

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

---

---

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y  
APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

CRISTALES MOLECULARES DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS Y TRANS-1,2-  
BIS(4-PIRIDIL)ETENO: INFLUENCIA DE GRUPOS FUNCIONALES EN LA  
ORGANIZACIÓN TRIDIMENSIONAL Y FOTORREACTIVIDAD

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN CIENCIAS

PRESENTA

MARCOS BARBA HERNANDEZ

DIRECTOR: DR. HERBERT HÖPFL BACHNER

CUERNAVACA, MORELOS

FEBRERO, 2024





El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Inorgánica y Supramolecular del Centro de Investigaciones Químicas del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ-IICBA-UAEM), bajo la dirección del Dr. Herbert Höpfl Bachner y en la Universidad de IOWA en EEUU bajo la asesoría del Prof. Leonard MacGillivray, con el apoyo de la beca No. 1170272 otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

## AGRADECIMIENTOS

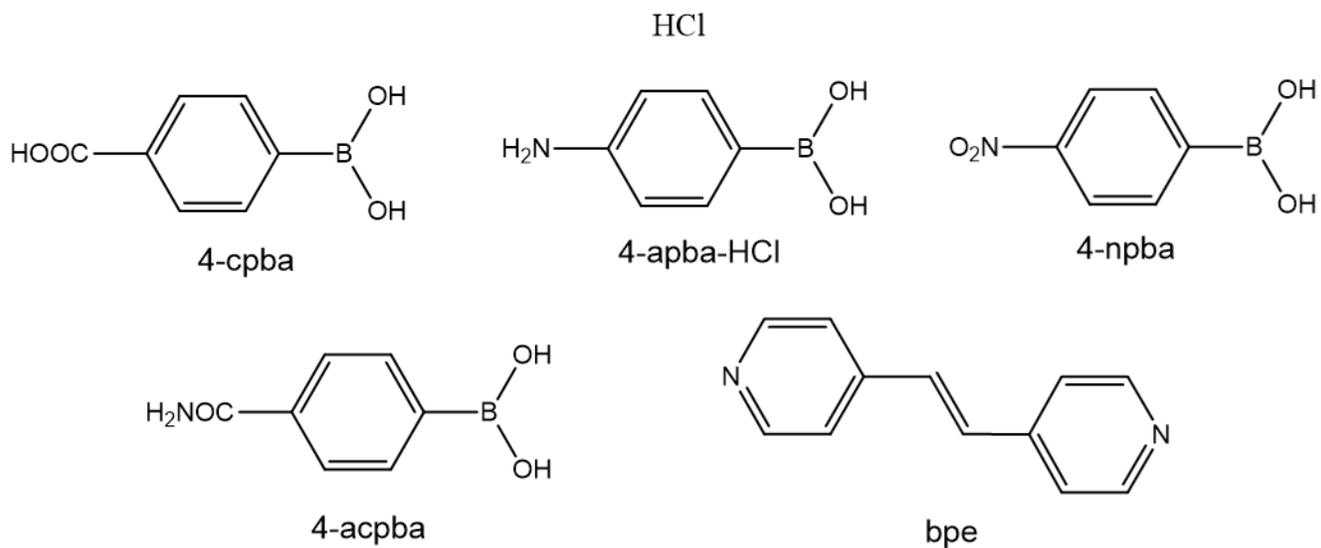
# ÍNDICE

1	LISTA DE COMPUESTOS ESTUDIADOS .....	1
2	LISTA DE ABREVIATURAS .....	4
3	RESUMEN .....	5
4	ABSTRACT .....	8
5	INTRODUCCIÓN .....	11
6	ANTECEDENTES .....	13
6.1	QUÍMICA SUPRAMOLECULAR .....	13
6.2	AUTOENSAMBLE.....	15
6.2.1	QUIMICA DE AUTOENSAMBLE NATURAL Y ARTIFICIAL .....	17
6.2.2	AUTOENSAMBLE EN SISTEMAS SINTÉTICOS .....	21
6.2.3	AUTOENSAMBLE DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN .....	23
6.3	INGENIERÍA DE CRISTALES Y SINTONES .....	26
6.4	CRISTALES MOLECULARES MULTICOMPONENTE: COCRISTALES .....	29
6.5	EJEMPLOS Y APLICACIONES RESULTANTES DE LA INGENIERÍA DE CRISTALES .....	31
6.6	INTERACCIONES INTERMOLECULARES .....	34
6.6.1	ENLACE DE HIDRÓGENO .....	35
6.6.2	ENLACES DE HALÓGENO .....	37
6.6.3	INTERACCIONES AROMÁTICAS.....	39
6.7	MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE COCRISTALES .....	41
6.8	MÉTODOS DE CARACTERIZACIÓN DE COCRISTALES.....	44
6.8.1	Difracción de rayos-X de monocristal (DRXMC) .....	44
6.8.2	Difracción de rayos X de polvo (DRXP) .....	44
6.8.3	Espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) .....	45
6.8.4	Punto de Fusión (PF), calorimetría diferencial de barrido (CDB) y análisis termogravimétrico (ATG) .....	45
6.9	FOTOCICLOADICIÓN [2+2] EN ESTADO SÓLIDO.....	46
6.9.1	DEFINICIÓN DE CICLOADICION.....	46
6.9.2	RELEVANCIA DE LOS ORBITALES MOLECULARES EN LAS REACCIONES DE CICLOADICIÓN.....	47
6.9.3	CONDICIONES DE LAS REACCIONES DE FOTOCICLOADICIÓN [2+2] .....	48
6.9.4	CONTROL DE LA TOPOLOGÍA EN LAS FOTOCICLOADICIONES [2+2] EN ESTADO SÓLIDO .....	50

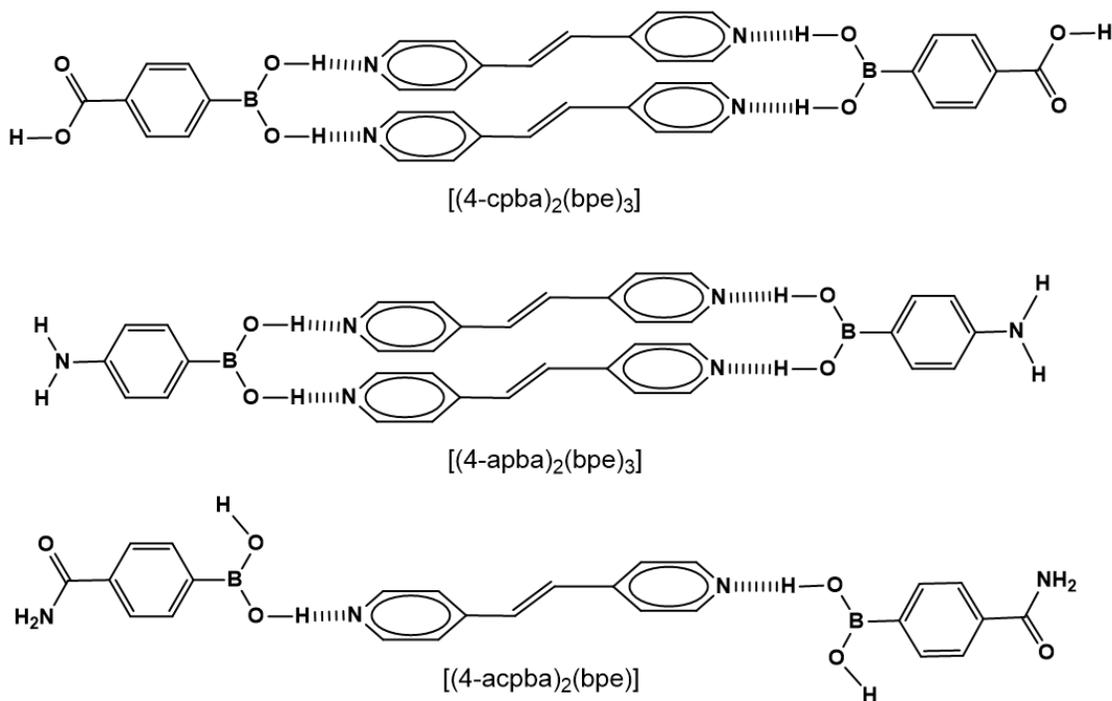
6.9.5 EJEMPLOS Y APLICACIONES DE LAS REACCIONES DE FOTOCICLOADICIÓN [2+2] EN EL ESTADO SÓLIDO .....	52
6.10 ÁCIDOS BORÓNICOS Y PIRIDINAS COMO BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN .....	54
6.11 COCRISTALES DERIVADOS DE ÁCIDOS BORÓNICOS Y PIRIDINAS .....	58
7 HIPÓTESIS .....	61
8 JUSTIFICACIÓN .....	62
9 OBJETIVOS .....	63
10 METODOLOGÍA.....	64
11 RESULTADOS.....	67
11.1 DESCRIPCIÓN DE LAS ESTRUCTURAS EN ESTADO SÓLIDO .....	68
11.2 CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS POR DRXP.....	81
11.3 INFRARROJO (IR) .....	88
11.4 FOTOQUÍMICA.....	93
11.5 CATÁLISIS SUPRAMOLECULAR EN ESTADO SÓLIDO A TRAVÉS DE MOLIENDA EN SECO .....	98
12 DISCUSIÓN.....	100
13 CONCLUSIONES .....	106
14 PERSPECTIVAS .....	107
15 BIBLIOGRAFÍA.....	108
15 ANEXO .....	117
15.1 Preparación y caracterización de la Boroxina [(4-npborox) <sub>2</sub> (bpe) <sub>3</sub> ].....	117
15.2 Espectros de infrarrojo de las materias primas .....	119

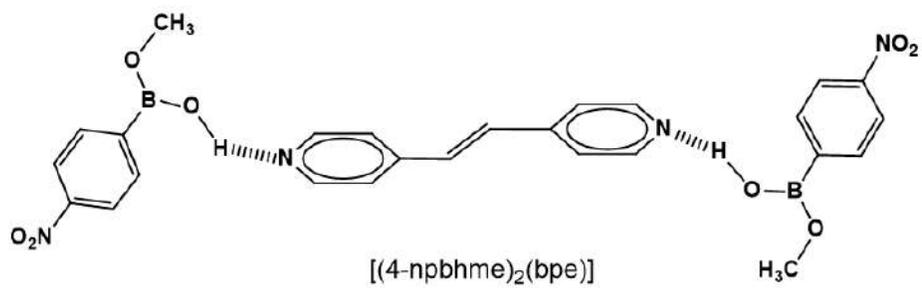
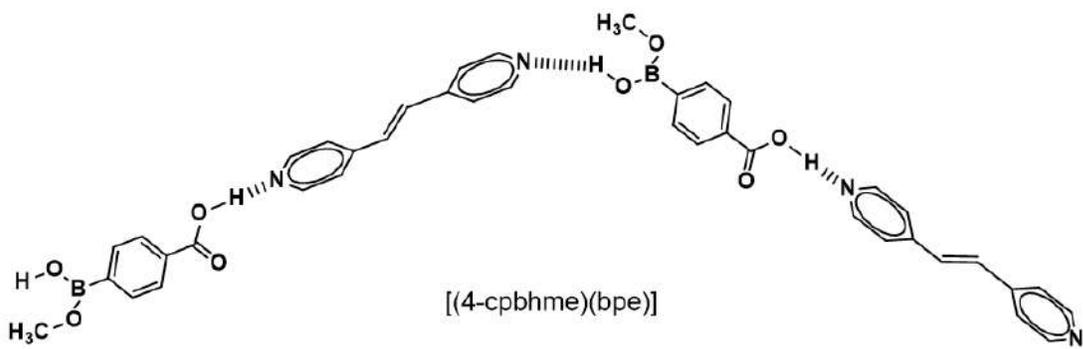
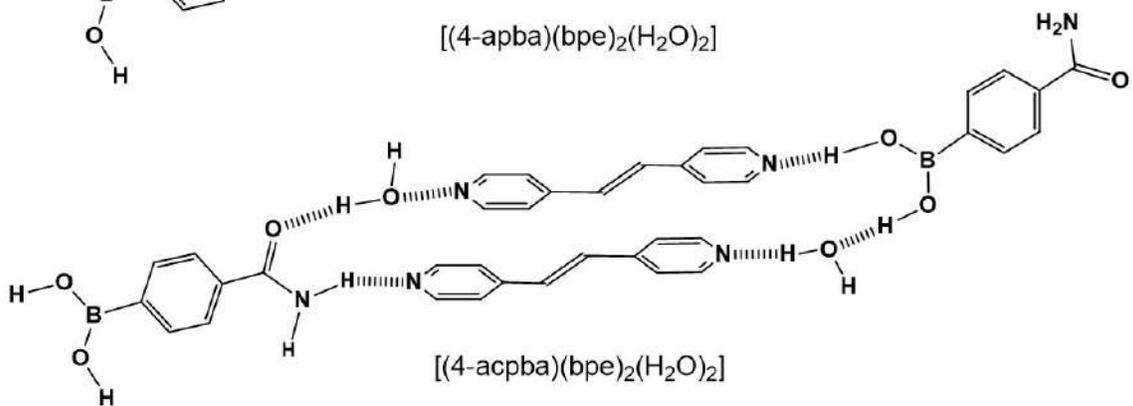
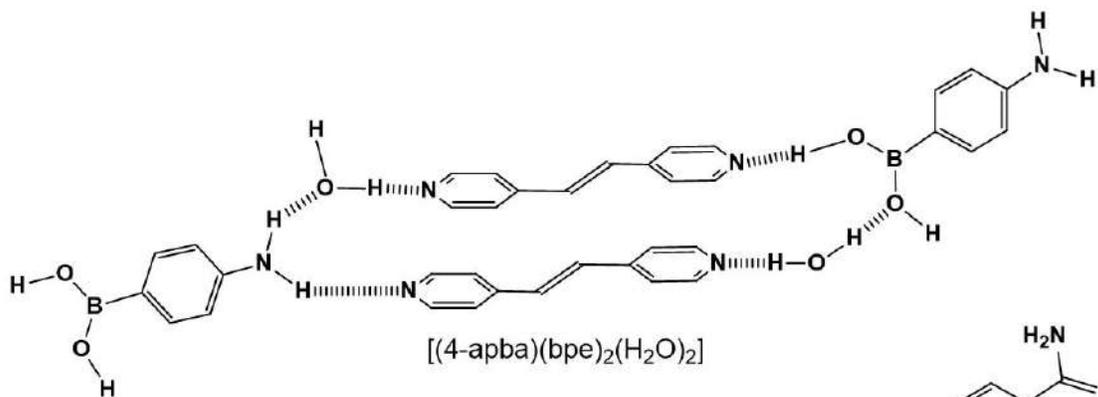
# 1 LISTA DE COMPUESTOS ESTUDIADOS

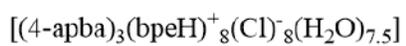
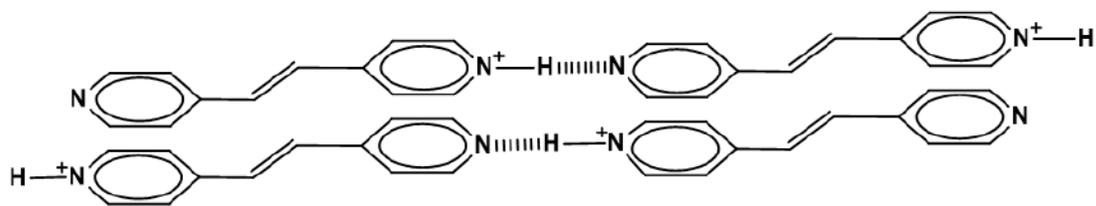
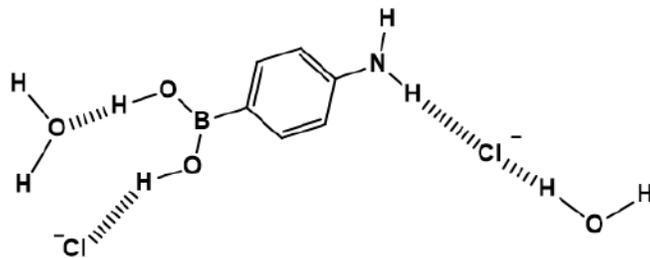
## COFORMADORES



## COCRISTALES







## 2 LISTA DE ABREVIATURAS

ATG = análisis termogravimétrico

**Bpe** = *trans*-1,2-bis(4-piridil)etano

CBD = calorimetría de barrido diferencial

CSD = Cambridge Structural Database (base de datos estructurales de Cambridge)

DMSO-*d*<sub>6</sub> = dimetil sulfóxido deuterado

DRXMC = difracción de rayos-X de monocristal

DRXP = difracción de rayos X de polvo

AcOEt = acetato de etilo

FTIR = espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier

HOMO = *Highest Occupied Molecular Orbital* (orbital molecular ocupado de mayor energía)

IFAs = ingredientes farmacéuticamente activos

IUPAC = Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

LAG = molienda asistida por líquido

LUMO = *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (orbital molecular desocupado de menor energía)

MeOH = metanol

OMs = orbitales moleculares

RMN = resonancia magnética nuclear

rpm = revoluciones por minuto

THF = tetrahidrofurano

UV = luz ultravioleta

**4-cpba** = ácido 4-carboxifenilborónico

**4-acpba** = ácido 4-aminocarbonilfenilborónico

**4-apba** = ácido 4-aminofenilborónico

**4-apba·HCl** = clorhidrato de ácido 4-aminofenilborónico

**4-npba** = ácido 4-nitrofenilborónico

**4,4'tpcb** = *rac*-tetrakis(4-piridil)ciclobutano

### 3 RESUMEN

Los experimentos de cocrystalización de ácidos organoborónicos con componentes tipo bis-piridilo, como 4,4'-bipiridina, 1,2-bis(4-piridil)etano y 1,2-bis(4-piridil)eteno, han llevado al descubrimiento de una serie de interesantes motivos macrocíclicos basados en enlaces de hidrógeno. La topología de los ligantes bis-piridilo en estos sistemas ha inspirado la exploración de ácidos organoborónicos como plantillas para promover la fotodimerización [2+2] de 1,2-bis(4-piridil)eteno (**bpe**) en estado sólido. La relevancia de las reacciones de fotodimerización en estado sólido, a diferencia de reacciones análogas en solución, radica en que se puede controlar la estereoquímica del producto, se reduce el uso de disolventes y el costo de producción, y el rendimiento es mayor.

El análisis de las estructuras cristalinas reportadas de sistemas multicomponente de **bpe** con ácidos borónicos indica una alta tendencia a la formación de agregados [2+2], donde el ácido borónico funge como plantilla para acercar y alinear a las moléculas de **bpe** a través de enlaces de hidrógeno tipo (B)O–H...N<sub>pir</sub> e interacciones π-π. La alineación de las moléculas **bpe** induce la topología necesaria en los grupos alqueno para favorecer la reacción de fotocicloaddición.

A pesar de que se han estudiado un buen número de sólidos cristalinos de **bpe** con el ácido fenilborónico y ácidos fenilborónicos funcionalizados con grupos halógeno (Cl, Br, I), ciano, hidroxilo, metoxilo, acetilo y un segundo grupo dihidroxiborilo, hasta el momento no se tiene claridad sobre los requerimientos estructurales mínimos que debe tener el ácido borónico para alcanzar con certidumbre el arreglo paralelo de las unidades **bpe** para la fotorreacción [2+2]. En virtud de ello y en vista de otras aplicaciones que podrían tener los sistemas multicomponente formados entre bipiridinas y ácidos borónicos (p.e., reconocimiento de huéspedes aromáticos y obtención de materiales con propiedades fotoluminiscentes, semiconductoras o magnéticas), es importante conocer los parámetros geométricos y de enlazamiento intermolecular requeridos para alcanzar un control sobre la estructura cristalina en al menos dos dimensiones (2D).

Con el fin de contribuir a la comprensión de cómo los grupos funcionales en ácidos arilborónicos afectan el autoensamble con **bpe** y cuáles son los factores responsables para alcanzar un arreglo 2D con interacciones  $\pi_{\text{bpe}}-\pi_{\text{bpe}}$  entre las moléculas de **bpe**, en este proyecto de tesis se revisaron con detalle las estructuras cristalinas reportadas y se exploraron nuevos sistemas multicomponente de **bpe** con ácidos arilborónicos que poseen grupos formadores de enlace de hidrógeno. Para ello se seleccionaron los ácidos arilborónicos con grupos COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub> en posición *para* del anillo aromático, esperando por un lado que la presencia de un segundo sitio de enlace de hidrógeno facilite la formación de cocristales con organización 2D. Y que este estudio lleve a pruebas contundentes de la generación preferencial del sintón (B)O–H...N<sub>pir</sub> sobre otros motivos de enlaces de hidrógeno y la formación de motivos macrocíclicos que alineen las moléculas de **bpe** en la topología requerida para la fotorreacción a través de interacciones no-covalentes dirigidas.

Mediante experimentos de cocrystalización se obtuvo un total de siete cocristales y una sal con **bpe** utilizando los siguientes ácidos arilborónicos; ácido 4-carboxifenilborónico (**4-cpba**), ácido 4-aminocarbonilfenilborónico (**4-acpba**), ácido 4-aminofenilborónico (**4-apba**) y ácido 4-nitrofenilborónico (**4-npba**). Los compuestos fueron estudiados por difracción de rayos X de monocristal, que permitió agruparlos en cuatro clases, es decir, cocristales (clase I), hidratos de cocristales (clase II), cocristales derivados del éster hemimetilborónico (clase III) y sales (clases IV).

El análisis estructural de los cocristales mostró que el motivo de puente de hidrógeno (B)O–H...N<sub>pir</sub> está presente en todos los cocristales, sugiriendo que la probabilidad de formación es alta aún en presencia de otros grupos donadores de enlace de hidrógeno, validando este sintón como herramienta útil en la ingeniería de cristales. Se observó también una alta predisposición para la organización macrocíclica [2+2] de los componentes, pero existen variaciones en la conectividad de los heterosintones. Esto se debe a la presencia de grupos donadores y/o aceptores de enlace de hidrógeno que inducen la generación de enlaces de

hidrógeno tipo  $N-H\cdots N_{pir}$  y  $(C)O-H\cdots N_{pir}$  con **bpe** además de la formación de homosintones. No obstante, a diferencia de ácidos borónicos que no cuentan con un formador de puente de hidrógeno adicional, la mayoría de las redes cristalinas obtenidas en este proyecto de tesis se caracterizan por una organización en capas 2D basadas en enlaces de hidrógeno y apilamiento- $\pi$  de tal manera que las moléculas de **bpe** están apiladas por pares o de forma infinita.

La fotorreactividad se evidenció al someter los sólidos con distancias alqueno-alqueno que cumplían con el criterio de Schmidt (distancia inferior a 4.2 Å) a la reacción de fotodimerización [2+2]. Los resultados mostraron que dos de los siete cocristales y la sal eran fotorreactivos e incluso, en un caso, la fotorreacción se produjo en el modo de una transformación (mono)cristal único a (mono)cristal único (*single crystal to single crystal*).

## 4 ABSTRACT

Cocrystallization experiments of organoboronic acids with bis-pyridyl-type compounds, such as 4,4'-bipyridine, 1,2-bis(4-pyridyl)ethane and 1,2-bis(4-pyridyl)ethene, have led to the discovery of a number of interesting macrocyclic motifs based on hydrogen bonds. The proximity of bis-pyridyl ligands in these systems has inspired the exploration of organoboronic acids as templates to promote the [2+2] photodimerization of 1,2-bis(4-pyridyl)ethene (**bpe**) in the solid state. The relevance of solid-state photodimerization reactions, as opposed to analogous reactions in solution, lies in the facts that the stereochemistry of the product can be controlled, solvent usage and production costs are reduced, and higher yields are obtained.

The analysis of reported crystal structures of multicomponent systems of **bpe** with boronic acids indicates a high predisposition for the formation of [2+2] aggregates, where boronic acid molecules serve as templates to approach the **bpe** molecules and align them through (B)O–H...N<sub>pyr</sub> hydrogen bonds and  $\pi$ - $\pi$  interactions. The alignment of the **bpe** molecules induces the topology necessary for the alkene groups to favor the photocycloaddition reaction.

Although a number of crystalline solids of **bpe** with phenylboronic acid derivatives with halogen (Cl, Br, I), cyano, hydroxy, methoxy, acetyl and a second dihydroxyboryl group have been studied, so far the minimum structural requirements that the boronic acid must have to achieve with certainty the parallel arrangement of the **bpe** units required for photoreactions [2+2] are not clearly established. By virtue of this and in view of other applications, multicomponent systems formed between dipyridines and boronic acids (e.g., recognition of aromatic hosts and generation of materials having photoluminescent, semiconducting or magnetic properties), it is important to learn about the geometrical and intermolecular bonding parameters required to achieve control over the crystal structure in at least two dimensions (2D).

In order to contribute to the understanding of how functional groups attached to arylboronic acids affect the self-assembly with **bpe** and which are the factors

responsible for achieving a 2D arrangement through  $\pi_{\text{bpe}}-\pi_{\text{bpe}}$  interactions between **bpe** molecules, in this thesis the reported crystal structures were reviewed in detail and new multicomponent systems of **bpe** with arylboronic acids possessing strong hydrogen bond formers were explored. For this purpose, arylboronic acids with COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> and NO<sub>2</sub> groups in *para*-position of the aromatic ring were selected, expecting on one hand that the presence of a second hydrogen bond site will facilitate the formation of cocrystals with 2D organization and that this study will lead to strong evidence for the preferential generation of the (B)O–H...N<sub>pyr</sub> synthon over other hydrogen bonding motifs and the formation of macrocyclic motifs that align the **bpe** molecules through directed non-covalent interactions in the topology required for [2+2].

A total of seven cocrystals and one salt with **bpe** were obtained by cocrystallization experiments using the following arylboronic acids; 4-carboxyphenylboronic acid (**4-cpba**), 4-aminocarbonylphenylboronic acid (**4-acpba**), 4-aminophenylboronic acid (**4-apba**) and 4-nitrophenylboronic acid (**4-npba**). The compounds were studied by single-crystal X-ray crystallography, which allowed them to be grouped into four classes, i.e. cocrystals (class I), cocrystal hydrates (class II), cocrystals derived from the hemimethylboronic ester (class III) and salts (class IV).

The structural analysis of the cocrystals showed that the hydrogen bridging motif (B)O–H...N<sub>pyr</sub> is present in all cocrystals, suggesting that the probability of formation is high, even in the presence of other hydrogen bond donor groups, validating this synthon as a useful tool in crystal engineering. A high predisposition for macrocyclic [2+2] organization of the components was also observed, but there are variations in the connectivity of the heterosynthons. This is due to the presence of hydrogen bond donor and/or acceptor groups that induce the generation of N–H...N<sub>pyr</sub> and (C)O–H...N<sub>pyr</sub> type hydrogen bonds with **bpe** in addition to the formation of homosynthons. However, unlike boronic acids without an additional hydrogen bond former, most of the crystal lattices obtained in this thesis project are characterized by a 2D layered organization based on hydrogen bonds and  $\pi$ -stacking, such that the **bpe** molecules are pairwise or infinitely stacked.

The photoreactivity of **bpe** was evidenced by subjecting solids with alkene-alkene distances that fulfill Schmidt's criterium (distance less than 4.2 Å) to the [2+2] photodimerization reaction. The results showed that two of the seven cocrystals and the salt were photoreactive; moreover, in one case, the photoreaction occurred in the mode of a single crystal-to-single crystal transformation.

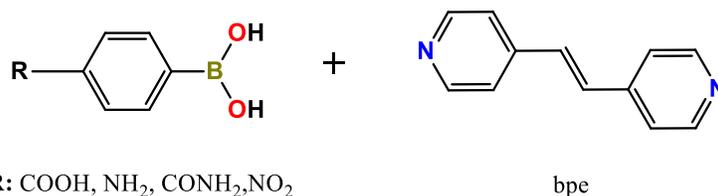
## 5 INTRODUCCIÓN

La deliberada integración de sintones supramoleculares y el entendimiento de la jerarquía de sintones, son de gran importancia en el campo de la ingeniería de cristales.<sup>1</sup> La integración de los sintones supramoleculares deseados en un cristal molecular lleva al control de las propiedades físicas del sólido obtenido; por ejemplo, el comportamiento ferromagnético y la conducción eléctrica. Además, las fotorreacciones en el estado sólido dependen críticamente de la orientación relativa de los componentes moleculares.<sup>2</sup> En el caso de los cocristales y otros sistemas multicomponente, el diseño y la construcción están basados en la generación de heterosintones supramoleculares que mantienen interacciones entre los diferentes componentes. Un gran número de publicaciones utiliza más de un sintón para construir cocristales de alta complejidad (p.e., ternarios o de orden mayor),<sup>1</sup> sin embargo menos esfuerzos se han hecho en usar múltiples heterosintones para formar cocristales binarios.<sup>3</sup> El proceso de integrar múltiples heterosintones en cocristales binarios puede esperarse que requiera componentes individuales que estén funcionalizados con dos (o más) sitios diferentes que soporten las interacciones no covalentes y el reconocimiento molecular.<sup>4</sup>

Los ácidos arilborónicos son plataformas altamente atractivas para investigar la integración de múltiples heterosintones en cocristales. Cuando son cocrystalizados con piridinas, los ácidos borónicos participan en la formación de heterosintones tipo enlace de hidrógeno (B)O–H...N<sub>pir</sub>.<sup>5</sup> De forma adicional, el grupo arilo puede servir como plataforma para instalar grupos funcionales que participen en un heterosintón adicional e influir en el proceso de autoensamblaje. A pesar de que heterosintones en los que participan ácidos arilborónicos y piridinas ya están establecidos,<sup>6</sup> se han publicado escasos informes centrados en las aplicaciones de estos cocristales y en la integración de múltiples heterosintones dentro de una misma red cristalina. Dado que también se ha establecido que los ácidos arilborónicos se pueden emplear como plantillas para dirigir la fotodimerización [2+2] del *trans*-1,2-bis(4-piridil)eteno (**bpe**) en estado sólido,<sup>7,8</sup> resulta especialmente importante comprender cómo

diferentes grupos funcionales en el ácido arilborónico influyen en la formación de heterosintones múltiples.

En este trabajo se presentan un total de ocho cocrisales moleculares multicomponente obtenidos por cocrystalización a partir de cuatro ácidos arilborónicos funcionalizados; ácido 4-carboxifenilborónico (**4-cpba**), ácido 4-aminofenilborónico (**4-apba**), ácido 4-aminocarbonilfenilborónico (**4-acpba**), y ácido 4-nitrofenilborónico (**4-npba**), junto con 1,2-bis(4-piridil)eteno (**bpe**) (**Esquema 1**). Los compuestos se agruparon en cuatro clases; cocrisales (clase I), hidratos de cocrystal (clase II) cocrisales derivados del éster hemimetil borónico (clase III) y una sal molecular (clase IV). Basándose en el análisis estructural, los sólidos que mostraban distancias olefina...olefina que cumplían con el criterio de Schmidt<sup>9</sup> para una reacción de fotodimerización [2+2] (distancia inferior a 4.2 Å) se sometieron a experimentos de fotorreacción. Tres de los ocho cocrisales fueron fotorreactivos y, en un caso, la fotodimerización se produjo como una transformación sin pérdida de la cristalinidad del sistema, permitiendo realizar el proceso en un esquema conocido como la transformación cristal único a cristal único (single crystal to single crystal).



**Esquema 1.** Ácidos arilborónicos **4-cpba**, **4-apba**, **4-acpba** y **4-npba** estudiados en experimentos de cocrystalización con **bpe**.

## 6 ANTECEDENTES

### 6.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La química supramolecular ha sido definida por uno de sus principales creadores, Jean-Marie Lehn, como 'la química más allá de la molécula'. De acuerdo con Lehn, la química supramolecular se enfoca en el diseño de sistemas químicos funcionales basados en componentes moleculares unidos entre sí a través de fuerzas intermoleculares no covalentes.<sup>10</sup> Esta parte de la química estudia cualquier interacción entre átomos o moléculas diferentes del enlace covalente; algunos ejemplos típicos de este tipo de interacciones incluyen el enlace iónico, enlace de hidrógeno y otro tipo de interacciones dipolares, enlaces de coordinación, enlaces de halógeno e interacciones entre sistemas aromáticos. No obstante, la química supramolecular aplicada es dominada por interacciones que son relativamente fuertes y direccionales, empleando bloques de construcción moleculares que están sujetos a manipulación sintética y una fácil integración en una red cristalina.<sup>11</sup>

La química supramolecular es una disciplina joven, que surge en las décadas de 1960 y 1970. Sin embargo, sus conceptos y raíces, y de hecho muchos sistemas supramoleculares, tuvieron sus orígenes casi al inicio de la misma química moderna.

Inicialmente, el término de química supramolecular se originó del análisis y estudio de interacciones no covalentes establecidas entre un *anfitrión* y una molécula *huésped* en sistemas de reconocimiento iónico o molecular. Esta denominación se aplicó particularmente en sistemas constituidos por compuestos macrocíclicos, como éteres corona ó criptandos, que actúan como anfitriones para iones de metales alcalinos (**Figura 1**).<sup>12</sup> Un anfitrión molecular se obtiene generalmente a partir de una síntesis química convencional, para después interactuar con el huésped en un ambiente termodinámicamente controlado. Comúnmente, el anfitrión es una molécula grande que posee un hueco o una cavidad, mientras que el huésped puede ser tan simple como un catión monoatómico o tan complejo como



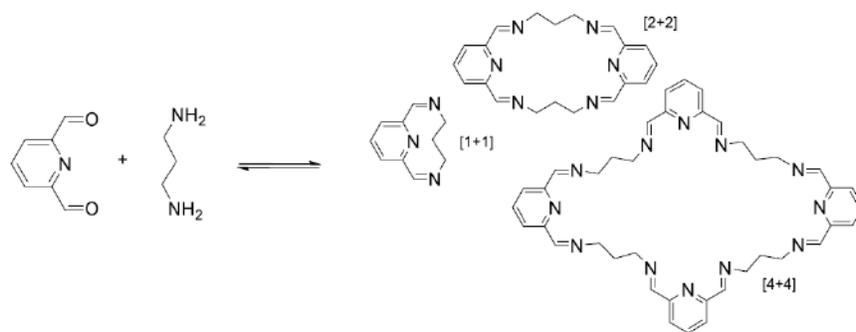
## 6.2 AUTOENSAMBLE

La síntesis de moléculas de mayor complejidad a través de la química orgánica convencional es a menudo un proceso tedioso y repetitivo. Con cada nueva etapa en el proceso sintético se va perdiendo producto, incluso en los pasos de altos rendimientos. Además, el costo de materiales y esfuerzo realizado puede llegar a ser excesivo. Es por eso por lo que ciertas áreas, como la ingeniería química, tienen como principal objetivo, la tarea de simplificar la síntesis química tanto como sea posible.

En la química supramolecular, se ha hecho un gran trabajo en el desarrollo de sistemas preprogramados, en donde pequeños y ya preparados componentes moleculares convergen para producir agregados más grandes y complejos. Se entiende el término 'preprogramado' como un sistema químico en donde la naturaleza de los bloques moleculares de construcción contiene toda la información necesaria para producir selectivamente la superestructura deseada. Dicho complejo supramolecular se ensambla, acomoda o estructura por sí mismo, a través del proceso denominado autoensamble.<sup>11</sup>

Dentro de los procesos de autoensamble debemos distinguir el autoensamble molecular y el autoensamble supramolecular. El ensamble molecular se refiere a la formación de enlaces covalentes para generar una molécula específica, como parte de un procedimiento sintético especial. El ensamblado está sujeto a un control por la estereoquímica de la reacción y las características conformacionales de los intermediarios, p.e. la formación de los macrociclos derivados de la condensación amina-aldehído (**Figura 2**).<sup>13</sup>

Por otro lado, el autoensamble supramolecular se puede definir como 'una asociación espontánea y reversible de moléculas o iones para formar entidades supramoleculares más grandes y complejas, de acuerdo con la información intrínseca contenida en las propias moléculas.



**Figura 2.** Productos potenciales del autoensamble a partir de una reacción de base de Schiff; en la imagen se ejemplifican los productos macrocíclicos [1+1], [2+2] y [4+4].<sup>13</sup>

Los componentes moleculares preprogramados se unen bajo un control intermolecular de interacciones no covalentes relativamente lábiles como interacciones de coordinación, enlaces de hidrógeno o interacciones dipolares. El ensamble resultante presenta orden en una, dos, o tres dimensiones. La reversibilidad del autoensamble supramolecular es la clave para que los componentes involucrados formen la estructura más favorable, este proceso incorpora el potencial de auto-reparación y corrección de defectos, como sucede en los sistemas biológicos.<sup>11</sup>

Se pueden establecer algunas subclasificaciones en términos de enlace cuando hay más de un tipo de interacción. Dependiendo del número y tipo de interacciones, podemos clasificar el proceso de autoensamble ya sea como autoensamble de interacción múltiple o única.

Si el sistema de autoensamble contiene diferentes categorías de interacción (p.e. enlace metal-ligante y enlace de hidrógeno), entonces es utilizado el término ensamble multimediado; por otro lado, si el ensamble contiene diferentes tipos de una misma interacción (p.e. diferentes tipos de enlaces de coordinación) pero no hay otras interacciones, entonces resulta en un ensamblaje unimediado.<sup>11</sup>

En general, podemos identificar tres características principales del autoensamble:

- Un autoensamble eficiente ocurre cuando hay complementariedad geométrica o estereoquímica entre los componentes.

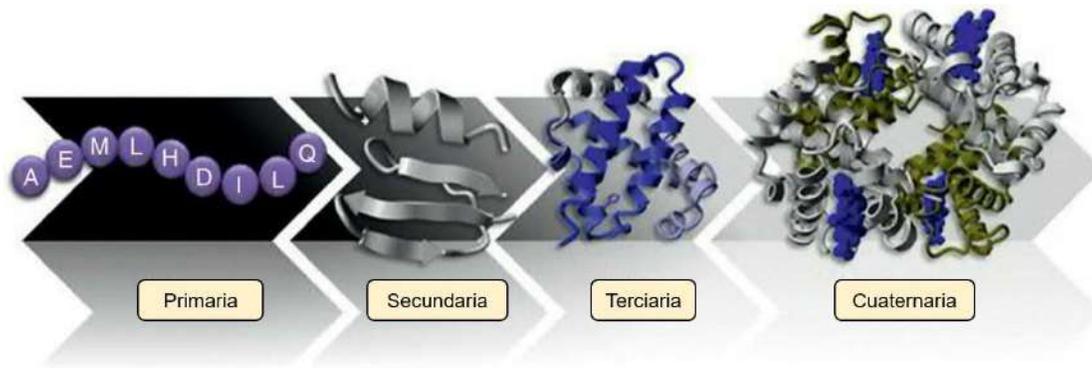
- Todos los sitios de unión deben estar involucrados en el ensamblado.
- El ensamble está influenciado por el empaquetamiento eficiente de las formas geométricas en los materiales cristalinos o macroscópicos.

Antes de revisar al autoensamble artificial, se explorarán ejemplos del autoensamble en la naturaleza, de donde proviene la inspiración de estos modelos.

### 6.2.1 QUIMICA DE AUTOENSAMBLE NATURAL Y ARTIFICIAL

En el proceso de autoensamble, todas las interacciones contribuyen a la estabilidad del sistema ensamblado, y el producto final será aquel de menor energía libre. En la secuencia de los eventos en el proceso de autoensamble ocurre primero la formación de las interacciones más fuertes y después se unen los fragmentos parcialmente ensamblados a través de interacciones más débiles. Este proceso se denomina 'jerarquía de ensamble' y se encuentra tanto en el autoensamble biológico como en el abiótico.<sup>11</sup>

Las proteínas se construyen a partir de cuatro subestructuras (**Figura 3**). La estructura primaria se caracteriza por ser una secuencia lineal de residuos de aminoácidos que constituyen la cadena polipeptídica. La estructura secundaria se refiere al ordenamiento de las cadenas en unidades discretas o segmentos, tal como las hélices- $\alpha$  y hojas- $\beta$ , unidas entre sí por enlaces de hidrógeno de amidas tipo  $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$  que se forman entre los grupos amida de forma intramolecular y efectos hidrofóbicos en solución acuosa. La estructura terciaria de la proteína es la estructura 3D que resulta posteriormente al adaptar el arreglo de la estructura secundaria; esto ocurre vía enlaces de hidrógeno, interacciones por apilamiento, fuerzas hidrofóbicas y a menudo también involucra la participación de moléculas de agua. En muchos casos, más de una sola hebra de proteína está involucrada en la formación de sistemas funcionales completos, a esta asociación supramolecular de más de una molécula de proteína se le conoce como estructura cuaternaria (p.e. la hemoglobina es un tetrámero de cuatro unidades).<sup>14</sup>



**Figura 3.** Subestructuras de las proteínas. Estructura primaria: secuencia de aminoácidos, estructura secundaria: plegamiento de cadenas para dar  $\alpha$ -hélices y  $\beta$ -hojas, estructura terciaria: conformación 3D, estructura cuaternaria: asociación de más de una cadena de proteína.<sup>14</sup>

La estructura cuaternaria no podría ensamblarse hasta que la estructura terciaria se haya formado, mismo caso con las demás estructuras. Este mecanismo jerárquico permite a las proteínas plegarse en sus conformaciones activas en cuestión de minutos.

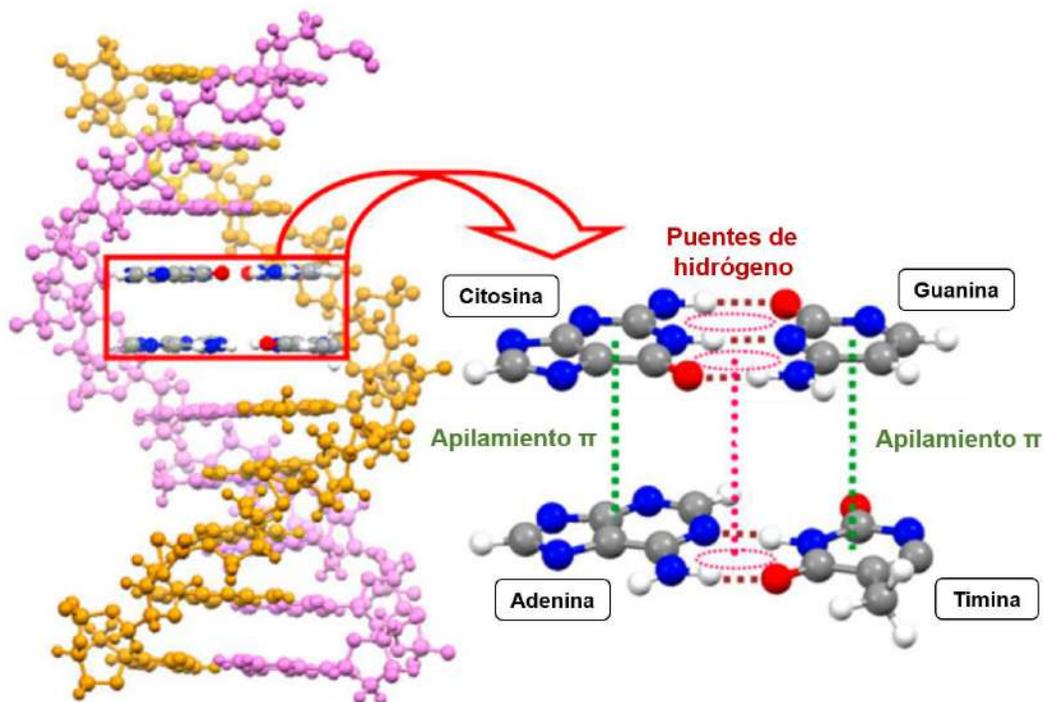
La naturaleza jerárquica del plegamiento de proteínas para dar lugar a una conformación precisa, que está basada en la información de la secuencia primaria de los residuos de aminoácidos, es vital desde un punto de vista funcional. Los errores en el plegamiento de proteínas pueden tener consecuencias desastrosas. Por ejemplo, enfermedades graves como la diabetes o el Alzheimer son causadas por el mal plegamiento de proteínas, generando agregados de fibrillas de hojas- $\beta$  de naturaleza tóxica, denominadas amiloides.<sup>15</sup>

Otra biomolécula importante es el ADN, resultado de un autoensamble, siendo su estructura una doble hélice que involucra dos hebras complementarias de oligonucleótidos unidas entre sí a través de enlaces de hidrógeno e interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre otros, tal como se puede observar en la **Figura 4**.

Los componentes básicos del ADN son nucleótidos, moléculas que contienen bases nitrogenadas (tal como adenina [A], timina [T], citosina [C], o guanina [G]) unidas a otros fragmentos moleculares de fosfato y azúcar (desoxirribosa). Los componentes

G y A son conocidos como purinas, mientras que las bases C y T son llamadas pirimidinas. La supra-polimerización de estos nucleótidos genera una sola hebra de ADN.<sup>14</sup>

Dentro de la doble hélice de ADN existen enlaces de hidrógeno que se establecen de forma selectiva. Estas interacciones son enlaces de hidrógeno específicos y complementarios entre los nucleótidos, ya sea entre adenina y timina o guanina y citosina. Entre los nucleótidos no se establece otra combinación, y esta característica de cada ácido nucleico para reconocer su base complementaria es el fundamento de operación del ADN. En ambos casos, más de un enlace de hidrógeno es responsable del reconocimiento mutuo de las bases complementarias. Las distancias de los enlaces de hidrógeno (2.8 – 2.9 Å) son una característica de un enlace de hidrógeno tipo N-H...O/N. El hecho de que el par G-C tenga tres enlaces de hidrógeno mientras que A-T solo tiene dos significa que las regiones G-C son más estables que las A-T. El rol de los pares de bases y el apilamiento  $\pi$ - $\pi$  en el ensamble de doble hélice del ADN es un excelente ejemplo de autoensamble supramolecular.<sup>16</sup>

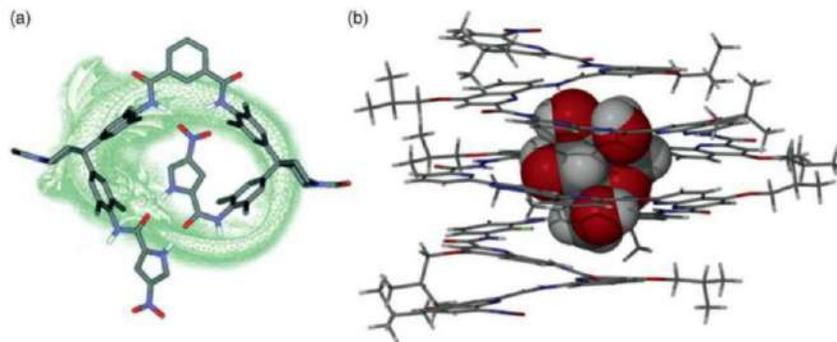


**Figura 4.** Autoensamble de la biomolécula ADN a través de enlaces de hidrógeno e interacciones  $\pi$ - $\pi$ .<sup>16</sup>

Dada la importancia del autoensamble en biomoléculas, es natural que los químicos supramoleculares estén tratando de imitar este proceso y las propiedades biológicas resultantes en sistemas artificiales. Las moléculas biomiméticas o artificiales que se autoensamblan en una conformación particular se denominan foldameros. Su estudio representa un área popular en la investigación reciente, no solo en función del entendimiento de los procesos involucrados en el plegamiento de proteínas, sino también para la creación de plataformas artificiales que son usadas para colocar grupos funcionales o sensoriales, paso clave en la nanotecnología química.<sup>14</sup>

Los foldameros pueden ser secuencias cortas de polipéptidos basados en aminoácidos, por ejemplo, los oligopéptidos alifáticos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ . Grupos amida unidos a anillos aromáticos son componentes recurrentes en los foldameros debido a la restricción de la rotación del enlace Ar-C(O)NH por la deslocalización del par de electrones libres del nitrógeno hacia el grupo carbonilo. La conformación del grupo puede ser enclaustrada también por enlaces de hidrógeno particulares.

Un foldamero de amida aromática particularmente atractivo es el llamado ‘tailbiter’ (**Figura 5a**), el cual tiene forma de espiral, estando los dos extremos cercanos uno del otro. Los foldameros también pueden adaptarse a moléculas anfitrión para el reconocimiento de aniones, gracias a su flexibilidad. Un diseño particular basado en consideraciones de tamaño, forma, y habilidad de formar enlaces de hidrógeno ha sido usado por el grupo de investigación de Ivan Huc para diseñar un receptor altamente selectivo para la  $\beta$ -D-fructopiranososa en disolventes orgánicos, tal como se aprecia en la **Figura 5b**. La clave del diseño de los foldameros es una combinación de mutación, eliminación o adición de elementos de reconocimiento (sitios de unión) para lograr la mejor complementariedad con el huésped y al mismo tiempo conservar interacciones desfavorables para los potenciales huéspedes competitivos.<sup>17</sup>



**Figura 5.** (a) Estructura del foldamero 'tailbiter' superpuesto sobre una imagen de la criatura mítica Ouroboros que engulle su propia cola, (b) Complejo del foldamero de oligoamida envolviendo a la  $\beta$ -D-fructopiranososa (alta complementariedad).<sup>17</sup>

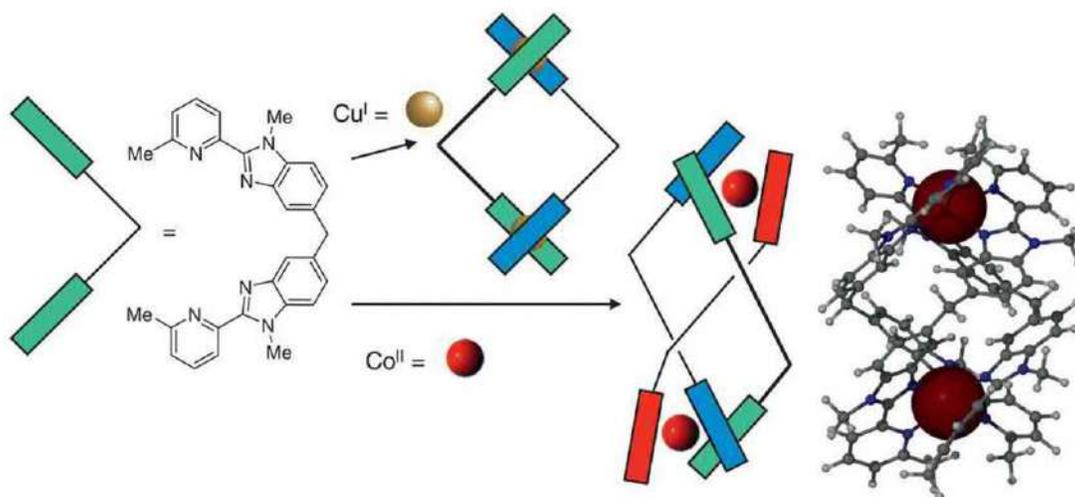
### 6.2.2 AUTOENSAMBLE EN SISTEMAS SINTÉTICOS

El autoensamble de doble hélice en la estructura del ADN ha sido la inspiración para el uso de iones metálicos que ensamblen hebras orgánicas en estructuras de tipo hélice. Los primeros helicanos fueron producidos por Jean-Marie Lehn en 1987.<sup>18</sup> Como propiedad fundamental, un compuesto helicato posee quiralidad asociada a un giro tipo tornillo sobre el eje principal. Los complejos helicanos consisten en 'hebras' moleculares, que contienen fragmentos de ligantes multidentados y que a lo largo de su extensión contienen varios sitios de unión (es decir, más de un conjunto de átomos donadores capaces de quelatar a los centros metálicos).

La vasta mayoría de helicanos son sintetizados a través de un proceso de autoensamble, por lo tanto, las estructuras y las conformaciones constituyen mínimos termodinámicos. Esto implica componentes preprogramados en la formación de las hélices, justo como en el ADN. En la práctica, la formación de las hélices se logra por las restricciones generadas por los ligantes o las características de coordinación de los metales, que se refieren a las propiedades fundamentales del ion metálico, como el número de coordinación preferido, la geometría de coordinación y las distancias óptimas de los enlaces con el ligante. Como consecuencia, se pueden obtener diferentes helicanos utilizando el mismo ligante, pero variando el centro metálico, tal como se observa en la **Figura 6**, en donde se muestra la generación de un helicato de doble hélice en presencia del  $\text{Cu}^I$ , que

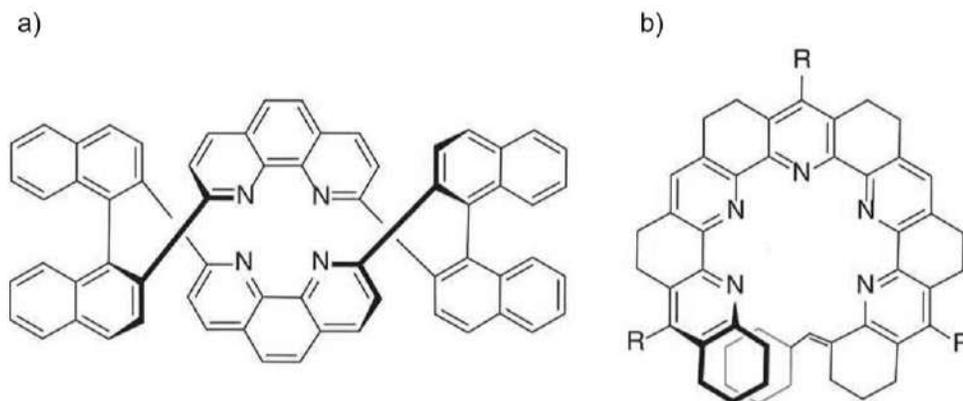
prefiere un número de coordinación cuatro y una geometría tetraédrica, pero un helicato de triple hélice en presencia de  $\text{Co}^{\text{II}}$ , que establece un poliedro de coordinación octaédrico. Generalmente los helicos de doble hélice incluyen iones metálicos tetracoordinados, mientras que los iones metálicos hexacoordinados tienden a generar helicos de triple hélice. Este comportamiento puede ser visto como un resultado directo de la diferente preprogramación de centros metálicos.<sup>19</sup>

Por otro lado, las restricciones impuestas por los ligantes consisten en algún grado de preorganización (usualmente efecto estérico). Por ejemplo, los ligantes pueden poseer propiedades intrínsecas que llevan a la conformación de espiral, gracias a la orientación relativa de ciertos sustituyentes. Por ejemplo, en la **Figura 7a** se observa un ligando macrocíclico que posee la capacidad intrínseca de adoptar una conformación helicoidal debido a la orientación relativamente fija de los sustituyentes binaftilo que están unidos por un enlace C-C, capaces de formar un helicato de doble hélice con un catión metálico.<sup>19</sup>



**Figura 6.** Formación de un helicato de doble o triple hélice en función de la preprogramación metálica, utilizando el mismo ligante. Se muestra la estructura molecular de triple hélice derivada de cobalto(II).<sup>19</sup>

De manera similar, en la **Figura 7b** se aprecia un ligando predispuesto a formar hélices debido a su estructura rígida que consiste en la alineación de una serie de anillos de seis miembros.

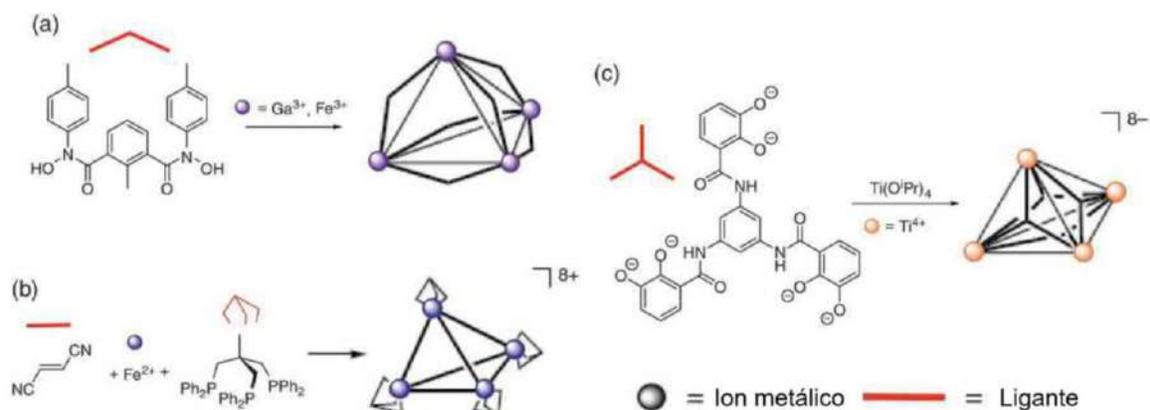


**Figura 7.** Ligandos con preorganización estructural para la generación de helicatos en presencia de iones metálicos.<sup>19</sup>

El trabajo de Lehn también incluye la formación de helicatos macrocíclicos derivados de centros metálicos octaédricos como el  $\text{Fe}^{\text{II}}$  y el  $\text{Ga}^{\text{III}}$ , y la generación de helicatos basados en enlaces de hidrógeno.<sup>19</sup>

### 6.2.3 AUTOENSAMBLE DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

Existen diversos tipos de compuestos de coordinación derivados de procesos de autoensamble. Para la generación de estos sistemas supramoleculares se requiere habitualmente el diseño de ligantes orgánicos específicos (rígidos o flexibles). Los ligantes usados en el autoensamble se pueden clasificar en dos clases generales; de una dimensión y de dos dimensiones. Los ligantes de una dimensión unen a dos centros metálicos, formando los bordes o aristas en la estructura de autoensamble (**Figura 8a** y **8b**). Los ligantes que unen a más de dos centros metálicos se consideran de dos dimensiones y forman las caras de la estructura final. El ensamble de cápsulas poliédricas usando ligantes 2D (**Figura 8c**) es denominado 'molecular paneling'. Incrementado el tamaño de los ligantes 2D se pueden obtener estructuras supramoleculares con cavidades mayores, lo que resulta de gran utilidad para encapsular huéspedes de mayor tamaño.<sup>20</sup>

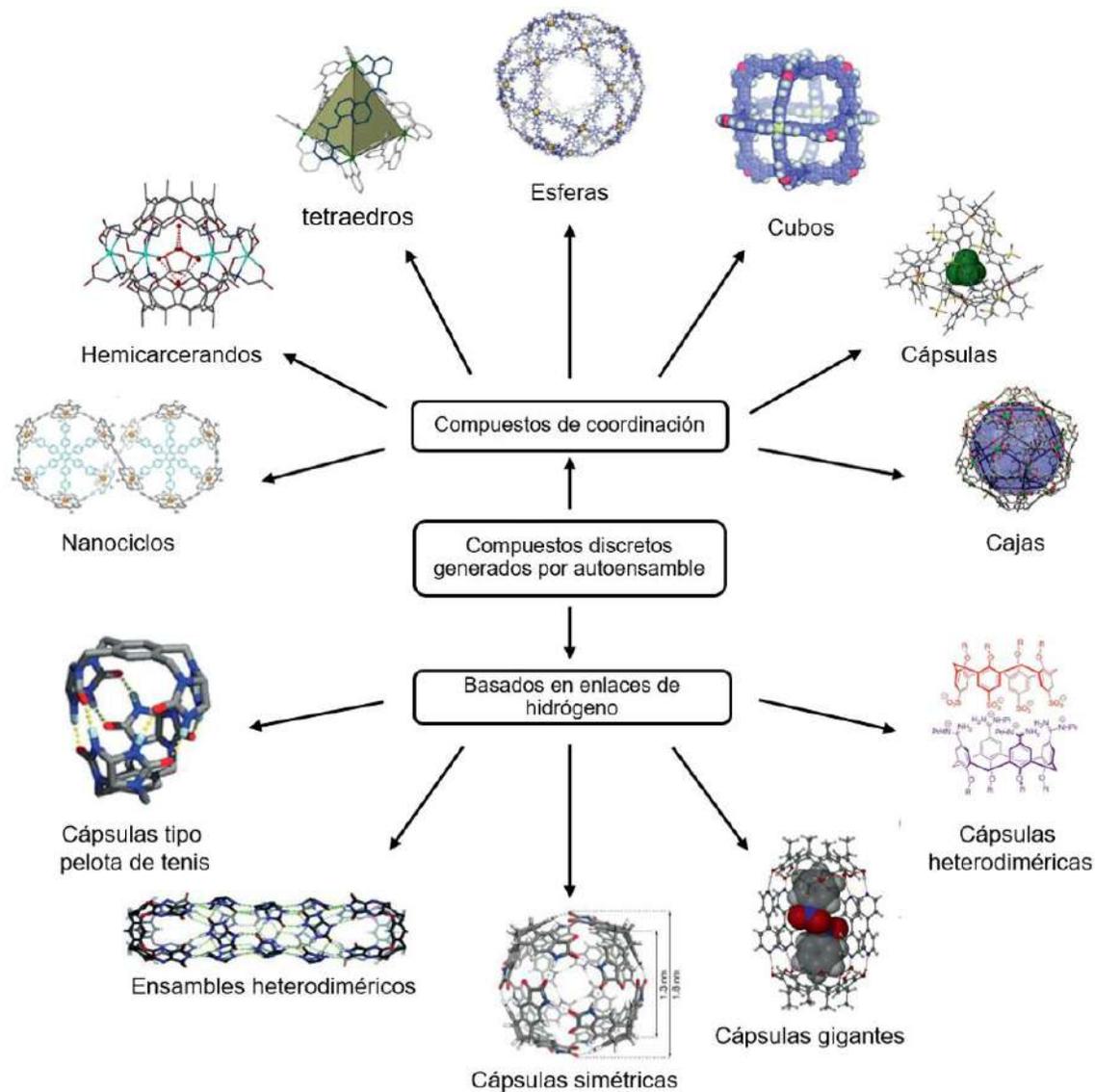


**Figura 8.** Ejemplos de autoensambles poliédricos de complejos de coordinación basados en ligantes de una dimensión (a y b) y ligantes de dos dimensiones (c).<sup>20</sup>

Existen múltiples ejemplos de complejos con cavidades obtenidos a través del autoensamble; por ejemplo; es posible producir cubos supramoleculares al controlar el ángulo de mordida del ligante ( $90^\circ$ ) y la geometría del centro metálico (cuadrado plano).<sup>21</sup> El concepto de la estabilidad especial de poliedros 3D no está restringida a los cubos. Se ha hecho una investigación exhaustiva sobre la construcción de objetos de autoensamble a partir de dos o más fragmentos que se pueden reconocer mutuamente, con la premisa de que tengan cavidades capaces de atrapar moléculas, o ensambles que sean solubles en solución, tal como las cápsulas desarrolladas por Nitschke y colaboradores, las cuales pueden enclaustrar el fósforo blanco ( $\text{P}_4$ ), que es insoluble y volátil, y volverlo soluble y estable.<sup>22</sup> Otras estructuras cerradas que siguen la misma premisa se muestran en la **Figura 9**; tetraedros,<sup>23</sup> esferas,<sup>24</sup> hemicarcerandos,<sup>25</sup> cajas<sup>26</sup> y nanociclos.<sup>27</sup>

Las interacciones de coordinación no son la única manera de producir sistemas supramoleculares cerrados capaces de interactuar con moléculas huésped. Se ha observado que también los enlaces de hidrógeno son ideales para el autoensamble de compuestos esféricos cerrados y cápsulas, debido a su naturaleza direccional. Por ejemplo, Palmer y Rebek demostraron el autoensamble de dos bloques de construcción mutuamente complementarios para producir cápsulas con forma de pelota de tenis.<sup>28</sup> Existen diversas cápsulas supramoleculares basadas en enlaces

de hidrógeno, tal como; heterodiméricas,<sup>29</sup> simétricas,<sup>30</sup> gigantes,<sup>31</sup> asistidas por carga,<sup>32</sup> entre otras (**Figura 9**).



**Figura 9.** Diversos ejemplos de estructuras derivadas de autoensamble sintético.<sup>23-32</sup>

### **6.3 INGENIERÍA DE CRISTALES Y SINTONES**

La cristalización es un proceso de autoensamble, ya que los componentes moleculares o iónicos se encuentran y reconocen, usualmente en solución, formando un empaquetamiento en donde se establezcan en su orientación óptima en el reconocimiento mutuo y la más alta densidad, de acuerdo a sus propiedades intrínsecas y estéricas.<sup>11</sup>

La ingeniería de cristales se define como el entendimiento de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y en utilizar tal entendimiento para diseñar nuevos sólidos cristalinos con propiedades químicas y físicas deseadas.<sup>33</sup>

Los cristales son objetos macroscópicos que exhiben un nivel de ordenamiento alto a gran escala, generando nuevas propiedades que las moléculas aisladas no poseen, como conducción eléctrica o capacidad calorífica.

La síntesis de cristales puede ser un proceso complicado debido a que requiere la manipulación de diversos tipos de interacciones de corto y largo alcance. Algunas interacciones pueden perderse rápidamente con la distancia como las fuerzas de inducción y dispersión, mientras que otras interacciones, como los enlaces de hidrógeno y las interacciones dipolares, pueden ser bastante efectivas a largas distancias.<sup>11</sup>

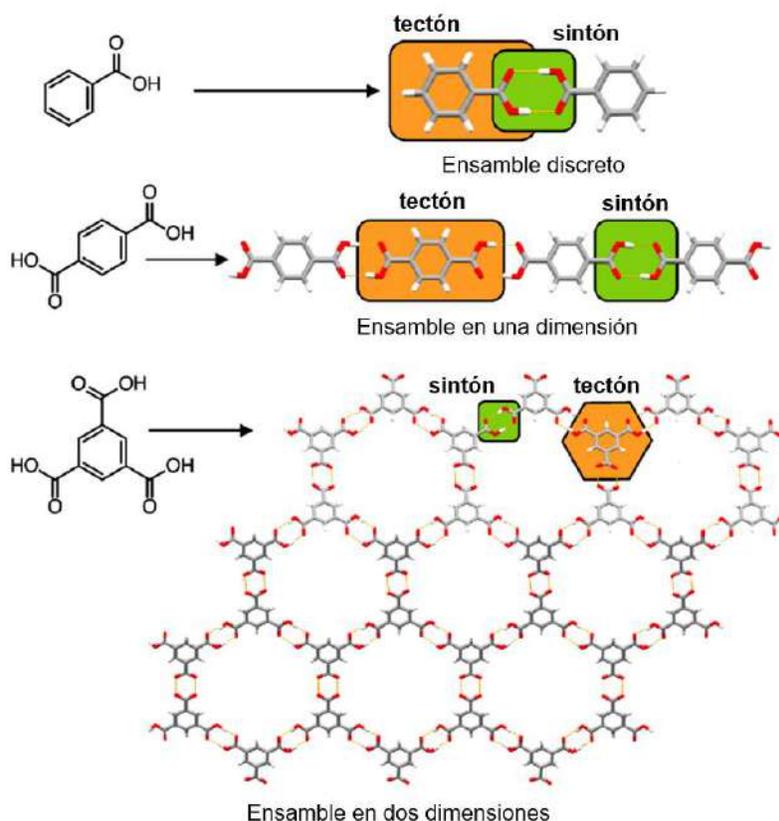
La primera persona en utilizar el término 'ingeniería de cristales' fue Pepinsky en 1955, quién notó en una serie de sales que la sustitución de un catión orgánico da como resultado cristales con celdas y simetrías controlables. Hoy en día, la ingeniería de cristales engloba muchos aspectos de las interacciones intermoleculares en el estado sólido, predicción de estructura, control, y racionalización, así como la síntesis de nuevos materiales moleculares cristalinos.<sup>11</sup>

Los materiales generados por la ingeniería de cristales tienen aplicaciones en diversas áreas, como óptica no lineal, formulación farmacéutica, liberación de fármacos, almacenamiento de gases y separación de sustancias químicas. La ingeniería de cristales es, en resumen, el diseño y preparación de nuevos materiales

sólidos cristalinos basados en condiciones estéricas, electrónicas, topológicas y en las capacidades de interacción de los bloques de construcción.<sup>11</sup>

En la química supramolecular los bloques de construcción moleculares son denominados tectones. La unión entre tectones ocurre a través de enlaces no covalentes y lleva a un sintón supramolecular. Los tectones son bloques de construcción moleculares que tienen grupos funcionales en su periferia, capaces de formar enlaces de hidrógeno o halógeno, que dependiendo de la cantidad y posición en la molécula dictan la topología de la red (**Figura 10**).<sup>34</sup>

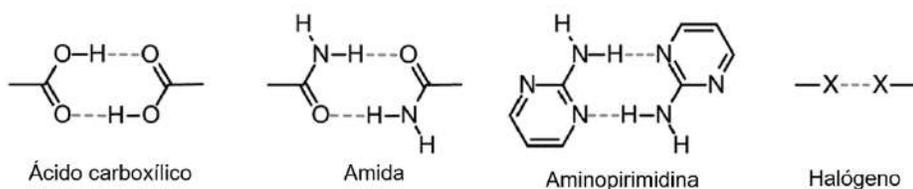
El concepto de sintón supramolecular fue descrito por primera vez por Gautam Desiraju en 1995 y su uso permite diseñar agregados supramoleculares de una manera bastante simple. Los sintones supramoleculares representan uniones de grupos funcionales recurrentes.<sup>35</sup>



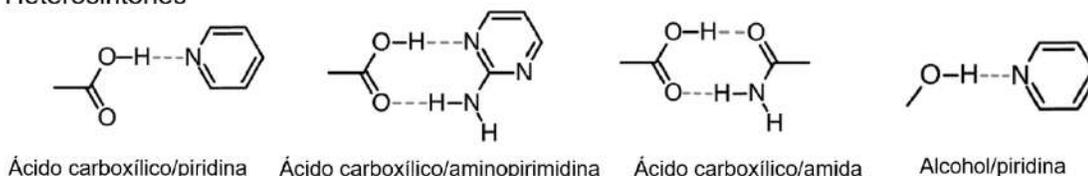
**Figura 10.** Tectones supramoleculares basados en benceno con grupos carboxílicos, dando lugar a ensamblajes supramoleculares discretos, o ensamblajes infinitos en una o dos dimensiones, dependiendo del número y arreglo de los ácidos carboxílicos en el benceno. Se puede apreciar la diferencia entre sintones (verde) y tectones (naranja).<sup>34</sup>

Para describir los sintones responsables de la organización de una red cristalina formada entre diferentes especies moleculares, fueron introducidos los términos de heterosintón y homosintón. Los heterosintones surgen del reconocimiento entre grupos funcionales distintos y los homosintones entre dos grupos funcionales idénticos entre sí. En la **Figura 11** se muestran ejemplos de sintones supramoleculares que son estudiados comúnmente y utilizados en el contexto de diseño cristalino.<sup>34</sup>

a) Homosintones



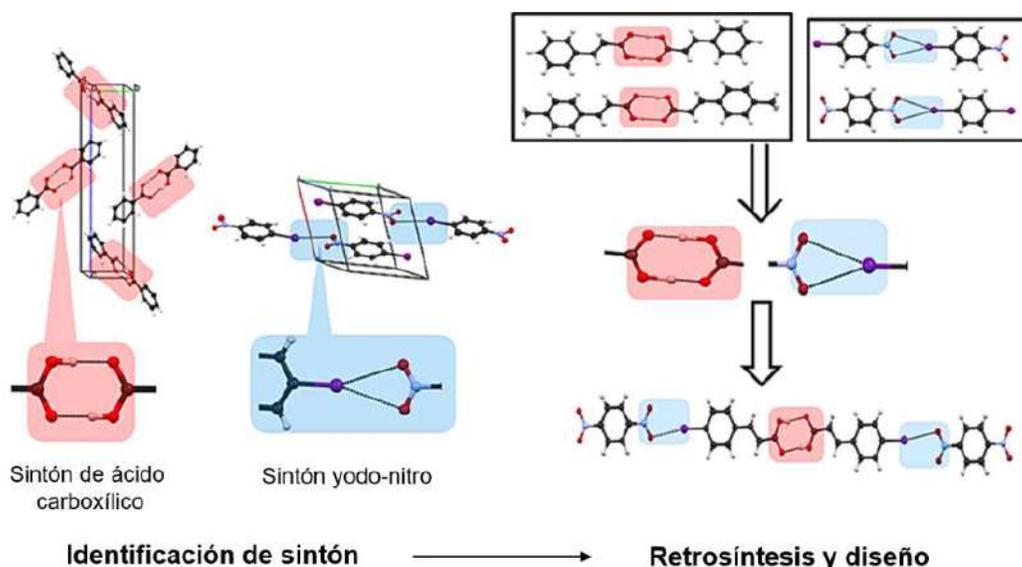
b) Heterosintones



**Figura 11.** Ejemplos de sintones supramoleculares utilizados en el diseño cristalino: (a) homosintones y (b) heterosintones.<sup>34</sup>

El concepto de sintón supramolecular fue introducido con el objetivo de reducir la complejidad del ensamble y permitir la predictibilidad de la síntesis supramolecular. El concepto de sintón supramolecular ejemplifica un acercamiento retrosintético a la construcción de una red cristalina (red infinita 3D). Gracias a este concepto se pueden generar nuevas estrategias de diseño de sólidos cristalinos a raíz de guiarse en la abundancia relativa de sintones recurrentes en la base de datos estructurales de Cambridge (CSD).<sup>36</sup>

En la **Figura 12** se muestra un esquema en donde se aplica el análisis retrosintético para su aplicación en el diseño de cristales, al tomar dos sintones populares en la ingeniería de cristales: el homosintón de ácido carboxílico y el heterosintón de yodo y el grupo nitro, e introducir ambos en una misma red cristalina.<sup>33</sup>



**Figura 12.** Diseño de cristales basados en la identificación de sintones recurrentes en la CSD y análisis retrosintético.<sup>33</sup>

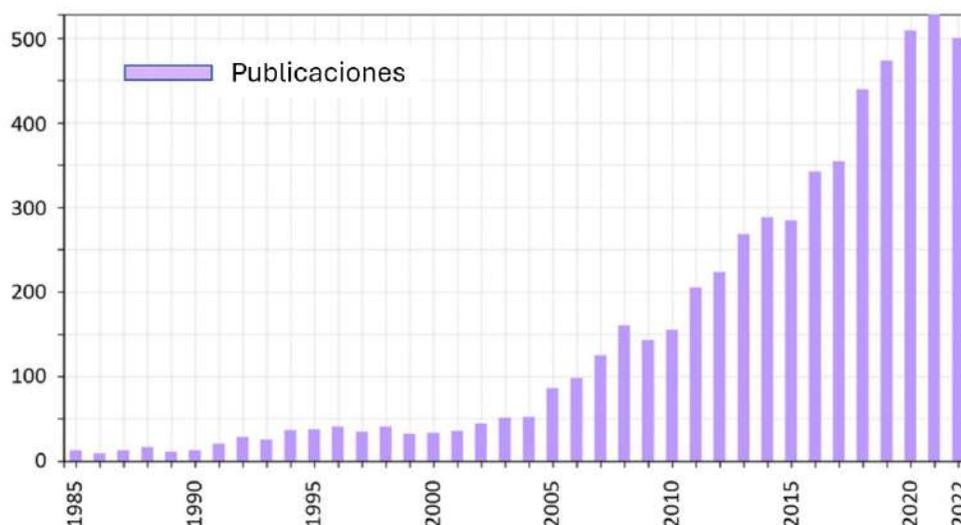
#### 6.4 CRISTALES MOLECULARES MULTICOMPONENTE: COCRISTALES

Los cocristales son materiales cristalinos formados por dos o más compuestos estables. Las moléculas que participan en la formación de un cocrystal se denominan como coformadores. Los componentes ensamblados en un cocrystal pueden estar en su forma neutro, formando un cocrystal molecular, o alguno de ellos puede tener carga, tal como en un cocrystal iónico, y pueden ser complejos metálicos, formando un cocrystal híbrido. La clase más popular de cocristales son los cocristales farmacéuticos, que incluyen un ingrediente farmacéuticamente activo (AFI), y uno o más coformadores.<sup>37</sup>

Existe la posibilidad de obtener diversas formas cristalinas para el mismo ensamble molecular, como pueden ser; polimorfos, solvatos, sales, e incluso fases amorfas.

La aplicación de procedimientos sistemáticos de selección de fase sólida busca reducir al mínimo las posibilidades de que aparezca inesperadamente una forma cristalina diferente, a menudo no deseada. Varias empresas nacieron y prosperaron cuando el mundo industrial empezó a darse cuenta de que el polimorfismo cristalino "desatendido" era una grave amenaza.<sup>38</sup>

El número de publicaciones sobre cocrisales sigue en crecimiento, tal como se puede observar en la **Figura 13**, abordando diversas áreas, tal como el área farmacéutica, nutracéutica, de materiales de alta energía, fertilizantes, alimentos, cosméticos, etc.<sup>38</sup>



**Figura 13.** Tendencia del crecimiento del número de publicaciones que contienen la palabra cristales o cocrisales en el título.<sup>38</sup>

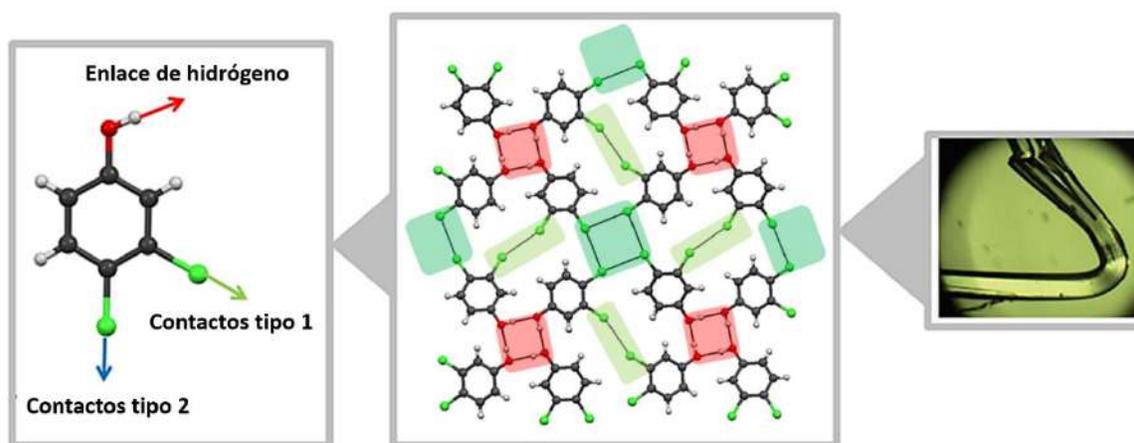
El término cocrystal no estaba documentado hasta 1967, y fue popularizado hasta que el grupo de investigación de Etter uso el término a finales de los 1980's.<sup>39</sup>

La organización en los cristales moleculares está gobernada por la forma que adopta la superficie de las moléculas ensambladas (tectones), y de igual manera por las interacciones débiles de corto y largo alcance que las mantiene unidas. Un principio importante en la organización molecular es que los contactos intermoleculares se maximicen y los sitios vacíos se reduzcan. En este contexto, en 1940 Kitagorodoskii adoptó el principio de bulto y hueco para desarrollar su teoría de la máxima densidad de empaquetamiento, la cual utilizó para predecir el arreglo del empaquetamiento cristalino de moléculas orgánicas dentro de la red cristalina. El uso de parámetros geométricos para definir el empaquetamiento cristalino juega un rol importante en la química orgánica cristalina. Estudios experimentales y teóricos han permitido desarrollar métodos para establecer coeficientes de empaquetamiento y se encontró que correlacionan bien con la energía de la red

cristalina. Un mejor entendimiento de los cristales moleculares se obtiene al considerar y entender la importancia de todo el espectro de interacciones intermoleculares (y sus energías asociadas) que unen y sostienen a las moléculas en las redes cristalinas.<sup>40</sup>

## 6.5 EJEMPLOS Y APLICACIONES RESULTANTES DE LA INGENIERÍA DE CRISTALES

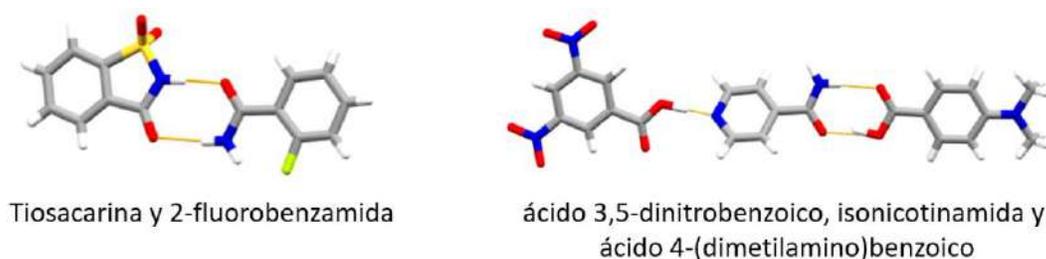
Actualmente, la ingeniería de cristales se enfoca en el diseño de nuevos sólidos cristalinos con propiedades químicas y físicas deseadas. En este sentido, Mukherjee y Desiraju<sup>41</sup> exploraron una serie de cristales derivados del 3,4-diclorofenol para correlacionar las propiedades mecánicas con los distintos tipos de enlaces de halógeno en sólidos. Sustituciones parciales y completas de cloro por bromo en la estructura del 3,4-diclorofenol producen sólidos cristalinos con propiedades mecánicas muy diferentes, mostrándose por primera vez que la deformación plástica y elástica en cristales moleculares pueden ser explicadas en función de los enlaces de halógeno. Como ejemplo, se muestra la estructura cristalina del 3,4-diclorofenol en la **Figura 14**.



**Figura 14.** Estructura cristalina del 3,4-diclorofenol que se establece por contactos halógeno...halógeno tipo 1 (verde claro) y tipo 2 (verde). Los sintones enlazados por enlaces de hidrógeno y halógeno en direcciones perpendiculares dan lugar a la propiedad de flexión plástica del sólido.<sup>33</sup>

El primer informe de un cocrystal se reportó en 1844 por Wöhler.<sup>42</sup> Una solución de quinona (amarilla) e hidroquinona (incolora) producían una sustancia cristalina al mezclarlas, la cual llamaron hidroquinona verde, sin embargo, no fue hasta 1958 cuando se obtuvo la estructura cristalina, en donde se mostraban cadenas en zig-zag de moléculas de quinona e hidroquinona conectadas por enlaces de hidrógeno O-H...O e interacciones tipo  $\pi$ , de los cuales se origina el color por transferencia de carga.<sup>37</sup>

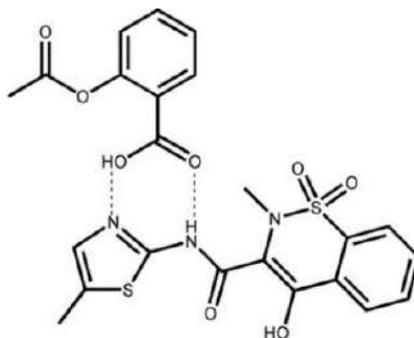
Desde entonces se han generado cocrystal binarios de una enorme variedad. No obstante, la introducción de un tercer componente en un cristal multicomponente con estequiometría definida requiere de un esfuerzo mucho mayor y un cuidadoso equilibrio de las fuerzas intermoleculares. La **Figura 15** muestra algunos ejemplos de cocrystal binarios y terciarios.<sup>43,44</sup> La primera síntesis sistemática de cocrystal ternarios se publicó hace aproximadamente 15 años.<sup>34</sup> La incorporación de un cuarto componente en cantidades estequiométricas es extremadamente difícil. Hasta el 2019, se habían realizado un número limitado de cocrystal ternarios (alrededor de 120 en total) y un número aún menor de cocrystal cuaternarios (unos 30).<sup>1</sup> Hasta donde sabemos, no se han incluido cinco componentes de manera estequiométrica en un mismo cocrystal.



**Figura 15.** Ejemplos de un cocrystal binario y un cocrystal ternario.<sup>43,44</sup>

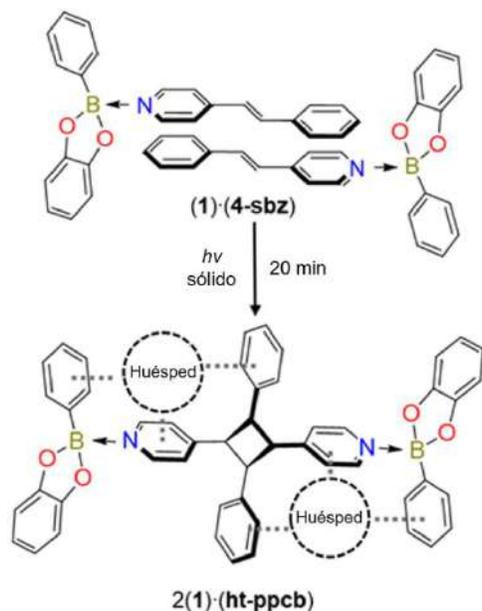
En la actualidad hay mucho interés en la obtención y caracterización física, química y biofarmacéutica de cocrystal con IFAs.<sup>45</sup> El potencial de los cocrystal farmacéuticos radica en que se pueden alterar las propiedades fisicoquímicas del IFA, mejorando la permeabilidad y solubilidad comparado con los fármacos individuales. Por ejemplo, la administración del cocrystal de meloxicam-aspirina

acorta el tiempo requerido para alcanzar la concentración efectiva del fármaco en el plasma humano. La interacción entre los dos componentes ocurre a través de enlaces de hidrógeno, generando unidades heterodiméricas que se muestran en la **Figura 16**.<sup>45</sup>



**Figura 16.** Estructura heterodimérica de meloxicam y aspirina formada por enlaces de hidrógeno en el cocrystal.<sup>45</sup>

La inclusión, reconocimiento y separación de huéspedes también se puede evidenciar a través de la generación de cocrystal, solvatos e hidratos. El grupo de investigación de MacGilliray pudo determinar la separación del tiofeno del benceno empleando un anfitrión tipo doble pinza derivado del 4-estilbazol y el éster del ácido fenilborónico con catecol ( $2(1) \cdot (ht\text{-ppcb})$ ), **Figura 17**. El experimento consistió en disolver el anfitrión tipo doble pinza  $2(1) \cdot (ht\text{-ppcb})$  en una solución benceno/tiofeno (1:1) y analizar los cristales resultantes, finalmente se determinó la composición 96:6 (Tiofeno:Benceno) por RMN de  $^1\text{H}$ . La separación de tiofeno del benceno es importante para la industria petroquímica, ya que estas moléculas aromáticas poseen puntos de ebullición similares que dificultan su separación.<sup>46</sup>



**Figura 17.** Solvato generado entre las moléculas huésped (tiofeno o benceno) y el anfitrión tipo doble pinza  $2(1)\cdot(\text{ht-ppcb})$  obtenido por fotodimerización.<sup>46</sup>

## 6.6 INTERACCIONES INTERMOLECULARES

En la ingeniería de cristales, las interacciones intermoleculares son las interacciones atractivas y repulsivas que se generan entre las moléculas o iones dentro del sólido cristalino. Las interacciones intermoleculares pueden ser categorizadas en interacciones de corto alcance y de largo alcance. En las interacciones de largo alcance (electrostáticas, de inducción y fuerzas de dispersión), la energía de enlace decrece en proporción directa a la distancia, mientras que la energía de las interacciones de corto alcance (repulsión, intercambio y transferencia de carga) decrece exponencialmente cuando incrementa la distancia.<sup>11</sup>

Esta sección se enfocará en la descripción de dos tipos de interacción electrostática, las cuales son el enlace de hidrógeno y el enlace de halógeno, ya que ambos son de mucha utilidad en la generación y estabilización de ensamblajes supramoleculares debido a su fuerza y direccionalidad.

Además, se abordarán las interacciones  $\pi\cdots\pi$  (apilamiento tipo- $\pi$ ) debido a su amplia presencia en sistemas con moléculas aromáticas y con enlaces múltiples. A pesar de que las interacciones  $\pi\cdots\pi$  son más difíciles de predecir y que son

interacciones relativamente débiles en comparación con los enlaces de halógeno e hidrógeno, influyen por ejemplo en la formación de un apilamiento infinito y ayudan en el control de la topología de reacciones, (p.e. fotocicloaddición en el estado sólido).

### 6.6.1 ENLACE DE HIDRÓGENO

El enlace de hidrógeno ha sido estudiado en el contexto de reconocimiento molecular, estructura química, ingeniería de cristales, química supramolecular, bioquímica, y en ciencia de materiales.<sup>37</sup> La direccionalidad y la fuerza modular del enlace de hidrógeno lo hace una interacción muy útil y ampliamente usada en el ensamble de estructuras supramoleculares.

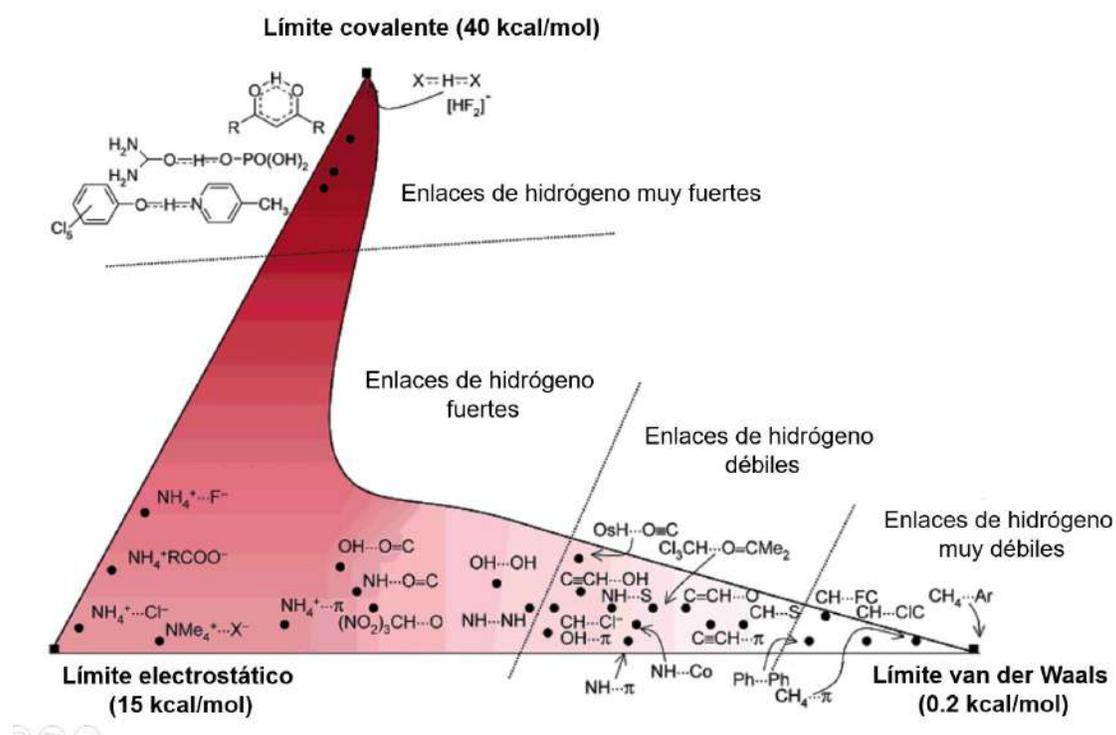
Desde el tiempo de Pauling, el enlace de hidrógeno ha sido definido como una interacción electrostática entre un átomo de hidrógeno electrodeficiente situado en medio de dos átomos electronegativos,  $D^{(\delta-)}-H^{(\delta+)}\cdots A^{(\delta-)}$ . La representación típica del enlace de hidrógeno es  $D-H\cdots A$ , en donde A es el aceptor de enlace de hidrógeno y D es el donador.<sup>34</sup>

En 2011, la IUPAC estableció esta descripción para el enlace de hidrógeno: “Una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular X-H (el donador de enlace de hidrógeno) donde X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos (el aceptor de enlace de hidrógeno) en la misma o diferente molécula, en donde hay evidencia de la formación de un enlace.”<sup>34</sup>

La energía de los enlaces de hidrógeno se sitúa entre  $0.2$  y  $40 \text{ kcal mol}^{-1}$ , por lo que los enlaces de hidrógeno pueden clasificarse de acuerdo con su energía de enlace como débiles, moderados y fuertes. Un enlace débil está dominado por fuerzas electrostáticas y de dispersión se asocia con energías menores a  $4 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Los enlaces de hidrógeno de fuerza moderada son electrostáticos por naturaleza y las energías de enlace están en el intervalo de los  $4$  a  $15 \text{ kcal mol}^{-1}$ , mientras que los enlaces de hidrógeno fuertes tienen un carácter covalente con energías entre  $15$  y

40 kcal mol<sup>-1</sup>. Desiraju clasificó de esta manera a los enlaces de hidrógeno y publicó el diagrama que se muestra en la **Figura 18**.<sup>47</sup>

Aunque los enlaces de hidrógeno tienen una clara preferencia por geometrías D-H...A lineales, las distancias (H...A, D...A) y ángulos (D-H...A) dependen de su fuerza y la electronegatividad del donador y aceptor del enlace de hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno direccionales moderados y fuertes (con A y D = N, O) pueden ser usados como herramienta en el diseño de cristales moleculares, caso contrario de los enlaces de hidrógeno débiles (D = C, S, P, Si; y A= halógenos, S, Se, P, C).<sup>34</sup>



**Figura 18.** Clasificación de diversos enlaces de hidrógeno basado en sus energías (un color más oscuro indica una energía de enlace más fuerte).<sup>47</sup>

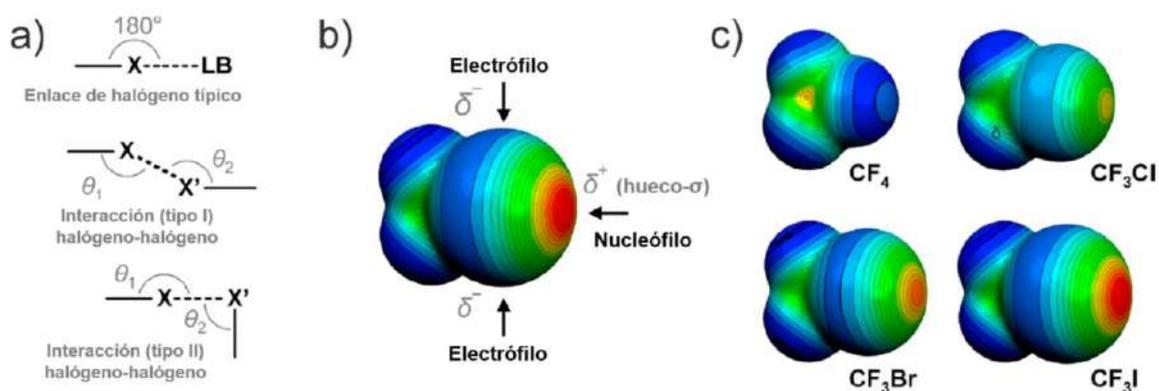
## 6.6.2 ENLACES DE HALÓGENO

La IUPAC recientemente publicó una definición del enlace de halógeno diciendo que es una interacción que ocurre cuando hay evidencia de una interacción atractiva neta entre una región electrofílica (el hueco- $\sigma$ , **Figuras 19a y b**) asociado con un átomo de halógeno (el donador de enlace de halógeno) en una entidad molecular y una región nucleofílica en otra, o la misma entidad molecular (el aceptor de enlace de halógeno).<sup>48</sup> El enlace de halógeno se representa como R-X $\cdots$ Y, donde R-X puede representar a una molécula de dihalógeno (p.ej., Br<sub>2</sub>), un haloalcano (p.ej., CH<sub>3</sub>I), un ion de haluro (p.ej., derivados de bromuro), o una haloimida (p.ej., N-bromosuccinimida), mientras que Y representa una base de Lewis en la forma de un átomo con un par de electrones libres (p.ej., N-heterociclos), un sistema- $\pi$  (p.ej., arenos), un anión, u otro átomo de halógeno.<sup>34</sup>

El enlace de halógeno es primordialmente una interacción electrostática, pero también es afectado por efectos de polarización, transferencia de carga y fuerzas de dispersión. Las energías de los enlaces de halógeno son comparables con las energías de los enlaces de hidrógeno. La energía del enlace de halógeno está relacionada con el tamaño y la profundidad del hueco- $\sigma$  y decrece en el orden de I > Br > Cl >> F (**Figura 19b y c**).<sup>49</sup>

La fuerza del enlace de halógeno puede ajustarse al variar las propiedades electrónicas de la entidad molecular (R), a la cual el átomo de halógeno (X) está unido covalentemente. Los grupos funcionales electroattractores llevan a un incremento de la carga positiva en la región del potencial electrostático en el átomo de halógeno (el hueco- $\sigma$ ), por ende, un incremento en la fuerza del enlace de halógeno.<sup>34</sup>

La extensión de la hibridización del orbital del átomo de carbono unido covalentemente al átomo de halógeno también tiene un efecto significativo en la fuerza del enlace de halógeno, y se entiende que la fuerza del enlace de halógeno decrece en el orden de C(sp)-X > C(sp<sup>2</sup>)-X > C(sp<sup>3</sup>)-X.



**Figura 19.** (a) Representación del enlace de halógeno típico involucrando una base de Lewis (LB) y de las conformaciones de los dos tipos más comunes de interacciones halógeno-halógeno. (b) Mapa de potencial electrostático de  $\text{CF}_3\text{I}$ , destacando regiones positivas y negativas del átomo de yodo que suelen participar en los enlaces de halógeno. (c) Mapas de potencial electrostático de  $\text{CF}_4$ ,  $\text{CF}_3\text{Cl}$ ,  $\text{CF}_3\text{Br}$  y  $\text{CF}_3\text{I}$ , que enfatiza cómo el agujero  $\sigma$  es moldeado por la polarizabilidad del donante del enlace halógeno.<sup>34,49</sup>

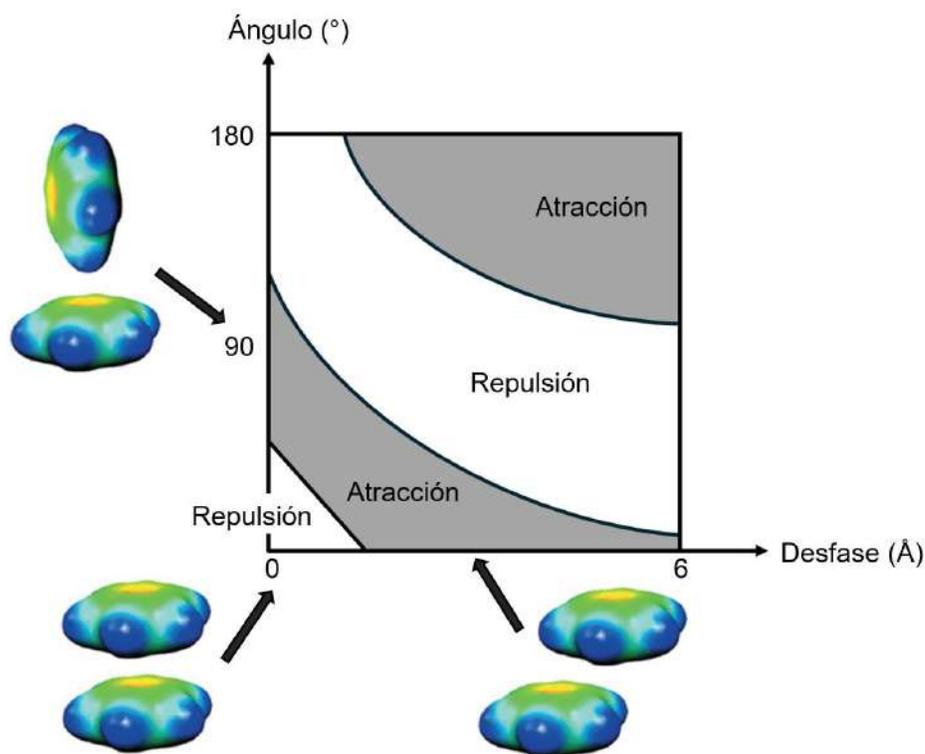
Tal comportamiento se justifica por la inducción de un hueco- $\sigma$  más pronunciado en el donador de enlace de halógeno, debido a una electronegatividad mayor del átomo de C hibridizado con un carácter s mayor y un carácter p menor.<sup>34</sup>

El enlace halógeno es altamente direccional y la mayoría de las interacciones se desvían ligeramente de la linealidad con respecto al ángulo R-X...Y. Las interacciones halógeno...halógeno entre dos fragmentos halogenoorgánicos (p.ej., R-X...X-R), por otra parte, constituyen un subconjunto de enlaces halógeno que presentan dos tipos de geometría, denominados tipo I y II. Los enlaces de halógeno simétricos ( $\theta_1 \approx \theta_2$ ) de tipo I se forman cuando dos átomos de halógeno interactúan a través de las regiones neutras de sus respectivas superficies de potencial electrostático para minimizar las fuerzas repulsivas entre ellos. Los enlaces de halógeno asimétricos ( $\theta_1 \approx 180^\circ$ ,  $\theta_2 \approx 90^\circ$ ) de tipo II se establecen mediante una interacción de la región nucleofílica de un átomo de halógeno con la región electrofílica de otro (**Figura 19a y b**).<sup>49</sup>

### 6.6.3 INTERACCIONES AROMÁTICAS

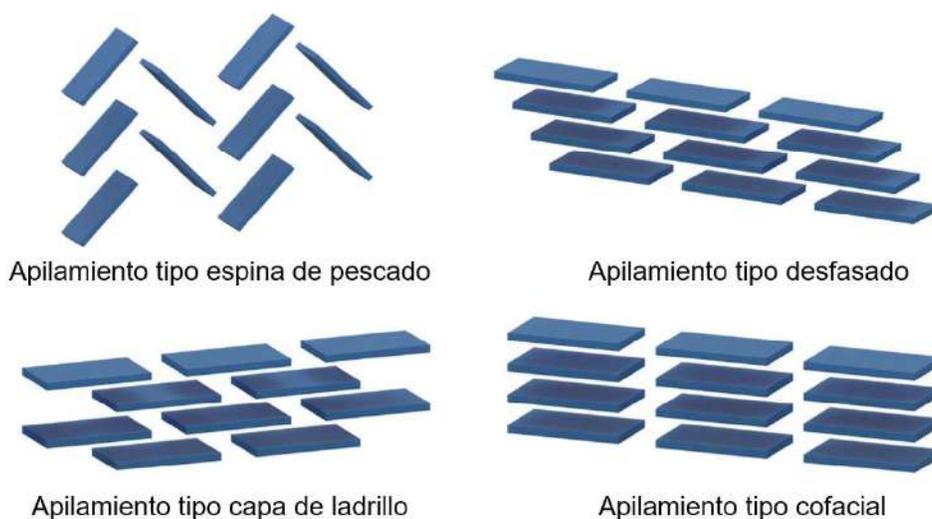
Otro tipo de contactos intermoleculares son las interacciones  $\pi$ - $\pi$  (algunas veces llamadas apilamiento tipo- $\pi$ ). Existen dos tipos básicos de interacción  $\pi$ - $\pi$ ; cara-borde (la cual es un ejemplo de interacción tipo C-H $\cdots\pi$ ) y cara-cara entre anillos aromáticos organizados en forma paralela. Estrictamente hablando, la palabra 'apilamiento' solo aplica a interacciones tipo cara-cara. Independientemente de que las interacciones aromáticas sean atractivas o repulsivas, son altamente dependientes del ángulo entre los anillos aromáticos y su distancia de desplazamiento mutua. Existen tres tipos geométricos para el apilamiento tipo- $\pi$  entre dos anillos aromáticos: cara-cara, cara-cara desplazado y cara borde. Una interacción cara-cara no desfasada entre dos anillos aromáticos con un ángulo interplanar de  $0^\circ$  es de carácter repulsivo, pero se convierte en una interacción atractiva en cuanto se genera un desfase. En contraste, una interacción C-H $\cdots\pi$  cara-borde con un ángulo interplanar de  $90^\circ$  es atractiva cuando no hay desfase, pero empieza a ser repulsiva en cuanto el borde C-H se desplaza desde el centro del sistema  $\pi$  hacia el borde C-H de la molécula adyacente. Estas situaciones pueden cambiar en cocrisales cuando hay presencia de diferentes moléculas aromáticas (**Figura 20**).<sup>11,50</sup>

Sin embargo, en términos de ingeniería cristalina, las interacciones aromáticas son relativamente débiles y poco direccionales. Por tanto, son difíciles de predecir y controlar, especialmente en presencia de otras interacciones más fuertes. No obstante, las interacciones  $\pi$ - $\pi$  pueden ser dominantes en las estructuras cristalinas de moléculas aromáticas.<sup>34,50</sup>



**Figura 20.** Imagen modificada de la referencia 31, donde se observa la tendencia de atracción y repulsión entre dos moléculas aromáticas en función de su orientación: se ilustran dos geometrías atractivas cara-borde y cara-cara desfasada y la geometría repulsiva cara-cara.<sup>50</sup>

Las interacciones de apilamiento de anillos aromáticos se encuentran de manera recurrente en sistemas químicos, biológicos y de materiales. El apilamiento tipo- $\pi$  de moléculas conjugadas en cristales moleculares puede dividirse en cuatro tipos (**Figura 21**). Usualmente, las moléculas forman una serie de columnas sobre la dirección del apilamiento  $\pi$ - $\pi$ . Los motivos de empaquetamiento que resultan de la orientación neutra en cadenas adyacentes generan las diferencias entre los cuatro tipos básicos de empaquetamiento, que son apilamientos tipo: espina de pescado, desfasado, capa de ladrillo y tipo cofacial (ver **Figura 21**).<sup>51</sup>



**Figura 21.** Cuatro tipos principales de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  de moléculas aromáticas en el estado sólido.<sup>51</sup>

## 6.7 MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE COCRISTALES

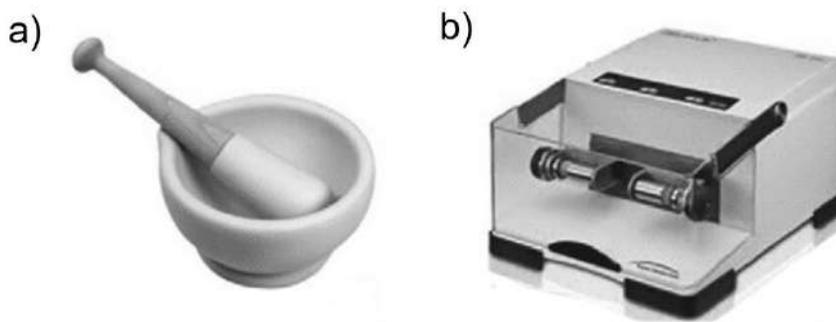
Durante la formación de cocrisales (cocrystalización) y otras fases multicomponente, se genera el rompimiento de las interacciones intermoleculares en los reactivos para formar nuevas interacciones intermoleculares en el producto cristalino (cocrisales, sales, hidratos y solvatos).<sup>52</sup>

A grandes rasgos, los métodos de preparación de cocrisales pueden clasificarse según la técnica: basados en disolventes, sin disolventes y diversos. Las técnicas sin disolventes no requieren disolvente o requieren muy poca cantidad, mientras que las técnicas con disolventes requieren cantidades relativamente grandes de disolvente para la producción y el aislamiento de productos cristalinos. Las técnicas con disolventes incluyen la evaporación lenta del disolvente de una solución con los componentes del cocrystal, la cristalización por conversión de una pasta de los componentes (slurry), la difusión de vapor, la homogeneización a alta presión y la cocrystalización asistida por ultrasonido. Las técnicas sin disolventes incluyen a la cristalización por molienda, la molienda asistida por líquidos (liquid assisted grinding “LAG”, por sus siglas en inglés), la cocrystalización asistida por una matriz y la

molienda asistida por polímeros. La co-cristalización asistida por microondas, por irradiación láser, la liofilización y la mezcla acústica resonante o la electropulverización comprenden otras técnicas para la producción de cocristales.<sup>53</sup>

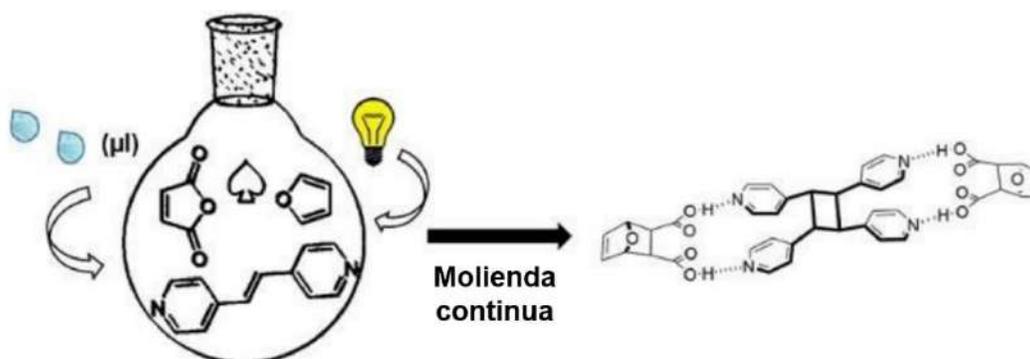
El método más utilizado para formar cocristales es el método de evaporación lenta de una solución de los componentes. Si el proceso de cocrystalización ocurre en solución, se deben de tomar en cuenta las posibles interacciones intermoleculares con las moléculas del disolvente, de tal manera que se pueden generar hidratos o solvatos de uno de los componentes en vez del cocrystal. Por otro lado, pueden presentarse problemas que surgen de la diferencia de solubilidad entre los reactantes en un mismo disolvente o en una mezcla de disolventes, o que derivan de la solubilidad del producto, el cual debe precipitar o cristalizar. Por ello, en ocasiones la obtención de cocristales y otras fases multicomponente a partir de una solución no es viable.<sup>52</sup>

De forma alternativa, los reactivos en una reacción multicomponente pueden transformarse al producto con una mínima cantidad de disolvente o incluso sin disolvente empleando energía mecánica. La molienda mecánica se puede llevar a cabo utilizando un mortero de porcelana o ágata con pistilo o un molino mecánico (**Figura 22**).<sup>52</sup> La mecanoquímica tiene una larga historia, con raíces en la química del estado sólido. La molienda mecánica de materiales moleculares, con o sin la adición de una mínima cantidad de disolvente (LAG), ha sido contemplada como una estrategia “verde” y menos costosa de preparar cristales multicomponente. El curso de la reacción puede ser modulada al cambiar las condiciones de reacción, como la cantidad de disolvente agregado, la frecuencia y el tiempo de molienda y el material de las jarras en el molino de bolas.



**Figura 22.** Aparatos utilizados para la mecanoquímica: a) mortero de porcelana o ágata con pistilo para la molienda manual y b) molino de bolas mecánico por vibración.

Incluso, la mecanoquímica puede ser útil para llevar a cabo diversos pasos de reacciones en el estado sólido, tal como hizo el grupo de McGillivray al combinar reacciones de cocrystalización y fotocicloaddición,<sup>54</sup> a través de la integración de una plantilla discreta en una reacción one-pot. Esta reacción en cascada se compone de una reacción de Diels-Alder que genera la plantilla de diácido **dat**. La plantilla ensambla al alqueno **4,4'-bpe** en un ensamble supramolecular de cuatro componentes en el cocrystal  $2(\mathbf{dat}) \cdot 2(\mathbf{4,4'-bpe})$ , donde el **bpe** se posiciona por la plantilla para llevar a cabo la reacción de fotocicloaddición [2+2]. La aplicación de luz ultravioleta (UV) y molienda continua permiten la formación de **4,4'-tpcb** de forma estereoselectiva y en rendimiento cuantitativo. La **Figura 23** resume los reactivos, condiciones y el producto de la reacción.



**Figura 23.** Reacción fotoquímica del sistema  $2(\mathbf{dat}) \cdot 2(\mathbf{4,4'-bpe})$  que fue generado por mecanoquímica y asistida por luz UV y una mínima cantidad de agua (40  $\mu\text{L}$ ).<sup>54</sup>

## 6.8 MÉTODOS DE CARACTERIZACIÓN DE COCRISTALES

### 6.8.1 Difracción de rayos-X de monocristal (DRXMC)

El enfoque principal para determinar la estructura cristalina de cristales moleculares es la difracción de rayos-X de monocristal (DRXMC). El conocimiento exacto de la estructura molecular es esencial para el diseño cauteloso de sólidos cristalinos y estudios funcionales basados en la estructura. La técnica DRXMC proporciona información sobre el arreglo tridimensional completo de los componentes con base en la determinación de las posiciones de los átomos y su empaquetado en la celda unitaria. Además, proporciona las dimensiones de la celda y la simetría (grupo espacial). La técnica de DRXMC (**Figura 24a**) se basa en la difracción de rayos-X por los electrones concentrados en la estructura cristalina. No obstante, esta técnica es relativamente insensible a los átomos de hidrógeno. En este contexto, la difracción de neutrones es una opción más favorable, ya que ofrece ubicaciones nucleares precisas para los átomos de hidrógeno, lo que la convierte en una opción más sofisticada y factible para identificar y cuantificar cocristales hidratados.<sup>55</sup>

### 6.8.2 Difracción de rayos X de polvo (DRXP)

La técnica de difracción de rayos-X de polvo (DRXP) es la más utilizada para estudiar y caracterizar estructuras policristalinas. El patrón de DRXP representa las intensidades y ángulos  $2\theta$  de las reflexiones resultantes de la difracción de rayos-X de la muestra cristalina. Los patrones de DRXP representan "huellas dactilares" de fases cristalinas particulares y son útiles para el estudio y la correlación de diferentes estructuras cristalinas. El análisis de DRXP también puede utilizarse para detectar transiciones de fase entre diferentes polimorfos. También es muy útil cuando se quiere conocer la pureza de un compuesto. Un ejemplo del equipo de DRXP se muestra en la **Figura 24b**.<sup>56</sup>

### 6.8.3 Espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR)

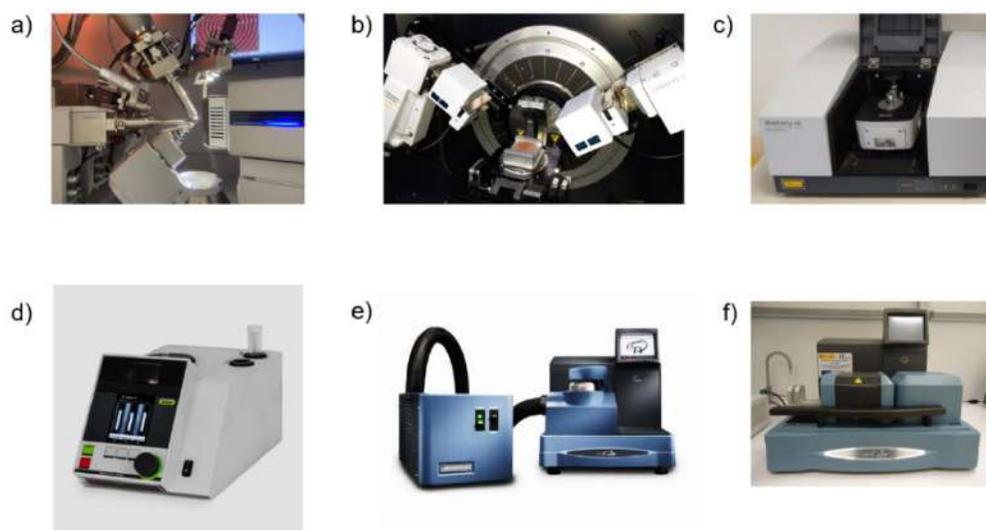
Técnicas espectroscópicas vibracionales como Raman, infrarrojo y espectroscopía de infrarrojo se han utilizado ampliamente para identificar e investigar interacciones intermoleculares entre los coformadores en la formación de cocristales. La espectroscopía IR (**Figura 24c**) revela modos vibracionales de enlaces químicos que son afectados por el entorno del material en el estado sólido. El estudio de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) de cristales moleculares y sus polimorfos y formas solvatadas/hidratadas puede mostrar variaciones en la energía de las bandas vibracionales de los grupos funcionales que están involucradas en las interacciones intermoleculares. Una de las aproximaciones más básicas para distinguir entre un cocrystal y un polimorfo de una sustancia química es justamente la espectroscopía vibracional.<sup>57</sup>

### 6.8.4 Punto de Fusión (PF), calorimetría diferencial de barrido (CDB) y análisis termogravimétrico (ATG)

Los productos de cocrystalización presentan puntos de fusión diferentes a los confórmeros individuales. El punto de fusión de una muestra puede determinarse de varias maneras, el método más común y fundamental de determinación es a través del uso de capilares, **Figura 24d**. Este método implica colocar la muestra en un tubo capilar y calentar la muestra hasta que alcance el punto de fusión.<sup>58</sup> Además, utilizando la técnica de calorimetría diferencial de barrido, el punto de fusión puede ser determinado con más precisión y es posible determinar transiciones de fase y procesos de descomposición, el equipo se muestra en la **Figura 24e**.<sup>59</sup>

El análisis termogravimétrico (ATG) es un análisis térmico donde el cambio de masa de la muestra es medida en función de la temperatura o tiempo, de esta manera también se puede conocer la estabilidad térmica, la composición del sistema,

cinéticas de descomposición, la humedad y el contenido volátil de los materiales, un ejemplo de un equipo de ATG se muestra en la **Figura 24f**.<sup>60</sup>

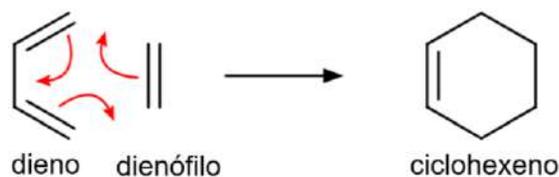


**Figura 24.** Equipos de las diferentes técnicas empleadas para la caracterización de cocrystalos: a) Difracción de rayos-X de monocristal, b) difracción de rayos -X de polvos, c) espectroscopía de infrarrojo, d) medición del punto de fusión, e) calorimetría diferencial de barrido y f) análisis termogravimétrico.

## 6.9 FOTOCICLOADICIÓN [2+2] EN ESTADO SÓLIDO

### 6.9.1 DEFINICIÓN DE CICLOADICION

Una reacción de cicloadición es aquella en la cual dos moléculas insaturadas se unen entre sí por medio de la formación de enlaces covalentes, generando un producto cíclico. Las cicloadiciones son una clase de reacción pericíclica y ocurren a través de un proceso concertado. La palabra 'concertado' indica que la formación y rompimiento de los enlaces suceden al mismo tiempo, en un solo paso y sin intermediarios. La reacción de Diels-Alder es un ejemplo de una reacción de cicloadición, en donde un dieno (especie con cuatro electrones  $\pi$ ) y un dienófilo (especie con dos electrones  $\pi$ ) generan un ciclohexeno por medio de un proceso pericíclico, tal como se observa en la **Figura 25**.<sup>61</sup>



**Figura 25.** Reacción de cicloadición de Diels-Alder bajo un proceso concertado.

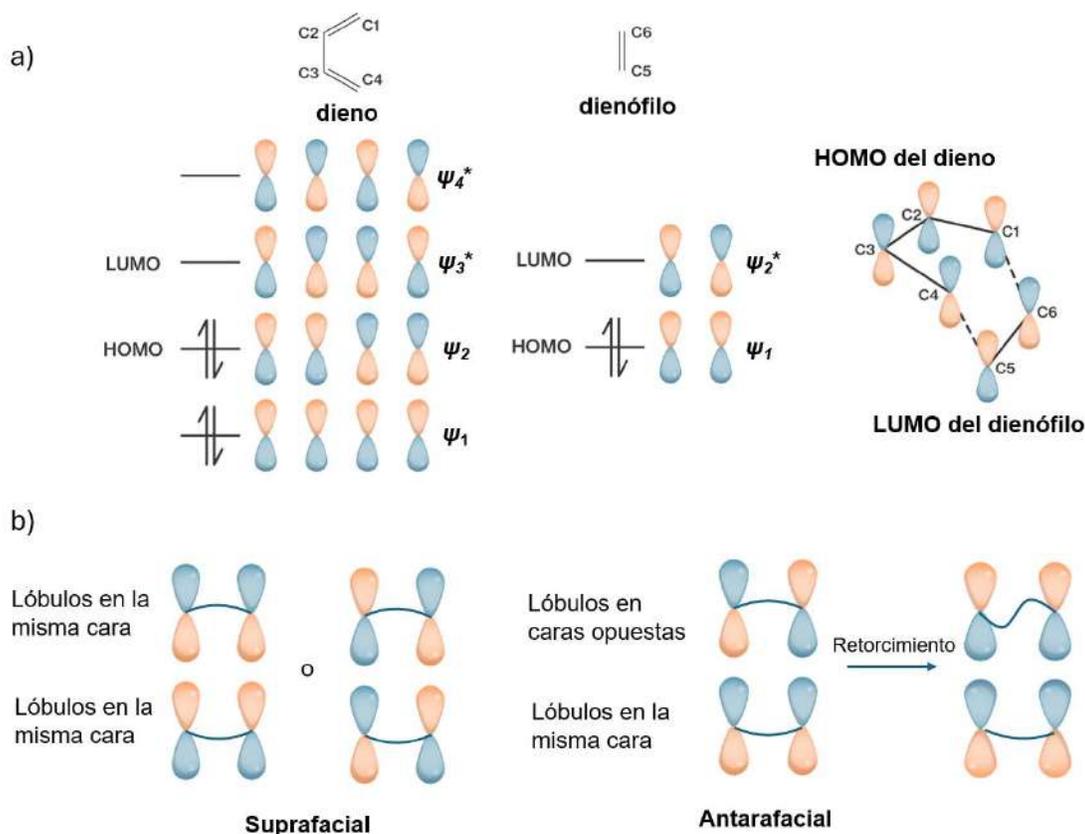
## 6.9.2 RELEVANCIA DE LOS ORBITALES MOLECULARES EN LAS REACCIONES DE CICLOADICIÓN

Las cicloadiciones son controladas por la simetría de los orbitales de los reactivos. Las reglas de Woodward-Hoffmann que se utilizan para la interpretación de las reacciones pericíclicas consideran el análisis de todos los orbitales de los reactivos y del producto. En estas reglas se establece que una reacción pericíclica puede suceder sólo si los orbitales moleculares (OMs) de los reactivos tienen la misma simetría que los OMs del producto. Al contrario, si las simetrías de los OMs de los reactivos y del producto no correlacionan, la reacción se considera no permitida por simetría.<sup>61</sup>

Kenichi Fukui introdujo más tarde una versión simplificada de las reglas de Woodward-Hoffmann, en donde solo se consideran los orbitales frontera. Estos últimos orbitales son el orbital molecular ocupado con electrones de mayor energía (HOMO), y el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO). En la **Figura 26a** podemos observar los orbitales frontera que participan en la reacción de cicloadición Diels-Alder [4+2], donde participan el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo, de tal manera que sólo los lóbulos terminales  $\pi$  (lóbulos en los extremos de las moléculas a reaccionar) de ambos reactivos son los que participan en la reacción de cicloadición.<sup>61</sup>

En general, para que ocurra una cicloadición, los lóbulos terminales  $\pi$  de los dos reactivos deben tener la simetría correcta. Esto puede suceder de dos formas diferentes, la primera (suprafacial) ocurre cuando los lóbulos terminales  $\pi$  tienen la misma orientación (misma cara) en ambos reactivos; en la segunda opción (antarafacial), los lóbulos terminales  $\pi$  de los reactivos tienen orientaciones diferentes (caras opuestas en un reactivo y misma orientación en el otro). Las

cicloadiciones suprafacial y antarafacial son simétricamente permitidas; sin embargo, las restricciones geométricas dificultan las reacciones antarafaciales, ya que los orbitales  $\pi$  deben sufrir un retorcimiento para poder reaccionar (**Figura 26b**).<sup>61</sup>

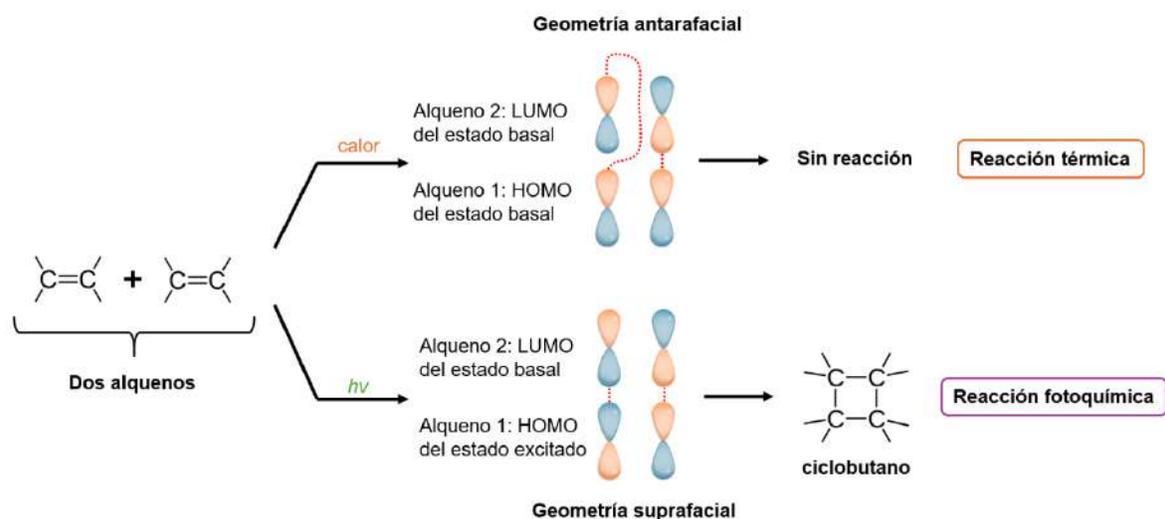


**Figura 26.** (a) Orbitales frontera (HOMO y LUMO) de los reactivos que participan en la reacción de Diels-Alder [4+2] y (b) simetrías permitidas para la reacción de cicloadición.

La reacción de Diels-Alder puede favorecerse al reducirse la diferencia de energías entre el LUMO del dienófilo y el HOMO del dieno. Esto puede lograrse con la presencia de sustituyentes, por ejemplo, grupos sustractores de electrones en el dienófilo bajan la energía del LUMO y grupos electrodonadores en el dieno elevan la energía del HOMO.<sup>62</sup>

### 6.9.3 CONDICIONES DE LAS REACCIONES DE FOTOCICLOADICIÓN [2+2]

En contraste con las reacciones de Diels-Alder que involucran [4+2] electrones  $\pi$ , las reacciones de cicloadición [2+2] entre dos alquenos para producir un ciclobutano solo pueden ocurrir a través de una reacción fotoquímica. La explicación se basa nuevamente en el análisis de la simetría de los orbitales moleculares de frontera involucrados, siendo el HOMO del estado basal de un alqueno y el LUMO del segundo alqueno. El análisis de simetría indica que la cicloadición [2+2] debe suceder por una ruta antarafacial (**Figura 27**); sin embargo, la restricción geométrica en un alqueno imposibilita el alcance del estado de transición antarafacial, por lo que no se observan cicloadiciones [2+2] concertadas por la vía térmica. En una reacción de fotocicloadición, la irradiación con luz UV excita un electrón del HOMO de un alqueno de tal forma que transita del estado basal a un estado excitado, el cual se convierte al HOMO del estado excitado. Debido al cambio de simetría que ocurre a través de esta excitación, la interacción entre el nuevo HOMO de este alqueno y el LUMO del segundo alqueno permite ahora la reacción de cicloadición [2+2] de manera suprafacial, tal como se observa en la **Figura 27**.



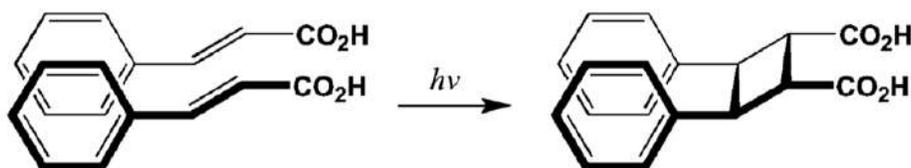
**Figura 27.** Reacción de cicloadición [2+2] favorecida por luz UV entre dos alquenos.<sup>61</sup>

Las reacciones de cicloadición térmicas y fotoquímicas ocurren con estereoquímica opuesta. Podemos categorizar las cicloadiciones de acuerdo con el número total de pares de electrones (enlaces dobles) involucrados en el rearrreglo; por lo tanto, cuando se involucran un número impar de enlaces dobles, la cicloadición procede

con geometría suprafacial y se puede realizar a través de reacciones térmicas, mientras que en el caso donde el número de enlaces dobles sea par, la geometría de los orbitales moleculares terminales involucrados en la cicloadición será antarafacial y se requiere una excitación electrónica de uno de los reactivos utilizando radiación UV.<sup>61</sup>

#### 6.9.4 CONTROL DE LA TOPOLOGÍA EN LAS FOTOCICLOADICIONES [2+2] EN ESTADO SÓLIDO

Se conoce desde hace un siglo que se pueden formar enlaces covalentes C-C por medio de procesos fotoquímicos en el estado sólido. De Jong fue el primero en describir como la irradiación de ácido cinámico cristalino con luz UV induce una reacción de cicloadición [2+2], generando el ácido truxínico. La reacción procedió en virtud de la organización favorable de las moléculas en el sólido, tal como se observa en la **Figura 28**.<sup>9</sup>



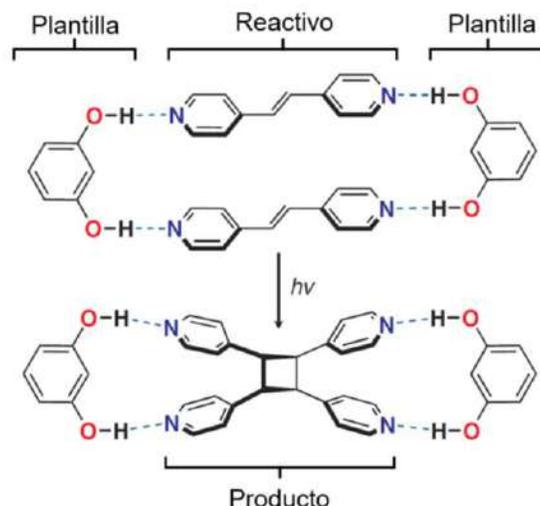
**Figura 28.** Fotodimerización del  $\beta$ -ácido cinámico en estado sólido, formando ácido truxínico.<sup>9</sup>

Gracias al trabajo realizado por Schmidt sabemos que las fotocicloadiciones [2+2] en estado sólido proceden con una geometría específica. Las reglas topológicas que él estableció indican la necesidad del alineamiento en paralelo de dos dobles enlaces cercanos, siendo la distancia centroide-centroide de estos dobles enlaces del orden de 4 Å (experimentalmente se han observado límites de 3.5 a 4.2 Å).<sup>9</sup>

Las fotocicloadiciones [2+2] en el estado sólido facilitan la obtención de productos en altos rendimientos sin necesidad de utilizar disolventes tóxicos, además, en contraste con las reacciones de cicloadición en solución, se pueden obtener productos con un control regioselectivo y estereoespecífico, y el proceso de isomerización *cis-trans* es inhibido o restringido.<sup>9,63</sup>

A pesar de que desde los trabajos de Schmidt se conocían bien las reglas topológicas para las reacciones de fotocicloaddición [2+2] en estado sólido, los químicos sintéticos tenían dificultad en alinear los enlaces dobles de dos alquenos en el estado sólido. Los primeros intentos para controlar la topología se trataban de experimentos de prueba y error, generalmente incluían componentes auxiliares o sustituciones que generaban interacciones intermoleculares débiles que son difíciles de controlar. La limitación de estos experimentos recaía en un bajo control sobre el arreglo cristalino y a la restricción en la forma y tamaño de las moléculas reactivas.<sup>64</sup>

El grupo de investigación de MacGillivray fue el primero en lograr un verdadero control sobre la organización molecular requerida para las fotorreacciones [2+2] en estado sólido. El método implicó el uso de moléculas orgánicas rígidas como plantillas, capaces de formar enlaces de hidrógeno lineales para preorganizar las olefinas (dobles enlaces) con la topología correcta para la fotorreacción.<sup>65</sup> El experimento consistió en la cocrystalización del *trans*-1,2-bis(4piridil)etileno (**4,4'-bpe**), que es fotoestable como sólido puro, con resorcinol (**res**) o el ácido 1,8-naftalendicarboxílico (**1,8-nap**), resultando en los complejos diméricos 2(**res**)-2(**4,4'-bpe**) y 2(**1,8-nap**)-2(**4,4'-bpe**), respectivamente, unidos a través de cuatro enlaces de hidrógeno O-H...N. En este complejo, dos fragmentos de **4,4'-bpe** se orientan de manera ortogonal en relación a las plantillas, e interactúan a través de interacciones  $\pi\cdots\pi$ , tal como se observa en la **Figura 29** para el caso de **res** como plantilla. Las olefinas de cada ensamble se encuentran alineadas paralelamente, y están separadas por una distancia de 4.0 Å. La fotorreacción de los complejos antes mencionados resultó en la formación del producto *rcctt*-tetrakis(4-piridil)ciclobutano (**4,4'-tpcb**) de manera estereoespecífica.<sup>65</sup>

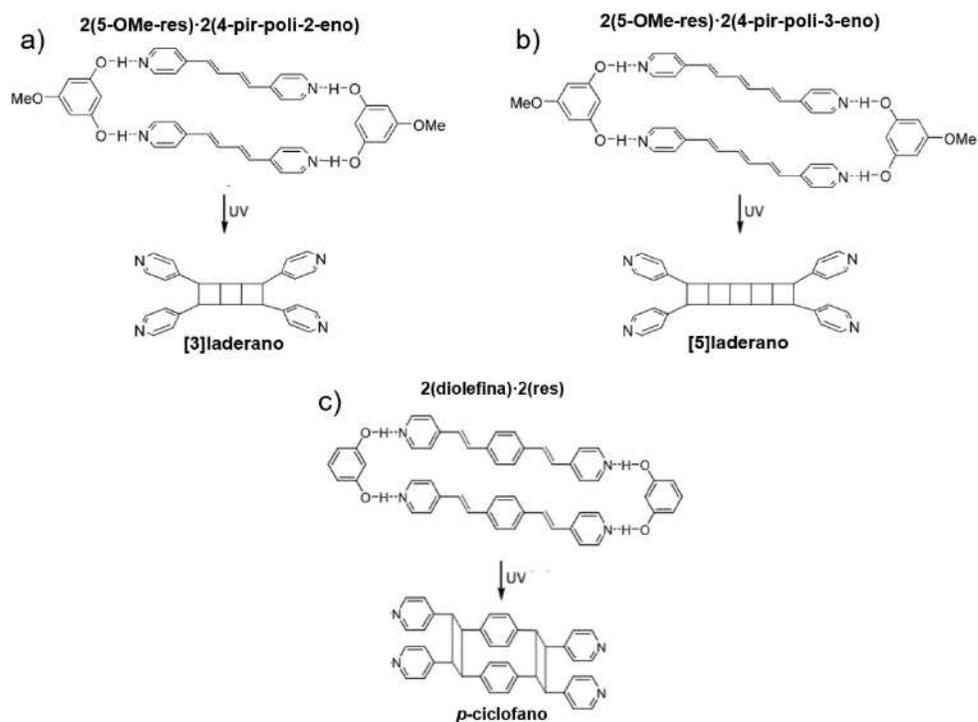


**Figura 29.** Reacción de fotocicloaddición [2+2] en el cocristal 2(res)·2(4,4'-bpe) para generar (4,4'-tpcb).<sup>65</sup>

A partir de este experimento que permitió controlar la topología de alquenos para la fotorreactividad en el estado sólido emplean la ingeniería de cristales al utilizar plantillas para la preorganización de las olefinas a través de la formación de enlaces de hidrógeno, se ha trabajado en la síntesis de sistemas de mayor complejidad y en el desarrollo de posibles aplicaciones, que se describen en la siguiente sección.

### 6.9.5 EJEMPLOS Y APLICACIONES DE LAS REACCIONES DE FOTOCICLOADICIÓN [2+2] EN EL ESTADO SÓLIDO

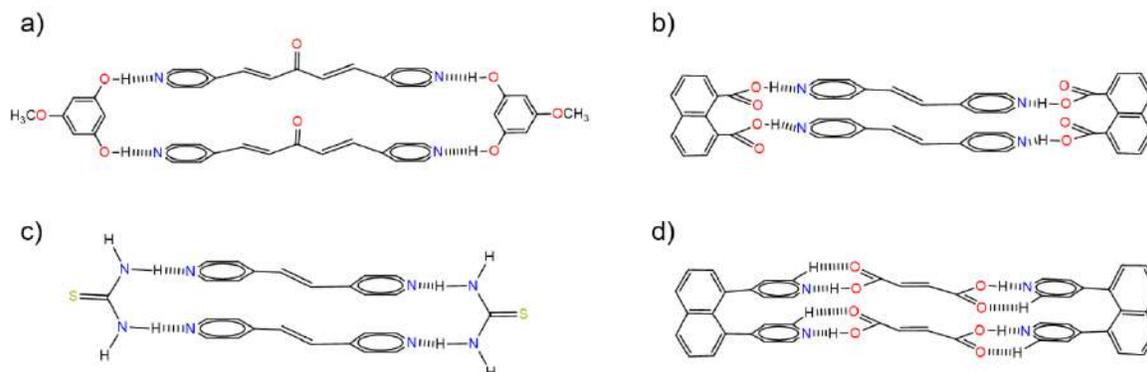
Después de lograr la cicloaddición [2+2] de alquenos en el estado sólido, se hicieron esfuerzos en la misma dirección con polienos. Las reacciones de cicloaddición múltiple [2+2] de polienos es una ruta emergente y prometedora para la síntesis de policiclobutanos. Los policiclobutanos son moléculas rígidas que contienen dos o más anillos de ciclobutano fusionados; se han empleado como bloques de construcción en el campo de los materiales electrónicos y funcionan como andamios para estudios fotofísicos.<sup>66</sup>



**Figura 30.** Tipos de fotocicloaddición [2+2] de polienos en el estado sólido; a) dieno conjugado, b) trieno y c) dieno aislado.<sup>67,68</sup>

La mayoría de las reacciones de cicloaddición [2+2] pueden ser divididas en tres subclases de acuerdo con el tipo polieno: dienios aislados, dienios conjugados, dienios aislados y trienios. Se presenta un ejemplo de cada caso en la **Figura 30**.<sup>66-68</sup>

Además del resorcinol y sus derivados, se han utilizado otras moléculas orgánicas como plantilla para favorecer las fotorreacciones [2+2] en el estado sólido (**Figura 31**).



**Figura 31.** Ilustración de diversas plantillas orgánicas para favorecer la fotodimerización [2+2] en estado sólido de diferentes reactivos; a) derivado de resorcinol, b) ácidos carboxílicos, c) tiourea y d) piridinas.<sup>69-72</sup>

El grupo de Biradha<sup>70</sup> obtuvo el producto *exo-exo* triciclo[6.2.0.0]-decano (**TCD**) a partir de la fotorreacción de la 1,5-bis(4-piridil)-1,4-pentadien-3-ona (**1P**) con 5-metoxiresorcinol como plantilla (**Figura 31a**). Por otro lado, el grupo de MacGillivray<sup>72</sup> cocrystalizó el ácido 1,8-naftalendicarboxílico (**1,8-nap**) con *trans*-1,2-bis(4-piridil)eteno (**4,4'-bpe**) para obtener un ensamble molecular discreto de cuatro componentes, **2(4,4'-bpe)·2(1,8-nap)**, unido a través de cuatro enlaces de hidrógeno tipo O–H...N (**Figura 31b**), dirigiendo las olefinas en la topología adecuada para la fotorreacción [2+2].

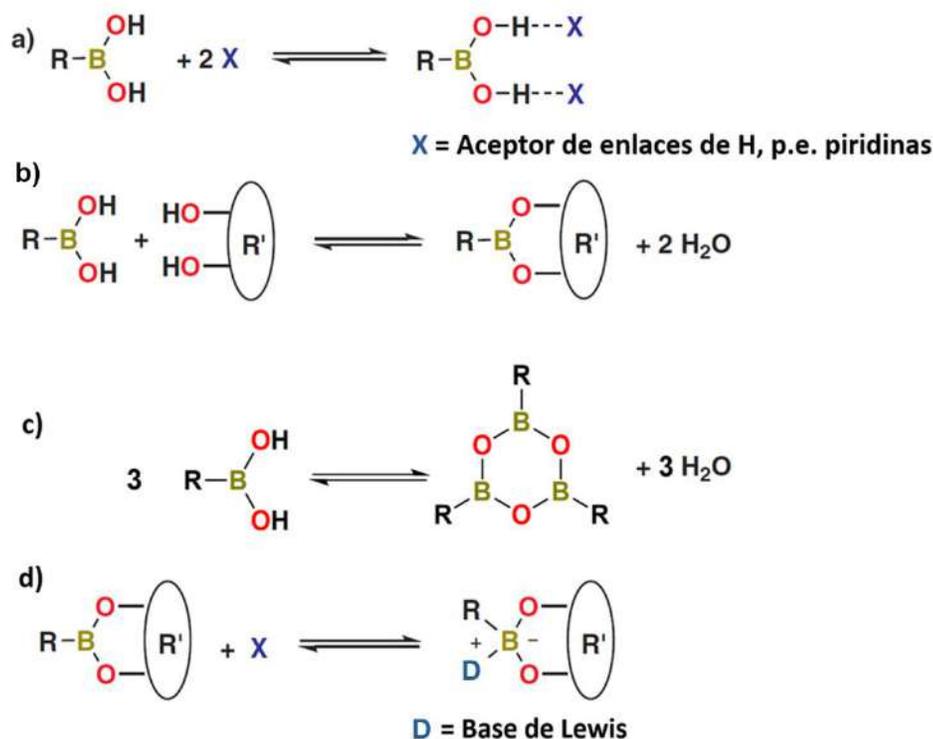
Ramamurthy<sup>69</sup> estudió el potencial de la tiourea (**TU**) como plantilla para favorecer la fotorreacción de diferentes estilbazoles y azastilbazoles en el estado cristalino, obteniendo once sistemas fotoactivos diferentes, uno de ellos se ilustra en la **Figura 31c**, mostrando un macrociclo de cuatro componentes, en donde dos moléculas de **TU** se unen a dos moléculas de **4,4'-bpe** a través de enlaces de hidrógeno tipo N–H...N. Wolf<sup>71</sup> y colaboradores emplearon como plantilla al 1,8-dipiridilnaftaleno para organizar ácidos dicarboxílicos insaturados en el estado sólido. La plantilla de dipiridilo (**Figura 31d**) promovió la reacción en estado sólido de las olefinas carboxílicas para formar de forma estereoselectiva al ácido *cis,trans,cis*-ciclobutanotetracarboxílico.

## **6.10 ÁCIDOS BORÓNICOS Y PIRIDINAS COMO BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN**

Los ácidos borónicos pueden actuar como donadores de enlaces de hidrógeno con bases apropiadas (como piridinas, **Esquema 2a**) o pueden formar quelatos con enlaces B-O covalentes reversibles (ésteres borónicos) por medio de reacciones de condensación con dioles (**Esquema 2b**) y boroxinas por medio de autocondensación (**Esquema 2c**). Los ésteres y boroxinas también pueden

coordinar bases de Lewis a través del orbital  $p$  vacío del átomo de boro para generar aductos (**Esquema 2d**).<sup>73</sup>

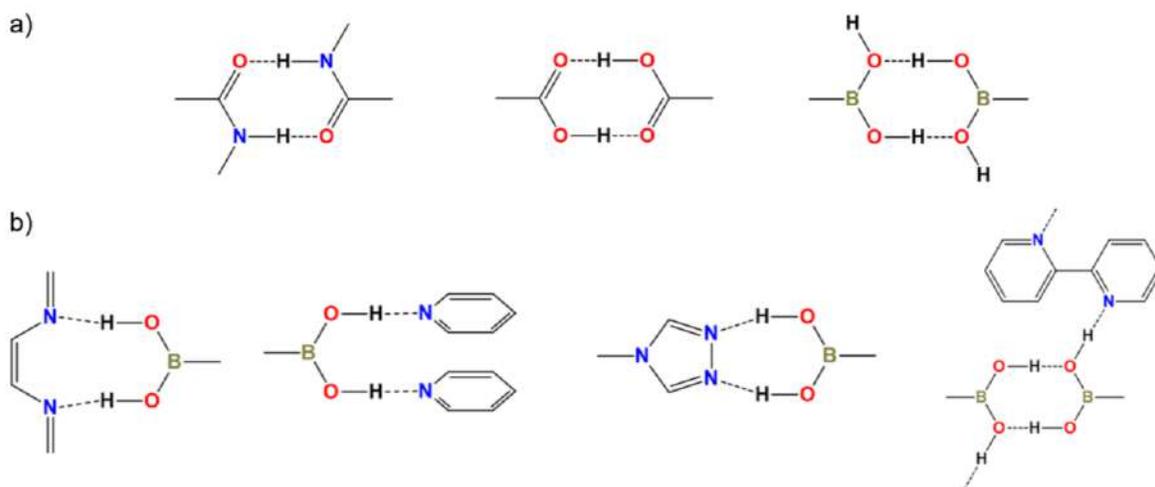
En años recientes, se ha explorado la formación de complejos supramoleculares basados en la capacidad de los ácidos borónicos para formar enlaces de hidrógeno entre sí mismos y en conjunto con otras entidades orgánicas, por ejemplo, con compuestos N-donadores, incluso en presencia de otros grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno fuertes (como el caso de alcoholes, -OH).



**Esquema 2.** Principales reacciones de los ácidos borónicos (a) interacciones tipo enlace de hidrógeno, (b) esterificación con alcoholes, (c) autocondensación a boroxinas, (d) coordinación de una base de Lewis (se muestra el caso del éster borónico).<sup>73</sup>

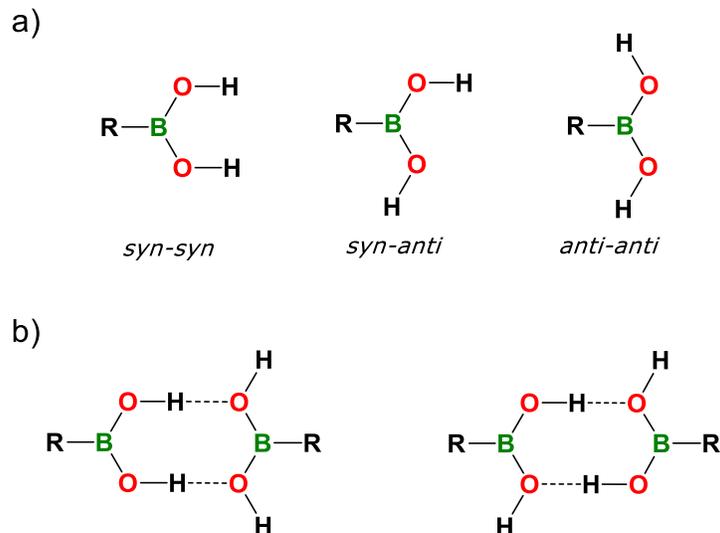
En los sistemas donde se presentan enlaces de hidrógeno, el átomo de boro mantiene su geometría trigonal plana, mostrando una similitud topológica con los motivos diméricos presentes en amidas y ácidos carboxílicos. Esta gran semejanza ha ocasionado su incursión en la ingeniería de cristales (**Figura 32a**). Los ácidos borónicos pueden formar enlaces de hidrógeno con otros grupos funcionales para

formar heterosintones, tal como se presenta en la **Figura 32b**, incluyendo derivados de piridina.<sup>74</sup>



**Figura 32.** a) Similitud entre los motivos homodiméricos formados por enlaces de hidrógeno en ácidos carboxílicos, amidas y ácidos borónicos. b) Ejemplos de heterosintones entre ácidos borónicos y compuestos nitrogenados, incluyendo derivados de piridina.<sup>74</sup>

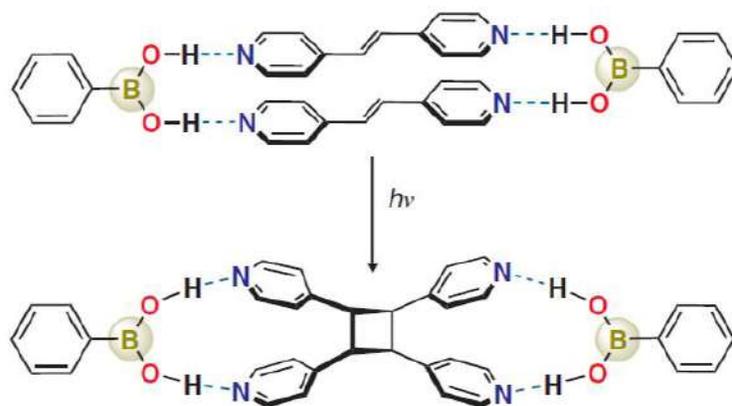
Se ha estudiado el uso de los ácidos borónicos en la preparación de co-cristales<sup>8,73,75</sup> y de estos trabajos se sabe que el grupo funcional  $-B(OH)_2$  puede existir en tres diferentes conformaciones (*syn-anti*, *syn-syn* y *anti-anti*) que se asocian con niveles de energía semejantes (**Figura 33a**). Además, cualquiera de estas conformaciones satisface las demandas del empaquetamiento cristalino.<sup>76</sup> Las tres conformaciones del grupo  $-B(OH)_2$  pueden participar como donador y aceptor de enlaces de hidrógeno para generar homosintones (**Figura 33b**). Los ácidos carboxílicos a menudo forman heterosintones direccionales con N-heterociclos; tales motivos se observan menos frecuentemente con amidas. De forma similar, los ácidos fenilborónicos han mostrado la capacidad para formar enlaces de hidrógeno tipo  $O-H \cdots N/O$  con ligantes tipo carboxilato, hidrogenofosfato, haluro, nitrato y piridina.<sup>76</sup> Las posibles interacciones no-covalentes junto con la flexibilidad conformacional hacen que los ácidos borónicos sean una herramienta interesante para implementarse en la ingeniería de cristales.<sup>76</sup>



**Figura 33.** Conformaciones posibles para el grupo funcional  $-B(OH)_2$ .<sup>76</sup>

Se ha observado que los ácidos borónicos favorecen la fotodimerización intermolecular [2+2] de diversas dipiridinas que poseen grupos alqueno, al lograr organizar de manera adecuada las partes fotorreactivas, siendo así una herramienta útil para controlar fotocicloadiciones de alquenos en el estado sólido.<sup>8</sup> Para dar un ejemplo, se ha logrado formar cocristales derivados del ácido fenilborónico y el *trans*-1,2-bis(4-piridil)etileno (**bpe**) con ayuda de la mecanoquímica. En este sólido, las moléculas del ácido borónico y el **bpe** se unen a través de enlaces de hidrógeno (B)O-H $\cdots$ N en conjunto con interacciones  $\pi$ - $\pi$ , que sitúan a los dobles enlaces de los grupos alqueno a una distancia adecuada para una reacción fotoquímica en estado sólido. En este caso, la irradiación con luz UV de longitud de onda media (365 nm) por 100 h llevó a la fotocicloadición [2+2] del **bpe** de manera estereoselectiva, formando tetrakis(4-piridil)ciclobutano en un rendimiento cuantitativo del 96% (**Figura 34**).<sup>73</sup>

La idea de utilizar ácidos borónicos como plantilla para favorecer fotorreacciones proviene del empleo previo de otros compuestos orgánicos con características similares y capaces de promover la fotorreactividad de moléculas inicialmente fotoestables cuando se encuentran aisladas.<sup>66</sup>

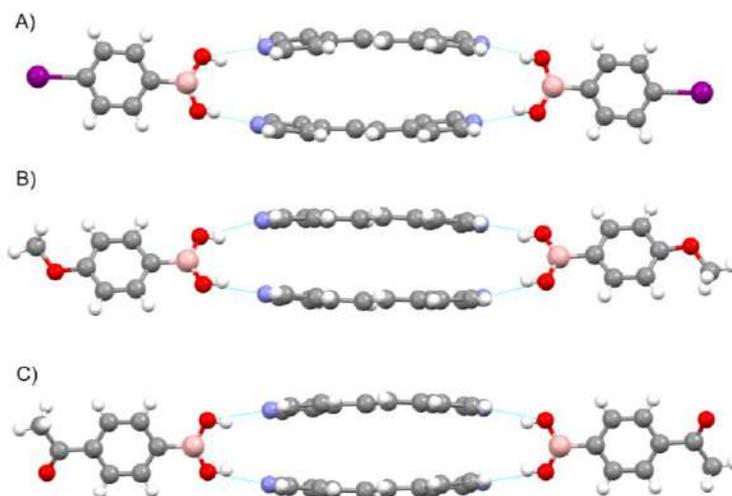


**Figura 34.** Fotocicloaddición [2+2] con un ácido borónico: el ensamble unido por medio de enlaces de hidrógeno entre el ácido fenilborónico y **bpe** permite la topología necesaria para obtener **4,4'-tpcb** al irradiar con luz UV.<sup>73</sup>

### 6.11 COCRISTALES DERIVADOS DE ÁCIDOS BORÓNICOS Y PIRIDINAS

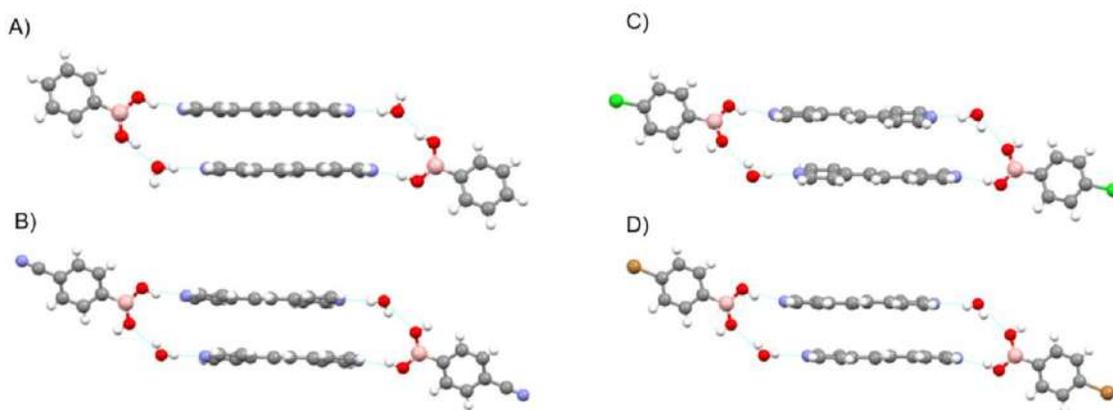
Se han reportado diferentes estructuras cristalinas que involucran ácidos borónicos funcionalizados en conjunto con la bipyridina **bpe**. A continuación, se muestran compuestos reportados por los grupos de MacGillivray<sup>54</sup> y Pedireddi,<sup>77</sup> las cuales presentan estructuras similares, en donde moléculas de ácido borónico en conjunto con dos moléculas de **bpe** generan motivos de cuatro componentes por medio de enlaces de hidrógeno tipo (B)O-H···N<sub>pir</sub>, (**Figura 35**). En estas estructuras, los grupos B(OH)<sub>2</sub> permiten que las moléculas de **bpe** de tal forma que tengan la topología necesaria para favorecer una fotocicloaddición[2+2].

El grupo de investigación de Pedireddi<sup>77,78,79</sup> ha observado que la inclusión de moléculas de agua en los sistemas derivados de ácidos borónicos funcionalizados con **bpe**, generan un aumento de las interacciones no covalentes e induce un crecimiento de la red cristalina en mayor dimensión, a diferencia de las estructuras presentadas en las **Figuras 35b** y **35c**, las cuales representan ensamblajes discretos.



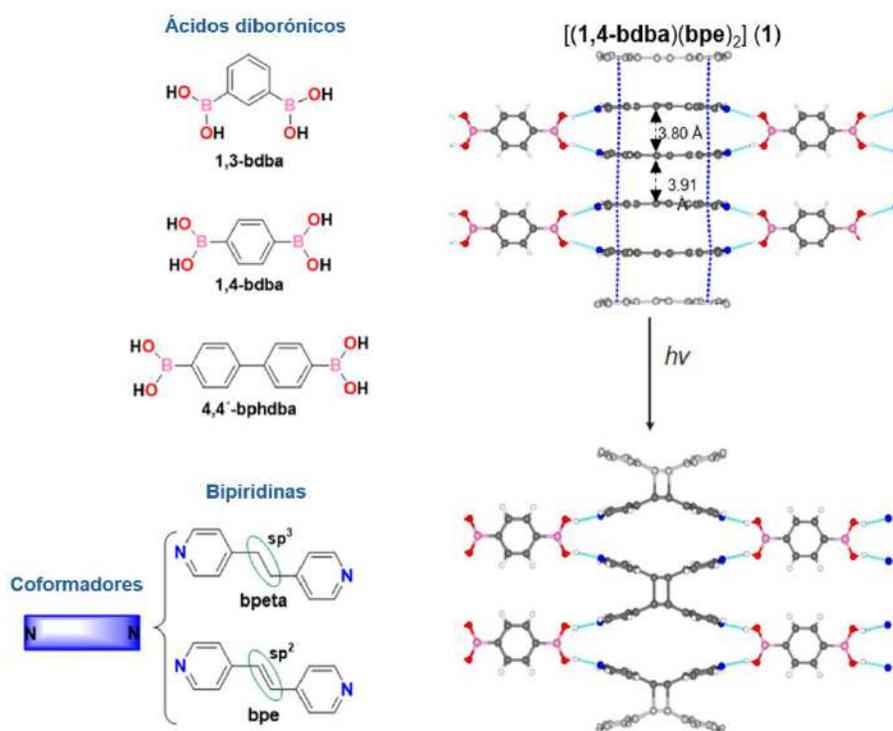
**Figura 35.** Cocristales derivados de diferentes ácidos borónicos funcionalizados en la posición para del anillo aromático en conjunto con **bpe**. Los grupos funcionales en las estructuras son a) I, b) OMe y c) Ac.<sup>54,77</sup>

La mayor dimensionalidad se origina de interacciones de enlaces de hidrógeno adicionales con las moléculas de agua. Las moléculas de **bpe** en los ensambles expandidos por moléculas de agua mostradas en la **Figura 36** también muestran a los alquenos con la topología idónea para favorecer la fotocicloaddición [2+2].



**Figura 36.** Cocristales con moléculas de agua derivados de ácidos borónicos funcionalizados en conjunto con **bpe**. Los grupos funcionales en las estructuras son a) H, b) CN, c) Cl y d) Br.<sup>77,78,79</sup>

Además de implementar ácidos borónicos funcionalizados con los grupos metoxi (OMe) y acetato (Ac) para la fotorreacción de **bpe** en estado sólido (**Figura 34**), el grupo de investigación de MacGillivray desarrolló sistemas cristalinos fotorreactivos derivados de ácidos diborónicos y **bpe**. El uso de ácidos borónicos difuncionalizados permitió generar redes moleculares que crecieron en dos dimensiones gracias a la formación de cadenas infinitas por enlaces de hidrógeno (B)O-H···N e interacciones de apilamiento tipo  $\pi$  (**Figura 36**).<sup>8</sup>



**Figura 36.** Ácidos borónicos difuncionalizados como bloques de construcción con **bpe** en la ingeniería de cristales fotorreactivos.<sup>8</sup>

## 7 HIPÓTESIS

Se espera que el *trans*-1,2-bis(4-piridil)eteno (**bpe**) cocrystalice con ácidos fenilborónicos *p*-funcionalizados con COOH, NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub>, capaces de formar enlaces de hidrógeno, generando un incremento en la dimensionalidad de la red cristalina.

Dos unidades de ácido fenilborónico *p*-sustituido fungirán como plantillas para favorecer la reacción de fotocicloaddición [2+2] entre dos enlaces dobles cercanos de dos unidades de **bpe**. Además, se espera la formación de estructuras tipo capa de 2D a través de la formación de enlaces de hidrógeno e interacciones tipo π.

## 8 JUSTIFICACIÓN

El arreglo estructural en un sólido cristalino se relaciona con las propiedades fisicoquímicas del compuesto, es por eso que resulta de gran interés tener el control sobre la organización estructural del sistema, la cual es determinada por la interconectividad de los componentes.

Derivado de la revisión bibliográfica se sabe que ácidos borónicos y derivados de piridina forman cocristales a través de enlaces de hidrógeno mediante la formación del sintón  $(B)O-H \cdots N_{pir}$ , pero aún hay incertidumbre sobre si este sintón es predominante sobre otros posibles heterosintones, lo cual resulta de gran importancia para la ingeniería de cristales.

En este proyecto se evaluarán los factores que gobiernan la organización estructural en 3D de sistemas multicomponentes con el potencial de llevar a cabo fotocicloadiciones [2+2] entre los grupos alqueno del *trans*-1,2-bis(4-piridil)eteno (**bpe**).

## 9 OBJETIVOS

### *Objetivo general*

Generar estrategias que permitan controlar la conectividad y organización supramolecular de los componentes que constituyen a cristales moleculares multicomponente basados en ácidos arilborónicos y ligantes bis-piridilo a través del uso de grupos funcionales que forman interacciones no-covalentes dirigidas y estudiar en los casos que sea posible las reacciones de fotocicloaddición.

### *Objetivos específicos*

Generar y analizar las estructuras de cristales moleculares con conectividad 1D, 2D ó 3D a través de enlaces de hidrógeno y otras interacciones unidireccionales (p.e.  $\pi-\pi$ ), formadas a partir de ácidos arilborónicos funcionalizados con grupos que formen enlaces de hidrógeno y empleando coformadores tipo bis-piridilalqueno susceptibles a reacciones de cicloaddición [2+2] inducidas por luz UV.

Seleccionar de los sistemas cristalinos obtenidos candidatos con potencial para realizar reacciones de fotocicloaddición [2+2] en estado sólido y evaluar los rendimientos y la estereoquímica de los productos.

## 10 METODOLOGÍA

### *Reactivos*

El *trans*-1,2-bis(4-piridil)etileno (**bpe**), el ácido 4-carboxifenilborónico (**4-cpba**) y los gránulos de hidróxido de sodio se adquirieron de Sigma-Aldrich Chemicals, mientras que el clorhidrato de ácido 4-aminofenilborónico (**4-apba•HCl**), el ácido 4-nitrofenilborónico (**4-npba**) y el ácido 4-aminocarbonilfenilborónico (**4-acpba**) se obtuvieron de Oakwood Chemical. Todos los reactivos de partida se utilizaron tal como se recibieron, sin mayor purificación. Los disolventes se adquirieron de Sigma-Aldrich y se utilizaron sin secar.

### *Instrumental*

Los puntos de fusión se midieron en un aparato de punto de fusión Mel-Temp. Los espectros IR en el intervalo de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  se obtuvieron en el Thermo Scientific Nicolet 380 FT-IR equipado con un cristal ATR de diamante. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se adquirieron en un instrumento Bruker AVANCE 500 utilizando TMS como referencia. Los experimentos de fotodimerización [2+2] se llevaron a cabo con un fotocabinete ACE equipado con una lámpara ACE de cuarzo, 450 W, banda ancha, presión media y vapor de Hg.

Los estudios de difracción de rayos X de monocristal (DRXMC) se realizaron en un instrumento Bruker Nonius APEX II Kappa utilizando radiación Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073$  Å). T = 100 K. La solución de la estructura, el refinamiento y la salida de datos se realizaron con el paquete de programas OLEX utilizando SHEXLTL para la solución de la estructura y SHELXL-2014 para el refinamiento. Se utilizó el programa Diamond para la creación de las figuras.

Los análisis de difracción de rayos X de polvos (PXR) se obtuvieron de muestras montadas en portaobjetos de vidrio utilizando un difractómetro de rayos-X Bruker D8 Advance con radiación Cu-K $\alpha$  (1,54184 Å). El equipo funcionó a 40 kV y 30 mA, y los datos se registraron a temperatura ambiente en el intervalo  $2\theta = 5-45^\circ$ .

Los experimentos de molienda asistida por líquido (LAG) se llevaron a cabo en un molino agitador FTS-1000 utilizando frascos de PTFE (5,0 mL) y dos bolas de acero inoxidable (5,0 mm de diámetro). Los experimentos de LAG se realizaron a 20 Hz (1200 rpm) por 30 minutos con aproximadamente 50  $\mu$ L de disolvente.

#### *Preparación de los cocristales*

Para la obtención de [(**4-cpba**)<sub>2</sub>(**bpe**)<sub>3</sub>] se disolvieron los reactivos **4-cpba** (0.010 g, 0.060 mmol) y **bpe** (0.011 g, 0.060 mmol) en 3 mL de THF. La solución se sometió a reflujo bajo agitación durante 20 minutos y después se dejó a temperatura ambiente para la evaporación lenta del disolvente. Después de dos días se formaron cristales incoloros en forma de placa adecuados para el análisis DRXMC. P.f. 176-180 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3200-2500 (O-H), 1699 (C=O), 1602 (C=N), 1571, 1536, 1503 (C=C), 1368 (B-O), 1101 (B-C), 971 (*trans* H-C=C-H), 545 (B-O-H)  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.54 (s, 3H, H<sub>e</sub>), 7.61 (d, 6H, H<sub>d</sub>), 7.89 (s, 4H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>), 8.25 (s, 2H, B(OH)<sub>2</sub>), 8.60 (d, 6H, H<sub>c</sub>) ppm.

[(**4-apba**)<sub>2</sub>(**bpe**)<sub>3</sub>] y [(**4-apba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]. Se disolvieron los reactivos **4-apba**•HCl (0.040 g, 0.230 mmol) y gránulos de NaOH (0.009 g, 0.230 mmol) en 2 mL de metanol, y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtró la solución y se le añadió **bpe** (0.053 g, 0.292 mmol), después se agitó la solución durante 15 minutos a temperatura ambiente. La evaporación lenta del disolvente proporcionó cristales incoloros con morfología de aguja y de bloque respectivamente, ambos aptos para el análisis DRXMC.

Método para obtener [(**4-apba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] en forma pura: Se disolvieron los compuestos **4-apba**•HCl (0.010 g, 0.057 mmol) y **bpe** (0.010 g, 0.057 mmol) en 10 mL de acetona. La solución se sometió a reflujo con agitación durante 15 minutos. Tras la filtración, la solución se dejó a temperatura ambiente para la evaporación lenta del disolvente, dando después de dos días cristales incoloros adecuados para el análisis DRXMC. P.f. 131-135 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3500-2800 (O-H, N-H), 1602 (C=N), 1325 (B-O), 1091 (B-C), 968 (*trans* H-C=C-H), 540 (B-O-H)  $\text{cm}^{-1}$ .

Para obtener [(**4-acpba**)<sub>2</sub>(**bpe**)] se disolvieron **4-acpba** (0.010 g, 0.060 mmol) y **bpe** (0.011 g, 0.060 mmol) en 1.3 mL de metanol. La solución se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y después se dejó evaporar lentamente el disolvente. Después de cuatro días, se formaron cristales incoloros en forma de placa adecuados para el análisis DRXMC. P.f. 175-178 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3500-2800 (O-H, N-H), 1638 (C=O) 1602 (C=N) 1553, 1508 (C=C), 1363 (B-O), 1091 (B-C), 953 (*trans* H-C=C-H), 548 (B-O-H) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.54 (s, 2H, H<sub>e</sub>), 7.61 (d, 4H, H<sub>d</sub>), 7.83 (s, 8H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>), 8.17 (s, 4H, (BOH)<sub>2</sub>), 8.60 (d, 4H, H<sub>c</sub>) ppm.

Para obtener el compuesto [(**4-acpba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] se disolvieron **4-acpba** (0.010 g, 0.060 mmol) y **bpe** (0.011 g, 0.060 mmol) en 6 mL de metanol. La solución se sometió a reflujo durante 10 minutos y luego se dejó a temperatura ambiente para la evaporación lenta del disolvente. Al cabo de dos días se formaron cristales incoloros en forma de bloque aptos para el análisis DRXMC. P.f. 129-132 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3500-2700 (O-H, N-H), 1631 (C=O), 1600 (C=N), 1365 (B-O), 1093 (B-C), 967 (*trans* H-C=C-H), 545 (B-O-H) cm<sup>-1</sup>.

Para la preparación de [(**4-cpbhme**)(**bpe**)], se disolvieron **4-cpba** (0.010 g, 0.060 mmol) y **bpe** (0.011 g, 0.060 mmol) en 1 mL de metanol. La solución se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se dejó evaporar el disolvente lentamente. Al cabo de cuatro días se formaron cristales incoloros en forma de placa adecuados para el análisis DRXMC. P.f. 229-232 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3200-2400 (O-H), 1693 (C=O) 1604 (C=N) 1571, 1535, 1504 (C=C), 1367 (B-O), 1101 (B-C), 975 (*trans* H-C=C-H), 548 (B-O-H) cm<sup>-1</sup>.

Para la obtención del compuesto [(**4-nphme**)<sub>2</sub>(**bpe**)] se disolvieron **4-npba** (0.010 g, 0.060 mmol) y **bpe** (0.011 g, 0.060 mmol) en 1 mL de metanol. La solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se dejó evaporar lentamente el disolvente. Después de 1 día, se formaron cristales incoloros en forma de aguja adecuados para el análisis DRXMC. P.f. 265-268 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3600-2400 (O-H), 1600 (C=N), 1515 (C=C), 1309 (B-O), 1101 (B-C), 969 (*trans* H-C=C-H), 545 (B-O-H) cm<sup>-1</sup>.

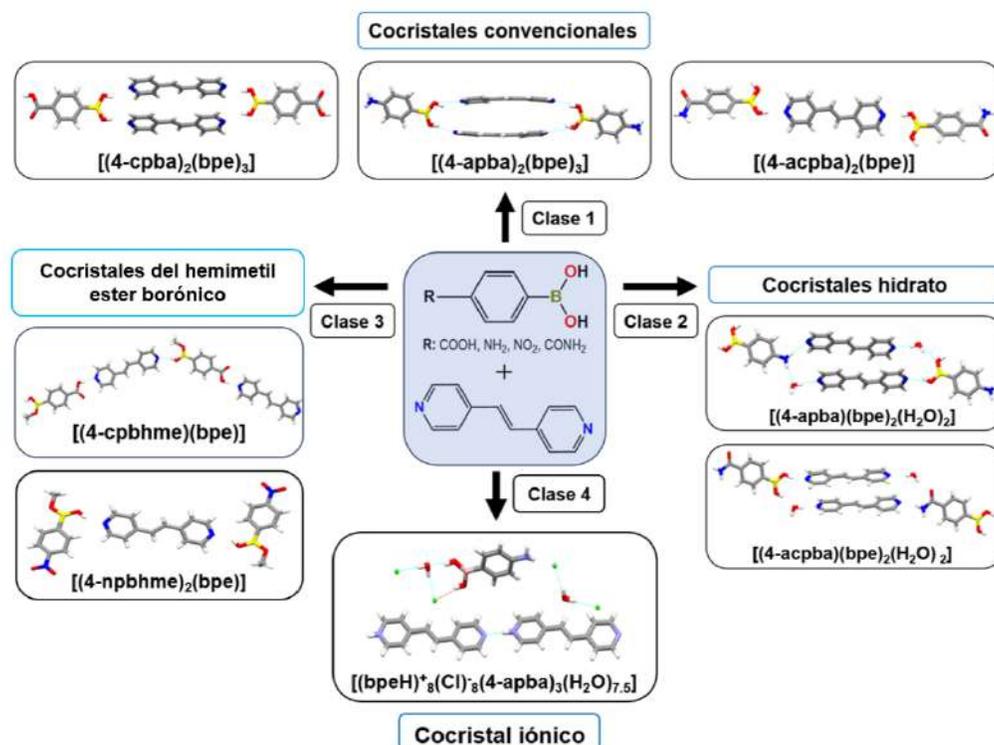
Para la obtención de  $[(4\text{-apba})_3(\text{bpeH})^+_8(\text{Cl})^-_8(\text{H}_2\text{O})_{7.5}]$  se disolvieron **4-apba·HCl** (0.010 g, 0.057 mmol) y **bpe** (0.010 g, 0.057 mmol) en 1 mL de metanol. La solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se dejó evaporar lentamente el disolvente. De esta forma se lograron obtener cristales aptos para su análisis de DRXMC. P.f. >350°. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3500-2600 (O-H, N-H), 1653 (C=O), 1600 (C=N), 1555 y 1500 (C=C), 1351 (B-O), 1095 (B-C), 970 (*trans* H-C=C-H), 536 (B-O-H)  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{114}\text{H}_{127}\text{B}_3\text{Cl}_8\text{N}_{19}\text{O}_{13.5}$ : C; 59.68, N; 11.59, H; 5.53. Encontrado: C; 58.81, N; 11.72, H; 5.36.

## 11 RESULTADOS

### Métodos de preparación de los cocristales

A partir de los experimentos de cocrystalización de los ácidos borónicos *para*-sustituidos **4-cpba**, **4-apba**, **4-acpba** y **4-npba** con **bpe**, se aislaron un total de ocho cocristales. Los análisis estructurales mediante difracción de rayos X de monocristal revelaron que las reacciones dieron lugar a cuatro clases de sólidos, tal como se puede observar en el **Esquema 3**. La clase 1 incluye los tres cocristales convencionales  $[(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3]$ ,  $[(4\text{-apba})_2(\text{bpe})_3]$  y  $[(4\text{-acpba})_2(\text{bpe})]$ . El término convencional se utiliza aquí para denotar la ausencia de agua y la ausencia de un componente que haya sufrido una esterificación. La clase 2 incluye los cocristales hidrato  $[(4\text{-apba})(\text{bpe})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  y  $[(4\text{-acpba})(\text{bpe})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ . Los hidratos se formaron calentando la solución hasta ebullición y dejando que las soluciones se enfríen lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente. La clase 3 incluye los cocristales  $[(4\text{-cpbhme})(\text{bpe})]$  y  $[(4\text{-npbhme})_2(\text{bpe})]$  en los que el ácido borónico se convirtió en un hemimetil éster. Los cristales con hemi-ésteres se prepararon utilizando metanol como disolvente. La clase 4 incluye al cocrystal iónico  $[(\text{bpeH})^+_8(\text{Cl})^-_8(4\text{-apba})_3(\text{H}_2\text{O})_{7.5}]$ . El cocrystal iónico se preparó a partir del hidrocloreto (**4-apba·HCl**) con **bpe**. El cocrystal iónico cristalizó con el método de evaporación lenta, usando metanol como disolvente. También se obtuvo una

boroxina derivada de **4-npba** con **bpe** al calentarnos en una solución de acetona hasta ebullición, la estructura se puede ver en el **ANEXO**.



**Esquema 3.** Se muestran las 4 clases de cocristales obtenidos, clase 1: cocristales convencionales, clase 2: cocristales hidrato, clase 3: cocristales hemimetil ester borónicos, clase 4: cocrystal iónico.

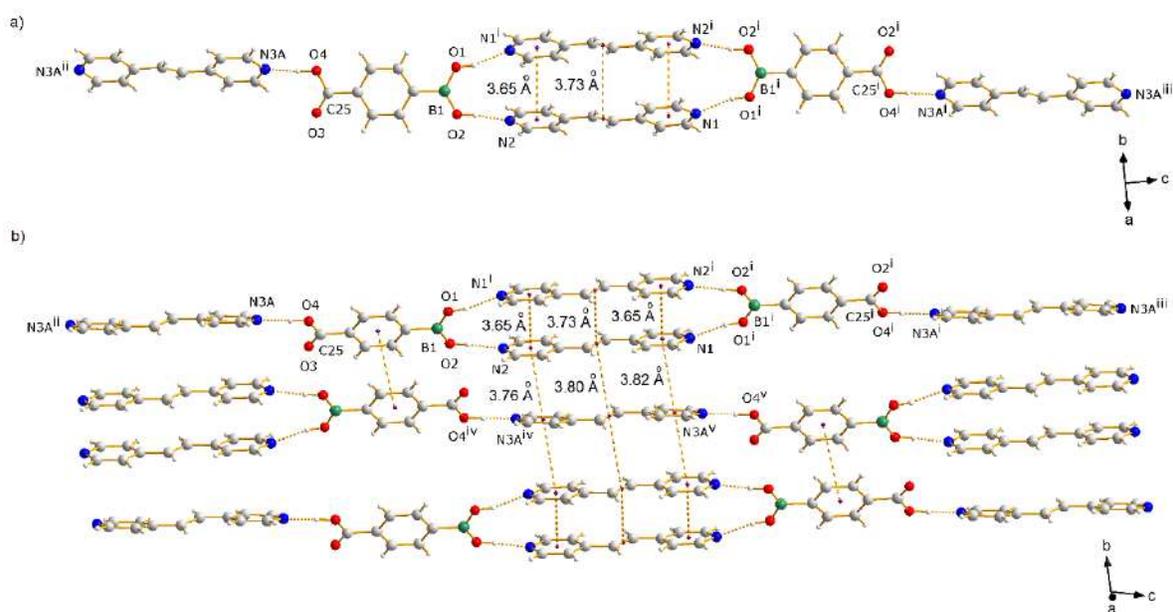
## 11.1 DESCRIPCIÓN DE LAS ESTRUCTURAS EN ESTADO SÓLIDO

### *Cocristales convencionales*

Los componentes de [(**4-cpba**)<sub>2</sub>(**bpe**)<sub>3</sub>] formaron una red cristalina en el grupo espacial triclinico *P*-1. La unidad asimétrica se conforma por una molécula de **4-cpba** y una molécula y media de **bpe**. Los grupos B(OH)<sub>2</sub> muestran la conformación *syn-syn*, que soporta un motivo macrocíclico tetramoleculer sostenido por enlaces de hidrógeno (B)O–H...N<sub>pir</sub> (**Figura 37a**). Dentro del macrociclo, los grupos B(OH) están torcidos (55.5° y 58.9°) con respecto a los grupos 4-piridilo. Las moléculas **bpe** están alineadas paralelamente, estando los enlaces C=C separados por 3.73

Å. Dicha geometría satisface los criterios de Schmidt para una fotodimerización [2+2] en estado sólido.

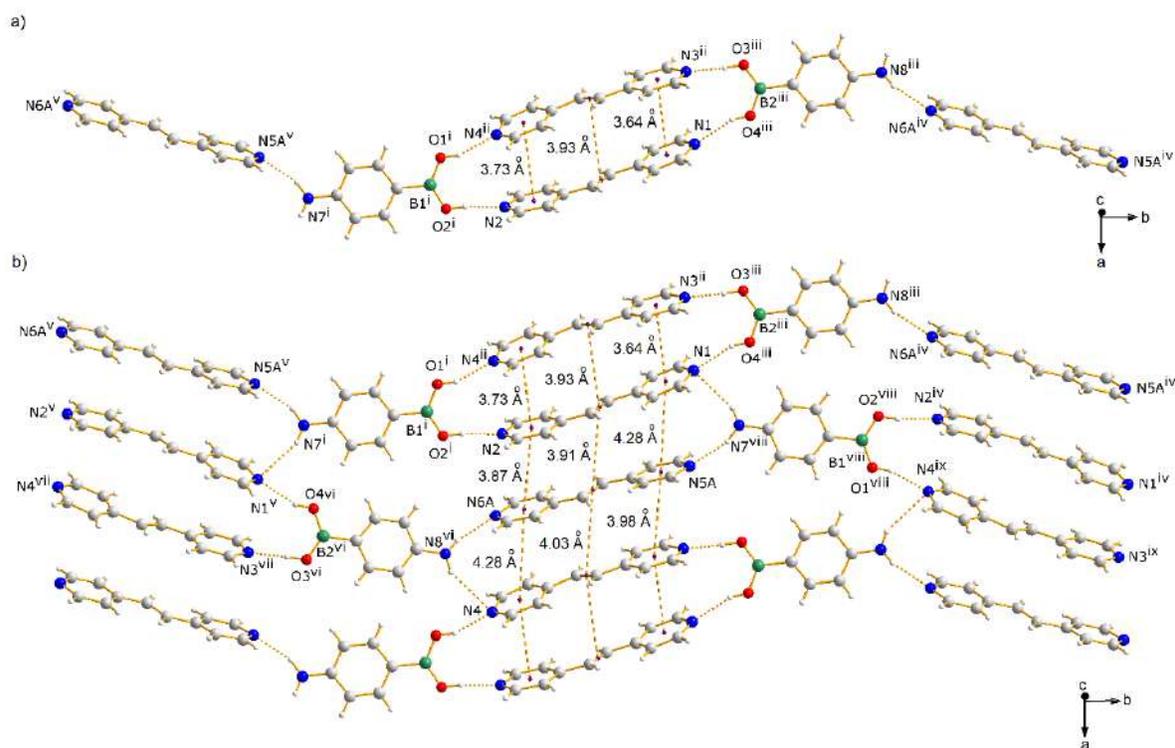
La presencia del grupo funcional COOH añadido al ácido borónico en posición *para* resulta en motivos tetramoleculares están unidos supramolecularmente por enlaces de hidrógeno (C)O–H...N<sub>pir</sub> con las moléculas **bpe** adicionales, generando un ensamblaje 1D infinito a lo largo del eje c (**Figura 37a**). Las hebras 1D adyacentes corren antiparalelas e interactúan mediante interacciones π cara a cara desplazadas [centroide...centroide, 3.76 y 3.82 Å; separación olefina...olefina, 3.80 Å] para generar una red 2D dentro del plano bc (**Figura 37b**). Las capas interactúan mediante diferentes enlaces de hidrógeno tipo C–H...O (C...O 3.353, 3.376, 3.379 y 3.411 Å) y fuerzas de van der Waals.



**Figura 37.** Fragmentos de la estructura cristalina de  $[(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3]$  (1), que ilustran las interacciones intermoleculares más relevantes. (a) Crecimiento de la red a lo largo de [0 0 1] mediante enlaces de hidrógeno (B)O–H...N<sub>pir</sub> y (C)O–H...N<sub>pir</sub>. (b) Disposición bidimensional establecida por apilamiento π infinito a lo largo de [0 1 0]. Operadores de simetría: (i) 2-x, 1-y, 3-z; (ii) -x, -y, -1-z; (iii) 2+x, 1+y, 4+z; (iv) 1-x, -y, 1-z; (v) 1+x, y, 2+z. Nota: Para mayor claridad, no se muestra el desorden posicional de la molécula **bpe** que lleva la etiqueta N3A.

$[(4\text{-apba})_2(\text{bpe})_3]$  también presenta un motivo macrocíclico tetramolecular formado por interacciones (B)O–H...N<sub>pir</sub>. Sus componentes cristalizan en el grupo espacial

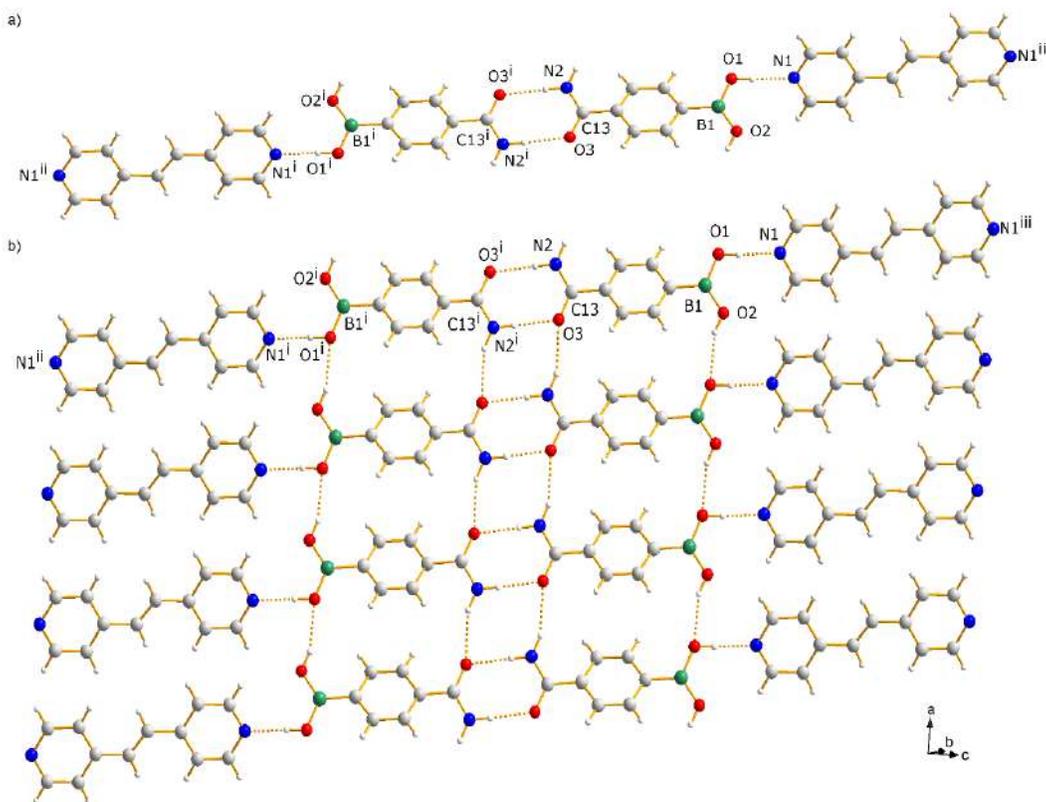
monoclínico  $P2_1/c$ . La unidad asimétrica consta de dos moléculas de **4-apba** y tres moléculas de **bpe**. Tal como  $[(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3]$ , los grupos  $\text{B(OH)}_2$  adoptan una conformación *syn-syn*, con torsión entre los grupos  $\text{B(OH)}_2$  y los grupos piridilo de las moléculas de **bpe** ( $62.8$  a  $69.3^\circ$ ). El grupo  $\text{NH}_2$  promueve un ensamblaje 1D a lo largo del eje *b* mediante enlaces de hidrógeno  $\text{N-H}\cdots\text{N}_{\text{pir}}$  que están unidos por enlaces de hidrógeno  $\text{N-H}\cdots\text{N}_{\text{pyr}}$  adicionales (**Figura 38a**). Los filamentos 1D presentan una topología ondulada (compare **Figura 37a y 38a**) y son antiparalelos, lo que da lugar a capas 2D dentro del plano *ab* (**Figura 38b**).



**Figura 38.** Estructura cristalina de  $[(4\text{-apba})_2(\text{bpe})_3]$  que ilustra las interacciones intermoleculares más relevantes. (a) Crecimiento de la red a lo largo de  $[0\ 1\ 0]$  mediante enlaces de hidrógeno  $(\text{B})\text{O-H}\cdots\text{N}_{\text{pir}}$  y  $\text{N-H}\cdots\text{N}_{\text{pir}}$  (b) Disposición bidimensional establecida por enlaces de hidrógeno  $\text{N-H}\cdots\text{N}_{\text{pir}}$  adicionales y apilamiento  $\pi$  infinito a lo largo de  $[1\ 0\ 0]$ . Operadores de simetría: (i)  $x, 0,5-y, 0,5+z$ ; (ii)  $-1+x, y, z$ ; (iii)  $-x, 1-y, 1-z$ ; (iv)  $-x, 0,5+y, 0,5-z$ ; (v)  $-x, -0,5+y, 0,5-z$ ; (vi)  $x, 0,5-y, -0,5+z$ ; (vii)  $1-x, -0,5+y, 0,5-z$ ; (viii)  $-x, 1-y, -z$ ; (ix)  $1-x, 0,5+y, 0,5-z$ . Nota: Para mayor claridad, no se muestra el desorden posicional de la molécula **bpe** que lleva la etiqueta N6A.

El empaquetamiento del cocrystal  $[(4\text{-acpba})_2(\text{bpe})]$  es significativamente diferente a la organización supramolecular de  $(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3$  y  $(4\text{-apba})_2(\text{bpe})_3$ . Los

componentes cristalizan en el grupo espacial triclinico *P*-1, con la unidad asimétrica formada por una molécula de **4-acpba** y una molécula **bpe** alrededor de un centro cristalográfico de inversión. El grupo CONH<sub>2</sub> promueve un ensamblaje 2D dentro del plano *ac* en el que los grupos amida participan en un homosintón. Los grupos funcionales amida interactúan a lo largo del eje *a* mediante enlaces de hidrógeno N-H...O. Los grupos B(OH)<sub>2</sub> presentan la conformación *syn-anti*, con un único grupo hidroxilo interactuando con un piridilo mediante un enlace de hidrógeno (B)O-H...N<sub>pir</sub> (**Figura 39a**). El hidrógeno-*anti* une las moléculas de ácido mediante enlaces de hidrógeno O-H...O a lo largo del eje *a*. En conjunto, el proceso de ensamblaje da lugar a una estructura en capas 2D con los anillos aromáticos de los componentes aproximadamente paralelos a las capas sin presentar cercanía de los grupos alqueno de las moléculas **bpe**. Las moléculas adyacentes de **4-acpba** y **bpe** dentro de las capas están torcidas ( $\angle$  B(OH)<sub>2</sub>-**bpe**, 38.8°) (**Figura 39b**). Las capas 2D están conectadas en 3D mediante interacciones C-H... $\pi$  y contactos de van der Waals.

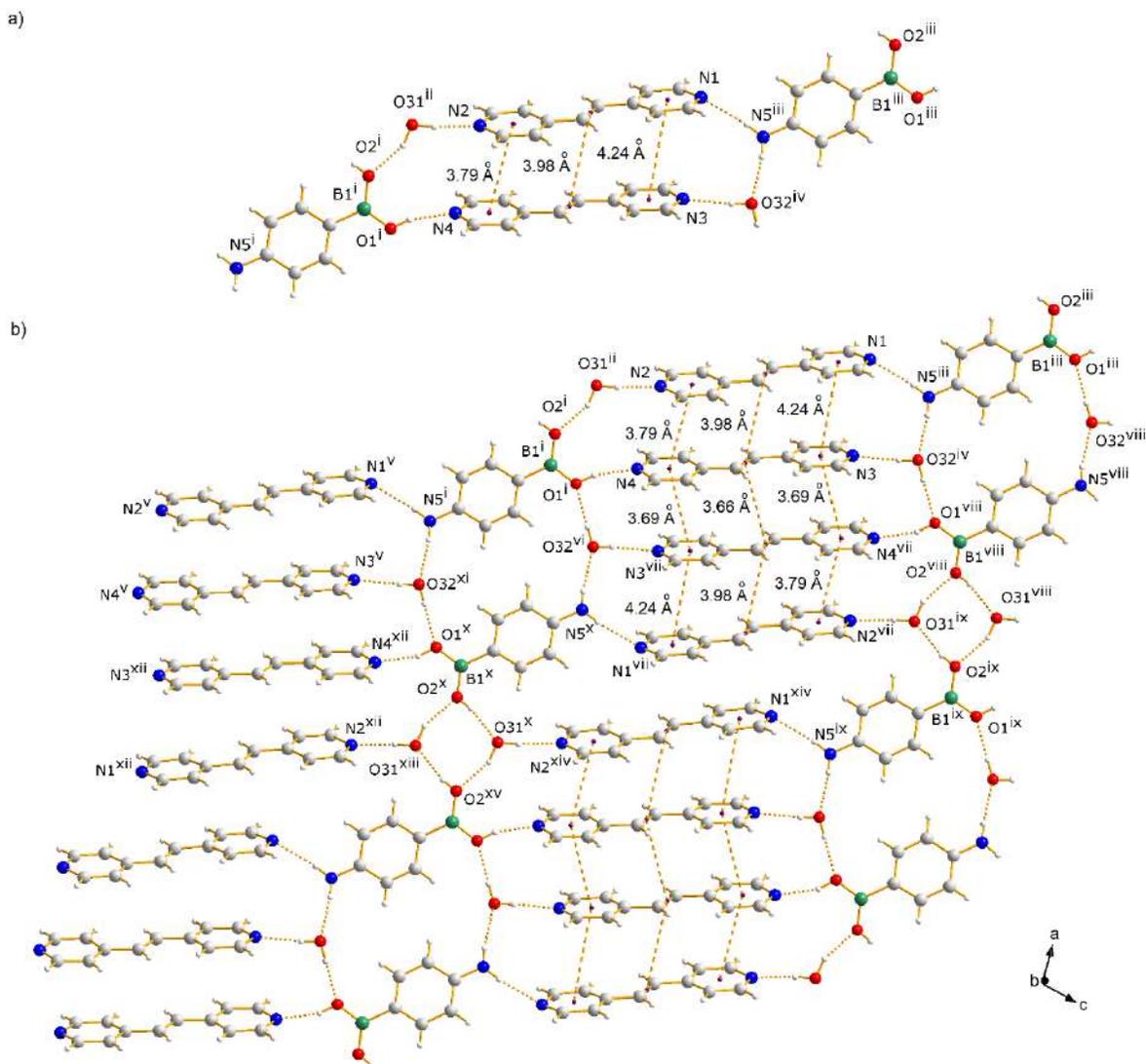


**Figura 39.** Fragmentos de la estructura cristalina de [(**4-acpba**)<sub>2</sub>(**bpe**)], ilustrando las interacciones intermoleculares más relevantes. (a) Crecimiento de la red a lo largo de [0 1

2] mediante enlaces de hidrógeno  $N_{\text{amida}}-H\cdots O_{\text{amida}}$  (b) Disposición bidimensional establecida por enlaces de hidrógeno adicionales del tipo  $(B)O-H\cdots O(B)$  y  $N_{\text{amida}}-H\cdots O_{\text{amida}}$  a lo largo de  $[1\ 0\ 0]$ . Operadores de simetría: (i)  $1-x, 1-y, -z$ ; (ii)  $-1+x, -1+y, -2+z$ ; (iii)  $2-x, 2-y, 2-z$ .

### *Cocristales hidrato*

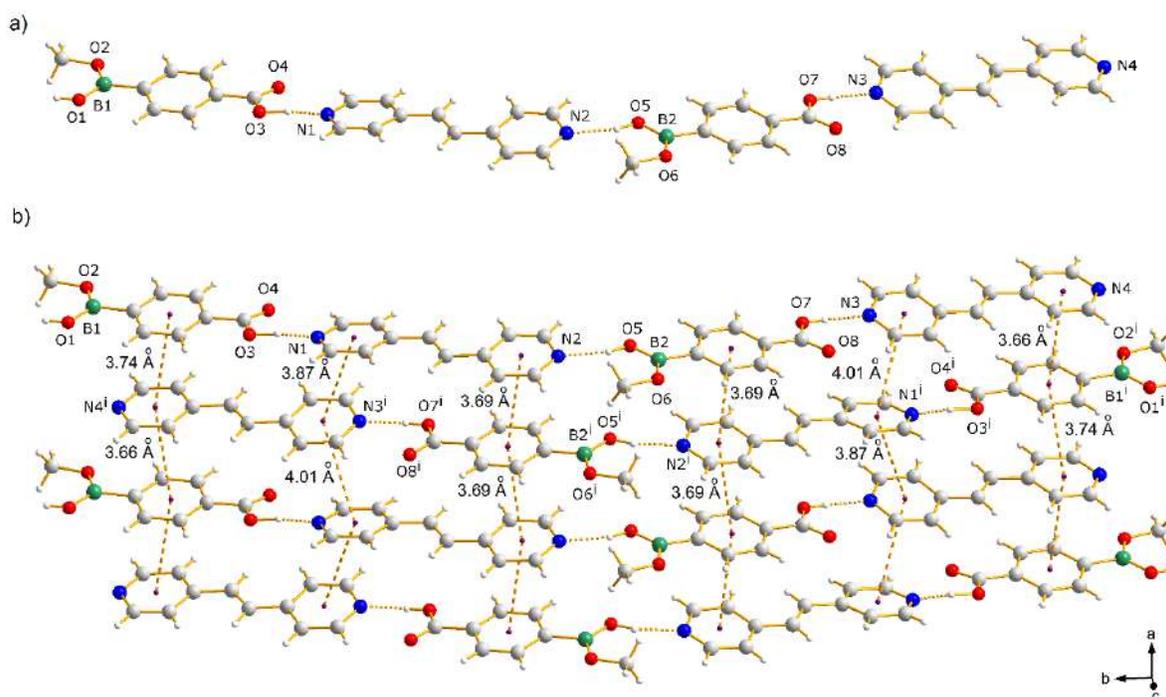
Los cocristales hidrato  $[(4\text{-apba})(\text{bpe})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  y  $[(4\text{-acpba})(\text{bpe})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  (Figuras 40 y 41) cristalizan en los grupos espaciales monoclinicos  $P2_1/n$  y  $P2_1$ , respectivamente. Cada unidad asimétrica implica un ácido borónico, así como dos unidades **bpe** y dos moléculas de agua. En cada caso, los componentes se ensamblan mediante enlaces de hidrógeno que, de forma similar a  $(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3$  y  $(4\text{-apba})_2(\text{bpe})_3$ , implican un motivo macrocíclico tetramolecular formado por enlaces de hidrógeno. Sin embargo, en este caso los grupos piridilo de cada molécula de **bpe** participan en un heterosintón diferente; concretamente, un extremo de cada **bpe** interactúa con un grupo  $-B(OH)_2$  o el grupo funcional-*para* del ácido borónico. El otro extremo está unido una molécula de agua. Los grupos  $B(OH)_2$  adoptan conformaciones *syn-anti* y *syn-syn* para **4-apba** y **4-acpba**, respectivamente. Las moléculas de **bpe** se tuercen de forma casi ortogonal a los grupos  $B(OH)_2$  ( $\angle$  **4-apba-bpe**,  $65.3^\circ$ ;  $\angle$  **4-acpba-bpe**,  $73.2^\circ$ ). Como consecuencia de las interacciones entre los componentes, las moléculas de ambos sólidos se autoensamblan para generar capas 2D soportadas por enlaces de hidrógeno  $O-H\cdots O$  que implican por un lado las aguas y los grupos borónicos y por otro lado las moléculas de **bpe** comprometidas en apilamientos columnares 1D. El apilamiento sitúa los enlaces  $C=C$  en posiciones ( $C\cdots C$  centroides: **apba** 3.98 Å;  $C\cdots C$  **acpba** 3.64 Å) adecuadas para fotodimerizaciones  $[2+2]$  según Schmidt. Las capas 2D interactúan mediante interacciones  $C-H\cdots O$  y  $C-H\cdots\pi$  así como contactos van der Waals.



**Figura 40.** Fragmentos de la estructura cristalina de  $[(4\text{-apba})(\text{bpe})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  que ilustran las interacciones intermoleculares más relevantes. (a) Patrón macrocíclico  $[2+2]$  expandido con agua, formado entre **4-apba** y **bpe**. (b) Disposición bidimensional establecida por enlaces de hidrógeno O-H...O así como interacciones  $\pi$ . Operadores de simetría: (i)  $-0,5+x, 0,5-y, -0,5+z$ ; (ii)  $1,5-x, 0,5+y, 1,5-z$ ; (iii)  $0,5+x, 0,5-y, 0,5+z$ ; (iv)  $1,5-x, -0,5+y, 2,5-z$ ; (v)  $-1+x, y, -1+z$ ; (vi)  $-0,5+x, 1,5-y, -0,5+z$ ; (vii)  $1-x, 1-y, 2-z$ ; (viii)  $1,5-x, 0,5+y, 2,5-z$ ; (ix)  $-0,5+x, 0,5-y, 0,5+z$ ; (x)  $0,5-x, 0,5+y, 1,5-z$ ; (xi)  $0,5-x, -0,5+y, 1,5-z$ ; (xii)  $-x, 1-y, 1-z$ ; (xiii)  $-1,5-x, 0,5-y, -0,5+z$ ; (xiv)  $-1+x, y, z$ ; (xv)  $-1,5+x, 0,5-x, -0,5+z$ .



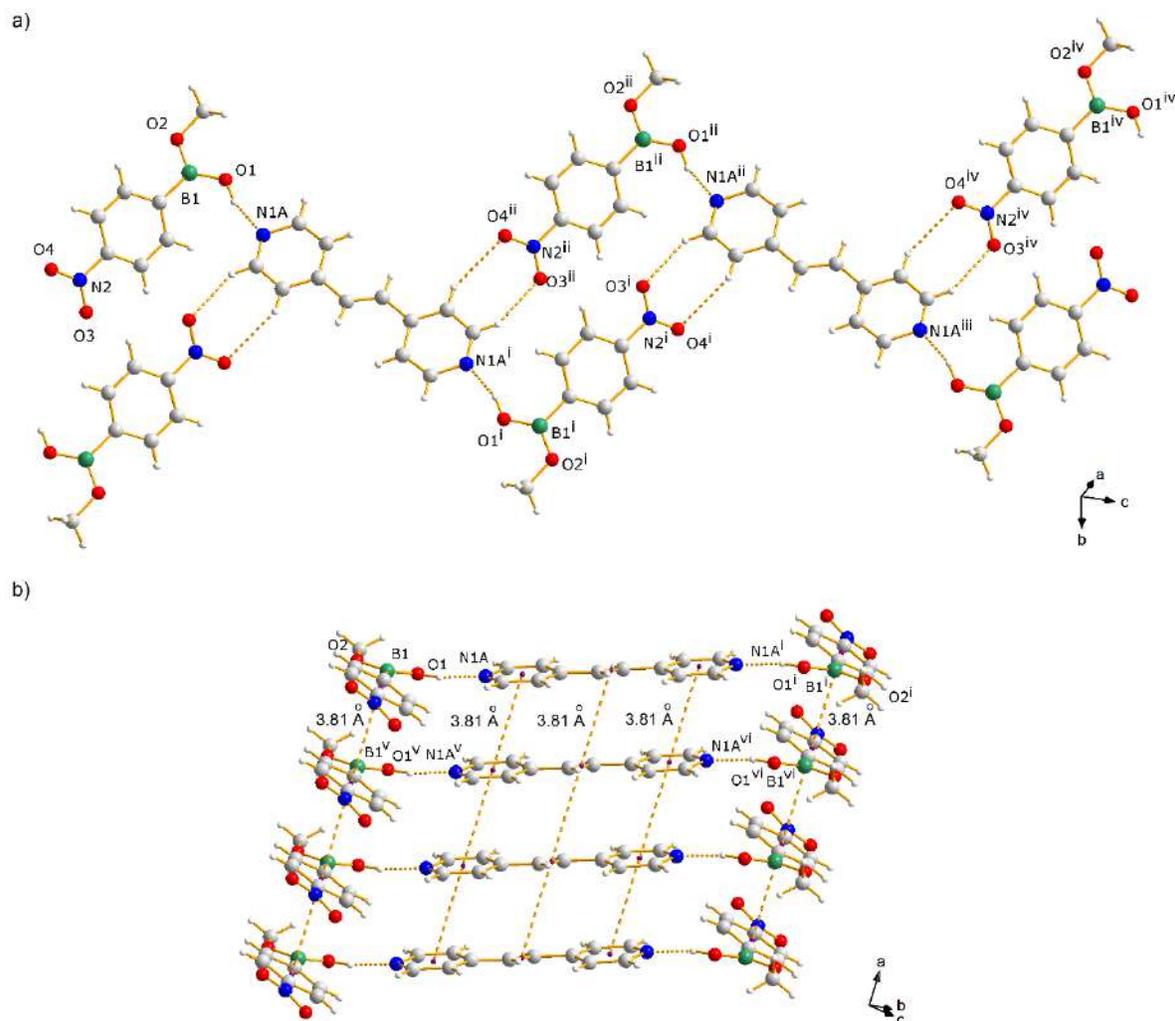
Los componentes de **(4-cpbhme)(bpe)** cristalizan en el grupo espacial ortorrómbico  $Pca2_1$ , con la unidad asimétrica formada por **4-cpbhme** y **bpe**. Las moléculas se autoensamblan mediante enlaces de hidrógeno (B)O–H...N<sub>pir</sub> and (C)O–H...N<sub>pir</sub> para formar filamentos 1D a lo largo del eje **b** cristalográfico. El hemiester **4-cpbhme** proporciona dos grupos hidrógeno-donantes, con el fragmento (B)O–H en la conformación *syn*. Los anillos aromáticos de los dos componentes son aproximadamente coplanares (**Figura 42**). Los filamentos se empaquetan desfasados a lo largo del eje **c** siendo sostenidos por interacciones  $\pi$  cara a cara para generar columnas apiladas infinitas (**Figura 42b**). Los enlaces C=C más cercanos de **bpe** están separados por 8.86 Å. Las hebras adyacentes interactúan a través de interacciones C–H...O and C–H... $\pi$ , así como contactos van der Waals.



**Figura 42.** Estructura cristalina de rayos-X de **[(4-cpbhme)(bpe)]**: (a) hebras de 1D formadas a través de enlaces de hidrógeno tipo (B)O–H...N<sub>pir</sub> y (C)O–H...N<sub>pir</sub> (b) columnas apiladas mediante interacciones tipo  $\pi$  entre las moléculas **4-cpbhme** y **bpe**. Operadores de simetría: (i)  $-0.5+x, 1-y, z$ .

Los componentes de **(4-npbhme)<sub>2</sub>(bpe)** cristalizan en el grupo espacial monoclinico  $P2_1/c$ , con una molécula de **4-npbhme** y media unidad de **bpe** en la unidad asimétrica. Los componentes se ensamblan mediante enlaces de hidrógeno

(C)O–H...N<sub>pir</sub> para formar en primera instancia una estructura discreta de tres componentes. En contraste con (4-**cpbhme**)(**bpe**), el fragmento (B)O–H adopta la conformación *syn-anti*. El grupo nitro también participa en enlaces de hidrógeno de doble puente C<sub>pir</sub>–H...O<sub>nitro</sub> [H...O, 2.60 and 2.71 Å] con moléculas de **bpe**. El grupo hemi-éster está torcido respecto al anillo aromático del ácido borónico (19.0°) para soportar una topología arrugada 1D. (**Figura 43a**).

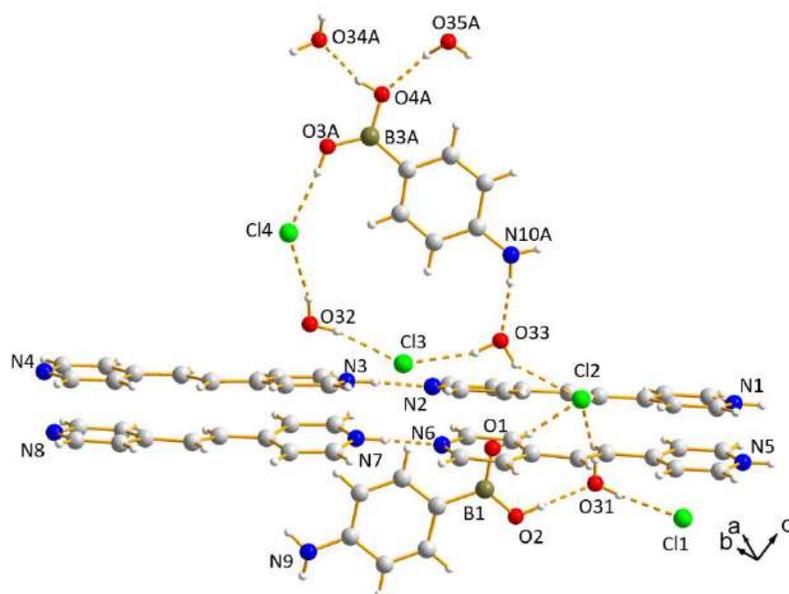


**Figura 43.** Fragmentos de la estructura cristalina de [(4-**npbhme**)<sub>2</sub>(**bpe**)], que ilustran las interacciones intermoleculares más relevantes. (a) Motivo macrocíclico de enlace de hidrógeno establecido por las interacciones (B)O–H...N<sub>pir</sub> y C<sub>pir</sub>–H...O<sub>nitro</sub> y hebras 1D resultantes. (b) Disposición bidimensional establecida por el apilamiento  $\pi$  entre unidades adyacentes de 4-**npbhme** y **bpe**, respectivamente. Operadores de simetría: (i) 2-x, 1-y, 2-z; (ii) 2+x, y, 1+z; (iii) 4-x, 1-y, 3-z; (iv) 4+x, y, 2+z; (v) -1+x, y, z; (vi) 1-x, 1-y, 2-z. Nota: Para mayor claridad, no se muestra el desorden posicional de las moléculas **bpe**.

Los filamentos 1D se alinean paralelamente permitiendo la formación de capas 2D caracterizadas por dos tipos de apilamiento infinito por interacciones  $\pi$ . De ellas, la primera ocurre entre las unidades **bpe** [centroide...centroide, 3.81 Å] y la segunda por moléculas **4-npbhme** [centroide...centroide, 3.81 Å] (**Figura 43b**). En la tercera dimensión, las capas 2D están unidas a través de interacciones más débiles tipo C–H...O y contactos de van der Waals.

### Cocrystal iónico

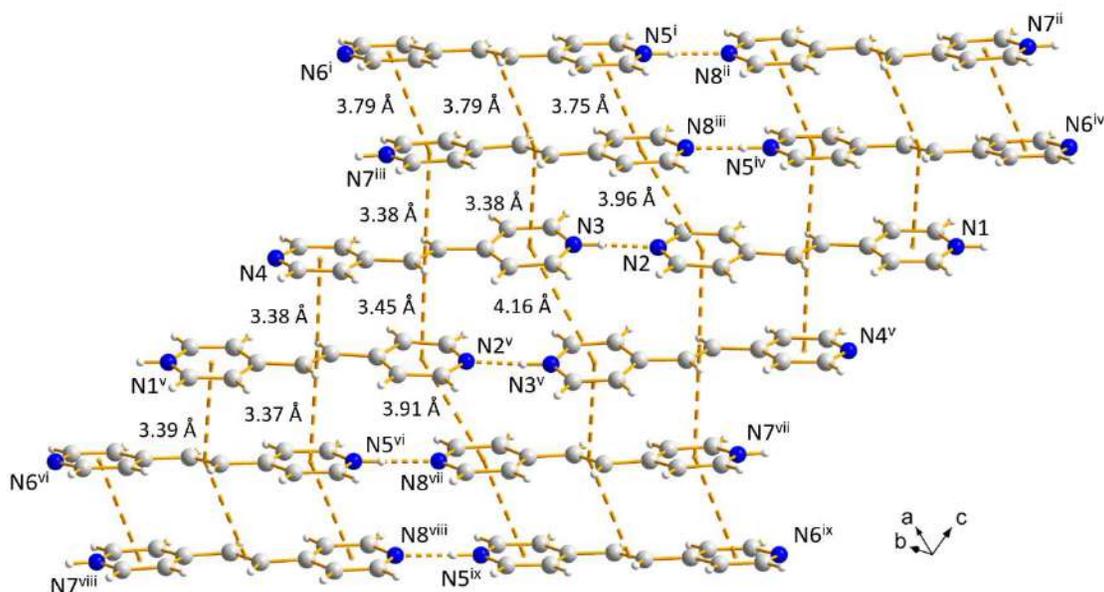
Los componentes del cocrystal iónico  $[(4\text{-apba})_3(\text{bpeH})^+_8(\text{Cl})^-_8(\text{H}_2\text{O})_{7.5}]$  cristalizan en el grupo espacial triclínico  $P-1$ , la **Figura 44** muestra un fragmento de la red cristalina, destacando las interacciones no covalentes más relevantes. La celda unitaria está conformada por ocho moléculas monoprotonadas de **bpe** y ocho iones cloruro como contraiones, además de tres moléculas de **4-apba** y siete moléculas y media de agua.



**Figura 44.** Fragmento de la red cristalina de  $[(4\text{-apba})_3(\text{bpeH})^+_8(\text{Cl})^-_8(\text{H}_2\text{O})_{7.5}]$ , mostrando las interacciones intermoleculares más relevantes. Nota: para mayor claridad no se muestra el desorden de una de las moléculas de **4-apba** (B3A).

En la red cristalina, las moléculas de **bpe** monoprotonado (**bpeH<sup>+</sup>**) se extienden en cadenas de 1D formadas a través de enlaces de hidrógeno  $\text{N}_{\text{pir}}\text{-H}\cdots\text{N}_{\text{pir}}$ . Estas

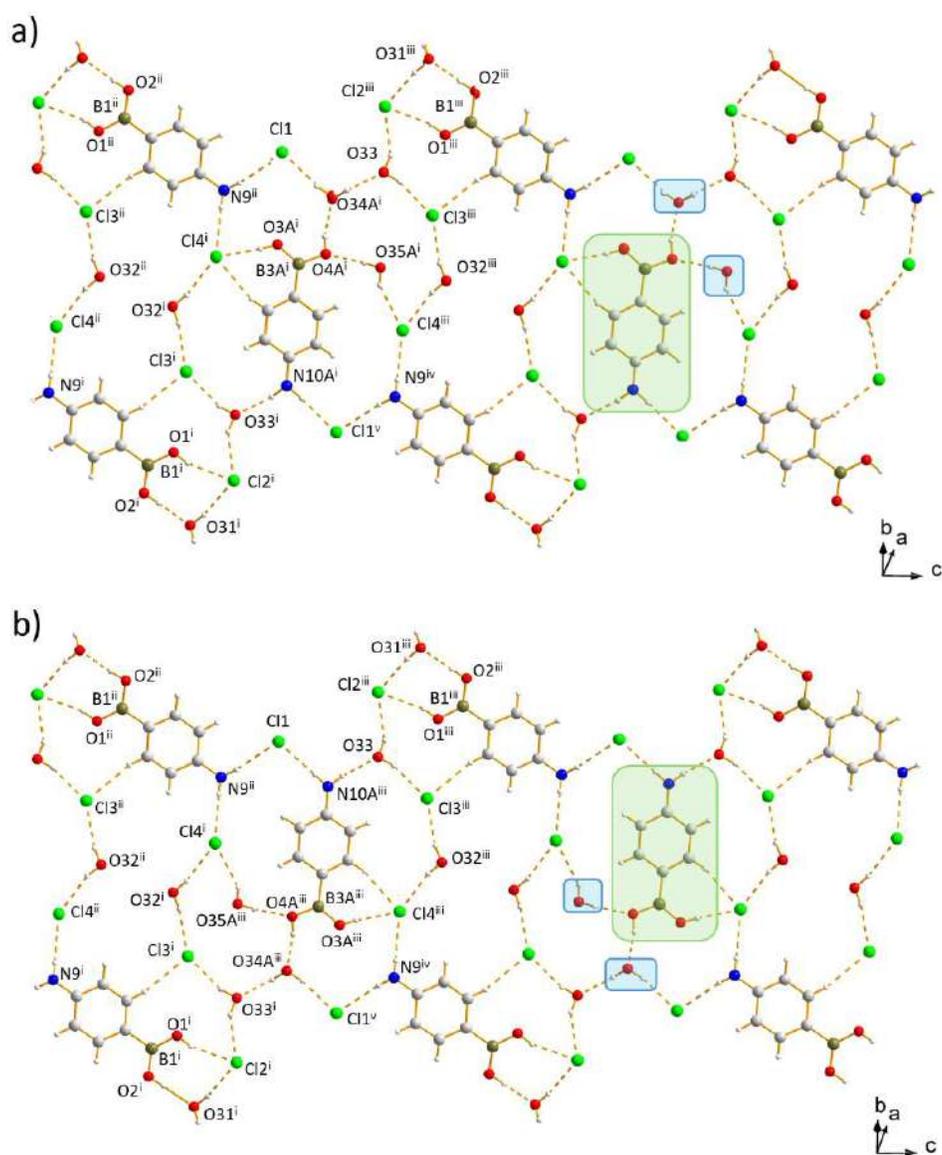
cadena se apilan de manera infinita por interacciones tipo  $\pi\cdots\pi$ , generando capas 2D catiónicas, tal como se observa en la **Figura 45**.



**Figura 45.** Fragmento de la capa catiónica de  $[(4\text{-apba})_3(\text{bpeH})^+_8(\text{Cl})^-_8(\text{H}_2\text{O})_{7.5}]$ . Se muestra la disposición bidimensional establecida por enlaces de hidrógeno  $\text{N}_{\text{pir}}\text{-H}\cdots\text{N}_{\text{pir}}$  y el apilamiento  $\pi$  de las unidades de  $\text{bpeH}^+$ . Operadores de simetría: i)  $x, 1+y, z$ . ii)  $-1+x, y, 1+z$ . iii)  $1-x, 1-y, 1-z$ . iv)  $-x, -y, 2-z$ . v)  $-x, 1-y, 1-z$ . vi)  $x, 1+y, -1+z$ . vii)  $-1+x, y, z$ . viii)  $1-x, 1-y, -z$ . ix)  $-x, -y, 1-z$ .

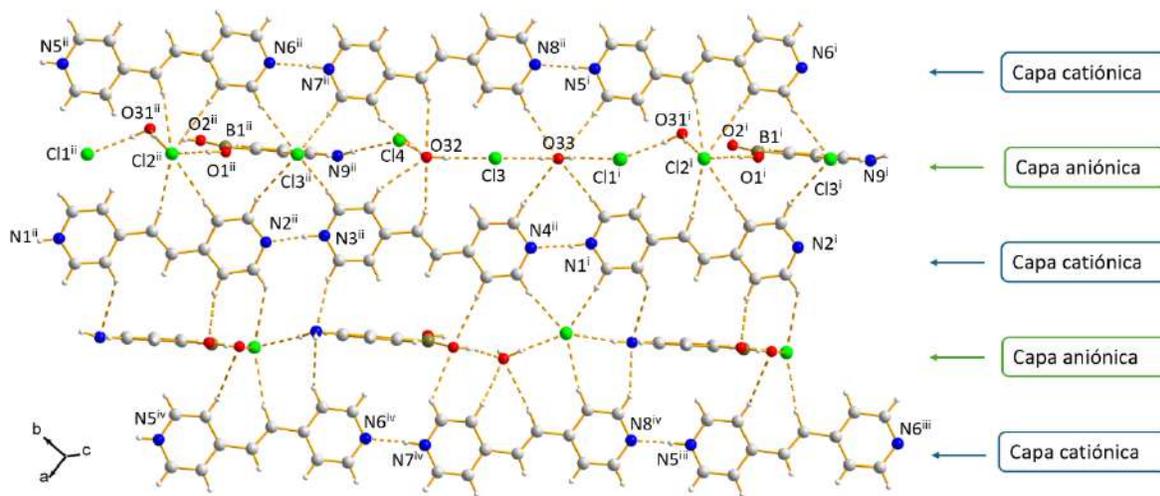
Una parte de las interacciones  $\pi\cdots\pi$  se establecen entre las unidades  $[\text{bpeH}^+]$  que son representadas por los átomos de nitrógeno N5, N6, N7 y N8 de cadenas adyacentes, donde las nubes  $\pi$  traslapan de forma entera con distancias centroide $\cdots$ centroide en el intervalo de 3.75 a 3.79 Å; por otro lado, hay interacciones  $\pi\cdots\pi$  entre unidades  $[\text{bpeH}^+]$  representadas por los átomos de nitrógeno N1, N2, N3 y N4 que involucran solo un segmento de la nube  $\pi$  en las interacciones entre sí mismo y con las unidades de  $[\text{bpeH}^+]$  antes mencionadas. Las distancias centroide $\cdots$ centroide varían de 3.91 a 4.16 Å y las distancias centroide $\cdots$ C=C de 3.37 a 3.45 Å. El apilamiento 2D en este compuesto genera para un 50% de las moléculas  $\text{bpeH}^+$  condiciones topoquímicas ideales para favorecer la reacción de fotocicloación  $[2+2]$ .

Entre las capas de **bpeH<sup>+</sup>** se sitúan capas de carga negativa integradas por el resto de los componentes (**4-apba**, **Cl<sup>-</sup>** y **H<sub>2</sub>O**), que se extienden en 2D por enlaces de hidrógeno tipo (B)O–H...Cl<sup>-</sup>, (B)O–H...O<sub>w</sub>, N–H...O<sub>w</sub>, N–H...Cl<sup>-</sup>, O<sub>w</sub>–H...O<sub>w</sub>, O<sub>w</sub>–H...O(B), O<sub>w</sub>–H...Cl<sup>-</sup> y C–H...Cl<sup>-</sup> (**Figura 46**). Es importante notar que una de las moléculas de **4-apba** (B3A) está desordenada sobre dos posiciones, junto con dos moléculas de agua (O34A y O35A). Aunque las disposiciones son diferentes, se generan motivos de enlace idénticos (regiones resaltadas de color en la **Figura 46**).



**Figura 46.** Fragmentos de la capa aniónica de  $[(4\text{-apba})_3(\text{bpeH}^+)_8(\text{Cl}^-)_8(\text{H}_2\text{O})_{7.5}]$  que muestra el desorden posicional del ácido borónico y de las moléculas de agua O34A y O35A (ver secciones marcadas de color). Operadores de simetría: i)  $-1+x, -1+y, z$ . ii)  $-x, -y, 1-z$ . iii)  $-x, -y, 2-z$ . iv)  $-1+x, -1+y, 1+z$ . v)  $-1-x, -1-y, 2-z$ .

El análisis de la organización en 3D muestra que los anillos aromáticos de los ácidos borónicos son prácticamente ortogonales a los planos de los grupos piridilo de las unidades de **bpeH**<sup>+</sup>. La interacción entre las capas catiónicas y las capas aniónicas se fortalece a través de enlaces de hidrógeno tipo C-H...Cl, C-H...O, C-H...N y fuerzas de van der Waals (**Figura 47**).



**Figura 47.** Fragmento de la red cristalina de  $[(4\text{-apba})_3(\text{bpeH})_8(\text{Cl})_8(\text{H}_2\text{O})_{7.5}]$ , mostrando las interacciones de interconexión de las capas catiónicas y aniónicas. Operadores de simetría: i)  $x, 1+y, z$ . ii)  $-1+x, y, 1+z$ . iii)  $1-x, 1-y, 1-z$ . iv)  $-x, -y, 2-z$ .

## 11.2 CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS POR DRXP

En esta sección se presenta la comparación de los patrones de DRXP simulados y experimentales con las materias primas para cada uno de los cocristales.

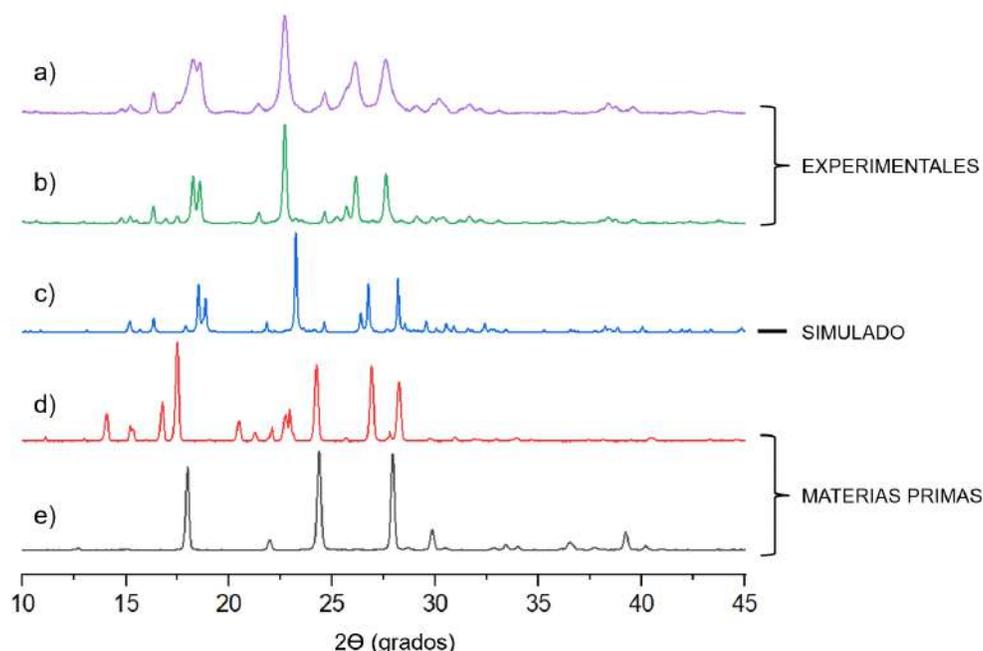
Los cristales aislados de los experimentos de evaporación lenta de disolvente se analizaron a través de DRXMC. Estos datos permitieron calcular el patrón de rayos-X de polvos (patrón simulado). De forma experimental se midieron patrones de difracción de rayos-X de polvos de fases obtenidas por evaporación lenta de disolvente y por mecanoquímica utilizando un molino de bolas de los cocristales

En los experimentos de mecanoquímica, se mezclaron las materias primas correspondientes de manera estequiométrica, de acuerdo con la composición cristalina determinada por DRXMC, moliendo por 30 min a 1200 rpm sin disolvente (en seco) o con una mínima cantidad de disolvente (LAG, 50  $\mu$ L).

Las **Figuras 48, 49 y 50** se comparan los patrones de DRXP entre las materias primas y los cocristales [(4-cpba)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>], [(4-acpba)<sub>2</sub>(bpe)] y [(4-apba)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>], respectivamente. Las **Figuras 51 y 52** muestran los patrones para los cocristales hidrato: [(4-apba)(bpe)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] y [(4-acpba)(bpe)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>], respectivamente. Las **Figuras 53 y 54** ilustran los patrones para los cocristales derivados de un hemimetil ester borónico: [(4-cpbhme)(bpe)] y [(4-npbhme)<sub>2</sub>(bpe)], respectivamente. La **Figura 55** muestra la comparación de los patrones de DRXP para el cocrystal iónico [(4-apba)<sub>3</sub>(bpeH)<sup>+</sup><sub>8</sub>(Cl)<sup>-</sup><sub>8</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>7.5</sub>].

No fue posible obtener de forma pura el cocrystal [(4-cpba)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>] por medio de la evaporación lenta de una solución de los componentes en THF. Por ello se realizaron experimentos de mecanoquímica. La **Figura 48** muestra los patrones de DRXP experimentales y simulado de [(4-cpba)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>] en comparación con los patrones de DRXP de las materias primas. La comparación muestra la obtención de una fase pura para las muestras cristalinas aisladas de los experimentos de la mecanoquímica (molienda en seco y con AcoEt), donde el patrón del experimento

de la molienda en seco tiene picos más anchos, debido a la menor cristalinidad del sistema.

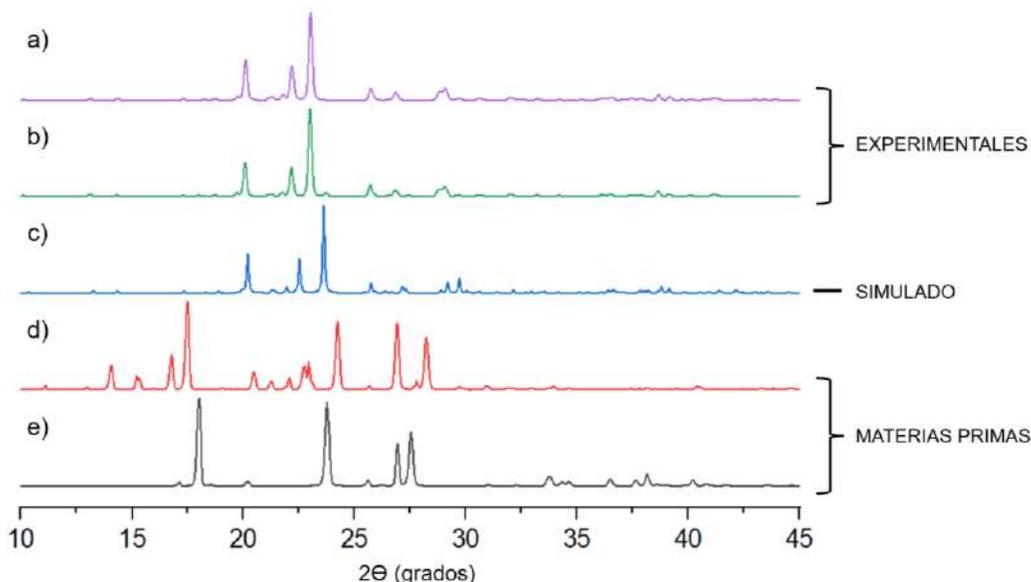


**Figura 48.** Comparación del patrón de DRXP simulado del compuesto  $[(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3]$  con los patrones experimentales y las materias primas. (a) molienda en seco, (b) LAG (AcoEt), (c) patrón simulado, (d) **bpe**, (e) **4-cpba**.

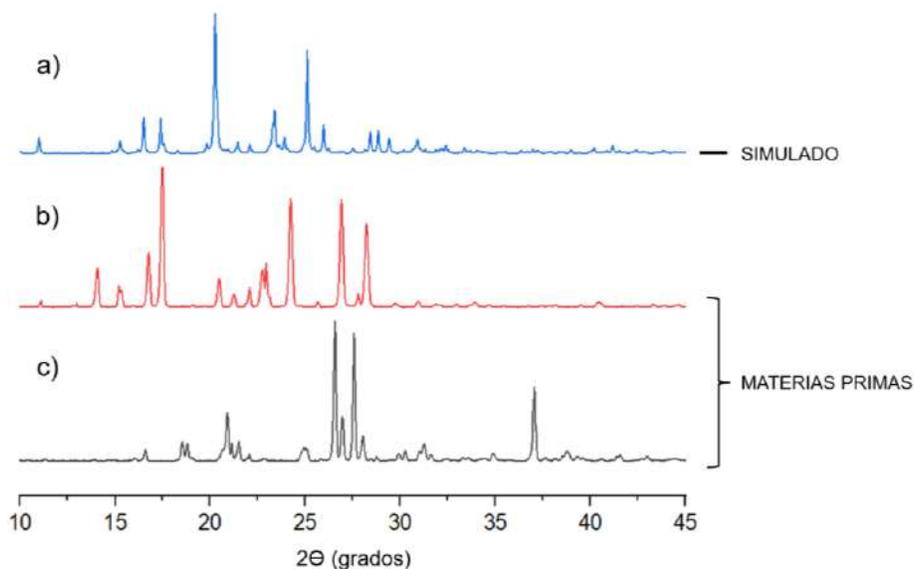
La **Figura 49** muestra los patrones de DRXP experimentales y simulado de  $[(4\text{-acpba})_2(\text{bpe})]$  en comparación con los patrones de DRXP de las materias primas. El patrón de DRXP experimental (**Figura 49b**) corresponde al producto de la evaporación lenta de una solución diluida de los componentes en metanol. El producto también se pudo obtener de forma pura moliendo los componentes en estequiometría 2:1 (**4-acpba:bpe**) con una cantidad mínima de disolvente (50  $\mu\text{L}$  de MeOH) empleando un molino de bolas a 1200 rpm por 30 minutos, **Figura 49a**.

La reacción entre **4-apba**•HCl y **bpe** en metanol utilizando el método de evaporación lenta de disolvente generó una mezcla de cristales únicos que se distinguen por su morfología, agujas para  $[(4\text{-apba})_2(\text{bpe})_3]$  y bloques para  $[(4\text{-apba})(\text{bpe})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ , bloques). Al estar mezclados, el patrón de DRXP experimental mostró una mezcla de producto. La **Figura 50** muestra el patrón de DRXP simulado de  $[(4\text{-apba})_2(\text{bpe})_3]$  en comparación con las materias primas. Esta fase no se pudo

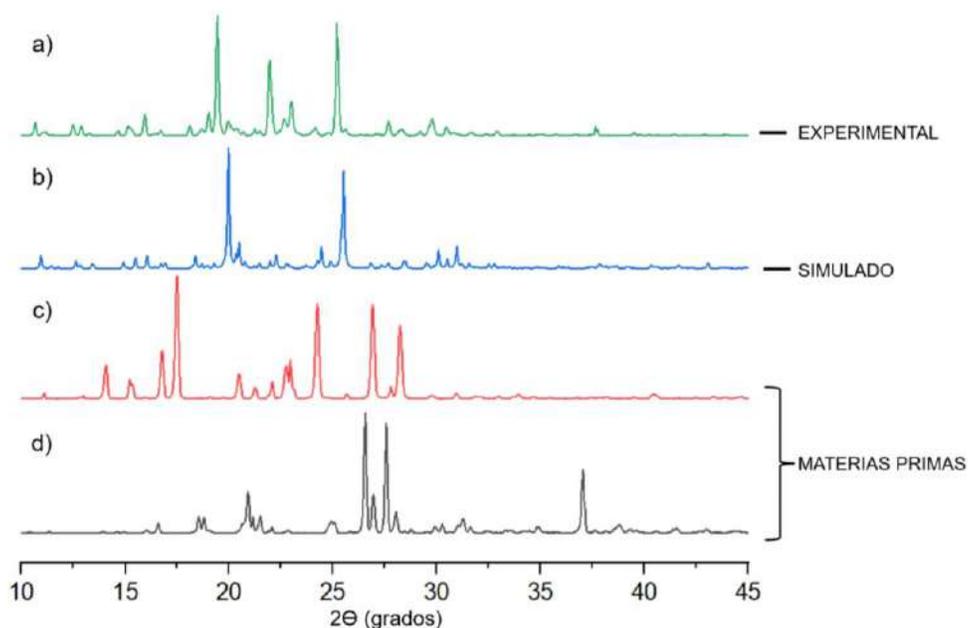
preparar de forma pura utilizando el método de molienda en seco o asistida por disolvente. No obstante,  $[(4\text{-apba})(\text{bpe})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  se pudo preparar de forma pura, utilizando acetona en lugar de metanol como disolvente en la evaporación lenta. En la **Figura 51** se muestran los patrones de PXRD experimental y simulado en comparación con las materias primas.



**Figura 49.** Comparación del patrón de DRXP simulado del compuesto  $[(4\text{-acpba})_2(\text{bpe})]$  con los patrones experimentales y de las materias primas. (a) LAG (MeOH), (b) cristales por evaporación lenta (MeOH), (c) patrón simulado, (d) **bpe**, (e) **4-acpba**.



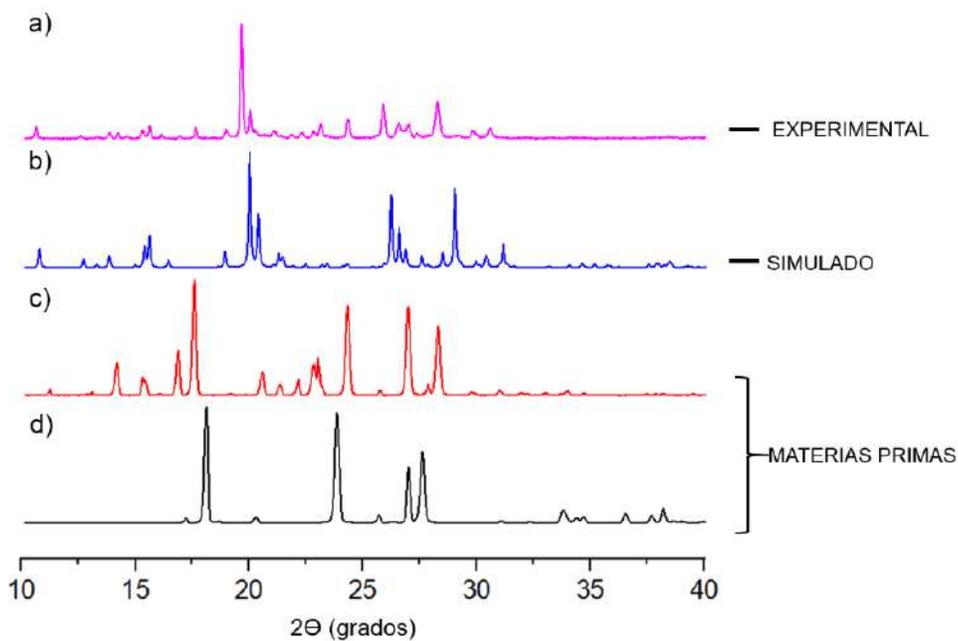
**Figura 50.** Comparación del patrón de DRXP simulado del compuesto  $[(4\text{-apba})_2(\text{bpe})_3]$  con las materias primas. (a) Patrón simulado, (b) **bpe** y (c) **4-apba•HCl**.



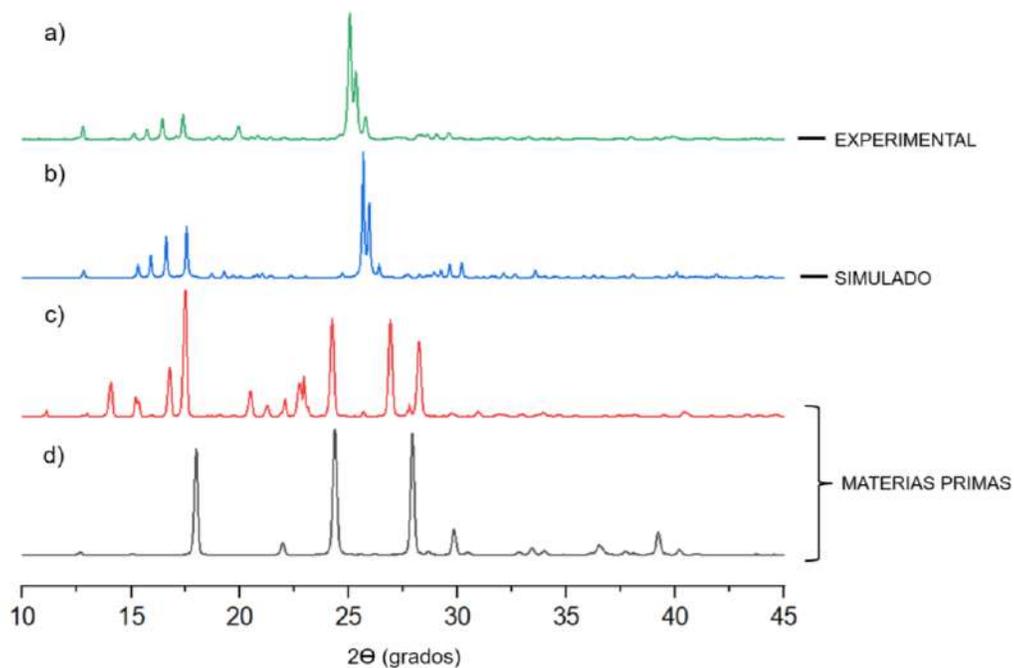
**Figura 51.** Comparación del patrón de DRXP simulado del compuesto [(4-**apba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] con el patrón experimental y el de las materias primas. (a) Cristales por evaporación lenta (acetona), (b) patrón simulado, (c) **bpe** y (d) **4-apba-HCl**.

El cocrystal hidrato [(4-**acpba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] no se pudo obtener de forma pura por el método de evaporación lenta de un solución de los componentes en acetona, pero si por experimentos de mecanoquímica. De forma experimental, el producto se pudo obtener de forma pura al mezclar los componentes de acuerdo con la estequiometría presente en el cristal molecular y moler en presencia de una cantidad mínima de disolvente, 50  $\mu$ L de MeOH (LAG), empleando un molino de bolas (1200 rpm por 30 min). La **Figura 52** muestra la comparación del patrón de DRXP experimental y simulado del compuesto [(4-**acpba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] con los patrones de las materias primas.

Al reaccionar **4-cpba** y **bpe** en metanol como disolvente en lugar de THF, se formó el cocrystal del hemimetil éster **cpbhme**. La **Figura 53** muestra los patrones de DRXP experimental y simulado de [(4-**cpbhme**)(**bpe**)] en comparación con el patrón de DRXP de las materias primas. El patrón de DRXP experimental se obtuvo del sólido cristalino generado por el método de evaporación lenta en una solución de los componentes en metanol, evidenciando la presencia de la misma fase, que fue analizada por DRXMC.

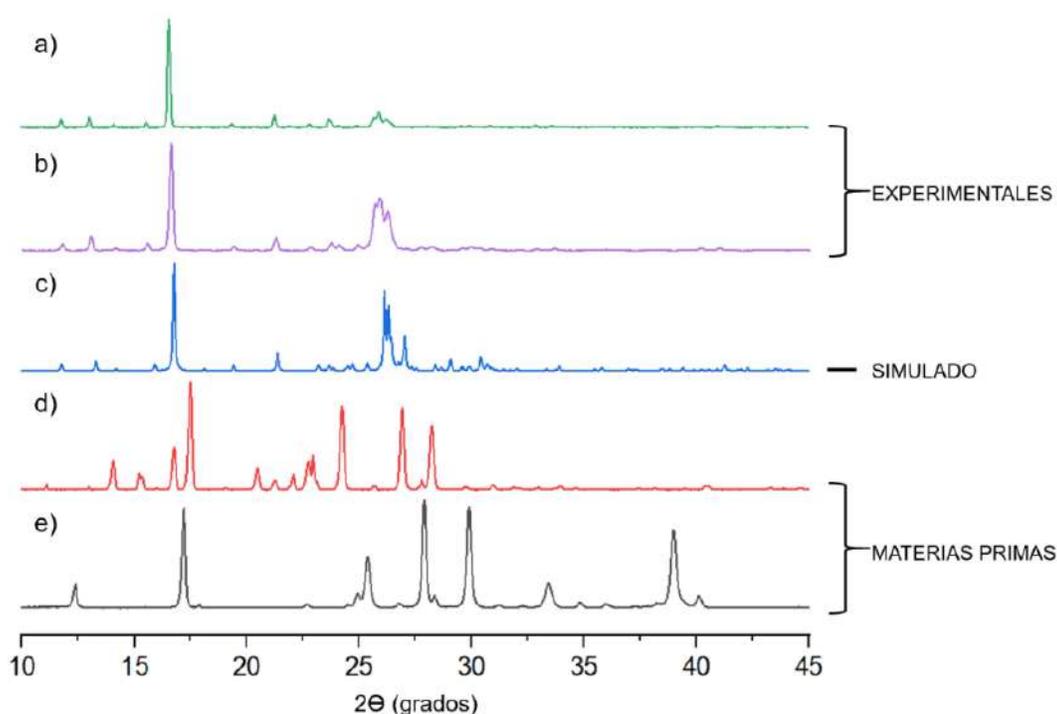


**Figura 52.** Comparación del patrón de DRXP simulado del compuesto  $[(4\text{-acpba})(\text{bpe})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  con los patrones de las materias primas. (a) LAG (MeOH), (b) patrón simulado, (c) **bpe** y (d) **4-acpba**.



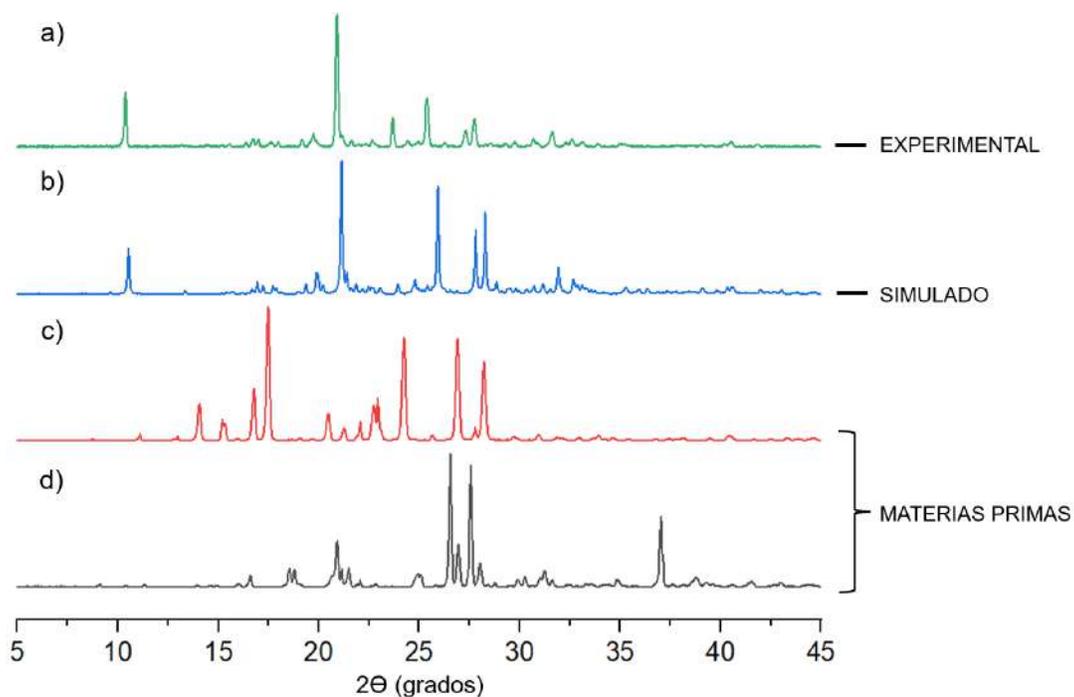
**Figura 53.** Comparación del patrón de DRXP simulado del compuesto  $[(4\text{-cpbhme})(\text{bpe})]$  con el patrón experimental y el de las materias primas. (a) Cristales derivados por evaporación lenta (MeOH), (b) patrón simulado, (c) **bpe** y (d) **4-cpba**.

Así mismo, la reacción entre **4-npba** y **bpe** en MeOH produjo una fase pura, como puede verse al comparar los patrones de DRXP experimentales y simulado de  $[(4\text{-npbhme})_2(\text{bpe})]$  en la **Figura 54**. El primer patrón experimental se obtuvo de la muestra aislada del experimento de evaporación lenta de una solución diluida de los componentes en metanol. Además, el producto se pudo obtener de forma pura mezclando los componentes de acuerdo con la estequiometría presente en el cristal molecular, moliendo con una cantidad mínima de disolvente (50  $\mu\text{L}$  de MeOH), y empleando un molino de bolas a una velocidad de 1200 rpm por 30 minutos (**Figura 54b**).



**Figura 54.** Comparación del patrón de DRXP simulado del compuesto  $[(4\text{-npbhme})_2(\text{bpe})]$  con los patrones experimentales y de las materias primas. (a) cristales obtenidos por evaporación lenta (MeOH), (b) LAG (MeOH), (c) patrón simulado, (d) **bpe**, (e) **4-npba**.

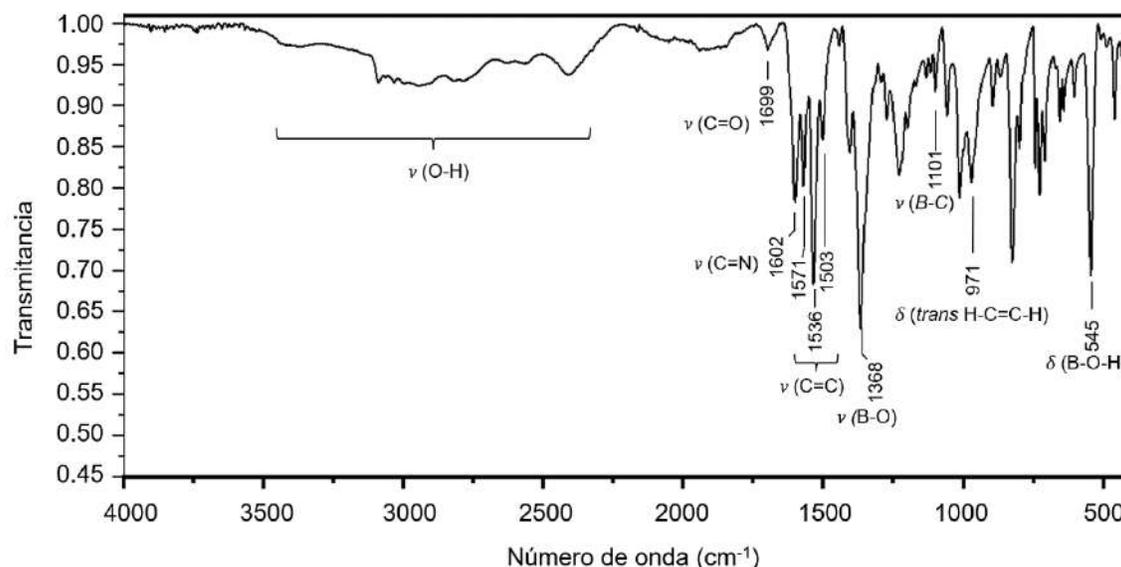
La **Figura 55** muestra los patrones de DRXP experimentales y simulado de  $[(4\text{-apba})_3(\text{bpeH})^+_8(\text{Cl})^-_8(\text{H}_2\text{O})_{7.5}]$  en comparación con los patrones de DRXP de las materias primas. El patrón de DRXP experimental se obtuvo de la muestra aislada del experimento de evaporación lenta de una solución de los componentes en metanol y concuerda con el patrón simulado.



**Figura 55.** Comparación del patrón de DRXP simulado del compuesto  $[(4\text{-Apba})_3(\text{bpeH})^+_8(\text{Cl})^-_8(\text{H}_2\text{O})_{7.5}]$  con el patrón experimental y las materias primas. (a) cristales obtenidos por evaporación lenta (MeOH), (c) patrón simulado, (d) **bpe**, (e) **4-apba·HCl**.

### 11.3 INFRARROJO (IR)

Por medio de la espectroscopía de infrarrojo se identificaron las bandas más significativas de los cocristales y de las materias primas, las cuales se resumen en la **Tabla 1**. En los espectros de IR de los cocristales (**Figuras 56-62**) se pueden observar bandas características que corresponden al grupo ácido borónico y al **bpe**. Las bandas asignadas al ácido borónico en los cocristales son las vibraciones de los enlaces  $\nu$  B-C ( $1093-1101\text{ cm}^{-1}$ ),  $\nu$  B-O ( $1336-1367\text{ cm}^{-1}$ ) y  $\delta$  B-O-H ( $540-548\text{ cm}^{-1}$ ),<sup>80,81</sup> mientras que las bandas correspondientes a **bpe** son las vibraciones de los enlaces C=N ( $1597-1604\text{ cm}^{-1}$ ) y del *trans*-H-C=C-H ( $953-975\text{ cm}^{-1}$ ).<sup>82,83</sup> De forma adicional, los grupos carboxílico, amina, amida y nitro generaron bandas para las vibraciones C=O ( $1693-1699\text{ cm}^{-1}$ ), C(O)NH ( $1838-1681\text{ cm}^{-1}$ ), N-H ( $3500-3000\text{ cm}^{-1}$ ) y N-O ( $1515\text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente.<sup>84-86</sup> Estas vibraciones muestran desplazamientos en relación a las materias primas (**Figuras A5-A8 del anexo**) debido a la formación de sintones entre los diferentes grupos funcionales de los coformadores. Como se esperaba, las variaciones más significativas corresponden a los enlaces B-O ( $\Delta V \approx 21\text{ cm}^{-1}$ ) y B-O-H ( $\Delta V \approx 90\text{ cm}^{-1}$ ) que resultan de la formación de enlaces de hidrógeno formados por los ácidos borónicos (**Tabla 1**).



**Figura 56.** Espectro de infrarrojo del cocrystal  $[(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3]$ .

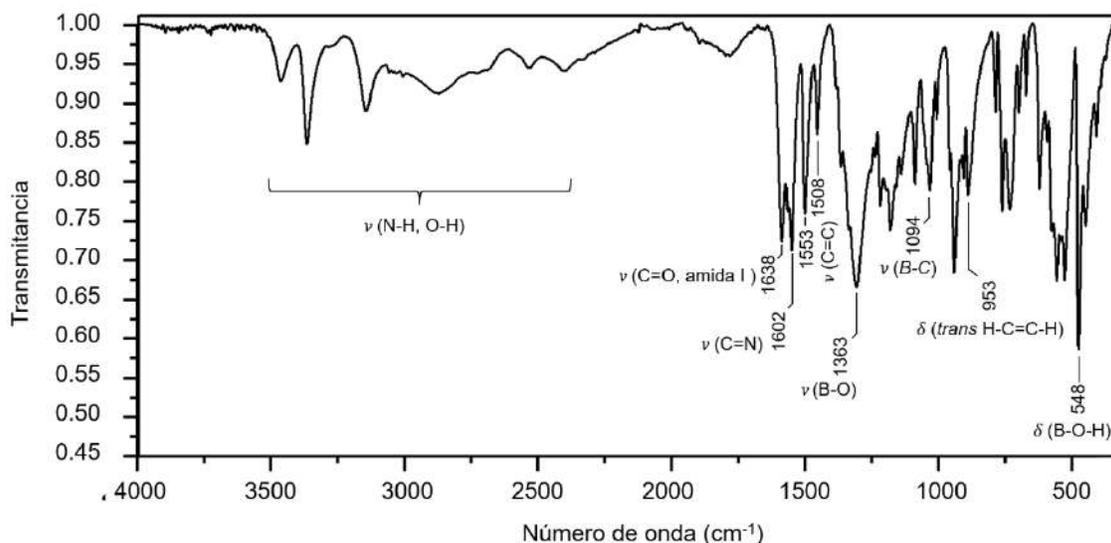


Figura 57. Espectro de infrarrojo del cocrystal [(4-acpba)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>].

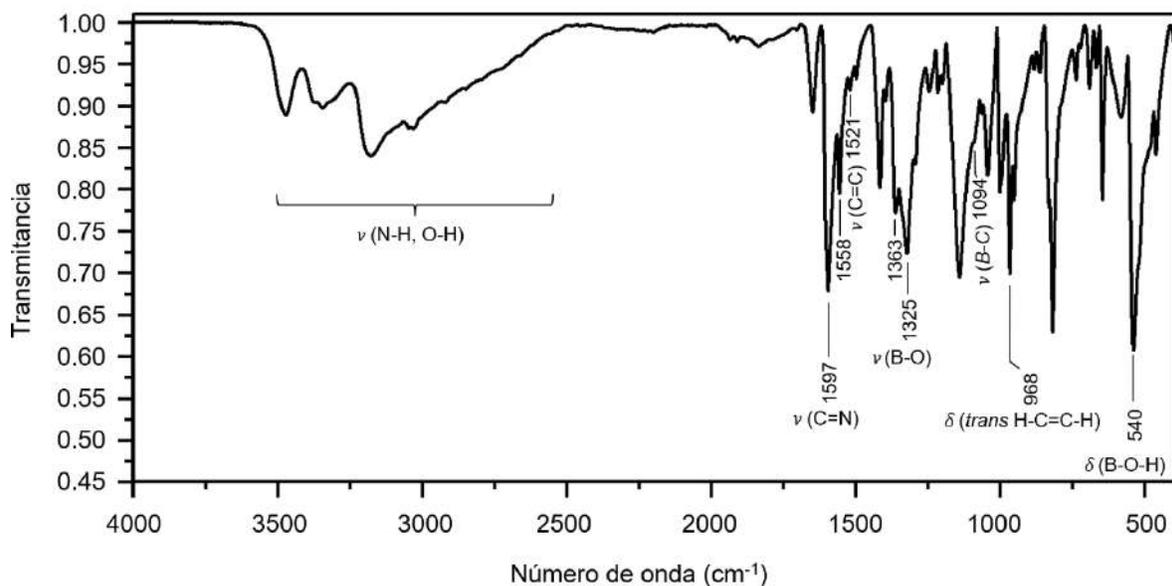
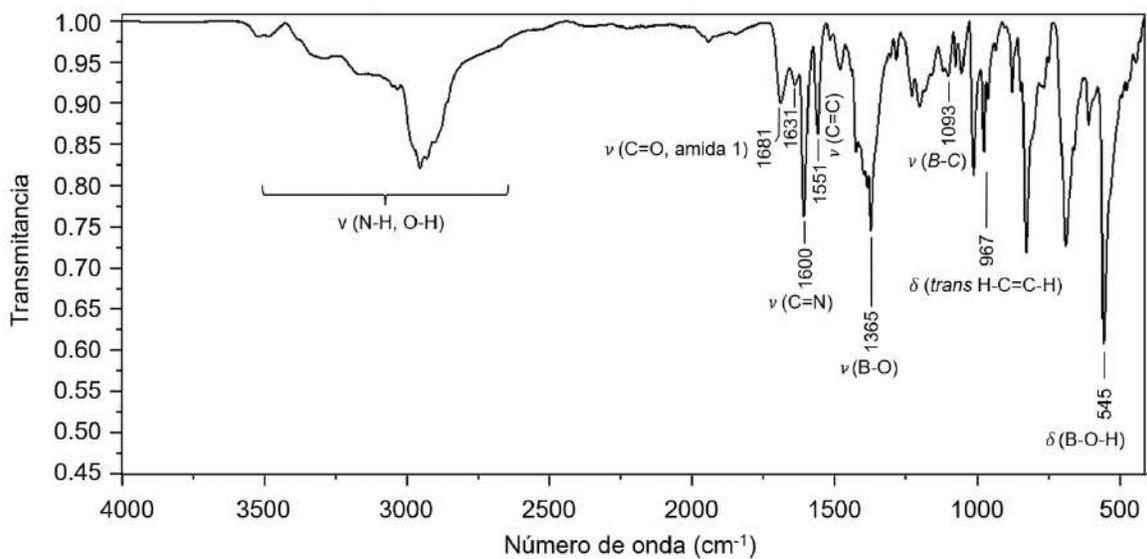
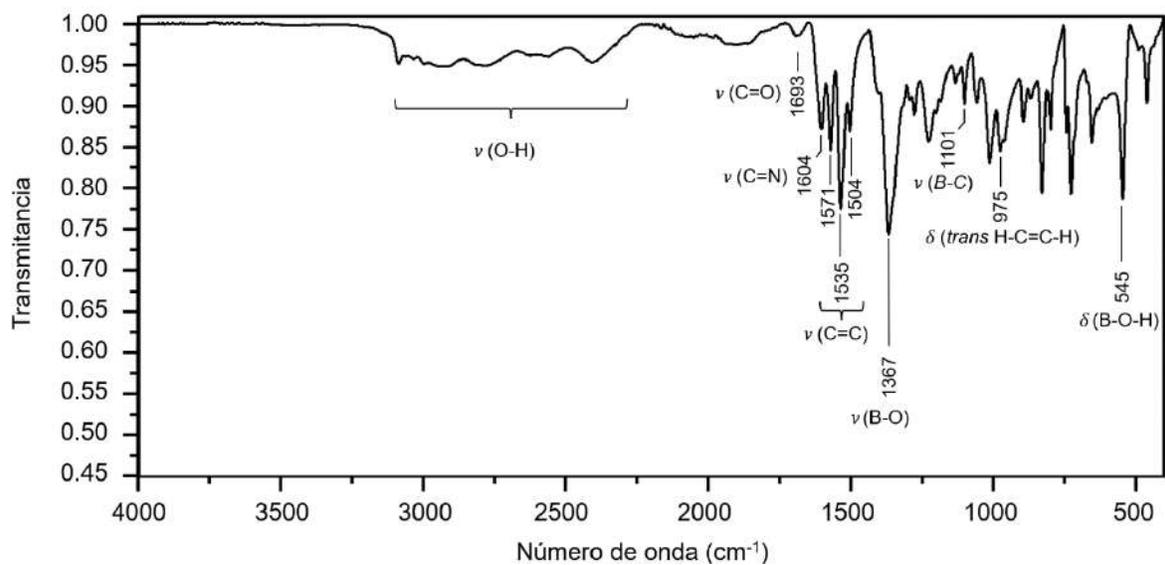


Figura 58. Espectro de infrarrojo del cocrystal [(4-apba)(bpe)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>].



**Figura 59.** Espectro de infrarrojo del cocrystal [(4-acpba)(bpe)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>].



**Figura 60.** Espectro de infrarrojo del cocrystal [(4-cpbhme)(bpe)].

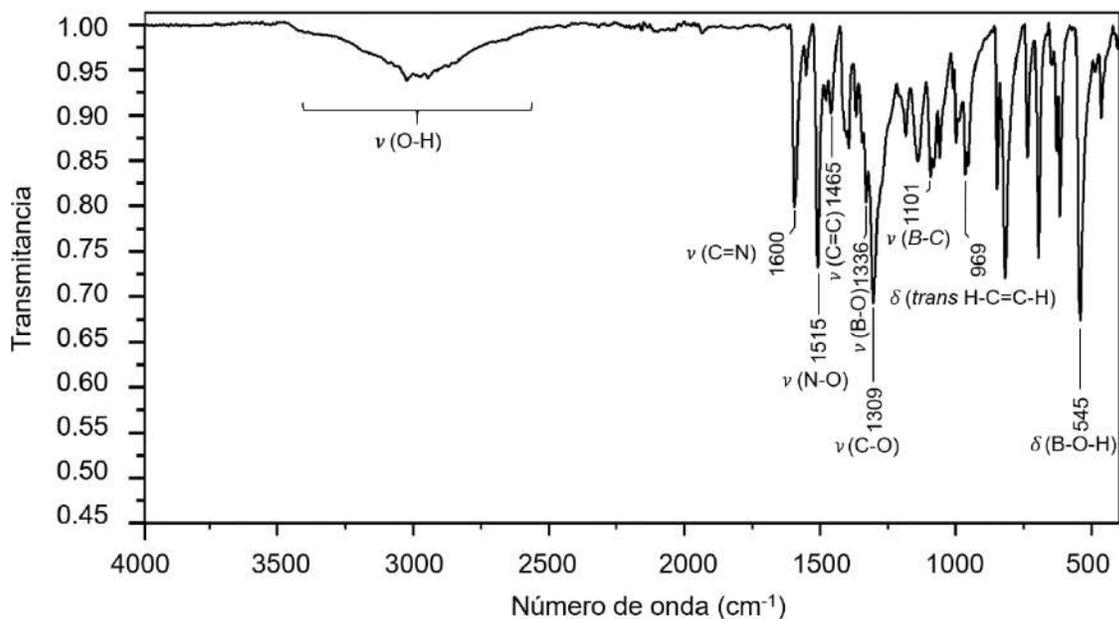


Figura 61. Espectro de infrarrojo del cocrystal [(4-npbhme)<sub>2</sub>(bpe)]

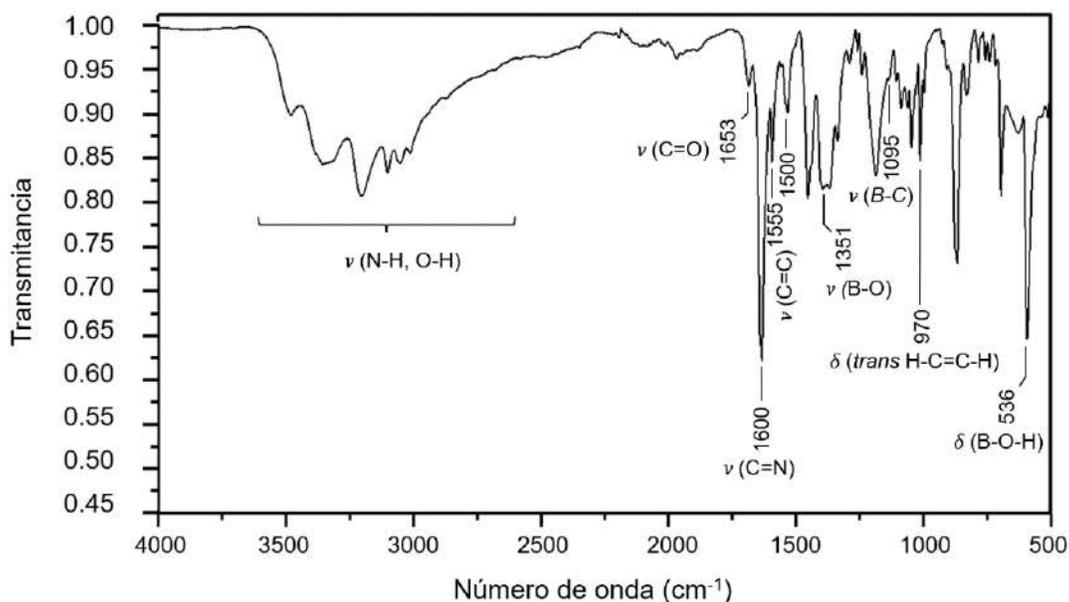


Figura 62. Espectro de infrarrojo del cocrystal [(4-Apba)<sub>3</sub>(bpeH)<sub>8</sub>(Cl)<sub>8</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>7.5</sub>].

**Tabla 1.** Resumen de las bandas más significativas en los espectros de Infrarrojo (IR,  $\text{cm}^{-1}$ ) para materias primas y productos (cocristales).

Compuesto	$\nu$ (N-H) $\nu$ (O-H)	$\nu$ (C=O)	$\nu$ (C=N)	$\nu$ (C=C)	$\nu$ (N-O)	$\nu$ (B-O)	$\nu$ (B-C)	$\delta$ ( <i>trans</i> H-C=C-H)	$\delta$ (B-O-H)
<b>4-cpba</b>	3500-2600 (w)	1679 (s)	NA	1563, 1512 (w)	NA	1336 (s)	1110 (m)	NA	621 (s)
<b>4-apba•HCl</b>	3500-2500 (m)	NA	NA	1560, 1500 (m)	NA	1340 (s)	1111 (w)	NA	630 (s)
<b>4-acpba</b>	3500-3000 (m)	1684 (s)	NA	1555, 1511 (w)	NA	1343 (s)	1090 (m)	NA	623 (s)
<b>4-npba</b>	3500-3000 (w)	NA	NA	1470 (m)	1522, 1308 (s)	1334 (s)	1111 (m)	NA	660 (m)
<b>bpe</b>	NA	NA	1594 (s)	1555, 1497 (w)	NA	NA	NA	981 (s)	NA
<b>[(4-cpba)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>]</b>	3450-2350 (w)	1699 (w)	1602 (s)	1571, 1536, 1503 (m)	NA	1368 (s)	1101 (w)	971 (m)	545 (s)
<b>[(4-apba)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>]</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>[(4-acpba)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>]</b>	3550-2350 (w)	1638 (m)	1602 (s)	1553, 1508 (m)	NA	1363 (s)	1094 (m)	953 (m)	548 (s)
<b>[(4-apba)(bpe)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]</b>	3500-2500 (m)	NA	1597 (s)	1558, 1521 (m)	NA	1363 (s)	1094 (w)	958 (s)	540 (s)
<b>[(4-acpba)(bpe)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]</b>	3600-2600 (m)	1681 (w)	1600 (s)	1551 (w)	NA	1365 (s)	1093 (w)	967 (m)	545 (s)
<b>[(4-cpbhme)(bpe)]</b>	3200-2300 (w)	1693 (w)	1604 (m)	1571, 1535, 1504 (m)	NA	1367 (s)	1101 (w)	975 (m)	545 (s)
<b>[(4-npbhme)<sub>2</sub>(bpe)]</b>	3500-2500 (w)	NA	1600 (m)	1465 (m)	1515, 1309 (m)	1336 (s)	1101 (w)	969 (m)	545(s)
<b>[(4-Apba)<sub>3</sub>(bpeH)<sub>8</sub>(Cl)<sub>8</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>7,5</sub>]</b>	3600-2500 (m)	1653 (w)	1600 (s)	1500, 1555 (m)	NA	1351 (m)	1095 (w)	970 (m)	536 (m)

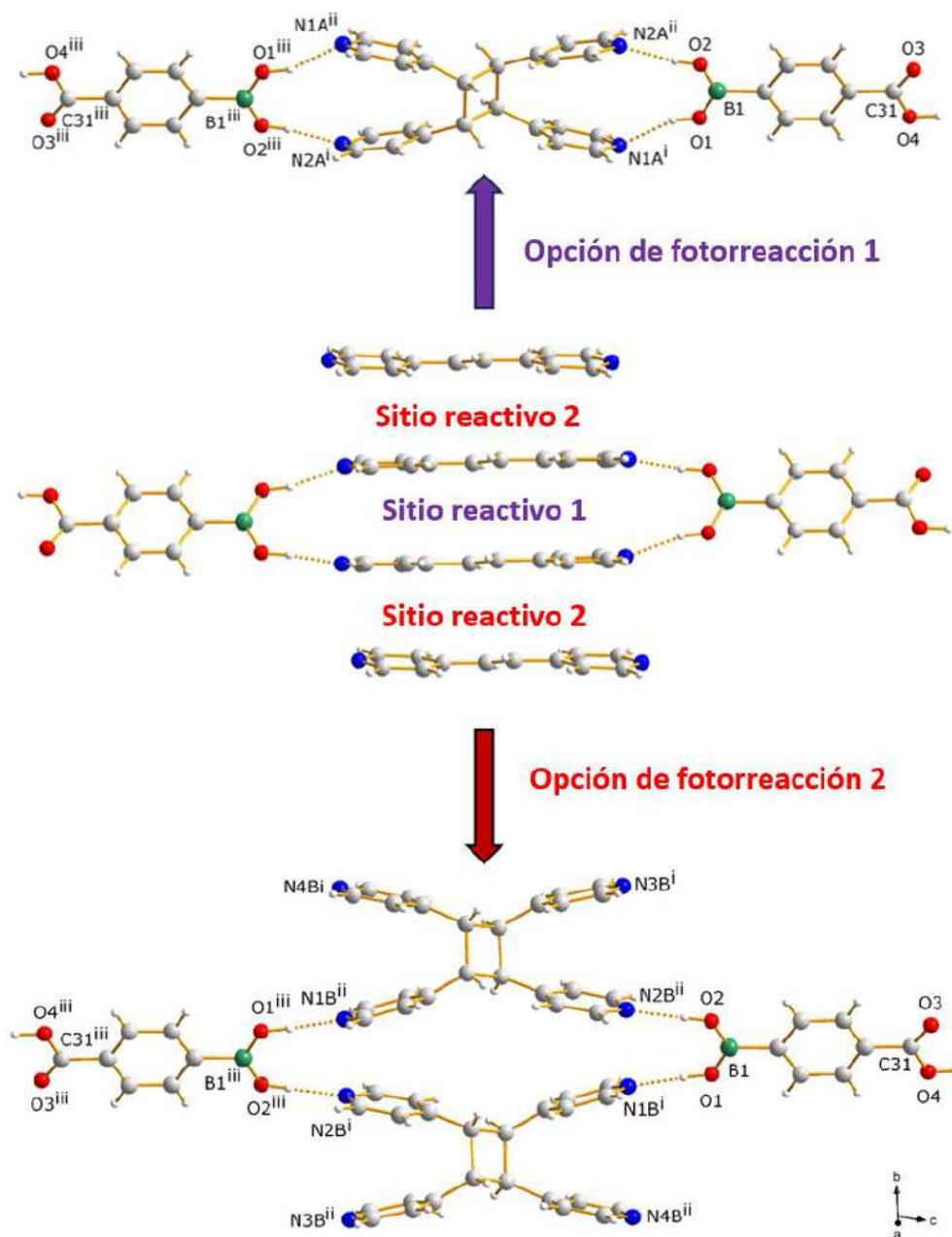
## 11.4 FOTOQUÍMICA

De los nueve cristales moleculares obtenidos en este proyecto de tesis a partir de ácidos arilborónicos *p*-sustituidos, seis presentan la topología necesaria en los enlaces C=C de **bpe** para cumplir con los criterios de geometría de Schmidt para la fotorreacción [2+2] (**Figuras 37-45**). De los seis sistemas, [(**4-cpba**)<sub>2</sub>(**bpe**)<sub>3</sub>], [(**4-npbhme**)<sub>2</sub>(**bpe**)] y [(**bpeH**)<sub>8</sub>(**Cl**)<sub>8</sub>(**4-apba**)<sub>3</sub>(**H<sub>2</sub>O**)<sub>7.5</sub>] fueron fotoactivos al irradiar una muestra cristalina con radiación UV (365 nm). En estos casos, el **bpe** reaccionó para dar **4,4'tpcb** de forma estereoespecífica y con un rendimiento aproximado del 85%. En los demás casos, [(**4-apba**)<sub>2</sub>(**bpe**)<sub>3</sub>], [(**4-apba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(**H<sub>2</sub>O**)<sub>2</sub>] y [(**4-acpba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(**H<sub>2</sub>O**)<sub>2</sub>] no hubo reacción, a pesar de que los enlaces C=C tenían una alineación paralela. Una característica estructural común de los sólidos fotoestables con los enlaces C=C alineados en paralelo es la presencia de agua en la red cristalina.

Un solo cocrystal de la muestra [(**4-cpba**)<sub>2</sub>(**bpe**)<sub>3</sub>] fotorreaccionó en una transformación de monocristal a monocristal (SCSC, por sus siglas en inglés) para generar **4,4'tpcb** con un rendimiento del 80% tras 12 horas de irradiación con luz-UV. Dada la organización estructural descrita en la **Figura 37**, la formación de **4,4'tpcb** puede, en principio, ocurrir de dos maneras; puede implicar dos moléculas **bpe** del complejo dimérico en el centro del motivo ilustrado en la **Figura 63** o un **bpe** de este dímero y una molécula **bpe** "exterior", subsecuente en el arreglo π infinito. Mientras que en el primer caso (sitio reactivo 1) intervienen alquenos que participan en enlaces de hidrógeno únicamente con el ácido borónico, en el segundo par de alquenos (sitio reactivo 2) intervienen enlaces de hidrógeno formados con un grupo de ácido borónico y un grupo de ácido carboxílico. Por lo tanto, los alquenos de este último par se encuentran en entornos supramoleculares diferentes desde el punto de vista de los motivos de enlace de hidrógeno.

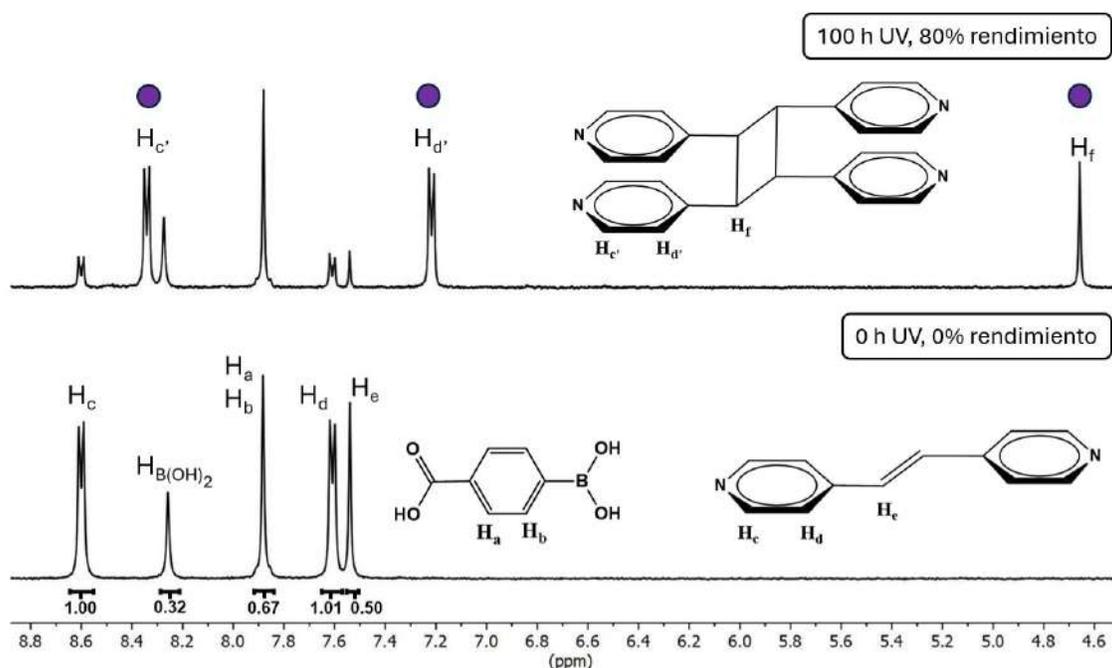
El estudio de DRXMC del producto muestra que la fotorreacción procedió por ambas vías. El análisis de las ocupaciones de los átomos de carbono de los anillos de ciclobutano del **4,4'tpcb** en la red cristalina revelan que el 75% de **bpe** de los sitios

reactivos 1 reaccionan para dar **4,4'tpcb** (Figura 63, arriba). De las unidades de **bpe** restantes, reacciona aproximadamente el 50% para generar un motivo que involucra a las unidades **bpe** en enlaces de hidrógeno O-H...N tanto con el grupo borónico como del grupo carboxílico (Figura 63, abajo).



**Figura 63.** La transformación cristal a cristal (SCSC) inducida por luz UV (365 nm) del cocrystal [(4-cpba)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>] genera moléculas de **4,4'tpcb** que en la red cristalina están involucradas en dos motivos de enlace de hidrógeno diferentes con **4-cpba** (ver opciones 1 y 2). Operadores de simetría: (i) x, y, -1+z; (ii) -x, 1-y, -z; (iii) -x, 1-y, -1-z.

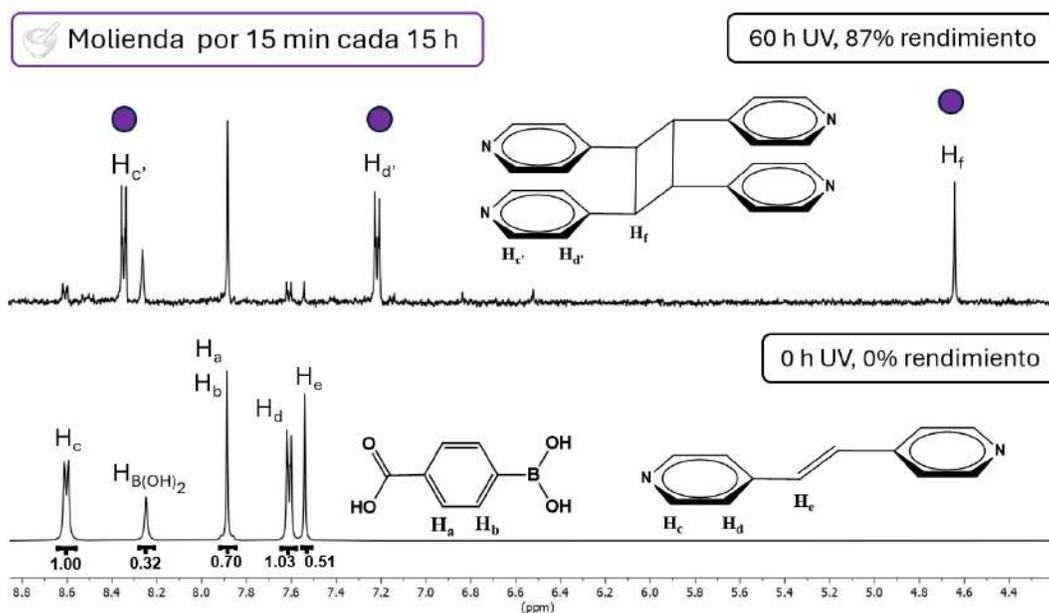
El cocrystal  $[(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3]$  también fotorreacciona al irradiar una muestra de polvo microcristalino con luz UV. La fotorreacción se analizó por medio de la técnica espectroscópica de resonancia magnética nuclear, específicamente,  $^1\text{H}$  RMN (en  $\text{DMSO-}d_6$ ), en donde después de 100 h de irradiación con luz UV se observa la presencia de las señales correspondientes a **4,4'tpcb**, ( $\text{H}_{c'}$ ,  $\text{H}_{d'}$  y  $\text{H}_f$  en la **Figura 64**) con un rendimiento similar al SCSC, determinado por la relación entre las integrales de las señales de  $^1\text{H}$  RMN del reactivo **bpe** y del producto **4,4'tpcb**, siguiendo la ecuación:  $((\text{Integral de } 4,4'\text{tpcb} / (\text{Integral de } \text{bpe} + \text{Integral de } 4,4'\text{tpcb})) \times 100)$ .



**Figura 64.** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN (en  $\text{DMSO-}d_6$ ) del polvo microcristalino de  $[(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3]$ , mostrando la formación del ciclobutano (**4,4'tpcb**) a través de una fotorreacción [2+2] en estado sólido.

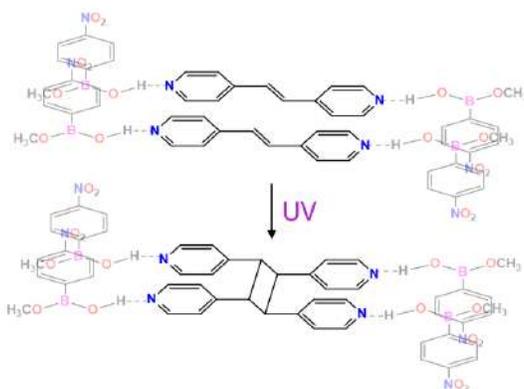
Otro experimento permitió evidenciar que es posible acelerar la fotorreacción del polvo microcristalino exponiendo nueva superficie sin reaccionar al realizar procedimientos de molienda intermedias y generando **4,4'tpcb** con el mismo rendimiento en 40 h menos de exposición a la luz UV. Este procedimiento consistió en moler el polvo cristalino en el mortero de ágata por 15 minutos después de cada

15 h de exposición a luz UV. La formación de **4,4'tpcb** se comprobó también en este caso por medio de  $^1\text{H}$  RMN (en  $\text{DMSO-}d_6$ ), tal como se muestra en la **Figura 65**.

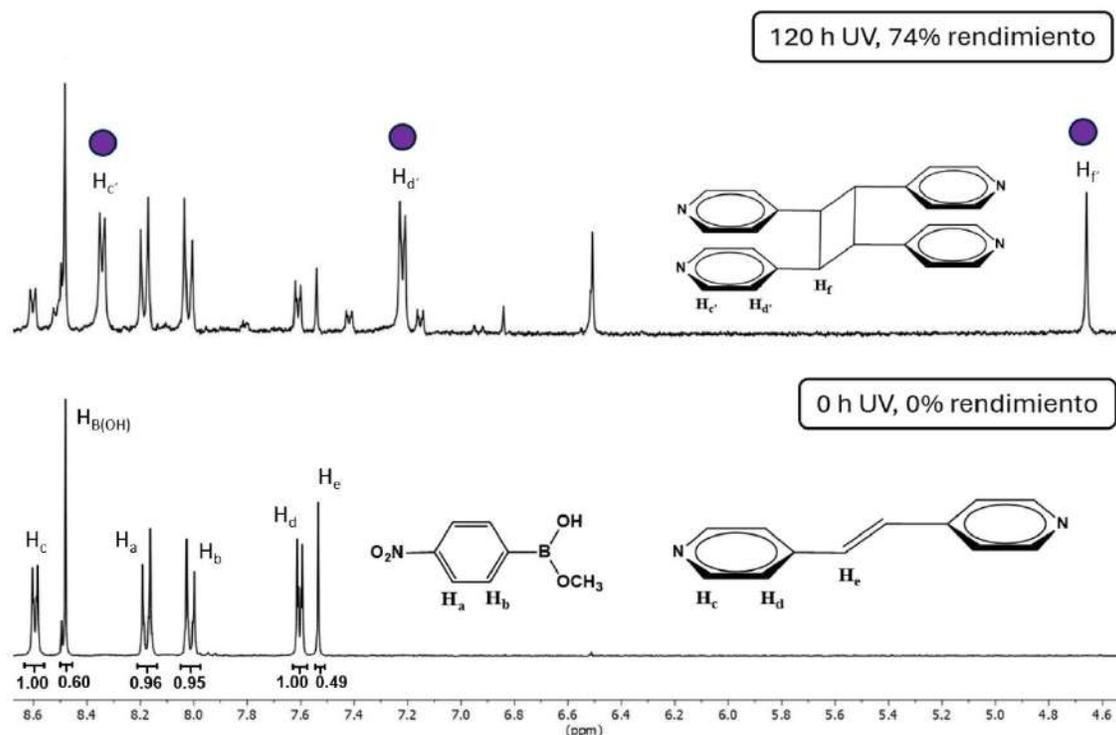


**Figura 65.** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN (en  $\text{DMSO-}d_6$ ) del polvo microcristalino de  $[(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3]$ , mostrando la aceleración de la formación de **4,4'tpcb** a través de una fotoreacción [2+2] en estado sólido apoyado por molienda mecánica.

De igual manera se comprobó la fotorreacción para  $[(4\text{-npbhme})_2(\text{bpe})]$ , utilizando la muestra en forma de polvo microcristalino (**Figura 66**). La fotorreacción se comprobó por la técnica de  $^1\text{H}$  RMN (en  $\text{DMSO-}d_6$ ), tal como se observa en la **Figura 67**.

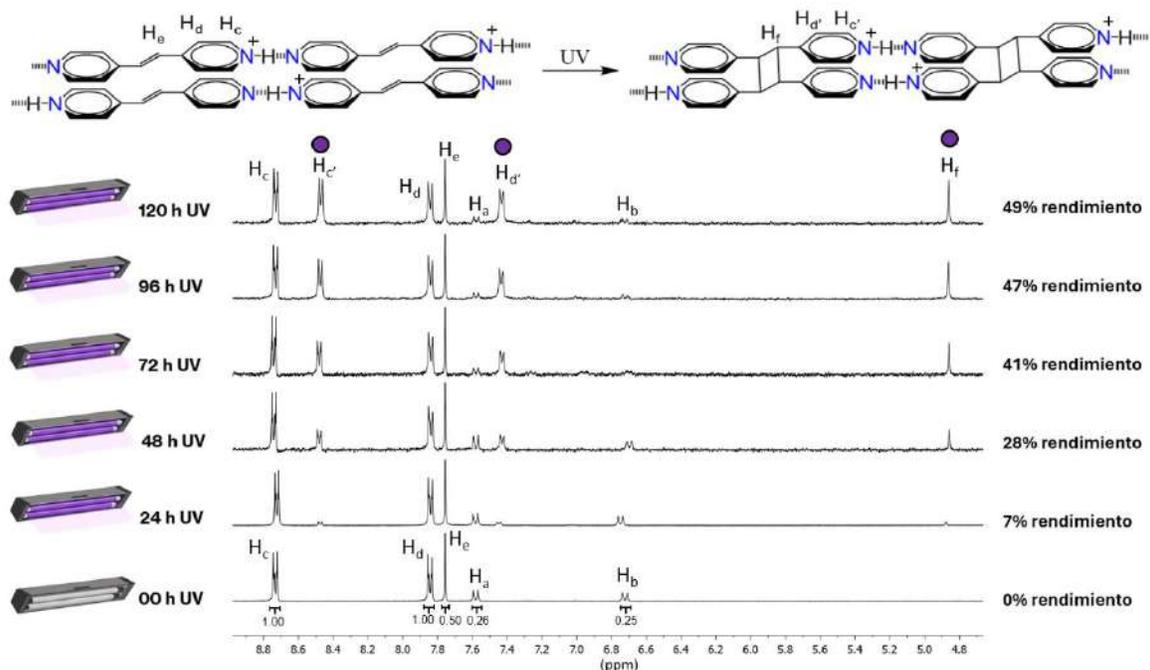


**Figura 66.** Representación de la formación del ciclobutano (**4,4'tpcb**) a través de una fotorreacción [2+2] en una muestra micricristalina de  $[(4\text{-npbhme})_2(\text{bpe})]$ .



**Figura 67.** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN (en  $\text{DMSO-}d_6$ ) del polvo microcristalino de  $[(4\text{-npbhme})_2(\text{bpe})]$ , mostrando la formación del ciclobutano ( $4,4'\text{tpcb}$ ) a través de una fotoreacción  $[2+2]$ .

En la **Figura 68** se aprecia el seguimiento de la fotoreacción del compuesto  $[(\text{bpeH})^+_8(\text{Cl})^-_8(4\text{-apba})_3(\text{H}_2\text{O})_{7.5}]$  durante su exposición a luz UV, adquiriendo espectros de  $^1\text{H}$  RMN de manera periódica cada 24 h. En el primer espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observan solo cinco señales que corresponden a los átomos de hidrógeno de los componentes de la sal, y conforme avanza el tiempo de exposición a la luz UV (365 nm) se observa la aparición de otras tres señales, cuya intensidad aumenta paulatinamente. Estas señales son características de la formación del *rctt*-tetrakis(4-piridil)ciclobutano ( $4,4'\text{tpcb}$ ), comprobando la fotoreacción  $[2+2]$  postulada. El rendimiento alcanzado en este experimento fue del 49%, lo cual indica una reacción cuantitativa ya que en este compuesto solo el 50% de las moléculas de **bpe** tienen la topología requerida para la fotoreacción, determinada por el análisis de la estructura cristalina (**Figura 45**).

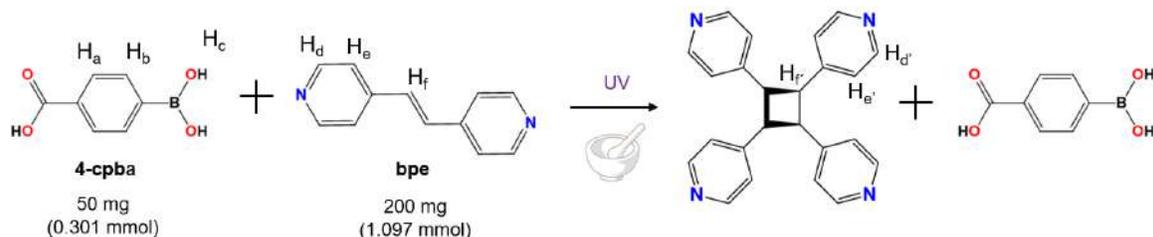


**Figura 68.** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN (en  $\text{DMSO-}d_6$ ) del polvo microcristalino de  $[(4\text{-apba})_3(\text{bpeH})^+_8(\text{Cl})^-_8(\text{H}_2\text{O})_{7.5}]$  mostrando la formación del ciclobutano ( $4,4'\text{tpcb}$ ) a través de una fotoreacción [2+2] que ocurre en las capas catiónicas formadas por  $[\text{bpeH}^+]_n$  en la red cristalina.

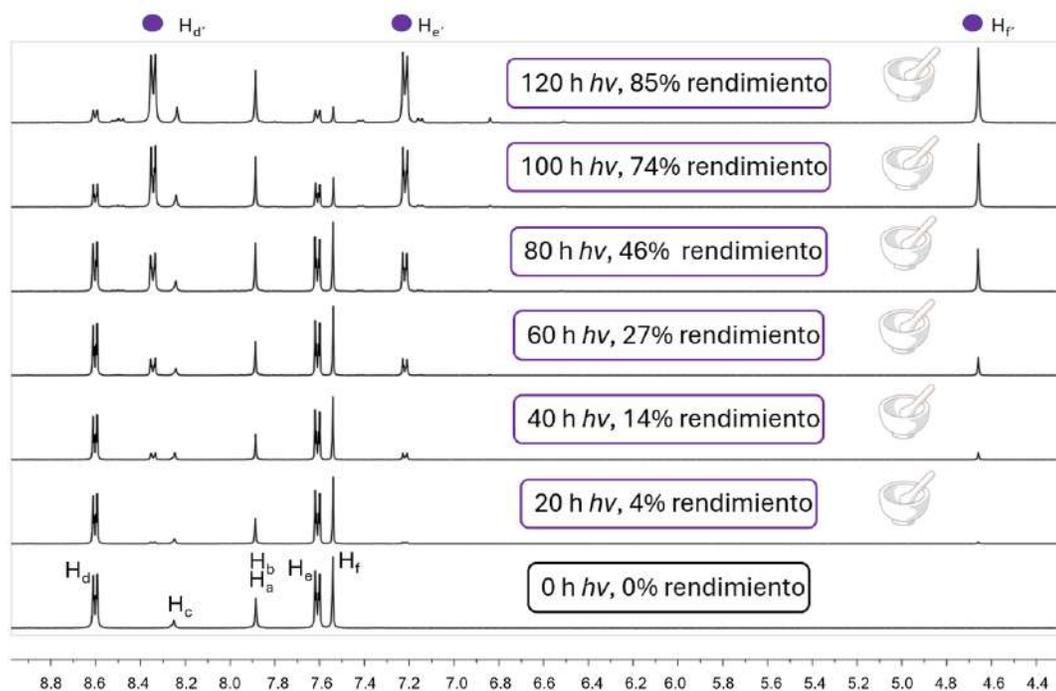
### 11.5 CATÁLISIS SUPRAMOLECULAR EN ESTADO SÓLIDO A TRAVÉS DE MOLIENDA EN SECO

La fotorreacción de  $[(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3]$  también se llevó a cabo utilizando una cantidad de ácido borónico subestequiométrica.<sup>7,87</sup> En concreto, se preparó una mezcla física de **bpe** con una fracción molar del 27% de **4-cpba** (**Figura 69**), lo que equivale a un 41% molar del ácido con respecto a la composición del cocrystal  $[(4\text{-cpba})_2(\text{bpe})_3]$  (ver **figura 37**). Después, **4-cpba** y **bpe** se molieron utilizando un mortero de ágata, y el sólido se sometió a radiación UV (365 nm). En intervalos de 20 h la muestra se molió nuevamente por un periodo de 15 minutos hasta alcanzar una exposición total a la radiación UV de 120 h. Los rendimientos se determinaron en cada intervalo mediante espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN (**Figura 70**). El ciclobutano

**4,4'tpcb** se generó en un rendimiento de 85%, que es ligeramente mayor al rendimiento alcanzado a partir del cocrystal.



**Figura 69.** Esquema general de la catálisis supramolecular de la transformación de **bpe** a **4,4'tpcb** en estado sólido por irradiación con luz UV, utilizando una cantidad molar del 27% de **4-cpba**.



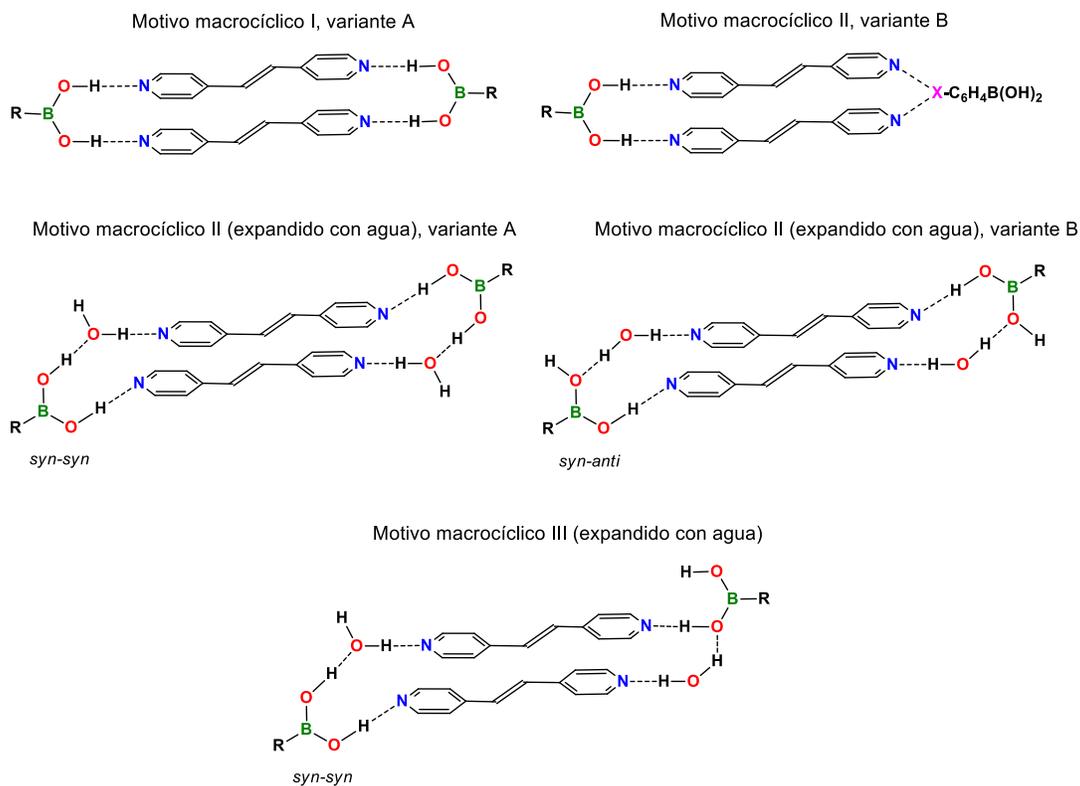
**Figura 70.** Seguimiento por  $^1\text{H}$  RMN (en  $\text{DMSO}-d_6$ ) de la transformación de **bpe** a **4,4'tpcb** en estado sólido por irradiación con luz UV (365 nm), utilizando una cantidad molar del 27% de **4-cpba**. Los espectros fueron adquiridos en periodos de tiempos de 0, 20, 40, 60, 80, 100 y 120 h.

## 12 DISCUSIÓN

Resumiendo la información estructural encontrada en esta tesis y la literatura sobre los cocrisales de 4,4' bupiridina **bpe** y **bpct** con ácido fenilborónico y sus derivados funcionalizados de composición *para*-X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-B(OH)<sub>2</sub>, donde X = Hal, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OMe, COOH, C(O)Me, C(O)NH<sub>2</sub> y B(OH)<sub>2</sub><sup>88,78,79,7,89</sup> se puede concluir que los heterosintones basados en enlaces de hidrógeno (B)O–H...N<sub>pir</sub> son dominantes y están presentes en todas las estructuras cristalinas de las que se ha informado hasta ahora, incluido este estudio (**Tabla 2**). Además, en la gran mayoría de los cristales moleculares (71%) enumerados en la **Tabla 2**, los enlaces de hidrógeno (B)O–H...N<sub>pir</sub> dan lugar a los motivos macrocíclicos tetraméricos con enlaces de hidrógeno I, II y III esbozados en la **Figura 71**, que en el 64% de los casos están expandidos con agua. Curiosamente, se observan dos variantes para los conjuntos macrocíclicos I y II. En la variante A, la disposición macrocíclica es simétrica y ambos anillos piridilo de cada entidad bupiridina interactúan con un grupo hidroxilo (B)OH (véanse, por ejemplo, los compuestos [(**4-cpba**)<sub>2</sub>(**bpe**)<sub>3</sub>] en la **Figura 37** y [(**4-apba**)<sub>2</sub>(**bpe**)<sub>3</sub>] en la **Figura 38**). En la variante B, los grupos piridilo de cada bupiridina interactúan con dos grupos funcionales diferentes, uno de los cuales es el grupo hidroxilo (B)OH y el otro es el grupo sustituyente adicional del ácido borónico (véanse, por ejemplo, los compuestos [(**4-apba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] y [(**4-acpba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>],).

Dentro de los macrociclos con enlace de hidrógeno, las unidades de bupiridina están alineadas cara a cara y presentan contactos  $\pi \cdots \pi$  cercanos, que en el caso de las bupiridinas funcionalizadas con eteno (p. ej., **bpe**) cumplen los requisitos topológicos para una reacción de fotodimerización [2+2].

Por otro lado, los sustituyentes unidos al ácido borónico cumplen una función importante para extender la organización supramolecular de los componentes moleculares más allá del ensamblaje macrocíclico en 1D y 2D. Los exámenes estructurales evidencian dos vías esenciales para el crecimiento en 1D.



**Figura 71.** Los enlaces de hidrógeno (B)O-H...N<sub>pir</sub> en cocristales moleculares de ácidos borónicos y **bpe** dan lugar a motivos macrocíclicos tetraméricos basados en enlaces de hidrógeno I, II y III en las variantes A y B, que se expanden frecuentemente con agua. Nota: Para el motivo II, sólo se ilustra la variante A.

La primera opción consiste en la alineación directa de los motivos macrocíclicos dentro de la cadena 1D. La segunda opción implica unidades de bipyridina adicionales que interconectan los macrociclos mediante la formación de enlaces de hidrógeno o halógeno con los sustituyentes unidos al ácido borónico, por ejemplo del tipo C(O)O-H...N<sub>pir</sub> o Hal...N<sub>pir</sub>. En función de las propiedades de enlace del sustituyente en el ácido borónico, los filamentos 1D resultantes de estas opciones de conectividad se ordenan aún más en dos dimensiones mediante interacciones tipo  $\pi$ , interacciones de enlace de hidrógeno o una combinación de ambos tipos. En la mayoría de los cocristales con bipyridinas, las interacciones  $\pi$  en la disposición 2D son dominantes y en la mayoría de las estructuras se observa una disposición cara a cara de las moléculas adyacentes de bipyridina y/o ácido borónico.

Los motivos macrocíclicos con enlaces de hidrógeno mostrados en la **Figura 36** posicionan moléculas **bpe** adyacentes en la geometría requerida para la fotodimerización [2+2]. Además, pueden encontrarse moléculas **bpe** desplazadas cara a cara con distancias olefina-olefina inferiores a 4.2 Å también dentro de las matrices 2D formadas entre las hebras 1D. Mostrando que no sólo los cocristales con ácidos borónicos sino también con ésteres borónicos hemialquilados son candidatos potenciales para la generación de materiales fotorreactivos. En la presente contribución y en la publicación de M.G. Vasquez-Rios<sup>8</sup> se presentaron pruebas que apoyan esta propuesta mediante experimentos de fotorreacción en monocristales y muestras de polvo microcristalino. Curiosamente, en algunos casos como [(**1,4-bdba**)(**bpe**)], donde **1,4-bdba** = ácido 1,4-benzendiborónico,<sup>8</sup> y el compuesto [(**4-cpba**)<sub>2</sub>(**bpe**)<sub>3</sub>], el proceso de fotodimerización tiene lugar en forma de transformación cristal a cristal SCSC. En una transformación SCSC, el cristal al ser sometido a la radiación UV no sufre fracturas y se conserva su morfología y aspecto cristalino.

El método de la molienda mecánica de los componentes moleculares que constituyen un cocrystal es actualmente un método alternativo sostenible bien reconocido para la preparación de materiales orgánicos.<sup>73</sup> Es un proceso de reacción es generalmente rápido y se realiza en ausencia o presencia de una pequeña cantidad de disolvente (molienda asistida por líquido). Las propuestas mecanicistas sugieren que la formación de cocristales se produce en las regiones de contacto de las partículas sólidas implicadas en la reacción y la presencia de disolvente facilita la ruptura y formación de nuevas interacciones intermoleculares. El proceso de molienda continua altera las regiones de contacto de las partículas en el recipiente del molino, logrando así la transformación completa de los reactivos de partida en el producto final. En vista de estas ventajas, para los cocristales establecidos en la presente contribución se llevaron a cabo experimentos de molienda asistida por líquido, demostrando que las fases [(**4-cpba**)<sub>2</sub>(**bpe**)<sub>3</sub>], [(**4-acpba**)<sub>2</sub>(**bpe**)], [(**4-acpba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] y [(**4-npbhme**)<sub>2</sub>(**bpe**)], pueden obtenerse en forma pura por este método. Nuestros intentos de obtener el cocrystal [(**4-**

**apba**)<sub>2</sub>(**bpe**)<sub>3</sub>] en forma pura no tuvieron éxito y sólo se pudo conseguir la mezcla del producto con la fase [(**4-apba**)(**bpe**)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>].

El experimento de catálisis apoya la iniciativa de llevar a cabo fotorreacciones [2+2] de **bpe** utilizando una mezcla en fase sólida con una cantidad no estequiométrica del coformador, en nuestro caso, el ácido 4-carboxifenil borónico (**4-cpba**). La premisa es que el coformador preorganiza parte de las unidades de **bpe** en la geometría requerida para la reacción de dimerización. Por lo que sabemos, hasta ahora sólo existen dos estudios previos en esta dirección. En estas contribuciones, se utilizaron el 4,6-diclororesorcinol <sup>87</sup> y dos ácidos borónicos, el ácido 4-metoxifenilborónico y el ácido 4-acetilfenilborónico,<sup>54</sup> para preorganizar el **bpe** para la fotodimerización [2+2]. Para proporcionar más pruebas de esta opción de formación de **tpcb**, se llevó a cabo el experimento de fotorreacción no estequiométrica para **4-cpba:bpe**, con 25% en peso (27% molar) de **4-cpba** en relación con **bpe**. Los resultados muestran que **4-cpba** facilita en estas condiciones la formación estereoselectiva del producto de reacción deseado con un rendimiento del 85% (véase la **Figura 70**).

**Tabla 2.** Resumen del análisis estructural de diferentes cocrisales derivados de bipyridina con ácido fenilborónico y sus derivados funcionalizados de composición *para*-X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-B(OH)<sub>2</sub>

Entrada	X	Bipyridina	H <sub>2</sub> O	Conformación B(OH) <sub>2</sub>	Tipo de Enlace de Hidrógeno	Interacción- $\pi$	Dimensión <sup>[a]</sup>	Topología para dimeriz. [2+2]	REFCODE en CSD
1	H	<b>bpy</b>	-	<i>syn-syn</i>	Motivo I, variante B (C–H...N <sub>pir</sub> )	Apilamiento- $\pi$ infinito	Columna 1D	-	ITIQIL
2	4-I	<b>bpy</b>	si	<i>syn-syn</i>	Motivo III	Apilamiento- $\pi$ infinito	Columna 1D	-	RORLUH
3	4-Br	<b>bpy</b>	si	<i>syn-syn</i>	Motivo III	Apilamiento- $\pi$ infinito	Columna 1D	-	RORNAP
4	4-Cl	<b>bpy</b>	si	<i>syn-syn</i>	Motivo III	Apilamiento- $\pi$ infinito	Columna 1D	-	RORMIW
5	4-CN	<b>bpy</b>	si	<i>syn-anti</i>	Motivo II, variante A (B)O–H...O <sub>agua</sub>	Contacto $\pi$ ... $\pi$ transanular	Fibras 1D	-	PELMOL
6	4-OH	<b>bpy</b>	-	<i>syn-syn</i> <i>syn-anti</i>	Motivo macrocíclico (diferente de I y II)	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	-	USAKEF
7	4-OMe	<b>bpy</b>	-	<i>syn-anti</i>	(B)O–H...N <sub>pir</sub> (B)O–H...O(B)	-	Fibras 1D	-	ITIQUX
8	3-NH <sub>2</sub>	<b>bpy</b>	-	<i>syn-syn</i>	(B)O–H...N <sub>pir</sub> N <sub>amina</sub> –H...N <sub>pir</sub> N <sub>amine</sub> –H...O(B)	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	-	MOYLOC
9	4-C(O)Me	<b>bpy</b>	si	<i>syn-syn</i>	Motivo II, variante B	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	-	MOYMAP
10	4-COOH	<b>bpy</b>	-	<i>syn-anti</i>	(B)O–H...N <sub>pir</sub> (C)O–H...N <sub>pir</sub> (B)O–H...O(C)	-	Capa 2D	-	PAXTIS
11	4-B(OH) <sub>2</sub>	<b>bpy</b>	-	<i>syn-syn</i>	Motivo I, variante A	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	-	MOYLES
12	4-B(OH) <sub>2</sub>	<b>bpy</b>	si	<i>syn-syn</i>	Motivo II, variante A O <sub>agua</sub> –H...O(B)	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	-	KUQYEB
13	3-B(OH) <sub>2</sub>	<b>bpy</b>	si	<i>syn-syn</i>	Motivo III	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	-	MOYLIW
14	4-B(OH) <sub>2</sub>	<b>bpet</b>	-	<i>anti-anti</i>	(B)O–H...N <sub>pir</sub>	Contacto $\pi$ ... $\pi$ débil	Fibras 1D	-	CEMPOD

15	3-B(OH) <sub>2</sub>	<b>bp<sub>pet</sub></b>	si	<i>syn-syn</i> <i>syn-anti</i>	Motivo macrocíclico (diferente de I y II)	Contacto $\pi \cdots \pi$ débil	Fibras dobles 1D	-	CEMNOB
16	H	<b>bp<sub>e</sub></b>	si	<i>syn-syn</i>	Motivo II, variante A O <sub>agua</sub> -H $\cdots$ O(B)	Apilamiento- $\pi$ infinito	Columna 1D	si	ITIQOR
17	4-I	<b>bp<sub>e</sub></b>	-	<i>syn-syn</i>	Motivo I, variante A N <sub>pir</sub> $\cdots$ I	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	si	RORMAO
18	4-Br	<b>bp<sub>e</sub></b>	si	<i>syn-anti</i>	Motivo II, variante A (B)O-H $\cdots$ O <sub>agua</sub>	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	si	RORNET
19	4-Cl	<b>bp<sub>e</sub></b>	si	<i>syn-anti</i>	Motivo II, variante A (B)O-H $\cdots$ O <sub>agua</sub>	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	si	RORMOC
20	4-CN	<b>bp<sub>e</sub></b>	si	<i>syn-anti</i>	Motivo II, variante A (B)O-H $\cdots$ O <sub>agua</sub>	Apilamiento- $\pi$ infinito	Fibra 1D	si	PELMUR
21	4-OH	<b>bp<sub>e</sub></b>	si	<i>syn-syn</i>	Motivo macrocíclico (diferente de I y II)	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	si	USAKUV
22	4-OH	<b>bp<sub>e</sub></b>	si	<i>syn-anti</i>	Motivo macrocíclico (diferente de I y II)	Contacto $\pi \cdots \pi$ transanular	Capa 2D	si	USALAC
23	4-OMe	<b>bp<sub>e</sub></b>	-	<i>syn-syn</i>	Motivo I, variante A	Contacto $\pi \cdots \pi$ transanular	discreto	si	ZIHXEW
24	4-NH <sub>2</sub>	<b>bp<sub>e</sub></b>	-	<i>syn-syn</i>	Motivo I, variante A N <sub>amina</sub> -H $\cdots$ N <sub>pir</sub>	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	si	Este trabajo
25	4-NH <sub>2</sub>	<b>bp<sub>e</sub></b>	si	<i>syn-anti</i>	Motivo II, variante B (B)O-H $\cdots$ O <sub>agua</sub> O <sub>agua</sub> -H $\cdots$ O(B)	Agregados- $\pi$ tetraméricos	Capa 2D	si	Este trabajo
26	4-C(O)Me	<b>bp<sub>e</sub></b>	-	<i>syn-syn</i>	Motivo I, variante A (C <sub>acetil</sub> -H $\cdots$ O <sub>acetil</sub> )	Contacto $\pi \cdots \pi$ transanular	Fibras 1D	si	ZIHXAS
27	4-COOH	<b>bp<sub>e</sub></b>	-	<i>syn-syn</i>	Motivo I, variante A (C)O-H $\cdots$ N <sub>pir</sub>	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	si	Este trabajo
28	4-C(O)NH <sub>2</sub>	<b>bp<sub>e</sub></b>	-	<i>syn-anti</i>	(B)O-H $\cdots$ N <sub>pir</sub> (B)O-H $\cdots$ O(B) N <sub>amida</sub> -H $\cdots$ O <sub>amida</sub>	-	Capa 2D	-	Este trabajo
29	4-C(O)NH <sub>2</sub>	<b>bp<sub>e</sub></b>	si	<i>syn-syn</i>	Motivo II, variante B N <sub>amida</sub> -H $\cdots$ O <sub>agua</sub> O <sub>agua</sub> -H $\cdots$ O(B)	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	si	Este trabajo
30	4-B(OH) <sub>2</sub>	<b>bp<sub>e</sub></b>	-	<i>syn-syn</i>	Motivo I, variante A	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	si	CEMNIV
31	3-B(OH) <sub>2</sub>	<b>bp<sub>e</sub></b>	si	<i>syn-syn</i>	Motivo III	Apilamiento- $\pi$ infinito	Capa 2D	si	CEMPAP

## 13 CONCLUSIONES

En este trabajo se han descrito las propiedades estructurales y de reactividad de cocristales diseñados y obtenidos utilizando ácidos fenilborónicos funcionalizados. Los ácidos fenilborónicos funcionalizados con grupos que forman sintones supramoleculares de enlaces de hidrógeno produjeron cocristales, en los que prevalecen múltiples heterosintones. Se obtuvieron varios sólidos fotoactivos derivados de ácidos borónicos y de un hemiester formado durante una transformación *in situ*, generando **4,4'tpcb** de forma estereoselectiva.

Los patrones de interacción no covalente encontrados en las estructuras de estado sólido de los ocho cristales moleculares multicomponente estudiados en esta tesis y en compuestos relacionados reportados previamente indican que el enlace de hidrógeno tipo (B)O-H $\cdots$ N<sub>pir</sub> es un heterosintón dominante en la organización supramolecular de ácidos borónicos con dipiridinas, indicando alta prioridad en la jerarquía de interacciones intermoleculares. Además, los grupos hidroxilo unidos a cada átomo de boro facilitan la generación de motivos macrocíclicos unidos por enlaces de hidrógeno, en los que dos bipyridinas están unidas a dos ácidos borónicos de forma paralela cara a cara desplazada con distancias centroide-centroide en un rango indicativo de un contacto  $\pi$ - $\pi$ . Este arreglo es el que favorece las fotorreacciones [2+2]. No obstante, los motivos macrocíclicos no siempre se observan y faltan por completo en los cocristales basados en ésteres hemimetílicos borónicos; sin embargo, en este caso los contactos se pueden establecer mediante un apilamiento- $\pi$  infinito [hme-bipiridina-hme] de los bloques de composición unidos por enlaces de hidrógeno.

## 14 PERSPECTIVAS

Las estructuras de capas 2D prevalecen en la mayoría de los cristales moleculares multicomponente formados con bipyridinas y no solo son interesantes desde la perspectiva de las reacciones de fotodimerización [2+2] sino también para la generación de materiales 2D en forma de películas. Considerando que las interacciones intermoleculares en las capas 2D descritas aquí son relativamente fuertes, se puede esperar que los marcos 2D admitan la generación de un amplio espectro de compuestos relacionados, por ejemplo, con bipyridinas que llevan grupos espaciadores más extendidos o funcionalizados como conectores entre los grupos piridilo, abriendo el panorama para la generación de diversos tipos de materiales funcionales.

Se espera que el heterosintón predominante  $(B)O-H \cdots N_{pir}$  y la conservación de la fotorreactividad constituyan la base de futuros trabajos dirigidos a formar cocrisales de ácido borónico con un mayor número de heterosintones. La interacción entre la formación de sintones y la fotorreactividad puede influir en el desarrollo de estrategias de ingeniería cristalina para formar sólidos cada vez más complejos.

## 15 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Mir, N. A.; Dubey, R.; Desiraju, G. R. Strategy and Methodology in the Synthesis of Multicomponent Molecular Solids: The Quest for Higher Cocrystals. *Acc Chem Res* **2019**, *52* (8), 2210–2220. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00211>.
- (2) Krische, M. J.; Lehn, J.-M. The Utilization of Persistent H-Bonding Motifs in the Self-Assembly of Supramolecular Architectures. **2000**, *96*, 3–29. [https://doi.org/10.1007/3-540-46591-x\\_1](https://doi.org/10.1007/3-540-46591-x_1).
- (3) Quentin, J.; MacGillivray, L. R. Halogen versus Hydrogen Bonding in Binary Cocrystals: Novel Conformation a Coformer with [2+2] Photoreactivity of Criss-Crossed C=C Bonds. *ChemPhysChem* **2020**, *21* (2), 154–163. <https://doi.org/10.1002/cphc.201900961>.
- (4) Shattock, T. R.; Arora, K. K.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J. Hierarchy of Supramolecular Synthons: Persistent Carboxylic Acid···pyridine Hydrogen Bonds in Cocrystals That Also Contain a Hydroxyl Moiety. *Cryst Growth Des* **2008**, *8* (12), 4533–4545. <https://doi.org/10.1021/cg800565a>.
- (5) Hernández-paredes, J.; Olvera-tapia, A. L.; Arenas-garcía, J. I.; Höpfl, H.; Morales-rojas, H.; Herrera-ruiz, D. On Molecular Complexes Derived from Amino Acids and Nicotinamides in Combination with Boronic Acids. *CrystEngComm* **2015**, *17*, 5166–5186. <https://doi.org/10.1039/c4ce01934b>.
- (6) Pedireddi, V. R.; SeethaLekshmi, N. Boronic Acids in the Design and Synthesis of Supramolecular Assemblies. *Tetrahedron Lett* **2004**, *45* (9), 1903–1906. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.01.005>.
- (7) Campillo-alvarado, G.; Brannan, A. D.; Swenson, D. C.; Macgillivray, L. R. Exploiting the Hydrogen-Bonding Capacity of Organoboronic Acids to Direct Covalent Bond Formation in the Solid State: Templatation and Catalysis of the [2 + 2] Photodimerization. *Org Lett* **2018**, *20* (17), 5490–5492. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02439>.
- (8) Guadalupe Vasquez-Ríos , M.; Campillo-Alvarado, G.; Swenson, D. C.; Höpfl, H.; MacGillivray, L. R. Structures and Reactivities of Cocrystals Involving Diboronic Acids and Bipyridines: In Situ Linker Reaction and 1D-to-2D Dimensionality Change via Crystal-to-Crystal Photodimerization. *Chemistry – A European Journal* **2022**, 24–25. <https://doi.org/10.1002/chem.202104604>.
- (9) Schmidt, G. M. J. Photodimerization in the Solid State. *Pure and Applied Chemistry* **1971**, *27* (4), 647–678.
- (10) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture)*; 1988; Vol. 27.

- (11) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, Third edit.; Steed, J. W., Atwood, J. L., Eds.; John Wiley & Sons Ltd: Hoboken, NJ, 2022.
- (12) Liu, Z.; Nalluri, S. K. M.; Fraser Stoddart, J. Surveying Macrocyclic Chemistry: From Flexible Crown Ethers to Rigid Cyclophanes. *Chem Soc Rev* **2017**, *46* (9), 2459–2478. <https://doi.org/10.1039/c7cs00185a>.
- (13) Taylor, C. M.; Kilah, N. L. Synthesis of [2+2] Schiff Base Macrocycles by a Solvent Templating Strategy and Halogen Bonding Directed Assembly. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* **2022**, *102* (5–6), 543–555. <https://doi.org/10.1007/s10847-022-01137-2>.
- (14) Berg, J. M. S. L., T. J., G. G. *Biochemistry*, 9e ed.; Freeman. W. H, Ed.; New York, 2019.
- (15) Wang, J.; Liu, K.; Xing, R.; Yan, X. Peptide Self-Assembly: Thermodynamics and Kinetics. *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry October 21, 2016, pp 5589–5604. <https://doi.org/10.1039/c6cs00176a>.
- (16) Nelson, D. L., C. M. M. Nucleótidos y Ácidos Nucleicos. In *Lehninger Principios de Bioquímica*; OMEGA, 2019; pp 285–287.
- (17) Hunter, C. A.; Spitaleri, A.; Tomas, S. Tailbiter: A New Amide Foldamer. *Chemical Communications* **2005**, No. 29, 3691–3693. <https://doi.org/10.1039/b506093a>.
- (18) Kramer, R.; Lehn, J.-M.; Marquis-Rigault, A. *Self-Recognition in Helicate Self-Assembly: Spontaneous Formation of Helical Metal Complexes from Mixtures of Ligands and Metal Ions (Programmed Supramolecular Systems/Polynuclear Metal Complexes/Instructed Mixture Paradigm)*; 1993; Vol. 90.
- (19) Paneerselvam, A. P.; Mishra, S. S.; Chand, D. K. Linear and Circular Helicates: A Brief Review. *Journal of Chemical Sciences*. Springer July 1, 2018. <https://doi.org/10.1007/s12039-018-1497-1>.
- (20) Swiegers, G. F.; Malefetse, T. J. Classification of Coordination Polygons and Polyhedra According to Their Mode of Self-Assembly. *Chem. Eur* **2001**, No. 7, 3637–3643.
- (21) Suzuki, K.; Tominaga, M.; Kawano, M.; Fujita, M. Self-Assembly of an M6L12 Coordination Cube. *Chemical Communications* **2009**, No. 13, 1638–1640. <https://doi.org/10.1039/b822311d>.
- (22) Mal, P.; Breiner, B.; Rissanen, K.; Nitschke, J. R. White Phosphorus Is Air-Stable within a Self-Assembled Tetrahedral Capsule. *Science (1979)* **2009**, *324* (5935), 1697–1699. <https://doi.org/10.1126/science.1175313>.

- (23) Yamashina, M.; Tanaka, Y.; Lavendomme, R.; Ronson, T. K.; Pittelkow, M.; Nitschke, J. R. An Antiaromatic-Walled Nanospace. *Nature* **2019**, *574* (7779), 511–515. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1661-x>.
- (24) Fujita, D.; Ueda, Y.; Sato, S.; Yokoyama, H.; Mizuno, N.; Kumasaka, T.; Fujita, M. Self-Assembly of M30L60 Icosidodecahedron. *Chem* **2016**, *1* (1), 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2016.06.007>.
- (25) Danny Fox, O.; Kent Dalley, N.; Harrison, R. G. Structure and Small Molecule Binding of a Tetranuclear Iron(II) Resorc[4]Arene-Based Cage Complex. *Inorg Chem* **1999**, *38* (25), 5860–5863. <https://doi.org/10.1021/ic990834m>.
- (26) Pasquale, S.; Sattin, S.; Escudero-Adán, E. C.; Martínez-Belmonte, M.; De Mendoza, J. Giant Regular Polyhedra from Calixarene Carboxylates and Uranyl. *Nat Commun* **2012**, *3*. <https://doi.org/10.1038/ncomms1793>.
- (27) O'Sullivan, M. C.; Sprafke, J. K.; Kondratuk, D. V.; Rinfray, C.; Claridge, T. D. W.; Saywell, A.; Blunt, M. O.; O'Shea, J. N.; Beton, P. H.; Malfois, M.; Anderson, H. L. Vernier Templating and Synthesis of a 12-Porphyrin Nano-Ring. *Nature* **2011**, *469* (7328), 72–75. <https://doi.org/10.1038/nature09683>.
- (28) Palmer, L. C.; Rebek, J. The Ins and Outs of Molecular Encapsulation. *Org Biomol Chem* **2004**, *2* (21), 3051–3059. <https://doi.org/10.1039/b412510j>.
- (29) Ajami, D.; Rebek, J. Longer Guests Drive the Reversible Assembly of Hyperextended Capsules. *Angewandte Chemie - International Edition* **2007**, *46* (48), 9283–9286. <https://doi.org/10.1002/anie.200702245>.
- (30) Beaudoin, D.; Rominger, F.; Mastalerz, M. Chirality-Assisted Synthesis of a Very Large Octameric Hydrogen-Bonded Capsule. *Angewandte Chemie* **2016**, *128* (50), 15828–15832. <https://doi.org/10.1002/ange.201609073>.
- (31) Macgillivray, L. R.; Diamente, P. R.; Reid, J. L.; Ripmeester, J. A. Encapsulation of Two Aromatics by a Carcerand-like Capsule of Nanometre-Scale Dimensions. *Chemical Communications* **2000**, *75* (5), 359–360. <https://doi.org/10.1039/a909339g>.
- (32) Corbellini, F.; Fiammengo, R.; Timmerman, P.; Crego-Calama, M.; Versluis, K.; Heck, A. J. R.; Luyten, I.; Reinhoudt, D. N. Guest Encapsulation and Self-Assembly of Molecular Capsules in Polar Solvents via Multiple Ionic Interactions. *J Am Chem Soc* **2002**, *124* (23), 6569–6575. <https://doi.org/10.1021/ja012058z>.
- (33) Mukherjee, A. Building upon Supramolecular Synthons: Some Aspects of Crystal Engineering. *Cryst Growth Des* **2015**, *15* (6), 3076–3085. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00242>.

- (34) Corpinot, M. K.; Bučar, D. K. A Practical Guide to the Design of Molecular Crystals. *Cryst Growth Des* **2019**, *19* (2), 1426–1453. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00972>.
- (35) Desiraju, G. R.; David, P.; Curtin, Y.; Lain, P.; Paul, C. *Supramolecular Synthons in Crystal Engineering-A New Organic Synthesis*.
- (36) Groom, C. R.; Allen, F. H. The Cambridge Structural Database in Retrospect and Prospect. *Angewandte Chemie - International Edition*. Wiley-VCH Verlag January 13, 2014, pp 662–671. <https://doi.org/10.1002/anie.201306438>.
- (37) Bolla, G.; Sarma, B.; Nangia, A. K. Crystal Engineering of Pharmaceutical Cocrystals in the Discovery and Development of Improved Drugs. *Chem Rev* **2022**, *122* (13), 11514–11603. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00987>.
- (38) Braga, D. Crystal Engineering: From Promise to Delivery. *Chemical Communications* **2023**, *59* (95), 14052–14062. <https://doi.org/10.1039/d3cc04313d>.
- (39) Etter, M. C.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *Hydrogen Bond Directed Cocrystallization and Molecular Recognition Properties of Diarylureas*; 1990; Vol. 112. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.
- (40) Desiraju, G. R. Crystal Engineering: A Holistic View. *Angewandte Chemie - International Edition*. 2007, pp 8342–8356. <https://doi.org/10.1002/anie.200700534>.
- (41) Mukherjee, A.; Desiraju, G. R. Halogen Bonds in Some Dihalogenated Phenols: Applications to Crystal Engineering. *IUCrJ* **2014**, *1*, 49–60. <https://doi.org/10.1107/S2052252513025657>.
- (42) Wöhler, F. Untersuchungen Über Das Chinon. *Annalen chem. Pharm.* **1844**, *51*, 145–163.
- (43) Corpinot, M. K.; Guo, R.; Tocher, D. A.; Buanz, A. B. M.; Gaisford, S.; Price, S. L.; Bučar, D. K. Are Oxygen and Sulfur Atoms Structurally Equivalent in Organic Crystals? *Cryst Growth Des* **2017**, *17* (2), 827–833. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b01669>.
- (44) Aakeröy, C. B.; Desper, J.; Urbina, J. F. Supramolecular Reagents: Versatile Tools for Non-Covalent Synthesis. *Chemical Communications* **2005**, No. 22, 2820–2822. <https://doi.org/10.1039/b503718b>.
- (45) Cheney, M. L.; Weyna, D. R.; Shan, N.; Hanna, M.; Wojtas, L.; Zaworotko, M. J. Coformer Selection in Pharmaceutical Cocrystal Development: A Case Study of a Meloxicam Aspirin Cocrystal That Exhibits Enhanced Solubility and

- Pharmacokinetics. *J Pharm Sci* **2011**, *100* (6), 2172–2181. <https://doi.org/10.1002/jps.22434>.
- (46) Campillo-Alvarado, G.; D'mello, K. P.; Swenson, D. C.; Santhana Mariappan, S. V.; Höpfl, H.; Morales-Rojas, H.; MacGillivray, L. R. Exploiting Boron Coordination: B←N Bond Supports a [2+2] Photodimerization in the Solid State and Generation of a Diboron Bis-Tweezer for Benzene/Thiophene Separation. *Angewandte Chemie - International Edition* **2019**, *58* (16), 5413–5416. <https://doi.org/10.1002/anie.201812174>.
- (47) Desiraju, G. R. Hydrogen Bridges in Crystal Engineering: Interactions without Borders. *Acc Chem Res* **2002**, *35* (7), 565–573. <https://doi.org/10.1021/ar010054t>.
- (48) Desiraju, G. R.; Shing Ho, P.; Kloo, L.; Legon, A. C.; Marquardt, R.; Metrangolo, P.; Politzer, P.; Resnati, G.; Rissanen, K. Definition of the Halogen Bond (IUPAC Recommendations 2013). *Pure and Applied Chemistry* **2013**, *85* (8), 1711–1713. <https://doi.org/10.1351/PAC-REC-12-05-10>.
- (49) Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P. Halogen Bonding: The  $\sigma$ -Hole: Proceedings of “Modeling Interactions in Biomolecules II”, Prague, September 5th-9th, 2005. *J Mol Model* **2007**, *13* (2), 291–296. <https://doi.org/10.1007/s00894-006-0130-2>.
- (50) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. The Nature of  $\pi$ - $\pi$  Interactions. *J Am Chem Soc* **1990**, *112* (14), 5525–5534. <https://doi.org/10.1021/ja00170a016>.
- (51) Yao, Z. F.; Wang, J. Y.; Pei, J. Control of  $\pi$ - $\pi$  Stacking via Crystal Engineering in Organic Conjugated Small Molecule Crystals. *Cryst Growth Des* **2018**, *18* (1), 7–15. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01385>.
- (52) Braga, D. Crystal Engineering: From Promise to Delivery. *Chemical Communications*. Royal Society of Chemistry November 2, 2023, pp 14052–14062. <https://doi.org/10.1039/d3cc04313d>.
- (53) Rathi, R.; Kaur, S.; Singh, I. A Review on Co-Crystals of Herbal Bioactives for Solubility Enhancement: Preparation Methods and Characterization Techniques. *Crystal Growth and Design*. American Chemical Society March 2, 2022, pp 2023–2042. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c01408>.
- (54) Campillo-Alvarado, G.; Brannan, A. D.; Swenson, D. C.; MacGillivray, L. R. Exploiting the Hydrogen-Bonding Capacity of Organoboronic Acids to Direct Covalent Bond Formation in the Solid State: Templatation and Catalysis of the [2 + 2] Photodimerization. *Org Lett* **2018**, *20* (17), 5490–5492. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02439>.
- (55) Madusanka, N.; Eddleston, M. D.; Arhangel'skis, M.; Jones, W. Polymorphs, Hydrates and Solvates of a Co-Crystal of Caffeine with Anthranilic Acid. *Acta*

- Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater* **2014**, *70* (1), 72–80.  
<https://doi.org/10.1107/S2052520613033167>.
- (56) Aitipamula, S.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H. Conformational Polymorphs of a Muscle Relaxant, Metaxalone. *Cryst Growth Des* **2011**, *11* (9), 4101–4109.  
<https://doi.org/10.1021/cg200678e>.
- (57) Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Chakraborty, S.; Ganguly, S.; Desiraju, G. R. Synthon Identification in Co-Crystals and Polymorphs with IR Spectroscopy. Primary Amides as a Case Study. *CrystEngComm* **2013**, *15* (23), 4640–4654.  
<https://doi.org/10.1039/c3ce40286j>.
- (58) Aakeröy, C. B.; Forbes, S.; Desper, J. Using Cocrystals to Systematically Modulate Aqueous Solubility and Melting Behavior of an Anticancer Drug. *J Am Chem Soc* **2009**, *131* (47), 17048–17049.  
<https://doi.org/10.1021/ja907674c>.
- (59) Lin, Y.; Yang, H.; Yang, C.; Wang, J. Preparation, Characterization, and Evaluation of Dipfluzine-Benzoic Acid Co-Crystals with Improved Physicochemical Properties. *Pharm Res* **2014**, *31* (3), 566–578.  
<https://doi.org/10.1007/s11095-013-1181-6>.
- (60) Nerg, J.; Ruuskanen, V. Lumped-Parameter-Based Thermal Analysis of a Doubly Radial Forced-Air-Cooled Direct-Driven Permanent Magnet Wind Generator. *Math Comput Simul* **2013**, *90*, 218–229.  
<https://doi.org/10.1016/j.matcom.2012.08.009>.
- (61) McMurry, J. Orbitales y Química Orgánica: Reacciones Pericíclicas. In *Química orgánica*; Cengage Learning: Ciudad de México, 2017; pp 1013–1023.
- (62) John McMurry. Características de La Reacción de Diels-Alder. In *Química orgánica*; Cengage Learning: Ciudad de México, 2017; pp 431–435.
- (63) Akhtaruzzaman; Khan, S.; Dutta, B.; Kannan, T. S.; Kumar Kole, G.; Hedayetullah Mir, M. Cocrystals for Photochemical Solid-State Reactions: An Account on Crystal Engineering Perspective. *Coord Chem Rev* **2023**, *483*, 215095. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215095>.
- (64) Macgillivray, L. R. From Engineering Crystals to Engineering Molecules: Emergent Consequences of Controlling Reactivity in the Solid State Using Linear Templates. *CrystEngComm* **2002**, *4* (7), 37–41.  
<https://doi.org/10.1039/b200332e>.
- (65) Macgillivray, L. R.; Reid, J. L.; Ripmeester, J. A. Supramolecular Control of Reactivity in the Solid State Using Linear Molecular Templates. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *367* (21), 7817–7818.

- (66) Yu, J. G.; Gan, M. M.; Bai, S.; Han, Y. F. Photodriven Solid-State Multiple [2 + 2] Cycloaddition Strategies for the Construction of Polycyclobutane Derivatives. *CrystEngComm*. Royal Society of Chemistry 2019, pp 4673–4683. <https://doi.org/10.1039/c9ce00971j>.
- (67) Friščič, T.; MacGillivray, L. R. 'Template-Switching': A Supramolecular Strategy for the Quantitative, Gram-Scale Construction of a Molecular Target in the Solid State. *Chemical Communications* **2003**, 3 (11), 1306–1307. <https://doi.org/10.1039/b301726p>.
- (68) Gao, X.; Friščič, T.; MacGillivray, L. R. Supramolecular Construction of Molecular Ladders in the Solid State. *Angewandte Chemie - International Edition* **2003**, 43 (2), 232–236. <https://doi.org/10.1002/anie.200352713>.
- (69) Bhogala, B. R.; Captain, B.; Parthasarathy, A.; Ramamurthy, V. Thiourea as a Template for Photodimerization of Azastilbenes. *J Am Chem Soc* **2010**, 132 (38), 13434–13442. <https://doi.org/10.1021/ja105166d>.
- (70) Santra, R.; Biradha, K. Solid State Double [2 + 2] Photochemical Reactions in the Co-Crystal Forms of 1,5-Bis(4-Pyridyl)-1,4-Pentadiene-3-One: Establishing Mechanism Using Single Crystal X-Ray, UV and <sup>1</sup>H NMR. *CrystEngComm* **2011**, 13 (9), 3246–3257. <https://doi.org/10.1039/c0ce00612b>.
- (71) Mei, X.; Liu, S.; Wolf, C. Template-Controlled Face-to-Face Stacking of Olefinic and Aromatic Carboxylic Acids in the Solid State. *Org Lett* **2007**, 9 (14), 2729–2732. <https://doi.org/10.1021/ol071039c>.
- (72) Papaefstathiou, G. S.; Kipp, A. J.; Mac Gillivray, L. R. Exploiting Modularity in Template-Controlled Synthesis: A New Linear Template to Direct Reactivity within Discrete Hydrogen-Bonded Molecular Assemblies in the Solid State. *Chemical Communications* **2001**, 1 (23), 2462–2463. <https://doi.org/10.1039/b106584j>.
- (73) Campillo-Alvarado, G.; MacGillivray, L. R. Opportunities Using Boron to Direct Reactivity in the Organic Solid State. *Synlett* **2021**, 32 (7), 655–662. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707297>.
- (74) Rodríguez-Cuamatzi, P.; Luna-garcía, R.; Torres-huerta, A.; Bernal-Uruchurtu, M. I.; Barba, V.; Höpfl, H. On the Organizing Role of Water Molecules in the Assembly of Motifs & DESIGN 2009. *Cryst Growth Des* **2009**, 9 (3), 1575–1583.
- (75) Torres-Huerta, A.; Velásquez-Hernández, M. D. J.; Martínez-Otero, D.; Höpfl, H.; Jancik, V. Structural Induction via Solvent Variation in Assemblies of Triphenylboroxine and Piperazine - Potential Application as Self-Assembly

- Molecular Sponge. *Cryst Growth Des* **2017**, *17* (5), 2438–2452. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b01845>.
- (76) Varughese, S.; Sinha, S. B.; Desiraju, G. R. Phenylboronic Acids in Crystal Engineering: Utility of the Energetically Unfavorable Syn,Syn-Conformation in Co-Crystal Design. *Sci China Chem* **2011**, *54* (12), 1909–1919. <https://doi.org/10.1007/s11426-011-4412-x>.
- (77) Seethalekshmi, S.; Varughese, S.; Giri, L.; Pedireddi, V. R. Molecular Complexes of 4-Halophenylboronic Acids: A Systematic Exploration of Isostructurality and Structural Landscape. *Cryst Growth Des* **2014**, *14* (8), 4143–4154. <https://doi.org/10.1021/cg500750p>.
- (78) TalwelkarShimpi, M.; Öberg, S.; Giri, L.; Pedireddi, V. R. Some Hydrated Molecular Complexes of 4-Cyanophenylboronic Acid: Significance of Water in the Structure Stabilization by Theoretical Investigation. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 6247–6254. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00798>.
- (79) Talwelkar, M.; Pedireddi, V. R. -B(OH)<sub>2</sub> versus -OH in Supramolecular Synthesis: Molecular Complexes of 4-Hydroxyphenylboronic Acid with Aza-Donor Compounds. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51* (52), 6901–6905. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.126>.
- (80) Smith, M. K.; Northrop, B. H. Vibrational Properties of Boroxine Anhydride and Boronate Ester Materials: Model Systems for the Diagnostic Characterization of Covalent Organic Frameworks. *Chemistry of Materials* **2014**, *26* (12), 3781–3795. <https://doi.org/10.1021/cm5013679>.
- (81) Faniran, J. A.; Shurvell, H. F. *Infrared Spectra of Phenylboronic Acid (Normal and Deuterated) and Diphenyl Phenylboronate*; 1968; Vol. 46.
- (82) Cook, G. L.; CHURCH Vol, F. M.; L Cook, B. G.; Church, F. M. *In-Frared Determination of Organic Structures*; John Wi1ey +nd Sons, Inc, 1953; Vol. 12.
- (83) Campillo-Alvarado, G.; Staudt, C. A.; Bak, M.; Macgillivray, L. R. *Electronic Supplementary Information (ESI) Generation of Cocrystals of Tavaborole (AN2690): Opportunities for Boron-Containing APIs*; 2017.
- (84) Espinosa-Lara, J. C.; Guzman-Villanueva, D.; Arenas-García, J. I.; Herrera-Ruiz, D.; Rivera-Islas, J.; Román-Bravo, P.; Morales-Rojas, H.; Höpfl, H. Cocrystals of Active Pharmaceutical Ingredients - Praziquantel in Combination with Oxalic, Malonic, Succinic, Maleic, Fumaric, Glutaric, Adipic, and Pimelic Acids. *Cryst Growth Des* **2013**, *13* (1), 169–185. <https://doi.org/10.1021/cg301314w>.
- (85) Ji, Y.; Yang, X.; Ji, Z.; Zhu, L.; Ma, N.; Chen, D.; Jia, X.; Tang, J.; Cao, Y. DFT-Calculated IR Spectrum Amide I, II, and III Band Contributions of N-

Methylacetamide Fine Components. *ACS Omega* **2020**, *5* (15), 8572–8578.  
<https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04421>.

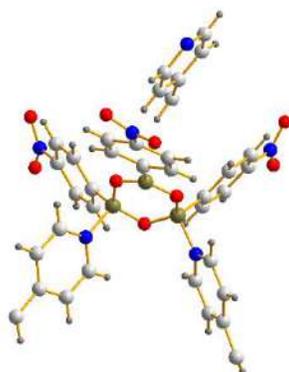
- (86) Kross, R. D.; Fassel, V. A. *Nitro Asym. Freq., Cm.*
- (87) Sokolov, A. N.; Bučar, D. K.; Baltrusaitis, J.; Gu, S. X.; MacGillivray, L. R. Supramolecular Catalysis in the Organic Solid State through Dry Grinding. *Angewandte Chemie - International Edition* **2010**, *49* (25), 4273–4277.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201000874>.
- (88) Shimpi, M. R.; Seethalekshmi, N.; Pedireddi, V. R. Supramolecular Architecture in Some 4-Halophenylboronic Acids. *Cryst Growth Des* **2007**, *7* (10), 1958–1963.
- (89) Vasquez-Ríos, M. G.; Campillo-Alvarado, G.; Swenson, D. C.; Höpfl, H.; MacGillivray, L. R. Chemistry A European J - 2022 - Guadalupe Vasquez-R Os - Structures and Reactivities of Cocrystals Involving Diboronic.Pdf. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28* (e202104604).

## 15 ANEXO

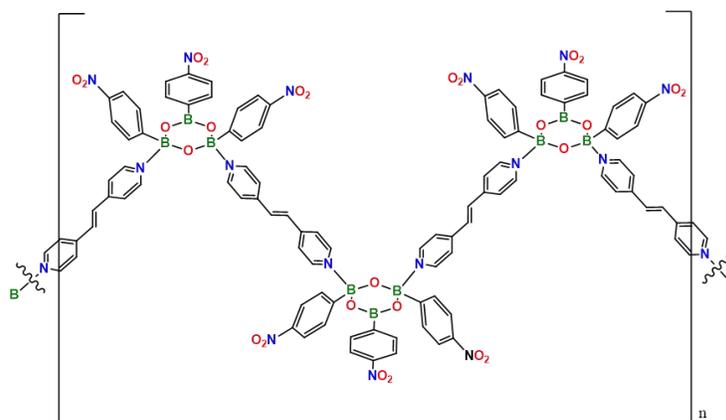
### 15.1 Preparación y caracterización de la Boroxina [(4-npborox)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>]

Para la obtención del compuesto [(4-npborox)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>]. Se disolvieron **4-npba** (0.010 g, 0.060 mmol) y **bpe** (0.011 g, 0.060 mmol) en 5 mL de acetona. La solución se sometió a reflujo con agitación durante 15 minutos. Después se dejó evaporar lentamente el disolvente. Después de 1 día, se formaron cristales incoloros que fueron adecuados para el análisis DRXMC.

Los componentes de [(4-npborox)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>] cristalizaron en el grupo espacial monoclinico P2<sub>1</sub>/n. La unidad asimétrica se conforma por una boroxina, dos mitades de **bpe** coordinados a dos átomos de la boroxina y media molécula de **bpe** libre, tal como se puede observar en la **Figura A1**. El análisis de difracción de rayos-X de monocristal permitió observar la formación de cadenas poliméricas en 1D, ensambladas a través de enlaces de coordinación N→B con una estequiometría 1:1 de boroxina/**bpe**, tal como se observa en la **Figura A2**.

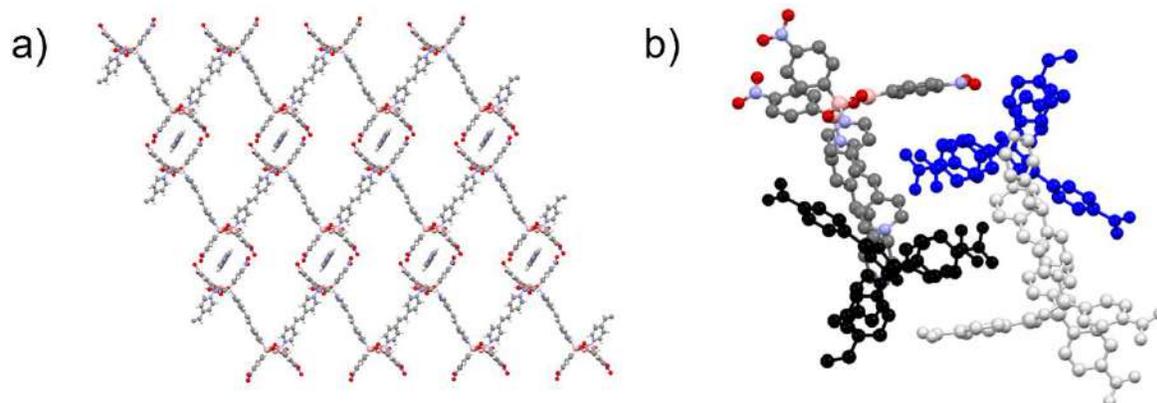


**Figura A1.** Unidad asimétrica de la [(4-npborox)<sub>2</sub>(bpe)<sub>3</sub>].



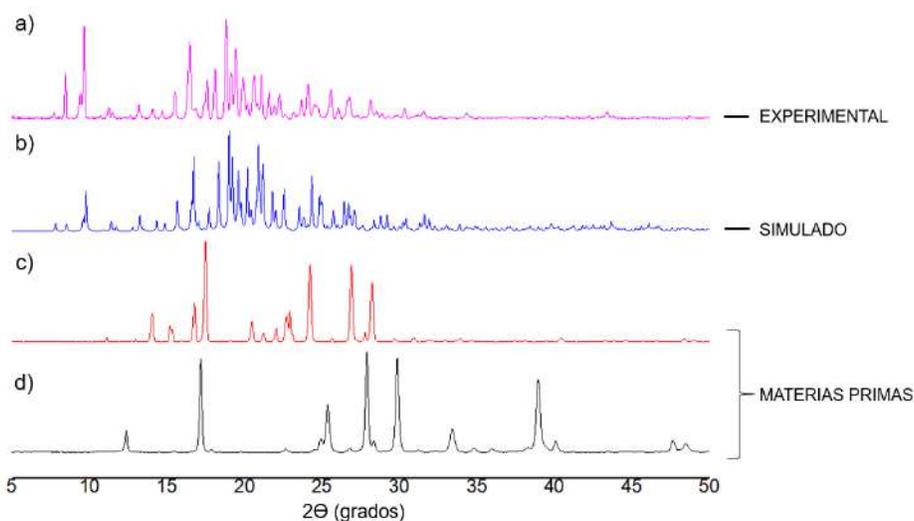
**Figura A2.** Crecimiento en 1D a través de enlaces de coordinación N→B.

Dentro de la red cristalina se pueden observar unidades de **bpe** que no forman enlaces de coordinación  $N \rightarrow B$  con las boroxinas (**Figura A3a**), ya que están rodeadas por cuatro unidades de **4-npborox**, que forman un tipo de cápsula macrocíclica basada en enlaces de hidrógeno  $C-H \cdots O$ , tal como se puede observar en la **Figura A3b**.



**Figura A3.** Fragmentos de la estructura cristalina de  $[(4\text{-npborox})_2(\text{bpe})_3]$ . a) Extensión en 2D que muestra la ubicación de las moléculas de **bpe** libres en la red cristalina y b) ensamble conformado por cuatro boroxinas unidas por enlaces de hidrógeno que encapsula a un **bpe** (cada boroxina se ilustra con un color diferente).

La **Figura A4** muestra los patrones de DRXP experimental y simulado de  $[(4\text{-npborox})_2(\text{bpe})_3]$  en comparación con el patrón de DRXP de las materias primas. El patrón de DRXP experimental se obtuvo a partir del sólido cristalino generado por el método de evaporación lenta de una solución de los componentes en metanol.



**Figura A4.** Comparación del patrón de DRXP simulado del compuesto  $[(4\text{-npborox})_2(\text{bpe})_3]$  con el patrón experimental y el de las materias primas. (a) Cristales por evaporación lenta (acetona), (b) patrón simulado, (c) **bpe** y (d) **4-npba**.

## 15.2 Espectros de infrarrojo de las materias primas

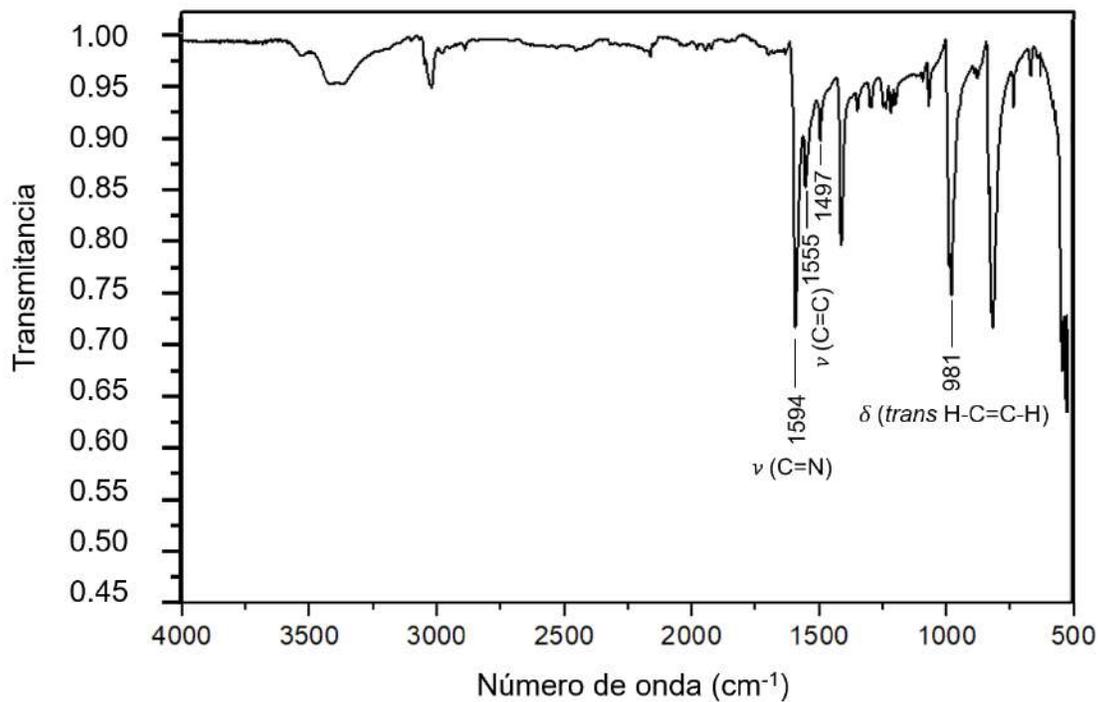


Figura A5. Espectro de infrarrojo de bpe.

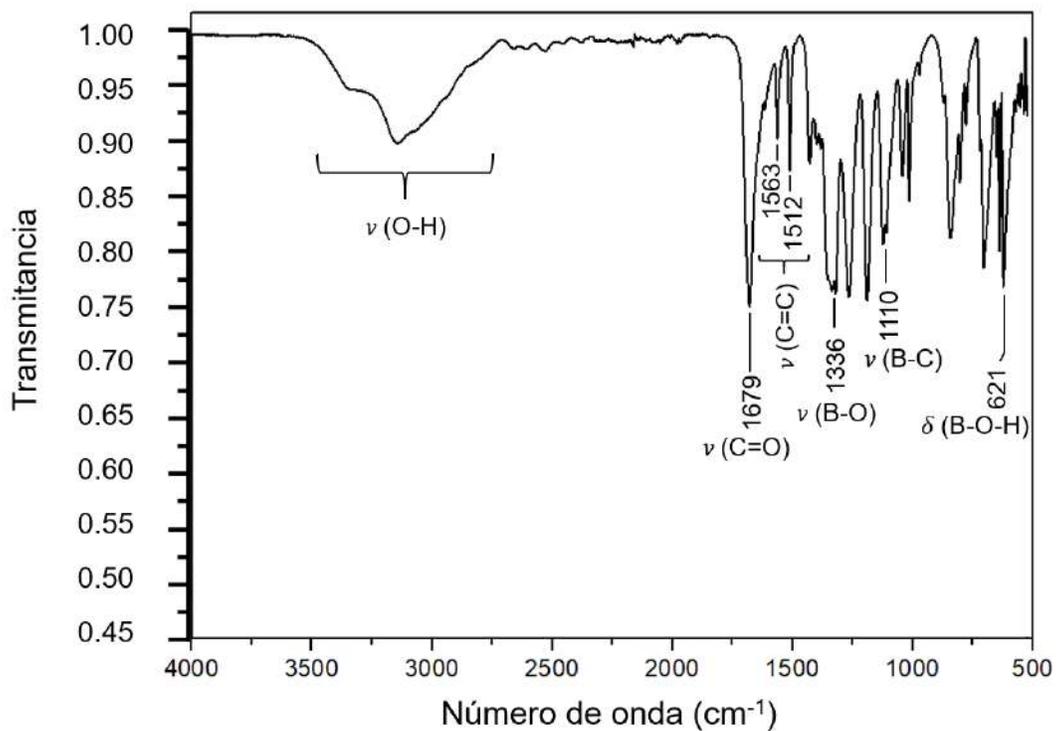


Figura A6. Espectro de infrarrojo de 4-cpba.

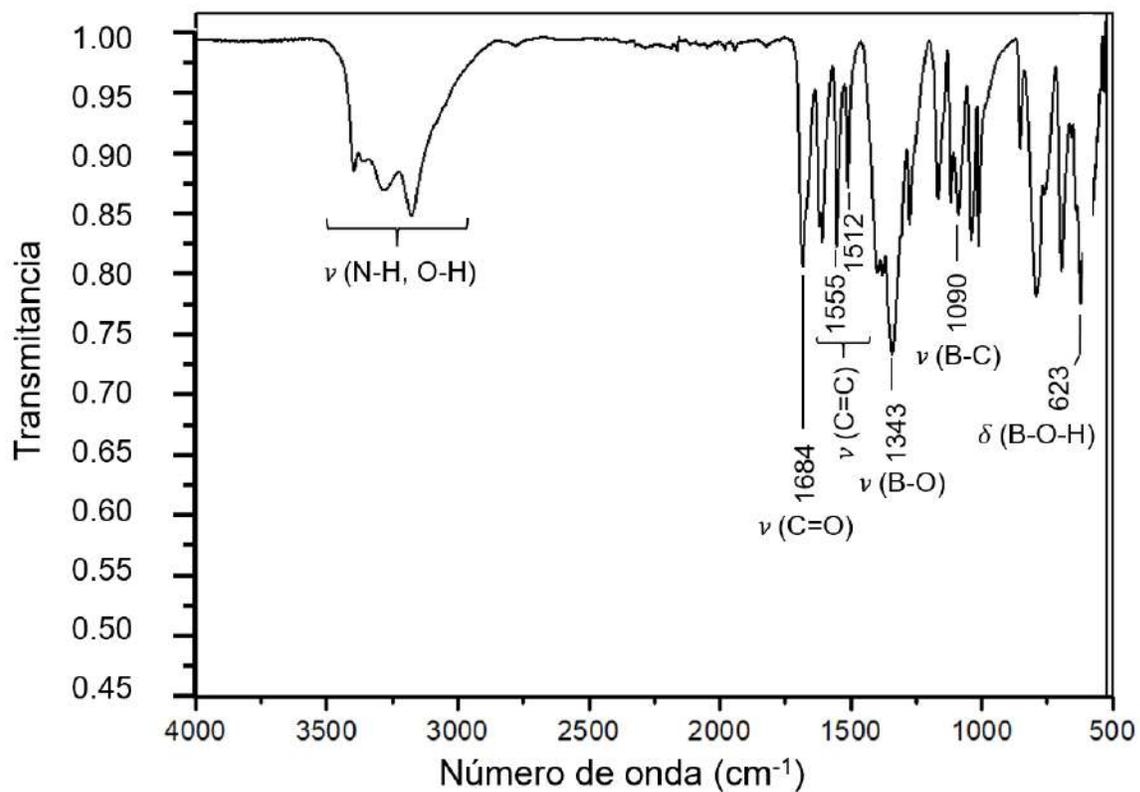


Figura A7. Espectro de infrarrojo de 4-acpba.

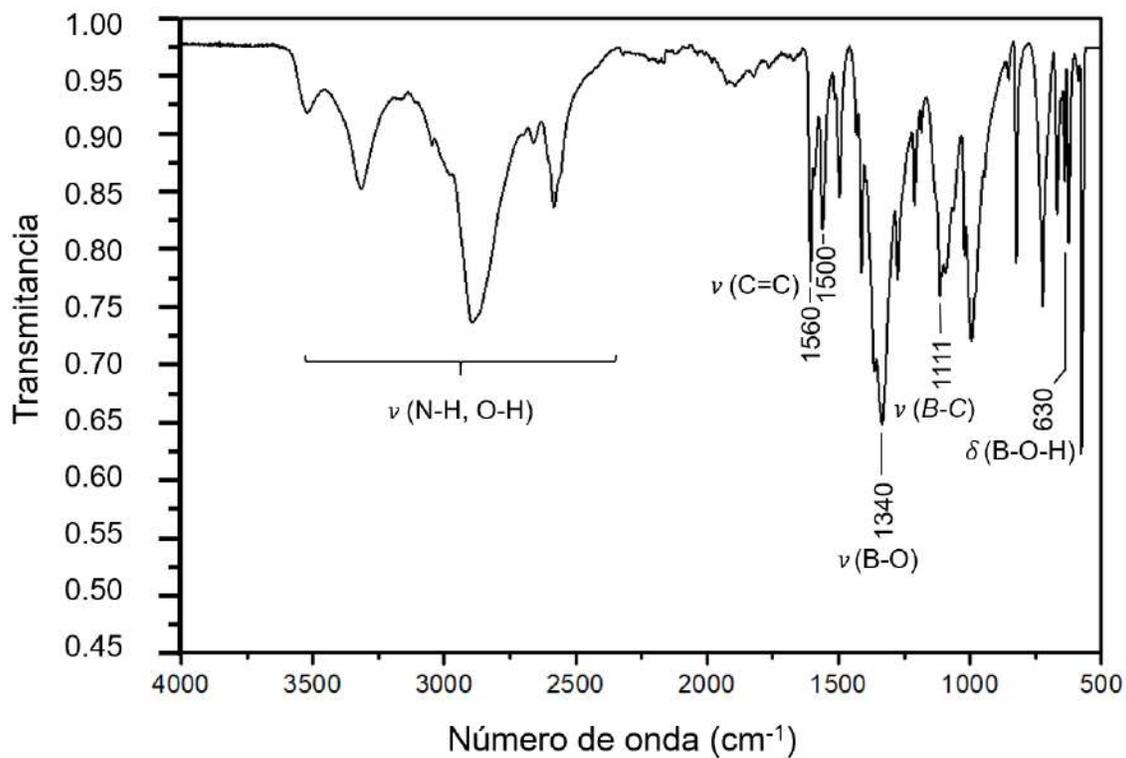


Figura A8. Espectro de infrarrojo de 4-apba·HCl.

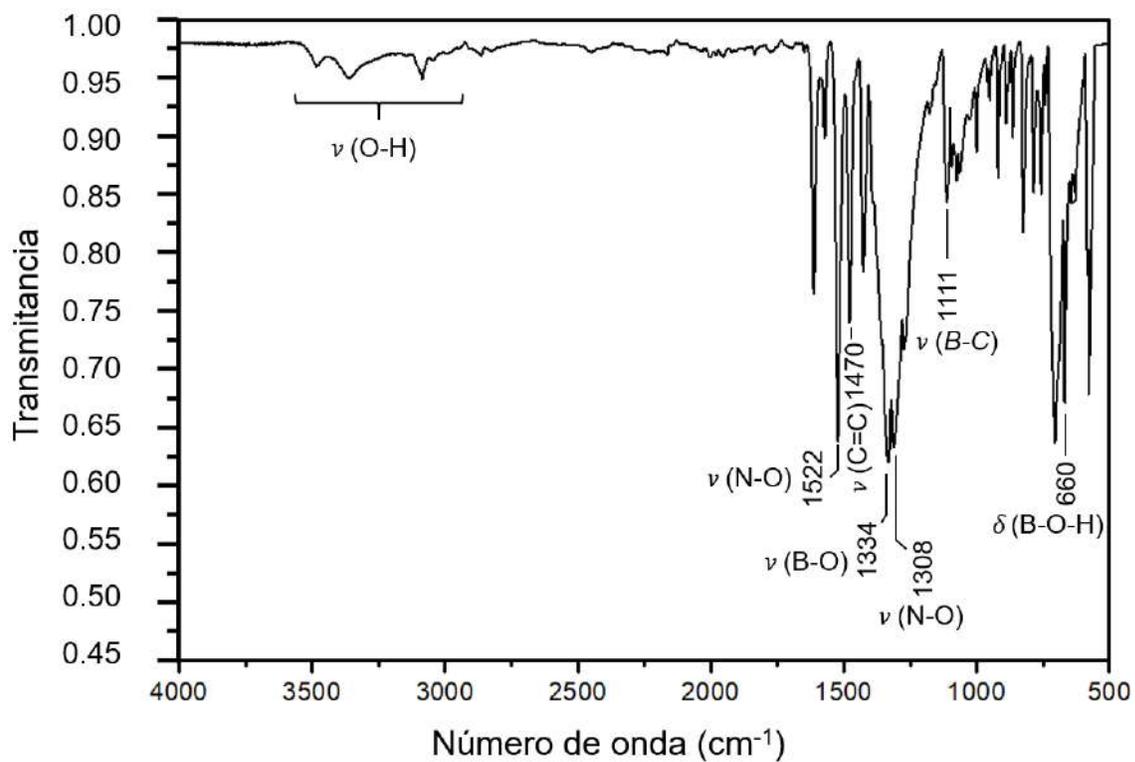
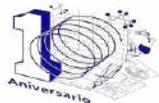


Figura A9. Espectro de infrarrojo de 4-npba.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



Instituto de  
Investigación en  
Ciencias  
Básicas y  
Aplicadas



## INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

POSGRADO EN CIENCIAS

Cuernavaca, Mor., a 31 de Mayo de 2024

**DRA. LINA ANDREA RIVILLAS ACEVEDO**  
**COORDINADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS**

**PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la tesis titulada CRISTALES MOLECULARES DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS Y TRANS-1,2-BIS(4-PIRIDIL)ETENO: INFLUENCIA DE GRUPOS FUNCIONALES EN LA ORGANIZACIÓN TRIDIMENSIONAL Y FOTORREACTIVIDAD, que presenta el L.D.M.N.Q. Marcos Barba Hernández (10055015) para obtener el título de Maestro en Ciencias.

Dirección de tesis: Dr. Herbert Höpfl Bachner

Unidad Académica: Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA)

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dra. Elia Marcela López Cardoso CIQ-UAEM	APROBADO	
Dra. Carolina Godoy Alcántar CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. José Norberto Farfán García Fac, Química-UNAM	APROBADO	
Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde Depto. De Cs. Básicas UNAM	APROBADO	
Dr. José Raymundo Hugo Tlahuext Romero CIQ-UAEM	APROBADO	





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**JOSE RAYMUNDO HUGO TLAHUEXT ROMERO | Fecha:2024-05-31 13:20:04 | FIRMANTE**

Or34EVATkvhASmnpM+Nwa8lyRfpQmgoe4CryDEK2agjeAM4+6tSkdyCfkkgauESzPIVb/hB0QJVgKpqnY4FE0V6g4iQ6teFMOKiY7QoA3blwY1x9skrlJmn8M4vsOzjoshTLP3eiesHA3t+7Ehq0mfunRXxdH4NoNBZ3Le0QvCWwX9pk9PyrarxjKkCQlidHOu2enUNZbH9Gq4JediZYyrtB2llyks8X8Xib+ZP25isfiriyQtWSeLgr9W03JcpneCDLt2kicGbZmHx4dUhYyoJVo1iWIP5vzRnk6T0pkrbyMKc/Nd1flqyxvnSjjJ8lyXR6bNo2C+wnR+Ga6W+nQ==

**JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA | Fecha:2024-05-31 23:05:40 | FIRMANTE**

bQ5vhLhPggq8Yr1RbftnbwqL5uuEGDcSdBuf+LTupmLQRo7Lv/JOoRp/JdDXTDV3IG0ofIN1BskY5CXanvrNBCm/B4v+jVbtXnRP1tN+e/x8RtF3StfYEFZTT6I490LeoXcwFVDtvXiTnv6u+KdwwmdqQrEjjxlAOaiPiGur3JoPHxp8ItAVEbx8he2a3mRNiRKBZIs20yl+NAF232pnBlhqtfnBnPKtCl+mPOXZhd6+fbR5rjGYeC6OmOlo78Zb43A0nJ3gliLRErQH0yXY8q6jXcl5UcVTavehLgbqlDr/6ABJoMnldDrgXArRhBbv6qwKV0PCcT88FnV012zSQ==

**ELIA MARCELA LOPEZ CARDOSO | Fecha:2024-06-01 08:28:51 | FIRMANTE**

xNR/+u7UgQx8BDUvZO4/DHSWTidhYCEILoeUAHDw+FelyqyzPjeZAnG1wTHn2KgKNr7RYfxN+wFqX0glqwRnADDTKx0ugxH/IxjCyX646wG5/K7ENIoN8IG9Yjdl4Jb9iilDpq7L1YO+dy1ACDvSxNTbJzudboxS9yHkUP0U72MJujsej01aQyUbx0wgUPyAwROhIGLO8z6DYt+5Kuzwm9Zj8r4tS+EdvaR+WlaUlq1DfLUOZZIFBM1OxqSO61yRkCANtrABzgRezQZIoS8mpFKWLIUDzOuPsk5S6ywV85JPOv9sCW/WD4DYtFmcJH4FOFCCDm1Ht4NT0JcSoZMSuJQ==

**HIRAM ISAAC BELTRÁN CONDE | Fecha:2024-06-04 05:59:24 | FIRMANTE**

D0LnZk4suL/LKDQdrfYPSb1Tbe3wvofN79CXZFyEModwL2nPvIkz2IBPP/EAG+4gKqZKq1wBmD4i4T+anjF15JsTDqY9xrDTekKMpeuWEriD1P43w1MdQcSqiskl8D9QCtTRiwbNh08Y1N6YRKA+BTVOmiThFElaQcsnYTSdIC8pHZCwSK8p3Z1pFoWudGYWzHxsYjg8nt269tRqinopIVAYMbG//2LNx4Hj1Bgs/y17JORn5okksiF73RYFQeDLAQm9DIVWxm1cjAzguUftdzEP96SFpx2DNmRcLpf8QZdzTH9Qz4uAc8+Zca0VLNOpH15TghxDQAGAiWkaChQ==

**CAROLINA GODOY ALCANTAR | Fecha:2024-06-17 10:22:24 | FIRMANTE**

0A76PZ2VmEDRUVVw7v27As2tl7/9cf66BYJhWEeVgdu/oPuJqjWV/BDF6ev7heBwF9p9t0ifelAdE0yQQn6lIn/4Sti0qw1KyYBXAMICyF6OtBW0jWSxqOC3R1pIXKEc0ou2NZlyZJGV83gnmbpFIFpHaHntDQEGYIBusfcUZf2WfUehQRckMd5ssg58yO+4lii/Khn2BrU+RI5xTwXhwp5BgMFbtpTOzdnrXjM5EXC+GLy7mE2WZJ+ptq7A3CT9la9DG35DR/B/dX+EeoSnbXlxVjP2hlt9lxXikUM0UuDuDg7IrXrGIy6t8nRmg/kh+F2lGj9dA3aczAirIKXvq/WVnQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



**B06MHEGtb**

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/sMH4yL8mjNMzU5URyOOI2elk6TanWhxd>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029