tabla muestra los enlaces de hidrógeno de tipo convencional y no convencional junto con sus aspectos longitudinales y geométricos, cuyos datos fueron extraídos de la validación de la fase cristalina.

Figura 15

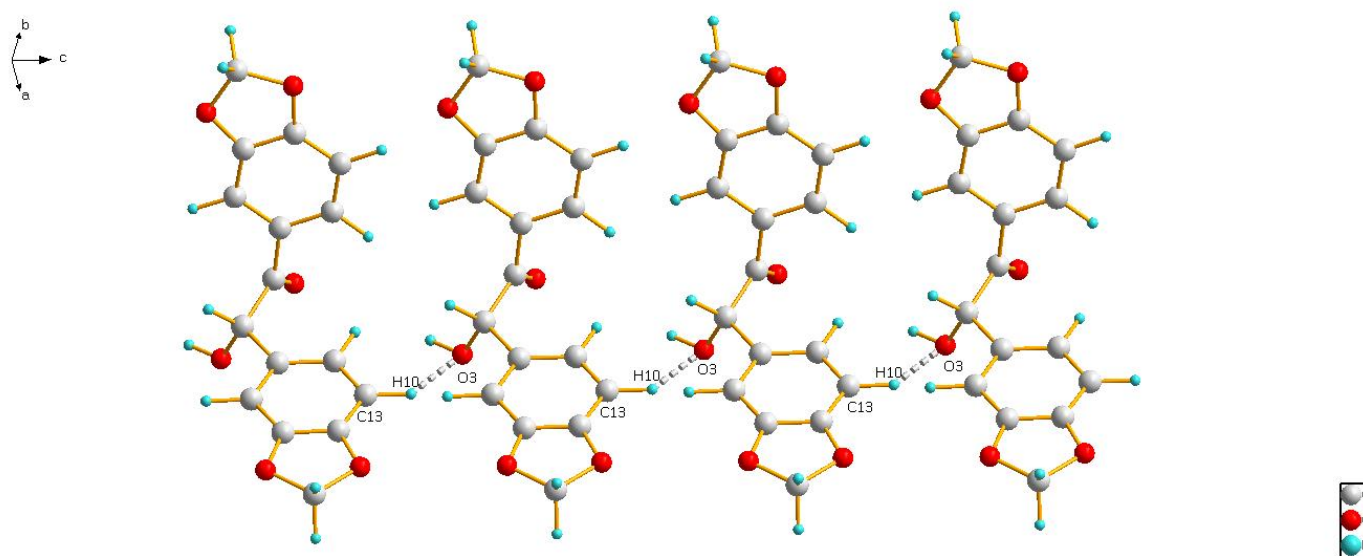
Enlaces de hidrógeno no convencional [C-H---O] entre el fragmento A' de (I) y sus vecinos a lo largo del eje c.



Nota. La imagen representa enlaces de hidrógeno no convencional que relaciona a las moléculas A' y sus vecinas a través de cadenas vistas a lo largo del eje c.

Figura 16

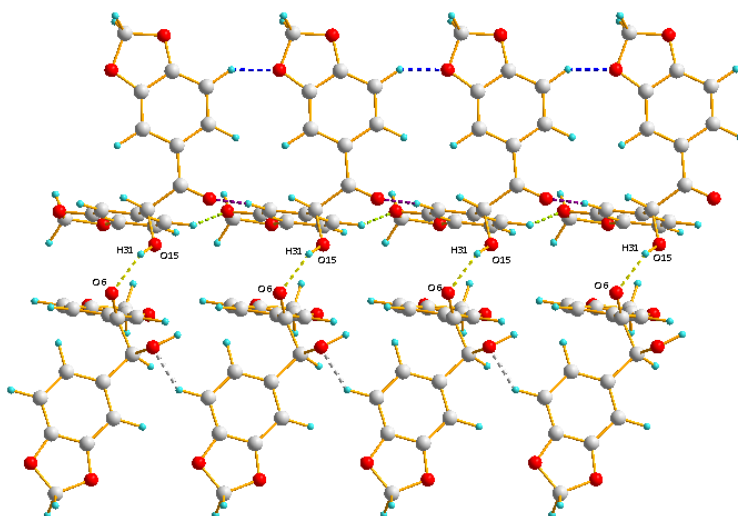
Enlace de hidrógeno no convencional [C-H...O] entre el fragmento B' de (I) a lo largo del eje c.



Nota. La imagen muestra enlaces de hidrógeno no convencional que relaciona a las moléculas B' y sus vecinas a través de cadenas vistas a lo largo del eje c.

Figura 17

Enlace de hidrógeno convencional entre los fragmentos A' y B' de (I) a lo largo del eje c.

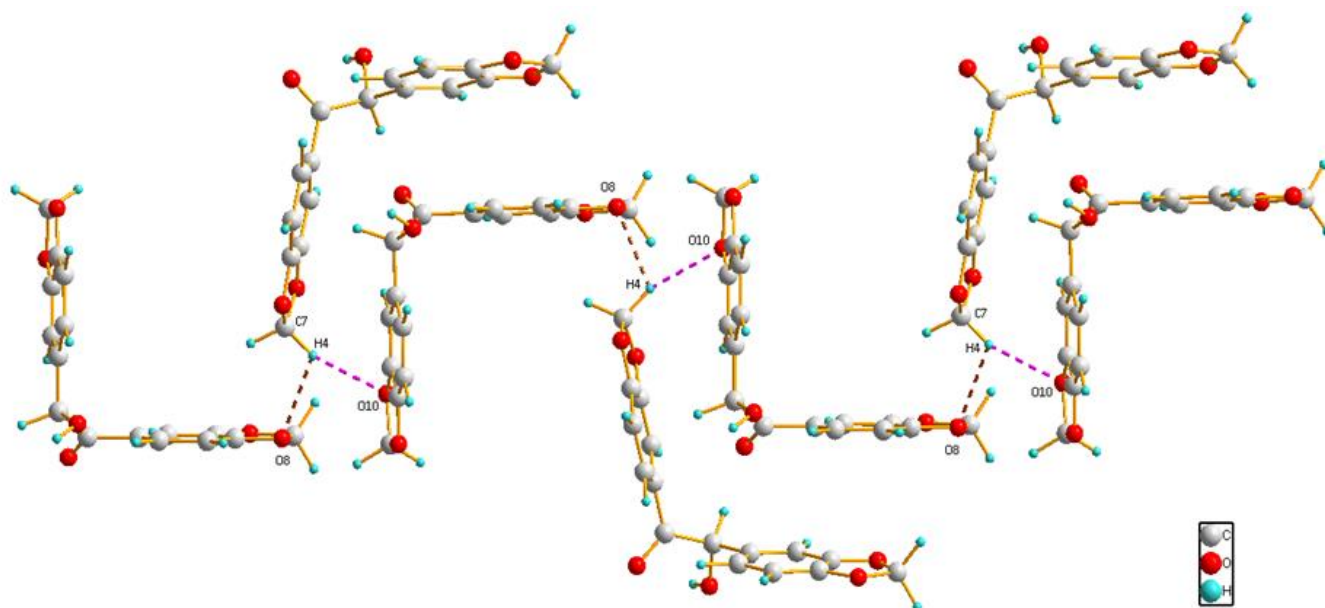


Nota. La imagen exhibe la interacción entre los componentes A' y B' mediante un enlace de hidrógeno convencional

Los enlaces de hidrógeno $C7_{B'}-H4_{B'}\cdots O8_{C'}$ y $C7_{B'}-H4_{B'}\cdots O10_{C'}$ unen moléculas B' con C' formando una cadena bidimensional en zigzag a lo largo del eje b (**Figura 18**), en el cual el átomo de hidrógeno H4 participa como un contacto bifurcado con O8 y O10 de los grupos metilendioxi de las moléculas C'.

Figura18

Interacción intermolecular entre los fragmentos B' y C' a través de los enlaces de hidrógeno $C7_{B'}-H4_{B'}\cdots O8_{C'}$ y $C7_{B'}-H4_{B'}\cdots O10_{C'}$, visto desde el eje b.

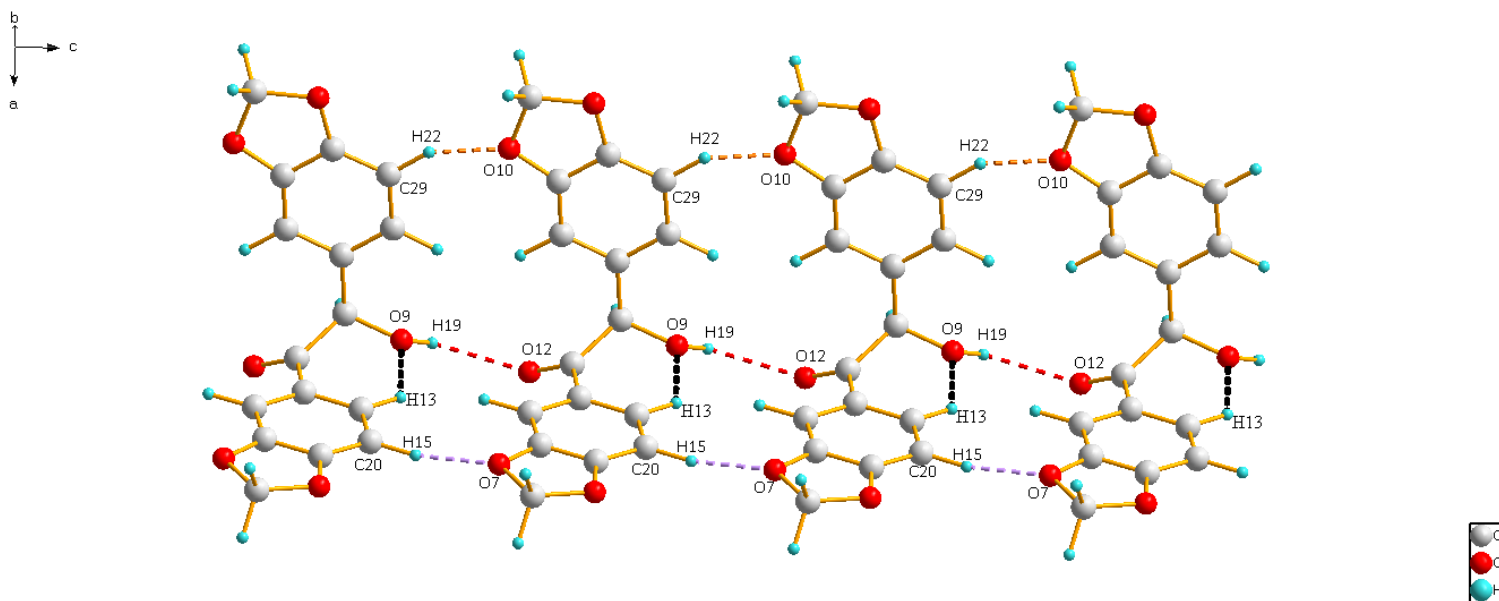


Nota. La figura es representativa de un enlace de hidrógeno con aceptor bifurcado, donde participan los oxígenos independientes O8 y O10 del fragmento C'

Las moléculas C' forman cadenas bidimensionales lineales paralelas al eje c por medio de los enlaces de hidrógeno $C20_{C'}-H15_{C'}\cdots O7_{C'}$, $C29_{C'}-H22_{C'}\cdots O10_{C'}$ y $O9_{C'}-H19_{C'}\cdots O12_{C'}$ como se muestran en la **Figura 19**.

Figura 19

Vista de los enlaces de hidrógeno convencionales y no convencionales entre los fragmentos C' a lo largo del eje c.



Nota. La última figura de las subunidades estructurales muestra que los fragmentos C' están conectados a través del eje c por medio de enlaces de hidrógeno convencionales y no convencionales.

La estructura también revela la presencia de interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ intra e intermoleculares debido a los centroides de los anillos (**Tabla 7**), los cuales son mostrados en la **Figura 20** y en la **Tabla 8**. Los contactos intermoleculares débiles de largo alcance $CgQ_i \cdots CgT_j$ también juegan un rol importante en el empaquetamiento de las moléculas del compuesto (I), participando en la unión de las cadenas descritas anteriormente. Las interacciones intramoleculares $CgQ_i \cdots CgQ_i'$ son las responsables, a su vez, de la forma en “L” que adoptan cada una de las moléculas cristalográficamente independientes de la unidad asimétrica (vistas en la **Figura 14a**).

Tabla 7 .

Centroides de los anillos de la estructura (I).

Centroides	Anillos aromáticos	Coordenadas	Etiqueta
Cg1 _{B'}	O1-C5-C6-O2-C7	0,282840; 0,171140; 0,941160	I
Cg2 _{B'}	O4-C14-C15-O5-C16	0,453740; -0,159040; 1,195660	II
Cg3 _{B'}	C1-C2-C4-C6-C5-C3	0,343267; 0,155133; 1,017717	III
Cg4 _{B'}	C10-C11-C13-C15-C14-C12	0,447783; -0,052867; 1,117567	IV
Cg7 _{C'}	O7-C21-C22-O8-C23	0,339320; -0,272780; 1,171780	VII
Cg8 _{C'}	O10-C30-C31-O11-C32	0,180760; 0,022840; 1,187220	VIII
Cg9 _{C'}	C17-C18-C20-C22-C21-C19	0,339733; -0,172167; 1,307383	IX
Cg10 _{C'}	C26-C27-C29-C31-C30-C28	0,231200; 0,015767; 1,389167	X
Cg13 _{A'}	O13-C37-C38-O14-C39	0,447500; 0,611140; 0,739900	XIII
Cg14 _{A'}	O16-C46-C47-O17-C48	0,313040; 0,340140; 1,103140	XIV
Cg15 _{A'}	C33-C34-C36-C38-C37-C35	0,445433; 0,520233; 0,549017	XV
Cg16 _{A'}	C42-C43-C45-C47-C46-C44	0,354750; 0,330600; 0,849017	XVI

Nota. Esta tabla representa a los 12 centroides (conformados por anillos no aromáticos de 5 miembros y anillos aromáticos de 6 miembros), que hacen parte de las estructuras moleculares de los respectivos componentes.

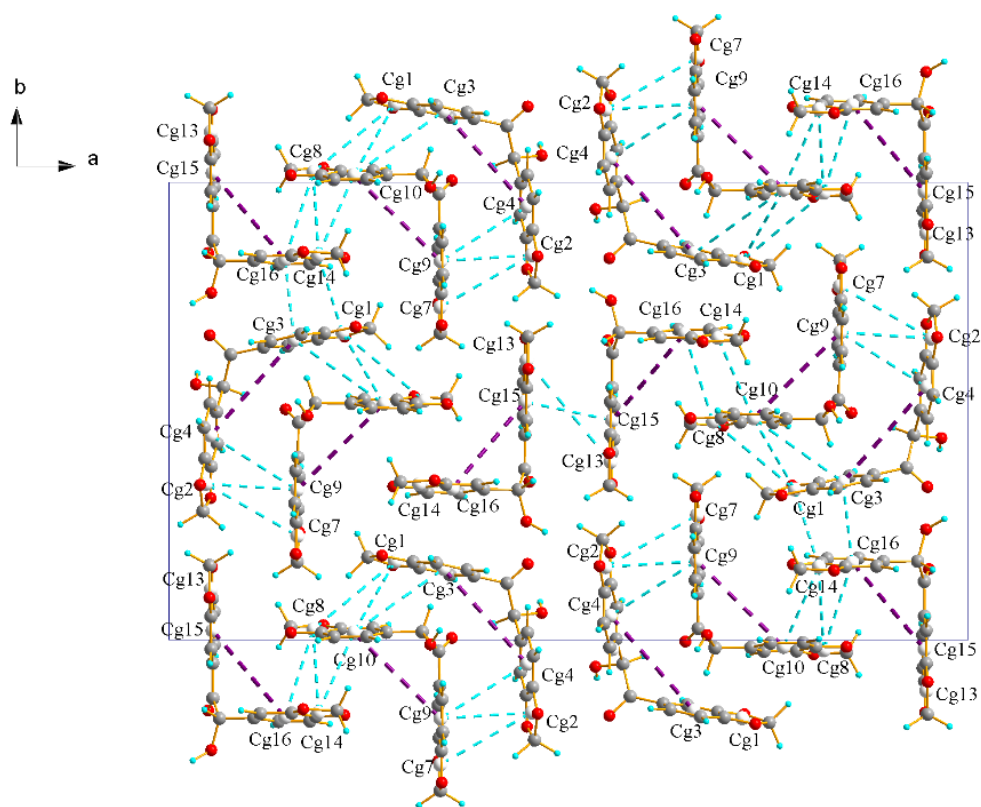
Como se puede observar en la **Tabla 8**, cada uno de los contactos representan interacciones muy débiles de largo alcance, puesto que las respectivas distancias de interacción están por encima de 3,0 Å. Entre los pares de fragmentos B' no existe esta interacción debido a que están desplazados uno del otro, propio del arreglo estructural. Se observó que, dentro del análisis de la geometría de esta interacción, las especies aromáticas involucradas interactúan bajo un desplazamiento paralelo (típico de los sistemas aromáticos sustituidos).

Tabla 8.*Interacciones inter-intra-moleculares tipo π --- π .*

CgQ _i ---CgT _j (inter)	D (Å)	Operación de simetría
Cg8 _{C'} ---Cg16 _{A'}	4.022	$\frac{1}{2}$ -x, -1/2+y, $\frac{1}{2}$ +z
Cg10 _{C'} ---Cg14 _{A'}	3.929	$\frac{1}{2}$ -x, -1/2+y, $\frac{1}{2}$ +z
Cg9 _{C'} ---Cg2 _{B'}	3.912	x, y, z
Cg14 _{A'} ---Cg1 _{B'}	3.558	x, y, z
Cg16 _{A'} ---Cg3 _{B'}	3.561	x, y, z
Cg3 _{B'} ---Cg10 _{C'}	5.171	x, y, z
Cg1 _{B'} ---Cg10 _{C'}	4.432	x, y, z
Cg1 _{B'} ---Cg8 _{C'}	4.725	x, y, z
Cg13 _{A'} ---Cg13 _{A'}	5.559	1-x, 1-y, z
Cg15 _{A'} ---Cg15 _{A'}	3.761	1-x, 1-y, z
Cg4 _{B'} ---Cg9 _{C'}	4.464	x, y, z
Cg7 _{C'} ---Cg2 _{B'}	4.439	x, y, z
Cg8 _{C'} ---Cg14 _{A'}	4.363	$\frac{1}{2}$ -x, -1/2+y, $\frac{1}{2}$ +z
CgQ _i ---CgQ _{i'} (intra)	D (Å)	Operación de simetría
Cg15 _{A'} ---Cg16 _{A'}	5.113	x, y, z
Cg10 _{C'} ---Cg9 _{C'}	5.174	x, y, z
Cg3 _{B'} ---Cg4 _{B'}	5.374	x, y, z

Nota. Esta tabla muestra cada una de las interacciones entre los respectivos cuadrupolos de tipo intermolecular e intramolecular

Figura 20*Interacciones electrostáticas inter-intra-moleculares débiles de tipo π --- π .*



Nota. Esta imagen es representativa de las interacciones $\pi\cdots\pi$, las cuales son débiles pero importantes en el empaquetamiento de la piperoina.

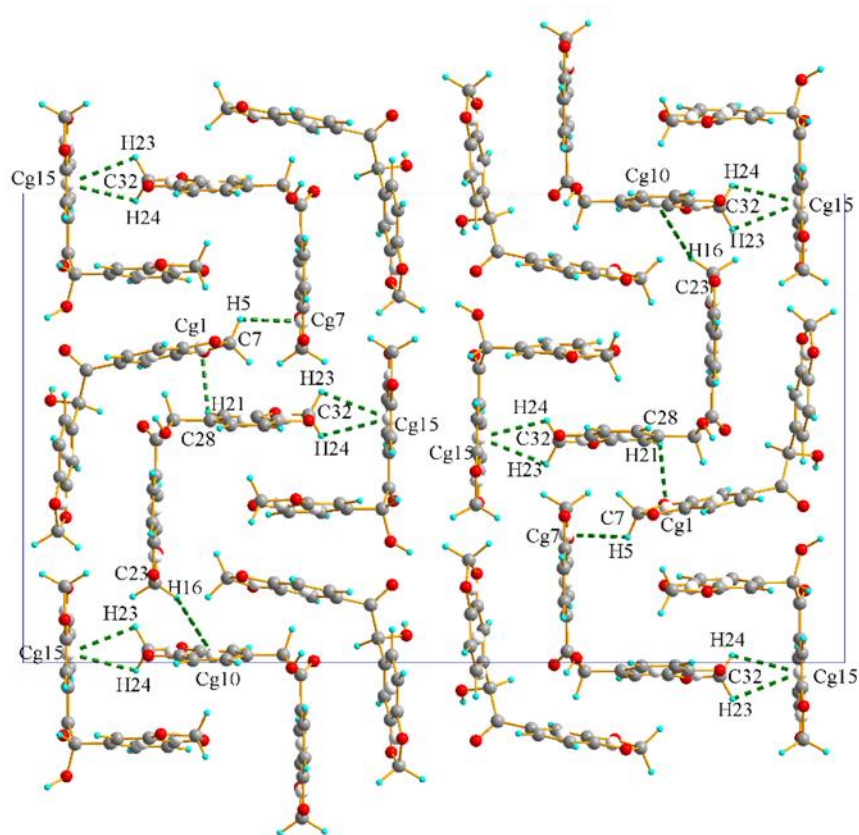
Otra de las interacciones importantes en la estructura es la del tipo C-H $\cdots\pi$, la cual se muestra en color verde oscuro en la **Figura 21**. Se evidencia que el carbono metilénico C32 del grupo funcional metilendioxi de los fragmentos moleculares C'(R) y C'(S) actúa como un donador débil de ambos hidrógenos en las interacciones C32-H23 \cdots Cg15 y C32-H24 \cdots Cg15.

El donador C28 es un carbono aromático perteneciente al fragmento C'(S) que interactúa con el centroide Cg1 del fragmento B'(R) a través de la interacción C28-H21 \cdots Cg1. Otras interacciones donde también participa el carbono metilénico de otras moléculas independientes son C23-H16 \cdots Cg10 y C7-H5 \cdots Cg7. La primera interacción ocurre entre los fragmentos C'(S) y

$C'(R)$, la segunda entre $B'(R)$ y $C'(R)$, dicho carbono es un donador débil de hidrógeno importante y cada una de las interacciones mostradas en la Tabla 9 son débiles³⁹ dado que las distancias (d) están en el rango 2.0-3.0 Å.

Figura 21

Enlaces de hidrógeno no convencional de tipo C-H... π vistos desde el eje c.



Nota. Esta imagen muestra las interacciones por enlace de hidrógeno no convencional, pues participa un donante de hidrógeno inusual y un sistema π como aceptor; interacción entre algunos fragmentos moleculares de la celda unidad.

Tabla 9*Interacciones intermoleculares tipo C-H--- π .*

C-H---CgQi	H---A (Å)	D-H---A (°)	Operación de simetría
C23-H16---Cg10	2.985	156	$\frac{1}{2}-x, -1/2+y, -1/2+z$
C32-H23---Cg15	2.980	97	$\frac{1}{2}-x, -1/2+y, 1/2+z$
C32-H24---Cg15	2.903	101	$\frac{1}{2}-x, -1/2+y, 1/2+z$
C7-H5---Cg7	2.774	115	$\frac{1}{2}-x, 1/2+y, -1/2+z$
C28-H21---Cg1	2.785	113	x, y, z

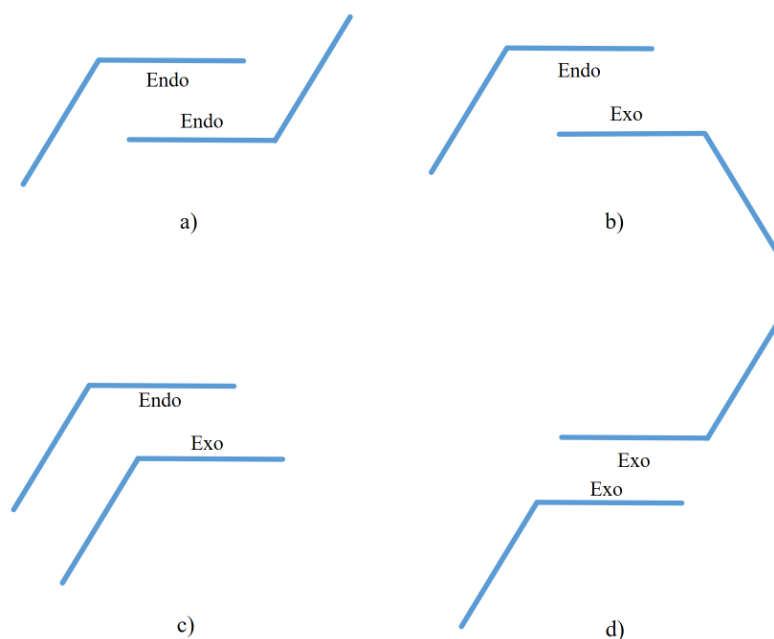
Nota. Esta tabla representa los enlaces de hidrógeno del tipo C-H--- π , los cuales son no convencionales y más fuertes que los de tipo π --- π , además, se muestran sus aspectos longitudinales y geométricos, cuyos datos fueron extraídos de la validación de la estructura.

Del empaquetamiento de la piperoina se puede observar la versatilidad del grupo funcional R-O-CH₂-O-R', ya que puede actuar como aceptor y donador de H, bien sea en un enlace de hidrógeno o en una interacción H--- π .

Asimismo, dentro de dicho arreglo, las interacciones π --- π y C-H--- π forman motivos particulares que asocian moléculas en forma de dímeros en moléculas plegables con varios anillos aromáticos. Este tipo de interacciones son conocidas como geometrías interfaciales *OFF* (por sus siglas en inglés de *offset face-face*), que consiste en contactos cara-cara desplazada (**Figura 22**).⁴⁰

Figura 22

Representación esquemática de las diferentes geometrías interfaciales OFF (a–d) formado entre dos moléculas diheteroaromáticas en forma de V y visto de lado.



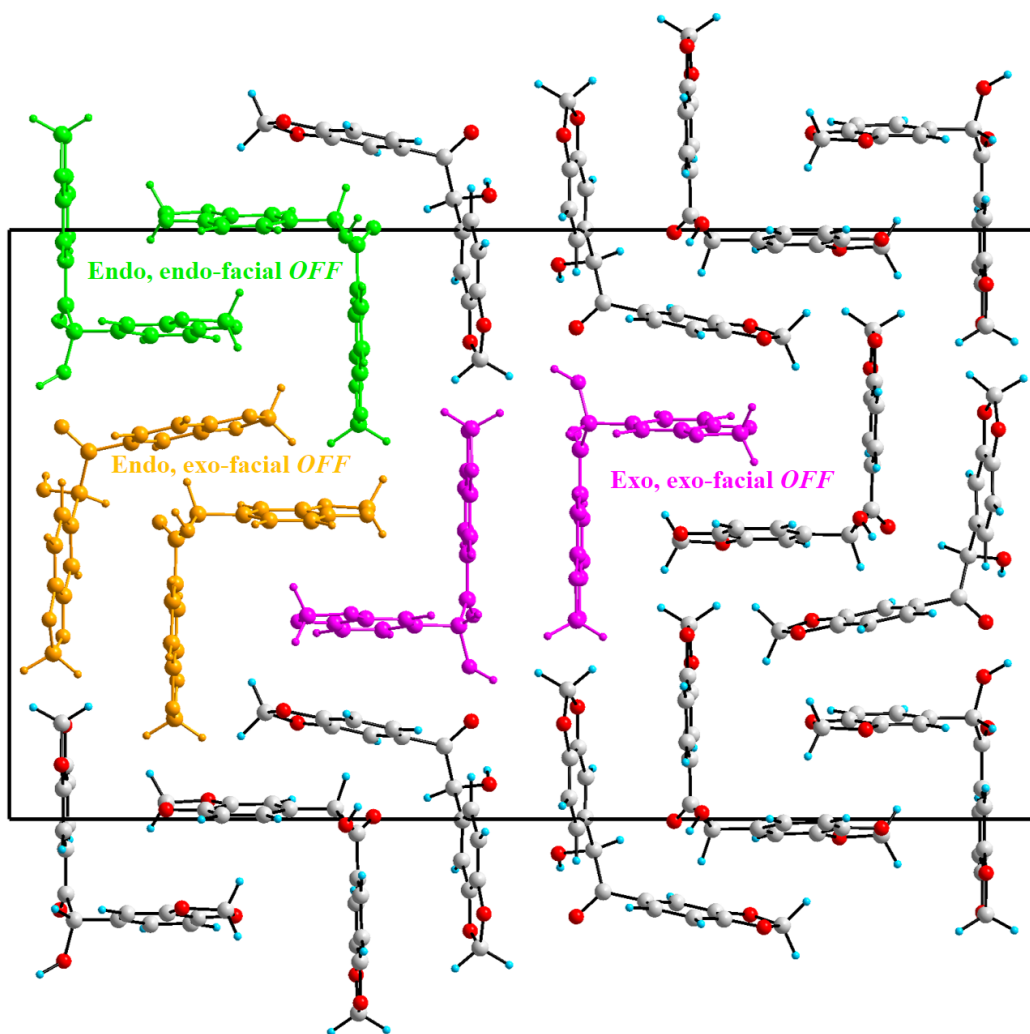
Nota. Esta figura muestra las geometrías interfaciales OFF vistas de lado, y resultantes del acople entre dos moléculas dihetero-aromáticas en forma de V. Tomada de J. *The Importance of Pi-Interactions* (p.69), por Zukerman y Schpector, (2012), *Crystal Engineering*.

En la estructura de (I), las interacciones $\pi\cdots\pi$ y C-H $\cdots\pi$ mostradas en las **Figuras 20** y **21** generan los motivos de dímeros interfaciales característicos cara-cara desplazadas a-c-d mostrados en la **Figura 23**. Las geometrías endo, endo-facial y endo, exo-facial *OFF* son disposiciones centrosimétricas producidas entre dos enantiómeros de la piperona mientras que la exo, exo-facial *OFF* es producida por los enantiómeros *R*. Los enantiómeros *S* no presentan interacciones $\pi\cdots\pi$ y

C-H... π . Estos contactos gobiernan el empaquetamiento cristalino y, en conjunto con los enlaces de hidrógeno, estabilizan el enrejado cristalino.

Figura 23

Geometrías interfaciales OFF presentes en la estructura de la piperona.



Nota. En esta representación se muestran tres de las cuatro geometrías interfaciales OFF identificadas en la acilona (I).

7.4 *Análisis de las superficies de Hirshfeld y sus huellas dactilares 2D*

El análisis de las superficies de Hirshfeld es una herramienta de análisis molecular proporcionada por CrystalExplorer⁴¹, la cual ayuda a establecer, entre algunas facilidades, el porcentaje de espacio ocupado por cada uno de los fragmentos moleculares que componen la celda unidad, el cual permite comprender si existen huecos o intersticios en la estructura cristalina o si se trata de un empaquetamiento cristalino compacto. Para ello, se empleó la ecuación (5)

$$\%V_{EO} = (Z) * \frac{V_o}{V_{cell}} \quad (5)$$

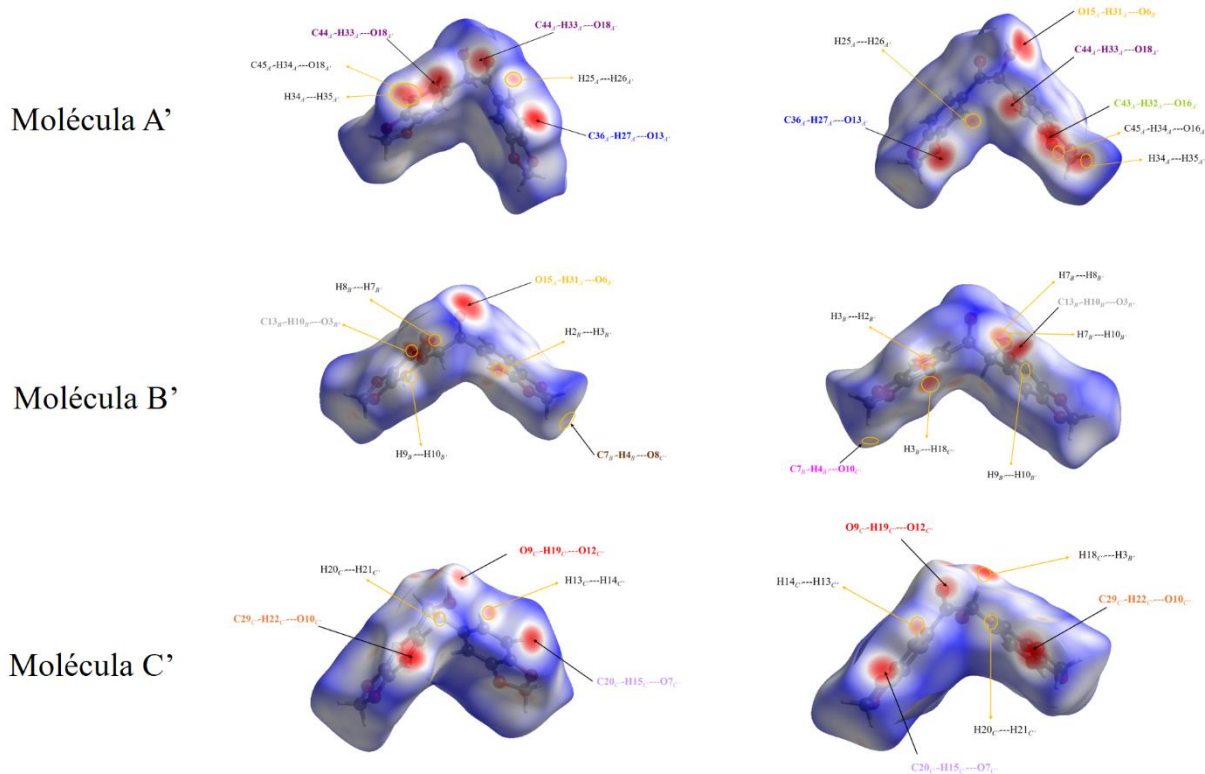
Donde, Z es la unidad fórmula, Vo corresponde a la suma de los volúmenes de las superficies de Hirshfeld de los fragmentos A', B' y C', mientras que Vcell hace referencia al volumen de la celda unidad. El volumen total de las superficies en la celda es de 3926,12 Å³ que corresponde al 97,91 % de la celda unidad, lo que indica que la estructura tiene un espacio vacío del 2,09 %, lo que indica que existe poco intersticio entre las moléculas, por lo tanto, el material cristaliza en forma compacta.

Las superficies de cada una de las moléculas cristalográficamente independientes (**Figura 24**) muestran los contactos cortos como manchas de color rojo, mientras más intensa la mancha, más corto y fuerte es el contacto; los contactos moderados y débiles se observan de color blanco mientras que los más largos, en azul. Como se puede observar en la **Figura 24**, algunas manchas se asocian con los enlaces de hidrógeno presentados en la **Tabla 6**, sin embargo, se observan otras manchas adicionales correspondientes a otros contactos cortos de tipo H---H (manchas de color blanco con un pálido color rojizo en el centro vistas en cada una de las superficies) y sobresale el enlace de hidrógeno no convencional observado solamente entre las moléculas de A', cuya interacción es [C45-H34---O16].

Estos contactos adicionales involucran interacciones donde participan átomos de hidrógeno con algunos carbonos de los anillos aromáticos. Adicionalmente, se observan contactos H---H importantes debido a las fuerzas dispersivas.

Figura 24

Superficies de Hirshfeld de las moléculas cristalográficamente independientes del compuesto (I).



Nota. Esta figura muestra una vista anterior y posterior de cada uno de los componentes dentro del cristal, los cuales están representados por las respectivas superficies de Hirshfeld mapeadas con la función d_{norm} .

El análisis de las huellas dactilares (**Figura 25**) muestra que las moléculas cristalográficamente independientes presentan los mismos contactos, siendo, los de mayor contribución las interacciones $H\cdots H$ y $O\cdots H$ debidas a las fuerzas dispersivas y a los enlaces de hidrógeno (convencional y no convencional), respectivamente. Las distribuciones de los porcentajes de las interacciones son un poco similares en cada una de las moléculas, sin embargo, los contactos $C\cdots C$ en la molécula C' son mucho menores (2,7 %) que los observados en A' y B' (8,2 % y 6,5 %, respectivamente), lo que indica que las interacciones $\pi_{A'}\cdots\pi_{B'}$ (apiladas) contribuyen ligeramente, mientras que la contribución de la interacción $\pi_{B'}\cdots\pi_{C'}$ (no apilada) es insignificante [este comportamiento se observa plenamente en la **Figura 25(d-e-f)**]. También junto con las interacciones $C\cdots H$ (incluyendo los contactos $H\cdots\pi$), los cuales, a su vez, son contribuyentes en la molécula C' (19,3 %) y menores en la molécula A' (7,7 %). Estos tres tipos de interacciones contribuyen al estado sólido de la piperoina debido a que presentan distancias de corto alcance. Las interacciones $\pi\cdots\pi$ mencionadas anteriormente están presentes en la estructura, pero contribuyen en menor medida a la superficie, ya que la distancia (cuadrupolo-cuadrupolo) es mayor a 3 Å. En ese caso, los contactos $O\cdots O$ (2,9%) y $C\cdots C$ (5,3%) no contribuyen significativamente, puesto que el primero es consecuente de una interacción de tipo repulsiva, mientras que el aporte del segundo es mayor debido a que es una interacción débil $\pi\cdots\pi$ (apilada); producto de las densidades electrónicas del carbono y del oxígeno y, principalmente, del propio arreglo molecular implantado por los elementos de simetría.

En las huellas dactilares de las moléculas de piperoina se observan interacciones de algunos átomos de hidrógeno con los átomos de carbonos aromáticos descritos anteriormente. Las interacciones $H\cdots\pi$ en la molécula A' (círculo rojo, **Figura 25(j)**), son de larga distancia entre 1,8 - 1,3 Å, aproximadamente. La molécula B' presenta moderada contribución de los contactos $C\cdots H$

(10,4 %), siendo las más importantes los contactos $H \cdots \pi$ señalado con los círculos rojo y amarillo en la **Figura 25(k)**. En este caso, los contactos más cortos corresponden a C7-H15---C22 (aproximadamente de 0,9-1,4 Å), mientras que las interacciones C25-H18---C2 y C25-H18---C4 (señaladas en rojo) son moderadamente largas (1,1-1,6 Å). Las interacciones $C \cdots H$ en la molécula C' presenta un comportamiento contrario de las interacciones C25-H18---C2 y C25-H18---C4 indicadas con un círculo rojo y O-H---C3 en amarillo en la **Figura 25(l)**. En este caso, resultan ser más cortas.

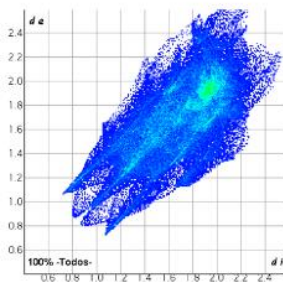
Figura 25

Huellas dactilares para cada fragmento de la unidad asimétrica de (I), donde se muestran las contribuciones de cada contacto posible al área de la respectiva superficie de Hirshfeld.

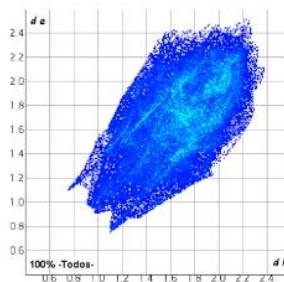
Fragmento A'

Fragmento B'

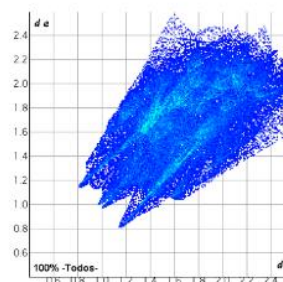
Fragmento C'



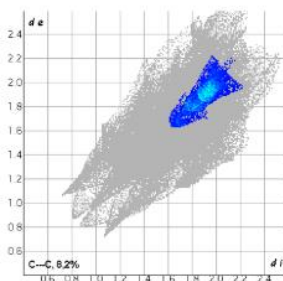
a)



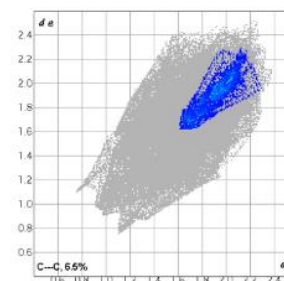
b)



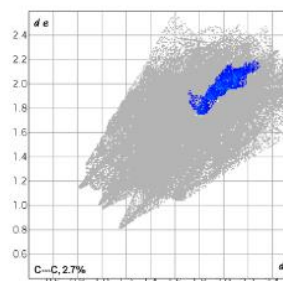
c)



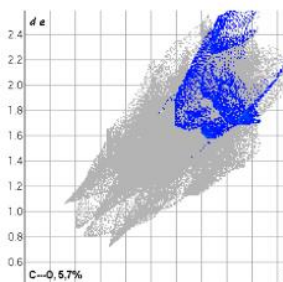
d)



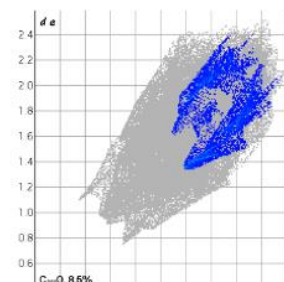
e)



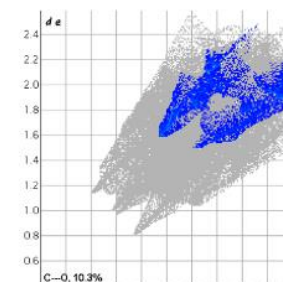
f)



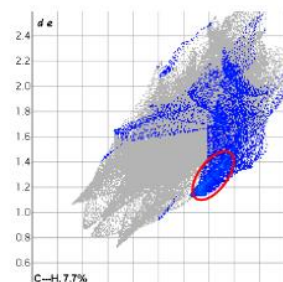
g)



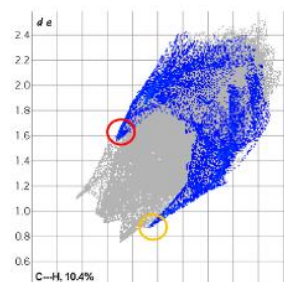
h)



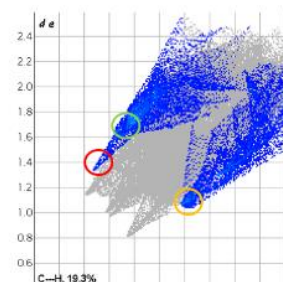
i)



j)



k)

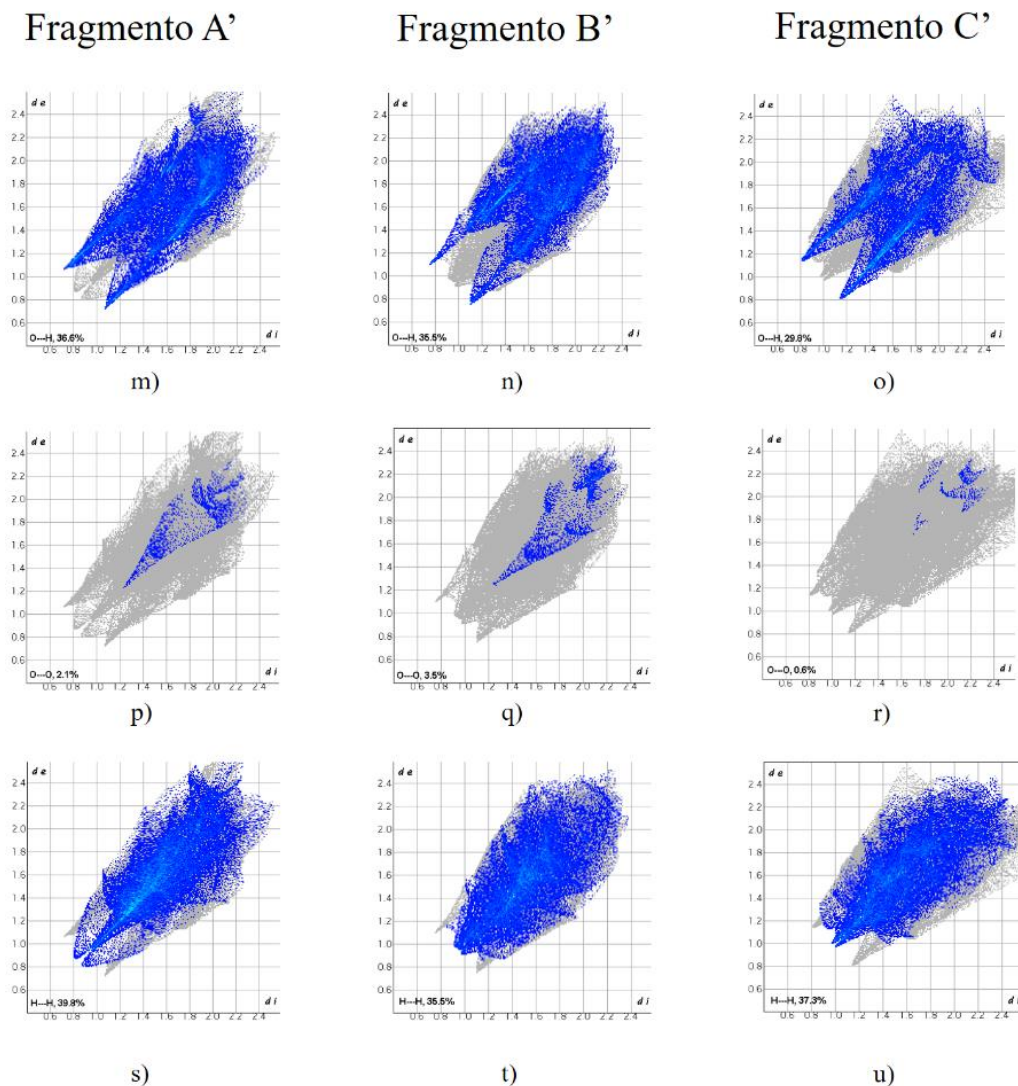


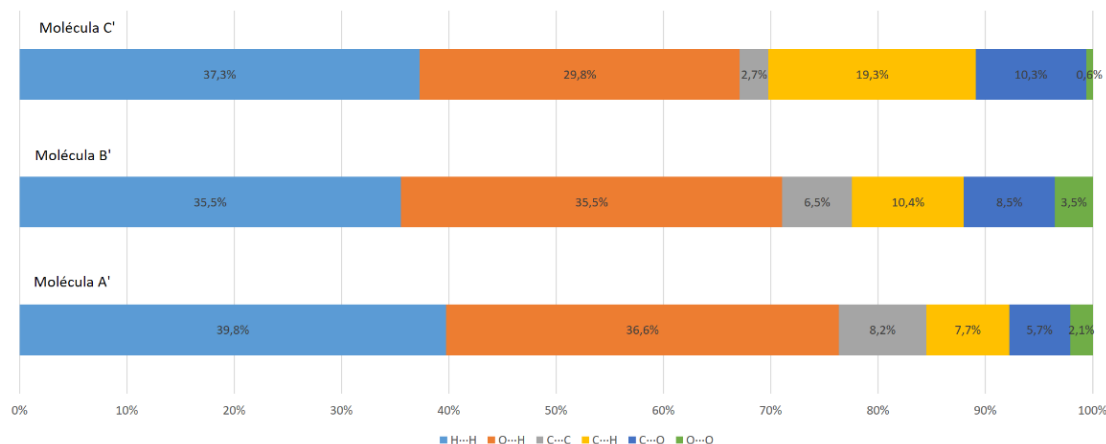
l)

Los contactos C23-H16---C29 [C'---C'], C23-H16---C31[C'---C'] son señalados con el círculo verde, y son de menor distancia con valores, aproximadamente, entre (1,7 – 1,2 Å).

Figura 25

Huellas dactilares para cada fragmento de la unidad asimétrica de (I), donde se muestran las contribuciones de cada contacto posible al área de la respectiva superficie de Hirshfeld (continuación).



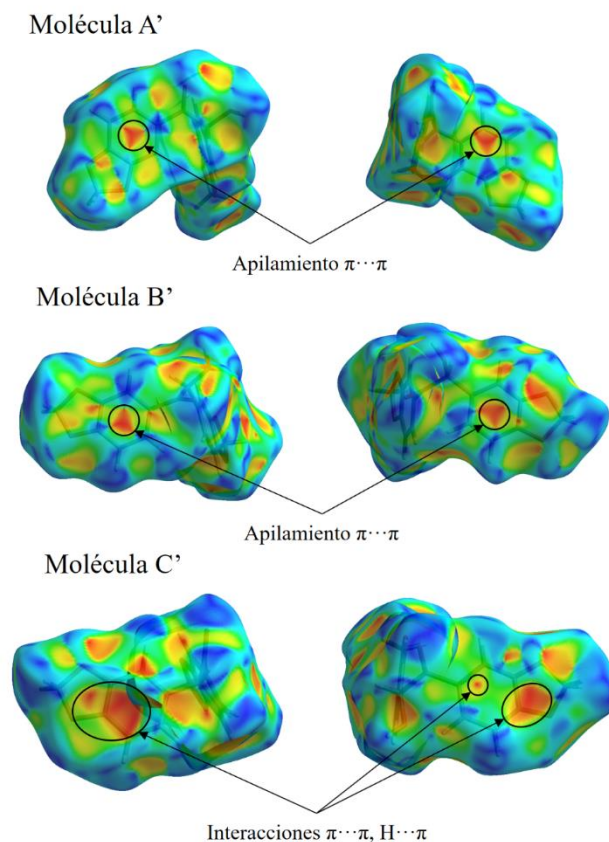


Nota. En esta representación mostrada por partes, se exhiben las contribuciones porcentuales de cada tipo de contacto a la respectiva superficie de Hirshfeld. Sus contribuciones relativas se muestran en el diagrama de barras.

En las superficies de Hirshfeld mapeadas con el índice de forma las manchas azules indican protuberancias, las cuales son complementarias con las manchas verdes y naranjas correspondientes a las hendiduras. Las superficies de índice de forma (**Figura 26**) muestran que las moléculas A' y B' presentan las manchas naranjas triangulares características del apilamiento de las interacciones $\pi \cdots \pi$, indicando que los anillos aromáticos de 6-miembros se orientan casi de forma 'cara-cara' paralela en el empaquetamiento. Esto origina que las moléculas A' y B' empaqueten de forma apilada como se muestra en la **Figura 27**.

Figura 26

Superficies de índice de forma de las moléculas A', B' y C'.

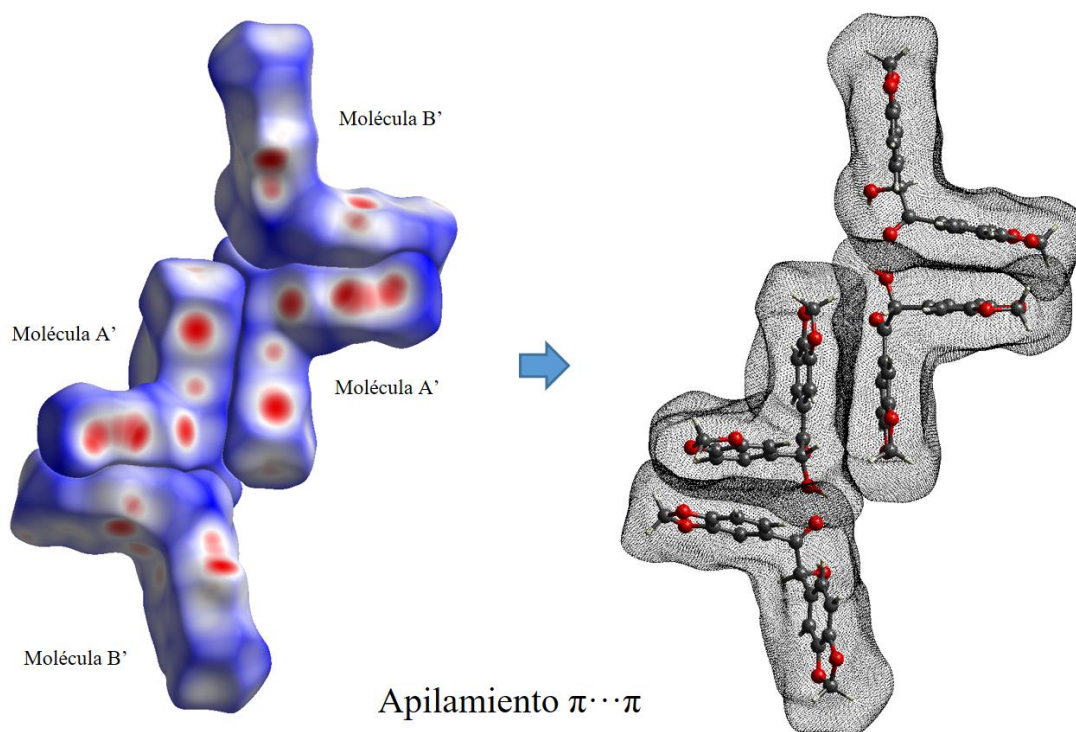


Nota. Esta figura muestra la presencia o ausencia de apilamientos $\pi \cdots \pi$, identificados en (I) mediante la función de mapeado índice de forma.

En la molécula C' no se observan apilamientos de las interacciones entre los anillos aromáticos debido a que los mismos empaquetan de manera desplazadas. En este caso, se aprecian las manchas naranjas no triangulares correspondientes a la interacción $\pi \cdots \pi$ (sin apilamiento).

Figura 27

Apilamiento de las moléculas A' y B'



Nota. Esta figura representa el apilamiento de tipo $\pi \cdots \pi$ entre los fragmentos moleculares A' y B'.

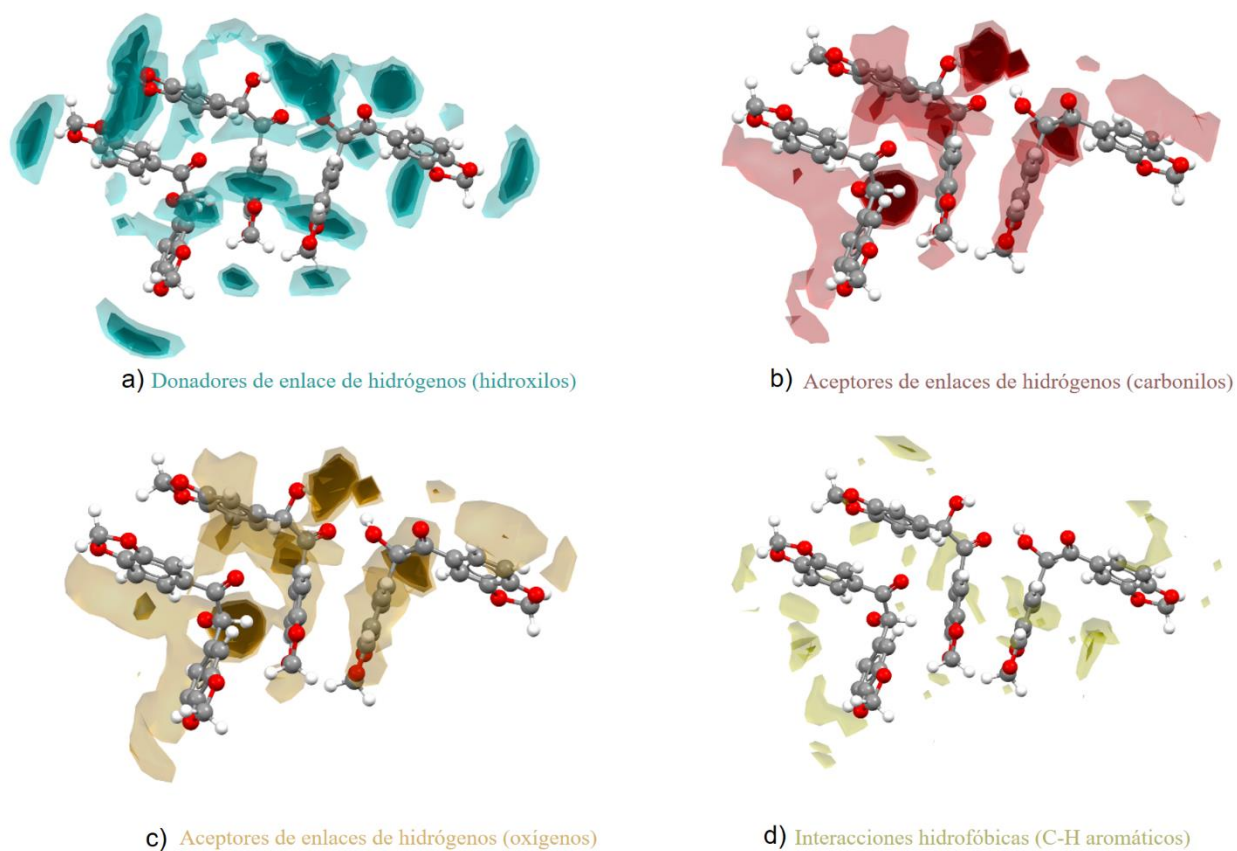
7.5 Análisis de los mapas de interacción de la piperoina y comparación con los derivados metoxilados

Usando el programa Mercury se llevó a cabo el estudio del mapa de interacciones de los grupos donadores (hidroxilos), aceptores (carbonilos, oxígenos) y grupos hidrofóbicos (C-H aromáticos) en la estructura de la piperoina (**Figura 28**). El mapa de interacción de los donadores de hidrógenos (**Figura 28a**) muestra manchas intensas en los grupos hidroxilos que indican la propensión de formar enlaces de hidrógenos, igualmente, los aceptores carbonilos y átomos de oxígeno muestran la tendencia a participar como aceptores de H, ya que se observan manchas intensas próximas a estos grupos funcionales (**Figura 28b-c**). Finalmente, en ambas caras de los

anillos aromáticos se aprecian contornos tenues que indican la presencia de interacciones hidrofóbicas en el empaquetamiento (**Figura 28d**).

Figura 28

Mapa de interacciones del empaquetamiento de la piperona.



Nota. En esta representación se muestran los principales sitios donadores y aceptores, así como las zonas hidrofóbicas características dentro de la estructura cristalina de la piperona.

Los FIMs mostrados en la **Figura 29**, revelan que en la estructura de (I) existe un mayor número de interacciones de enlace de hidrógeno reflejado en la mayor cantidad relativa de manchas

intensas comparadas con los derivados metoxilos; existen 10 sitios donadores. Por otro lado, las manchas de interacciones de hidroxilos corresponden a los enlaces de hidrógeno reportados por B.A. Ardila, 2022.

En la estructura de (II), el átomo O2 del grupo (OMe) actúa como aceptor del hidroxilo O1-H1 y el átomo O1 se comporta como aceptor del donante no convencional CJ-HA (carbono aromático). Su homólogo (III) presenta un comportamiento similar en cuanto a los enlaces de hidrógeno, pero difiere en uno de ellos, ya que el donante es un carbono del grupo metoxilo y no aromático como CJ.⁶

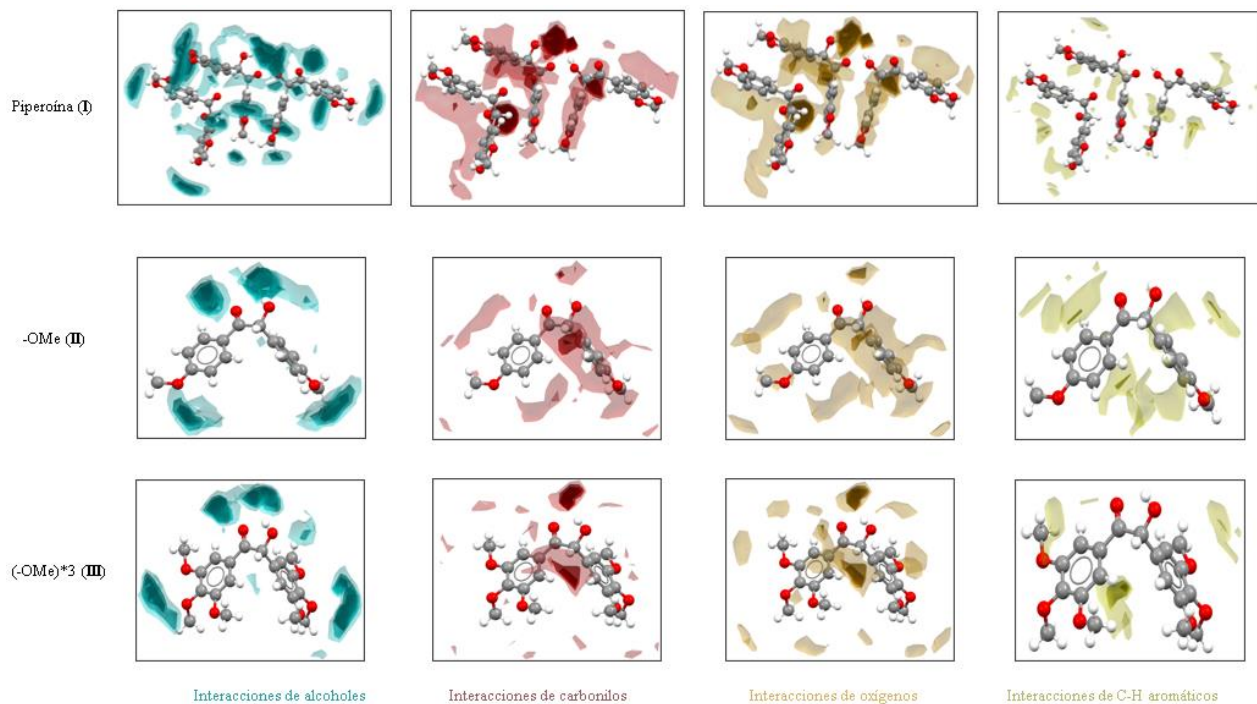
Los mapas también muestran que gran parte de los átomos de oxígeno de los grupos funcionales metilendioxi, carbonilo e hidroxilo poseen mayor tendencia a actuar como aceptores de H (en I se identifican 9). El predominio de estos sitios en la piperona es consecuencia de poseer un $Z' > 1$.

Las interacciones de oxígenos son más significativas en (I) debido a que, según los contactos O...O del análisis de huellas 2D, en la molécula B' está presente un aporte de 3,5% comparado con el nulo aporte en II (ausencia de manchas) y en III con un mínimo de 0,6%; se debe considerar que en la unidad asimétrica de las aciloinas (I, II y III) están presentes 18, 4 y 8 átomos de oxígenos en sus respectivas estructuras moleculares, lo que determina dicho comportamiento.

Las interacciones C-H aromáticos son más pronunciadas en los derivados (II) y (III), aunque tengan un menor número de éstas (ver Tabla 12), debido a la mayor libertad que tienen los grupos metoxilo respecto a la rigidez del metilendioxi de (I).

Figura 29

Mapa de interacciones del empaquetamiento de los derivados benzoínicos.



Nota. Esta figura es una representación de las interacciones características presentadas en cada una de las aciloínas bajo estudio.

7.6 Comparación del análisis de las superficies de Hirshfeld de las aciloínas

En la **Tabla 10** se muestra el volumen ocupado (% V_{EO}) del compuesto (I) y los derivados alcoxilados. Los tres materiales cristalizan en una estructura con pocos espacios vacíos. El empaquetamiento cristalino compacto es ligeramente menor para la piperoina en comparación con los derivados metoxilados. En el caso del compuesto (I), la presencia de tres unidades cristalográficamente independientes ocasiona una mayor probabilidad de generar contactos

intermoleculares representativos (enlaces de hidrógeno e interacciones $\pi \cdots \pi$ e $H \cdots \pi$), que en conjunto son una función del arreglo molecular y/o de la simetría cristalina.

Tabla 10

Comparación del espacio ocupado por las especies componentes de la celda unidad para algunos derivados benzoínicos.

Compuesto	Z	V _{H-S} (Å ³)	V _{cell} (Å ³)	%V _{EO} (%)
p-anisoína	4	335.42	1367.92	98.15
piperoína	12	327.17	4009.80	97.91
hexametoxibenzoína	4	475.89	1935.30	98.36

Nota. Esta tabla muestra una comparación de las superficies de Hirshfeld y el volumen ocupado por cada una de las aciloínas consideradas.

Como se observa en la **Tabla 11**, no existe alguna tendencia lineal entre la temperatura de fusión, la masa molar y la simetría estructural de los compuestos, esta variabilidad se atribuye principalmente a la propia naturaleza química de los compuestos estudiados.

Tabla 11

Algunos aspectos fisicoquímicos de la benzoína y sus derivados.

Compuesto	Masa molar (g/mol)	P.f. (°C)	Grupo espacial	Z'
(II)	272,30	109,5	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1
(III)	392,40	151	P2 ₁ /n	1
(I)	300,26	123,75	Pnn2	3

Nota. La tabla exhibe la variabilidad del punto de fusión en relación a factores como la masa molar y la simetría del sistema cristalino.

7.7 Comparación estructural en términos de las interacciones no covalentes y las contribuciones porcentuales de cada contacto a la superficie respectiva

Existe un predominio de la piperoina con respecto a los derivados metoxilados en cuanto a la cantidad de cada una de las interacciones mostrados en la **Tabla 12**, producto de una unidad asimétrica conformada por las tres moléculas cristalográficamente independientes. Esto significa una mayor probabilidad de sitios donadores y aceptores, reflejado en el número de interacciones no covalentes tanto débiles como fuertes. Adicionalmente, la propia disposición espacial de las moléculas en el empaquetamiento de la piperoina origina mayor número de contactos $\pi \cdots \pi$ e $H \cdots \pi$.

Tabla 12

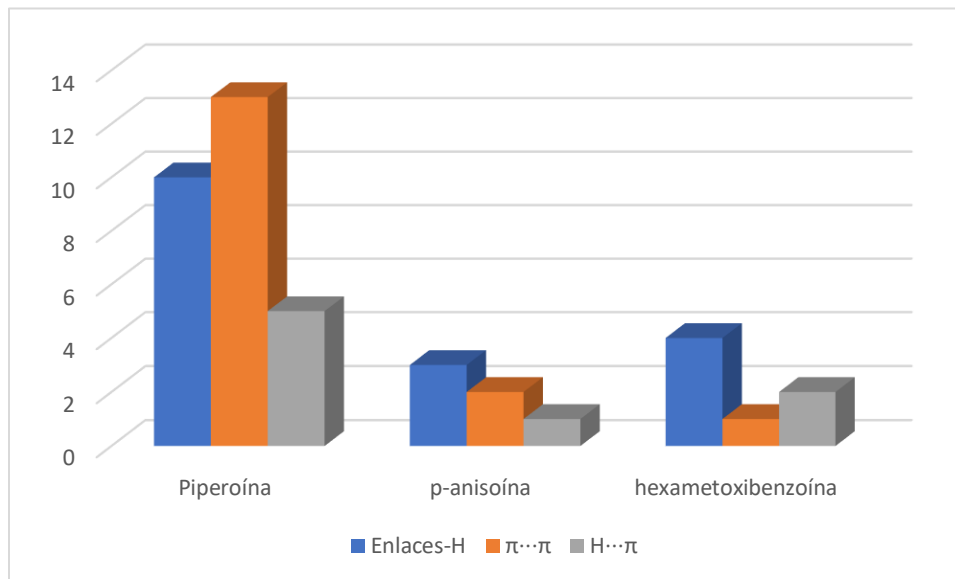
Número de interacciones no covalentes y su clasificación vs. tipo de derivado

Enlaces-H/interacciones	Piperoina	p-anisoina	hexametoxibenzoína
Enlaces-H	10	3	4
$\pi \cdots \pi$	13	2	1
$H \cdots \pi$	4	1	2

Nota. La respectiva tabla muestra las tres clases de interacciones no covalentes características en cada una de las estructuras de las benzoínas sustituidas.

Figura 30

Número de interacciones no covalentes presentes en los compuestos bajo estudio.



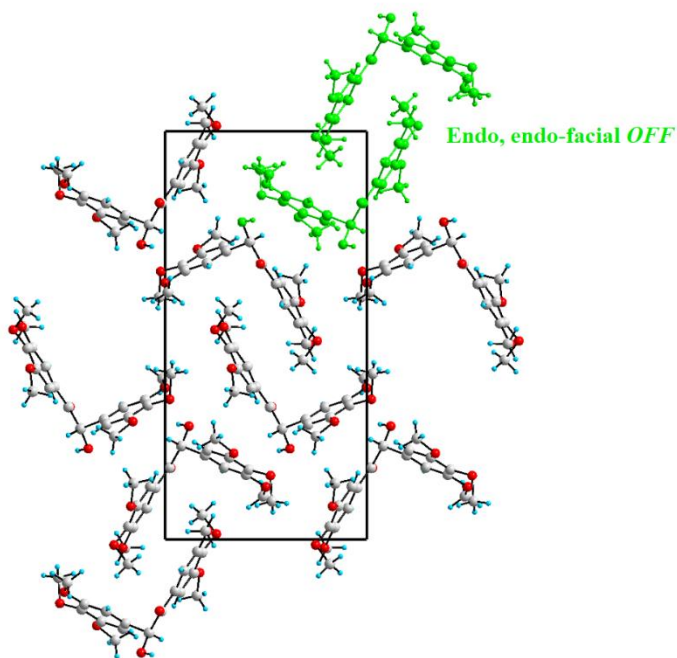
Nota. Esta figura muestra que en la estructura de la piperoína existe un mayor tipo de interacciones no covalentes comparadas con los derivados (II) y (III).

Sólo en las estructuras de la piperoína y de la hexametoxibenzoína se observan geometrías interfaciales *OFF*. En el caso de la hexametoxibenzoína, está presente únicamente el dímero con disposición endo, endo-facial *OFF* originada por los dos enantiómeros del compuesto (**Figura 31**).

Figura 31

Geometría interfacial OFF presente en la estructura de la hexametoxibenzoína.

En el empaquetamiento de la p-anisoína no se observan las geometrías interfaciales OFF, las interacciones $\pi \cdots \pi$ e $H \cdots \pi$ generan cadenas de las moléculas en la estructura de (III).



Nota. La figura enseña la única geometría interfacial OFF presente en la estructura del racemato (III).

Según la **Tabla 13**, los contactos C---C y C---O/O---C son más representativos en las superficies de cada una de las moléculas de la piperoina en comparación con (II) y (III). En la piperoina se encuentra presente mayor número de interacciones $\pi \cdots \pi$, lo cual aumenta la contribución de los contactos C---C. Lo mismo ocurre con las interacciones C---O/O---C, en la estructura de la piperoina hay un mayor número de átomos de oxígeno que participan en estas interacciones.

Tabla 13

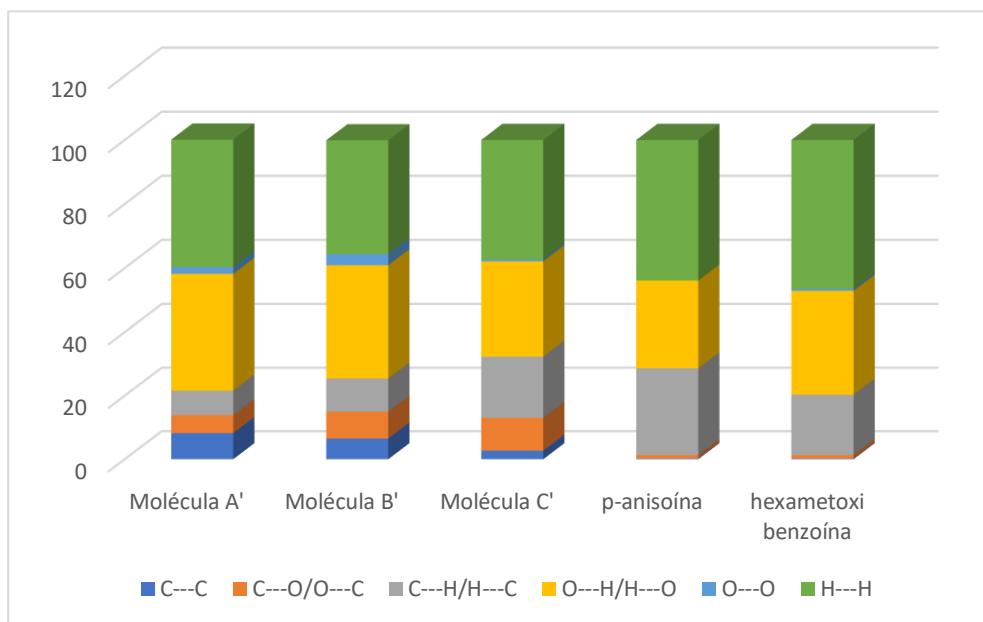
Contribuciones porcentuales de cada contacto a la respectiva superficie de Hirshfeld.

Contactos Huellas dactilares	PIPEROÍNA (%)			(II) (%)	(III) (%)
	Molécula A'	Molécula B'	Molécula C'	p-anisoína	Hexametoxi benzoína
C---C	8,2	6,5	2,7	0,2	0,2
C---O/O---C	5,7	8,5	10,3	1,1	1,1
C---H/H---C	7,7	10,4	19,3	27,3	19,0
O---H/H---O	36,6	35,5	29,8	27,5	32,6
O---O	2,1	3,5	0,6	0	0,6
H---H	39,8	35,5	37,3	43,9	46,5

Nota. Esta tabla muestra la clasificación de los contactos y sus correspondientes aportes a la superficie de Hirshfeld determinada.

Figura 32

Contribuciones de los contactos presentes en cada uno de los compuestos estudiados.



Nota. La imagen exhibe el comportamiento de los contactos implicados en las superficies de cada derivado benzoínico.

Los contactos C---H/H---C presentan mayor tendencia en la estructura del derivado *p*-anisoína con un valor de 27,3% seguido por la hexametoxibenzoína (19.0 %) y en menor proporción en la piperoína, con un 12,5 %. Este comportamiento se debe a que en la estructura de los derivados (II) y (III), las moléculas se ubican mejor espacialmente en posiciones donde se cumplen las condiciones geométricas para la formación de este tipo de interacciones. Por otro lado, el contacto O---H/H---O es un poco mayor en la piperoína debido a un mayor número de donadores y aceptores ($Z' > 1$), además, que participan en la formación de enlaces de hidrógeno; los contactos H---H están significativamente presentes en cada uno de los derivados, sin embargo, son mayores en la trimetoxi con un 46,5% de aporte, y esto se debe a que en su arreglo molecular sobresalen las fuerzas dispersivas de London.

8.0 Conclusiones

- ✓ El análisis térmico TGA-DSC indicó que el material es estable hasta aproximadamente 150 °C y funde a 123,75 °C.
- ✓ El estudio del termograma de DSC indicó que la energía necesaria para fundir un mol de piperoína es de 29,85 kJ.
- ✓ Se determinó la estructura cristalina del compuesto con tres moléculas cristalográficamente independientes en su unidad asimétrica. El compuesto cristaliza en un sistema cristalino ortorrómbico con parámetros: $a=33,670(21)$ Å, $b=19,278(15)$ Å, $c=6,170(4)$ Å, $V=4005(4)$ Å³, $Z=12$ y grupo espacial $Pnn2$.

- ✓ La piperona (I) cristalizó como una mezcla racémica (*R*, *S*) y una estructura compacta.
- ✓ Las interacciones $\pi \cdots \pi$ e $H \cdots \pi$ predominan en el arreglo molecular de la piperona y originan geometrías interfaciales *OFF*. En la estructura de la *p*-anisoína no se observan estos arreglos geométricos, mientras que en la hexametoxibenzoína solamente se origina un motivo endo-endo-facial *OFF*.
- ✓ Cada una de las acilona estudiadas presenta un empaquetamiento compacto con valores superiores al 97% de espacio ocupado. Los mapas de interacción mostraron que en el arreglo de (I) existe un mayor número de sitios donadores y aceptores de enlace de hidrógeno.
- ✓ Los contactos C---C y C---O/O---C son más representativos en las superficies de cada una de las moléculas independientes de la piperona en comparación con la *p*-anisoína y la hexametoxibenzoína.
- ✓ Los contactos C---H/H---C presentan contribución en la estructura de *p*-anisoína con un valor de 27,3% seguido por la hexametoxibenzoína (19.0 %) y en menor proporción en la piperona, con un 12,5 %.
- ✓ Las interacciones O---H/H---O son más significativas en la piperona debido a un mayor número de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno ($Z' > 1$).

Referencias Bibliográficas

- Altomare, A. *et al.* (2013). EXPO2013: A kit of tools for phasing crystal structures from powder data. *J. Appl. Crystallogr.* 46, 1231–1235.
- Ardila-Diaz, B. A. (2022) Determinación estructural y estudio supramolecular mediante técnicas de difracción de rayos X de benzoínas bis(4-metoxilo y 3,4,5-trimetoxilo) sustituidas. (Universidad Industrial de Santander).
- Baker, E. N., Zealand, N. & Bernstein, J. (2006). *B7-Structure determination from powder diffraction data.* (Science Publications).
- Blanton, J. R., Papoular, R. J. & Louër, D. (2019). PreDICT: A graphical user interface to the DICVOL14 indexing software program for powder diffraction data. *Powder Diffr.* 34, 233–241.
- Branderburg, K. H. (2012) P. DIAMOND Crystal and Molecular Structure Visualization. *Data Base* 3304, 1–148.
- Byrn, S. R., Zografi, G. & Chen, X. S. (2017) Differential Scanning Calorimetry and Thermogravimetric Analysis. *Solid State Prop. Pharm. Mater.* 124–141
doi:10.1002/9781119264408.ch10.
- Coelho, A. A. (2020). TOPAS, TOPAS-Academic Technical Reference Version 7. *Bruker-AXS* 267.
- Derewenda, Z. S. (2023). C-H Groups as Donors in Hydrogen Bonds: A Historical Overview and Occurrence in Proteins and Nucleic Acids. *Int. J. Mol. Sci.* 24.
- Desiraju, G. & Steiner, T. (2010) *The Weak Hydrogen Bond. The Weak Hydrogen Bond*
doi:10.1093/acprof:oso/9780198509707.001.0001.
- Ghosh, S. & Wategaonkar, S. (2020). C–H···Y (Y=N, O, π) Hydrogen Bond: A Unique

- Unconventional Hydrogen Bond. *J. Indian Inst. Sci.* **100**, 101–125.
- Giacovazzo, C, Monaco, H. L., Viterbo, D., y cols. (1998). *Fundamentals of Crystallography*.
International Union of Crystallography vol. 7 (International Union of Crystallography).
- Guide, M. U. (2022). Menu, T., Modes, P., Commands, U. & Commands, U. Mercury User Guide
and Tutorials . *Cambridge Crystallogr. DATA Cent.* 302–308.
- Haisa, M., Kashino, S. & Morimoto, M. (1980). The Structure of Benzoin. 2832–2834.
- Hasegawa, K. (2012). Introduction to single crystal X-ray analysis. *Rigaku J.* 28, 14–18.
- Horowitz, S. & Trievel, R. C. (2012) Carbon-Oxygen Hydrogen Bonding in Biological Structure
and Function. *J. Biol. Chem.* 287, 41576.
- Ide, W. S. & Buck, J. S. (2011) The Synthesis of Benzoin. in *Organic Reactions* vol. 4 269–304
John Wiley & Sons, Inc.
- Janati, A. El *et al.* (2021). THE STRUCTURAL STUDY, HIRSHFELD SURFACE ANALYSIS,
AND DFT CALCULATIONS OF 1,4-DIALLYL-6-CHLOROQUINOXALINE-
2,3(1H,4H)-DIONE. *J. Chem. Technol. Metall.* 56, 10–31.
- Jeffrey, G. A. (1997) An introduction to hydrogen bonding. *Oxford Univ. Press* 303.
- Kant, S., Rai, U. S. & Rai, R. N. (2012). Thermal and physico-chemical studies on binary organic
eutectic systems 4-Aminoacetophenone with benzoin and 4-nitrophenol. *J. Therm. Anal.*
Calorim. 110, 551–557.
- Laing, M. (1975). The Packing of Molecules in Crystals. *S. Afr. J. Sci.* **7**.
- Mescheryakova, E. S. *et al.* (2022). X-ray diffraction and theoretical study of molecular and crystal
structure of new crystalline aryl- and alkyl-substituted N-(adamantan-1-yl)amides:
Similarities and differences. *J. Mol. Struct.* 1261, 1–10.
- Naga Prasanth, K. & Vijayalakshmi, A. (2018). Synthesis, characterization, and evaluation of

- some novel derivatives of Benzoin. *Drug Invent. Today* 10, 304–309.
- Nagaraj, B., Narasimhamurthy, T., y cols. (2005). C-halogen...pi dimer and C-H...pi interactions in 1-(2-bromo-4,5 dimethoxybenzyl)-2-butyl-4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldehyde and 2-butyl-4-chloro-1-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-1H-imidazole-5-carbaldehyde. *Cryst. Struct. Commun.* 61, 177–180.
- Nangia, A. (2010). Supramolecular chemistry and crystal engineering. *J. Chem. Sci.* 122, 295–310.
- Pina Martínez, C. M. (2014). Los fundamentos de la cristalografía: una reseña histórica. *An. Química la RSEQ, N° 4*, 110, 294–302.
- Sánchez, O., Diego, F.(2015). Síntesis, estudio estructural y supramolecular por difracción de rayos X de monocristal de amidas derivadas del 2-amino-5-nitrotiazol y estudios teóricos complementarios por DFT. (Universidad del Valle).
- Skoog, D. A., Holler, F. J. & Crouch, S. R.(2008). *Principios de análisis instrumental. Principios de Análisis Instrumental* (Cengage Learning).
- Smyth, M. S. & Martin, J. H. J. (2000). X ray crystallography. *Mol. Pathol.* 53, 8–14.
- Spackman, M. A. & Jayatilaka, D.(2009). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* 11, 19–32.
- Spackman, P. R. *et al.*(2021) CrystalExplorer: A program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *J. Appl. Crystallogr.* 54, 1006–1011.
- Tamayo, A. P.(2018). Determinación de la estructura cristalina de la Cetirizina y los cloruros de Olopatadina y levocetirizina por difracción de rayos X de polvo. 32–49.
- Tilley, R.(2006). *Crystals and crystal structures.* (vol. 4). John Wiley & Sons, Ltd.

Torrey, H. A. & Sumner, J. B.(1910). Note on some properties of piperonyloin. *J. Am. Chem. Soc.* 32, 1492–1494.

Villamizar-Mogotocoro, A. F.(2019). Síntesis y caracterización de metoxiderivados de la 1,2-diaril-2-hidroxietanona preparados a partir de acoplamiento catalizado de benzaldehídos usando el líquido iónico [Bmim]BF₄. (Universidad Industrial de Santander).

Villanueva Noriega, A. & Fuertes, J. R.(2020). Resolución estructural del Molibdato de Magnesio MgMoO₄ mediante difracción de rayos X con monocristal a altas presiones. (Universidad de Cantabria).

Weber, E. Aoyama, Y., Caira, M.R., Desiraju, G.R., Glusker, J.P., y cols.(1998). *Desig of organic solids*.

West, A.(1984). *SOLID STATE CHEMISTRY AND ITS APPLICATIONS. Solid State Chem and Its Appl.*

Yao, Z., Wang, J., & Pei, J.(2017). Control of π - π Stacking via Crystal Engineering in Organic Conjugated Small Molecule Crystals. *Cryst. Growth Des.* 18, 7–15.

Yonekura, S., Kihara, M., Iwasaki, M. & Kai, M.(1997). Chemiluminogenic reaction of Arg-containing peptides with benzoin or its analogues. *Anal. Sci.* 13, 479–483.

Zukerman-schpector, J.(2012). *The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering. The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering.* doi:10.1002/9781119945888.