

Síntesis y estudio molecular y supramolecular de cuatro (*E*)-*N*-bencilidenanilinas *p*-halógeno
sustituidas

Laura Nathalia Díaz Rozo

Trabajo de Grado para Optar al Título de Químico

Director

José Antonio Henao Martínez

Doctor en Química

Codirector

Juan Manuel Urbina González

Doctor Rer. Nat.

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2022

Dedicatoria

A mi mamita Blanca Elsa Rozo y a mi papá Betico quienes siempre estuvieron a mi lado en el viaje del aprendizaje y alentaron mi interés por encontrar respuestas usando como herramienta el estudio de la ciencia más bonita de todas.

A mi tío Héctor Díaz apoyo indispensable para que hoy estas palabras sean realidad y estén plasmadas en este papel.

A Anderson por las sonrisas, los abrazos, el aprendizaje juntos y el amor.

Agradecimientos

A mis profesores: Juan Manuel Urbina-González y José Antonio Henao Martínez por la extrema paciencia que requiere un estudiante que pregunta hasta el detalle más mínimo.

A mi querido amigo Andrés F. Villamizar, más que amigo, otro profe.

A José I. Beltrán, un alma gemela en forma de amigo.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	18
1. Justificación	20
2. Objetivos	23
3.1 Objetivo General	23
3.2 Objetivos específicos	23
3. Marco teórico	23
4.1 Las iminas	23
4.2 Química verde o química sostenible	25
Elucidación estructural de los compuestos orgánicos	26
4.3 Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC)	26
4.4 Cristalización	28
4.5 La difracción de Rayos X	30
Difracción de Rayos X de polvo	30
4.6 Caracterización espectroscópica	35
4.7 Química supramolecular	37
4.8. La naturaleza de las interacciones supramoleculares	38
4.9 Enlaces de hidrógeno	39

4.10 Interacciones π - π	43
4.11 Superficies de Hirshfeld.....	44
4.12 Redes de energía	47
4. Antecedentes: aldiminas	49
5. <i>Metodología</i>	52
5.1 Consideraciones generales	52
5.2 Metodología de síntesis de precursores (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas empleando la metodología verde descrita por Tanaka y Shiraishi	53
5.3 Metodología para la toma y análisis de datos por TGA/DSC	56
5.4 Metodología para la difracción de Rayos X.....	56
5.5 Análisis supramolecular	58
6. Resultados y discusión	59
6.1 Puntos de fusión experimentales.....	60
6.2 Caracterización por análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC) de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas	60
6.3 Caracterización por espectroscopía infrarroja (IR), espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases (GC-MS) y Resonancia magnética nuclear (RMN) de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas.....	62
6.3.1 Caracterización de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas por espectroscopia Infrarroja (IR) 64	
6.3.2 Caracterización de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas por espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases GC-MS	67
6.3.3 Caracterización de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas por RMN	70

6.4 Caracterización de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas por difracción de Rayos X.....	73
6.5 Superficies de Hirshfeld para la familia de (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-haloanilinas (F, Cl, Br e I)	87
6.6 Redes de energía de la familia de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-haloanilinas, (F, Cl, Br e I).....	106
6.7 Análisis comparativo	119
7. Conclusiones.....	124
8. Divulgación.....	125
Bibliografía	127
Anexos	132

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Puntos de fusión para las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas sintetizadas.	60
Tabla 2. Asignación de bandas representativas en el Infrarrojo para la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina, 3b	66
Tabla 3. Iones experimentales y reportados en la literatura (Srzić & Cevizovic, 1987) derivados de la fragmentación de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas.....	69
Tabla 4. Asignación de señales de ¹ H-RMN para (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina (García Olave, 2018).	70
Tabla 5. Asignación de señales de ¹³ C-RMN para (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina (García Olave, 2018)	71
Tabla 6. Descomposición del patrón de polvo (WPPD) de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina (3a) y la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina (3b).....	75
Tabla 7. Principales interacciones intermoleculares de 3a	78
Tabla 8. Principales interacciones intermoleculares de 3b	82
Tabla 9. Interacciones energéticas entre moléculas 3a pertenecientes al mismo clúster.	106
Tabla 10. Interacciones energéticas entre moléculas 3b pertenecientes al mismo clúster.....	109
Tabla 11. Interacciones energéticas entre moléculas 3a-B , <i>forma 1</i> pertenecientes al mismo clúster.....	112
Tabla 12. Interacciones energéticas entre moléculas 3a-B , <i>forma 2</i> pertenecientes al mismo clúster.....	114

Tabla 13. Interacciones energéticas entre moléculas **3a-C**, *forma 1* pertenecientes al mismo clúster. ... 115

Tabla 14. Interacciones energéticas entre moléculas **3a-C**, *forma 2* pertenecientes al mismo clúster.....117

Tabla 15. Parámetros cristalográficos de las moléculas pertenecientes a la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas.....119

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Nitrofurantoína (A), nifurtoinol (B) y progabida (C), ejemplos de iminas con importancia medicinal.....	21
Figura 2. Perfiles DSC de polimorfos de clorhidrato de cinacalcet. (Tomada y adaptada de Brittain, 2009).	28
Figura 3. Gráfico típico de solubilidad y supersolubilidad. (Tomada y adaptada de Brittain, 2009).	30
Figura 4. Apariencia de los picos con radiación monocromática (izquierda) y cuando hay contribuciones $K\alpha_2$ (derecha). (Tomada y adaptada de Pecharsky. Zavalij, 2009).	32
Figura 5. Formación de dímeros de ácido carboxílico y mediante enlaces de hidrógeno. (Tomada de W. Steed, L. Atwood, 2009.).....	40
Figura 6. Geometrías (d) Aceptor bifurcado, (e) trifurcado y (f) bifurcado en tres centros de enlaces de hidrógeno (Tomada de W. Steed, L. Atwood, 2009.).....	42
Figura 7. Geometrías primaria y secundaria de enlaces de hidrógeno.(a) lineal; (b) doblado) y (c) bifurcado. (Tomada de W. Steed, L. Atwood, 2009.)	42
Figura 8. (a) Interacciones secundarias formadas por atracción de cargas opuestas. (b) Repulsiones por interacciones mixtas entre D y A. (Tomada de W. Steed, L. Atwood, 2009.).....	43
Figura 9. Tipos de interacciones π - π en moléculas de benceno. Izq: modelo cara a cara. Der: modelo cara-borde. (Tomada de W. Steed, L. Atwood, 2009.)	44

Figura 10. Modelo de la molécula de benceno con superficie de Hirshfeld. El hundimiento en la superficie del anillo resulta de las interacciones cercanas por enlaces de hidrogeno entre C-H--- π con los vecinos más cercanos. (Tomada de Spackman A & Jayatilaka, 2009).....	45
Figura 11. Superficie de Hirshfeld de la molécula de benceno rodeada por moléculas vecinas. (Tomada de Spackman A & Jayatilaka, 2009).....	47
Figura 12. Red de energía de dispersión en el eje a de la estructura cristalina del ácido adamantano -1,3,5,7-tetracarboxílico. (Tomada de Turner J <i>et al.</i> , 2015).....	48
Figura 13. Cristales purificados de (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina (3a) en solución EtOH:H ₂ O (4:1)...	55
Figura 14. Cristales purificados de (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina (3b) en <i>n</i> -heptano.	56
Figura 15. Termograma de TGA-DSC para la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina, 3a	61
Figura 16. Termograma TGA-DSC de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina, 3b	62
Figura 17. Comparación de espectros FT-IR de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina, 3a (negro) vs. reportado (rojo).	64
Figura 18. Cromatogramas de la (a) (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina, 3a . (b) (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina, 3b	67
Figura 19. Patrones de difracción de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina (3a , rojo) y (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina (3b , negro).....	74
Figura 20. Descomposición del patrón de polvo de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina (3a) y la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina (3b).....	76
Figura 21. Estructura modelada a partir de los datos de polvo de las muestras: (a) 3a y (b) 3b	77
Figura 22. Unidad asimétrica de la molécula 3a y representación de sus planos.	78

- Figura 23.** Vista de las interacciones de **3a**: Cl – H (rojo, verde), $\pi(\text{Csp}^2)\text{-}\pi(\text{Ar})$ (azul) y $\pi(\text{Ar})\text{-}\pi(\text{Ar})$ (morado) simulados con el software Diamond. El átomo de cloro se señala de color verde. 79
- Figura 24.** Motivos de empaquetamiento básicos para cristales nucleares poliaromáticos (Tomada y adaptada de R.T. Tiekink & Zukerman, 2012). 80
- Figura 25.** Vista a lo largo de los ejes: (1) a; (2) b y (3) c de las interacciones $\pi\text{-}\pi$ de la molécula **3a**. 81
- Figura 26.** Unidad asimétrica de la molécula **3b**, (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina, y representación de sus planos. 82
- Figura 27.** Vista de las interacciones de **3b**: F – H (rojo), $\pi(\text{Ar})\text{-} \text{H}$ (morado); $\pi(\text{Csp}^2)\text{-}\text{H}$ (verde) y $\pi(\text{Ar})\text{-}\pi(\text{Ar})$ (celeste). El átomo de fluor se señala de color verde. 83
- Figura 28.** Vista a lo largo de los ejes: (1) a; (2) b y (3) c de las interacciones $\pi\text{-}\pi$ de la molécula **3b**. 84
- Figura 29.** Interacciones de **3a-B**. (Tomada de Soto Navarro, 2019.) 86
- Figura 30.** Arreglo espina de pescado de la molécula **3a-C**. (Tomada de Soto Navarro, 2019)..... 87
- Figura 31.** Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) d_i ; (b) d_e ; (c) d_{norm} y (d) shape index de la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina (**3a**). 88
- Figura 32.** Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) d_i ; (b) d_e ; (c) d_{norm} y (d) shape index de la (*E*)-*N*-benciliden-4- fluoroanilina (**3b**)..... 88
- Figura 33.** Función de curvatura (curvedness) para: (a) (*E*)-*N*-benciliden-4- cloroanilina (**3a**) y (b) (*E*)-*N*-benciliden-4- fluoroanilina (**3b**)..... 90
- Figura 34.** Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) d_i ; (b) d_e ; (c) d_{norm} ; (d) shape index y (e) curvatura (curvedness) para la *forma 1* de la (*E*)-*N*-benciliden-4- bromoanilina (**3a-B**). 91
- Figura 35.** Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) d_i ; (b) d_e ; (c) d_{norm} ; (d) shape index y (e) curvatura (curvedness) para la *forma 2* de la (*E*)-*N*-benciliden-4- bromoanilina (**3a-B**). 93

- Figura 36.** Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) di; (b) de; (c) dnorm; (d) shape index y (e) curvatura (curvedness) para la *forma 1* de la (*E*)-*N*-benciliden-4- yodoanilina (**3a-C**). 94
- Figura 37.** Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) di; (b) de; (c) dnorm; (d) shape index y (e) curvatura (curvedness) para la *forma 2* de la (*E*)-*N*-benciliden-4- yodoanilina (**3a-C**). 95
- Figura 38.** Empaquetamiento de superficies de Hirshfeld para la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas. (a) **3a** (Cl); (b) **3b**(F); (c) **3a-B**, *forma 1*(Br); (d) **3a-B**, *forma 2* (Br); (e) **3a-C**, *forma 1*(I); (f) **3a-C**, *forma 2*(I)..... 97
- Figura 39.** Huellas dactilares de **3a**, (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina. (a) todos los contactos; (b) contactos C(π)-H/H-C(π); (c) contactos H-H; (d) contactos Cl-H/H-Cl; (e) contactos N-H/H-N (f) contactos C-C (π - π). 98
- Figura 40.** Huellas dactilares de **3b**, (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina. (a) todos los contactos; (b) contactos C(π)-H/H-C(π); (c) contactos H-H (d) contactos F-H/H-F; (e) contactos N-H/H-N. 100
- Figura 41.** Huellas dactilares de **3a-B**, (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina *forma 1*. (a) todos los contactos; (b) contactos H-H; (c) contactos C(π)-H/H-C(π) (d) contactos Br-H/H-Br; (e) contactos Br-C/C-Br. 101
- Figura 42.** Huellas dactilares de **3a-B**, (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina *forma 2*. (a) todos los contactos; (b) contactos H-H; (c) contactos C(π)-H/H-C(π) (d) contactos Br-H/H-Br; (e) contactos N-H/H-N; (f) contactos C-C(π - π); (g) contactos Br-C/C-Br. 103
- Figura 43.** Huellas dactilares de **3a-C**, (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina *forma 1*. (a) todos los contactos; (b) contactos C(π)-H/H-C(π); (c) contactos H-H (d) contactos I-H/H-I; (e) contactos N-H/H-N. 104
- Figura 44.** Huellas dactilares de **3a-C**, (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina *forma 2*. (a) todos los contactos; (b) contactos C(π)-H/H-C(π); (c) contactos H-H; (d) contactos I-H/H-I; (e) contactos N-H/H-N. 105
- Figura 45.** Representación gráfica de la interacción de energías entre moléculas **3a** pertenecientes al mismo clúster. 106

Figura 46. Representación de las redes de energía de 3a : Energía total (azul) a lo largo de los ejes de orientación a, b, c.	108
Figura 47. Representación gráfica de la interacción de energías entre moléculas 3b pertenecientes al mismo clúster.	109
Figura 48. Representación de las redes de energía de 3b : Energía total (azul) a lo largo de los ejes de orientación a, b y c.	111
Figura 49. Representación gráfica de la interacción de energías entre moléculas 3a-B forma 1 pertenecientes al mismo clúster.	112
Figura 50. Representación gráfica de la interacción de energías de 3a-B forma 2 entre moléculas pertenecientes al mismo clúster.	115
Figura 51. Representación gráfica de la interacción de energías entre moléculas 3a-C forma 1 pertenecientes al mismo clúster.	116
Figura 52. Representación gráfica de la interacción de energías entre moléculas 3a-C forma 2 pertenecientes al mismo clúster.	118
Figura 53. Cantidad de enlaces involucrados en las interacciones intermoleculares de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-haloanilinas.	120
Figura 54. Contribución porcentual de contactos cercanos al área de la superficie de Hirshfeld de la familia de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-haloanilinas.	121
Figura 55. Energía total de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-haloanilinas.	122
Figura 56. Puntos de fusión de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-haloanilinas.	123

Lista de Esquemas

	Pág.
Esquema 1. Formación de diversas (<i>E</i>)- <i>N</i> -bencilidenanilinas sin uso de solventes orgánicos (Tomado y adaptado de Tanaka & Shiraishi, 2000).....	24
Esquema 2. Síntesis de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas.....	54
Esquema 3. Secuencia de pasos y Software especializado de datos DRXP para muestras analizadas. (Adaptado de Pecharsky, Zavalij, 2009.).....	57

Lista de anexos

	Pág.
Anexo 1. Espectro de masas de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina, 3a	132
Anexo 2. Espectro de masas de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina, 3b	133
Anexo 3. Ruta de fragmentación propuesta por Soto Navarro, 2019. para las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-haloanilinas.	133
Anexo 4. Espectro de ¹ H de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina, 3a	133
Anexo 5. Espectro ¹³ C de RMN de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina, 3a	133
Anexo 6. Espectro de ¹ H de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina, 3b	133
Anexo 7. Espectro de ¹³ C de RMN de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina, 3b	133
Anexo 8. Redes de energía para la <i>forma 1</i> de la molécula 3a-B , (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina. Rojo: E' de Coulomb, Verde: E' de dispersión, Azul: E' total.....	133
Anexo 9. Redes de energía para la <i>forma 2</i> de la molécula 3a-B , (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina. Rojo: E' de Coulomb, Verde: E' de dispersión, Azul: E' total.....	133
Anexo 10. Redes de energía para la <i>forma 1</i> de la molécula 3a-C , (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina. Rojo: E' de Coulomb, Verde: E' de dispersión, Azul: E' total.....	133
Anexo 11. Redes de energía para la <i>forma 2</i> de la molécula 3a-C , (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina. Rojo: E' de Coulomb, Verde: E' de dispersión, Azul: E' total.....	133

Resumen

Título: Síntesis y estudio molecular y supramolecular de cuatro (*E*)-*N*-bencilidenanilinas *p*-halógeno sustituidas.

Autor: Laura Nathalia Díaz-Rozo.

Palabras Clave: iminas, síntesis verde, principios de química verde, difracción de rayos X relación estructural, química supramolecular, , redes de energía, interacciones intermoleculares.

Descripción: En muchos casos, las rutas sintéticas clásicas proporcionan acceso confiable a compuestos nitrogenados, cuyas aplicaciones son de gran importancia en diversas áreas de investigación como la química farmacéutica - que involucra en gran parte el estudio estructural de los medicamentos y sus posibles efectos sobre los individuos en que se usen - la medicina y la química orgánica, por mencionar algunas; sin embargo, el desarrollo de nuevas estrategias para la síntesis de derivados nitrogenados representa una de las áreas de investigación con mayor enfoque en la actualidad debido a la necesidad de disminuir en la mayor medida posible los impactos adversos de dichas síntesis sobre el ambiente y entorno de sujetos que ejecuten tal proceso. Con la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas (*F*, *Cl*, *Br* e *I*) se han estudiado diversas rutas sintéticas, incluidas *síntesis verdes*, que demuestran alta eficiencia en los rendimientos y compuestos obtenidos sin tener mayores efectos nocivos sobre el medio ambiente, por lo que realizar un estudio completo de la química supramolecular para la familia en cuestión proporciona información detallada de aspectos energéticos de cada integrante de la misma, así como su relación con la estructura de estas moléculas, datos relevantes en el estudio de propiedades físico-químicas que hasta el momento no han sido reportados previamente.

Abstract

Title: Synthesis and molecular and supramolecular study of four (*E*)-*N*-benzylideneanilines *p*-halogen substituted.

Author: Laura Nathalia Díaz-Rozo¹

Key Words: imines, Green synthesis, green chemistry principles, X-ray diffraction, structural relationship, supramolecular chemistry, energy frameworks, intermolecular interactions.

Description: In many cases, classical synthetic routes provide reliable access to nitrogen compounds, whose applications are of great importance in diverse research areas such as pharmaceutical chemistry - which largely involves the structural study of drugs and their possible effects on the individuals in which they are used - medicine and organic chemistry, to mention a few; However, the development of new strategies for the synthesis of nitrogen derivatives represents one of the most focused areas of research at present due to the need to reduce as much as possible the adverse impacts of such syntheses on the environment and the environment of subjects performing such a process. With the family of *E*-*N*-benzylidene-4-haloanilines (F, Cl, Br and I) several synthetic routes have been studied, including green syntheses, which show high efficiency in the yields and compounds obtained without having greater harmful effects on the environment, Therefore, a complete study of the supramolecular chemistry for the family in question provides detailed information on energetic aspects of each member of the same, as well as their relationship with the structure of these molecules, relevant data in the study of physicochemical properties that have not been previously reported.

¹ Science Faculty. School of Chemistry. Director: José Antonio Henao Martínez, PhD in Chemistry. Co-director: Juan Manuel Urbina González, Doctor Rer. Nat.

Introducción

El desarrollo de nuevas estrategias para la síntesis de pequeños heterociclos nitrogenados constituye una de las áreas mayormente investigadas en la química orgánica, ya que los compuestos nitrogenados siempre han sido foco de atención en la comunidad científica a causa de sus numerosos usos en campos farmacéuticos (N. Kaur, 2015). En muchos casos, las rutas sintéticas clásicas proporcionan acceso confiable a compuestos heterocíclicos que la mayoría de las veces no son aceptadas por los estándares de seguridad ambiental propuestos en los postulados de la química verde (Anastas & Eghbali, 2010). Las iminas son una clase de compuestos ampliamente utilizados en la síntesis de medicamentos activos biológicamente; las moléculas que contienen enlaces dobles reactivos entre el átomo de carbono y el de nitrógeno son intermediarios versátiles en muchas reacciones orgánicas, tales como las de ciclación, de reducción y de condensación. Los métodos convencionales de síntesis por adición-eliminación a compuestos carbonílicos involucran condiciones de reacción azeotrópicas en solventes orgánicos usualmente nocivos, por lo que se hace necesario hacer aproximaciones alternativas a estos métodos convencionales que impliquen rutas verdes y económicas; las nuevas tendencias hacen posible la economía atómica y monetaria (Wang *et al.*, 2015). Existen registros de síntesis de iminas llevadas a cabo usando agua como solvente sin la necesidad de catalizadores ácidos o de la remoción azeotrópica de la misma, que permiten obtener productos con alto rendimiento y que además pueden ser aislados por una simple filtración (Tanaka & Shiraishi, 2000). Si bien la síntesis y obtención de compuestos orgánicos

representa una parte importante de su estudio, la verificación espectroscópica es fundamental para reportar información confiable y veraz que brinde información suficiente para que la replicación de cada molécula sintetizada y la reproducibilidad de los experimentos sean exitosas.

Los compuestos orgánicos, así como los seres humanos, están organizados en familias con características específicas y similares entre sí, hecho que simplifica el estudio de estos. Sin embargo, cada molécula, así como cada integrante de una familia, es diferente. Dichas diferencias van desde el ordenamiento de sus átomos, hasta sus propiedades fisicoquímicas y aspectos supramoleculares. Actualmente existe una gran variedad de herramientas analíticas que permiten estudiar profundamente, y partiendo desde mediciones ‘sencillas’ a las moléculas obtenidas por síntesis en los laboratorios.

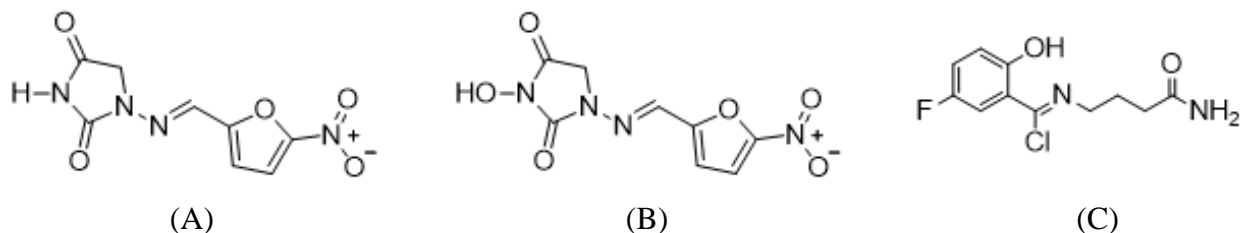
Este trabajo pretende dar solución a la estructura cristalina de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas con el fin de concluir el estudio estructural realizado para la familia de (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas realizado en conjunto por el Grupo de Investigación de Química Estructural (GIQUE) y el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) que finalmente permite estudiar el empaquetamiento cristalino y la química supramolecular de cada molécula mencionada mediante un análisis detallado de aspectos tales como las superficies de Hirshfeld con las que se identifican de manera muy precisa los clústeres representativos de las interacciones intermoleculares dentro de radios de van der Waals críticos en arreglos supramoleculares, también las respectivas redes de energía presentes en cada cristal con las que se facilita la comprensión de sus propiedades mecánicas, aspectos que son de gran importancia en campos médicos y/o biológicos. Sin ir muy lejos, una propiedad mecánica que se determina a través de las geometrías topológicas de las redes energéticas en los cristales es la facilidad de compactación, característica requerida para formular medicamentos en presentación de tabletas,

estos cálculos son posibles gracias a la ayuda de programas computacionales (Turner J *et al.*, 2015). Para cada compuesto obtenido se suministran los diferentes datos de Puntos de fusión, Calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), difracción de Rayos X de polvo (PXDR), cromatografía de gases acoplada masas (GC-MS), resonancia magnética nuclear (RMN), y espectroscopia Infrarroja (IR). Algunos datos son comparados con reportes anteriores, mientras que otros son presentados por primera vez; particularmente los que corresponden al estudio de la química supramolecular y a las redes de energía de esta familia.

1. Justificación

Desde el descubrimiento de las bases Schiff, este tipo de compuestos (y sus derivados) hacen parte de uno de los grupos de moléculas más importantes en el estudio de la medicina; una de las aplicaciones más relevantes y estudiada previamente es el diseño de agentes citotóxicos y citostáticos cuyo mecanismo de acción ha mostrado tener menos efectos secundarios adversos sobre pacientes con cáncer que otros agentes anticancerígenos de uso común (Layer, 1963). Compuestos bioactivos estructuralmente análogos del tipo aldimina como la nitrofurantoína (A) o el nifurtoinol (B) son usados para tratar infecciones del tracto urinario e intestinal (Sztanke *et al.*, 2013). Por otra parte, la base de Schiff del tipo cetimina conocida como progabida (C) se considera un análogo del ácido aminobutírico (GABA), conocido por su actividad anticonvulsiva (Keri & Patil, 2014). Ver Figura 1.

Figura 1. Nitrofurantoína (A), nifurtoinol (B) y progabida (C), ejemplos de iminas con importancia medicinal.



La condensación de compuestos carbonílicos y de derivados homólogos para la preparación de iminas requiere usualmente de condiciones azeotrópicas que involucran el uso de solventes dañinos con el ambiente; por eso, la implementación de nuevas alternativas sintéticas verdes debe ser estudiada y aplicada, incluso en moléculas de este tipo, que han estado bajo observación desde hace décadas. En este trabajo se aplicó la metodología de condensación reportada por Tanaka (Tanaka & Shiraishi, 2000) empleando una microsuspensión de reactantes en suspensión acuosa, para preparar con rendimiento mayor del 70% para las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas de Cl y F. Adicionalmente, se completó una caracterización detallada por técnicas de FT-IR, RMN (^1H y ^{13}C), GC/MS, y TGA-DSC, para los derivados de flúor y cloro. Considerando lo anterior, se presenta el estudio y la elucidación estructural haciendo uso de difracción de Rayos X de polvo para las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas.

En torno al interés por esta familia de moléculas, específicamente el que involucra las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas, el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) en conjunto con el Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE), han incursionado en su estudio por lo que se cuenta con información recolectada a través de trabajos previos (Soto Navarro, 2019). Si bien es cierto que se dispone de datos cristalográficos y espectroscópicos de la

(*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina obtenidos anteriormente, (García Olave, 2018) estos datos fueron optimizados. Finalmente se presenta un estudio supramolecular detallado para la familia de (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas haciendo uso del conjunto de datos colectados, tanto de trabajos previos como los obtenidos en este trabajo.

Pero ¿por qué es importante el estudio supramolecular de esta familia de compuestos? Para responder esto basta con intentar entender fenómenos que ocurren en el estado sólido y que siendo observados a nivel macroscópico no son del todo comprensibles, pero se pueden racionalizar en términos de interacciones intermoleculares, que, a su vez, tienen efectos de gran relevancia en las topologías de las redes energéticas, siendo estas las que determinan en gran medida las propiedades mecánicas descritas en dichos fenómenos.

Según se mencionó antes, familias como la de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas representan un bloque importante en la construcción de heterociclos de mayor complejidad, conocidos por tener aplicaciones en áreas, por ejemplo, de relevancia médica (Keri & Patil, 2014). Identificar patrones de organización en la microestructura de los integrantes sencillos de dicha familia facilita la comprensión de propiedades macroscópicas que pueden ser extrapolables a moléculas más complejas y que potencialmente son determinantes para definir qué tipo de aplicación se da a determinado grupo de moléculas.

De acuerdo con el reporte de Tanaka (Tanaka & Shiraishi, 2000), sobre la síntesis de iminas por microdispersión en suspensión acuosa, se establece una ruta sintética eficiente, cuyo impacto ambiental en la síntesis de (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilina es el menor y mediante la difracción de rayos-x de polvo, se elucidan las estructuras tridimensionales y se realiza el estudio supramolecular de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas.

2. Objetivos

3.1 Objetivo General

Sintetizar las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas, caracterizarlas estructuralmente y estudiar la química supramolecular de la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas a partir de los datos estructurales.

3.2 Objetivos específicos

Sintetizar las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas, usando una metodología verde y comprobar la eficacia de esta.

Caracterizar espectroscópica y estructuralmente las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas.

Realizar el estudio supramolecular para la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas.

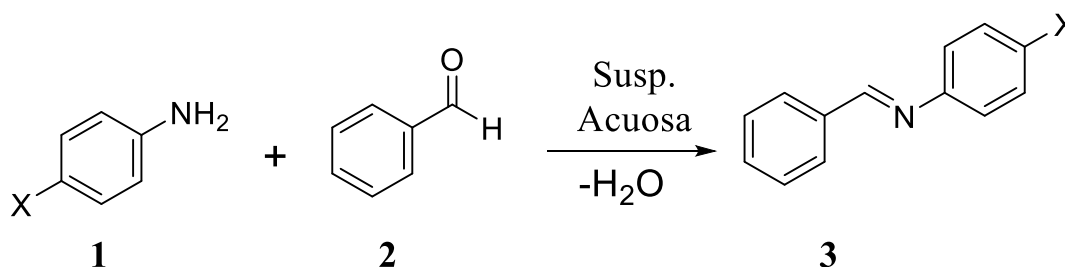
3. Marco teórico

4.1 Las iminas

Las iminas o bases de Schiff son compuestos orgánicos nitrogenados ampliamente estudiados, designados estructuralmente como $RR'C=NR''$ (Layer, 1963). Estos compuestos han encontrado múltiples aplicaciones útiles en la química orgánica, como en la síntesis de heterociclos nitrogenados y por ende de alcaloides y de diversos fármacos, así como en la agroindustria y en la

medicina. Para la construcción rápida y eficiente de muchos tipos de heterociclos nitrogenados, las bases de Schiff son los precursores más versátiles y asequibles con los que cuenta el químico orgánico (Kouznetsov & Palma Rodriguez, 2000). También se ha evidenciado mediante estudio de catálisis y de acción enzimática que las iminas actúan como intermediarios en procesos biológicos de descarboxilación de β -cetoácidos, tales como el ácido acetoacético que interviene, por ejemplo, en el metabolismo de lípidos (Bender & Brubacher, 1977). Además, las N-bencilidenanilinas tienen aplicaciones notables, entre las cuales destaca su potencial uso en la protección de la piel contra los efectos nocivos por la exposición solar, siendo este uno de los principales causantes de afecciones tales como eritema y diversos tipos de melanoma (G. Kaur *et al.*, 2012). La preparación de iminas usualmente se realiza en reflujo de la mezcla de los precursores carbonílico y amínico en un solvente orgánico en condiciones azeotrópicas, con el fin de separar el agua formada en la reacción. El uso de solventes orgánicos se traduce en un costo ambiental significativo, razón por la cual se han desarrollado métodos de síntesis que no involucran solventes e incluyen otros principios de la química verde; la preparación limpia y eficiente de iminas en suspensión acuosa es uno de ellos, en la cual no es necesaria la catálisis ácida y proporciona rendimientos relativamente altos cuando se hacen reaccionar mezclas 1:1 de aldehídos aromáticos con aminas aromáticas primarias (Tanaka & Shiraishi, 2000).

Esquema 1. *Formación de diversas (E)-N-bencilidenanilinas sin uso de solventes orgánicos (Tomado y adaptado de Tanaka & Shiraishi, 2000).*



4.2 Química verde o química sostenible

La química verde es una tendencia dirigida hacia el diseño de productos y de procesos químicos mediante el empleo de métodos sostenibles, que ha recibido atención gracias a su capacidad de innovación y articulación simultánea con la reducción de problemas ambientales ocasionados por la producción química junto con los gastos económicos que involucra la misma. Esta filosofía química establece 12 principios básicos orientados hacia la eliminación o reducción del uso de sustancias peligrosas y ha venido siendo utilizada desde mediados de 1990 (Anastas & Eghbali, 2010). Ya que los principios de la química verde se conocen como reglas de diseño, cabe resaltar que el aspecto más importante de esta área de investigación es dicho concepto y que consecuentemente busca proporcionar caminos de producción sostenible mediante la prevención de la generación de desperdicios químicos para facilitar el tratamiento que se debe dar a los mismos una vez generados. También es sabido que los métodos sintéticos deben ser diseñados teniendo como último fin la incorporación de todos los átomos de los precursores involucrados en el producto, maximizando así la economía atómica y por consiguiente disminuyendo el uso de reactivos o la generación de desechos contaminantes dañinos; lograr resultados “verdes” implica además sustituir, por ejemplo, solventes peligrosos por otros más seguros que presenten menor riesgo, sobre quien realiza la síntesis y en el medio ambiente. Los procesos químicos, además de necesitar reactivos, tienen requerimientos energéticos que pueden ser disminuidos si se emplean medios catalíticos eficientes y amigables con el ambiente. En ocasiones, estos requerimientos pueden ser sustituidos en reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente y presión estándar, que además de tener bajo impacto ambiental suelen contribuir con la recuperación segura de las materias primas que no se quieran en los productos finales, y de este modo evitar el incremento de producción de material no deseado; en caso de que este sea imposible de evitar también se busca

que pueda ser de fácil degradación. Finalmente, es necesario emplear postulados que conduzcan a productos cuya preparación para estudios analíticos involucre la prevención de generación de contaminantes dañinos y de esta manera eludir, en cada paso de la síntesis y análisis de material químico, la propagación al ambiente de sustancias dañinas (Anastas & Eghbali, 2010).

Elucidación estructural de los compuestos orgánicos

Si bien la síntesis y obtención de compuestos orgánicos representa una parte importante de su estudio, la verificación y caracterización molecular, estructural y la determinación de sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas son fundamentales para crear fuentes de información confiables y veraces que brinden información suficiente para que la replicación de cada molécula sintetizada y su reproducibilidad sean exitosas.

4.3 Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Las diferentes *formas físicas* que un compuesto sólido puede adoptar están directamente relacionadas con las propiedades físico-térmicas de este. El término “*forma física*” abarca polimorfos, solvatos, sólidos amorfos no cristalinos y sólidos parcialmente cristalinos. Aunque existen numerosas técnicas analíticas disponibles para la caracterización física de compuestos sólidos, el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) fueron las técnicas complementarias empleadas en este trabajo de investigación, para la caracterización estructural de los compuestos bajo estudio. Las técnicas se definen como termoanalíticas, ya que son aquellas en las que una propiedad del analito se mide en función de una temperatura externa aplicada (Brittain, 2009). En el análisis termogravimétrico (TGA) se registra continuamente la masa de una muestra sometida a una atmósfera controlada en función de la temperatura o del tiempo a medida que se aumenta la temperatura de esta. La representación de la masa o porcentaje

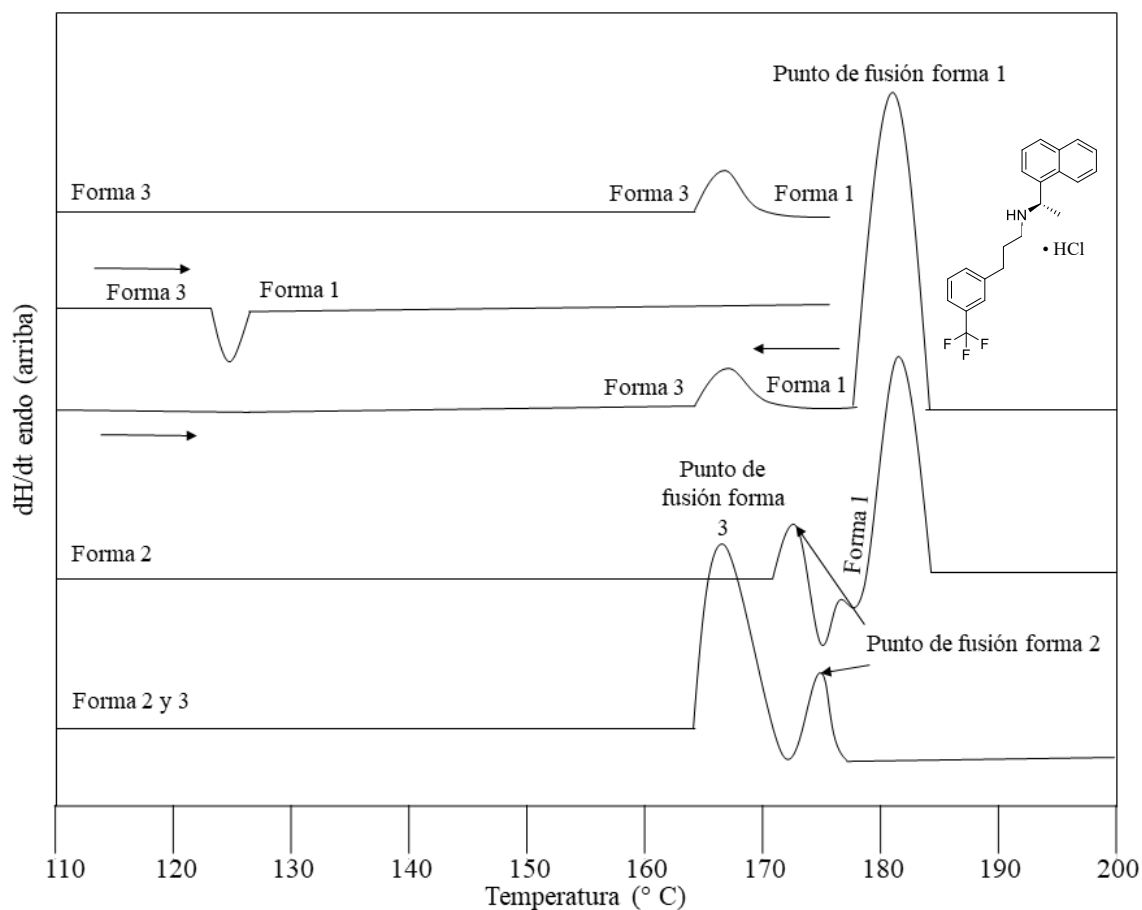
de masa en función del tiempo se conoce como termograma y describe la descomposición térmica del analito. Esta técnica es útil, pues permite determinar la estabilidad de un material en intervalos de temperatura que van desde los 5 hasta los 1500 °C aproximadamente (Skoog *et al.*, 1997). El análisis termogravimétrico realizado bajo condiciones isotérmicas se usa para estudiar la cinética en las transiciones de fase de solvatomorfos (Brittain, 2009). Así mismo, la calorimetría de barrido diferencial (DSC) mide las diferencias de calor aportadas a una sustancia y a una referencia en función de la temperatura de la muestra con la que es posible determinar la cantidad de calor que es absorbido o liberado por una sustancia sometida a una rampa de temperatura en un intervalo de tiempo determinado. El principio básico detrás del cambio en la línea base de un espectro típico de DSC (potencia *vs.* temperatura) describe un cambio en la capacidad calorífica del sistema bajo investigación. La relación entre el flujo de calor (Q) asociada con la capacidad térmica (C_p) del sistema está dada por la siguiente ecuación (Brittain, 2009):

$$\frac{dQ}{dt} = C_p \left(\frac{dT}{dt} \right) \quad \text{Ecuación 1}$$

Los gráficos son obtenidos como un rango del calor diferencial [Watts=(Julios/segundo)] *vs.* temperatura, y por tanto se representa la medida directa de la capacidad calorífica de la muestra. El área debajo del pico de DSC es directamente proporcional al calor absorbido o liberado en el evento térmico y la integración de dicha área proporciona el calor de reacción (calorías/segundo.gramo) o (Julios/segundo.gramo). La efectividad de este método para detectar polimorfos se muestra en la Figura 1 y radica en su capacidad para detectar las transiciones reversibles entre enantiomorfos (Inui *et al.*, 2003), forma 1 y 3 mostrados en los perfiles 1, 2 y 3 de arriba hacia abajo, a medida que se varía la temperatura; el cuarto perfil indica el punto de fusión de la forma 2 seguido de la cristalización y posterior fusión de la forma 1. Finalmente, el

perfil del fondo muestra una curva de calentamiento para una mezcla de las formas 2 y 3 que no muestran relación entre sí (Brittain, 2009).

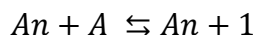
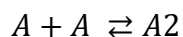
Figura 2. *Perfiles DSC de polimorfos de clorhidrato de cinacalcet (Tomada y adaptada de Brittain, 2009).*



4.4 Cristalización

En la búsqueda de técnicas de purificación de las sustancias, la cristalización figura como una de las más antiguas y a su vez más eficientes, por ser un proceso selectivo que tiene como fundamento el crecimiento de cristales en empaquetamientos regulares de moléculas de un mismo tipo, forma y tamaño, que tiende a excluir la presencia de impurezas (García Csáky & Martínez Grau, 2014). Las sustancias sólidas se forman cuando las atracciones electrostáticas entre los

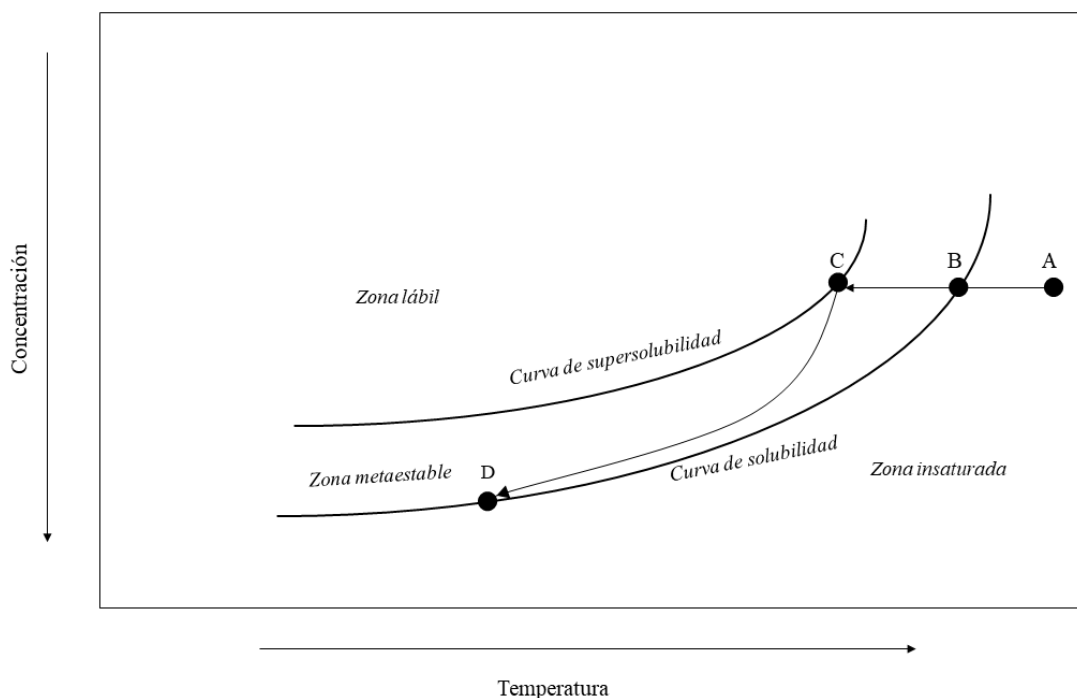
átomos, iones o moléculas vencen el movimiento térmico y pierden libertad traslacional; los arreglos espaciales que obtienen dependen de la fuerza de enlaces internos, así como de la fuerza de las interacciones electrostáticas y de la energía de la red formada. La formación de un cristal está directamente relacionada con las condiciones experimentales establecidas en el momento de iniciar la cristalización del sólido bajo estudio, tales como agitación, eliminación del solvente, calentamiento, enfriamiento o vacío, para obtener una solución sobresaturada de la cual nace el cristal deseado. Existen dos maneras de dar inicio al crecimiento de cristales, siendo la nucleación primaria aquella donde en ausencia de cristales en el medio el crecimiento del sólido inicia de manera espontánea bajo las condiciones adecuadas, en la ecuación 2 se formula una breve descripción matemática de los pasos que se siguen en dicha manera de cristalización.



Por el contrario, la nucleación secundaria induce el crecimiento de cristales partiendo de un clúster en la zona metaestable y a partir del cual se forma el sólido cristalino deseado.

El proceso de formación de sólidos por nucleación se muestra en la figura 2: la zona metaestable en cristalización por enfriamiento. El enfriamiento de una solución iniciando en **A** induce la supersaturación en **B**, y la nucleación en **C**. La región **BC** donde la solución está supersaturada, pero no hay nucleación es una zona metaestable. Más allá del punto de nucleación, el crecimiento cristalino y posterior nucleación ocurre hasta que se alcanza el equilibrio en **D**.

Figura 3. *Gráfico típico de solubilidad y supersolubilidad (Tomada y adaptada de Brittain, 2009).*



4.5 La difracción de Rayos X

La difracción de Rayos X es una técnica de gran importancia en el estudio estructural de los compuestos sólidos ya que brinda información específica sobre la ubicación de los átomos en una red cristalina, además de ángulos y distancias de enlace junto con otros parámetros necesarios para la determinación estructural de un material sólido.

Difracción de Rayos X de polvo

Esta técnica constituye la base fundamental para el estudio de sustancias que no necesariamente se encuentran en estado cristalino pero que si llegan a adoptar el estado sólido y que no se obtienen en forma de cristales únicos. Cada patrón de difracción es una imagen

unidimensional de la red cristalina de un sólido y a partir de él, la estructura 3D del compuesto puede ser elucidada.

Un patrón de polvo contiene la información necesaria para determinar la estructura tridimensional de una sustancia; en dicho patrón, los factores a tener en consideración son la posición de los picos para obtener información acerca de los parámetros de la celda unidad: esta se entiende como una función de la longitud de onda de radiación y de las distancias interplanares d . Por su parte, la intensidad de las señales que indica las posiciones atómicas y la forma de los picos que indica el grado de cristalinidad, orden y posibles defectos del material y se entiende como una función de la periodicidad de los centros de difracción, por lo que permite conocer las coordenadas en las que se encuentran los átomos de la celda unidad (Le Bail *et al.*, 2008).

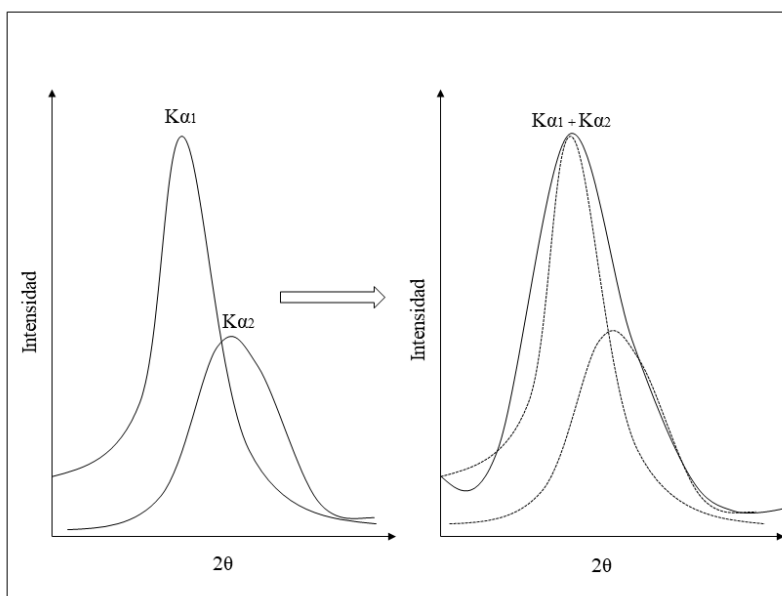
Finalmente, con relación a la forma de los picos, esta debería ser acampanada en condiciones ideales, pero a causa de defectos en el material o de la radiación incidente que no es completamente monocromática y debido a las contribuciones $K_{\alpha 2}$, esta se ve deformada.

La determinación de la estructura cristalina se debe realizar con base en un modelo molecular estimado; y haciendo uso de software especializado se simulan las propiedades cristalinas de la sustancia y este modelo se va refinando consecutivamente para obtener un perfil simulado lo más similar posible al obtenido experimentalmente, factor que valida la confiabilidad de los parámetros cristalográficos obtenidos. Este proceso se realiza siguiendo los pasos enunciados a continuación:

- Determinación de sistema cristalino y parámetros de la celda unidad
- Asignación del grupo espacial teniendo en cuenta ausencias sistemáticas
- Refinamiento de constantes de la celda unidad
- Descomposición del patrón de polvo

- Modelado o resolución de la estructura
- Refinamiento de la estructura
- Validación

Figura 4. Apariencia de los picos con radiación monocromática (izquierda) y cuando hay contribuciones $K\alpha_2$ (derecha) (Tomada y adaptada de Pecharsky, Zavalij, 2009).



Una vez registrado el perfil de difracción se inicia el tratamiento de los datos, el perfil se suaviza y se elimina la radiación de fondo; se extrae la radiación $K\alpha_2$ y se inicia la búsqueda de los picos, todo esto haciendo uso del software PreDICT (de Wolff, 1968). En cuanto se hayan identificado los picos se procede a asignar los índices de Miller a cada máximo, es decir, indexarlos. Este procedimiento permite obtener el sistema cristalino, los parámetros de la celda unidad, grupo espacial y número de fórmulas (cantidad de moléculas) por celda unidad (Z).

El suavizado es un proceso matemático que mejora la relación señal-ruido del patrón de polvo. El ajuste de la radiación de fondo es necesario para disminuir las contribuciones de diversos factores

como material amorfo, dispersión del aire, entre otros. Seguido del suavizado, la eliminación de la radiación $K\alpha_2$ causada por una monocromatización incompleta busca mejorar la forma de cada pico con la que se eliminan posibles máximos de difracción que no corresponden a los generados por la radiación primaria, propia del material bajo estudio.

Habiendo identificado los picos, el proceso de indexado que asigna los índices de Miller (h,k,l) a cada uno de los máximos también se realiza con PreDICT (de Wolff, 1968) que analiza todos los sistemas cristalinos de mayor a menor simetría incrementando sucesivamente el volumen de la celda unidad, así como los parámetros de esta, este programa funciona a prueba y error mediante la variación de los parámetros por dicotomía sucesiva de volumen. Concluido el indexado, se obtiene información en cuanto al sistema cristalino, parámetros de la celda unidad, posibles impurezas y figuras de mérito.

Los parámetros conocidos como *figuras de mérito* están encargados de validar la confiabilidad de los resultados obtenidos. Estos valores oscilan en rangos aceptables y son clave en la discriminación entre una solución y otra. La figura de mérito M_N indica qué tan confiable fue el proceso de indexado, un valor superior a 10 indica que el cálculo ha sido exitoso; F_N se refiere a la calidad de los datos y usualmente se asume que los valores confiables deben ser superiores a 15. Los parámetros de celda unidad son luego refinados a través del programa NBS*AIDS83 (de Wolff, 1968) Con base en los datos del indexado y suministrando dichos valores, se calcula el grupo espacial a partir de las ausencias empleando el software EXPO14 (Altomare *et al.*, 2015), y se estiman los parámetros cristalográficos para comparar con los derivados del patrón de polvo experimental a través del método de mínimos cuadrados. El archivo de salida contiene los parámetros de celda refinados, así como las figuras de mérito. Para la extracción de intensidades integradas se hace uso del software TOPAS (Coelho, 2018) que descompone el patrón de polvo y

además proporciona un valor numérico encargado de verificar la calidad del proceso y datos obtenidos, este valor es el R_{wp} y siempre debe ser inferior a 10 (Coelho, 2018). Así mismo, EXPO14 es útil en la determinación de la localización de los átomos en la celda unidad, esto se hace mediante el proceso de recocido simulado. El software se encarga de simular un calentamiento y posterior enfriamiento de la celda para estudiar las variaciones de energía de la red, de esta forma simula un patrón de polvo que se ajusta al perfil experimental suministrado. El archivo *.cif de entrada se obtiene del modelado estructural con EXPO14 y representa el modelo molecular del cual se estudian las características estructurales descritas anteriormente. Habiendo realizado cada paso descrito previamente, y habiendo obtenido datos de buena calidad, el estudio estructural del compuesto y sus parámetros se habrán resuelto exitosamente.

Finalmente, la estructura es refinada por el método de Rietveld, empleando TOPAS, que compara los patrones simulado y calculado ajustando las posiciones (2θ), intensidades y ancho de las reflexiones de Bragg, variando los valores de las constantes de la celda, las posiciones atómicas y la microestructura respectivamente. El método de Rietveld se fundamenta en el ajuste teórico de los parámetros que definen la estructura del compuesto, creando un modelo similar al modelo propio del compuesto bajo estudio. En este proceso los parámetros de la celda unidad también se refinan y se ajustan de manera iterativa hasta encontrar convergencia entre valores calculados y observados. Esta última condición se evalúa a través de los denominados factores R: R_p , R_{wp} y R_{exp} (McCusker *et al.*, 1999). Cada uno de estos valores está expresado por ecuaciones que, en el caso de R_p indica el ajuste teórico-experimental del patrón en función de las intensidades de este:

$$R_p = \frac{\sum_{i=1}^n |y_i(obs) - y_i(cal)|}{\sum_{i=1}^n y_i(obs)} * 100 \text{ (Ecuación 3)}$$

Donde $y_i(obs)$ es la intensidad observada en el paso i , $y_i(cal)$ es la intensidad calculada.

Mientras que Rwp se define como:

$$Rwp = \sqrt{\frac{\sum [wi(yi(obs)) - yi(cal)]^2}{\sum wi|yi(obs)|}} \quad (\text{Ecuación 4})$$

Donde wi es el peso.

Por último, el factor del perfil residual esperado y la bondad de ajuste (GoF), indican la calidad del proceso y están definidos mediante las Ecuaciones 5 y 6, respectivamente.

$$Rexp = 100 \sqrt{\frac{n-p}{\sum_i wiyi^2}} \quad (\text{Ecuación 5})$$

$$GoF = \left[\frac{Rwp}{Rexp} \right]^2 \quad (\text{Ecuación 6})$$

Donde n es el número de ‘observados’ y p es el número de parámetros.

Un ajuste óptimo estará determinado por valores bajos en los ajustes del modelo teórico respecto a los resultados experimentales.

La validación estructural se realiza con el programa TOPAS (McCusker et al., 1999.) que realiza medidas tales como distancias de enlace, ángulos de enlace, ángulos de torsión, defectos de los materiales e incluso permite estudiar las interacciones intramoleculares entre sistemas π (Spek, 2003).

4.6 Caracterización espectroscópica

Todo el estudio estructural se complementa con los datos provenientes de técnicas espectroscópicas de uso común en química orgánica que se desarrollan partiendo de diversas propiedades de las moléculas; una de las más empleadas es la resonancia magnética nuclear (RMN), basada en las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos (Clayden *et al.*, 2012). Un

espectro de RMN se puede entender en términos de las posiciones de las absorciones, siendo el campo alto (derecha del espectro) el lugar donde se encuentran las señales de protones saturados y el campo bajo (izquierda del espectro) el sitio donde hay señales de compuestos aromáticos o que en general tienen alta densidad electrónica. En función de las señales registradas se hace la reconstrucción molecular del compuesto bajo estudio, que puede ser con un espectro de ^1H o ^{13}C o combinaciones de experimentos como HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy) o HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence).

Los análisis de RMN se pueden acompañar (para la verificación de la pureza de los compuestos) con ensayos de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), estos últimos como patrones de fragmentación en términos de la relación masa/carga (m/z) (Clayden *et al.*, 2012). En un espectro de masas, el pico con mayor intensidad se conoce como *pico base* y su intensidad se toma como 100; la intensidad de los demás se expresa en relación con este pico. Un diagrama que ilustra las intensidades relativas de las señales correspondientes a los diversos valores m/z se denomina espectro de masas y es característico de un compuesto particular, es como una huella digital. Además, el estudio de compuestos de estructura conocida revela factores que determinan qué fragmentos pueden romperse en una estructura determinada (Clayden *et al.*, 2012). Acopladas la cromatografía de gases a la espectrometría de masas, se desarrolla una técnica que inicialmente separa las sustancias en un cromatógrafo de gases, donde para cada compuesto se registra una señal con determinado tiempo de retención (R_t) y las señales se relacionan con la intensidad de estas. Los compuestos bajo estudio son inicialmente eluidos en la columna de cromatografía y posteriormente entran en la cámara de ionización de un espectrómetro de masas; las moléculas se fragmentan por impacto electrónico donde cada fragmento se analiza con el detector selectivo de masas (Skoog *et al.*, 1997).

Con un espectro de Infrarrojo (IR) se puede conocer la estructura de un compuesto, pues este informa qué grupos funcionales se encuentran en la molécula; un grupo de átomos determinado da origen a bandas de absorción características, pero que son prácticamente las mismas de un compuesto a otro y que deben asignarse cuidadosamente al momento de interpretar un espectro determinado, ya que existen solapamientos y desplazamientos por vías estructurales como conjugación, atracción de electrones, tensiones angulares y demás. Si estos desplazamientos se reconocen adecuadamente, revelan las características estructurales que los originan (Morrison & Boyd, 1998).

Cada técnica mencionada se complementa con las demás. Por separado, cada una brinda información específica sobre las moléculas y aunque no existe un orden estricto para la implementación de ellas, en el estudio de compuestos orgánicos que se ponen en consideración en este trabajo, la ruta de caracterización inició con la verificación de la finalización de las reacciones haciendo seguimiento a estas con cromatografía de capa fina, seguida de la toma de puntos de fusión de cada sólido purificado; a continuación se hizo la toma de TGA-DSC, verificación de pureza con CG-MS, identificación de grupos funcionales con IR, y finalmente elucidación molecular con RMN y caracterización estructural con DRX, siendo esta técnica la que más información detallada, definitiva, y además, refinada, entrega para las estructuras de las moléculas bajo estudio.

4.7 Química supramolecular

Jean-Marie Lehn ha definido la química supramolecular como la química de los arreglos y enlaces intermoleculares, es decir, química que va más allá de la molécula y que no involucra los enlaces covalentes que conforman a la misma; originalmente se habla de química supramolecular en términos de interacciones no covalentes entre una molécula anfitrión y una invitada y se abordan

conceptos tales como el grado de ordenamiento entre moléculas, interacciones entre subunidades, simetría de empaquetamiento, así como de interacciones intramoleculares. Por el contrario, la química molecular se refiere a la estructura química de la molécula, su forma, propiedades redox, polaridad, brecha entre orbitales HOMO-LUMO, magnetismo, quiralidad, entre otros. Sin embargo, algunos investigadores han adoptado una definición diferente en cuanto a un compuesto supramolecular, refiriéndose a este como un grupo de componentes moleculares cuyas propiedades individuales contribuyen a un conjunto completo, sea covalente o no covalente, por consiguiente, formación de una supramolecula basada en la interacción entre múltiples moléculas aceptoras y donadoras, mediante interacciones dipolares y electrostáticas momentáneas, facilita el entendimiento de la configuración estructural cristalina (Steed, W & L. Atwood, 2009).

4.8. La naturaleza de las interacciones supramoleculares

En términos generales, como ya se mencionó, la química supramolecular concierne a interacciones no covalentes. El término ‘no covalente’ abarca un amplio rango de efectos de repulsión y de atracción; entre ellos se encuentran las interacciones ión-ión, cuya energía se compara con la de las interacciones covalentes. Así mismo, las interacciones ion-dipolo que se originan entre iones y moléculas polares y cuya energía es representativa tanto del estado sólido como del estado líquido cuando los compuestos se encuentran en solución. Las interacciones dipolo-dipolo ocurren cuando hay alineación entre un dipolo con otro y resulta en interacciones significativamente atractivas con solo emparejar un par de polos de moléculas adyacentes (Steed, W & L. Atwood, 2009).

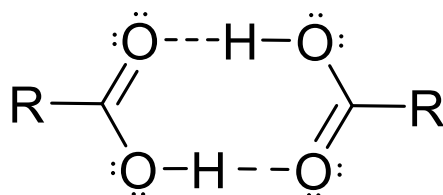
4.9 Enlaces de hidrógeno

Este tipo de enlace es quizá el que más efecto tiene sobre las propiedades moleculares de los compuestos, un ejemplo común es el efecto sobre el punto de ebullición del agua, una molécula pequeña, sencilla con bajo peso molecular. Esto se debe a la naturaleza polar de los enlaces entre los átomos de O-H. Un enlace de hidrógeno se puede identificar como un enlace dipolo-dipolo particular cuando un átomo de hidrógeno enlazado a otro átomo electronegativo (o grupo electroatractor) es atraído a un dipolo vecino presente en otra molécula (Steed, W & L. Atwood, 2009).

Evidencia gradualmente colectada ha demostrado que las interacciones de enlaces de hidrógeno tales como CH/π y XH/π ($X=O,N$) son ampliamente encontradas en muchas, sino la mayoría, de las moléculas existentes. La más sencilla de las interacciones es la que se forma entre átomos de C-H (actúa como ácido débil), además se dan interacciones entre pares solitarios de electrones de O, N o átomos de halógenos e hidrógenos (actúan como bases fuertes); así mismo, existen enlaces de hidrógeno entre OH o NH y sistemas π , estos últimos equivalen a bases débiles. Comúnmente, los enlaces de hidrógeno involucran un átomo de hidrógeno enlazado a un átomo electronegativo como O ó N actuando como donador (D) y un átomo de electronegatividad similar, que generalmente tiene un par de electrones libres que actúa como aceptor (A). Debido a su naturaleza direccional y su relativa fuerza, los enlaces de hidrógeno han sido identificados como la llave maestra en la química supramolecular. Normalmente, los enlaces de hidrógeno tienen una energía de enlace en un rango que va desde 4 a 60 KJ/mol (Steed, W & L. Atwood, 2009), sin embargo, en compuestos como HF_2^- , las energías pueden llegar a ser de alrededor de 120 KJ/mol. Un ejemplo excelente de la formación de enlaces de hidrógeno en química supramolecular, según se aprecia en la Figura 5, es la formación de dímeros de ácido carboxílico que resulta en un corrimiento de

la frecuencia de estiramiento en infrarrojo $\nu(\text{OH})$ desde los 3400 cm^{-1} hasta aproximadamente los 2500 cm^{-1} , acompañado de un ensanchamiento significativo en la intensidad de absorción (Steed, W & L. Atwood, 2009).

Figura 5. *Formación de dímeros de ácido carboxílico mediante enlaces de hidrógeno.* (Tomada de W. Steed, L. Atwood, 2009.)



Los enlaces de hidrógeno para átomos grandes como el de cloro, son generalmente más largos y pueden llegar a ser más débiles como consecuencia de la electronegatividad reducida del halógeno aceptor; no obstante, la fuerza de los enlaces de hidrógeno depende mayormente del ambiente donde se forme, la fuerza de enlaces de hidrógeno similares puede variar entre diferentes sistemas y no necesariamente estar relacionada con la acidez de Brønsted del protón donador; Depende del tipo de átomo electronegativo al cual, el hidrógeno está enlazado y la geometría que el enlace adopte una vez se forme (Steed, W & L. Atwood, 2009).

Un solo enlace de hidrógeno por molécula podría ser suficiente para determinar la estructura cristalina en estado sólido y al tiempo tener un gran efecto en la solución y fase gaseosa de un compuesto, no obstante, las interacciones de hidrógeno son mucho más significativas en solventes apolares que en agua, donde los enlaces donadores de hidrógeno y los aceptores están altamente solvatados y las interacciones hidrofóbicas son predominantes. Una interacción fuerte tiene un carácter similar a un enlace covalente, en estas, el átomo de hidrógeno está próximo al centroide de los átomos donadores y aceptores. Los enlaces de hidrógeno fuertes están formados entre un

ácido fuerte y un buen aceptor de hidrógeno, por ejemplo, en el ion H_5O_2^+ que es prácticamente lineal, estando el átomo de hidrógeno entre los 2 átomos electronegativos. Por otra parte, las interacciones moderadas se dan entre donadores neutros y grupos aceptores vía par de electrones libres, no tienen geometría lineal y están levemente dobladas, como sucede en la auto asociación de los ácidos carboxílicos o las interacciones entre amidas de las proteínas (Steed, W & L. Atwood, 2009). Por último, las interacciones débiles juegan un papel relevante en la estabilización estructural y son significativos conforme aumenta la cantidad de los mismos; tienden a ser no lineales e involucran donadores poco convencionales y aceptores tales como grupos C-H, sistemas π -aromáticos, alquinos e incluso metales de transición (Steed, W & L. Atwood, 2009).

Recientemente, otra fuerza de atracción entre enlaces C-H y sistemas π ha mostrado tener un efecto importante en gran variedad de fenómenos químicos y biológicos, este es el que ocurre entre un ácido débil (C-H) y una base débil (sistema π) (R.T. Tiekink, E., & Zukerman, J. (2012)).

Tipos de geometría en enlaces de hidrogeno

Existen varios tipos de interacciones en los enlaces de hidrógeno de tipo intermolecular, que se relacionan con la geometría del sistema supramolecular y que se resumen a continuación: Interacciones primarias de puentes de hidrogeno (a) Hay interacción directa entre el grupo aceptor y el donador). Las interacciones secundarias de puentes de hidrógeno (b: doblado) y (c: donador bifurcado): Son interacciones entre grupos vecinos que se deben tomar en consideración, ver Figura 6.

Figura 6. Geometrías primaria y secundaria de enlaces de hidrógeno. (a) lineal; (b) doblado) y (c) bifurcado. (Tomada de W. Steed, L. Atwood, 2009.)

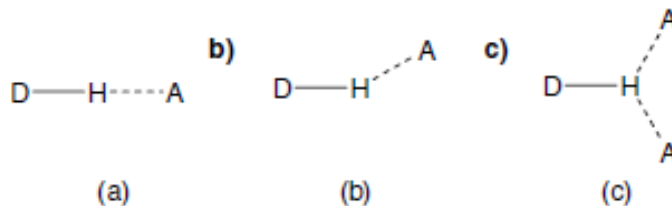
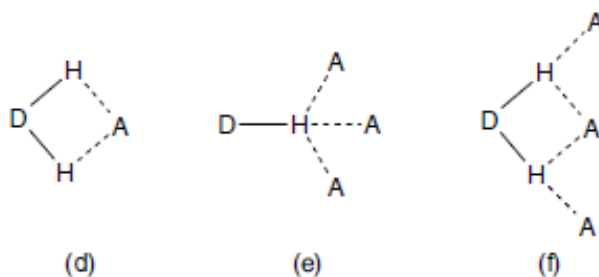


Figura 7. Geometrías (d) Aceptor bifurcado, (e) trifurcado y (f) bifurcado en tres centros de enlaces de hidrógeno. (Tomada de W. Steed, L. Atwood, 2009.)

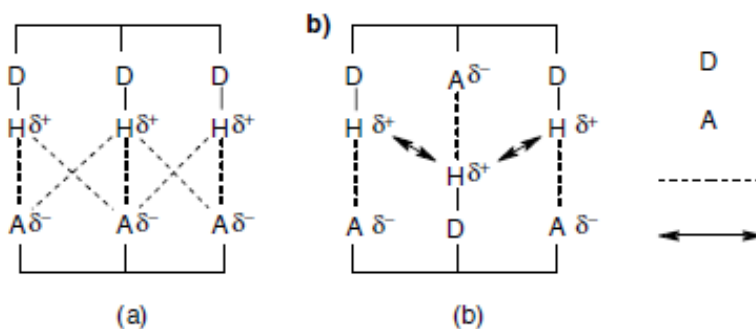


Sin embargo, estas 3 geometrías no son las únicas que pueden ocurrir entre los átomos/grupos presentes en las moléculas; en la Figura 7 también se muestran otras posibles interacciones con geometrías un tanto más complejas.

Las cargas parciales en átomos adyacentes pueden incrementar la fuerza de enlace debido a la atracción de cargas opuestas, o, por el contrario, disminuir su fuerza a causa de repulsión de cargas iguales. A continuación, se muestran posibles arreglos de grupos aceptores y donadores que tienen cierta proximidad: cualquier arreglo de 3 donadores (DDD) ubicándose al frente de 3 aceptores (AAA) solo tienen interacciones de atracción (-----) y la formación de enlaces es inherente. Figura 8 (a). Arreglos mixtos de donadores y aceptores, (ADA, DAD), están expuestos a sufrir repulsiones

(\leftrightarrow) de cargas parciales debidas a la proximidad de interacciones primarias (b) (R.T. Tiekink & Zukerman, 2012).

Figura 8. (a) *Interacciones secundarias formadas por atracción de cargas opuestas.* (b) *Repulsiones por interacciones mixtas entre D y A.* (Tomada de W. Steed, L. Atwood, 2009).



Donde **D** es el grupo o átomo donador, **A** es el grupo o átomo aceptor, (---) significa interacción y (\leftrightarrow) significa repulsión.

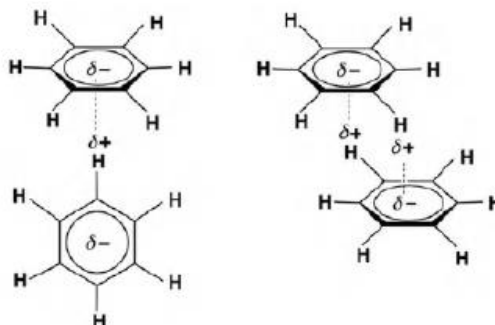
4.10 Interacciones π - π

Las interacciones aromáticas del tipo π - π ocurren entre las nubes electrónicas de los anillos aromáticos, generalmente en situaciones donde uno de los anillos es rico en densidad de electrones y el otro carente de ella.

Hay dos tipos generales de interacciones π : las interacciones cara a cara y las interacciones cara-borde. El tipo orientación de estas geometrías depende de diversos factores estructurales dentro de las moléculas que conforman la microestructura, como grupos funcionales sustituyentes en los anillos, presencia de polimorfos; así como la presencia de otros tipos de interacciones dentro del clúster (Steed, W & L. Atwood, 2009).

No obstante, también se conoce una gran variedad de geometrías intermedias (Steed, W & L. Atwood, 2009).

Figura 9. Tipos de interacciones π - π en moléculas de benceno. Izq: modelo cara a cara. Der: modelo cara-borde. (Tomada de W. Steed, L. Atwood, 2009)



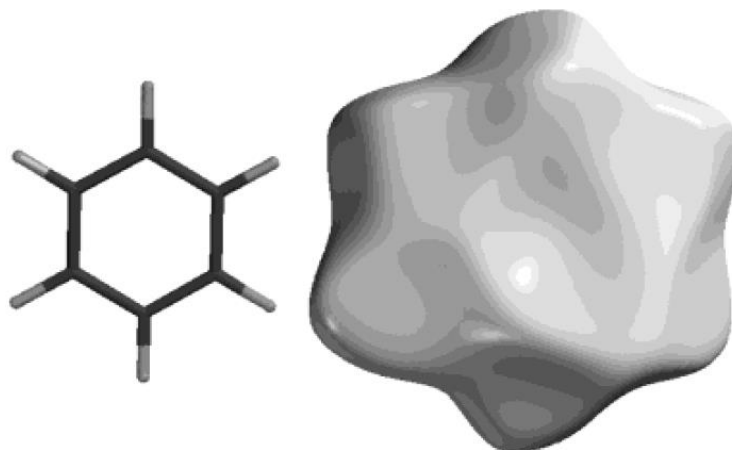
El ordenamiento cara a cara es el responsable de la sensación rugosa en materiales como grafito, las interacciones entre las bases nitrogenadas de las hélices de ADN son de este tipo. Las interacciones cara-borde se consideran como enlaces de hidrógeno débiles entre el hidrógeno ligeramente deficiente de electrones de un anillo aromático y la nube rica en electrones π de un anillo vecino, este tipo de ordenamiento no se reconoce como ‘empaquetamiento’ pues realmente esto no es lo que ocurre (Steed, W & L. Atwood, 2009).

4.11 Superficies de Hirshfeld

Las estructuras de los cristales moleculares son atractivas e interesantes para la investigación y creación de materiales con propiedades físico-químicas deseables; el modelado de las interacciones intermoleculares es útil para la predicción de la estructura cristalina de los compuestos en estado sólido y en estudios de polimorfismo. Por estas razones, estructuras moleculares y cristalinas determinadas por Rayos X son relevantes en la clasificación de las interacciones intermoleculares en términos de distancias interatómicas y ciertos criterios geométricos que constituyen una forma más específica y detallada de estudiar la conformación de las moléculas presentes en un cristal (Spackman A *et al.*, 1998). El estudio de las superficies de

Hirshfeld revela datos aproximados del volumen que ocupa una molécula en un cristal, así como su área superficial, haciendo uso de mapas de densidades electrónicas que revelan diferencias conforme cambian los átomos en las moléculas, así como proximidad entre ellos. De igual forma, las superficies de Hirshfeld proporcionan información que va más allá de una molécula en específico, pues también reflejan qué tan próxima está una molécula a una vecina en un cristal a través del estudio de las interacciones intermoleculares (Spackman A *et al.*, 1998).

Figura 10. *Modelo de la molécula de benceno con superficie de Hirshfeld. El hundimiento en la superficie del anillo resulta de las interacciones cercanas por enlaces de hidrogeno entre C-H--- π con los vecinos más cercanos .(Tomada de Spackman A & Jayatilaka, 2009).*



Una definición estándar para el tópico del estudio del diseño de compuestos sólidos orgánicos se resume de la siguiente forma: ‘*El entendimiento de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y en el uso de dicho conocimiento es indispensable para el desarrollo del diseño de nuevos sólidos con propiedades físico-químicas deseadas*’ (Spackman A & Jayatilaka, 2009). El concepto de las superficies de Hirshfeld emergió como un intento para definir el espacio ocupado por una molécula en un cristal con el propósito de

particionar la densidad electrónica del mismo en fragmentos moleculares (Spackman A & Jayatilaka, 2009). Hirshfeld definió una función de peso para cada átomo en una molécula:

$$W_a(\mathbf{r}) = \frac{p_a^{at}(\mathbf{r})}{\sum_{i \in \text{molécula}} p_i^{at}(\mathbf{r})} \quad (\text{Ecuación 7})$$

Donde p_i^{at} son densidades electrónicas esféricas promedio de los diversos átomos. De este modo, la densidad electrónica de un fragmento atómico se puede definir como:

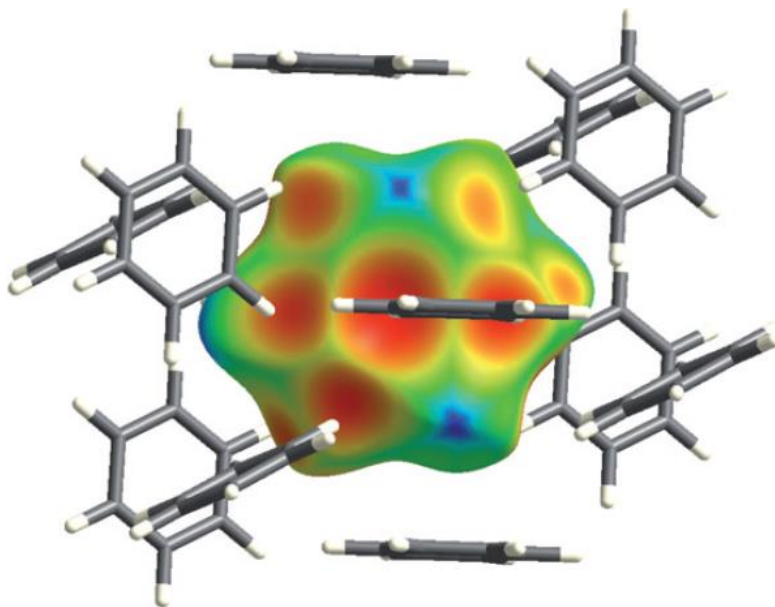
$$p_a(\mathbf{r}) = w_a(\mathbf{r}) p^{mol}(\mathbf{r}) \quad (\text{Ecuación 8})$$

Siendo $p^{mol}(\mathbf{r})$ la densidad electrónica molecular. Debido a que las densidades electrónicas son intensas conforme se aproximen al núcleo y decaen exponencialmente a medida que se alejan de él, la función de peso para un átomo a , $w_a(\mathbf{r})$ en la Ecuación 7 es una función escalar continua en 3 dimensiones, que varía entre 1 cuando esta próxima al núcleo y tiende a cero cuando se aleja de él. Como el denominador de la Ecuación 7 es la suma de la densidad electrónica esférica promedio de la molécula, en cualquier punto del espacio, toma el valor de 1 y de ahí que la suma de los fragmentos $p_a(\mathbf{r})$ en la Ecuación 7 es idéntica a $p^{mol}(\mathbf{r})$, lo que significa que la función de peso para una molécula en un cristal se resume de la siguiente manera:

$$W_a(\mathbf{r}) = \frac{\sum_{i \in \text{molécula}} p_i^{at}(\mathbf{r})}{\sum_{i \in \text{molécula}} p_i^{at}(\mathbf{r})} = \frac{p_{promolecula}(\mathbf{r})}{p_{procrystal}(\mathbf{r})} \quad (\text{Ecuación 9})$$

Donde el numerador es la suma de los átomos de la molécula de interés, la supramolécula, y el denominador es una suma análoga del procrystal (Spackman A & Jayatilaka, 2009).

Figura 11. *Superficie de Hirshfeld de la molécula de benceno rodeada por moléculas vecinas.*
(Tomada de Spackman A & Jayatilaka, 2009)



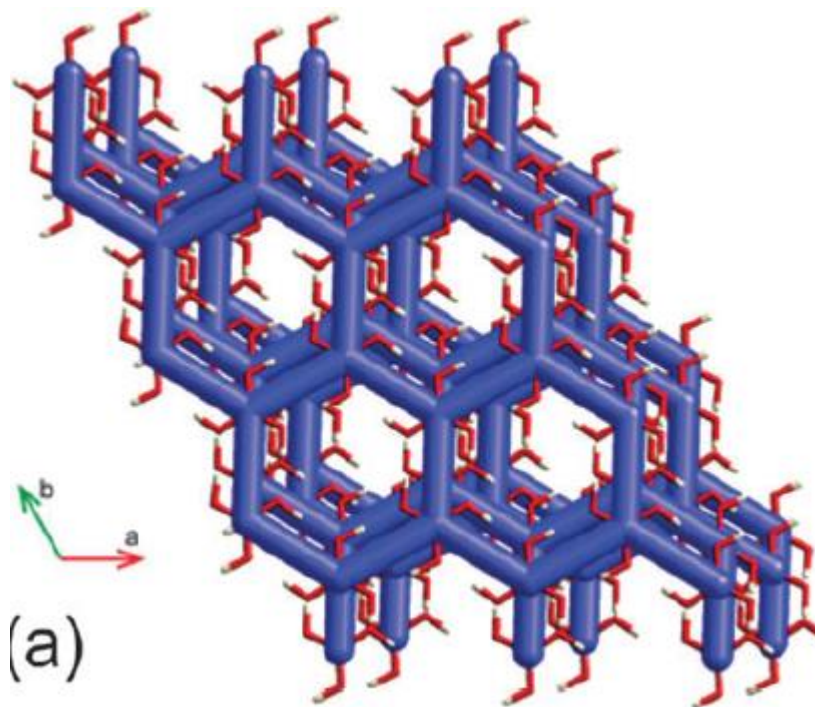
En resumen, en la Figura 11 de las superficies de Hirshfeld proporcionan una vista donde el área superficial de las densidades electrónicas atómicas es altamente fuerte (zonas rojas), en el caso de la molécula de benceno, aquellos puntos donde el flujo electrónico es grande; otra vista, corresponde a las densidades débiles (zonas azules y verdes), con baja densidad electrónica y distancias de enlace más pronunciadas, y, por tanto, donde tienen lugar las interacciones electrostáticas con las moléculas más próximas.

4.12 Redes de energía

En las últimas décadas, la mayor parte de la investigación del estado sólido de las moléculas orgánicas ha sido dirigida al entendimiento del empaquetamiento cristalino partiendo del contexto de las interacciones intermoleculares, donde la ingeniería y el diseño de cristales aprovechan la información obtenida para la creación de sólidos con las propiedades físico-químicas específicas que se deseen. La importancia de las redes de energía de un cristal se basa en el hecho de que, en

términos de la anisotropía morfológica de un cristal, se pueden responder cuestiones tales como: ¿Por qué algunos cristales se doblan y otros se quiebran cuando se exponen a una fuerza externa? ¿Por qué el polimorfo de una droga exhibe propiedades que le permite adoptar presentación de tabletas? Cuando se habla de redes de energía, se hace referencia a la topología del cristal, lo que involucra propiedades mecánicas de los cristales tales como la capacidad de doblamiento cristalino y compartimiento, que son particularmente interesantes por su relación directa con la estructura interna del cristal y se racionalizan en términos de empaquetamiento molecular (Turner J *et al.*, 2015).

Figura 12. Red de energía de dispersión en el eje a de la estructura cristalina del ácido adamantano-1,3,5,7-tetracarboxílico. (Tomada de Turner J *et al.*, 2015)



Soportando las redes de energía, se encuentran las energías de las interacciones intermoleculares, las cuales son calculadas partiendo de la geometría cristalina en términos de energía electrostática, de polarización, de dispersión, de atracción y de repulsión; de este modo,

las redes de energía permiten visualizar la arquitectura supramolecular de las estructuras cristalinas (Turner J *et al.*, 2014). La Figura 12 ilustra redes de energía de diferentes estructuras cristalinas del ácido adamantano-1,3,5,7-tetracarboxílico.

4. Antecedentes: aldiminas

Como bien es sabido, los reportes en la literatura referentes a las bases de Schiff son abundantes y datan de alrededor del año 1876 cuando Hugo Schiff realizaba los que serían los primeros estudios de esta familia de compuestos. Como consecuencia de sus efectos potencialmente terapéuticos probados y su remarcable actividad biológica, incluyendo actividad antitumoral, antiviral, antioxidante, antiinflamatoria, analgésica, anticonvulsiva, antihipertensiva entre otras estas sustancias continúan siendo estudiadas ampliamente (Layer, 1963). Adicionalmente, otra de las aplicaciones relevantes de las iminas tiene que ver con el desarrollo de estas como sustratos útiles en la producción de materiales conductores orgánicos. La formación de una imina aparece propuesta con un mecanismo cuyo primer paso sigue una secuencia de reacción descrita por un ataque nucleofílico de un átomo de nitrógeno amínico (desde su par solitario de electrones) a un átomo de carbono carbonílico para dar paso a la formación de un hemiaminal protonado; seguidamente, ocurre la desprotonación del nitrógeno en una molécula de carbinolamina, y luego, el átomo de oxígeno del grupo OH se expulsa del carbono como H₂O a causa de la formación del doble enlace C=N característico de las iminas (Sztanke *et al.*, 2013). Aunque es un mecanismo sencillo, requiere de algunas condiciones de reacción que usualmente involucran catalizadores ácidos y solventes orgánicos; con intención de tener menor impacto ambiental estas condiciones han sido modificadas (Tanaka & Shiraishi, 2000) y aplicadas en nuestro laboratorio para conseguir

la familia de iminas halogenadas descritas en este y en previos trabajos (García Olave, 2018; Soto Navarro, 2019). Estas iminas han mostrado problemas en su purificación según reportes anteriores realizados por el mismo laboratorio (García Olave, 2018; Soto Navarro, 2019) pero que se sabe, se puede obtener en formas monocristalina y/o policristalina. Una de las aplicaciones recientemente publicada por Anandan y Jaiswal muestra el empleo de iminas como agentes quelantes en la construcción de hidroxapatita (HAp), constituyente de tejidos óseos (Anandan & Jaiswal, 2018). La importancia de las iminas radica en el control de tamaño y forma de la HAp; en este reporte, los estudios citotóxicos indican que la HAp sintetizada es biocompatible y no inhibe la proliferación celular, proceso en el cual, las aldiminas y cetiminas ensayadas en la síntesis jugaron un papel crucial (Anandan & Jaiswal, 2018).

Es bien sabido que los materiales orgánicos son de uso recurrente en el campo de los dispositivos ópticos no lineales como consecuencia de estructuras capaces de deslocalizar efectivamente electrones, sin importar qué tipo de grupo electrónico posean, donadores o atractores. Dentro de los compuestos con mejor respuesta óptica reportada se encuentran la 4-bromo-4'-clorobencilidenanilina, la 4-cloro-4'-dimetilaminobencilidenanilina y la 4-cloro-4'-metoxibencilidenanilina, esta última obtenida por condensación entre *p*-clorobenzaldehído y *p*-metoxianilina (Leela *et al.*, 2017). Los anteriores reportes de aplicaciones son de actual interés y aunque algunos reportes datan de fechas que van más allá de 5 años de antigüedad, la evidencia muestra que la inclinación por conocer un poco más sobre esta familia de 4-halobencilidenanilinas no cesa, esto a causa de la sencillez en su síntesis y caracterización, pero aún más importante en la ya demostrada amplia gama de aplicaciones en diversos campos principalmente médicos y biológicos. Es por esta razón que el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) en conjunto con el Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE) unen sus esfuerzos

para concluir con las contribuciones de datos sintéticos y especialmente cristalográficos de los compuestos pertenecientes a las familias de (*E*)-*N*-bencilidenanilinas halogenadas que se han venido estudiando durante los últimos trabajos reportados por este conjunto de laboratorios (García Olave, 2018; Soto Navarro, 2019).

Finalmente y con relación a la ingeniería cristalina, el concepto de una herramienta útil en este campo se discutió por primera vez en 1999 por Seddon (Spackman A & Jayatilaka, 2009) quien identificó vectores sintéticos (enlaces de hidrogeno, interacciones en el interior de anillos, enlaces covalentes y fuerzas de Coulomb) en química computacional. Para tal fecha, una de las preguntas comunes en el campo de la ingeniería cristalina radicaba en el hecho de cómo hacer posible la predicción del comportamiento y propiedades de los cristales basándose en interacciones de tipo intermolecular y redes de energía de arreglos moleculares. y no sólo predecir posibles propiedades, también se trata de desarrollar herramientas que permitan visualizar la estructura cristalina de manera absoluta, y por consiguiente, poder hacer comparaciones entre cristales similares partiendo de la premisa de que cristales con geometrías similares tendrán propiedades y estructuras similares. Adicionalmente, vale recalcar que en el estudio de las *superficies de Hirshfeld*, se consideran aspectos tales como las densidades electrónicas, pero no las que se limitan a una molécula individual, sino también aquellas que involucran la densidad electrónica de la vecindad inmediata de la molécula en cuestión, todo esto con el fin de definir el volumen molecular sin excluir datos de posibles imperfecciones en el cristal, ausencias u oclusiones desconocidas de solvente en el mismo (Spackman A & Jayatilaka, 2009).

5. Metodología

5.1 Consideraciones generales

Los reactivos empleados fueron de grado síntesis de las marcas Merck y Aldrich. El avance de cada reacción fue monitoreado por cromatografía de capa fina sobre cromatofolios Merk, de gel de sílice 60 F254 revelados en cámara de luz UV-Vis de 365 nm.

Los procesos de purificación de cada sustancia se describen más adelante con detalle.

La toma de puntos de fusión se hizo por triplicado para cada sustancia, en un fusiómetro Electrothermal IA 9000 Digital Melting Point. Las medidas tanto de TGA como DSC de los compuestos bajo estudio, ((*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas se llevaron a cabo empleando un equipo DSC-TGA instrument Q10. Usando una rampa de calentamiento 10°C/min dentro de un rango desde temperatura ambiente hasta 110 °C, en atmosfera inerte de Nitrógeno.

Para el análisis (GC-MS) el equipo usado fue un cromatógrafo de gases acoplado a un detector de masas marca Agilent 5977B series MSD. Se prepararon las muestras a una concentración no mayor al 2% p/v en cloroformo grado analítico, el volumen de inyección se ajustó a 0.5 µL con temperatura de 280 °C. el modo split a 10/1 mL/min y el flujo en la columna a 1 mL/min. Se ajustó la temperatura inicial del horno a 150 °C, y se aumentó a 250 °C a una razón de 10 °C/min, permaneciendo a esa última temperatura durante 20 min.

Los datos FT-IR se tomaron en un equipo Bruker tensor II con celda ATR, disponiendo suficiente material sobre el cristal de la celda hasta completa cobertura. Se reportan las bandas de absorción características de los grupos funcionales relevantes en cm⁻¹, con sus respectivas asignaciones de

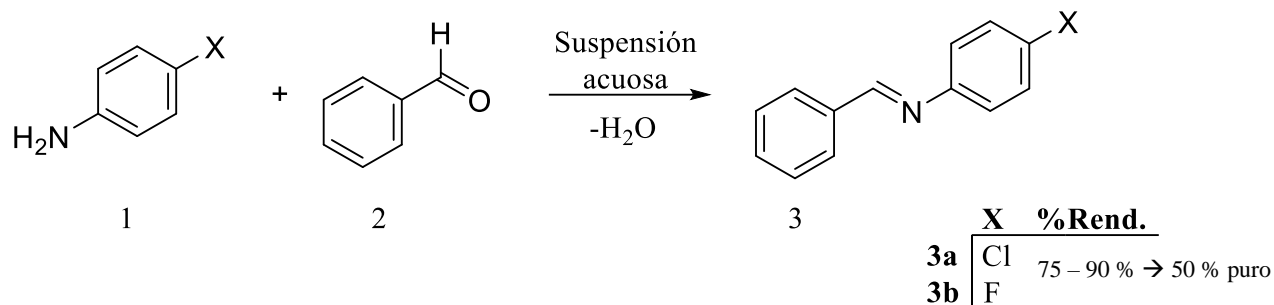
intensidad de bandas bajo los siguientes rangos: *vw* (muy débil, 0-20%), *w* (débil, 21-40%), *m* (media, 41-60%), *s* (fuerte, 61-80%) y *vs* (muy fuerte, 81-100%).

Los tubos de resonancia donde las muestras se dispusieron se lavaron con EtOH, acetato de etilo, acetona y cloroformo antes de ser usados. Se disolvieron 60 mg del sólido en CDCl₃ al 99.8% y se registraron los espectros de ¹H a 400 MHz y los de ¹³C (APT) a 100 MHz. En un equipo Bruker advance de 400 MHz. La escala de los espectros (δ-ppm) ¹H, ¹³C se ajustó usando como referencia el cloroformo residual. Las ⁿJ indican las constantes de acoplamiento a *n* enlaces y están expresadas en Hz. La multiplicidad de las señales se describe como: *s* (singlete), *d* (doblete), *t* (tripleto), *dd* (doblete de dobletes), *ddd* (doblete de doblete de dobletes), y *m* (multiplete).

En un difractómetro marca Bruker D8 Advance, se colectaron los patrones de difracción de Rayos X de polvo, empleando radiación CuKα₁ y operando a 40 KV y 40 mA en pasos de 0.02035° (2θ) desde 2° hasta 70° a 2 segundos por paso. El difractómetro de equipó con un Soler primario y secundario de 2.5°, rendija de divergencia de 0.6 mm, filtro de Níquel de 0.02 mm y detector lineal LynxEye y posteriormente se hizo el indexado de los picos obtenidos para los difractogramas de las muestras bajo estudio: las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas, empleando el software adecuado.

5.2 Metodología de síntesis de precursores (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas empleando la metodología verde descrita por Tanaka y Shiraishi

En el Esquema 2 se describe la ruta de síntesis de la metodología verde que se empleó en la preparación de las especies: la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina y la (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina.

Esquema 2. Síntesis de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas.

En sendos reactores de 50 mL con un agitador magnético, se dispusieron 0.943 g y 1.803 g (8.49 mmol) de a y b respectivamente (**1**) y se adicionaron 5.5 mL de H₂O con agitación constante a 700 rpm (hasta formación de suspensión acuosa).

Posteriormente se agregaron 0.90 g (8.49 mmol) del benzaldehído (**2**) gota a gota, lentamente y permitiendo la agitación vigorosa de la mezcla por 10 min. Los crudos obtenidos se recogieron y secaron en capa filtrante, ambos secados durante una jornada de 6 horas. Se obtuvieron, en ambos casos, polvos color beige claro.

En promedio las reacciones mostraron porcentajes de rendimiento que oscilaban entre 75 y 90% antes de la purificación, posterior a la purificación por cristalización, los porcentajes de rendimiento disminuían sustancialmente llegando a ser de aproximadamente el 50%.

Ambos crudos se purificaron mediante tres (3) cristalizaciones termodinámicas sucesivas de la siguiente manera:

(*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina (3a): El polvo obtenido se disolvió en una solución caliente de EtOH:H₂O(4:1) (50° C) la cual se tornó de color marrón claro translúcido cuando se alcanzó la completa disolución del sólido, se dejó en reposo para que tomase temperatura ambiente y posteriormente se llevó a la nevera, la cristalización del sólido comenzó al día siguiente y se formaron pequeños cristales en forma de ‘*copos de nieve*’. El sólido se separó y el proceso se repitió 3 veces. 3 días después los cristales formados se recogieron y secaron en capa filtrante y se prepararon para caracterización espectroscópica y estructural.

Figura 13. *Cristales purificados de (E)-N-benciliden-4-cloroanilina (3a) en solución EtOH:H₂O (4:1)*



(*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina (3b): El sólido obtenido se disolvió en *n*-heptano calentando cuidadosamente hasta aproximadamente 50 ° C con agitación constante, seguidamente se dejó en reposo y antes de tomar temperatura ambiente se evidenció formación de cristales en forma de hojuelas en la que fuese una solución marrón claro-traslúcida. Antes de permitir la completa formación de cristales el Erlenmeyer se calentó de nuevo, se enfrió y se filtró el sólido. El proceso se hizo por triplicado, siendo en todos los casos en la última réplica la que mostró mejor calidad de cristales. Estos nunca se llevaron a la nevera, por lo que luego de las 3 recrystalizaciones, los

cristales en forma de hojuelas de color perla se recogieron y secaron en capa filtrante y se prepararon para su respectiva caracterización espectroscópica y estructural.

Figura 14. *Cristales purificados de (E)-N-benciliden-4-fluoroanilina (3b) en n-heptano.*



5.3 Metodología para la toma y análisis de datos por TGA/DSC

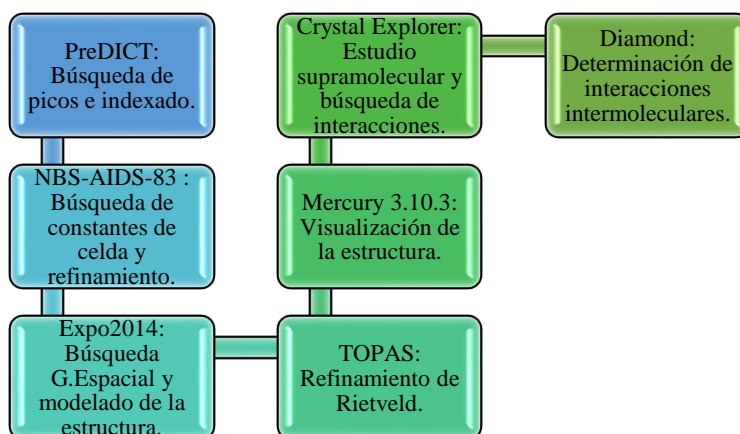
Los termogramas obtenidos por análisis de TGA/DSC de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas se tomaron empleando el equipo DSC-TA instrument Q10. El equipo se preparó mediante la calibración y tarado de la balanza interna del mismo con recipientes de Pt, disponiendo en uno de ellos una pequeña cantidad de la muestra de modo que el fondo quedase completamente cubierto y dejando el otro vacío. Respecto a este último se hicieron las mediciones según las condiciones y rampas de calentamiento previamente descritas y por triplicado para cada sustancia.

5.4 Metodología para la difracción de Rayos X

El procesamiento de datos se llevó a cabo de la misma forma para las sustancias bajo estudio, siguiendo el diagrama de flujo mostrado en el Esquema 3. El proceso inició cargando archivo *.cif al programa PreDICT con el propósito de ajustar la línea base mediante la remoción y suavizado del ruido de fondo y eliminación de radiación $K\alpha_2$ para posteriormente iniciar con la búsqueda de picos e indexado, este último paso también llevado a cabo en este programa. El

indexado se realizó haciendo una búsqueda a través de los sistemas cristalinos considerando inicialmente aquellos con menor volumen y mayor simetría (cúbico, tetraédrico, hexagonal y ortorrómbico), de no encontrar soluciones que se ajusten correctamente a los picos seleccionados se hace un segundo barrido por el sistema monoclinico, finalizando con el triclinico si es el caso en el que no se encuentren soluciones en los 5 sistemas anteriores. Tras la revisión de archivos de salida conforme se ajustaba el proceso de búsqueda de soluciones de sistemas cristalinos, se escogió, para cada caso, aquel cuyas figuras de mérito $M_{N(20)}$ y F_N fuesen optimas.

Esquema 3. Secuencia de pasos y Software especializado de datos DRXP para muestras analizadas. (Adaptado de Pecharsky, Zavalij, 2009.)



Una vez identificados los sistemas cristalinos y los parámetros de celda unidad se realizó el análisis de ausencias sistemáticas para proceder a la determinación del grupo espacial, verificando el encontrado con NBS-AIDS-83 mediante el método de mínimos cuadrados, en este programa se carga el archivo *.dat de entrada luego de suministrar sistema cristalino, parámetros de la celda, grupo espacial y algunos otros datos disponibles de las moléculas en el registro PREP. El archivo de salida de NBS, en formato *.out, indica aquellos índices de Miller que puedan causar disminución en los valores de las figuras de mérito y por ende disminuyen la calidad de los datos

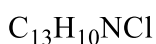
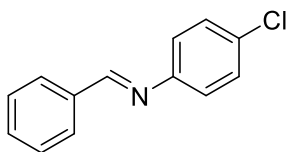
encontrados, así como señales de advertencia cuando los datos no se ajustan de manera adecuada al grupo espacial de la sustancia analizada. En este paso se refinaron los datos del paso de indexado anterior, teniendo en cuenta la importancia de la variación de los parámetros de celda y las figuras de mérito.

5.5 Análisis supramolecular

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

- **Mercury**: se utilizó para graficar el patrón de difracción calculado utilizando los datos del archivo *.cif. Dicho patrón sirve para la respectiva comparación con el patrón experimental registrado por polvo, con el fin de verificar la igualdad de la fase cristalina.
- **CrystalExplorer**: se usó para la obtención de superficies de Hirshfeld y de redes de energía.
- **Diamond**: se empleó para ilustrar cualitativamente la unidad asimétrica y el empaquetamiento cristalino de cada compuesto, utilizando los datos de posiciones atómicas espaciales y de interacciones electrostáticas presentadas en el archivo *.cif.

6. Resultados y discusión



masa molar = 215.67 g/mol

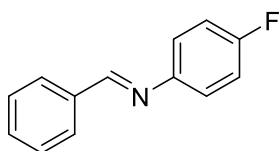
CAS 1613-89-4

(*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina (**3a**): Sólido purificado con aspecto de copos de nieve de color blanco. **Rend**= 50 %.

EtOH:H₂O (4:1). **P. F.**: 59.7 – 62.4 °C. **P. fusión (TGA)**: 62.2 °C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2873 (*w*, Ar, C-H), 1623 (*m*, C=N), 1574 (*m*, Ar, C=C), 687 (*vs*, C – Cl). **GC**: R_t. 11.605 min. **MS (EI, 70 eV,**

m/z): 215 (100%) [M]⁺. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 8.42 (s, N=C-H), 7.90-7.88 (dd, ArH, J= 7.89, 2H), 7.49-7.47 (dd, ArH, J= 7.48, 3.22 Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, J= 7.35, 2.17 Hz, 3H), 7.16-7.13 (m, J= 7.15, 2.17 Hz, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 160.86, 150.67, 136.10, 131.76, 129.92, 129.38, 128.97, 127.8, 122.34.



masa molar = 199.22 g/mol

CAS 5676-81-3

(*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina (**3b**): Sólido purificado con aspecto de hojuelas, color beige traslúcido. **Rend**= 55 % . *n*-heptano.

P. F.: 62.6 – 64.4 °C. **P. fusión (TGA)**: 63.2 °C. **IR (ATR) ν (cm⁻¹)**: 2873 (*w*, Ar, C-H), 1624 (*m*, C=N), 1575 (*m*, Ar, C=C), 687 (*vs*, C

– F). **GC**: R_t. 9. 517 min. **MS (EI, 70 eV, *m/z*)**: 198 (100%) [M]⁺. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 8.44 (s, N=C-H), 7.94-7.88 (dd, ArH, J= 7.70, 2.38 Hz, 2H), 7.50-7.48 (m, ArH, J= 7.49, 3.17 Hz, 3H), 7.37-7.35 (m, J= 7.36, 2.12 Hz, 2H), 7.15-7.17 (m, J= 7.16, 2.11 Hz, 2H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 162.61 (¹JC-F = 244.51 Hz), 160.31, 160.29 160.18, 148.22, 148.19 (⁴JC-F=2.62 Hz), 136.23, 131.59, 128.94, 128.92, 122.48, 122.40 (³JC-F=8.42 Hz), 116.12, 115.89 (²JC-F=22.0 Hz).

6.1 Puntos de fusión experimentales

Los valores registrados en la Tabla 1 corresponden a un promedio ponderado de las mediciones hechas por triplicado para cada molécula. Seguido de esto, se corroboran los intervalos de punto de fusión mediante el análisis de los termogramas TGA/DSC para las moléculas **3a** y **3b**.

Tabla 2. Puntos de fusión para las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas sintetizadas.

Molécula	Identificación	Punto de fusión (°C)
(<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina	3a	59.7 – 62.4
(<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina	3b	62.6 – 64.4

6.2 Caracterización por análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC) de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas

En trabajos previos se pudo comprobar que las (*E*)-*N*-benciliden-4-cloro(bromo)(iodo)anilinas son estables hasta aproximadamente los 240.2 °C mediante la gráfica de TGA y se estima que este comportamiento se puede extrapolar a los demás miembros de la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas, por lo que en el presente trabajo no se hace necesario repetir las mediciones hasta dicha temperatura o superiores. También es importante mencionar que la técnica de TGA-DSC es imprescindible en la detección de polimorfos; en el caso de las moléculas **3a** y **3b** solo se evidenció la presencia de una (1) forma cristalina en cada muestra con lo que fue posible corregir lo reportado previamente por (García Olave, 2018) donde se afirmó que existían 2 polimorfos para la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina.

En la Figura 15 se muestra correlación entre los valores del intervalo de fusión de **3a** (59.7°C – 62.5 °C) y la transición endotérmica en DSC que corresponde 62.2 °C y sin evidencia de pérdida de peso en TGA; así como para la molécula **3b**, en la Figura 16, cuyo intervalo de fusión está entre 62.6 °C – 64.4 °C y con endoterma registrada en DSC en un valor próximo a los 63.2 °C sin

evidencia de pérdida de peso en TGA. Gráficamente se puede elucidar la pureza de los materiales haciendo una lectura de la línea DSC (azul) en la que se observa la presencia de una sola endoterma como se menciona anteriormente; adicionalmente el aspecto agudo en esta endoterma es indicativo de la presencia de un solo polimorfo. De nuevo, en trabajos previos a este (García Olave, 2018), se registraron 2 picos a bajas temperaturas para la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, uno de ellos próximo a los 40 °C que evidenciaba la presencia de benzaldehído (precursor) en las muestras y que se asumía como impureza, aspecto que se logró corregir en el presente trabajo.

Figura 15. Termograma de TGA-DSC para la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, **3a**.

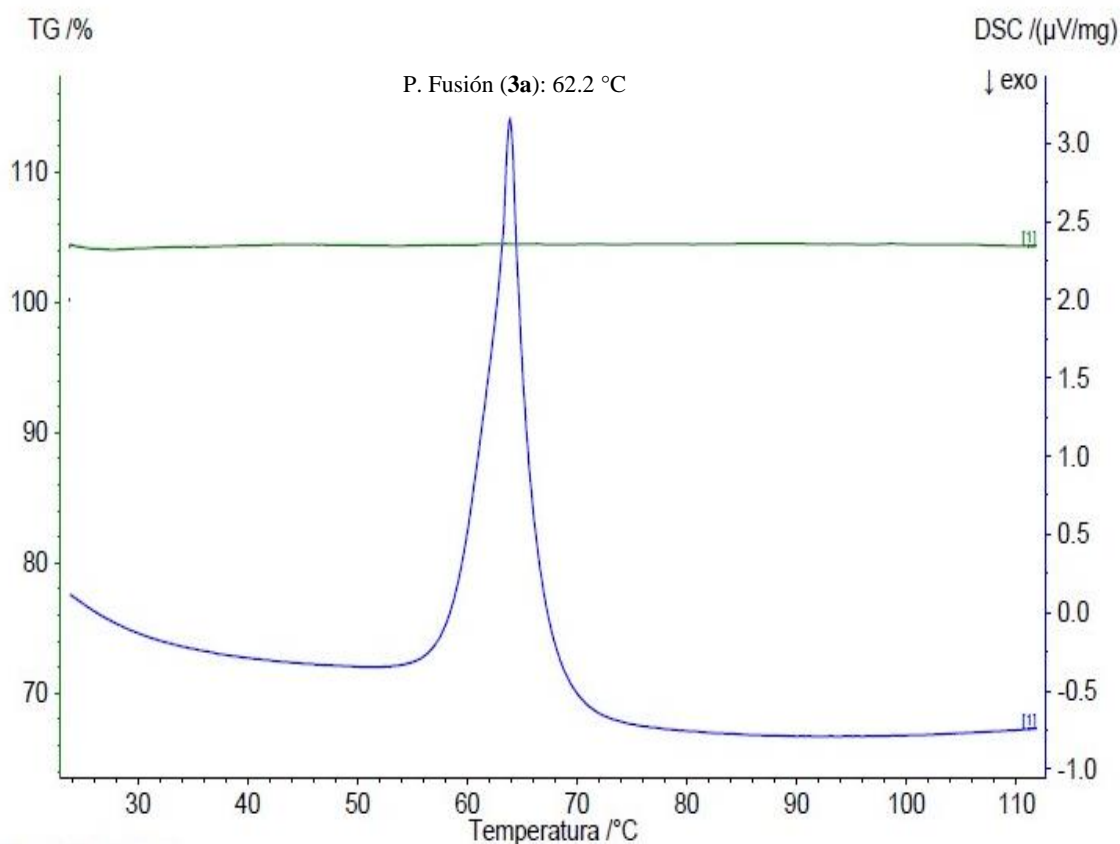
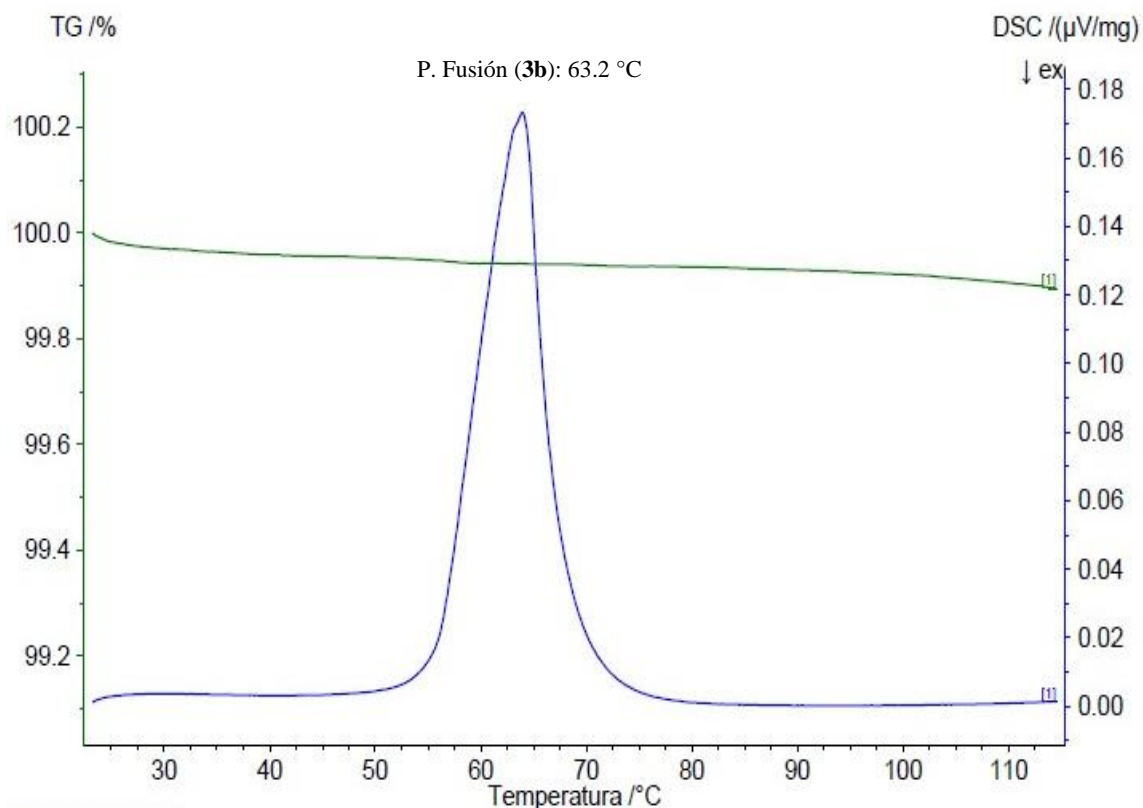


Figura 16. Termograma TGA-DSC de la (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina, 3b.

6.3 Caracterización por espectroscopía infrarroja (IR), espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases (GC-MS) y Resonancia magnética nuclear (RMN) de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas

Si bien es cierto que las bases de Schiff han sido moléculas estudiadas a lo largo de décadas y existen diversos bancos de información de tipo espectroscópico, elemental y estructural, es necesario resaltar que aún después de tantos años de estudios y ensayos teórico-prácticos es prudente continuar desarrollando metodologías que estén a la vanguardia de nuevos lineamientos de investigación, entre las que se incluyen nuevas propuestas sintéticas de moléculas ampliamente usadas a nivel industrial, farmacológico, médico y tecnológico. Incluso más importante, nuevas contribuciones a nivel estructural que faciliten el camino para responder preguntas como: ¿Por qué

algunos cristales se doblan y otros se quiebran cuando se exponen a una fuerza externa? o ¿Por qué el polimorfo de una droga exhibe propiedades que le permite adoptar presentaciones de tabletas? (Turner J *et al.*, 2015) Dichas preguntas se pueden responder mediante la comprensión de conceptos tales como el empaquetamiento cristalino partiendo de la teoría de las interacciones intermoleculares, donde se aprovecha la información obtenida para estudiar las redes de energía, que, a su vez involucra la topología del cristal en cuestión y diversas propiedades mecánicas que se racionalizan en términos del empaquetamiento molecular.

Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente, a continuación, se exponen los resultados obtenidos de técnicas de análisis espectroscópico tradicionales en la caracterización de compuestos orgánicos con el fin de corroborar la identidad y pureza de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas con las que se realizó el posterior estudio cristalográfico y supramolecular. También se hace una importante mención respecto a la necesidad de contribuir a las bases de datos con espectros de IR, GC-MS y RMN de mejor calidad y en formatos requeridos para publicaciones científicas pues al momento de hacer la revisión bibliográfica para la presente investigación, se presentaron varios inconvenientes en la búsqueda de espectros de alta definición o en formatos graficables en softwares de análisis químico académico (*.jcam-dx, *.fid, etc) motivo por el cual se toma la decisión de reportar los resultados experimentales y sus respectivas comparaciones con reportes de literatura conforme se indica a continuación:

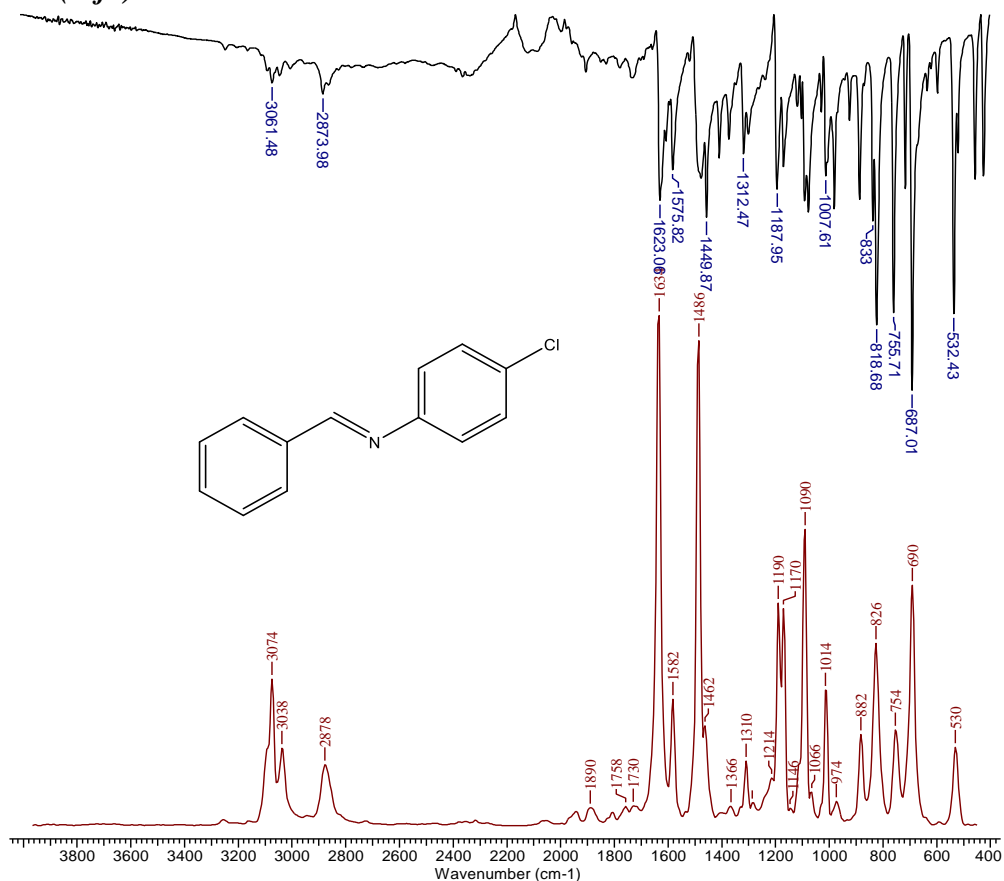
Técnica/Molécula	3a	3b
IR	Espectro	Tabla
GC-MS	Tabla	Espectro
RMN	Espectro	Espectro

6.3.1 Caracterización de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas por espectroscopia

Infrarroja (IR)

En la Figura 17 se muestra el espectro IR de **3a**, (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, y se asignan sus correspondientes bandas de absorción experimentales (espectro de color negro) comparadas con el espectro reportado en la literatura (espectro de color rojo) (Wallace, E, 2018). Visualmente es evidente la correspondencia entre las ubicaciones de las señales de ambos espectros, aunque también es evidente una diferencia en la línea base del espectro experimental en altas frecuencias y se estima que esta podría ser corregida/mejorada si al momento de realizar la toma de datos se dispone de una mayor cantidad de crudo purificado en el porta muestras del equipo.

Figura 17. Comparación de espectros FT-IR de la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, **3a (negro) vs. reportado (rojo).**



De la Figura 17 para **3a** se registran los siguientes grupos de bandas de absorción importantes descritos partiendo desde el extremo de alta frecuencia del espectro: las bandas correspondientes a los valores 3061 cm^{-1} (*w*) y 2873 cm^{-1} (*w*) son representativas de alargamientos en los enlaces $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ de anillos aromáticos. La banda localizada en 1623 cm^{-1} (*m*) corresponde al estiramiento del enlace entre $\text{C}(\text{sp}^2)=\text{N}$. Las tensiones por estiramiento en los enlaces $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^2)$ del anillo corresponden a las bandas en 1574 cm^{-1} (*m*) y 1449 cm^{-1} (*m*). El estiramiento $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-N}$ corresponde a la banda en 1312 cm^{-1} (*m*). La sustitución en la posición para (*p*-) se ve como una tensión ubicada en la banda 1187 cm^{-1} , el grupo de flexiones características de los enlaces $\text{C}=\text{C-H}$ de anillos aromáticos se evidencia en el grupo de bandas que va desde 1007 cm^{-1} (*m*) hasta 755 cm^{-1} (*m*). Finalmente, la flexión del enlace $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Cl}$ se registra en la banda de 687 cm^{-1} (*vs*). En el caso de la imina **3b** se observan valores muy cercanos a los obtenidos para la anterior molécula, lo cual era de esperarse debido a la similitud estructural entre ambas, sin embargo, debido a la masa del flúor se esperaría un corrimiento hacia altas frecuencias de la banda que indicase la flexión del enlace $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-F}$, pero teniendo en cuenta la polaridad del mismo, se deduce que este factor tiene más relevancia y por tanto no se evidencia dicho corrimiento y la flexión aparece en el mismo sitio que para la imina de cloro en los valores experimentales, los valores de dichas bandas de absorción se reportan en la Tabla 2 y al mismo tiempo se comparan los valores experimentales con los reportes de la literatura (*Spectral Data Base for Organic Compounds, SDBS*, s. f.) y se confirma la correspondencia entre las señales reportadas para ambos espectros; con esto, a nivel molecular, se establece la presencia de los grupos funcionales representativos de ambas iminas.

Tabla 3. *Asignación de bandas representativas en el Infrarrojo para la (E)-N-benciliden-4-fluoroanilina, 3b.*

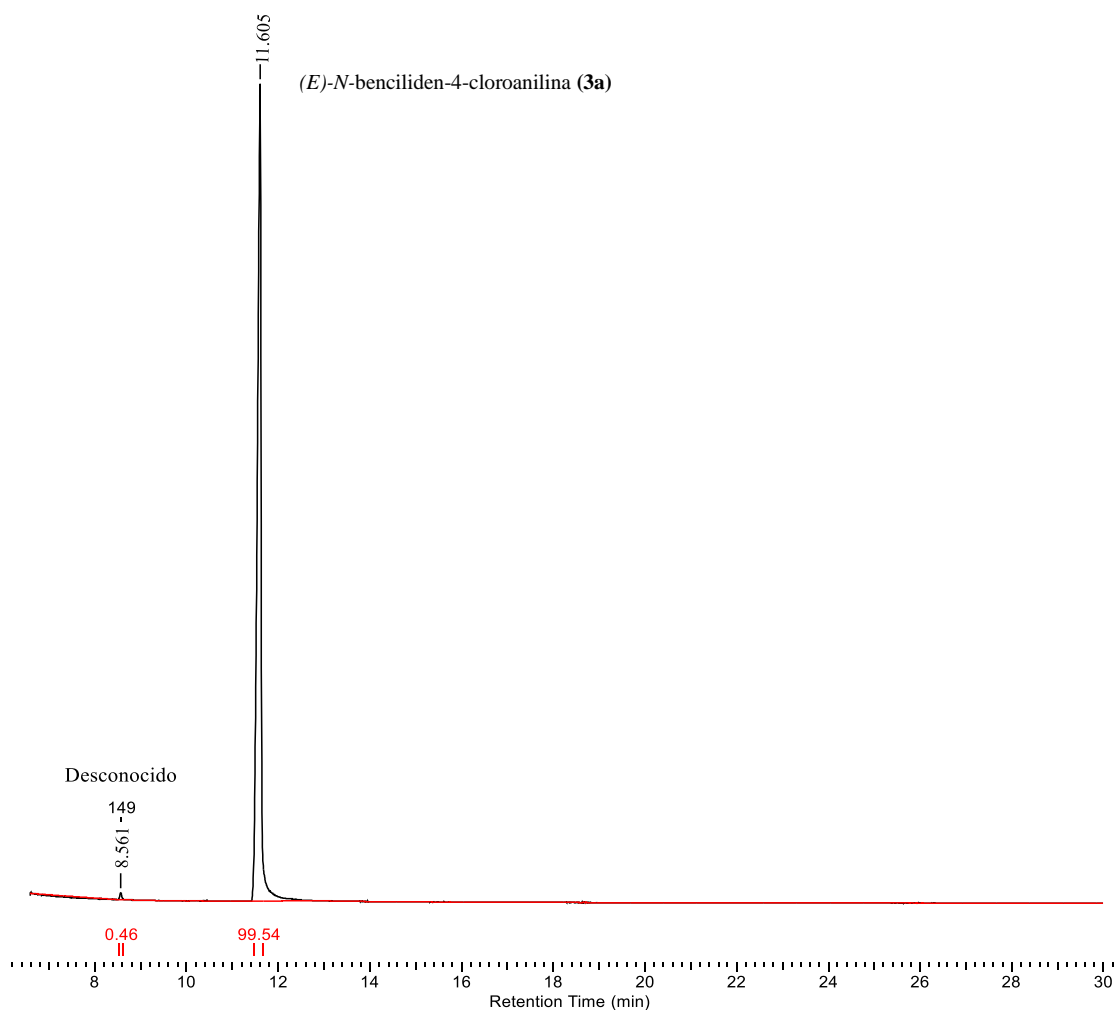
<i>(E)-N-benciliden-4-fluoroanilina (3b)</i>			
<i>Experimental</i>		<i>Literatura (Spectral Data Base for Organic Compounds, SDBS., s. f.)</i>	
Número de onda (cm⁻¹)	Intensidad	Número de onda (cm⁻¹)	Intensidad
533	<i>s</i>	540	<i>s</i>
687	<i>vs</i>	692	<i>vs</i>
754	<i>s</i>	756	<i>s</i>
817	<i>s</i>	813	<i>s</i>
830	<i>s</i>	836	<i>s</i>
976	<i>m</i>	973	<i>m</i>
1185	<i>m</i>	1189	<i>m</i>
1312	<i>m</i>	1293	<i>m</i>
1449	<i>m</i>	1561	<i>m</i>
1575	<i>m</i>	1589	<i>m</i>
1624	<i>m</i>	1630	<i>m</i>
2873	<i>w</i>	2854	<i>w</i>
3061	<i>w</i>	3064	<i>w</i>

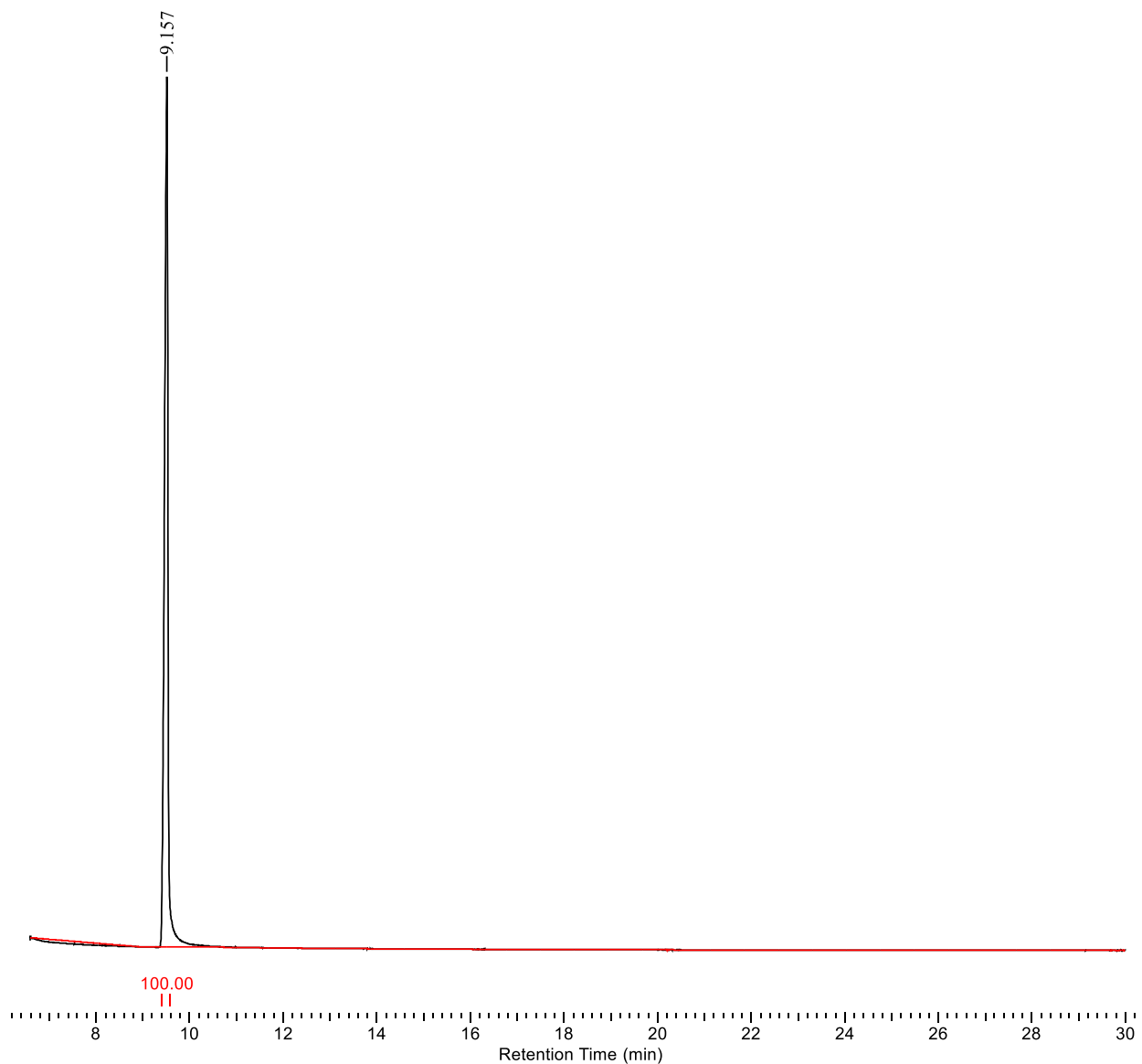
En el siguiente paso, se hicieron las comparaciones de resultados experimentales con reportes de literatura correspondientes a la caracterización por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, GC-MS, para las moléculas (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, **3a** y (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina, **3b** con lo que fue posible corroborar la pureza de los compuestos sintetizados usando la metodología verde; cabe resaltar que en el caso **3a** se observó la aparición de un pequeño pico en $t = 8.561$ minutos con área menor al 1% y se asume que corresponde a una impureza.

6.3.2 Caracterización de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas por espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases GC-MS

En la Figura 18 se muestran los cromatogramas de: (a) **3a** y (b) **3b** en los que se comprueba la pureza de las moléculas bajo estudio que se usaron, como se mencionó anteriormente, para completar de manera precisa el set de información cristalográfica de la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas que se ha venido haciendo en trabajos previos (Soto Navarro, 2019) y hacer su estudio supramolecular. Los tiempos de retención para **3a** y **3b** fueron: 11,605 minutos (99,54%) y 9,511 minutos (100%) respectivamente.

Figura 18. Cromatogramas de (a) (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, **3a. (b) (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina, **3b**.**



(E)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina (**3b**)

Haciendo uso del análisis de los patrones de fragmentación para las moléculas de (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas que se realizó en un trabajo previo (Soto Navarro, 2019) se llevó a cabo la comparación de las señales obtenidas para las moléculas **3a** y **3b** (espectro de masas en Anexos 1 y 2) y se logró identificar una tendencia en la aparición de señales correspondientes a los valores de m/z que describen caminos posibles de fragmentación y reordenamiento por

pérdida de masa que se ajusta a lo descrito para las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas, por supuesto, teniendo en cuenta algunas variaciones correspondientes al sustituyente halógeno que cambia de molécula a molécula. En el Anexo 2 se expone el patrón de fragmentación reportado en el estudio cristalográfico de las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas (Soto Navarro, 2019).

Los valores de las señales reportadas de *m/z* para fragmentaciones directas de las moléculas **3a** y **3b** se exponen en la Tabla 3, a la vez que se asignan los iones fragmento tomando como referencia lo reportado por (Soto Navarro, 2019) y los reportes encontrados en la literatura (Srzić & Cevizovic, 1987) se comprueba la correspondencia entre los valores (*experimentales* y *reportados*) para **3a** y **3b** cuya ruta de fragmentación describen los mismos posibles caminos evidenciados en Anexo 3.

Tabla 4. Iones experimentales y reportados en la literatura (Srzić & Cevizovic, 1987) derivados de la fragmentación de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas.

<i>(E)</i> - <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina (3a)			<i>(E)</i> - <i>N</i> -benciliden-4-fluoroanilina (3b)		
<i>m/z</i> experimental	<i>m/z</i> literatura	ion fragmento	<i>m/z</i> experimental	<i>m/z</i> literatura	ion fragmento
217 (40)	217 (40)	[M] ⁺⁺ (³⁷ Cl)	199 (98)	199 (100)	[M] ⁺⁺
215 (100)	215 (100)	[M] ⁺⁺ (³⁵ Cl)	198 (100)	198 (98)	[M-H] ⁺
214 (40)	214 (45)	[M-H] ⁺	-	-	-
180 (5)	180 (5)	Φ ₂ , Φ ₂ '	-	-	-
138 (10)	138 (15)	Φ ₁	151 (5)	151 (5)	Φ ₄
151 (5)	151 (5)	Φ ₅	122 (15)	122 (5)	Φ ₁
111 (15)	111 (20)	Φ ₄	-	104 (10)	Φ ₅ -H
103 (5)	103 (5)	Φ ₇	95 (40)	95 (10)	Φ ₆
89 (15)	89 (20)	Φ ₈	89 (10)	-	Φ ₈
77 (15)	77 (15)	[C ₆ H ₅] ⁺	77 (20)	77 (40)	[C ₆ H ₅] ⁺

Con esto se corrobora la marcada tendencia a seguir una ruta específica de fragmentación que se evidenció en el reporte de las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas (Soto Navarro,

2019) y que se cumple también en el presente trabajo con las iminas de cloro (**3a**) y flúor (**3b**). La unificación de los resultados de GC-MS encontrados para la familia de (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas permitió corroborar que las moléculas empleadas en este trabajo son viables para el futuro estudio de la química supramolecular de la familia en cuestión y se menciona la importancia del estudio articulado en el presente y previos trabajos desarrollados en torno a este grupo de bases de Schiff.

6.3.3 Caracterización de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas por RMN

Se cierra el ciclo de comparación y verificación de las moléculas **3a** y **3b** mediante la comparación de las señales en los espectros de ^1H y ^{13}C de RMN iniciando con **3a**: previamente ya se habían reportado los datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para la molécula (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina (García Olave, 2018) según se muestra en las Tablas 4 y 5; donde también se muestran los valores de las señales reportadas en este trabajo y se evidencian algunos valores analogos, sin embargo, también se hace evidente que con los valores experimentales se lograron optimizar los espectros de ^1H y ^{13}C de **3a**.

Espectros experimentales de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para **3a**: Anexos 4 y 5.

Tabla 5. *Asignación de señales de literatura (García Olave, 2018) de ^1H -RMN para la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina vs. experimentales.*

Señales ^1H de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina					
Literatura (García Olave, 2018)			Experimental (3a)		
Corrimiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	Corrimiento (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
7.16-7.21	d	7.20	7.14 - 7.16	m	7.15
7.38	d	7.37	7.34 - 7.36	m	2.06 - 7.35
7.48-7.62	t	7.45	7.47 - 7.49	dd	7.48
7.88-7.97	dt	7.90	7.88 - 7.90	dd	2.01 - 7.89
8.40	s	8.40	8.42	s	8.42

Tabla 6. Asignación de señales de literatura (García Olave, 2018) de ^{13}C -RMN para la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina vs. experimentales

Señales ^{13}C de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina			
Literatura (García Olave, 2018)		Experimental (3a)	
Asignación	corrimiento (ppm)	Asignación	corrimiento (ppm)
C=N	162.87	C=N	162.61
C ₁	151.06	C ₁	150.67
C ₁ '	135.07	C ₁ '	136.10
<i>p</i> '- C ₄	131.76	<i>p</i> '- C ₄	131.76
C ₄	130.76	C ₄	131.61
<i>o</i> '-C ₂ ; C ₆ '	129.42	<i>o</i> '-C ₂ ; C ₆ '	129.38
<i>m</i> - C ₃ ; C ₅	128.36	<i>m</i> - C ₃ ; C ₅	129.02
<i>m</i> '- C ₃ ; C ₅ '	127.97	<i>m</i> '- C ₃ ; C ₅ '	128.97
<i>o</i> - C ₂ ; C ₆	125.44	<i>o</i> - C ₂ ; C ₆	122.34

Al realizar la comparación, asignando las señales experimentales de la Tabla 4 se encuentran valores análogos a los reportados en literatura, sin embargo, se evidencia un espectro optimizado, donde no hay señales de impurezas y hay mayor definición en las multiplicidades. A continuación, se hace una breve explicación de las señales asignadas: las 5 señales son provenientes de 10 protones de la molécula **3a**; en campo bajo se identifica el único singlete correspondiente al protón del grupo imina cuyo desplazamiento es de 8.42 ppm. El siguiente grupo de señales pertenece a los H_o'- correspondiente a un doblete de dobletes por el acoplamiento con los protones H₅'- y H₄'- del mismo anillo, esta señal se localiza entre 7.88-7.90 ppm con constantes de acoplamiento de $^4J_{H_6'-H_4'} = 2.01\text{Hz}$ y $^3J_{H_6'-H_5'} = 7.89\text{ Hz}$. En seguida se encuentra el grupo de señales que va desde 7.47-7.49 ppm que corresponde a un doblete de dobletes para los protones H₅'- ($^3J_{H_5'-H_6'} = 7.48\text{ Hz}$). El primer multiplete observado corresponde al generado por los protones H₅' y H₄' en el rango de 7.34-7.36 ppm y que interactúan con los núcleos H₆' de constantes $^4J_{H_6'-H_4'} = 2.06\text{ Hz}$ y $^3J_{H_6'-H_5'} = 7.35\text{ Hz}$. Por último, en el rango de 7.14-7.16 ppm se identifica el multiplete que integra los dos

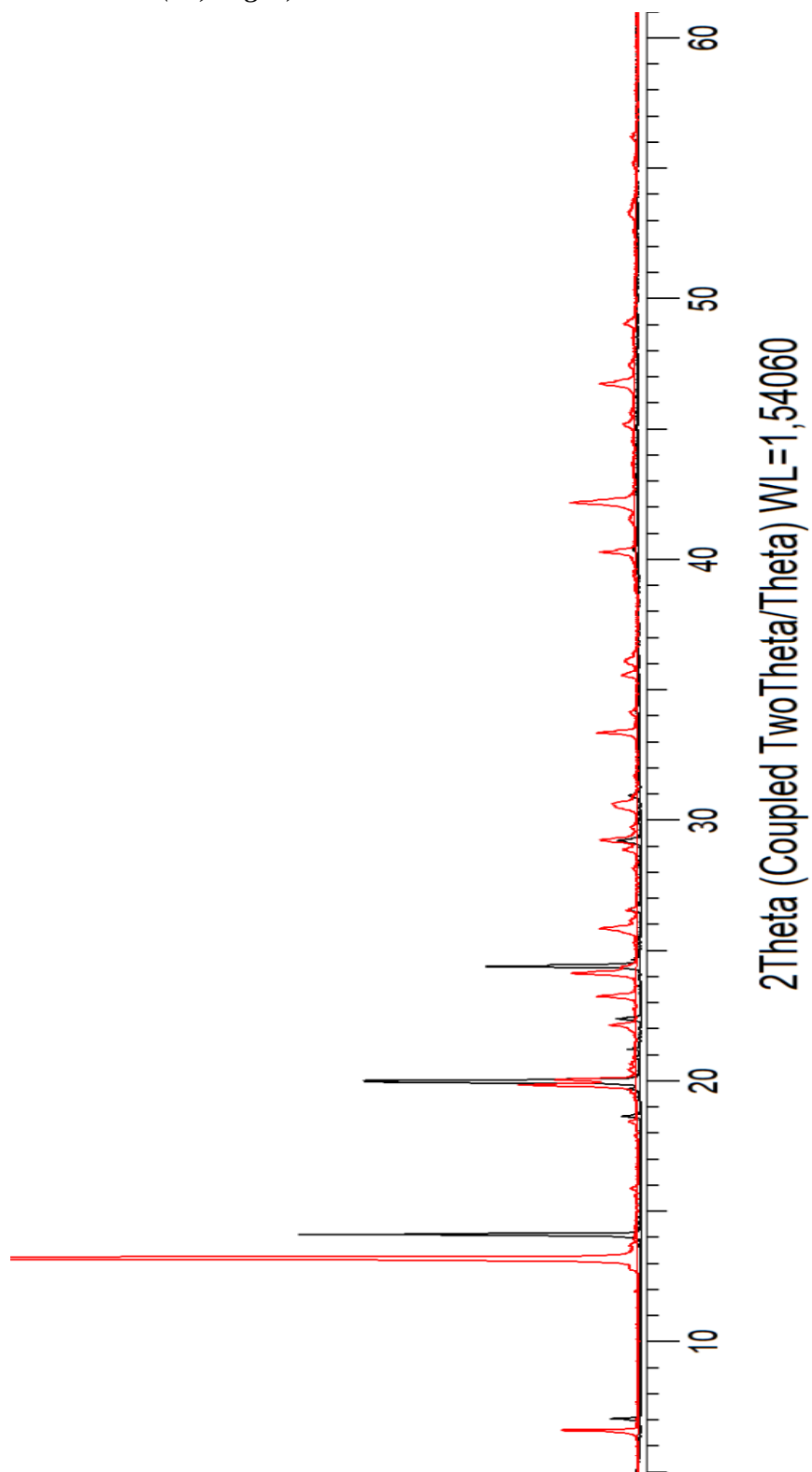
núcleos H₆- cuya constante es $^3J=7.15$ H. Según la Tabla 5 y el Anexo 5, la molécula **3a** posee 3 carbonos cuaternarios; C₄, C₁ y C_{1'}, cuyas señales se encuentran en 129.38 ppm, 150.67 ppm y 136.10 ppm respectivamente. En 160.86 ppm se encuentra la señal del carbono del grupo imina. La señal en 122.34 ppm se asigna a los C₂,C₆ seguida por la señal 128.97 ppm asignada a los C_{5'} y C_{3'} y la señal 129.02 ppm correspondiente a los de C_{2'} y C_{6'} y finalmente en este anillo se asigna la señal de 129.38 al C_{4'}. La señal en 131.61 ppm corresponde a los C₅ y C₃. Revisando los valores de las señales a lo largo de la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas, de nuevo se encuentra una tendencia que se evidenció previamente en el análisis por GC-MS, hecho que corrobora la naturaleza de **3a**, así como su pureza. Por otro lado, cuando se estudia **3b**, se notan algunas diferencias que no han sido reportadas en el desdoblamiento de señales a causa del flúor en el espectro ¹H-RMN, dichas diferencias se muestran en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los Anexos 6 y 7 y se describen así: de nuevo se registran 5 señales provenientes de los 10 H de **3b**; una vez más, en campo bajo aparece el singlete del protón del grupo imina cuyo corrimiento corresponde a 8.44 ppm. El siguiente grupo de señales pertenece a los H₂/H₆ correspondiente a un doblete de dobletes por el acoplamiento con los protones H₅'- y H₄' del mismo anillo, esta señal se localiza entre 7.89-7.91 ppm con constantes de acoplamiento de $^2J_{H6'-H4'}= 2.07$ Hz y $^2J_{H6'-H5'}=7.90$ Hz. En seguida se encuentra el grupo de señales que va desde 7.48-7.50 ppm que corresponde a un doblete de dobletes para los protones H₅'- ($^3J_{H5-H6}= 7.48$ Hz). El primer multiplete observado corresponde al generado por los protones H₅ en el rango de 7.35-7.37 ppm que interactúan con el núcleo de flúor de constantes $^2J_{H6'-F}= 7.36$ Hz. Por último, en el rango de 7.14-7.16 ppm se identifica el multiplete que integra los dos núcleos H₆ que acoplan con el núcleo de flúor y los H₅ cuyas constantes son $^2J=2.11$ y $^3J=7.16$ Hz. En la asignación de carbonos de **3b** se encontró que: Las señales correspondientes a los C₁(cuaternario), C₂₋₆, C₃₋₅ y C₄(cuaternario): a las señales

centradas en 148.22 ppm ($^4\text{JC-F}=2.62$ Hz), 122.40 ppm (x2) ($^3\text{JC-F}=8.42$ Hz), 115.89 ppm (x2) ($^2\text{JC-F}=22.0$ Hz) y 162.61 ($^1\text{JC-F} = 244.51$ Hz) ppm respectivamente. La señal correspondiente al carbono del grupo imina corresponde a 160.18 ppm. La señal en 136.23 ppm corresponde a $\text{C}_{1'}$ (cuaternario) y finalmente las señales correspondientes a $\text{C}_{2'..6'}$, y $\text{C}_{3'..5'}$ están centradas en 128.94 ppm (x2), 128.92 ppm (x2) respectivamente y el pico en 131.59 corresponde al C_4 .

6.4 Caracterización de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas por difracción de Rayos X

En la Figura 19 se presentan superpuestos los patrones de difracción de las moléculas **3a** (rojo) y **3b** (negro), donde se observan picos con ubicaciones 2θ próximas unas entre otras y una notoria tendencia, en ambos compuestos, a generar orientaciones preferenciales a lo largo de uno de los ejes de orientación (*a*, *b*, *c*) que se evidencian como picos de gran intensidad en $2\theta = 13$ para **3a** y $2\theta = 14$ para **3b**, seguidos de $2\theta = 20$ en ambos casos. Se esperaba este comportamiento al estudiar los cristales obtenidos luego de las cristalizaciones sucesivas; en el caso de **3a** se obtuvieron cristales en forma de 'copo de nieve' y para **3b** se obtuvieron cristales en forma de hojuela, según se muestra en las Figuras 13 y 14 respectivamente, que al ser observados bajo microscopio muestran un comportamiento constante de depositar una capa de material sobre la otra de manera sucesiva (a lo largo de un eje de orientación, eje *b*). El indexado de los patrones de difracción que se hizo con el software PreDICT generó una celda unidad monoclinica tanto para **3a** ((*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina) como para **3b** ((*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina). El análisis de los 25 máximos de difracción registrados, usando NBS*AIDS83 entregó los siguientes parámetros de celda para la molécula **3a**: $a = 7.370(1)$ Å, $b = 26.822(1)$ Å, $c = 5.704(1)$ Å, $\beta = 90.613^\circ$ y figuras de mérito: M_{20} : 22.1, F_{30} : 10.2; y 21 picos para la molécula **3b**: $a = 7.3027(1)$ Å, $b = 25.1340(1)$ Å, $c = 5.7441(1)$ Å, $\beta = 90.148^\circ$ y figuras de mérito: M_{20} : 39.6, F_{30} : 75.9.

Figura 19. Patrones de difracción de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina (3a, rojo) y (E)-N-benciliden-4-fluoroanilina (3b, negro).

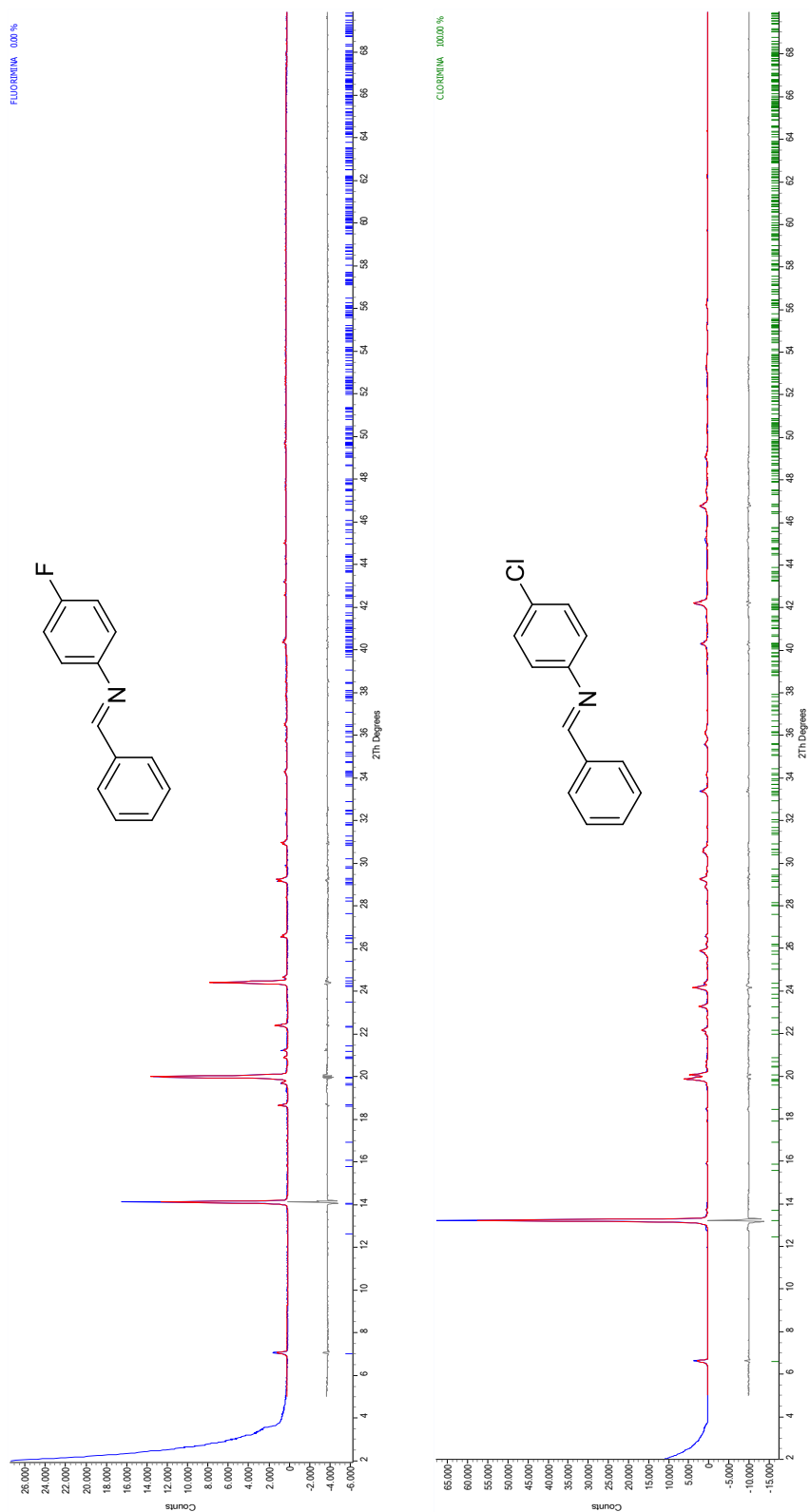


Los parámetros de la celda unidad obtenidos de NBS*AIDS83 se usaron para la determinación del grupo espacial con el software EXPO2014 que dio como resultado para ambas moléculas, el grupo $P2_1/n$, donde cabe mencionar, se hizo una determinación de dicho grupo asignando orientaciones preferenciales en las reflexiones de índices $h,k,l = 0,2,0$ para **3a** y $h,k,l = 0,4,0$ para **3b**. Antes de abordar el refinamiento de los datos de ambas moléculas, es importante resaltar que para la muestra **3b**, (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina, se encontraron reportes de datos cristalográficos de monocristal ($a = 7.14(1) \text{ \AA}$, $b = 25.02(1) \text{ \AA}$, $c = 5.75(1) \text{ \AA}$, $\beta = 90.21^\circ$) (G. Kaur *et al.*, 2012) que son análogos a los datos reportados en este trabajo, los cuales ha sido tomados por difracción de rayos X de polvo, PXDR. En la descomposición de los patrones de polvo (WPPD) de ambos compuestos empleando TOPAS se obtuvieron resultados muy similares, los cuales se exponen a continuación en la Figura 20 y la Tabla 6:

Tabla 7. Descomposición del patrón de polvo (WPPD) de la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina (**3a**) y la (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina (**3b**).

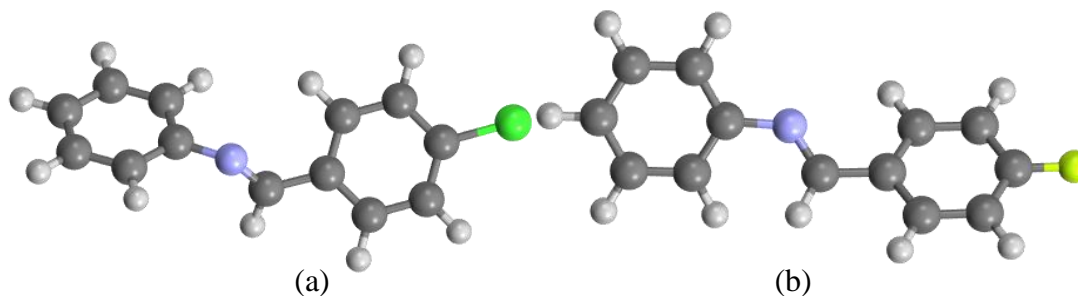
Descomposición del patrón de polvo (WPPD)		
Molécula	3a	3b
Rwp (%)	14,6	9,48
Rexp(%)	3,97	5,11
Rp(%)	11,41	6,93
GoF	3,58	1,85
Grupo Espacial	$P2_1/n$	$P2_1/n$
a (Å)	7,38	7,3
b (Å)	26,84	25,12
c (Å)	5,71	5,75
β°	90,60	90,17
V (Å ³)	1130,8	1028,37

Figura 20. Descomposición del patrón de polvo de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina (3a) y la (E)-N-benciliden-4-fluoroanilina (3b).



Los factores de ajuste para **3b** fueron de muy buena calidad, inferiores a 10, con los cuales el software logró simular el perfil de polvo de manera precisa en aquellas posiciones correspondientes a sus átomos más pesados (N y F) así como el átomo de C del grupo imina y su respectivo H y no se observaron alteraciones en las reflexiones de Bragg, pues se logró correspondencia de manera óptima con los picos registrados de forma experimental después de estos ajustes. No obstante, para la molécula **3a** los factores de ajuste conseguidos están aproximadamente 5 unidades por encima del valor óptimo; esto no significa que el refinamiento para dicha molécula sea incorrecto, sino que los valores de convergencia encontrados entre los calculados y los observados no pueden involucrar más ajustes en los parámetros que definen la estructura del compuesto, pues de ser así, se correría el riesgo de dañar la estructura calculada a partir del difractograma, indexado y asignaciones iniciales. Se decidió utilizar dichos valores pues concuerdan con el comportamiento previo de los demás compuestos de la familia de (*E*)-*N*-bencilidenanilinas halogenadas, pero se recomienda, para un próximo intento, realizar una serie de más de 5 cristalizaciones sucesivas que aseguren un difractograma con menos reflexiones con orientaciones preferenciales, motivo por el cual se estima que existe la imposibilidad de seguir refinando los parámetros de la molécula en mención. La configuración más estable para las moléculas en cuestión se exhibe en la Figura 21 como: (a) (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina (**3a**) y (b) (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina (**3b**).

Figura 21. Estructura modelada a partir de los datos de polvo de las muestras: (a) **3a** y (b) **3b**.



La Figura 22 muestra la unidad asimétrica de la molécula **3a**. Los planos generados por los anillos de seis miembros se encuentran formando un ángulo de $56,778^\circ$. En el empaquetamiento cristalino se identifican interacciones principalmente del tipo $\text{Cl}\cdots\text{H}$ y $\pi\cdots\pi$ (ver Tabla 7). En la tabla se identifica en color morado la interacción π entre los anillos aromáticos π_{Ar1} correspondiente al Cl-fenilo y el fenilo π_{Ar2} y, en color azul, se muestra la interacción $\pi(\text{C}_{\text{sp}^2})-\pi(\text{Ar1})$ entre la nube electrónica del grupo imina y el Cl-fenilo de otra molécula vecina. Estas interacciones se muestran como centroides de los anillos como una forma de representar la carga móvil de los mismos.

Figura 22. Unidad asimétrica de la molécula **3a** y representación de sus planos.

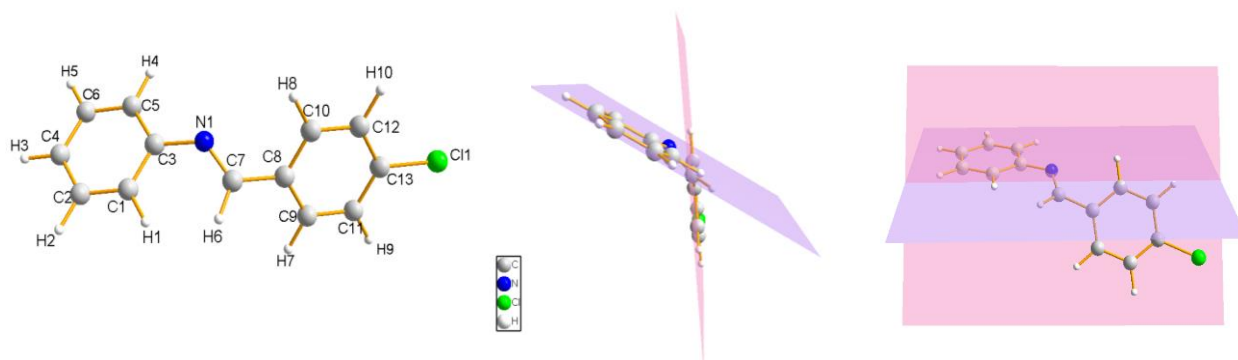


Tabla 8. Principales interacciones intermoleculares de **3a**.

	Interacción	Distancia promedio (Å)
	$\pi(\text{Ar}_1)-\pi(\text{Ar}_2)$	5.067Å
	$\pi(\text{C}_{\text{sp}^2})-\pi(\text{Ar}_1)$	5.318Å
	H ₄ -Cl	5.72Å
	H ₅ -Cl	4.91Å

En la estructura cristalina del compuesto se evidencian los siguientes contactos:

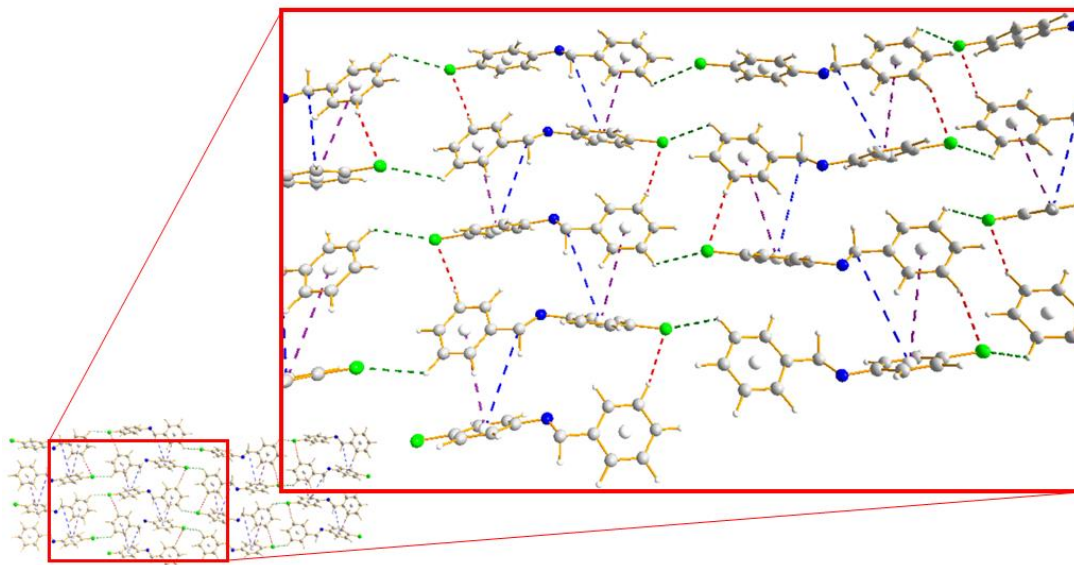
$\pi(\text{Ar}_1)\cdots\pi(\text{Ar}_2)$: entre los anillos aromáticos de dos moléculas vecinas en geometría γ en los ejes *a* y *c* junto con $\pi(\text{C}_{\text{sp}^2})\cdots\pi(\text{Ar}_1)$ que ocurre entre la nube electrónica del C₇ y la nube electrónica del fenilo de una molécula vecina.

$H_4 \cdots Cl$: Enlace de hidrógeno manera bifurcado; la interacción que involucra al H_4 ocurre de modo casi perpendicular a los anillos secundarios en el clúster.

$H_5 \cdots Cl$: enlace de hidrógeno longitudinal donde moléculas adyacentes se conectan unas con otras mediante enlaces del tipo X-H, altamente direccionales y paralelos a los anillos principales dentro del clúster de moléculas.

El enlace de hidrógeno $H_5 \cdots Cl$ conecta las moléculas del compuesto **3a** formando una cadena lineal paralela al eje x y estas cadenas se encuentran conectadas por el enlace de hidrógeno $H_4 \cdots Cl$ y las interacciones $\pi \cdots \pi$ formando una red bidimensional como se muestra en la Figura 23.

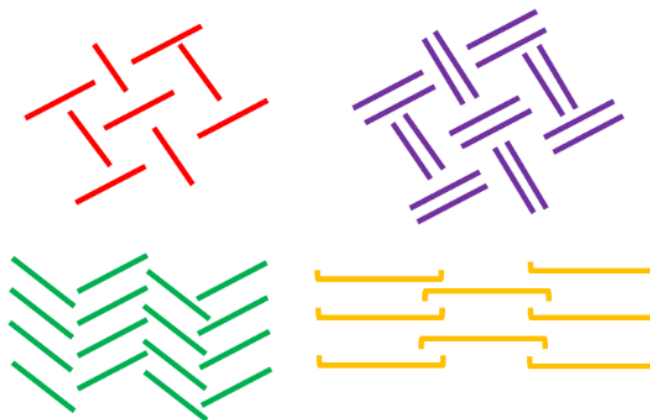
Figura 23. Vista general de las interacciones de **3a**: Cl – H (rojo, verde), $\pi(Csp^2)-\pi(Ar)$ (azul) y $\pi(Ar)-\pi(Ar)$ (morado) simulados con el software Diamond. El átomo de cloro se señala de color verde.



La importancia de las interacciones de tipo $\pi-\pi$ en los motivos de empaquetamientos de moléculas aromáticas polinucleares es determinante en su ordenamiento estructural; se conoce que estas familias cristalizan en uno de cuatro posibles arreglos estructurales, descritos en la Figura

24: de color rojo, la forma de espina de pescado es una geometría común cuando existen múltiples anillos aromáticos que promueven una organización cara-borde a causa de interacciones principalmente del tipo $\pi(\text{C}_{\text{sp}^2})\text{-H}$, sándwich de espina de pescado (morado), γ (verde) y β (amarillo) (R.T. Tiekink, E., & Zukerman, J, 2012).

Figura 24. *Motivos de empaquetamiento básicos para cristales nucleares poliaromáticos. (Tomada y adaptada de R.T. Tiekink E & Zukerman J, 2012)*

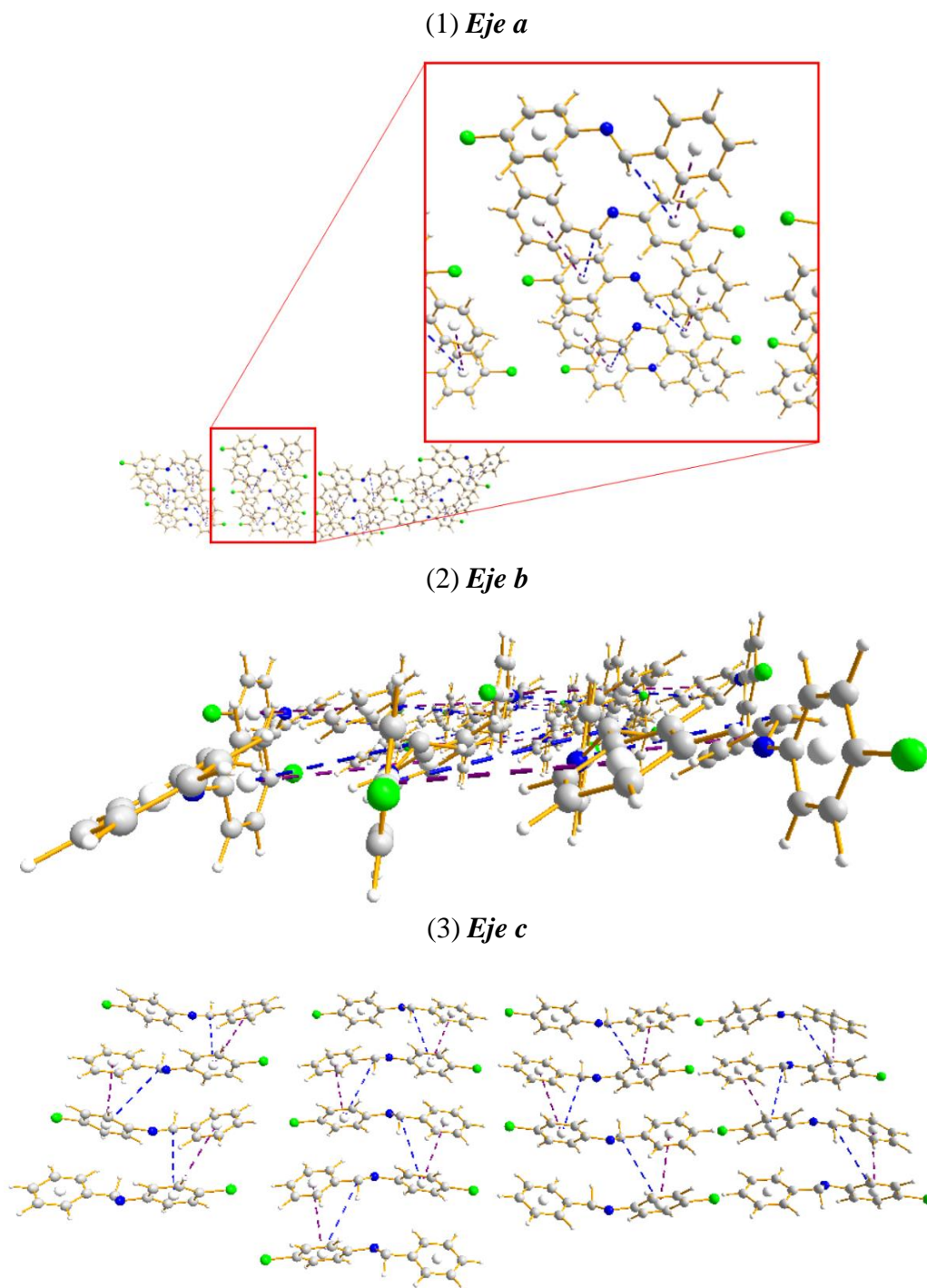


Existen tres tipos de interacciones posibles en los Hidrocarburos aromáticos polinucleares (PAHs): $\text{H}\cdots\text{H}$, $\text{C}\cdots\text{C}$ que ocurren entre moléculas paralelas apiñadas a una distancia similar al radio de van del Waals ($\cong 1.80 \text{ \AA}$), comúnmente para arreglos β y γ , mientras que las interacciones del tipo $\text{C}\cdots\text{H}$ son más efectivas en arreglos inclinados de moléculas obedeciendo a un patrón de “espina de pescado”. Si bien el radio entre la interacción $\text{C}\cdots\text{C}$ está en un intervalo entre $5.00 - 5.30 \text{ \AA}$, inicialmente se propone una geometría γ para la molécula **3a**, ya que predominan las interacciones $\pi(\text{Ar}_1)\text{-}\pi(\text{Ar}_2)$ y $\pi(\text{C}_{\text{sp}^2})\text{-}\pi(\text{Ar}_1)$ como se muestra en la Figura 23; en estudios estructurales previos de compuestos de la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas que contienen los átomos de bromo y yodo (Soto Navarro, 2019), se evidencia múltiples interacciones de tipo $\text{C}\cdots\text{H}$ y $\text{C-X}\cdots\pi$ en las estructuras, por lo que se puede predecir una tendencia de los

integrantes de la familia de estos compuestos homólogos de formar los mismos o similares contactos de corto alcance. (R.T. Tiekink, E., & Zukerman, J. (2012)

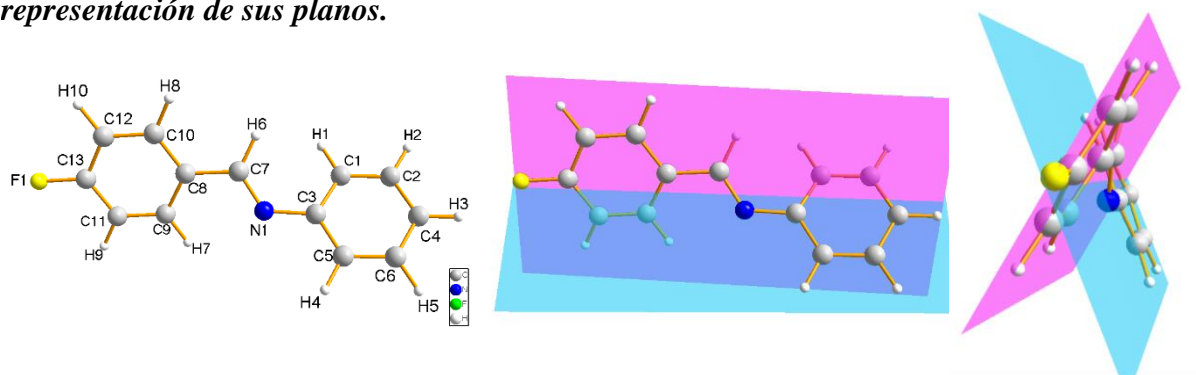
Figura 25. Vista a lo largo de los ejes: (1) *a*; (2) *b* y (3) *c* de las interacciones π - π de la molécula

3a.



Del mismo modo, para la molécula **3b** se describen los siguientes datos: unidad asimétrica, planos entre anillos e interacciones intermoleculares así:

Figura 26. *Unidad asimétrica de la molécula 3b, (E)-N-benciliden-4-fluoranilina, y representación de sus planos.*



En la Figura 26 se muestra la unidad asimétrica de la molécula **3b**, así como planos generados a través de los anillos **A** plano celeste (anillo unido al átomo de flúor) y **B** plano rosa (anillo secundario), estos planos están rotados uno con respecto al otro con un ángulo de 51.465° .

Al igual que con **3a**, en el empaquetamiento cristalino de **3b** se identifican interacciones principalmente del tipo F – H, $\pi_{(Ar2)}-H$, $\pi(C_{sp^2})-H$ y $\pi_{(Ar1)}-\pi_{(Ar2)}$.

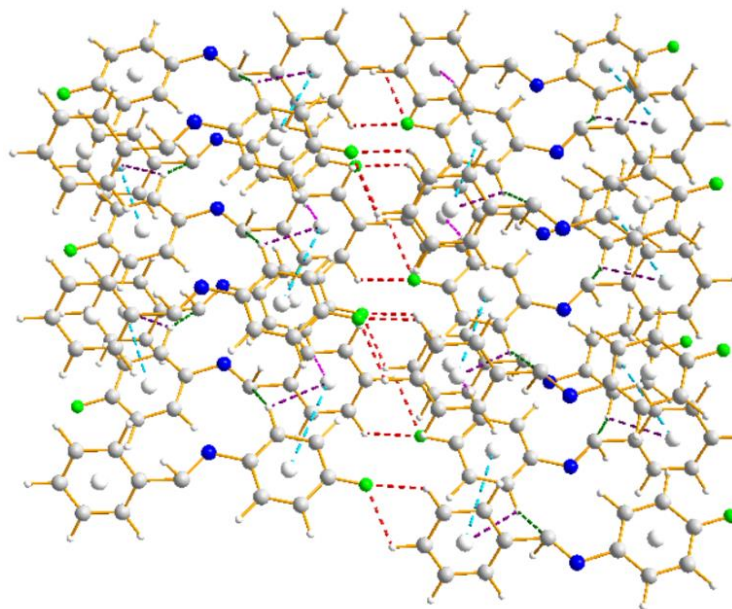
En la tabla 8 se enlistan las diferentes interacciones identificadas para la molécula y en la figura 27 se muestra una representación gráfica de las mismas.

Tabla 9. *Principales interacciones intermoleculares de 3b.*

	Interacción	Distancia promedio(Å)
	$\pi_{(Ar1)}-\pi_{(Ar2)}$	4.78Å
	$\pi_{(Ar2)}-H_4$	4.60Å
	H ₉ -F	4.50Å
	H ₁₁ -F	4.50Å
	$\pi(C_{sp^2})-H_4$	2.68Å

Las interacciones descritas como $\pi_{(Ar1)}-\pi_{(Ar2)}$ se simulan en el software Diamond mediante la ubicación de centroides en los anillos aromáticos como una forma de representar la carga móvil de los mismos, así mismo ocurre con $\pi(C_{sp^2})-H_4$ y $\pi_{(Ar2)}-H_4$ donde se hace referencia al C_{imina} y su interacción con hidrógeno vecino y al anillo aromático secundario con un hidrógeno de una molécula vecina.

Figura 27. Vista de las interacciones de 3b: F – H (rojo), $\pi(Ar)-H$ (morado); $\pi(Csp2)-H$ (verde) y $\pi(Ar)-\pi(Ar)$ (celeste). El átomo de flúor se señala de color verde.

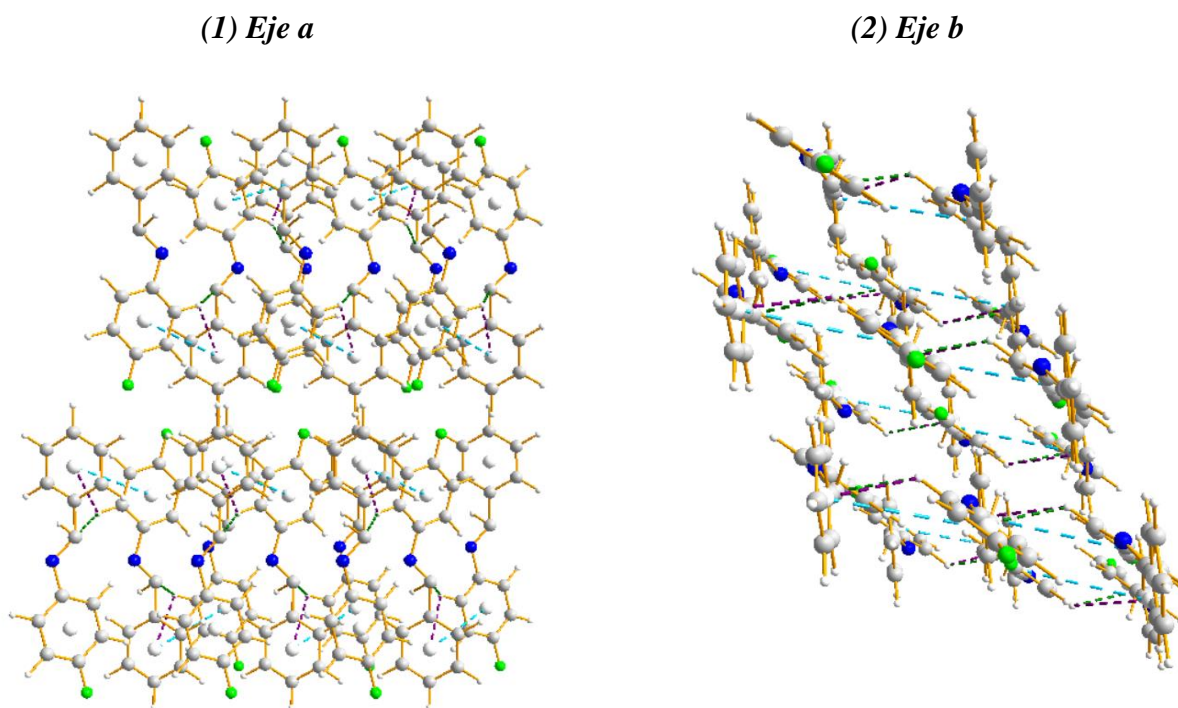


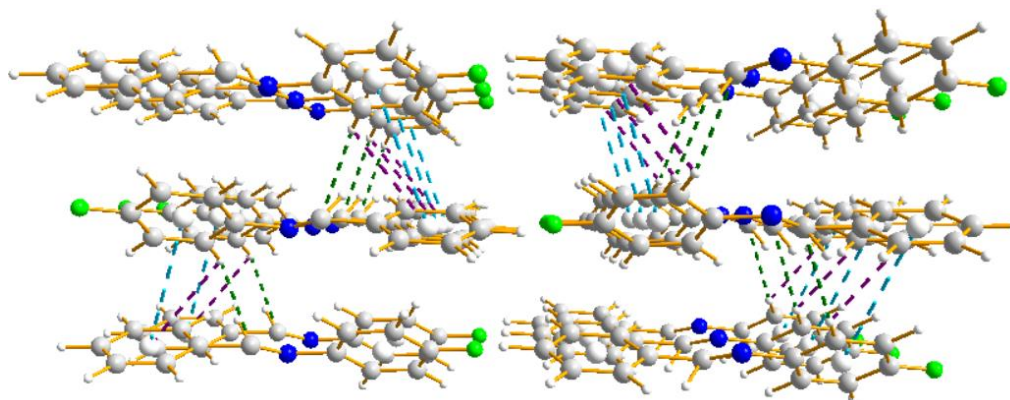
$\pi_{(Ar1)}-\pi_{(Ar2)}$: ‘conectan’ los anillos 1 y 2 de moléculas vecinas ubicadas unas sobre otras a lo largo del eje *c* y vistas a lo largo del eje *b* se identifican claramente interacciones de tipo lineal perpendiculares al plano de los anillos aromáticos en geometría de tipo γ o β .

$\pi_{(Ar2)}-H_4$ y $\pi(C_{sp^2})-H_4$: A lo largo del eje *b* se representan como interacciones paralelas entre sí y conectan el mismo átomo de hidrógeno con las dos nubes electrónicas posibles para este, dichas interacciones son diagonales a las interacciones $\pi_{(Ar1)}-\pi_{(Ar2)}$ y su geometría se observa mejor en la Figura 28, apartado (2) como espina de pescado.

H₉-F y H₁₁-F: Estas interacciones tienen carácter débil de enlace de hidrógeno y son bifurcadas a lo largo de *ac*. Las interacciones de este tipo son de gran importancia a causa de la versatilidad del flúor; este átomo participa en interacciones polares débiles actuando como imitador de un grupo hidroxilo debido a la proximidad entre sus radios de van der Waals (1.47 Å y 1.52 Å respectivamente) y sus electronegatividades. La polaridad positiva de los protones en posición orto (H₂, H₃) al flúor del anillo principal incrementa la orientación lado-cara entre sistemas π , así mismo, una manera de explicar la aparición de la interacción $\pi_{(Ar2)}$ -H₄ podría estar ligada a la modulación de la naturaleza aromática de los anillos a causa de la presencia del F, haciendo que el anillo principal tenga una acidez incrementada que le permita actuar como grupo donador de H hacia un anillo secundario de una molécula vecina que actúa como aceptor de H.

Figura 28. Vista a lo largo de los ejes: (1) *a*; (2) *b* y (3) *c* de las interacciones π - π de la molécula **3b**.



(3) Eje *c*

De nuevo, se identifican las interacciones de tipo π - π como las predominantes en **3b** y se realiza un ‘barrido’ a través de los ejes de simetría para identificar las geometrías específicas de las interacciones de esta molécula. En la Figura 28 se muestra dicho ‘barrido’ y la geometría asignada a las interacciones π de **3b** es la de sándwich de espina de pescado ya que es evidente que priman las interacciones de tipo C••H a causa de los efectos del tamaño y electronegatividad del flúor en la polaridad de los anillos de las moléculas.

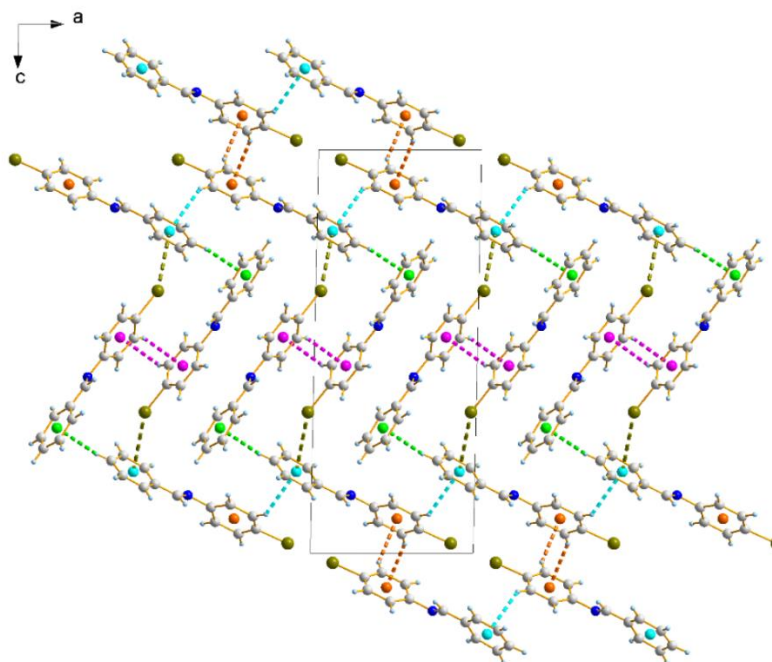
En estudios previos llevados a cabo con los compuestos (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina (**3a-B**) y (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina (**3a-C**) (Soto Navarro, 2019), se determinó que en las estructuras de estos materiales, la unidad asimétrica de ambos compuestos está conformada por dos formas *crystalográficamente independientes*, es decir, dentro de la celda unidad coexisten dos moléculas estructuralmente distintas una de la otra, pues mediante operaciones de simetría es imposible reproducirlas entre sí, motivo por el cual en la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina identificada como **3a-B** y en la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina identificada como **3a-C** se hace una diferenciación entre la *forma 1* y la *forma 2* para ambas, pues sus propiedades anisotrópicas y energéticas varían de una forma a la otra dependiendo del eje de simetría del cual se observen, así pues, si bien son la misma especie químicamente hablando, espacialmente se distinguen una de la otra conforme

sus propiedades varían. Para **3a-B** y **3a-C** también se destacan las interacciones de tipo π -H, pero específicamente aquellas que involucran las nubes electrónicas de los anillos aromáticos. En el arreglo cristalino de los compuestos **3a-B** y **3a-C** también se destacan las interacciones de tipo $H\cdots\pi$, específicamente aquellas que involucran las nubes electrónicas de los anillos aromáticos. En **3a-B** están presentes las siguientes interacciones (Figura 29):

Forma 2: contacto $H_{16}\cdots\pi$ (azul claro) con geometría de cadenas lineales entre moléculas vecinas que a su vez se relacionan mediante interacciones $H\cdots\pi$ involucrando al átomo H_{18} con el anillo sustituido con el átomo de Br (naranja).

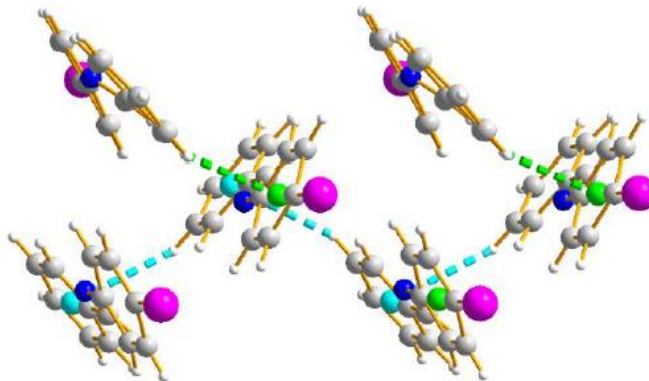
Forma 1: se identificaron formaciones de dímeros conectados por las interacciones $Br\cdots\pi$ (verde oliva), originando cadenas lineales a lo largo de los ejes *a* y *c*. Adicionalmente, también se genera el contacto corto $H\cdots\pi$ en el que participan dos moléculas de la forma 1 (verde claro).

Figura 29. *Interacciones de 3a-B. Tomada de Soto Navarro, 2019.*



Según Soto (Soto Navarro, 2019), en su trabajo con el compuesto **3a-C**, indica que la geometría de las interacciones del tipo π corresponde a un ordenamiento con motivo de cinta a lo largo del eje *b* y con motivo de “espina de pescado” a lo largo del eje *c* (ver Figura 30).

Figura 30. *Arreglo espina de pescado de la molécula 3a-C. Tomado de Soto Navarro, 2019.*



6.5 Superficies de Hirshfeld para la familia de (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas (F, Cl, Br e I)

El análisis de las superficies de Hirshfeld contiene información relacionada con las interacciones intermoleculares; de hecho, la superficie en sí está definida por la molécula y sus vecinos más próximos donde se involucra la descripción y clasificación de las interacciones en términos de *distancias* interatómicas y otros criterios geométricos. Las funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld permiten identificar, como su nombre lo indica, distancias medidas desde la superficie hacia el(los) núcleo(s) más cercanos localizados dentro (d_i) y fuera (d_e) de la misma, esto con el fin de reconocer cuales de estos núcleos son participes de las interacciones intermoleculares en un clúster. Las tres funciones de distancia son: d_{norm} , d_e y d_i . El programa Crystal Explorer permite graficar las diferentes funciones de distancia y curvatura de las superficies de Hirshfeld para la familia de (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas.

Figura 31. *Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) d_i ; (b) d_e ; (c) d_{norm} y (d) shape index de la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina (3a).*

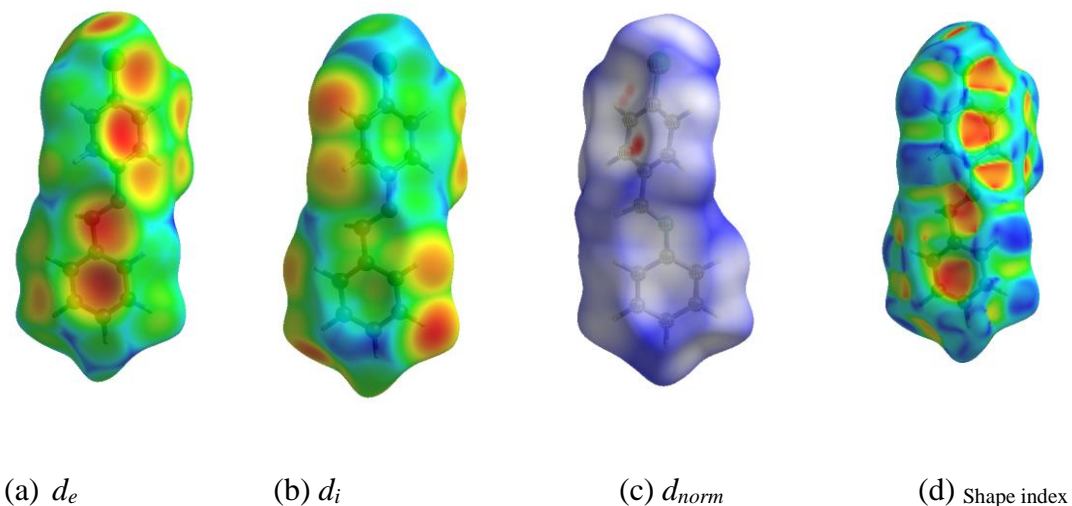
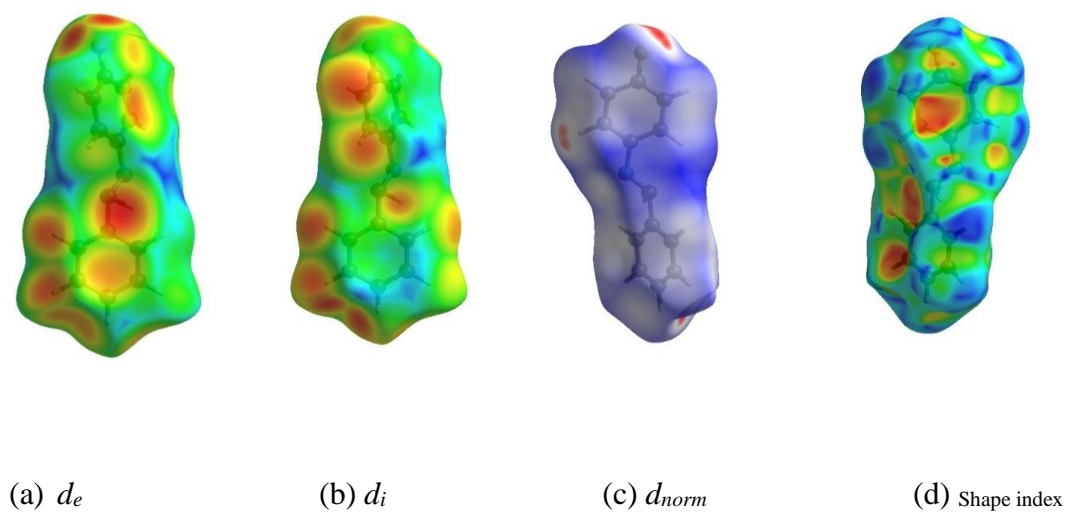


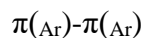
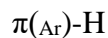
Figura 32. *Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) d_i ; (b) d_e ; (c) d_{norm} y (d) shape index de la (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina (3b).*



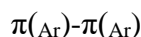
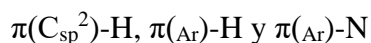
La función d_{norm} permite elucidar aquellas regiones donde habrá contactos cercanos y posibles interacciones intermoleculares entre los átomos de las moléculas de una vecindad con regiones de color rojo, estas regiones clarifican las asociaciones entre pares de átomos específicos y su

ambiente inmediato y se identifican para **3a** y para **3b**, según se observa en el apartado (c) de las Figuras 31 y 32 de la siguiente forma:

1. Contactos cercanos identificados con d_{norm} para **3a**:



2. Contactos cercanos identificados con d_{norm} para **3b**:

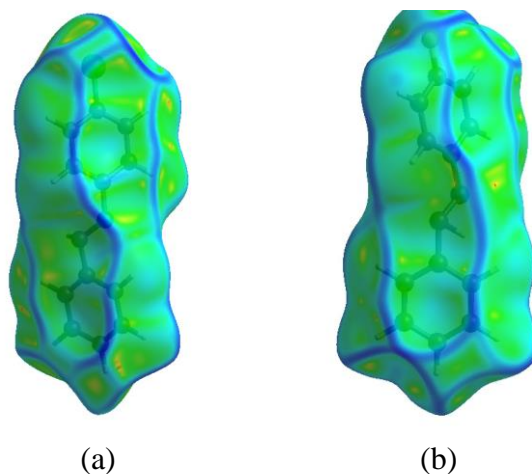


Siendo las funciones d_e y d_i complementarias, el análisis de colores y formas sencillo, el rango de mapeo indica para d_e un color rojo cuando se trata de distancias cercanas entre un punto de la superficie y el núcleo más próximo a esta en su exterior, según la Figura 31, en (a) se pueden observar grandes áreas rojas en las regiones donde hacen presencia las nubes π de los anillos aromáticos y el doble enlace C=N, corroborando presencia de interacciones de tipo π - π en **3a**. En esta superficie también se pone en evidencia la aparición de interacciones de tipo π -H entre moléculas vecinas. También se observa una gran región roja en las proximidades del átomo de cloro por lo que se comprueba lo expuesto en la Figura 23 cuando se expone la contribución importante del átomo de cloro en las interacciones intermoleculares con un comportamiento de enlace débil con el H vecino. En la Figura 32a, en la molécula **3b** se observa que el comportamiento es similar al del material **3a**. Se confirman las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ y $\pi \cdots H$, pero en cuanto a interacciones de tipo $X \cdots H$, aparecen regiones más grandes de color rojo en las proximidades del átomo de flúor y se estima que dicho mapeo de color es resultado de la elevada electronegatividad del átomo que interactúa con más de un hidrógeno vecino, evidenciándose una

mayor contribución en el mapa de la función de distancia d_e y cuyo aporte a las interacciones intermoleculares puede ser de enlaces de H lineales moderadamente fuertes.

Según el análisis de colores correspondientes a d_e , aquellas regiones donde se identifiquen tonalidades rojas actuarán potencialmente como agentes aceptores en interacciones intermoleculares ‘débiles’. Cuando se habla de la complementariedad entre d_e y d_i , se presume que aquellas regiones rojas en la función d_i de las Figuras 31 y 32, explican un comportamiento de donadores de interacciones que involucran átomos de hidrógeno con respecto a las regiones rojasceptoras presentes en d_e para la molécula inmediatamente continúa. Este fenómeno se observa para ambos compuestos **3a** y **3b**. El índice de forma (*shape index*), es una propiedad de gran utilidad en el estudio de las superficies de Hirshfeld ya que se pueden reconocer contactos complementarios entre superficies en el cual los huecos rojos corresponden a los aceptores moleculares de los bultos azules que actúan como donadores moleculares vecinos. En las estructuras de **3a** y **3b**, en las Figuras 31d y 32d, se observan huecos rojos definidos predominantes en los anillos aromáticos que son indicativos de las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ y $\pi \cdots H$.

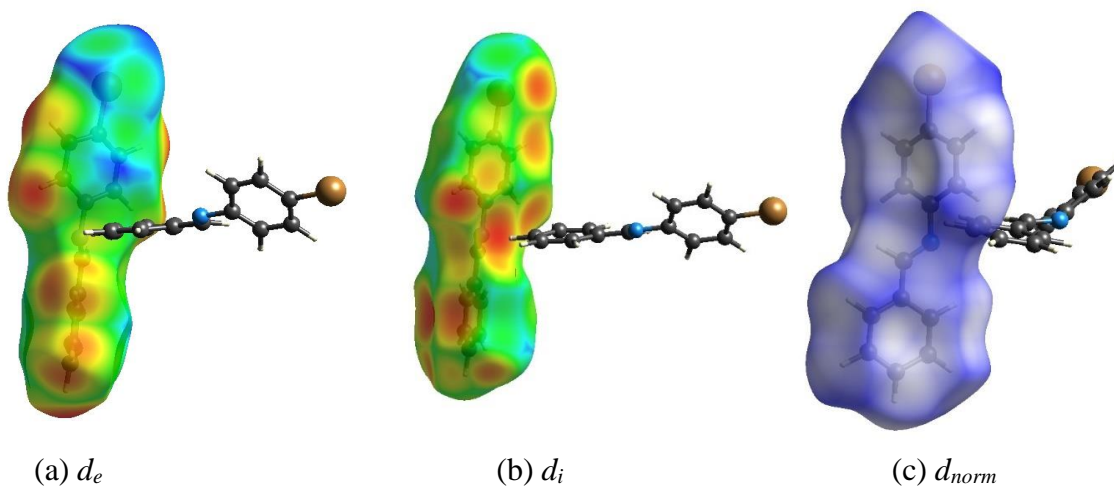
Figura 33. *Función de curvatura (curvedness) para: (a) (E)-N-benciliden-4- cloroanilina (3a) y (b) (E)-N-benciliden-4- fluoroanilina (3b).*

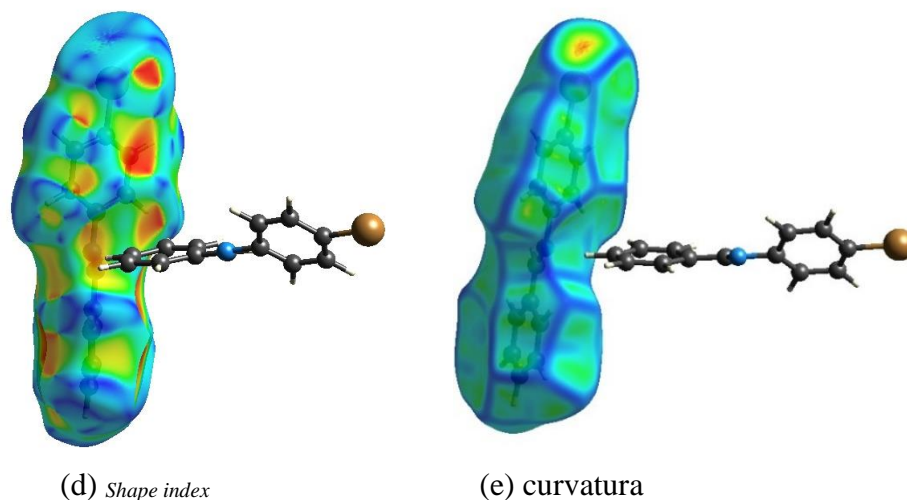


Otra de las funciones de las superficies de Hirshfeld que sirve como herramienta importante en la identificación de modos característicos de empaquetamiento en el estudio de polimorfos es la función de curvatura (*curvedness*). Esta función muestra el grado de planaridad con que se apilan las moléculas adyacentes una sobre otra (Spackman A *et al.*, 1998). Como se puede observar en las Figuras 33a y 33 b, se evidencia que los mapas son similares indicando empaquetamientos levemente compactos en lo que corresponde a las inmediaciones de los anillos aromáticos. Este comportamiento corrobora la posible participación de interacciones de tipo π en el empaquetamiento cristalino en ambos materiales y se estima que las orientaciones son de tipo cara-borde ligeramente inclinadas

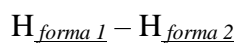
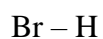
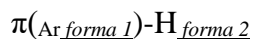
Las representaciones de las superficies de los compuestos **3a-B** y **3a-C** (Soto Navarro, 2019), por cada forma cristalográficamente independiente

Figura 34. *Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) d_i ; (b) d_e ; (c) d_{norm} ; (d) shape index y (e) curvatura (*curvedness*) para la forma 1 de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina (**3a-B**).*





Si bien es cierto que para la molécula **3a-B** en su *forma 1* no se observan contactos cercanos (Superficie d_{norm} de la Figura 34), no se pueden descartar las posibles contribuciones en regiones cercanas a las nubes π . Mediante el uso del programa Crystal Explorer se llevó a cabo la medición de los posibles contactos entre los átomos de moléculas vecinas de **3a-B** y se proponen las siguientes posibles interacciones:

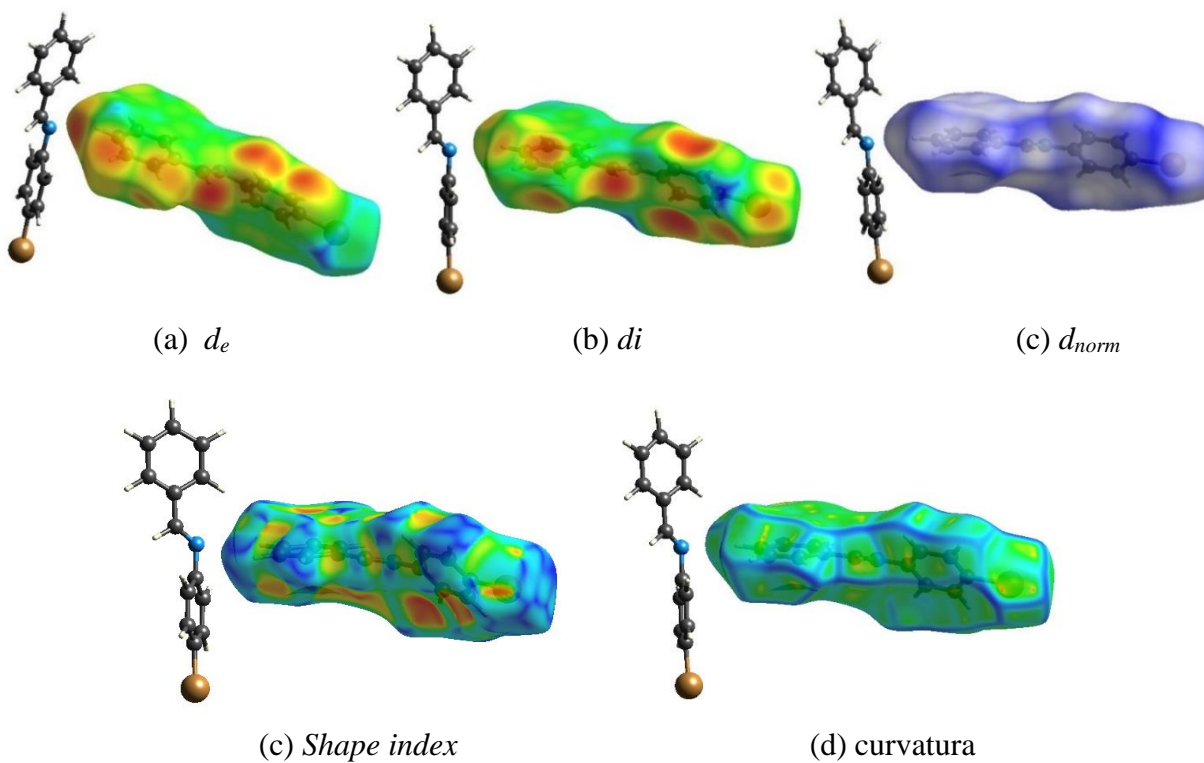


Con esto se comprueba lo presentado por (Soto Navarro, 2019) en el análisis de interacciones π para la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina; también se debe tener en cuenta que las interacciones propuestas entre contactos cercanos serán reproducibles a lo largo de todo el cristal al comprobarse la existencia de las mismas.

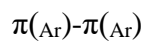
Es importante saber que debido a que la *forma 1* y la *forma 2* de la molécula **3a-B** son especies diferentes, las interacciones no se repiten de forma exacta entre ellas, pero se espera que exista correlación entre los tipos de interacciones y contactos cercanos entre moléculas vecinas y se

esperan cambios en los porcentajes de contribución a las interacciones totales de un clúster representativo.

Figura 35. *Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) d_i ; (b) d_e ; (c) d_{norm} ; (d) shape index y (e) curvatura (curvedness) para la forma 2 de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina (3a-B).*

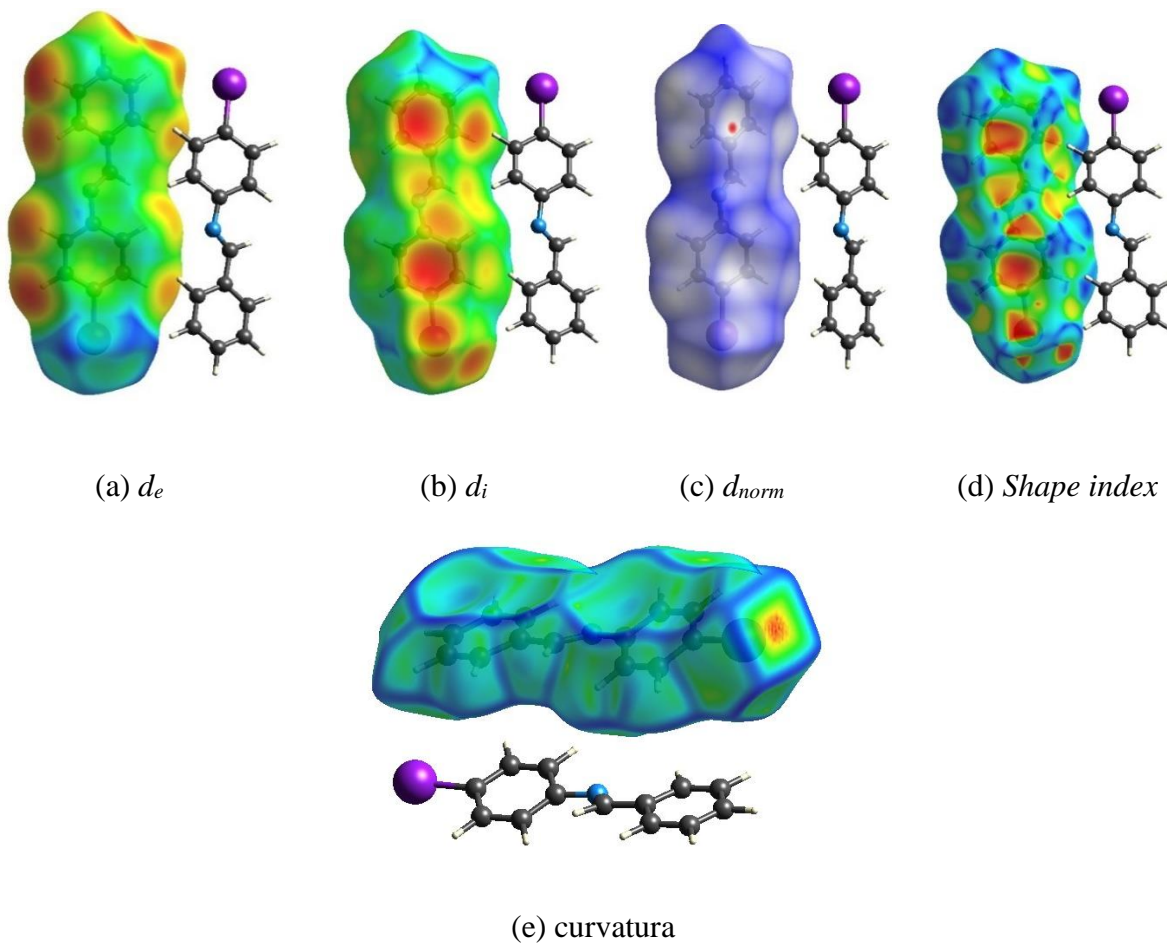


En la superficie de la forma 2 de **3a-B** no se aprecian interacciones cercanas mediante regiones rojas en la función d_{norm} mostrada en la Figura 35 pero, considerando la posible existencia de interacciones cuya distancia de enlace sea $< 3.80 \text{ \AA}$, se proponen algunos contactos probables entre moléculas vecinas:



Br – H y H forma 1 – H forma 2

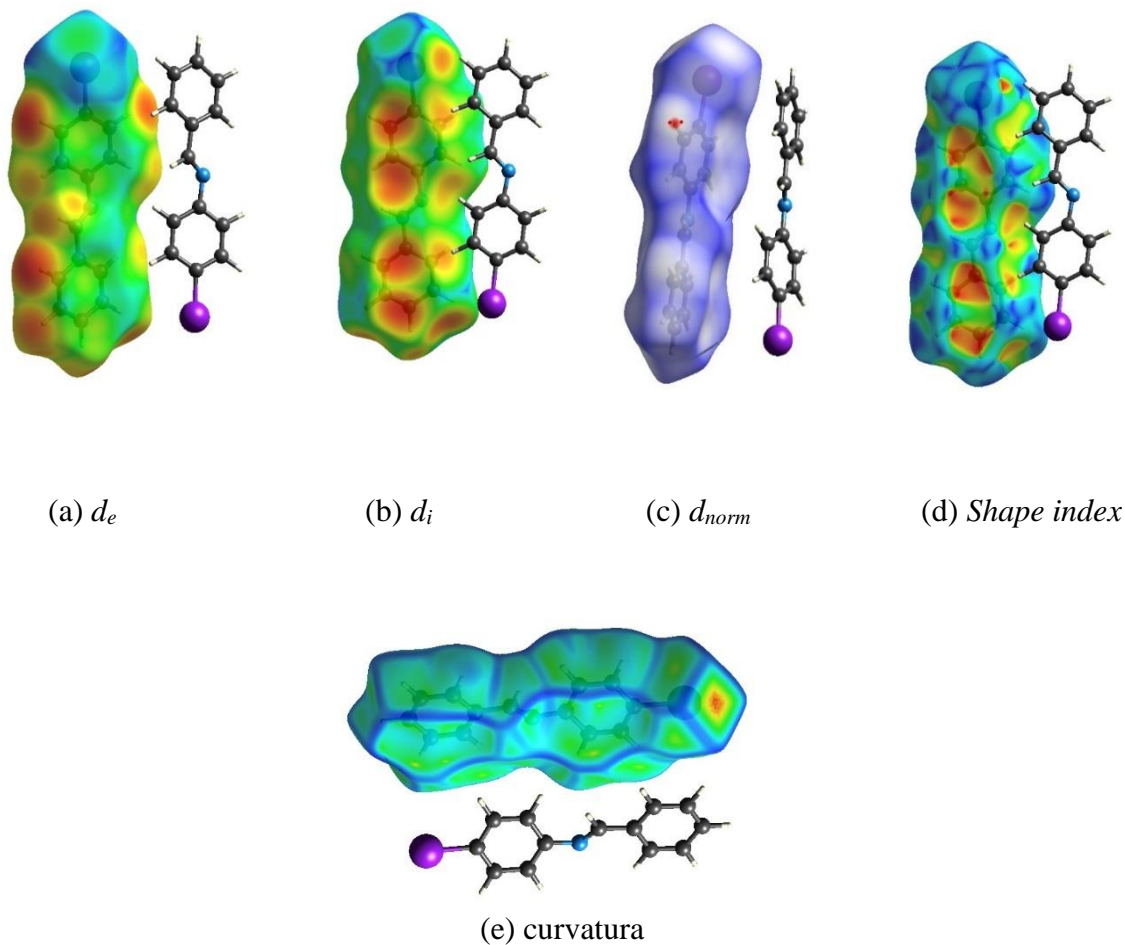
Figura 36. Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) d_i ; (b) d_e ; (c) d_{norm} ; (d) *shape index* y (e) *curvatura (curvedness)* para la forma 1 de la (*E*)-*N*-benciliden-4- yodoanilina (**3a-C**).



Los mapas para el estudio de las funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld de la molécula **3a-C**, evidencian que hay menor número de contactos cercanos detectados en comparación con **3a** y **3b**, comportamiento que se explica a causa del gran tamaño del yodo y su baja polarizabilidad en la cercanía de la forma 1 así como de la forma 2.

En las proximidades de los anillos aromáticos (Figura 36), aparece un contacto cercano correspondiente a la interacción π (A_r) – H.

Figura 37. Funciones de distancia de las superficies de Hirshfeld. (a) d_i ; (b) d_e ; (c) d_{norm} ; (d) shape index y (e) curvatura (curvedness) para la forma 2 de la (*E*)-*N*-benciliden-4- yodoanilina (**3a-C**).



Otra de las diferencias notorias de **3a-C** con respecto a **3a** y **3b**, es la transición del color rojo hacia el azul en la región del halógeno (Figuras 36 y 37), que indican poca participación del yodo en subsecuentes interacciones intermoleculares en la vecindad de las moléculas y que se corrobora con la ausencia de puntos rojos en el mapa de d_{norm} ; en esta superficie es visible un pequeño punto próximo a los hidrógenos del anillo halogenado tanto en la forma 1 como en la

forma 2 de **3a-C**. Como se mencionó previamente, el yodo participa en interacciones del tipo $I\cdots\pi$ al igual que el Bromo en su forma 2, pero no hace presencia en interacciones que involucren átomos de H.

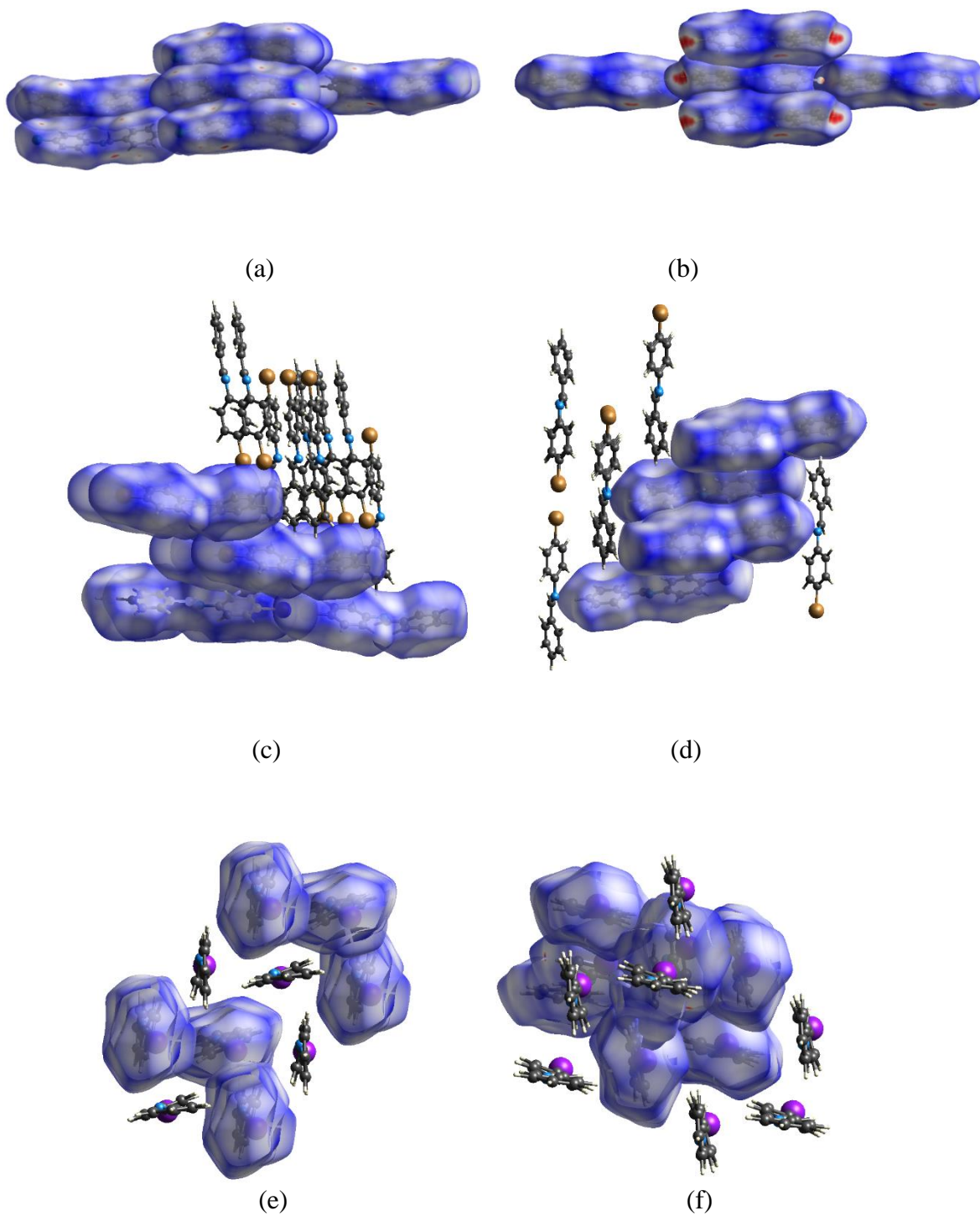
En la Figura 37e se identifican nuevamente grandes regiones planas bordeando la parte superior e inferior de los anillos aromáticos, hecho que permite sustentar el hecho de que las interacciones más fuertes evidenciadas en esta familia de moléculas son de tipo π .

En la Figura 38 se hace representan los empaquetamientos cristalinos con las superficies de Hirshfeld normalizadas de todos los compuestos dentro de un clúster cuya distancia entre contactos cercanos es $\leq 5.80 \text{ \AA}$.

Este análisis se lleva a cabo para verificar lo descrito en la función de curvatura, donde se pueden predecir ordenamientos compactos en las proximidades de los anillos aromáticos.

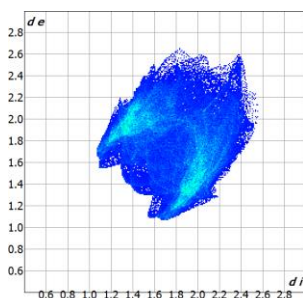
De esta manera se observan interacciones entre los anillos aromáticos con geometría de tipo borde-cara ligeramente inclinados en **3a** y **3b** con mayor proximidad entre anillos de moléculas vecinas debido a los pequeños radios atómicos de Cl y F; en los compuestos **3a-B** y **3a-C**, la geometría adoptada por las interacciones entre los anillos es de borde-cara (Figuras 38c-f) resultado de la distancia creada entre moléculas próximas por la presencia de átomos de gran tamaño como lo son Br y I; esta tendencia en las interacciones de tipo $\pi\cdots H$ y $\pi\cdots\pi$ se repite a lo largo de la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas.

Figura 38. *Empaquetamiento de superficies de Hirshfeld para la familia de las (E)-N-benciliden-4-haloanilinas. (a) 3a (Cl); (b) 3b(F); (c) 3a-B, forma 1(Br); (d) 3a-B, forma 2 (Br); (e) 3a-C, forma 1(I); (f) 3a-C, forma 2(I).*

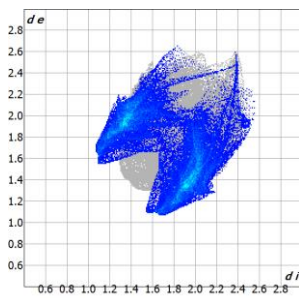


En las gráficas de huella dactilar se evalúan los contactos cercanos en el ambiente inmediato de las moléculas y que hace uso de los parámetros d_e (*distancia de un punto de la superficie al núcleo más cercano fuera de la superficie*) y d_i (*distancia de un punto de la superficie al núcleo más cercano dentro de la superficie*) (Spackman A *et al.*, 1998). Adicionalmente, la distancia de contacto normalizada, d_{norm} , que se define en términos de d_e , d_i y el radio de van der Waals proporcionan una manera de visualizar la fuerza de los contactos intermoleculares más próximos. La relación entre las funciones de distancia descrita como d_e/d_i se muestra a modo de huellas dactilares en la Figura 39 para **3a** y la Figura 40 para **3b**. En la representación de estas gráficas destacan 3 colores que representan distintos tipos de comportamientos: un tono gris equivale a una región en la que no se detectan interacciones específicas dentro de ese rango de radio de van der Waals, un tono azul oscuro representa una región donde se detectan interacciones específicas para definido radio y un tono celeste equivale a una concentración alta de interacciones en las inmediaciones.

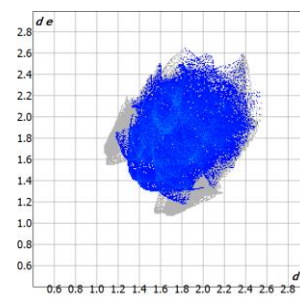
Figura 39. Huellas dactilares de 3a, (E)-N-benciliden-4-cloroanilina. (a) todos los contactos; (b) contactos C(π)-H/H-C(π); (c) contactos H-H; (d) contactos Cl-H/H-Cl; (e) contactos N-H/H-N (f) contactos C-C (π - π).



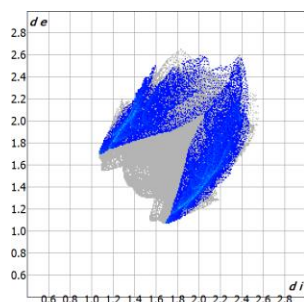
(a) 100%



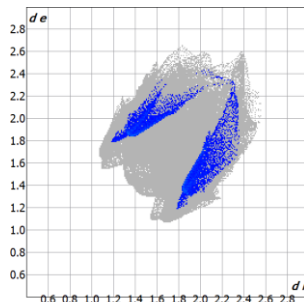
(b) 37.8% [C(π)-H/H-C(π)]



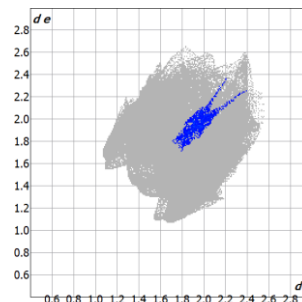
(c) 35.9% [H•••H]



(d) 20% [Cl-H/H-Cl]

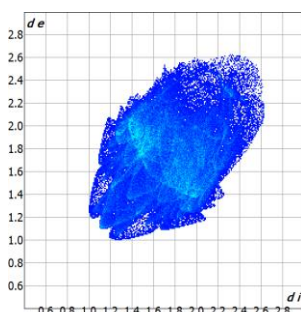


(e) 4.7% [N-H/H-N]

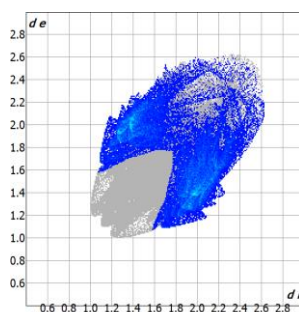
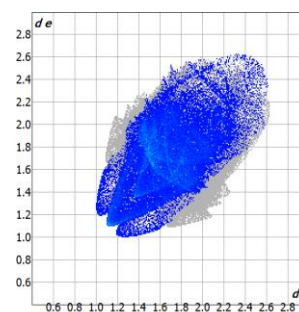
(f) 1.2% [π - π]

De la Figura 39, apartado (b) se establece que la interacción dominante en la molécula **3a** corresponde a aquella de tipo C(π)-H con porcentaje de 37.8% que involucra los hidrógenos de la nube π del anillo principal interactuando con sus nubes π vecinas del anillo secundario y C_{sp}² de moléculas vecinas en radios de aproximadamente 3.1 – 4.8 Å; en segundo lugar en el, apartado (c), participando en un 36% de las interacciones se establecen, por primera vez, las interacciones de tipo H•••H cuyo rango dentro del radio de van de Waals esta entre 3.0 - 5.0 Å. En el apartado (d) con 20% se identifican las interacciones Cl-H/H-Cl, cuya distribución grafica asemeja un par de picos agudos que se localizan en un radio de van der Waals que va desde 3.15 – 5.50 Å, finalmente las interacciones tipo N-H/H-N y π - π contribuyen en un porcentaje menor de 5%. Finalmente, la Figura 39 confirma que si bien, las interacciones de tipo π - π fueron las primeras en ser simuladas con el software Diamond en la Figura 23, estas no son de ninguna manera las que predominan en los arreglos estructurales de **3a**; por tanto, el motivo geométrico no corresponde al propuesto inicialmente como γ , y se reformula esta propuesta sugiriendo un motivo del tipo sándwich de espina de pescado donde se observan en magnitudes similares las interacciones C(π)-H/C(π)-H y H•••H.

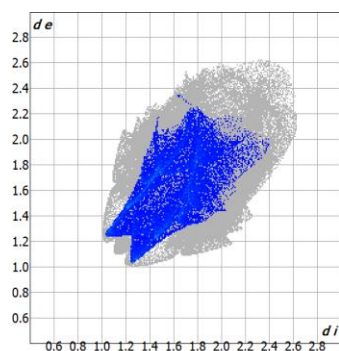
Figura 40. *Huellas dactilares de 3b, (E)-N-benciliden-4-fluoroanilina. (a) todos los contactos; (b) contactos C(π)-H/H-C(π); (c) contactos H-H (d) contactos F-H/H-F; (e) contactos N-H/H-N.*



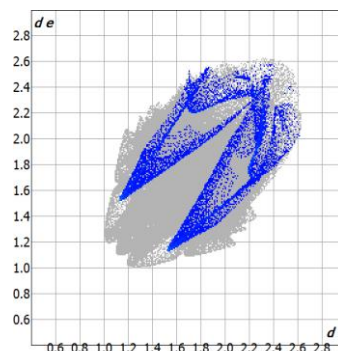
(a) 100%

(b) 38.2% [C(π)-H/H-C(π)]

(c) 37.2% [H•••H]



(d) 15.3% [F-H/H-F]



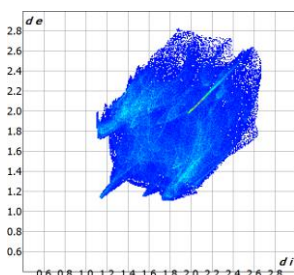
(e) 7.2% [N-H/H-N]

El comportamiento de las interacciones intermoleculares en **3b** es bastante similar a lo reportado para **3a** en cuanto a aquellas de tipo C(π)-H/C(π)-H y H•••H y se evidencia un leve aumento en el porcentaje de contribución. Esto confirma el importante efecto del halógeno presente en cada molécula y explica como interactúan con sus vecinas. Las mayores contribuciones ocurren en interacciones de tipo C(π)-H (3,2 – 4,8 Å) y H•••H (3.0 - 4.5 Å) con 38,2% y 37,2%

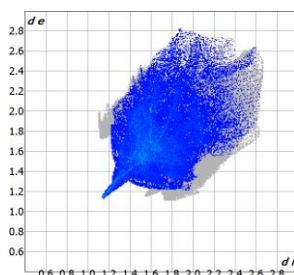
respectivamente (Figura 40a-c), confirmando que el motivo geométrico descrito para este material obedece al de “espina de pescado”.

La interacción F-H/H-F (2,40 – 5,60 Å) muestra un menor valor en el porcentaje de contribución al total de interacciones, esto se explica cuando se tiene en cuenta el solapamiento de los pequeños orbitales del flúor con los orbitales de la nube π del anillo donde se localiza y aumenta el carácter ácido de los H_o; finalmente, la interacción que menos contribuye corresponde a la que involucra al nitrógeno del grupo imina con posibles enlaces de hidrógeno, pero que no se puede descartar pues corresponde a un porcentaje mayor del 5% siendo visibles en un rango de radios de van der Waals de 3,0 – 4,8 Å

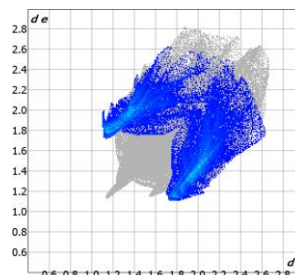
Figura 41. Huellas dactilares de 3a-B, (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina forma 1. (a) todos los contactos; (b) contactos H-H; (c) contactos C(π)-H/H-C(π) (d) contactos Br-H/H-Br; (e) contactos Br-C/C-Br.



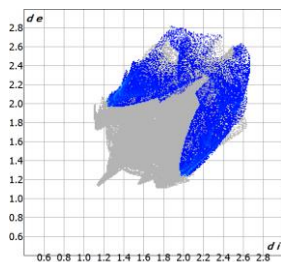
(a) 100%



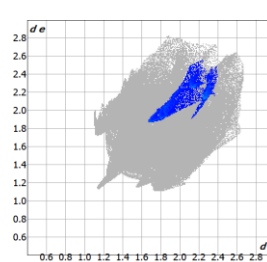
(b) 38.7% [H•••H]



(c) 33.1% [C(π)-H/H-C(π)]



(d) 15.8% [Br-H/H-Br]



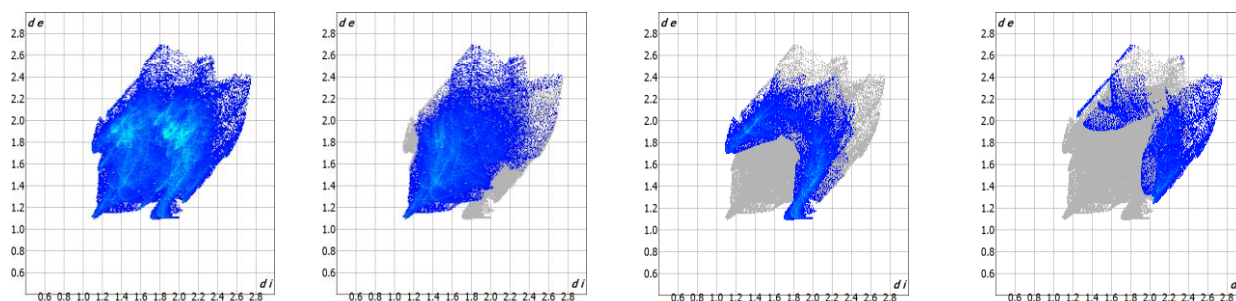
(e) 4.1% [Br-C/C-Br]

Otra de las importantes aplicaciones de las huellas dactilares de las superficies de Hirshfeld sale a la vista cuando se hace referencia a su alta sensibilidad respecto al ambiente inmediato de las moléculas (hechas de átomos de diferentes tamaños) que las rodean; según se reportó en las Figuras 31 a 37, en los apartados (a), (b) y (c) no fue posible identificar contactos cercanos en las proximidades de anillos o halógenos que indicasen posibles interacciones para las iminas *Br*- e *I*-sustituidas, no solo se hace posible identificar nuevos tipos de interacciones como las de tipo H•••H que corresponden a la mayor contribución con cerca de un 39% en un rango de radio de van der Waals que va desde aproximadamente 2.40 Å hasta 5.40 Å; sino también permite corroborar que los radios de van der Waals que se contemplan para moléculas con sustituyentes más grandes son proporcionales al tamaño de los mismos.

En segundo lugar, se encuentran las interacciones de tipo C(π)-H/C(π)-H, hecho que corrobora lo reportado previamente por (Soto Navarro, 2019), estas contribuciones representan un 33.1%.

Las interacciones del tipo Br-H/H-Br, de la Figura 41 también son nuevas interacciones identificadas mediante la huella dactilar de la *forma I* de la molécula **3a-B**, las cuales representan un 15.8% y se pueden ver en un radio mínimo de 3.20 Å y máximo de 5.40 Å y finalmente las interacciones del tipo C-X• π que involucran al Br con una nube π vecina solo contribuyen en un 4.1% y se detectan en un radio mínimo de 3.9 Å.

Figura 42. Huellas dactilares de 3a-B, (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina forma 2. (a) todos los contactos; (b) contactos H-H; (c) contactos C(π)-H/H-C(π) (d) contactos Br-H/H-Br; (e) contactos N-H/H-N; (f) contactos C-C(π - π); (g) contactos Br-C/C-Br.

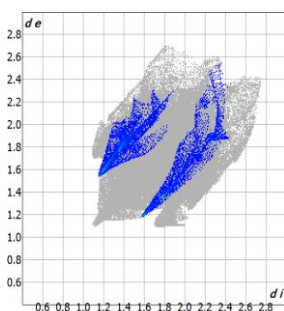


(a) 100%

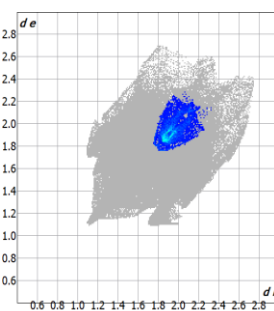
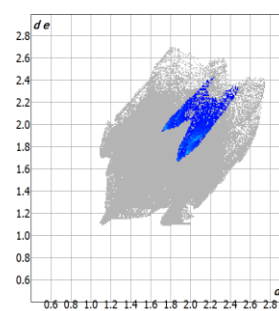
(b) 44.3% [H•••H]

(c) 24.3% [C(π)-H/H-C(π)]

(d) 12.2% [Br-H/H-Br]



(e) 6.8% [N-H/H-N]

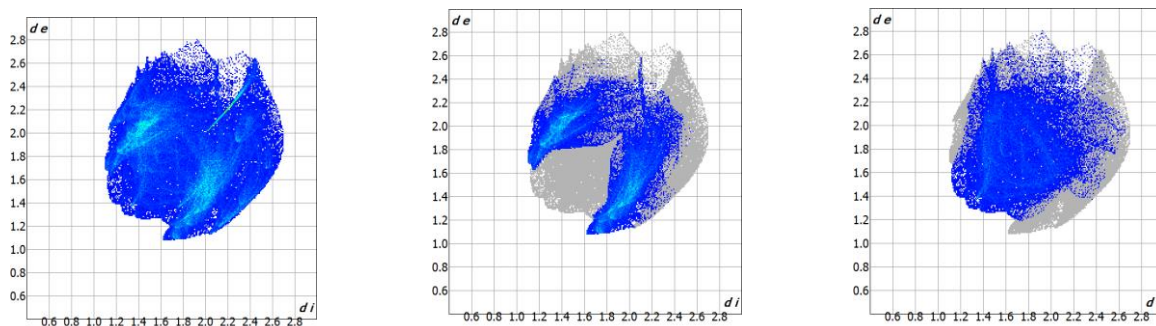
(f) 6.7% [π - π]

(g) 5.1% [Br-C/C-Br]

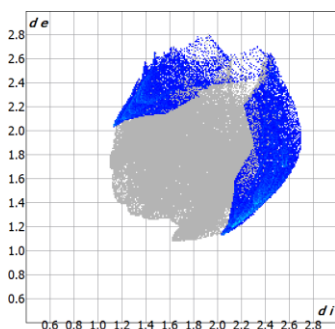
La *forma 2* de la molécula **3a-B** (Figura 42) presentan diferencias en cuanto al porcentaje de contribución de las interacciones. Entre los contactos de mayor contribución se encuentran las de tipo C(π)-H/C(π)-H con el 24,3% en el rango de 3,0 Å hasta 4,4 Å. Las interacciones de “puentes de halógeno” encontradas en la *forma 2* representan un 12,2 % del total y son visibles en radios desde los 3,40 Å hasta aproximadamente los 5,30 Å. En este caso, se observan dos interacciones adicionales que corresponden a las de tipo N-H/H-N (6,8%), en un rango de 2,0 Å – 4,6 Å y C(π)-

$C(\pi)$ (6,7%), visibles solo de 4,0 Å – 4,4 Å; hay un ligero aumento porcentual en la interacción del tipo $C-X\cdots\pi$ en la *forma 2* (5,1%).

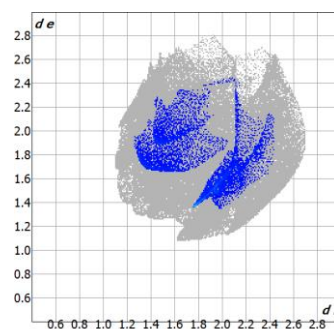
Figura 43. Huellas dactilares de 3a-C, (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina *forma 1*. (a) todos los contactos; (b) contactos $C(\pi)$ -H/H- $C(\pi)$; (c) contactos H-H (d) contactos I-H/H-I; (e) contactos N-H/H-N.



(a) 100%

(b) 38.2% [$C(\pi)$ -H/H- $C(\pi)$](c) 33.3% [H \cdots H]

(d) 17.7% [I-H/H-I]

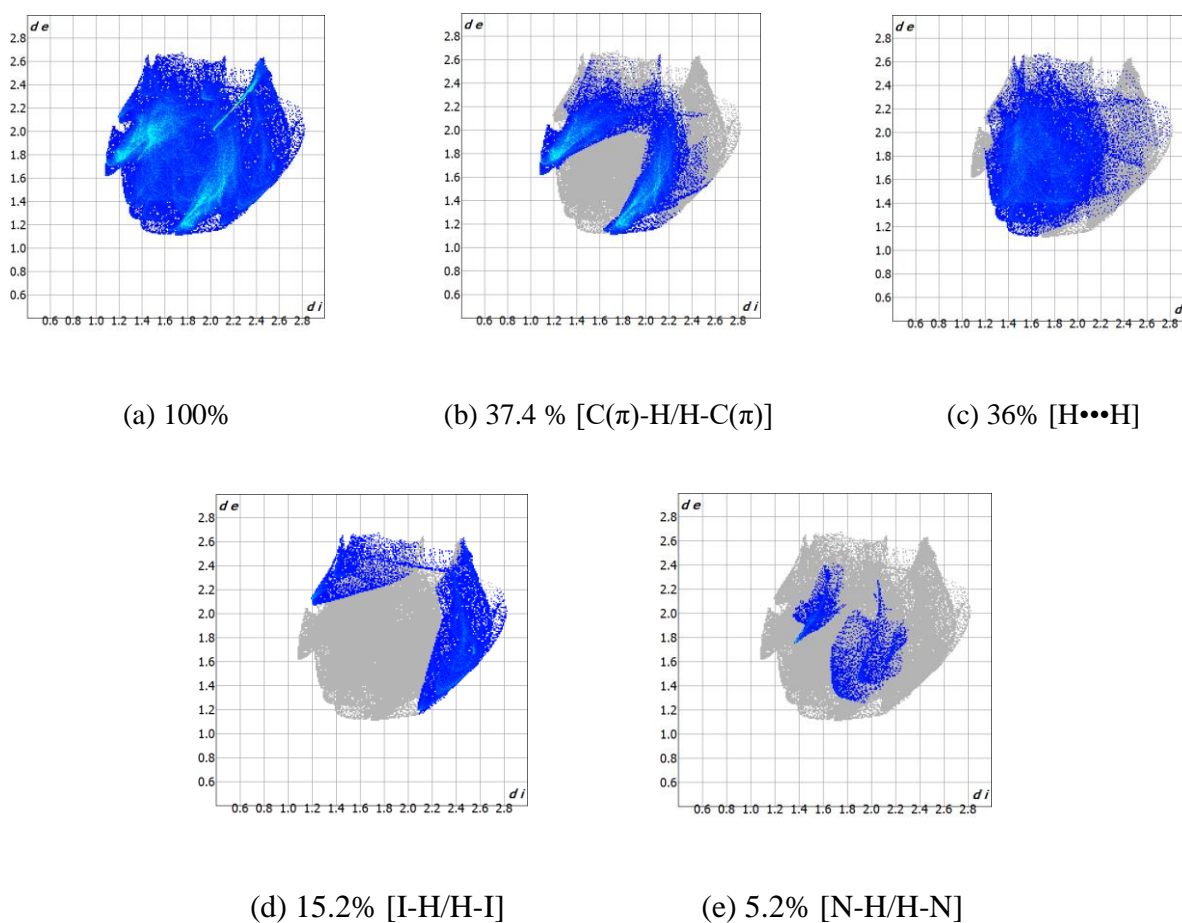


(e) 5.3% [N-H/H-N]

La molécula **3a-C** en su *forma 1* solo tiene 4 tipos de interacciones; aquellas que determinan su motivo geométrico son las de tipo $C(\pi)$ -H/ $C(\pi)$ -H y las cuales presentan la mayor contribución con el 38,2 % desde 3,20 Å hasta aproximadamente 4,4 Å (Figura 43). Las interacciones $C-X\cdots\pi$ que se involucra el yodo aparecen en rangos de radio relativamente mayores

respecto a los demás halógenos de la familia, iniciando aproximadamente en 4,0 Å y siendo visibles hasta más o menos 5,0 Å con contribución al total de las interacciones en la *forma 1* de 17,7%. Similarmente al caso de imina bromada en sus ambas formas, la contribución correspondiente al contacto N-H/H-N es menor y solo significa un 5.3% del total.

Figura 44. Huellas dactilares de 3a-C, (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina *forma 2*. (a) todos los contactos; (b) contactos C(π)-H/H-C(π); (c) contactos H-H; (d) contactos I-H/H-I; (e) contactos N-H/H-N.



En la *forma 2* de la molécula **3a-C** ocurre la misma situación, solo hay 4 tipos de interacciones siendo la C(π)-H/C(π)-H la más representativa con el 37.4% (Figura 44). Este resultado comprueba que el motivo geométrico corresponde a “espinas de pescado” para la (*E*)-*N*-

benciliden-4-yodoanilina. El contacto C-X... π del yodo de la *forma 2*, inicia en un radio de 3,2 Å y se prolonga hasta un valor aproximado de 5,0 Å y cuya contribución es del 15.2%; las contribuciones N-H/H-N significan solo el 5.2% del total de contribuciones y aparecen en un radio cercano a los 4,0 Å.

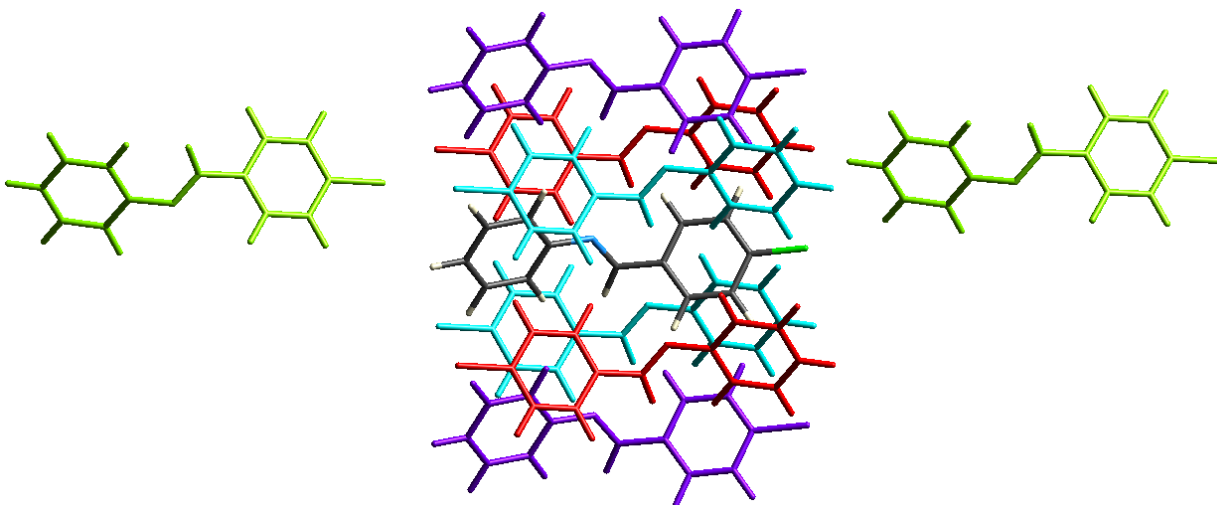
6.6 Redes de energía de la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas, (F, Cl, Br e I).

En la Tabla 10, se muestran los valores de energías de interacción de un clúster de moléculas **3a** donde **R** corresponde a la distancia molecular entre centroides en Å, **N** es el número de moléculas relacionadas a la molécula central con un color definido.

Tabla 10. *Interacciones energéticas entre moléculas 3a, (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, pertenecientes al mismo clúster.*

N	Operación de simetría	R	E' electrostática	E' polarización	E' dispersión	E' repulsión	E' total
2	x+1/2, -y+1/2, z+1/2	4.71	-6.5	-1.3	-38.4	24.6	-21.6
2	x+1/2, y+1/2, -z+1/2	13.69	0.6	-0.2	-6.5	0.0	-6.1
2	x+1/2, -y+1/2, z+1/2	4.76	-15.1	-1.5	-43.2	45.1	-14.7
2	x,y,z	5.71	-7.2	-1.0	-24.8	16.2	-16.8

Figura 45. *Representación gráfica de la interacción de energías entre moléculas 3a pertenecientes al mismo clúster.*



En el clúster de contactos cercano, cuatro moléculas contribuyen en mayor proporción a la estabilización de la estructura. Las contribuciones corresponden a las moléculas de color azul claro con energía de -26.9 KJ/mol con distancia media entre centroides de 4,76 Å. y las moléculas de color rojo con energía total -26,4 KJ/mol y de 4,71 Å. Estos dos pares de moléculas están relacionados con la molécula central a través de las operaciones de simetría $(x+1/2, -y+1/2, z+1/2)$. Las interacciones presentes en estas cuatro corresponden a las de tipo C(π)-H/ H-C(π) y H•••H. Otra de las contribuciones importantes es debido a las moléculas relacionadas por la operación de simetría (x, y, z) , cuyo radio está en 4,71 Å y energía de -19.9 KJ/mol, debido a las interacciones H-Cl/Cl-H. Las moléculas restantes contribuyen energéticamente con energías menores a 5 KJ/mol y corresponden a interacciones N-H/H-N (que sí bien son pocas, también son moderadamente fuertes y relevantes en las topologías de *zigzag*) e interacciones tipo π - π .

En las redes de energía se muestra la energía de las interacciones intermoleculares calculadas en términos de energías: electrostática, de polarización, de dispersión y de repulsión, que están representadas entre pares moleculares como cilindros con diferentes vistas a lo largo de los ejes de orientación y que involucran los centros de masas de las moléculas, siendo el radio de estos cilindros proporcional a la magnitud de la interacción energética (Turner J *et al.*, 2015).

La topología de las redes de energía en la estructura de la molécula **3a**, muestra un empaquetamiento hexagonal conectado internamente por cilindros diagonales, visible a lo largo del eje *b*, con moléculas fuertemente conectadas entre sí por las interacciones de tipo C(π)-H/C(π)-H y H•••H con energía total de -28.1 KJ/mol, común en materiales frágiles (Turner J *et al.*, 2015). La interacción energética entre moléculas exhibe una contribución predominante de energía de dispersión de -26.9 KJ/mol. Las redes que involucran las interacciones tipo N-H/H-N o π - π se observan a lo largo del eje *a* en forma de *zigzag*, topología generalmente presente en cristales con

propiedades de tabletabilidad (Turner J *et al.*, 2015), acompañada por reticulantes más débiles entre moléculas separadas a lo largo del eje *a* cuya energía electrostática es de -11.0 KJ/mol.

Figura 46. Representación de las redes de energía de 3a: Energía total (azul) a lo largo de los ejes de orientación *a*, *b*, *c*.

Los ejes de simetría se leen de izquierda a derecha así: $a \rightarrow b \rightarrow c$.

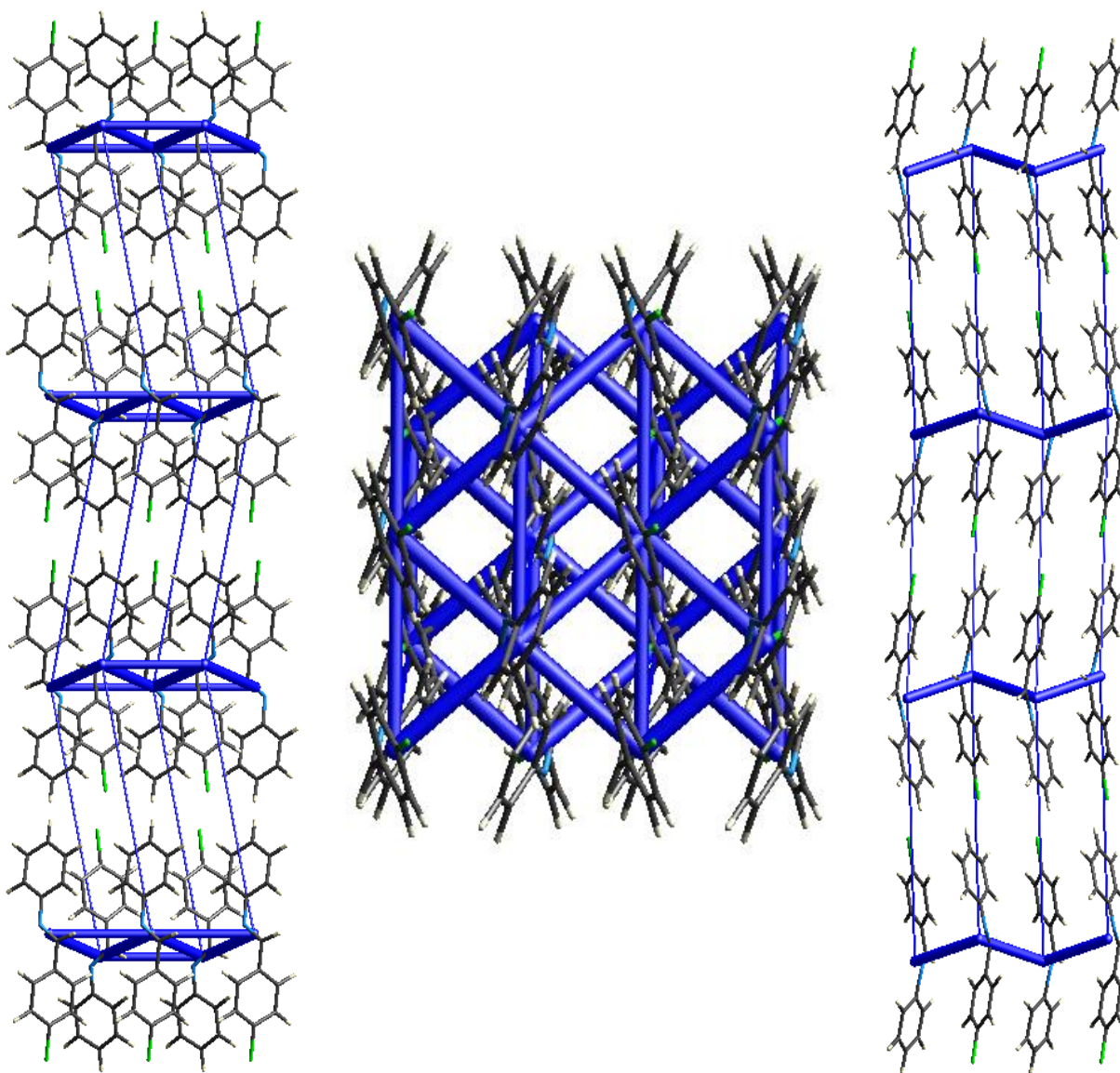


Tabla 11. *Interacciones energéticas entre moléculas 3b, (E)-N-benciliden-4-fluoranilina, pertenecientes al mismo clúster.*





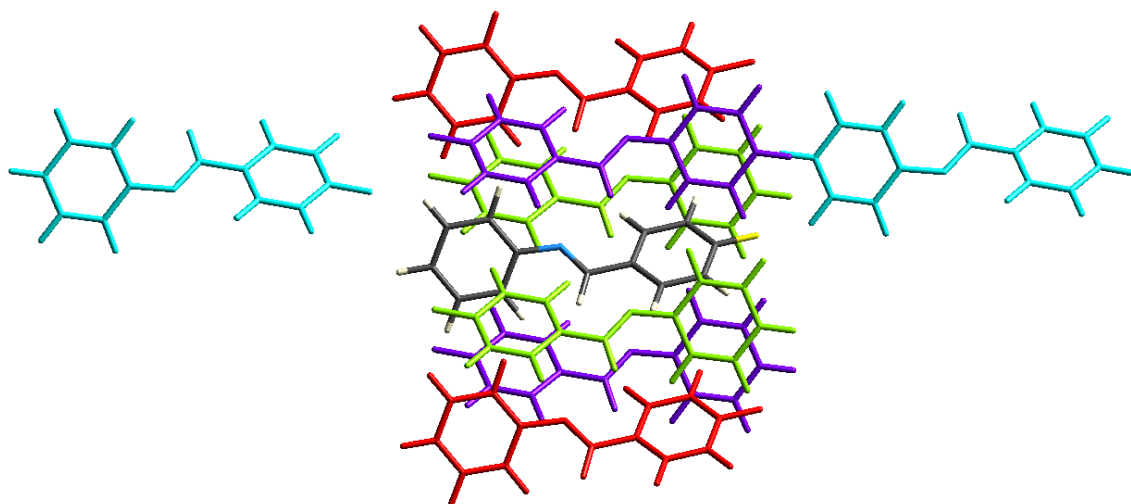
	N	Operación de simetría	R	E' electrostática	E' polarización	E' dispersión	E' repulsión	E' total
	2	x,y,z	7.75	-8.3	-0.7	-24.0	19.9	-13.1
	2	x+1/2, -y+1/2, z+1/2	4.64	-15.2	-2.3	-45.6	46.3	-16.8
	2	-x+1/2, y+1/2, -z+1/2	12.88	-0.2	-0.5	-7.4	0.0	-8.1
	2	x+1/2, -y+1/2, z+1/2	4.66	-2.6	-0.7	-29.6	12.8	-20.1

Figura 47. *Representación gráfica de la interacción de energías entre moléculas 3b pertenecientes al mismo clúster.*



La molécula **3b** presenta un clúster un poco más pequeño y con distancias entre centroides atómicos proporcionalmente más cortas. Representadas en la Figura 47, las moléculas cercanas a un radio menor a 5 Å son las que presentan las mayores contribuciones de estabilización de la estructura. Estas contribuciones corresponden a las moléculas relacionadas por la operación de simetría ($x+1/2, -y+1/2, z+1/2$) con la molécula central a una distancia de 4,64 Å con energía de estabilización total de -28.9 KJ/mol debido a las interacciones de tipo C(π)-H/C(π)-H, y las

moléculas a una distancia de 4,66 Å y energía de -21. KJ/mol (color morado). Otra de las contribuciones importantes con energía de estabilización de -17.9 KJ/mol en un radio de 7,57 Å y que corresponde a las moléculas de color rojo involucradas por las interacciones de tipo F-H/H-F. Las moléculas con radios mayores de 10 Å, que representan las interacciones del tipo N-H/H-N y π - π , tienen energías menores de -10 KJ/mol.

En la molécula **3b** predomina la energía de dispersión, formando a lo largo del eje *b* un patrón hexagonal con cilindros gruesos, perfectamente definidos que están conectados internamente con barras diagonales que atraviesan cada vértice del hexágono; esta energía es de -28.9 KJ/mol y se atribuye a las interacciones de las nubes electrónicas del enlace C=N con hidrógenos vecinales; estas topologías son típicas de materiales frágiles. En la proyección a lo largo del eje *a*, también se observa un patrón hexagonal formado por cilindros más delgados, también conectado internamente con diagonales muy finas y ‘cortando’ en el eje *c* con un motivo de *zigzag* atribuido a las interacciones de tipo N-H e incluso interacciones π - π (ver Figura 48), siendo una topología propia de un cristal frágil, donde el patrón *zigzagueante* atribuye al material la facilidad de compresión y tabletabilidad (Turner *J et al.*, 2015).

Estudiando las topologías de las moléculas **3a** y **3b** se infiere un hecho relevante: sí bien en ambos casos, los contactos de las interacciones de tipo N-H/H-N contribuyen en un porcentaje menor del 15% al total de las interacciones intermoleculares de un clúster, estas interacciones son determinantes en la topología de las redes de energía y propiedades mecánicas de dichas moléculas pues a través de ‘enlaces’ con átomos de H y nubes π vecinas conforman un enrejado moderadamente fuerte.

Figura 48. Representación de las redes de energía de 3b: Energía total (azul) a lo largo de los ejes de orientación *a*, *b* y *c*.

Los ejes de simetría se leen de izquierda a derecha así: $a \rightarrow b \rightarrow c$

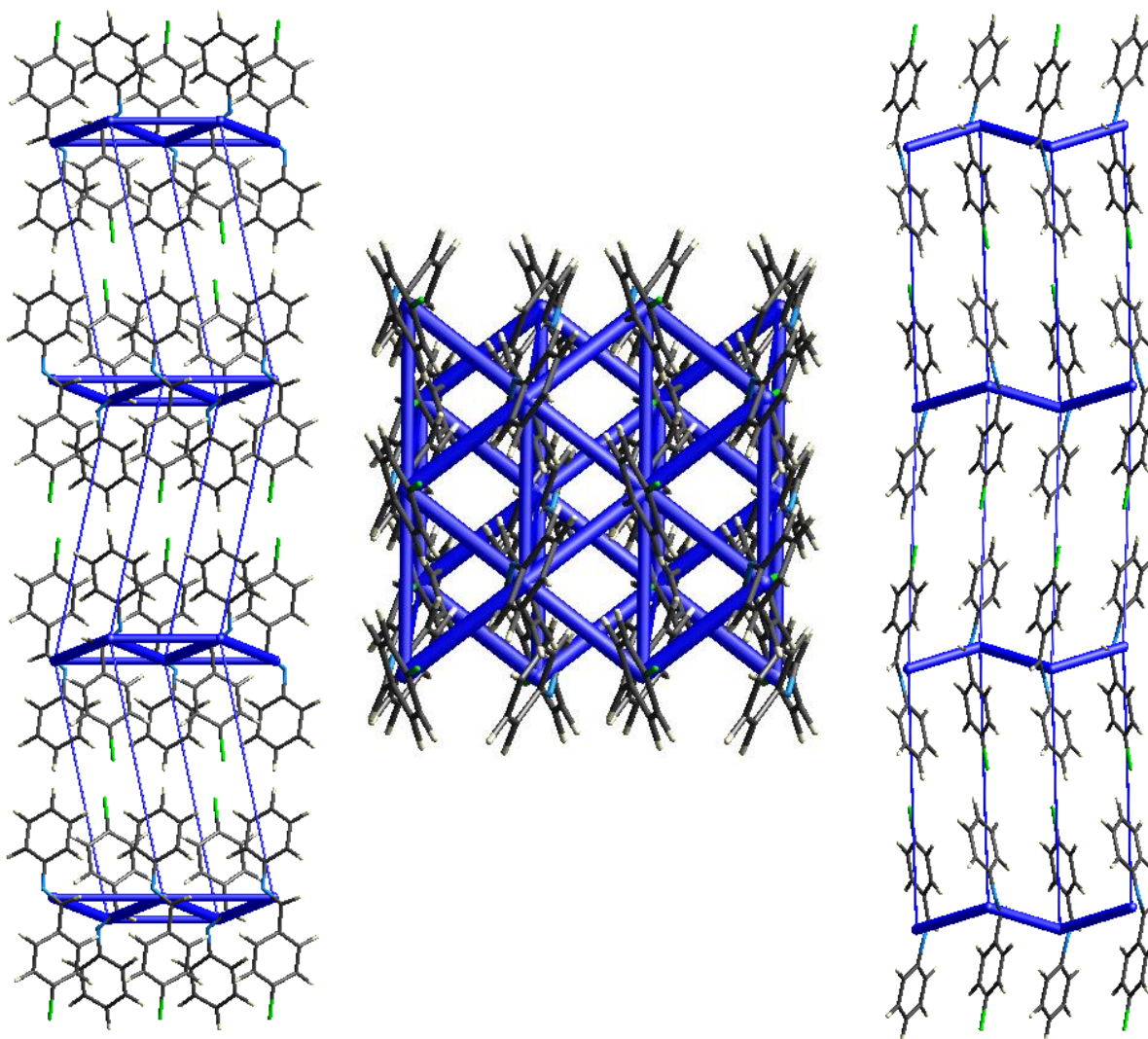
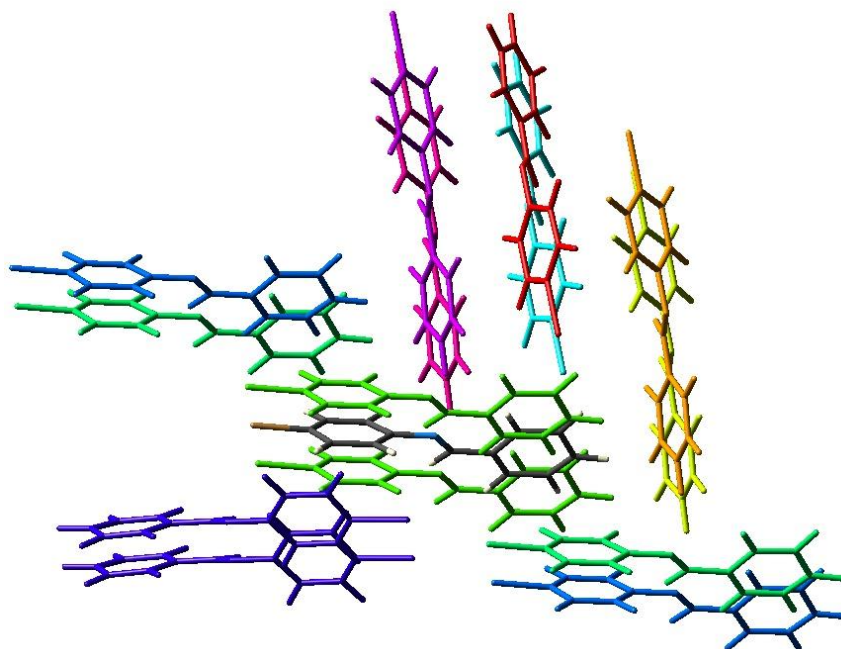


Tabla 12. *Interacciones energéticas entre moléculas 3a-B, (E)-N-benciliden-4-bromoanilina forma 1, pertenecientes al mismo clúster.*

	N	Operación de simetría	R	E' electrostática	E' polarización	E' dispersión	E' repulsión	E' total
	1	-	8.98	-1.7	-0.3	-6.6	3.7	-4.9
	1	-	11.09	0.8	-0.2	-5.6	2.1	-4.7
	1	-	10.36	-3.6	-0.6	-15.0	8.6	10.6
	2	x, y, z	5.87	-4.2	-0.8	-23.5	12.6	15.9
	2	x, y, z	8.87	-1.6	-0.7	-20.3	10.3	12.3
	1	-	9.98	-2.2	-0.3	-10.4	8.5	-7.4
	2	x, y, z	10.64	-3.3	-0.5	-10.3	5.5	-8.6
	2	-x, y+1/2, -z	5.75	-7.5	-1.0	-26.4	17.3	17.6
	1	-	9.97	-4.0	-1.0	-14.0	7.7	11.3
	1	-	9.16	-16.8	-0.6	-16.8	7.8	26.4

Figura 49. *Representación gráfica de la interacción de energías entre moléculas 3a-B forma 1 pertenecientes al mismo clúster.*



Mientras más moléculas estén involucradas en el clúster de interacciones intermoleculares, la topología de redes energía serán complejas. La Tabla 11 y la Figura 49 muestra la información de redes de energía de la *forma 1* de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina. Se puede observar que están presentes 5 contribuciones energéticas estabilizantes. La primera corresponde a una energía de -21,0 KJ/mol a un radio de 5,75 Å de la molécula central relacionadas con la simetría (-x, y+1/2, -z) y correspondientes a interacciones de tipo H•••H. Otra contribución importante de energía estabilizante es de -17,6 KJ/mol a un radio de 5,87 Å y operación de simetría (x, y, z) para las interacciones C(π)-H/C(π)-H.

Los radios entre centroides atómicos ‘se mantienen’ dentro del máximo que no van más allá de 5,90 Å, pero teniendo en cuenta que el halógeno tiene un tamaño mayor respecto a 3a y 3b, se deben considerar radios igualmente más grandes en proporción al tamaño del halógeno presente en la molécula, es por eso que la siguiente contribución de energía de estabilización de -13,5 KJ/mol se observa entre moléculas en un radio de 8,87 Å para las interacciones del tipo Br-H/H-Br. Se calculan dos energías de estabilización próximas entre sí y que corresponden a moléculas en la *forma 2*, que no se relacionan con la molécula central con ninguna operación de simetría; estas energías presentan valores de -12,4 KJ/mol y -12,0 KJ/mol y se definen como contribuciones del contacto C-Br••• π , por la proximidad de los bromos a la nube π del enlace C(s_p^2)=N.

Como se mencionó anteriormente, conforme aumentan las distancias y moléculas involucradas en el clúster de interacciones intermoleculares, aumenta la probabilidad de encontrar geometrías complejas de las contribuciones en las redes de energía, este es el caso de la *forma 1* de la molécula **3a-B**. En el Anexo 8 se identifica que la mayor contribución corresponde a la energía de dispersión de -26,4 KJ/mol donde se observa un patrón de *zigzag* en el eje *a* formado por cilindros de radio ligeramente más pequeño que en el caso de la molécula **3b** en la mitad del arreglo; de cada vértice

de este *zigzag* surgen cilindros paralelos y finos que se postergan hasta la mitad del siguiente clúster de interacciones para formar un nuevo patrón en *zigzag* que se involucran las interacciones del grupo C=N con los hidrógenos vecinales. Este patrón geométrico es más intrincado que los observados en las moléculas 3a y 3b. Esta topología de las redes indica la facilidad de compactación del material, a la vez que se evidencia una mayor estabilidad en el cristal debido a los valores energéticos y la complejidad del enrejado. La vista de las redes a lo largo del eje *b* se identifican mallas de forma triangular donde participan las interacciones de tipo H•••H y C(π)-H/C(π)-H y que generalmente son propias de topologías que muestran un material rugoso. Por último, a lo largo del eje *c* es completamente visible un patrón de caja rectangular que ‘conecta’ al bromo con las nubes π y con los átomos H, un patrón común en materiales que pueden ser usados en tabletas (Turner J *et al.*, 2015). De todas las propiedades mecánicas posibles que se pueden asociar a las redes de energía, se asume que la predominante es proporcional a la magnitud de las interacciones de determinada naturaleza presentes en el cristal.

Tabla 13. *Interacciones energéticas entre moléculas 3a-B, (E)-N-benciliden-4-bromoanilina forma 2, pertenecientes al mismo clúster.*










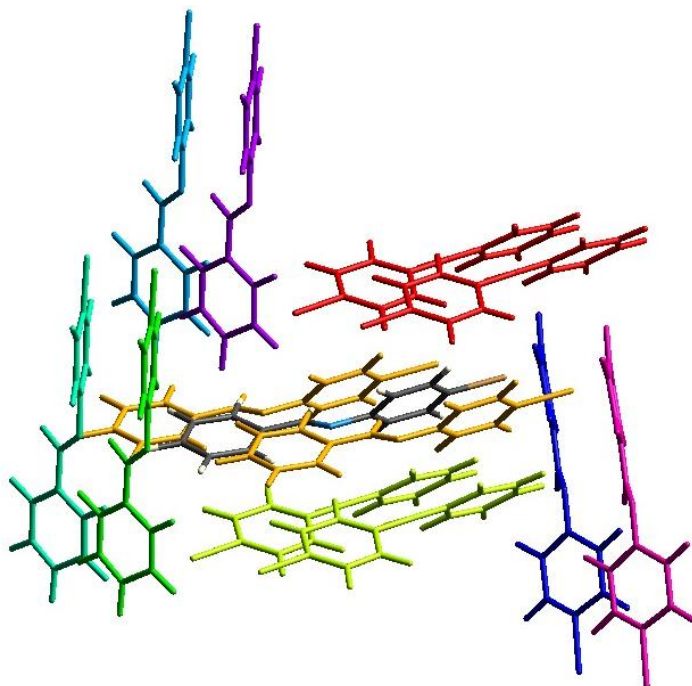
	N	Operación de simetría	R	E' electrostática	E' polarización	E' dispersión	E' repulsión	E' total
	2	-x, y+1/2, -z	5.45	-8.5	-1.2	-29.5	21.4	-17.8
	2	x, y, z	5.87	-4.7	-1.1	-24.9	14.3	-16.4
	2	-x, y+1/2, -z	5.21	-5.7	-1.8	-40.4	24.0	-23.9
	1	-	9.16	0.0	-	0.0	0.0	-
	1	-	9.97	-4.7	-1.1	-24.9	14.3	-16.4
	1	-	11.09	0.5	0.0	-0.4	0.0	0.1
	1	-	8.98	-5.7	-1.8	-40.4	24.0	-23.9
	1	-	10.36	0.5	0.0	-1.7	0.0	-1.2
	1	-	9.98	-5.7	-1.8	-40.4	24.0	-23.6

Figura 50. Representación gráfica de la interacción de energías de 3a-B, forma 2 entre moléculas pertenecientes al mismo clúster.



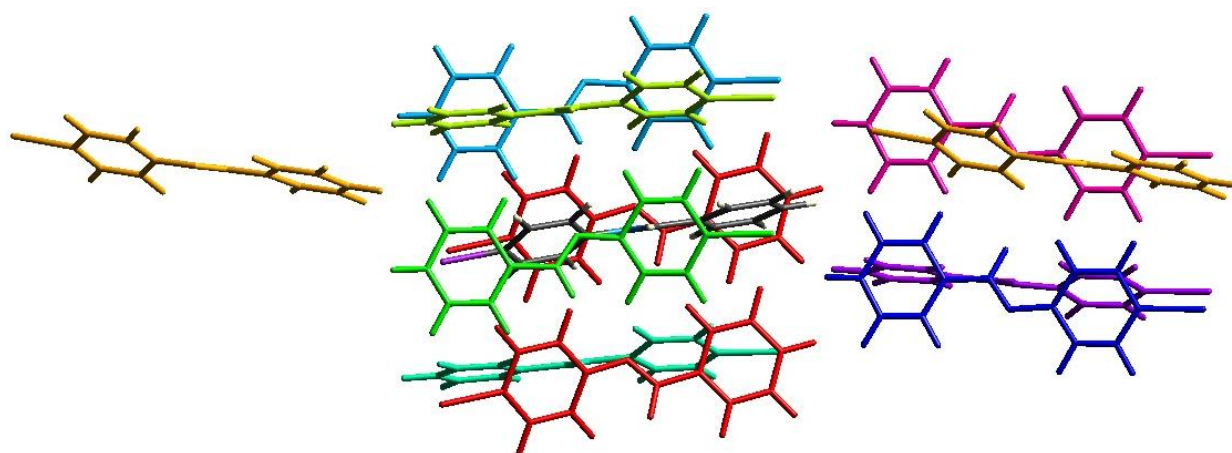
La forma 2 de 3a-B exhibe energías considerablemente más grandes. De la Tabla 12 y la Figura 50 muestra que tres de las energías de estabilización son de igual magnitud de -27,7 KJ/mol, que corresponden a moléculas completamente distintas. La primera molécula es a una molécula de la forma 1 y se localiza a una distancia de 9,98 Å mientras que las otras dos correspondientes a la forma 2 están cerca al centro del clúster a 5,87 Å, y se atribuyen a las interacciones de tipo C-Br••• π y la última ubicada a una distancia de 8,98 Å atribuida también a las interacciones C-Br••• π . La segunda contribución energética a la estabilización es debido a moléculas ubicadas a 5,45 Å que participan mediante interacciones C(π)-H/ C(π)-H y H•••H, con un valor de -22,4 KJ/mol. En el Anexo 9 se identifican patrones distintos a la forma 1 aunque sigue siendo predominante la contribución de la energía de dispersión con -40.4 KJ/mol. En todos los ejes de simetría se identifican claramente figuras *zigzagueantes*, desde el eje *a* se observan las contribuciones de las

nubes π interactuando con átomos de hidrógeno. La geometría en el eje *b* es igual al de las moléculas anteriores debidas a las interacciones del grupo C=N. Finalmente, en el eje *c*, se identifica un enrejado triangular que involucra átomos de Br con nubes π vecinales. La topología en zigzag topológico se relaciona con materiales que se prestan para la fabricación de tabletas.

Tabla 14. Interacciones energéticas entre moléculas 3a-C, (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina *forma I*, pertenecientes al mismo clúster.

N	Operación de simetría	R	E' electrostática	E' polarización	E' dispersión	E' repulsión	E' total
2	x+1/2, -y+1/2, z	4.85	-6.5	-2.2	-40.1	20.9	-27.9
2	-x, -y, z+1/2	14.27	-4.3	-0.4	-0.8	0.0	-5.5
1	-x, y+1/2, -z	6.08	0.0	-	0.0	0.0	-
1	-	5.25	0.1	-0.1	-1.3	0.2	-1.1
1	-	6.20	-0.1	0.0	-0.4	0.3	-0.2
1	-	6.11	0.1	-0.1	-1.3	0.4	-0.9
1	-	17.30	-0.1	0.0	-0.5	0.5	-0.1
1	-	17.26	-4.3	-0.4	-8.0	0.6	-12.1
1	-	17.72	-0.9	0.0	-0.4	0.7	-0.6

Figura 51. Representación gráfica de la interacción de energías entre moléculas 3a-C *forma I* pertenecientes al mismo clúster.



En el caso de la 4-yodo imina sustituida la mayor contribución a la estabilización de la *Forma I* de **3a-C**, a una distancia de 4,85 Å, corresponde a moléculas relacionadas por la operación

de simetría de $(x+1/2, -y+1/2, z)$ y energía total -27.2 KJ/mol (Tabla 13, Figura 51) conectadas mediante las interacciones $C(\pi)\cdots H/H\cdots C(\pi)$ y $H\cdots H$, según sus radios de van der Waals; una segunda contribución de debe a las interacciones de tipo $I\cdots\pi$, $I\cdots H/H\cdots I$ y $N\cdots H/H\cdots N$ cuya energía de estabilización es aproximadamente -12 KJ/mol. En el Anexo 10 se identifica un patrón geométrico que no se había observado en la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas. Vista a lo largo del eje *a* se localizan tres cilindros relativamente gruesos interconectados mediante diagonales finas que conforman una equis (X), donde participan las interacciones entre el enlace $C=N$ e hidrógenos vecinales. Los tres cilindros mencionados, vistos desde el eje *b* están localizados paralelamente entre sí y se conectan a través de sus bordes y centro con cilindros finos que involucran las interacciones $C(\pi)\cdots H/H\cdots C(\pi)$ y $H\cdots H$. Finalmente, desde el eje *c*, se logra visualizar con claridad una topología en forma de equis (X) que ‘conecta’ las nubes π de los anillos aromáticos con el yodo e hidrógenos vecinos. Esta topología también se espera esté presente en materiales frágiles y rugosos.

Tabla 15. Interacciones energéticas entre moléculas 3a-C, (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina forma 2, pertenecientes al mismo clúster.











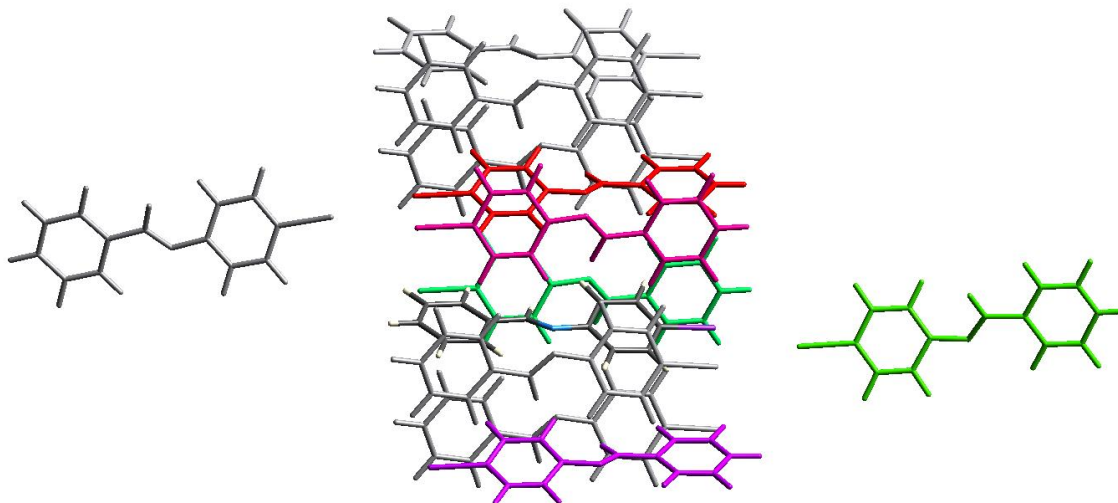
	N	Operación de simetría	R	E' electrostática	E' polarización	E' dispersión	E' repulsión	E' total
	1	-	6.08	-9.5	-1.7	-29.3	11.1	-29.4
	1	-						
	1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	15.37	-0.5	0.0	-0.5	0.0	-1.0
	1	-	9.70	-0.5	0.0	-1.1	0.0	-1.5
	1	-	11.31	-3.0	-0.1	-6.9	7.5	-2.5
	1	-	5.25	-11.3	-3.3	-42.5	21.7	-35.4
	2	$x+1/2, -y+1/2, z$	4.77	-4.1	-2.2	-39.4	18.9	-26.8
	1	x, y, z	10.56	-0.2	0.0	-0.4	0.0	-0.6
	1	-	6.20	-9.1	-1.7	-28.5	10.9	-29.0
	1	-	6.11	-14.9	-3.5	-41.9	23.0	-37.3

Figura 52. Representación gráfica de la interacción de energías entre moléculas **3a-C** forma 2 pertenecientes al mismo clúster.



La forma 2 de la molécula **3a-C**, como se muestra en la Figura 52, se identifican cinco moléculas vecinas que tienen una contribución de estabilización importante debido a una molécula de la forma 1 localizada a una distancia de 6,11 Å con energía de -36,5 KJ/mol. En 5,25 Å se localiza otra molécula que pertenece a la forma 1 de **3a-C** y cuya contribución es de -34,4 KJ/mol. Con una energía total de estabilización de -28.3 KJ/mol, se encuentra a un radio de 6,08 Å a que no está relacionada mediante ninguna operación de simetría con la central y otra una molécula que se sitúa a 6.20 Å de distancia del centro del clúster con energía de -27,2 KJ/mol. Una molécula relacionada mediante la operación de simetría $(x+1/2, -y+1/2, z)$ se localiza muy próxima a 4,77 Å, y estabiliza el clúster (-25.8 KJ/mol). Como se aprecia en el Anexo 11, se repite la tendencia de topologías con geometrías zigzagueantes y formaciones hexagonales que generalmente indican fragilidad en los cristales, pero facilidad de compactación. En la forma 2 de **3a-C** la energía de dispersión continúa siendo el componente de mayor contribución a las redes de energía de los clústeres, esta tendencia de observar cilindros verdes cuyo radio es proporcional a magnitudes

usualmente mayores de -20KJ/mol se observa en las moléculas de la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas.

6.7 análisis comparativo

A continuación, se hace una breve comparación de las distintas propiedades de las (*E*)-*N*-bencilidem-4-haloanilinas que se han considerado a lo largo del estudio estructural, supramolecular y energético de esta familia.

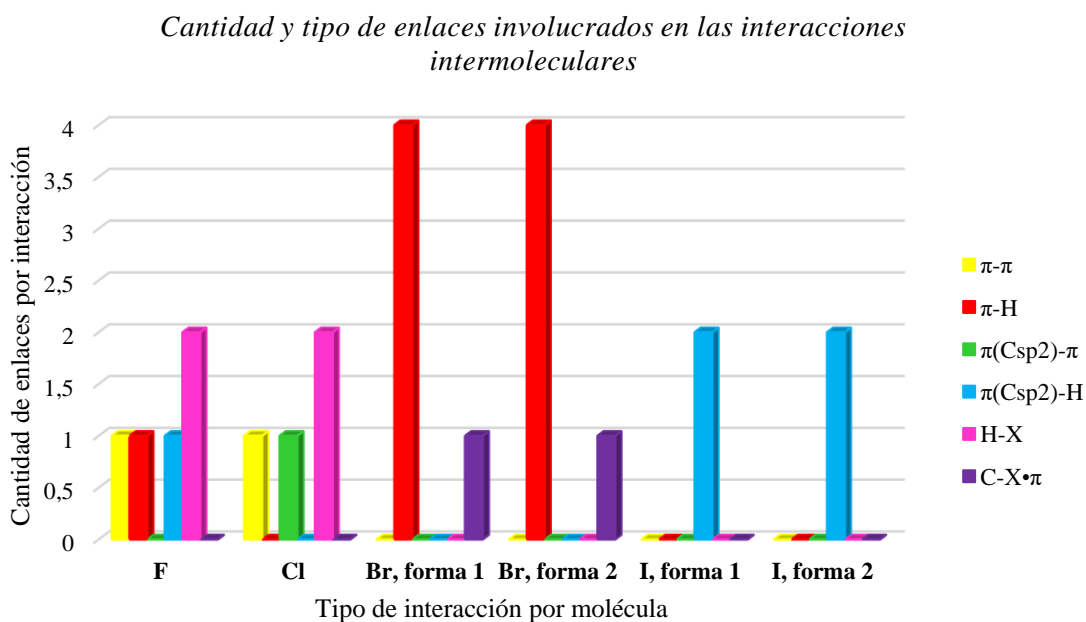
Tabla 16. *parámetros cristalográficos de las moléculas pertenecientes a la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas.*

Halógeno en la molécula	F	Cl	Br	I
Grupo Espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P2 ₁	Pna2 ₁
a (Å)	7,38	7,31	8.80	7.98
b (Å)	26,84	25,12	21.93	27.92
c (Å)	5,71	5,75	5.86	10.56
β°	90,6	90,17	91.20	-
V (Å³)	1130,8	1028,37	1139.71	2356.6
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómico

En la Tabla 15 se comparan los parámetros de la celda unidad de cada una de estas moléculas y se encuentran valores muy similares en las iminas de Cl, F y Br, todas ellas cristalizando en el sistema monoclínico con ángulo β aproximado de 90-91°. Por otro lado, la I-imina cristaliza en un sistema ortorrómico, cuyo volumen es bastante mayor en comparación con el volumen y se atribuye esta característica al tamaño del yodo que ocupa más volumen en el espacio que sus homólogos halógenos. Con respecto a los grupos espaciales, las iminas de Cl y F cristalizan en el grupo centrosimétrico P2₁/n mientras que la imina de Br en el grupo no-centrosimétrico P2₁; la imina de I pertenece al grupo Pna2₁. Aunque los compuestos cristalizan en

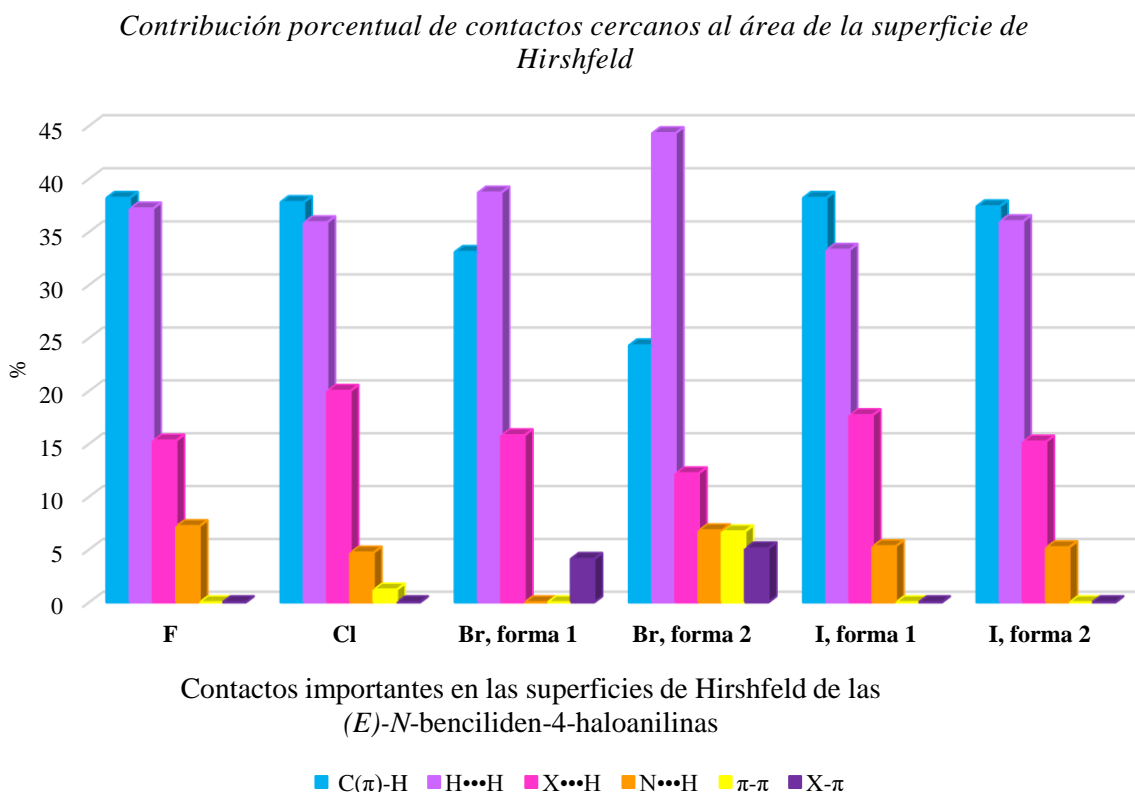
sistemas cristalinos diferentes, los empaquetamientos de los materiales presentan similitud en los patrones geométricos descritos en las redes de energía, en la formación de enlaces e interacciones intermoleculares.

Figura 53. Cantidad de enlaces involucrados en las interacciones intermoleculares de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas.

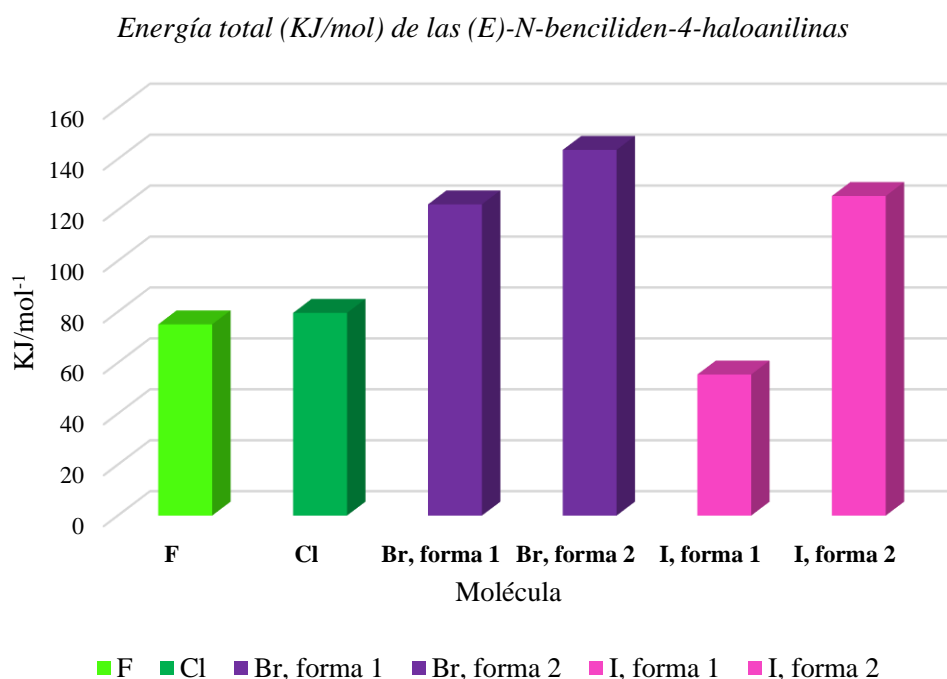


En la Figura 53 se presentan la proporción de las interacciones intermoleculares y los átomos/grupos que participan, en la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas. Las iminas de Cl y F muestran que los enlaces de tipo X-H presentan mayor frecuencia que las interacciones π – π , π – H, $\pi(\text{C}_{\text{sp}^2})$ -H y no hay aporte de enlaces del tipo C-X•• π mientras que, en la imina de Br solo se reporta la presencia de interacciones π – H y C-X•• π ; en la imina de I solo se identifican enlaces del tipo $\pi(\text{C}_{\text{sp}^2})$ -H. Esta información permite corroborar que la geometría de ‘*espina de pescado*’ propuesta para describir los patrones geométricos que describen las interacciones intermoleculares de esta familia de iminas es la más adecuada ya que las interacciones de tipo π ($\pi(\text{C}_{\text{sp}^2})$ -H, π – H) prevalecen.

Figura 54. *Contribución porcentual de contactos cercanos al área de la superficie de Hirshfeld de la familia de las (E)-N-benciliden-4-haloanilinas.*



En la Figura 54 se resume el porcentaje de contribución de contactos cercano a las superficies de Hirshfeld encontrados para la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas determinadas en las huellas dactilares usando las funciones de distancia d_e y d_i de las superficies de Hirshfeld. Es notorio que en todas las moléculas de esta familia las interacciones que predominan son las de tipo H...H, con contribuciones mayores al 35% del total general y π (C_{sp}²)-H con un porcentaje mayor del 30% para todas las especies. Las contribuciones de la interacción del tipo X-H no son predominantes, pero aun así representan un porcentaje mayor del 10% del total de las contribuciones. Interacciones del tipo N-H son menores del 10%.

Figura 55. Energía total de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas.

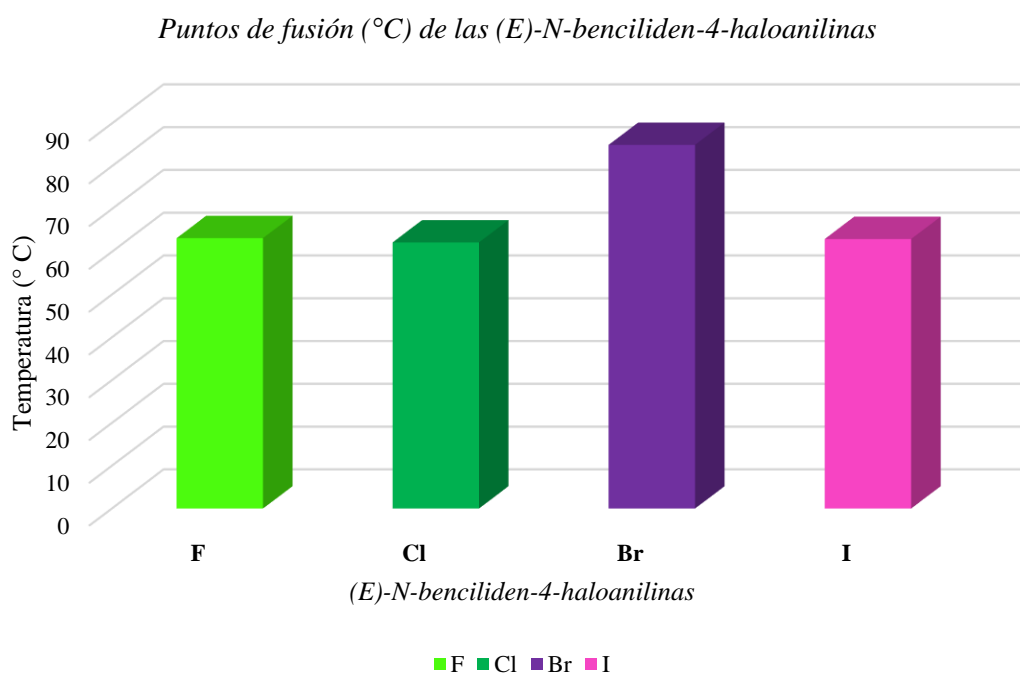
La Figura 55 muestra una energía total relativamente mayor para las dos formas de la imina de Br, esto se explica a causa de las interacciones intermoleculares donde hay gran participación de átomos de hidrogeno, bien sea con nubes electrónicas π de anillos próximos a ellos, con halógenos cercanos o con otros átomos de hidrogeno de moléculas vecinas. Bien se sabe los enlaces de hidrogeno aportan gran estabilidad a las conformaciones moleculares, hecho que tienes grandes implicaciones en propiedades físicas de los sólidos. Así mismo, la forma 2 de la imina de yodo también tiene un gran valor de energía, atribuido a interacciones de nubes electrónicas π . Las iminas de Cl y F tienen energías cercanas a los -70 KJ/mol y se considera que estas moléculas son altamente estables a causa de la prevalencia de enlaces del tipo $\pi(C_{sp^2})-H$ y $H\cdots H$.

En el caso de estudio de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas, las interacciones que predominan son las de tipo $H\cdots H$ y $C(\pi)-H/ C(\pi)-H$, pero las más relevantes en términos de la topología de las redes de energía corresponde a las de tipo $C=N$ con hidrógenos vecinales y por este motivo, las

propiedades tales como compresibilidad y facilidad de compactación para hacer tabletas pudieran ser las más importante en **3a**, **3b**, **3a-B** y **3a-C**.

Los puntos de fusión se encuentran en concordancia con los valores energéticos, la cantidad y tipo de enlaces intermoleculares involucrados en cada cristal. La imina de I, que cristaliza en el sistema cristalino de mayor simetría, es también la más estable en términos de energía total y punto de fusión cuyos valores son los más altos. Las otras tres iminas (Cl, F y Br) tienen temperaturas de fusión muy próximas una de la otra (62 -65 ° C) y esto es consecuente con la información obtenida de los tipos de interacciones detectadas para cada molécula y sus respectivas geometrías de redes de energía donde se reconocen ‘tendencias’ que no varían significativamente entre ellas. Se debe tener en consideración que la energía total de red de las iminas de Br y I es el promedio de la sumatoria de ambas formas presentes, ver Figura 56.

Figura 56. *Puntos de fusión de las (E)-N-benciliden-4-haloanilinas.*



7. Conclusiones

Después de la síntesis y la obtención de datos cristalográficos, fue posible optimizar los datos estructurales de la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina cuya verificación de pureza se demostró principalmente mediante el termograma donde no se reportó un pico diferente a la endoterma correspondiente al cambio de estado (*punto de fusión*) correspondiente a 62.2 °C.

Se determinó la estructura de las (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoro(cloro)anilinas. La estructura de la (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina, **3b**, es análoga a la reportada por G. Kaur *et al.*, 2012 en su estudio por difracción de Rayos X de monocristal.

Las interacciones intermoleculares del tipo C(π)-H/H-C(π) y H•••H son predominantes en las estructuras de los compuestos de la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas y el arreglo molecular corresponde a la geometría de '*espina de pescado*' con los anillos aromáticos mostrando una geometría aproximada del tipo borde-cara.

La topología de las redes de energía esta principalmente determinada por las interacciones que involucran a la nube electrónica del enlace C=N por los contactos de carácter fuerte N-H/H-N, que contribuyen al total de interacciones en un porcentaje mayor del 20% en toda la familia.

El patrón en la topología de las redes de energía en la familia de las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas es de geometría *zigzagueante*, con contribuciones mayoritarias de las energías de dispersión. La tendencia a formar hexágonos a lo largo del *eje b* permite inferir propiedades óptimas para la formulación de tabletas con facilidad de compactación de estos materiales, así como fragilidad estructural.

8. Divulgación

Los resultados de este trabajo de grado se presentaron en:

- 25° Congreso híbrido y Asamblea general de la Unión Internacional de Cristalografía, IUCr 2021, 14-22 agosto de 2021. Praga, República Checa. Centro de congresos de Praga bajo el título Synthesis and structural resolution by X-ray diffraction of polycrystalline samples of (*E*)-*N*-benzylidene-4-haloanilines. Este trabajo hace parte de los resúmenes del Acta Crystallográfica, sección B. Vol 72,2. *Cambridge Structural Data Base*. <https://doi.org/10.1107/S2052520616003954>. Pag. 955.
- Primer @LatinXChem foro virtual. El trabajo se presentó bajo la referencia [#LatinXChemOrg OC-032](#) donde también se presentaron más 1200 otras contribuciones de 43 países con 20 millones de interacciones en Twitter.



Czech and Slovak Crystallographic Association
Ostřicová 668/5
Stodulky
155 00 Praha 5
Czech Republic

Universidad Industrial
de Santander
UIS
Carrera 27 Calle 9
Bucaramanga Colombia

07/Feb/2022

To Whom It May Concern

Dear Madam or Sir,

We confirm that **Laura Nathalia Díaz Rozo** participated at IUCr 2021 - XXV General Assembly and Congress of the International Union of Crystallography.

Laura Nathalia Díaz Rozo is author/co-author of the following accepted contribution(s):

Synthesis and structural resolution by X-ray diffraction of polycrystalline samples of (E)-N-benzylidene-4-haloanilines

Author(s): Díaz, Laura; Soto Navarro, Angy Katherin; Henao, José Antonio; Toro, Robert; Urbina González, Juan Manuel

Presenting Author: Díaz, Laura

Submission Type / Focus Area: Bursary application

With best regards,

Krystalografická společnost, s.s.
Ostřicová 668, 15500 Praha 5
www.arsy.cz IČO: 19628192



IUCr 2021 Organizers

Bibliografía

- Altomare, A., Corriero, N., Cuocci, C., Falcicchio, A., Moliterni, A., & Rizzi, R. (2015). EXPO 14 software for solving crystal structures by powder diffraction data: Methods and application. *Crystal Research and Technology*, 50(9-10), 737-742. <https://doi.org/10.1002/crat.201500024>
- Anandan, D., & Jaiswal, A. K. (2018). Synthesis and characterization of human bone-like hydroxyapatite using Schiff's base. *Ceramics International*, 44(8), 9401-9407. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.02.156>
- Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*, 39(1), 301-312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>
- Bender, M. L., & Brubacher, L. J. (1977). *Catálisis y acción enzimática*. Reverté.
- Brittain, H. G. (2009). *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (2nd ed., Vol. 192). Informa Healthcare USA, Inc.
- Clayden, J., Greeves, N., & Warren, S. (2012). *Organic Chemistry*. Oxford University Press Inc.
- Coelho, A. A. (2018). TOPAS and TOPAS-Academic: An optimization program integrating computer algebra and crystallographic objects written in C++. *Journal of Applied Crystallography*, 51(1), 210-218. <https://doi.org/10.1107/S1600576718000183>
- de Wolff, P. M. (1968). A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. *Journal of Applied Crystallography*, 1(2), 108-113. <https://doi.org/10.1107/S002188986800508X>

- Csáky, A. G., & Grau, M. Á. M. (2012). *Técnicas experimentales en síntesis orgánica*. Síntesis.
- García Olave, M. L. (2018). *Preparación, estudio polimórfico y resolución estructural por difracción de rayos X (DRX) de muestras policristalinas de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina* [Proyecto de grado - Química]. Universidad Industrial de Santander.
- Inui, H., Fujii, A., Tanaka, K., Sakamoto, H., & Ishizuka, K. (2003). New electron diffraction method to identify the chirality of enantiomorphic crystals. *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, 59(6), 802-810. <https://doi.org/10.1107/S010876810302411X>
- Kaur, G., Panini, P., Chopra, D., & Roy Choudhury, A. (2012). Structural Investigation of Weak Intermolecular Interactions in Fluorine Substituted Isomeric N -Benzylideneanilines. *Crystal Growth & Design*, 12(10), 5096-5110. <https://doi.org/10.1021/cg3010294>
- Kaur, N. (2015). *A Review on the Synthesis of Six-Membered N,N-Heterocycles by Microwave Irradiation*. 45(10), *Synth. Communication*. 1145-1182.
- Keri, R. S., & Patil, S. A. (2014). Quinoline: A promising antitubercular target. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 68(8), 1161-1175. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.007>
- Kouznetsov, V., & Palma Rodriguez, A. (2000). *Las iminas, sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados*. (Ediciones Universidad Industrial de Santander).
- Layer, R. W. (1963). The Chemistry of Imines. *Chemical Reviews*, 63(5), 489-510. <https://doi.org/10.1021/cr60225a003>
- Le Bail, A., Madsen, I., Cranswick, L. M. D., Cockcroft, J. K., Norby, P., Zuev, A. D., Fitch, A., Rodriguez-Carvajal, J., Giacovazzo, C., Von Dreele, R. B., Scardi, P., Popa, N. C., Allmann, R., Solovyov, L. A., Hinrichsen, B., Schwarz, U., Altomare, A., Moliterni, A., Caliendo, R., ...

- Jansen, M. (2008). *Powder Diffraction: Theory and Practice* (R. E. Dinnebier & S. J. L. Billinge, Eds.). The Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/9781847558237>
- Leela, S., Deepa Rani, T., Subashini, A., Brindha, S., Ramesh Babu, R., & Ramamurthi, K. (2017). Studies on growth and characterization of nonlinear optical material 4-chloro-4'-methoxy benzylideneaniline: A Schiff base organic material. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S3974-S3981. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.06.008>
- McCusker, L. B., Von Dreele, R. B., Cox, D. E., Louër, D., & Scardi, P. (199d. C.). *Rietveld Refinement Guidelines*. 32(1), 36-50.
- Morrison, R. T., & Boyd, R. N. (1998). *Química orgánica, quinta edición*. Addison Wesley : Prentice Hall : Pearson Educación.
- R.T. Tiekink, E., & Zukerman, J. (2012). *The importance of pi-interactions in crystal engineering*. Wiley Online Library.
- Skoog, D. A., West, D. M., & Holler, J. (1997). *Fundamentos de Química Analítica: Vol. II* (4ta ed.). Editorial Reverté S.A, España. 379-381.
- Soto Navarro, A. K. (2019). *Síntesis, elucidación estructural y estudio cristalográfico por difracción de rayos X de polvo (PXRD) de las (E)-N-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas y las N-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas como bloques de moléculas más complejas*. [Proyecto de grado - Química]. Universidad Industrial de Santander.
- Spackman A, M., & Jayatilaka, D. (2009). *Hirshfeld surface analysis*. *Cryst. Eng. Comm.* 11(1), 19-32.
- Spackman A, M., Mitchell S, A., & Mckinnon J, J. (1998). *Hirshfeld surfaces: A new tool for visualising and exploring molecular crystals*. *Cryst. Eng. Comm.* 4(11), 2136-2141.

Spectral Data Base for Organic Compounds, SDBS. (s. f.). [Data base]. <https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/landingpage?sdbno=53612>

Spek, A. L. (2003). Single-crystal structure validation with the program *PLATON*. *Journal of Applied Crystallography*, 36(1), 7-13. <https://doi.org/10.1107/S0021889802022112>

Srzic, D., & Cevizovic, N. (1987). *Mass Spectrometric Investigation of Benzylideneaniline*. *Org. Mass. Spectrom.* 22(7), 400-405.

Steed, W. J., & L. Atwood, J. (2009). *Supramolecular Chemistry*. John Wiley & Sons.

Sztanke, K., Maziarka, A., Osinka, A., & Sztanke, M. (2013). An insight into synthetic Schiff bases revealing antiproliferative activities in vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(13), 3648-3666. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.037>

Tanaka, K., & Shiraishi, R. (2000). Clean and efficient condensation reactions of aldehydes and amines in a water suspension medium. *Green Chemistry*, 2(6), 272-273. <https://doi.org/10.1039/b006424f>

Turner J, M., Sajesh P, T., Ming W, S., & Spackman A, M. (2015). *Energy frameworks: Insights into interaction anisotropy and the mechanical properties of molecular crystals*. 51(18), 3735-3738.

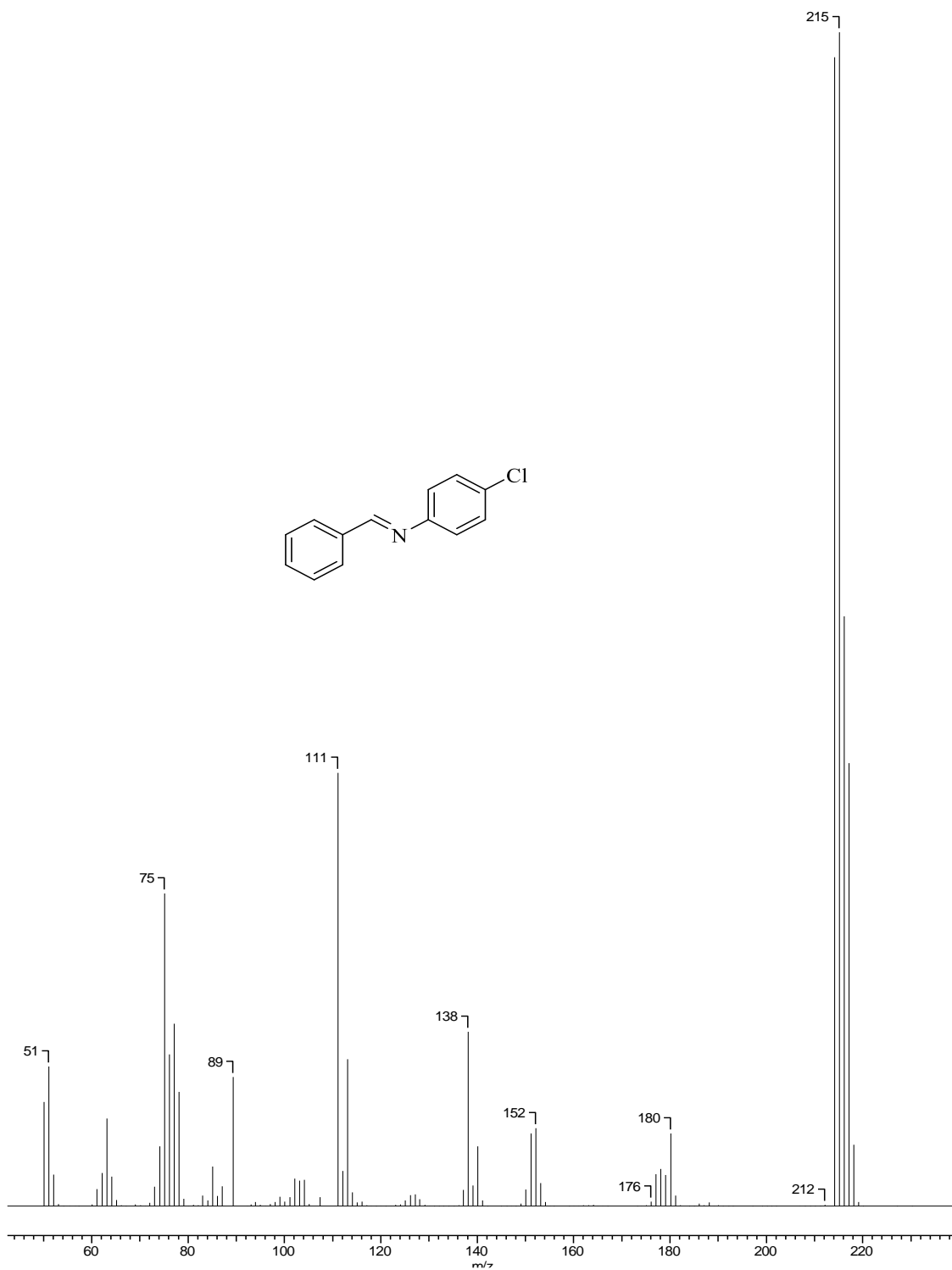
Turner J, M., Spackman A, M., & Jayatilaka, D. (2014). *Accurate and efficient model energies for exploring intermolecular interactions in molecular crystals*. 5(24), 4249-4255.

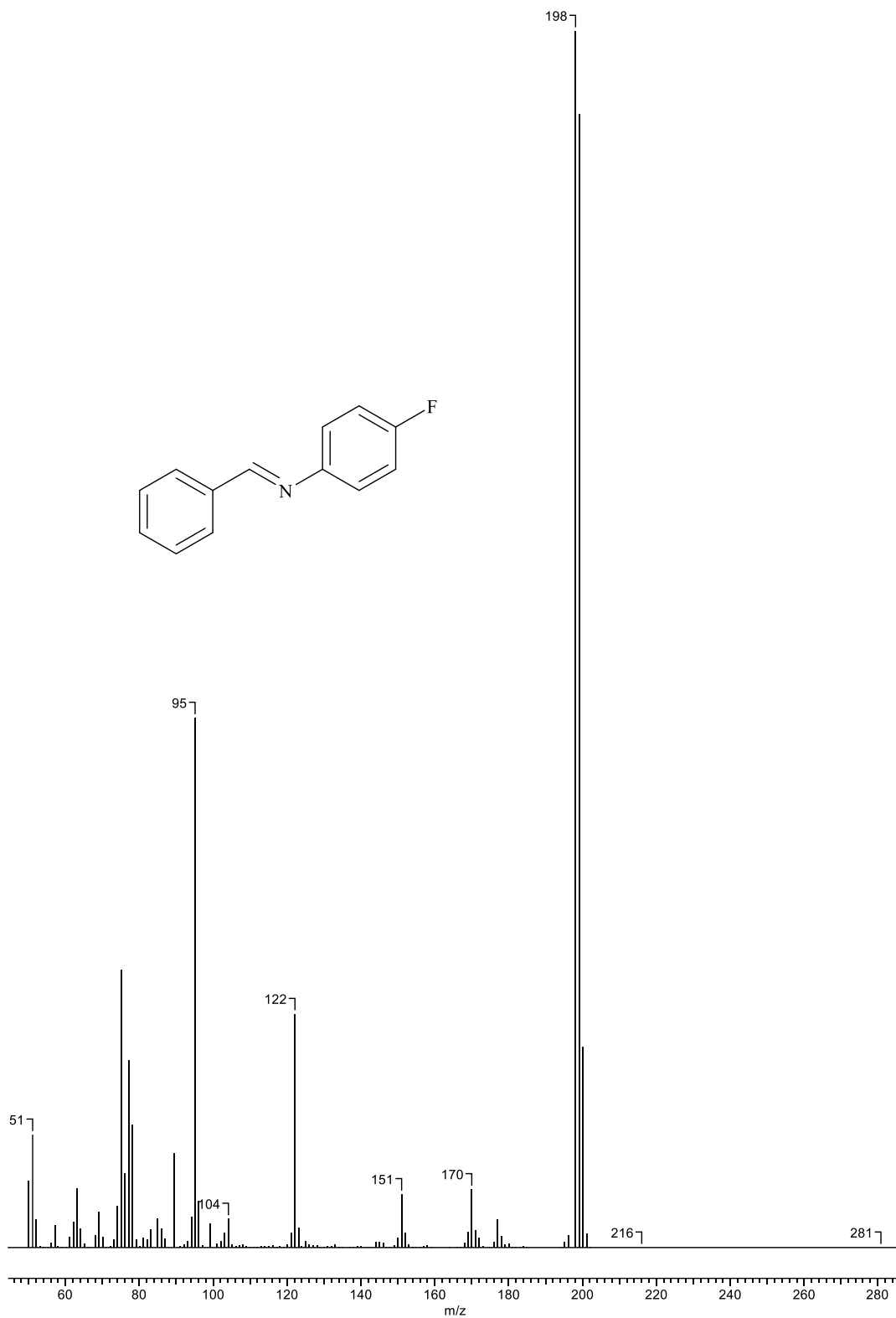
Wallace, E. W. (2018). *Datos de la Base de Datos de Referencia Estándar del NIST 69: Libro del Web de Química del NIST*. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C780212&Units=SI&Mask=80#copyright>

Wang, L., Chen, B., Ren, L., Zhang, H., Lü, Y., & Gao, S. (2015). Vanadium catalyzed direct synthesis of imines from amines or alcohols and amines by anaerobic oxidative reaction under mild

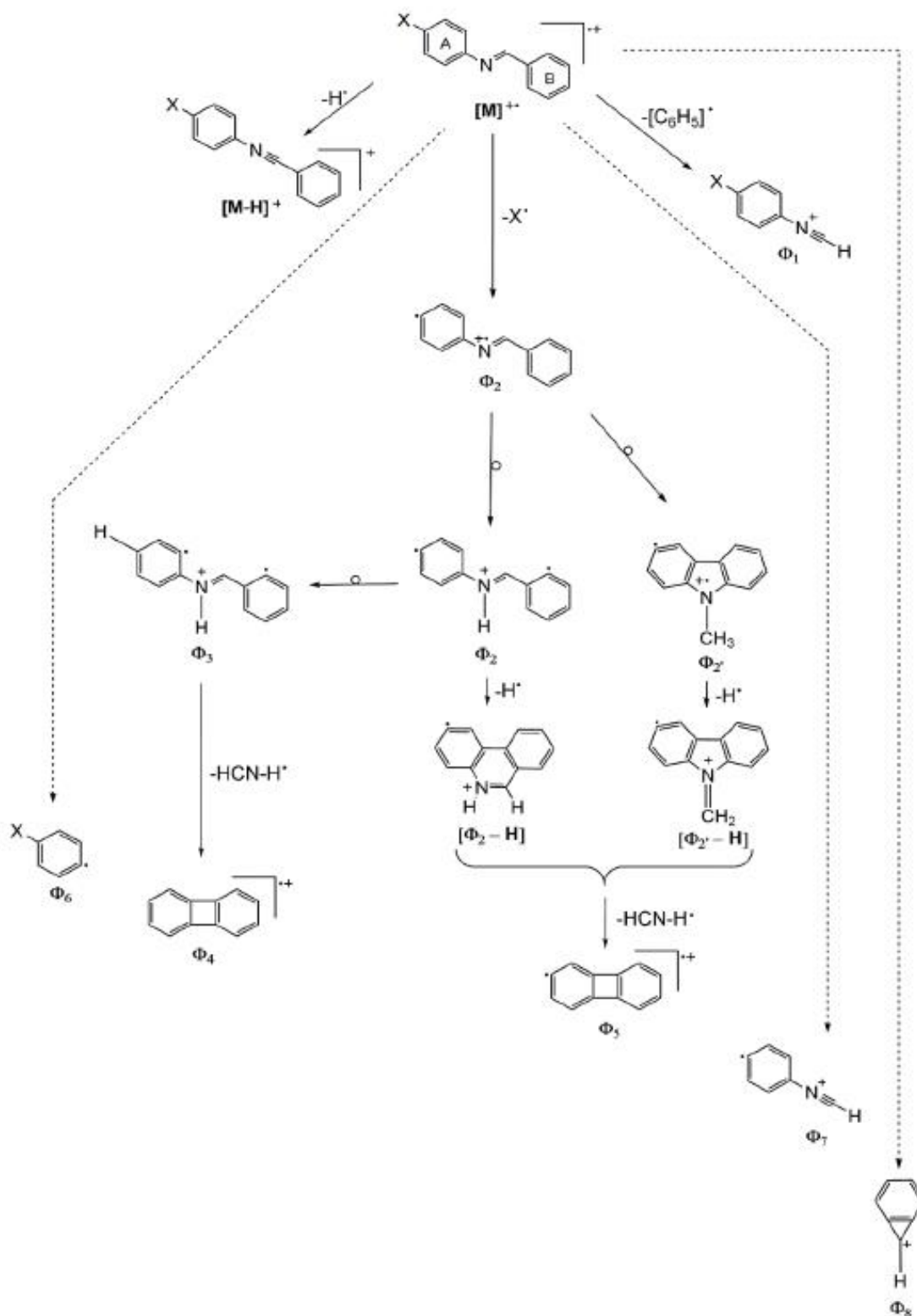
conditions. *Chinese Journal of Catalysis*, 36(1), 19-23. [https://doi.org/10.1016/S1872-2067\(14\)60196-0](https://doi.org/10.1016/S1872-2067(14)60196-0)

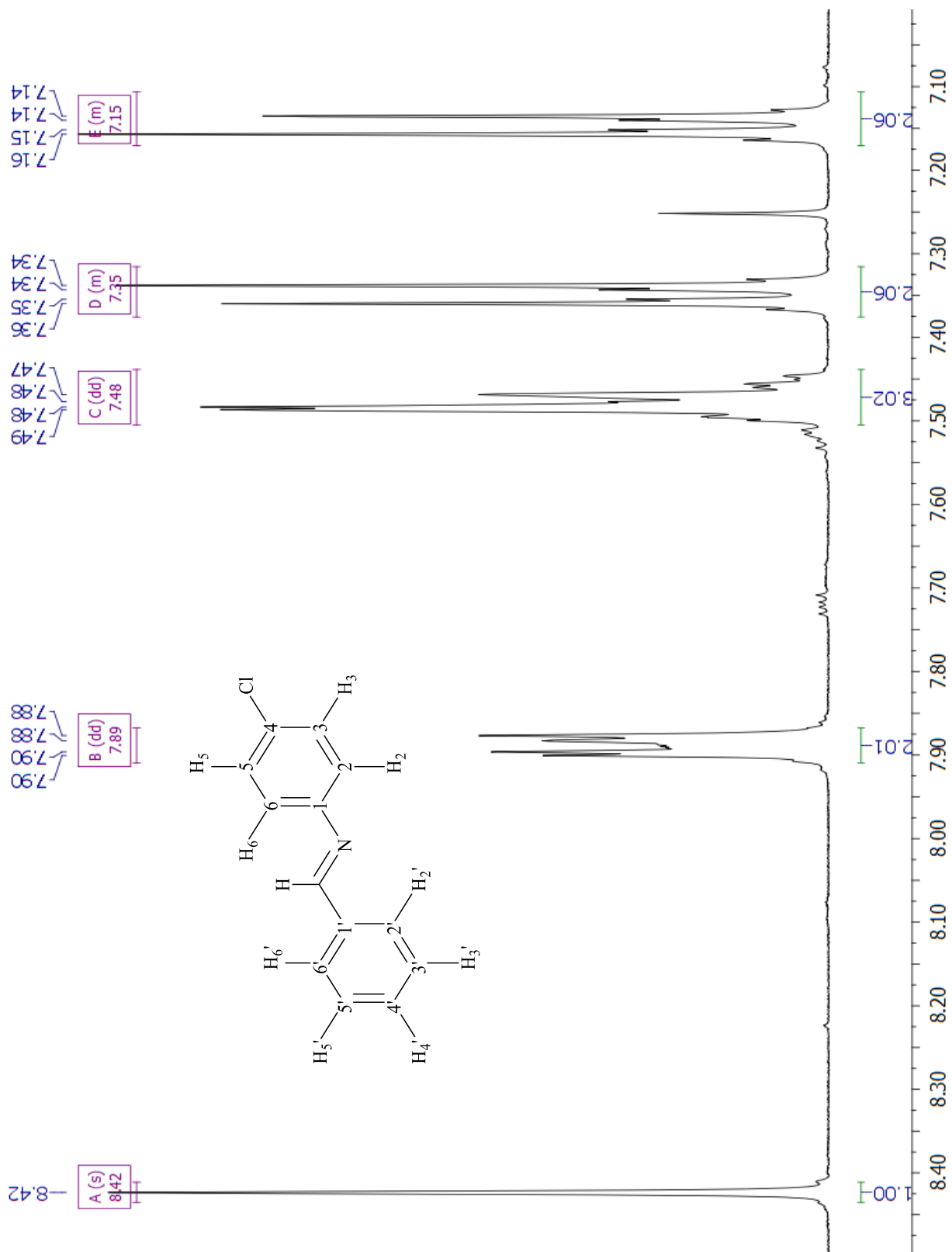
Anexos

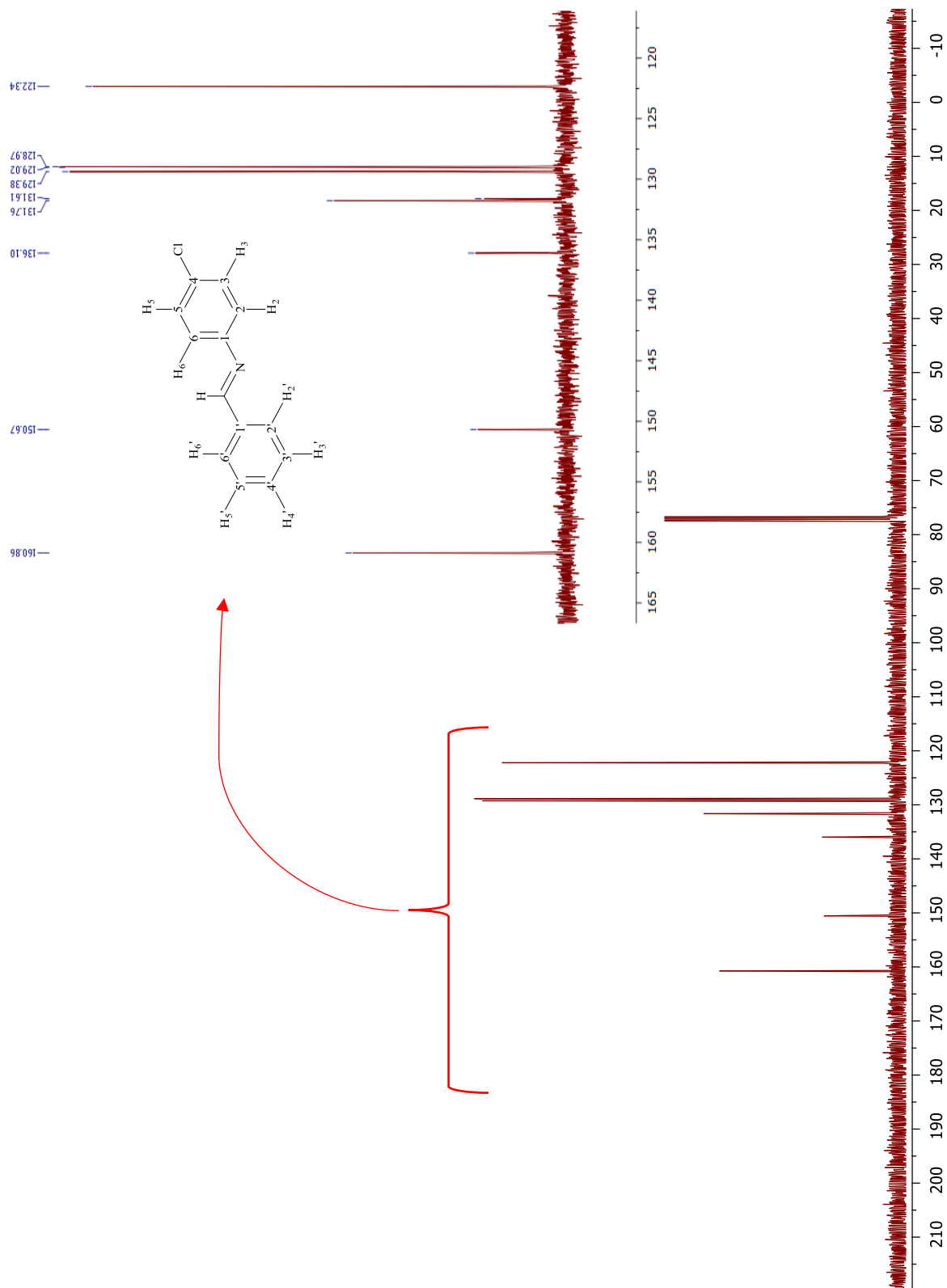
Anexo 1. Espectro de masas de la 3a, (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina.

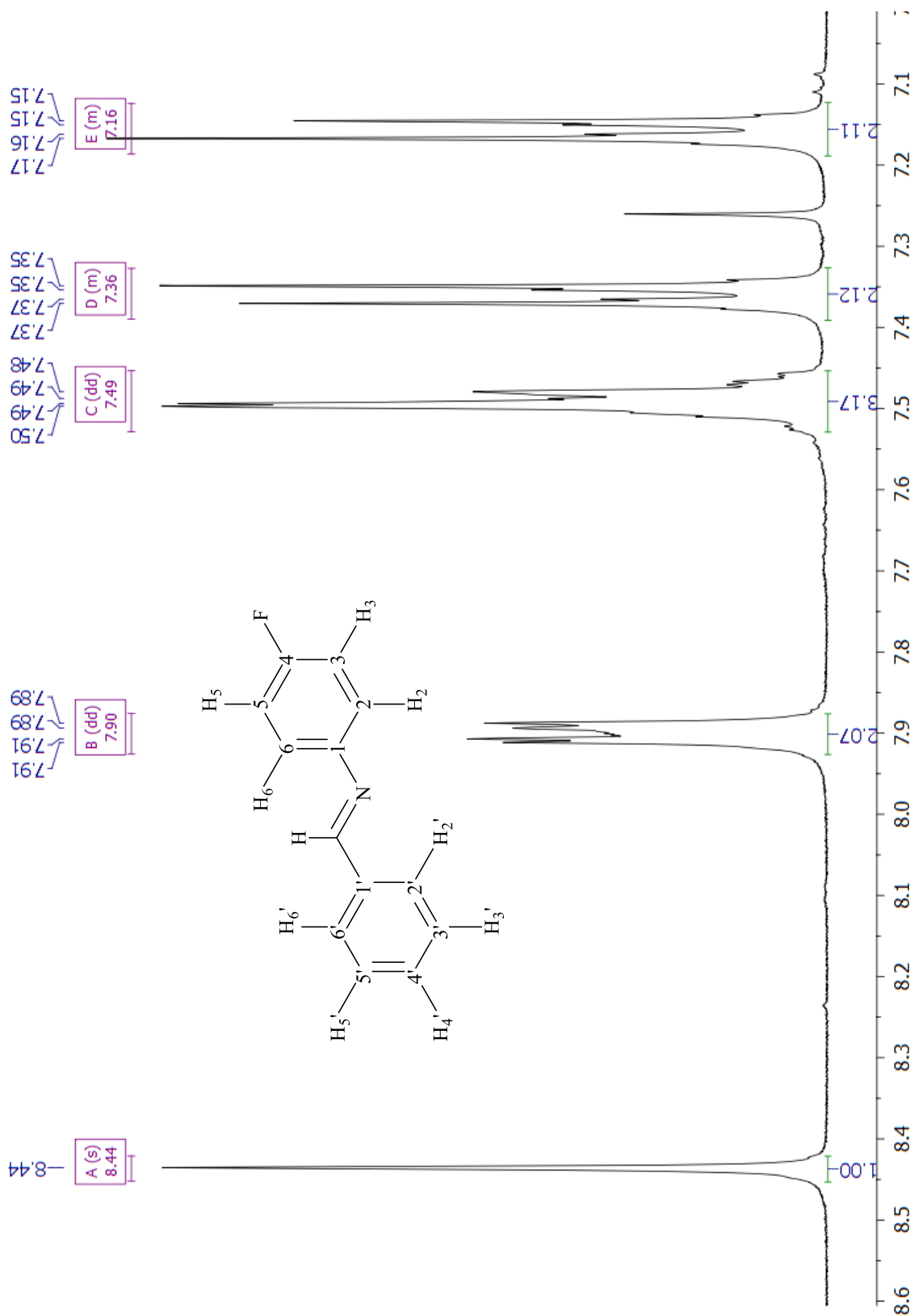
Anexo 2. Espectro de masas de la 3b, (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina

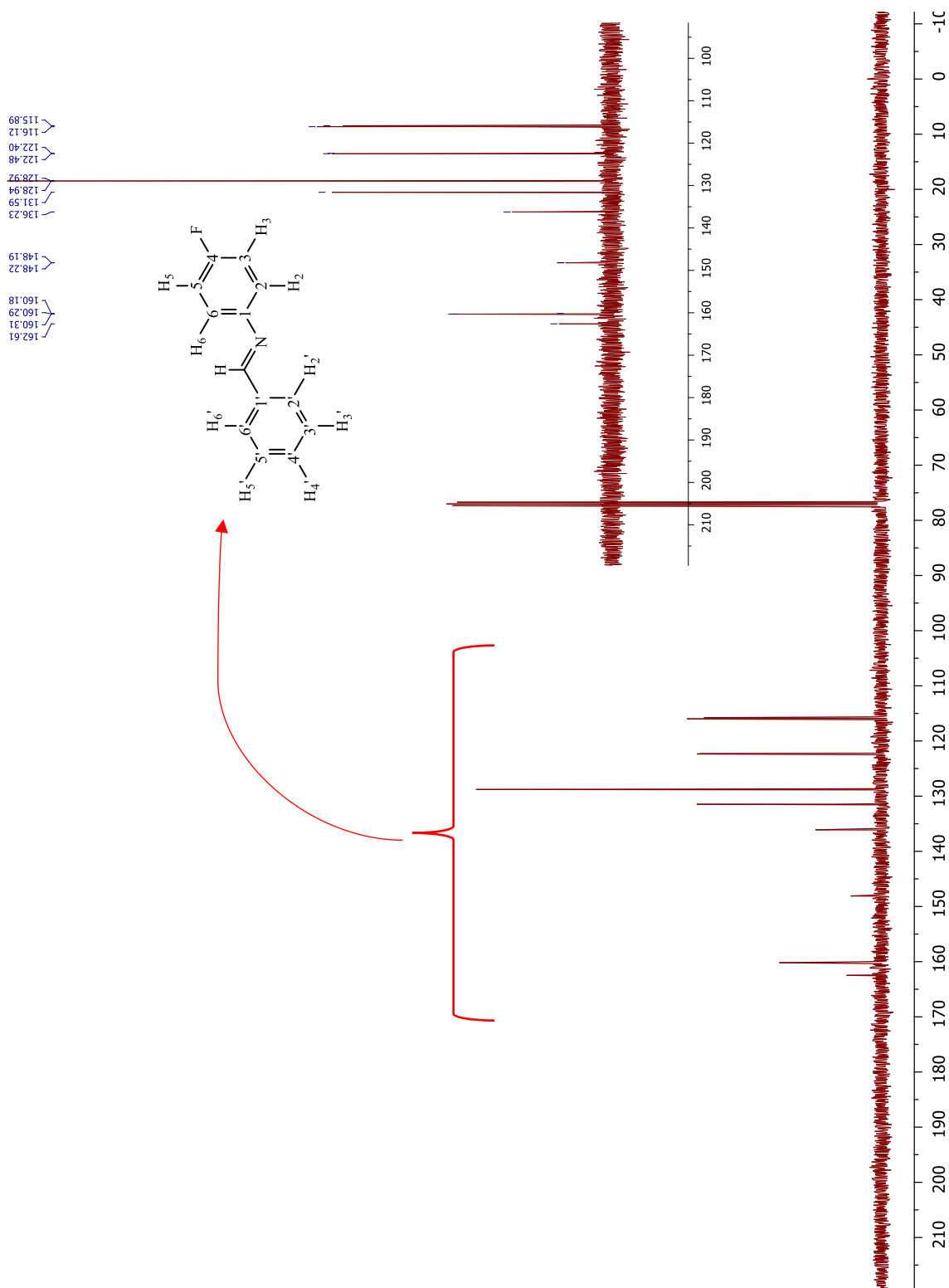
Anexo 3. Ruta de fragmentación propuesta por Soto Navarro, 2019. para las (*E*)-*N*-benciliden-4-haloanilinas.

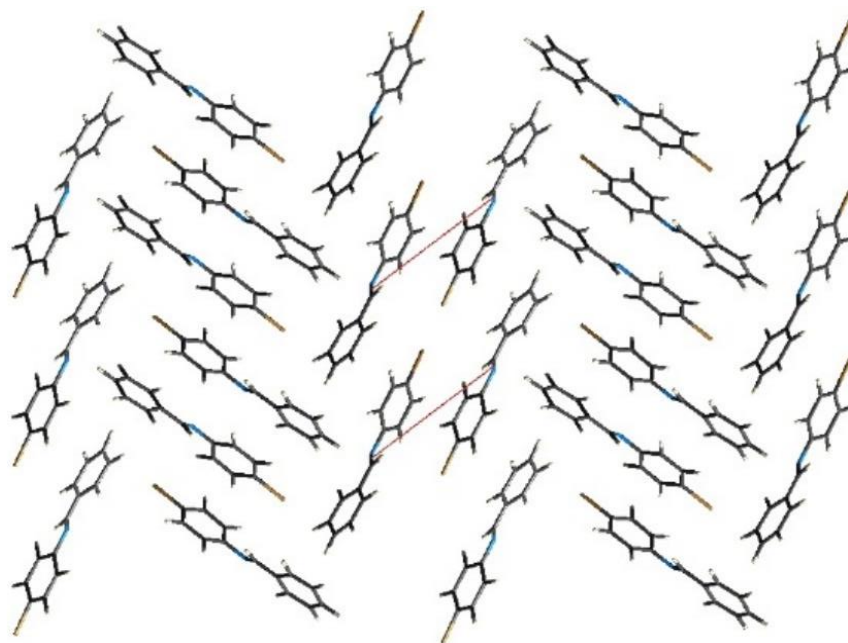
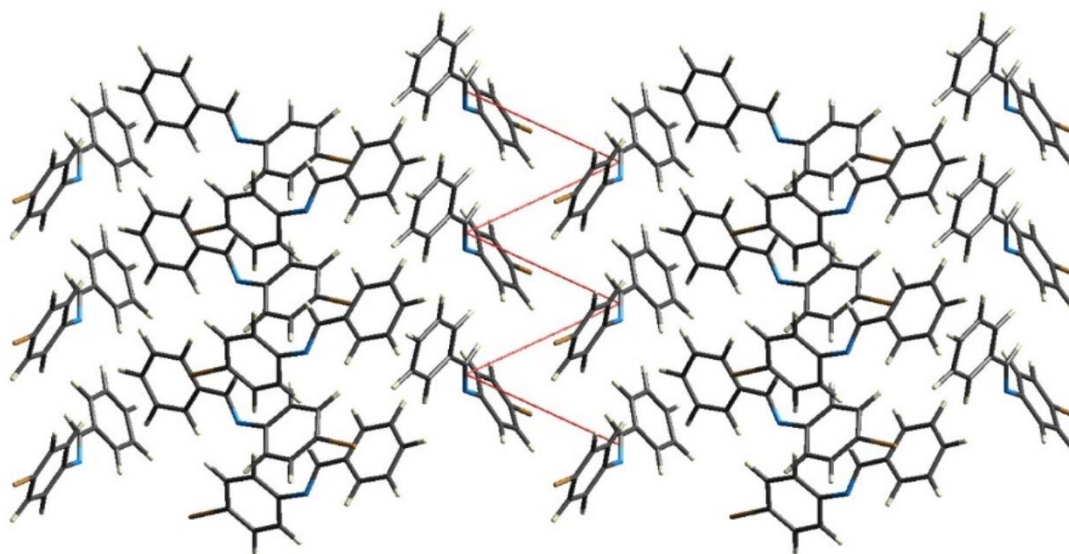


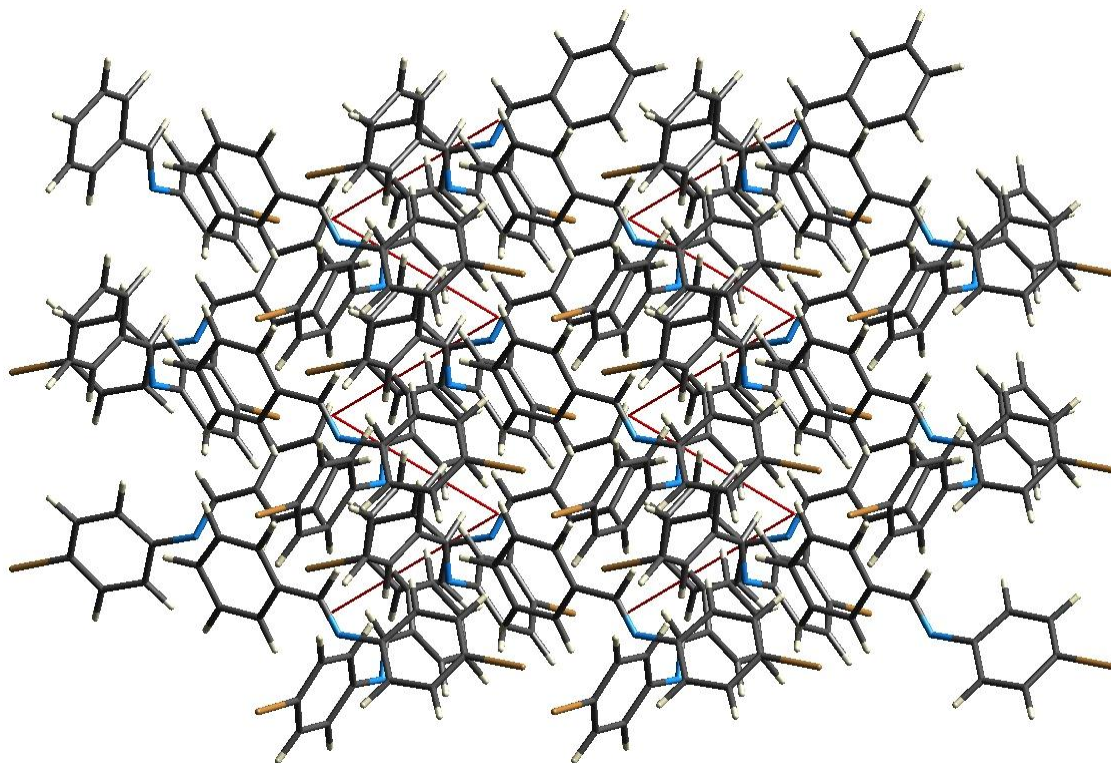
Anexo 4. Espectro de ^1H de 3a, (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.

Anexo 5. Espectro ^{13}C de RMN de $3a$, (E)-N-benciliden-4-cloroanilina

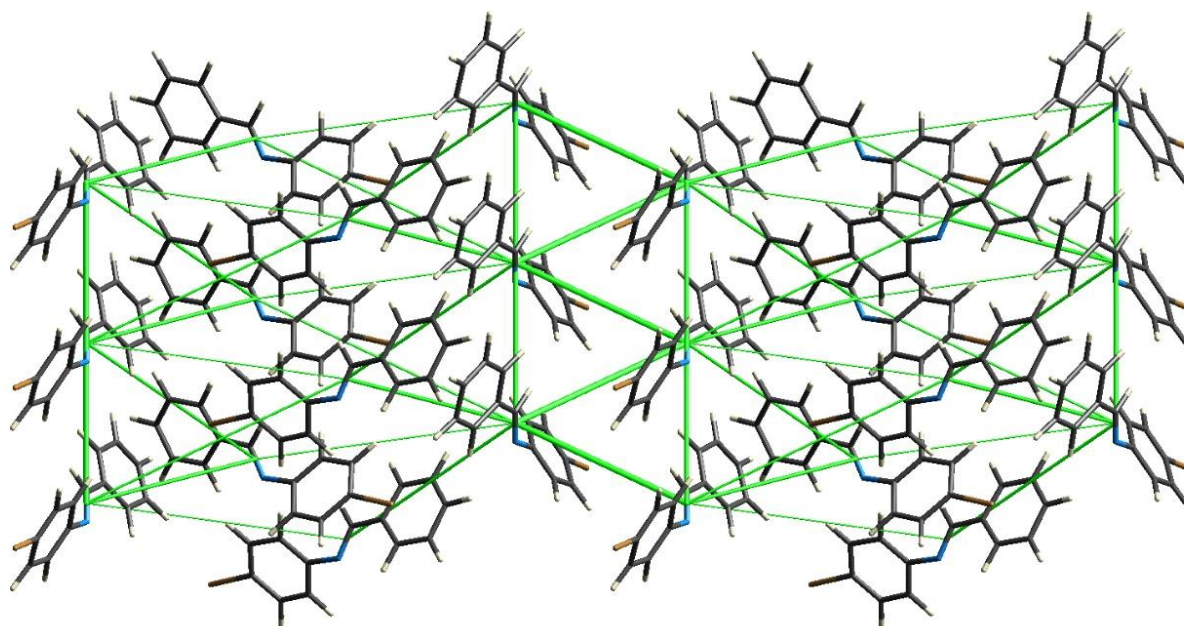
Anexo 6. Espectro de ^1H de 3b, (*E*)-*N*-benciliden-4-fluoroanilina.

Anexo 7. Espectro de ^{13}C de RMN de 3b, (E)-N-benciliden-4-fluoroanilina

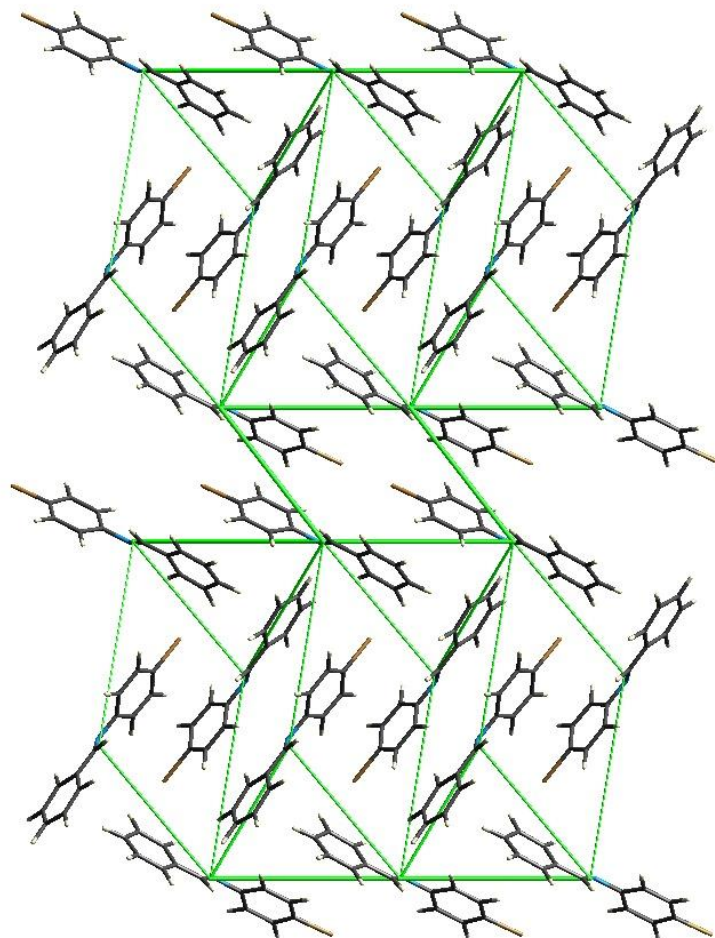
Anexo 8. Redes de energía para la forma 1 de la molécula 3a-B: *E'* total.*Eje a**Eje b*



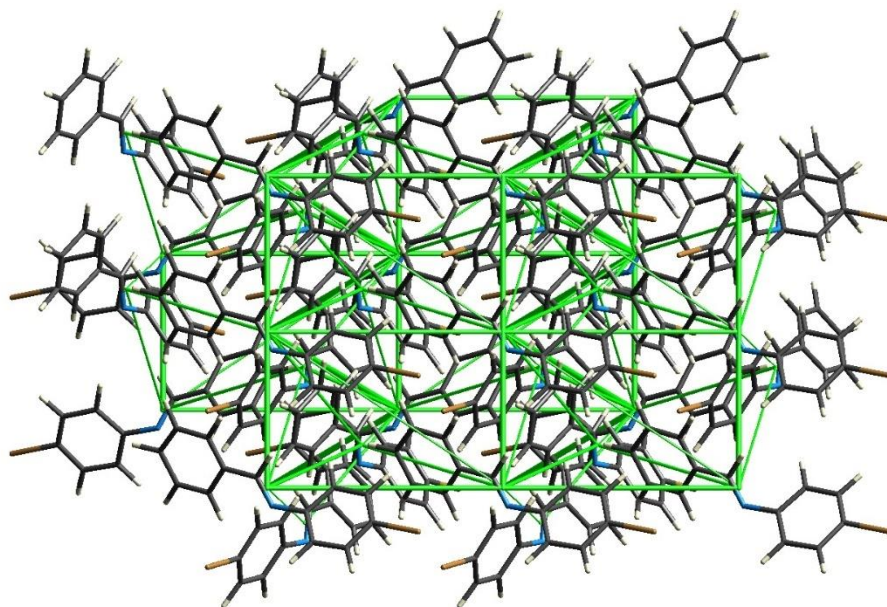
Eje c



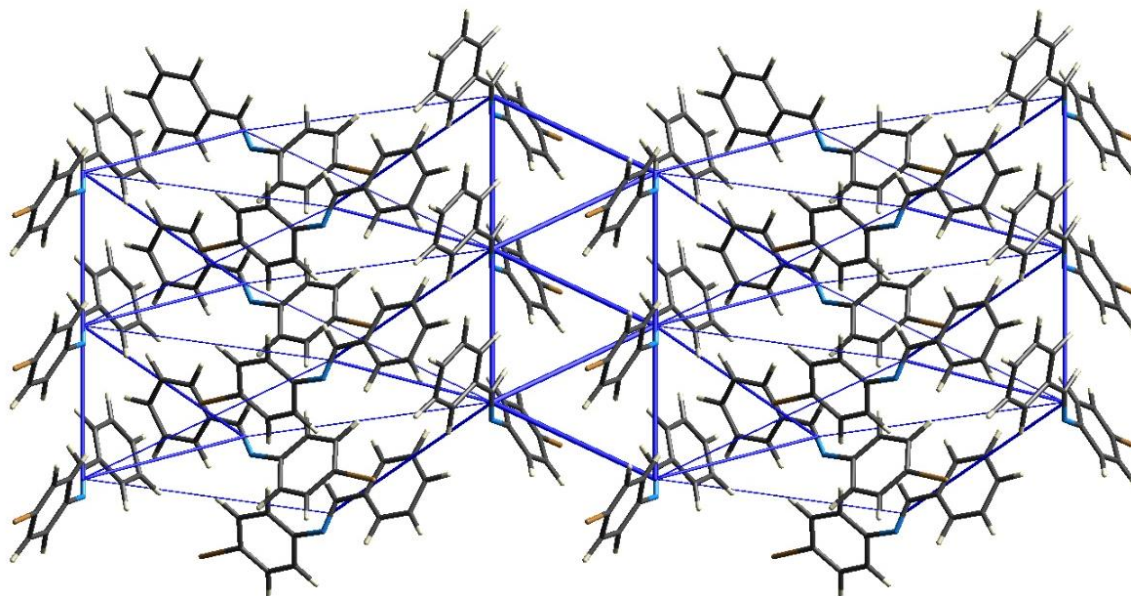
Eje a



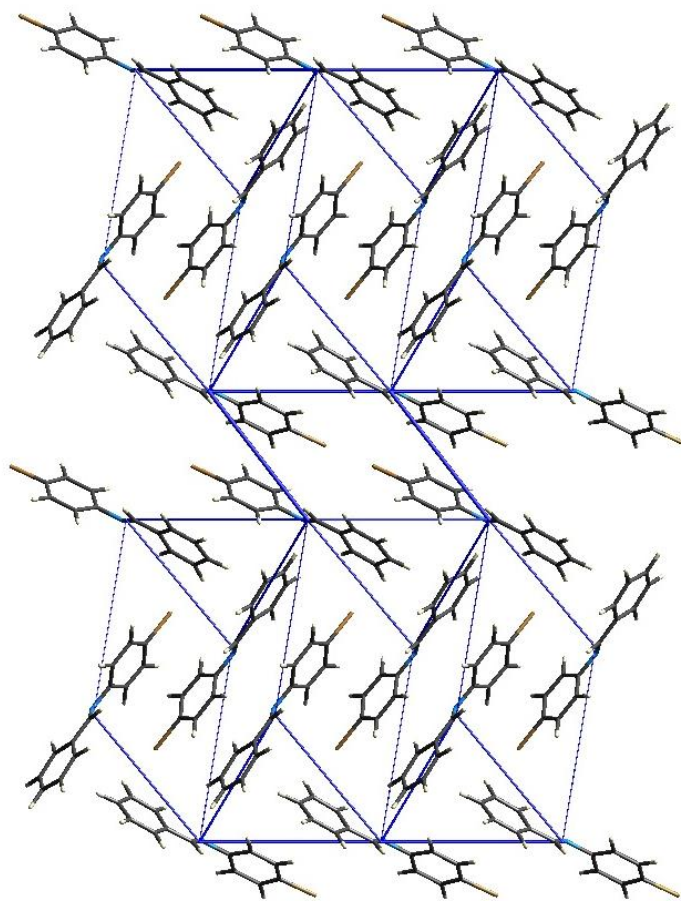
Eje b



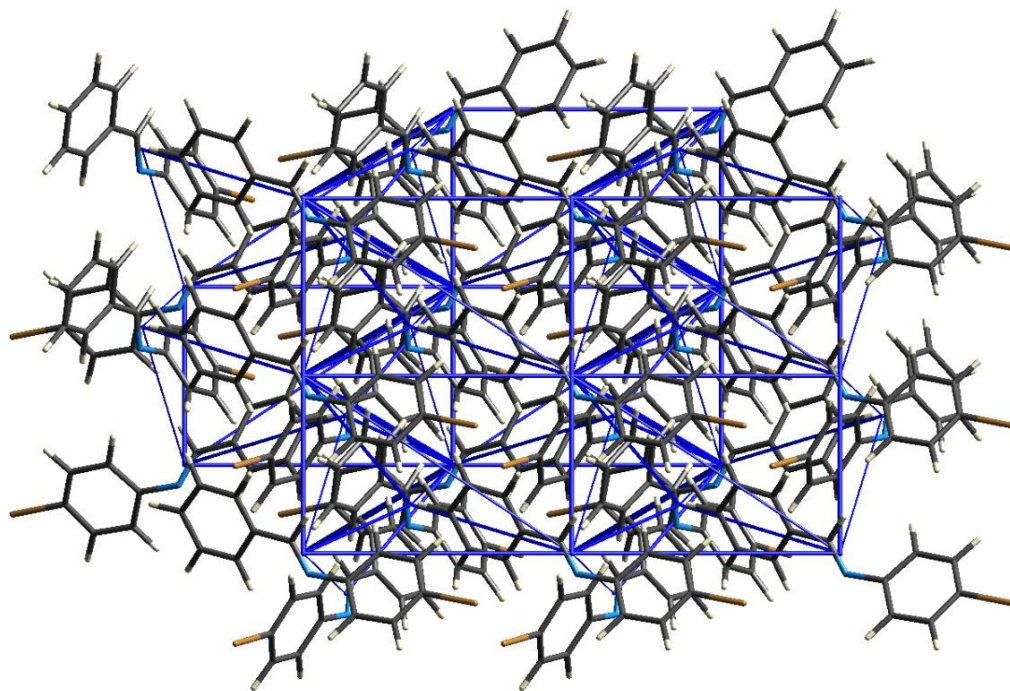
Eje c



Eje a

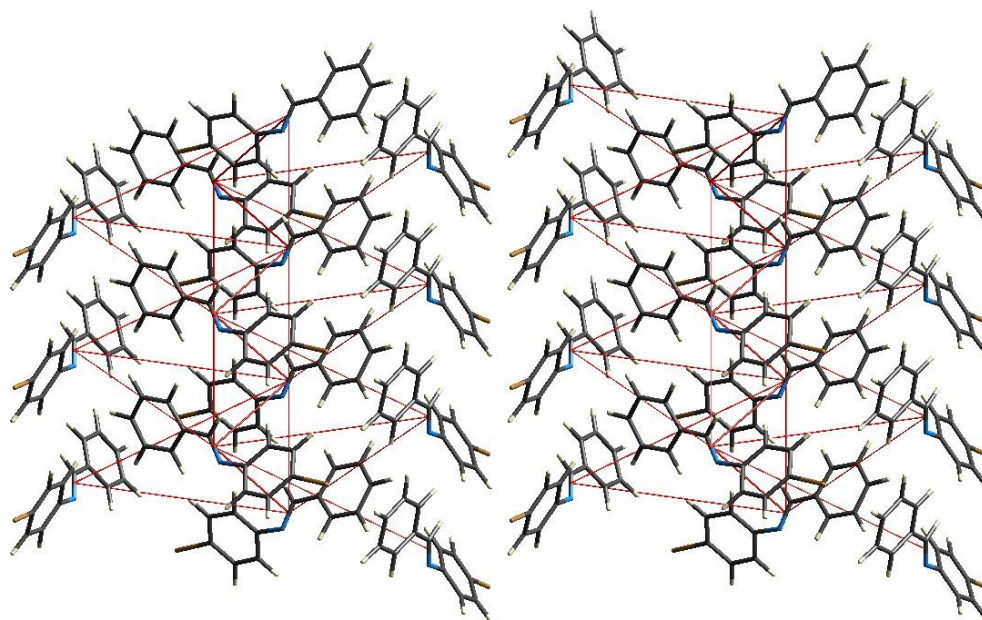


Eje b

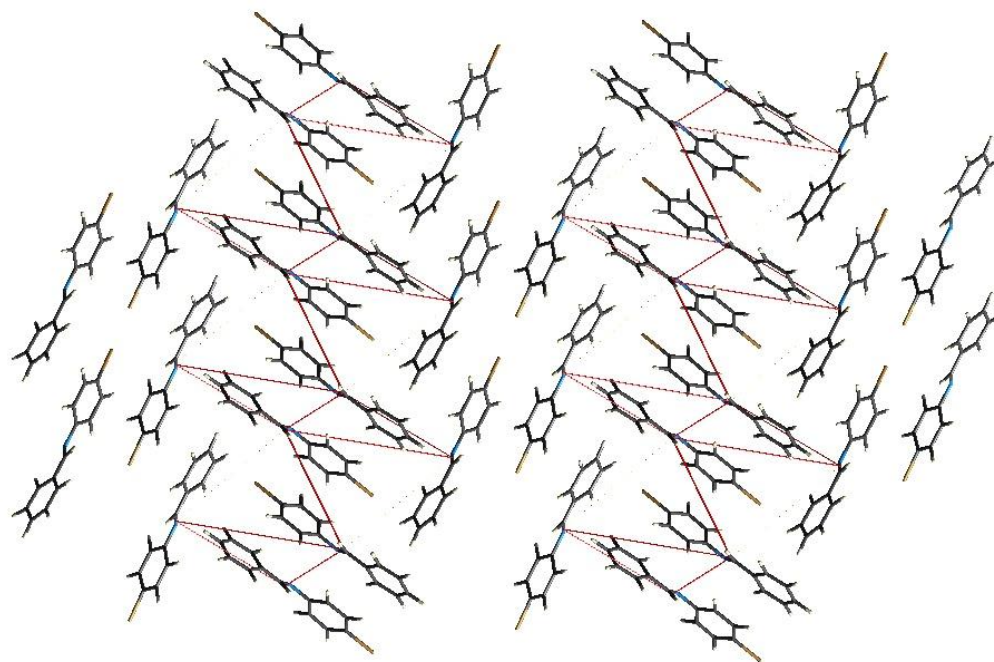


Eje c

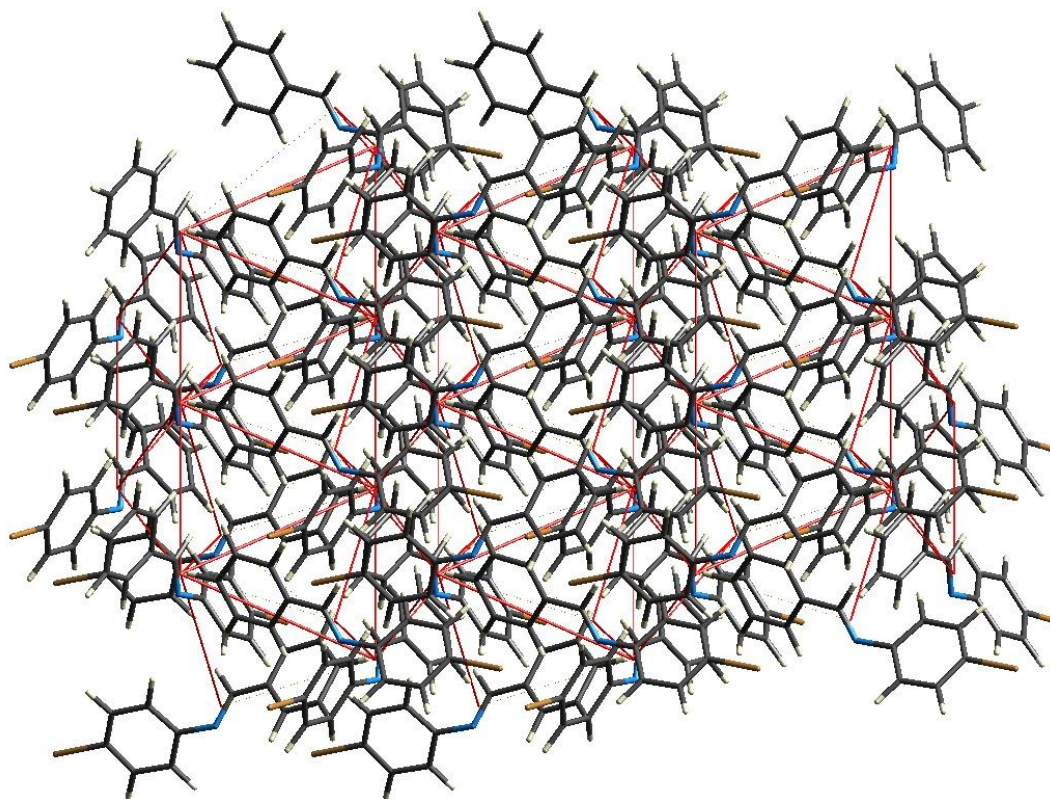
Anexo 9. Redes de energía para la forma 2 de la molécula 3a-B, (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina. Rojo: E' de Coulomb, Verde: E' de dispersión, Azul: E' total.



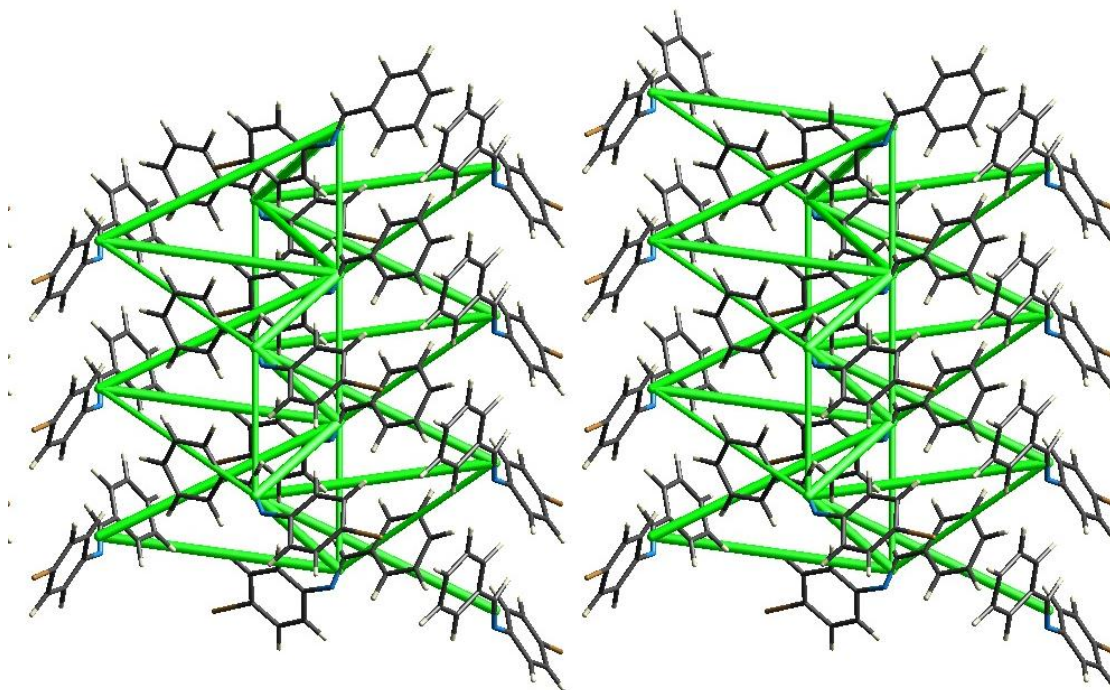
Eje a



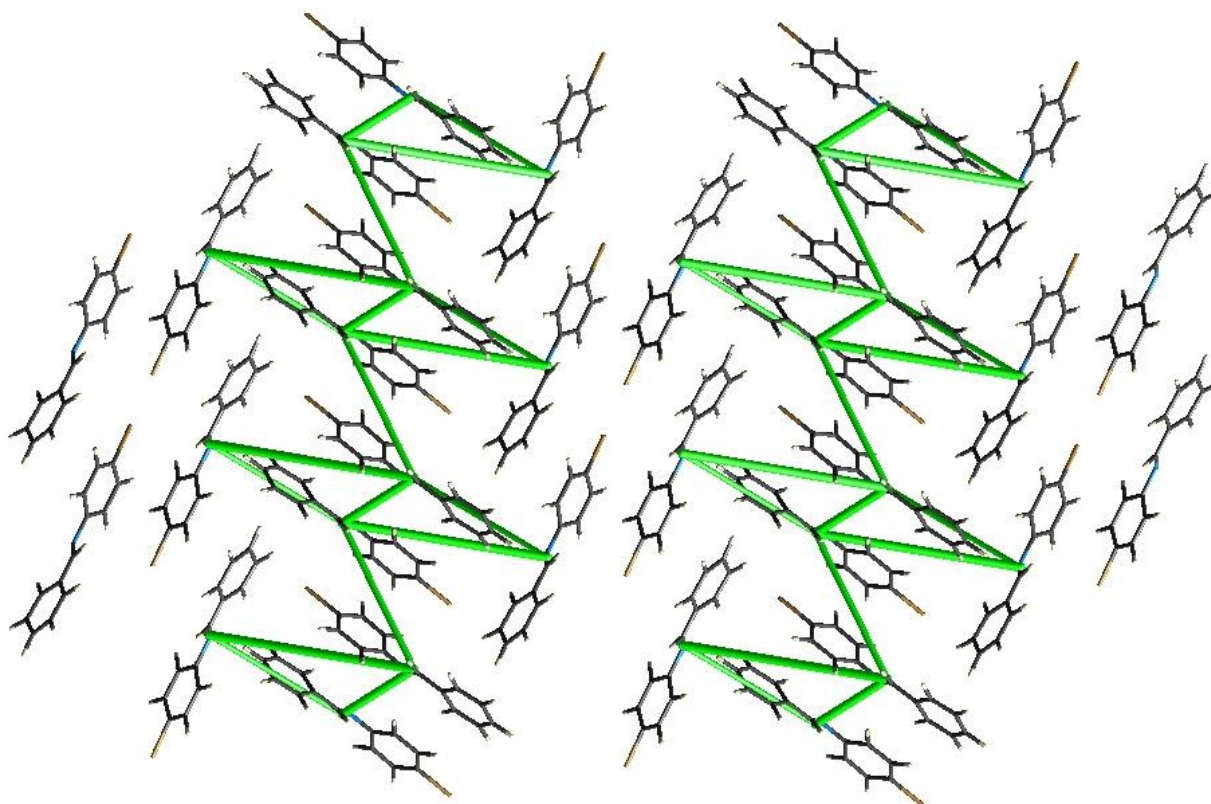
Eje b



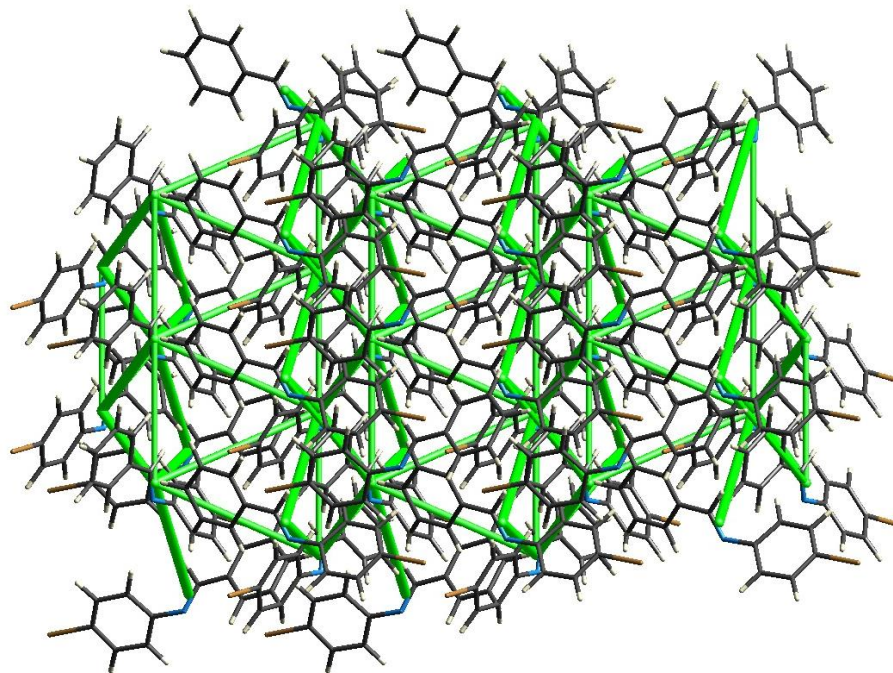
Eje c



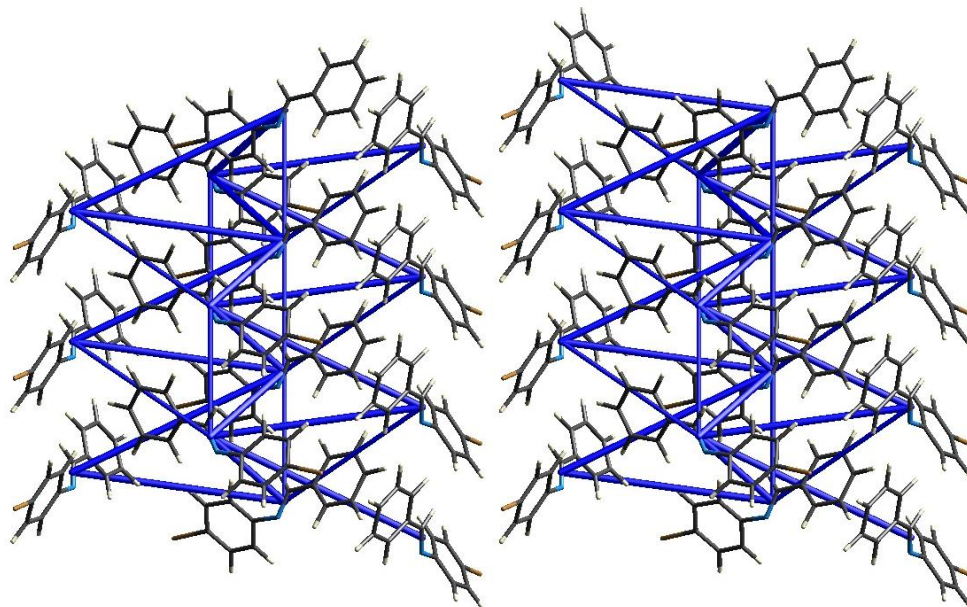
Eje a



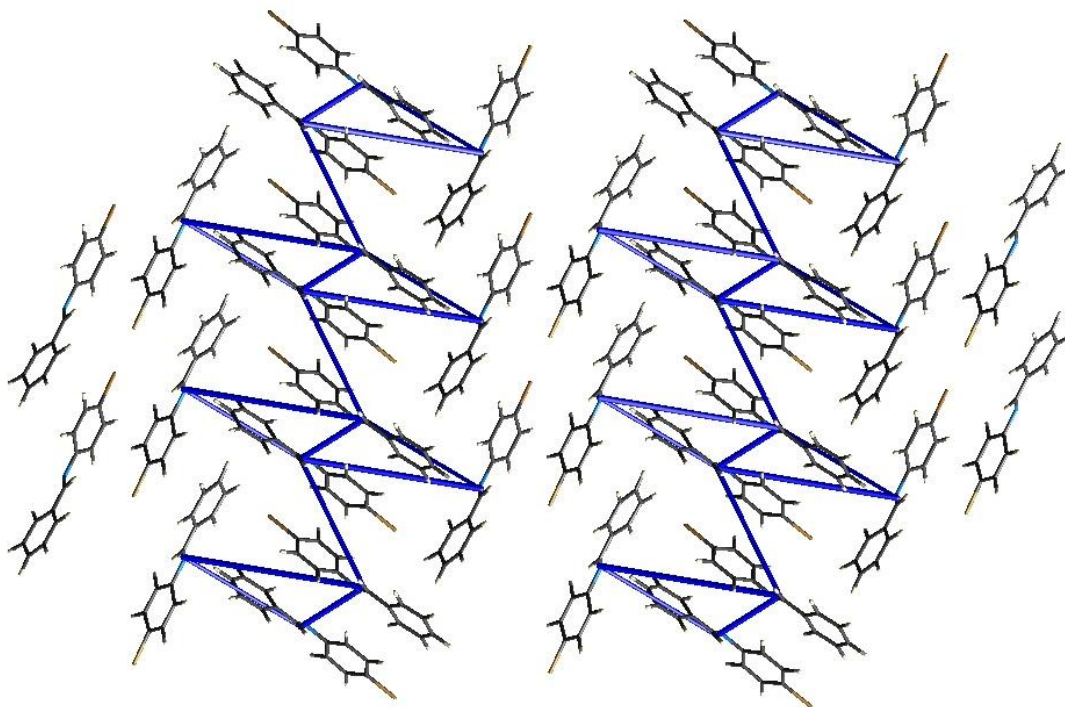
Eje b



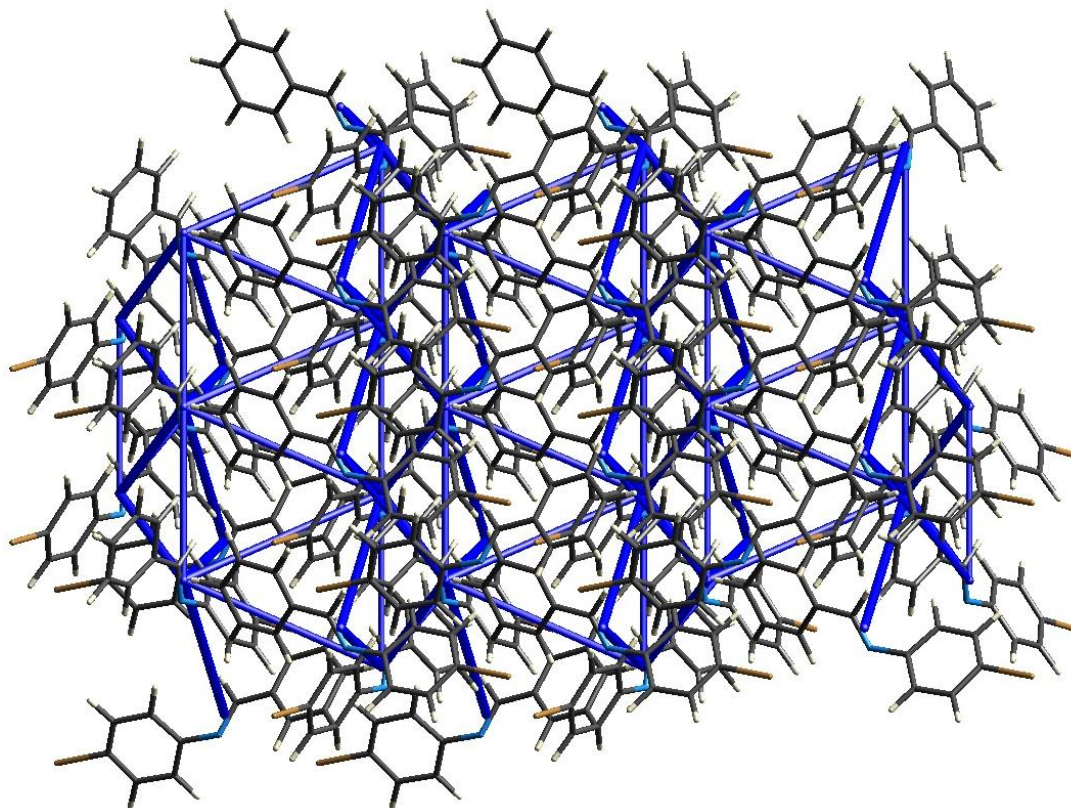
Eje c



Eje a

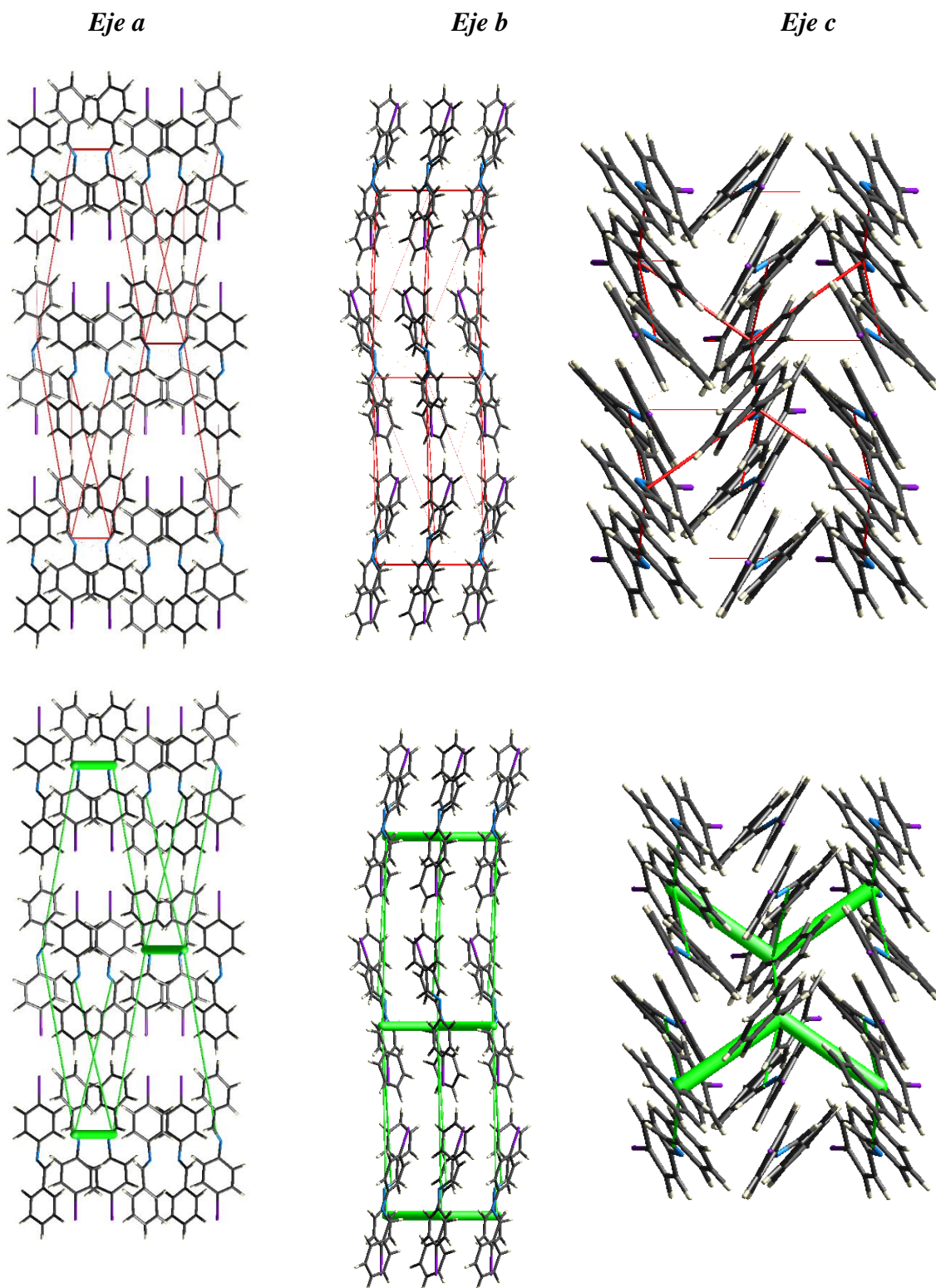


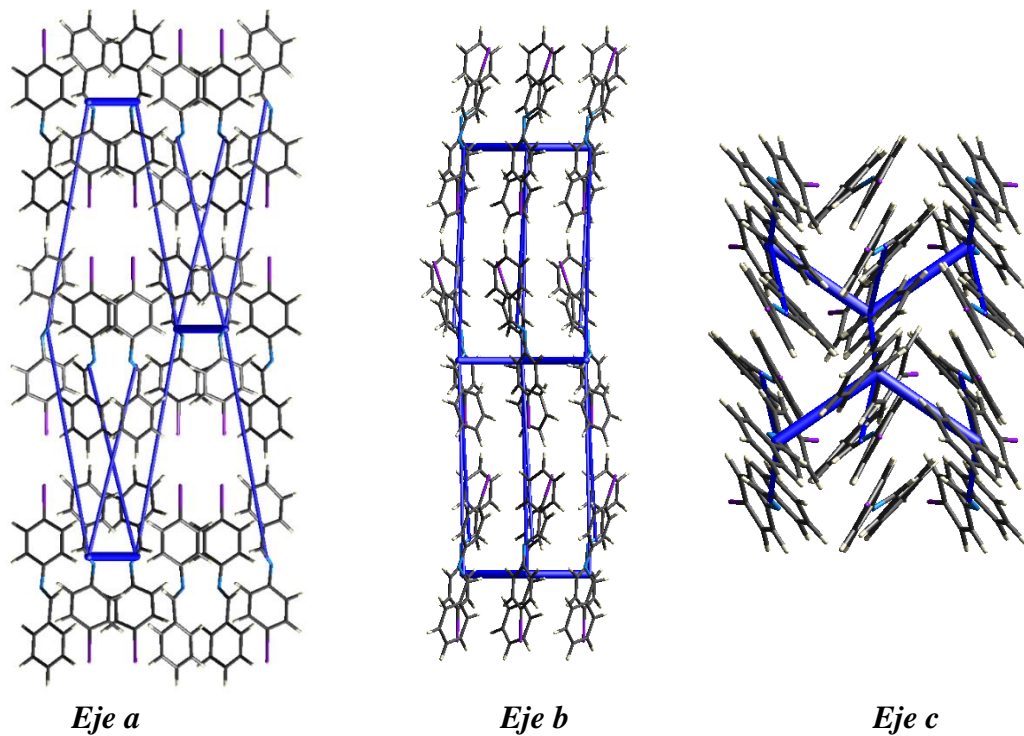
Eje b



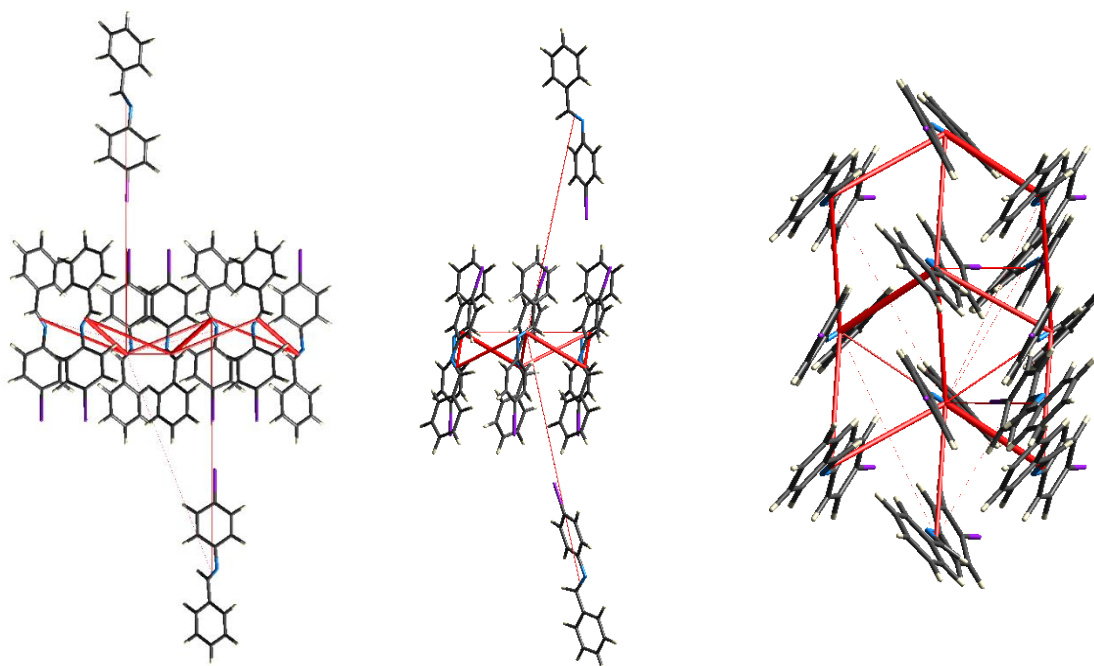
Eje c

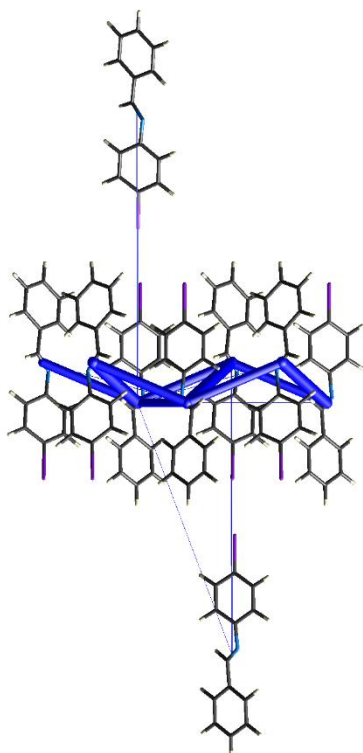
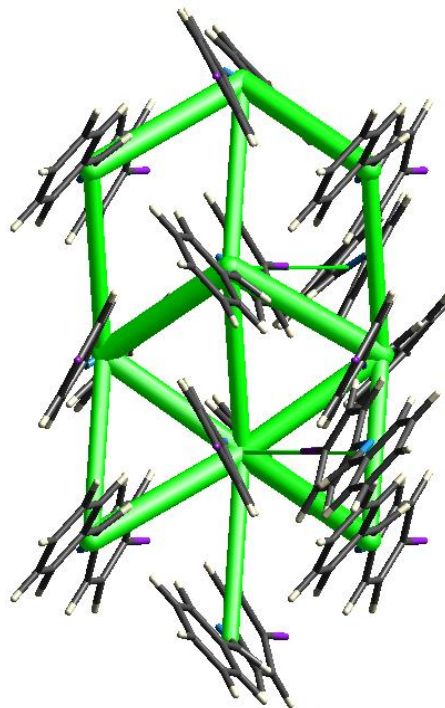
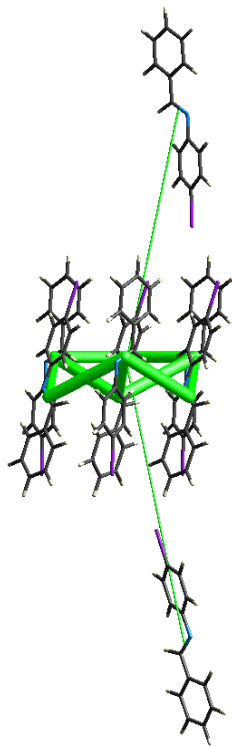
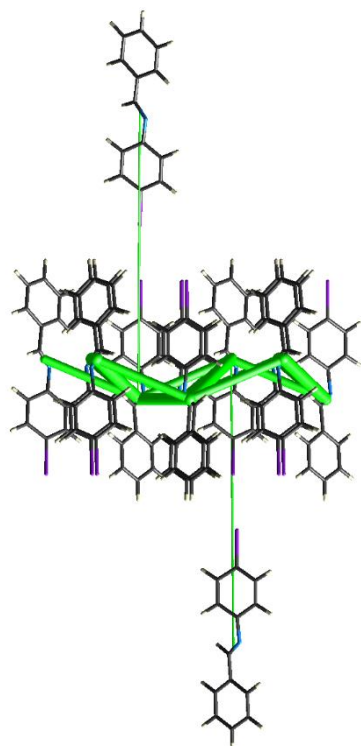
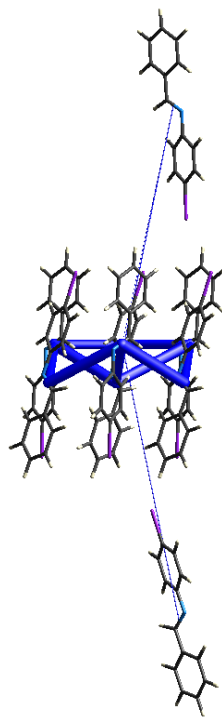
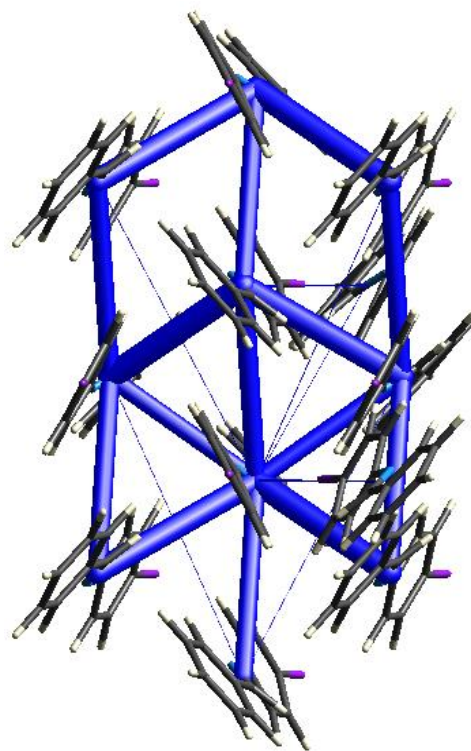
Anexo 10. Redes de energía para la forma 1 de la molécula 3a-C, (E)-N-benciliden-4-yodoanilina. Rojo: E' de Coulomb, Verde: E' de dispersión, Azul: E' total.





Anexo 11. Redes de energía para la forma 2 de la molécula 3a-C, (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina. Rojo: E' de Coulomb, Verde: E' de dispersión, Azul: E' total.



*Eje a**Eje b**Eje c*